



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Paulo Jorge Duarte Fernandes

**DESENVOLVIMENTO DE DISPOSITIVO MÉDICO DE
ULTRASSONS PARA DETECÇÃO E CLASSIFICAÇÃO DE
CATARATAS EM HUMANOS**

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, especialidade em Instrumentação Biomédica, orientada pelos Professores Doutores Marco Alexandre Cravo Gomes e Fernando Manuel dos Santos Perdigão e apresentada no Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores da Universidade de Coimbra

setembro de 2019



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA

Paulo Jorge Duarte Fernandes

Desenvolvimento de dispositivo médico de ultrassons para deteção e classificação de cataratas em humanos

Tese submetida na
Universidade de Coimbra para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores:
Doutor Marco Alexandre Cravo Gomes
Doutor Fernando Manuel dos Santos Perdigão

Coimbra, 2019

Este trabalho foi desenvolvido em colaboração com:

IT - Instituto de Telecomunicações



CCC - Centro Cirúrgico de Coimbra



Esta cópia da tese é fornecida na condição de que quem a consulta reconhece que os direitos de autor são pertença do autor da tese e que nenhuma citação ou informação obtida a partir dela pode ser publicada sem a referência apropriada.

This copy of the thesis has been supplied on condition that anyone who consults it is understood to recognize that its copyright rests with its author and that no quotation from the thesis and no information derived from it may be published without proper acknowledgement.

Agradecimentos

A jornada académica que percorri nos últimos cinco anos deu-me algumas das experiências mais enriquecedoras que tive do ponto de vista pessoal. A escrita desta dissertação representa o término deste percurso e merece o reconhecimento de todos aqueles que direta e indiretamente contribuíram para que fosse possível.

Em primeiro lugar quero agradecer ao Instituto de Telecomunicações por me ter proporcionado um local de trabalho e o acesso a todo o material que precisei para realizar esta dissertação.

Aos meus orientadores, o Professor Marco Gomes e o Professor Fernando Perdigão, pelo conhecimento partilhado, paciência e disponibilidade em me orientar ao longo deste último ano.

À investigadora Lorena Petrella, ao Professor Mário Santos e ao meu colega de laboratório Carlos Pinto por toda a ajuda disponibilizada nos diversos momentos em que precisei.

A todos os professores que me educaram ao longo dos anos.

Aos meus amigos, os que se têm mantido comigo e os que conheci em Coimbra e com quem certamente vou poder contar para o resto da vida. Ao João por me ter introduzido ao ginásio e pelo companheirismo que tornaram o percurso académico ainda mais especial.

À minha irmã por ser a minha melhor amiga e aos meus pais, que se esforçaram para o filho ter uma educação que eles não conseguiram e vêm agora o seu esforço recompensado.

Este trabalho foi financeiramente apoiado por FCT/MEC através de fundos nacionais e cofinanciado por POCI – COMPETE2020 e pelo acordo de parceria FEDER – PT2020 no âmbito do projeto POCI-01-0145-FEDER-028758 (CATA-RACTUS) e UID/EEA/50008/2019 (Instituto de Telecomunicações).

Paulo Fernandes



Resumo

A catarata é uma doença que se caracteriza pela opacificação do cristalino levando ao prejuízo da acuidade visual e em casos mais severos à cegueira. Está sobretudo associada ao envelhecimento, e com o aumento da esperança média de vida a nível mundial, conseguir uma resposta eficiente para o tratamento desta vai continuar a ser um problema crescente tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento.

Detetar e classificar a catarata nos diferentes estágios do seu desenvolvimento e estimar a energia que deve ser utilizada no procedimento de facoemulsificação, a técnica cirúrgica mais utilizada para a remoção desta (>99%), revelam-se como necessidades determinantes para a prevenção e redução de complicações de origem cirúrgica, permitindo reduzir os impactos sócio-económicos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Os ultrassons são uma técnica perfeitamente enraizada em imagiologia médica pelo seu simples uso, vantagens económicas (em relação a outras técnicas) e considerada segura. Desenvolver e avaliar a segurança de um dispositivo médico de ultrassons que venha a permitir através de métodos de *Machine Learning* a deteção e classificação automática da catarata bem como a energia de facoemulsificação necessária para a sua remoção, é o objetivo principal do trabalho desta dissertação que se encontra enquadrada no projeto de investigação a decorrer CATARACTUS (POCI-01-0145-FEDER-028758) cofinanciado pelo COMPETE 2020, Portugal 2020 e União Europeia, através do FEDER e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia.

O trabalho efetuado consistiu em desenvolver um novo dispositivo médico resultado da evolução do protótipo previamente construído *Eye Scan Ultrasound System* (ESUS). Foi selecionada uma nova placa de aquisição (xSCAN) que permitiu uma miniaturização do sistema ESUS. Para realizar a adaptação dos algoritmos desenvolvidos é necessário uma base de dados de pacientes com cataratas, o que exige a necessidade de realizar um estudo clínico regularizado. Isto levou à compilação de um dossier clínico onde está incluído um documento técnico sobre o dispositivo médico experimental (Brochura de Investigador). Como parte da documentação

técnica foi ainda realizada a calibração do dispositivo médico experimental segundo várias normas internacionais.

No final obteve-se um novo dispositivo médico experimental, com um dossier clínico compilado que foi submetido às autoridades competentes para a aprovação do ensaio clínico e que permita ao projeto em curso avançar para a próxima fase.

Palavras Chave: Brochura de Investigador, Calibração, Catarata, Dispositivo Médico Experimental, Processamento de Sinal, Ultrassom

Abstract

Cataract is a disease characterized by the opacification of the lens leading to impairment of visual acuity and in more severe cases to blindness. It is mainly associated with aging, and with the increase in average life expectancy worldwide, achieving an efficient response to its treatment will continue to be a growing problem in both developed and developing countries.

Detect and classify cataracts at different stages of development and estimate the energy that should be used in the phacoemulsification surgery, the most commonly used surgical technique for its removal (>99%), are determinant factors for prevention and reduction of complications of surgical origin, helping reduce the socioeconomic impacts and improving the quality of life of patients.

Ultrasounds are a technique perfectly rooted in medical imaging because of its simple use, economic advantages (compared to other techniques) and being considered safe. Develop and evaluate an ultrasound medical device that uses Machine Learning methods to automatically detect and classify the cataract and the phacoemulsification energy needed for its removal, is the main goal of the work in this dissertation, part of the ongoing research project CATARACTUS (POCI-01-0145-ERDF-028758) co-financed by COMPETE 2020, Portugal 2020 and the European Union, through the FEDER and the Função para Ciência e Tecnologia.

The work consists of preparing a new medical device as an evolution of the previously built Eye Scan Ultrasound System (ESUS) prototype. A new acquisition board (xSCAN) has been selected which allowed for a miniaturization of the ESUS system. In order to adapt the developed algorithms, a database of cataract patients is required, which implies the need to perform a regularized clinical trial. This led to the compilation of a clinical dossier which includes a technical document about the experimental medical device (Investigator Brochure). As part of the documentation a calibration of the experimental medical device was also performed according to international standards.

In the end, a new experimental medical device was obtained, with a compiled

clinical dossier submitted to the regulatory authorities for approval of the clinical trial so the current project can move to the next stage.

Keywords: Calibration, Cataract, Experimental Medical Device, Investigator Brochure, Signal Processing, Ultrasound

Índice

Lista de Figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Acrónimos	xvii
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	2
1.2 Organização da Dissertação	3
1.3 Contribuições	3
2 Conceitos Base	5
2.1 Ultrassons	5
2.1.1 Conceitos Básicos	5
2.1.2 Modos de Visualização	9
2.1.3 Feixe de ultrassons e resolução espacial	11
2.1.4 Riscos do uso de ultrassons	13
2.2 Catarata	14
2.2.1 Cristalino e etiologia da catarata	14
2.2.2 Gestão clínica da catarata	15
2.2.3 Facoemulsificação	16
2.2.4 Tratamento farmacológico da catarata	18
2.3 Caracterização da catarata com ultrassons	18
2.3.1 Catarata e parâmetros estatísticos	18
3 Dispositivo Médico Experimental	21
3.1 Eye Scan Ultrassound System (ESUS)	21
3.2 Evolução do sistema ESUS	22
3.3 Escolha do sistema de aquisição	24
3.4 Investigação Clínica	30
4 Calibração do Dispositivo Médico Experimental	37
4.1 Limites acústicos toleráveis	37
4.2 Métodos para a obtenção dos parâmetros	38
4.2.1 Hidrofone	38
4.2.2 Parâmetros de calibração	43

4.2.3	Sistema e procedimento de medição	46
4.3	Escolha do pulso de excitação	47
4.4	Resultados da calibração	52
4.5	Mapeamento do campo acústico	54
5	Conclusão	61
	Bibliografia	63
A	Sensibilidade do hidrofone	71
B	Brochura de Investigador	73

Lista de Figuras

2.1	Componentes principais de um transdutor de ultrassons.	6
2.2	Mecanismos de propagação durante a transmissão de ultrassons pelo meio. A-Transversal; B-Longitudinal e respectiva variação da pressão local.	7
2.3	Esquema do funcionamento dos fenómenos de reflexão e refração de ultrassons.	9
2.4	Representação dos modos A-scan, B-scan e M-scan. Aadtado de J. T. Bushberg 2001.	10
2.5	Representação do ângulo de Doppler. Aadtado de J. T. Bushberg 2001.	11
2.6	Num transdutor não focalizado (A) a dimensão do campo próximo e o ângulo de divergência do campo afastado obedecem às equações (2.6) e (2.7), enquanto em transdutores focalizados (B), o comprimento do campo próximo depende da construção utilizada pelo fabricante e deve ser indicado pelo mesmo. O comportamento da frente de onda característico para o campo próximo e afastado pode ser verificado pela pressão acústica local a uma determinada distância da superfície do transdutor. Aadtado de J. T. Bushberg 2001.	13
2.7	Gráfico de Snell, uma das técnicas mais conhecidas para avaliar a acuidade visual da visão ao longe. O indivíduo é colocado a uma distância de 6m e a deficiência visual é avaliada pela última linha que consegue distinguir.	15
2.8	Representação dos três tipos mais comuns de catarata. Adaptado de Caixinha, 2017.	16
2.9	Resumo da cirurgia de remoção da catarata por facoemulsificação. . .	17
3.1	Sistema ESUS	22
3.2	Sistema US-Key.	23
3.3	Sistema xSCAN.	23
3.4	Comparação do diagrama de blocos entre o sistema ESUS e o novo dispositivo médico experimental, o ESUSv2.0.	24
3.5	Interface gráfica do xSCAN desenvolvida pelo fabricante.	26
3.6	Esquema do fluxo de informação que ocorre entre o xSCAN e o software.	29
3.7	Componentes principais do DME: sonda oftalmológica, xSCAN e Computador.	32
3.8	Classes de dispositivos médicos em função do risco que representam, .	33

3.9	Matriz de riscos utilizada para avaliar o grau do risco	35
3.10	Excerto da tabela que foi desenvolvida para a BI sobre a análise de riscos do DME.	35
4.1	Hidrofone de 0.5mm de diâmetro. Fonte: Precision Acoustics Ltd. . .	39
4.2	Interpolação da resposta do hidrofone até 60 MHz. A laranja estão os valores fornecidos pelo fabricante e o gráfico azul é o resultado obtido da interpolação.	40
4.3	Descrição do método utilizado para desconvolver os sinais de tensão para pressão.	41
4.4	Exemplo de um sinal de tensão adquirido com o hidrofone e o respec- tivo sinal de pressão acústica obtido pelo método da desconvolução. A: Sinal de tensão , $v(n)$, adquirido e B: sinal de pressão, $p(n)$	42
4.5	Sistema experimental utilizado para a calibração.	48
4.6	Exemplo da aplicação do método de média aritmética para obter f_a . .	50
4.7	Exemplo de um sinal adquirido com o hidrofone e deconvolvido para pressão acústica.	50
4.8	Representação do sinal que é visualizado com o osciloscópio virtual do sistema xSCAN. Através do tempo de chegada do primeiro eco (que corresponde à superfície do hidrofone) é possível estimar a distância. .	51
4.9	Exemplo de um sinal adquirido com o osciloscópio e representado usando o Matlab.	53
4.10	Exemplo da frequência acústica de um dos sinais obtidos.	53
4.11	Exemplo de um sinal de pressão acústica na zona de interesse obtido com o o método de deconvolução.	54
4.12	Exemplo do mapeamento de um feixe de ultrassons ao longo do plano vertical. Retirado de Yang et al., 2012.	56
4.13	Resultado do primeiro mapeamento para o foco da sonda.	57
4.14	Ruído electrostático passa a ser o <i>trigger</i> e desloca o sinal de interesse para o fundo da janela	58
4.15	Representação do valor de intensidade em função da distância ao centro do feixe na zona do foco. Pulso de excitação positivo de 20 ns.	59
4.16	Representação do valor de intensidade em função da distância ao centro do feixe na zona do cristalino. Pulso de excitação positivo de 20 ns.	59

Lista de Tabelas

2.1	Efeitos da catarata na acuidade visual	16
3.1	Componentes do DME	32
4.1	Normas utilizadas durante a calibração do Dispositivo Médico Experimental (DME)	37
4.2	Valores toleráveis para os dois tipos de submissão segundo a <i>Food and Drug Administration</i> (FDA).	38
4.3	Limites toleráveis considerados para o processo de calibração.	38
4.4	Algumas propriedades do hidrofone utilizado.	39
4.5	Síntese das variáveis que são necessárias para calcular os parâmetros de calibração	48
4.6	Resultados de uma ronda de aquisições da experiência para a escolha do pulso de excitação.	50
4.7	Configuração de excitação do pulso gerado pelo xSCAN que foi utilizado para a calibração.	52
4.8	Parâmetros de calibração obtidos para o pulso de 20 ns.	54
A.1	Sensibilidade do hidrofone fornecida pelo fabricante.	71

Acrónimos

- API** *Application Programming Interface*
- BI** Brochura de Investigador
- CEIC** Comissão de Ética para a Investigação Clínica
- CRI** Catarata Relacionada com a Idade
- DLL** *Dynamic Link Library*
- DME** Dispositivo Médico Experimental
- ESUS** *Eye Scan Ultrasound System*
- FDA** *Food and Drug Administration*
- IEC** *International Electrotechnical Commission*
- IM** Índice Mecânico
- Ispta** Intensidade média temporal do pico espacial
- Ispta_a** Intensidade média temporal do pico espacial atenuada
- IT** Índice Térmico
- JCGM** *Joint Committee for Guides in Metrology*
- PRF** *Pulse Repetition Frequency*
- PSPR** *Spatial-Peak Rms Acoustic Pressure*
- WHO** *World Health Organization*

Introdução

A catarata é uma doença que prejudica a acuidade visual por processos de opacificação que ocorrem no cristalino. A progressão da catarata agrava a severidade da deficiência visual podendo resultar em cegueira total. Um estudo realizado entre 1990 e 2010 [1], mostrou que cerca de um terço dos casos de cegueira a nível mundial foram causados pela catarata. O crescimento constante da população mundial associado a um aumento da esperança média de vida, levará a um aumento natural do número de casos de catarata, uma condição associada ao envelhecimento [2], [3]. Segundo a *World Health Organization* (WHO), conseguir combater o aumento de casos de cegueira causados pela catarata representa um desafio em constante crescimento tanto para países desenvolvidos como em desenvolvimento. O único tratamento eficaz para a remoção da catarata é a intervenção cirúrgica que representa um elevado impacto económico. Só em Portugal, houve uma evolução de 14.226 intervenções cirúrgicas em 1993 para 147.809 em 2009 [4]. Começam a surgir também as primeiras opções de tratamento farmacológico focadas no retardamento da progressão da catarata para estágios mais avançados, e apesar de ainda não possuírem a mesma qualidade da intervenção cirúrgica, o início deste tipo de tratamentos numa fase mais inicial da catarata estará sempre associado a um progresso mais lento da doença, aumentando os casos de sucesso [5]. O desenvolvimento de novas metodologias que permitam otimizar todo o processo associado à intervenção cirúrgica bem como conseguir caracterizar a catarata num estágio o mais inicial possível, estará associado a um saldo positivo no impacto sócio-económico causado pela mesma.

O uso de ultrassons para imagiologia médica é uma das técnicas mais baratas e de fácil implementação que existe atualmente [6]. O desenvolvimento de um dispositivo médico à base de ultrassons para a deteção e caracterização automática da catarata bem como da energia de facoemulsificação ideal para o procedimento cirúrgico, aumentando a eficiência deste, é o objetivo principal do projeto CATARACTUS (POCI-01-0145-FEDER-028758) cofinanciado pelo COMPETE 2020, Portugal 2020 e Uniao Europeia, através do FEDER e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia

no qual o trabalho desta dissertação se inclui.

Depois dos excelentes resultados conseguidos usando ultrassons e técnicas de *Machine Learning* para caracterizar a catarata, sobretudo num estudo *in vivo* com ratos [7], foi desenvolvido um protótipo de um dispositivo de ultrassons para a deteção e classificação automática da catarata em diferentes estágios através de um conjunto de *features* e vários classificadores. Este protótipo, *Eye Scan Ultrasound System* (ESUS), encontra-se atualmente protegido sobre patente [8]. De modo a adaptar os algoritmos que foram desenvolvidos com o estudo com ratos para humanos, é necessário realizar um estudo clínico com pacientes com cataratas para construir uma base de dados apropriada. Conseguir desenvolver um dispositivo médico experimental, que esteja em conformidade com os requisitos exigidos pelas entidades reguladoras para efetuar a recolha de sinais A-scan em pacientes com cataratas, é o objetivo desta dissertação.

Em primeiro lugar foram consideradas duas novas placas de aquisição, tendo-se optado pelo sistema xSCAN que permitiu miniaturizar o protótipo ESUS, aproximando-o assim do dispositivo médico simples que é um dos objetivos do projeto CATA-RACTUS. De seguida iniciou-se a elaboração da Brochura de Investigador (BI), um documento técnico sobre o Dispositivo Médico Experimental (DME) e parte fundamental do dossier clínico que é necessário submeter às entidades reguladoras, neste caso o INFARMED, para conseguir o deferimento sobre o estudo clínico que se quer efetuar. A elaboração da BI exigiu a realização de um processo de calibração seguindo normas internacionais para garantir que a potência do DME não representa riscos para os pacientes.

1.1 Objetivos

O objetivo desta dissertação consistiu no desenvolvimento de um dispositivo médico de ultrassons resultado da evolução do sistema ESUS, que será usado durante um ensaio clínico para a aquisição de sinais A-scan de pacientes com cataratas para permitir a construção de uma base de dados para futura análise e adaptação dos métodos de *Machine Learning* desenvolvidos previamente. Efetuar um estudo clínico com pacientes humanos é um processo complexo e que necessita da elaboração de um dossier clínico detalhado sobre o dispositivo médico experimental. Foram assim traçados os seguintes objetivos:

- Desenvolvimento de um novo protótipo baseado no sistema ESUS para ser

usado em contexto clínico;

- Elaboração da Brochura de Investigador (BI);
- Calibração do Dispositivo Médico Experimental (DME) como componente da BI;

1.2 Organização da Dissertação

Esta dissertação é composta por cinco capítulos. Após este capítulo introdutório segue-se o Capítulo 2 onde é feita uma revisão bibliográfica para enquadramento do tema. O Capítulo 3 descreve o dispositivo médico experimental que foi desenvolvido e a documentação técnica necessária submeter para conseguir a aprovação do ensaio clínico. No capítulo 4 é descrito o procedimento de calibração que foi realizado segundo várias normas internacionais para o dispositivo médico experimental. No capítulo 5 são discutidos os resultados finais da dissertação e possibilidades de trabalho futuro.

1.3 Contribuições

Este trabalho permitiu o desenvolvimento de um novo protótipo que servirá como DME para a evolução do projeto CATARACTUS em estudos com pacientes humanos. Relativamente a artigos/documentos, resultaram deste trabalho duas contribuições principais:

- A BI como parte do dossier clínico que foi submetido à Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) (anexo B);
- Um artigo que vai ser submetido numa revista científica depois da aprovação do estudo clínico por parte das entidades reguladoras;

Resultaram ainda duas contribuições secundárias:

- Pinto et al., "Development of an API for a Human-Eye Scan Ultrasound System", 11th Conference on Telecommunications - ConfTele 2019
- Petrella et al., "Eye Scan Ultrasound System for Automatic Cataract Detection: from a preclinical to a clinical prototype", MEDICON 2019 - 15th Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing

2

Conceitos Base

Neste capítulo é efetuada uma revisão aos conceitos chave para a realização deste trabalho. Na secção 2.1 é feita uma breve introdução ao conceito ultrassons e a sua interação com o meio físico, em especial com tecidos biológicos. Na secção 2.2 é descrita a condição da catarata bem como opções de tratamento. Por fim na secção 2.3 são referidos alguns exemplos de aplicação de ultrassons para a caracterização da catarata, incluindo a descrição do protótipo ESUS.

2.1 Ultrassons

Os ultrassons são ondas sonoras que se propagam a uma frequência superior à que é detectada pelo ouvido humano (acima de 20 kHz). Por se tratarem de ondas mecânicas necessitam de um meio físico para se propagar, e é possível obter informação acerca deste pelas interações que ocorrem nas diferentes interfaces [9]. O uso de ultrassons de elevada frequência (acima de 1 MHz) para diagnóstico médico, sobretudo em imagiologia, tornou-se bastante popular por se tratar de uma técnica de fácil utilização, económica e considerada segura quando exercida por profissionais qualificados [6].

2.1.1 Conceitos Básicos

Transdutores

Os ultrassons são gerados por um transdutor que contém um cristal piezoelétrico capaz de converter um sinal elétrico em vibrações mecânicas, que por sua vez geram ondas acústicas. O processo inverso também é possível (efeito piezoelétrico). Na Figura 2.1 são representadas as componentes fundamentais de um transdutor de ultrassons além do cristal piezoelétrico [10]:

- Material de amortecimento (*damping*) para permitir a estabilização do cristal piezoelétrico;
- Camada de impedância adequada para permitir a transmissão dos ultrassons (Ver Impedância Acústica);
- Lente para focalizar o feixe de ultrassons (opcional);

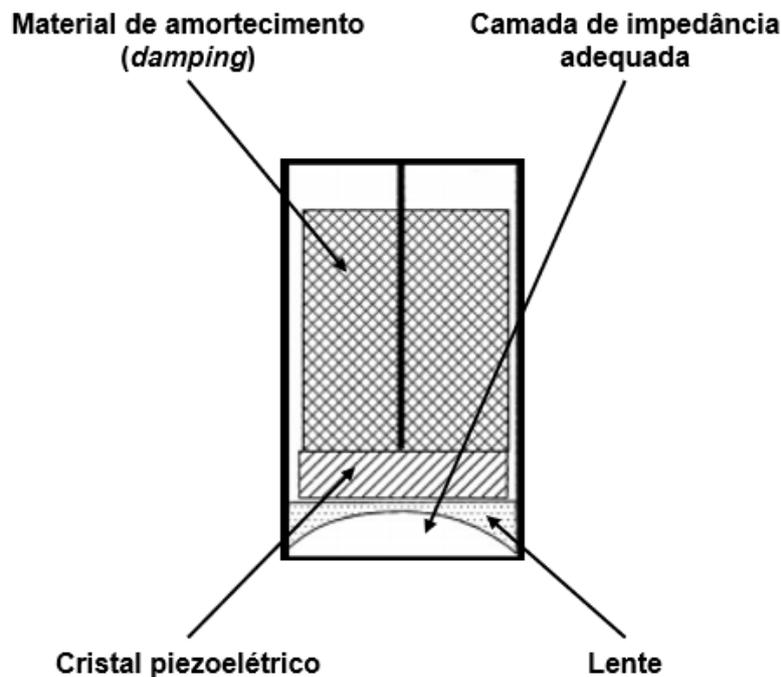


Figura 2.1: Componentes principais de um transdutor de ultrassons.

Propagação dos ultrassons e pressão acústica

Os ultrassons possuem dois mecanismos principais de propagação: longitudinal e transversal. Em tecidos moles as ondas transversais são fortemente atenuadas a elevadas frequências, pelo que as ondas de compressão longitudinais são de maior interesse para imagiologia médica [11]. Durante a propagação de ondas longitudinais, geram-se zonas de compressão e rarefação de partículas. A diferença entre a pressão ambiente e a pressão local nestas zonas denomina-se pressão acústica (Figura 2.2).

Métodos de transmissão

Existem dois tipos transmissão de ultrassons:

- Método pulso-eco;

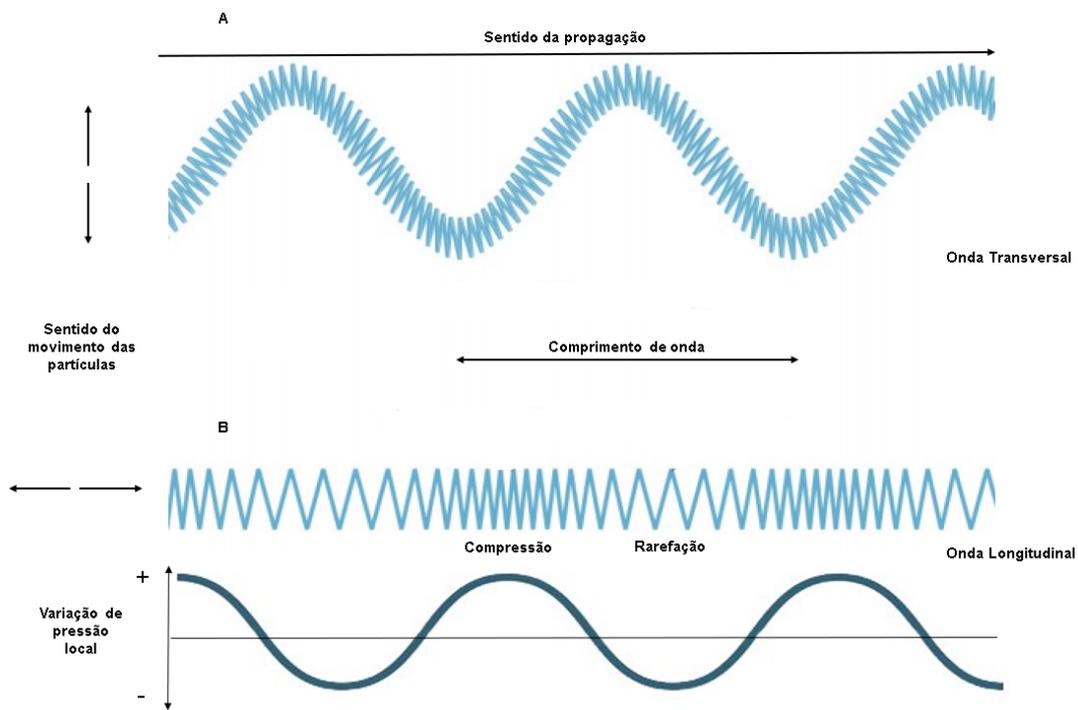


Figura 2.2: Mecanismos de propagação durante a transmissão de ultrassons pelo meio. A-Transversal; B-Longitudinal e respectiva variação da pressão local.

- Método de transmissão;

No método pulso-eco um transdutor funciona como emissor ultrassons e recetor dos ecos refletidos nas diferentes interfaces; No método de transmissão um transdutor funciona como emissor de ultrassons e outro como recetor dos ultrassons que não são refletidos [12];

Impedância Acústica

A impedância acústica (Z) dimensionaliza o quanto um material é resistente à passagem de ultrassons:

$$Z = \rho \times v \quad (2.1)$$

onde ρ é a densidade do meio e v a velocidade do som nesse mesmo meio. De um modo geral, quanto mais denso é um meio, maior a sua impedância acústica [10]. Uma grande diferença de impedância acústica entre dois meios provoca uma elevada reflexão de ultrassons e o objecto é facilmente detectável, enquanto em meios onde a impedância acústica é semelhante, ocorre a transmissão sem grandes reflexões. O fenómeno de reflexão provocado pela diferenças de impedância no meio é a base do funcionamento dos sistemas de ultrassons pulso-eco [12]. A importância

do transdutor possuir uma camada de impedância adequada serve para evitar que o sinal gerado seja completamente refletido na superfície do transdutor e assim possa ser transmitido para o meio de interesse.

Interação com o meio

Existem quatro tipos de interação dos ultrassons com o meio: Atenuação, Espalhamento (*Scattering*), Reflexão e Refração [12].

A atenuação é um processo de perda de energia (I) que depende exponencialmente da distância percorrida pelos ultrassons:

$$I(x) = I_0 e^{-\alpha x} \quad (2.2)$$

onde x é a distância percorrida e α o coeficiente de atenuação do meio, que é superior para frequências mais elevadas [11]. A atenuação está associada à absorção da energia dos ultrassons pelo meio e ao fenómeno de espalhamento (*scattering*) [12].

O fenómeno de espalhamento (*scattering*) deve-se à existência de estruturas no próprio meio, de dimensão inferior ao comprimento de onda dos ultrassons incidentes, que servem como refletores difusos, gerando ecos em várias direções [12].

A reflexão e refração de ultrassons são processos que se relacionam com a diferença de impedância acústica entre dois meios e o ângulo de incidência (Figura 2.3). Numa separação entre dois meios com diferentes impedâncias acústicas (Z), os ultrassons podem ser transmitidos para o meio seguinte ou refletidos de volta (ecos). O coeficiente da amplitude da pressão acústica refletida (R_{Pr}) é dado pelo rácio entre a pressão acústica refletida (P_r) e incidente (P_i) [12]:

$$R_{Pr} = \frac{P_r}{P_i} = \frac{Z_2 - Z_1}{Z_2 + Z_1} \quad (2.3)$$

O fenómeno de refração ocorre sobre os ultrassons transmitidos para o meio 2 (Figura 2.3) quando o ângulo de incidência entre os ultrassons e a interface de separação dos meios é diferente de 90° e a velocidade de propagação nos dois meios é diferente. A lei de Snell é usada para descrever a relação entre ondas incidentes e refratadas em função da diferença de velocidade de propagação (v) das mesmas nos

dois meios [13]:

$$\frac{\sin\theta_2}{\sin\theta_1} = \frac{v_2}{v_1} \quad (2.4)$$

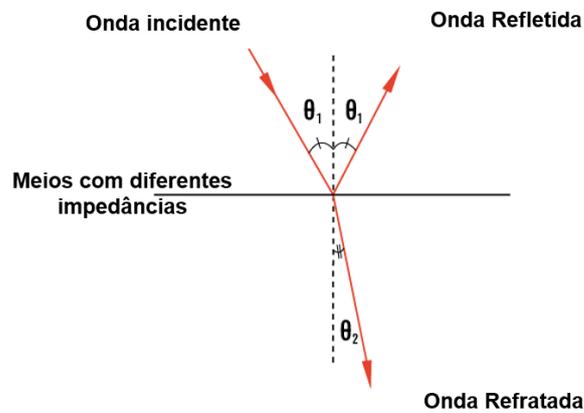


Figura 2.3: Esquema do funcionamento dos fenômenos de reflexão e refração de ultrassons.

2.1.2 Modos de Visualização

A visualização da informação contida nos sinais de ultrassons pode ser levada a cabo de vários modos com destaque para:

- A-scan;
- B-scan
- M-scan;
- Imagem Doppler;

A-scan

Neste modo de visualização é representada a amplitude do sinal ultrassônico recebido pelo transdutor em função do tempo e permite estimar o tamanho e profundidade de uma descontinuidade através do uso de um sinal de referência e o tempo de propagação do eco [12].

Durante a realização deste trabalho foram realizadas aquisições com o método pulso-eco e representação A-scan.

B-Scan

Este modo de visualização é parecido ao A-scan e representa a amplitude dos sinais em termos de brilho. Normalmente é representado ao longo de uma secção paralela ao plano do feixe de ultrassons [12].

M-scan

Neste modo de visualização é representada a profundidade em função do tempo tal como nos modos A-scan e B-scan mas possui uma exibição que permite estudar o movimento das fronteiras de órgãos em movimento como o coração [12].

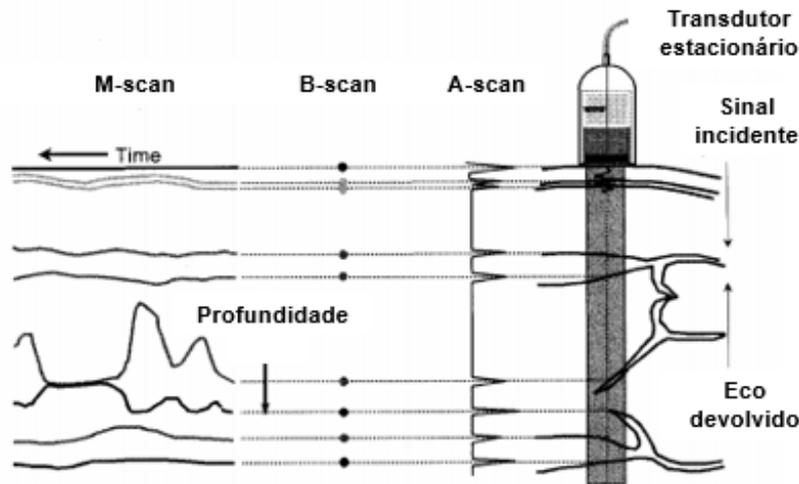


Figura 2.4: Representação dos modos A-scan, B-scan e M-scan. Aadtado de J. T. Bushberg 2001.

Imagem Doppler

O efeito de Doppler consiste na alteração da frequência de ondas sonoras quando existe uma velocidade relativa entre a fonte e o recetor das ondas [14]. Este modo de visualização é utilizado para a analisar o fluxo sanguíneo no corpo humano. Um fluxo sanguíneo na direção do transdutor produz ecos de maior frequência e um fluxo sanguíneo afastando-se produz ecos de menor frequência [12]. A frequência de Doppler (f_d) é dada por:

$$f_d = \frac{2 f_i v \cos(\theta)}{c} \quad (2.5)$$

onde v é a velocidade do fluxo sanguíneo, c a velocidade do som no meio e θ o ângulo de Doppler (Figura 2.5) [12].

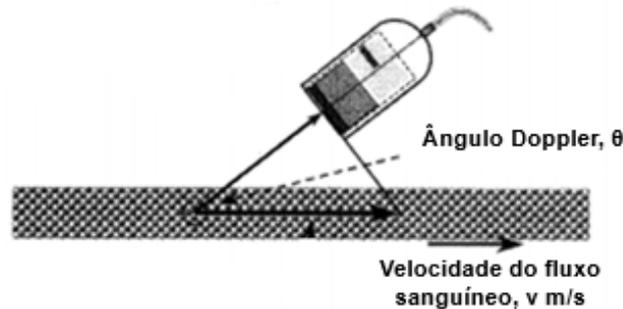


Figura 2.5: Representação do ângulo de Doppler. Aadtado de J. T. Bushberg 2001.

2.1.3 Feixe de ultrassons e resolução espacial

Feixe de ultrassons

Feixe de ultrassons é o nome dado à onda produzida por um transdutor e que se propaga no meio. O feixe de ultrassons possui duas zonas distintas:

- Campo próximo (*near field*), também conhecido como zona de Fresnel;
- Campo afastado (*far field*), também conhecido como zona de Fraunhofer;

O campo próximo corresponde à secção entre a superfície do transdutor e a zona focal (Figura 2.6). Possui um comportamento convergente e é caracterizado pela existência de vários padrões de interferência [12]. Estes padrões têm origem no princípio de Huygens-Fresnel que afirma que a frente de onda é o resultado da soma de várias fontes pontuais com emissão radial [15]. Ora como a própria superfície do transdutor pode ser vista também como um conjunto infinito de fontes pontuais de emissão radial de energia sonora, a frente de onda originada vai oscilar assim entre interferências construtivas e destrutivas em função da soma das várias fontes pontuais e a intensidade do feixe de ultrassons [12]. O comprimento do campo próximo (C_{cp}) é dado pela seguinte equação:

$$C_{cp} = \frac{r^2}{\lambda} \quad (2.6)$$

onde r é o raio do transdutor e λ o comprimento de onda no meio de propagação. A equação anterior é válida para transdutores não focalizados. Num transdutor focalizado o comprimento do campo próximo é menor em relação a um transdutor com o mesmo raio mas não focalizado e deve ser fornecido pelo fabricante [12].

O campo afastado é a zona posterior ao campo próximo e zona focal onde ocorre um comportamento divergente do feixe de ultrassons, caracterizado pelo seguinte ângulo de divergência, θ :

$$\sin(\theta) = 1.22 \frac{\lambda}{d} \quad (2.7)$$

onde λ é o comprimento de onda do feixe de ultrassons e d o diâmetro do transdutor [12].

Resolução espacial

Num transdutor circular a resolução do menor volume detectável usando ultrassons pode ser descrita por duas resoluções ortogonais: axial e lateral [12].

A resolução axial (R_{ax}) está associada à capacidade de distinguir dois objetos em linha com a direção do feixe de ultrassons. Depende da duração do pulso e do meio em que se propaga o feixe de ultrassons,

$$R_{ax} = \frac{v \times t_{pulso}}{2} \quad (2.8)$$

onde v é a velocidade dos ultrassons no meio e t_{pulso} a duração do pulso usado [12].

A resolução lateral (R_{lat}) permite distinguir dois objetos numa linha perpendicular à propagação do feixe de ultrassons e depende da geometria de construção do transdutor,

$$R_{lat} = \frac{L}{D} \times \lambda \quad (2.9)$$

onde L é a distância focal, D diâmetro do transdutor e λ o comprimento de onda dos ultrassons [12]. Transdutores focalizados permitem uma melhor resolução lateral no foco em relação a transdutores não focalizados. A região onde este fenômeno acontece é chamada de zona focal e a potência acústica (energia depositada) nesta zona é superior em relação a qualquer outra do feixe de ultrassons (Figura 2.6).

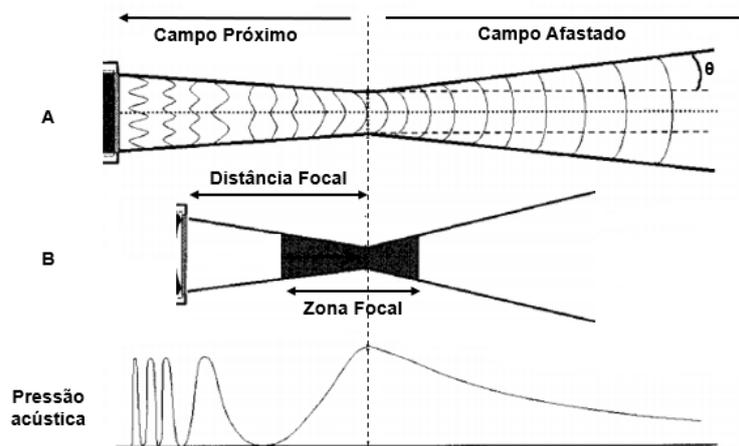


Figura 2.6: Num transdutor não focalizado (A) a dimensão do campo próximo e o ângulo de divergência do campo afastado obedecem às equações (2.6) e (2.7), enquanto em transdutores focalizados (B), o comprimento do campo próximo depende da construção utilizada pelo fabricante e deve ser indicado pelo mesmo. O comportamento da frente de onda característico para o campo próximo e afastado pode ser verificado pela pressão acústica local a uma determinada distância da superfície do transdutor. Aadaptado de J. T. Bushberg 2001.

2.1.4 Riscos do uso de ultrassons

O uso de ultrassons apresenta alguns riscos que se podem dividir em dois tipos: Mecânicos e Térmicos. No entanto, atendendo ao rigoroso controlo destes riscos, com a especificação de normas detalhadas para o desenho, teste e aprovação de dispositivos médicos, o uso de ultrassons é considerado seguro para pacientes e utilizadores. Para prevenir a indução de efeitos adversos causados por estes mecanismos é utilizado o Índice Térmico (IT) e o Índice Mecânico (IM). No capítulo 4 é descrito a obtenção destes índices segundo normas apropriadas.

Efeitos Térmicos

À medida que o feixe de ultrassons se propaga no tecido biológico, parte da sua energia é depositada no mesmo associada ao fenómeno de absorção que leva a um aumento local da temperatura, e pode resultar em efeitos adversos característicos de tal processo como seja a desnaturação proteica [16]. O olho humano é particularmente sensível a efeitos térmicos pois possui uma reduzida capacidade de dispersão de energia devido à ausência de irrigação sanguínea no cristalino, humor vítreo e humor aquoso [17]. A correta avaliação do IT é pois de extrema importância no

desenho de sistemas de ultrassons para oftalmologia.

Efeitos Mecânicos

O principal risco mecânico associado ao uso de ultrassons é o efeito de cavitação. Este está associado à formação e implosão de pequenas bolhas gasosas causadas pela rápida variação da pressão e que resulta na geração de ondas de choque que provocam o aumento da temperatura e danos nos tecidos envolventes [18]. O fenómeno de cavitação pode resultar em danos permanentes no olho humano devido à existência de várias estruturas frágeis e à fraca capacidade de dispersão de energia [16], [18]. A correta avaliação do IM é pois de extrema importância no desenho de sistemas de ultrassons para oftalmologia.

2.2 Catarata

A WHO descreve a catarata como uma doença que resulta na deficiência visual por processos de opacificação que ocorrem no cristalino [2]. Um estudo realizado a nível mundial entre 1990 e 2010 [1], concluiu que a catarata é a segunda causadora de deficiência visual moderada e severa (apenas superada por erros refractivos como a miopia) e a principal responsável por casos de cegueira. Na última revisão da *International Classification of Diseases (ICD-11, 2018)* [19], a deficiência visual classifica-se em função da perturbação ser na visão ao perto ou ao longe, e esta última em função do grau de severidade (Figura 2.7).

2.2.1 Cristalino e etiologia da catarata

O cristalino é uma estrutura ocular gelatinosa, bicôncava e transparente que funciona como uma lente (Figura 2.8). É responsável pelo processo de acomodação e refração da luz incidente, focando esta na retina e permitindo o fenómeno de percepção visual [20].

O cristalino desenvolve-se durante toda a vida de um indivíduo e, com o envelhecimento, devido à compressão gerada pela formação constante de novas camadas de fibras corticais, ocorre um processo natural de esclerose provocado pelo endurecimento do núcleo [21]. O cristalino vai assim perdendo a capacidade de acomodação devido ao aumento da rigidez (presbiopia) [20]. Outros fenómenos concorrentes como o stress oxidativo provocados pelo metabolismo e a acumulação de agregados

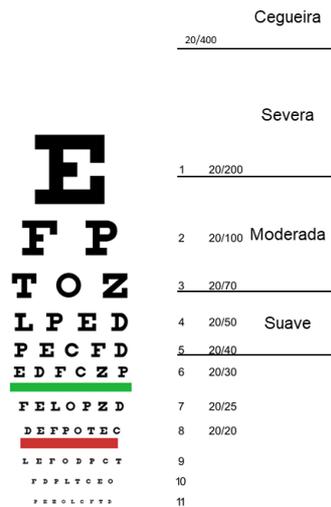


Figura 2.7: Gráfico de Snell, uma das técnicas mais conhecidas para avaliar a acuidade visual da visão ao longe. O indivíduo é colocado a uma distância de 6m e a deficiência visual é avaliada pela última linha que consegue distinguir.

proteicos de elevado peso molecular também causam uma redução da transparência (opacificação) do cristalino [22].

Apesar de possuir uma etiologia complexa e ainda por definir, o envelhecimento apresenta-se assim como o principal fator de risco para o desenvolvimento da catarata, sendo esta condição designada como Catarata Relacionada com a Idade (CRI) [21], [22]. Outros factores de risco como hereditariedade, diabetes, certos medicamentos, tabagismo e exposição crónica a radiação ultravioleta estão correlacionados com o desenvolvimento da catarata [23]. Apesar de estar associada ao envelhecimento, a catarata não é uma doença restrita a uma faixa etária mais avançada podendo ter outras origens. De acordo com a a revisão (ICD-10), existe a distinção de quatro grupos principais de catarata: a CRI, outros tipos de catarata (traumática, juvenil, induzida por fármacos, etc.), catarata congénita e cataratas que resultem de outras doenças que estão classificadas nesta revisão, como a diabetes [24].

Em função da localização da catarata, esta divide-se em três tipos principais: Catarata nuclear, Catarata cortical e Catarata subcapsular posterior (Figura 2.8).

2.2.2 Gestão clínica da catarata

Os diferentes tipos de catarata estão normalmente associados a diferentes prejuízos na acuidade visual (Tabela 2.1). A catarata nuclear está geralmente relacionada com a redução moderada da capacidade da visão ao longe enquanto na catarata

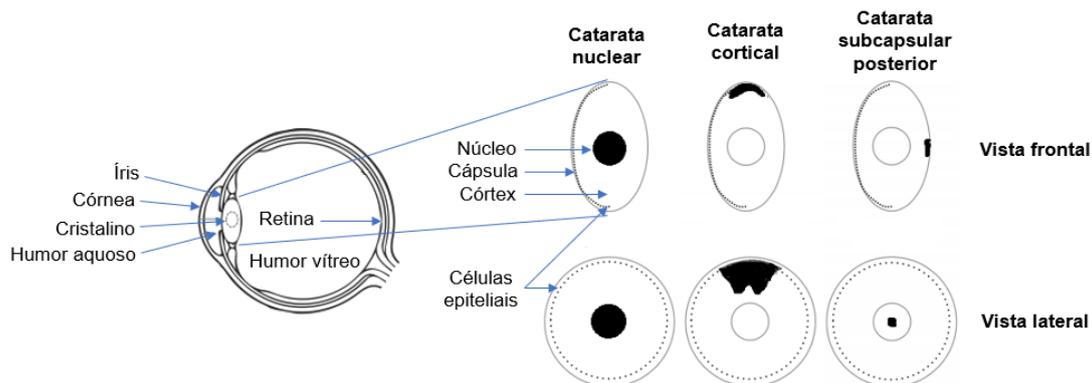


Figura 2.8: Representação dos três tipos mais comuns de catarata. Adaptado de Caixinha, 2017.

subcapsular posterior a visão de leitura é rapidamente afetada. Outra queixa de pacientes com catarata é a sensibilidade ao brilho, que pode ir desde a perda ligeira de contraste em ambientes com pouca luminosidade, à total incapacitação provocada pelos faróis de automóveis resultando na inaptidão para conduzir [25].

Quando a catarata tem um impacto negativo na qualidade de vida do paciente, o oftalmologista deve considerar o recurso a cirurgia para remoção da catarata, fazendo uma avaliação dos riscos e benefícios [25]. Várias directrizes estão disponíveis com informação detalhada sobre todo o processo clínico envolvido antes, durante e depois da cirurgia à catarata [26], [27]. Estas directrizes estão em constante revisão e destinam-se a todos os envolvidos, desde pacientes a profissionais de saúde.

Tabela 2.1: Efeitos da catarata na acuidade visual

Tipo de catarata	Sensibilidade ao brilho	Prejuízo na visão ao longe	Prejuízo na visão ao perto
Cortical	Suave	Suave	Suave
Nuclear	Suave	Moderado	Ausente
Subcapsular Posterior	Evidente	Suave	Evidente

2.2.3 Facoemulsificação

Atualmente a única solução eficaz para o tratamento da catarata num estágio avançado é a sua remoção com recurso a cirurgia e a facoemulsificação o procedimento padrão utilizado (>99%) [27]. Durante a cirurgia à catarata por facoemulsificação (Figura 2.8) é usada uma ponta oscilatória que produz vibrações mecânicas de elevada frequência para fragmentar e emulsionar o cristalino com catarata, que é substituído por uma lente intraocular artificial. Num processo paralelo, ocorre a aspiração dos pedaços de cristalino e a irrigação da área para impedir um aumento

da temperatura e manter o volume do humor aquoso constante, impedindo o colapso da câmara anterior [28].

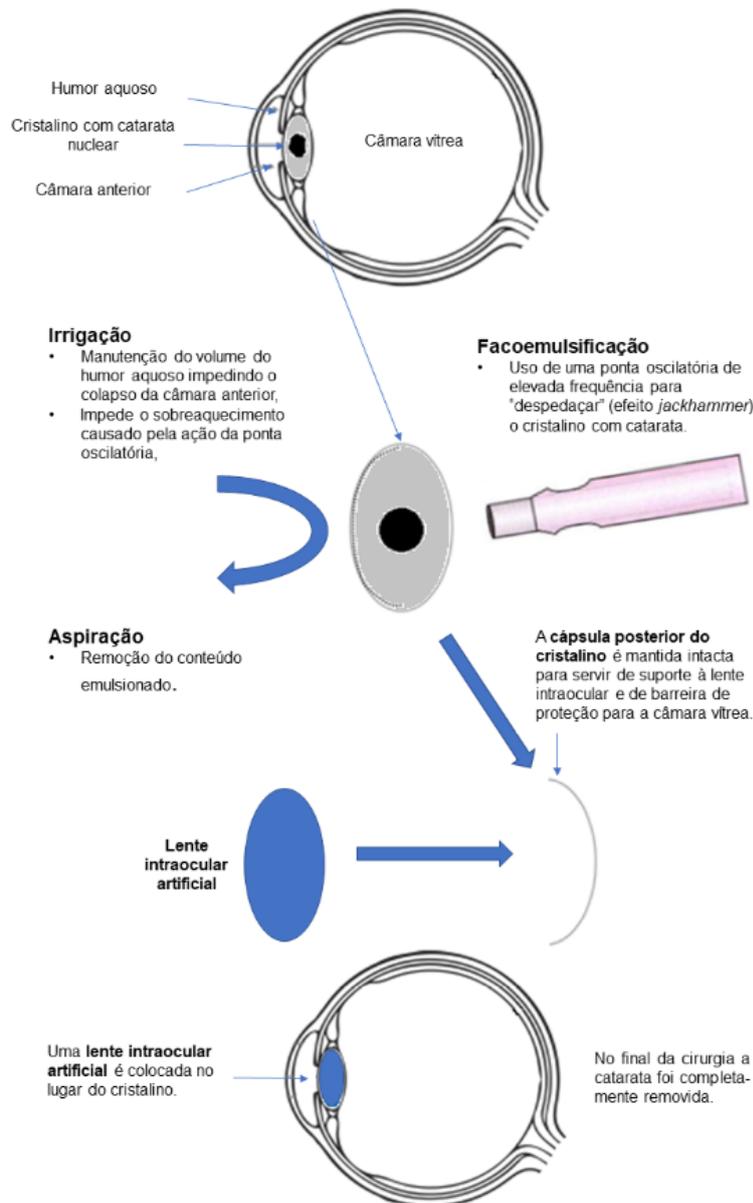


Figura 2.9: Resumo da cirurgia de remoção da catarata por facoemulsificação.

A cirurgia de remoção da catarata por facoemulsificação é o procedimento cirúrgico mais realizado no mundo ocidental e em cerca de 95% das vezes não há registo de complicações [29]. A escolha do nível de energia de facoemulsificação (distância de deslocamento da ponta oscilatória) está relacionada com a dureza da catarata a ser removida: cataratas mais densas necessitam de níveis de energia mais elevados e a sobrestimação desta é responsável por uma parte considerável (entre 5-10%) do total de complicações registadas com destaque para a perda de células do

epitélio e a rotura da cápsula posterior [17]. Apesar de haver um elevado consenso entre cirurgiões sobre o efeito de *jackhammer* ser o responsável pela desintegração da catarata, a partir de um determinado nível de energia ocorrem fenómenos de cavitação instável que geram ondas de choque que provocam danos mecânicos no meio envolvente, e devido ao aumento da temperatura provocado pela implosão das bolhas de cavitação, ocorre inclusive ionização no meio [30]. Estimar correctamente o nível de energia em função da dureza da catarata e manter este o mais baixo possível é fundamental para minimizar os riscos associados à cirurgia de facoemulsificação [17].

2.2.4 Tratamento farmacológico da catarata

Como foi referido anteriormente o único tratamento eficaz para corrigir a catarata num estágio avançado é a remoção por cirurgia. No entanto, já existem algumas opções farmacêuticas focadas na prevenção do desenvolvimento da catarata, sobretudo através de agentes antioxidante, e retardar assim a necessidade de cirurgia [5]. Para o sucesso destes tratamentos, a deteção precoce da catarata é fundamental.

2.3 Caracterização da catarata com ultrassons

O uso de ultrassons para diagnóstico médico, sobretudo em imagiologia, é considerado atualmente como essencial em oftalmologia [31]. O olho humano é um meio sobretudo aquoso (ideal para a propagação de ultrassons), de profundidade reduzida e com várias estruturas com diferente impedância acústica, reunindo as condições ideais para o uso de ultrassons com várias finalidades: medição do comprimento do globo ocular, deteção de tumores e deteção de anomalias no cristalino como a catarata [17], [31].

2.3.1 Catarata e parâmetros estatísticos

A presença da catarata no cristalino, incluindo casos iniciais de desenvolvimento, pode ser caracterizada através da informação contida em sinais de ultrassons através do uso de vários parâmetros estatísticos no tempo e em frequência [7], [17], [32]. Um exemplo é a velocidade dos ultrassons ser mais elevada em cristalinos com catarata.

A velocidade (v) dos ultrassons em modo pulso-eco (ida e volta) é dada por,

$$v = \frac{2 \times d}{\Delta t} \quad (2.10)$$

onde d é a distância entre dois pontos e Δt o tempo de propagação dos ultrassons entre eles. Devido à presença de aglomerados proteicos que resultam no aumento da rigidez do cristalino, a velocidade dos ultrassons é superior em cristalinos com catarata e a rigidez desta pode ser estimada [7], [17].

A realização deste trabalho não envolve o desenvolvimento da componente de *Machine Learning* pelo que não vão ser discutidos os vários parâmetros que se podem considerar para os classificadores.

Dispositivo Médico Experimental

Um novo Dispositivo Médico Experimental (DME) foi concebido com o objetivo de permitir efetuar recolha de sinais A-scan em olhos de pacientes com catarata. O desenvolvimento de um instrumento médico para uso em contexto clínico é um processo que envolve duas etapas principais:

- A construção do instrumento médico com uma determinada função clínica;
- Realizar a avaliação de segurança para o uso do instrumento médico ;

Neste capítulo é feita a descrição destas etapas.

3.1 Eye Scan Ultrassound System (ESUS)

Do trabalho desenvolvido em [17], especialmente dos resultados obtidos com um estudo *in vivo* com ratos [7], foi desenvolvido um protótipo de um dispositivo de ultrassons, que permite a classificação automática da catarata em olhos de ratos em função da sua localização e grau de severidade. O protótipo foi chamado de Eye Scan Ultrassound System (ESUS) e está atualmente protegido sobre patente [8].

As componentes principais do sistema ESUS (Figura 3.1) são as seguintes:

- Uma sonda (transdutor) oftalmológica de 20MHz que funciona em modo pulso-eco para a aquisição de A-scans (Imasonic, SAS, França) [33];
- Um gerador/recetor de ultrassons (modelo Compact Pulser, Ultratek, CA, EUA) [34];
- Um conversor analógico-digital de 14 bits e frequência de amostragem de 100MHz (modelo FCM 150, 4DSP LLCTM, TX, EUA) [35];
- uma placa de processamento onde é efetuado todo o condicionamento de sinal, deteção e extração de *features* e aplicados os classificadores para a caracte-

3. Dispositivo Médico Experimental

rização automática da catarata (ZedBoard modelo Zynq-7000, Xilinx, CA, EUA) [36];

- Um computador que funciona com servidor;
- Uma interface gráfica através de uma aplicação Android;

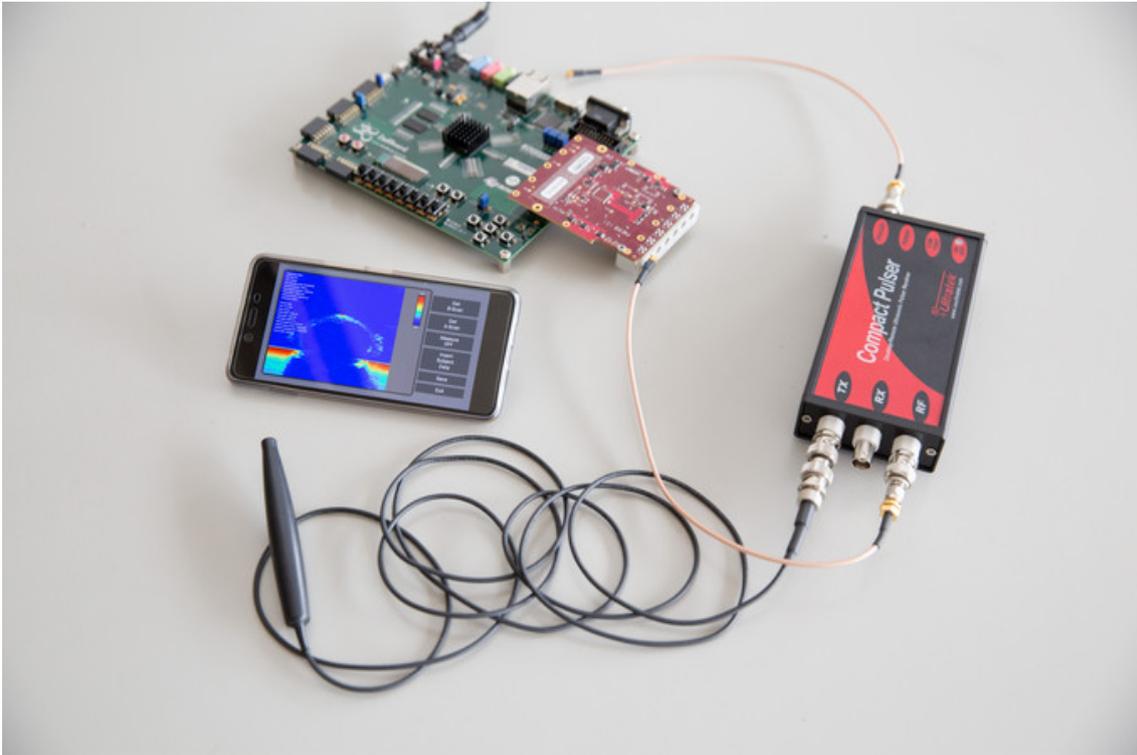


Figura 3.1: Sistema ESUS

3.2 Evolução do sistema ESUS

Um DME foi desenvolvido como resultado de uma evolução do sistema ESUS. O objetivo deste DME é a recolha e armazenamento de sinais A-scan em pacientes com e sem catarata, e permitir assim a construção de uma base de dados para desenvolver e avaliar os algoritmos do sistema ESUS. Os requisitos do novo DME são os seguintes:

- Manter o mecanismo de funcionamento do sistema ESUS;
- Declaração de conformidade sobre a avaliação de segurança;
- Conseguir num curto espaço de tempo a aquisição e armazenamento de um elevado número de sinais A-scan.

O último requisito é fundamental para tornar o processo de aquisição o menos incomodativo possível e porque é necessário um elevado número de sinais A-Scan consecutivos para conseguir remover artefactos de ruído com recurso a médias [7]. O objetivo proposto é conseguir uma aquisição de 1000 sinais A-scan num segundo, ou seja, um sinal a cada milissegundo.

Apesar do sistema ESUS já se encontrar pronto a ser utilizado, era composto por demasiadas componentes individuais (ver 3.1), o que resulta num design pobre para ser proposto como um DME. Foram assim adquiridos duas opções de sistemas certificados que permitissem juntar num só dispositivo a capacidade de gerar e receber ultrassons e realizar a amplificação do sinal e conversão analógico-digital:

- US-KEY (Figura 3.2) [37];
- xSCAN (Figura 3.3) [38];



Figura 3.2: Sistema US-Key.

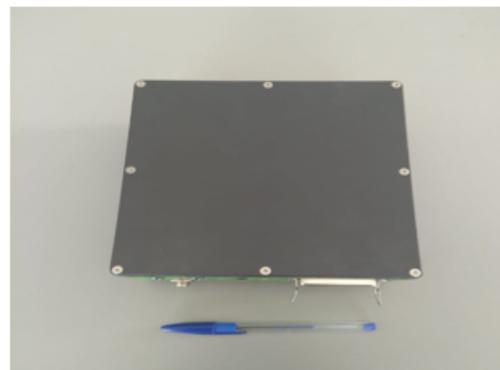


Figura 3.3: Sistema xSCAN.

A interface gráfica num dispositivo Android também não foi considerado importante nesta fase pelo que um computador cobrirá as tarefas de servidor e interface

gráfica. A Figura 3.4 permite compreender a diferença de componentes entre o sistema ESUS e o novo DME, o ESUSv2.0.

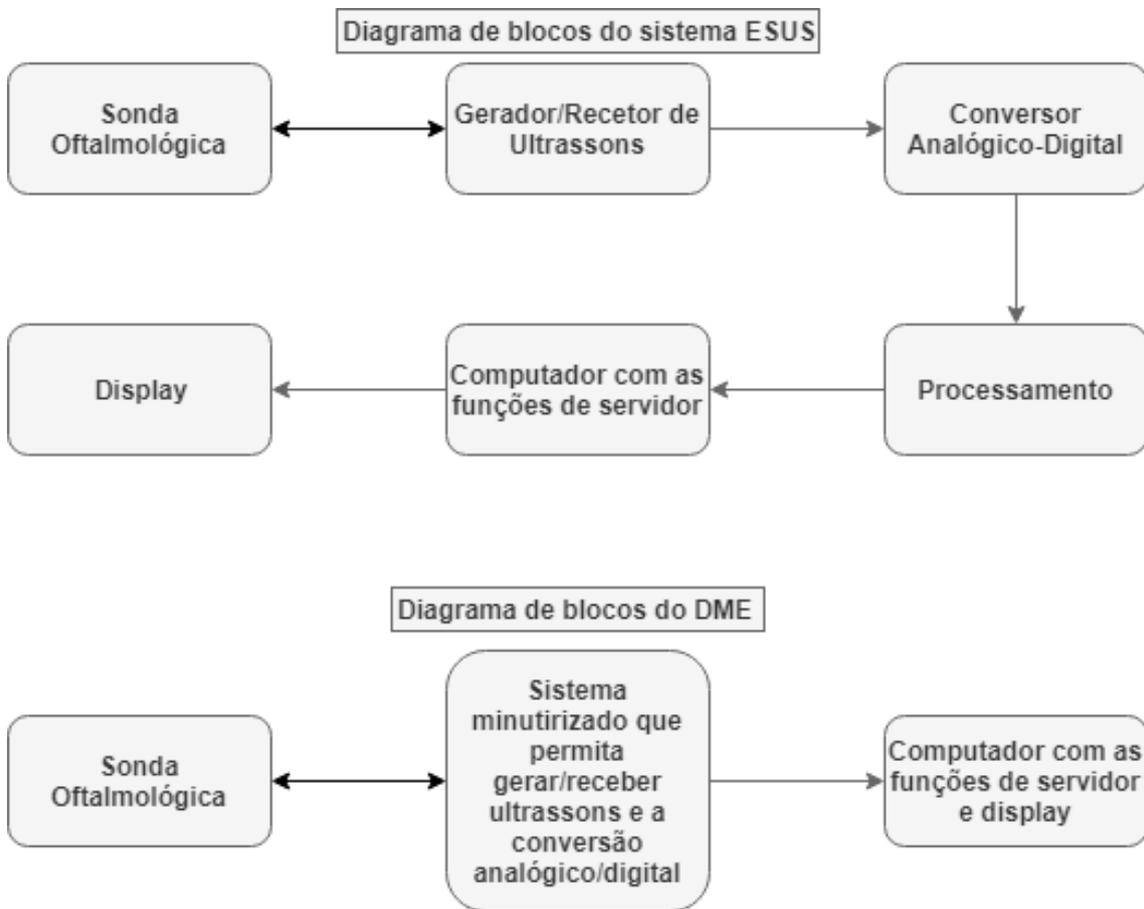


Figura 3.4: Comparação do diagrama de blocos entre o sistema ESUS e o novo dispositivo médico experimental, o ESUSv2.0.

3.3 Escolha do sistema de aquisição

Decidir entre quais dos dois sistemas (US-Key e xSCAN) utilizar foi o primeiro desafio para o desenvolvimento do ESUSv2.0.

US-Key

O US-Key é um dispositivo miniturizado (Figura 3.2) que permite a transmissão e aquisição de sinais de ultrassons, especialmente designado para a investigação na área biomédica e que permite com apenas a placa, uma sonda e um computador hospedeiro ter um sistema de aquisição completo. Este sistema foi o que à partida

suscitou um maior interesse pela sua simplicidade e ser já um dispositivo com certificação CE. O fabricante forneceu uma *Dynamic Link Library* (DLL) com várias funções que permitem o controlo de diversos parâmetros (tempo de duração do pulso de excitação, frequência de amostragem, ganho, etc.) e a aquisição de sinais A-scan. Estas funções são chamadas através da função *calllib* no Matlab, software usado no desenvolvimento da aplicação de aquisição, processamento e visualização dos sinais A-scan adquiridos. Após um estudo detalhado sobre o aparelho chegou-se à conclusão que o método de uso do US-Key proposto pelo fabricante não permite realizar aquisição contínua, estando limitado a uma única aquisição por rotina. Uma solução para este problema foi a utilização de um ciclo para executar a rotina, que permite a aquisição de um sinal A-scan repetidamente. Nesta solução as configurações do US-KEY são inicialmente especificadas e repete-se num ciclo *for* a rotina que corresponde apenas à escrita num vetor do sinal A-scan. No entanto, adquirir um sinal A-scan de até 4000 pontos (dimensão do *buffer* do US-Key) demora cerca de 25ms (medidos com recurso às funções *tic* e *toc* do Matlab no computador que será utilizado no ESUSv2.0). O US-Key possui um protocolo de comunicação USB 2.0 pelo que se pode assumir que a elevada latência se deve principalmente à rotina implementada em Matlab, uma linguagem de alto nível e computacionalmente bastante pesada.

Como com um *Pulse Repetition Frequency* (PRF) de 1000 Hz não é possível capturar ecos consecutivos devido ao elevado tempo de comunicação e conclui-se que esta solução não seria viável para o ESUSv2.0.

xSCAN

O xSCAN (Figura 3.3) é um sistema que além de possuir as características para já desejadas (transmissão e receção de ultrassons e amplificação e conversão analógico-digital do sinal recebido), possui ainda algumas opções de filtragem e média de sinais, que apesar de não serem relevantes para o DME que se pretende nesta fase, podem ser vantajosas no futuro na próxima fase do projeto que vai seguir este trabalho e que pretende implementar os algoritmos no ESUSv2.0, após a sua adaptação para pacientes humanos. O xSCAN veio também acompanhado com software para uma interface gráfica demonstrativa (Figura 3.5). A comunicação entre o xSCAN e este software tem por base o protocolo TCP/IP através de uma ligação Ethernet, e o fluxo de informação permite ver em "tempo real" os sinais A-scan. Foi confirmado com o fabricante que este sistema possuía assim já implementada a capacidade de fazer aquisição contínua de A-scans. Outros pontos que *a priori* pesam a favor da

3. Dispositivo Médico Experimental

escolha do xSCAN são os seguintes:

- Uma tensão de excitação fixa ($\pm 55V$) superior à que é utilizada no sistema ESUS e permitirá obter sinais de maior amplitude;
- Frequência de amostragem de 100 MHz como no sistema ESUS;
- Um conversor analógico-digital de 14 bits como no sistema ESUS;
- Possibilidade da escolha de vários tipos de sinal de excitação com a opção de *tone burst*;
- Capacidade de transferência de até 20MB/s de dados usando a ligação Ethernet;
- Permissão do fabricante para o desenvolvimento da nossa própria interface de comunicação usando os comandos implementados no software demonstrativo fornecido;

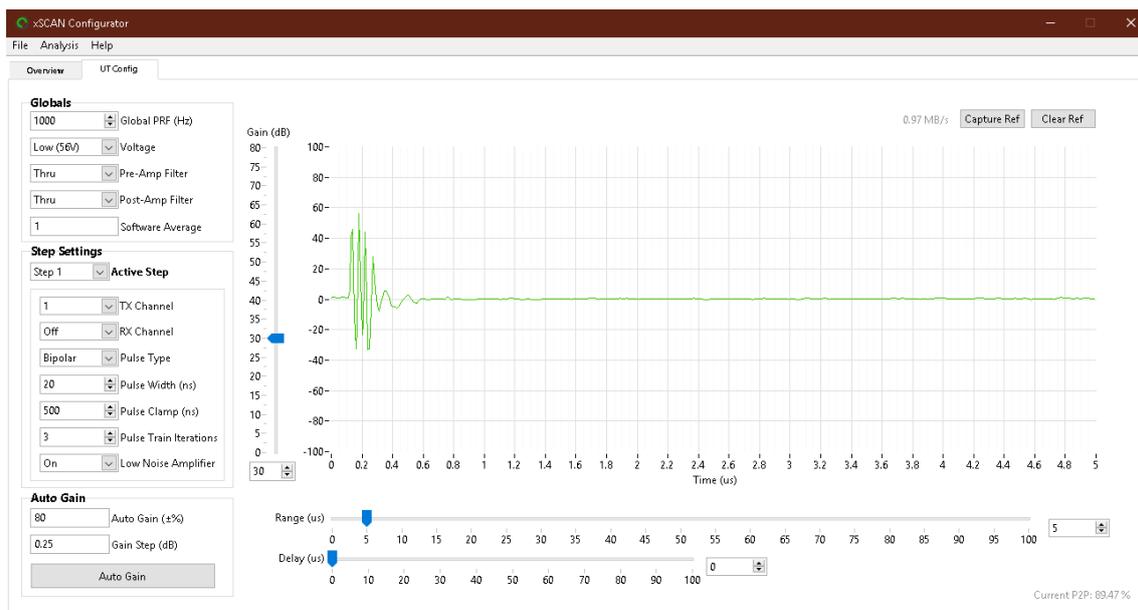


Figura 3.5: Interface gráfica do xSCAN desenvolvida pelo fabricante.

O software fornecido pelo fabricante não era satisfatório para a aplicação que se pretendia desenvolver para o novo DME. Este software funcionava apenas como um osciloscópio virtual, permitindo visualizar a influência de vários parâmetros no sinal que se estava a receber e fazer uma aquisição *single shot* de um A-scan. Foi assim necessário efetuar um processo de *reverse engineering* e conseguir aceder ao fluxo de dados que é usado para a exibição dos A-scan.

Usando o consentimento e a documentação fornecida pelo fabricante e com

o auxílio do Wireshark, um programa *open-source* usado para a análise de transferência de pacotes de dados, procedeu-se ao estudo dos pacotes trocados entre o sistema xSCAN e o software de controlo para perceber alguns limites do sistema e se este conseguia cumprir o requisito de transferir um A-scan a cada milissegundo sem falhas. As conclusões fundamentais foram as seguintes:

- o software envia uma configuração para o xSCAN que depois de carregada inicia um fluxo constante de A-scans do xSCAN para o software;
- cada sinal A-scan é acompanhado por um pacote *header* de 24 bytes que informa o software acerca do número de amostras que está a ser enviado;
- a dimensão do *buffer* do xSCAN é de 10000 bytes o que corresponde a 5000 amostras (cada amostra ocupa 2 bytes de memória no buffer);
- apenas ocorre o envio de informação do xSCAN para o software quando o *buffer* está cheio. Isto significa que se os sinais estiverem definidos para uma dimensão de 10000 bytes (5000 amostras) é enviado um sinal em cada pacote, enquanto se estiverem definidos para uma dimensão de 5000 bytes (2500 amostras) o *buffer* espera por dois sinais antes de ocorrer a transmissão;
- a informação do *header* e outros pacotes que são enviados e fazem parte do protocolo TCP/IP apenas interferem na ordem do envio dos pacotes e não com a dimensão do buffer, este apenas é preenchido por amostras de sinais A-scan;
- o PRF e a dimensão (número de bytes) dos sinais influenciam a velocidade da transmissão e confirmou-se que não era possível superar o limite de 20MB/s;

Estas conclusões permitiram perceber que havia várias opções teóricas que cumpriam o requisito de 1000 A-Scans por segundo:

- PRF de 1000Hz e A-scans de 5000 amostras;
- PRF de 2000Hz e A-scans de 2500 amostras;
- PRF de 3000Hz e A-scans de 1250 amostras;
- etc.;

Para perceber a melhor opção é necessário ter em conta as dimensões do olho humano, a velocidade dos ultrassons neste e a frequência de amostragem do xSCAN. O olho humano possui em média cerca de 24.4mm de comprimento axial sendo que a distância entre a córnea e a camada posterior do cristalino é em média 7.33 mm [39]. Num olho humano normal, a velocidade média dos ultrassons é cerca de 1550

3. Dispositivo Médico Experimental

m/s [40], e a presença de catarata aumenta a velocidade média em relação a olhos saudáveis [7]. Quanto menor for a velocidade de propagação dos ultrassons menor será a distância percorrida para o mesmo intervalo de tempo (equação 2.10) e o problema ao usar um número limitado de pontos nos A-scan, é conseguir que não se perca informação pelo alcance do sinal ser demasiado reduzido. Considerou-se então para efeitos teóricos que a velocidade dos ultrassons no olho humano nunca seria menor do que 1400 m/s.

O xSCAN permite definir o alcance dos A-scan através da definição da duração da aquisição. Com uma frequência de amostragem (fs) de 100 MHz, pode-se converter a duração da aquisição (Δt) em número de amostras:

$$N_{amostras} = fs \times \Delta t \quad (3.1)$$

e,

- 5000 amostras corresponde a um sinal com a duração de $50\mu s$;
- 2500 amostras corresponde a um sinal com a duração de $25\mu s$;
- 1250 amostras corresponde a um sinal com a duração de $12.5\mu s$;
- etc.;

A partir da equação 2.10, podemos saber o alcance dos A-scan em função da duração do tempo de aquisição e a velocidade considerada (1400 m/s) através da equação:

$$Alcance(m) = \frac{1400 \times \Delta t}{2} \quad (3.2)$$

e,

- $50\mu s$ corresponde a um alcance de 35 mm;
- $25\mu s$ corresponde a um alcance de 17.5 mm;
- $12.5\mu s$ corresponde a um alcance de 8.75 mm;
- etc.;

A opção dos $50 \mu s$ garante que os A-scan conseguem alcançar o fundo do olho. Outra vantagem *a priori* é o envio de um sinal A-scan completo por *buffer*. Esta configuração implica o fluxo de dados entre xSCAN e o software representado na Figura 3.6. O envio de 1000 pacotes com 10024 bytes num segundo mais os ficheiros que fazem parte do protocolo TCP/IP permitem uma velocidade de comunicação na ordem dos 10 MB/s, permitindo trabalhar abaixo do limite de 20 MB/s.

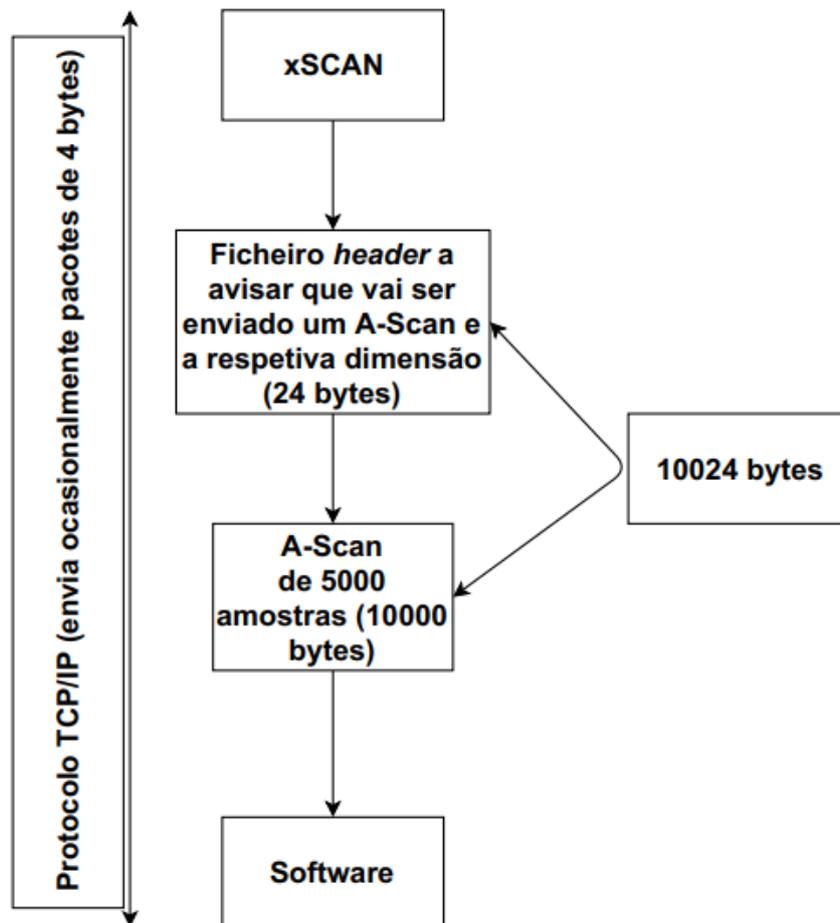


Figura 3.6: Esquema do fluxo de informação que ocorre entre o xSCAN e o software.

Desenvolvimento de um novo software para a aquisição de sinais

Depois do estudo piloto sobre o xSCAN e confirmada a potencialidade para ser o novo sistema de aquisição do ESUSv2.0, o próximo passo foi a implementação de um novo software que permitisse através do protocolo de comunicação usado no exemplo fornecido pelo fabricante, a aquisição conforme o objetivo pretendido: 1000 sinais num segundo. Esta tarefa não foi desenvolvida durante o trabalho desta dissertação, tendo sido levada a cabo noutra dissertação de mestrado [41]. Durante esse trabalho foi construída de raiz uma *Application Programming Interface* (API) em C++ com uma interface gráfica construída em Matlab.

3.4 Investigação Clínica

Enquanto se implementava a componente de software no sistema xSCAN o trabalho desta dissertação evoluiu para a parte que envolve a aprovação da investigação clínica. Para tal foi feita uma revisão de alguma documentação fundamental sobre o assunto:

- Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho [42], relativa a dispositivos médicos incluindo investigações clínicas, com indicações práticas que devem ser adoptadas pelos estados membros da União Europeia até ao prazo estabelecido, maio de 2020.
- Decreto-Lei nº21/2014 [43], o decreto lei português atualmente em vigor baseado no regulamento europeu anterior sobre dispositivos médicos;
- Norma ISO 14155:2018 [44], uma norma de elevado impacto mundial (referenciada inclusive no Regulamento (UE) 2017/745) com orientações específicas para a investigação clínica com seres humanos;
- Declaração de Helsínquia [45], um documento ético sobre investigação clínica com seres humanos;

A revisão da documentação resultou nas seguintes conclusões:

- É necessário compilar um dossier clínico para ser submetido à autoridade competente para a aprovação da investigação clínica, o INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.);
- Este dossier é constituído por dois documentos principais: a Brochura de Investigador (BI), um documento de carácter técnico focado na descrição e análise de segurança do DME, e o Plano de Investigação Clínica (PIC), um documento focado na descrição de todas as etapas previstas durante a investigação clínica. Além destes dois documentos é necessário outra documentação auxiliar a declaração de conformidade do dispositivo, o formulário para submissão de estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, apólice de seguro, informação sobre os investigadores envolvidos, etc.;
- Dispositivos médicos experimentais não necessitam de certificação CE para a realização de uma investigação clínica. Certificação CE indica a conformidade de um produto com a legislação harmonizada da União Europeia que se aplique a esse produto, neste caso o Regulamento (UE) 2017/745 sobre dispositivos médicos. No entanto é preciso demonstrar que o dispositivo está em

conformidade com normas de segurança aceites durante a compilação da BI;

Brochura de investigador

A BI foi desenvolvida como parte do trabalho desta dissertação. Como foi dito no início deste capítulo, um trabalho na área de instrumentação biomédica não se deve limitar à concepção do instrumento, mas também à compilação da informação sobre a avaliação de segurança e benefícios do mesmo, com o objetivo de ver a aprovação do uso deste por parte das autoridades competentes. A brochura do investigador pode ser consultada no anexo B.

A BI trata-se de um documento confidencial técnico sobre o DME e que se divide nas seguintes secções:

- Descrição do DME;
- Estudos pré-clínicos com o DME;
- Estudos clínicos existentes com tecnologia semelhante;
- Análise de segurança;
- Declaração de conformidade e bibliografia;

De seguida é resumida a informação de cada uma destas secções.

Descrição do DME

O DME (Figura 3.7) consiste numa sonda oftalmológica A-scan com uma frequência nominal de 20 MHz que emite ultrassons para o olho e recebe os sinais retroespalhados por este de onde se irá retirar a informação. A face anterior da sonda é acoplada à face exterior da córnea do olho do paciente utilizando uma lágrima artificial viscosa como meio de acoplamento. Com o propósito de diminuir o desconforto do paciente será aplicada uma anestesia tópica antes do procedimento. Caso o paciente seja alérgico a cloridrato de oxibuprocaina (anestesia tópica) será usada em substituição uma lente de contacto hidrófila. O procedimento será efetuado por um médico oftalmologista. A curvatura da face anterior da sonda possui um raio que é compatível com o a curvatura da córnea e é revestida por materiais biocompatíveis. A sonda está ligada ao sistema xSCAN que é responsável por gerar os pulsos de excitação, receber o sinal refletido, amplificá-lo e efetuar a conversão analógico-digital

3. Dispositivo Médico Experimental

a uma frequência de 100 MHz. A saída do xSCAN está ligada a um computador onde os sinais podem ser visualizados e adquiridos para posterior análise. Para a visualização dos sinais foi desenvolvida uma interface em Matlab que irá ser usada durante o ensaio clínico para anotar os dados recolhidos.

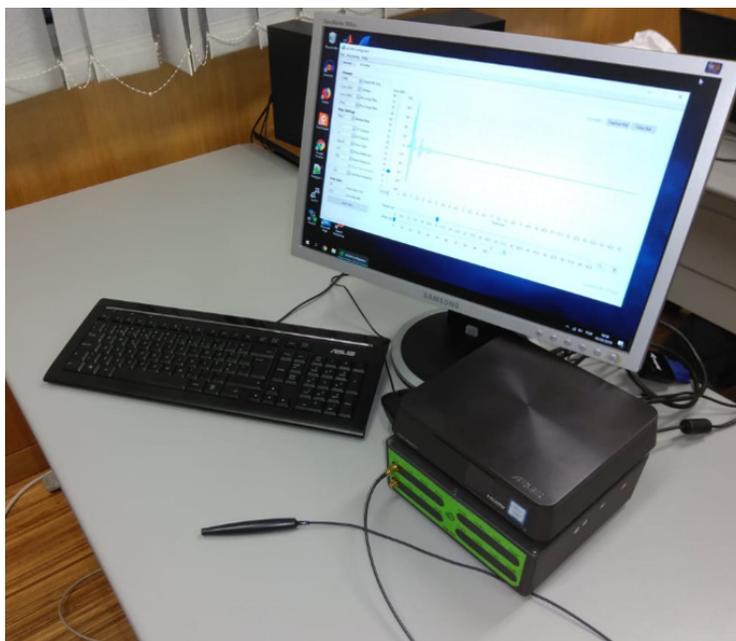


Figura 3.7: Componentes principais do DME: sonda oftalmológica, xSCAN e Computador.

Tabela 3.1: Componentes do DME

Componente/Modelo	Fabricante	Conformidade
Não contacta com o paciente		
Computador/ Asus Mini VM65N	ASUS	CE
Monitor/ 940BW	Samsung	CE
Teclado/ KB34211	Asus	CE
Rato/ 1405	Microsoft	CE
xSCAN	Tribosonics Ltd.	Feito sob medida
Pedal (<i>Trigger</i>)	-	Feito sob medida
Software de Aquisição	Instituto de Telecomunicações – Coimbra	Feito sob medida
Contacta o paciente		
Sonda oftálmica	IMASONIC SAS.	Feito sob medida
Lentes de contacto/ Dailies	Alcon	Focus Dailies Aqua Comfort Plus
Substâncias medicinais		
Cloridrato de Oxibuprocaina	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos S.A.	Aprovado pela INFARMED
Lágrima artificial/ Systane Ultra	Alcon	CE

Um ponto fundamental é classificar o DME em uma das quatro classes propostas no Regulamento (UE) 2017/745. Cada uma destas classes representa uma avaliação global do risco associado ao dispositivo médico e é o critério mais importante para questões de conformidade. O DME é um dispositivo ativo, invasivo, de uso tem-

porário, de diagnóstico direto e sendo parte da energia das ondas ultrassônicas absorvidas pelos tecidos, o que lhe confere uma classificação IIa (segundo o nº6, Anexo VIII-Regras de Classificação, do Regulamento (UE) 2017/745. O software desenvolvido que controla o sistema e a aquisição de dados é assim também considerado da classe IIa (segundo o nº3, Anexo VIII-Regras de Classificação do Regulamento (UE) 2017/745. As lentes de contacto, acessório do DME, são dispositivos invasivos, que não se destinam a ser ligados a um dispositivo ativo, de utilização temporária, o qual confere-lhe uma classificação I (nº 5.1, Anexo VIII do Regulamento (UE) 2017/745. O DME tem assim uma classificação final IIa o que representa um risco médio (Figura 3.8).

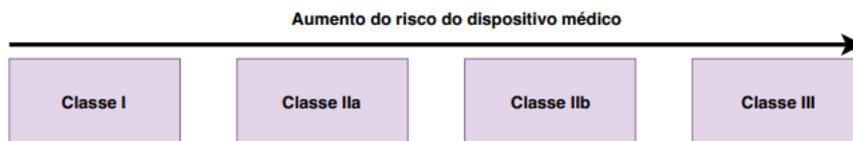


Figura 3.8: Classes de dispositivos médicos em função do risco que representam,

Estudos pré-clínicos

Nesta secção foi feita uma síntese dos resultados obtidos com o sistema ESUS no estudo *in vivo* com ratos [7] e no estudo *ex-vivo* com olhos de suíno [17].

O estudo *ex vivo* serviu como estudo preparatório para avaliar a técnica de ultrassons para a caracterização objetiva da catarata. Os cristalinos de suíno foram submersos numa solução indutora da catarata (etanol:2-propanol:formaline (3:3:4)) durante diferentes intervalos de tempo de modo a gerar três classes de catarata: insipiente, moderada e severa. 97 *features* no domínio do tempo e frequência foram retiradas dos sinais A-scan, imagens B-scan e imagens paramétricas de Nakagami. Estas foram utilizadas para treinar diversos classificadores automáticos, incluindo Bayes, *K Nearest Neighbours*, *Fisher Linear Discriminant* e *Support Vector Machine* (SVM) a fim de caracterizar a severidade da catarata. Os resultados deste estudo exploratório demonstraram a viabilidade da técnica de ultrassons para a deteção da catarata e classificação automática em função da sua severidade.

Depois da base construída com o estudo exploratório, seguiu-se um estudo *in vivo* realizado com ratos a fim de continuar o desenvolvimento da técnica baseada em ultrassons para o diagnóstico da catarata. Neste estudo fez-se uso da sonda oftalmológica do sistema ESUS. Desta vez foram extraídas 27 *features* no domínio do tempo e frequência a partir dos sinais A-scan, e treinados diversos classificadores,

incluindo SVM, Bayes, *Multilayer Perceptron* e *Selenite Random Forest*. Todos os classificadores apresentaram bons resultados com destaque para o SVM que apresentou as melhores medidas de precisão, sensibilidade e especificidade. Este estudo também permitiu compreender que a qualidade dos sinais adquiridos *in vivo* pode facilmente ser controlada através da maximização do sinal recolhido, variando a posição e inclinação da sonda sobre o globo ocular. Concluído este estudo pré-clínico, foi desenvolvido o sistema ESUS que é a base para a nova versão que será utilizada em humanos, o ESUSv2.0.

Estudos clínicos existentes

Nesta secção refere-se que ainda não foi realizado nenhum estudo clínico com o ESUSv2.0 e faz-se algumas referências a aplicações semelhantes de ultrassons em oftalmologia, como a medição do comprimento axial do olho. Não há registo de complicações de aplicações semelhantes, ajudando a corroborar a segurança do instrumento que se está a desenvolver.

Análise de segurança

Esta secção divide-se em dois pontos:

- Elaboração de uma tabela com a análise de segurança segundo uma matriz de riscos;
- Análise Benefícios/Riscos;

A matriz de riscos (Figura 3.9) é uma matriz que permite a avaliação de um determinado perigo/risco do DME em função da probabilidade de ocorrência e grau de severidade. A matriz de riscos utilizada possui 3 classes de riscos: R1-inofensivo, R2-moderado e R3-elevado. O fabricante deve procurar desenvolver medidas de mitigação que permitam reduzir a severidade dos riscos detectados. A análise e medidas de segurança tomadas pelo fabricante devem ser resumidas numa tabela de fácil leitura (Figura 3.10).

A análise benefício/risco é um parágrafo conclusivo onde se refere que com o DME espera-se, a longo prazo, possibilitar a detecção precoce da catarata, caracterizar a rigidez da mesma e determinar a energia ótima para facoemulsificação, e por se tratar de uma técnica minimamente invasiva, de curta duração (poucos segundos) e que opera em condições de segurança, não é expectável qualquer risco

Probabilidade de ocorrência (P)	Severidade (S)		
	Menor (1)	Moderada (2)	Maior (3)
Sempre (3)	R2	R3	R3
Provável (2)	R1	R2	R3
Improvável (1)	R1	R1	R2

Figura 3.9: Matriz de riscos utilizada para avaliar o grau do risco

Perigo	Causas do Perigo	Efeitos no Paciente, Usuário, Sistema	Ira Avaliação de Riscos			Medidas	Verificação, Validação e Testes	Avaliação Final de Riscos			Novo Perigo Introduzido	Benefício supera o risco?
			S	P	RC			S	P	RC		
Fenômeno de Cavitação	Formação e oscilação de bolhas gasosas no meio, produzidas pelo feixe de ultrassom	Danos no olho que podem resultar em perda parcial ou total da visão	3	1	R2	Cálculo do índice mecânico mediante calibração com hidrofone	O índice mecânico está abaixo do máximo permitido.	1	1	R1	Nenhum	Sim
Efeitos térmicos	Agitação das moléculas no meio onde se propagam as ondas acústicas geram um aumento da temperatura	Incremento da temperatura no meio biológico no qual as ondas incidem, podendo ocasionar queimaduras	3	1	R2	Cálculo do índice térmico mediante calibração com hidrofone	O índice térmico está abaixo do máximo permitido.	1	1	R1	Nenhum	Sim

Figura 3.10: Excerto da tabela que foi desenvolvida para a BI sobre a análise de riscos do DME.

para o participante/utilizador. O procedimento pode ocasionar um ligeiro desconforto associado ao acoplamento da sonda oftalmológica. Riscos não antecipados irão ser monitorizados mediante o registo de eventos adversos / eventos adversos graves, e caso ocorram, proceder-se-á às correspondentes ações corretivas e respectivas notificações às entidades competentes.

Declaração de conformidade e e Bibliografia

São indicadas as normas e leis utilizadas bem como as referências bibliográficas para o desenvolvimento da BI.

Submissão do Dossier Clínico

Depois de desenvolvida a BI esta foi compilada com a restante documentação que engloba a construção do dossier clínico que é necessário para obter a aprovação da investigação clínica. Este foi submetido na CEIC que procederá à sua avaliação e, à data da entrega desta dissertação, ainda não emitiu uma notificação acerca do mesmo. A investigação clínica pode ser aprovada imediatamente ou serem pedidos

3. Dispositivo Médico Experimental

esclarecimentos sobre determinados pontos que ache a CEIC ache que não foram completamente explícitos.

Calibração do Dispositivo Médico Experimental

Como parte fundamental da Brochura de Investigador (BI) foi necessário efetuar a calibração do Dispositivo Médico Experimental (DME). Em síntese, o problema consiste em mostrar que determinados índices de segurança estão abaixo do limite tolerável proposto por entidades reguladoras, com recurso a métodos normalizados.

Existem várias normas europeias e internacionais sobre questões de segurança relativas a diagnóstico médico com recurso a ultrassons e sobre o procedimento a utilizar para a aquisição e montagem de sistemas de calibração. Não se recorreu a todas as normas sugeridas pois grande parte não é de livre acesso, tendo-se selecionado as que eram consideradas fundamentais. Na Tabela 4.1 estão resumidas as normas utilizadas durante o processo de calibração.

Tabela 4.1: Normas utilizadas durante a calibração do DME

Entidade	Normas e Regulamentos	Função
<i>Food and Drug Administration</i> (FDA)	560 (FDA,2008) [46]	Definir os limites acústicos que devem ser considerados em oftalmologia
<i>International Electrotechnical Commission</i> (IEC)	IEC 62127-1(IEC,2007) [47]	Descrição de métodos que permitem caracterizar campos ultrassónicos em líquidos através da recolha e dedução de vários parâmetros acústicos
<i>International Electrotechnical Commission</i> (IEC)	IEC 62359:2010 (IEC,2010) [48]	Definição dos índices de segurança
<i>Joint Committée for Guides in Metrology</i> (JCGM)	JCGM 100:2008 (JCGM,2008) [49]	Avaliação de incerteza

4.1 Limites acústicos toleráveis

De modo a garantir a segurança de um dispositivo médico de ultrassons é necessário garantir que os riscos mecânicos e térmicos associados à propagação do feixe no meio biológico não representam qualquer tipo de risco para o paciente.

A entidade americana FDA tem uma norma publicada para os fabricantes que pretendem comercializar este tipo de instrumentos [46]. Nesta norma a FDA faz a distinção de dois tipos de submissão: *Track 1* e *Track 3*. O que distingue se

um dispositivo médico de ultrassons proposto deve ser acreditado como *Track 3* ou *Track 1* é a conformidade ou não com o *Output Display Standard* respectivamente. *Output Display Standard* é a conformidade com a norma NEMA UD 3-2004 [50] e IEC 60601-2-37:2007 [51], onde é exigido aos instrumentos uma exibição em tempo real dos limites de segurança pois, estes aparelhos possuem normalmente o ajuste de vários parâmetros como a potência e frequência do feixe de ultrassons.

A existência de dois tipos de submissões diferentes está associada a limites de tolerância distintos. Os parâmetros que devem ser considerados são a Intensidade média temporal do pico espacial atenuada ($Ispta_a$), o IM e o IT (no caso de submissão *Track 3*). Na Tabela 4.2 encontram-se representados os limites aceitáveis para cada tipo de submissão.

Tabela 4.2: Valores toleráveis para os dois tipos de submissão segundo a FDA.

Tipo de submissão	Parâmetros		
	IT	IM	$Ispta_a \text{ mW/cm}^2$
Track 1	-	0.23	17
Track3	1.0	0.23	50

O DME proposto nesta fase não se encontra em conformidade com o *Output Display Standard* pelo que os valores limites a ter em conta durante o processo de calibração seriam os que correspondem à submissão *Track 1*. No entanto foi tomada uma abordagem mais conservadora e que permite uma maior margem de manobra no futuro para o dispositivo que se pretende desenvolver. Além dos limites que a *Track 1* sugere, foi ainda incluído o IT exigido pela *Track 3*. Os limites toleráveis que foram usados no processo de calibração estão representados na Tabela 4.3.

Tabela 4.3: Limites toleráveis considerados para o processo de calibração.

Limite tolerável	Parâmetros		
	IT	IM	$Ispta_a \text{ mW/cm}^2$
	1.0	0.23	17

4.2 Métodos para a obtenção dos parâmetros

4.2.1 Hidrofone

O uso de hidrofones é o processo padrão para a calibração de dispositivos de ultrassons. Um hidrofone é um transdutor que produz sinais elétricos em resposta a sinais

acústicos aquáticos (IEV 801-32-26) [52]. Um hidrofone do tipo agulha (Figura 4.1) foi utilizado para realizar o processo de calibração do Dispositivo Médico Experimental (DME). O hidrofone foi fabricado pela Precision Acoustics Ltd [53]. Trata-se de um importante fornecedor de equipamentos de medição e calibração acústica a nível mundial e com certificado de gestão e qualidade BS EN ISO 9001:2005 [54]. A garantia de qualidade do hidrofone é fundamental para assegurar a fiabilidade dos resultados obtidos. O hidrofone é acompanhado de um pré amplificador ligado a uma fonte de potência (montagem do hidrofone) e a saída do sinal deve estar conectada a um osciloscópio de 50Ω de impedância de entrada. Na Tabela 4.4 são listados algumas das características do hidrofone utilizado.



Figura 4.1: Hidrofone de 0.5mm de diâmetro. Fonte: Precision Acoustics Ltd.

Tabela 4.4: Algumas propriedades do hidrofone utilizado.

Dimensões do sensor	Diâmetro: 0.5mm Espessura: 9 μm
Método de transdução	Conversão Piezoelétrica
Material do sensor	Fluoreto de polivinilideno (PVDF)

Conversão do sinal elétrico em pressão acústica

O sinal elétrico, $v(n)$, produzido por um hidrofone e a pressão acústica, $(p(n))$, que é sentida pelo mesmo estão relacionados e são dependentes. De modo a realizar a conversão de tensão para pressão é necessário recorrer a um método de deconvolução [55]:

$$p(n) = F^{-1} \left(\frac{F(v(n))}{M(f)} \right) \quad (4.1)$$

onde,

- $F(v(n))$, é a transformada de Fourier do sinal eléctrico;
- $M(f)$, é a resposta em frequência do hidrofone;
- F^{-1} , é a transformada inversa de Fourier;

Por forma à determinação da pressão acústica torna-se necessário conhecer a resposta em frequência do hidrofone na banda de frequência da aquisição do sinal.

A resposta em frequência do hidrofone que foi utilizado é fornecida pelo fabricante, no entanto, apenas em passos de 1 MHz de 1-30 MHz (apêndice A). Nas medições realizadas foi utilizado um osciloscópio para fazer aquisições de sinais de 10000 amostras a uma frequência de 2.5 GHz correspondendo de acordo com o teorema da amostragem a uma largura de banda de 1.25 GHz. Tornava-se pois necessário fazer uma interpolação da resposta em frequência do hidrofone até 1.25 GHz. Assim, em primeiro lugar foi feita uma interpolação da resposta em frequência do hidrofone até 60 MHz através da suavização do gráfico: utilizou-se uma representação em dB e foram adicionados pontos nas frequências de 0 MHz, 40 MHz, 50 MHz e 60 MHz seguida de uma interpolação cúbica segmentada (Figura 4.2); depois de 60 MHz considerou-se que a resposta seria a mesma até 1.25 GHz. A descrição detalhada do método de desconvolução está representada na Figura 4.3. A Figura 4.4 representa um exemplo de um sinal de tensão adquirido com o hidrofone e o respectivo sinal de pressão acústica obtido pelo método da desconvolução.

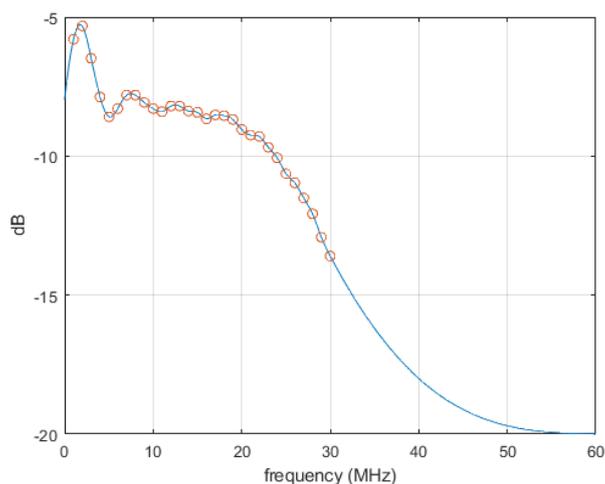


Figura 4.2: Interpolação da resposta do hidrofone até 60 MHz. A laranja estão os valores fornecidos pelo fabricante e o gráfico azul é o resultado obtido da interpolação.

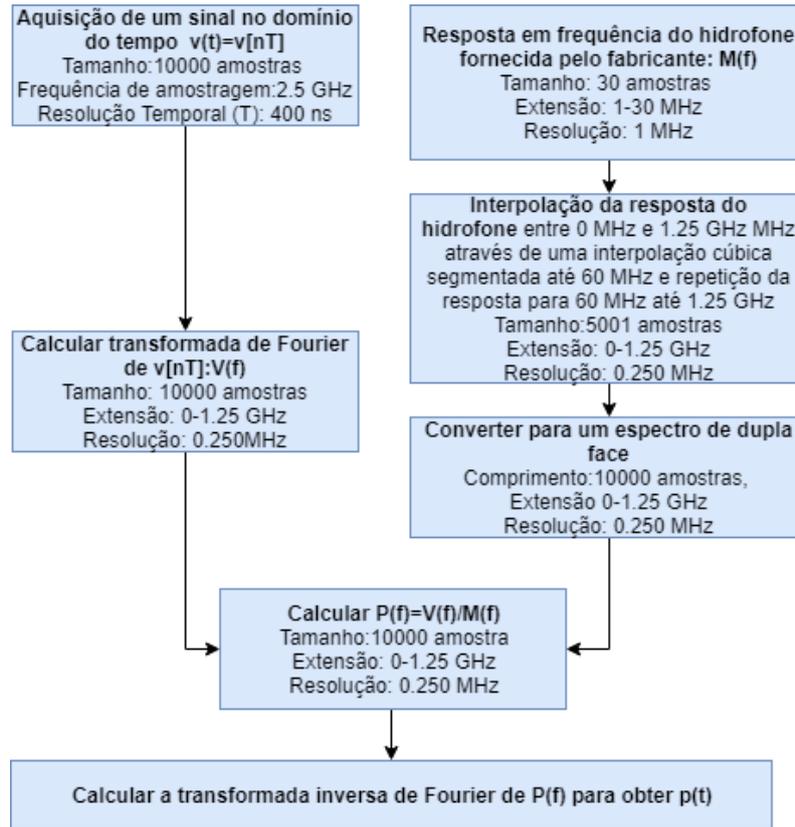


Figura 4.3: Descrição do método utilizado para desconvolver os sinais de tensão para pressão.

Efeito de média espacial

Assumindo uma distribuição do campo radial e que a forma do feixe de ultrassons é descrita por uma função de Bessel, o caso de um transdutor circular focalizado [56], a escolha do raio efectivo do hidrofone deve ser comparável com um quarto do comprimento de onda do feixe de ultrassons incidente para reduzir os erros causados pelo fenómeno de média espacial [47]. Radulescu *et al.* [57], mostrou que o raio efectivo de um hidrofone (r_e) pode ser estimado com um erro inferior a 10% para frequências superiores a 10 MHz através da equação:

$$r_e = \sqrt{r_g^2 + \frac{1}{4f^2}} \quad (4.2)$$

onde,

- r_g , é o raio geométrico do hidrofone;
- f , é a frequência dos ultrassons em MHz;

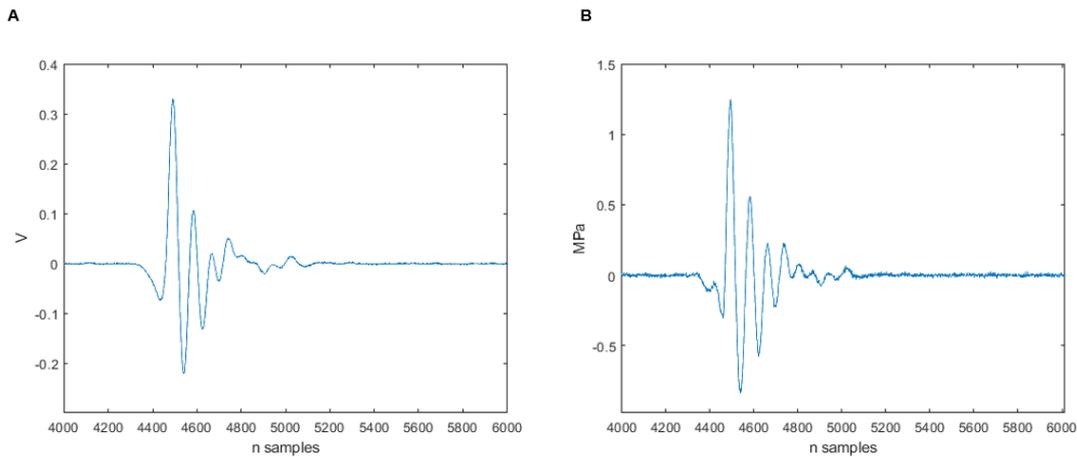


Figura 4.4: Exemplo de um sinal de tensão adquirido com o hidrofone e o respectivo sinal de pressão acústica obtido pelo método da desconvolução. A: Sinal de tensão, $v(n)$, adquirido e B: sinal de pressão, $p(n)$.

Teoricamente, isto significa que com um hidrofone com um raio efectivo de 0.25 mm, a partir de uma frequência superior a 1.5MHz, o integral de superfície efetuado pelo hidrofone sobre a frente de onda induz um erro considerável pelo efeito de média que reduz a magnitude do que está a ser de facto observado. Neste caso é necessário considerar um fator de correção K que para o hidrofone utilizado é:

$$K = \frac{3 - \beta}{2} \quad (4.3)$$

onde,

$$\beta = \frac{\text{sinhal a 0.25 mm do eixo do feixe}}{\text{sinhal sobre o eixo do feixe}} \quad (4.4)$$

e em que o eixo do feixe é uma linha imaginária com mesma direção da propagação do feixe de ultrassons e ao longo do centro deste.

No caso de ocorrerem fenómenos não-lineares no feixe de ultrassons é necessário ainda considerar por vezes correções que podem chegar até aos 300% [47]. Estas correções baseiam-se no valor do parâmetro de não-linearidade (σ_m) dado pela equação:

$$\sigma_m = \frac{wkl_1}{\rho c^3} p_m \frac{\ln(\sqrt{F_g - 1} + \sqrt{F_g})}{\sqrt{F_g - 1}} \quad (4.5)$$

onde,

- w , é a frequência angular;
- k , é o parâmetro de não linearidade (tabelado como 3.5 para água a 20 °C);
- l_1 , é a distância entre a superfície da sonda e o plano da frente de onda

considerado;

- p_m , é o pico médio da pressão acústica (média entre o pico de compressão e rarefacção);
- F_g , é 0.69 vezes a razão entre a área geométrica do transdutor e a área do feixe a -6 dB (A_{-6dB}) no plano considerado. Usando a definição da largura do feixe a -6 dB no foco [58], a área a -6 dB no foco é dada pela equação:

$$A_{-6dB} = \pi \left(\frac{cf_l}{2fd} \right)^2 \quad (4.6)$$

onde,

- c , é a velocidade do som no meio;
- f_l , é a distância focal do transdutor;
- f , é a frequência dos ultrassons;
- d , é o diâmetro do transdutor;

4.2.2 Parâmetros de calibração

As seguintes definições baseiam-se num ensaio de calibração realizado com um hidrofone em água destilada.

Índice Térmico

A norma IEC 62359:2010 [48], define o IT como uma grandeza adimensional que representa o rácio entre a potência acústica num ponto em relação à que é necessária, para elevar a temperatura de 1 °C no tecido biológico considerado. A formulação do IT depende do tipo de tecido considerado e da ocorrência ou não de varrimento. No caso do olho humano, por se tratar de um tecido mole, o IT deve ser o maior valor obtido considerando duas referências: a superfície e o interior ocular. Após o contacto da sonda com a córnea, apenas a inclinação da sonda será ajustada, pelo que a aquisição é realizada sem varrimento.

Em tecidos moles e com a ausência de varrimento, o IT à superfície é dado por:

$$IT_{sup} = \frac{P_{1 \times 1} \cdot f_a}{210 \text{ mW MHz}} \quad (4.7)$$

onde,

- $P_{1 \times 1}$, é a potência máxima de saída na superfície do transdutor numa área limitada por um quadrado com um centímetro de largura;
- f_a , é a frequência de trabalho acústica do sinal obtido com recurso a um hidrofone;

Em tecidos moles e com a ausência de varrimento, o IT no interior é dado por:

$$IT_{int} = \frac{P_{1 \times 1_a}(z_i) \cdot f_a}{210 \text{ mW MHz}} \quad (4.8)$$

onde,

- $P_{1 \times 1_a}$, é a potência numa área limitada por um quadrado com um centímetro de largura atenuada por um factor de $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ à profundidade z_i ;
- f_a , é a frequência de trabalho acústica do sinal obtido com recurso a um hidrofone;
- z_i , é a profundidade em relação à superfície do transdutor onde $P_{1 \times 1_a}$ é máxima;

O IT no interior deve ser medido a partir de uma profundidade superior à do ponto de ruptura (*break-point depth*, z_{bp}). A necessidade da imposição desta condição é evitar medições no início do campo próximo, onde o comportamento não homogéneo compromete a fiabilidade no valor do *Spatial-Peak Rms Acoustic Pressure* (PSPR) (ver a seguir):

$$z_{bp} = 1.5 \times D_{eq} \quad (4.9)$$

onde,

- D_{eq} , é o diâmetro de abertura equivalente dado por:

$$D_{eq} = \sqrt{\frac{4}{\pi} A_{ob}} \quad (4.10)$$

onde,

- A_{ob} , é a área geométrica da superfície da sonda;

Considerando que a superfície geométrica da sonda utilizada tem um raio de

3.8 mm, isto significa que o IT no interior deve ser procurado a uma profundidade superior a 7.6 mm em relação à superfície da sonda.

Como com o hidrofone apenas se obtém um sinal elétrico que pode ser desconvolvido para um sinal de pressão, é necessário deduzir informação sobre potência a partir deste último. A potência, P , numa determinada área, A , é dada pelo integral da intensidade, I , sobre elemento infinitesimal de área, dA [59]:

$$P = \int I.dA \quad (4.11)$$

Para obter $P_{1 \times 1}$ e $P_{1 \times 1_a}(z_i)$ a seguinte aproximação é realizada:

$$P \approx I \times 1 \text{ cm}^2 \quad (4.12)$$

em que se considera que o valor máximo de intensidade é constante sobre uma área de 1 cm^2 . Esta aproximação resulta numa sobrestimação exagerada para a sonda que foi utilizada (o elemento ativo do transdutor focalizado possui um diâmetro de 3.2 mm pelo que em nenhum plano ao longo do feixe de ultrassons este possui uma área que se aproxime de 1 cm^2). Normalmente os transdutores não possuem uma área de superfície tão reduzida pelo que a integração sobre 1 cm^2 não causa discrepâncias tão relevantes. No entanto por se tratar de uma questão de calibração a sobrestimação de um parâmetro não se torna prejudicial desde que o limite tolerável não seja ultrapassado.

A Intensidade média temporal do pico espacial (I_{spta}) pode ser obtida a partir do sinal de pressão $p(n)$:

$$I_{spta} = \frac{(PSPR)^2}{Z} \quad (4.13)$$

onde,

- **$PSPR$** , é o valor máximo da pressão rms (*root mean square*), p_{rms} , em que a média deve considerar todos os pontos entre pulsos consecutivos, num dado plano. Como os sinais estão a ser adquiridos a uma frequência de amostragem, f_s , de 2.5 GHz e é utilizado um PRF de 1000 Hz, podemos obter o valor de p_{rms} :

$$p_{rms} = \sqrt{\frac{(\sum p(n)^2).pr.f}{f_s}} \quad (4.14)$$

- **$p(n)$** , é o sinal adquirido com o osciloscópio e desconvolvido para pressão acústica no ponto em que o valor rms é máximo;
- **Z** , é a impedância acústica da água destilada;

E,

$$P_{1 \times 1} \approx \frac{(PSPR)^2}{Z} \times 1 \text{ cm}^2 \quad (4.15)$$

Para obter o valor de $P_{1 \times 1_a}(z_i)$ deve-se ter em conta o fenómeno de atenuação que ocorre nos tecidos moles biológicos e aplicar um fator de atenuação de $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$.

Índice Mecânico

O IM é uma é uma grandeza adimensional que representa o potencial para a ocorrência de fenómenos de risco de origem mecânica no tecido biológico, como a cavitação, sendo obtido pela seguinte seguinte equação [48]:

$$IM = \frac{p_{r,a}(z_{IM}) \cdot \sqrt{f_a}}{1 \text{ MPa MHz}^{-0.5}} \quad (4.16)$$

onde,

- $p_{r,a}(z_{IM})$ é a pressão acústica do pico de rarefação atenuado por um fator de $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$, para ter em conta a atenuação que ocorre em tecidos moles biológicos, à profundidade z_{IM} ;
- z_{IM} é a profundidade para a obtenção do IM: onde ocorre a maximização da pressão de rarefação;
- f_a , é a frequência do sinal acústico obtido com recurso a um hidrofone;

Ispta_a

A norma 62127-1:2007 [47] define a Ispta como o valor máximo da intensidade média temporal num plano acústico específico e é dado pela equação 4.13. A Ispta_a é o valor da Ispta, atenuado por um fator de $0.3 \text{ dB cm}^{-1} \text{ MHz}^{-1}$ para ter em conta a atenuação que ocorre em tecidos moles biológicos.

4.2.3 Sistema e procedimento de medição

O sistema de medição encontra-se representado na Figura 4.5, sendo composto por uma tina acrílica cheia com água destilada, um sistema posicionador XYZ, o hidrofone ligado ao pré-amplificador e fonte de potência e esta ao osciloscópio, e o DME

constituído pela sonda oftalmológica e o sistema xSCAN (responsável por gerar o pulso de excitação). O hidrofone é posicionado verticalmente no fundo do recipiente de acrílico com a face do hidrofone a apontar para cima. A sonda é acoplada ao posicionador XYZ, com a face do sensor voltada para baixo, e posicionada no alinhamento vertical do hidrofone. Este sistema permite o ajuste do ângulo de inclinação na base da tina e tem uma precisão nos eixos de deslocamento do posicionador de até $1 \mu\text{m}$, sendo o padrão utilizado para este tipo de experiência com ultrassons. A saída do hidrofone está ligada a um osciloscópio que é usado para a visualização e aquisição de A-scans de 10000 amostras a uma frequência de amostragem de 2.5 GHz.

O procedimento de medição consiste em fazer uma varredura ao longo do feixe de ultrassons para encontrar o ponto onde a pressão de rarefação e o valor *rms* do sinal são máximos. Tal como era esperado, e confirmou-se com vários ensaios *a priori*, é no foco que tanto a pressão de rarefação como o valor *rms* do sinal são máximos, devido ao desenho focalizado do transdutor. Com recurso ao software que funciona como osciloscópio virtual para o xSCAN (Figura 3.5), é possível ver o tempo de chegada do eco originado pela superfície do hidrofone e com recurso à eq. (2.10) obter a profundidade da aquisição (que corresponde aos valores de z_{IM} e z_i). Depois de realizadas as aquisições neste ponto, a sonda é deslocada de 0.25 mm ao longo de um eixo perpendicular ao feixe de ultrassons e são realizadas novas aquisições nesse ponto para o cálculo do coeficiente de correção K (eq. (4.3)). Para o procedimento final de calibração, foram realizadas ao longo de uma semana cinco recolhas de sinais, onde o sistema foi completamente montado e desmontado e o procedimento experimental repetido, de modo a aumentar a fiabilidade dos resultados obtidos.

Variáveis de aquisição

Durante o procedimento de calibração são adquiridos sinais A-scan com o auxílio da montagem do hidrofone e um osciloscópio. As variáveis cuja aquisição é necessária para o cálculo dos parâmetros de calibração estão representadas na Tabela 4.5.

4.3 Escolha do pulso de excitação

O xSCAN permite a escolha de quatro tipos diferentes de pulso de excitação quadráticos: positivo, negativo, positivo-negativo e negativo-positivo. Além disso

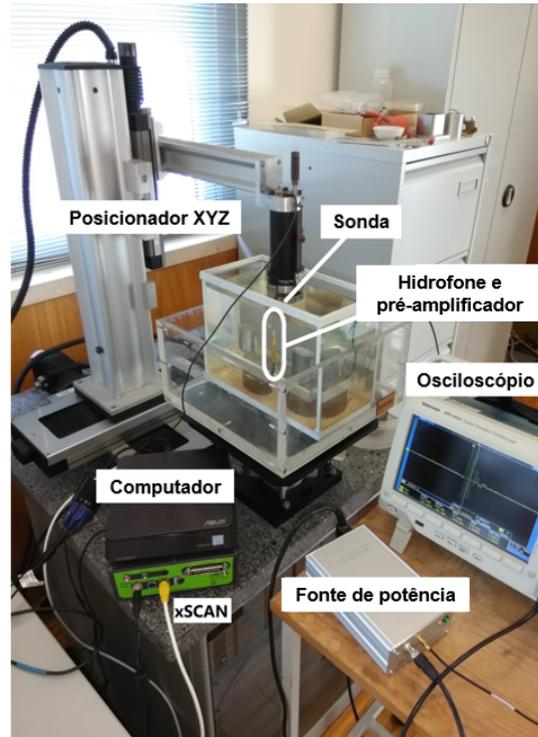


Figura 4.5: Sistema experimental utilizado para a calibração.

permite ainda incluir um *tone burst*. A amplitude de cada um destes pulsos é de ± 55 V. O xSCAN foi originalmente desenhado como um sistema para ser utilizado num contexto mais industrial e esta amplitude é muito superior em comparação ao gerador Compact Pulser usado na primeira versão do sistema ESUS. Tal foi visto como uma vantagem, pois permite uma maior amplitude nos sinais produzidos e consequentemente nos ecos recebidos.

Antes do procedimento de aquisição descrito na secção anterior, foi realizado um estudo pré-experimental para compreender *a priori* qual seria a melhor opção

Tabela 4.5: Síntese das variáveis que são necessárias para calcular os parâmetros de calibração

Variável	Fonte	Parâmetro
$p(n)$	Sinal do hidrofone (desconvolvido)	$Ispta_a$, IT e IM
$PSPR$	$p(n)$	$Ispta_a$ e IT
Z	Tabelado	$Ispta_a$ e IT
prf	xSCAN (1000 Hz)	$Ispta_a$ e IT
fs	Frequência de amostragem do osciloscópio (2.5 GHz)	$Ispta_a$ e IT
$p_{r,a}(z_{IM})$	$p(n)$	IM
f_a	Frequência central do sinal produzido pelo hidrofone	$Ispta_a$, IT e IM
z_{IM} e z_i	software do xSCAN	$Ispta_a$, IT e IM

de pulso de excitação a usar. O sistema xSCAN permite definir o período do sinal de excitação de $n \times 20$ ns pois a duração de cada pulso rectangular pode ser definida em passos de 10 ns.

A sonda possui o seguinte limite de segurança indicado pelo fabricante:

- PRF máximo de 2 kHz para uma sinusoidal com um período de 50 ns e 200 V pico-a-pico;

Logo é necessário considerar um limite no número e duração dos pulsos de excitação.

A vantagem de usar um *tone burst* (uma sequência pulsos de excitação com o mesmo período) é conseguir centrar numa frequência a energia do pulso de excitação. Devido aos limites de segurança da sonda e nas opções dos pulsos de excitação, a opção de *tone burst* não foi considerada interessante:

- Não é possível gerar um pulso com um período de 50 ns que permita excitar na frequência da sonda (20 MHz);
- Devido aos limites de segurança da sonda e à tensão pico-a-pico (110 V) e ao PRF que é utilizado (1000 Hz), não é possível utilizar uma sequência de pulsos de excitação com um número razoável de pulsos que permita concentrar a energia numa frequência;

Assim, as opções resumiram-se a pulsos de excitação com apenas um período. Foi utilizado o mesmo sistema experimental descrito na secção anterior para fazer aquisições de sinais gerados por diferentes tipos de pulso de excitação em tipo (positivo, negativo, positivo-negativo e negativo-positivo) e períodos (10 ns, 20 ns e 30 ns). As aquisições foram feitas na região do foco e manteve-se as opções de período baixas para evitar danificar a sonda. Durante a realização desta experiência, o objetivo principal era perceber que tipos de excitação causariam um pico de rarefação suficientemente forte que poderia comprometer o valor do IM. O seguinte processamento foi realizado com o Matlab:

- Cálculo da f_a com recurso a um método aritmético (Figura 4.6);
- Deconvolução dos sinais elétricos para pressão acústica (Figura 4.7);
- Obtenção da profundidade com recurso ao osciloscópio virtual do sistema xSCAN (Figura 4.8);
- Obtenção do IM (eq. (4.16));

4. Calibração do Dispositivo Médico Experimental

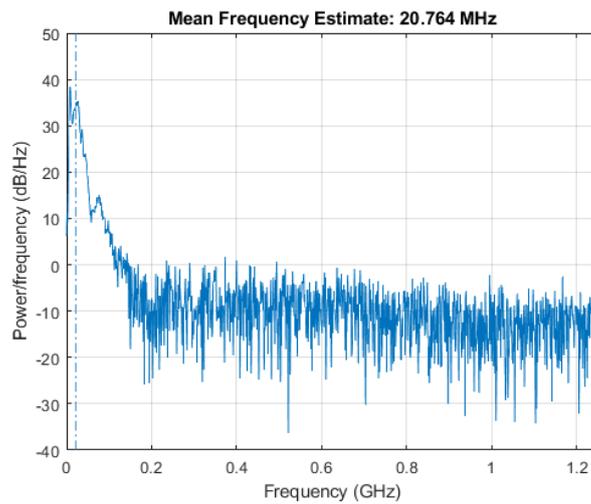


Figura 4.6: Exemplo da aplicação do método de média aritmética para obter f_a .

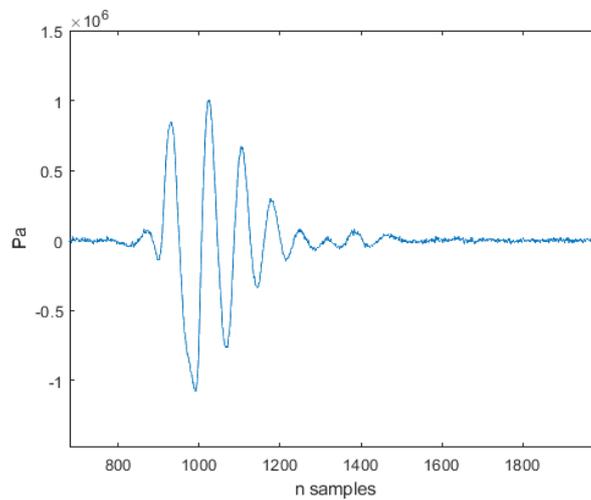


Figura 4.7: Exemplo de um sinal adquirido com o hidrofone e deconvolvido para pressão acústica.

Tabela 4.6: Resultados de uma ronda de aquisições da experiência para a escolha do pulso de excitação.

Sinal	Período (ns)	P_r (MPa)	f_a (MHz)	IM
Positivo	20	0.64	19.25	0.08
Positivo	40	0.83	18.84	0.10
Positivo	60	0.73	15.11	0.11
Negativo	20	0.68	17.96	0.09
Negativo	40	1.93	16.65	0.27
Negativo	60	1.87	13.58	0.32
Positivo-Negativo	20	1.08	22.67	0.11
Positivo-Negativo	40	2.30	19.10	0.28
Positivo-Negativo	60	1,51	14.24	0.25
Negativo-Positivo	20	0.76	23.85	0.07
Negativo-Positivo	40	2.24	19.60	0.26
Negativo-Positivo	60	2.35	14.26	0.39

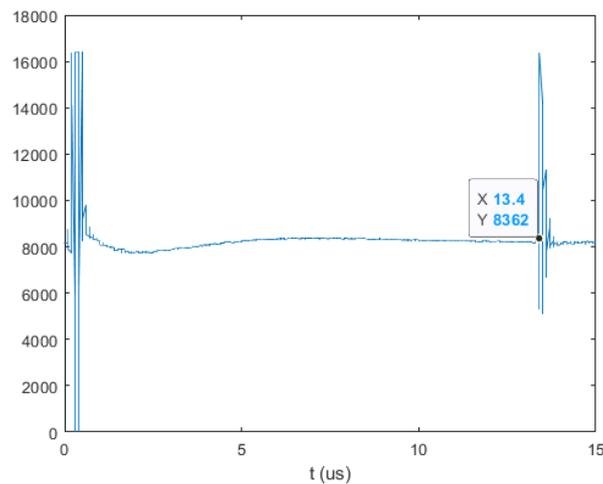


Figura 4.8: Representação do sinal que é visualizado com o osciloscópio virtual do sistema xSCAN. Através do tempo de chegada do primeiro eco (que corresponde à superfície do hidrofone) é possível estimar a distância.

A Tabela 4.6 permitiu tirar algumas conclusões:

- Os sinais com períodos de 20 ns dão origem a pressões de rarefação mais fracas e a IM menores.
- A frequência acústica diminuiu com o aumento do período do sinal e o IM aumenta o que está de acordo com a eq. 4.16;
- Sinais que possuem um pulso negativo dão origem a pressões de rarefação e IM mais elevados. Alguns ultrapassam inclusive o limite de 0.23;

Com base nos resultados obtidos, chegou-se à conclusão que a melhor opção para o pulso de excitação seria utilizar um pulso com período de 20 ns ou do tipo positivo. Outra opção passaria pelo uso de um atenuador e que foi desconsiderada pois, como no ESUSv2.0 a aquisição é com o método pulso-eco, significava que não só a excitação seria atenuada, mas também os ecos recebidos. Por se verificar uma correlação entre excitação negativa e pressões de rarefação mais elevadas, decidiu-se que no processo de calibração se iria utilizar um sinal de excitação do tipo positivo. Durante as aquisições para a experiência de calibração, os três tipos de sinal de excitação positivo (20 ns, 40 ns e 60 ns) foram utilizados. A documentação foi elaborada nesta primeira fase com a informação do sinal mais conservativo dos três, o de 20 ns. No entanto, a possibilidade de usar um sinal com maior potência e que não comprometa os índices de segurança, pode ser uma vantagem no futuro para conseguir sinais de maior amplitude.

Tabela 4.7: Configuração de excitação do pulso gerado pelo xSCAN que foi utilizado para a calibração.

Parâmetro	Valor
Tipo de pulso	Positivo
Amplitude	55 V
Período do pulso	20 ns
prf	1000 Hz

4.4 Resultados da calibração

Os sinais adquiridos (Figura 4.9) foram processados com recurso ao Matlab:

- Primeiro foi obtida a frequência acústica de cada sinal usando um método aritmético (Figura 4.10). Depois foi aplicado o método de deconvolução descrito na secção 4.2.1.
- O pico de rarefação corresponde ao valor mínimo no sinal deconvolvido (Figura 4.11) e a PSPR é obtida através da eq. 4.14.
- Os fatores de correção espacial K foram obtidos pela razão entre os picos de compressão e rarefação segundo a eq. (4.4). Para corrigir os valores obtidos para o PSPR utilizou-se o fator de correção obtido pelo pico de compressão (valor máximo de 1.4233) e para corrigir a pressão de rarefação utilizou-se o fator de correção obtido pelo pico rarefação (valor máximo 1.4209). Apesar da ambiguidade da eq. (4.4), os valores obtidos mostram que não existe dependência da amplitude máxima escolhida para obter o fator K .
- O parâmetro de propagação não-linear (eq. (4.5)) não foi superior a 0.5 (os valores máximos obtidos estavam na gama 0.2-0.3), pelo que não foi necessário fazer mais considerações no cálculo do fator de correção K .
- os sinais foram atenuados por um fator de 0.3 dB cm^{-1} , para ter em conta a atenuação que ocorre em tecidos moles biológicos. A profundidade foi medida com recurso ao osciloscópio virtual do sistema xSCAN (Figura 4.8).

Incerteza

Em qualquer procedimento de calibração é necessário fazer uma avaliação da incerteza da medição. Num processo de calibração de segurança esta avaliação assume um interesse maior, dado que por vezes pode ser obtido um valor abaixo do limite

tolerável mas o intervalo de incerteza incluir valores que passem este limite. O desenho da incerteza não fez parte do trabalho desenvolvido para esta dissertação tendo-se apenas apresentado os valores que foram obtidos aplicando a guia JCGM 100:2008 [49].

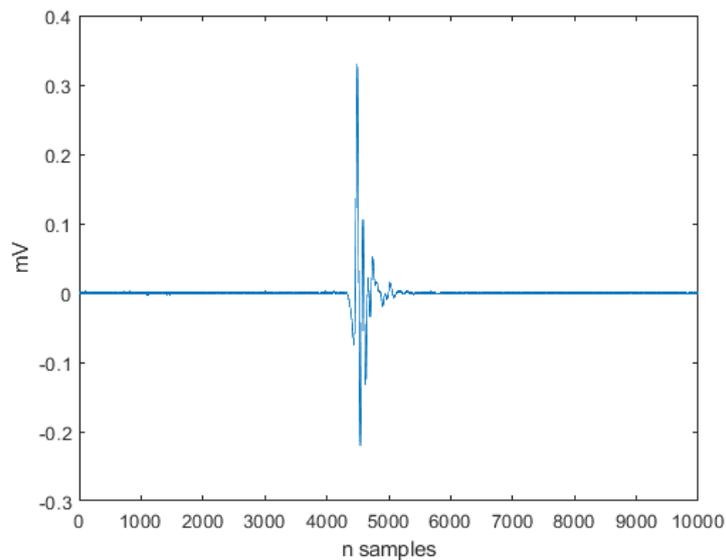


Figura 4.9: Exemplo de um sinal adquirido com o osciloscópio e representado usando o Matlab.

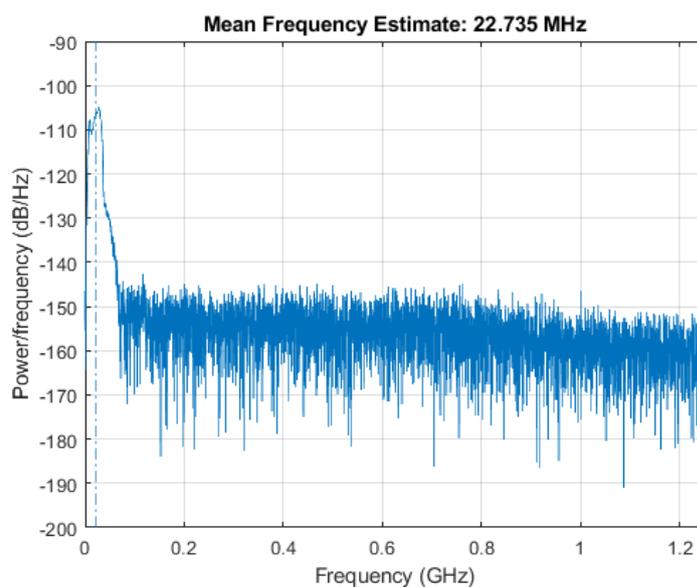


Figura 4.10: Exemplo da frequência acústica de um dos sinais obtidos.

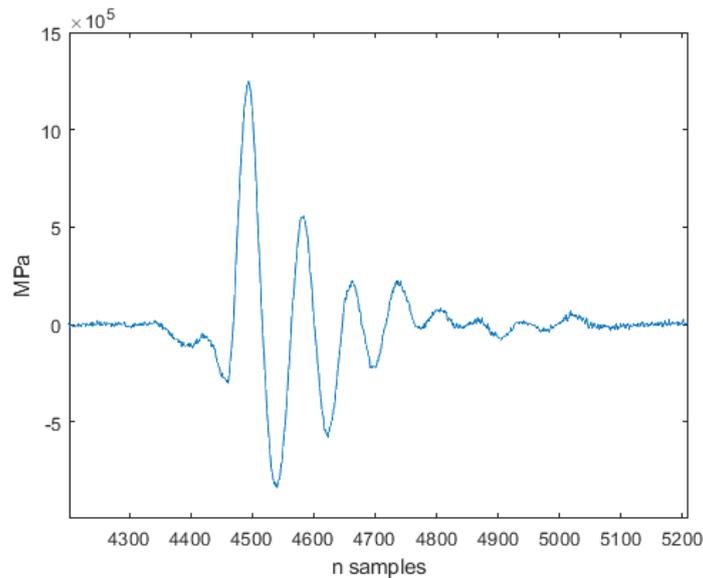


Figura 4.11: Exemplo de um sinal de pressão acústica na zona de interesse obtido com o o método de deconvolução.

Tabela 4.8: Parâmetros de calibração obtidos para o pulso de 20 ns.

Parâmetro	Limite máximo	Resultado da calibração
IM	0.23	0.14±0.05
Ispta [mW cm ⁻²]	17	0.99±0.41
IT	1.00	0.36±0.22

Durante o processo de calibração foi sempre seguida uma política de sobre-timação, tendo-se utilizado o maior valor possível em cada parâmetro e incerteza aplicada. Os valores finais obtidos para o pulso de 20 ns e representados na Tabela 4.8 estão dentro dos limites propostos pela FDA. A descrição deste procedimento experimental e os resultados obtidos foram colocados na BI e permitem mostrar que o dispositivo proposto cumpre os requisitos de segurança térmicos e mecânicos para a sua utilização em humanos.

4.5 Mapeamento do campo acústico

A utilização de um pulso de excitação de 40 ns e 60 ns pode ter um interesse prático superior por permitir a aquisição de sinais de maior amplitude. Quando a aquisição for efetuada pelo xSCAN, este começa a atenuar o sinal recebido para frequências superiores a 20 MHz, pelo que conseguir utilizar um sinal mais potente na excitação

irá aumentar a amplitude dos ecos recebidos e aumentar a qualidade dos resultados obtidos.

A aproximação realizada com a eq. (4.12) teve de ser aplicada por só se possuir um hidrofone e um sistema manual de medida, o que não retira qualidade na afirmação de que o DME é completamente seguro pois, o método utilizado está a sobrestimar o IT. Aplicando o mesmo processamento que é realizado para o pulso positivo de 20 ns, obtém-se valores de IT de 1.73 e 1.63 para os pulsos positivos de 40 ns e 60 ns respectivamente. Isto não quer dizer que a utilização destes pulsos de excitação seja perigosa. Os valores de I_{spta_a} obtidos para estes pulsos de excitação, e que são utilizados para chegar ao IT, são de 2.23 mW/cm^2 e 3.87 mW/cm^2 e estão dentro do limite (17 mW/cm^2). Percebeu-se assim que seria interessante compreender melhor o perfil do campo acústico. Além disso, ao compreender melhor o comportamento do campo acústico poderiam ser efetuados alguns melhoramentos no ESUSv2.0. No olho humano, a camada posterior do cristalino está em média a uma distância de 7.33 mm [60]. Atendendo a que a sonda que está a ser utilizada possui um foco de 9.6 mm, mesmo tendo em consideração o uso da lágrima artificial e o raio de curvatura da sonda durante a aquisição, pode ser interessante o uso de um *buffer* que crie uma maior distância entre a superfície do transdutor e a córnea do paciente, de modo a colocar o foco da sonda (onde se consegue maior potência e resolução) sobre o cristalino, que é a principal estrutura que se quer detalhar.

Por norma os mapeamentos de campos ultrassónicos são efetuados com recurso a equipamentos especialmente desenhados para o efeito, onde durante aquisições que muitas vezes demoram dias, são adquiridos milhares de pontos individuais com recurso a um instrumento de deteção, como por exemplo um hidrofone como o que foi utilizado. Na Figura 4.12 é representado um feixe de ultrassons em função dos valores relativos de pressão acústica [61].

Durante a realização deste trabalho não estava disponível no Instituto de Telecomunicações nem no Departamento de Engenharia Electrotécnica e de Computadores, um aparelho que permitisse o mapeamento automático de campos ultrassónicos. Resolveu-se ainda assim, com o equipamento disponível, tentar fazer uma reconstrução manual do campo de ultrassons, no entanto com algumas limitações:

- O mapeamento foi realizado num plano a duas dimensões perpendicular ao feixe de ultrassons, na zona do foco e numa zona que é expectável de conter o cristalino, i. e. , a 4-5 mm da superfície do transdutor [60];
- Como as aquisições tiveram de ser feitas manualmente uma a uma, foram realizadas 51 aquisições em quatro eixos perpendiculares dois a dois, num

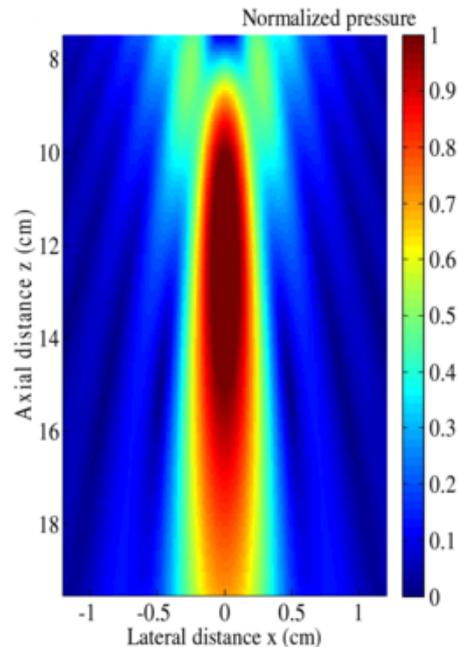


Figura 4.12: Exemplo do mapeamento de um feixe de ultrassons ao longo do plano vertical. Retirado de Yang et al., 2012.

total de 204 pontos por plano;

Durante as primeiras aquisição para o mapeamento, procurou-se saber qual seria a melhor área para realizar os varrimentos de modo a que os 51 pontos adquiridos ao longo de um eixo possuísem a melhor resolução possível. Na Figura 4.13, a primeira tentativa de mapeamento para a zona do foco, foi utilizada uma área exagerada que resultou de vários pontos sem informação acerca do campo.

Durante estas experiências surgiu um novo obstáculo. Como o xSCAN não possuía um sinal de *trigger* externo sincronizado, este foi gerado pelo osciloscópio em resposta ao sinal de entrada vindo do hidrofone. No entanto, à medida que se afastava do centro do feixe, o sinal que era detetado pelo hidrofone vai diminuindo de amplitude e a partir de um certo ponto, ruído electrostático que era gerado pelo sinal do xSCAN passou a ser o *trigger* do sinal que se estava a visualizar (Figura 4.14), causando um deslocamento do sinal de interesse para o fundo da janela do osciloscópio. Ainda foi possível visualizar o sinal para o campo que está a ser adquirido para a zona do cristalino, mas para o foco já não foi possível detetar o sinal de interesse na janela do osciloscópio e foi assumido como zero.

As aquisições para o mapeamento foram repetidas com o objetivo de encontrar o melhor resultado possível: possuir uma representação ao longo de toda a escala horizontal (maximizar a resolução) e conseguir sinais com um comportamento simétrico. No entanto, por diversas, a última condição não se realizou.

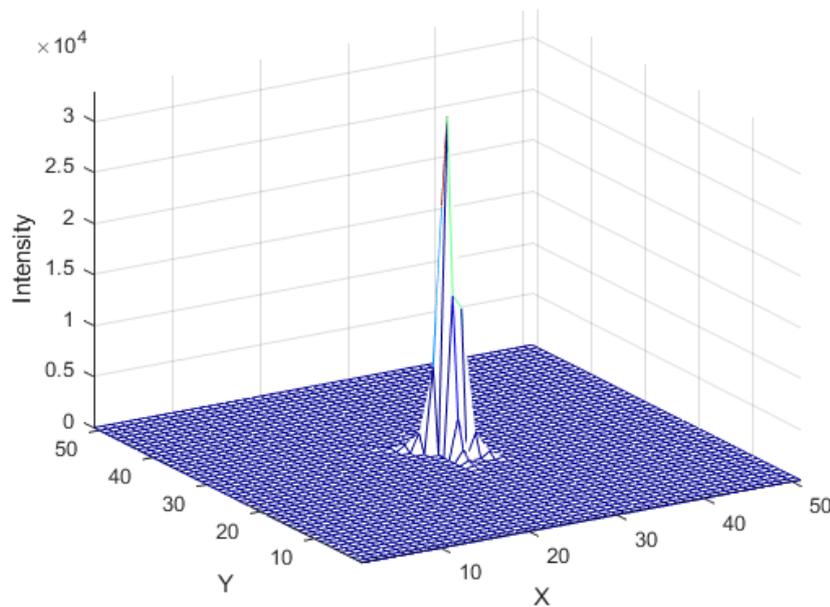


Figura 4.13: Resultado do primeiro mapeamento para o foco da sonda.

Nas figuras 4.15 e 4.16 está representado o resultado que foi obtido ao longo de dois varrimentos sobre a zona do foco e do cristalino respectivamente, onde não se conseguiu melhorar em relação à simetria nas tentativas que foram realizadas. A distância entre pontos utilizada ($3 \mu\text{m}$ e $6 \mu\text{m}$ para o foco e cristalino respectivamente) permitiu a representação a toda a escala horizontal, no entanto surgem graves problemas de simetria, especialmente para a zona do cristalino. Estes resultados permitiram chegar às seguintes conclusões sobre o método proposto para tentar replicar o mapeamento do campo:

- Como a aquisição dos sinais é manual torna a tarefa bastante morosa (a aquisição dos 408 sinais exigia cerca de quatro horas no laboratório) e levava a que por vezes surgissem pequenas bolhas de ar na superfície da sonda e do hidrofone. Estas podem interferir com os resultados obtidos caso não sejam removidas atempadamente. A Figura 4.15 é um bom exemplo deste fenómeno, pois os pontos no zero, que deviam ser iguais, apresentam diferenças. Realizar o varrimento através de um *scanning* automático pode melhorar os resultados obtidos;
- O posicionador XYZ utilizado não é indicado para este tipo de medidas. Apesar de se conseguir assegurar o alinhamento vertical entre a sonda e o hidrofone, não se consegue garantir o alinhamento vertical destes com um referencial plano ao chão pois, o acoplamento da sonda e do hidrofone possui uma ligeira

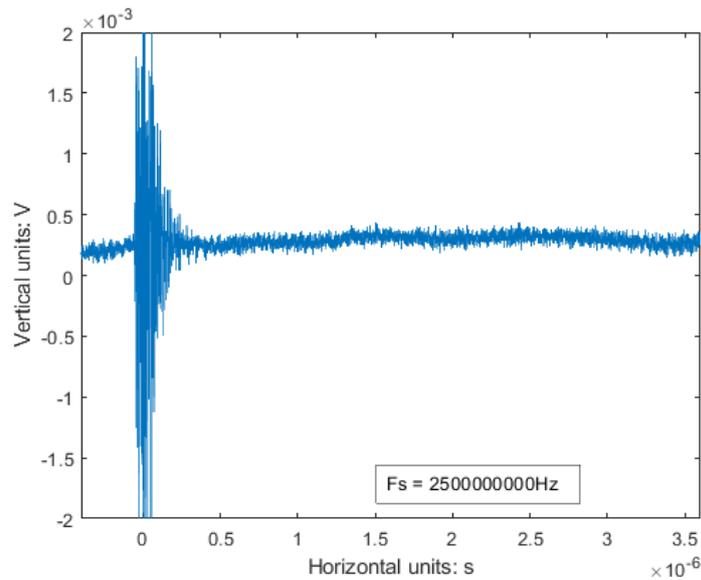


Figura 4.14: Ruído electrostático passa a ser o *trigger* e desloca o sinal de interesse para o fundo da janela

folga pelo que o campo de ultrassons pode estar inclinado em relação à deslocação de varrimento do posicionador XYZ;

- O campo acústico da sonda pode possuir imperfeições e a simetria radial não ser suficientemente boa para a descrever;
- A zona do cristalino encontra-se na região do campo próximo onde ocorrem várias interferências na frente de onda e o campo acústico pode não apresentar assim um perfil simétrico;

A realização desta experiência permitiu perceber que para ambos os planos, ocorre um decréscimo de intensidade à medida que se afasta do centro que está bem distante da realidade do método aplicado pela eq. (4.12). No sinal do foco (Figura 4.15) é possível visualizar que ocorreu um decréscimo da intensidade para valores imensuráveis ainda antes de se chegar a uma distância de $80 \mu\text{m}$ do centro do feixe, e para o sinal correspondente à distancia do cristalino (Figura 4.16) este fenómeno ocorre a uma distância superior, $150 \mu\text{m}$, mas ambos estão bastante distantes do que se assume na eq. (4.12), que o valor se mantém constante até uma distância de 5 mm , e que resulta numa sobrestimação do IT.

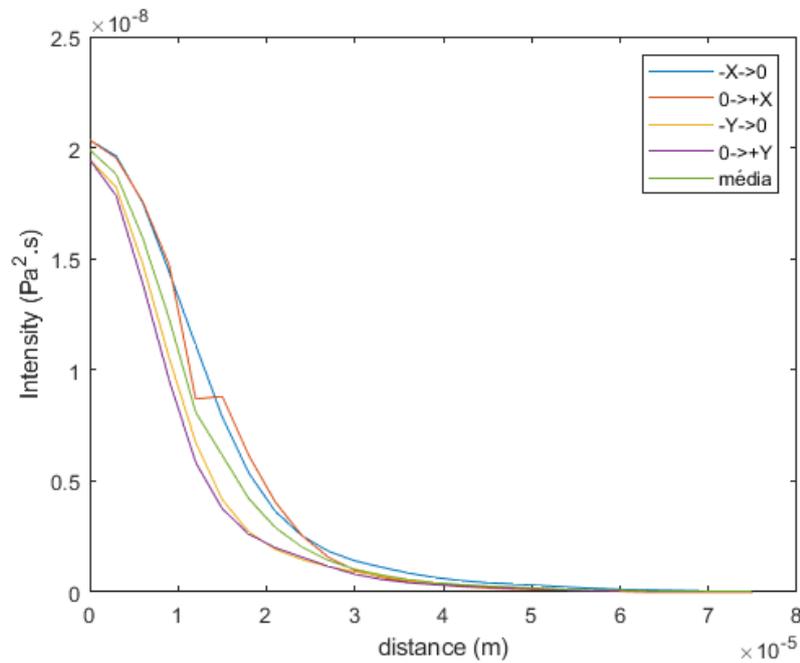


Figura 4.15: Representação do valor de intensidade em função da distância ao centro do feixe na zona do foco. Pulso de excitação positivo de 20 ns.

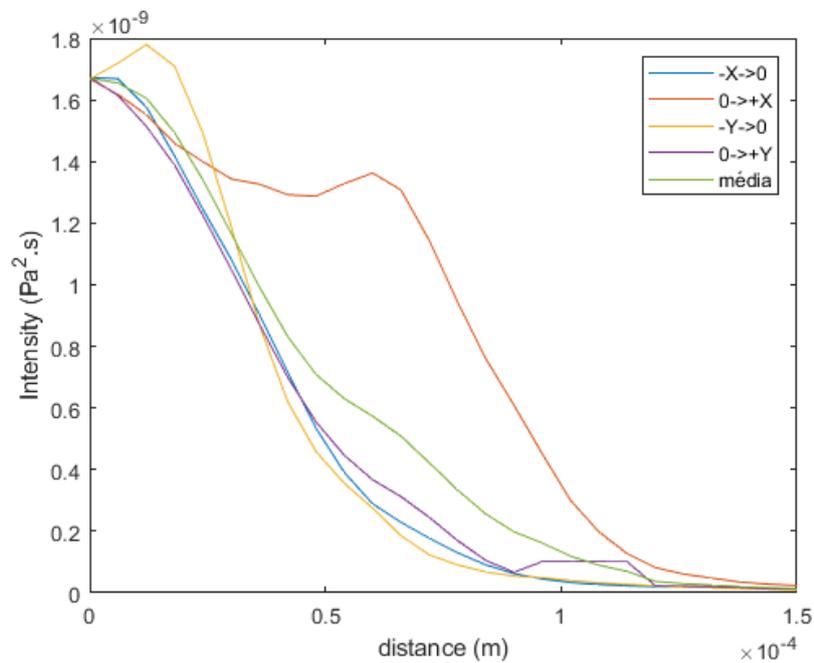


Figura 4.16: Representação do valor de intensidade em função da distância ao centro do feixe na zona do cristalino. Pulso de excitação positivo de 20 ns.

Conclusão

A realização deste trabalho enquadrado no ramo de Instrumentação Biomédica permitiu a familiarização sobre três aspetos fundamentais no desenvolvimento de qualquer instrumento médico:

- Uma componente mais técnica de desenvolvimento do instrumento onde foi feita uma adaptação do sistema anterior ESUS;
- Uma componente experimental onde são testados alguns limites do instrumento, neste caso limites de segurança;
- Uma componente documental que envolve um estudo de algumas normas e permitiu o desenvolvimento de um documento técnico para o pedido de aprovação para o uso do instrumento;

A apreciação da qualidade final do trabalho carece ainda da notificação para a aprovação da investigação clínica, que à data da entrega desta dissertação ainda não foi emitida. *A priori* os resultados globais do trabalho foram satisfatórios. Todos os objetivos foram cumpridos e permitiram ao projecto CATARACTUS (POCI-01-0145-FEDER-028758) ter um instrumento preparado para a realização da investigação clínica. Foi também escrito um artigo sobre o trabalho desenvolvido e que será submetido para publicação numa revista científica quando sair a notificação da aprovação da investigação clínica pelas entidades reguladoras.

Relativamente a pontos a melhorar sobre o trabalho realizado, podia ter-se procurado realizar um mapeamento do campo com mais qualidade através do uso de um sistema que fizesse o varrimento automático. Relativamente a trabalho para o futuro, vão ser levados a cabo durante o desenrolar do projecto CATARACTUS e incluem:

- Realização da investigação clínica;
- O desenvolvimento de classificadores usando métodos de *Machine Learning*;

5. Conclusão

- A implementação destes classificadores no instrumento desenvolvido durante este trabalho para o tornar um dispositivo que permita automaticamente classificar a catarata, o objetivo do projecto CATARACTUS;

Bibliografia

- [1] R. R. Bourne, G. A. Stevens, R. A. White, J. L. Smith, S. R. Flaxman, H. Price, J. B. Jonas, J. Keeffe, J. Leasher, K. Naidoo, K. Pesudovs, S. Resnikoff, and H. R. Taylor, “Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis,” *The Lancet Global Health*, vol. 1, no. 6, pp. 339–349, 2013.
- [2] World Health Organizatio, “WHO — Priority eye diseases,” 2019. [Online; accessed 19-August-2019].
- [3] A. Foster, F. Frcophth, J. Farmer, and S. Stevens, “VISION 2020 : THE RIGHT TO SIGHT VISION 2020 : THE CATARACT CHALLENGE,” *Community Eye Health*, vol. 13, no. 34, pp. 17–19, 2000.
- [4] J. N. Murta, F. F. Reis, H. Lopes, J. de Deus, L. Agrelos, J. J. C. Arede, M. M. G. Grillo, M. J. Quadrado, and M. Trigo, “Rede Nacional de Especialidade e de Referenciação em Oftalmologia,” tech. rep., 2016.
- [5] T. R. Thrimawithana, I. D. Rupenthal, S. S. Räscher, J. C. Lim, J. D. Morton, and C. R. Bunt, “Drug delivery to the lens for the management of cataracts,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 126, pp. 185–194, 2018.
- [6] World Health Organization, “Training in Diagnostic Ultrasound: Essentials, Practice and Standards,” tech. rep., 1998.
- [7] M. Caixinha, J. Amaro, M. Santos, F. Perdigão, M. Gomes, and J. Santos, “In-Vivo Automatic Nuclear Cataract Detection and Classification in an Animal Model by Ultrasounds,” *IEEE Trans Biomed Eng.*, vol. 63, no. 11, pp. 2326–2335, 2016.
- [8] M. Gomes, F. Perdigão, J. B. Santos, M. J. S. F. S. Santos, M. C. Caixinha, J. Amaro, J. S. F. Ferreira, A. M. L. S. M. Morgado, “EYE SCAN ULTRASOUND SYSTEM (ESUS) FOR EARLY CATARACT DETECTION AND CLASSIFICATION IN REAL TIME, PPP 109646 E,” 2016.

- [9] G. B. Devey and P. N. T. Wells, “Ultrasound in Medical Diagnosis,” *Scientific American*, vol. 238, no. 5, pp. 98–113, 1978.
- [10] J. P. Lawrence, “Physics and instrumentation of ultrasound,” *Critical Care Medicine*, vol. 35, no. 8 SUPPL., 2007.
- [11] F. A. Duck, “The propagation of ultrasound through tissue,” in *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis* (G. ter Haar, ed.), ch. 2, pp. 4–17, 3rd ed., 2012.
- [12] J. T. Bushberg, J. A. Seibert, E. M. Leidholdt, and J. M. Boone, “Ultrasounds,” in *The Essential Physics of Medical Imaging*, ch. 16, pp. 469–553, second ed., 2001.
- [13] Wikipedia contributors, “Snell’s law — Wikipedia, the free encyclopedia,” 2019. [Online; accessed 18-August-2019].
- [14] Wikipedia contributors, “Doppler effect — Wikipedia, the free encyclopedia,” 2019. [Online; accessed 12-September-2019].
- [15] Wikipedia contributors, “Huygens–fresnel principle — Wikipedia, the free encyclopedia,” 2019. [Online; accessed 19-August-2019].
- [16] C. C. Church and S. B. Barnett, “Ultrasound-induced heating and its biological consequences,” in *The Safe Use of Ultrasound in Medical Diagnosis* (G. ter Haar, ed.), ch. 4, pp. 46–68, 3rd ed., 2012.
- [17] L. M. d. L. C. DUARTE, *In vivo automatic cataract detection and classification using the ultrasound technique*. PhD thesis, University of Coimbra, 2017.
- [18] J. B. Fowlkes, “Non-thermal effects of diagnostic ultrasound,” in *The Safe Use of Ultrasounds in Medical Diagnosis* (G. ter Haar, ed.), ch. 5, pp. 69–80, 3rd ed., 2012.
- [19] World Health Organization, “International Classification of Diseases (11th Revision),” tech. rep., 2018.
- [20] J. C. Bobrow, M. H. Blecher, D. B. Glasser, K. B. Mitchell, L. F. Rosenberg, J. Reich, and E. K. I. III, “Anatomy,” in *Lens and Cataract*, ch. 1, pp. 5–9, 2011.
- [21] J. C. Bobrow, M. H. Blecher, D. B. Glasser, K. B. Mitchell, L. F. Rosenberg, J. Reich, and E. K. I. III, “Pathology,” in *Lens and Cataract*, ch. 5, pp. 43–70, 2011.

-
- [22] R. J. Truscott, “Age-related nuclear cataract - Oxidation is the key,” *Experimental Eye Research*, vol. 80, no. 5, pp. 709–725, 2005.
- [23] S. West, “Epidemiology of cataract: Accomplishments over 25 years and future directions,” *Ophthalmic Epidemiology*, vol. 14, no. 4, pp. 173–178, 2007.
- [24] World Health Organization, “International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10),” tech. rep., 2016.
- [25] J. C. Bobrow, M. H. Blecher, D. B. Glasser, K. B. Mitchell, L. F. Rosenberg, J. Reich, and E. K. I. III, “Evaluation and Management of Cataracts in Adults,” in *Lens and Cataract*, pp. 75–90, 2011.
- [26] NICE, “Cataracts in adults : management,” tech. rep., 2017.
- [27] The Royal College of Ophthalmologists, “Adult Cataract Surgery,” Tech. Rep. January, 2018.
- [28] J. C. Bobrow, M. H. Blecher, D. B. Glasser, K. B. Mitchell, L. F. Rosenberg, J. Reich, and E. K. I. III, “Surgery for Cataract,” in *Lens and Cataract*, ch. 9, pp. 91–161, 2011.
- [29] E. C. FRANZCO, O. A. R. Mahroo, and D. J. Spalton, “Complications of cataract surgery,” *Clin Exp Optom*, vol. 93, no. 6, pp. 379–389, 2010.
- [30] M. Packer, W. J. Fishkind, I. H. Fine, B. S. Seibel, and R. S. Hoffman, “The physics of phaco: A review,” *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 31, no. 2, pp. 424–431, 2005.
- [31] F. L. Lizzi and D. J. Coleman, “History of ophthalmic ultrasound,” *Journal of Ultrasound in Medicine*, vol. 23, no. 10, pp. 1255–1266, 2004.
- [32] P. H. Tsui, C. C. Huang, Q. Zhou, and K. K. Shung, “Cataract measurement by estimating the ultrasonic statistical parameter using an ultrasound needle transducer: An in vitro study,” *Physiological Measurement*, vol. 32, no. 5, pp. 513–522, 2011.
- [33] IMASONIC SAS - transducteurs et sondes ultrasonores, “Home page,” 2013. [Online; accessed 2-September-2019].
- [34] US Ultratek, “Compact Pulser – Ultrasonic Pulser/Receiver for Standard and Remote Operation - US Ultratek,” 2019. [Online; accessed 2-September-2019].
- [35] Abaco Systems, “FMC150 FPGA Mezzanine Card,” 2019. [Online; accessed 2-September-2019].

- [36] Avnet, “ZedBoard,” 2019. [Online; accessed 2-September-2019].
- [37] Lecoeur Electronique, “US-KEY Single channel ultrasound device,” 2019. [Online; accessed 2-September-2019].
- [38] Tribosonics, “Products & Systems – Tribosonics,” 2019. [Online; accessed 2-September-2019].
- [39] H. Gross, F. Blechinger, and B. Achnner, “Human eye,” in *Handbook of optical systems*, vol. 4, pp. 1–88, 1 ed., 2008.
- [40] K. J. Hofer, “Ultrasound velocities for axial eye length measurement,” *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 20, no. 5, pp. 554–562, 1994.
- [41] C. Pinto, “Desenvolvimento de um sistema de classificação e visualização de cataratas em humanos,” 2019.
- [42] “Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EE.”.
- [43] Ministério da Saúde, “Lei n.º 21/2014, de 16 de abril,” p. 41.
- [44] ISO/TC 194, “DIS 14155 Clinical investigation of medical devices for human subjects — Good clinical practice.” 2018.
- [45] Associação Médica Mundial, “Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial,” 2013.
- [46] R. F. Phillips and G. F. Harris, “Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers,” tech. rep., FDA, 2008.
- [47] International Electrotechnical Commission, “IEC 62127-1:2007, Ultrasonics - Hydrophones - Part 1: Measurement and characterization of medical ultrasonic fields up to 40 MHz,” tech. rep., IEC, 2007.
- [48] International Electrotechnical Commission, “IEC 62359:2010, Ultrasonics - Field characterization - Test methods for the determination of thermal and mechanical indices related to medical diagnostic ultrasonic fields,” tech. rep., IEC, 2010.

-
- [49] Joint Committee For Guides In, “Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement,” *International Organization for Standardization Geneva ISBN*, vol. 50, no. September, p. 134, 2008.
- [50] AIUM/NEMA, *Standard For Real-Time Display of Thermal and Mechanical Acoustic Output Indices On Diagnostic Ultrasound Equipment*. 2 ed., 2004.
- [51] International Electrotechnical Commission, *IEC 60601-2-37, Medical electrical equipment - Part 2-37: Particular requirements for the safety of ultrasonic medical diagnostic and monitoring equipment*. 2007.
- [52] International Electrotechnical Commission, “IEC 60050 - International Electrotechnical Vocabulary - Details for IEV number 801-32-26.”
- [53] Precision Acoustics, “Home page,” 2019. [Online; accessed 17-July-2019].
- [54] T. U. Ltd, “CERTIFICATE - Management system as per BS EN ISO 9001:2015,” tech. rep., 2018.
- [55] A. Hurrell, “Voltage to pressure conversion: are you getting ‘phased’ by the problem?,” *Journal of Physics: Conference Series*, vol. 1, no. May, pp. 57–62, 2004.
- [56] E. G. Radulescu, P. A. Lewin, A. Goldstein, and A. Nowicki, “Hydrophone spatial averaging corrections from 1 to 40 MHz,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, vol. 48, no. 6, pp. 1575–1580, 2001.
- [57] E. G. Radulescu, P. A. Lewin, A. Nowicki, and W. A. Berger, “Hydrophones’ effective diameter measurements as a quasi-continuous function of frequency,” *Ultrasonics*, vol. 41, no. 8, pp. 635–641, 2003.
- [58] A. Rauth, G. Lockwood, K. Harasiewicz, L. Ryan, F. Foster, and L. Berube, “Principles and applications of ultrasound backscatter microscopy,” *IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control*, vol. 40, no. 5, pp. 608–617, 2002.
- [59] Wikipedia contributors, “Intensity (physics) — Wikipedia, the free encyclopedia,” 2019. [Online; accessed 14-September-2019].
- [60] B. Aichtner and F. Blechinger, “Human Eye,” in *Handbook of Optical Systems: Vol. 4 Survey of Optical Instruments* (H. Gross, ed.), ch. 36, pp. 36–88, 2008.

- [61] R. Yang, X. Li, A. Song, B. He, and R. Yan, “Three-dimensional noninvasive ultrasound joule heat tomography based on the acousto-electric effect using unipolar pulses: a simulation study,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, pp. 7689–7708, nov 2012.

A

Sensibilidade do hidrofone

Tabela A.1: Sensibilidade do hidrofone fornecida pelo fabricante.

Frequência (MHz)	Sensibilidade mV/MPa	Erro (%)
1	513	13
2	542	13
3	474	13
4	404	13
5	372	13
6	385	13
7	407	13
8	407	13
9	395	13
10	385	13
11	380	13
12	389	13
13	389	14
14	381	14
15	379	14
16	369	14
17	375	16
18	374	16
19	368	16
20	353	16
21	345	16
22	343	17
23	328	17
24	314	17
25	294	17
26	283	17
27	266	17
28	249	17
29	226	17
30	209	17

B

Brochura de Investigador

Em anexo segue a Brochura de Investigador que foi produzida como um dos resultados do trabalho desta dissertação.

Esta versão ainda não foi aprovada pelas entidades reguladoras.

**Brochura do Investigador**

Nome do Dispositivo Médico	ESUS (<i>Eye Scan Ultrasound System</i>)
Objetivo	Desenvolvimento de um dispositivo médico baseado em ultrassons para caracterização objetiva da catarata e determinação do nível ótimo de energia de facoemulsificação
Referência	POCI-01-0145-FEDER-028758
Versão/ Data	1/2019-08
Promotor	Universidade de Coimbra Paço das Escolas 3004-531 COIMBRA PORTUGAL
<i>Este documento foi elaborado de acordo com a norma ISO 14155:2011. Toda a informação contida em este documento é confidencial</i>	

Função	Nome	Data	Assinatura
Revisão e Aprovação, Promotor/ Representante	Jaime Batista Santos	28/8/2019	
Revisão e Aprovação, Investigador Coordenador	Luís Miguel Caixinha	30/08/2019	
Autora, Investigadora	Lorena Itatí Petrella	28/8/2019	

Histórico do Documento

Versão	Data	Sumário de Mudanças
0	7/2019	-
1	8/2019	Descrição dos métodos de limpeza e desinfeção da sonda, e das características de biocompatibilidade Descrição referente aos dispositivos feitos sob medida

Índice

1	Informação do dispositivo médico experimental	3
1.1	Fundamentação	3
1.2	Classificação do dispositivo médico experimental	3
1.3	Descrição do dispositivo médico experimental	4
1.3.1	Mecanismo de ação	4
1.3.2	Descrição geral	4
1.3.3	Componentes do dispositivo médico experimental	5
1.4	Configuração do dispositivo médico experimental	6
1.5	Calibração do dispositivo médico experimental	7
1.5.1	Sistema de medição	7
1.5.2	Parâmetros acústicos	8
1.5.2.1	Índice mecânico (MI)	8
1.5.2.2	Intensidade média-espacial de pico-temporal (I_{SPTA})	8
1.5.2.3	Índice térmico em tecidos moles (TIS)	8
1.6	Instalação e uso do dispositivo médico	9
1.7	Rotulagem	9
1.8	Desenvolvimento clínico pretendido	9
2	Ensaio pré-clínicos	10
2.1	Ensaio <i>ex vivo</i>	10
2.2	Ensaio <i>in vivo</i>	10
2.3	Segurança acústica	11
2.4	Segurança elétrica	11
2.5	Segurança mecânica	11
3	Estudos clínicos existentes	11
3.1	Efeitos adversos	12
4	Tratamento de riscos	12
4.1	Matriz de avaliação de riscos	12
4.2	Contraindicações para o uso do dispositivo	18
4.3	Análise de risco/benefício	18
4.4	Avaliação final de riscos	18
5	Regulamentos e outras referências	18
5.1	Lista de leis e normas nacionais e internacionais	18
5.2	Declaração de conformidade	18
5.3	Bibliografia	19

1 Informação do dispositivo médico experimental

1.1 Fundamentação

O dispositivo médico experimental (DME) desenvolvido previamente num estudo pré-clínico em modelo animal de catarata, pretende classificar automaticamente o tipo e grau de severidade da catarata, detectar a catarata no seu estado precoce, bem como estimar a energia ótima para cirurgia por facoemulsificação, em humanos. A catarata é uma das patologias oculares mais prevalentes e a principal causa mundial de cegueira. A opção de tratamento mais comum para a catarata é o procedimento cirúrgico por facoemulsificação, que consiste na fragmentação do tecido da lente usando ondas ultrassónicas de alta energia. No entanto, diferentes tipos e severidades da catarata têm rigidez diferentes, e exigem diferentes níveis de energia de facoemulsificação. A decisão sobre os níveis de energia é tomada pelo oftalmologista, com base numa avaliação subjetiva da catarata e da sua própria experiência. A superestimação da energia necessária pode causar danos irreversíveis nos olhos dos doentes.

No primeiro ensaio pré-clínico conduzido pela equipa de investigação, foi desenvolvido um protótipo de um dispositivo médico chamado *Eye Scan Ultrasound System* (ESUS) baseado no retroespalhamento das ondas ultrassónicas. O protótipo foi testado num modelo animal (ratos) de catarata nuclear, o qual demonstrou capacidade para discriminar os diferentes graus de severidade de catarata *in vivo*. Além disso, também permitiu a medição objetiva da rigidez do tecido do cristalino para os diferentes graus de severidade da catarata. Este protótipo encontra-se protegido por patente¹ com N° publicação PT109646 B (Sistema ultrassónico de exame ocular para detecção precoce e classificação de catarata em tempo real).

Com o DME ESUS espera-se detectar e classificar automaticamente a catarata segundo o tipo e severidade, de acordo com o *Lens Opacity Classification System III* (LOCS III), detectar a catarata desde seu estado precoce, caracterizar a rigidez da catarata e determinar a energia ótima de facoemulsificação.

1.2 Classificação do dispositivo médico experimental

O DME é um dispositivo ativo, invasivo, de uso temporário, de diagnóstico direto e sendo parte da energia das ondas ultrassónicas absorvidas pelos tecidos, o que lhe confere uma classificação IIa (segundo o n°6, Anexo VIII-Regras de Classificação, do Regulamento (UE) 2017/745).

O *software* desenvolvido que controla o sistema e a aquisição de dados é assim também considerado da classe IIa (segundo o n°3, Anexo VIII-Regras de Classificação do Regulamento (UE) 2017/745).

As lentes de contacto, acessório do DME, são dispositivos invasivos, que não se destinam a ser ligados a um dispositivo ativo, de utilização temporária, o qual confere-lhe uma classificação I (n° 5.1, Anexo VIII do Regulamento (UE) 2017/745).

Assim, o DME ESUS tem uma classificação final **IIa**.

1.3 Descrição do dispositivo médico experimental

1.3.1 Mecanismo de ação

Os ultrassons são ondas mecânicas de frequências superiores à audível pelo ser humano (acima de 20 kHz). Quando uma onda incide numa interface de dois meios (tecidos) com diferentes impedâncias acústicas, parte dela será transmitida e outra parte refletida. A amplitude da onda refletida dependerá da diferença de impedâncias acústicas entre os dois meios. Quando a onda se propaga por um meio no qual existe uma distribuição de partículas pequenas em comparação ao comprimento de onda, acontecerá também um espalhamento da onda incidente. Em muitos casos existe uma combinação dos dois fenômenos: reflexão e espalhamento.

Assim, quando uma sonda emite uma onda ultrassônica num meio (por exemplo o olho) parte desta será retroespalhada e capturado novamente pela sonda. O tempo de chegada do sinal retroespalhado estará diretamente relacionado com a posição (profundidade) dos espalhadores, e suas características irão depender das propriedades dos espalhadores. Portanto, a análise dos sinais retroespalhados tanto no domínio do tempo como no domínio da frequência, permite descrever diversas propriedades do meio no qual a onda se propagou.

1.3.2 Descrição geral

O dispositivo médico por ultrassons ESUS, Figura 1, consiste numa sonda oftalmológica a qual emite sinais de ultrassom para o cristalino e recebe os sinais por este retroespalhados, trabalhando no modo A-scan com uma frequência nominal de 20 MHz. A sonda acopla-se ao olho do participante utilizando lágrima artificial viscosa como meio de acoplamento. O acoplamento é feito promovendo o contacto da fase anterior da sonda com a córnea. A geometria da fase anterior da sonda é compatível com a curvatura anterior da córnea de modo a que uma pequena pressão exercida possa manter o acoplamento necessário à condução dos sinais acústicos através do globo ocular e até à zona de interesse, o cristalino. A face anterior da sonda (a qual entra em contacto com o olho) é revestida de materiais biocompatíveis (certificado pelo fabricante).

Por sua vez, o outro extremo da sonda é conectado ao sistema xSCAN cujas funções são: gerar os pulsos para excitação da sonda assim como sinais de sincronismo, realizar a conversão analógica/digital dos sinais retroespalhados pelo tecido e captados pela sonda (a uma frequência máxima de amostragem de 100 MHz), e efetuar o condicionamento destes sinais (amplificação, média e filtragem). A saída do sistema xSCAN é conectada a um computador, onde os sinais podem ser visualizados e gravados para posterior análise.

Para a visualização de dados foi desenvolvido no Instituto de Telecomunicações da Universidade de Coimbra, um *software* de aquisição em Matlab 2018. Esta interface permite também a criação de um arquivo para o participante contendo os sinais adquiridos, a classificação da catarata segundo o LOCS III, e outras informações.

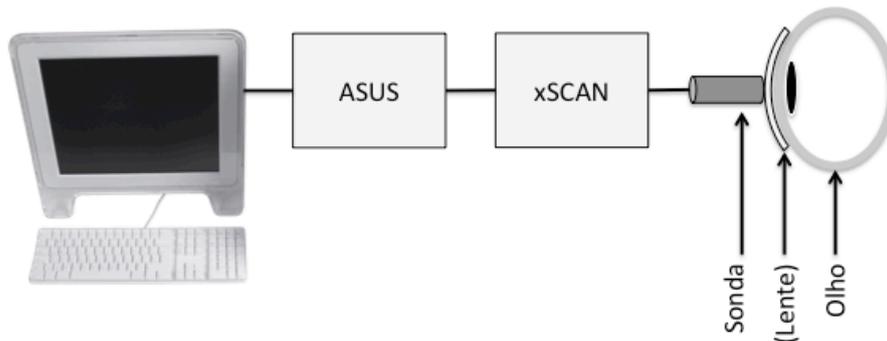


Figura 1: Representação dos principais componentes do dispositivo médico experimental, ESUS.

Com o propósito de diminuir o desconforto associado ao acoplamento da sonda oftalmológica com a córnea, este procedimento será realizado com anestesia tópica com cloridrato de oxibuprocaina. Caso o paciente apresente alguma contraindicação ao uso deste colírio, ser-lhe-á colocada uma lente de contacto hidrófila gelatinosa de potência dióptrica neutra, com o mesmo objetivo. Todos os procedimentos relacionados com a aquisição dos sinais acústicos e atrás descritos, serão realizados por um médico oftalmologista.

1.3.3 Componentes do dispositivo médico experimental

Tabela 1. Componentes do DME

Componente/Modelo	Fabricante	Conformidade
Sem contacto com o paciente		
Computador / Vivo Mini VM65N	Asus	CE
Monitor/ 940BW	Samsung	CE
Teclado/ KB34211	Asus	CE
Rato/ 1405	Microsoft	CE
xSCAN	Tribosonics Ltd.	Feito sob medida ¹

Pedal	Instituto de Telecomunicações – Coimbra	Feito sob medida
Software de Aquisição	Instituto de Telecomunicações – Coimbra	Feito sob medida
Contacta o paciente		
Sonda oftálmica	IMASONIC SAS.	Feito sob medida ²
Lentes de contacto/ Dailies	Alcon	Focus Dailies Aqua Confort Plus
Substâncias medicinais		
Cloridrato de Oxibuprocaina	Laboratório Edol – Produtos Farmacêuticos S.A.	Aprovado pela INFARMED
Lágrima artificial/ Systane Ultra	Alcon	CE

¹ O fabricante do sistema xSCAN, Tribosonics Ltd, oferece este sistema com diversas configurações a definir pelo cliente. Entre estas está o número de canais e a tensão do pulso de excitação. No sistema adquirido foram incluídos dois canais, enquanto a tensão do pulso de excitação foi limitada a ± 55 V, a fim de evitar eventuais riscos elétricos. Este equipamento não entra em contacto com o participante, e as características escolhidas não representam fatores de risco para os participantes ou operadores.

² A sonda oftalmológica foi adaptada às necessidades do estudo a partir de um modelo comercialmente disponível pelo fabricante Imasonic SAS para uso oftalmológico (*A-Scan Probe for Ophthalmology*). As principais adaptações foram a frequência acústica, a qual foi alterada de 10 MHz para 20 MHz, e a distância focal, a qual foi alterada de 25 mm para 8 mm. Estas alterações nas características da sonda não acrescentam nenhum fator de risco para os participantes ou operadores. As restantes condições de segurança, como a biocompatibilidade e a segurança elétrica, mantêm-se para a sonda feita sob medida, como certificado pelo fabricante.

1.4 Configuração do dispositivo médico experimental

As condições de operação do DME, i.e. a configuração de excitação da sonda, foram pré-estabelecidas conforme apresentado na Tabela 2. Em estas condições foi efetuada a calibração do DME apresentada no ponto 1.5.

Tabela 2. Configuração de excitação da sonda

Parâmetro	Valor
Tipo de pulso	Positivo

Amplitude	50 Vpp (fixa)
Duração do pulso	10 ns
Nº de pulsos	1
Frequência de repetição do pulso	1 kHz

1.5 Calibração do dispositivo médico experimental

O dispositivo médico cumpre com as condições estabelecidas nos Anexos I, VIII, XV e XVI parte I do Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho, na sua atual redação, e com o Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, Artigo 21º, Artigo 82º e Artigo 62º, números 2, 3, número 4 alíneas b), c), d), f), h), l) e número 6.

A equipa de investigação tomou todas as medidas para garantir que o DME funcione em condições de segurança. A interação das ondas ultrassônicas com os tecidos biológicos, pode apresentar dois efeitos indesejáveis que são, o aquecimento excessivo do tecido e a cavitação. Para garantir a inexistência de estes fenômenos, o DME foi calibrado mediante um hidrofone. Esta calibração foi conduzida de acordo com a norma internacional IEC 62127-1, exceto pelo ponto 5.1.5; o raio efetivo do hidrofone foi de 0,25 mm. O cálculo dos parâmetros acústicos foi realizado de acordo com a norma internacional IEC 62359. A avaliação das incertezas da medição foi implementada seguindo as recomendações da Guia de Avaliação de Incertezas JCGM 100:2008², sendo estes valores apresentados em conjunto com os resultados da medição.

1.5.1 Sistema de medição

No processo de calibração, o hidrofone (NH0500, Precision Acoustics Ltd., UK) é acoplado a um pré-amplificador (HP submersible preamplifier, Precision Acoustics Ltd., UK) e a uma fonte de potencia (DC coupler, Precision Acoustics Ltd., UK). O hidrofone é posicionado verticalmente em um recipiente de acrílico (Biosonic) preenchido com água destilada, com sua face ativa na parte superior. Este recipiente de acrílico é suportado por uma base que permite o ajuste manual da inclinação com dois graus de liberdade. Por sua vez, a sonda oftálmica é posicionada verticalmente, com a fase ativa na parte inferior, a qual é submersa na água e alinhada com o hidrofone, acoplando-se a um posicionador XYZ (IP28, Micro-controle, France) com precisões de 1 µm em dois dos eixos e 10 µm no terceiro eixo. A saída do hidrofone é conectada a um osciloscópio (DPO 3054, Tektronix Inc, USA) para visualização dos sinais.

O procedimento consiste em realizar uma varredura do campo acústico gerado pela sonda, a fim de detetar o foco (ponto de máxima amplitude). Isto é feito mediante sucessivos ajustes dos eixos lineares e dos ângulos de inclinação. Após localizado o

foco do feixe, procede-se ao registo dos sinais através do osciloscópio (com resolução de 8 bits), para posterior cálculo dos parâmetros acústicos de interesse.

1.5.2 *Parâmetros acústicos*

1.5.2.1 Índice mecânico (MI)

O MI é um parâmetro que representa os potenciais bioefeitos de cavitação, e é calculado a partir da equação:

$$MI = \frac{p_{r,\alpha}(l)}{C_{MI} \cdot \sqrt{f_{awf}}}$$

sendo $p_{r,\alpha}(l)$ [MPa] a máxima pressão acústica de rarefação atenuada a uma profundidade l , f_{awf} [MHz] a frequência acústica de trabalho e $C_{MI} = 1$ [MPa MHz^{-1/2}] um coeficiente de normalização. Para o cálculo de $p_{r,\alpha}(z)$ é considerado um coeficiente de atenuação (α) em tecidos moles de 0.3 [dB cm⁻¹ MHz⁻¹], com uma distância focal da sonda (l) de 9,6 mm. O valor obtido para o ESUS no processo de calibração foi $MI = 0,1401 \pm 0,0507$.

1.5.2.2 Intensidade média-espacial de pico-temporal (I_{SPTA})

I_{SPTA} refere-se à intensidade média temporal, de pico espacial, atenuada a uma profundidade l , e é obtida por:

$$I_{SPTA,\alpha} = \frac{p_{spr}^2}{Z} \cdot 10^{-(\alpha \cdot l \cdot f_{awf} / 10dB)} [mW/cm^2]$$

sendo p_{spr} o máximo espacial do valor quadrático médio da pressão acústica (p_{rms}) no campo acústico, e Z a impedância acústica. No processo de calibração do dispositivo médico obteve-se o valor $I_{SPTA,\alpha} = 0,9884 \pm 0,4142$ mW/cm².

1.5.2.3 Índice térmico em tecidos moles (TIS)

O índice térmico define-se como a relação entre a potência acústica atenuada num ponto específico e a potência acústica atenuada necessária para elevar a temperatura naquele ponto em 1°C. O índice térmico em tecidos moles (TIS) é dado pela equação:

$$TIS = P_{1x1} * f_{awf} / C_{TIS},$$

sendo C_{TIS} um coeficiente de normalização (210 [mW MHz]), e P_{1x1} a potência acústica [mW] em uma área de 1 cm x 1 cm obtida a partir dos valores de pressão por:

$$P_{1x1} = \frac{dA}{Z} \sum_i p_{rms}^2(x_i, y_i)$$

A qual foi aproximada por:

$$P_{1x1} = \frac{A}{Z} \cdot p_{spr}^2$$

sendo dA o incremento de área entre sucessivos pontos de medição (x_i, y_i) , e A a área total equivalente a 1 cm^2 . Com a calibração conduzida no dispositivo médico obteve-se um valor de $TIS = 0,3582 \pm 0,2119$.

Todos os valores obtidos na calibração do dispositivo encontram-se dentro dos limites de segurança estabelecidos pela FDA (Tabela 3), pelo que não se esperam riscos associados à interação das ondas acústicas com os tecidos.

Tabela 3. Índices acústicos utilizados na avaliação de segurança do dispositivo médico por ultrassons, valores máximos aceitáveis definidos pela FDA para aplicações oftálmicas, e valores obtidos no processo de calibração.

Índice	Limite máximo	Resultado de calibração
MI	0,23	$0,1401 \pm 0,0507$
$I_{SPTA, \alpha} [\text{mW}/\text{cm}^2]$	17	$0,9884 \pm 0,4142$
TIS	1	$0,3582 \pm 0,2119$

1.6 Instalação e uso do dispositivo médico

Uma descrição dos procedimentos envolvidos na instalação, manutenção das condições de higiene e uso do dispositivo médico foram descritas no documento anexo “Instruções de Utilização”

1.7 Rotulagem

O rótulo a ser colocado no DME encontra-se no documento anexo “Rotulagem”.

1.8 Desenvolvimento clínico pretendido

Com o dispositivo médico ESUS espera-se obter um método objetivo para caracterizar diversos tipos de catarata segundo seu tipo (nuclear, subcapsular ou cortical) e sua severidade (sem catarata, incipiente, moderada ou severa), seguindo o *Lens Opacity Classification System III* (LOCS III). Espera-se também que o dispositivo permita

caracterizar a rigidez da catarata assim como estimar a energia ótima de facoemulsificação.

2 **Ensaio pré-clínicos**

2.1 **Ensaio *ex vivo***

A fim de avaliar a viabilidade da técnica baseada em ultrassons para caracterização objetiva da catarata, a equipa de investigação (promotor) desenvolveu um estudo exploratório utilizando lentes de suínos *ex vivo*, nas quais foram induzidas cataratas com diferentes graus de severidade³⁻⁷. As cataratas foram induzidas por imersão das lentes numa solução de etanol:2-propanol:formaline (3:3:4); a severidade da catarata foi controlada pelo tempo de imersão (60 minutos para incipiente, 90 minutos para moderada e 120 minutos para severa).

Diversos parâmetros acústicos foram analisados para caracterização da catarata, incluindo análise no domínio do tempo e da frequência dos sinais retroespalhados (como velocidade acústica, atenuação e retroespalhamento), assim como imagens em modo-B e imagens paramétricas de Nakagami.

Foram extraídas um total de 97 medidas e foram avaliados diversos classificadores automáticos, incluindo Bayes, *K Nearest Neighbours*, *Fisher Linear Discriminant* e *Support Vector Machine* (SVM) a fim de caracterizar a severidade da catarata. Considerando diversos parâmetros para avaliação de desempenho, como especificidade, sensibilidade, exatidão e valor-F, o método SVM apresentou as melhores características. Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que a velocidade acústica, a atenuação acústica, a intensidade das imagens em modo-B e o parâmetro m-Nakagami aumentam significativamente com a severidade da catarata.

Concluindo, este estudo demonstrou que a técnica de ultrassons apresenta-se como uma ferramenta promissora na deteção automática da catarata e na sua classificação de acordo com a severidade, sendo por sua vez uma técnica minimamente invasiva³⁻⁷.

2.2 **Ensaio *in vivo***

A fim de progredir na avaliação da técnica baseada em ultrassons para o diagnóstico da catarata, a equipa de investigação (promotor) conduziu estudos *in vivo* utilizando um modelo animal de catarata nuclear⁸. Com este objetivo foram utilizados ratos Wistar, nos quais a catarata foi induzida mediante injeção subcutânea de selenito de sódio (Na₂SeO₃). Uma sonda oftálmica de 20 MHz foi utilizada neste estudo.

A fim de detetar a catarata desde seu estado precoce, avaliar a sua severidade e classificar a sua rigidez, foram extraídos 27 parâmetros acústicos a partir dos sinais A-scan retroespalhados, tanto no domínio do tempo como da frequência. Com estes parâmetros foram treinados diferentes classificadores, incluindo SVM, Bayes, *Multilayer Perceptron* e *Selenite Random Forest*.

Todos os parâmetros apresentaram diferenças significativas para os cristalinos com ou sem catarata, assim como para os diferentes graus de severidade da catarata. Em relação à estimação da rigidez da catarata nuclear, 23 parâmetros apresentaram uma correlação entre boa e moderada com a rigidez da catarata. Todos os classificadores automáticos apresentaram um bom desempenho na classificação da severidade da catarata, sendo que o método SVM apresentou as melhores medidas de precisão, sensibilidade e especificidade (99.7% para estas três medidas).

Neste estudo também foi comprovado que a redução na qualidade dos sinais adquiridos devido a movimentos oculares ou desalinhamentos na colocação da sonda, são facilmente controlados procurando maximizar os níveis dos sinais no momento da aquisição.

Concluindo, neste estudo pré-clínico *in vivo* o protótipo do DME apresentou um bom desempenho na detecção da catarata no seu estado precoce, na classificação de sua severidade e na estimação da rigidez em tempo real⁸. Este protótipo está protegido por patente¹ (Nº publicação: PT109646 B).

2.3 Segurança acústica

Tanto durante os estudos *ex vivo* como *in vivo*, não foram observadas lesões no cristalino ou em qualquer outra estrutura do olho como consequência dos efeitos de aquecimento ou cavitação associados à propagação das ondas acústicas.

2.4 Segurança elétrica

Durante o estudo *in vivo*, não foi registado nenhum evento de fuga elétrica que comprometesse a segurança do operador ou dos animais em estudo. O protótipo adaptado para os ensaios clínicos tem ainda aumentado as condições de segurança, já que a fonte utilizada para excitar a sonda possui uma tensão máxima de 50 Vpp, a qual não apresenta riscos para o ser humano.

2.5 Segurança mecânica

Durante o desenvolvimento dos estudos *in vivo* não houve ocorrências de lesões na córnea dos animais devido ao acoplamento da sonda.

3 Estudos clínicos existentes

Não existe nenhum estudo clínico com o DME. Algumas aplicações de ultrassons na área de oftalmologia inclui tanto o uso de imagens em modo-B como sinais A-scan⁹. Os primeiros estudos em modo-B datam do ano 1958, tendo apresentado uma significativa evolução desde seu surgimento. Em 1990 foram pela primeira vez descritas aplicações com ultrassons de alta frequência (biomicroscopia ultrassônica) na caracterização de

diversas doenças oculares, incluindo glaucoma, doenças da conjuntiva, tumores do segmento anterior, doenças da esclera, doenças da córnea, trauma, entre outras¹⁰. Atualmente, estes dispositivos incorporam módulos biométricos para avaliar dimensões de estruturas e lesões.

Por sua vez, o uso de A-scan em oftalmologia teve início em 1960 para medição do comprimento axial. Isto teve um impacto importante nas cirurgias de catarata por facoemulsificação, permitindo determinar o poder de refração óptica das lentes intraoculares implantadas. Posteriormente, a partir do estudo das amplitude e dos padrões dos sinais A-scan foi possível caracterizar diversas patologias, como a presença de corpos estranhos intraoculares, descolamento da retina, hemorragia, tumores, entre outros⁹.

3.1 Efeitos adversos

A literatura sobre estudos de diagnóstico por ultrassons na área de oftalmologia, não refere nenhum efeito adverso, indicando que esta técnica representa um método seguro de diagnóstico.

4 Tratamento de riscos

4.1 Matriz de avaliação de riscos

A análise de riscos do DME ESUS foi efetuada pela equipa de investigação no Instituto de Telecomunicações – Coimbra, tendo por base a seguinte classificação:

Tabela 4: Classificação de riscos

Probabilidade de ocorrência (P)	Severidade (S)		
	Menor (1)	Moderada (2)	Maior (3)
Sempre (3)	R2	R3	R3
Provável (2)	R1	R2	R3
Improvável (1)	R1	R1	R2

Tabela 5: Avaliação de riscos do dispositivo médico experimental e medidas de segurança

Perigo	Causas do Perigo	Efeitos no Paciente, Usuário, Sistema	1ra Avaliação de Riscos			Medidas	Verificação, Validação e Testes	Avaliação Final de Riscos			Novo Perigo Introduzido	Benefício supera o risco?
			S	P	RC			S	P	RC		
Fenómeno de Cavitação	Formação e oscilação de bolhas gasosas no meio, produzidas pelo feixe de ultrassom	Danos no olho que podem resultar em perda parcial ou total da visão	3	1	R2	Cálculo do índice mecânico mediante calibração com hidrofone	O índice mecânico está abaixo do máximo permitido (Tabela 3).	1	1	R1	Nenhum	Sim
Efeitos térmicos	Agitação das moléculas no meio onde se propagam as ondas acústicas geram um aumento da temperatura	Incremento da temperatura no meio biológico no qual as ondas incidem, podendo ocasionar queimaduras	3	1	R2	Cálculo do índice térmico mediante calibração com hidrofone	O índice térmico está abaixo do máximo permitido (Tabela 3).	1	1	R1	Nenhum	Sim

Fuga elétrica	Erros na montagem ou fabricação do hardware	Choque elétrico para o operador ou paciente, podendo ocasionar: contrações musculares, alterações do sangue, queimaduras superficiais ou profundas, perturbações do sistema nervoso, paragem respiratória, alterações do ritmo cardíaco e paragem cardíaca	3	1	R2	Rigidez dielétrica	A avaliação de rigidez dielétrica da sonda foi realizada pelo próprio fabricante (Imasonics SAS) utilizando uma tensão de 150 V, não apresentando fugas. Ainda o nível de tensão de excitação da sonda a utilizar será limitado a ± 55 V, não apresentando riscos para o ser humano. Todos os cabos condutores possuem certificação CE. Antes de cada aquisição será conferida a integridade do dispositivo e dos cabos condutores.	1	1	R1	Nenhum	Sim
---------------	---	--	---	---	----	--------------------	---	---	---	----	--------	-----

Reações adversas a medicamento	Interação dos componentes da anestesia tópica (cloridrato de oxibuprocaina, colírio)	Reações alérgicas	2	2	R2	Informação clínica do participante para determinar se apresenta contra-indicações ao uso do medicamento, em cujo caso não será administrado	Em participantes com contra-indicações ao uso do colírio, será colocado em substituição lentes de contacto hidrófila, gelatinosa, neutra	1	1	R1	Nenhum	Sim
Riscos mecânicos	Pressão em excesso exercida pelo operador no acoplamento da sonda com o olho do paciente	Desconforto excessivo durante a aquisição para o paciente e danos na córnea	2	2	R2	A sonda oftalmológica será acoplada ao olho através de uma pressão mínima, de acordo com a resistência à pressão que o olho saudável apresenta este procedimento não representará qualquer risco mecânico. A aquisição será realizada por um profissional competente com treino prévio para realizar o procedimento.	As aquisições serão iniciadas após o técnico responsável por realizar o procedimento ter adquirido as competências necessárias para proceder em condições de segurança	1	1	R1	Nenhum	Sim

Contaminações	Contaminação biológica do participante através dos elementos que entram em contacto com o olho	Propagação de doenças infectocontagiosas.	3	2	R3	A sonda oftalmológica será limpa com água destilada e desinfetada com álcool, de acordo com os procedimentos indicados pelo fabricante. Sempre que se torne necessário a utilização de lentes de contacto, estas serão descartáveis.	O especialista que realiza o procedimento no participante deverá conferir que o processo de limpeza e desinfecção da sonda é devidamente implementado antes de cada aquisição.	1	1	R1	Nenhum	Sim
---------------	--	---	---	---	----	--	--	---	---	----	--------	-----

Biocompatibilidade	Reações imunológicas adversas entre elementos não biocompatíveis que entram em contacto com o olho ou fluidos	Toxicidade e reação alérgica	3	1	R2	A superfície da sonda que entra em contacto com o olho é construída por materiais biocompatíveis. A lente de contacto, lágrima artificial e anestesia tópica, são produtos certificados/ autorizados, desenvolvidos especificamente para uso oftálmico. Não existe outro componente ou material que entre em contacto com o olho.	O biocompatibilidade da sonda é certificada pelo fabricante (de acordo à norma USP classe VI e/ou ISO 10993). As lentes de contacto, a lágrima artificial e a anestesia tópica são produtos certificados pelos respetivos fabricantes e autorizados pelas entidades competentes.	1	1	R1	Nenhum	Sim
--------------------	---	------------------------------	---	---	----	---	--	---	---	----	--------	-----

4.2 Contraindicações para o uso do dispositivo

Não existem contraindicações para o uso do DME ESUS. Porém, existem contraindicações relacionadas ao uso da anestesia tópica (cloridrato de oxibuprocaina, colírio), em cujo caso serão utilizadas lentes de contacto gelatinosa neutra. Tanto o colírio como a lente de contacto tem por objetivo reduzir o desconforto que possa ocasionar o acoplamento da sonda ao olho.

4.3 Análise de risco/benefício

Todos os riscos foram considerados pela equipa de investigação conforme descrito no ponto 4.1.1. Por se tratar de uma técnica minimamente invasiva, de curta duração (poucos segundos) e que opera em condições de segurança, não é expectável qualquer risco para o participante/operário. O procedimento pode ocasionar um ligeiro desconforto associado ao acoplamento da sonda oftalmológica. Riscos não antecipados irão ser monitorizados mediante o registo de eventos adversos / eventos adversos graves, e caso ocorram, proceder-se-á às correspondentes ações corretivas e respetivas notificações às entidades competentes.

Por sua vez, com o DME ESUS espera-se, a longo prazo, possibilitar a deteção precoce da catarata, caracterizar a rigidez da mesma e determinar a energia ótima para facoemulsificação. Isto poderá reduzir a necessidade de procedimentos cirúrgicos, os riscos associados à cirurgia por facoemulsificação e os tempos cirúrgicos.

4.4 Avaliação final de riscos

Todos os potenciais perigos foram classificados no nível R1 depois da implementação de diferentes medidas de controlo, pelo que não são esperados riscos para os participantes.

5 Regulamentos e outras referências

5.1 Lista de leis e normas nacionais e internacionais

Decreto-Lei nº 145/2009

Lei Nacional nº 21/2014

Norma ISO 14155:2011

Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho

Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

5.2 Declaração de conformidade

O dispositivo médico cumpre com as condições estabelecidas nos Anexos I, VIII, XV e XVI parte I do Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de Junho, na sua atual redação, e

com o Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, Artigo 21º, Artigo 82º e Artigo 62º, números 2, 3, número 4 alíneas b), c), d), f), h), l) e número 6.

O presente documento foi elaborado de acordo com a Lei Nacional nº 21/2014, o Decreto-Lei nº 145/2009, a norma ISO 14155:2018, o Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho, e a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Este documento será revisto pela equipa de investigação sempre que existirem novos dados ou em intervalos máximos de um ano.

5.3 Bibliografia

1. Santos, J. B. *et al.* Sistema ultrassónico de exame ocular para deteção precoce e classificação da catarata em tempo real. **PT109646B**, (2019).
2. GUM-2008. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. *Int. Organ. Stand. Geneva ISBN* **50**, 134 (2008).
3. Caixinha, M., Velte, E., Santos, M. & Santos, J. B. New approach for objective cataract classification based on ultrasound techniques using multiclass SVM classifiers. *IEEE Int. Ultrason. Symp. IUS* 2402–2405 (2014). doi:10.1109/ULTSYM.2014.0599
4. Caixinha, M., Jesus, D., Santos, M., Santos, J. & Velte, E. Characterization of scatterers concentration in cataractous lens using Nakagami distribution by ultrasounds. *IEEE Int. Ultrason. Symp. IUS* 425–428 (2013). doi:10.1109/ULTSYM.2013.0110
5. Caixinha, M., Jesus, D. A., Velte, E., Santos, M. J. & Santos, J. B. Using ultrasound backscattering signals and Nakagami statistical distribution to assess regional cataract hardness. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **61**, 2921–2929 (2014).
6. Caixinha, M. *et al.* Automatic cataract classification based on ultrasound technique using machine learning: A comparative study. *Phys. Procedia* **70**, 1221–1224 (2015).
7. Caixinha, M., Santos, M. & Santos, J. Automatic Cataract Hardness Classification Ex Vivo by Ultrasound Techniques. *Ultrasound Med. Biol.* **42**, 989–998 (2016).
8. Caixinha, M. *et al.* In-Vivo Automatic Nuclear Cataract Detection and Classification in an Animal Model by Ultrasounds. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **63**, 2326–2335 (2016).
9. Ronald H Silverman. Focused ultrasound in ophthalmology. *Clin. Ophthalmol.* **10**, 1865–1875 (2016).
10. Pavlin, C. & Foster, S. *Ultrasound Biomicroscopy of the Eye*. (Springer New York, 1995). doi:10.1007/978-1-4612-2470-9