

MODELAGEM MATEMÁTICA DO TRATAMENTO ELETROQUÍMICO DE TUMORES

K.V. BRANDÃO¹, R.B.B. RIBEIRO¹, C.C. SEKI¹, A.P. SILVA², e A. ARGONDIZO²

¹ discente - Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Engenharia Química

² docente - Universidade Federal de São Paulo, Departamento de Engenharia Química

E-mail para contato: alessandra.aps@gmail.com

RESUMO – O tratamento eletroquímico de tumores é um método alternativo de tratamento ao câncer na qual uma corrente elétrica contínua é aplicada diretamente a eletrodos localizados dentro ou ao redor do tecido tumoral. Durante as reações eletroquímicas, a formação de oxigênio e cloro no anodo e de íons hidroxila no catodo promovem o avanço de frentes de pH, que estão diretamente relacionadas à necrose do tumor. Este trabalho apresenta uma modelagem matemática existente na literatura, cuja ênfase é no estudo da concentração das espécies iônicas formadas durante a aplicação de corrente elétrica e, conseqüentemente, à formação das frentes de pH e sua relação com a extensão das lesões provocadas no tumor. Propõe, ainda, alterações a serem feitas visando maior adequação dessa modelagem aos dados experimentais existentes.

1. INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que podem afetar qualquer parte do corpo e que tem por característica comum o crescimento desordenado das células (INCA, 2016 e WHO, 2016). A rápida divisão dessas células provoca acúmulo de tecido, o que pode levar à invasão de outros tecidos e/ou órgãos do organismo (metástases). Segundo dados do INCA, Instituto Nacional do Câncer, estimam-se 596.070 novos casos da doença no Brasil em 2016, destacando-se 175.760 novos casos de câncer de pele, 61.200 de câncer de próstata e 57.690 de câncer de mama.

Existem vários tipos de tratamento, sendo que a escolha do método utilizado dependerá do tipo de câncer e do estágio no qual a doença se encontra. Dentre as opções de tratamento disponíveis, as mais utilizadas são cirurgia, quimioterapia e radioterapia. No entanto, esses procedimentos geram muitos efeitos colaterais como náuseas, fadiga e perda de cabelo. Este fato tem impulsionado buscas por novas soluções, que sejam eficazes e menos invasivas (National Cancer Institute, 2016).

Na busca por novas terapias alternativas, o tratamento eletroquímico de tumores (EChT) tem se mostrado bastante promissor. O método consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade diretamente no tumor, por meio de dois ou mais eletrodos, induzindo o tecido à necrose. Dentre as vantagens, o EChT apresenta grande efetividade, mínima invasão e efeito local (Ciria *et al.*, 2013).

Muitos estudos têm sido conduzidos com o objetivo de avaliar o efeito antitumoral da técnica e vários mecanismos de destruição foram sugeridos. A grande variedade de mecanismos mostra que os pesquisadores ainda não entraram em consenso sobre como o EChT induz a destruição do tecido, embora a maioria acredite que a necrose é causada pelas mudanças de pH e pela ação das substâncias tóxicas resultantes das reações eletroquímicas ao redor dos eletrodos, basicamente íons hidrogênio e cloreto (Ciria *et al.*, 2013). Nesse contexto, a modelagem matemática surge como uma importante ferramenta para a definição e otimização das condições de operação nos tratamentos eletroquímicos, permitindo a obtenção dos perfis de distribuição de corrente elétrica no tumor e no tecido saudável ao seu redor, os perfis de concentração das espécies iônicas e as melhores configurações para o arranjo dos eletrodos (Ciria *et al.*, 2013; Nilsson, 2000).

Segundo Ciria *et al.* (2013), o uso de modelos *in silico* (modelagem de um fenômeno natural através da simulação computacional) voltados para o entendimento dos tratamentos eletroquímicos tem sido pouco explorado até o momento. Estas questões levaram ao desenvolvimento do presente trabalho, no qual foi apresentada modelagem matemática já estabelecida e alterações na formulação do modelo foram propostas para posterior estudo *in silico* do EChT, em que se procurará avaliar o efeito da difusividade iônica (dependente da porosidade do tumor) sobre o perfil de pH em função do tempo.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A análise da literatura acerca da EChT revela que um grande número de ensaios clínicos vem sendo conduzidos na China, contudo, os resultados advindos destes ensaios tem tido pouca divulgação na literatura científica. Durante a Primeira Conferência da *International Association for Biologically Closed Electric Circuits in Medicine and Biology* (IABC), realizada em 1993, em Estocolmo, Suécia, foram apresentados resultados de mais de 2000 casos de variados tipos de tumores, tratados entre 1987 e 1992 na China (Xin, 1994 apud Nilsson, 2000). A literatura disponível na área oriunda de centros de pesquisa localizados no ocidente apresenta resultados de estudos clínicos conduzidos em animais mas, em sua grande maioria, relata estudos *in vitro* e *in silico*, com diferentes abordagens e graus de complexidade.

Li *et al.* (1997), utilizando fígados de cachorro, provaram a existência de um grupo de alterações bioquímicas ao redor do anodo e do catodo em tumores tratados eletroquimicamente. Schroeppel *et al.* (2009, apud Ciria *et al.*, 2013) avaliaram o impacto do EChT em fibrossarcomas induzidos em ratos. Foram aplicadas correntes de 20 mA e 10 mA por 66 minutos e 16,6 minutos, respectivamente. Eletrodos foram inseridos pela base do tumor em um plano único, 4 mm afastados, alternando entre anodo e catodo. Todos os tumores desapareceram dentro de 8 dias. O grupo concluiu que ablação por corrente direta fornece um eficaz método de destruição tumoral.

Segundo Ciria *et al.* (2013), os estudos conduzidos em animais sugerem que o EChT possui efeito local, sendo clinicamente seguro e efetivo. Além disso, estes estudos confirmam que a polaridade, a distribuição e distância entre os eletrodos, bem como as reações que ocorrem ao redor de cada eletrodo são parâmetros importantes, que têm influência na efetividade do tratamento.

Em estudos *in vitro*, os eletrodos são imersos em meios de cultura e separados na distância desejada. Este tipo de pesquisa permite descrever os efeitos de variáveis experimentais e é apropriado para deduzir mecanismos de ação. Geralmente, este tipo de estudo gera resultados mais compreensíveis, com menos variáveis e respostas amplificadas (Ciria et al., 2013). Kurokawa *et al.* (1997) detectaram regressão em células leucêmicas de humanos utilizando tratamento com corrente direta durante períodos entre 0-90 minutos e diferentes intensidades do EChT (0,03, 0,2, 0,5, 2, 4 e 5 mA). Os autores detectaram morte celular por apoptose (morte celular programada) caracterizada por encolhimento da célula, bem como fragmentação do DNA.

Colombo *et al.* (2007) analisaram os perfis de pH no tempo e espaço aplicando diferentes correntes e dosagens de Coulomb a gel de colágeno tipo 1 e a gel de ágar. Foram utilizados eletrodos de platina, separados em 3 cm e 4 cm, para o gel de colágeno e de ágar, respectivamente. Os perfis de pH para os dois tipos de gel estavam fortemente correlacionados: valores extremos de pH nos eletrodos, separados por uma região intermediária.

Estudos *in silico* do EChT foram iniciados por Nilsson e colaboradores na Suécia em uma série de trabalhos (1999-2001). Eles descrevem o transporte iônico nas áreas próximas aos eletrodos (anodo e catodo) através de um modelo unidimensional, utilizando as equações de Nernst-Planck para o transporte de íons sob a hipótese de eletroneutralidade (Colombo *et al.*, 2007).

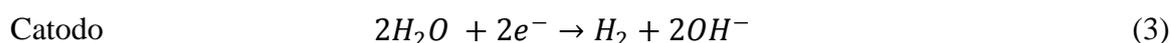
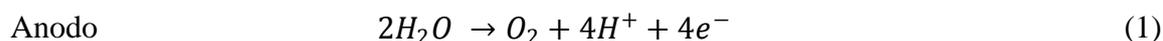
3. MODELAGEM MATEMÁTICA

Modelagem matemática é uma poderosa ferramenta no desenvolvimento da dosagem efetiva de EChT. Condições importantes do tratamento, como a densidade de corrente, a distância entre os eletrodos e o tempo de exposição podem ser estimados usando modelos matemáticos que tenham sido validados por experimentos *in vivo* e/ou *in vitro*. Segundo Ciria *et al.* (2013), o uso de modelos *in silico* ainda é muito pouco explorado.

Em uma primeira tentativa de descrição fenomenológica (Nilsson *et al.*, 1999), apenas o anodo foi considerado e foi assumido que o catodo estava a uma distância suficientemente grande para garantir que os produtos de suas reações eletroquímicas não afetassem o domínio estudado. O eletrodo possuía geometria esférica e era feito de material inerte. O tecido foi aproximado por uma solução de cloreto de sódio e as capacidades tamponantes do sangue e do tecido foram negligenciadas, o que certamente não representa a realidade de forma precisa. Além disso, a difusão do cloro e sua capacidade de se ligar quimicamente ao tecido foram desconsideradas. Outras hipóteses assumidas foram:

- apenas difusão e migração contribuem para o transporte iônico de espécies. O movimento convectivo é irrelevante;
- as bolhas de gás formadas ao redor do eletrodo estão em equilíbrio com o mesmo e não afetam a condutividade elétrica do eletrólito;
- a cinética do eletrodo, assim como os parâmetros cinéticos utilizados estão baseados em mecanismos de reações e experimentos propostos na literatura e;
- os efeitos da eletro-osmose não foram levados em consideração.

A maioria das pesquisas sugere que o mecanismo primário de destruição do tecido tumoral é a produção de espécies químicas tóxicas advindas das reações eletroquímicas durante a eletrólise, o que também implica na formação de gradientes de pH. Essas reações são bem documentadas na literatura e dependem da escolha do material do eletrodo e das condições de operação (Nilsson, 2000):



As equações fenomenológicas utilizadas no trabalho de Nilsson *et al.* (1999) são:

$$\frac{\partial c_i}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{N}_i + R_i \quad (4)$$

$$\mathbf{N}_i = -D_i \nabla c_i - \frac{z_i}{|z_i|} u_i c_i \nabla \phi \quad (5)$$

onde a Equação 4 é a Equação de Nernst-Planck sendo c_i , D_i , z_i e u_i , respectivamente, a concentração, coeficiente de difusão, número de carga (positivo para cátions e negativo para ânions) e mobilidade das espécies iônicas i ($i = Na^+$, Cl^- , H^+ e OH^-). R_i representa a produção das espécies i através das reações químicas no eletrólito e ϕ é o potencial elétrico. A produção de Na^+ e Cl^- é igual a zero, enquanto H^+ e OH^- são produzidos e consumidos na reação de autoionização da água de acordo com as Equações (6) e (7):

$$R_{H^+} = R_{OH^-} = k_{w,b} C_{H_2O} - k_{w,f} C_{H^+} C_{OH^-} \quad (6)$$

$$R_{Na^+} = R_{Cl^-} = 0 \quad (7)$$

Com a combinação das Equações 4 a 7, obtém-se a concentração das espécies H^+ , Cl^- , OH^- . A concentração de Na^+ é obtida pela hipótese de eletroneutralidade, Equação 8:

$$\sum_{i=1}^4 z_i c_i = 0 \quad (8)$$

A mobilidade iônica e o coeficiente de difusão estão relacionados pela equação de Nernst-Einstein, Equação 9 (onde F é a constante de Faraday, T é a temperatura e R é a Constante Universal dos Gases).

$$D_i = \frac{RT}{|z_i|F} u_i \quad (9)$$

Finalmente, combinando a Lei de Faraday (Equação 10), onde \mathbf{j} é a densidade de corrente, e o princípio da conservação das cargas elétricas (Equação 11), obtém-se a equação para a solução do campo elétrico (Equação 12):

$$\mathbf{j} = F \sum_{i=1}^4 z_i \mathbf{N}_i \quad (10)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{j} = 0 \quad (11)$$

$$\left(\sum_{i=1}^4 z_i D_i \nabla^2 c_i\right) + \nabla \left(\sum_{i=1}^4 |z_i| u_i c_i \nabla \phi\right) = 0 \quad (12)$$

O conjunto de equações apresentado (Equações 4 a 12) está sujeito a condições iniciais e de contorno. Para esse modelo, Nilsson *et al.* (1999) consideraram que os transportes de massa e carga na superfície do anodo acontecem à mesma taxa para H^+ e Cl^- e é igual a zero para as espécies inertes (Na^+ e OH^-). Isso resulta na Equação (13):

$$-D_i (\nabla c_i \cdot \mathbf{n}) - \frac{z_i}{|z_i|} u_i c_i (\nabla \phi \cdot \mathbf{n}) = \frac{v_{ij} j_j}{n_j F} \quad (13)$$

onde \mathbf{n} é o vetor unitário normal orientado para fora do eletrodo, n_j o número de elétrons transferidos nas reações eletroquímicas, v_{ij} são os coeficientes estequiométricos das espécies i nas reações j . O termo j_j representa as densidades de corrente parciais geradas pelas reações apresentadas nas Equações 1 e 2. As densidades de corrente produzidas pelas reações de surgimento do oxigênio (j_{O_2}) e do cloro (j_{Cl_2}) são obtidas pela Equação de Butler-Volmer e são dadas, respectivamente, pelas Equações 14 e 15:

$$j_{O_2} = j_{0,O_2} \left\{ \exp \left\{ \frac{F\eta_{O_2}}{2RT} \right\} - (P_{O_2})^{1/4} c_{H^+} \exp \left\{ -\frac{F\eta_{O_2}}{2RT} \right\} \right\} \quad (14)$$

$$j_{Cl_2} = j_{0,Cl_2} \left\{ c_{Cl} \exp \left\{ -\frac{F\eta_{Cl_2}}{2RT} \right\} - (c_{Cl_2})^{1/4} \exp \left\{ \frac{F\eta_{Cl_2}}{2RT} \right\} \right\} \quad (15)$$

onde $c = c_i/c_i^{ref}$ e $P = p_i/p_i^{ref}$, com p = pressão parcial e ref = estado de referência; η_{O_2} = sobrepotencial para a reação de surgimento do oxigênio e η_{Cl_2} = sobrepotencial para a reação de surgimento do cloro. Ainda, a densidade de corrente total é a soma das densidades de corrente parciais (Equação 16):

$$j = j_{O_2} + j_{Cl_2} \quad (16)$$

Por fim, na fronteira externa do sistema, é assumido que os campos de concentração são constantes, portanto:

$$\nabla c_i \cdot \mathbf{n} = 0 \quad (17)$$

A despeito do grande avanço que essa primeira modelagem significou, os resultados apresentados por Nilsson (2000) mostraram grande discrepância entre os perfis de pH obtidos experimentalmente e por simulação. Tal discrepância provavelmente advém das várias hipóteses altamente restritivas utilizadas no desenvolvimento do modelo: simplicidade excessiva na aproximação do comportamento dos íons no tecido pelo comportamento em uma solução salina; modelagem apenas do cátodo, ignorando a influência das reações na região anódica e utilização de variação unidimensional, mesmo se tratando de eletrodos situados nos contornos do tumor.

Entende-se que é necessária a revisão da formulação do modelo, com substituição de algumas dessas simplificações, antes de se avançar para estudos *in silico*. O primeiro aspecto a ser modificado seria a previsão da ocorrência de reação no ânodo (Equação 3), a qual, pela formação dos íons OH^- , afeta diretamente no perfil de pH obtido.

4. CONCLUSÕES

A provável causa da morte tumoral no EChT é a propagação das frentes de pH no tumor, extremamente básicas para a região catódica e ácidas para a região anódica. Portanto, é de enorme relevância a predição dos perfis de pH com o tempo em diferentes condições de corrente aplicada e tipos de tumor. Essa predição permitiria saber ao certo a extensão das lesões provocadas pelo EChT, resultando em maior precisão na determinação da corrente a ser aplicada durante o tratamento, causando menos lesões nos tecidos saudáveis adjacentes ao tumor, diminuindo os efeitos colaterais do tratamento e, ao mesmo tempo, garantindo que todo o volume do tumor seja atingido.

A modelagem apresentada representa um importante ponto de partida, estabelecendo as equações básicas e respectivas condições de contorno e iniciais, contudo, entende-se pela necessidade de sua revisão, substituindo-se hipóteses mais restritivas, antes de se avançar efetivamente para estudos *in silico*.

5. REFERÊNCIAS

- CIRIA, H.M.C.; GONZÁLEZ, M.M.; ZAMORA, L.O. Antitumor effects of electrochemical treatment. *Chinese Journal of Cancer Research*, v. 25, n. 2, p. 223 - 234, 2013.
- COLOMBO, L.; GONZÁLEZ, G.; MARSHALL, G. Ion transport in tumors under electrochemical treatment: In vivo, in vitro and in silico modeling. *Bioelectrochemistry*, v. 71, n. 2, p. 223-232, 2007.
- INCA: *Instituto Nacional de Câncer*. O que é câncer? Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322>. Acesso em: 28 abril 2016.
- KUROKAWA, M.; SAKAGAMI, H.; KOKUBU, F. Induction of apoptotic cell death by direct-current treatment in human leukemic cell lines. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, v. 123, n. 7, p. 370-376, 1997.
- LI, K.; XIN, Y.; GU, Y. Effects of direct current on dog liver: Possible mechanisms for tumor electrochemical treatment. *Bioelectromagnetics*, v. 18, n. 1, p. 2-7, 1997.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE, USA, 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 09 abril 2016.
- NILSSON, E. Modelling of Electrochemical Treatment of Tumours. *Tese* (Royal Institute of Technology), Estocolmo, 2000.
- NILSSON, E.; BERENDSON, J. FONTES, E. Electrochemical treatment of tumours: a simplified mathematical model. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, v. 460, n. 1-2, p. 88-99, 1999.
- NILSSON, E.; VON EULER, H.; BERENDSON, J. Electrochemical treatment of tumours. *Bioelectrochemistry*, v. 51, n. 1, p. 1-11, 2000.
- WHO: *World Health Organization*, USA, 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>>. Acesso em: 09 abril 2016.