

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ - UNIFEI  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
FÍSICA

Avanços no tratamento do Glioblastoma  
Multiforme via *Tumor Treating Fields*:  
desenvolvimento de um banco de dados  
otimizado de simulações usando o SimNIBS.

Ranulfo da Silva Dias

Itajubá, 08 de fevereiro de 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ - UNIFEI  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
FÍSICA

Ranulfo da Silva Dias

Avanços no tratamento do Glioblastoma  
Multiforme via *Tumor Treating Fields*:  
desenvolvimento de um banco de dados  
otimizado de simulações usando o SimNIBS.

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Física como parte dos requisitos para obtenção do Título de  
Mestre em Física.

Área de Concentração: Física Aplicada e Interdisci-  
plinar

Orientador: Prof. Dr. Alan Bendasoli Pavan  
Coorientador: Prof. Dr. Renata Ferranti Leoni

08 de fevereiro de 2024  
Itajubá

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ITAJUBÁ - UNIFEI  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
FÍSICA

Avanços no tratamento do Glioblastoma  
Multiforme via *Tumor Treating Fields*:  
desenvolvimento de um banco de dados  
otimizado de simulações usando o SimNIBS.

Ranulfo da Silva Dias

Dissertação aprovada por banca examinadora em  
08 de Fevereiro de 2024, conferindo ao autor o  
título de **Mestre em Física**.

***Banca Examinadora:***

Prof. Dr. Alan Bendasoli Pavan

Prof. Dr. Renata Ferranti Leoni

Prof. Dr. Adhimar Flávio Oliveira

Prof. Dr. Mário Vicente Campos Guimarães

Itajubá

2024

---

Ranulfo da Silva Dias

Avanços no tratamento do Glioblastoma Multiforme via *Tumor Treating Fields*: desenvolvimento de um banco de dados otimizado de simulações usando o SimNIBS/ Ranulfo da Silva Dias. – Itajubá, 08 de fevereiro de 2024-  
106 p. : il. (algumas color.) ; 30 cm.

Orientador: Prof. Dr. Alan Bendasoli Pavan

Dissertação (Mestrado)

Universidade Federal de Itajubá - UNIFEI

Programa de pós-graduação em Física, 08 de fevereiro de 2024.

1. Palavra-chave1. 2. Palavra-chave2. I. Orientador: Prof. Dr. Alan Bendasoli Pavan. II. Universidade Federal de Itajubá. III. Instituto de Física e Química. IV. Título Mestre em Física

CDU 07:181:009.3

---

Ranulfo da Silva Dias

**Avanços no tratamento do Glioblastoma Multiforme via  
*Tumor Treating Fields*: desenvolvimento de um banco de  
dados otimizado de simulações usando o SimNIBS**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Física como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Física.

Trabalho aprovado. Itajubá, 08 de Fevereiro de 2024:

---

**Prof. Dr. Alan Bendasoli Pavan**  
Orientador

---

**Prof. Dr. Renata Ferranti Leoni**  
Coorientador

---

**Prof. Dr. Adhimar Flávio Oliveira**

---

**Prof. Dr. Mário Vicente Campos  
Guimarães**

Itajubá  
08 de fevereiro de 2024

# Agradecimentos

Ao fim de mais um ciclo é fácil reconhecer a colaboração que recebi durante todo o tempo que dediquei na dissertação do mestrado. Agradeço inicialmente a Deus por me iluminar nos dias mais claros e ser meu suporte nas noites mais escuras.

Aos meus pais, Adriano e Heliana, aos meus irmãos Ulisses e Vinicius, aos demais familiares, que sempre me incentivaram nos estudos, superando as dificuldades e caminharam junto a mim. A minha namorada Marina Damasceno por seu apoio incondicional como dos seus demais familiares.

Ao orientador, professor e amigo Alan Pavan, expresso minha profunda gratidão pelo contínuo incentivo e pela dedicada orientação em um tema pouco explorado no Instituto de Física e Química. Sua atenção e apoio foram fundamentais para que eu conduzisse uma pesquisa enriquecedora, abrindo caminhos não apenas para o meu crescimento acadêmico, mas também para explorar novas perspectivas de pesquisa que beneficiarão não apenas a mim, mas também meus colegas de profissão.

Agradeço a professora Renata Leoni, por aceitar o convite em ser coorientadora, mesmo pela distância, sempre muito prestativa e atenciosa. Ajudou-me em sanar dúvidas recorrentes durante a pesquisa, favorecendo no vislumbre da aplicação e direcionando de maneira mais eficaz.

Aos professores Hektor Monteiro, Edson Andrade, Adhimar Oliveira, expresso minha profunda gratidão por sua valiosa assistência em questões profissionais e orientação ao longo do meu percurso acadêmico.

Agradeço aos colegas do mestrado, pelas trocas de informações, ao suporte quando necessário e pela convivência em um ambiente saudável. Ao aluno da graduação Gabriel Mota por trazer o tema de estudos sobre estimulação elétrica para o tratamento de câncer que resultou no desenvolvimento desse trabalho, e sua colaboração foi fundamental. Gratidão a Fapemig pela bolsa disponibilizada ao longo dos estudos. Por fim, agradeço aos funcionários da Unifei que proporcionaram um ambiente agradável desde a limpeza, serviços técnicos até atendimento na secretaria quando necessário.

A todos vocês, meu profundo agradecimento por fazerem parte desta jornada acadêmica e por enriquecerem minha experiência de aprendizado.

Muito obrigado!

*“Hoje em dia acusam-nos de atacar a ciência por querermos que seja científica.”*  
*(G. K. Chesterton)*

# Resumo

O Glioblastoma Multiforme (GBM) é um câncer cerebral agressivo com baixa taxa de sobrevivência. A estimulação cerebral não invasiva é uma abordagem promissora para o tratamento do GBM, mas ainda há muito a ser aprendido sobre sua eficácia e segurança.

Baseada em pesquisas do início dos anos 2000 sobre a aplicação de campos eletromagnéticos no tratamento do GBM essa dissertação propõe o desenvolvimento de um banco de dados otimizado de simulações usando o SimNIBS. O SimNIBS foi projetado para simular a estimulação elétrica no cérebro e pode gerar simulações utilizando código na linguagem Python.

A pesquisa explorou a eficácia da Estimulação Transcraniana Elétrica de Corrente Contínua (ETCC) e Corrente Alternada (ETCA), esta última focada para o tratamento do GBM. Os resultados destacam a influência da configuração dos eletrodos na distribuição da estimulação elétrica e a penetração do campo elétrico no tecido cerebral. Os dados obtidos indicam a necessidade de ajustes na corrente aplicada na ETCA e recomenda configurações específicas de eletrodos para otimizar o tratamento do GBM.

Por fim, essa análise irá contribuir para uma melhor compreensão da neuromodulação no contexto do GBM. Os resultados sugerem que a ETCA pode ser uma opção eficaz para o tratamento do GBM, mas pesquisas adicionais são necessárias para validar os resultados e determinar a segurança a longo prazo da terapia.

**Palavras-chaves:** Física Aplicada. Glioblastoma. Python. Tratamento com Campos Elétricos. SimNIBS.

# Abstract

The Glioblastoma Multiforme (GBM) is an aggressive brain cancer with a low survival rate. Non-invasive brain stimulation is a promising approach for treating GBM, but there is still much to be learned about its effectiveness and safety.

Based on research from the early 2000s on the application of electromagnetic fields in the treatment of GBM, this dissertation proposes the development of an optimized database of simulations using SimNIBS. SimNIBS was designed to simulate electrical stimulation in the brain and can generate simulations using code in the Python language.

The research explored the effectiveness of Transcranial Electrical Direct Current Stimulation (tDCS) and Alternating Current Stimulation (tACS), the latter focused on the treatment of GBM. The results highlight the influence of electrode configuration on the distribution of electrical stimulation and the penetration of the electric field into brain tissue. The data obtained indicates the need for adjustments in the current applied in tDCS and recommends specific electrode configurations to optimize GBM treatment.

Ultimately, this analysis is expected to contribute to a better understanding of neuro-modulation in the context of GBM. The results suggest that tACS may be an effective option for treating GBM, but additional research is needed to validate the results and determine the long-term safety of the therapy.

**Key-words:** Applied Physics. Glioblastoma. Python. Treatment with Electric Fields. SimNIBS.

# Lista de ilustrações

Figura 1 – Representação esquemática da divisão celular. . . . .	21
Figura 2 – Representação esquemática do efeito dos campos elétricos (TTFields) no ciclo de divisão celular das células cancerígenas. . . . .	31
Figura 3 – Representação do Optune fornecidas pelo site Novocure. . . . .	32
Figura 4 – Interface gráfica do SimNIBS com pacotes escolhidos e malha da cabeça plotada. . . . .	41
Figura 5 – Distribuição espacial do campo elétrico no cérebro plotado após a escolha dos eletrodos . . . . .	42
Figura 6 – O fluxograma apresenta a lógica do desenvolvimento dos códigos e suas principais funcionalidades. . . . .	45
Figura 7 – Dados de um arquivo da simulação do SimNIBS antes do tratamento. . . . .	47
Figura 8 – Arquivo do SimNIBS após o tratamento dos dados . . . . .	48
Figura 9 – Gráfico dos dados da simulação de ETCC de 4 eletrodos elípticos sem preenchimento. No total foram realizadas 169 simulações usando coordenadas MRI2Mesh. . . . .	51
Figura 10 – Gráfico dos dados da simulação de ETCC de 6 eletrodos elípticos sem preenchimento. No total foram realizadas 101 simulações usando coordenadas MRI2Mesh. . . . .	52
Figura 11 – Gráfico dos dados da simulação de ETCC de 8 eletrodos elípticos sem preenchimento. No total foram realizadas 73 simulações usando coordenadas MRI2Mesh. . . . .	53
Figura 12 – Simulação quadradas usando 8 eletrodos sem preenchimento. Todas as simulações usaram a mesma posição de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, C4, FC4, C6 e FC6. . . . .	55
Figura 13 – Simulação quadradas usando 8 eletrodos com espuma. Todas as simulações usaram a mesma posição de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, C4, FC4, C6 e FC6. . . . .	55
Figura 14 – Simulação quadradas usando 8 eletrodos com gel. Todas as simulações usaram a mesma posição de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, C4, FC4, C6 e FC6. . . . .	56
Figura 15 – 8 eletrodos quadrados sem preenchimento em perpendicular com a espessura de 5 mm. A simulação usou as seguintes posições de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, P1, Pz, PO3 e POZ. . . . .	57
Figura 16 – 8 eletrodos quadrados sem preenchimento em perpendicular com a espessura de 2,5 mm. A simulação usou as seguintes posições de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, P1, Pz, PO3 e POZ. . . . .	57

Figura 17 – Gráfico dos dados da simulação de ETCA de 4 eletrodos com 25 simulações usando coordenadas MRI2Mesh. . . . .	59
Figura 18 – Gráfico dos dados da simulação de ETCA de 6 eletrodos com 25 simulações usando coordenadas MRI2Mesh. . . . .	60
Figura 19 – Gráfico dos dados da simulação de ETCA de 8 eletrodos com 25 simulações usando coordenadas MRI2Mesh. . . . .	61
Figura 20 – Comparativo das simulações 18 e 19 com 4 eletrodos de ETCA. . . . .	62
Figura 21 – Comparativo das simulações 6 e 10 com 6 eletrodos de ETCA . . . . .	63
Figura 22 – Comparativo das simulações 5 e 20 com 8 eletrodos de ETCA . . . . .	64

# Lista de tabelas

Tabela 1 – Tabela dos dados das simulações 4, 6 e 8 eletrodos em ETCC . . . . .	50
Tabela 2 – Tabela dos dados das simulações 4, 6 e 8 eletrodos em ETCA . . . . .	58





# Sumário

1	<b>INTRODUÇÃO</b>	17
2	<b>O QUE É O CÂNCER?</b>	20
2.1	Divisão celular	20
2.2	O Câncer	22
2.3	Formas de tratamento do câncer	24
2.4	O Glioblastoma Multiforme	24
3	<b>TRATAMENTO DE CÂNCER UTILIZANDO CAMPOS ELÉTRICOS</b>	27
3.1	Campos Elétricos e Magnéticos	27
3.2	O efeito da eletricidade nas células cancerígenas	30
3.3	Câncer de Glioblastoma Multiforme: Pioneiro no tratamento com TFields	32
3.4	Aplicação de campos elétricos em diferentes tipos de tumores	34
3.5	Os efeitos colaterais do organismo com os tratamentos elétricos	35
4	<b>MODELAGEM FÍSICA-MATEMÁTICA DOS EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NO CRÂNIO</b>	36
4.1	Cálculo da Estimulação Elétrica Transcraniana	36
4.2	Formulação matemática no Método dos Elementos Finitos	37
5	<b>SIMULADOR COMPUTACIONAL DE ESTIMULAÇÃO CEREBRAL NÃO INVASIVA - SIMNIBS</b>	40
6	<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	45
6.1	Código para geração de simulações ETCC do SimNIBS	45
6.2	Código para geração de simulações ETCA do SimNIBS	46
6.3	Código de tratamento dos dados das simulações	47
6.4	Código de plotagem dos gráficos	49
7	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	50
7.1	Resultados das simulações de ETCC	50
7.2	Resultados das simulações de ETCA	58
8	<b>CONCLUSÃO</b>	66

	<b>APÊNDICES</b>	<b>67</b>
	<b>APÊNDICE A –</b>	<b>68</b>
<b>A.1</b>	<b>Código modificado do SimNIBS para gerar simulações de ETCC</b>	<b>68</b>
A.1.1	Código de 4 eletrodos para ETCC	68
A.1.2	Código de 6 eletrodos para ETCC	71
A.1.3	Código de 8 eletrodos para ETCC	74
<b>A.2</b>	<b>Código modificado do SimNIBS para gerar simulações de ETCA</b>	<b>77</b>
A.2.1	Código de 4 eletrodos para ETCA	77
A.2.2	Código de 6 eletrodos para ETCA	80
A.2.3	Código de 8 eletrodos para ETCA	83
<b>A.3</b>	<b>Código para tratamento de dados</b>	<b>86</b>
A.3.1	Código de tratamento de dados para 4 eletrodos	86
A.3.2	Código de tratamento de dados para 6 eletrodos	87
A.3.3	Código de tratamento de dados para 8 eletrodos	88
<b>A.4</b>	<b>Código para plotagem dos gráficos</b>	<b>90</b>
A.4.1	Código para plotagem dos gráficos para ETCC	90
A.4.2	Código para plotagem dos gráficos para ETCA	93
	<b>ANEXOS</b>	<b>96</b>
	<b>ANEXO A –</b>	<b>97</b>
<b>A.1</b>	<b>Código de Estimulação Elétrica Transcranial de Corrente Contínua (ETCC) fornecido pelo site do SimNIBS</b>	<b>97</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>99</b>

# 1 Introdução

O câncer é uma doença que tem um crescimento desordenado e as modificações celulares resultam em alterações no DNA colaborando para a disfunção celular <sup>1</sup>. Com essa alteração, o DNA passa receber instruções erradas da sua atividade e desenvolve neoplasias malignas <sup>2</sup>. Como as células cancerígenas têm uma alta capacidade de divisão acelerada, inicia-se a invasão em tecidos e órgãos vizinhos, fragilizando a saúde do paciente (INCA: Como surge o câncer?, 2023).

Para o diagnóstico de um câncer, é necessária uma investigação detalhada do tumor. Em geral, esse processo é realizado utilizando métodos como imagens, testes genéticos, ou combinações destes, além da biópsia, esta que é o padrão ouro do diagnóstico. As biópsias envolvem a retirada de amostras de tecidos tumorais para análise laboratorial das células, sendo que a biópsia de tumores cerebrais requer uma abordagem cirúrgica, com a abertura do crânio do paciente (SILVA et al., 2022).

Outro método comumente empregado é a Ressonância Magnética (RM), uma técnica de imagem médica avançada que utiliza ondas de rádio emitidas por átomos submetidos a um campo magnético para criar imagens da anatomia e dos processos fisiológicos do corpo (MAZZOLA, 2009). Adicionalmente, os testes genéticos podem identificar certos tipos de câncer através da análise de biomarcadores presentes no sangue, revelando informações cruciais sobre a predisposição genética do paciente. Com os avanços dos métodos de diagnóstico, mais tipos de câncer puderam ser identificados e tratados em fase inicial, aumentando a possibilidade de cura e evitando a metástase por diferentes regiões do corpo.

Contudo, alguns tipos de câncer ainda possuem barreiras importantes a serem superadas. Em particular, os tipos de câncer que afetam o cérebro cuja agressividade e localização são fatores que dificultam o desenvolvimento de técnicas e procedimentos de tratamento. Os mais comuns, nessa região do corpo, são os astrocitomas, oligodendrogliomas e os meningiomas (Instituto VENCER o câncer: Câncer de cérebro | O que é?, 2024). Pela sua frequência e agressividade, os astrocitomas, mais especificamente os glioblastomas, que será o tipo de câncer estudado neste trabalho (CZARNYWOJTEK et al., 2023).

A origem dos glioblastomas foi conhecida pela primeira vez por Virchow em 1863 e o termo “glioblastoma multiforme” (GBM) foi atribuído por Mallory em 1914. O seu desenvolvimento surge a partir de células progenitoras neurogliciais e é o mais agressivo

---

<sup>1</sup> Disfunção celular - termo que se refere a qualquer alteração na função normal de uma célula

<sup>2</sup> Neoplasias malignas - crescimento celular anormal e descontrolado.

vinculado ao sistema nervoso central em decorrência da sobrevida global baixa <sup>3</sup> (TAN et al., 2020). Geralmente o tratamento do GBM é feito com uma combinação de remoção cirúrgica, quando possível, quimioterapia e radioterapia.

Contudo, no início dos anos 2000, um estudo pioneiro do grupo de pesquisa de Palti relatou pela primeira vez, campos elétricos alternados poderiam afetar células tumorais, e poderiam, potencialmente, ser usados como tratamento. O *Tumor Treating Fields* (TTF ou TT Fields), traduzido como, campos para tratamento de tumores, utiliza eletrodos isolados com intensidade de 2 V/cm e frequência entre 100 e 300 kHz (KIRSON et al., 2004) (KIRSON et al., 2009). Essa técnica utiliza correntes elétricas de baixa intensidade no couro cabeludo, capazes de desativar o processo de mitose das células tumorais do cérebro. Os pesquisadores observaram *in vitro* os campos elétricos alternados de baixa intensidade e frequência intermediária (100-300 kHz) interromperam a formação adequada do fuso mitótico e ocorreu a ruptura dos microtúbulos que são estruturas essenciais na divisão celular, sendo assim, levando a morte celular em diferentes tumores em divisão ativa (KIRSON et al., 2004). Da mesma forma, esses efeitos foram observados *in vivo*, onde o estudo foi realizado em camundongos. Os resultados da pesquisa mostraram uma redução significativa do crescimento tumoral. Os campos elétricos desaceleraram o crescimento do tumor e a destruição extensa das células tumorais teve um intervalo de 3 a 6 dias (KIRSON et al., 2007). Os TTFs podem tornar as células cancerígenas menos eficientes em sua capacidade de reparo de danos ao DNA, com células apresentando maior dano ao DNA e estresse de replicação (CARRIERI et al., 2020) Esses dados não só comprovam os efeitos dos TTF nos processos biológicos tanto *in vitro* quanto *in vivo* como abriu caminho para o desenvolvimento de uma nova intervenção terapêutica para diferentes tipos de câncer. Por fim, a técnica que estimula o couro cabeludo sem a necessidade de cirurgia ou implantes, é conhecida como estimulação cerebral não invasiva (NIBS). A NIBS pode ser usada para tratar uma variedade de condições neurológicas, como depressão, dor crônica, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de ansiedade e é ultimamente usado para tratamento de câncer cerebrais que é foco do trabalho (CAVENAGHI et al., 2013).

Em decorrência dos resultados positivos das pesquisas, o software de código aberto SimNIBS foi desenvolvido por um grupo de pesquisadores afiliados ao *Danish Research Centre For Magnetic Resonance* (DRCMR), na Dinamarca, enquanto outros estão na *University Munich*, na Alemanha, e da *University College London*, Reino Unido (SimNibs, 2023). O programa permite a geração de simulações usando duas técnicas muito comuns da NIBS, Estimulação Magnética Transcraniana (EMT ou TMS, do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*) que utiliza campos magnéticos para gerar correntes elétricas no cérebro, e Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC ou tDCS, do inglês *Transcranial Direct Current Stimulation*) que utiliza correntes elétricas diretas para es-

<sup>3</sup> Sobrevida global - é o tempo de vida do paciente após o tratamento

timular o cérebro. É importante ressaltar que EMT e ETCC são utilizadas para aliviar sintomas de transtornos mentais e melhorar o aprendizado e a produtividade em pessoas saudáveis (MACHADO et al., 2021) (VITOR-COSTA et al., 2012).

O SimNIBS é baseado em um sistema de coordenadas semelhante ao do eletroencefalograma (EEG) que usa letras e números, sendo a letra referente a região cerebral que se localiza o eletrodo e o número indicando a sua lateralização. Por exemplo, temos Fp para fronto-polar, F para frontal, C para central, P para parietal, T para temporal e O para occipital (MORSCH, 2023). No entanto, a correspondência exata entre as posições dos eletrodos pode variar dependendo do protocolo específico de EEG usado e da configuração da estimulação no SimNIBS. O sistema 10 – 20 é comumente usado em EEG para posicionar eletrodos no couro cabeludo e esse método divide o cérebro em dois hemisférios para que os eletrodos tenham a mesma distância entre si (NIELSEN et al., 2023). No SimNIBS, o posicionamento dos eletrodos pode ser individualizado com base na anatomia do paciente (SATURNINO et al., 2019). No software é possível modelar a distribuição do campo eletromagnético, selecionando eletrodos ao longo da cabeça, definir o formato dos eletrodos e a intensidade da corrente elétrica. Caso seja necessário, o software concede a opção de criação de modelos de cabeça personalizados, que podem ser gerados a partir de uma RM (THIELSCHER; ANTUNES; SATURNINO, 2015).

Com o advento dessas novas perspectivas no tratamento por meio de campos elétricos, torna-se essencial ampliar e otimizar a exploração desta técnica. O objetivo principal deste trabalho é, portanto, contribuir para essa linha de pesquisa, criando um código em Python associado ao software SimNIBS, cuja função é a criação de um banco de dados otimizado de simulações com diversas combinações de eletrodos para o tratamento com Estimulação Elétrica Transcraniana de Corrente Alternada (ETCA ou tACS, do inglês *Transcranial Alternating Current Stimulation*). Com base nas informações relevantes obtidas nas simulações, foram propostas estratégias para identificar as melhores configurações de parâmetros tais como, intensidade de corrente elétrica, posição, geometria e quantidade de eletrodos, permitindo a personalização do tratamento de GBM conforme as características de cada paciente. Esse banco de dados será extremamente útil para a próxima etapa deste trabalho, que utilizará ferramentas de Inteligência Artificial para classificar a efetividade de outras configurações do TTFIELDS no tratamento do GBM. Esse trabalho é apresentado da seguinte forma: após a introdução do tema é apresentada a fundamentação teórica nos capítulos 2, 3, 4 e 5. No capítulo 6, serão detalhados os materiais e métodos utilizados. Em seguida, nos capítulos 7 e 8, serão apresentados os resultados e discussões, bem como as conclusões, respectivamente. Os códigos em Python, desenvolvidos no trabalho, são apresentados nos apêndices A.1, A.2, A.3, A.4 e A.5.

## 2 O que é o Câncer?

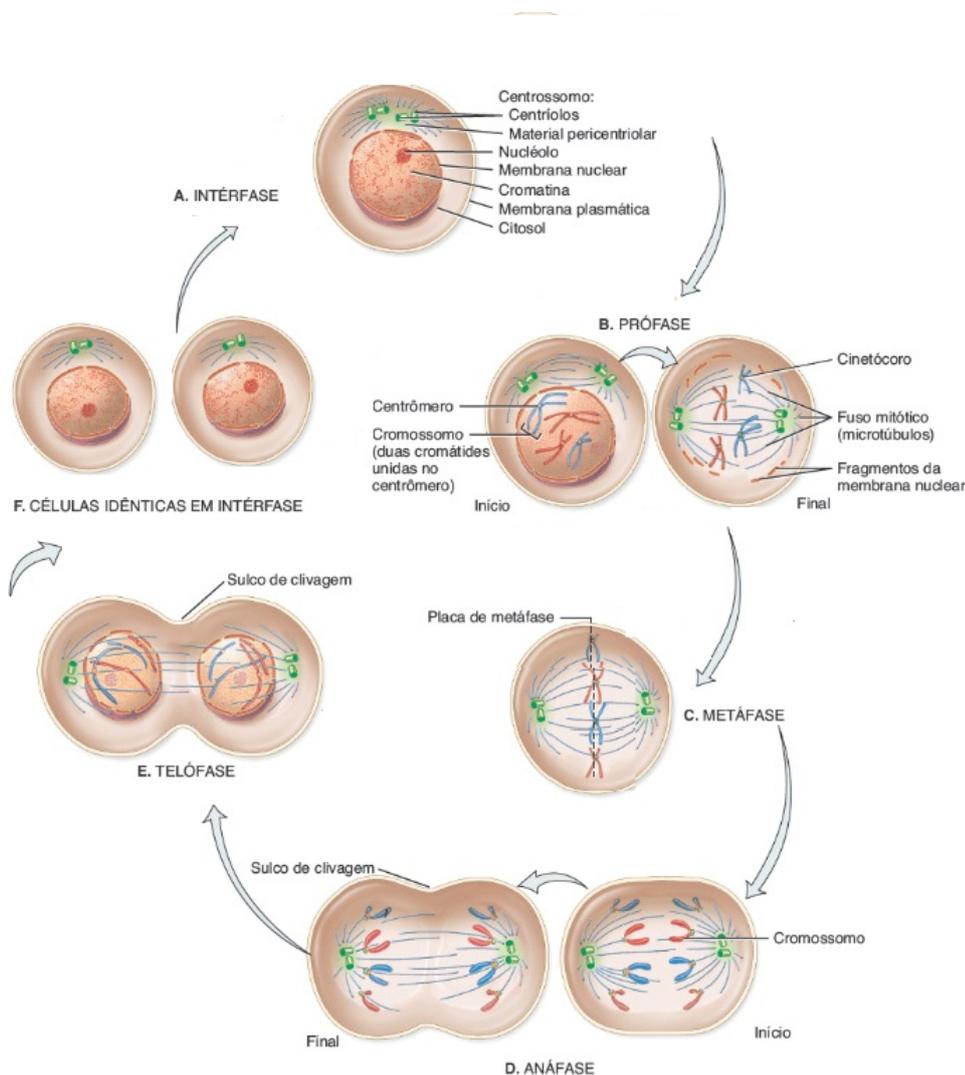
Antes de nos aprofundarmos no estudo detalhado do câncer, é fundamental esclarecer a estrutura das células do corpo, especialmente o núcleo e seu processo de divisão.

### 2.1 Divisão celular

As células que constituem todos os animais são formadas por três partes: a membrana celular (parte mais externa); o citoplasma (o corpo da célula); e o núcleo (parte mais interna). O núcleo é formado por cromossomos que por sua vez é composto por genes. A informação genética está presente nos genes, que se organizam na forma do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), carregando os dados sobre o gerenciamento da célula ([WATSON et al., 2015](#)).

A divisão celular que será detalhada a seguir diz respeito às células eucarióticas, isto é, células com núcleo definido. Neste caso temos dois processos de divisão: mitose e meiose. A mitose é o processo de criação de novas células corporais. Enquanto a meiose é a divisão celular responsável pela criação de óvulos e espermatozoides. Nesse estudo será tratado apenas o processo de mitose e esse pode ser dividido em quatro fases básicas: prófase, metáfase, anáfase e telófase. Para proporcionar uma compreensão mais clara dessas etapas, a Figura 1 é apresentada como um recurso visual para o estudo.

Figura 1 – Representação esquemática da divisão celular.



Fonte: Adaptado de (TORTORA; DERRICKSON, 2016)

Antes que uma célula comece a se dividir, ela está na “interfase”. Intersfase é o período em que uma célula está se preparando para dividir e iniciar o ciclo celular. Durante esse período, as células estão coletando nutrientes e energia. O primeiro estágio oficial da mitose é a prófase e a “célula-pai” já copiou seu DNA durante a intersfase. Durante a prófase, a cromatina, que é um complexo de DNA presente no núcleo das células, se condensa preparando para a divisão celular. Ao condensar, o DNA e os cromossomos podem ser mais facilmente controlados para impedir que erros ocorram durante a divisão celular (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Quando as células atingem a metáfase, as fibras do eixo dos centríolos são totalmente estendidas. As fibras do eixo puxam os cromossomos para uma linha no meio da célula, região conhecida como placa da metáfase. Cada cromátide é anexada à fibra do eixo na extremidade oposta da célula. Essa ordem dos cromossomos é importante para garantir

que cada nova célula formada contenha uma quantidade igual e idêntica de cromossomos (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

A anáfase é a fase quando os cromátides (metade dos cromossomos bem alinhados que contêm as mesmas informações) viajam em direções opostas e formam as futuras células filhas. Por fim, antes que as células se dividam, as cromátides estão em extremos opostos um do outro. As fibras dos centríolos começam a se retrair ou quebrar e desaparecem quando a divisão começa. Além disso, um novo envelope nuclear se forma em torno de cada conjunto de cromossomos. Essas fases ocorrem em ordem sequencial estrita, e a citocinese - o processo de dividir o conteúdo celular para produzir duas novas células - começa na anáfase ou na telófase. Quando a mitose não está no processo correto, pode resultar em problemas de saúde, como o câncer (WATSON et al., 2015).

## 2.2 O Câncer

O câncer surge a partir de uma mutação genética que altera o Ácido Desoxirribonucleico (DNA) da célula. Desta forma, a célula passa a receber informações erradas para as suas atividades naturais e transmite essa falha nos processos de divisão celular. Carcinogênese ou oncogênese, é o nome dado ao processo de formação do câncer, que, em geral, acontece lentamente, podendo levar vários anos para que uma célula cancerosa se prolifere e para o tumor ficar visível (PETERS; GONZALEZ, 2018). Quanto ao tumor, há dois tipos de tumores: benignos e malignos. O tumor benigno não é canceroso, não é invasivo, o seu crescimento é lento, não metastatiza e a estrutura da célula é normal. Já o maligno, é canceroso, crescimento acelerado que resulta em metástase para outras partes do corpo, os núcleos das células são grandes, escuros e podem ter forma irregular (PRADO, 2014).

As células cancerígenas são de rápida capacidade de divisão, na qual ultrapassa as células normais ao redor. Esse crescimento descontrolado se propaga ao longo do corpo, afetando a saúde do indivíduo. O resultado dessa aceleração faz com que haja um aumento das células tumorais, estas que têm a capacidade de sair do tumor e se mover pelo corpo, invadindo primeiro os tecidos próximos. Podem entrar em vasos sanguíneos ou linfáticos e inicia a invasão em tecidos e órgãos vizinhos, processo denominado metástase. As células do câncer geralmente não tem as mesmas propriedades em suas funções do que as células normais. Desta forma, a medida que substituem as células normais, os tecidos invadidos perdem suas funções naturais. Por exemplo, a invasão nos pulmões causa problemas respiratórios, enquanto a invasão no cérebro pode levar a mudanças neurológicas, e assim por diante (INCA: Como surge o câncer?, 2023).

As alterações do DNA por diversos mecanismos, desencadeiam a disfunção celular, ou seja, o crescimento desordenado e atípico das células. Essas alterações podem ser cau-

sadas, por exemplo, por mutações genéticas, exposição a elementos carcinógenos, como tabaco, radiação ultravioleta e produtos químicos-industriais (WATSON et al., 2015) (PETERS; GONZALEZ, 2018), ou ainda a vírus oncogênicos. O Vírus do Papiloma Humano (HPV) e o Vírus da Hepatite B (HBV), possuem componentes genéticos que interferem nos mecanismos de controle celular, contribuindo para a formação de células cancerosas (YAP LEE FAH E WONG, 2022) (BUTEL, 2000). Um estilo de vida desregrado, associado ao consumo de bebidas alcoólicas, obesidade e tabagismo, é reconhecido como um contribuinte adicional para o desenvolvimento do câncer (PRADO, 2014) (LOOMIS et al., 2018). Os sintomas e sinais da doença variam para cada pessoa e dependem de cada caso específico. Após o diagnóstico do câncer, os médicos avaliam o seu grau e recomendam a melhor abordagem terapêutica (VIEIRA et al., 2012).

Os efeitos cumulativos de diferentes agentes cancerígenos ou carcinógenos são os responsáveis pelo início, promoção, progressão e inibição do tumor. Durante a fase inicial, substâncias como produtos químicos e radiações danificam o DNA, desencadeando mutações genéticas. Na fase de promoção, agentes promotores estimulam o crescimento de células. A progressão envolve a evolução do tumor para estágios mais avançados, com capacidade de invasão e metástase. Por outro lado, certos agentes, como antioxidantes e hábitos saudáveis, podem exercer efeitos inibitórios na formação e progressão do câncer. A complexidade do processo, permeada por fatores genéticos, ambientais e comportamentais, destaca a importância da compreensão dessas interações para desenvolver estratégias eficazes de prevenção e tratamento do câncer (PITOT, 1993) (PETERS; GONZALEZ, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os tipos de câncer mais comuns são: pulmão, mama, colorretal, próstata, câncer de pele, não-melanoma e estômago (VIEIRA et al., 2012). A OMS afirma que o câncer é o pior problema de saúde pública no mundo e já se estima que uma em cada cinco pessoas irão desenvolver neoplasias durante a vida, sendo projetado um aumento de até 47%, relativo ao número de incidência obtido em 2020, nas próximas duas décadas (SUNG et al., 2021).

Conforme as estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), sendo esta a principal ferramenta de planejamento e gestão na área oncológica no Brasil, o câncer também vem sendo uma das principais causas de morte na população brasileira. O câncer de fígado aparece entre os 10 mais incidentes na região Norte, estando relacionado a infecções hepáticas e doenças hepáticas crônicas. O câncer de pâncreas está entre os 10 mais incidentes na região Sul, sendo seus principais fatores de risco a obesidade e o tabagismo. O tumor maligno mais incidente no Brasil é o de pele não melanoma (31,3% do total de casos), seguido pelos de mama feminina (10,5%), próstata (10,2%), cólon e reto (6,5%), pulmão (4,6%) e estômago (3,1%) (INCA: Incidência de câncer no Brasil, 2023).

Em suma do que foi relatado, mostra que essa doença precisa ser monitorada, estudada e tratada com extremo empenho e esforço por parte de todos, pesquisadores, médicos e população.

## 2.3 Formas de tratamento do câncer

Após a descoberta da doença, os médicos a princípio, buscam o tratamento com maior eficácia, capaz de eliminar, ou controlar o tumor. Os tratamentos podem ser de maneira exclusiva, neoadjuvantes que ocorre antes do tratamento principal, adjuvantes que se iniciam, por exemplo, após uma cirurgia ou paliativos que buscam preservar o bem-estar do paciente (FERNANDES; MELLO, 2010). Alguns procedimentos podem ser coadjuvantes, ou seja, são aplicados concomitantemente com o tratamento principal.

A cirurgia, quando a região do câncer permite, é uma opção de modalidade terapêutica porque procura a retirada total e/ou parcial do tumor e avaliação da extensão da lesão. Pode também ser utilizada para retirada de células para o estadiamento <sup>1</sup> da doença (SILVA et al., 2022).

Os quimioterápicos são substâncias químicas, farmacológicas, utilizadas para destruir as células malignas, porém, eles acabam destruindo as células saudáveis também. Desta forma, causam muitos efeitos colaterais nos pacientes (SILVEIRA et al., 2021). A radioterapia é uma modalidade de tratamento que utiliza radiações ionizantes para destruir e/ou desacelerar o processo de multiplicação das células cancerígenas (SCHULZE, 2007).

No caso da radioterapia, os tecidos tumorais são expostos a elevadas doses de radiação com intuito de causar um dano nas células tumorais. Assim sendo, o objetivo é fornecer a dose de prescrição no volume tumoral para promover o controle da doença, ou seja, preservar ao máximo os tecidos saudáveis próximos ao tumor (SALVAJOLI; SALVAJOLI, 2012). No entanto, o paciente tem reações adversas que podem incluir fadiga, irritação da pele na área irradiada, náuseas, alterações no apetite, problemas gastrointestinais, mudanças na função sexual, alterações hematológicas e, em casos de tratamento em regiões torácicas, possíveis mudanças na função pulmonar (RUYSSCHER et al., 2019).

## 2.4 O Glioblastoma Multiforme

Os gliomas originam-se das células da glia que sustentam e nutrem as células nervosas (neurônios) do cérebro (LATHIA et al., 2015). Os gliomas podem ser de baixo grau, crescendo muito lentamente, ou de alto grau, caracterizados por uma alta agressividade e crescimento acelerado (PANDEY et al., 2014). O Glioblastoma Multiforme (GBM) ou Glioblastoma é um exemplo desse último grau.

<sup>1</sup> estadiamento é o ato de avaliar o grau de disseminação

O GBM é um tumor primário do sistema nervoso, classificado como um tumor cerebral maligno de grau IV, e é responsável pela maioria das mortes entre os pacientes com tumores cerebrais primários. É extremamente invasivo porque infiltra no parênquima cerebral circundante e também pode ocorrer no cérebro ou na medula espinhal (LOUIS et al., 2016).

A incidência do Glioblastoma é mais alta na Austrália, América do Norte, Norte da Europa e ocidente. Os homens têm 1,6 vezes mais chances do que as mulheres de desenvolver o GBM, e os caucasianos também apresentam uma predominância em relação aos africanos e afro-americanos (TAN et al., 2020). Assim sendo, acredita-se que o surgimento de gliomas seja resultado da interação complexa entre variáveis genéticas e ambientais (PANDEY et al., 2014).

O paciente com esse tumor pode desenvolver sintomas que vincule a área que esteja localizado, por exemplo, dificuldade de movimentar, falta de equilíbrio, capacidade verbal reduzida e problemas de visão. Com o crescimento do tumor, o paciente terá tais sintomas: dores de cabeça, dificuldade para aprender, perda de apetite, mudanças de humor, náusea e/ou vômito, problemas de memória e convulsões (COOMANS et al., 2019)

A estrutura do Glioblastoma é irregular, tendo regiões com cores variáveis. Por exemplo, a massa tumoral periférica é acinzentada e áreas centrais de necrose amarelada. A borda apresenta uma cor que varia de cinzenta a rosa. Geralmente se tem focos de hemorragia com tons avermelhados ou castanho (LOUIS et al., 2016).

O diagnóstico do GBM pode ser por Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM), biópsia, sendo este o “padrão ouro” do diagnóstico porque permite a análise do tecido em questão, e por último, cirurgia. O tratamento é bem delicado, depende de várias frentes de profissionais da saúde, e diferentes fatores são analisados: idade, condição da saúde do paciente, tamanho do tumor e local onde está alojado (PONTES et al., 2012).

Normalmente, uma cirurgia é realizada para retirada da maior parte possível do tumor e a equipe médica sempre busca a preservação das funções do paciente. Vale mencionar, mesmo com o sucesso da cirurgia, algumas células tumorais podem permanecer, logo o paciente é direcionado para seções de quimioterapia, radioterapia e, claro, outros suportes clínicos são sugeridos para colaborar na qualidade de vida. Após o tratamento concluído, o paciente seguirá um acompanhamento da equipe médica multidisciplinar realizando exames de imagem e consultas periódicas (NETTO; SILVA; NASCIMENTO, 2019) (OLIVEIRA et al., 2009).

Mais recentemente, novas abordagens de tratamento tem sido desenvolvidas e testadas. De modo particular, destaca-se uma técnica que utiliza a aplicação de campos elétricos no cérebro buscando reduzir a taxa de multiplicação das células tumorais. Ela

será discutida em maior detalhe nas próximas sessões.

## 3 Tratamento de câncer utilizando campos elétricos

Em seguida serão apresentadas as propriedades físicas e biológicas que fundamentam a técnica de TTFields e como a presença do campo elétrico alternado age no processo de divisão celular do tumor, levando à morte das células tumorais.

### 3.1 Campos Elétricos e Magnéticos

O campo elétrico  $\mathbf{E}$  é uma grandeza vetorial que descreve a influência exercida por uma carga sobre outras cargas em sua proximidade. O vetor do campo elétrico sempre aponta na direção da força elétrica resultante, está que é também uma interação vetorial de atração ou repulsão entre cargas elétricas. Para ilustrar, imagine que uma carga de prova  $q_1$  é introduzida em uma região do espaço a uma distância  $r$  de uma carga fixa  $q_2$ . A interação entre as cargas é dada pela lei de Coulomb que diz que a força resultante dessa interação é proporcional ao produto das cargas elétricas e inversamente proporcional ao quadrado da distância que as separa, sendo matematicamente descrita pela equação,

$$\mathbf{F} = k \frac{q_1 q_2}{r^2} \hat{r}, \quad (3.1)$$

onde  $k$  é a constante de Coulomb ou constante eletrostática do vácuo e é dada por

$$k = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} = 8,99 \times 10^9 \text{ N.m}^2/\text{C}^2. \quad (3.2)$$

Enquanto  $\epsilon_0$  é a constante de permissividade do vácuo.

$$\epsilon_0 = 8,85 \times 10^{-12} \text{ C}^2/\text{N.m}^2. \quad (3.3)$$

Quando essa carga de prova experimenta uma força eletrostática, ela está respondendo à presença do campo elétrico na região em que se encontra. Se a carga de prova for positiva, os sentidos do vetor campo elétrico e da força eletrostática coincidirão. Por outro lado, se a carga de prova for negativa, os sentidos serão opostos. Para isso, o módulo do campo elétrico pode ser calculado pela seguinte expressão:

$$E = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Q}{r^2} \quad (3.4)$$

Em relação ao módulo da força elétrica que atua numa partícula com carga  $q$  colocada numa posição em que o vetor campo elétrico tem módulo  $E$ , temos:

$$\mathbf{F} = q\mathbf{E} \quad (3.5)$$

Já quando se trata de um dipolo elétrico, consiste em duas cargas elétricas de igual magnitude, mas com sinais opostos, a força elétrica exercida sobre o dipolo pode ser decomposta em duas componentes: uma atração em direção à carga oposta e uma repulsão da carga semelhante. Em um campo elétrico, um dipolo tende a alinhar-se na direção do campo, experimentando um torque que busca orientar ao longo das linhas de campo elétrico. O momento do dipolo elétrico, representado pelo produto da magnitude de uma carga e a distância entre as cargas, é uma medida da intensidade, definido como:

$$\mathbf{p} = q\mathbf{d} \quad (3.6)$$

Por outro lado, o campo magnético  $\mathbf{B}$  é originado de correntes elétricas, sendo identificado pela força que exercem sobre materiais magnéticos ou cargas elétricas em movimento. O campo magnético possui tanto uma direção quanto uma magnitude, sendo, portanto, um vetor. A relação entre os campos elétrico e magnético converge para a formação do campo eletromagnético (NUSSENZVEIG, 2015).

Os trabalhos de Maxwell fundamentaram as relações entre o campo elétrico e o magnético mostrando que uma perturbação eletromagnética poderia se propagar no espaço vazio como uma onda com uma velocidade igual a da luz. Os princípios básicos do eletromagnetismo podem ser descritos pelas conhecidas equações de Maxwell, apresentadas a seguir:

#### **Lei de Gauss:**

Ela relaciona a divergência do campo elétrico com a distribuição de carga elétrica representada pela densidade volumétrica de carga elétrica  $\rho$  e é dada por:

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = 4\pi\rho, \quad (3.7)$$

A aplicação da lei de Gauss para o cálculo do campo elétrico gerado por uma distribuição de cargas elétricas em duas placas paralelas separadas por um meio material leva a um resultado interessante dado por:

$$\mathbf{E} = \frac{\sigma}{\epsilon} \mathbf{n}, \quad (3.8)$$

onde  $\sigma$  é a densidade superficial de carga elétrica e  $\mathbf{n}$  é um vetor unitário apontando na direção normal as placas. Nesta configuração o campo elétrico é constante e paralelo a  $\mathbf{n}$ .

**Lei de Gauss para o magnetismo:**

Ela indica a não existência de monopólos magnéticos (cargas magnéticas pontuais)

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0. \quad (3.9)$$

**A lei de indução de Faraday:**

Ela expressa a relação entre a variação espacial e temporal dos campos elétricos e magnéticos.

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (3.10)$$

**Lei circular de Ampère com adição de Maxwell:**

Ela indica que a passagem de uma corrente elétrica gera a circulação de campo magnético.

$$\nabla \times \mathbf{B} = \epsilon \left( \mathbf{J} + \mu \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \right), \quad (3.11)$$

Onde  $\epsilon$  é a permissividade elétrica do material,  $\mu$  é a permeabilidade magnética do material e  $J$  é a densidade de corrente elétrica que atravessa o material.

As equações de Maxwell mostram que um campo magnético variável funciona como fonte ao campo elétrico e assim respectivamente. Esses campos se sustentam formando a onda eletromagnética que se propaga através do espaço e do tempo. As ondas eletromagnéticas cobrem um campo amplo de frequência e comprimento de onda chamado espectro eletromagnético (MACHADO, 2012).

Já relação ao sistema elétrico, é importante frisar o fluxo de cargas elétricas. Para um circuito uma corrente elétrica  $I$  é denominada corrente contínua (CC) quando as cargas elétricas se deslocam sempre no mesmo sentido. Na corrente alternada (CA), as cargas elétrica vão oscilar, deslocando em um sentido e depois em outro. Geralmente a corrente alternada é do tipo seno ou cosseno, desta forma, a tensão pode ser escrita por ambos os termos. A tensão assume valores de máximos e mínimos e a corrente também, esta que altera o seu fluxo. Já o campo elétrico alternado (CEA) a tensão, a energia necessária para mover a carga, varia com o tempo, segundo a função senoidal (YOUNG; FREEDMAN, 2009) (TERRA, 2010):

$$V(t) = V_m \sin(\omega t) \quad (3.12)$$

Sendo o tempo  $t$  medido em segundos, a tensão máxima  $V_m$  medida em Volts e a frequência angular  $\omega$  medida em radianos por segundo.

## 3.2 O efeito da eletricidade nas células cancerígenas

O organismo humano consegue se manter eletrizado por meio de reações químicas que resultam na separação dos seus átomos neutros que ficam carregados eletricamente e são conhecidos por íons. Os íons viajam pelas nossas células atravessando os canais iônicos que são poros de proteínas da membrana celular. Os canais colaboram em definir a diferença de potencial elétrico através da membrana da célula, permitindo o fluxo de íons pelo seu gradiente eletroquímico (PHILLIPS; HUTCHINGS; DJAMGOZ, 2021).

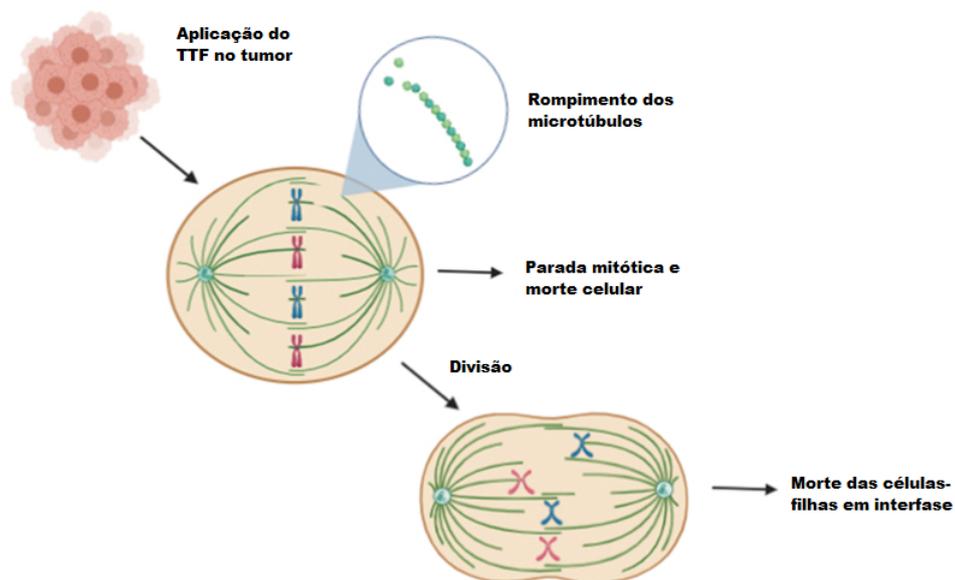
O fenômeno acima descrito é uma rede bioelétrica que funciona sob os mesmos princípios fundamentais aplicados a qualquer circuito elétrico. Assim como nos circuitos elétricos convencionais em que a corrente elétrica transita por um cabo, na bioeletricidade são os íons que fluem através da membrana celular (DJAMGOZ, 2022).

Quando se aplica corrente elétrica alternada nas células gera-se diferentes efeitos celulares tais como o prolongamento da mitose, perturbação dos microtúbulos e formação de configurações mitóticas anormais com posterior apoptose destas células. Para gerar tais interferências celulares, as frequências abaixo de 1 kHz, com campos elétricos alternados ou oscilantes, fazem com que os tecidos se excitem através da despolarização da membrana, porém quando aumenta a frequência o estimulador diminui devido o tempo de resposta da célula que é muito lento para seguir a alta frequência. Nas frequências altas, ocorre um aquecimento do tecido, com perdas dielétricas, em decorrência do atrito entre moléculas que oscilam rapidamente geram calor (EHRENBERG et al., 1987) (KIRSON et al., 2004).

Já em relação às propriedades bioelétricas das células, quando interagem com os campos elétricos alternados com frequências intermediárias, ocorre que as tubulinas, subunidades que compõe os microtúbulos e formam o citoesqueleto, são forçadas a se alinharem com o campo e não com o eixo do filamento, ou seja, o dipolo elétrico alinha-se no sentido do campo elétrico. Ao passo que as subunidades da tubulina estão entre as mais eletricamente polarizadas e são fortemente afetadas que impedem o início da mitose. Deste modo, temos uma distribuição do campo não-uniforme, em que atrai os componentes polares, resultando no rompimento das estruturas celulares. No caso da célula se dividir com sucesso após essa separação cromossômica, as “células-filhas” morrerão na anáfase (LEE et al., 2012) (WATSON et al., 2015).

Esse é o princípio biofísico básico do TTFields. Ele usa campos elétricos alternados as quais as frequências são intermediárias. Nessa situação o campo afeta o processo de mitose das células cancerígenas, resultando em sua morte. A figura 2 apresenta um diagrama da atuação do TTFields nas células cancerígenas.

Figura 2 – Representação esquemática do efeito dos campos elétricos (TTFields) no ciclo de divisão celular das células cancerígenas.



Fonte: Alterado de (PHILLIPS; HUTCHINGS; DJAMGOZ, 2021)

Outro aspecto do TTFields é que ele gera um campo intracelular não uniforme caracterizado por uma densidade mais alta no sulco na fronteira das células em divisão. Este campo não uniforme exerce uma força sobre macromoléculas e organelas, separando as “células-filhas” recém-formadas, um processo denominado dieletroforese que é um fenômeno que ocorre em partículas neutras onde seu movimento é induzido por um campo elétrico não uniforme entre eletrodos (RHUN et al., 2019) (KIRSON et al., 2009) (KIRSON et al., 2009)(MAURO, 1980).

Por fim, outra característica fundamental dessa técnica é que os TTFields não afetam as células saudáveis porque elas têm um ciclo celular mais longo e menos frequente do que as células tumorais, o que significa que elas são menos expostas aos efeitos dos campos elétricos. Além disso, as células saudáveis têm mecanismos de reparo que podem corrigir os danos causados pelos TTF, enquanto as células tumorais são mais vulneráveis e propensas à morte celular (ALVES et al., 2020) (TERRA, 2010).

### 3.3 Câncer de Glioblastoma Multiforme: Pioneiro no tratamento com TTFields

Em 2007 foi realizado o primeiro estudo utilizando TTFields como terapia contra Glioblastoma (KIRSON et al., 2007). Os resultados positivos do teste levaram a aprovação dos órgãos norte-americanos de um dispositivo que utiliza estimulação eletromagnética desenvolvido pela empresa Novocure conhecido como Optune, apresentado na figura 3, voltado para o tratamento de pacientes com GBM recém-diagnosticados. No sistema tradicional, um par de matrizes de eletrodos é preso ao coro cabeludo na direção esquerda-direita e o outro na direção anteroposterior, formando um sistema de placas paralelas e induzindo assim dois campos ortogonais e independentes, já que cada par de matrizes é ligado e desligado constantemente e intercaladamente em um ciclo de trabalho de 1 segundo (KIRSON et al., 2004) (KIRSON et al., 2009).

Figura 3 – Representação do Optune fornecidas pelo site Novocure.



Fonte: (SLAVKOV; HADZHIYANEV; SLAVKOVA, 2023) (Novocure, 2023)

O dispositivo Optune é usado no tratamento de câncer cerebral, especialmente para glioblastoma multiforme (GBM). Ele é alimentado por uma bateria interna recarregável e também pode ser conectado a uma fonte externa que converte a energia elétrica da rede em corrente contínua de baixa tensão. Esta fonte de alimentação converte a corrente alternada (CA) da rede, que normalmente varia de 100 a 240 volts e uma frequência de 50 a 60 Hz, em corrente contínua (CC) de baixa voltagem, geralmente de 12 volts. O Optune utiliza campos elétricos alternados (terapia de campos elétricos alternados, ou TTF) para interferir no crescimento das células cancerígenas, com uma corrente de saída que pode atingir até 707mA RMS. A frequência ideal dos campos elétricos depende das características do tumor, variando entre 100 a 300 kHz para eficácia terapêutica. A CA

oscila em amplitude e direção, enquanto a CC flui em uma única direção e com amplitude constante. O Optune utiliza CC de baixa voltagem para alimentar seus componentes e gerar os campos elétricos alternados (TTF) para o tratamento do câncer cerebral. A frequência da TTF é crucial para a eficácia do tratamento, pois interfere na divisão e proliferação das células cancerígenas. Frequências diferentes afetam as células de maneiras distintas, e a frequência ideal para cada paciente depende das características do tumor. Embora o Optune não utilize diretamente a CA da rede, a frequência da CA é mencionada para demonstrar a conversão que ocorre na fonte de alimentação do dispositivo. A fonte converte a CA de alta voltagem e frequência variável em CC de baixa voltagem e frequência específica para a TTF (Novocure, 2023).

Quando se aplicam campos elétricos de baixa frequência ( $< 1$  kHz), os tecidos ficam eletricamente excitados. Nesse intervalo os campos servem para estimular tecidos neurais e aliviar contrações musculares, sendo para isso, aplicado em um longo intervalo de tempo. Já os campos de alta frequência ( $> 1$  MHz) resultam em um aquecimento dielétrico e, geralmente, são aplicados em cirurgia de pequenos tumores (WENGER et al., 2018).

Por conta das pesquisas do início do XXI, esse intervalo de frequência intermediária começou a ser empregado na oncologia por conta da sua ação anti-mitótica. Fundamentados nesses critérios físicos, o TTFields começou a ser usado como tratamento para atacar células cancerígenas em divisão (CERESOLI et al., 2018) (FONKEM; WONG, 2012).

Para o tratamento se utiliza dois pares de matrizes transdutores que geram campos em torno do(s) tumor(es) que mudam de direção em  $90^\circ$ . A terapia tem efeito antimitótico apenas quando o dispositivo está ligado e recomenda-se o uso de pelo menos 18 horas de tratamento contínuo diário com pequenas pausas para necessidades pessoais. Para não alterar sua rotina diária ao longo do tratamento, o paciente carrega consigo uma bolsa de ombro ou uma mochila contendo o gerador do aparelho. (DAVIES; WEINBERG; PALTI, 2013) (REGEV et al., 2021) (SIEGAL et al., 2018).

O procedimento consegue cobrir regiões inteiras do corpo e as matrizes dos transdutores são aplicadas de forma não invasiva, fornecendo uma terapia para tumores profundamente localizados (KIRSON et al., 2007). O efeito dos campos foram observados apenas em células em divisão, enquanto não houve efeito nas células que não estão em fase de proliferação. Em pesquisas pré-clínicas com células cancerosas em proliferação, o efeito de TT Fields foi onipresente (KIRSON et al., 2009).

Ensaio clínico em pacientes com glioblastoma recém-diagnosticados tiveram resultados de um aumento na sobrevida livre de progressão em 3,1 meses (30%) quando tratado com estimulação elétrica e temozolomida que é um medicamento usado contra GBM, em comparação com o grupo tratado apenas com quimioterapia convencional (STUPP et al., 2017). Outro estudo em pacientes com GBM mostrou uma sobrevida de cerca de 2,7

meses (68%) no tratamento usando TFF unido com temozolomida (STUPP et al., 2015). Nos últimos anos, aplicaram estimulação elétrica combinada com lomustina, que é um medicamento para quimioterapia, unido a temozolomida, sendo que se mostrou segura e os resultados de sobrevida sugeriram possíveis efeitos benéficos (LAZARIDIS et al., 2020).

### 3.4 Aplicação de campos elétricos em diferentes tipos de tumores

Além de sua aplicação atual ao glioblastoma, o TTFields é eficaz quando combinada com terapias convencionais e contra câncer quimiorresistentes ou difíceis de tratar, como o câncer de pâncreas ou ovário. Pesquisas estudaram uma amostra de pacientes que receberam a combinação de TTFields com os medicamentos gencitabina e nab-paclitaxel. A conclusão foi de nenhum evento adverso relatado e o tratamento foi tolerável (RIVERA et al., 2019) (VERGOTE et al., 2018).

Pesquisas aplicaram TTFields em Mesotelioma que é um câncer no mesotélio, membrana que reveste o interior das paredes torácica e abdominal. Os resultados positivos fizeram com que em 2019 o FDA <sup>1</sup> (*Food and Drug Administration*) concedesse para uso com quimioterapia à base de pemetrexedo e platina para tratamento de primeira linha de mesotelioma pleural maligno irrecorrível, localmente avançado ou metastático (CARRIERI et al., 2020) (CERESOLI et al., 2018).

Existem outras abordagens com TTFields, por exemplo, uma redução do mecanismo de resistência a inúmeras drogas em união a quimioterápicos como a doxorrubicina (JANIGRO et al., 2006). Há uma pesquisa que utilizou corrente elétrica alternada de 50 Hz de baixíssima intensidade e resultou em efeitos anti-proliferativos dependentes de um mecanismo que envolve canais de potássio. Os valores de frequência que estavam < 10 Hz não surtiram efeito em relação aos valores de 75 Hz ou 8,5 mA, provocaram intensa morte celular da cultura, sendo negativo, pois ocorrem efeitos tóxicos deletérios as células vizinhas (CUCULLO et al., 2005).

Por meio do que foi relatado, já se tem resultados favoráveis da combinação de TTF com medicamentos e outras formas de terapia, favorecendo o aumento da sobrevida global e progressão mais lenta do tumor, em comparação com o tratamento apenas com quimioterapia (PLESS et al., 2013). Além da aplicação de TTFields contra GBM existem outros estudos em outras malignidades sólidas, incluindo câncer de mama, colorretal, cervical, pulmão e ovário (WANG; PANDEY; BALLO, 2019).

---

<sup>1</sup> FDA é uma agência dos EUA que regula alimentos, medicamentos, suplementos, vacinas, produtos biológicos, transfusões de sangue, dispositivos médicos, radiações de eletrônicos, cosméticos, e entre outros.

### 3.5 Os efeitos colaterais do organismo com os tratamentos elétricos

Quando se fala de tratamento com eletricidade se tem o costume de saber quais os efeitos colaterais no organismo. Os possíveis efeitos colaterais com TT Fields são irritações na pele devido os eletrodos, insônia, alterações de humor, dores de cabeça e convulsões (ALVES et al., 2020). O cérebro, os músculos respiratórios e o coração são todos seriamente afetados por grandes correntes elétricas. Correntes na faixa de algumas centenas de miliampère fluindo através da cabeça produzem convulsões semelhantes à epilepsia, por conta disso, é importante controlar para não ocorrer efeitos colaterais irreversíveis no paciente (DAVIDOVITS, 2018).

## 4 Modelagem Física-Matemática dos Efeitos da Estimulação Elétrica no Crânio

Para se entender melhor como os campos elétricos atuam no cérebro é importante se construir um modelo matemático de modo que se possa realizar simulações variando as condições e observando os resultados e efeitos gerados. A seguir serão apresentados o cálculo da estimulação elétrica transcraniana e a formulação matemática da modelagem usando o Método de Elementos Finitos. Uma descrição mais completa dessas equações e métodos pode ser encontrada em (SATURNINO; MADSEN; THIELSCHER, 2019).

### 4.1 Cálculo da Estimulação Elétrica Transcraniana

Pesquisas sugerem que o conteúdo material da cabeça age como um condutor de volume ôhmico na faixa de baixas frequências comumente usadas na estimulação elétrica (LOGOTHETIS; KAYSER; OELTERMANN, 2007) (OPITZ et al., 2016). O potencial elétrico  $\phi$  gerado por eletrodos localizados na superfície da cabeça é governado pela equação de Laplace e pode ser escrita como

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = 0. \quad (4.1)$$

onde  $\sigma$  é o valor da condutividade (SATURNINO, 2020).

As condições de contorno  $\Gamma_1$  e  $\Gamma_2$  são definidas pela superfície de dois eletrodos. Na equação 4.2 o potencial elétrico é igual a zero na superfície, enquanto na equação 4.3 estabelece que o potencial elétrico é igual a  $\phi_1$  na superfície  $\Gamma_2$ .

$$\phi = 0 \text{ em } \Gamma_1, \quad (4.2)$$

$$\phi = \phi_1 \text{ em } \Gamma_2, \quad (4.3)$$

A equação 4.4 fornece que a derivada do potencial elétrico em relação à direção normal à superfície ( $\hat{\mathbf{n}}$ ) é igual a zero nas fronteiras do domínio. É adicionado mais superfícies de eletrodos  $\Gamma_3, \dots, \Gamma_N$  e seus respectivos valores de potencial elétrico. Como nos protocolos de estimulação elétrica transcraniana, são especificados valores de corrente elétrica e não valores de potencial elétrico. Primeiramente, resolvemos as equações usando  $\phi_1 = 1$  V, mede-se o fluxo de corrente para obter o valor e direção da corrente especificados. (SATURNINO, 2020).

$$\frac{\partial \phi}{\partial \mathbf{n}} = 0 \text{ em } \partial\Omega (\Gamma_1 \cup \Gamma_2) \quad (4.4)$$

Após calcular o potencial elétrico  $\phi$ , podemos obter o campo elétrico  $\mathbf{E}$  apresentado na equação 4.5 e a densidade de corrente  $\mathbf{J}$  como mostra 4.6, onde  $\nabla$  representa o operador diferencial nãbla.

$$\mathbf{E} = -\nabla\phi \quad (4.5)$$

$$\mathbf{J} = \sigma\mathbf{E} \quad (4.6)$$

Se as correntes dos eletrodos variam no tempo como em ETCA, a equação de Laplace é linear e permite decompor o campo elétrico em apenas uma componente espacial  $\mathbf{p}$ , e uma componente temporal, que depende apenas do tempo  $t$ , como mostrado na 4.7.

$$\mathbf{E}(\mathbf{p}, t) = \mathbf{E}(\mathbf{p})I(t) \quad (4.7)$$

## 4.2 Formulação matemática no Método dos Elementos Finitos

O Método dos Elementos Finitos (MEF) é um método de solução de equações diferenciais parciais em geometria complexa composta por pequenas partes chamadas elementos, como triângulos ou tetraedros, que formam uma estrutura chamada malha. Ao dividir a superfície com um grande número em partes menores, é possível obter maior eficiência na resolução de problemas complexos. Os elementos possuem dimensões finitas, por isso o nome “elementos finitos”, são conectados por nós ou pontos nodais. Devido às divisões geométricas, as equações diferenciais que modelam o estudo físico não resultam em uma solução exata, mas aproximada (GUPTA; MEEK, 1996).

O MEF é geralmente aplicado na análise térmica, deformações, tensões, acústica, dinâmica, eletromagnética e comportamento não-linear. (ZIENKIEWICZ; TAYLOR; ZHU, 2005) (ZIENKIEWICZ; ZHU, 1992). Como comentado sobre a aplicação do MEF, um deles é eletromagnetismo, para o estudo de estimulação transcraniana, analisa-se a distribuição de um campo elétrico ou potencial em um domínio espacial e podemos fazer a modelagem. Para um melhor entendimento, é formulada e resolvida a equação de Poisson na forma diferencial (SATURNINO, 2020).

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) = f \quad (4.8)$$

Já a equação 4.8,  $\phi$  é o campo elétrico,  $\sigma$  é uma propriedade do meio que indica sua condutividade e  $f$  é uma função que descreve as fontes ou cargas presentes no domínio. O operador “ $\nabla$ ” representa o gradiente e “ $\nabla \cdot$ ” representa a divergência. Para levar em

conta o efeito da estimulação elétrica na equação 4.9, faz-se  $f = 0$ , ou seja, considera apenas o residual  $r(\phi)$  que representa a influência dos eletrodos. A equação 4.8 é escrita explicitamente nas equações 4.9 e 4.10, onde as integrais são avaliadas numericamente (SATURNINO, 2020).

$$\nabla \cdot (\sigma \nabla \phi) - f = r(\phi) \quad (4.9)$$

$$\int_{\Omega} r(\phi) \nu dV = 0, \quad \forall \nu \in \mathcal{V} \quad (4.10)$$

Substituindo a Equação 4.10 na Equação 4.9, a forma fraca da equação de Poisson é obtida ao aplicar as identidades de Green e as condições de contorno. Como mostra a igualdade em 4.11, envolve uma integração do termo residual  $r(\phi)$  multiplicado pelo gradiente da função de teste  $\nu$  e o gradiente do campo  $\phi$  multiplicado pela condutividade  $\sigma$ .

$$\int_{\Omega} r(\phi) \nabla \nu \cdot (\sigma \nabla \phi) dV = \int_{\Omega} f \nu dV, \quad \forall \nu \in \mathcal{V} \quad (4.11)$$

Para obter uma solução numérica, substitui-se o campo elétrico por uma aproximação discreta usando um conjunto de funções-base. Essas funções-base geram um espaço de teste, e a equação fraca é expressa em termos dessas funções de teste e das funções de base. Substituindo a dimensão infinita  $\phi$  por uma dimensão finita  $\phi^h$  usando um conjunto base de funções  $\{\varphi_i(\mathbf{p}) | i = 1, \dots, N\}$ .

$$\phi^h = \sum_{i=1}^N \phi_i \varphi_i(\mathbf{p}) \quad (4.12)$$

No caso,  $\nu$  é o espaço gerado pelas funções de base,  $\nu^h$ , na Equação 4.11, obtemos

$$a^h(\phi^h, \nu^h) = l^h(\nu^h), \quad \forall \nu^h \in \mathcal{V}^h, \quad (4.13)$$

$$a^h(\phi^h, \nu^h) = \sum_{i=1}^N \phi_i \int_{\Omega} (\sigma \nabla \psi_i(\mathbf{p})) \cdot \nabla \nu^h dV, \quad (4.14)$$

$$l^h(\nu^h) = \int_{\Omega} f \nu^h dV. \quad (4.15)$$

Substituindo  $\nu^h = \varphi_1, \dots, \varphi_N$  e avaliando numericamente as integrais na Equação 4.14 e Equação 4.15, é possível obter um sistema linear que pode ser resolvido para obter a aproximação numérica, como mostrado em 4.16.

$$\mathbf{S}\mathbf{u} = \mathbf{b} \quad (4.16)$$

Onde  $\mathbf{u}$  é o vetor das incógnitas que representa os coeficientes das funções de base, e  $\mathbf{S}$  e  $\mathbf{b}$  são as matrizes e vetor que resultam da avaliação das integrais ([SATURNINO, 2020](#)).

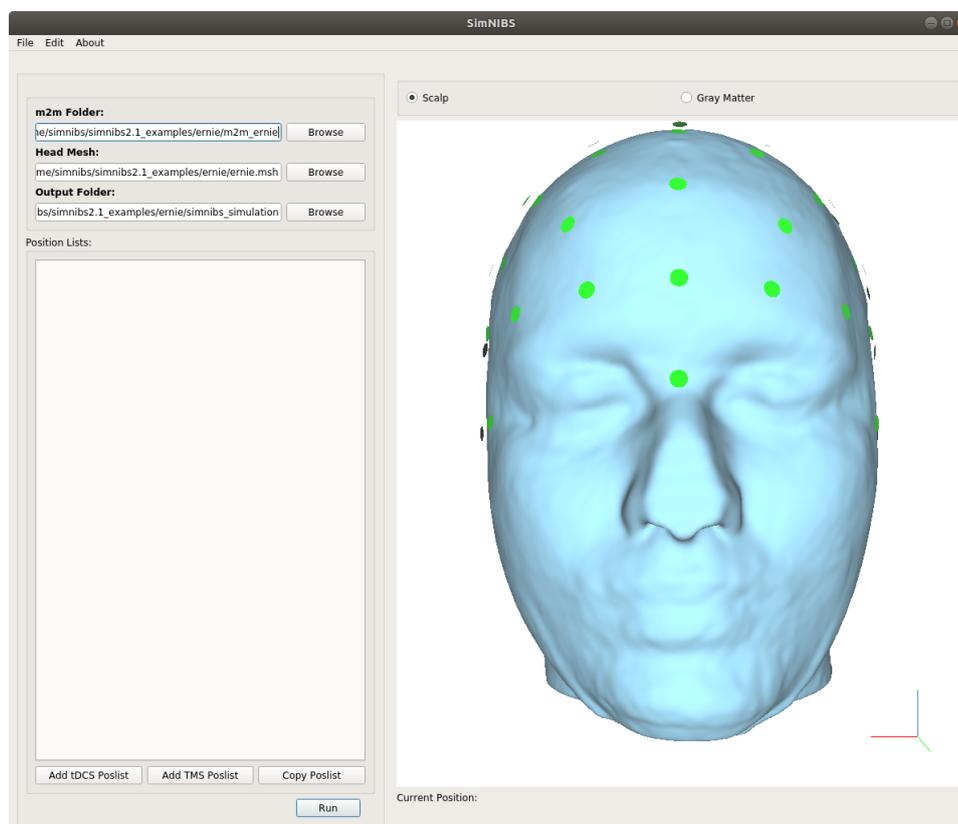
## 5 Simulador computacional de estimulação cerebral não invasiva - SimNIBS

O SimNIBS é um software livre, lançado em 2013 e em 2015 teve uma atualização com o lançamento da versão 2.0. O software é distribuído sob uma licença GPL 3 (*General Public License*), e roda em todos os principais sistemas (Windows, Linux e MacOS) ([SATURNINO et al., 2019](#)).

Ao simular a distribuição de corrente elétrica no cérebro por meio do SimNIBS, é adotada uma abordagem semelhante à utilizada no EEG para a interpretação dos resultados. Cada eletrodo recebe uma designação específica na cabeça, identificada por um código composto por letras e números, tais como FP1, FP2, C3, C4, T3, T4, entre outros ([THIELSCHER; ANTUNES; SATURNINO, 2015](#)). Essa prática auxilia os pesquisadores na análise dos efeitos da estimulação cerebral em áreas específicas do cérebro, permitindo comparações com estudos prévios que empregaram a mesma codificação de posicionamento. No entanto, é importante observar que as coordenadas entre as posições dos eletrodos podem variar segundo as configurações do EEG utilizado e a da estimulação no SimNIBS ([MORSCH, 2023](#)).

Após a instalação bem-sucedida do SimNIBS, foram seguidas as diretrizes fornecidas no tutorial oficial disponível no site da plataforma ([SimNibs, 2023](#)). Durante o processo de simulação existe a opção de usar a interface gráfica do SimNIBS, acessada por meio do comando “`simnibs_gui`” no terminal do Windows. Essa interface permite a seleção manual dos eletrodos exibindo ao usuário as coordenadas cartesianas desta. A [figura 4](#) apresenta a interface gráfica do SimNIBS, que tem o objetivo de facilitar o uso da modelagem de estimulação eletromagnética individualizada de forma manual, fornecendo ferramentas fáceis de usar para criar modelos de cabeça, configurar simulações de campo elétrico, visualização e pós-processamento dos resultados tanto em níveis individuais quanto de grupo.

Figura 4 – Interface gráfica do SimNIBS com pacotes escolhidos e malha da cabeça plotada.



Fonte: (SimNibs, 2023)

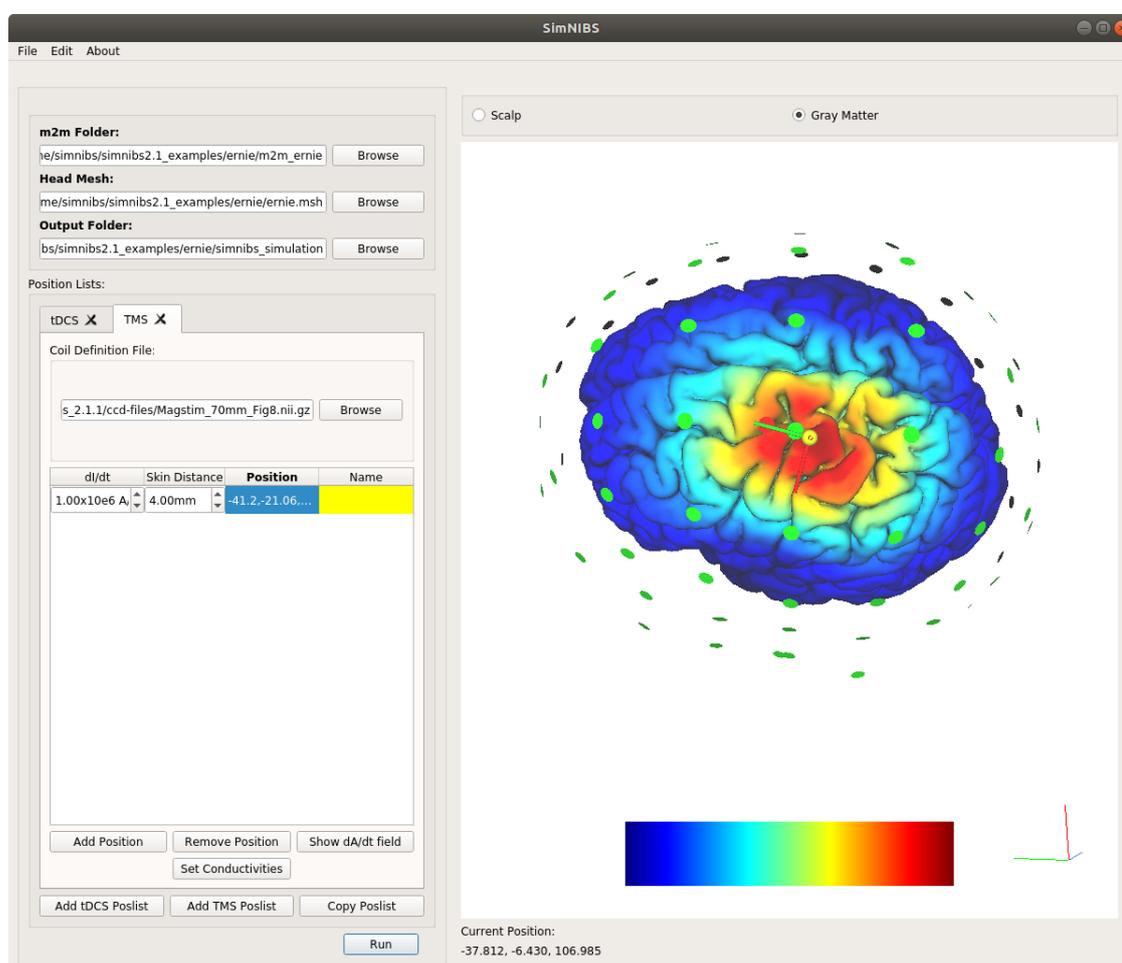
Atualmente, o SimNIBS oferece duas opções de segmentação: MRI2Mesh e Headreco. O MRI2Mesh é usado para converter imagens de ressonância magnética (RM) em modelos de malha tridimensionais da cabeça humana. Contudo, ele é restrito apenas à cabeça e não cria modelos da região do pescoço. Assim, ele pode ser combinado com os programas FSL e FreeSurfer para segmentar os tecidos da cabeça. O FSL é usado para segmentar os tecidos extracerebrais, enquanto o FreeSurfer é usado para segmentar o cérebro e gerar reconstruções de superfície precisas da massa cinzenta. O pacote Headreco utiliza a caixa de ferramentas SPM (*Statistical Parametric Mapping*) para segmentar imagens de ressonância magnética da cabeça. Ele oferece uma opção mais precisa em relação ao MRI2Mesh, pois permite uma segmentação mais completa e precisa dos tecidos cerebrais para realizar a co-registro não linear da imagem da cabeça do sujeito com um modelo padrão (NIELSEN et al., 2018) (SATURNINO et al., 2019).

Ao utilizar o SimNIBS, a escolha da segmentação a ser usada dependerá do seu objetivo específico e das características da imagem de RM disponível. É possível realizar simulações utilizando o pacote m2m\_MNI152, um modelo padrão de RM que representa a estrutura cerebral humana na forma de uma malha triangular. O m2m\_MNI152 é uma extensão do pacote MNI152, frequentemente usado na área da neurociência e neuroimagem

(SATURNINO et al., 2019).

Com a segmentação concluída, o mapa do tecido é limpo para serem aplicadas operações morfológicas simples e usados para gerar reconstruções de superfície usando Métodos dos Elementos Finitos (MEF), que consiste na 4.16 usando funções de base linear (DHATT; LEFRANÇOIS; TOUZOT, 2012) (LOTTI et al., 2006). No caso do SimNIBS, uma malha de MEF é construída preenchendo tetraedros entre as superfícies dos tecidos. Os filtros Mri2Mesh e Headreco não oferecem suporte para patologias como tumores ou lesões. No entanto, essas patologias podem ser incluídas nos modelos de cabeça, editando manualmente as máscaras de segmentação geradas pelos métodos. O resultado do cálculo do MEF é o campo elétrico em cada elemento tetraédrico da malha da cabeça do sujeito conforme apresentado na figura 5. O SimNIBS transforma os campos do formato de malha nativo para outros formatos por meio de interpolação. Isso permite a comparação direta do campo elétrico entre sujeitos para, por exemplo, correlacioná-lo com dados comportamentais ou fisiológicos sobre os efeitos da estimulação (ZIENKIEWICZ; ZHU, 1992) (BUNGERT et al., 2017).

Figura 5 – Distribuição espacial do campo elétrico no cérebro plotado após a escolha dos eletrodos



Fonte: (SimNibs, 2023)

No software, existe a opção de simulações de Estimulação Magnética Transcraniana (EMT ou TMS, do inglês *Transcranial Magnetic Stimulation*) ou Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC ou tDCS, do inglês *Transcranial Direct Current Stimulation*), que começam com a adição de eletrodos ao modelo de cabeça. Nesta etapa, os nós na superfície da pele são deslocados para formar o formato do eletrodo, mantendo elementos de boa qualidade. Em seguida, o corpo dos eletrodos é construído preenchendo tetraedros. O SimNIBS resolve o sistema linear usando um método iterativo pré-condicionado do gradiente conjugado e adota uma abordagem para solucionar problemas discretos, formando o sistema linear e concluindo sua resolução (GEUZAINÉ, 2007) (SAAD, 2003).

No caso de optar em gerar simulação ETCC é fornecido um arquivo com a extensão “.log” salvo no diretório escolhido com as informações das simulações e é possível determinar a área mais afetada pela estimulação. No arquivo de texto, há uma seção intitulada *Field Focality* (Focalidade do campo), que apresenta os volumes ou áreas da malha com a maior intensidade de campo, ou igual a um determinado percentil. O volume de atuação do campo é fornecido em milímetros cúbicos ( $\text{mm}^3$ ).

A distribuição do campo elétrico é calculada em um modelo de cabeça realista que utiliza o método dos elementos finitos, no qual ocorre uma modelagem com a equação de Laplace para o potencial eletrostático. A escolha da equação de Laplace é feita devido à realização de uma aproximação nos comprimentos de onda eletromagnéticos nos tecidos biológicos, que são muito maiores do que o tamanho da cabeça. Como discutido em 4.1, a solução pode ser calculada resolvendo a equação complexa quase estática de Laplace,  $\nabla \cdot (\tilde{\sigma} \nabla V) = 0$  para o potencial elétrico com a condutividade complexa  $\tilde{\sigma} = \sigma + i\omega\varepsilon$ , onde  $\varepsilon$  é a permissividade,  $\sigma$  é a condutividade elétrica,  $i$  a unidade imaginária, e  $\omega = 2\pi f$  a frequência angular (KORSHOEJ et al., 2017).

Vale mencionar, que as simulações ETCC podem ser facilmente estendidas para incluir simulações de ETCA. O ETCA utiliza correntes na mesma faixa do ETCC, mas as aplica de forma oscilatória, com frequências compatíveis com oscilações cerebrais endógenas que ocorrem de forma natural no organismo sem estímulo externo. Atualmente, acredita-se que o ETCA funciona arrastando e aumentando essas oscilações (LIU et al., 2018). As frequências utilizadas têm uma aproximação quase estática, onde a relação entre as correntes de entrada  $I(t)$ , o campo elétrico nas posições  $x$ ,  $\alpha(x)$  é uma constante de proporcionalidade que não varia e  $I(t)$  é a corrente de entrada apresentada na equação 5.1 e para o melhor entendimento se pode observar da corrente senoidal temos a equação 5.2, onde  $f$  é a frequência do estimulador,  $\phi$  a fase do estimulador e  $I_0$  a amplitude do estimulador, que corresponde à metade da corrente pico a pico. Normalmente, visualizaríamos o campo elétrico no máximo ou mínimo de  $I(t)$ , que corresponde a  $\pm I_0$  (SATURNINO et al., 2019). No caso de vários estimuladores serem usados em diferentes frequências e

fases, teremos diversos pares  $(\alpha_i(x) I_i(t))$ , um para cada estimulador, e o campo elétrico total em um dado momento é dado pela soma de suas contribuições individuais (OPITZ et al., 2016):

$$E(x, t) = \alpha(x)I(t) \quad (5.1)$$

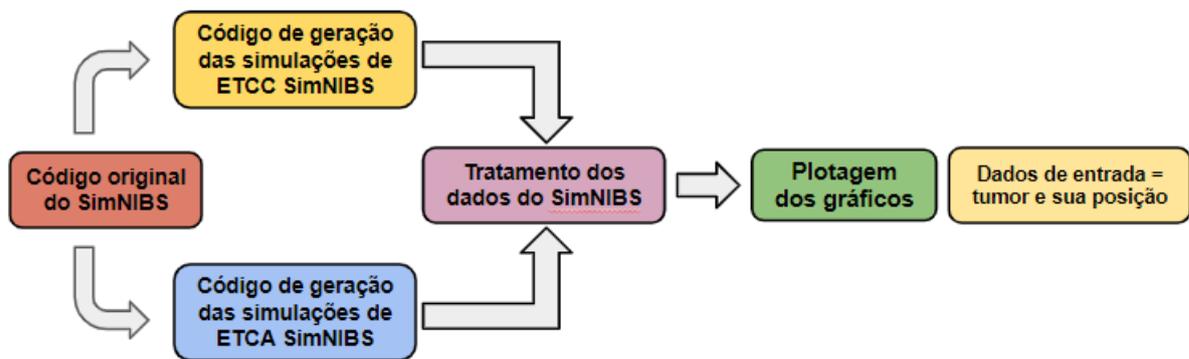
$$I(t) = I_0 \sin\left(\frac{2\pi t}{f + \phi}\right) \quad (5.2)$$

Já as simulações de EMT começam calculando a mudança no potencial vetor magnético  $\mathbf{A}$ , que é o  $\frac{d}{dt}$  do campo nos elementos da malha condutora de volume para o modelo de bobina apropriado, posição e corrente. O software oferece modelos de bobina com o intuito de representar um conjunto de dipolos magnéticos e de calcular  $\frac{d}{dt}$  nos elementos da malha realizando interpolação (THIELSCHER; KAMMER, 2004) (MADSEN et al., 2015).

## 6 Materiais e Métodos

Primeiramente, a estratégia da proposta para escolher a melhor configuração de eletrodos foi fazer um estudo do script do SimNIBS em ETCC, para em seguida, inserir alternativas no código adicionando frequências semelhantes às usadas em tratamento e realizando simulações de ETCA. Além disso, foram desenvolvidos códigos para o processamento dos dados e a elaboração de gráficos. A Figura 6 apresenta um fluxograma (6) que detalha passo a passo a lógica da metodologia empregada na pesquisa.

Figura 6 – O fluxograma apresenta a lógica do desenvolvimento dos códigos e suas principais funcionalidades.



Fonte: Autor

### 6.1 Código para geração de simulações ETCC do SimNIBS

Inicialmente, simulações de ETCC foram geradas para compreender melhor a lógica do código. Em todas as simulações, foi mantido o padrão de corrente fornecido pelo SimNIBS  $I = 1,0$  mA e a segmentação utilizada foi a Mri2Mesh. Isso foi feito para garantir que os testes fossem conduzidos de forma uniforme, a fim de avaliar a confiabilidade do código desenvolvido. Para gerar as simulações, utilizamos como base o script alterado do SimNIBS 6.1. Para isso, incluímos três bibliotecas do Python para criação das simulações: *Itertools*, *threading* e *pygetwindow*.

A biblioteca *Itertools* tem o módulo “*combinations*” com objetivo de gerar várias simulações sem repetir os eletrodos de forma aleatória e não usar o mesmo mais de uma vez na mesma simulação (Python: *Itertools*, 2023). As bibliotecas *threading* e *pygetwindow* podem ser usadas para fechar automaticamente as janelas de interface gráfica (GUI) no formato “.msh” que são abertas após finalizar a simulação apresentando o resultado.

O uso de *Threads* é uma forma de realizar a execução concorrente das tarefas, ou seja, significa que o código pode ter partes do seu programa rodando simultaneamente.

Para isso, foi adicionado o módulo *threading* e, usando o comando “close\_all\_msh\_windows” para fechar as janelas das simulações com formato “.msh” que fecham ao serem concluídas. O processo de geração de simulações continua simultaneamente, o que melhora a eficiência do processo, pois permite limpar o ambiente, economizar tempo e memória da máquina (Python: Threads, 2023) (Python: PyGetWindow, 2023).

As configurações escolhidas foram dos eletrodos com formato elíptico com 30 mm de diâmetro, 5 mm de espessura, sem preenchimento interno, e como mencionado, corrente de 1,0 mA. Foi acrescentado ao código um loop pelo comando “for” do Python para gerar cenários de estimulação cerebral diversificados. Para cada iteração do loop, um conjunto de eletrodos é escolhido aleatoriamente, por exemplo, se for simulação com 4 eletrodos, dois cátodos e dois ânodos. Os cátodos são posicionados aleatoriamente entre as posições definidas, enquanto os ânodos são posicionados em locais diferentes dos cátodos. Essa abordagem permite avaliar a eficácia da estimulação cerebral em uma variedade de condições. O número de iterações do loop pode ser definido pelo usuário, permitindo a realização de um número maior ou menor de simulações, de acordo com a necessidade.

Para uma execução mais eficiente da máquina, o código foi dividido em três arquivos, um script para gerar simulações com 4 eletrodos, 6 eletrodos e 8 eletrodos. Os três códigos são similares, tem mudanças pontuais apenas em regiões que solicita os números dos eletrodos em que pode ser encontrado no apêndice A.1.

As etapas descritas permitem que o código execute as simulações, analisando os efeitos da estimulação em diferentes regiões cerebrais e salvando os dados em uma pasta indicada. Para gerar simulações ETCA, o código foi modificado durante a execução dos testes com as simulações ETCC, conforme será detalhado no próximo tópico.

## 6.2 Código para geração de simulações ETCA do SimNIBS

O código ETCA A.2 foi dividido para construir simulações 4, 6 e 8 eletrodos, usou como base o código de ETCC e a diferença se encontra no loop. O propósito dessa nova implementação é a geração de simulações de corrente alternada, com foco na aplicação dos parâmetros estabelecidos pela Novocure para o tratamento de Glioblastoma. No referido tratamento, o intervalo da intensidade do campo elétrico varia de 1 V/cm a 3 V/cm, com uma frequência de 100 kHz a 300 kHz (Novocure, 2023) (LIU et al., 2018).

O loop do script altera a corrente alternada para simular o tratamento de glioblastoma multiforme (GBM). Para isso, a corrente aplicada foi fixada em 0,5 A, o que resulta em um campo elétrico dentro da faixa mencionada e uma frequência de 100 kHz. Para cada iteração, o código seleciona aleatoriamente os eletrodos, por exemplo, se for 4 eletrodos de uma lista predefinida, designa duas posições como cátodos e escolhe outras duas próximas a 90° graus para serem ânodos (KORSHOEJ et al., 2017).

A simulação é configurada com parâmetros específicos de corrente alternada. Em seguida, os eletrodos correspondentes são inicializados e o loop é repetido um número determinado de vezes. A cada iteração, a direção da estimulação é alterada. direção da corrente é invertida entre simulações pares e ímpares, por exemplo, simulação 1 tem uma direção sendo é ímpar, mas se for a simulação número 24 é par, a direção se inverte. Isso gera uma variedade de cenários de simulação para avaliar os efeitos da estimulação cerebral transcraniana em diferentes configurações de eletrodos e posições na cabeça.

Por fim, as simulações foram geradas de forma bem-sucedida, na qual buscou respeitar a lógica da programação desenvolvida e tendo como referências dados do tratamento de GBM (KIRSON et al., 2009) (KIRSON et al., 2004).

### 6.3 Código de tratamento dos dados das simulações

Com o fornecimento das simulações, o SimNIBS salva as informações em um arquivo “.log”. Na figura 7 é exibido trecho de um arquivo do processamento da simulação do SimNIBS antes de ser feita a limpeza dos dados. Para ler esse arquivo, foi desenvolvido um script que usa os pacotes Pandas e Re para extrair as informações específicas. A

Figura 7 – Dados de um arquivo da simulação do SimNIBS antes do tratamento.

```
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:03:45,510 - 1348 ]INFO: Placing Electrode:
definition: plane
shape: ellipse
centre: C1
pos_ydir: []
dimensions: [30]
thickness:5
channelnr: 1
number of holes: 0

[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:11,578 - 1348 ]INFO: Preparing the KSP
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:17,433 - 1348 ]INFO: Time to prepare the KSP: 5.85s
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:17,481 - 1348 ]INFO: Solving system 1 of 1
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:17,485 - 1348 ]INFO: Running PETSc with KSP: cg PC: hypre
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:49,010 - 1348 ]INFO: Number of iterations: 30 Residual Norm: 3.16e-09
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:49,010 - 1348 ]INFO: KSP Converged with reason: 2
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:49,014 - 1348 ]INFO: Time to solve system: 31.53s
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:07:50,420 - 1348 ]INFO: Estimated current calibration error: 4.9%
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:08:17,196 - 1348 ]INFO: Creating visualizations
[ simnibs 4.0.0 - 2023-08-07 14:08:33,893 - 1348 ]SUMMARY:
ernie_TDCS_1
=====
Gray Matter

Field Percentiles
-----
Top percentiles of the field (or field magnitude for vector fields)
|Field| 99.9% | 99.0% | 95.0% |
|-----|-----|-----|
|E| 2.26e-01 V/m | 1.81e-01 V/m | 1.44e-01 V/m |
|magnE| 2.26e-01 V/m | 1.81e-01 V/m | 1.44e-01 V/m |

Field Focality
-----
Mesh volume or area with a field >= X% of the 99.9th percentile
|Field| 75.0% | 50.0% |
|-----|-----|
|E| 1.29e+04 mm³ | 1.37e+05 mm³ |
|magnE| 1.29e+04 mm³ | 1.37e+05 mm³ |
```

Fonte: Autor

biblioteca Pandas é uma das ferramentas mais populares para análise e manipulação de

dados em Python (Python: Pandas, 2023). O pacote Re também conhecido como regex (abreviação de “expressão regular”) fornece suporte para expressões regulares que são padrões utilizados para busca, extração e manipulação de strings<sup>1</sup> complexa, processa essas informações e as formata em um novo arquivo de texto (Python: Re, 2023).

A figura 8 mostra como fica o arquivo após o tratamento. O código utiliza um loop para encontrar as correspondências entre os dados fornecidos pelo SimNIBS e a extrair as informações da tabela “SUMMARY”. Essa tabela contém os valores do campo elétrico em percentis e sua focalidade. O novo arquivo é criado a partir do arquivo original, extraíndo a tabela “SUMMARY” e os valores “centre” associados aos eletrodos de cada simulação. O bloco “SUMMARY” é dividido em linhas e os espaços em branco são removidos. Os

Figura 8 – Arquivo do SimNIBS após o tratamento dos dados

```

Simulacao_1 - Centres: PO7, Fp1, Nz, TP9
ernie_TDCS_1
=====
Gray Matter

Field Percentiles
-----
Top percentiles of the field (or field magnitude for vector fields)
|Field |99.9%          |99.0%          |95.0%          |
|-----|-----|-----|
|E      |2.13e-01 V/m   |1.58e-01 V/m   |1.17e-01 V/m   |
|magnE  |2.13e-01 V/m   |1.58e-01 V/m   |1.17e-01 V/m   |

Field Focality
-----
Mesh volume or area with a field >= X% of the 99.9th percentile
|Field |75.0%          |50.0%          |
|-----|-----|-----|
|E      |7.58e+03 mm3 |5.76e+04 mm3 |
|magnE  |7.58e+03 mm3 |5.76e+04 mm3 |

```

Fonte: Autor

valores correspondentes ao valor “centre” são extraídos assumindo que cada simulação tenha 4, 6 e 8 eletrodos. Para isso tem três códigos diferentes para o tratamento dos dados de 4 eletrodos, 6 eletrodos e 8 eletrodos, conforme está apresentado no apêndice A.3. No passo seguinte, uma linha em branco é adicionada para separar as simulações.

O código salva as linhas processadas em um novo arquivo de texto que você pode definir o nome. As linhas são concatenadas usando quebras de linha para criar um formato de texto estruturado, que facilite a interpretação e análise das simulações realizadas pelo SimNIBS. Os dados são realocados de forma legível, contribuindo para a compreensão das configurações e resultados das simulações transcranianas.

<sup>1</sup> String - é uma sequência de caracteres, geralmente utilizada para representar palavras, frases ou textos de um programa. Em Python, uma string é sempre representada entre aspas.

## 6.4 Código de plotagem dos gráficos

O código em Python apresentado utiliza as bibliotecas Pandas, Re e Matplotlib para processar e analisar dados de simulações contidos em um arquivo de texto ([Python: Pandas, 2023](#)) ([Python: Re, 2023](#)) ([Python: Matplotlib, 2023](#)). As informações extraídas incluem o número da simulação, a localização dos centros de eletrodos e os valores da intensidade de campo elétrico  $E$ . Esses dados são armazenados em listas e convertidos em um DataFrame, uma estrutura de dados que facilita a manipulação e o estudo dos dados.

O código [A.4](#) permite extrair a média e o desvio padrão dos valores da intensidade do campo elétrico para todas as simulações por meio dos dados da coluna **E** do DataFrame. O comando “`mean_e = df[“E”].mean()`”, calcula a média dos valores na coluna  $E$  do DataFrame “df”. Isso fornece o valor médio dos campos elétricos de todas as simulações. Já o comando “`std_e = df[“E”].std()`”, calcula o desvio padrão dos valores na coluna  $E$  do DataFrame “df”.

É importante destacar que, no código de ETCC [A.4.1](#), a unidade foi mantida em V/m. Contudo, no código para plotar gráficos de ETCA [A.4.2](#), realizamos uma conversão dos dados para V/cm por conta de ser essa a unidade no tratamento de GBM e usado no aparelho da Novocure. A conversão é feita multiplicando os valores de  $E$  por 0.01 para representar os valores em V/cm.

Os gráficos gerados são em barras que representam os valores de  $E$  para cada simulação. Essa representação gráfica clara permite uma análise visual rápida e uma compreensão mais aprofundada do comportamento do campo elétrico em cada caso.

## 7 Resultados e Discussão

Um dos principais objetivos deste estudo foi otimizar a geração de um extenso banco de dados contendo simulações de estimulação transcraniana para diversas configurações de eletrodos. No entanto, deparou-se com desafios durante o processo de desenvolvimento dos códigos. Cada ponto reflete nuances que demandam análises cuidadosas e contribuem para uma compreensão mais profunda do fenômeno em questão que guiarão nossa reflexão sobre os resultados obtidos, buscando uma compreensão abrangente e significativa.

### 7.1 Resultados das simulações de ETCC

Os dados originais foram fornecidos em unidades de volts por metro (V/m). Após o tratamento dos dados, conseguimos organizá-los na Tabela 1. Ela inclui os três conjuntos dos resultados das simulações de ETCC com diferentes números de eletrodos. Cada conjunto corresponde às simulações realizadas com 4, 6 ou 8 eletrodos. A tabela mostra a variação da média da intensidade do campo elétrico ( $\mathbf{E}$ ) e do desvio padrão associado com o aumento do número dos eletrodos, expressa em volts por metro (V/m).

Tabela 1 – Tabela dos dados das simulações 4, 6 e 8 eletrodos em ETCC

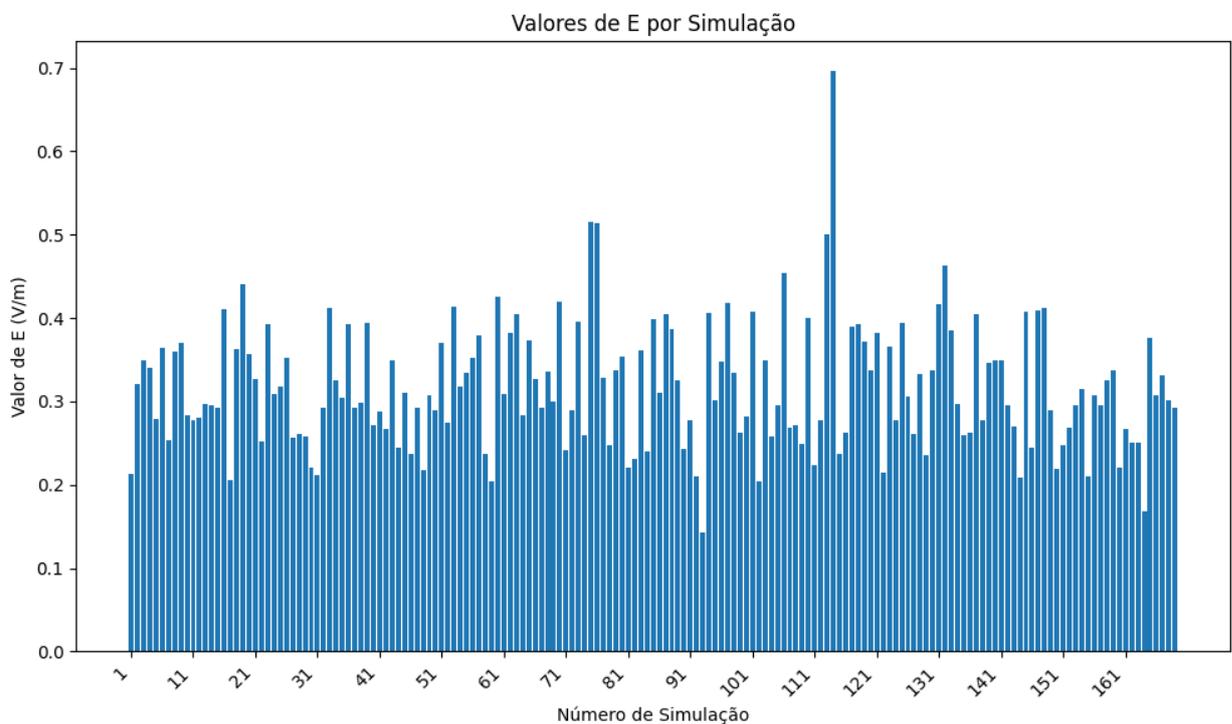
Número de Eletrodos	Média de $\mathbf{E}$ (V/m)	Desvio Padrão de $\mathbf{E}$ (V/m)
4	$3.2 \times 10^{-1}$	$7.5 \times 10^{-2}$
6	$3.6 \times 10^{-1}$	$9.6 \times 10^{-2}$
8	$4.2 \times 10^{-1}$	$1.1 \times 10^{-1}$

Fonte: Autor

Após a organização dos dados, plotamos três gráficos de ETCC onde é apresentado o valor da intensidade do campo elétrico em função do número da simulação. Cada número de simulação corresponde a um grupo de eletrodos. O gráfico da Figura 9 apresenta as simulações com 4 eletrodos, o gráfico da Figura 10 é de simulações com 6 eletrodos e o gráfico da Figura 11 simulações com 8 eletrodos. Esses gráficos proporcionam uma análise comparativa das médias e desvios padrões das grandezas elétricas em diferentes configurações experimentais. Eles revelam que, quanto maior a quantidade de eletrodos, maior é a intensidade do campo elétrico. Por outro lado, à medida que o número de eletrodos é reduzido, a intensidade do campo elétrico também diminui. No entanto, é importante observar que o número e o posicionamento dos eletrodos podem influenciar na dispersão ou focalização da estimulação. Assim, determinar a quantidade de eletrodos depende do tratamento específico e corrente aplicada (NITSCHKE; PAULUS, 2000) (DMOCHOWSKI et al., 2011).

O gráfico 9 mostra que as simulações com 4 eletrodos apresentaram, em média, valores inferiores a  $3,2 \times 10^{-1}$  V/m. Todavia, os dados tem uma variação significativa, com valores entre 0,2 V/m e 0,7 V/m. Essa variabilidade pode ser atribuída à aleatoriedade do processo de simulação, incluindo a escolha aleatória da posição dos eletrodos, as propriedades do tecido cerebral modelado e as configurações utilizadas. Destaca-se, a média dos valores do campo elétrico, sugerindo que a estimulação com 4 eletrodos está no intervalo para alcançar objetivos terapêuticos (KIM et al., 2023).

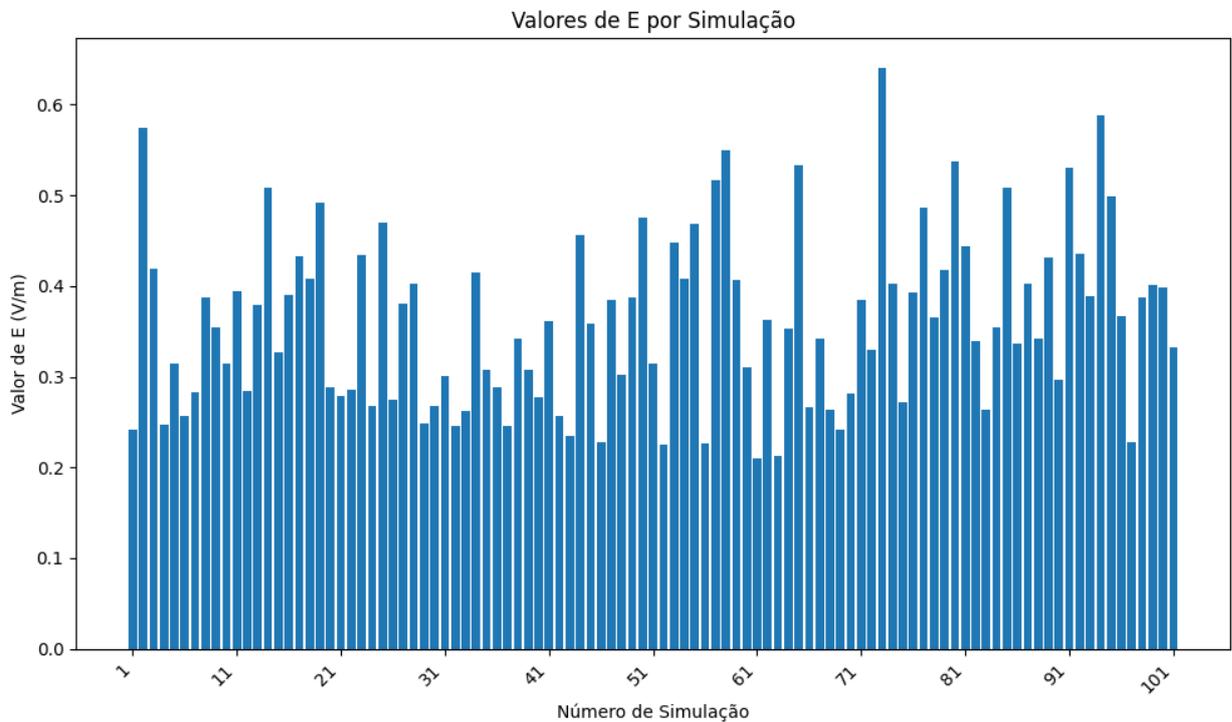
Figura 9 – Gráfico dos dados da simulação de ETCC de 4 eletrodos elípticos sem preenchimento. No total foram realizadas 169 simulações usando coordenadas MRI2Mesh.



Fonte: Autor

Os dados do gráfico 10 indicam que, as simulações com 6 eletrodos resultaram em campos elétricos abaixo de  $3,6 \times 10^{-1}$  V/m. Algumas simulações, no entanto, revelaram valores próximos a 0,2 V/m, enquanto a maior delas registrou mais de 0,6 V/m. É crucial analisar as posições dos eletrodos, pois sua disposição em coordenadas específicas pode resultar em valores elevados ou baixos de **E**. Portanto, é de suma importância dispor de um amplo banco de dados capaz de realizar simulações com eletrodos dispostos de forma aleatória, pois é possível encontrar configurações que proporcionam uma intensidade de campo elétrico aceitável para o procedimento (DMOCHOWSKI et al., 2011) (ANTAL et al., 2022).

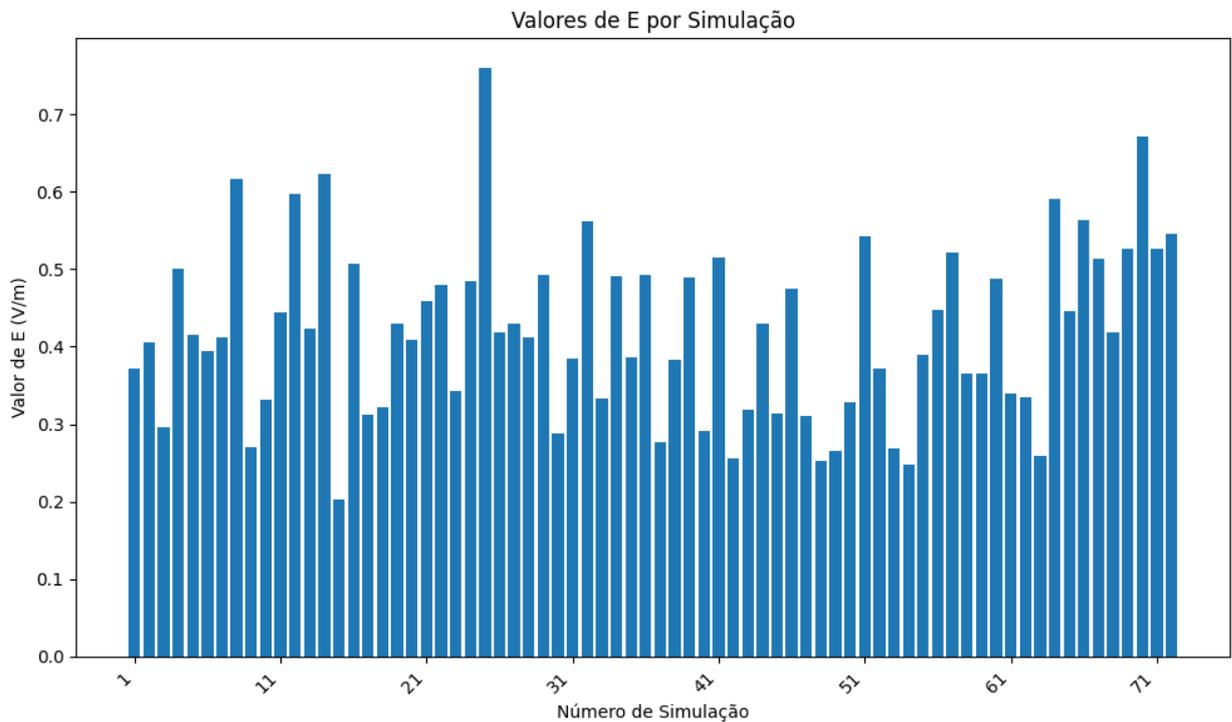
Figura 10 – Gráfico dos dados da simulação de ETCC de 6 eletrodos elípticos sem preenchimento. No total foram realizadas 101 simulações usando coordenadas MRI2Mesh.



Fonte: Autor

A análise dos dados do gráfico 11 mostra que, em média, as simulações com 8 eletrodos produziram campos elétricos inferiores a 4,2 V/m. Campos elétricos mais altos podem ser necessários para ativar efetivamente as células nervosas (STAGG; JOHANSEN-BERG, 2013). O menor valor observado do  $\mathbf{E}$  foi de 0,2 V/m, e o maior, superior a 0,7 V/m. Conforme o número de eletrodos aumenta, a intensidade do campo elétrico também cresce. Contudo, é importante evitar a falsa premissa de que mais eletrodos resultará em um tratamento mais eficaz ou em uma ótima estimulação. Torna-se crucial analisar cuidadosamente as posições dos eletrodos, onde a estimulação está ocorrendo e se é focalizada. Essa abordagem está alinhada com a discussão apresentada por (BIKSON et al., 2012), que investigou a distribuição espacial do campo elétrico produzido por diferentes configurações de eletrodos durante ETCC, destacando a importância de uma análise detalhada das posições dos eletrodos para garantir uma estimulação eficaz.

Figura 11 – Gráfico dos dados da simulação de ETCC de 8 eletrodos elípticos sem preenchimento. No total foram realizadas 73 simulações usando coordenadas MRI2Mesh.



Fonte: Autor

Os resultados revelam que o número de eletrodos influencia significativamente a distribuição espacial da corrente elétrica durante a aplicação da ETCC (DMOCHOWSKI et al., 2011). A média da intensidade elétrica aumenta progressivamente com o aumento do número de eletrodos, sendo que a intensidade do campo elétrico com 8 eletrodos é superior aos de 6 e 4. Essa revisão torna mais claro que a distribuição espacial da corrente elétrica é visualizada nos mapas gerados pelo software, reforçando a análise dos resultados.

A análise do desvio padrão destaca a variabilidade na distribuição da corrente, fornecendo uma compreensão mais detalhada sobre a uniformidade da estimulação em diferentes regiões cerebrais. Configurações com mais eletrodos tendem a apresentar um desvio padrão maior, sugerindo uma distribuição mais ampla da corrente elétrica. A variação nos valores de campo elétrico indica que a estimulação pode ser difusa, não focar em uma área específica do tecido cerebral e relacionada com os números de eletrodos (MIKKONEN et al., 2020). Técnicas como o direcionamento do campo elétrico e a segmentação do tecido podem ser usadas para focar a estimulação em uma área específica, aumentando a precisão e a eficácia do tratamento (BIKSON et al., 2012) (ANTAL et al., 2022).

Por conta da limitação computacional, o número de simulações solicitadas para serem realizadas diminuiu. Para a geração das simulações, optamos como meta desenvolver 200 simulações com 4 eletrodos. No entanto, ao final do processo, obtivemos 169 simula-

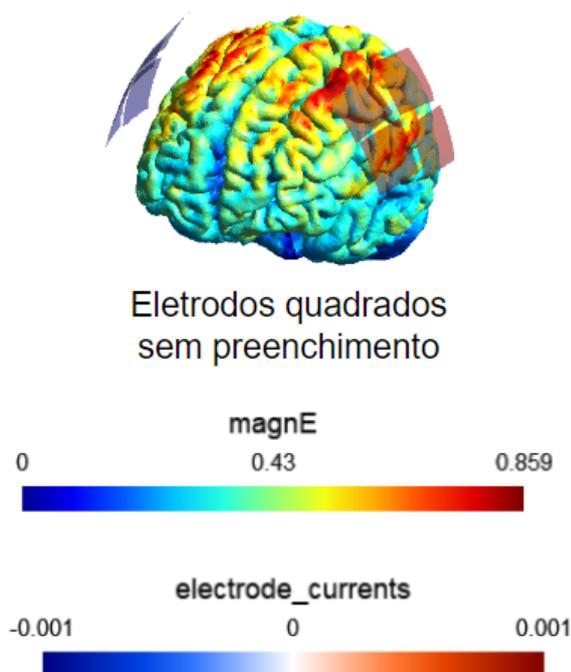
ções. Na etapa subsequente, optamos em diminuir a quantidade de simulações geradas. Para isso optamos em gerar 170 simulações com 6 eletrodos. Apesar disso, conseguimos gerar apenas 101 simulações. No terceiro estágio, pretendia gerar 100 simulações com 8 eletrodos, porém, obtivemos somente 72 simulações.

A complexidade dos códigos para gerar as simulações, acarretaram problemas que apontam para possíveis limitações da capacidade de processamento da máquina. O erro obtido destaca a dificuldade em executar simulações em larga escala, mesmo usando *threads* separadas. Independentemente dos problemas enfrentados na geração das simulações de ETCC, o código de limpeza 6.3 se mostrou eficaz na averiguação e organização das informações. Esse processo permitiu extrair os dados relevantes necessários para análise, contribuindo para a compreensão das configurações e resultados das simulações transcra-nianas.

No estudo, foram realizadas simulações de ETCC por meio da interface gráfica do software SimNIBS. A análise das simulações com oito eletrodos ETCC revelou que as características geométricas dos eletrodos desempenham um papel significativo na magnitude do campo elétrico induzido. Especificamente, as Figuras 12, 13 e 14 destacam a influência do formato dos eletrodos na distribuição do campo elétrico. Nestas simulações, foram considerados eletrodos quadrados e elípticos, ambos utilizando uma configuração simples, com espuma e gel condutor. Os eletrodos sem preenchimento apresentaram uma magnitude maior do que aqueles que eram preenchidos com espuma e gel. O eletrodo de formato elíptico sem preenchimento obteve uma magnitude maior sendo 0.867 V/m do que o quadrado sem preenchimento que foi 0.859 V/m. É crucial compreender que as características dos eletrodos são fundamentais para a eficácia da estimulação. Portanto, é necessário aprofundar a pesquisa, considerando não apenas o formato e preenchimento dos eletrodos, mas também fatores individuais como idade, sexo e posição dos eletrodos (SOLOMONS; SHANMUGASUNDARAM, 2020) (BHATTACHARJEE et al., 2022).

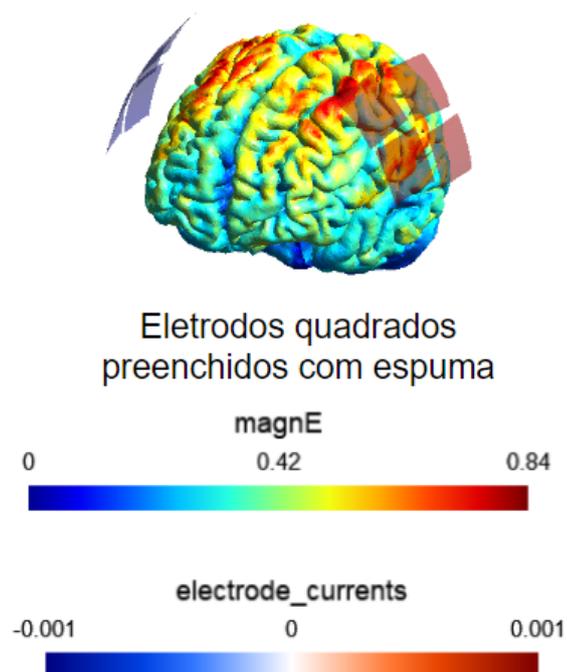
Quando há uma maior magnitude do campo elétrico induzido em uma determinada região do cérebro, pode resultar em uma densidade de corrente mais elevada nessa região. Isso pode ser visualizado em simulações como áreas de cores mais intensas como vermelho na representação do campo elétrico nas figuras 12, 13 e 14. Entretanto, para uma conclusão definitiva sobre a densidade de corrente e sua distribuição específica, seria necessário um estudo mais detalhado que incluísse medidas diretas da densidade de corrente ou outras técnicas de análise específicas (NEULING et al., 2012).

Figura 12 – Simulação quadradas usando 8 eletrodos sem preenchimento. Todas as simulações usaram a mesma posição de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, C4, FC4, C6 e FC6.



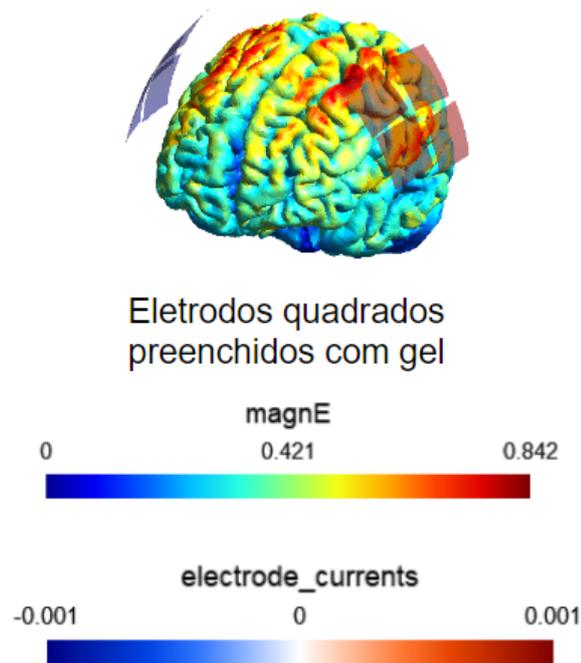
Fonte: Autor

Figura 13 – Simulação quadradas usando 8 eletrodos com espuma. Todas as simulações usaram a mesma posição de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, C4, FC4, C6 e FC6.



Fonte: Autor

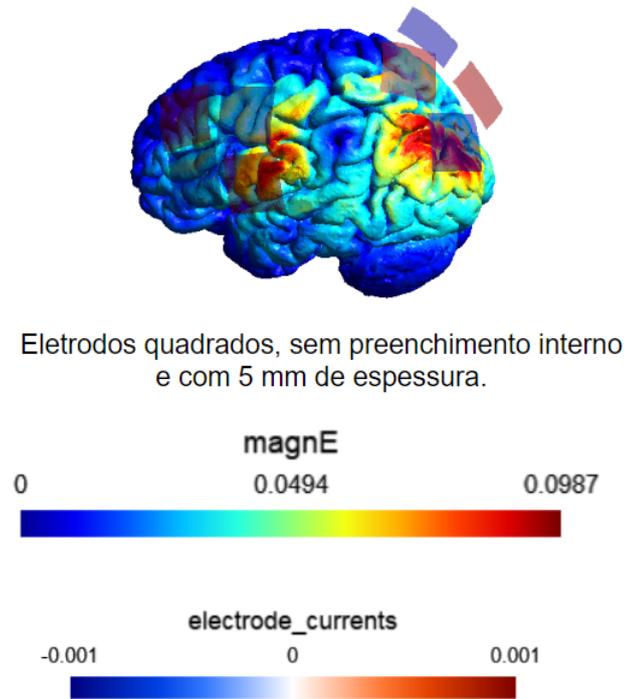
Figura 14 – Simulação quadradas usando 8 eletrodos com gel. Todas as simulações usaram a mesma posição de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, C4, FC4, C6 e FC6.



Fonte: Autor

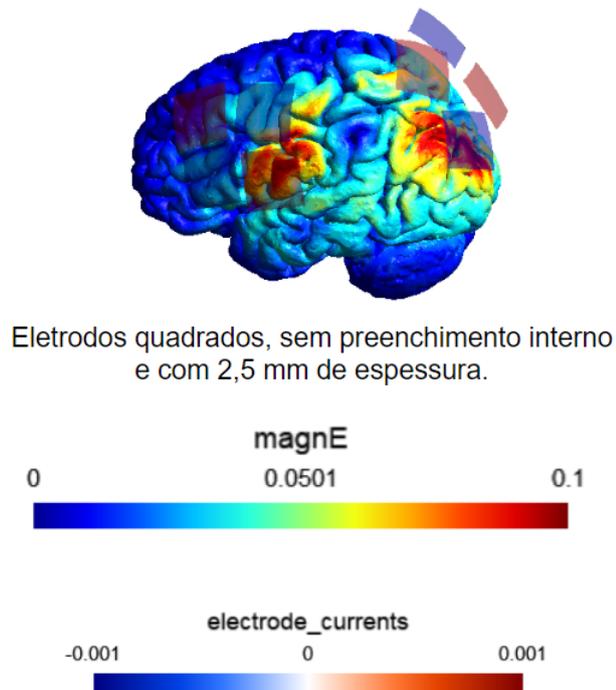
Por último, o estudo também visou compreender se ocorre uma modificação no valor da intensidade do campo elétrico alterando a espessura dos eletrodos. É evidente as nuances identificadas nas Figuras 15 e 16 na distribuição da ETCC ao variar a espessura dos eletrodos quadrados, posicioná-los perpendicularmente, revelou uma dispersão menor da estimulação e sendo mais focalizada (KORSHOEJ et al., 2017). Em contraste, a diminuição da espessura de 5 mm para 2,5 mm resultou em um de valor maior da intensidade da magnitude do campo elétrico do que em 5 mm. A análise comparativa contribui para uma melhor compreensão das interações eletrodo-tecido, delineando considerações cruciais entre características dos eletrodos para aprimorar a precisão e a eficácia da estimulação.

Figura 15 – 8 eletrodos quadrados sem preenchimento em perpendicular com a espessura de 5 mm. A simulação usou as seguintes posições de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, P1, Pz, PO3 e POZ.



Fonte: Autor

Figura 16 – 8 eletrodos quadrados sem preenchimento em perpendicular com a espessura de 2,5 mm. A simulação usou as seguintes posições de eletrodos nas quais são FC3, FC5, C3, C5, P1, Pz, PO3 e POZ.



Fonte: Autor

## 7.2 Resultados das simulações de ETCA

As simulações de ETCA foram geradas para 4, 6 e 8 eletrodos e configuramos para gerar 25 simulações para todos os casos para evitar a restrição de poder do processamento da máquina. Os resultados estão na tabela 2, indicam que com uma maior quantidade de eletrodos maior será a média da intensidade do campo elétrico semelhante às simulações de ETCC. No entanto, o desvio padrão também aumenta, indicando uma maior dispersão dos dados, especialmente notável na simulação com 8 eletrodos.

Tabela 2 – Tabela dos dados das simulações 4, 6 e 8 eletrodos em ETCA

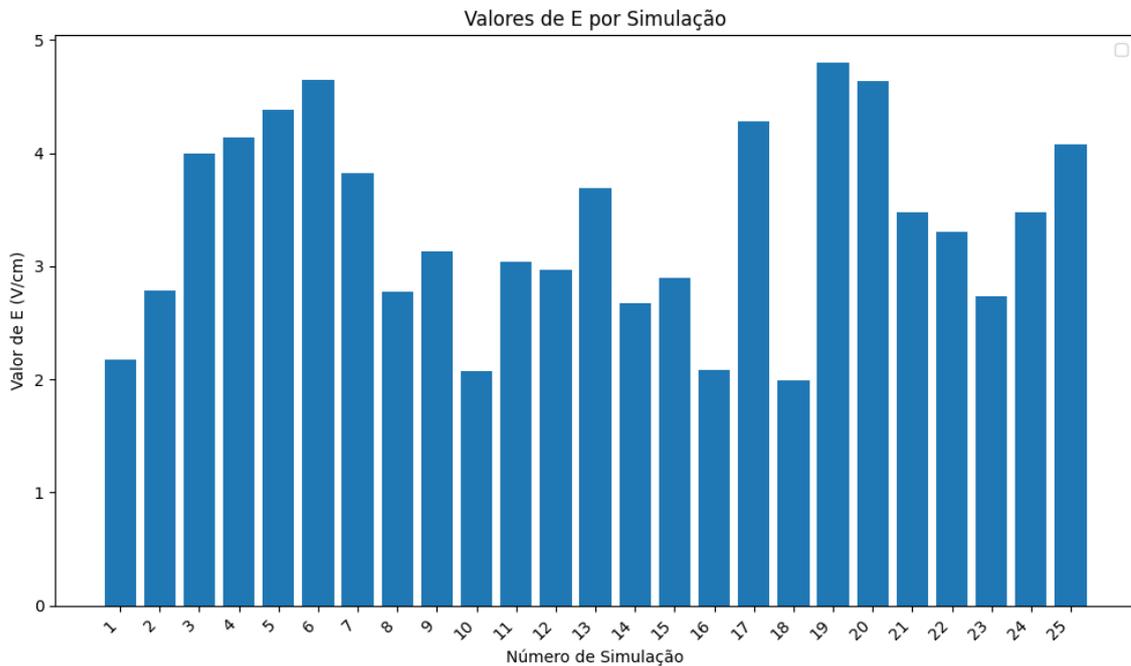
Número de Eletrodos	Média de E (V/cm)	Desvio Padrão de E (V/cm)
4	3.4	0.86
6	3.8	0.81
8	4.1	1.1

Fonte: Autor

Os dados fornecidos pelo SimNIBS estão em volts por metro (V/m), mas foram convertidos para volts por centímetro (V/cm) por conta de ser essa a unidade usada no aparelho da Novocure (Novocure, 2023) (KIRSON et al., 2007). Os dados serão apresentados de maneira mais visual em três gráficos distintos, sendo o gráfico das simulações de ETCA para 4 eletrodos na Figura 17, o gráfico das simulações de ETCA para 6 eletrodos na Figura 18 e o gráfico das simulações de ETCA para 8 eletrodos na Figura 19. Esses gráficos possibilitaram uma análise comparativa das médias e desvios padrões das grandezas elétricas em diferentes configurações experimentais.

O gráfico 17 mostra que a maioria das simulações está concentrada em valores acima de 2 V/cm sendo 18 das 25, e a maior sendo próxima de 5 V/cm. A média dos valores é de 3 V/cm, conforme reportado na tabela 2. Enquanto a maioria dos estudos de ETCA adota intensidades de campo elétrico entre 1 e 2 V/cm para o tratamento de GBM (KIRSON et al., 2007), investigações com intensidades mais elevadas (ANTAL et al., 2022) também foram conduzidas.

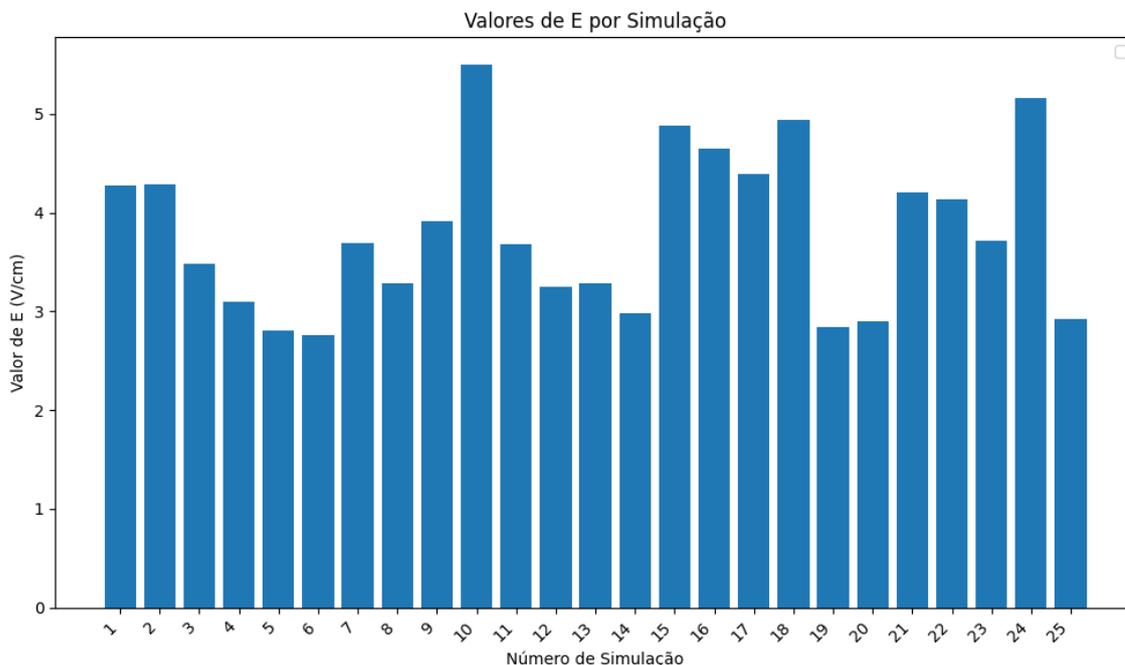
Figura 17 – Gráfico dos dados da simulação de ETCA de 4 eletrodos com 25 simulações usando coordenadas MRI2Mesh.



Fonte: Autor

O gráfico 18 apresenta todas as simulações com intensidade superior a 2 V/cm. A tabela 2 indica que a média foi de 3.8 V/cm. Em geral, as simulações com 6 eletrodos foram mais intensas do que as de 4 eletrodos. Cerca de 18 simulações ultrapassaram o valor de 3 V/cm, sendo duas acima de 5 V/cm. Esses resultados sugerem que a configuração de 6 eletrodos pode ser eficaz para gerar campos elétricos intensos aplicados ao tratamento de transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade e esquizofrenia (LEE et al., 2022) (ELYAMANY et al., 2021).

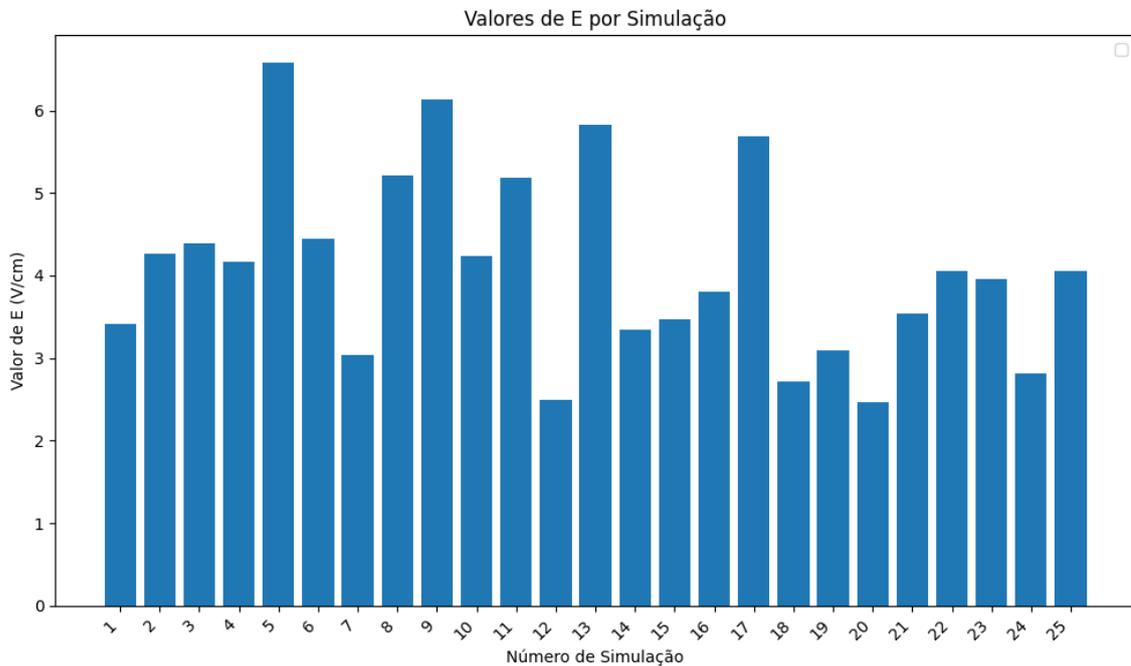
Figura 18 – Gráfico dos dados da simulação de ETCA de 6 eletrodos com 25 simulações usando coordenadas MRI2Mesh.



Fonte: Autor

No gráfico 19, as simulações com 8 eletrodos ficaram abaixo de 3 V/cm, enquanto as demais ficaram acima deste valor. A média de todas as simulações foi de 4.1 V/cm, sendo que todas apresentaram valores acima de 2 V/cm. A tabela 2 esclarece essa informação, com uma média de 3.8 V/cm. Vale destacar que cerca de 19 simulações ultrapassaram o valor de 3 V/cm, sendo 2 acima de 6 V/cm e por volta de 5 simulações valores iguais ou abaixo de 3 V/cm em concordância com a faixa terapêutica eficaz demonstrada em estudos (KIRSON et al., 2007) (KIRSON et al., 2009) (KIRSON et al., 2009).

Figura 19 – Gráfico dos dados da simulação de ETCA de 8 eletrodos com 25 simulações usando coordenadas MRI2Mesh.

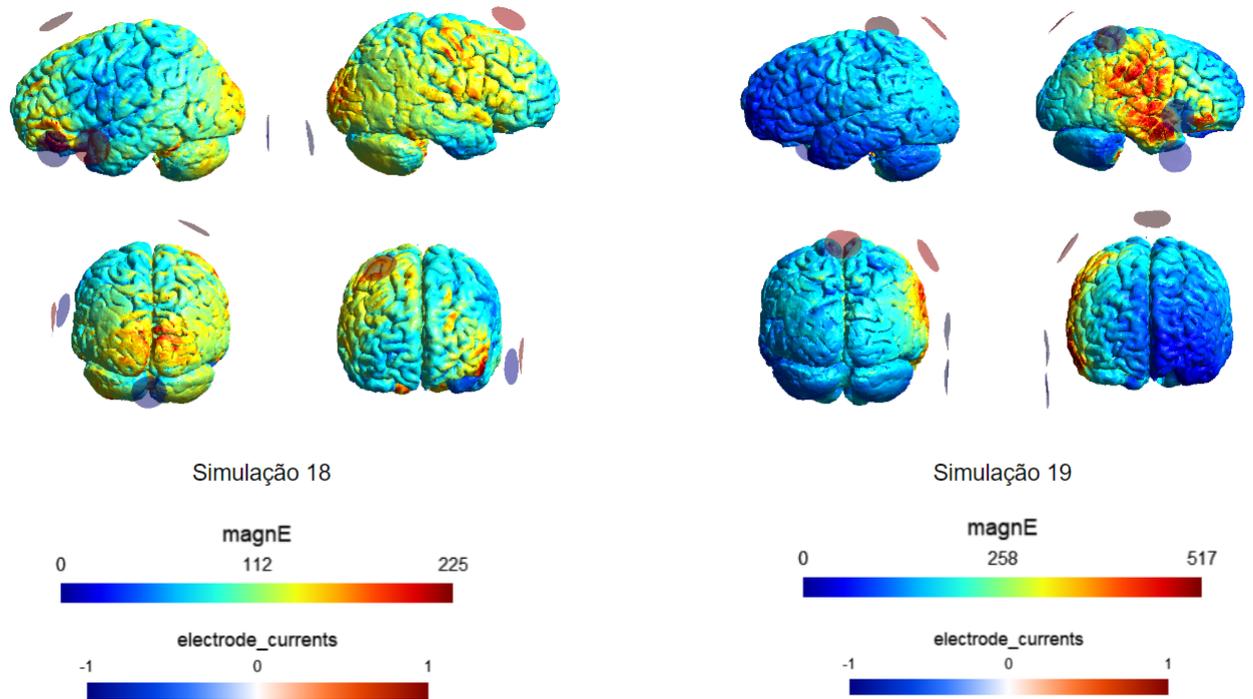


Fonte: Autor

Analisando os gráficos, os picos acima de 3 V/cm podem induzir que sejam a melhor configuração de eletrodos para o tratamento de GBM. No entanto, essas simulações não condizem para serem as melhores porque ultrapassam o limite ideal para o tratamento, pertencendo ao intervalo de 1 à 3 V/cm. Dessa forma, as simulações que tiveram acima do valor 3 V/cm estão eliminadas, e aquelas abaixo de 1 V/cm também, mesmo não obtendo um valor abaixo nos dados apresentados.

Para esclarecer a estimulação elétrica no cérebro, analisamos as simulações que tiveram a menor e maior intensidade do campo elétrico para cada configuração. A figura 20, mostra a simulação 18, com a menor intensidade do campo elétrico, e a simulação 19, com a maior intensidade. A simulação 18 teve seus eletrodos mais espaçados que são os FT7, FC2, Iz, F7 e o resultado foi que a estimulação elétrica atingiu uma região maior do cérebro. Já a simulação 19, os eletrodos selecionados foram CP4, Pz, FT8, FT10, estes que são mais próximos, resultou em uma estimulação mais focalizada.

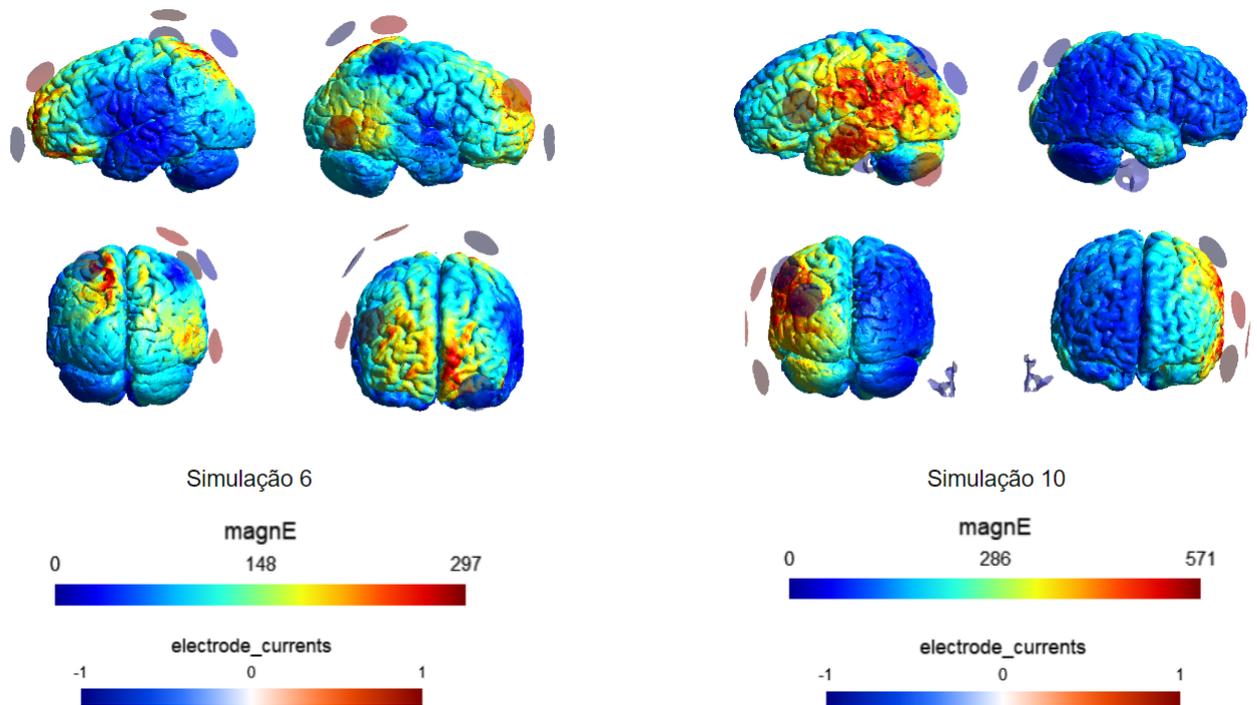
Figura 20 – Comparativo das simulações 18 e 19 com 4 eletrodos de ETCA.



Fonte: Autor

A figura 21 compara as simulações 6 e 10, a menor e a maior intensidade do campo elétrico, respectivamente. Na simulação 6, os eletrodos P1, P8, CP2, Fp1, F4 e CP4 foram distribuídos de forma mais homogênea pela cabeça, formando um certo ângulo entre eles. Já a simulação 10, os eletrodos PO3, P3, P9, RPA, T7, FC5 foram concentrados em um lado da cabeça, com apenas um eletrodo no outro lado. Isso resultou em uma maior focalidade do campo elétrico na região com excesso de eletrodos, com algumas regiões do cérebro não estimuladas.

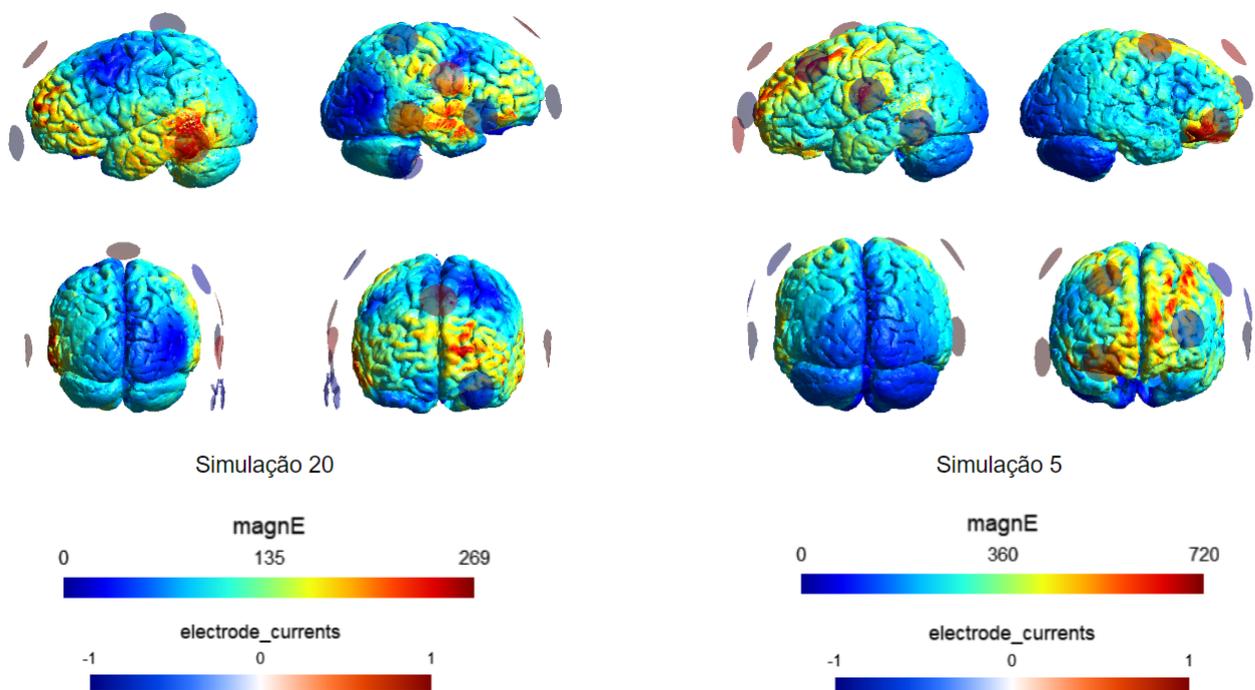
Figura 21 – Comparativo das simulações 6 e 10 com 6 eletrodos de ETCA



Fonte: Autor

A comparação das simulações com 8 eletrodos mostrou que, com o aumento da quantidade de eletrodos, há uma maior propagação da estimulação ao longo do cérebro. A simulação 5, gerada com os seguintes eletrodos FC3, C4, AF3, TP7, F8, C5, Fp2 e F2 apresentou uma maior intensidade de estimulação, enquanto a simulação 20, TP8, FT8, CP4, Fz, Fp1, TP10, TP7 e C6, apresentou valores mais baixos. Além disso, observa-se que, em determinados ângulos, a simulação 5 apresentou um foco mais acentuado na região frontal, aparentando penetrar mais no tecido cerebral (KORSHOEJ et al., 2017) (HUANG; PARRA, 2019).

Figura 22 – Comparativo das simulações 5 e 20 com 8 eletrodos de ETCA



Fonte: Autor

No código para gerar as simulações, a corrente aplicada foi de 0,5 A, porém percebe-se nos dados uma média acima de 3 V/cm. Isso indica que a corrente pode assumir valores menores a 0,5 A para reduzir o efeito Joule. Um estudo realizado por (GENTILAL, 2018) também concluiu que uma corrente de 0,500 mA é suficiente para reduzir o efeito Joule. O aparelho Optune utiliza uma corrente de 900 mA. No entanto, ele interrompe o processo automaticamente se algum eletrodo atingir a temperatura de 41°C, evitando assim queimaduras (Novocure, 2023). Vale mencionar que a escolha das posições dos eletrodos é fundamental porque a estimulação pode gerar campos elétricos intensos próximos da retina com valores de corrente tão baixas quanto 500 mA (LAAKSO; HIRATA, 2013).

Por fim, os resultados apontam que os eletrodos posicionados entre si com um estipulado ângulo tendem a gerar um campo elétrico mais concentrado e penetrante. Os dois fatores mais importantes que afetam a aplicação clínica do ETCA são a intensidade limitada da estimulação e a dificuldade de focar com precisão o campo elétrico, percebe-se que ao depender do posicionamento se tem uma estimulação que se espalha ao redor do cérebro. Uma grande parte da corrente injetada durante a estimulação elétrica será desviada pelo couro cabeludo, ignorando completamente o cérebro e limitando a intensidade do campo elétrico na área alvo (WU; LIU; WANG, 2021) (DMOCHOWSKI et al., 2011). No entanto, para uma compreensão mais completa e confiável desses padrões, seria necessário coletar um conjunto mais amplo de dados e também fazer ajustes na corrente averiguando a atuação em outros tipos de tratamentos (ANTAL et al., 2008) (KARABANOV et al.,

2019). Infelizmente, essa tentativa foi limitada por problemas de memória da máquina, restringindo a capacidade de realizar mais simulações.

## 8 Conclusão

Os códigos desenvolvidos representam uma ferramenta valiosa para a comunidade científica e médica envolvida na pesquisa oncológica, oferecendo discernimentos cruciais para otimizar os protocolos de estimulação cerebral. A variação nos resultados destaca a influência do número de eletrodos na distribuição espacial da corrente, proporcionando percepções valiosas.

Os dados contribuem significativamente para a compreensão da eficácia da ETCC em diferentes configurações de eletrodos, principalmente as características destes. A automação do processo de simulação possibilita investigações abrangentes, oferecendo discernimentos essenciais sobre os efeitos da estimulação cerebral, no caso é essencial fazer diversos testes para diversas configurações de eletrodos, correntes e tempo.

Destaca-se diferenças na intensidade do campo elétrico entre ETCC e ETCA, eficácia desta última no tratamento de tumores cerebrais, transtornos mentais e de outras partes do corpo. A análise demonstra que a variação na quantidade de eletrodos, ângulo entre eletrodos e formatos também afeta a magnitude do campo elétrico.

As simulações com 4 eletrodos apresentaram menor dispersão do campo elétrico em comparação com configurações de 6 e 8 eletrodos. Isso indica que, dependendo da estratégia desejada, o uso de 4 eletrodos pode ser uma opção vantajosa, pois permite um foco mais preciso da estimulação. Essa informação é relevante no contexto de pesquisas que visam o desenvolvimento de campos elétricos mais focalizados. Ao compreender como o número de eletrodos influencia a dispersão do campo, podemos buscar estratégias para gerar campos intensos e focalizados em regiões específicas. No caso do estudo em questão, foi observado que configurações com mais eletrodos geram campos mais intensos. Uma proposta para otimizar o uso dessa intensidade seria direcionar o campo e evitar sua dispersão excessiva, o que pode ser conseguido através da seleção adequada do número e da disposição dos eletrodos.

Para o futuro, planeja-se superar as limitações de memória da máquina, expandir o banco de dados de simulações na qual existe uma enorme variedade de possibilidades. Uma opção é correlacionar os dados obtidos do SimNIBS e usar os dados de uma RM com tumor para que IA forneça a melhor estrutura de eletrodos para aquela atingir determinado tumor, e por fim, focar em análises mais aprofundadas relacionadas à ETCA.

### Conflito de Interesses

O autor declara não haver conflito de interesses neste trabalho.

# Apêndices

# APÊNDICE A –

## A.1 Código modificado do SimNIBS para gerar simulações de ETCC

### A.1.1 Código de 4 eletrodos para ETCC

```

1
2 import random
3 import time
4 import threading
5 import pygetwindow as gw
6 from itertools import combinations
7 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
8
9 # INICIALIZANDO A SESSÃO
10 s = sim_struct.SESSION()
11
12 # NOME DA MALHA DA CABEÇA
13 s.subpath = r'C:\Users\Ranulfo\Documents\simnibs4_examples\
      m2m_ernie'
14
15 # PASTA DE SAÍDA
16 s.pathfem = 'tutorial100/'
17
18 # LISTA DE POSIÇÕES
19 safe_positions = ['AF3', 'AF4', 'AF7', 'AF8', 'AFz', 'C1', 'C2',
      'C3', 'C4', 'C5', 'C6', 'CP1', 'CP2', 'CP3', 'CP4', 'CP5', 'CP6',
      'CPz', 'Cz', 'F1', 'F10', 'F2', 'F3', 'F4', 'F5', 'F6', 'F7',
      'F8', 'F9', 'FC1', 'FC2', 'FC3', 'FC4', 'FC5', 'FC6', 'FCz',
      'FT10', 'FT7', 'FT8', 'FT9', 'Fp1', 'Fp2', 'Fpz', 'Fz', 'I1', 'I2',
      'Iz', 'LPA', 'Nz', 'P1', 'P10', 'P2', 'P3', 'P4', 'P5', 'P6',
      'P7', 'P8', 'P9', 'P010', 'P03', 'P04', 'P07', 'P08', 'P09',
      'P0z', 'Pz', 'RPA', 'T10', 'T7', 'T8', 'T9', 'TP10', 'TP7',
      'TP8', 'TP9']
20
21 # GERANDO LISTA DE CANAIS DOS ELETRODOS PARA 4 ELETRODOS
22 electrode_channels_4 = [1, 2, 3, 4]
23 valid_electrode_combinations_4 = list(combinations(
      electrode_channels_4, 4))

```

```
24
25 # NÚMERO DE SIMULAÇÕES PARA 4 ELETRODOS
26 num_simulations_4 = 2
27
28 simulations_data = []
29
30 # LOOP DE SIMULAÇÃO PARA 4 ELETRODOS
31 for sim_num in range(num_simulations_4):
32
33     # SELECIONE UMA COMBINAÇÃO DE ELETRODO
34     electrodes = random.choice(valid_electrode_combinations_4)
35
36     # SELECIONANDO 2 CÁTODOS E 2 ÂNODOS ALEATORIAMENTE
37     selected_cathodes = random.sample(electrodes, 2)
38     selected_anodes = random.sample([ch for ch in electrodes if
39                                     ch not in selected_cathodes], 2)
40
41     # INICIALIZAÇÃO DA SIMULAÇÃO tDCS
42     tdcslist = s.add_tdcslist()
43     tdcslist.currents = [-1e-3, 1e-3, -1e-3, 1e-3]
44
45     # INICIALIZAÇÃO DOS CÁTODOS
46     for cathode_ch in selected_cathodes:
47         cathode = tdcslist.add_electrode()
48         cathode.channelnr = cathode_ch
49         cathode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
50                                 # eletrodo cátodo como 30 mm
51         cathode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo c
52                                 # átodo como circular
53         cathode.thickness = 5
54         cathode.centre = random.choice(safe_positions)
55
56     # INICIALIZAÇÃO DOS ÂNODOS
57     for anode_ch in selected_anodes:
58         anode = tdcslist.add_electrode()
59         anode.channelnr = anode_ch
60         anode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
61                                 # eletrodo ânodo como 30 mm
62         anode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo â
63                                 # nodo como circular
64         anode.thickness = 5
```

```
61     # DEFINA A POSIÇÃO DO ÂNODO DIFERENTE DA POSIÇÃO DO CÁ
        TODO
62     other_positions = [pos for pos in safe_positions if pos
        not in selected_cathodes]
63     anode.centre = random.choice(other_positions)
64
65
66 # CLASSE PARA FECHAR AS JANELAS .msh
67 def close_all_msh_windows():
68     while True:
69         for window in gw.getAllTitles():
70             if window.endswith(".msh"):
71                 window_to_close = gw.getWindowsWithTitle(window)
72                 if window_to_close:
73                     window_to_close[0].close()
74                 time.sleep(1) #Fecha em um segundo
75
76 # RODAR A SIMULAÇÃO
77 def run_simulation(s):
78     run_simnibs(s)
79
80 # INICIA PARA RODAR AS SIMULAÇÕES
81 simulation_thread = threading.Thread(target=run_simulation, args
    =(s,))
82 simulation_thread.start()
83
84 # FECHA AS JANELAS .msh
85 window_closing_thread = threading.Thread(target=
    close_all_msh_windows)
86 window_closing_thread.start()
87
88 # COMANDO PARA AGUARDAR O PROCESSO
89 simulation_thread.join()
90
91 # AO TERMINAR OS PROCESSOS DA SIMULAÇÃO É FINALIZADO A THREAD
92 window_closing_thread.join()
```

## A.1.2 Código de 6 eletrodos para ETCC

```
1
2 import random
3 import time
4 import threading
5 import pygetwindow as gw
6 from itertools import combinations
7 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
8
9 # INICIALIZANDO A SESSÃO
10 s = sim_struct.SESSION()
11
12 # NOME DA MALHA DA CABEÇA
13 s.subpath = r'C:\Users\Ranulfo\Documents\simnibs4_examples\
    m2m_ernie'
14
15 # PASTA DE SAÍDA
16 s.pathfem = 'tutorial98/'
17
18 # LISTA DE POSIÇÕES
19 safe_positions = ['AF3', 'AF4', 'AF7', 'AF8', 'AFz', 'C1', 'C2',
    'C3', 'C4', 'C5', 'C6', 'CP1', 'CP2', 'CP3', 'CP4', 'CP5', 'CP6',
    'CPz', 'Cz', 'F1', 'F10', 'F2', 'F3', 'F4', 'F5', 'F6', 'F7',
    'F8', 'F9', 'FC1', 'FC2', 'FC3', 'FC4', 'FC5', 'FC6', 'FCz',
    'FT10', 'FT7', 'FT8', 'FT9', 'Fp1', 'Fp2', 'Fpz', 'Fz', 'I1', 'I2',
    'Iz', 'LPA', 'Nz',
20 'P1', 'P10', 'P2', 'P3', 'P4', 'P5', 'P6', 'P7', 'P8', 'P9', 'P10',
    'PO3', 'PO4', 'PO7', 'PO8', 'PO9', 'POz', 'Pz', 'RPA', 'T10',
    'T7', 'T8', 'T9', 'TP10', 'TP7', 'TP8', 'TP9']
21
22 # GERANDO LISTA DE CANAIS DOS ELETRODOS PARA 6 ELETRODOS
23 electrode_channels_6 = [1, 2, 3, 4, 5, 6]
24 valid_electrode_combinations_6 = list(combinations(
    electrode_channels_6, 6))
25
26 # NÚMERO DE SIMULAÇÕES PARA 6 ELETRODOS
27 num_simulations_6 = 170
28
29 simulations_data = []
30
31 # LOOP DE SIMULAÇÃO PARA 6 ELETRODOS
```

```
32 for sim_num in range(num_simulations_6):
33
34     # SELECIONE UMA COMBINAÇÃO DE ELETRODO
35     electrodes = random.choice(valid_electrode_combinations_6)
36
37     # SELECIONANDO 3 CÁTODOS E 3 ÂNODOS ALEATORIAMENTE
38     selected_cathodes = random.sample(electrodes, 3)
39     selected_anodes = random.sample([ch for ch in electrodes if
40         ch not in selected_cathodes], 3)
41
42     # INICIALIZAÇÃO DA SIMULAÇÃO tDCS
43     tdcslist = s.add_tdcslist()
44     tdcslist.currents = [-1e-3, 1e-3, -1e-3, 1e-3, -1e-3, 1e-3]
45
46     # INICIALIZAÇÃO DOS CÁTODOS
47     for cathode_ch in selected_cathodes:
48         cathode = tdcslist.add_electrode()
49         cathode.channelnr = cathode_ch
50         cathode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
51             eletrodo cátodo como 30 mm
52         cathode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo c
53             átodo como circular
54         cathode.thickness = 5
55         cathode.centre = random.choice(safe_positions)
56
57     # INICIALIZAÇÃO DOS ÂNODOS
58     for anode_ch in selected_anodes:
59         anode = tdcslist.add_electrode()
60         anode.channelnr = anode_ch
61         anode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
62             eletrodo ânodo como 30 mm
63         anode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo â
64             nodo como circular
65         anode.thickness = 5
66
67     # DEFINA A POSIÇÃO DO ÂNODO DIFERENTE DA POSIÇÃO DO CÁ
68         TODO
69     other_positions = [pos for pos in safe_positions if pos
70         not in selected_cathodes]
71     anode.centre = random.choice(other_positions)
72
73 # CLASSE PARA FECHAR AS JANELAS .msh
```

```
67 def close_all_msh_windows():
68     while True:
69         for window in gw.getAllTitles():
70             if window.endswith(".msh"):
71                 window_to_close = gw.getWindowsWithTitle(window)
72                 if window_to_close:
73                     window_to_close[0].close()
74             time.sleep(1) #Fecha em um segundo
75
76 # RODAR A SIMULAÇÃO
77 def run_simulation(s):
78     run_simnibs(s)
79
80 # INICIA PARA RODAR AS SIMULAÇÕES
81 simulation_thread = threading.Thread(target=run_simulation, args
    =(s,))
82 simulation_thread.start()
83
84 # FECHA AS JANELAS .msh
85 window_closing_thread = threading.Thread(target=
    close_all_msh_windows)
86 window_closing_thread.start()
87
88 # COMANDO PARA AGUARDAR O PROCESSO
89 simulation_thread.join()
90
91 # AO TERMINAR OS PROCESSOS DA SIMULAÇÃO É FINALIZADO A THREAD
92 window_closing_thread.join()
```

## A.1.3 Código de 8 eletrodos para ETCC

```
1
2 import random
3 import time
4 import threading
5 import pygetwindow as gw
6 from itertools import combinations
7 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
8
9 # INICIALIZANDO A SESSÃO
10 s = sim_struct.SESSION()
11
12 # NOME DA MALHA DA CABEÇA
13 s.subpath = r'C:\Users\Ranulfo\Documents\simnibs4_examples\
    m2m_ernie'
14
15 # PASTA DE SAÍDA
16 s.pathfem = 'tutorial99/'
17
18 # LISTA DE POSIÇÕES
19 safe_positions = ['AF3', 'AF4', 'AF7', 'AF8', 'AFz', 'C1', 'C2',
    'C3', 'C4', 'C5', 'C6', 'CP1', 'CP2', 'CP3', 'CP4', 'CP5', 'CP6',
    'CPz', 'Cz', 'F1', 'F10', 'F2', 'F3', 'F4', 'F5', 'F6', 'F7',
    'F8', 'F9', 'FC1', 'FC2', 'FC3', 'FC4', 'FC5', 'FC6', 'FCz',
    'FT10', 'FT7', 'FT8', 'FT9', 'Fp1', 'Fp2', 'Fpz', 'Fz', 'I1', 'I2',
    'Iz', 'LPA', 'Nz',
20 'P1', 'P10', 'P2', 'P3', 'P4', 'P5', 'P6', 'P7', 'P8', 'P9', 'P10',
    'PO3', 'PO4', 'PO7', 'PO8', 'PO9', 'POz', 'Pz', 'RPA', 'T10',
    'T7', 'T8', 'T9', 'TP10', 'TP7', 'TP8', 'TP9']
21
22 # GERANDO LISTA DE CANAIS DOS ELETRODOS PARA 8 ELETRODOS
23 electrode_channels_8 = [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]
24 valid_electrode_combinations_8 = list(combinations(
    electrode_channels_8, 8))
25
26 # NÚMERO DE SIMULAÇÕES PARA 8 ELETRODOS
27 num_simulations_8 = 150
28
29 simulations_data = []
30
31 # LOOP DE SIMULAÇÃO PARA 8 ELETRODOS
```

```
32 for sim_num in range(num_simulations_8):
33
34     # SELECIONE UMA COMBINAÇÃO DE ELETRODO
35     electrodes = random.choice(valid_electrode_combinations_8)
36
37     # SELECIONANDO 4 CÁTODOS E 4 ÂNODOS ALEATORIAMENTE
38     selected_cathodes = random.sample(electrodes, 4)
39     selected_anodes = random.sample([ch for ch in electrodes if
40         ch not in selected_cathodes], 4)
41
42     # INICIALIZAÇÃO DA SIMULAÇÃO tDCS
43     tdcslist = s.add_tdcslist()
44     tdcslist.currents = [-1e-3, 1e-3, -1e-3, 1e-3, -1e-3, 1e-3,
45         -1e-3, 1e-3]
46
47     # INICIALIZAÇÃO DOS CÁTODOS
48     for cathode_ch in selected_cathodes:
49         cathode = tdcslist.add_electrode()
50         cathode.channelnr = cathode_ch
51         cathode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
52             eletrodo cátodo como 30 mm
53         cathode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo c
54             átodo como circular
55         cathode.thickness = 5
56         cathode.centre = random.choice(safe_positions)
57
58     # INICIALIZAÇÃO DOS ÂNODOS
59     for anode_ch in selected_anodes:
60         anode = tdcslist.add_electrode()
61         anode.channelnr = anode_ch
62         anode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
63             eletrodo ânodo como 30 mm
64         anode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo â
65             nodo como circular
66         anode.thickness = 5
67
68     # DEFINA A POSIÇÃO DO ÂNODO DIFERENTE DA POSIÇÃO DO CÁ
69         TODO
70     other_positions = [pos for pos in safe_positions if pos
71         not in selected_cathodes]
72     anode.centre = random.choice(other_positions)
```

```
66 # CLASSE PARA FECHAR AS JANELAS .msh
67 def close_all_msh_windows():
68     while True:
69         for window in gw.getAllTitles():
70             if window.endswith(".msh"):
71                 window_to_close = gw.getWindowsWithTitle(window)
72                 if window_to_close:
73                     window_to_close[0].close()
74             time.sleep(30) #Fecha em 30 segundos
75
76 # RODAR A SIMULAÇÃO
77 def run_simulation(s):
78     run_simnibs(s)
79
80 # INICIA PARA RODAR AS SIMULAÇÕES
81 simulation_thread = threading.Thread(target=run_simulation, args
    =(s,))
82 simulation_thread.start()
83
84 # FECHA AS JANELAS .msh
85 window_closing_thread = threading.Thread(target=
    close_all_msh_windows)
86 window_closing_thread.start()
87
88 # COMANDO PARA AGUARDAR O PROCESSO
89 simulation_thread.join()
90
91 # AO TERMINAR OS PROCESSOS DA SIMULAÇÃO É FINALIZADO A THREAD
92 window_closing_thread.join()
```

## A.2 Código modificado do SimNIBS para gerar simulações de ETCA

### A.2.1 Código de 4 eletrodos para ETCA

```
1
2 import random
3 import time
4 import threading
5 import pygetwindow as gw
6 from itertools import combinations
7 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
8
9 # INICIALIZANDO A SESSÃO
10 s = sim_struct.SESSION()
11
12 # NOME DA MALHA DA CABEÇA
13 s.subpath = r'C:\Users\laboratorio\Documents\simnibs4_examples\
    m2m_ernie'
14
15 # PASTA DE SAÍDA
16 s.pathfem = 'tutorialprincipal/'
17
18 # LISTA DE POSIÇÕES
19 safe_positions = ['AF3', 'AF4', 'AF7', 'AF8', 'AFz', 'C1', 'C2',
    'C3', 'C4', 'C5', 'C6', 'CP1', 'CP2', 'CP3', 'CP4', 'CP5', 'CP6',
    'CPz', 'Cz', 'F1', 'F10', 'F2', 'F3', 'F4', 'F5', 'F6', 'F7',
    'F8', 'F9', 'FC1', 'FC2', 'FC3', 'FC4', 'FC5', 'FC6', 'FCz', '
    FT10', 'FT7', 'FT8', 'FT9', 'Fp1', 'Fp2', 'Fpz', 'Fz', 'I1', '
    I2', 'Iz', 'LPA', 'Nz', 'P1', 'P10', 'P2', 'P3', 'P4', 'P5', 'P6',
    'P7', 'P8', 'P9', 'P010', 'P03', 'P04', 'P07', 'P08', 'P09',
    'P0z', 'Pz', 'RPA', 'T10', 'T7', 'T8', 'T9', 'TP10', 'TP7', '
    TP8', 'TP9']
20
21 # GERANDO LISTA DE CANAIS DOS ELETRODOS PARA 4 ELETRODOS
22 electrode_channels_4 = [1, 2, 3, 4]
23 valid_electrode_combinations_4 = list(combinations(
    electrode_channels_4, 4))
24
25 # NÚMERO DE SIMULAÇÕES PARA 4 ELETRODOS
26 num_simulations_4 = 25
27
28 simulations_data = []
```

```
29
30 # LOOP DE SIMULAÇÃO PARA 4 ELETRODOS
31 for sim_num in range(num_simulations_4):
32
33     # SELECIONE UMA COMBINAÇÃO DE ELETRODO
34     electrodes = random.choice(valid_electrode_combinations_4)
35
36     # SEPARAÇÃO DE POSIÇÕES PARA CÁTODOS E ÂNODOS
37     cathode_positions = random.sample(safe_positions, 2)
38
39     # Escolha aleatória de uma posição próxima de 90 graus para o
40     ânodo
41     anode_positions = [pos for pos in safe_positions if pos not
42                       in cathode_positions]
43     random.shuffle(anode_positions)
44     anode_positions = anode_positions[:2]
45
46     # SELECIONANDO 2 CÁTODOS E 2 ÂNODOS ALEATORIAMENTE
47     selected_cathodes = random.sample(electrodes, 2)
48     selected_anodes = random.sample([ch for ch in electrodes if
49                                     ch not in selected_cathodes], 2)
50
51     # INICIALIZAÇÃO DA SIMULAÇÃO tDCS
52     tdcslist = s.add_tdcslist()
53
54     # Adicione os parâmetros de corrente alternada
55     frequency = 100000 # Frequência em KiloHertz
56     amplitude = 5.00e-01 # Amplitude (Amperes)
57     tdcslist.currents = [amplitude * (2 if sim_num % 2 == 0 else
58                                     -2) * (1 if i % 2 == 0 else -1) for i in range(4)]
59     tdcslist.frequency = frequency
60
61     # INICIALIZAÇÃO DOS CÁTODOS
62     for i, cathode_ch in enumerate(selected_cathodes):
63         cathode = tdcslist.add_electrode()
64         cathode.channelnr = cathode_ch
65         cathode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
66             eletrodo cátodo como 30 mm
67         cathode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo c
68             átodo como circular
69         cathode.thickness = 5
70         cathode.centre = cathode_positions[i]
```

```
65
66     # INICIALIZAÇÃO DOS ÂNODOS
67     for i, anode_ch in enumerate(selected_anodes):
68         anode = tdcslst.add_electrode()
69         anode.channelnr = anode_ch
70         anode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do eletrodo
71         anode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo â
72         anode.thickness = 5
73         anode.centre = anode_positions[i]
74
75 # CLASSE PARA FECHAR AS JANELAS .msh
76 def close_all_msh_windows():
77     while True:
78         for window in gw.getAllTitles():
79             if window.endswith(".msh"):
80                 window_to_close = gw.getWindowsWithTitle(window)
81                 if window_to_close:
82                     window_to_close[0].close()
83                 time.sleep(1) # Fecha em um segundo
84
85 # RODAR A SIMULAÇÃO
86 def run_simulation(s):
87     run_simnibs(s)
88
89 # INICIA PARA RODAR AS SIMULAÇÕES
90 simulation_thread = threading.Thread(target=run_simulation, args
91     =(s,))
92 simulation_thread.start()
93
94 # FECHA AS JANELAS .msh
95 window_closing_thread = threading.Thread(target=
96     close_all_msh_windows)
97 window_closing_thread.start()
98
99 # COMANDO PARA AGUARDAR O PROCESSO
100 simulation_thread.join()
101
102 # AO TERMINAR OS PROCESSOS DA SIMULAÇÃO É FINALIZADO A THREAD
103 window_closing_thread.join()
```

## A.2.2 Código de 6 eletrodos para ETCA

```
1
2 import random
3 import time
4 import threading
5 import pygetwindow as gw
6 from itertools import combinations
7 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
8
9 # INICIALIZANDO A SESSÃO
10 s = sim_struct.SESSION()
11
12 # NOME DA MALHA DA CABEÇA
13 s.subpath = r'C:\Users\laboratorio\Documents\simnibs4_examples\
    m2m_ernie'
14
15 # PASTA DE SAÍDA
16 s.pathfem = 'tutorialprincipal2/'
17
18 # LISTA DE POSIÇÕES
19 safe_positions = ['AF3', 'AF4', 'AF7', 'AF8', 'AFz', 'C1', 'C2',
    'C3', 'C4', 'C5', 'C6', 'CP1', 'CP2', 'CP3', 'CP4', 'CP5', 'CP6',
    'CPz', 'Cz', 'F1', 'F10', 'F2', 'F3', 'F4', 'F5', 'F6', 'F7',
    'F8', 'F9', 'FC1', 'FC2', 'FC3', 'FC4', 'FC5', 'FC6', 'FCz', '
    FT10', 'FT7', 'FT8', 'FT9', 'Fp1', 'Fp2', 'Fpz', 'Fz', 'I1', '
    I2', 'Iz', 'LPA', 'Nz', 'P1', 'P10', 'P2', 'P3', 'P4', 'P5', 'P6',
    'P7', 'P8', 'P9', 'P010', 'P03', 'P04', 'P07', 'P08', 'P09',
    'P0z', 'Pz', 'RPA', 'T10', 'T7', 'T8', 'T9', 'TP10', 'TP7', '
    TP8', 'TP9']
20
21 # GERANDO LISTA DE CANAIS DOS ELETRODOS PARA 6 ELETRODOS
22 electrode_channels_6 = [1, 2, 3, 4, 5, 6]
23 valid_electrode_combinations_6 = list(combinations(
    electrode_channels_6, 6))
24
25 # NÚMERO DE SIMULAÇÕES PARA 6 ELETRODOS
26 num_simulations_6 = 25
27
28 simulations_data = []
29
30 # LOOP DE SIMULAÇÃO PARA 6 ELETRODOS
```

```
31 for sim_num in range(num_simulations_6):
32
33     # SELECIONE UMA COMBINAÇÃO DE ELETRODO
34     electrodes = random.choice(valid_electrode_combinations_6)
35
36     # SEPARAÇÃO DE POSIÇÕES PARA CÁTODOS E ÂNODOS
37     cathode_positions = random.sample(safe_positions, 3)
38
39     # Escolha aleatória de uma posição próxima de 90 graus para o
40     ânodo
41     anode_positions = [pos for pos in safe_positions if pos not
42                       in cathode_positions]
43     random.shuffle(anode_positions)
44     anode_positions = anode_positions[:3]
45
46     # SELECIONANDO 2 CÁTODOS E 2 ÂNODOS ALEATORIAMENTE
47     selected_cathodes = random.sample(electrodes, 3)
48     selected_anodes = random.sample([ch for ch in electrodes if
49                                     ch not in selected_cathodes], 3)
50
51     # INICIALIZAÇÃO DA SIMULAÇÃO tDCS
52     tdcslist = s.add_tdcslist()
53
54     # Adicione os parâmetros de corrente alternada
55     frequency = 100000 # Frequência em KiloHertz
56     amplitude = 5.00e-01 # Amplitude (Amperes)
57     tdcslist.currents = [amplitude * (2 if sim_num % 2 == 0 else
58                                     -2) * (1 if i % 2 == 0 else -1) for i in range(6)]
59     tdcslist.frequency = frequency
60
61     # INICIALIZAÇÃO DOS CÁTODOS
62     for i, cathode_ch in enumerate(selected_cathodes):
63         cathode = tdcslist.add_electrode()
64         cathode.channelnr = cathode_ch
65         cathode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
66             eletrodo cátodo como 30 mm
67         cathode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo c
68             átodo como circular
69         cathode.thickness = 5
70         cathode.centre = cathode_positions[i]
71
72     # INICIALIZAÇÃO DOS ÂNODOS
```

```
67     for i, anode_ch in enumerate(selected_anodes):
68         anode = tdcslst.add_electrode()
69         anode.channelnr = anode_ch
70         anode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do eletrodo
71         anode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo â
72         anode.thickness = 5
73         anode.centre = anode_positions[i]
74
75 # CLASSE PARA FECHAR AS JANELAS .msh
76 def close_all_msh_windows():
77     while True:
78         for window in gw.getAllTitles():
79             if window.endswith(".msh"):
80                 window_to_close = gw.getWindowsWithTitle(window)
81                 if window_to_close:
82                     window_to_close[0].close()
83                 time.sleep(1) # Fecha em um segundo
84
85 # RODAR A SIMULAÇÃO
86 def run_simulation(s):
87     run_simnibs(s)
88
89 # INICIA PARA RODAR AS SIMULAÇÕES
90 simulation_thread = threading.Thread(target=run_simulation, args
91     =(s,))
92 simulation_thread.start()
93
94 # FECHA AS JANELAS .msh
95 window_closing_thread = threading.Thread(target=
96     close_all_msh_windows)
97 window_closing_thread.start()
98
99 # COMANDO PARA AGUARDAR O PROCESSO
100 simulation_thread.join()
101
102 # AO TERMINAR OS PROCESSOS DA SIMULAÇÃO É FINALIZADO A THREAD
103 window_closing_thread.join()
```

## A.2.3 Código de 8 eletrodos para ETCA

```
1
2 import random
3 import time
4 import threading
5 import pygetwindow as gw
6 from itertools import combinations
7 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
8
9 # INICIALIZANDO A SESSÃO
10 s = sim_struct.SESSION()
11
12 # NOME DA MALHA DA CABEÇA
13 s.subpath = r'C:\Users\laboratorio\Documents\simnibs4_examples\
    m2m_ernie'
14
15 # PASTA DE SAÍDA
16 s.pathfem = 'tutorialprincipal3/'
17
18 # LISTA DE POSIÇÕES
19 safe_positions = ['AF3', 'AF4', 'AF7', 'AF8', 'AFz', 'C1', 'C2',
    'C3', 'C4', 'C5', 'C6', 'CP1', 'CP2', 'CP3', 'CP4', 'CP5', 'CP6',
    'CPz', 'Cz', 'F1', 'F10', 'F2', 'F3', 'F4', 'F5', 'F6', 'F7',
    'F8', 'F9', 'FC1', 'FC2', 'FC3', 'FC4', 'FC5', 'FC6', 'FCz', '
    FT10', 'FT7', 'FT8', 'FT9', 'Fp1', 'Fp2', 'Fpz', 'Fz', 'I1', '
    I2', 'Iz', 'LPA', 'Nz', 'P1', 'P10', 'P2', 'P3', 'P4', 'P5', 'P6',
    'P7', 'P8', 'P9', 'P010', 'P03', 'P04', 'P07', 'P08', 'P09',
    'P0z', 'Pz', 'RPA', 'T10', 'T7', 'T8', 'T9', 'TP10', 'TP7', '
    TP8', 'TP9']
20
21 # GERANDO LISTA DE CANAIS DOS ELETRODOS PARA 8 ELETRODOS
22 electrode_channels_8 = [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]
23 valid_electrode_combinations_8 = list(combinations(
    electrode_channels_8, 8))
24
25 # NÚMERO DE SIMULAÇÕES PARA 8 ELETRODOS
26 num_simulations_8 = 25
27
28 simulations_data = []
29
30 # LOOP DE SIMULAÇÃO PARA 8 ELETRODOS
```

```
31 for sim_num in range(num_simulations_8):
32
33     # SELECIONE UMA COMBINAÇÃO DE ELETRODO
34     electrodes = random.choice(valid_electrode_combinations_8)
35
36     # SEPARAÇÃO DE POSIÇÕES PARA CÁTODOS E ÂNODOS
37     cathode_positions = random.sample(safe_positions, 4)
38
39     # Escolha aleatória de uma posição próxima de 90 graus para o
40     ânodo
41     anode_positions = [pos for pos in safe_positions if pos not
42                       in cathode_positions]
43     random.shuffle(anode_positions)
44     anode_positions = anode_positions[:4]
45
46     # SELECIONANDO 4 CÁTODOS E 4 ÂNODOS ALEATORIAMENTE
47     selected_cathodes = random.sample(electrodes, 4)
48     selected_anodes = random.sample([ch for ch in electrodes if
49                                     ch not in selected_cathodes], 4)
50
51     # INICIALIZAÇÃO DA SIMULAÇÃO tDCS
52     tdcslist = s.add_tdcslist()
53
54     # Adicione os parâmetros de corrente alternada
55     frequency = 100000 # Frequência em KiloHertz
56     amplitude = 5.00e-01 # Amplitude (Amperes)
57     tdcslist.currents = [amplitude * (2 if sim_num % 2 == 0 else
58                                     -2) * (1 if i % 2 == 0 else -1) for i in range(8)]
59     tdcslist.frequency = frequency
60
61     # INICIALIZAÇÃO DOS CÁTODOS
62     for i, cathode_ch in enumerate(selected_cathodes):
63         cathode = tdcslist.add_electrode()
64         cathode.channelnr = cathode_ch
65         cathode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do
66             eletrodo cátodo como 30 mm
67         cathode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo c
68             átodo como circular
69         cathode.thickness = 5
70         cathode.centre = cathode_positions[i]
71
72     # INICIALIZAÇÃO DOS ÂNODOS
```

```
67     for i, anode_ch in enumerate(selected_anodes):
68         anode = tdcslist.add_electrode()
69         anode.channelnr = anode_ch
70         anode.dimensions = [30] # Define o diâmetro do eletrodo
71         anode.shape = 'ellipse' # Define a forma do eletrodo â
72         anode.thickness = 5
73         anode.centre = anode_positions[i]
74
75 # CLASSE PARA FECHAR AS JANELAS .msh
76 def close_all_msh_windows():
77     while True:
78         for window in gw.getAllTitles():
79             if window.endswith(".msh"):
80                 window_to_close = gw.getWindowsWithTitle(window)
81                 if window_to_close:
82                     window_to_close[0].close()
83                 time.sleep(1) # Fecha em um segundo
84
85 # RODAR A SIMULAÇÃO
86 def run_simulation(s):
87     run_simnibs(s)
88
89 # INICIA PARA RODAR AS SIMULAÇÕES
90 simulation_thread = threading.Thread(target=run_simulation, args
91     =(s,))
92 simulation_thread.start()
93
94 # FECHA AS JANELAS .msh
95 window_closing_thread = threading.Thread(target=
96     close_all_msh_windows)
97 window_closing_thread.start()
98
99 # COMANDO PARA AGUARDAR O PROCESSO
100 simulation_thread.join()
101
102 # AO TERMINAR OS PROCESSOS DA SIMULAÇÃO É FINALIZADO A THREAD
103 window_closing_thread.join()
```

## A.3 Código para tratamento de dados

### A.3.1 Código de tratamento de dados para 4 eletrodos

```
1
2 import pandas as pd #análise de dados
3 import re #padrões de texto (REGEX)
4 import io #operações de entrada e saída
5
6 # Abre o arquivo original para leitura
7 with open('/content/simnibs_simulation_20231123-185405.log', "r",
8         encoding="latin-1") as arquivo:
9     simnibs = arquivo.read()
10
11 #no modo de leitura ("r"). Isso garante que o arquivo seja
12     fechado automaticamente após o uso.
13
14 # Expressão regular para extrair as informações do "SUMMARY" e da
15     tabela "Field Percentiles"
16 pattern_summary = r"SUMMARY:[\s\n]+([\w\W]+?) (?:\n\s+)"
17
18 pattern_centre = r"centre:\s+(\w+)"
19
20 # Encontra todas as correspondências na string
21 matches_summary = re.findall(pattern_summary, simnibs, re.DOTALL)
22 matches_centre = re.findall(pattern_centre, simnibs)
23
24 # Lista para armazenar as linhas de cada simulação
25 lines = []
26
27 # Loop através das correspondências do SUMMARY para cada simulaçã
28     o
29 for i, summary in enumerate(matches_summary):
30     # Divide o SUMMARY em linhas, removendo espaços em branco no
31         início e no final.
32     summary_lines = summary.strip().split('\n')
33
34     # Extrai os valores "centre" correspondentes da simulação.
35     Os valores são agrupados em grupos de 4, assumindo que cada
36     simulação tenha 4 valores
37     eletrodos = matches_centre[i * 4 : (i + 1) * 4]
```

```
32     # Adiciona uma linha com a identificação da simulação e os
        eletrodos "centre" usados
33     lines.append(f"Simulacao_{i + 1} - Centres: {'', '.join(
        eletrodos)}")
34
35     # Adiciona as linhas do SUMMARY
36     lines.extend(summary_lines)
37
38     # Adiciona uma linha em branco para separar as simulações
39     lines.append("")
40
41 # Salva as linhas em um arquivo TXT
42 with open('simnibs_data4.txt', "w", encoding="latin-1") as
        arquivo_novo:
43     arquivo_novo.write('\n'.join(lines)) #Escreve as linhas
        processadas no arquivo, juntando-as usando a quebra de
        linha
```

### A.3.2 Código de tratamento de dados para 6 eletrodos

```
1
2 import pandas as pd
3 import re
4 import io
5
6 # Abre o arquivo original para leitura
7 with open('/content/6 eletrodos.log', "r", encoding="latin-1") as
        arquivo:
8     simnibs = arquivo.read()
9
10 # Expressão regular para extrair as informações do "SUMMARY" e da
        tabela "Field Percentiles"
11 pattern_summary = r"SUMMARY: [\s\n]+([\w\W]+?) (?=\n\[ \s\w+)"
12 pattern_centre = r"centre: \s+(\w+)"
13
14 # Encontra todas as correspondências na string
15 matches_summary = re.findall(pattern_summary, simnibs, re.DOTALL)
16 matches_centre = re.findall(pattern_centre, simnibs)
17
18 # Lista para armazenar as linhas de cada simulação
19 lines = []
20
```

```

21 # Loop através das correspondências do SUMMARY para cada simulação
    o
22 for i, summary in enumerate(matches_summary):
23     # Divide o SUMMARY em linhas
24     summary_lines = summary.strip().split('\n')
25
26     # Divide os eletrodos "centre" usados em cada simulação
27     eletrodos = matches_centre[i * 6 : (i + 1) * 6]
28
29     # Adiciona uma linha com a identificação da simulação e os
        eletrodos "centre" usados
30     lines.append(f"Simulacao_{i + 1} - Centres: {'', '.join(
        eletrodos)}")
31
32     # Adiciona as linhas do SUMMARY
33     lines.extend(summary_lines)
34
35     # Adiciona uma linha em branco para separar as simulações
36     lines.append("")
37
38 # Salva as linhas em um arquivo TXT
39 with open('simnibs_data6.txt', "w", encoding="latin-1") as
        arquivo_novo:
40     arquivo_novo.write('\Join(lines))

```

### A.3.3 Código de tratamento de dados para 8 eletrodos

```

1
2 import pandas as pd
3 import re
4 import io
5
6 # Abre o arquivo original para leitura
7 with open('/content/8 eletrodos.log', "r", encoding="latin-1") as
        arquivo:
8     simnibs = arquivo.read()
9
10 # Expressão regular para extrair as informações do "SUMMARY" e da
        tabela "Field Percentiles"
11 pattern_summary = r"SUMMARY: [\s\n]+([\w\W]+?) (?=\n\[ \s\w+)"
12 pattern_centre = r"centre: \s+(\w+)"
13

```

```
14 # Encontra todas as correspondências na string
15 matches_summary = re.findall(pattern_summary, simnibs, re.DOTALL)
16 matches_centre = re.findall(pattern_centre, simnibs)
17
18 # Lista para armazenar as linhas de cada simulação
19 lines = []
20
21 # Loop através das correspondências do SUMMARY para cada simulaçã
    o
22 for i, summary in enumerate(matches_summary):
23     # Divide o SUMMARY em linhas
24     summary_lines = summary.strip().split('\n')
25
26     # Divide os eletrodos "centre" usados em cada simulação
27     eletrodos = matches_centre[i * 8 : (i + 1) * 8]
28
29     # Adiciona uma linha com a identificação da simulação e os
        eletrodos "centre" usados
30     lines.append(f"Simulacao_{i + 1} - Centres: {'', '.join(
        eletrodos)}")
31
32     # Adiciona as linhas do SUMMARY
33     lines.extend(summary_lines)
34
35     # Adiciona uma linha em branco para separar as simulações
36     lines.append("")
37
38 # Salva as linhas em um arquivo TXT
39 with open('simnibs_data8.txt', "w", encoding="latin-1") as
        arquivo_novo:
40     arquivo_novo.write('\n'.join(lines))
```

## A.4 Código para plotagem dos gráficos

### A.4.1 Código para plotagem dos gráficos para ETCC

```
1
2 #Pacotes
3 import pandas as pd
4 import re
5 import matplotlib.pyplot as plt
6
7 # Abre o arquivo original para leitura
8 with open('/content/simnibs_data - 4 eletrodos - 169 simulações.
      txt', "r", encoding="latin-1") as arquivo:
9     simnibs = arquivo.read()
10
11 # Expressão regular para extrair as informações de cada simulação
12 pattern_sim = r"Simulacao_(\d+) - Centres: (.+?)\n([\w\W]+?) (?=\
      nSimulacao_|$)"
13
14 # Encontra todas as correspondências na string
15 matches_sim = re.findall(pattern_sim, simnibs)
16
17 # Lista para armazenar os dados de todas as simulações
18 simulacoes = []
19
20 # Lista para armazenar os valores de "E" por simulação
21 valores_e = []
22
23 # Lista para armazenar os números de simulação
24 numeros_simulacao = []
25
26 # Define o intervalo para mostrar os números de simulação (exibir
      um a cada N simulações)
27 intervalo_exibicao = 10 # Ajuste o valor conforme necessário
28
29 # Loop através das correspondências das simulações
30 for i, match in enumerate(matches_sim):
31     numero_simulacao = match[0]
32     eletrodos_simulacao = match[1]
33     dados_simulacao = match[2]
34
35     # Processar os dados da simulação
```

```
36     sim_data = {
37         'Numero_Simulacao': int(numero_simulacao),
38         'Centres': eletrodos_simulacao
39     }
40
41     # Extrair os valores de "E" da tabela de percentis e remover
42     # as unidades
43     field_match = re.findall(r"\\E\\s*\\|(\\.+?)\\s*V/m",
44                             dados_simulacao)
45     if field_match:
46         sim_data['E'] = float(field_match[0])
47         valores_e.append(sim_data['E'])
48         numeros_simulacao.append(sim_data['Numero_Simulacao'])
49
50     # Adicionar os dados da simulação à lista
51     simulacoes.append(sim_data)
52
53 # Converter a lista de dicionários em um DataFrame do pandas
54 df = pd.DataFrame(simulacoes)
55
56 # Visualização dos Dados:
57 # Vamos criar um gráfico de barras com os números de simulação no
58 # eixo das abscissas
59 plt.figure(figsize=(10, 6))
60 plt.bar(range(1, len(valores_e) + 1), valores_e, align='center')
61 plt.title('Valores de E por Simulação')
62 plt.xlabel('Número de Simulação')
63 plt.ylabel('Valor de E (V/m)')
64
65 # Define os números de simulação a serem exibidos no eixo x
66 numeros_exibicao = numeros_simulacao[:, intervalo_exibicao]
67 indice_exibicao = [i for i, num in enumerate(numeros_simulacao)
68                   if num in numeros_exibicao]
69 plt.xticks([indice + 1 for indice in indice_exibicao],
70            numeros_exibicao, rotation=45, ha='right')
71
72 plt.tight_layout()
73 plt.show()
74
75 # Análise Estatística:
76 # Você pode realizar análises estatísticas adicionais, como
77 # calcular médias, desvios padrão, etc.
```

```
72 # Exemplo de cálculo da média e desvio padrão de E
73 mean_e = df['E'].mean()
74 std_e = df['E'].std()
75
76 print(f'Média de E: {mean_e} V/m')
77 print(f'Desvio Padrão de E: {std_e} V/m')
```

## A.4.2 Código para plotagem dos gráficos para ETCA

```
1
2 import pandas as pd
3 import re
4 import matplotlib.pyplot as plt
5
6 # Abre o arquivo original para leitura
7 with open('/content/simnibs_data4_90graus.txt', "r", encoding="
      latin-1") as arquivo:
8     simnibs = arquivo.read()
9
10 # Expressão regular para extrair as informações de cada simulação
11 pattern_sim = r"Simulacao_(\d+) - Centres: (.+?)\n([\w\W]+?)(?=\
      nSimulacao_|$)"
12
13 # Encontra todas as correspondências na string
14 matches_sim = re.findall(pattern_sim, simnibs)
15
16 # Lista para armazenar os dados de todas as simulações
17 simulacoes = []
18
19 # Lista para armazenar os valores de "E" por simulação
20 valores_e = []
21
22 # Lista para armazenar os números de simulação
23 numeros_simulacao = []
24
25 # Define o intervalo para mostrar os números de simulação (exibir
      um a cada N simulações)
26 intervalo_exibicao = 1 # Ajuste o valor conforme necessário
27
28 # Loop através das correspondências das simulações
29 for i, match in enumerate(matches_sim):
30     numero_simulacao = match[0]
31     eletrodos_simulacao = match[1]
32     dados_simulacao = match[2]
33
34     # Processar os dados da simulação
35     sim_data = {
36         'Numero_Simulacao': int(numero_simulacao),
37         'Centres': eletrodos_simulacao
```

```
38     }
39
40     # Extrair os valores de "E" da tabela de percentis e remover
41     # as unidades
42     field_match = re.findall(r"\\E\\s*\\|(\\.+?)\\s*V/m",
43                             dados_simulacao)
44     if field_match:
45         sim_data['E'] = float(field_match[0])
46         valores_e.append(sim_data['E'])
47         numeros_simulacao.append(sim_data['Numero_Simulacao'])
48
49     # Adicionar os dados da simulação à lista
50     simulacoes.append(sim_data)
51
52 # Converter a lista de dicionários em um DataFrame do pandas
53 df = pd.DataFrame(simulacoes)
54
55 # Converter os valores de E de V/m para V/cm
56 df['E_cm'] = df['E'] * 0.01
57
58 # Visualização dos Dados:
59 # Vamos criar um gráfico de barras com os números de simulação no
60 # eixo das abscissas
61 plt.figure(figsize=(10, 6))
62
63 # Barra de gráfico
64 plt.bar(range(1, len(valores_e) + 1), df['E_cm'], align='center')
65
66 plt.title('Valores de E por Simulação')
67 plt.xlabel('Número de Simulação')
68 plt.ylabel('Valor de E (V/cm)')
69
70 # Personaliza o formato dos rótulos do eixo y para expoente
71 plt.ticklabel_format(axis='y', style='sci', scilimits=(0, 0))
72
73 # Adiciona uma linha tracejada horizontal em y=3 (3 V/cm)
74 #plt.axhline(y=3, linestyle='--', color='red', label='Limite de 3
75 # V/cm')
76
77 # Define os números de simulação a serem exibidos no eixo x
78 numeros_exibicao = numeros_simulacao[:intervalo_exibicao]
79 indice_exibicao = [i for i, num in enumerate(numeros_simulacao)
```

```
    if num in numeros_exibicao]
76 plt.xticks([indice + 1 for indice in indice_exibicao],
    numeros_exibicao, rotation=45, ha='right')
77
78 # Adiciona a legenda
79 plt.legend()
80
81 plt.tight_layout()
82 plt.show()
83
84 # Análise Estatística:
85 # Você pode realizar análises estatísticas adicionais, como
    calcular médias, desvios padrão, etc.
86 # Exemplo de cálculo da média e desvio padrão de E
87 mean_e = df['E'].mean()
88 std_e = df['E'].std()
89
90 print(f'Média de E: {mean_e} V/m')
91 print(f'Desvio Padrão de E: {std_e} V/m')
```

# Anexos

# ANEXO A –

## A.1 Código de Estimulação Elétrica Transcraniana de Corrente Contínua (ETCC) fornecido pelo site do SimNIBS

```

1
2 import os
3 from simnibs import sim_struct, run_simnibs
4
5 # Initalize a session
6 s = sim_struct.SESSION()
7 # Name of head mesh
8 s.subpath = 'm2m_ernie'
9 # Output folder
10 s.pathfem = 'tutorial/'
11
12 # Initialize a tDCS simulation
13 tdcslst = s.add_tdcslst()
14 # Set currents
15 tdcslst.currents = [-1e-3, 1e-3]
16
17
18 # Initialize the cathode
19 cathode = tdcslst.add_electrode()
20 # Connect electrode to first channel (-1e-3 mA, cathode)
21 cathode.channelnr = 1
22 # Electrode dimension
23 cathode.dimensions = [50, 70]
24 # Rectangular shape
25 cathode.shape = 'rect'
26 # 5mm thickness
27 cathode.thickness = 5
28 # Electrode Position
29 cathode.centre = 'C3'
30 # Electrode direction
31 cathode.pos_ydir = 'Cz'
32
33
34 # Add another electrode

```

```
35 anode = tdcslst.add_electrode()
36 # Assign it to the second channel
37 anode.channelnr = 2
38 # Electrode diameter
39 anode.dimensions = [30, 30]
40 # Electrode shape
41 anode.shape = 'ellipse'
42 # 5mm thickness
43 anode.thickness = 5
44 # Electrode position
45 anode.centre = 'C4'
46
47 run_simnibs(s)
```

# Referências

- ALVES, M. G. et al. Ação do campo elétrico alternado externo em células tumorais de melanoma e em fibroblastos normais. In: . [S.l.]: Atena, 2020. [31](#), [35](#)
- ANTAL, A. et al. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tacs) on cortical excitability in humans. *Brain stimulation*, Elsevier, v. 1, n. 2, p. 97–105, 2008. [64](#)
- ANTAL, A. et al. Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clinical neurophysiology practice*, v. 7, p. 146–165, 2022. [51](#), [53](#), [58](#)
- BHATTACHARJEE, S. et al. Sex difference in tdcS current mediated by changes in cortical anatomy: A study across young, middle and older adults. *Brain Stimulation*, Elsevier, v. 15, n. 1, p. 125–140, 2022. [54](#)
- BIKSON, M. et al. High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, Elsevier, v. 15, n. 4, p. 306–315, 2012. [52](#), [53](#)
- BUNGERT, A. et al. Where does tms stimulate the motor cortex? combining electrophysiological measurements and realistic field estimates to reveal the affected cortex position. *Cerebral Cortex*, Oxford University Press, v. 27, n. 11, p. 5083–5094, 2017. [42](#)
- BUTEL, J. S. Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis*, Oxford University Press, v. 21, n. 3, p. 405–426, 2000. [23](#)
- CARRIERI, F. A. et al. Tumor treating fields: at the crossroads between physics and biology for cancer treatment. *Frontiers in oncology*, Frontiers Media SA, v. 10, p. 575992, 2020. [18](#), [34](#)
- CAVENAGHI, V. B. et al. Estimulação cerebral não-invasiva na prática clínica: atualização/non-invasive brain stimulation in clinical practice: update. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, p. 29–33, 2013. [18](#)
- CERESOLI, G. et al. Ma12. 06 stellar–final results of a phase 2 trial of ttfields with chemotherapy for first-line treatment of malignant pleural mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, Elsevier, v. 13, n. 10, p. S397–S398, 2018. [33](#), [34](#)
- COOMANS, M. B. et al. Symptom clusters in newly diagnosed glioma patients: which symptom clusters are independently associated with functioning and global health status? *Neuro-oncology*, Oxford University Press US, v. 21, n. 11, p. 1447–1457, 2019. [25](#)
- CUCULLO, L. et al. Very low intensity alternating current decreases cell proliferation. *Glia*, Wiley Online Library, v. 51, n. 1, p. 65–72, 2005. [34](#)
- CZARNYWOJTEK, A. et al. Glioblastoma multiforme: the latest diagnostics and treatment techniques. *Pharmacology*, S. Karger AG, v. 108, n. 5, p. 423–431, 2023. [17](#)

- DAVIDOVITS, P. *Physics in biology and medicine*. [S.l.]: Academic press, 2018. 35
- DAVIES, A. M.; WEINBERG, U.; PALT, Y. Tumor treating fields: a new frontier in cancer therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Wiley Online Library, v. 1291, n. 1, p. 86–95, 2013. 33
- DHATT, G.; LEFRANÇOIS, E.; TOUZOT, G. *Finite element method*. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2012. 42
- DJAMGOZ, M. B. Combinatorial therapy of cancer: Possible advantages of involving modulators of ionic mechanisms. *Cancers*, MDPI, v. 14, n. 11, p. 2703, 2022. 30
- DMOCHOWSKI, J. P. et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *Journal of neural engineering*, IOP Publishing, v. 8, n. 4, p. 046011, 2011. 50, 51, 53, 64
- EHRENBERG, B. et al. Membrane potential induced by external electric field pulses can be followed with a potentiometric dye. *Biophysical journal*, Elsevier, v. 51, n. 5, p. 833–837, 1987. 30
- ELYAMANY, O. et al. Transcranial alternating current stimulation (tacs): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Springer, v. 271, n. 1, p. 135–156, 2021. 59
- FERNANDES, I. C.; MELLO, A. A. Entendendo e combatendo o câncer. *TEMA-Revista Eletrônica de Ciências (ISSN 2175-9553)*, v. 7, n. 10/11, 2010. 24
- FONKEM, E.; WONG, E. T. Novotf-100a: a new treatment modality for recurrent glioblastoma. *Expert review of neurotherapeutics*, Taylor & Francis, v. 12, n. 8, p. 895–899, 2012. 33
- GENTILAL, N. Heating of head tissues during ttf fields therapy: A computational study. 2018. 64
- GEUZAINÉ, C. Getdp: a general finite-element solver for the de rham complex. In: WILEY ONLINE LIBRARY. *PAMM: Proceedings in Applied Mathematics and Mechanics*. [S.l.], 2007. v. 7, n. 1, p. 1010603–1010604. 43
- GUPTA, K.; MEEK, J. A brief history of the beginning of the finite element method. *International journal for numerical methods in engineering*, Wiley Online Library, v. 39, n. 22, p. 3761–3774, 1996. 37
- HUANG, Y.; PARRA, L. C. Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets? *Brain stimulation*, Elsevier, v. 12, n. 1, p. 30–40, 2019. 63
- INCA: Como surge o câncer? *Como surge o câncer?* 2023. Disponível em: <<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 05 de dezembro 2023. 17, 22
- INCA: Incidência de câncer no Brasil. *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil*. 2023. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>>. Acesso em: 05 de dezembro 2023. 23

- Instituto VENCER o câncer: Câncer de cérebro | O que é? *Instituto VENCER o câncer*. 2024. Disponível em: <<https://vencercancer.org.br/tipos-de-cancer/cancer-de-cerebro-o-que-e/>>. Acesso em: 11 de fevereiro 2024. 17
- JANIGRO, D. et al. Alternating current electrical stimulation enhanced chemotherapy: a novel strategy to bypass multidrug resistance in tumor cells. *BMC cancer*, BioMed Central, v. 6, n. 1, p. 1–12, 2006. 34
- KARABANOV, A. N. et al. Can transcranial electrical stimulation localize brain function? *Frontiers in psychology*, Frontiers Media SA, v. 10, p. 213, 2019. 65
- KIM, E. et al. Electrical stimulation for therapeutic approach. *Interdisciplinary Medicine*, Wiley Online Library, v. 1, n. 2, p. e20230003, 2023. 51
- KIRSON, E. D. et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Acad Sciences, v. 104, n. 24, p. 10152–10157, 2007. 18, 32, 33, 58, 60
- KIRSON, E. D. et al. Alternating electric fields (ttfields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs. *Clinical & experimental metastasis*, Springer, v. 26, n. 7, p. 633–640, 2009. 31, 47, 60
- KIRSON, E. D. et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer research*, AACR, v. 64, n. 9, p. 3288–3295, 2004. 18, 30, 32, 47
- KIRSON, E. D. et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (ttfields). *BMC medical physics*, BioMed Central, v. 9, n. 1, p. 1–13, 2009. 18, 31, 32, 33, 60
- KORSHOEJ, A. R. et al. Impact of tumor position, conductivity distribution and tissue homogeneity on the distribution of tumor treating fields in a human brain: A computer modeling study. *PloS one*, Public Library of Science San Francisco, CA USA, v. 12, n. 6, p. e0179214, 2017. 43, 46, 56, 63
- LAAKSO, I.; HIRATA, A. Computational analysis shows why transcranial alternating current stimulation induces retinal phosphenes. *Journal of neural engineering*, IOP Publishing, v. 10, n. 4, p. 046009, 2013. 64
- LATHIA, J. D. et al. Cancer stem cells in glioblastoma. *Genes & development*, Cold Spring Harbor Lab, v. 29, n. 12, p. 1203–1217, 2015. 24
- LAZARIDIS, L. et al. Tumour treating fields (ttfields) in combination with lomustine and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*, Springer, v. 146, p. 787–792, 2020. 34
- LEE, A. R. Y. B. et al. Transcranial alternating current stimulation and its effects on cognition and the treatment of psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, SAGE Publications Sage UK: London, England, v. 13, p. 20406223221140390, 2022. 59
- LEE, S. X. et al. *Mitosis interference of cancer cells during anaphase by electric field from NovoTTF-100A: An update*. [S.l.]: American Society of Clinical Oncology, 2012. 30

- LIU, A. et al. Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nature communications*, Nature Publishing Group UK London, v. 9, n. 1, p. 5092, 2018. [43, 46](#)
- LOGOTHETIS, N. K.; KAYSER, C.; OELTERMANN, A. In vivo measurement of cortical impedance spectrum in monkeys: implications for signal propagation. *Neuron*, Elsevier, v. 55, n. 5, p. 809–823, 2007. [36](#)
- LOOMIS, D. et al. Identifying occupational carcinogens: an update from the iarc monographs. *Occupational and environmental medicine*, BMJ Publishing Group Ltd, v. 75, n. 8, p. 593–603, 2018. [23](#)
- LOTTI, R. S. et al. Aplicabilidade científica do método dos elementos finitos. *Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial*, SciELO Brasil, v. 11, p. 35–43, 2006. [42](#)
- LOUIS, D. N. et al. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathologica*, Springer, v. 131, n. 6, p. 803–820, 2016. [25](#)
- MACHADO, B. d. S. d. S. et al. *Estimulação transcraniana por corrente contínua: uma ferramenta promissora para pessoas com paralisia cerebral*. [S.l.]: SciELO Brasil, 2021. 335–336 p. [19](#)
- MACHADO, K. D. Eletromagnetismo. *Ponta Grossa: Toda palavra editora*, 2012. [29](#)
- MADSEN, K. H. et al. Transcranial magnetic stimulation: An automated procedure to obtain coil-specific models for field calculations. *Brain Stimulation*, Elsevier, v. 8, n. 6, p. 1205–1208, 2015. [44](#)
- MAURO, A. *Dielectrophoresis: The Behavior of Neutral Matter in Nonuniform Electric Fields*. [S.l.]: University of Chicago Press, 1980. [31](#)
- MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Revista brasileira de física médica*, v. 3, n. 1, p. 117–129, 2009. [17](#)
- MIKKONEN, M. et al. Cost of focality in tdcS: Interindividual variability in electric fields. *Brain stimulation*, Elsevier, v. 13, n. 1, p. 117–124, 2020. [53](#)
- MORSCH, T. *Sistema 10-20 EEG*. 2023. Disponível em: <https://telemedicinamorsch.com.br/blog/sistema-10-20-eeG>. Acesso em: 7 de dezembro de 2023. [19, 40](#)
- NETTO, J. B.; SILVA, T. F.; NASCIMENTO, G. V. F. do. Glioblastoma: patogênese e tratamento. revisão da literatura. *JBNC-JORNAL BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA*, v. 30, n. 3, p. 233–243, 2019. [25](#)
- NEULING, T. et al. Finite-element model predicts current density distribution for clinical applications of tdcS and tacs. *Frontiers in psychiatry*, Frontiers Research Foundation, v. 3, p. 83, 2012. [54](#)
- NIELSEN, J. D. et al. Automatic skull segmentation from mr images for realistic volume conductor models of the head: Assessment of the state-of-the-art. *Neuroimage*, Elsevier, v. 174, p. 587–598, 2018. [41](#)

- NIELSEN, J. D. et al. Evaluating the influence of anatomical accuracy and electrode positions on eeg forward solutions. *NeuroImage*, Elsevier, v. 277, p. 120259, 2023. 19
- NITSCHKE, M. A.; PAULUS, W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of physiology*, Wiley-Blackwell, v. 527, n. Pt 3, p. 633, 2000. 50
- Novocure. *Novocure*. 2023. Disponível em: <<https://www.novocure.com/novocure-reports-fourth-quarter-and-full-year-2019-financial-results-and-provides-company-update/>>. Acesso em: 11 de novembro 2023. 32, 33, 46, 58, 64
- NUSSENZVEIG, H. M. *Curso de física básica: Eletromagnetismo (vol. 3)*. [S.l.]: Editora Blucher, 2015. v. 3. 28
- OLIVEIRA, V. D. de et al. Glioblastoma: base conceitual e perspectivas futuras de tratamento. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, v. 12, n. 2, p. 227–242, 2009. 25
- OPITZ, A. et al. Spatiotemporal structure of intracranial electric fields induced by transcranial electric stimulation in humans and nonhuman primates. *Scientific reports*, Nature Publishing Group, v. 6, n. 1, p. 1–11, 2016. 36, 44
- PANDEY, J. P. et al. Immunoglobulin genes implicated in glioma risk. *Oncoimmunology*, Taylor & Francis, v. 3, n. 5, p. e28609, 2014. 24, 25
- PETERS, J. M.; GONZALEZ, F. J. The evolution of carcinogenesis. *Toxicological sciences*, Oxford University Press, v. 165, n. 2, p. 272–276, 2018. 22, 23
- PHILLIPS, J.; HUTCHINGS, C.; DJAMGOZ, M. Clinical potential of nerve input to tumors: A bioelectricity perspective. *Bioelectricity*, v. 3, n. 1, p. 20, 2021. 30, 31
- PITOT, H. C. The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, Wiley Online Library, v. 72, n. S3, p. 962–970, 1993. 23
- PLESS, M. et al. A phase i/ii trial of tumor treating fields (ttfields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, Elsevier, v. 81, n. 3, p. 445–450, 2013. 34
- PONTES, L. d. B. et al. Glioblastoma: enfoque no tratamento de pacientes idosos. *Einstein (São Paulo)*, SciELO Brasil, v. 10, p. 512–518, 2012. 25
- PRADO, B. B. F. d. Influência dos hábitos de vida no desenvolvimento do câncer. *Ciência e Cultura*, Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, v. 66, n. 1, p. 21–24, 2014. 22, 23
- Python: Itertools. *Itertools*. 2023. Disponível em: <<https://docs.python.org/3/library/itertools.html>>. Acesso em: 25 de abril 2023. 45
- Python: Matplotlib. *Matplotlib*. 2023. Disponível em: <<https://matplotlib.org/>>. Acesso em: 13 de dezembro 2023. 49
- Python: Pandas. *Pandas*. 2023. Disponível em: <<https://pandas.pydata.org/>>. Acesso em: 13 de dezembro 2023. 48, 49
- Python: PyGetWindow. *PyGetWindow*. 2023. Disponível em: <<https://pypi.org/project/PyGetWindow/>>. Acesso em: 25 de abril 2023. 46

- Python: Re. *Re*. 2023. Disponível em: <<https://docs.python.org/3/library/re.html>>. Acesso em: 13 de dezembro 2023. 48, 49
- Python: Threads. *Threads*. 2023. Disponível em: <<https://docs.python.org/pt-br/3/library/threading.html>>. Acesso em: 06 de dezembro 2023. 46
- REGEV, O. et al. Tumor-treating fields for the treatment of glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Neuro-oncology practice*, Oxford Academic, v. 8, n. 4, p. 426–440, 2021. 33
- RHUN, E. L. et al. Molecular targeted therapy of glioblastoma. *Cancer treatment reviews*, Elsevier, v. 80, p. 101896, 2019. 31
- RIVERA, F. et al. Tumor treating fields in combination with gemcitabine or gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer: Results of the panova phase 2 study. *Pancreatology*, Elsevier, v. 19, n. 1, p. 64–72, 2019. 34
- RUYSSCHER, D. D. et al. Radiotherapy toxicity. *Nature Reviews Disease Primers*, Nature Publishing Group UK London, v. 5, n. 1, p. 13, 2019. 24
- SAAD, Y. *Iterative methods for sparse linear systems*. [S.l.]: SIAM, 2003. 43
- SALVAJOLI, J. V.; SALVAJOLI, B. P. O papel da radioterapia no tratamento do câncer—avanços e desafios. *Revista OncoÉl*, v. 13, n. 3, p. 32–36, 2012. 24
- SATURNINO, G. B. Computational modelling and optimization of electric fields generated by transcranial brain stimulation. Department of Health Technology, Technical University of Denmark, 2020. 36, 37, 38, 39
- SATURNINO, G. B.; MADSEN, K. H.; THIELSCHER, A. Electric field simulations for transcranial brain stimulation using fem: an efficient implementation and error analysis. *Journal of neural engineering*, IOP Publishing, v. 16, n. 6, p. 066032, 2019. 36
- SATURNINO, G. B. et al. Simnibs 2.1: a comprehensive pipeline for individualized electric field modelling for transcranial brain stimulation. *Brain and human body modeling*, Springer, Cham, p. 3–25, 2019. 19, 40, 41, 42, 43
- SCHULZE, M. M. Tratamento quimioterápico em pacientes oncológicos. *Rev. Bras. Oncologia Clínica*, v. 4, n. 12, p. 17–23, 2007. 24
- SIEGAL, T. et al. P01. 076 experience with tumor treating fields (ttfields, optune®) in israel-patient compliance and adverse effects. *Neuro-Oncology*, Oxford University Press, v. 20, n. Suppl 3, p. iii247, 2018. 33
- SILVA, V. T. et al. Evoluções no tratamento cirúrgico do câncer de mama: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 11, p. e566111134189–e566111134189, 2022. 17, 24
- SILVEIRA, F. M. et al. Impacto do tratamento quimioterápico na qualidade de vida de pacientes oncológicos. *Acta Paul. Enferm.(Online)*, p. eAPE00583–eAPE00583, 2021. 24
- SimNibs. *SimNibs*. 2023. Disponível em: <<https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/index.html>>. Acesso em: 09 de março 2023. 18, 40, 41, 42

- SLAVKOV, D.; HADZHIYANEV, A.; SLAVKOVA, S. Tumor treating fields: a new treatment for glioblastoma. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, Taylor & Francis, v. 37, n. 1, p. 58–63, 2023. [32](#)
- SOLOMONS, C. D.; SHANMUGASUNDARAM, V. Transcranial direct current stimulation: A review of electrode characteristics and materials. *Medical Engineering & Physics*, Elsevier, v. 85, p. 63–74, 2020. [54](#)
- STAGG, C. J.; JOHANSEN-BERG, H. Studying the effects of transcranial direct-current stimulation in stroke recovery using magnetic resonance imaging. *Frontiers in human neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 7, p. 857, 2013. [52](#)
- STUPP, R. et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *Jama*, American Medical Association, v. 318, n. 23, p. 2306–2316, 2017. [33](#)
- STUPP, R. et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. *Jama*, American Medical Association, v. 314, n. 23, p. 2535–2543, 2015. [34](#)
- SUNG, H. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 71, n. 3, p. 209–249, 2021. [23](#)
- TAN, A. C. et al. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA: a cancer journal for clinicians*, Wiley Online Library, v. 70, n. 4, p. 299–312, 2020. [18](#), [25](#)
- TERRA, A. C. *Interferências do campo elétrico alternado externo em células tumorais e normais*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2010. [29](#), [31](#)
- THIELSCHER, A.; ANTUNES, A.; SATURNINO, G. B. Field modeling for transcranial magnetic stimulation: a useful tool to understand the physiological effects of tms? In: IEEE. *2015 37th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC)*. [S.l.], 2015. p. 222–225. [19](#), [40](#)
- THIELSCHER, A.; KAMMER, T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in tms: calculation of focality and efficiency. *Clinical neurophysiology*, Elsevier, v. 115, n. 7, p. 1697–1708, 2004. [44](#)
- TORTORA, G.; DERRICKSON, B. *Princípios de anatomia e fisiologia*. 14<sup>a</sup> edição. ed: Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, p. 164–169, 2016. [21](#), [22](#)
- VERGOTE, I. et al. Tumor treating fields in combination with paclitaxel in recurrent ovarian carcinoma: Results of the innovate pilot study. *Gynecologic Oncology*, Elsevier, v. 150, n. 3, p. 471–477, 2018. [34](#)
- VIEIRA, S. C. et al. *Oncologia básica*. Teresina, MA Fundação Quixote, 2012. [23](#)
- VITOR-COSTA, M. et al. A estimulação transcraniana por corrente contínua como recurso ergogênico: uma nova perspectiva no meio esportivo. *Revista da Educação Física/UEM*, SciELO Brasil, v. 23, p. 167–174, 2012. [19](#)

- WANG, Y.; PANDEY, M.; BALLO, M. T. Integration of tumor-treating fields into the multidisciplinary management of patients with solid malignancies. *The Oncologist*, Oxford University Press, v. 24, n. 12, p. e1426–e1436, 2019. [34](#)
- WATSON, J. D. et al. *Biologia molecular do gene*. [S.l.]: Artmed Editora, 2015. [20](#), [22](#), [23](#), [30](#)
- WENGER, C. et al. A review on tumor-treating fields (ttfields): clinical implications inferred from computational modeling. *IEEE Reviews in Biomedical Engineering*, IEEE, v. 11, p. 195–207, 2018. [33](#)
- WU, L.; LIU, T.; WANG, J. Improving the effect of transcranial alternating current stimulation (tacs): A systematic review. *Frontiers in Human Neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 15, p. 652393, 2021. [64](#)
- YAP LEE FAH E WONG, A. K. C. e. P. I. C. e. Y. L. S. Implicações funcionais dos genes líticos do vírus epstein-barr na carcinogênese. *Cancers*, MDPI, v. 14, n. 23, p. 5780, 2022. [23](#)
- YOUNG, H. D.; FREEDMAN, R. A. Física 3 eletromagnetismo. *Tradução: Sonia Midori Yamamoto. 12<sup>a</sup> Edição*, 2009. [29](#)
- ZIENKIEWICZ, O. C.; TAYLOR, R. L.; ZHU, J. Z. *The finite element method: its basis and fundamentals*. [S.l.]: Elsevier, 2005. [37](#)
- ZIENKIEWICZ, O. C.; ZHU, J. The superconvergent patch recovery (spr) and adaptive finite element refinement. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, Elsevier, v. 101, n. 1-3, p. 207–224, 1992. [37](#), [42](#)