



Renata Charlene Barbosa Xavier

**Caracterização de *Biochip* em Fibra Óptica
Baseado na Ressonância de Plásmons de Superfície
na Identificação de Câncer**

João Pessoa - PB

Junho de 2022



Renata Charlene Barbosa Xavier

**Caracterização de *Biochip* em Fibra Óptica
Baseado na Ressonância de Plásmons de Superfície
na Identificação de Câncer**

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica do Instituto Federal da Paraíba, como requisito necessário à obtenção do grau de Mestre em Ciências no Domínio da Engenharia Elétrica.

Área de Concentração: Processamento de Sinais

Cleumar da Silva Moreira, Dr.

Orientador

Rossana Moreno Santa Cruz, Dra.

Coorientadora

João Pessoa - PB, Junho de 2022

©Renata Charlene Barbosa Xavier - renatacharlene@gmail.com

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Nilo Peçanha do IFPB, *campus* João Pessoa

X3c Xavier, Renata Charlene Barbosa.

Caracterização de *biochip* em fibra óptica baseado na ressonância de *plásmons* de superfície na identificação de câncer / Renata Charlene Barbosa Xavier. – 2022.

71 f. : il.

Dissertação (Mestrado-Engenharia Elétrica)- Instituto Federal de Educação da Paraíba / Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica (PPGEE), 2022.

Orientação : Prof^a. D.ra Cleumar da Silva Moreira.

Coorientação : Prof^a D.ra Rossana Moreno Santa Cruz.

1. Ressonância de *plásmons* de superfície. 2. Biossensor. 3. Fibra óptica. 4. Câncer - diagnóstico. I. Título.

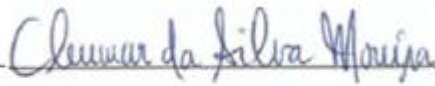
CDU 537.635(043)

Renata Charlene Barbosa Xavier

Caracterização de Biochip em Fibra Óptica Baseado na Ressonância de Plásmons de Superfície na Identificação de Câncer

Dissertação aprovada pela banca examinadora em 22 de junho de 2022

BANCA EXAMINADORA



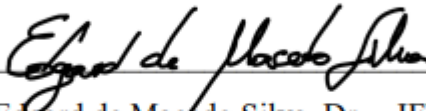
Cleumar da Silva Moreira, Dr. – IFPB

Orientador



Rossana Moreno Santa Cruz, Dra. – IFPB

Coorientadora



Edgard de Macedo Silva, Dr. – IFPB

Membro da Banca



Gustavo Araújo Cavalcante, Dr. - IFPB

Membro da Banca

João Pessoa – PB, Junho de 2022

Renata Charlene Barbosa Xavier – renatacharlene@gmail.com

*A Deus.
A minha família, em especial aos meus avôs maternos, que nos deixaram durante o período de
início e finalização do mestrado.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida e por ter me sustentado até hoje, me proporcionando forças para prosseguir nessa longa e árdua jornada.

A minha família, meu irmão e meus pais, em especial a minha mãe pelo amor, incentivo, apoio incondicional e também ao meu namorado Danilo, que sempre esteve comigo nos momentos de luta.

Ao meu orientador, professor Cleumar da Silva Moreira, e a minha coorientadora, professora Rossana Moreno Santa Cruz pela paciência, apoio, por toda orientação, incentivo e confiança durante toda a minha trajetória.

A todos os professores e colegas do IFPB que passaram pelo meu caminho ao longo desses anos por todo o conhecimento e experiências compartilhadas.

Aos meus amigos por todo carinho e amizade, que sempre falaram palavras de conforto, carinho e paciência.

A todas as pessoas que passaram pela minha vida ao longo dessa jornada, contribuindo para que eu chegasse até aqui.

Ao Instituto Federal da Paraíba por todo o suporte técnico, estrutural e também pela bolsa concedida.

“Uma grande descoberta não surge do cérebro de um cientista já pronta, é fruto de um acúmulo de trabalho preliminar.”
(Marie Curie)

RESUMO

O trabalho apresenta um estudo computacional e caracterização de um *biochip* em fibra óptica polimérica e de fluoreto baseado na ressonância de plásmons de superfície para detecção de câncer. Como substrato do *biochip* é considerada uma fibra óptica plástica multimodo de índice degrau com 2,0 mm de diâmetro e uma fibra óptica de fluoreto multimodo de índice degrau com 0,6 mm de diâmetro. É desenvolvido um programa computacional utilizando o método da matriz para sistemas multicamadas, assumindo-se duas faixas do espectro eletromagnético, a primeira entre 400 nm e 820 nm e a segunda entre 400 nm e 1200 nm. Os analitos utilizados na camada biológica foram dois tipos: amostra do tecido colorretal e amostra do tecido do fígado, ambos com uma camada saudável e patológica para efeitos comparativos. É avaliado o efeito de diversos fatores nos parâmetros de desempenho do *biochip*, como escolha da espessura e material do filme fino metálico e comprimento da região sensora. Foi analisado, ainda, o impacto provocado pela deposição de uma película de ouro sobre o filme fino metálico de prata, para identificar a melhor escolha de um sensor otimizado. Os parâmetros de desempenho calculados são sensibilidade, largura total à meia altura, figura de mérito e relação sinal-ruído. Além disso, também são analisadas as curvas de reflectância e potência transmitida normalizada. Foi investigado o desempenho de três filmes finos metálicos (prata, ouro e cobre) para uma estrutura de *biochip* convencional, com região sensora em uma porção central da fibra. Os resultados desse estudo revelam uma maior sensibilidade para o filme fino de prata, na configuração óptica de uma fibra polimérica, de 5656,3 nm/UIR para a mucosa colorretal e de 8729,1 nm/UIR para o tecido hepático. Apresenta melhores resultados com menor comprimento para a região sensora, com os seguintes valores para os parâmetros de desempenho estudados: de um lado, a mucosa do cólon obteve figura de mérito - 142,8 UIR⁻¹, relação sinal-ruído - 0.5 e largura total à meia altura - 39,61 nm e por outro lado, o tecido hepático obteve figura de mérito - 170,5 UIR⁻¹, relação sinal-ruído - 2,66 e largura total à meia altura - 51,21 nm. Em relação à camada bimetálica, foi observada uma redução da sensibilidade dos sensores propostos em 4746,4 nm/UIR e 7499,5 nm/UIR, respectivamente, para a amostra colorretal e tecido do fígado.

Palavras-chave: Ressonância de plásmons de superfície, biossensor, fibra óptica, câncer.

ABSTRACT

This work presents a computational study and characterization of a *biochip* in polymeric and fluoride optical fiber based on surface plasmon resonance for cancer detection. As a substrate for the *biochip*, a 2.0 mm diameter step-index multi-mode plastic optical fiber and a step-index multi-mode fluoride optical fiber with a 0.6 mm diameter are considered. A computer program was developed using the matrix method for multilayer systems, assuming two bands of the electromagnetic spectrum, the first between 400 nm and 820 nm and the second between 400 nm and 1200 nm. The analytes used in the biological layer were two types: colorectal tissue sample and liver tissue sample, both with a healthy and pathological layer for comparative purposes. The effect of several factors on the performance parameters of the *biochip* was evaluated, such as the choice of thickness and material of the metallic thin film and length of the sensing region. The impact caused by the deposition of a gold film on the thin metallic silver film was also analyzed to identify the best choice of an optimized sensor. The calculated performance parameters are sensitivity, full width at half height, figure of merit and signal-to-noise ratio. In addition, the reflectance curves and normalized transmitted power are also analyzed. The performance of three metallic thin films (silver, gold and copper) was investigated for a conventional *biochip* structure, with a sensing region in a central portion of the fiber. The results of this study reveal a higher sensitivity for thin silver film, in the optical configuration of a polymeric fiber, of 5656.3 nm/IUR for colorectal mucosa and 8729.1 nm/IUR for liver tissue. It presents better results with a shorter length for the sensor region, with the following values for the performance parameters studied: on the one hand, the colorectal mucosa obtained, figure of merit - 142.8 UIR^{-1} , signal-to-noise ratio - 0.5 and full width at half height - 39.61 nm and on the other hand, the liver tissue obtained, figure of merit - 170.5 UIR^{-1} , signal-to-noise ratio - 2.66 and full width at half height - 51.21 nm. Regarding the bimetallic layer, a reduction in the sensitivity of the proposed sensors was observed at 4746.4 nm/UIR and 7499.5 nm/UIR, respectively for the colorectal sample and liver tissue.

Keywords: *Surface plasmon resonance, biosensor, optical fiber, cancer.*

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 – Configuração de Kretschmann da excitação de plásmons de superfície, na interface metal-dielétrico para sensor um SPR baseado em fibra óptica.	21
Figura 2.2 – Estruturas de sensores SPR baseados em fibra óptica: (a) região sensora em toda a circunferência da fibra; (b) região sensora em formato de "D"; (c) região sensora em uma das extremidades da fibra.	23
Figura 3.1 – Esquema de uma estrutura multicamada.	31
Figura 3.2 – Modelo de curva SPR ideal.	35
Figura 3.3 – Esquema de análise do <i>biochip</i> proposto.	36
Figura 3.4 – Perfil de Índice de Refração gradual (a) e degrau (b).	37
Figura 3.5 – Confinamento da luz em fibras de índice degrau.	38
Figura 3.6 – Representação da fórmula estrutural do PMMA.	41
Figura 3.7 – Esquemática do algoritmo implementado.	44
Figura 4.1 – Curvas de Reflectância (fibra PMMA) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (cólón saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.	48
Figura 4.2 – Curvas de Reflectância (fibra PMMA) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (fígado saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.	49
Figura 4.3 – Curvas de Reflectância (fibra ZBLAN) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (cólón saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.	51
Figura 4.4 – Curvas de Reflectância (fibra ZBLAN) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (fígado saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.	52
Figura 4.5 – Parâmetros de desempenho da fibra PMMA e tecido do cólon em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.	55
Figura 4.6 – Parâmetros de desempenho da fibra PMMA e tecido hepático em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.	56
Figura 4.7 – Curvas SPR da fibra PMMA comparando os efeitos da camada bimetálica para as amostras saudáveis e patológicas do (a) Cólon e (b) Fígado.	57
Figura 4.8 – Parâmetros de desempenho da fibra ZBLAN e tecido do cólon em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.	58
Figura 4.9 – Parâmetros de desempenho da fibra ZBLAN e tecido hepático em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.	59
Figura 4.10 – Curvas SPR da fibra ZBLAN comparando os efeitos da camada bimetálica para as amostras saudáveis e patológicas do (a) Cólon e (b) Fígado.	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1 - Valores de mínima reflectância (cólón) para diferentes espessuras e tipos de metais	44
Tabela 4.2 - Valores de mínima reflectância (fígado) para diferentes espessuras e tipos de metais	45
Tabela 4.3 - Parâmetros de desempenho para diferentes espessuras e tipos de metais, com fibra PMMA	48
Tabela 4.4 - Parâmetros de desempenho para diferentes espessuras e tipos de metais com fibra ZBLAN	51
Tabela 4.5 - Parâmetros de desempenho da fibra PMMA para as configurações: Ag, Au e Ag + Au	55
Tabela 4.6 - Parâmetros de desempenho da fibra ZBLAN para as configurações: Ag, Au e Ag + Au	58

LISTA DE SIGLAS

AIM	<i>Angular Interrogation Mode</i>
AN	Abertura Numérica
ASC	<i>American Cancer Society</i>
ATR	<i>Attenuated Total Reflection</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
CA	<i>Conventional Adenoma</i>
CCR	Câncer colorretal
FAP	<i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FIT	<i>Fecal Immunochemical Test</i>
FOM	<i>Figure of Merit</i>
FOF	<i>Fluoride Optical Fiber</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
gFOBT	<i>guaiac-based Fecal Occult Blood Test</i>
HNPCC	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer</i>
IR	Índice de Refração
MATLAB	<i>MATrix LABORatory</i>
MM	<i>Multimode</i>
MT-sDNA	<i>Multitargeted stool DNA Test</i>
NAS	Copolímero de Estireno Metacrilato de Metila
OE	Onda Evanescente
OPS	Onda de Plásmons de Superfície
PC	Policarbonato
PET-CT	<i>Positron Emission Computed Tomography</i>
PMMA	<i>Poly (Methyl Methacrylate)</i>
POF	<i>Plastic Optical Fiber</i>
PS	Poliestireno
SAN	Estireno Acrilonitrílico
SM	<i>Single Mode</i>
SNR	<i>Signal-to-Noise Ratio</i>
SPR	<i>Surface Plasmon Resonance</i>
TCVD	<i>Thermal Chemical Vapor Deposition</i>
TM	Transversal Magnético
TPX	Metilpenteno
WIM	<i>Wavelength Interrogation Mode</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

CO_2	Gás carbônico
O_2	Gás oxigênio
K_{SP}	Constante de propagação da onda de plásmons de superfície
ω	Frequência
c	Velocidade da luz
ϵ_m	Constante dielétrica do metal
ϵ_s	Constante dielétrica do meio dielétrico
K_S	Constante de propagação para um feixe de luz
θ	Ângulo de incidência do feixe de luz
K_{OE}	Constante de propagação da onda evanescente
ϵ_c	Constante dielétrica do núcleo da fibra óptica
d_k	Espessura da camada
k	Camada para o método da matriz para sistemas multicamadas
n_k	Índice de refração da camada
U_1	Componente tangencial do campo elétrico no contorno da primeira camada
V_1	Componente tangencial do campo magnético no contorno da primeira camada
U_{N-1}	Componente tangencial do campo elétrico no contorno da última camada
V_{N-1}	Componente tangencial do campo magnético no contorno da última camada
M	Matriz característica do sistema multicamadas
M_k	Matriz de transferência individual
m_{11}	Elemento da matriz característica do sistema multicamadas
m_{12}	Elemento da matriz característica do sistema multicamadas
m_{21}	Elemento da matriz característica do sistema multicamadas
m_{22}	Elemento da matriz característica do sistema multicamadas
j	Unidade imaginária
β_k	Fase introduzida na camada
q_k	Admitância óptica definida em função da polarização para uma camada
n_1	Índice de refração do núcleo da fibra
λ	Comprimento de onda
r_p	Coefficiente de reflexão de Fresnel
R_p	Reflectância para uma onda incidente p-polarizada
θ_c	Ângulo crítico
n_2	Índice de refração da casca da fibra óptica
$P_{trans}(\lambda)$	Potência transmitida normalizada em função do comprimento de onda
π	Número irracional com valor aproximado igual a 3,141592653589793
$N_{ref}(\theta)$	Número total de reflexões para um raio luminoso propagando-se no interior da fibra óptica
L	Comprimento da região sensora
d	Diâmetro do núcleo da fibra óptica
w	Metade da largura da região sensora
h	Distância do centro da fibra óptica à superfície recortada
r	Raio da fibra óptica
η_c	Eficiência de acoplamento
S_n	Sensibilidade refratométrica
$\delta\lambda_{res}$	Variação do comprimento de onda ressonante
δn_{ext}	Variação no índice de refração do meio sensível
n_{eff}	Índice de refração efetivo
β	Constante de propagação
k_0	Número de onda no espaço livre
E	Campo elétrico
x	Direção no plano cartesiano
y	Direção no plano cartesiano

z	Direção no plano cartesiano
t	Tempo
e	Exponencial
∇	Letra grega Nabla, representa o operador gradiente
V	Frequência normalizada
m_e	Massa efetiva de uma carga
q_e	Carga elétrica de um elétron livre
E_0	Amplitude do campo elétrico aplicado

SUMÁRIO

	RESUMO	7
	ABSTRACT	8
1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Justificativa	17
1.2	Objetivos	18
1.2.1	Objetivo Geral	18
1.2.2	Objetivos Específicos	18
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	19
2.1	Ressonância de Plásmons de Superfície	19
2.1.1	Contexto Histórico	19
2.1.2	Princípio de Funcionamento da Ressonância de Plásmons de Superfície	20
2.2	Sensores SPR Baseados em Fibra Óptica	22
2.3	Considerações sobre o Câncer	24
2.3.1	Câncer Colorretal	25
2.3.2	Câncer Hepatocelular	28
3	MATERIAIS E MÉTODOS	31
3.1	Análise Numérica dos Sensores SPR	31
3.1.1	Sistema de Matriz Multicamadas	31
3.1.1.1	Fibra Óptica com Estrutura Convencional	33
3.1.1.2	Fibra Óptica com Estrutura em Formato D	33
3.1.1.3	Fibra Óptica com Estrutura da Região Sensora na Extremidade	34
3.2	Parâmetros de Desempenho do Sensor SPR	34
3.3	Esquema de Análise Computacional do <i>Biochip</i>	36
3.4	Considerações Sobre a Fibra Óptica	37
3.4.1	Modos de Propagação no Interior da Fibra Óptica	39
3.5	Considerações sobre os Polímeros Orgânicos	40
3.6	Considerações sobre os Vidros de Fluoreto	41
3.7	Índice de Refração para Detecção do Câncer	42
3.7.1	Índice de Refração do Câncer Colorretal	42
3.7.2	Índice de Refração do Carcinoma Hepatocelular	43
3.8	Considerações Sobre o Algoritmo Implementado	44
3.8.1	Formato de Entrada dos Dados de Índice de Refração dos Materiais	45
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	46
4.1	Análise da Espessura do Filme Metálico	46
4.1.1	Fibra Óptica Plástica (FOP)	47
4.1.2	Fibra Óptica de Fluoreto (FOF)	51
4.2	Efeito da Camada Bimetálica	54

4.2.1	Fibra Polimérica como Substrato Óptico	54
4.2.2	Fibra de Fluoreto como Substrato Óptico	57
5	CONCLUSÃO	61
5.1	Perspectivas de Trabalhos Futuros	62
5.2	Produção Bibliográfica	62
5.2.1	Trabalhos Completos Submetidos em Periódicos Aguardando Parecer	62
5.2.2	Resumos Publicados em Anais de Congressos	62
	REFERÊNCIAS	64

1 INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é uma das doenças mais comuns no mundo e se tornou um grave problema para a saúde humana. O câncer pode ser definido como o crescimento desordenado de células que alteram o DNA. O diagnóstico precoce causa impacto positivo nos portadores da doença, pois aumenta as chances de cura. Um dos métodos que podem ser utilizados para esse diagnóstico é o sensoriamento de ressonância de plásmons de superfície (SPR, do inglês *Surface Plasmon Resonance* baseado em fibra óptica [1].

A busca por resultados e diagnósticos precisos com o uso de objetos miniaturizados, em diversas áreas, principalmente a biomédica, tem sido estudada ao longo dos anos. A necessidade por detecção rápida estimula pesquisas sobre novas técnicas de sensoriamento, materiais utilizados e configurações específicas, assim como o aperfeiçoamento das já existentes. Em relação às interações químico-biológicas, os sensores ópticos têm ganhado destaque, desde o surgimento do primeiro sensor óptico proposto por Lubbers e Optiz, em 1975 [2].

A técnica de ressonância de plásmons de superfície tem sido utilizada com frequência no sensoriamento. Os sensores ópticos baseados no fenômeno SPR se destacam devido às suas características, como por exemplo, sensibilidade a pequenas alterações no índice de refração, sensoriamento em tempo real, relação custo-benefício atrativa, isento de interferências magnéticas, descartabilidade, dentre outras vantagens [1]. O fenômeno SPR diz respeito à excitação dos plásmons que interagem na superfície da fibra, junto ao material condutor (metal), depositado. A interação dos plásmons ocorre com a presença de uma onda eletromagnética p-polarizada. Para assegurar o funcionamento da técnica SPR, a constante de propagação da onda de plásmons de superfície (OPS) deve ser igual à constante de propagação da luz, que se propaga em um meio dielétrico.

Desde a inserção da fibra óptica nos sensores SPR, proposta inicialmente em 1993 [3], as pesquisas têm ganhado destaque no que tange à escolha destas fibras, resultando na proposição de modificações estruturais e na introdução de novos materiais. Dentre as fibras ópticas existentes, dois tipos são citados: as fibras plásticas e as de fluoreto [4, 5]. As fibras ópticas plásticas (POF, do inglês *Plastic Optical Fiber*) apresentam características pertinentes para uso em sensores e biossensores, a exemplo de maiores diâmetros, flexibilidade, resistência à ambientes hostis, menor consumo de energia em sua produção, baixo custo, entre outros benefícios [4].

As fibras ópticas de fluoreto (FOF, do inglês *Fluoride Optical Fiber*) apresentam propriedades ópticas excelentes. Elas têm se mostrado a preferida de muitas aplicações, como potenciador de laser, laser de fibra e amplificadores, espectroscopia remota e detecção, e cura localizada [5]. O vidro de fluoreto, especificamente o ZBLAN (composto geralmente por 53% de fluoreto de zircônio - ZrF_4 , 20% de fluoreto de bário - BaF_2 , 4% de fluoreto de lantânio - LaF_3 , 3% de fluoreto de alumínio - AlF_3 e 20% de fluoreto de sódio - NaF), é considerado uma fibra de boa qualidade, uma vez que oferece uma transmissão óptica contínua desde o ultravioleta

até o infravermelho [5], apresenta baixo índice de refração, baixa dispersão óptica, facilidade de polimento, ampla janela de transmissão e boa durabilidade química [6, 7]. Por causa das características citadas acima, as fibras ópticas plásticas e de fluoretos são utilizadas na fabricação de sensores simulados nesta pesquisa.

Nesse contexto, é proposta a caracterização de *biochips*, baseados no fenômeno SPR, englobando o estudo de parâmetros de desempenho dos sensores, como a sensibilidade (S), largura total à meia altura (FWHM, do inglês *Full Width at Half Maximum*), figura de mérito (FOM, do inglês *Figure of Merit*) e relação sinal-ruído (SNR, do inglês *Signal-to-Noise Ratio*). Para essa finalidade, é realizado um estudo de três tipos de estruturas de sensores SPR baseados em fibra óptica plástica e de fluoreto, são: estrutura com região sensora localizada em uma das extremidades da fibra; com região sensora em apenas um lado da fibra e com formato em D. Além disso, é avaliada a influência de outros fatores como espessura do filme fino, tamanho da região sensora, material utilizado para o filme fino, tipo de fibra e outras características que vão ser utilizadas na proposição de sensores para detectar o câncer.

1.1 Justificativa

A necessidade de se obter resultados precisos e rápidos em diversos setores, principalmente na área biomédica, fez com que os sensores SPR baseados em fibra óptica ganhassem destaque por causa das suas características. O estudo de sensores SPR baseados em fibra óptica apresenta vantagens em relação a outros tipos de sensores, como: portabilidade, projeto óptico simples, amplo grau de miniaturização, baixo custo, acompanhamento em tempo real (*online*), possibilidade de construir sensores multicanais, dentre outras características [8].

Foi demonstrado que os biossensores SPR são promissores para a detecção de analitos relacionados a diagnósticos médicos, como marcadores de câncer, marcadores de alergia, marcadores de ataque cardíaco, anticorpos, drogas e hormônios [1]. Diversas são as aplicações para sensores SPR, como por exemplo: síntese e descoberta de medicamentos [9], detecção de herbicidas [10] e bactérias [11], análise da interação de proteínas [12], análise sanguínea [13], indústria alimentícia [14, 15], diagnóstico de câncer por meio de biomarcadores [16], aferição de temperatura [17], umidade [18] e pH [19].

Devido à crescente necessidade de aperfeiçoamento desses sensores e suas aplicações, têm-se motivado o desenvolvimento de novos estudos, voltados para *biochips* modificados, utilizando as regiões sensoras nas extremidades ou alterando a geometria da região para um formato em “D”, com o objetivo de obter melhores respostas dos parâmetros estudados [20, 21]. Outro método para auxiliar no desempenho dos sensores é a deposição de camadas de polímeros orgânicos ou grafeno sobre o filme metálico, proporcionando maior aderência do analito e proteção para os filmes finos metálicos contra corrosão ou intempéries do meio, maior absorção de moléculas orgânicas e biológicas, oxidação e interações químicas, que podem alterar a resposta

desses sensores [22] - [24].

O câncer tem um grande impacto na sociedade. Além dos efeitos devastadores para os pacientes e suas famílias, os custos econômicos para o tratamento da doença são enormes, tanto em termos de recursos médicos, quanto na perda de capital humano devido à mortalidade precoce [25]. Desta forma, diagnosticar a doença precocemente pode reduzir a chance de mortalidade e tratar o indivíduo de forma mais controlada. O sensor SPR baseado em fibra óptica pode ser uma boa alternativa para detecção de câncer.

Nesse sentido, a realização de um estudo teórico e computacional a respeito do desempenho dos sensores SPR baseados em fibras ópticas, por meio da caracterização de diversos parâmetros, como espessura e tipo de filme fino metálico, número de camadas adicionais e bimetálicas, ângulo do feixe de luz incidente, estrutura do *biochip*, e comprimento da região sensora contribuirá para o desenvolvimento de novos sensores otimizados na identificação de câncer.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo Geral

O presente trabalho tem por objetivo projetar e desenvolver um sensor SPR, baseado em fibra óptica, para auxílio de diagnóstico de câncer, utilizando estudos teóricos e computacionais, além de propor um *biochip* com desempenho otimizado.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Estudar os aspectos teóricos referentes aos sensores SPR baseados em fibra óptica.
- Implementar o método da matriz para sistemas multicamadas.
- Investigar o tipo de filme fino metálico no desempenho dos sensores.
- Investigar a influência de uma camada bimetálica no desempenho dos sensores.
- Comparar diferentes estruturas de sensores SPR baseados em fibra óptica.
- Estudar os aspectos teóricos do câncer, assim como seus tipos.
- Analisar computacionalmente os sensores propostos para o câncer.
- Identificar entre os sensores propostos, qual sensor que apresenta melhor desempenho para detecção de câncer.
- Correlacionar a variação de diferentes parâmetros estruturais do sensor SPR baseado em fibra óptica com o seu desempenho.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Ressonância de Plásmons de Superfície

Atualmente, os métodos de sensoriamento estão em ascensão e assim, a técnica de ressonância de plásmons de superfície pode ser utilizada como princípio dos sensores e biossensores ópticos, principalmente no monitoramento e diagnóstico de doenças. A demanda crescente por diagnósticos mais precisos impulsiona pesquisas voltadas para utilização de técnicas que apresentem características, como: alta sensibilidade e precisão, imunidade a interferências eletromagnéticas e custo atrativo.

A utilização de fibras ópticas associada à ressonância de plásmons de superfície é uma forte aliada na detecção de doenças, nos estudos dos fármacos, na detecção de agentes biológicos, entre outras aplicações no campo biomédico, uma vez que se torna um método de transdução com ótimas características.

2.1.1 Contexto Histórico

Em meados de 1909, Wood identificou anomalias ao medir a refletividade da luz em redes de difração metálica. Ao iluminar com um feixe de luz policromático uma grade de difração metálica e variar o ângulo de incidência deste feixe, foram observadas pequenas faixas escuras na saída. Ele observou que a anomalia ocorria apenas para ondas luminosas p-polarizadas e posteriormente, foi explicada como a excitação de ondas de plásmons de superfície [26]. Em 1907, as equações de Maxwell foram utilizadas por Zenneck, para explicar que ondas eletromagnéticas de superfícies ocorrem na fronteira entre dois meios [27]. Ao se tratar das fibras ópticas, os meios referenciados são o núcleo da fibra e a camada de metal depositada ao redor do núcleo.

Ritchie, em 1957, verificou que distribuição ângulo-energia de um elétron perdeu energia para oscilações de plasma, em um filme fino metálico finito e infinito. Assim, Ritchie provou a hipótese de Zenneck, chamando essas ondas eletromagnéticas de excitação de plásmons de superfície [28]. Em 1958, Turbadar iluminou um substrato de filme fino de alumínio depositado sobre uma placa de vidro óptico, com feixe de luz p-polarizado e assim observou, acidentalmente, que houve uma queda da refletividade. No experimento, foram consideradas a variação e a espessura do filme fino de alumínio, com diferentes ângulos de incidência do feixe de luz [29].

Posteriormente, os pesquisadores Powell e Swan [30] avaliaram que através da reflexão dos elétrons incidentes, a excitação dos plásmons de superfície oscilava no magnésio e também no alumínio. Em 1968, Otto propôs uma configuração multicamada (prisma óptico, um espaçamento de ar e o filme fino metálico), baseada no método da reflexão total atenuada (ou ATR, do inglês *Attenuated Total Reflection*), para demonstrar um decaimento da refletividade, decorrente da

interação dos fótons incidentes (luz p-polarizada) com as oscilações longitudinais existentes na superfície metálica [31]. Kretschmann e Raether, ainda em 1968, aprimoraram a configuração de Otto, onde o filme metálico era depositado diretamente sobre o prisma óptico [32].

Em 1990, Villuendas e Pelayo apresentaram resultados para o uso das fibras ópticas baseadas na ressonância de plásmons de superfície. A partir destes resultados, foi proposta uma estrutura de quatro camadas, aumentando a faixa dinâmica do sensor [33, 34]. No ano seguinte, foram publicados experimentos com fibra óptica, que mostravam a utilização de uma fonte de luz policromática e um analisador de espectro. Outro experimento, utilizava a ponta de uma fibra óptica como sonda sensora em um sensor químico [35]. Na Universidade de Zaragoza, no mesmo ano, pesquisadores demonstraram de forma experimental que a fibra óptica polida poderia ser utilizada em formato "D" para aplicações de sensoriamento [36].

No ano de 1993, Jorgenson e Yee investigaram uma fibra óptica multimodo, com sensoriamento na ponta e avaliaram a sensibilidade e sua faixa dinâmica, permitindo o uso do sensor para o sensoriamento de gases e soluções aquosas [37]. Todos os experimentos registrados e apresentados comprovam o início da aplicabilidade e importância da ressonância de plásmons de superfície para o sensoriamento. Desde então, parâmetros são estudados e desenvolvidos com o intuito de aprimorar o desempenho dos sensores baseados em fibras ópticas.

2.1.2 Princípio de Funcionamento da Ressonância de Plásmons de Superfície

A técnica de ressonância de plásmons de superfície (SPR, do inglês *Surface Plasmon Resonance*) é fundamentada nas propriedades ópticas, considerando a luz com comportamento eletromagnético. Dentre os meios de utilização para gerar o fenômeno SPR, estão os prismas, grade de guia de ondas e as fibras ópticas.

Os plásmons de superfície são definidos como oscilações coletivas de elétrons, que ao serem excitados por um feixe de luz p-polarizado, geram um campo evanescente na interface metal-dielétrico, atingindo o seu máximo. A onda evanescente é formada na interface citada anteriormente e é chamada de onda de plásmons de superfície (SPW, do inglês *Surface Plasmon Wave*).

Com as Equações de Maxwell [3] é possível encontrar o campo elétrico evanescente e consequentemente a polarização da onda. A constante de propagação da onda (K_{SP}) de plásmons de superfície é descrita por:

$$K_{SP} = \frac{\omega}{c} \left(\frac{\epsilon_m \epsilon_s}{\epsilon_m + \epsilon_s} \right)^{1/2}, \quad (2.1)$$

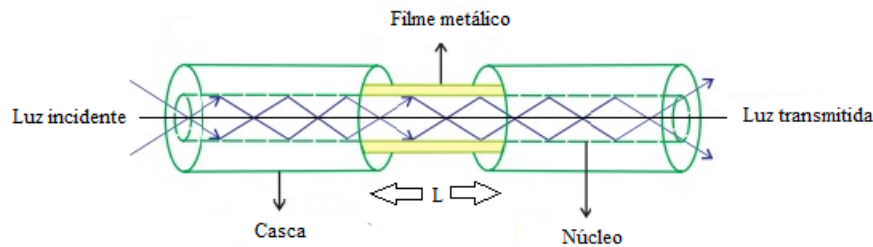
onde, ω é a frequência do feixe de luz incidente, c é a velocidade da luz, ϵ_m e ϵ_s são respectivamente, as constantes dielétricas do metal e do meio dielétrico. É possível identificar que a constante de propagação dos plásmons de superfície depende das constantes dielétricas do metal

e do meio dielétrico. Na Equação (2), a constante de propagação (K_S) para um feixe de luz, com frequência ω se propagando pelo meio dielétrico, é expressa por [38]:

$$K_S = \frac{\omega}{c}(\sqrt{\epsilon_s}). \quad (2.2)$$

Para uma determinada frequência, considerando $\epsilon_m < 0$ e $\epsilon_s > 0$, a constante de propagação para o plásmom de superfície (K_{SP}) é maior que a constante de propagação para a luz se propagando em um meio dielétrico (K_S). Dentre as condições para que o fenômeno SPR ocorra, uma delas é a igualdade das duas constantes de propagação K_{SP} e K_S . Desta forma é necessário aumentar a constante de propagação da luz (K_S), utilizando um acoplador com alta constante dielétrica, seja prisma, grades e guias de onda, para que a onda evanescente seja gerada e excite os plásmons de superfície. Um exemplo de guia de ondas é a fibra óptica [39, 40], que atua como acoplador para excitar os plásmons de superfície. Ao incidir um feixe luminoso em uma das extremidades da fibra, com ângulo maior que o ângulo crítico e menor que 90° , o feixe sofre reflexão interna total e é confinado no interior da fibra, de acordo com a Figura 2.1.

Figura 2.1 – Configuração de Kretschmann da excitação de plásmons de superfície, na interface metal-dielétrico para sensor um SPR baseado em fibra óptica.



Fonte: Elaborado pela autora.

A configuração exibida na Figura 2.1 representa um sensor SPR baseado em fibra óptica, onde parte da casca é removida com comprimento (L) da região central da fibra, a parte sem casca é recoberta por um filme fino metálico. Uma luz é emitida em uma das extremidades da fibra, que gera uma onda evanescente na interface núcleo-metal e assim, excita os plásmons de superfície. A constante de propagação (K_{OE}) da onda evanescente [38] é definida pela Equação (2.3):

$$K_{OE} = \frac{\omega}{c}\sqrt{\epsilon_c} \sin(\theta), \quad (2.3)$$

onde, ϵ_c é a constante dielétrica do núcleo da fibra óptica e θ é o ângulo de incidência do feixe luminoso. Ao aumentar a constante dielétrica do núcleo, conseqüentemente há aumento da constante de propagação da onda evanescente (OE), atingindo o mesmo valor da constante de

propagação da onda de plásmons de superfície e, atendendo à condição do fenômeno SPR. Tal condição é dada pela Equação (2.4).

$$K_{OE} = K_{SP} \leftrightarrow \frac{\omega}{c} \sqrt{\epsilon_c} \sin(\theta) = \frac{\omega}{c} \left(\frac{\epsilon_m \epsilon_s}{\epsilon_m + \epsilon_s} \right)^{1/2}. \quad (2.4)$$

A transferência máxima de energia da onda evanescente para onda de plásmons de superfície, implica na queda da refletividade da luz no interior da fibra e promove, em determinado comprimento de onda, um afundamento da potência transmitida. Essa ressonância pode ser verificada através do ângulo de ressonância (interrogação espectral) ou do comprimento de onda ressonante (interrogação angular) [41].

No modo de interrogação espectral (WIM, do inglês *Wavelength Interrogation Mode*), varia-se o comprimento de onda de operação, utilizando uma fonte de luz policromática. Ao atingir a região sensora, parte desses comprimentos de onda são absorvidos pelos plásmons de superfície. Já no modo de interrogação angular (AIM, do inglês *Angular Interrogation Mode*), a fonte de luz na entrada da fibra será um laser de comprimento de onda fixo, com ângulo de incidência variável e uma fonte monocromática [42, 43]. Na Equação (2.5) é possível visualizar o ângulo de incidência θ_{sp} , para o fenômeno SPR.

$$\theta_{sp} = \sin^{-1} \left(\frac{1}{n_1} \frac{\sqrt{\epsilon_m N^2}}{\sqrt{\epsilon_m + N^2}} \right) \quad (2.5)$$

onde, n_1 corresponde ao índice de refração do substrato óptico do meio 1; N é o índice de refração do analito e ϵ_m é o valor da permissividade no meio 1, representando a camada de metal com as partes real e imaginária.

2.2 Sensores SPR Baseados em Fibra Óptica

A partir da década de 90, surgiram os primeiros sensores ópticos utilizando a fibra óptica como substrato. Desde então, diversas pesquisas foram desenvolvidas para entender o funcionamento da fibra óptica nos sensores e também qual melhor configuração de estrutura a ser utilizada.

A fibra óptica apresenta uma estrutura basicamente dividida entre revestimento externo (conhecido como casca) e núcleo. Quando a luz incide em uma das extremidades da fibra e sofre reflexão interna total, uma das condições necessárias para que ocorra este fenômeno é que o índice de refração (IR) do núcleo seja maior que o da casca [44].

Em se tratando dos modos de propagação da luz, as fibras ópticas apresentam dois tipos, multimodo (MM, do inglês *Multimode*), quando o diâmetro do núcleo é maior que o comprimento de onda e transmite diversos modos de velocidade e percursos distintos; e monomodo (SM,

do inglês *Single mode*) quando têm apenas um modo de propagação de luz e propagam um comprimento de onda por vez. Assim, a vantagem das fibras monomodo, em relação às fibras multimodo é a redução da dispersão modal e o alcance em distâncias maiores [44].

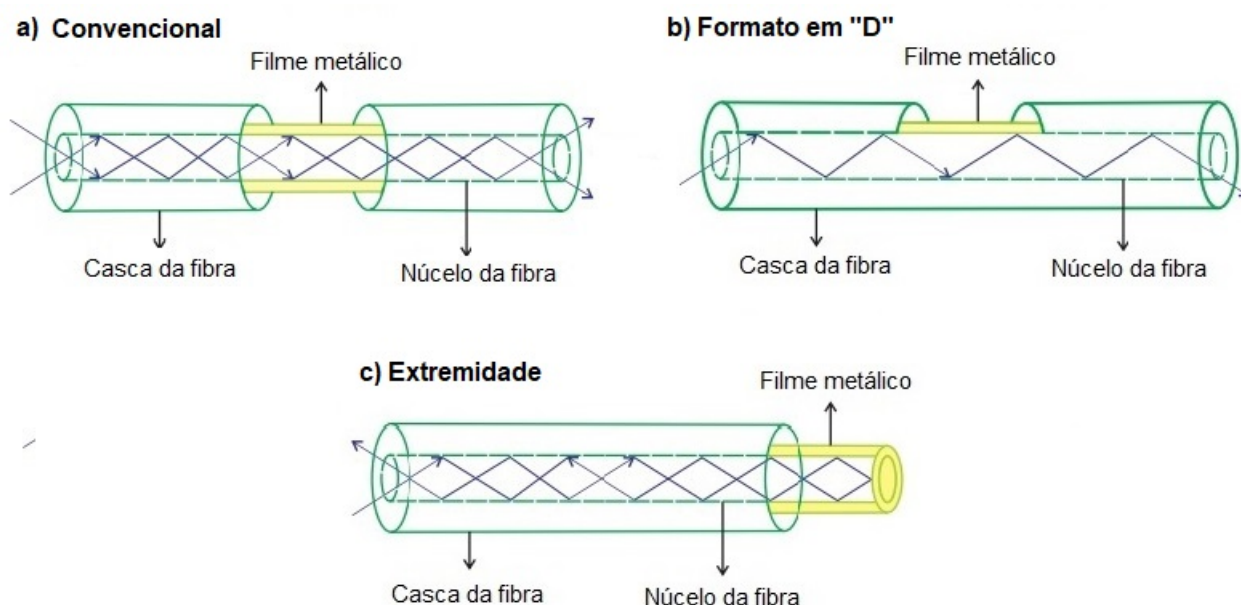
A identificação da fibra óptica em multimodo é realizada através da quantidade de modos de propagação e é obtida calculando $V^2/2$, em que V é a frequência normalizada, expressa pela Equação (3.25), [45].

$$V = \frac{2\pi}{\lambda} \times AN \times r, \quad (2.6)$$

onde, r é o raio do núcleo da fibra óptica, λ representa o comprimento de onda de operação e AN é o valor da abertura numérica. Quando o valor de $V < 2,405$, a fibra óptica é do tipo monomodo, indicando apenas um modo de propagação guiado para o comprimento de onda. Quanto maior o valor de V , maior será o número de modos se propagando no interior da fibra óptica.

Para que um sensor apresente bom desempenho, são necessárias algumas características, como: acurácia na detecção e faixa de operação, sensibilidade alta, resultados precisos e em tempo real. Sendo assim, modificações são realizadas nos sensores de fibra óptica para garantir melhorias significativas na obtenção de resultados. Dentre as modificações, pesquisadores têm desenvolvido, ao longo dos anos, configurações na estrutura dos sensores, como observado na Figura 2.2:

Figura 2.2 – Estruturas de sensores SPR baseados em fibra óptica: (a) região sensora em toda a circunferência da fibra; (b) região sensora em formato de "D"; (c) região sensora em uma das extremidades da fibra.



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Figura 2.2 (a), é possível observar a deposição do filme fino metálico na parte central

da fibra, diferentemente da Figura 2.2 (b), que apresenta formato em D, onde o filme metálico é depositado apenas na parte lateral da fibra. Como essas sondas em formato "D" possuem uma região sensora menor, é necessário que a quantidade de amostras também seja reduzida. Por fim, na Figura 2.2 (c) é mostrada uma região sensora em uma das extremidades da fibra, onde o filme metálico está inserido.

Além da configuração estrutural da fibra óptica, podem ser utilizados diversos materiais para aumentar o desempenho da sonda. Em relação à própria fibra, materiais como polímeros e vidros de fluoreto podem ser utilizados, pois apresentam características que podem ser combinadas com os demais substratos para aprimorar o sensor.

2.3 Considerações sobre o Câncer

Quando as células do corpo humano se dividem rapidamente, de forma agressiva e incontrolável, elas são responsáveis pela formação de tumores. Um tumor canceroso é considerado maligno quando o seu crescimento se espalha para outras partes do corpo. Já um tumor benigno significa que ele pode crescer, mas não se espalhará pelo corpo. O câncer surge a partir de uma mutação dos genes, de uma alteração do DNA, que recebe instruções erradas para suas funções no corpo. Denominados de proto-oncogenes, os genes sofrem alterações e quando ativados tornam-se oncogenes, responsáveis por transformar as células saudáveis em cancerosas [46].

O câncer também é um tipo de vírus, capaz de produzir câncer, denominado de oncovírus. Desta forma, o menor tamanho do vírus e sua divergência na região da célula decidem o impacto da presença do câncer no corpo humano [47].

A maioria dos órgãos e tipos de células de mamíferos podem sucumbir à transformação oncogênica, dando origem a uma extensa quantidade de resultados clínicos. As causas do câncer são extensas e variadas, que podem incluir predisposição genética, influências ambientais, agentes infecciosos e envelhecimento. Estes transformam células normais em células cancerosas, desencadeando um amplo espectro de vias que se espalham rapidamente pelo corpo [48].

Anualmente, ao considerar o surgimento de números progressivos de novos casos de câncer, em todo mundo, é fundamental desenvolver novos diagnósticos [49], com o objetivo de refinar a precisão dos testes de triagem, melhorar a expectativa de vida e assim, permitir um melhor prognóstico para os pacientes afetados.

Têm-se visto que a detecção precoce do câncer é considerada uma das estratégias básicas de controle da doença e que permite aperfeiçoar os sistemas de saúde por meio de investimentos nas ações de comunicação, educação em saúde, acesso aos serviços de atenção primária, diagnóstico e tratamento [50]. Dentre os cânceres mais agressivos na atualidade, o colorretal e o de fígado ganham destaque. A descoberta das doenças no estágio inicial pode garantir chances de sobrevivência aos pacientes acometidos por tais enfermidades.

Uma das alternativas para diagnosticar o câncer pode ser realizada através de dispositivos ópticos, pois permite uma detecção menos invasiva (menor tamanho da amostra para realização de biópsia) e dolorosa para os pacientes. Um sensor SPR baseado em fibra óptica pode ser eficaz neste processo de diagnóstico, uma vez que apresenta alta sensibilidade, acurácia, baixo custo, acompanhamento em tempo real (*online*), dentre outras características [8].

Outra vantagem de se utilizar um sensor SPR para detecção do câncer é o tamanho da amostra biopsiada, pois, para fazer a análise do material, uma peça histológica do tecido com tamanho de aproximadamente 5 nm é suficiente [51]. Ou seja, a cicatrização do paciente após a biópsia é mais rápida e menos dolorosa. Enquanto no procedimento atual, é necessário uma amostra de tecido com tamanho variando de aproximadamente 1 a 2 cm [52]. Recomenda-se que os materiais sejam clivados para que, com a espessura diminuída (preferencialmente de 2 a 6 mm), o preparo da peça seja mais fácil, pois, além disso, é indicado realizar uma análise da profundidade da lesão (eixo vertical).

Outrossim é a respeito da análise da amostra, que pode ser realizada imediatamente após sua coleta, sem a necessidade de uma estrutura laboratorial robusta, em tempo real e com baixo custo. O resultado também é mais rápido e já descarta uma possível espera por parte do paciente.

2.3.1 Câncer Colorretal

O câncer colorretal (CCR) se inicia quando as células saudáveis que estão localizadas no revestimento do cólon ou do reto, mudam e crescem descontroladamente. Este crescimento celular pode formar pólipos que posteriormente se transformam em tumores cancerígenos. É uma doença heterogênea e pode se desenvolver por vias distintas. Aproximadamente em torno de 60% a 80% dos CCRs se desenvolvem através do adenoma convencional, (CA, do inglês *Conventional Adenoma*) caracterizado por uma série de mutações em oncogenes e genes supressores de tumor [53].

Do ponto de vista clínico [54], a maioria dos cânceres colorretais são classificados como adenocarcinomas, que são subdivididos de acordo com o grau do tumor (baixo e alto). Os subtipos histológicos mais raros são representados por adenocarcinoma mucinoso, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células sinete e carcinoma medular. Já do ponto de vista genômico [54], o câncer colorretal não é uma doença única, mas é considerado como grupo heterogêneo de neoplasias que surgem no cólon. A análise genômica do câncer colorretal metastático fornece informações importantes de caráter prognóstico e preditivo.

É importante ressaltar que o câncer de cólon surge na mucosa do intestino, geralmente crescendo em direção ao lúmen e que pode se espalhar para órgãos adjacentes. Os sintomas estão associados a tumores relativamente grandes e/ou estágios avançados da doença [55]. Por ser uma patologia agressiva, o diagnóstico precoce é uma das formas mais eficazes de propor alternativas para tratar os pacientes adoecidos. Desta forma, detectar uma condição pré-câncer em uma

população saudável sugere a indicação de uma triagem, que segundo a Sociedade Americana de Câncer (ASC, do inglês *American Cancer Society*), é um dos processos utilizados para rastrear câncer em pessoas que não aparentam sintomas. Assim, no que tange ao câncer colorretal, as pessoas são consideradas de risco médio se não tiverem os seguintes históricos [56]:

- Um histórico de câncer colorretal ou certos tipos de pólipos.
- Um histórico familiar de câncer colorretal.
- Um histórico de doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou doença de Crohn).
- Uma síndrome de câncer colorretal hereditário confirmada ou suspeita, como polipose adenomatosa familiar (FAP, do inglês *Familial Adenomatous Polyposis*) ou síndrome de Lynch (câncer de cólon hereditário sem polipose ou HNPCC).
- Um histórico de receber radiação no abdômen ou na área pélvica para tratar um câncer anterior.

Os métodos de rastreamento e diagnóstico do carcinoma colorretal são divididos em quatro grupos [56]: grupo 1 (testes baseados em fezes), grupo 2 (exames de sangue), grupo 3 (exames endoscópicos) e grupo 4 (exames de imagem).

Os testes baseados em fezes podem ser [56]:

- **Teste imunoquímico fecal** (FIT, do inglês *Fecal Immunochemical Test*): a ideia geral deste procedimento determina que nos pólipos colorretais há vasos sanguíneos frágeis que podem se romper facilmente e liberar sangue nas fezes dos pacientes. É baseado em anticorpos monoclonais e policlonais que identificam níveis baixos de sangue, (0,05ul/ml) em aproximadamente 5 minutos [57]. A coleta pode ser realizada em casa, pelo paciente, e em seguida encaminhada ao laboratório de análises. O teste é indicado anualmente.
- **Teste de sangue oculto nas fezes à base de guaiaco** (gFOBT, do inglês *guaiac-based Fecal Occult Blood Test*): o teste de guaiaco é baseado na oxidação do ácido guaiacônico e apresenta sensibilidade em certas substâncias provenientes dos alimentos, por isso, antes de realizar o procedimento, é necessário que o paciente faça uma restrição alimentar para não alterar o resultado do exame. Em aproximadamente 30 segundos, se houver sangue nas fezes, a reação química será observada com o surgimento da cor azul ou azul esverdeada na solução da amostra [57]. A coleta também pode ser realizada pelo paciente e encaminhada para o laboratório, seguindo todas as instruções corretamente.
- **Teste de DNA multirecional nas fezes** (MT-sDNA, do inglês *Multitargeted stool DNA Test*): este teste não objetiva encontrar sangue nas fezes, mas analisar a presença de células com alterações genéticas. Consiste em ensaios moleculares para mutação genética nas

regiões que apresentam genes de referência do DNA humano [58]. Não é necessário uma restrição alimentar para o exame, porém exige um preparo com antecedência. A amostra também pode ser coletada pelo paciente em sua residência e enviada para o laboratório de análises.

Alguns exames de sangue também podem ser considerados métodos de rastreamento e detecção do carcinoma colorretal. Os principais tipos são [56]: **Hemograma completo**, que avaliará a quantidade de plaquetas no sangue e confirmará uma possível anemia, pois algumas pessoas que são acometidas de câncer colorretal apresentam sangramento durante muito tempo; **Marcadores tumorais**, dependendo do quadro clínico, as células cancerígenas colorretais possuem substâncias que liberam o marcador conhecido como antígeno carcinoembrionário (CEA, do inglês *Carcinoembryonic Antigen*) no organismo; e, **Enzimas hepáticas**, este exame avaliará a função hepática e indicará se o câncer colorretal também atingiu o fígado.

Caso os testes baseados em fezes e os exames de sangue apresentem resultados positivos, o paciente será encaminhado para fazer uma colonoscopia, com objetivo de confirmar a presença do câncer colorretal e avaliar a extensão da doença.

Os métodos endoscópicos de investigação permitem, além do diagnóstico, a interrupção do desenvolvimento do câncer, pois, é possível ressecar os pólipos adenomatosos na fase inicial. São considerados procedimentos endoscópicos para diagnóstico de carcinoma colorretal [56], [59]:

- **Sigmoidoscopia flexível**: neste procedimento, um tubo flexível é introduzido pelo ânus e examina uma pequena parte do cólon. Não é possível examinar todo o intestino e assim não é tão eficaz quanto a colonoscopia.
- **Colonoscopia**: é considerado o exame mais indicado para rastreamento e detecção de câncer colorretal. Porém, é um procedimento invasivo em que um tubo longo e flexível, com uma pequena câmera de vídeo na ponta é inserido no ânus do paciente. Além disso, instrumentos específicos podem ser passados pelo tubo, que nos casos das lesões visíveis, é possível fazer a retirada de pequenos fragmentos para realizar a biópsia e dependendo do cenário são completamente removidas (polipectomia, ressecção endoscópica da mucosa ou dissecação endoscópica submucosa).

Os exames de imagem mais comuns para diagnosticar o câncer colorretal são [60]: **Tomografia computadorizada**, em que não é necessário sedação e o equipamento de raio-x faz um rastreio pelo corpo do paciente, com cortes de imagens transversais detalhadas, a fim de identificar regiões que foram afetadas pela doença; **Ressonância magnética**, cujo procedimento é baseado em ondas eletromagnéticas, que escaneiam os tecidos moles do corpo, com o objetivo de identificar alterações através de contraste (geralmente, o gadolínio) para obter imagens nítidas das possíveis regiões acometidas pelo câncer; **Tomografia computadorizada por emissão de**

pósitrons (PET-CT, do inglês *Positron Emission Computed Tomography*), [61] que consiste em um procedimento que utiliza um radiofármaco, mais comumente o Fluordesoxiglicose marcado com flúor 18 (18F-FDG), concentrado na área a ser examinada, indicando uma atividade celular aumentada. Há uma emissão de raios gama a partir desta região que são detectados pelo PET-CT e gera um conjunto de imagens. Assim, é possível detectar o câncer a partir do metabolismo glicólico celular.

Cerca de 20% dos pacientes com câncer colorretal recém-diagnosticados apresentam metástases à distância [62]. A localização mais comum é o fígado e, portanto, o exame de imagem do fígado deve ser feito para todos os pacientes com câncer colorretal.

2.3.2 Câncer Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) ou câncer de fígado é uma doença agressiva que pode ser apresentada de duas formas: primária, quando o próprio órgão desenvolve a doença, e secundária, quando ocorre metástase (geralmente do câncer colorretal) que acomete o fígado do paciente e outras regiões próximas. O fígado é composto por hepatócitos e por outras células que, alinhadas com os vasos sanguíneos, formam pequenos tubos dentro do órgão, os ductos biliares [63]. Estes são responsáveis para fazer o transporte da bile para a vesícula biliar ou para os intestinos. É o maior órgão interno e está localizado abaixo do pulmão direito. Por isso, em casos de câncer de pulmão, o fígado também pode ser alvo de metástase. Além disso, o CHC [64] pode ser disseminado pelo corpo do paciente, acometendo os pulmões, ossos e cérebro, em estágios tardios.

Dentre as principais causas para o surgimento do câncer de fígado têm-se [65]: cirrose adquirida por excesso de álcool, infecção crônica pelos vírus da hepatite B e C, obesidade, doença hepática de gordura, tabagismo, diabetes, aflotoxinas (fungos que contaminam alguns alimentos, como: amendoim, trigo, milho, soja e arroz), entre outros. Os sintomas mais conhecidos do carcinoma hepatocelular estão listados abaixo, como [63]:

- Sentir-se muito cheio depois de uma pequena refeição.
- Perda de peso e de apetite.
- Dor abdominal ou perto da omoplata direita.
- Náuseas ou vômitos.
- Icterícia, caracterizada por olhos e pele amareladas.
- Um fígado aumentado, sob as costelas do lado direito.
- Um baço aumentado, sob as costelas do lado esquerdo.
- Inchaço ou acúmulo de fluido abdominal.

Além dos sintomas citados anteriormente, os tumores hepáticos podem produzir hormônios capazes de causar alterações metabólicas, a exemplo de [63]:

- Elevados níveis de colesterol.
- Hipoglicemia, baixos níveis de açúcar no sangue, que podem causar fadiga ou desmaio.
- Eritrocitose, altas contagens de glóbulos vermelhos, tornando a aparência do indivíduo vermelha e corada.
- Hipercalemia, altos níveis de cálcio no sangue, que podem causar náuseas, confusão, prisão de ventre, fraqueza ou problemas musculares.
- Crescimento mamário (ginecomastia) e/ou encolhimento dos testículos em homens.

Os pacientes com fatores de risco devem ser encaminhados para um rastreamento periódico, pois a transformação maligna dos hepatócitos em CHC é um processo gradual que está associado a mutações genéticas, perdas alélicas, alterações epigenéticas e perturbação das vias celulares e moleculares, reduzindo as funções hepáticas e causando metástases extra e intra-hepáticas [64, 65].

Os métodos de rastreamento e diagnóstico do câncer de fígado podem ser enquadrados em três grupos [63, 64]: grupo 1 (exames laboratoriais), grupo 2 (exames de imagem) e grupo 3 (biópsias).

Os procedimentos laboratoriais mais utilizados são: **Contagem de sangue completa**, para medir os níveis de glóbulos brancos (que combatem infecções), glóbulos vermelhos (que transportam oxigênio por todo o corpo) e plaquetas (que ajudam o coágulo sanguíneo); **Função renal**, testes de nitrogênio de ureia sanguínea e níveis de creatinina são frequentemente feitos para avaliar a funcionalidade dos rins; **Função hepática**, que são testes sequenciados, realizados simultaneamente com uma amostra de sangue para detectar falhas na funcionalidade do fígado. Devido ao carcinoma se desenvolver em fígados já danificados por hepatite e/ou cirrose, os médicos precisam saber a condição do órgão antes de iniciar seu tratamento; **Teste sanguíneo com alfa-fetoproteína (AFP)**, que pode apresentar-se elevada com o desenvolvimento de CHC, doenças hepáticas ou outros cânceres.

Já os exames de imagem mais utilizados para diagnóstico do câncer de fígado são [63]:

- **Ultrassonografia**: considerado um dos primeiros exames para rastreamento de doenças hepáticas. Utiliza ondas sonoras para criar uma imagem e pode mostrar tumores crescendo no fígado, que poderão ser testados para câncer, caso seja necessário.
- **Angiografia**: exame de raio-x que avalia os vasos sanguíneos, por meio de contraste inserido na artéria do paciente. Com este procedimento, o médico consegue visualizar as

artérias que fornecem sangue para o câncer de fígado e planejar estratégias de tratamento da doença.

- **Ressonância magnética:** fornece imagens detalhadas de tecidos moles no corpo, através de ondas eletromagnéticas. Pode ser muito útil para visualizar os tumores hepáticos e os vasos sanguíneos dentro e ao redor do fígado, com o objetivo de identificar quaisquer bloqueios.
- **Tomografia computadorizada:** exame de raio-x que faz imagens detalhadas da região do abdômen com o objetivo de auxiliar na busca de diversos tipos de tumores hepáticos. Ele pode dar informações específicas sobre o tamanho, forma e localização de quaisquer tumores no fígado ou em outros lugares do abdômen, bem como vasos sanguíneos próximos.

Outros métodos de investigação são os anátomos-patológicos, ou seja, as biópsias. Dentre elas, estão: **Biópsia da agulha:** este tipo de biópsia é normalmente feito com a ajuda de um ultrassom ou tomografia computadorizada para guiar a agulha através da pele no abdômen até o fígado; e **Biópsia laparoscópica**, em que as amostras de biópsia também podem ser retiradas durante a laparoscopia (um tubo fino e flexível com luz e uma pequena câmera de vídeo, que é inserido em um pequeno corte feito através da parede abdominal perto do umbigo). Este procedimento permite a visualização da superfície do fígado e a coleta de amostras de áreas anormais.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Nesta seção, será apresentada toda a metodologia utilizada na pesquisa, incluindo as especificações de modelos trabalhados e detalhes sobre os parâmetros de desempenho dos sensores. Também serão elencados os critérios para a caracterização dos *biochips* e realização do estudo computacional, bem como a descrição das propriedades de todos os materiais utilizados para a construção do *biochip*.

3.1 Análise Numérica dos Sensores SPR

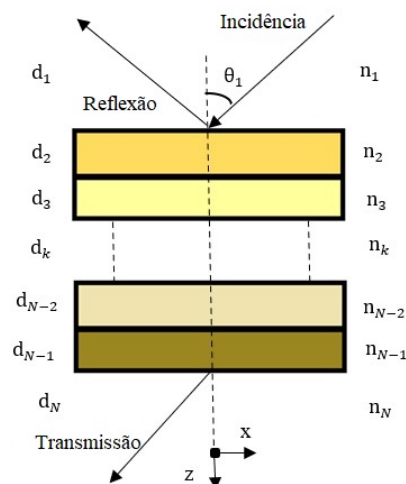
O estudo do comportamento dos sensores SPR é realizado através dos parâmetros de desempenho. Além disso, é necessário analisar numericamente e computacionalmente características como, número de camadas, comprimento da região sensora, tipo de material utilizado, espessura do filme metálico, dentre outras [66].

Dessa forma, através da simulação dos sensores será possível analisar o comportamento da intensidade do campo eletromagnético no interior da fibra óptica, assim como, a propagação na camada metal-dielétrico e o comportamento das ondas eletromagnéticas. Um dos métodos de análise será a matriz multicamadas, explicado a seguir.

3.1.1 Sistema de Matriz Multicamadas

Uma das formas de calcular a intensidade de luz refletida para uma luz p-polarizada incidente, pode ser através da utilização do método de matriz de sistema multicamadas, observado na Figura 3.1. Neste caso, o índice de refração referente a cada camada é representado por n e d_k é a espessura da camada k .

Figura 3.1 – Esquema de uma estrutura multicamada.



Fonte: Elaborado pelo autora.

Em uma fibra convencional, a primeira camada ($k = 1$) representa o núcleo da fibra óptica, onde ocorre a reflexão interna total para os feixes luminosos, que incidem com um ângulo maior ou igual ao ângulo crítico [67]. Para a região sensora, uma parte da energia do feixe luminoso é perdida parcialmente pela transmissão ao longo do eixo z , que são as camadas depositadas sobre o núcleo da fibra óptica, incluindo o analito ($k = N$). Diversas camadas podem ser inseridas nesta configuração e então, assume-se que todas as camadas são isotrópicas, uniformes e não magnéticas.

As Equações de Maxwell são consideradas no método de matriz multicamadas e desta forma, a propagação da irradiação da luz no interior do sensor pode ser calculada. Para o cálculo, os índices de refração de cada camada também são analisados. As componentes dos vetores de campo magnético e elétrico nos contornos inicial e final são definidas pela Equação (3.1) [68]:

$$\begin{bmatrix} U_1 \\ V_1 \end{bmatrix} = M \begin{bmatrix} U_{N-1} \\ V_{N-1} \end{bmatrix}, \quad (3.1)$$

onde, U_1 e V_1 são respectivamente, as componentes tangenciais do campo elétrico e magnético no contorno da primeira camada. Já, U_{N-1} e V_{N-1} são as componentes de campo no contorno da última camada e M representa a matriz do sistema completo, obtida através das matrizes individuais das interfaces do sistema, descrita pela Equação (3.2) [69].

$$M = \prod_{k=2}^{N-1} M_k = \begin{bmatrix} m_{11} & m_{12} \\ m_{21} & m_{22} \end{bmatrix}, \quad (3.2)$$

em que, a resultante da matriz, que descreve a propagação do meio k para o meio $k + 1$, é descrita pela Equação (3.3) [70].

$$M_k = \begin{bmatrix} \cos \beta_k & -j \operatorname{sen} \beta_k / q_k \\ -jq_k \operatorname{sen} \beta_k & \cos \beta_k \end{bmatrix}, \quad (3.3)$$

onde, q_k representa a admitância óptica definida em função da polarização. Ao excitar os plásmons de superfície por uma onda p-polarizada, a admitância é descrita pela Equação (3.4). Já o índice β_k é a fase introduzida na camada n , dada pela Equação (3.5).

$$q_k = \left(\frac{\sqrt{n_k^2 - n_1^2 \operatorname{sen}^2 \theta_1}}{n_k^2} \right), \quad (3.4)$$

$$\beta_k = \frac{2\pi d_k}{\lambda} \left(\sqrt{n_k^2 - n_1^2 \operatorname{sen}^2 \theta_1} \right). \quad (3.5)$$

Em relação ao coeficiente de reflexão (r_p), no sistema de matriz multicamadas, as equações de Fresnel são utilizadas para a onda incidente p-polarizada. A Equação (3.6), expressa

o cálculo [70].

$$r_p = \frac{(m_{11} + m_{12}q_N)q_1 - (m_{21} + m_{22}q_N)}{(m_{11} + m_{12}q_N)q_1 + (m_{21} + m_{22}q_N)}. \quad (3.6)$$

A reflectância de um sistema multicamadas é dada pela Equação (3.7) [71]:

$$R_p = |r_p|^2. \quad (3.7)$$

A potência transmitida é calculada através da Equação (3.8) [71]. Na parte interna da fibra óptica serão propagados os raios que incidirem com o ângulo θ , entre os valores de ângulo crítico ($\theta_1 = \theta_c = \arcsen(n_2/n_1)$) e $\theta = \theta_2 = \pi/2$. Os índices de refração da casca e do núcleo são, respectivamente, n_2 e n_1 [44].

$$P_{trans}(\lambda) = \frac{\int_{\theta_1}^{\theta_2} R_p^{N_{ref}(\theta)} \frac{n_1^2 \sen\theta \cos\theta}{(1-n_1^2 \cos^2\theta)^2} d\theta}{\int_{\theta_1}^{\theta_2} \frac{n_1^2 \sen\theta \cos\theta}{(1-n_1^2 \cos^2\theta)^2} d\theta}, \quad (3.8)$$

assim, $N_{ref}(\theta)$ representa o número de reflexões do raio luminoso dentro da fibra e, para cada estrutura do *biochip*, o cálculo é modificado.

3.1.1.1 Fibra Óptica com Estrutura Convencional

O cálculo para o *biochip* de uma região sensora centralizada é realizado através da Equação (3.9), em que o $(N_{ref}(\theta))$ é o número de reflexões do raio luminoso dentro da fibra [70]. Através deste cálculo, é possível avaliar os resultados deste método com os demais métodos numéricos e experimentais, desenvolvidos por pesquisadores [72, 73].

$$N_{ref}(\theta) = \frac{L}{d \operatorname{tg}\theta}, \quad (3.9)$$

onde, L é o comprimento da região sensora e d representa o diâmetro do núcleo da fibra óptica.

3.1.1.2 Fibra Óptica com Estrutura em Formato D

As fibras ópticas que apresentam este formato são obtidas polindo uma porção da superfície da fibra, onde sua casca é removida. Este modelo é baseado nas análises numéricas desenvolvidas por [74] e [75]. O número total de reflexões para o formato "D", é dado pela Equação (3.10) [75]:

$$N_{ref}(\theta) = \frac{L \operatorname{tg}\theta}{2(r+h)}. \quad (3.10)$$

onde, h é calculada na Equação (3.11) e representa a distância do centro da estrutura à superfície plana e d é o diâmetro da fibra [74].

$$h = r \cos \left[\arcsen \left(\frac{w}{r} \right) \right], \quad (3.11)$$

em que, w é a largura da região sensora, $\sin \theta = w/r$ e $\cos \theta = h/r$.

Considerações para a implementação desse modelo: 1) é assumido o modo de distribuição uniforme; 2) a luz é tratada como raios individuais; 3) é desconsiderado o espalhamento causado por possíveis rugosidades das camadas; 4) apenas os raios meridionais são considerados, devido sua contribuição nas perdas de radiação; e 5) a fonte de luz é aproximada a um emissor Lambertiano, com a eficiência de acoplamento dependendo da abertura numérica (AN), ou seja, $\eta_c = (AN)^2$. Assim, cada modo é excitado de forma diferente.

3.1.1.3 Fibra Óptica com Estrutura da Região Sensora na Extremidade

No caso de um sensor SPR baseado em fibra óptica com região sensora em uma das extremidades, é utilizada a Equação (3.12) [76]:

$$N_{ref}(\theta) = \frac{2L}{d \operatorname{tg} \theta}. \quad (3.12)$$

O efeito de polarização dos diferentes raios incidentes é desconsiderado, por causa da distância entre a extremidade por onde o feixe luminoso incide e a região sensora.

3.2 Parâmetros de Desempenho do Sensor SPR

A análise da eficiência de um sensor SPR pode ser realizada verificando alguns parâmetros de desempenho, dentre eles, destacam-se: sensibilidade, largura total à meia altura (FWHM, do inglês *Full Width at Half Maximum*), figura de mérito (FOM, do inglês *Figure of Merit*) e relação sinal-ruído (SNR, do inglês *Signal-to-Noise Ratio*).

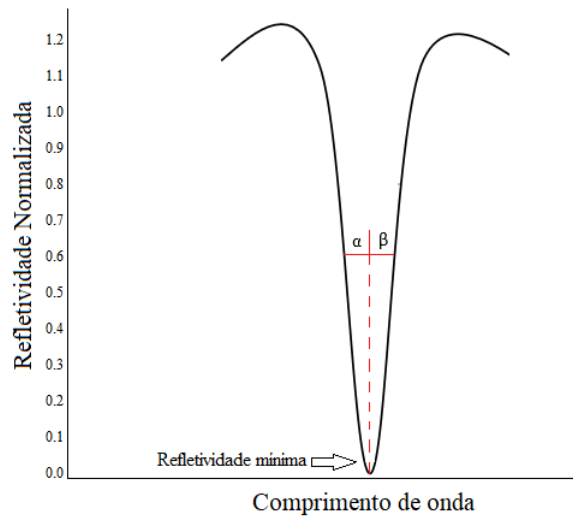
De acordo com o funcionamento do modo de interrogação espectral (WIM, do inglês *Wavelength Interrogation Mode*), para calcular o parâmetro sensibilidade, esta é considerada como a variação de comprimento de onda ressonante $\delta \lambda_{res}$, para uma variação δn_{ext} no índice de refração do meio sensível. Neste caso, o cálculo da sensibilidade refratométrica, (S_n), para um sensor SPR é dado pela Equação (3.13) [77]:

$$S_n = \frac{\delta \lambda_{res}}{\delta n_{ext}}. \quad (3.13)$$

É válido salientar que, quanto maior a sensibilidade, mais eficaz será o sensor ao detectar a presença de um composto em uma amostra a ser analisada.

Na Figura 3.2, é possível visualizar uma estrutura funcionando com o modo de interrogação espectral. O modelo de curva exemplificado servirá como base para identificar o comportamento dos resultados obtidos, a partir das simulações realizadas nesta pesquisa.

Figura 3.2 – Modelo de curva SPR ideal.



Fonte: Elaborado pela autora.

Outro parâmetro analisado para determinar a precisão do sensor, é a relação sinal-ruído, descrita pela Equação (3.14). Na relação sinal-ruído, é levado em consideração o parâmetro FWHM, como sendo igual à largura total à meia altura, ou seja, a largura total da curva na metade de seu valor máximo. Assim, a SNR será considerada como inversamente proporcional à largura da curva SPR, correspondente a uma potência transmitida específica; quanto mais estreita a largura, maior a exatidão do sensor [78].

$$SNR = \frac{\delta\lambda_{res}}{FWHM}. \quad (3.14)$$

O último parâmetro a ser estudado nesta pesquisa é a figura de mérito. Como valores altos de FWHM diminuem a exatidão do sensor, na determinação do comprimento de onda ressonante, a FOM correlaciona estes dois valores de desempenho em um único parâmetro, para analisar o sensor de maneira geral e é descrito pela Equação (3.15) [79, 69]:

$$FOM = \frac{S_n}{FWHM}. \quad (3.15)$$

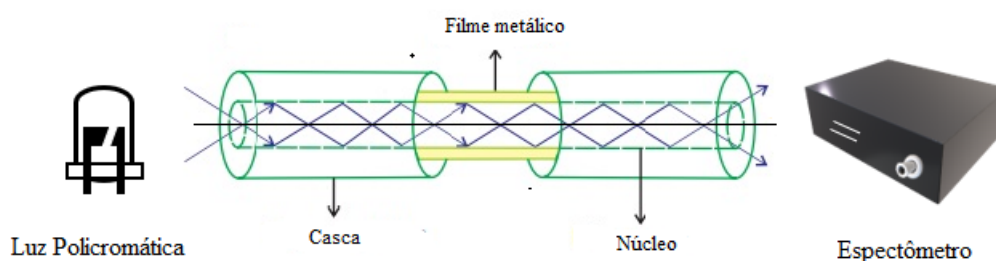
É importante relacionar que valores altos de FOM implicam em sensores de alta sensibilidade com curvas do espectro de potência transmitida mais estreitas, com baixos valores de

FWHM. Ou seja, quanto maior o valor de FOM, melhor o desempenho do sensor para avaliar a acurácia dos sensores utilizados para detecção de câncer.

3.3 Esquema de Análise Computacional do *Biochip*

O estudo computacional deste trabalho analisará um *biochip* feito a partir de uma fibra óptica plástica e outra de vidro de fluoreto, onde parte do revestimento da casca será removido e depositado em seu lugar um filme metálico. Em relação à estrutura do *biochip*, será considerada a convencional, com região sensora na parte central da fibra. Na Figura 3.3, é apresentado o esquema para a análise da estrutura do *biochip*.

Figura 3.3 – Esquema de análise do *biochip* proposto.



Fonte: Elaborado pela autora.

O monitoramento da ressonância de plásmons de superfície pode ser realizado analisando quatro parâmetros: variação da reflectância em um ângulo incidente fixo, definido como modo de interrogação de intensidade; mudança do ângulo de ressonância ou interrogação angular; variação do comprimento de onda de ressonância para um ângulo de incidência fixo, conhecido por interrogação espectral; e por fim, a diferença de fase entre os estados de polarização p e s da luz, conhecido como modo de interrogação de fase [68].

Neste estudo, foi adotado o modo de interrogação espectral, para as seguintes faixas de comprimento de onda: de 400 nm a 820 nm (para o câncer colorretal), e 400 nm a 1200 nm (para o câncer de fígado). É utilizada uma fonte de luz policromática que terá uma faixa de emissão de espectros de 300 a 1000 nm e, na saída da fibra, é usado um espectrômetro, como analisador de espectros, com 3648 pixels e resolução A/D de 16 bits.

Os dados referentes aos filmes metálicos foram adquiridos a partir da base de dados disponível em [80]. Os filmes metálicos utilizados para a investigação do *biochip* foram: prata (Ag), ouro (Au) e cobre (Cu). Os índices de refração foram interpolados, utilizando o tipo *spline* cúbica, a partir dos dados experimentais obtidos por McPeak et al. [81]. Os demais substratos serão apresentados nas seções seguintes.

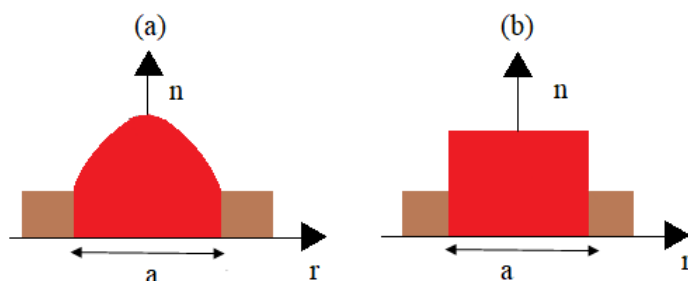
Inicialmente, foram simulados diversas combinações de *biochip*, a fim de escolher qual sensor apresenta melhores parâmetros de desempenho. Assim, foram testados: tipo de material do filme metálico, espessura do filme metálico e comprimento da região sensora.

3.4 Considerações Sobre a Fibra Óptica

Neste estudo, foram utilizados dois tipos de substratos ópticos, a fibra óptica plástica e a de vidro de fluoreto. A fibra óptica polimérica, multimodo de índice degrau, de referência CK-80, comercializada pela *Eska Optical Fiber Division* da companhia Mitsubishi Rayon [82]. A fibra polimérica possui núcleo de polimetil-metacrilato (PMMA, do inglês *Poly (Methyl Methacrylate)*) de $1960 \mu\text{m}$ de diâmetro e é revestida por uma casca de polímero fluorado, com $2000 \mu\text{m}$ de diâmetro. Já a fibra óptica de vidro de fluoreto é do tipo multimodo de índice degrau, de referência ZMF-400, comercializada pela *FiberLabs Inc.* [83]. Apresenta núcleo de ZBLAN (composto geralmente por por 53% de fluoreto de zircônio - ZrF_4 , 20% de fluoreto de bário - BaF_2 , 4% de fluoreto de lantânio - LaF_3 , 3% de fluoreto de alumínio - AlF_3 e 20% de fluoreto de sódio - NaF) de $400 \mu\text{m}$ de diâmetro e revestida por uma casca de acrilato curável com ultravioleta de $600 \mu\text{m}$ de diâmetro.

A fibra óptica é considerada como um dos substratos do *biochip* e, para melhor compreender o seu funcionamento em um sensor SPR, alguns conceitos são apresentados a seguir. Em relação ao seu perfil de índice de refração, as fibras ópticas podem ser do tipo degrau (ID) quando em toda a dimensão do núcleo, seu índice de refração é constante e superior ao da casca. Se o índice de refração variar da parte central do núcleo para a casca, com um determinado passo, é chamado de índice gradual (IG) ou fibra óptica IG. Na Figura 3.4, estão representados os dois modelos de fibra óptica.

Figura 3.4 – Perfil de Índice de Refração gradual (a) e degrau (b).

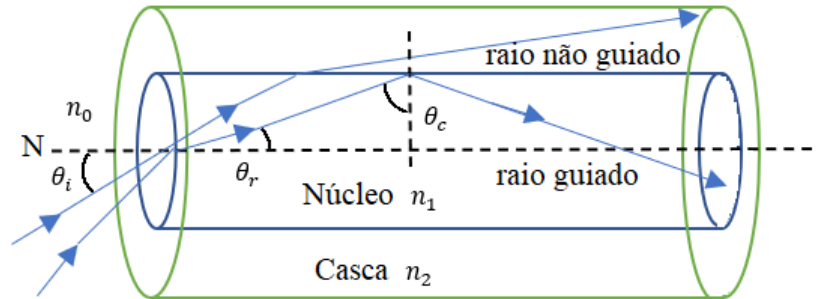


Fonte: Elaborado pela autora.

Ainda sobre as fibras ópticas de índice degrau, é importante observar que existe uma variação entre os valores de índice de refração da casca (n_2) e do núcleo (n_1). A reflexão interna total ocorre devido ao fato do índice de refração da casca ser menor que o índice de refração do

núcleo, assim a luz é confinada e se propaga no interior da fibra. Baseado na óptica geométrica, é mostrado na Figura 3.5, um esquema para ilustrar a propagação da luz no interior da fibra.

Figura 3.5 – Confinamento da luz em fibras de índice degrau.



Fonte: Elaborado pela autora.

Nos índices de refração da interface ar-fibra, há diferenças que provocam o afastamento e a refração, dos raios incidentes no centro do núcleo com um ângulo θ_i em relação ao eixo longitudinal da fibra e também em relação à normal (N). O ângulo θ_r dos raios refratados é expresso pela Equação (3.16), calculado a partir da Lei de Snell [44]:

$$n_0 \sen(\theta_i) = n_1 \sen(\theta_r), \quad (3.16)$$

onde, n_0 e n_1 são, respectivamente, os índices de refração do ar e do núcleo da fibra. No momento em que a interface núcleo-casca é atingida, o raio refratado sofre uma nova refração. A condição para que haja tal refração é que os raios incidentes apresentem um ângulo menor que o ângulo crítico (θ_c), definido pela Equação (3.17) [44]:

$$\theta_c = \arcsen\left(\frac{n_2}{n_1}\right). \quad (3.17)$$

O raio sofrerá reflexão interna total na interface núcleo-casca, quando os ângulos forem maiores que o ângulo crítico. Raios incidentes com ângulo maior que θ_c permanecerão no interior do núcleo da fibra. Dado $\theta_r = \pi/2 - \theta_c$, é possível substituir a Equação (3.17) na Equação (3.16) e calcular o ângulo máximo do feixe incidente em relação ao eixo da fibra, de forma que continue confinado no núcleo da fibra, como exposto na Equação (3.18) [44]:

$$n_0 \sen(\theta_i) = n_1 \cos(\theta_c) = (n_1^2 - n_2^2)^{1/2}. \quad (3.18)$$

A abertura numérica (AN) mostra a capacidade da fibra óptica de captar luz e pode ser expressa como $n_0 \sen(\theta_i)$. No caso de $n_1 \approx n_2$, a abertura numérica da fibra pode ser aproximada como na Equação (3.19) [44]:

$$AN = n_1 (2\Delta)^{1/2}, \quad \Delta = (n_1 - n_2) / n_1, \quad (3.19)$$

onde, Δ representa a variação relativa do índice de refração no núcleo-casca. Quanto maior o valor de Δ , maior a capacidade de captar luz da fibra óptica. Considerando a abertura numérica da Equação (3.18), é possível calcular o ângulo crítico pela Equação (3.20):

$$\theta_c = \arccos\left(\frac{AN}{n_1}\right) = 90^\circ - \arcsen\left(\frac{AN}{n_1}\right). \quad (3.20)$$

3.4.1 Modos de Propagação no Interior da Fibra Óptica

Os modos de propagação, ao se tratar de uma fibra com índice degrau, são distribuições transversais do campo elétrico que se propagam ao longo do eixo da fibra e possuem índice de refração efetivo (n_{eff}). No interior da fibra, a onda deve ser evanescente na direção radial da casca, porém não pode ser evanescente na região do núcleo da fibra óptica. Desta forma, para que o modo de propagação obedeça a tal condição, a Equação (3.21) é dada por [45]:

$$n_2 < n_{eff} > n_1, \quad (3.21)$$

onde, n_1 representa o índice de refração do núcleo da fibra e n_2 é o índice de refração da casca. Quanto mais próximo o valor de n_1 for do valor de n_{eff} , mais confinado é o modo no interior da fibra. Desta forma, o índice de refração efetivo pode ser determinado quando relacionada à constante de propagação (β) e o número de onda no espaço livre (k_0), como expresso na Equação (3.22) [44]:

$$n_{eff} = \frac{\beta}{k_0}. \quad (3.22)$$

O modo de propagação é analisado de acordo com a seção transversal no plano xy da fibra óptica, onde uma onda se propaga na direção z , sendo representada pela Equação (3.23) [84]:

$$E(x, y, z, t) = E(x, y) e^{j(\omega t - \beta z)}, \quad (3.23)$$

em que, ω é a frequência angular. Já a equação de autovalor para o campo elétrico (E) é derivada da Equação de Helmholtz [84]:

$$\nabla \times (\nabla \times E) - k_0^2 n^2 E = 0. \quad (3.24)$$

Uma solução da equação de autovalor para λ é $\lambda = -j\beta$. Neste caso, uma condição de contorno no exterior da fibra é assumida e assim o campo elétrico é 0. Isso se deve ao decaimento

da amplitude do campo elétrico, na região da casca da fibra. Quando se trata da região sensora do *biochip*, descascada, o campo elétrico diminui no interior do analito. Então, deve-se adotar uma maior espessura do analito, para o campo elétrico atingir o menor valor no interior do analito.

Como citado anteriormente, para calcular a quantidade de modos é necessário utilizar [45]:

$$V = \frac{2\pi}{\lambda} \times AN \times r, \quad (3.25)$$

onde, r é o raio do núcleo da fibra óptica e λ representa o comprimento de onda de operação. Quando o valor de $V < 2,405$, a fibra óptica é do tipo monomodo, indica apenas um modo de propagação guiado para o comprimento de onda. Quanto maior o valor de V , maior será o número de modos se propagando no interior da fibra óptica.

3.5 Considerações sobre os Polímeros Orgânicos

A definição de polímero orgânico, descrita por Koltzenburg et al. [85], é que sua composição apresenta elevada massa molecular e é formada por monômeros, pequenas moléculas interligadas por ligações covalentes. Os monômeros se unem por repetição e constituem uma macromolécula, formando assim, o polímero. Quanto à sua divisão, os polímeros podem ser orgânicos e inorgânicos. Já em relação as características químicas e físicas [86], podem ser termofixos, termoplásticos e elastômeros. Callister [87] reforça que dependendo das suas propriedades, um polímero específico pode ser utilizado em duas ou mais categorias de classificação.

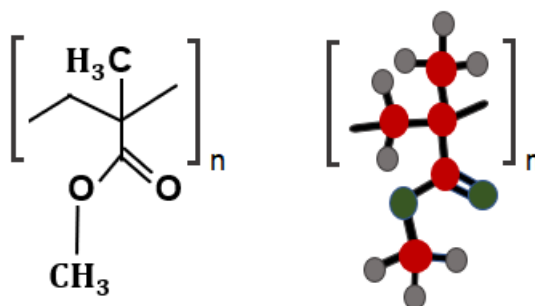
Uma das principais propriedades dos polímeros orgânicos é a sua condutividade dielétrica, assim podem ser utilizados em modernos sistemas eletroeletrônicos [88]. Além disso, são amplamente difundidos na área da fotônica, nas aplicações das faixas de espectro entre 400 nm e 1100 nm, que compreendem a faixa de luz visível até o infravermelho. As propriedades ópticas dos polímeros são: índice de refração e opacidade, homogeneidade e birrefringência [89].

Os polímeros em fibra apresentam uma boa capacidade de estiramento e os mais utilizados nas aplicações ópticas são os termoplásticos, do tipo: copolímero de estireno metacrilato de metila (NAS, do inglês *methyl methacrylate styrene copolymer*), metilpenteno (TPX, do inglês *methylpentene*), poliestireno (PS, do inglês *polystyrene*), policarbonato (PC, do inglês *polycarbonate*), estireno acrilonitrílico (SAN, do inglês *styrene acrylonitrile*) e polimetil-metacrilato (PMMA, do inglês *polymethyl methacrylate*) [90, 91].

O PMMA é um material transparente, termoplástico rígido e apresenta resistência a soluções aquosas. É utilizado em diversos segmentos industriais e também na medicina [91]. Este polímero é produzido a partir de monômeros de metil-metacrilato (metil metacrilato, metacrilato de metila ou 2-metilpropenoato de metila, ou ainda éster metil propeonato de metila, ou MMA). As principais características do PMMA são: biocompatibilidade, solubilidade em

solventes orgânicos, ampla termoplasticidade, rigidez dielétrica, baixa densidade, dentre outras [87]. Na Figura 3.6, é possível observar a estrutura de um PMMA.

Figura 3.6 – Representação da fórmula estrutural do PMMA.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação às características ópticas, o PMMA apresenta baixa perda óptica, maiores diâmetros, flexibilidade e excelente transmissão de luz, que são ideais para a fabricação de fibras ópticas [92]. Devido à ampla aplicabilidade do PMMA, incluindo na área médica e biomédica, além da disponibilidade de fibras ópticas fabricadas com tal polímero, este material será estudado nas aplicações de sensoriamento SPR, baseado em fibra óptica, como substrato.

3.6 Considerações sobre os Vidros de Fluoreto

Os vidros de fluoreto foram descobertos há mais de 30 anos, na Universidade de Rennes, França, por Poulain et al. e gerou discussões nas comunidades física, química e na ciência dos materiais [5],[93]. Os vidros de flúor são os únicos materiais que transmitem luz de forma contínua desde a faixa ultravioleta até a região infravermelha, sendo assim, uma vantagem para fabricação de fibras ópticas de alta qualidade [5]. Tais materiais são cada vez mais necessários em aplicações nas seguintes áreas: medicina, espectroscopia e detecção, amplificadores e *lasers* de fibra, transmissão de dados (ultralongo, submarino) e sensores avançados [94].

A composição do vidro de fluoreto padrão mais conhecido é à base de fluoreto de zircônio, comumente chamado de família do fluorozirconato ou ZBLAN, uma vez que contém em sua formação, 53% de fluoreto de zircônio - ZrF_4 , 20% de fluoreto de bário - BaF_2 , 4% de fluoreto de lantânio - LaF_3 , 3% de fluoreto de alumínio - AlF_3 e 20% de fluoreto de sódio - NaF . São vidros de fluor mais estáveis e por isso produzem fibras ópticas com características desejáveis. A vantagem do ZBLAN sobre outros vidros convencionais para fabricação de fibra é a sua transparência infravermelha superior [93]. Esta vantagem é positiva para detecção de doenças que apresentam comprimento de onda superior à luz visível.

As fibras ópticas produzidas a partir do ZBLAN apresentam baixos coeficientes de perda óptica e ampla janela de transmissão, que podem variar de 300 nm a 4500 nm. A faixa de detecção do ZBLAN pode ser utilizada em diversas aplicações médicas, inclusive para diagnósticos de doenças. Outra propriedade óptica do ZBLAN é o índice de refração relativamente baixo em torno de 1,49 e 1,51. A temperatura de operação das fibras ZBLAN podem variar de -180 a 150 °C, proporcionando a um sensor de fibra óptica, insensibilidade em relação à mudança de temperatura.

As propriedades do ZBLAN foram investigadas e, devido as suas vantagens, este material também será estudado em aplicações de sensores SPR, baseados em fibra óptica, como substrato óptico, nas camadas do *biochip*.

3.7 Índice de Refração para Detecção do Câncer

O índice de refração (IR) é uma variável óptica característica que controla a propagação da luz no meio, como por exemplo, em tecidos biológicos e é necessário para inúmeras aplicações no campo emergente da óptica biomédica, para aplicações de biofotônica, incluindo terapia a laser, diagnóstico óptico e imagens biomédicas [95, 96]. Em meios transparentes homogêneos, o índice de refração é um número real determinado que quantifica a redução aparente da velocidade da luz dentro do meio, em relação à velocidade da luz no vácuo [97]. Além disso, na literatura, o índice de refração é considerado um marcador prático de doenças.

Nesta pesquisa, foram analisados dois tipos de câncer, o colorretal e o carcinoma hepatocelular (câncer de fígado). Para cada patologia, considerou-se um índice de refração diferente, de acordo com a estrutura e composição dos tecidos. A escolha dessas doenças se deve ao fato de ambas apresentarem alta taxa de mortalidade e pela disponibilidade de dados na literatura referentes aos valores de índice de refração (IR).

3.7.1 Índice de Refração do Câncer Colorretal

O câncer colorretal (CCR) é considerado o terceiro câncer mais comum e mundialmente, o quarto em causas de morte. O aumento da incidência de casos varia fortemente em todo o mundo e está intimamente ligado ao estilo de vida ocidental [62]. Basicamente, os pacientes afetados em estágio inicial, apresentam anomalias não cancerosas, conhecidas como pólipos que crescem na parede do cólon ou reto.

A estrutura do tecido colorretal (sigmóide) apresenta três camadas histologicamente distintas: (i) mucosa, a camada interna; (ii) submucosa; e (iii) serosa, a camada mais externa que reveste o cólon [51]. O carcinoma se desenvolve na camada mais interna, por isso o conhecimento do IR desta camada é fundamental para exibir informações sobre o estado do tecido e posteriormente, o diagnóstico da doença.

Um estudo recente [98] verificou o índice de refração para as três camadas (mucosa, submucosa e serosa) e foram realizados ajustes da curva de dispersão, utilizando a equação de Cauchy, variando o espectro de 450 nm a 1551 nm. Posteriormente, novas medidas foram realizadas [51] para a mucosa com objetivo de comparar a dispersão de Cauchy previamente ajustada. Para comprimentos de onda menores e maiores, este estudo mostrou uma diferença significativa entre seus resultados experimentais e a curva de dispersão, reduzindo o valor R^2 de Cauchy para 0,356. A diferença dos valores se deu porque os pesquisadores [98] desconsideraram os comprimentos de onda abaixo de 450 nm e entre 750 nm e 950 nm.

Os autores em [51] propuseram novos ajustes de dados do IR, utilizando uma equação de Cornu com valor R^2 de 0,999, para os comprimentos de onda mais baixos, entre 400 nm e 820,8 nm. De acordo com [51], o IR das mucosas colorretal saudável e patológica, em função do comprimento de onda pode ser descrito pelas Equações a seguir:

$$n_{saudavel}(\lambda) = 1.315 + \frac{16.73}{(\lambda - 38.84)}, e \quad (3.26)$$

$$n_{patologico}(\lambda) = 1.315 + \frac{19.25}{(\lambda - 46.83)}. \quad (3.27)$$

Em ambas as equações, ressalta-se que os comprimentos de onda devem ser considerados em nanômetros. Os componentes mais comuns do tecido colorretal são água, lipídios e hemoglobina. Como os picos de absorção de lipídios são observados em 760 nm, 830 nm e 930 nm, é esperado um aumento no IR da amostra para esses comprimentos de onda.

3.7.2 Índice de Refração do Carcinoma Hepatocelular

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o sétimo câncer mais comum e a terceira principal causa de mortes relacionadas ao câncer no mundo. O câncer de fígado quase sempre é precedido por uma lesão hepática crônica, mais comumente causada pelo vírus da hepatite B [99].

A inflamação crônica do fígado e a cirrose hepática representam os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de câncer primário de fígado. O câncer hepático primário compreende o carcinoma hepatocelular (CHC) e o colangiocarcinoma intra-hepático (CCI), que são distintos quanto à morfologia, capacidade metastática e resposta à terapia do câncer [100]. Do ponto de vista médico, as patologias neoplásicas do fígado representam um problema primário na oncologia clínica. O fígado é um local comum de metástases, particularmente de carcinoma colorretal, enquanto se estima que até dois terços dos pacientes com metástases hepáticas colorretais morrem por causa de sua doença [97].

Um estudo realizado por [97], verificou o índice de refração para cinco grupos de tecido do fígado, incluindo tecidos saudáveis, com carcinoma hepatocelular e metástase. Identificar o IR hepático é fundamental para ampliar as opções de diagnóstico com dispositivos ópticos.

Os índices de refração reais médios foram medidos e ajustados à equação de Cauchy com três termos padrão, onde o valor de R^2 foi maior que 0,98, variando o espectro de 450 nm a 1551 nm. De acordo com [97], estão descritas a seguir, as Equações para calcular o índice de refração, em função do comprimento de onda:

$$n_{saudavel}(\lambda) = 1.3591 + \frac{0.00827}{(\lambda^2)} + \frac{(-0.000576)}{(\lambda^4)}, e \quad (3.28)$$

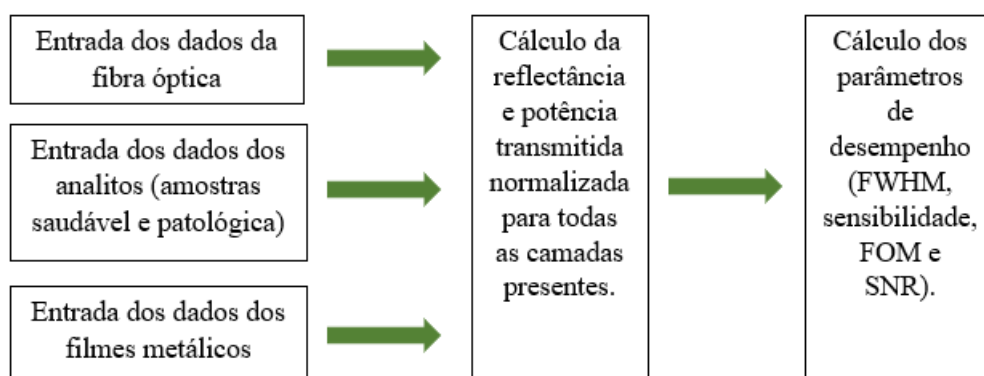
$$n_{patologico}(\lambda) = 1.34348 + \frac{0.00998}{(\lambda^2)} + \frac{(-0.000793)}{(\lambda^4)}. \quad (3.29)$$

O comprimento de onda das equações acima é dado em nanômetros. O estudo mostrado em [97] revelou que os índices de refração real e imaginário dos tecidos cancerosos são superiores, no que diz respeito ao estado normal do fígado.

3.8 Considerações Sobre o Algoritmo Implementado

As simulações realizadas nesta pesquisa foram desenvolvidas com o auxílio do *software* MatLab[®], considerando as equações de Fresnel e o sistema multicamadas. O estudo e desenvolvimento teórico para caracterizar o *biochip* apresenta o seguinte esquema da Figura 3.7 do algoritmo implementado.

Figura 3.7 – Esquematização do algoritmo implementado.



Fonte: Elaborado pela autora.

Na entrada dos dados da fibra óptica, também são inseridos os valores do comprimento da região sensora, raio do núcleo, material do núcleo e ângulo crítico. Posteriormente, as camadas são detalhadas, com os filmes finos metálicos (ouro, prata e cobre) depositados sobre a fibra óptica (plástica e/ou fluoreto), assim como a espessura da camada metálica. Em relação ao meio de referência, as camadas das amostras saudáveis e patológicas também apresentam informações sobre volume e espessura. Os comprimentos de onda analisados possuem faixas diferentes para cada tecido, conforme referenciado neste capítulo. Para o tecido colorretal, a variação do

comprimento de onda será entre 400 e 820 nm; em contrapartida, para o tecido do fígado, a variação será de 400 a 1200 nm.

Os cálculos da reflectância e da potência transmitida normalizada são realizados de acordo com as expressões matemáticas citadas neste capítulo. Para avaliar a sensibilidade e os demais parâmetros de desempenho (FWHM, FOM e SNR) das amostras saudáveis e patológicas de cada tecido, é realizada uma média entre os meios sensíveis de referência.

3.8.1 Formato de Entrada dos Dados de Índice de Refração dos Materiais

Valores experimentais de índice de refração são utilizados nesta pesquisa, uma vez que é possível encontrá-los na literatura e fazer ajustes através de interpolação, com o objetivo de se obter números para as faixas de comprimentos consideradas (400 nm - 820 nm e 400 nm - 1200 nm).

Os valores referentes ao índice de refração dos filmes metálicos (ouro, prata e cobre) são obtidos de acordo com os experimentos realizados por McPeak et al. [81]. Os substratos ópticos como o PMMA são obtidos a partir de uma base de dados experimentais contida em [101]. Já os valores do índice de refração do ZBLAN são obtidos a partir de [83] e refinados com o *software* WebPlotDigitizer¹ [102]. Após refinar os dados do IR, estes são interpolados, utilizando o tipo *spline* cúbica. Em seguida, são armazenados em um arquivo com formato de texto (txt) e carregados no programa implementado para cálculo dos parâmetros.

Em relação aos dados de IR dos meios de referência (tecido colorretal e tecido do fígado), estes são calculados utilizando as equações citadas na seção 3.7 e, após a formatação dos dados, estes também são interpolados utilizando o tipo *spline* cúbica, armazenados em um arquivo com formato de texto (txt) e carregados no programa implementado para cálculo dos parâmetros. Os demais valores como raio do núcleo, espessura do filme fino e das demais camadas são atribuídos às variáveis expressas no algoritmo implementado.

¹ Ferramenta de domínio público para extrair dados de plotagens, imagens e mapas acessível em: <https://apps.automeris.io/wpd/>.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão apresentados os resultados obtidos ao considerar os parâmetros mencionados no capítulo anterior (FWHM, sensibilidade, FOM e SNR). O *software* utilizado para simulações foi o MatLab[®], considerando o modelo de matriz de Fresnel. Foram analisados dois tipos de cânceres, que apresentam seus índices de refração disponíveis na base de dados na literatura. Para o câncer colorretal, a faixa de comprimentos de onda foi de 400 nm a 820 nm. Já para o câncer de fígado, a faixa escolhida foi de 400 nm a 1200 nm.

4.1 Análise da Espessura do Filme Metálico

Inicialmente, foi considerado um *biochip* SPR em fibra óptica com região sensora central, com comprimento de 5 mm revestida por filme fino metálico para três metais, ouro (Au), prata (Ag) e cobre (Cu). A variação foi de 40 nm a 80 nm, com um passo de 5 nm, para as amostras dos tecidos saudáveis e patológicos, do cólon e do fígado, respectivamente. Para filmes finos metálicos com valores inferiores a 40 nm, não houve resultados adequados, o que também ocorreu para valores acima de 80 nm.

A escolha dos valores da espessura do filme fino metálico foi realizada a partir de uma análise dos dados simulados, com sensores propostos baseados em fibra óptica plástica (composta por um substrato óptico de PMMA) e em fibra óptica de vidro de fluoreto (composta por um substrato óptico de ZBLAN). As espessuras que apresentam melhor desempenho variam entre 45 nm e 55 nm, pois ilustram maiores afunilamentos das curvas de reflectância e valores mais próximos de zero. Os valores referentes aos tecidos do cólon e do fígado estão descritos, respectivamente, nas Tabelas 4.1 e 4.2.

Tabela 4.1 - Valores de mínima reflectância (cólon), para diferentes espessuras e tipos de metais.

Metal	Fibra	Cólon	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Ouro	PMMA	Saudável	0,232	0,095	0,013	0,077	0,007	0,199	0,345	0,486	0,608
	PMMA	Patológico	0,255	0,112	0,020	0,003	0,066	0,185	0,332	0,476	0,600
	ZBLAN	Saudável	0,087	0,012	0,005	0,664	0,177	0,312	0,445	0,564	0,660
	ZBLAN	Patológico	0,108	0,022	0,001	0,051	0,157	0,292	0,429	0,552	0,653
Prata	PMMA	Saudável	0,393	0,215	0,069	0,001	0,034	0,152	0,315	0,480	0,624
	PMMA	Patológico	0,394	0,214	0,069	0,002	0,033	0,14	0,320	0,483	0,625
	ZBLAN	Saudável	0,365	0,189	0,054	0,000	0,044	0,168	0,330	0,330	0,633
	ZBLAN	Patológico	0,372	0,198	0,005	0,001	0,041	0,163	0,327	0,489	0,629
Cobre	PMMA	Saudável	0,050	0,000	0,028	0,121	0,250	0,388	0,513	0,616	0,696
	PMMA	Patológico	0,056	0,001	0,025	0,115	0,246	0,385	0,511	0,617	0,698
	ZBLAN	Saudável	0,033	0,000	0,034	0,127	0,254	0,383	0,502	0,600	0,679
	ZBLAN	Patológico	0,042	0,000	0,032	0,126	0,245	0,385	0,505	0,605	0,684

Fonte: Elaborado pela autora.

Tabela 4.2 - Valores de mínima reflectância (fígado), para diferentes espessuras e tipos de metais.

Metal	Fibra	Fígado	40	45	50	55	60	65	70	75	80
Ouro	PMMA	Saudável	0,188	0,065	0,003	0,019	0,104	0,235	0,380	0,515	0,628
	PMMA	Patológico	0,217	0,085	0,010	0,009	0,080	0,200	0,341	0,477	0,595
	ZBLAN	Saudável	0,086	0,073	0,006	0,012	0,194	0,207	0,346	0,480	0,594
	ZBLAN	Patológico	0,076	0,013	0,005	0,059	0,161	0,288	0,411	0,537	0,635
Prata	PMMA	Saudável	0,477	0,305	0,142	0,029	0,004	0,073	0,213	0,382	0,542
	PMMA	Patológico	0,341	0,039	0,040	0,000	0,060	0,196	0,360	0,521	0,653
	ZBLAN	Saudável	0,322	0,043	0,043	0,000	0,051	0,320	0,342	0,504	0,640
	ZBLAN	Patológico	0,276	0,010	0,010	0,016	0,112	0,265	0,430	0,579	0,697
Cobre	PMMA	Saudável	0,035	0,002	0,045	0,152	0,291	0,430	0,553	0,651	0,725
	PMMA	Patológico	0,055	0,001	0,025	0,116	0,245	0,384	0,511	0,616	0,698
	ZBLAN	Saudável	0,041	0,000	0,036	0,133	0,263	0,399	0,520	0,620	0,697
	ZBLAN	Patológico	0,034	0,000	0,033	0,125	0,250	0,381	0,501	0,601	0,679

Fonte: Elaborado pela autora.

4.1.1 Fibra Óptica Plástica (FOP)

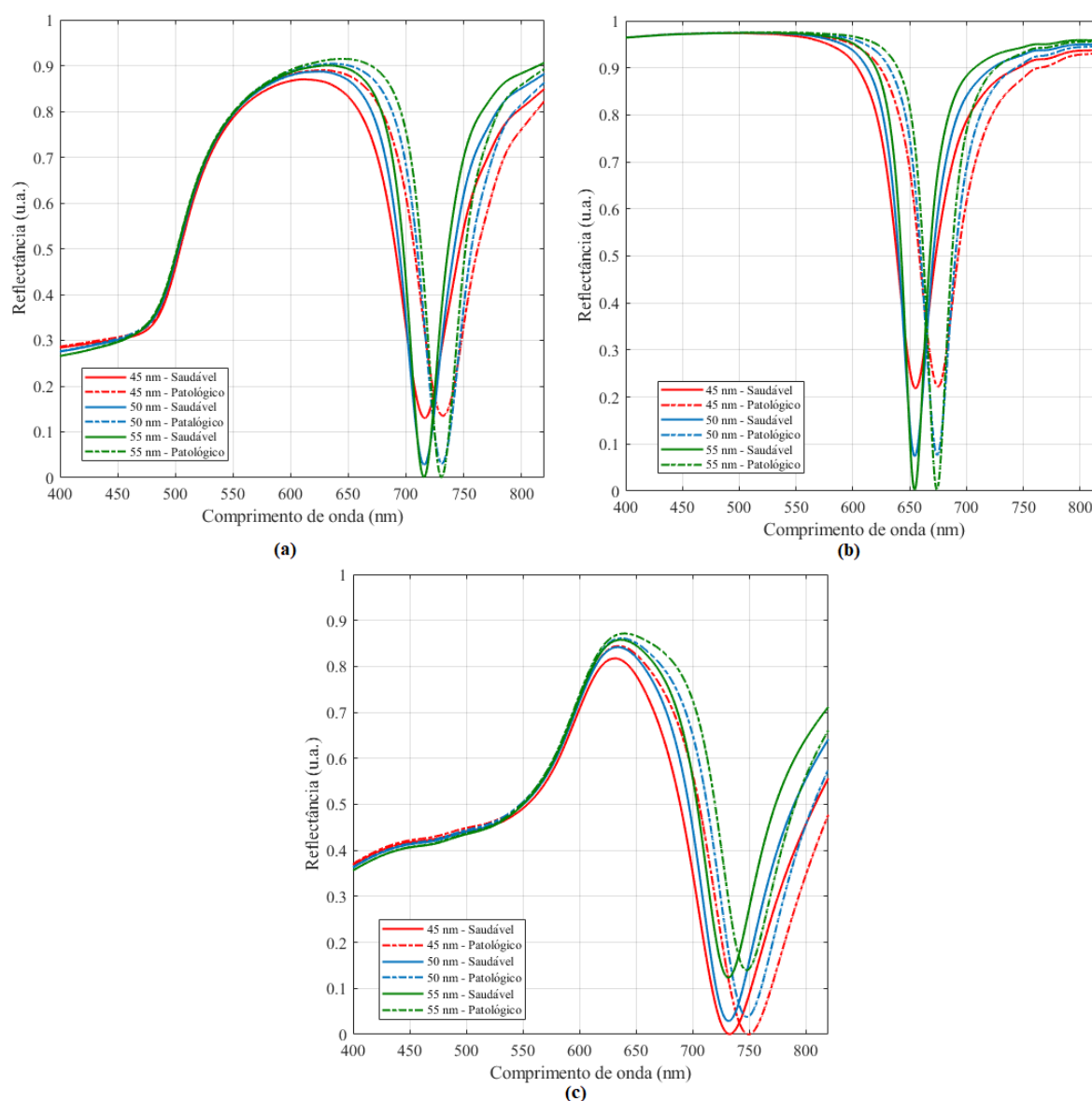
Os resultados desta seção foram simulados com um sensor SPR baseado em fibra óptica plástica, com substrato óptico composto por polimetil-metacrilato (PMMA). As características da fibra óptica polimérica são as seguintes: multimodo de índice degrau, de referência CK-80, comercializada pela *Eska Optical Fiber Division* da companhia Mitsubishi Rayon [82]. Possui seção transversal de 2000 μm de diâmetro, sendo um núcleo de polimetil-metacrilato, de 1960 μm de diâmetro e uma casca de polímero fluorado, com 40 μm de espessura ao redor do núcleo.

Os dados simulados foram subdivididos para as duas categorias, cólon e fígado. Na primeira parte da simulação, a avaliação foi em relação às amostras do tecido colorretal (saudável e patológico), mostrando a comparação entre as curvas. A variação dos comprimentos de onda para a mucosa colorretal foi de 400 nm a 820 nm, conforme indicado por [51],[98].

Na Figura 4.1 estão apresentadas, respectivamente, as curvas de ressonância de plásmons de superfície, para as espessuras de 45 nm a 55 nm, referentes aos filmes finos de ouro, prata e cobre, para a condição da mucosa do cólon saudável e patológica.

Em relação às curvas observadas, o filme metálico de prata apresenta curvas mais estreitas e mais definidas do que os demais filmes metálicos (ouro e cobre). Os melhores valores de espessuras, para os filmes metálicos de ouro, de prata e de cobre foram, respectivamente: 50 nm, 55 nm e 45 nm. A análise dos parâmetros de desempenho como FWHM, sensibilidade, FOM e SNR também é fundamental para definir qual sensor proposto deve ser escolhido. Desta forma, além de avaliar a espessura do metal, a região sensora e o afunilamento da curva, um estudo a respeito dos parâmetros de desempenho será apresentado mais adiante no desenvolvimento desta pesquisa.

Figura 4.1 – Curvas de Reflectância (fibra PMMA) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (cólon saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.



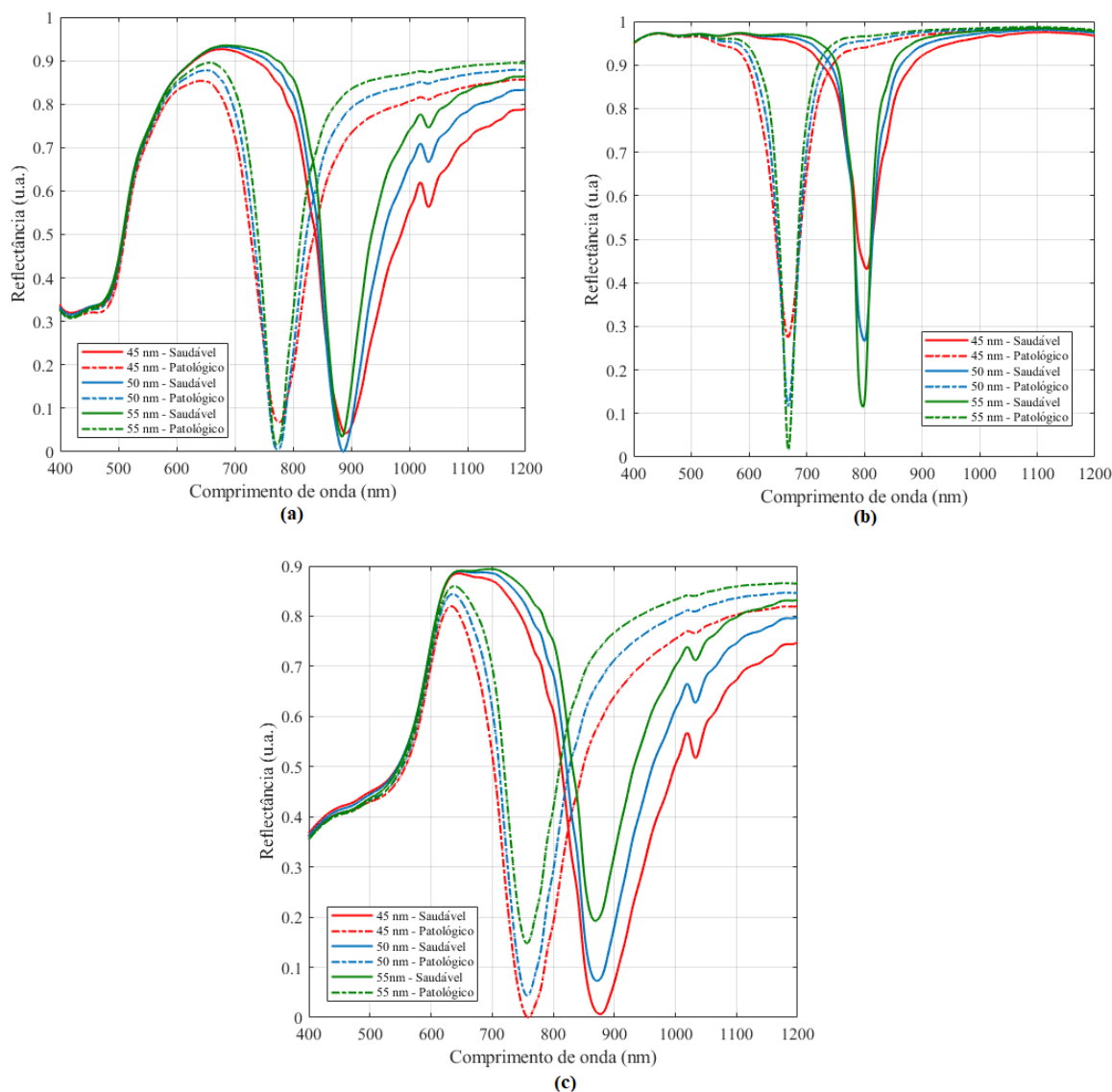
Fonte: Elaborado pela autora.

Os resultados mostrados a seguir são referentes às simulações dos tecidos hepáticos saudável e patológico. A variação do comprimento de onda foi de 400 nm a 1200 nm, corroborando com os estudos de [97]. Na Figura 4.2, estão os dados dos filmes de ouro, prata e cobre respectivamente, para as duas amostras do fígado (saudável e patológica).

Comparando as curvas de reflectância da Figura 4.2, verifica-se que os filmes finos de prata proporcionam curvas mais estreitas e mais definidas do que os outros metais analisados. Para o tecido do cólon, há um deslocamento das curvas no sentido *redshift*, ou seja, a movimentação que ocorre em relação ao comprimento de onda é direcionado para o espectro infravermelho (da esquerda para direita), quando passam de saudável para patológica. Já para o tecido hepático é observado um deslocamento *blueshift*, no sentido do espectro visível (da direita para esquerda),

quando as curvas passam de saudável para patológica. Os deslocamentos das curvas analisadas ocorrem em ambos os tecidos, independente do substrato metálico utilizado.

Figura 4.2 – Curvas de Reflectância (fibra PMMA) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (fígado saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.



Fonte: Elaborado pela autora.

Em relação ao filme metálico, os melhores resultados das curvas são para a prata, que segue o comportamento semelhante às mucosas colorretais, no que tange ao afunilamento e estreitamento das curvas. Alcança um valor mínimo em 55 nm de espessura, diferentemente dos filmes de ouro e de cobre com espessuras respectivamente de 50 nm e 45 nm. Tais valores são fundamentais na análise e escolha da espessura do substrato metálico para configuração do *biochip*, principalmente no que diz respeito ao custo de cada metal, uma vez que quanto mais espesso o filme metálico, maior será o custo de aquisição.

Na Tabela 4.3 estão discriminados todos os valores dos parâmetros de desempenho (FWHM, sensibilidade, FOM e SNR) obtidos a partir das simulações das curvas SPR, em relação à variação da espessura dos metais (ouro, prata e cobre) entre 45 nm e 55 nm.

Tabela 4.3 - Parâmetros de desempenho para diferentes espessuras e tipos de metais, com fibra PMMA.

Metal	Espessura (nm)	Tecido	Sensibilidade (nm/UIR)	FWHM (nm)	FOM (UIR⁻¹)	SNR (u.a.)
Ouro	45	Cólon	4688,8	243,9	19,50	0,06
	50		4511,1	250,1	18,04	0,06
	55		4440,5	267,3	16,61	0,05
	45	Fígado	7284,4	77,78	93,66	1,46
	50		7212,7	28,65	251,8	3,93
	55		7171,7	47,69	153,5	2,39
Prata	45	Cólon	5656,3	39,61	142,8	0,50
	50		5615,3	26,51	211,8	0,74
	55		5577,5	17,80	313,3	1,10
	45	Fígado	8729,1	51,21	170,5	2,66
	50		8472,8	33,61	252,1	3,93
	55		8278,2	23,26	354,3	5,53
Cobre	45	Cólon	5117,5	66,62	76,82	0,25
	50		4966,5	61,31	81,00	0,26
	55		4856,9	263,2	18,46	0,06
	45	Fígado	7540,5	68,65	109,8	1,71
	50		7294,6	81,62	91,35	1,42
	55		7161,4	411,9	17,65	0,27

Fonte: Elaborado pela autora.

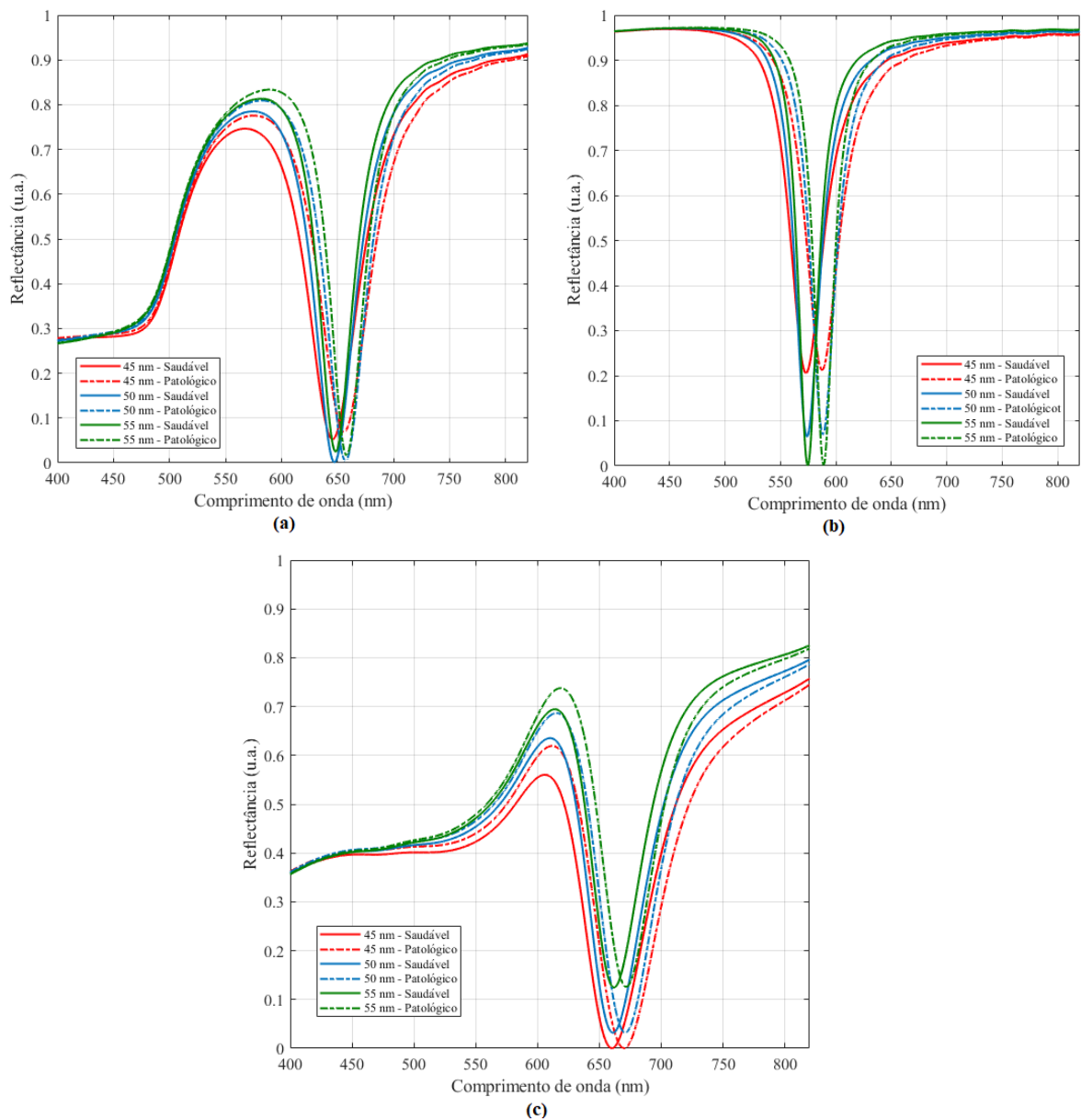
Os maiores valores de sensibilidade das amostras (colorretais e do fígado) para o ouro, prata e cobre se concentraram na espessura de 45 nm. Para o tecido do cólon, os maiores valores de sensibilidade encontrados foram 4688,8 nm/UIR (ouro), 5656,3 nm/UIR (prata) e 5117,5 nm/UIR (cobre). Em relação ao tecido do fígado, os maiores valores para os metais ouro, prata e cobre, foram respectivamente: 7284,4 nm/UIR, 8729,1 nm/UIR e 7540,5 nm/UIR. Além da sensibilidade, outros parâmetros de qualidade devem ser considerados, pois no que concerne ao desempenho do *biochip* é válido analisar FWHM, SNR e FOM.

Em relação aos valores de FWHM, quanto menores forem, melhores serão as curvas, ou seja, serão mais estreitas e afuniladas. Ao considerar a mucosa colorretal e os filmes metálicos, o menor valor é da prata com 17,80 nm referente à espessura de 55 nm, comprovado com as curvas apresentadas na Figura 4.1. A FOM, apresenta um valor máximo de 313,3 UIR⁻¹ pois é inversamente proporcional aos dados de FWHM e o SNR atinge um resultado de 1,10. Para o tecido do fígado, o menor valor de FWHM também refere-se à espessura de 55 nm da prata, seguido por 354,3 UIR⁻¹ de FOM e 5,53 de SNR. Porém, como é necessário avaliar um conjunto de fatores para identificar qual o sensor proposto apresenta melhor aplicabilidade, os parâmetros de desempenho escolhidos serão aqueles que possuem maior valor de sensibilidade.

4.1.2 Fibra Óptica de Fluoreto (FOF)

Nesta seção, os resultados foram simulados para um sensor SPR baseado em fibra óptica de vidro de fluoreto, com substrato óptico composto por ZBLAN. Os dados característicos da fibra são os seguintes: multimodo de índice degrau, de referência ZMF-400, comercializada pela *FiberLabs Inc.* [83]. Apresenta núcleo de ZBLAN (composto geralmente por 53% ZrF_4 , 20% BaF_2 , 4% LaF_3 , 3% AlF_3 , 20% NaF) de 400 μm de diâmetro e revestido por uma casca de acrilato curável com ultravioleta de 600 μm de diâmetro. Na Figura 4.3, estão os resultados para ouro, prata e cobre, das mucosas do cólon saudável e patológica.

Figura 4.3 – Curvas de Reflectância (fibra ZBLAN) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (cólon saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.

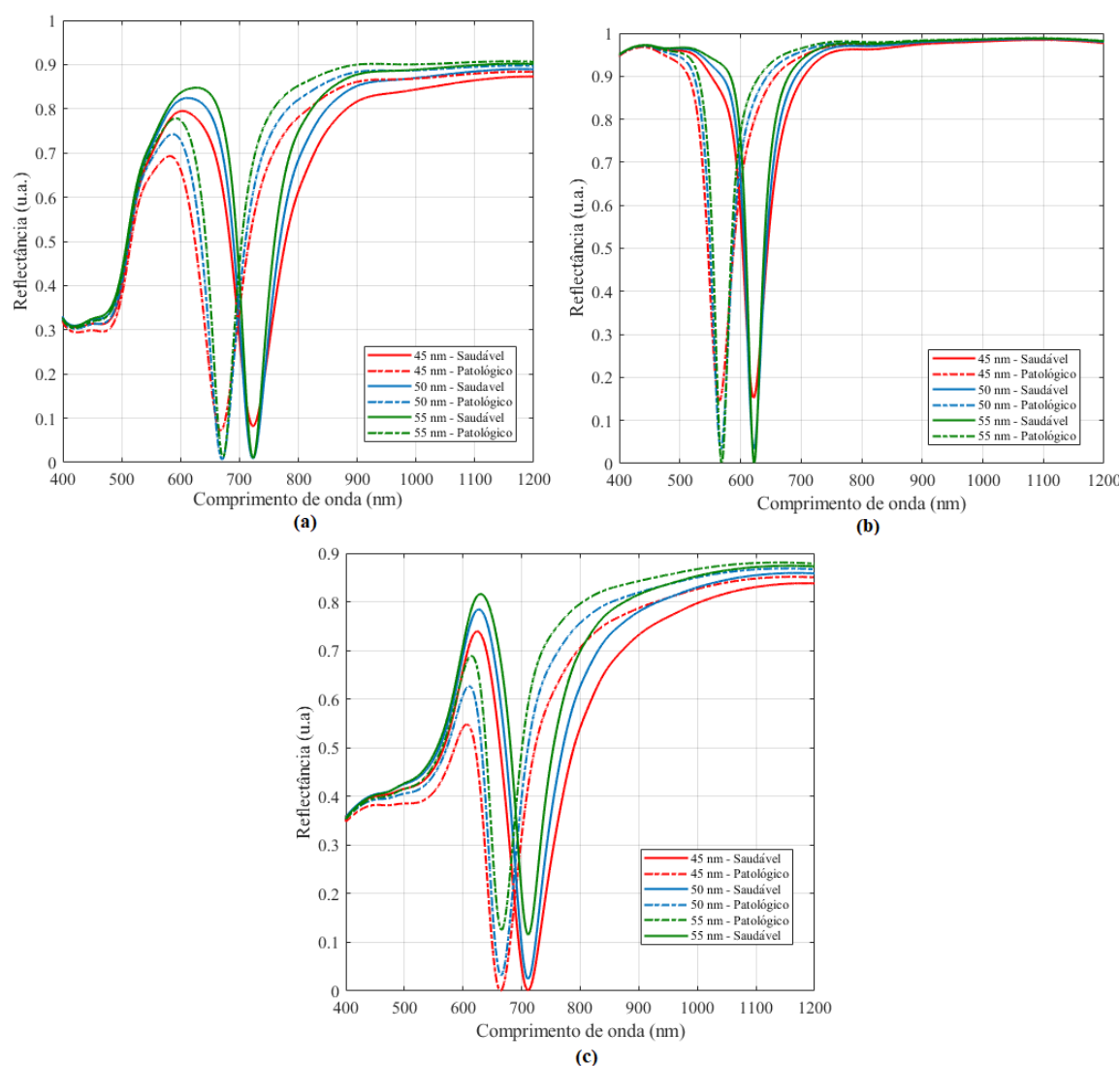


Fonte: Elaborado pela autora.

A variação do comprimento de onda foi entre 400 e 820 nm. É possível observar que, tanto para mucosa saudável, quanto para a patológica, a variação da espessura de 50 nm apresenta melhores curvas de reflectância no que diz respeito ao filme fino de ouro. Já em relação à prata, o melhor desempenho da curva se concentra na espessura de 55 nm. Diferentemente dos filmes de ouro e prata, o filme de cobre apresenta melhor curva (saudável e patológica) para a espessura de 45 nm. Como pode ser visto nas imagens, o filme de prata continua com as melhores curvas SPR.

Os valores exibidos nas Figura 4.4 são para o tecido hepático saudável e patológico, com filmes metálicos de ouro, prata e cobre, respectivamente. A variação do comprimento de onda foi de 400 a 1200 nm.

Figura 4.4 – Curvas de Reflectância (fibra ZBLAN) para filmes metálicos, com espessura variando de 45 nm a 55 nm (fígado saudável e patológico), (a) ouro, (b) prata e (c) cobre.



Fonte: Elaborado pela autora.

Reforçando os resultados obtidos até agora, as curvas referentes aos filmes metálicos

de ouro, prata e cobre apresentam os melhores valores para as espessuras 50 nm, 45 nm e 55 nm, respectivamente. Vale salientar também que a prata apresenta as curvas mais definidas e estreitas. Para avaliar os parâmetros de desempenho (sensibilidade, FWHM, FOM e SNR), na Tabela 4.4 estão discriminados todos os valores obtidos em relação à variação da espessura dos metais (ouro, prata e cobre) entre 45 nm e 55 nm.

Tabela 4.4 - Parâmetros de desempenho para diferentes espessuras e tipos de metais com fibra ZBLAN.

Metal	Espessura (nm)	Tecido	Sensibilidade (nm/UIR)	FWHM (nm)	FOM (UIR⁻¹)	SNR (u.a.)
Ouro	45	Cólon	2526,0	173,3	14,57	0,05
	50		2449,0	187,7	13,04	0,05
	55		2425,4	176,2	13,76	0,05
	45	Fígado	3514,1	308,2	13,14	0,15
	50		3360,4	3169	106,1	1,65
	55		3278,5	26,25	124,9	1,96
Prata	45	Cólon	3358,1	33,41	100,5	0,16
	50		3334,8	23,11	144,3	0,61
	55		3338,0	15,70	212,6	0,91
	45	Fígado	3606,3	34,25	105,3	1,64
	50		3493,6	20,64	173,3	2,70
	55		3432,1	10,56	325,0	0,56
Cobre	45	Cólon	2471,7	47,91	51,59	0,20
	50		2503,6	47,11	53,14	0,21
	55		2506,7	180,1	13,92	0,05
	45	Fígado	3012,1	34,25	87,95	1,37
	50		2940,4	42,09	70,67	1,10
	55		2909,6	336,4	8,72	0,13

Fonte: Elaborado pela autora.

Ao verificar os valores de sensibilidade das curvas simuladas, é observado que o filme fino de prata com espessura de 45 nm, ganha destaque com os resultados de 3358,1 nm/UIR e 3606,3 nm/UIR para o tecido colorretal e do fígado, respectivamente. Os demais metais, ouro e cobre, com os maiores valores de sensibilidade, nesta ordem, são: 2526,0 nm/UIR referente ao cólon e 3514,1 nm/UIR para o fígado, 2506,7 nm/UIR para o cólon e 3012,1 nm/UIR para o fígado.

Os parâmetros de desempenho FWHM, FOM e SNR do filme fino de prata mostram consequentemente os melhores valores, ordenados da seguinte forma: para o tecido colorretal de 15,70 nm, 212,6 UIR⁻¹ e 0,91; para o tecido do fígado de 10,76 nm, 325,0 UIR⁻¹ e 0,56. É válido ressaltar que o maior valor da sensibilidade será considerado para avaliar os demais parâmetros de qualidade.

A investigação dos resultados simulados evidencia que tanto para fibra polimérica, quanto para fibra de fluoreto, os sensores propostos com o filme metálico de prata apresentam melhor

aplicabilidade na detecção do câncer, porém, suas propriedades físico-químicas dificultam o seu uso para o sensoriamento em meios aquosos. Portanto, as próximas simulações serão com o uso de camadas bimetálicas para impermeabilizar a camada metálica de prata.

4.2 Efeito da Camada Bimetálica

Nesta seção, são apresentadas as simulações com a camada bimetálica, a fim de avaliar alternativas para impermeabilizar o filme fino de prata. De acordo com os resultados obtidos nas subseções 4.1.1 e 4.1.2, o filme metálico de prata apresenta melhores curvas (afuniladas e bem definidas), sensibilidade e melhores valores para os parâmetros de desempenho (FWHM, FOM e SNR). Além disso, possui propriedades ópticas excelentes, incluindo boa condutividade ao ser comparada com o ouro e o cobre. Porém, em contato com meios aquosos e ambientes úmidos, a prata pode oxidar rapidamente [103], dificultando o tempo de vida útil do sensor e interferindo nos resultados simulados.

Os órgãos do nosso organismo, a exemplo dos tecidos colorretais e tecidos hepáticos, apresentam em suas formações proteínas, água e sangue. Assim, é necessário que haja uma proteção para evitar o desgaste dos filmes metálicos e qualquer outro tipo de alteração no resultado final. A seguir, são investigadas para os sensores propostas combinações de revestimento metálico, considerando uma película de ouro, com espessura de 10 nm depositada sobre o filme fino de prata previamente escolhido, que apresenta melhor valor de sensibilidade dentre os resultados simulados na seção 4.1.

4.2.1 Fibra Polimérica como Substrato Óptico

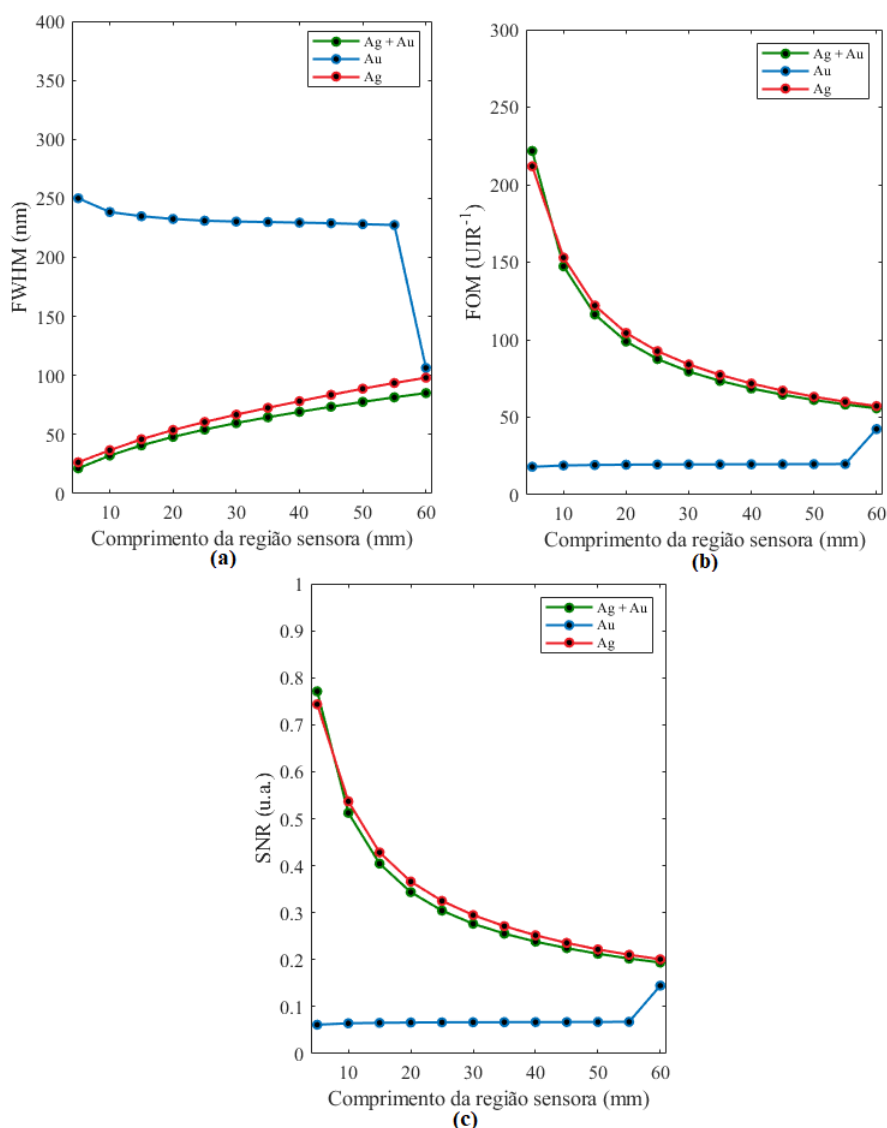
As simulações realizadas seguem o mesmo escopo em relação à faixa de comprimentos de onda, 400 nm a 820 nm para a mucosa do cólon e 400 nm a 1200 nm para o tecido hepático. Considera-se ainda neste estudo, uma variação do comprimento da região sensora de 5 mm a 60 mm. O sensor proposto apresenta a seguinte configuração: uma camada metálica de ouro de 10 nm depositada sobre uma camada de 45 nm de espessura do filme fino de prata.

Na Figura 4.5, estão os gráficos gerados com as simulações dos parâmetros de desempenho para a mucosa colorretal, comparando os filmes metálicos de ouro (Au), prata (Ag) e a camada bimetálica (Ag + Au). Observa-se que, em todos os parâmetros analisados, há uma proximidade entre as métricas de desempenho dos sensores com a bicamada metálica e com a camada de prata. Independente da configuração do *biochip*, os melhores valores de FWHM, FOM e SNR estão concentrados na região sensora com comprimento $L = 5$ mm. Desta forma, o espectro de potência transmitida normalizada também é mais estreito. Para a combinação bimetálica (Ag + Au), o parâmetro FWHM alcança um valor mínimo de 21,41 nm, uma FOM

de $221,7 \text{ UIR}^{-1}$ e a relação sinal-ruído de 0,07, o que evidencia melhores resultados do que os apresentados pelos sensores de ouro e de prata, separadamente.

Em relação aos valores de sensibilidade para a mucosa colorretal, observa-se uma redução para $4746,4 \text{ nm/UIR}$ com a adição da camada fina de ouro no filme de prata. Contudo, ao comparar com o filme de ouro isoladamente, a sensibilidade aumenta. Os valores de todas as simulações estão discriminados mais adiante na Tabela 4.5.

Figura 4.5 – Parâmetros de desempenho da fibra PMMA e tecido do cólon em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.

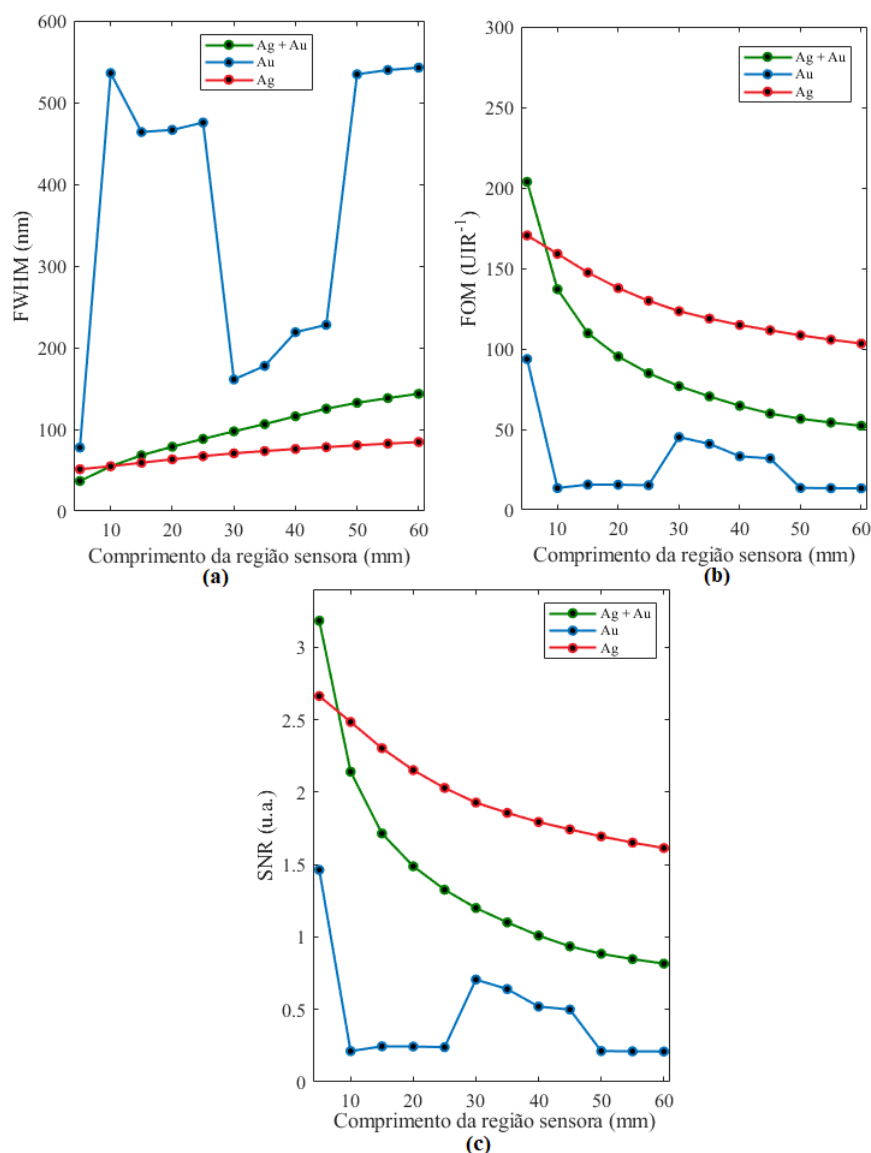


Fonte: Elaborado pela autora.

A Figura 4.6 apresenta os valores dos parâmetros de qualidade para as simulações com o tecido hepático. As três configurações metálicas (Ag + Au, Au e Ag) também são utilizadas e, em concomitância com os resultados apresentados para a mucosa colorretal, têm-se melhores valores de FWHM, FOM e SNR para a combinação Ag + Au, respectivamente, de $36,81 \text{ nm}$, $203,8 \text{ UIR}^{-1}$ e 3,18, na região sensora com comprimento $L = 5 \text{ mm}$. Ao avaliar a sensibilidade,

há uma redução de 14% do valor com a configuração bimetálica, em comparação com o filme de prata. Entretanto, há um aumento de 3% da sensibilidade com o sensor de ouro.

Figura 4.6 – Parâmetros de desempenho da fibra PMMA e tecido hepático em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.



Fonte: Elaborado pela autora.

Na Tabela 4.5, estão todos os resultados de todos os parâmetros simulados para os sensores propostos com as configurações metálicas e amostras de tecidos do cólon e hepático.

Analisando os dados da Tabela 4.5, observa-se para os sensores bimetálicos um decaimento de 16% (amostra do cólon) e 14% (amostra do fígado) da sensibilidade em relação ao filme fino de prata. Em contrapartida, os demais parâmetros (FWHM, FOM e SNR) da configuração bimetálica são melhores. No caso do sensor de ouro, ao ser comparado com o sensor bimetálico, é visto que há um acréscimo de 1,3% (amostra do cólon) e 3% (amostra do fígado) de sensibilidade.

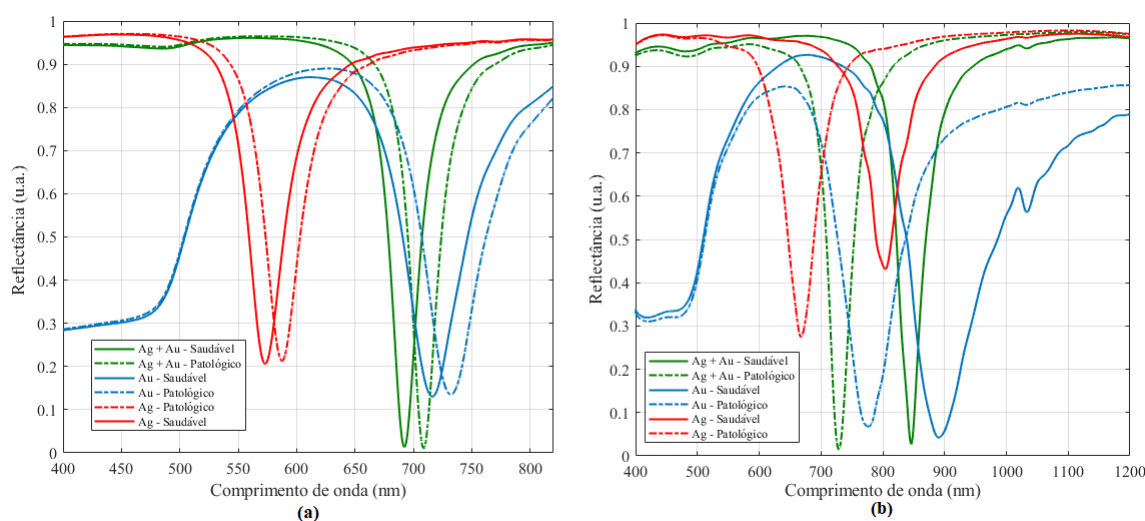
Tabela 4.5 - Parâmetros de desempenho da fibra PMMA para as configurações: Ag, Au e Ag + Au.

Estrutura	Tecido	Sensibilidade (nm/UIR)	FWHM (nm)	FOM (UIR ⁻¹)	SNR (u.a.)
Ag	Cólon	5656,3	39,61	142,8	0,50
	Fígado	8729,1	51,21	170,5	2,66
Au	Cólon	4688,8	243,9	19,50	0,06
	Fígado	7284,4	77,78	93,66	1,46
Ag + Au	Cólon	4746,4	21,41	221,7	0,07
	Fígado	7499,5	36,81	203,8	3,18

Fonte: Elaborado pela autora.

Na Figura 4.7, estão expostas as curvas de reflectância simuladas para todos os cenários metálicos citados nesta seção, incluindo os tecidos saudáveis e patológicos do cólon e do fígado, respectivamente.

Figura 4.7 – Curvas SPR da fibra PMMA comparando os efeitos da camada bimetalica para as amostras saudáveis e patológicas do (a) Cólon e (b) Fígado.



Fonte: Elaborado pela autora.

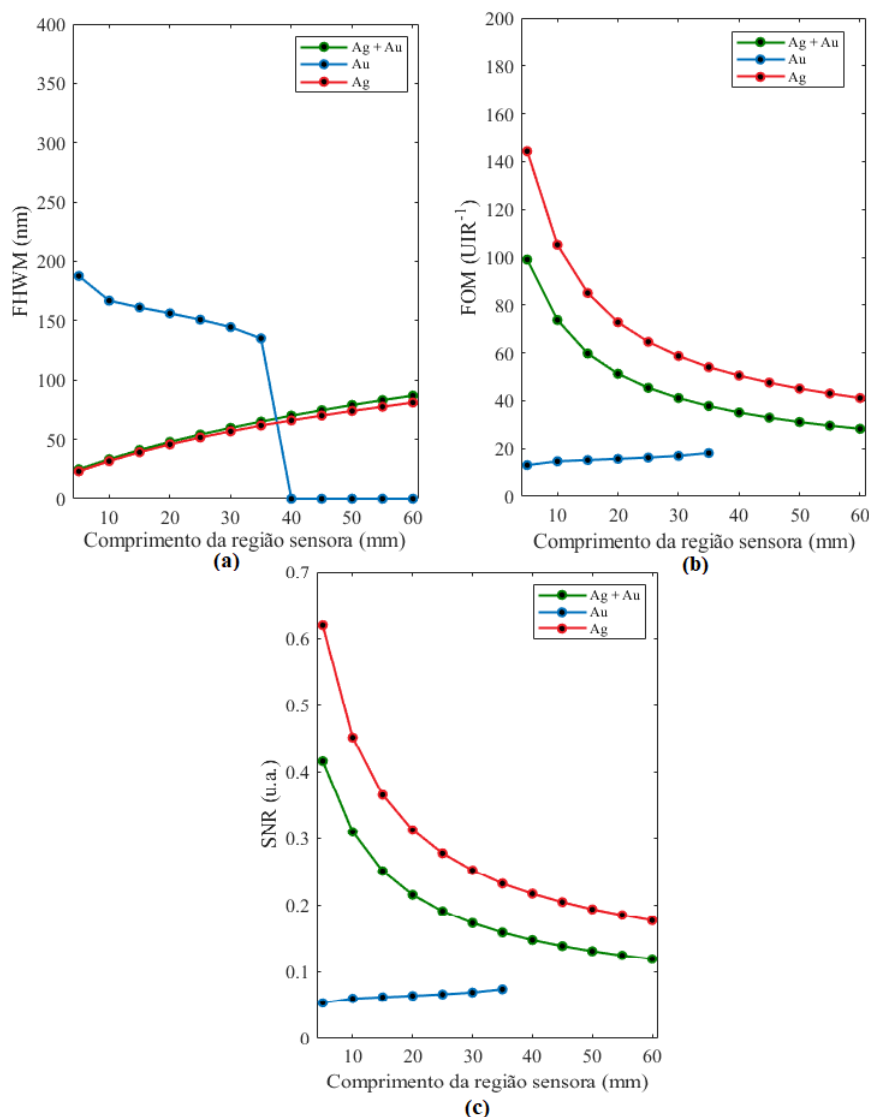
Para ambas as amostras (cólon e fígado), o comportamento das curvas SPR são mais definidas com a configuração bimetalica, o que interfere diretamente no desempenho dos parâmetros de qualidade (FWHM, FOM e SNR) e, conseqüentemente, na escolha do sensor.

4.2.2 Fibra de Fluoreto como Substrato Óptico

Nesta seção, são simuladas as configurações com a camada bimetalica para o sensor proposto com substrato óptico de uma fibra de fluoreto. A variação do comprimento de onda segue o mesmo padrão para a mucosa colorretal (400 nm a 820 nm) e para a o tecido do fígado (400 nm a 1200 nm). O comprimento da região sensora também variou de 5 mm a 60 mm. A deposição do filme de ouro é realizada com uma espessura de 10 nm no filme de prata de 45 nm

de espessura (valor que apresenta melhor sensibilidade dentre as espessuras avaliadas). Para o tecido do cólon, os gráficos dos parâmetros de FWHM, FOM e SNR são vistos na Figura 4.8.

Figura 4.8 – Parâmetros de desempenho da fibra ZBLAN e tecido do cólon em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.



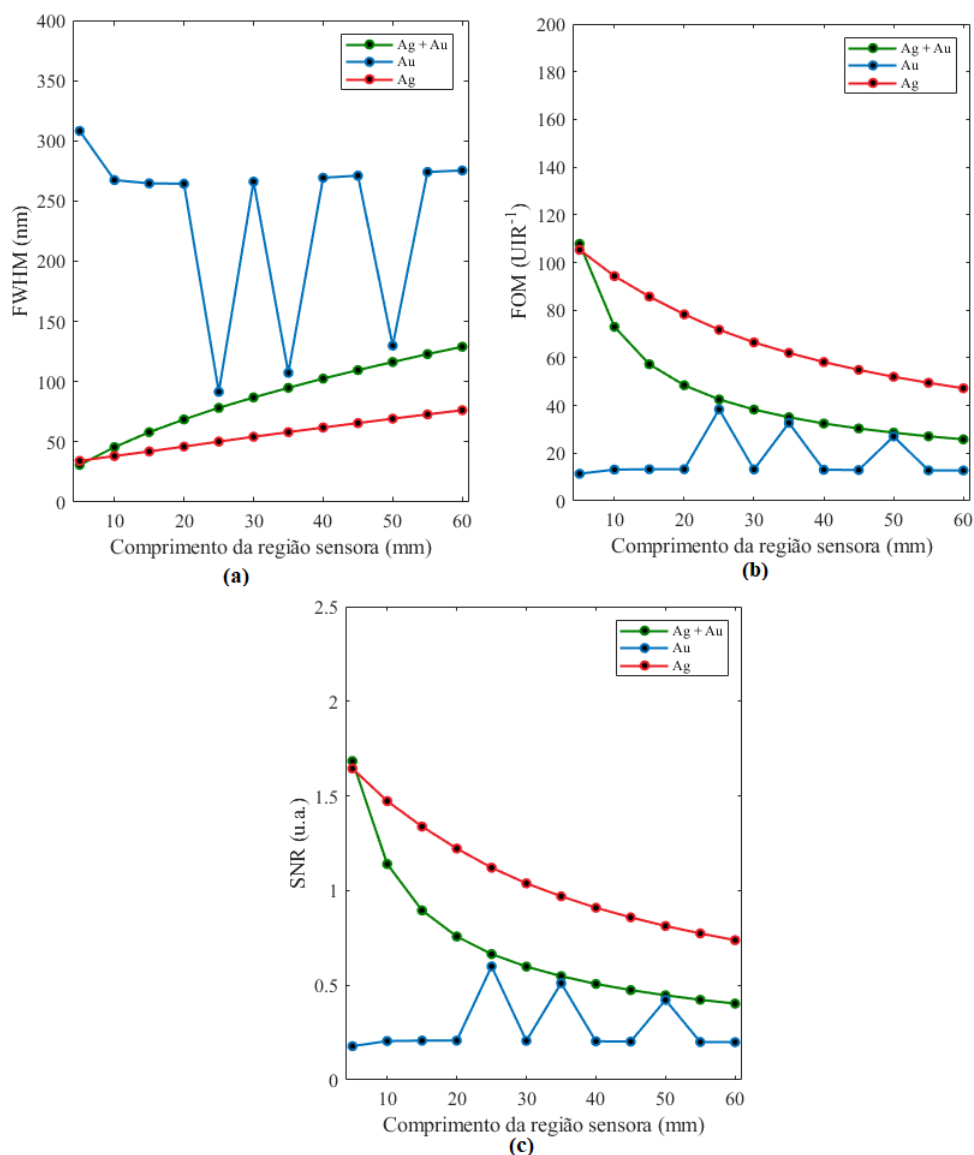
Fonte: Elaborado pela autora.

Nota-se que, no comprimento da região sensora $L = 5$ mm, o valor da largura total à meia altura (FWHM) apresenta o mínimo de 30,89 nm na configuração com camada bimetálica. A figura de mérito (FOM) e a relação sinal-ruído (SNR) são, respectivamente, $99,01 \text{ UIR}^{-1}$ e 0,45. No que concerne à sensibilidade, houve um decréscimo para a camada bimetálica (2456 nm/UIR), tanto em comparação com o filme de prata (3358,1 nm/UIR), quanto de ouro (2526 nm/UIR).

Na Figura 4.9, são mostrados os parâmetros de desempenho do sensor SPR proposto, em função do comprimento da região sensora, considerando o tecido hepático. O comportamento dos gráficos plotados indicam uma proximidade entre o filme metálico de prata e a camada

bimetálica. Já o gráfico do ouro apresenta um comportamento diferente, com oscilações em todos os parâmetros, mostrando uma instabilidade nas curvas simuladas em detrimento do valor máximo do FWHM.

Figura 4.9 – Parâmetros de desempenho da fibra ZBLAN e tecido hepático em função do comprimento da região sensora (a) FWHM, (b) FOM e (c) SNR.



Fonte: Elaborado pela autora.

A sensibilidade do sensor bimetálico, com a amostra do tecido hepático, também apresenta um decréscimo em 3329,7 nm/UIR em relação aos filmes de prata (3606,3 nm/UIR) e de ouro (3514,1 nm/UIR). Em relação ao comprimento da região sensora, em todas as simulações dos sensores propostos, incluindo a configuração de diferentes tipos de tecido, nota-se que, com o aumento do valor de L, a largura total à meia altura tende a aumentar, reduzindo os valores da figura de mérito e da relação sinal-ruído. Tal situação interfere diretamente na eficácia dos resultados obtidos para a detecção de câncer, ocasionando valores imprecisos.

A fim de analisar o efeito da camada bimetálica nos parâmetros de desempenho do *biochip*, na Tabela 4.6, estão descritos todos os dados comparativos, para os diferentes tipos de tecido.

Tabela 4.6 - Parâmetros de desempenho da fibra ZBLAN para as configurações: Ag, Au e Ag + Au.

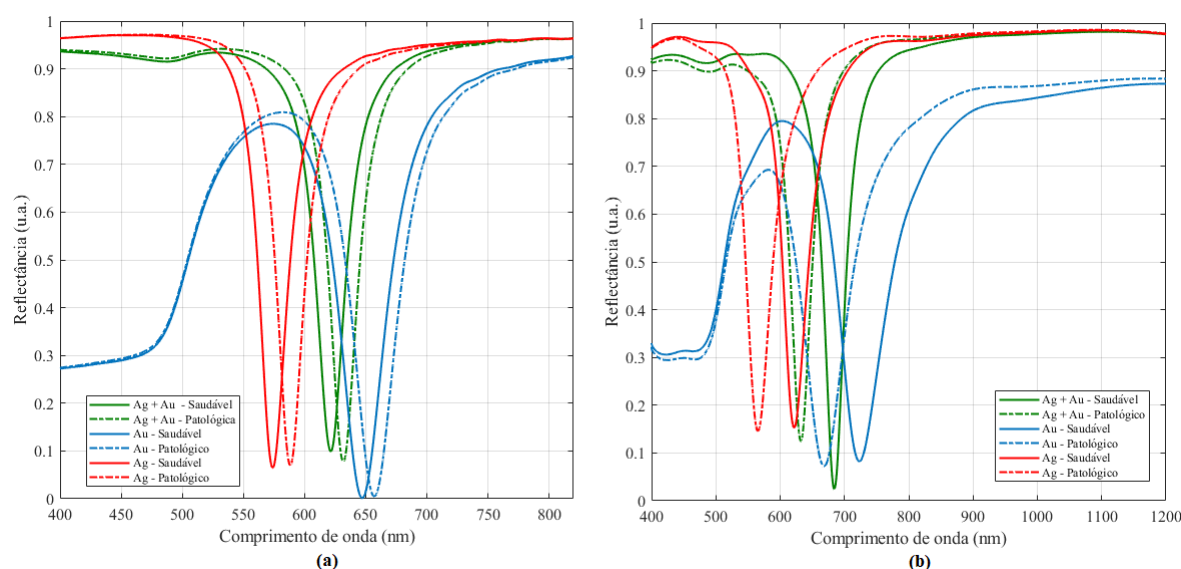
Estrutura	Tecido	Sensibilidade (nm/UIR)	FWHM (nm)	FOM (UIR ⁻¹)	SNR (u.a.)
Ag	Cólon	3358,1	33,41	100,5	0,16
	Fígado	3606,3	34,25	105,3	1,64
Au	Cólon	2526,0	173,3	14,57	0,05
	Fígado	3514,1	308,2	13,14	0,15
Ag + Au	Cólon	2456,0	24,81	99,01	0,41
	Fígado	3329,7	30,89	107,8	1,68

Fonte: Elaborado pela autora.

Dentre os valores, nota-se uma redução da sensibilidade da estrutura bimetálica ao comparar com os metais de ouro e prata. Neste caso, mesmo com o revestimento para aumentar a sensibilidade e reduzir a oxidação do filme de prata, houve um decréscimo de 26% no *biochip* configurado para analisar o tecido colorretal e de 7% para o tecido hepático. Em relação ao ouro, a redução foi de 2,5% e 5%, respectivamente, para o cólon e fígado.

Na Figura 4.10 estão as curvas SPR das combinações metálicas, dos tecidos colorretais e hepáticos, saudáveis e patológicos. Visualizando as curvas, mesmo com curvas mais aprofundadas, o filme fino de ouro apresenta um alto valor de FWHM (Figura 4.10 (a)), o que reduz o desempenho do sensor.

Figura 4.10 – Curvas SPR da fibra ZBLAN comparando os efeitos da camada bimetálica para as amostras saudáveis e patológicas do (a) Cólon e (b) Fígado.



Fonte: Elaborado pela autora.

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho, foi realizado um estudo computacional para a caracterização de um *biochip* baseado no fenômeno de ressonância de plásmons de superfície, utilizando dois substratos ópticos separadamente, uma fibra polimérica e uma fibra de fluoreto, para auxiliar no diagnóstico de câncer.

Nas análises, foi considerada uma estrutura convencional, com região sensora em uma porção central da fibra, variando o comprimento L de 5 mm a 60 mm. O método de multicamadas de Fresnel foi empregado, inicialmente, para um sistema com quatro camadas, em que a primeira camada representa o núcleo da fibra (polimérica ou de fluoreto), a segunda é o filme metálico (ouro, prata ou cobre), a terceira e a quarta representam, respectivamente, o analito com amostra saudável e patológica de dois tipos de tecido humano, o colorretal e o hepático. Em seguida, o mesmo método foi aplicado a um sistema de cinco camadas, sendo a primeira camada o núcleo da fibra, a segunda e a terceira o filme metálico (prata e ouro), a quarta e a quinta correspondentes aos analitos saudável e patológico.

Com relação à espessura do filme fino metálico, foi observado que o fenômeno da ressonância de plásmons de superfície ocorre para os filmes finos com espessura entre 40 nm e 80 nm. Entretanto, os melhores valores estão na faixa de 45 nm a 55 nm, pois apresentam curvas mais afuniladas e valores próximos de zero. Por meio da caracterização e análise computacional, foi demonstrado que o filme fino de prata proporciona melhores valores de sensibilidade e curvas de reflectância mais estreitas e definidas, do que os filmes finos de ouro e cobre. Atingindo uma sensibilidade de 5656,3 nm/UIR para a mucosa colorretal e 8729.1 nm/UIR para o tecido hepático.

No que tange às diferentes estruturas simuladas, o *biochip* com o menor comprimento da região sensora central apresentou os melhores valores para figura de mérito, relação sinal-ruído e largura total a meia altura. Com o aumento do comprimento da região sensora, foi observado um crescimento dos valores de FWHM e uma diminuição dos valores de FOM e SNR, para todas as configurações com substratos ópticos (polimérico e fluoreto). Sendo assim, quando fabricados, os *biochips* com menores regiões sensoras devem apresentar um melhor desempenho.

Com a deposição de uma película de ouro sobre o filme fino de prata, foi possível observar uma redução no valor de sensibilidade do *biochip*, porém, em relação aos demais parâmetros de desempenho, como FWHM, FOM e SNR, a configuração bimetálica apresentou melhores resultados.

Portanto, diante do exposto, é indicada a construção de um *biochip* óptico SPR com filme fino de prata de espessura de 45 nm, região sensora com comprimento de 5 mm, sobre um substrato de fibra polimérica, de modo a se obter uma maior sensibilidade. Conforme o estudo apresentado, considerando os parâmetros utilizados, o *biochip* pode ser utilizado para

sensoriamento de tecidos humanos para diagnóstico de câncer colorretal e câncer de fígado.

5.1 Perspectivas de Trabalhos Futuros

Com o término deste trabalho, são propostas novas perspectivas para estudos futuros, tais como:

- Construir os *biochips* propostos para testes experimentais;
- Comparar os resultados computacionais com os resultados obtidos experimentalmente, para validar as simulações;
- Estudar o desempenho do *biochip* para marcadores cancerígenos, bem como realizar testes experimentais para tais substâncias.
- Ampliar o estudo para demais tecidos e estruturas humanas, como por exemplo, outros tipos de cânceres (mama, bucal e próstata).
- Estudar a influência do tamanho do diâmetro e material do núcleo da fibra óptica no desempenho do *biochip*;
- Analisar o efeito da deposição de grafeno, para efeitos de sensibilidade;
- Averiguar os efeitos da deposição de outros materiais, por exemplo, polímeros orgânicos condutores e dissulfeto de molibdênio (MoS_2), sobre a camada de grafeno.

5.2 Produção Bibliográfica

5.2.1 Trabalhos Completos Submetidos em Periódicos Aguardando Parecer

XAVIER, RENATA C. B.; ALPINO, JESSICA N. ; MOREIRA, C. S.; CRUZ, ROSSANA M.S. An Optical Fiber-based SPR Sensor for Hepatocellular Carcinoma Detection **CBA**, Springer Publisher.

5.2.2 Resumos Publicados em Anais de Congressos

XAVIER, RENATA C. B.; ALPINO, JESSICA N. ; MOREIRA, C. S.; CRUZ, ROSSANA M.S. An Optical Fiber-based SPR Sensor for Colorectal Cancer Diagnosis. In: **Conference on Lasers and Electro-Optics Europe; European Quantum Electronics Conference. CLEO/Europe-EQEC**, Paris. Doi: 10.1109/CLEO/Europe-EQEC52157.2021

XAVIER, RENATA C. B.; ALPINO, JESSICA N. ; MOREIRA, C. S.; CRUZ, ROSSANA M.S. Estudo de um Sensor de Fibra Óptica de Fluoreto para Diagnóstico de Carcinoma Hepatocelular.

In: **Anais COBECSEB 2017 - IECOM – Instituto de Estudos Avançados em Comunicações**, 2021, Campina Grande.

XAVIER, RENATA C. B.; MOREIRA, C. S.; CRUZ, ROSSANA M.S. Estudo de sensores SPR baseados em fibra óptica para detecção de câncer. In: **IV Simpósio de Pesquisa, Pós-Graduação e Pesquisa do IFPB**, 2021, João Pessoa.

REFERÊNCIAS

- 1 HOMOLA, J. Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species. **Chemical reviews**, v. 108, n. 2, p. 462–93, 2008. ISSN 0009-2665. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1021/cr068107d>>.
- 2 LUBBERS, D. W.; OPITZ, N. Eine neue pCO₂-bzw: pO₂-Messsonde zur Messung des pCO₂ oder pO₂ von Gasen und Flüssigkeiten. **Zeitschrift für Naturforschung. Section C, Biosciences**, v. 30, n. 4, p. 532–533, 1975. ISSN 0341-0382.
- 3 JORGENSON, R.; YEE, S. A fiber-optic chemical sensor based on surface plasmon resonance. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 12, n. 3, p. 213–220, 1993. ISSN 09254005.
- 4 BILRO, L.; ALBERTO, N.; PINTO, J. L.; NOGUEIRA, R. Optical sensors based on plastic fibers. **Sensors**, Molecular Diversity Preservation International, v. 12, n. 9, p. 12184–12207, 2012.
- 5 SAAD, M. Fluoride glass fiber: State of the art. **Proc SPIE**, v. 7316, p. 7160–7171, 2009.
- 6 ZHU, X.; PEYGHAMBARIAN, N. High-power zblan glass fiber lasers: Review and prospect. **Hindawi Publishing Corporation**, Advances in OptoElectronics, v. 2010, p. 23, 2010.
- 7 HWA, L.; WU, Y.; CHAOA, W.; CHENA, C. Pressure- and temperature-dependence of elastic properties of a zblan glass. **Materials Chemistry and Physics**, Elsevier, v. 74, p. 160–166, 2001.
- 8 ROH, S.; CHUNG, T.; LEE, B. Overview of the characteristics of micro- and nano-structured surface plasmon resonance sensors. **Sensors**, Molecular Diversity Preservation International, v. 11, n. 2, p. 1565–1588, 2011.
- 9 YU, D.; BLANKERT, B.; VIRÉ, J.-C.; KAUFFMANN, J.-M. Biosensors in drug discovery and drug analysis. **Analytical letters**, Taylor & Francis, v. 38, n. 11, p. 1687–1701, 2005.
- 10 AGRAWAL, H.; SHRIVASTAV, A. M.; GUPTA, B. D. Surface plasmon resonance based optical fiber sensor for atrazine detection using molecular imprinting technique. **Sensors and Actuators B: Chemical**, Elsevier, v. 227, p. 204–211, 2016.
- 11 ARCAS, A. d. S.; DUTRA, F. d. S.; ALLIL, R. C.; WERNECK, M. M. Surface plasmon resonance and bending loss-based u-shaped plastic optical fiber biosensors. **Sensors**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 18, n. 2, p. 648, 2018.
- 12 POLLET, J.; DELPORT, F.; JANSSEN, K. P.; JANS, K.; MAES, G.; PFEIFFER, H.; WEVERS, M.; LAMMERTYN, J. Fiber optic spr biosensing of dna hybridization and dna–protein interactions. **Biosensors and Bioelectronics**, Elsevier, v. 25, n. 4, p. 864–869, 2009.
- 13 SRIVASTAVA, S. K.; ARORA, V.; SAPRA, S.; GUPTA, B. D. Localized surface plasmon resonance-based fiber optic u-shaped biosensor for the detection of blood glucose. **Plasmonics**, Springer, v. 7, n. 2, p. 261–268, 2012.
- 14 DAEMS, D.; LU, J.; DELPORT, F.; MARIËN, N.; ORBIE, L.; AERNOUTS, B.; ADRIAENS, I.; HUYBRECHTS, T.; SAEYS, W.; SPASIC, D. et al. Competitive inhibition assay for the detection of progesterone in dairy milk using a fiber optic spr biosensor. **Analytica chimica acta**, Elsevier, v. 950, p. 1–6, 2017.

- 15 VAISOCHEROVÁ-LÍŠALOVÁ, H.; VÍŠOVÁ, I.; ERMINI, M. L.; ŠPRINGER, T.; SONG, X. C.; MRÁZEK, J.; LAMAČOVÁ, J.; JR, N. S. L.; ŠEDIVÁK, P.; HOMOLA, J. Low-fouling surface plasmon resonance biosensor for multi-step detection of foodborne bacterial pathogens in complex food samples. **Biosensors and Bioelectronics**, Elsevier, v. 80, p. 84–90, 2016.
- 16 CENNAMO, N.; PESAVENTO, M.; LUNELLI, L.; VANZETTI, L.; PEDERZOLLI, C.; ZENI, L.; PASQUARDINI, L. An easy way to realize spr aptasensor: A multimode plastic optical fiber platform for cancer biomarkers detection. **Talanta**, Elsevier, v. 140, p. 88–95, 2015.
- 17 ZHAO, Y.; DENG, Z.-Q.; HU, H.-F. Fiber-optic spr sensor for temperature measurement. **IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement**, IEEE, v. 64, n. 11, p. 3099–3104, 2015.
- 18 LIMODEHI, H. E.; LÉGARÉ, F. Fiber optic humidity sensor using water vapor condensation. **Optics Express**, Optical Society of America, v. 25, n. 13, p. 15313–15321, 2017.
- 19 ZHAO, Y.; LEI, M.; LIU, S.-X.; ZHAO, Q. Smart hydrogel-based optical fiber spr sensor for ph measurements. **Sensors and Actuators B: Chemical**, Elsevier, 2018.
- 20 ZAKARIA, R.; KAM, W.; ONG, Y.; YUSOFF, S.; AHMAD, H.; MOHAMMED, W. S. Fabrication and simulation studies on d-shaped optical fiber sensor via surface plasmon resonance. **Journal of Modern Optics**, Taylor & Francis, v. 64, n. 14, p. 1443–1449, 2017.
- 21 YUAN, Y.; YANG, X.; GONG, D.; LIU, F.; HU, W.; CAI, W.; HUANG, J.; YANG, M. Investigation for terminal reflection optical fiber spr glucose sensor and glucose sensitive membrane with immobilized gods. **Optics express**, Optical Society of America, v. 25, n. 4, p. 3884–3898, 2017.
- 22 BOSCH, M. E.; SÁNCHEZ, A. J. R.; ROJAS, F. S.; OJEDA, C. B. Recent development in optical fiber biosensors. **Sensors**, Molecular Diversity Preservation International, v. 7, n. 6, p. 797–859, 2007.
- 23 BUNCH, J. S.; VERBRIDGE, S. S.; ALDEN, J. S.; ZANDE, A. M. V. D.; PARPIA, J. M.; CRAIGHEAD, H. G.; MCEUEN, P. L. Impermeable atomic membranes from graphene sheets. **Nano letters**, ACS Publications, v. 8, n. 8, p. 2458–2462, 2008.
- 24 KRAVETS, V.; JALIL, R.; KIM, Y.-J.; ANSELL, D.; AZNAKAYEVA, D.; THACKRAY, B.; BRITNELL, L.; BELLE, B.; WITHERS, F.; RADKO, I. et al. Graphene-protected copper and silver plasmonics. **Scientific reports**, Nature Publishing Group, v. 4, p. 5517, 2014.
- 25 ETZIONI, R.; URBAN, N.; RAMSEY, AL., S. et. The case for early detection. **Nature Reviews Cancer**, Nature, v. 3, p. 243–252, 2003.
- 26 WOOD, R. W. On a Remarkable Case of Uneven Distribution of Light in a Diffraction Grating Spectrum. **Proceedings of the Physical Society of London**, v. 18, n. 1, p. 269, 1902. ISSN 1478-7814. Disponível em: <<http://stacks.iop.org/1478-7814/18/i=1/a=325>>.
- 27 ZENNECK, J. Über die Fortpflanzung ebener elektromagnetischer Wellen längs einer ebenen Leiterfläche und ihre Beziehung zur drahtlosen Telegraphie. **Annalen der Physik**, v. 328, n. 10, p. 846–866, 1907. ISSN 15213889.
- 28 RITCHIE, R. H. Plasma Losses by Fast Electrons in Thin Films. **Physical Review**, American Physical Society, v. 106, n. 5, p. 874–881, jun 1957. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.106.874>>.

- 29 TURBADAR, T. Complete Absorption of Light by Thin Metal Films. **Proceedings of the Physical Society** **Email alert RSS feed**, v. 73, n. 1, p. 40, 1959. Disponível em: <<http://iopscience.iop.org/article/10.1088/0370-1328/73/1/307/pdf>>.
- 30 POWELL, C. J.; SWAN, J. B. Effect of Oxidation on the Characteristic Loss Spectra of Aluminum and Magnesium. **Physical Review**, American Physical Society, v. 118, n. 3, p. 640–643, may 1960. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.118.640>>.
- 31 OTTO, A. Excitation of nonradiative surface plasma waves in silver by the method of frustrated total reflection. **Zeitschrift für Physik A Hadrons and nuclei**, v. 216, n. 4, p. 398–410, 1968. ISSN 0939-7922. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/BF01391532>>.
- 32 KRETSCHMANN, E.; RAETHER, H. **Notizen: Radiative Decay of Non Radiative Surface Plasmons Excited by Light**. 1968. 2135 – 2136 p. Disponível em: <<file://www.degruyter.com/view/j/zna.1968.23.issue-12/zna-1968-1247/zna-1968-1247.xml>>.
- 33 VILLUENDAS, F.; PELAYO, J. Optical fibre device for chemical sensing based on surface plasmon excitation. **Sensors And Actuators**, A21-A23, p. 1142–1145, 1990.
- 34 GARCÉS, I.; ALDEA, C.; MATEO, J. Four-layer chemical fibre optic plasmon-based sensor. **Sensors and Actuators: B. Chemical**, v. 7, n. 1-3, p. 771–774, 1992. ISSN 09254005.
- 35 De Maria, L.; MARTINELLI, M.; VEGETTI, G. Fiber-optic sensor based on surface plasmon interrogation. **Sensors and Actuators: B. Chemical**, v. 12, n. 3, p. 221–223, 1993. ISSN 09254005.
- 36 ALONSO, R.; VILLUENDAS, F.; TORNOS, J.; PELAYO, J. New 'in-line' optical-fibre sensor based on surface plasmon excitation. **Sensors and Actuators: A. Physical**, v. 37-38, n. C, p. 187–192, 1993. ISSN 09244247.
- 37 JORGENSON, R. C.; YEE, S. S. Control of the dynamic range and sensitivity of a surface plasmon resonance based fiber optic sensor. **Sensors and Actuators: A. Physical**, v. 43, n. 1-3, p. 44–48, 1994. ISSN 09244247.
- 38 GUPTA, B. D.; VERMA, R. K. Surface plasmon resonance-based fiber optic sensors: Principle, probe designs, and some applications. **Journal of Sensors**, v. 2009, 2009. ISSN 1687725X.
- 39 MICHEL, D.; XIAO, F.; ALAMEH, K. A compact, flexible fiber-optic Surface Plasmon Resonance sensor with changeable sensor chips. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 246, p. 258–261, 2017. ISSN 09254005.
- 40 KLANTSATAYA, E.; JIA, P.; EBENDORFF-HEIDEPRIEM, H.; MONRO, T. M.; FRANÇOIS, A. **Plasmonic fiber optic refractometric sensors: From conventional architectures to recent design trends**. 2017.
- 41 KANT, R.; TABASSUM, R.; GUPTA, B. D. Fiber Optic SPR-Based Uric Acid Biosensor Using Uricase Entrapped Polyacrylamide Gel. **IEEE Photonics Technology Letters**, v. 28, n. 19, p. 2050–2053, 2016. ISSN 10411135.
- 42 INCE, R.; NARAYANASWAMY, R. Analysis of the performance of interferometry, surface plasmon resonance luminescence as biosensors and chemosensors. **Analytica chimica acta**, v. 569, n. 1, p. 1–20, 2006.

- 43 YINQUAN, Y.; LIYUN, D.; ZHENQIANG, G. Numerical investigation for spr-based optical fiber sensor. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 157, n. 1, p. 240–245, 2011.
- 44 AGRAWAL, G. P. **Fiber-optic communication systems**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2012. v. 222.
- 45 DUTTA, A. Mode analysis of different step index optical fibers at 1064nm for highpower fiber laser and amplifier. **International Journal of Electronics and Communication Technology (IJECT), India**, v. 6, n. 3, p. 74–77, 2015.
- 46 INCA. **Como surge o câncer**. <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em 02 março de 2021.
- 47 AYYANAR, N.; THAVASI, G. R.; SHARM, M.; KUMAR, D. S. Photonic crystal fiber-based refractive index sensor for early detection of cancer. **IEEE Sensors Journal**, IEE, v. 18, n. 17, p. 7093–7099, 2018.
- 48 PULVERER, B.; ANSON, L.; SURRIDGE, C. e. a. Cancer. **Nature**, n. 411, p. 335, 2001.
- 49 GALVÃO-LIMA, L. J.; MORAIS A.H.F., V. R. e. a. mirnas as biomarkers for early cancer detection and their application in the development of new diagnostic tools. **BioMed Eng OnLine**, p. 20, 2021.
- 50 SILVA, R. C. F. d. Guide to cancer early diagnosis. **World Health Organization**, p. 1–2, 2017.
- 51 CARVALHO, S.; GUEIRAL, N.; NOGUEIRA, E.; HENRIQUE, R.; OLIVEIRA, L.; TUCHIN, V. V. Wavelength dependence of the refractive index of human colorectal tissues: comparison between healthy mucosa and cancer. **J of Biomedical Photonics & Eng**, v. 2, n. 31, p. 40307–1, 2016. ISSN 24112844.
- 52 NUNES, C. d. S.; CINS, L. A. Princípios do processamento histológico de retina. **Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais**, v. 8, p. 31–40, 2016.
- 53 HANG, D.; JOSHI, A. D.; HE, X.; CHAN, A. T.; JOVANI, M.; GALA, M. K.; OGINO, S.; KRAFT, P.; TURMAN, C.; PETERS, U.; BIEN, S. A.; LIN, Y.; HU, Z.; SHEN, H.; WU, K.; GIOVANNUCCI, E. L.; SONG, M. Colorectal cancer susceptibility variants and risk of conventional adenomas and serrated polyps: results from three cohort studies. **International Journal of Epidemiology**, International Journal of Epidemiology, v. 49, n. 1, p. 259–269, 2019.
- 54 TESTA, U.; PELOSI, E.; CASTELLI, G. Colorectal cancer: Genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. **Medical Sciences**, v. 6, n. 2, 2018. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3271/6/2/31>>.
- 55 LABIANCA, R.; NORDLINGER, B.; BERETTA, G.; MOSCONI, S.; MANDALA, M.; CERVANTES, A.; ARNOLD, D. Early colon cancer: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, v. 24, p. vi64–vi72, 2013.
- 56 SOCIETY, A. C. Guideline for colorectal cancer screening. **ACS Journals**, 2022.
- 57 ALTENBURG, F. L.; PESSOLE, M. d. L.; BIONDO-SIMÕES, A. S. Pesquisa de sangue oculto nas fezes e correlação com alterações nas colonoscopias. **Revista Brasileira de Coloproctologia**, v. 27, n. 3, 2008.

- 58 IMPERIALE, T.; RANSOHOFF, D.; ITZKOWITZ, S.; LEVIN, T.; LAVIN, P.; LIDGARD, G.; AHLQUIST, D.; BERGER, B. Multitarget stool dna testing for colorectal-cancer screening. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 14, 2014.
- 59 SANTOS, A. C. B.; CARVALHO, E. V.; BARBOSA, C. G.; KALIL, J. H.; MARTINS, M. S. J.; NOVAES, R. F.; GOMES, J. P. d. S. O rastreio do câncer colorretal baseado em evidências. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 35, n. 2, p. 49–53, 2021.
- 60 RODRIGUEZ-DIAZ, E.; BIGIO, I. J.; SINGH, S. K. Integrated optical tools for minimally invasive diagnosis and treatment at gastrointestinal endoscopy. **Robotics and computer-integrated manufacturing**, Elsevier, v. 27, n. 2, p. 249–256, 2011.
- 61 GONÇALVES, A. C. L.; GONÇALVES, A. L. L.; ALVARENGA, N. O. M. S.; COSTA, M. M. C.; CASTRO, A. M. Uso do pet-ct na ginecologia: presente e futuro. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, p. 1–7, 2020.
- 62 BRENNER, H.; KLOOR, M.; POX, C. P. Colorectal cancer. **Chemical review**, Elsevier, v. 383, n. 9927, p. 1490–1502, 2014.
- 63 SOCIETY, A. C. Liver cancer. **ACS Journals**, 2022.
- 64 GOMES, M. A.; PRIOLLI, D. G.; TRALHÃO, J. G.; BOTELHO, M. F. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Scielo, v. 29, n. 5, 2013.
- 65 SANTOS, F. A. Cavalcante dos; FERNANDES, F. C. Gomes de M.; SANTOS, E. G. D. O.; MEDEIROS, N. B. M.; SOUZA, D. L. Bezerra de; BARBOSA, I. R. Mortalidade por câncer de fígado e vias biliares no brasil: Tendências e projeções até 2030. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), v. 65, n. 4, 2020.
- 66 QUEIROZ, I. J. C. d. L. **Uso do grafeno no aumento de sensibilidade para sensores de ressonância de plásmons de superfície: estudo computacional e plataforma de testes**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — IFPB, 2020.
- 67 MELO, A. A. d. **Estudo computacional e caracterização de biochip em fibra óptica baseado na ressonância de plásmons de superfície**. Dissertação (Mestrado em Engenharia Elétrica) — IFPB, 2019.
- 68 MOAYYED, H.; LEITE, I. T.; COELHO, L.; SANTOS, J. L.; VIEGAS, D. Analysis of phase interrogated spr fiber optic sensors with bimetallic layers. **IEEE Sensors Journal**, v. 14, n. 10, p. 3662–3668, 2014. ISSN 1530437X.
- 69 TABASSUM, R.; GUPTA, B. D. SPR based fiber-optic sensor with enhanced electric field intensity and figure of merit using different single and bimetallic configurations. **Optics Communications**, v. 367, p. 23–34, 2016. ISSN 00304018.
- 70 YUAN, Y.; DING, L.; GUO, Z. Numerical investigation for SPR-based optical fiber sensor. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 157, n. 1, p. 240–245, 2011. ISSN 09254005.
- 71 MISHRA, A. K.; MISHRA, S. K.; VERMA, R. K. Graphene and beyond Graphene MoS₂: A New Window in Surface-Plasmon-Resonance-Based Fiber Optic Sensing. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 120, n. 5, p. 2893–2900, 2016. ISSN 19327455.

- 72 JHA, R.; SHARMA, A. K. Design of a silicon-based plasmonic biosensor chip for human blood-group identification. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 145, n. 1, p. 200–204, 2010. ISSN 09254005.
- 73 HADDOUCHE, I.; CHERBI, L. Comparison of finite element and transfer matrix methods for numerical investigation of surface plasmon waveguides. **Optics Communications**, v. 382, p. 132–137, 2017. ISSN 00304018.
- 74 BILRO, L.; ALBERTO, N. J.; SÁ, L. M.; PINTO, J. de L.; NOGUEIRA, R. Analytical analysis of side-polished plastic optical fiber as curvature and refractive index sensor. **Journal of Lightwave Technology**, IEEE, v. 29, n. 6, p. 864–870, 2011.
- 75 SEQUEIRA, F.; DUARTE, D.; BILRO, L.; RUDNITSKAYA, A.; PESAVENTO, M.; ZENI, L.; CENNAMO, N. Refractive index sensing with d-shaped plastic optical fibers for chemical and biochemical applications. **Sensors**, Multidisciplinary Digital Publishing Institute, v. 16, n. 12, p. 2119, 2016.
- 76 WEI, W.; NONG, J.; TANG, L.; WANG, N.; CHUANG, C.-J.; HUANG, Y. Graphene-mos2 hybrid structure enhanced fiber optic surface plasmon resonance sensor. **Plasmonics**, Springer, v. 12, n. 4, p. 1205–1212, 2017.
- 77 ERDMANIS, M.; VIEGAS, D.; HAUTAKORPI, M.; NOVOTNY, S.; SANTOS, J. L.; LUDVIGSEN, H. Comprehensive numerical analysis of a surface-plasmon-resonance sensor based on an H-shaped optical fiber. **Optics Express**, v. 19, n. 15, p. 13980–13988, 2011. ISSN 1094-4087. Disponível em: <<http://www.opticsexpress.org/abstract.cfm?URI=oe-19-15-13980>>5Cn<http://www.opticsinfobase.org/oe/abstract.cfm?URI=oe-19-15-13>>.
- 78 DWIVEDI, Y. S.; SHARMA, A. K.; GUPTA, B. Influence of design parameters on the performance of a surface plasmon sensor based fiber optic sensor. **Plasmonics**, Springer, v. 3, n. 2-3, p. 79–86, 2008.
- 79 LIN, J. T.; CHENG, D. C.; JIANG, M.; CHIANG, Y. S.; LIU, H. W. Analysis of scaling law and figure of merit of fiber-based biosensor. **Journal of Nanomaterials**, v. 2012, 2012. ISSN 16874110.
- 80 POLYANSKIY, M. N. **Refractive index database**. <https://refractiveindex.info>. Acesso em 20 fevereiro 2021.
- 81 MCPEAK, K. M.; JAYANTI, S. V.; KRESS, S. J. P.; MEYER, S.; IOTTI, S.; ROSSINELLI, A.; NORRIS, D. J. Plasmonic films can easily be better: Rules and recipes. **ACS Photonics**, v. 2, n. 3, 2015. ISSN 23304022.
- 82 ESKA. **Specification Sheet CK-80**. <<http://i-fiberoptics.com/pdf/ck80.pdf>>. Acessado em 30 março 2021.
- 83 INC., F. **ZBLAN Fluoride Glass Fibers Cables**. Acesso em 15 janeiro 2021.
- 84 COMSOL. **Step-Index Fiber**. https://br.comsol.com/model/download/553971/models.rf.step_index_fiber.pdf. Acesso em 14 abril 2021.
- 85 KOLTZENBURG, S.; MASKOS, M.; NUYKEN, O.; HUGHES, K.; KOLTZENBURG, S. **Polymer Chemistry**. [S.l.]: Springer, 2017.

- 86 DOMININGHAUS, D.-I. H. **Kunststoffe: Eigenschaften und Anwendungen**. [S.l.]: Springer-Verlag, 2013.
- 87 CALLISTER, W. D. J. **Ciência e Engenharia de Materiais: Uma Introdução**. [S.l.]: LTC, 2013.
- 88 SHARMA, V.; WANG, C.; LORENZINI, R. G.; MA, R.; ZHU, Q.; SINKOVITS, D. W.; PILANIA, G.; OGANOV, A. R.; KUMAR, S.; SOTZING, G. A. et al. Rational design of all organic polymer dielectrics. **Nature communications**, Nature Publishing Group, v. 5, p. 4845, 2014.
- 89 LENS, U. P. Inc. **The Handbook of Plastic Optics a User's Guide with Emphasis on Injection Molded Optics**. Cincinnati, Ohio: US Precision Lens. [S.l.]: Inc, 1983.
- 90 KASAROVA, S. N.; SULTANOVA, N. G.; IVANOV, C. D.; NIKOLOV, I. D. Analysis of the dispersion of optical plastic materials. **Optical Materials**, North-Holland, v. 29, n. 11, p. 1481–1490, 2007.
- 91 CAPAN, I.; TARIMCI, Ç.; HASSAN, A.; TANRISEVER, T. Characterisation and optical vapour sensing properties of pmma thin films. **Materials Science and Engineering: C**, Elsevier, v. 29, n. 1, p. 140–143, 2009.
- 92 CAPAN, R.; RAY, A.; TANRISEVER, T.; HASSAN, A. Spun thin films of poly (methyl methacrylate) polymer for benzene sensing. **Smart materials and structures**, IOP Publishing, v. 14, n. 4, p. N11, 2005.
- 93 JIN, A.; WANG, Z.; HOU, J.; ZHANG, B.; JIANG, Z. Experimental measurement and numerical calculation of dispersion of zblan fiber. **International Conference on Electronics and Optoelectronics**, v. 25, p. 181–184, 2011.
- 94 COZMUTA, I.; COZIC, S.; POULAIN, M.; POULAIN, S.; MARTINI, J. R. L. Breaking the silica ceiling: Zblan-based opportunities for photonics applications. **SPIE**, v. 11276, p. 133 – 147, 2020.
- 95 KHAN, R.; GUL, B.; KHAN, S.; NISAR, H.; AHMAD, I. Refractive index of biological tissues: Review, measurement techniques, and applications. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 33, p. 192–202, 2021. ISSN 1572-1000.
- 96 MATIATOU, M.; GIANNIOS, P.; KOUTSOUMPOS, S.; TOUTOUZAS, K. G.; ZOGRAFOS, G. C.; MOUTZOURIS, K. Data on the refractive index of freshly-excised human tissues in the visible and near-infrared spectral range. **Results in Physics**, v. 22, p. 833–835, 2021. ISSN 2211-3797.
- 97 GIANNIOS, P.; KOUTSOUMPOS, S.; TOUTOUZAS, K. G.; MATIATOU, M.; ZOGRAFOS, G. C.; MOUTZOURIS, K. Visible to near-infrared refractive properties of freshly-excised human-liver tissues: marking hepatic malignancies. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–10, 2016. ISSN 12045-2322.
- 98 GIANNIOS, P.; KOUTSOUMPOS, S.; TOUTOUZAS, K. G.; MATIATOU, M.; ZOGRAFOS, G. C.; MOUTZOURIS, K. Complex refractive index of normal and malignant human colorectal tissue in the visible and near-infrared. **Journal of Biophotonics**, v. 10, n. 2, p. 303–310, 2017. ISSN 18640648.

- 99 GRAVITZ, L. Liver cancer. **Nature**, v. 516, 2014. ISSN 75291476-4687.
- 100 SEEHAWER, M.; HEINZMANN, F.; AL., L. D. et. Necroptosis microenvironment directs lineage commitment in liver cancer. **Nature**, v. 562, p. 69–75, 2018. ISSN 1476-4687.
- 101 ZHANG, X.; QIU, J.; LI, X.; ZHAO, J.; LIU, L. Complex refractive indices measurements of polymers in visible and near-infrared bands. **Appl. Opt.**, OSA, v. 59, n. 8, p. 2337–2344, 2020.
- 102 WEBPLOTDIGITIZER. **Reverse Engineering Chart Data with WebPlotDigitizer**. Acesso em 20 janeiro 2021.
- 103 SASAKI, T.; KAWAMURA, M.; ABE, Y.; KIM, K. Suppression of property changes in ag thin films by introducing organic monolayers. **Vacuum**, v. 121, 2013.