



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA
ELÉTRICA

BRUNA FANCHIN

ELETROQUIMIOTERAPIA COMO TRATAMENTO
COMPLEMENTAR À RETIRADA DE CÂNCER DE PELE: UM
ESTUDO SOBRE MARGEM DE SEGURANÇA

Florianópolis - SC
2023

Bruna Fanchin

**ELETROQUIMIOTERAPIA COMO TRATAMENTO COMPLEMENTAR À
RETIRADA DE CÂNCER DE PELE:
UM ESTUDO SOBRE MARGEM DE SEGURANÇA**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Elétrica.

Orientadora: Daniela Ota Hisayasu Suzuki, Dra.

Florianópolis - SC

2023

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária da Universidade Federal de Santa Catarina.

Arquivo compilado às 18:52h do dia 10 de outubro de 2023.

Bruna Fanchin

Eletroquimioterapia como tratamento complementar à retirada de câncer de pele : Um estudo sobre margem de segurança / Bruna Fanchin; Orientadora, Daniela Ota Hisayasu Suzuki, Dra.; , - Florianópolis - SC, 18:52, 01 de agosto de 2023. 35 p.

Dissertação - Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Engenharia Elétrica e Eletrônica, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

Inclui referências

Eletroquimioterapia. Margem de Segurança. Câncer de Pele. I. Daniela Ota Hisayasu Suzuki, Dra. II. Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica III. Eletroquimioterapia como tratamento complementar à retirada de câncer de pele

CDU 02:141:005.7

Bruna Fanchin

Eletroquimioterapia como tratamento complementar à retirada de câncer de pele: Um estudo sobre margem de segurança

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Guilherme Brasil Pintarelli, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC, Blumenau

Médico Veterinário Marcelo Mont Mor Rangel, Dr
VetCancer - SP

Prof. Mauricio Martins Taques, Dr.
Instituto Federal de Santa Catarina – IFSC

Prof. Roddy Alexander Romero Antayhua, Dr.
Instituto Federal de Santa Catarina – IFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de Mestre em Engenharia Elétrica.

Telles Brunelli Lazzarin, Dr.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica

Daniela Ota Hisayasu Suzuki, Dra.
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC

Florianópolis - SC, 01 de agosto de 2023.

Dedico este trabalho aos meus pais pelo incentivo e oportunidade de voltar a estudar.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora, Daniela, pelos ensinamentos e acolhimentos durante o período do mestrado.

Agradeço também aos colegas do IEB-UFSC que se disponibilizaram a me ajudar em todas as etapas, sempre muito receptivos.

À Universidade Federal de Santa Catarina e seus servidores pela infraestrutura disponibilizada e o pelo suporte durante o período de ensino à distância.

Por fim, agradeço imensamente minha família e todas as pessoas que estiveram comigo, me incentivando positivamente nesse processo de especialização. Ah, e também às minhas gatas, Selina e Harley, por me deixarem recarregar as energias ao beijar suas barriguinhas peludas.

“Corpo no abismo, coração no paraíso.”
Mo Xiang Tong Xiu

RESUMO

A margem de segurança é um conceito criado pela literatura e executado por um médico cirurgião para garantir a remoção de todas as células cancerosas presentes ao redor da margem cirúrgica estabelecida pelo tumor. A estipulação dessa margem de segurança pode ser óbvia mas também subjetiva e, dependendo da região afetada pelo câncer, uma remoção cirúrgica torna-se inviável. A Eletroquimioterapia é uma prática desenvolvida há mais de 30 anos que utiliza campo elétrico e fármacos quimioterápicos para tratamento de células neoplásicas. É uma técnica de fácil aplicação, mínima toxicidade e alta taxa de remissão que pode auxiliar no tratamento cirúrgico de cânceres. Dois casos *in vivo* de câncer de pele em cachorros distintos foram usados nesse estudo, sendo o primeiro caso um tumor venéreo perianal e o segundo um melanoma localizado na língua do animal. Os dois foram expostos à uma seção de Eletroquimioterapia e após trinta dias apresentaram significativa redução do tumor. A simulação computacional dos casos pode mostrar visualmente o alcance do campo elétrico nos tecidos, garantindo um alcance satisfatório no tratamento e afirmando a utilização da Eletroquimioterapia como forma efetiva no tratamento das células tumorais e adjacentes, ampliando a margem de segurança, sem necessidade de remoção cirúrgica.

Palavras-chaves: Eletroquimioterapia. Margem de Segurança. Câncer de Pele.

ABSTRACT

The safety margin is a concept created by the literature and performed by a surgeon to ensure the removal of all cancer cells present around the surgical margin established by the tumor. The stipulation of a safety margin can be obvious but also subjective and, depending on the region affected by the cancer, surgical removal becomes impracticable. Electrochemotherapy is a practice developed over 30 years ago that uses an electric field and chemotherapeutic drugs to treat neoplastic cells. It is an easy-to-apply technique with minimal toxicity and a high remission rate that can help in the surgical treatment of cancers. Two *in vivo* cases of skin cancer in different dogs were used in this study, the first case being a perianal venereal tumor and the second a melanoma located on the animal's tongue. The two were exposed to an Electrochemotherapy section and after thirty days they showed significant tumor reduction. The computational simulation of the cases can visually show the reach of the electric field in the tissues, guaranteeing a satisfactory reach in the treatment and affirming the use of Electrochemotherapy as an effective way in the treatment of tumor and adjacent cells, expanding the margin of safety, without the need for surgical removal.

Keywords: Electrochemotherapy. Safety Margin. Skin Cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Ilustração margem cirúrgica e margem de segurança. Fonte - Elaborada pelo autor	15
Figura 2.1 – Esquema representativo do surgimento do tumor. Fonte - adaptado de (IN-CA, 2022b)	17
Figura 2.2 – Aplicação da EQT nas margens. Fonte - Elaborada pelo autor	18
Figura 2.3 – (a) Modelagem geométrica de tumor, tecido e eletrodos de placa; (b) Simulação da distribuição do campo elétrico nos tecidos. Fonte - (SUZUKI; ANSELMO et al., 2015)	20
Figura 3.1 – EQT aplicado à tumor canino; 8 pulsos de 1300 V/cm, 100 us e 1 Hz. (a) Antes do tratamento; (b) Logo após o tratamento; (c) 7 dias após tratamento; (d) 40 dias após tratamento. Fonte - Imagens disponibilizadas pelo Med. Vet. Kleber Ribeiro.	22
Figura 3.2 – EQT aplicado à tumor canino; 8 pulsos de 1000 V/cm, 100 us e 1 Hz. (a) Antes do tratamento; (b) 30 dias após o tratamento. Fonte - Imagens disponibilizadas pelo Dr. Marcelo M. M. Rangel.	22
Figura 3.3 – Equipamento de eletroporação E-Pore	23
Figura 3.4 – Modelagem geométrica (a) Caso 1 e (b) Caso 2. Fonte - Elaborada pelo autor.	23
Figura 3.5 – Representação dos casos tratados com EQT; (a) Tumor com eletrodo tipo agulha e (b) EQT como auxiliar pós debulking. Fonte - Elaborada pelo autor.	24
Figura 4.1 – Condutividade em função do campo elétrico $\sigma_{(E)}$ dependente de cada tecido no (a) Caso 1 e (b) Caso 2. Fonte – Elaborada pelo autor.	25
Figura 4.2 – Distribuição do campo elétrico na simulação computacional do Caso 1 no (a) plano YX; (b) plano ZX; (c) plano ZY; e no Caso 2 no (d) plano YX; (e) plano ZX; (f) plano ZY Fonte - Elaborada pelo autor.	26
Figura 4.3 – Distribuição do campo elétrico na simulação computacional do Caso 1 com o eletrodo na (a) posição 2; (b) posição 3; (c) posição 4; (d) posição 5; e no Caso 2 na (e) posição 2; (f) posição 3. Fonte - Elaborada pelo autor	27
Figura 4.4 – Distribuição do campo elétrico no (a) músculo e no (b) tumor. Fonte - Elaborada pelo autor.	28
Figura 4.5 – Profundidade de alcance do campo elétrico. Fonte – Elaborada pelo autor.	28
Figura 4.6 – Distribuição do campo elétrico na simulação computacional dos casos na aplicação da EQT após a remoção cirúrgica do tumor. Caso 1 no (a) plano YX; (b) plano ZX; (c) plano ZY; Caso 2 no (d) plano YX; (e) plano ZX; (f) plano ZY. Fonte - Elaborada pelo autor.	29

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Parâmetros de condutividade e campo elétrico dependendo do tecido. 24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
IEB-UFSC	Instituto de Engenharia Biomédica da UFSC
EP	Eletroporação
RE	Eletroporação Reversível
IRE	Eletroporação Irreversível
EQT	Eletroquimioterapia
ESOPE	<i>European Standard Operating Procedures in Electrochemotherapy</i>
INCA	Instituto Nacional de Câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
IARC	International Agency for Research on Cancer
3D	Tridimensional
SC	Stratum Corneum

LISTA DE SÍMBOLOS

V	Tensão Elétrica [V]
E	Campo Elétrico [V/m]
E_{re}	Limiar de Eletroporação Reversível [V/m]
E_{ire}	Limiar de Eletroporação Irreversível [V/m]
σ	Condutividade Elétrica [S/m]
σ_0	Condutividade Elétrica Inicial [S/m]
σ_{max}	Condutividade Elétrica Máxima [S/m]

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo geral	15
1.1.2	Objetivos específicos	15
2	REVISÃO TEÓRICA	16
2.1	O CÂNCER	16
2.1.1	Causa e Tratamento	16
2.2	MARGEM DE SEGURANÇA	17
2.3	ELETROQUIMIOTERAPIA	18
2.3.1	Simulação Computacional	19
3	MÉTODOS E MATERIAIS	21
3.1	INTRODUÇÃO	21
3.1.1	Caso 1	21
3.1.2	Caso 2	22
3.2	METODOLOGIA	23
3.2.1	Modelagem Matemática e Simulações Numéricas	23
4	RESULTADOS	25
4.1	ESTUDO <i>IN SILICO</i>	25
4.1.1	Simulação sem remoção cirúrgica	25
4.1.2	Simulação com remoção cirúrgica	28
5	DISCUSSÕES	30
5.1	ESTUDO <i>IN SILICO</i>	30
6	TRABALHOS FUTUROS	32
6.1	MODELAMENTOS NUMÉRICOS E SIMULAÇÕES	32
7	CONCLUSÃO	33
	Referências	34

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A nível global, uma em cada seis mortes no mundo é relacionada ao câncer. A Organização Mundial da Saúde (OMS) prevê a mortalidade para 2,1 milhões de pessoas até 2030 nas Américas (OPAS/OMS, 2020). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, a estimativa no ano de 2020 foi de 600 mil novos casos de câncer resulta 36% em óbito. Para o câncer de pele são mais de 185 mil novos casos e uma taxa bruta de mortalidade de 2,16 a cada 100.000 habitantes nas estimativas 2020-22 (INCA, 2020a).

O diagnóstico e tratamento do câncer são imprescindíveis para redução da mortalidade, portanto, as práticas médicas e a tecnologia devem estar associadas e em constante evolução na intenção de ampliar os métodos de prevenção e procedimentos.

Quando um médico cirurgião se depara com um câncer de pele, sua remoção é estudada com base no tipo de tumor, tamanho, histologia e outras variáveis, mas nem sempre essa análise traz respostas óbvias. A margem de segurança é a extensão de células retiradas além da margem cirúrgica do tumor, com o objetivo de total remoção das células tumorais, e sua determinação é feita dependendo do tipo de tumor, conforme ilustração na Figura 1.1. No ponto de vista macroscópico, se o tumor aparenta um bloco definido, com limites visíveis, a margem de segurança a ser estabelecida é de fácil identificação. No entanto, se o tumor possui uma arquitetura microscópica de infiltração, a justificativa na definição da margem de segurança é recorrida à padronização na literatura médica, além de também tornar-se de difícil realização em casos que a localidade do tumor dificulta anatomicamente a extensão da mesma (KOPKE et al., 2005).

Uma abordagem menos invasiva e que minimiza os efeitos colaterais de um procedimento de remoção de neoplasias é a eletroquimioterapia (EQT). Ela é uma técnica de tratamento de câncer estudada há mais de 30 anos e utilizada efetivamente em humanos na Europa desde a criação da norma europeia para a padronização do procedimento, em 2006 (MIR; GEHL et al., 2006) e atualizada em 2018 (GEHL et al., 2018). A EQT consiste na aplicação de pulsos elétricos curtos de alta intensidade que aumentam reversivelmente a permeabilidade da membrana plasmática das células, possibilitando a entrada de fármacos quimioterápicos e

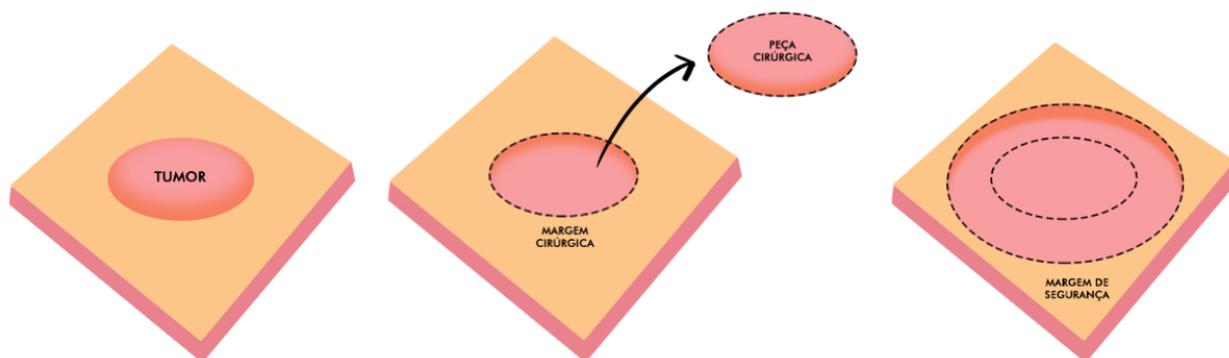


Figura 1.1 – Ilustração margem cirúrgica e margem de segurança. Fonte - Elaborada pelo autor

assim a remissão de uma neoplasia maligna de forma objetiva. É uma técnica de fácil aplicação, mínima toxicidade e alta taxa de remissão tumoral (MIR; GEHL et al., 2006). No Brasil, a EQT se limita ao uso veterinário, não sendo reconhecida como um método de tratamento em humanos pelos órgãos de saúde. Entretanto, instituições como o Instituto de Engenharia Biomédica da Universidade Federal de Santa Catarina (IEB-UFSC) constantemente desenvolvem pesquisas relacionadas a técnica, propondo melhor entendimento, confiabilidade e visando o crescimento da utilização da EQT no país.

Este trabalho visa argumentar a técnica de eletroquimioterapia como auxílio na ampliação da margem de segurança para remoções de neoplasias cutâneas através de um estudo *in silico*.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi analisar o tratamento de eletroquimioterapia como amplificador da margem de segurança de neoplasias cutâneas e subcutâneas através do estudo de distribuição do campo elétrico.

1.1.2 Objetivos específicos

Os seguintes objetivos específicos servirão de base para alcançar os objetivos gerais:

- Realizar estudo de caso de dois tumores caninos tratados com eletroquimioterapia;
- Analisar a distribuição de campo elétrico nos tecidos de estudos *in silico*;

CAPÍTULO 2

REVISÃO TEÓRICA

2.1 O CÂNCER

O câncer é a segunda principal causa de morte no mundo segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Países de baixa e média renda somam mais da metade da mortalidade global devido à escassez monetária para serviços de diagnóstico e tratamento (OPAS/OMS, 2020).

No Brasil, o INCA (Instituto Nacional de Câncer) estima para cada ano do triênio 2020-2022 mais de 600 mil novos casos de câncer, sendo mais de 30% neoplasias de pele (INCA, 2020b). Além do histórico familiar, a exposição prolongada aos raios solares é a principal causa desse tipo de câncer.

Um estudo realizado pelo IARC (International Agency for Research on Cancer) prevê o crescimento dos casos de câncer de pele em até 50% de 2020 a 2040 (ARNOLD et al., 2022). O desenvolvimento de uma política para prevenir, detectar e tratar a doença é algo imprescindível neste problema global de saúde pública.

2.1.1 Causa e Tratamento

O câncer caracteriza-se por uma mutação genética e epigenética da célula que, através de agentes cancerígenos, tornam-se malignas. Esses agentes cancerígenos podem ser genéticos, físicos (radiação, traumas), químicos (alimentos, cigarro) ou biológicos (infecções). Com a divisão celular natural do organismo, as células alteradas se multiplicam descontroladamente, acumulando-se e formando um tumor maligno (INCA, 2022b). A Figura 2.1 mostra um esquema representativo do surgimento do tumor.

Os três tratamentos comuns do câncer de pele são a remoção cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia. Além disso, trata-se um passo além dos limites visíveis do câncer, através da remoção dos tecidos adjacentes à margem cirúrgica que podem conter células malignas (AIGNER; STEPHENS, 2009). Essa quantidade de tecido adjacente que será impactado é chamada de margem de segurança e é preestabelecida pela equipe médica no planejamento

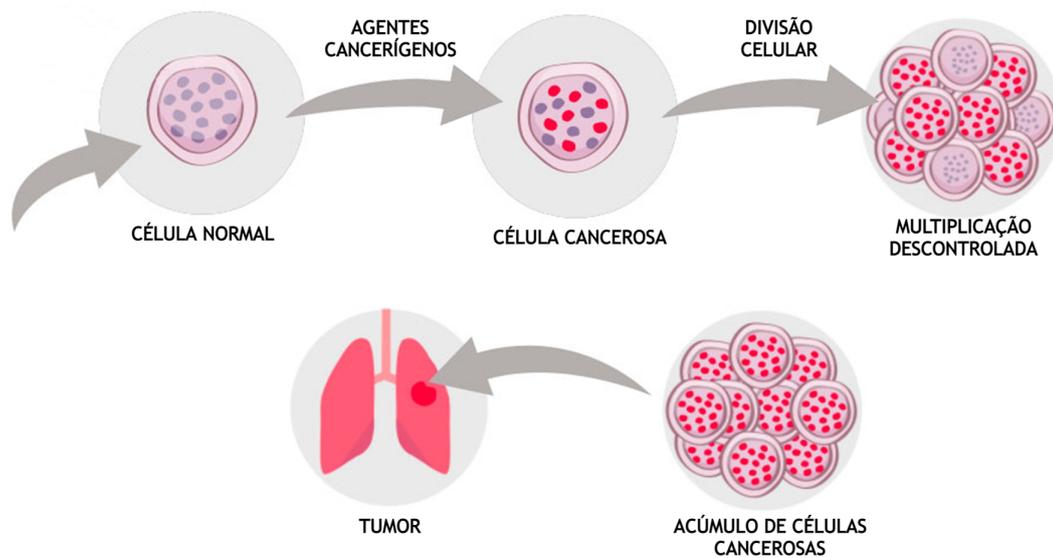


Figura 2.1 – Esquema representativo do surgimento do tumor. Fonte - adaptado de (INCA, 2022b)

cirúrgico baseada em variáveis óbvias e também subjetivas (KOPKE et al., 2005).

Câncer de pele não melanoma é o mais comum no Brasil e o de menor mortalidade devido sua baixa probabilidade de metástase (INCA, 2022a). Ainda assim, por possuir uma arquitetura de infiltração, pode deixar marcas esteticamente indesejáveis no corpo do paciente caso não seja tratado adequadamente.

2.2 MARGEM DE SEGURANÇA

A margem cirúrgica para remoção de um câncer de pele com disseminação local é constantemente colocada em debate devido a radicalidade oncológica para retirada total das células cancerosas. É possível encontrar estudos que questionam a necessidade de remoções profundas em câncer não-metastático em locais que comprometem esteticamente a saúde do paciente como, por exemplo, no rosto (THOMAS; KING; PEAT, 2003).

Em um melanoma de estágio inicial, a margem de segurança a ser extraída após a biópsia é determinada pelo índice Breslow e também pela observação médica da região afetada, podendo alcançar 2 cm para um tumor de 2 mm (SOBER et al., 2001). Entretanto, não foram encontrados estudos que garantissem a significância da retirada de uma margem de segurança extensa sobre uma margem reduzida relacionado à sobrevivência do paciente (SLADDEN et al., 2009), abrindo espaço para questionamentos a respeito de margens pré-definidas.

No Brasil, o melanoma corresponde à 3% dos tumores malignos no país (INCA, 2020a), um número baixo porém considerado grave devido a sua capacidade de metástase. Já o câncer de pele não-melanoma assume a maior porcentagem de tumores malignos no Brasil, chegando a 30% (INCA, 2020a). Esse tipo de câncer é raramente metastático, o que favorece a retirada do tumor com margens bem menores que o melanoma e provendo um tratamento de total remissão.

Os locais do corpo mais expostos ao sol podem sofrer com esses tumores, principalmente o rosto e pescoço, e para um tumor de até 2 cm, uma margem de segurança de 4 mm deve ser considerada no momento da excisão (THOMAS; KING; PEAT, 2003). Essa quantidade de pele retirada ao redor dos olhos, nariz ou orelha pode ser significativa esteticamente para o paciente.

Outra questão a ser considerada é o manuseio da peça cirúrgica para análise do patologista. Muitas vezes essa análise não é feita durante a remoção e deve ser levada até um laboratório, isso pode comprometer o resultado da peça pela má manipulação, transporte e a uma avaliação incompleta da margem cirúrgica devido ao número reduzido de cortes da peça (KOPKE et al., 2005).

A Eletroquimioterapia pode ser realizada no momento após a retirada do tumor macroscópico, ainda na sala de cirurgia pelo próprio cirurgião, e cobrir toda área extensa de margem de segurança garantindo o tratamento celular, sem comprometer esteticamente ou funcionalmente o local, veja Figura 2.2. O tipo de eletrodo escolhido daria ao profissional a segurança do alcance do campo elétrico que ele deseja, em todas as dimensões, além de garantir imediatamente o bem estar do paciente sob seus cuidados com um tratamento indolor e altamente eficiente (MIKLAVVICI et al., 2014).

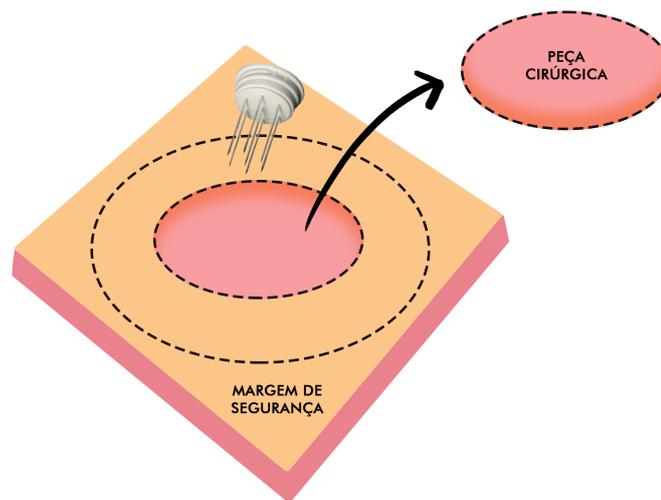


Figura 2.2 – Aplicação da EQT nas margens. Fonte - Elaborada pelo autor

2.3 ELETROQUIMIOTERAPIA

A eletroquimioterapia (EQT) utiliza como base o fenômeno da eletroporação (EP), em que um equipamento externo produz um campo elétrico com tensão suficiente para alterar a permeabilidade da membrana plasmática celular, permitindo a passagem de outras moléculas para dentro das células, por até minutos após sua aplicação.

Existem dois estágios da EP que podem ocorrer: reversível e irreversível. Na eletroporação irreversível (EIR), a membrana é destruída e a célula morre. Na eletroporação reversível (ER), os poros das células gradualmente se fecham após o cessamento do campo elétrico, restaurando a membrana (JIANG; DAVALOS; BISCHOF, 2014). Esse último processo possibilita,

durante o aumento dos poros, a entrada de moléculas maiores e carregadas ionicamente nas células e ao ser administrado junto à fármacos quimioterápicos permite o tratamento contra o tumor através do aumento da citotoxicidade celular, facilitando a absorção desses antineoplásicos (MIKLAVVICI et al., 2014). A vantagem da morte celular pela EQT é o mecanismo de seletividade celular (CAMPANA et al., 2019). Com a eletropermeabilização da célula e a aplicação do fármaco bleomicina, as células tumorais morrem por morte mitótica durante a divisão celular descontrolada enquanto as células saudáveis remanescentes continuam o processo de restauração (MIR; TOUNEKTI; ORLOWSKI, 1996).

A bleomicina e a cisplatina são os quimioterápicos mais utilizados devido a significativa potencialização na eficácia da EQT, resultando em uma diminuição significativa ou completa remoção tumoral e com efeitos colaterais reduzidos (MARTY et al., 2006). Os fármacos podem ser administrados de forma intravenosa ou local, no caso da bleomicina, ou apenas no local do tumor, no caso da cisplatina. Os tipos de eletrodos escolhidos para a aplicação podem ser de diversas geometrias desde que cumpram o papel de fornecer o campo elétrico correto para o tratamento do tumor (GEHL et al., 2018)

Um projeto europeu (ESOPÉ, Padrão Europeu de Procedimentos Operacionais em Eletroquimioterapia) foi criado em 2006 (MIR; GEHL et al., 2006) com o objetivo de assegurar o tratamento de maneira eficaz através de protocolos e diretrizes e também de disseminar a prática. Assim, a escolha do fármaco que será administrado e do eletrodo, os valores dos parâmetros para os equipamentos e outras configurações para a aplicação da terapia são previstos por essa norma no tratamento de EQT em tumores cutâneos primários e secundários.

2.3.1 Simulação Computacional

Antes de efetivamente realizar a EQT, é possível simular através de técnicas computacionais o comportamento de tecidos biológicos e a distribuição do campo elétrico através deles. Conhecendo os parâmetros necessários de cada tecido, torna-se exequível encontrar a condutividade (σ) em função do campo elétrico (E) pela equação matemática 2.1 proposta em (SEL et al., 2005) e posteriormente calcular a disposição desse campo elétrico nos tecidos através do método de elementos finitos atribuído ao princípio de conservação das cargas 2.2.

$$\sigma_E = \sigma_0 + \frac{\sigma_{max} - \sigma_0}{1 + D \cdot e^{-\left(\frac{E-A}{B}\right)}} \quad (2.1)$$

$$A = \frac{E_{eir} + E_{er}}{2} \quad B = \frac{E_{eir} - E_{er}}{C} \quad (2.2)$$

onde $C = 8$ e $D = 10$, conforme modelo proposto. Os parâmetros que caracterizam os tecidos são a condutividade inicial (σ_0) e condutividade máxima (σ_{max}) [S/m] e os limiares de campo elétrico para ER (E_{er}) e EIR (E_{eir}) [V/m] de cada um. V representa a tensão elétrica aplicada [V] e utiliza as condições de contorno de Dirichlet e de Neumann para a superfície dos eletrodos e limites externos (COROVIC et al., 2013).

Na Figura 2.3, a simulação computacional mostra que é possível replicar o tumor e analisar o comportamento do campo elétrico nos tecidos, verificando a área em que as células aumentarão sua porosidade e ocorrerá a EQT ($E_{rev} < E < E_{irrev}$).

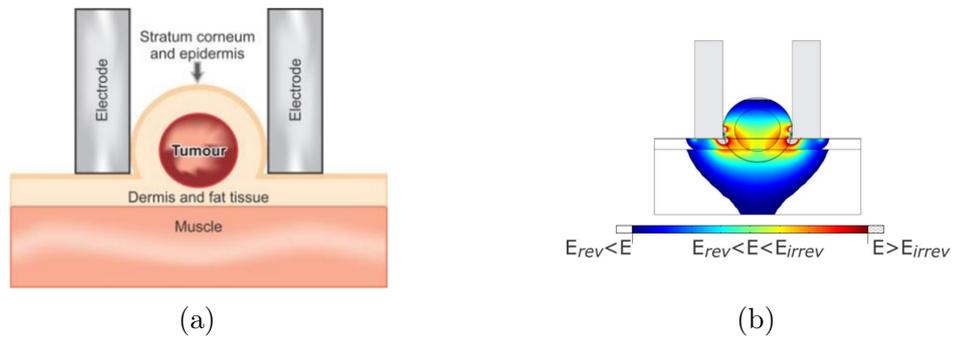


Figura 2.3 – (a) Modelagem geométrica de tumor, tecido e eletrodos de placa; (b) Simulação da distribuição do campo elétrico nos tecidos. Fonte - (SUZUKI; ANSELMO et al., 2015)

CAPÍTULO 3

MÉTODOS E MATERIAIS

O caso a seguir foi realizado pelo Med. Vet. Kleber Ribeiro, disponibilizado à Prof. Daniela Ota Hisayasu Suzuki (UFSC) para estudo de caso e será utilizado como base para o processo de discussão proposta nesta dissertação. O equipamento utilizado para realização do tratamento pode ser observado na Figura 3.3.

3.1 INTRODUÇÃO

3.1.1 Caso 1

Um cachorro da raça Teckel de 12 anos foi diagnosticado com um Tumor Venéreo Transmissível (TVT) com cerca de 3 cm de diâmetro na região perianal, conforme mostrado na Figura 3.1. De forma intravenosa, foi administrado com o quimioterápido do tratamento a bleomicina (15000 IU/m^2) 10 minutos do início da EQT (MIR; GEHL et al., 2006). Um campo elétrico de 1300 V/cm, 100 μs , 1 Hz e 8 pulsos foi gerado através de um eletrodo de agulha pelo equipamento VetCp 125. O tumor foi tratado em apenas uma sessão e apresentou remissão total após 40 dias do tratamento. Foi também administrado medicamento Tramadol 2 mg/kg a cada 8 horas como analgésico pós EQT.

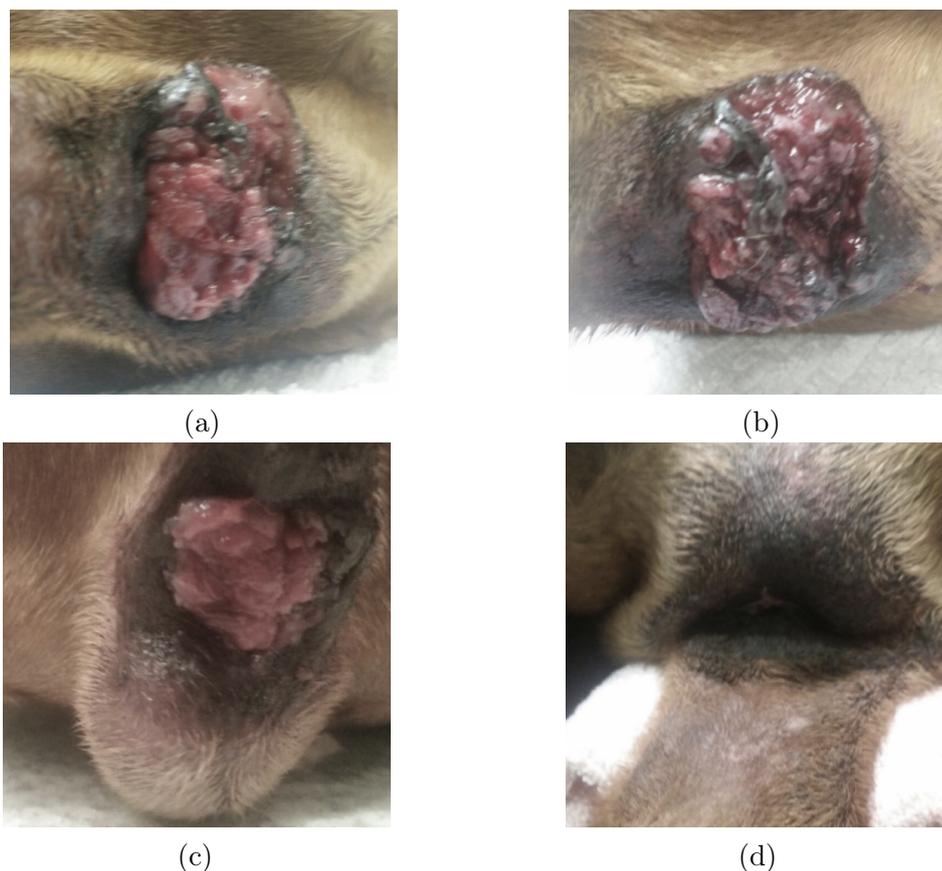


Figura 3.1 – EQT aplicado à tumor canino; 8 pulsos de 1300 V/cm, 100 us e 1 Hz. (a) Antes do tratamento; (b) Logo após o tratamento; (c) 7 dias após tratamento; (d) 40 dias após tratamento. Fonte - Imagens disponibilizadas pelo Med. Vet. Kleber Ribeiro.

3.1.2 Caso 2

Uma fêmea de 13 anos, raça Cocker, pesando 10 kg, apresentou um tumor melanoma de 3 cm de diâmetro na parte posterior da língua, conforme Figura 3.2 (a). Semelhante ao Caso 1, uma sessão de EQT foi aplicada seguindo as referências previstas na norma (MIR; GEHL et al., 2006). Podemos observar na Figura 3.2 (b) a significativa remissão do tumor inicial após o tratamento.

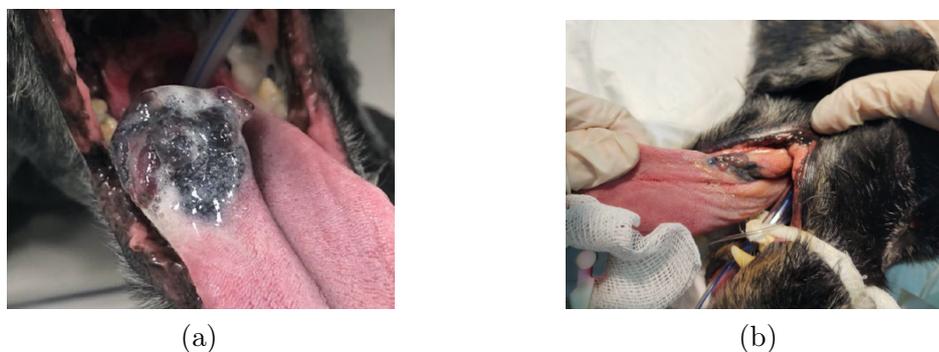


Figura 3.2 – EQT aplicado à tumor canino; 8 pulsos de 1000 V/cm, 100 us e 1 Hz. (a) Antes do tratamento; (b) 30 dias após o tratamento. Fonte - Imagens disponibilizadas pelo Dr. Marcelo M. M. Rangel.



Figura 3.3 – Equipamento de eletroporação E-Pore

3.2 METODOLOGIA

3.2.1 Modelagem Matemática e Simulações Numéricas

O software COMSOL Multiphysics foi utilizado para a modelagem do tumor, tecidos, eletrodos e distribuição de campo elétrico, sendo uso padrão do IEB-UFSC nos estudos *in silico* de EP.

A geometria do tumor no Caso 1 foi aproximada com diâmetros de 2,5 cm e 1,5 cm e no Caso 2 com 3 cm. Para a geometria dos tecidos, em cães, as espessuras são de 0,06 mm para epiderme, 1 mm para derme, 5 mm para músculo (SUZUKI; ANSELMO et al., 2015). Como não temos referência de modelagem para melanoma na língua canina, o valor de 2,5 mm para altura da mucosa oral foi considerado como descrito na literatura (SUZUKI; BERKENBROCK et al., 2018). As agulhas do eletrodo estão dispostas em duas fileiras de três, 4 mm equidistantes, com altura de 3 cm e diâmetro de 0,7 mm. Por ser tumores consideravelmente grandes em ambos os casos, várias aplicações de campo foram necessárias para cobrir todo o volume e garantir a margem de segurança. A Figura 3.4 representa os modelos geométricos simulados.

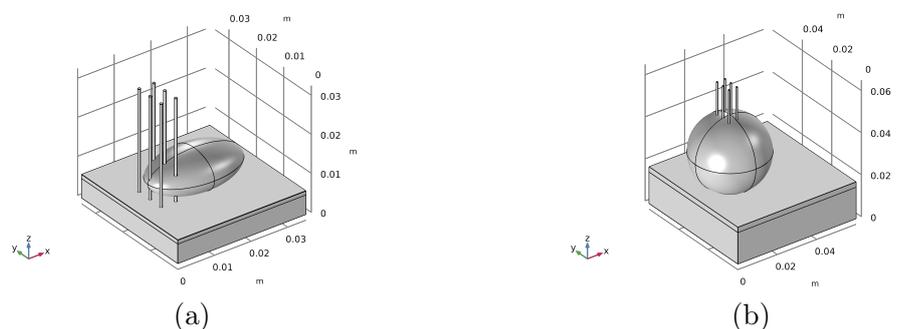


Figura 3.4 – Modelagem geométrica (a) Caso 1 e (b) Caso 2. Fonte - Elaborada pelo autor.

As características elétricas da simulação são resolvidas no módulo de corrente estacionária do COMSOL. A Tabela 3.1 descreve os valores de condutividade e limiares de campo elétrico dos tecidos individualmente, que são parâmetros utilizados nas variáveis da Equação 2.1 anteriormente citada.

Tabela 3.1 – Parâmetros de condutividade e campo elétrico dependendo do tecido.

	σ_0 (S/m)	σ_{max} (S/m)	E_{er} (kV/m)	E_{eir} (kV/m)
Epidermis and SC	0.008	0.800	40	120
Dermis	0.250	1.000	30	120
Muscle	0.135	0.340	20	80
Tumor	0.300	0.750	40	80
Oral Mucosa	0.230	0.800	20	80

Fonte: (SUZUKI; ANSELMO et al., 2015); (SUZUKI; BERKENBROCK et al., 2018).

A Figura 3.5 mostra as duas situações que serão abordadas neste estudo *in silico* que são a distribuição do campo elétrico (a) no caso real, com o tumor no local, e (b) com o tumor removido anteriormente de forma cirúrgica e posteriormente o tratamento de EQT.

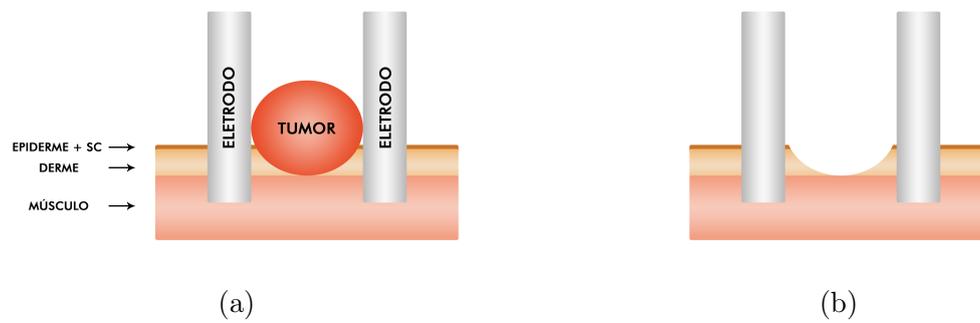


Figura 3.5 – Representação dos casos tratados com EQT; (a) Tumor com eletrodo tipo agulha e (b) EQT como auxiliar pós debulking. Fonte - Elaborada pelo autor.

O protocolo ESOPÉ consiste em 8 pulsos de tensão. Entretanto, na simulação computacional considera-se o campo elétrico em regime permanente, sem variação em função do tempo e frequência, devido à configuração do módulo do COMSOL.

O modelo foi simulado em um computador pessoal (Intel Core i7-5500U, 2.40GHz CPU, 8GB RAM) com sistema operacional Windows 10 Pro (x64, Microsoft, Inc.).

CAPÍTULO 4

RESULTADOS

Neste capítulo são apresentados os resultados da modelagem numérica e experimento *in silico*.

4.1 ESTUDO *IN SILICO*

Conforme indicado nas Figuras 3.4 e 3.5 na seção anterior, serão dois casos abordados para experimentação *in silico* em situações de remoção e não remoção do tumor.

4.1.1 Simulação sem remoção cirúrgica

Para os tecidos distintos (ver Tabela 3.1), a Figura 4.1 abaixo mostra a condutividade e o campo elétrico (E) dependente de cada um. Podemos observar que a condutividade das células dos tecidos aumenta até que atinge a saturação, em $E > E_{irrev}$.

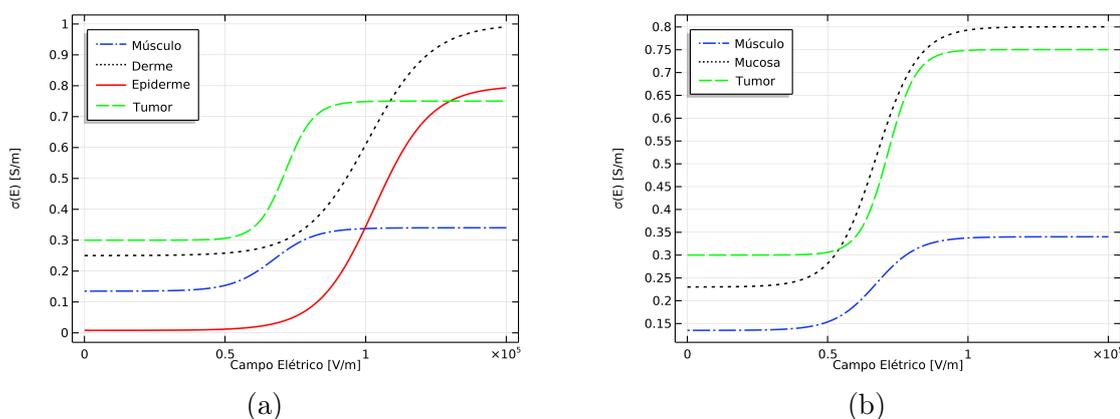


Figura 4.1 – Condutividade em função do campo elétrico $\sigma(E)$ dependente de cada tecido no (a) Caso 1 e (b) Caso 2. Fonte – Elaborada pelo autor.

A Figura 4.2 mostra em cinza claro as regiões em que não tiveram efeito, $E < E_{re}$, em cinza as regiões que sofreram aumento de condutividade celular e a realização da EQT, $E_{re} < E < E_{irrev}$, e em cinza escuro as regiões que sofreram eletroporação irreversível,

$E > E_{irrev}$. Os tumores estudados apresentam uma geometria grande e, por isso, foram adotados posicionamentos dos eletrodos ao longo do eixo x conforme distância das agulhas e também considerado o tumor simétrico. As agulhas estão inseridas a 2 cm de profundidade e cinco posições do eletrodo são simuladas para representar a distribuição do campo elétrico pelo que seria a extensão desejada no Caso 1 e três posições no Caso 2 apenas para fins ilustrativos. Veja 4.3.

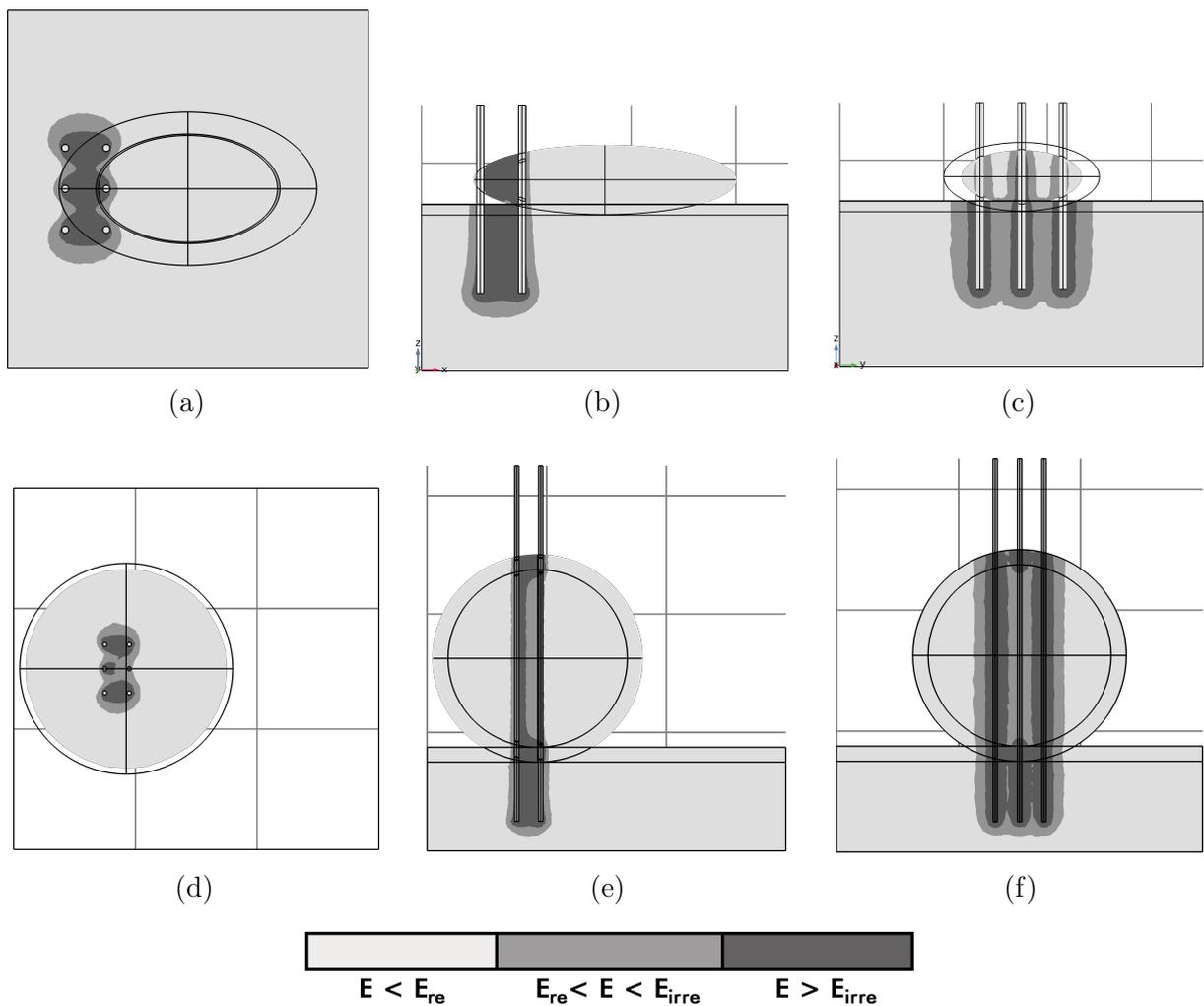


Figura 4.2 – Distribuição do campo elétrico na simulação computacional do Caso 1 no (a) plano YX; (b) plano ZX; (c) plano ZY; e no Caso 2 no (d) plano YX; (e) plano ZX; (f) plano ZY
Fonte - Elaborada pelo autor.

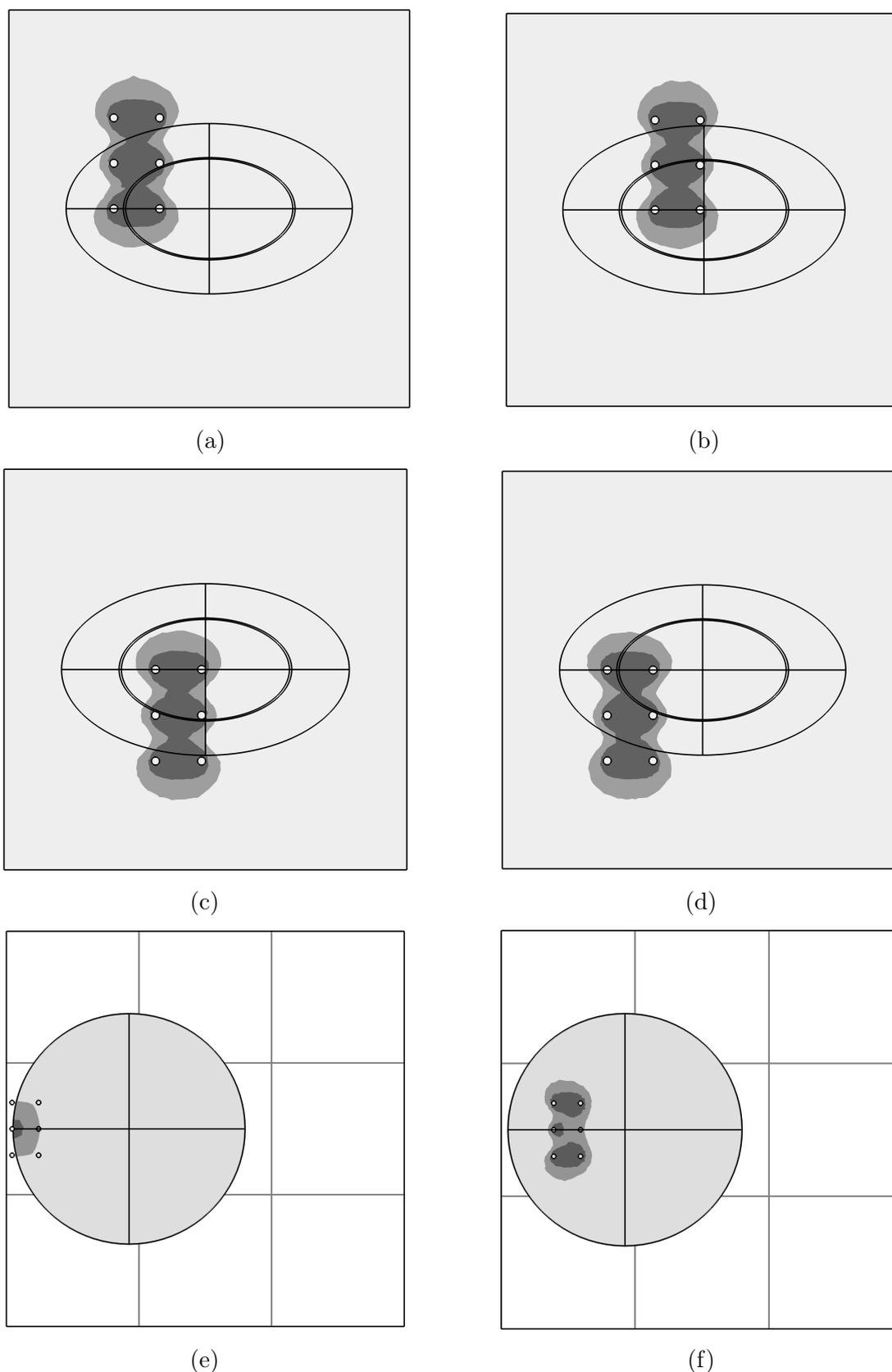


Figura 4.3 – Distribuição do campo elétrico na simulação computacional do Caso 1 com o eletrodo na (a) posição 2; (b) posição 3; (c) posição 4; (d) posição 5; e no Caso 2 na (e) posição 2; (f) posição 3. Fonte - Elaborada pelo autor

A intensidade do campo altera conforme condutividade do tecido. Podemos observar na Figura 4.4 em 3D, a distribuição do campo apenas no músculo e apenas no tumor para melhor entendimento.

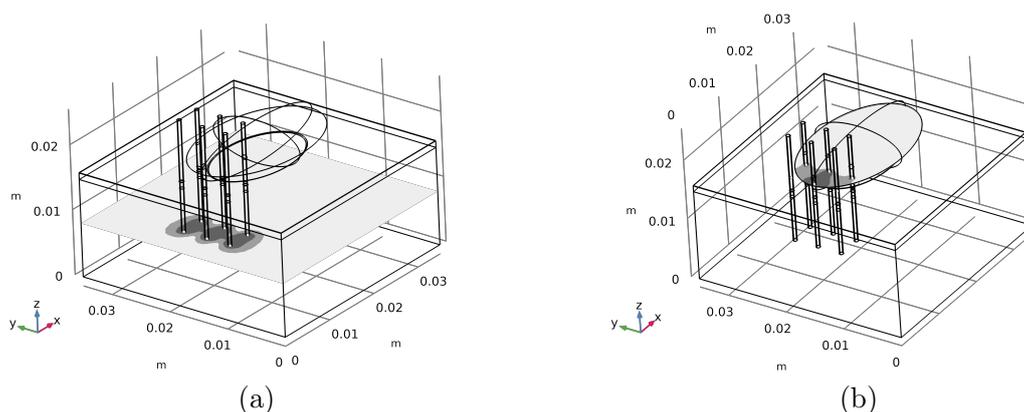


Figura 4.4 – Distribuição do campo elétrico no (a) músculo e no (b) tumor. Fonte - Elaborada pelo autor.

4.1.2 Simulação com remoção cirúrgica

Nesta sub-seção estão os resultados de simulação com o tumor removido cirurgicamente, apenas a margem visível da massa tumoral, e a utilização da EQT para ampliação da margem de segurança.

É possível observar pelas Figuras 4.5 e 4.6 que o campo elétrico se distribui conforme penetração alcançada das agulhas do eletrodo. A escolha do tipo de eletrodo é essencial para garantir uma área de cobertura conforme o desejado e ter agulhas ajustáveis para o tipo de tumor podem garantir uma profundidade validada pela literatura conforme tipo de tumor.

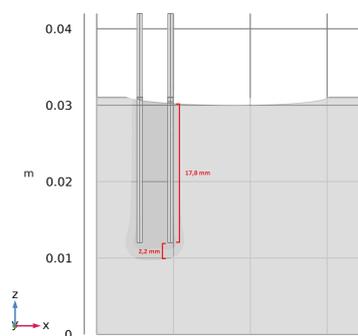


Figura 4.5 – Profundidade de alcance do campo elétrico. Fonte – Elaborada pelo autor.

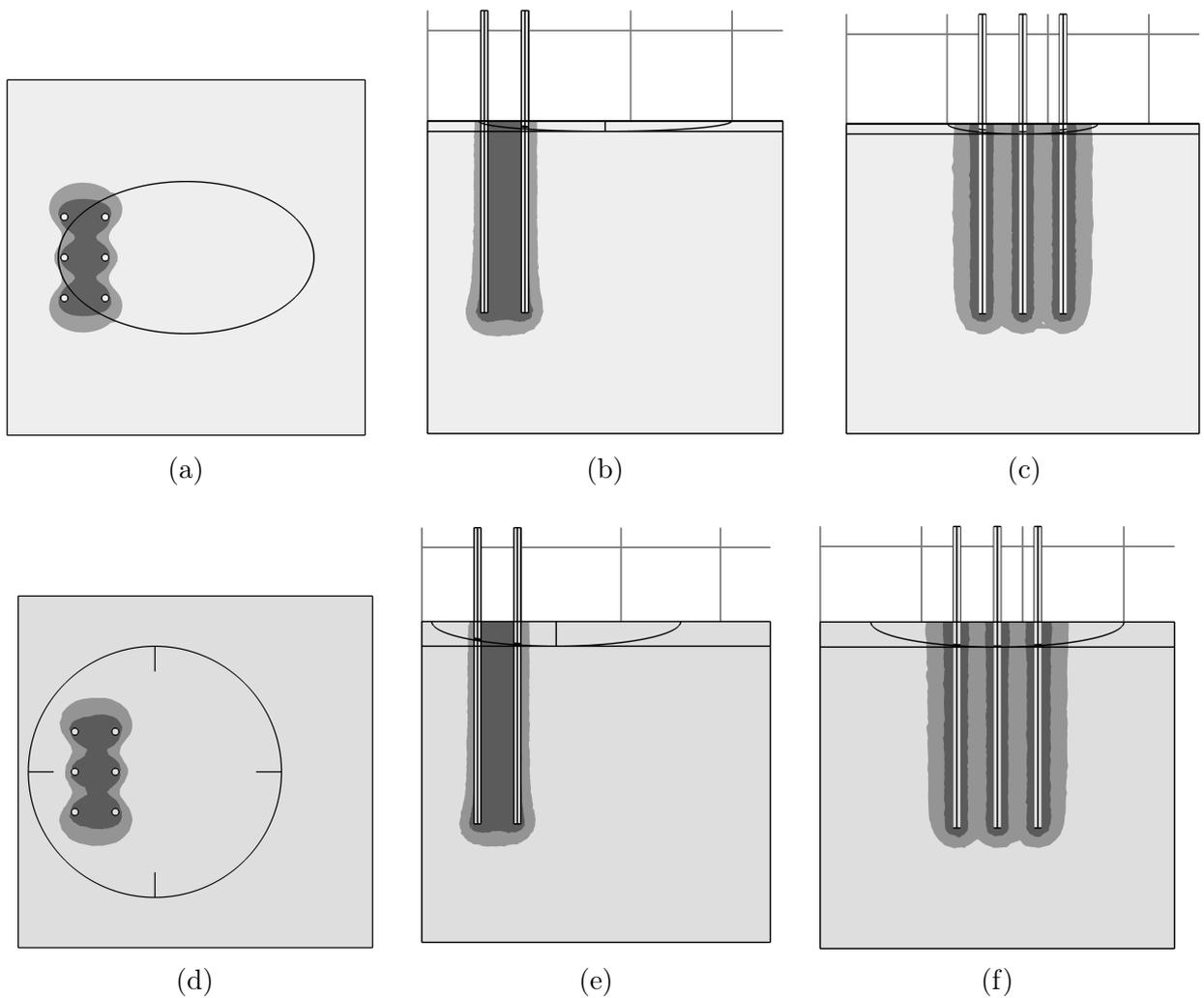


Figura 4.6 – Distribuição do campo elétrico na simulação computacional dos casos na aplicação da EQT após a remoção cirúrgica do tumor. Caso 1 no (a) plano YX; (b) plano ZX; (c) plano ZY; Caso 2 no (d) plano YX; (e) plano ZX; (f) plano ZY. Fonte - Elaborada pelo autor.

CAPÍTULO 5

DISCUSSÕES

Neste capítulo, serão discutidos os resultados obtidos no presente trabalho e também a proposta de utilização da EQT como procedimento auxiliar no tratamento de câncer de pele.

5.1 ESTUDO *IN SILICO*

O modelamento numérico é uma importante ferramenta para a utilização da EQT, pois possibilita virtualmente simular o comportamento das grandezas físicas essenciais no tratamento e, assim, estabelecer os parâmetros de forma a atender as exigências e necessidades do profissional que efetuará o procedimento. Através da simulação computacional foi possível replicar os casos caninos de câncer de pele abordados e verificar que o eletrodo tipo agulha permite que o campo elétrico acesse as profundidades sugeridas pela literatura médica para uma margem de segurança garantida. Diferentes tipos de arranjo das agulhas podem fornecer suporte para uma profundidade de 3 cm se necessário (GEHL et al., 2018).

No Caso 1, em razão da idade do animal e a partir do conhecimento sobre os avanços da EQT, o médico veterinário optou pelo referido tratamento ao invés da remoção do tumor através de puxamento retal. O puxamento retal é uma prática de incisão perianal que retira o ânus e o esfíncter anal externo e, após debulking, faz-se o puxamento retal e do cólon descendente garantindo uma margem de segurança de 2 cm (DORNELES et al., 2016). É um tratamento que necessita de internação, pontos no local e cuidado pós-cirúrgico.

Após a aplicação já foi possível verificar na Figura 3.1 (b) a necrose das células tumorais e após 40 dias, a remissão total do tumor, Figura 3.1 (d). A escolha da técnica pelo profissional foi a melhor para o quadro geral do paciente, sem cirurgia de remoção invasiva que pudesse colocar em risco a saúde do animal.

O Caso 2 mostra o animal com um melanoma de diâmetro consideravelmente grande na região da língua, onde fazer uma ressecção do tumor pode significar futuros problemas como dermatite local devido a hipersalivação, dificuldades na alimentação, necessidade de tubo

digestivo, entre outros (CULP et al., 2013). É possível observar na Figura 3.2 (b) que após 30 dias da aplicação da EQT temos uma redução considerável no tumor e a simulação garante o alcance do tratamento de modo a não comprometer a qualidade de vida do paciente.

Observando a situação de retirada do tumor, Figura 3.5 (b), as agulhas do eletrodo conseguem alcançar a profundidade de penetração da altura das mesmas, expandindo o campo elétrico, Figura 4.5. Se a viabilidade da exposição tumoral e dissecação perianal para após aplicação da EQT é algo a estudar, porém a simulação comprova o alcance do campo elétrico para cobrir a margem de segurança de 2 cm anteriormente citada.

Considerando um melanoma de 4 mm, uma margem de segurança sugerida é a incisão de 2 a 3 cm da região adjacente ao tumor macroscópico (SLADDEN et al., 2009). É importante ressaltar que cada tipo de tumor é único em estrutura e deve ser avaliado pelo profissional, para o caso de remoção ou não do tumor. Porém, a simulação confirma que dependendo do ajuste da inserção do eletrodo, a margem de segurança pode ser alcançada pelo campo elétrico e consequentemente pela eletroquimioterapia, independente do tipo de caso.

CAPÍTULO 6

TRABALHOS FUTUROS

6.1 MODELAMENTOS NUMÉRICOS E SIMULAÇÕES

Como trabalho futuro, planeja-se modelar numericamente mais casos reais de câncer de pele em que a eletroquimioterapia seja um tratamento plausível para alcançar cada vez mais um número maior de interessados na área, que também se preocupam com o desenvolvimento de tratamentos alternativos para retirada de tumores. Também é importante manter-se a par da evolução computacional para realizar simulações mais próximas possíveis do resultado real, estudando também a realização da simulação com o campo elétrico variando no tempo e não em regime permanente.

CAPÍTULO 7

CONCLUSÃO

Este trabalho traz como foco a análise da distribuição do campo elétrico nos tecidos através da aplicação de pulsos elétricos via eletrodos de agulha, em caso de remoção e não remoção de tumor cancerígeno. Foi demonstrado através de simulação que o campo elétrico consegue atingir a profundidade desejada conforme a altura de penetração das agulhas, o que tornaria eficaz o tratamento da eletroquimioterapia, independente do tipo de caso.

REFERÊNCIAS

- AIGNER, Karl Reinhard; STEPHENS, Frederick O. **Basics of Oncology**. [S.l.]: Springer, 2009. P. 83–118. Citado 1 vez na página 16.
- ARNOLD, Melina et al. Global burden of cutaneous melanoma in 2020 and projections to 2040. **JAMA dermatology**, American Medical Association, v. 158, n. 5, p. 495–503, 2022. Citado 1 vez na página 16.
- CAMPANA, Luca G et al. Electrochemotherapy of superficial tumors—Current status:: Basic principles, operating procedures, shared indications, and emerging applications. In: ELSEVIER, 2. SEMINARS in oncology. [S.l.: s.n.], 2019. v. 46, p. 173–191. Citado 1 vez na página 19.
- COROVIC, Selma et al. Modeling of electric field distribution in tissues during electroporation. **Biomedical engineering online**, Springer, v. 12, n. 1, p. 1–27, 2013. Citado 1 vez na página 19.
- CULP, William TN et al. Results of surgical excision and evaluation of factors associated with survival time in dogs with lingual neoplasia: 97 cases (1995–2008). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Am Vet Med Assoc, v. 242, n. 10, p. 1392–1397, 2013. Citado 1 vez na página 31.
- DORNELES, Martina et al. PUXAMENTO RETAL PARA EXÉRESE DE NEOPLASMA DE ÂNUS E RETO EM UM CANINO. **Anais do Salão Internacional de Ensino, Pesquisa e Extensão**, v. 8, n. 2, 2016. Citado 1 vez na página 30.
- GEHL, Julie et al. Updated standard operating procedures for electrochemotherapy of cutaneous tumours and skin metastases. **Acta Oncologica**, Taylor & Francis, v. 57, n. 7, p. 874–882, 2018. Citado 3 vezes nas páginas 14, 19, 30.
- INCA. **Câncer de pele não melanoma**. [S.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pele-nao-melanoma>>. Acesso em: 23 ago. 2022. Citado 1 vez na página 17.
- _____. **Como surge o câncer?** [S.l.: s.n.], 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 23 ago. 2022. Citado 1 vez nas páginas 16, 17.
- _____. **Estatísticas de câncer**. [S.l.: s.n.], 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>>. Acesso em: 25 jul. 2022. Citado 3 vezes nas páginas 14, 17.
- _____. **Estimativa 2020 - Introdução**. [S.l.: s.n.], 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/introdu%C3%A7%C3%A3o>>. Acesso em: 23 ago. 2022. Citado 1 vez na página 16.
- JIANG, Chunlan; DAVALOS, Rafael V; BISCHOF, John C. A review of basic to clinical studies of irreversible electroporation therapy. **IEEE Transactions on biomedical Engineering**, IEEE, v. 62, n. 1, p. 4–20, 2014. Citado 1 vez na página 18.
- KOPKE, Luis Fernando Figueiredo et al. Margem de segurança: um conceito antigo e relativo. **Anais brasileiros de dermatologia**, SciELO Brasil, v. 80, p. 279–286, 2005. Citado 3 vezes nas páginas 14, 17, 18.
- MARTY, Michel et al. Electrochemotherapy—An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating

Procedures of Electrochemotherapy) study. **European Journal of Cancer Supplements**, Elsevier, v. 4, n. 11, p. 3–13, 2006. Citado 1 vez na página 19.

MIKLAVVICIVC, Damijan et al. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. **Biomedical engineering online**, Springer, v. 13, n. 1, p. 1–20, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 18, 19.

MIR, Lluís M; GEHL, Julie et al. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. **European Journal of Cancer Supplements**, Elsevier, v. 4, n. 11, p. 14–25, 2006. Citado 5 vezes nas páginas 14, 15, 19, 21, 22.

MIR, LM; TOUNEKTI, O; ORLOWSKI, S. Bleomycin: revival of an old drug. **General Pharmacology: The Vascular System**, Elsevier, v. 27, n. 5, p. 745–748, 1996. Citado 1 vez na página 19.

OPAS/OMS. **Folha informativa – Câncer**. [S.l.: s.n.], 2020. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em: 14 jul. 2022. Citado 2 vezes nas páginas 14, 16.

SEL, Davorka et al. Sequential finite element model of tissue electropermeabilization. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, IEEE, v. 52, n. 5, p. 816–827, 2005. Citado 1 vez na página 19.

SLADDEN, Michael J et al. Surgical excision margins for primary cutaneous melanoma. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, John Wiley & Sons, Ltd, n. 4, 2009. Citado 2 vezes nas páginas 17, 31.

SOBER, Arthur J et al. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. **Journal of the American Academy of Dermatology**, Elsevier, v. 45, n. 4, p. 579–586, 2001. Citado 1 vez na página 17.

SUZUKI, Daniela OH; ANSELMO, Janio et al. Numerical model of dog mast cell tumor treated by electrochemotherapy. **Artificial Organs**, Wiley Online Library, v. 39, n. 2, p. 192–197, 2015. Citado 1 vez nas páginas 20, 23, 24.

SUZUKI, Daniela OH; BERKENBROCK, José A et al. Oral mucosa model for electrochemotherapy treatment of dog mouth cancer: ex vivo, in silico, and in vivo experiments. **Artificial Organs**, Wiley Online Library, v. 42, n. 3, p. 297–304, 2018. Citado 1 vez nas páginas 23, 24.

THOMAS, Damon J; KING, Alan R; PEAT, Bruce G. Excision margins for nonmelanotic skin cancer. **Plastic and reconstructive surgery**, LWW, v. 112, n. 1, p. 57–63, 2003. Citado 2 vezes nas páginas 17, 18.