v7.n9.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

REORGANIZAÇÃO ELETROFÍSICA DEPENDENTE DA FREQUÊNCIA EM *PHANTOM* TUMORAL VASCULARIZADO

FREQUENCY-DEPENDENT ELECTROPHYSICAL REORGANIZATION IN A VASCULARIZED TUMOR PHANTOM

REORGANIZACIÓN ELECTROFÍSICA DEPENDIENTE DE LA FRECUENCIA EN UN PHANTOM TUMORAL VASCULARIZADO

Geraldo Medeiros Junior[1]

e798972
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i9.8972

PUBLICADO: 09/2026

RESUMO

Modelos teóricos e computacionais sugerem que campos elétricos exógenos podem induzir reorganização eletrofísica e alterações eletroquímicas em sistemas tumorais heterogêneos. Entretanto, evidências experimentais relacionando a distribuição espacial do potencial elétrico às alterações do microambiente químico ainda são limitadas. Objetivo: Avaliar a influência da frequência de estimulação elétrica sobre a distribuição espacial do potencial elétrico e o pH de um phantom tumoral multicamadas vascularizado. Métodos: Foi desenvolvido um phantom biológico multicamadas composto por pele, tecido adiposo e tecido muscular suíno, além de tecido hepático bovino, contendo inclusor tumoral artificial vascularizado com ágar, albumina, glicerol, sílica, sangue bovino, NaCl, ácido lático e azul de bromotimol. Foram aplicados estímulos senoidais de 1 kHz, 33 kHz e 2 MHz (20 Vpp), com e sem offset positivo de +10 V, durante 30 minutos. Foram avaliados o potencial intratumoral, o potencial perivascular, o pH final e a temperatura. Resultados: Observou-se redução progressiva do potencial elétrico médio obtido pelo mapeamento superficial com o aumento da frequência. Em contraste, o pH final aumentou nas frequências mais elevadas, atingindo o maior valor em 2 MHz com offset positivo. A região correspondente ao pseudo-vaso apresentou potencial relativamente superior nessa condição. A avaliação termográfica não evidenciou hipertermia ou hotspots relevantes. Conclusão: Os resultados sugerem que a frequência de estimulação está associada a alterações simultâneas na distribuição espacial do potencial elétrico e no microambiente eletroquímico do phantom tumoral vascularizado, sendo compatíveis com hipóteses de reorganização eletrofísica e eletroquímica dependente da frequência.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer. Campos Elétricos. Microambiente Tumoral. Modelos Experimentais.

ABSTRACT

Theoretical and computational models suggest that exogenous electric fields may induce electrophysical reorganization and electrochemical changes in heterogeneous tumor systems. However, experimental evidence linking the spatial distribution of electric potential to changes in the chemical microenvironment remains limited. Objective: To evaluate the influence of electrical stimulation frequency on the spatial distribution of electric potential and pH in a vascularized multilayer tumor phantom.

[1] Biomédico pela Universidade Paulista - UNIP, habilitado em Patologia Clínica, pós-graduado e habilitado em Hematologia e Biofotônica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Methods: A multilayer biological phantom was developed using porcine skin, adipose tissue, and muscle tissue, together with bovine liver tissue, containing a vascularized artificial tumor inclusion composed of agar, albumin, glycerol, silica, bovine blood, NaCl, lactic acid, and bromothymol blue. Sinusoidal stimuli of 1 kHz, 33 kHz, and 2 MHz (20 Vpp) were applied, with and without a +10 V positive offset, for 30 minutes. Intratumoral potential, perivascular potential, final pH, and temperature were evaluated. Results: A progressive reduction in the mean electric potential obtained by surface mapping was observed with increasing frequency. In contrast, final pH increased at higher frequencies, reaching the highest value at 2 MHz with a positive offset. The pseudo-vessel region showed a relatively higher potential under this condition. Thermographic evaluation revealed no evidence of hyperthermia or relevant hotspots. Conclusion: The results suggest that stimulation frequency is associated with simultaneous changes in the spatial distribution of electric potential and the electrochemical microenvironment of the vascularized tumor phantom, consistent with hypotheses of frequency-dependent electrophysical and electrochemical reorganization.

***KEYWORDS**: Cancer. Electric Fields. Tumor Microenvironment. Experimental Models.*

RESUMEN
Los modelos teóricos y computacionales sugieren que los campos eléctricos exógenos pueden inducir reorganización electrofísica y cambios electroquímicos en sistemas tumorales heterogéneos. Sin embargo, la evidencia experimental que relaciona la distribución espacial del potencial eléctrico con cambios en el microambiente químico sigue siendo limitada. Objetivo: Evaluar la influencia de la frecuencia de estimulación eléctrica sobre la distribución espacial del potencial eléctrico y el pH de un phantom tumoral multicapa vascularizado. Métodos: Se desarrolló un phantom biológico multicapa compuesto por piel, tejido adiposo y tejido muscular porcino, además de tejido hepático bovino, que contenía un inclusor tumoral artificial vascularizado compuesto por agar, albúmina, glicerol, sílice, sangre bovina, NaCl, ácido láctico y azul de bromotimol. Se aplicaron estímulos sinusoidales de 1 kHz, 33 kHz y 2 MHz (20 Vpp), con y sin offset positivo de +10 V, durante 30 minutos. Se evaluaron el potencial intratumoral, el potencial perivascular, el pH final y la temperatura. Resultados: Se observó una reducción progresiva del potencial eléctrico medio obtenido mediante mapeo superficial con el aumento de la frecuencia. En contraste, el pH final aumentó a frecuencias más elevadas, alcanzando el valor máximo a 2 MHz con offset positivo. La región correspondiente al pseudovaso presentó un potencial relativamente mayor en esta condición. La evaluación termográfica no evidenció hipertermia ni puntos calientes relevantes. Conclusión: Los resultados sugieren que la frecuencia de estimulación está asociada con cambios simultáneos en la distribución espacial del potencial eléctrico y en el microambiente electroquímico del phantom tumoral vascularizado, siendo compatibles con hipótesis de reorganización electrofísica y electroquímica dependiente de la frecuencia.

***PALABRAS CLAVE**: Cáncer. Campos Eléctricos. Microambiente Tumoral. Modelos Experimentales.*

INTRODUÇÃO

O microambiente tumoral constitui um sistema biologicamente complexo, caracterizado por heterogeneidade estrutural, metabólica e eletrofísica. Além das alterações genéticas e bioquímicas tradicionalmente associadas à carcinogênese, tumores sólidos apresentam

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

modificações na composição iônica, no potencial transmembrana, na condutividade elétrica, na arquitetura vascular e na dinâmica de transporte de cargas (1-3). Essas características contribuem para a formação de um ambiente físico-químico distinto do tecido normal, frequentemente associado à acidificação extracelular, hipóxia regional, remodelação vascular e reorganização metabólica (1-3).

Nesse contexto, modelos teóricos passaram a considerar os tumores também como sistemas eletrodinâmicos capazes de responder a perturbações físicas externas por meio de alterações nos gradientes eletroquímicos e na distribuição espacial de energia (3). A partir dessa perspectiva, foi proposto um *framework* de instabilidade eletrometabólica tumoral, segundo o qual campos elétricos exógenos poderiam induzir reorganização espacial de cargas, polarização interfacial, redistribuição iônica e modificações locais do microambiente químico (4). Estudos computacionais subsequentes indicaram que diferentes frequências podem produzir padrões distintos de distribuição espacial da energia elétrica em sistemas tumorais heterogêneos (5-7).

A validação experimental dessas hipóteses, entretanto, apresenta problemas relacionados à complexidade dos tecidos biológicos e à presença de múltiplas interfaces elétricas e estruturas condutivas. Em estudo experimental anterior, foi desenvolvido um *phantom* hepático híbrido multicamadas contendo tecido hepático bovino e inclusão tumoral heterogênea, no qual foi observada redistribuição espacial do potencial elétrico e concentração local de corrente na região da inclusão. Esses resultados forneceram evidência experimental inicial de que heterogeneidades eletrofísicas podem modificar a distribuição das grandezas elétricas em sistemas biologicamente heterogêneos (6).

Entretanto, aquele estudo foi realizado sob uma única condição de estimulação, em 33 kHz, não permitindo avaliar a dependência desses fenômenos em relação à frequência nem sua possível associação com alterações do microambiente eletroquímico. Essa questão é relevante porque as propriedades resistivas, capacitivas e dielétricas dos diferentes componentes do sistema podem modificar sua resposta à estimulação elétrica em diferentes faixas de frequência.

O presente estudo foi desenvolvido como etapa experimental de investigação das hipóteses previamente propostas nos modelos teóricos e computacionais (4,5). Para isso, foi construído um *phantom* biológico multicamadas composto por tecidos de origem suína e tecido hepático bovino, contendo um inclusor tumoral artificial vascularizado. Foram avaliadas três frequências de estimulação elétrica — 1 kHz, 33 kHz e 2 MHz — com e sem *offset* positivo, considerando a distribuição espacial do potencial elétrico, o pH final do inclusor e a resposta térmica do sistema.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A hipótese central do trabalho é que a frequência de estimulação influencia não apenas a distribuição espacial do potencial elétrico em sistemas heterogêneos, mas também o microambiente eletroquímico do inclusor, produzindo padrões distintos de reorganização eletrofísica e modulação do pH.

Problema de pesquisa

A questão é saber se a frequência de estimulação elétrica é capaz de modificar simultaneamente a distribuição espacial do potencial elétrico e o pH de um microambiente tumoral artificial vascularizado.

Justificativa

A utilização de um *phantom* biológico multicamadas vascularizado permite investigar, em condições experimentais controladas, a interação entre heterogeneidade tecidual, frequência de estimulação, distribuição espacial do potencial elétrico e alterações do microambiente eletroquímico. Dessa forma, o modelo estabelece uma etapa intermediária entre a modelagem computacional e sistemas biológicos mais complexos, permitindo avaliar experimentalmente hipóteses relacionadas à reorganização eletrofísica dependente da frequência.

Objetivo geral

Avaliar como a frequência de estimulação elétrica influencia a distribuição espacial do potencial elétrico e o microambiente eletroquímico de um inclusor tumoral artificial vascularizado implantado em um *phantom* biológico multicamadas.

Objetivos específicos

• Construir um *phantom* biológico multicamadas capaz de representar parcialmente a heterogeneidade eletrofísica de tecidos biológicos em um sistema experimental transcutâneo.

• Desenvolver um inclusor tumoral artificial vascularizado com propriedades elétricas e químicas controladas.

• Comparar a distribuição espacial do potencial elétrico intratumoral em diferentes frequências de estimulação.

• Avaliar a influência da frequência sobre as alterações de pH do inclusor.

• Investigar a participação do pseudo-vaso na redistribuição local do potencial elétrico.

• Verificar a ocorrência de alterações térmicas associadas aos protocolos de estimulação elétrica.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

• Relacionar os resultados experimentais às hipóteses previamente propostas em modelos teóricos e computacionais de reorganização eletrofísica dependente da frequência.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Tumores sólidos apresentam características biofísicas e metabólicas distintas dos tecidos normais, incluindo alterações na composição iônica, no potencial transmembrana, na condutividade elétrica, na perfusão vascular e no metabolismo energético. Essas modificações contribuem para a formação de um microambiente heterogêneo, caracterizado por gradientes espaciais de oxigênio, nutrientes, íons e pH (1-3).

A hipótese da instabilidade eletrometabólica tumoral propõe que os sistemas tumorais podem ser compreendidos como estruturas dinâmicas, nas quais a manutenção dos gradientes eletroquímicos participa da organização do microambiente (4). Nesse contexto, perturbações físicas externas capazes de modificar a distribuição de cargas e o transporte iônico poderiam alterar o equilíbrio local do sistema, produzindo reorganização espacial da energia elétrica e modificações do microambiente químico.

Sob essa perspectiva, o comportamento tumoral não é considerado exclusivamente como consequência de alterações genéticas ou bioquímicas, mas também como resultado de propriedades eletrofísicas emergentes associadas à arquitetura tecidual, à composição iônica e à organização vascular do tecido (1-4). Essa abordagem fornece uma base conceitual para investigar como estímulos elétricos aplicados externamente podem interagir com a heterogeneidade estrutural do microambiente e produzir respostas dependentes das características do estímulo.

Campos elétricos exógenos e reorganização espacial de energia

A aplicação de campos elétricos exógenos em tecidos biológicos produz respostas que dependem da frequência, da amplitude do sinal e das propriedades elétricas e dielétricas do meio (6-11). Diferentes compartimentos biológicos apresentam propriedades elétricas distintas, de modo que a corrente aplicada pode assumir trajetórias preferenciais e produzir diferentes distribuições espaciais de potencial elétrico.

Em sistemas heterogêneos, essa distribuição tende a ser influenciada pelas interfaces entre materiais com diferentes propriedades elétricas. Essas interfaces podem favorecer processos de polarização e redistribuição local de cargas, modificando a distribuição do potencial elétrico e, potencialmente, o microambiente eletroquímico adjacente (7,12).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Além dos efeitos diretamente relacionados à distribuição do potencial elétrico, a aplicação de campos alternados em meios contendo espécies carregadas pode modificar as condições de transporte e redistribuição iônica. A resposta resultante depende das características do estímulo e das propriedades do meio, incluindo sua composição, condutividade e comportamento dielétrico (6-9). Sob essa perspectiva, alterações eletrofísicas e eletroquímicas podem ocorrer de forma inter-relacionada, constituindo um possível processo de reorganização do sistema heterogêneo.

Modulação eletrofotônica e modelagem computacional do espaço paramétrico

Modelagens computacionais previamente desenvolvidas indicaram que a frequência de estimulação pode modificar a distribuição espacial da energia elétrica em sistemas tumorais heterogêneos (5). Esses resultados sugeriram a existência de diferentes regimes de resposta associados à frequência e contribuíram para o delineamento experimental do presente estudo.

Outros modelos computacionais também demonstraram que a distribuição dos campos elétricos em sistemas biológicos depende da geometria celular e das propriedades elétricas dos diferentes compartimentos envolvidos (7). Esses achados reforçam a importância de considerar não apenas a intensidade do estímulo aplicado, mas também a organização espacial do sistema na interpretação das respostas eletrofísicas.

No presente trabalho, essa perspectiva foi utilizada como base para investigar experimentalmente se diferentes frequências de estimulação produzem alterações mensuráveis na distribuição espacial do potencial elétrico e no microambiente eletroquímico de um sistema biologicamente heterogêneo.

Microambiente tumoral, pH e heterogeneidade vascular

O microambiente tumoral é caracterizado por heterogeneidade espacial e pela presença de regiões com diferentes condições de oxigenação, disponibilidade de nutrientes e pH. Essas características estão relacionadas à organização metabólica e vascular do tecido e podem produzir diferenças locais nas propriedades físico-químicas do microambiente (1-3).

A presença de estruturas vasculares constitui outro componente relevante dessa heterogeneidade. Em um sistema experimental, uma estrutura vascular artificial pode representar uma região com propriedades elétricas e químicas distintas das regiões adjacentes, potencialmente modificando a distribuição local do potencial elétrico e as condições de transporte de espécies carregadas. Nesse sentido, a presença do pseudo-vaso no modelo permite avaliar

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

se uma estrutura condutiva localizada está associada a alterações na distribuição espacial do potencial.

A acidificação do microambiente constitui uma característica frequentemente associada ao metabolismo tumoral e à dinâmica do transporte de prótons. Entretanto, em um *phantom* experimental, alterações de pH não devem ser interpretadas diretamente como equivalentes às alterações metabólicas observadas em tumores vivos. No presente modelo, o pH é utilizado como uma variável eletroquímica capaz de indicar alterações no microambiente artificial submetido à estimulação elétrica.

Essa distinção é importante para a interpretação dos resultados, uma vez que o modelo não reproduz integralmente os processos metabólicos, inflamatórios e vasculares de um tumor. Seu objetivo é permitir a observação controlada da relação entre estimulação elétrica, distribuição espacial do potencial e alterações eletroquímicas em um sistema heterogêneo.

MATERIAIS E MÉTODOS

Construção do *phantom* biológico multicamadas

O *phantom* biológico foi desenvolvido utilizando tecidos de origem animal adquiridos em comércio local destinado ao consumo humano, sem utilização de animais vivos ou realização de procedimentos experimentais em animais.

A estrutura foi montada em recipiente plástico retangular com dimensões aproximadas de 10 cm de comprimento por 6 cm de largura. As camadas biológicas foram organizadas de forma estratificada, buscando representar parcialmente a heterogeneidade eletrofísica encontrada em aplicações transcutâneas envolvendo tecidos profundos.

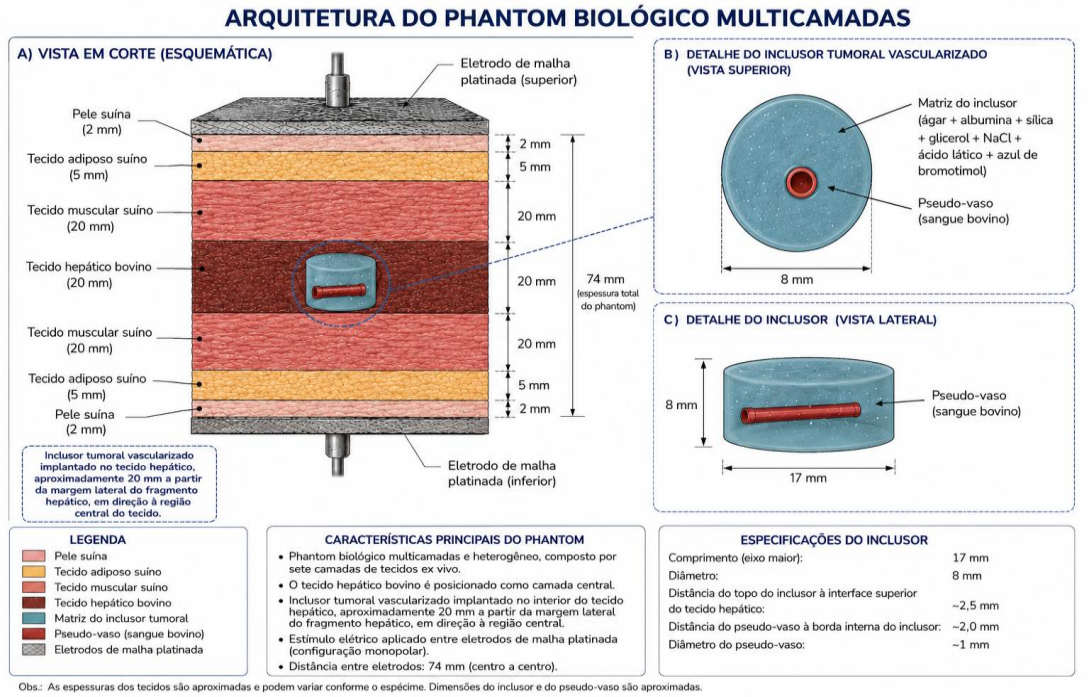
As camadas utilizadas foram:

- pele suína (epiderme e derme), com espessura aproximada de 2 mm;
- tecido adiposo abdominal suíno, com espessura aproximada de 5 mm;
- tecido muscular suíno, com espessura aproximada de 20 mm;
- tecido hepático bovino, com espessura aproximada de 20 mm;
- tecido muscular suíno, com espessura aproximada de 20 mm;
- tecido adiposo abdominal suíno, com espessura aproximada de 5 mm;
- pele suína (epiderme e derme), com espessura aproximada de 2 mm.

O inclusor tumoral artificial foi implantado no interior do tecido hepático. A cavidade destinada ao inclusor foi confeccionada a aproximadamente 20 mm da margem lateral do fragmento hepático, em direção à região central do tecido.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 1. Arquitetura do *phantom* biológico multicamadas utilizado no estudo



Nota: A estrutura foi composta por pele (2 mm), tecido adiposo (5 mm), tecido muscular (20 mm), tecido hepático bovino (20 mm), tecido muscular (20 mm), tecido adiposo (5 mm) e pele (2 mm), organizados simetricamente em camadas. O inclusor tumoral artificial vascularizado foi implantado no interior do tecido hepático, aproximadamente 20 mm a partir da margem lateral do fragmento hepático, em direção à sua região central. São ilustradas as dimensões do inclusor, do pseudo-vaso e a disposição dos eletrodos de malha platinada utilizados para aplicação do estímulo elétrico.

Construção do inclusor tumoral artificial

Os inclusores tumorais artificiais foram confeccionados em moldes cilíndricos com dimensões aproximadas de 17 mm de comprimento e 8 mm de diâmetro.

A formulação foi preparada utilizando 20 mL de água destilada como matriz de base. Inicialmente, cloreto de sódio (NaCl) foi adicionado gradualmente até a obtenção de condutividade elétrica aproximada de 2000 µS/cm, monitorada por condutivímetro digital.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Após o ajuste da condutividade, foram adicionados 0,4 g de ágar (2% m/v), utilizado para formação da matriz tridimensional semissólida do inclusor. A mistura foi aquecida até a completa dissolução do ágar. Durante o resfriamento, próximo de 45 °C, foram incorporados:

- Albumina (1 mL): utilizada para aumentar o conteúdo proteico da matriz e representar parcialmente a presença de macromoléculas no microambiente tumoral;
- Glicerol (1 mL): utilizado para modificar as propriedades dielétricas e mecânicas do gel, contribuindo para sua estabilidade estrutural e retenção hídrica;
- Sílica microparticulada (5 mg): adicionada para aumentar a heterogeneidade interna da matriz e introduzir interfaces dielétricas capazes de influenciar a distribuição local do campo elétrico.

Após a homogeneização lenta da mistura, foram adicionados:

- Ácido lático (5 µL): utilizado para ajuste do microambiente químico e representação parcial da acidificação observada em tumores sólidos;
- Azul de bromotimol (0,5 mL): incorporado como indicador cromático qualitativo de alterações ácido-base.

A formulação foi então vertida nos moldes e mantida em repouso até a completa gelificação. Após a solidificação, o pH inicial dos inclusores foi determinado utilizando pHmetro digital portátil previamente calibrado, obtendo-se valor médio aproximado de **pH 6,7**.

Construção do pseudo-vaso

Com o objetivo de representar uma estrutura vascular intratumoral, foi confeccionado um pseudo-vaso longitudinal no interior de cada inclusor. O canal foi produzido utilizando um capilar de hematócrito, posicionado durante a gelificação da formulação e removido após a solidificação do gel.

Após a formação do canal, foram introduzidos aproximadamente 10 µL de sangue bovino, obtido do próprio fígado utilizado na construção do *phantom*. O canal foi posteriormente selado utilizando a própria formulação do inclusor. O pseudo-vaso foi mantido aproximadamente paralelo ao eixo longitudinal do inclusor, ao longo da maior parte de sua extensão.

Protocolo de estimulação elétrica

A estimulação elétrica foi realizada utilizando um gerador de funções digital JUNTEK PSG-9080. Foram utilizados dois eletrodos planos confeccionados em malha metálica revestida com aproximadamente 5 µm de platina, com dimensões de 10 cm × 6 cm. Os eletrodos foram

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

posicionados em faces opostas do *phantom*, mantendo distância média de aproximadamente 7,4 cm entre si.

Foram avaliadas três frequências de estimulação: 1 kHz, 33 kHz e 2 MHz. Nos ensaios principais, foi utilizada onda senoidal com tensão de 20 Vpp. A frequência de 1 kHz foi utilizada como condição de baixa frequência, 33 kHz como condição intermediária e 2 MHz como condição de alta frequência, permitindo comparar diferentes regimes de resposta eletrofísica do sistema multicamadas.

Para cada frequência, foram avaliadas duas condições de estimulação: sem *offset* (0 V) e com *offset* positivo de +10 V. A utilização do *offset* permitiu comparar a resposta do sistema sob sinal alternado sem deslocamento da linha de base com aquela obtida sob sinal alternado associado a uma componente contínua positiva.

Além das condições principais, foi realizado um ensaio exploratório adicional utilizando onda quadrada de 33 kHz, com 20 Vpp e *offset* de +10 V. Esse ensaio foi mantido separado das condições experimentais principais e teve caráter exploratório.

Todos os estímulos foram aplicados continuamente durante 30 minutos. Ao longo dos ensaios, foram realizadas as medições descritas nas subseções seguintes, incluindo o mapeamento do potencial elétrico, a avaliação do pH e a análise termográfica do sistema.

Instrumentação

O monitoramento do sinal elétrico aplicado aos eletrodos foi realizado por meio de um **osciloscópio** digital FNIRSI 1013D. As medições locais do potencial elétrico nos inclusores foram realizadas utilizando um **osciloscópio** digital FNIRSI 1014D, conectado à sonda utilizada para as medições elétricas. As medições de pH foram realizadas com pHmetro digital portátil, com resolução de 0,1 unidade de pH, previamente calibrado com soluções-tampão padrão.

Medições elétricas intratumorais

As medições elétricas nos inclusores foram realizadas utilizando uma sonda confeccionada a partir de agulha de aço inoxidável, conectada ao osciloscópio digital FNIRSI 1014D.

Foram definidos quatro pontos de avaliação distribuídos sobre a superfície de cada inclusor, separados entre si por aproximadamente 2 mm. Em cada ponto, a sonda foi posicionada perpendicularmente à superfície do inclusor para aquisição do potencial elétrico local. Os valores foram registrados em volts pico a pico (Vpp) e posteriormente utilizados para o cálculo do valor médio obtido a partir das quatro posições avaliadas.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Além das medições superficiais, foram realizadas medições complementares mediante inserção da sonda no interior da matriz. Essas medidas apresentaram comportamento qualitativamente semelhante ao observado nas medições superficiais e foram utilizadas como confirmação da presença de potencial elétrico detectável no interior dos inclusores.

Avaliação do pH

Após o término de cada ensaio, os inclusores foram removidos do *phantom* e imediatamente lavados para a remoção de resíduos superficiais provenientes do tecido hepático adjacente. Em seguida, cada inclusor foi submetido a uma secção longitudinal para exposição de sua região interna.

As medições de pH foram realizadas diretamente na matriz interna do inclusor, utilizando pHmetro digital previamente calibrado. O procedimento teve como objetivo reduzir a influência de materiais presentes na superfície externa e avaliar o pH da matriz após o período de estimulação elétrica.

Avaliação termográfica e documentação fotográfica

Durante os protocolos de estimulação elétrica, os inclusores foram acompanhados por meio de câmera termográfica, com o objetivo de avaliar possíveis alterações térmicas associadas à aplicação dos estímulos elétricos.

Após cada protocolo experimental, os inclusores foram fotografados sob condições padronizadas de iluminação, para documentação macroscópica das alterações observadas nas diferentes condições de estimulação.

Delineamento experimental

Foram avaliadas as seguintes condições experimentais:

1. Controle inicial: inclusor avaliado antes da implantação no *phantom*;
2. Controle implantado: inclusor mantido no *phantom* durante 30 minutos, sem aplicação de estímulo elétrico;
3. 1 kHz, sem *offset*: onda senoidal, 20 Vpp;
4. 1 kHz, com *offset*: onda senoidal, 20 Vpp, *offset* de +10 V;
5. 33 kHz, sem *offset*: onda senoidal, 20 Vpp;
6. 33 kHz, com *offset*: onda senoidal, 20 Vpp, *offset* de +10 V;
7. 2 MHz, sem *offset*: onda senoidal, 20 Vpp;
8. 2 MHz, com *offset*: onda senoidal, 20 Vpp, *offset* de +10 V;

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

9. 33 kHz, onda quadrada, com *offset* de +10 V: condição exploratória adicional.

Durante cada ensaio, foram realizadas as medições do potencial elétrico nas posições definidas para o mapeamento superficial e na região correspondente ao pseudo-vaso, além da documentação fotográfica e da avaliação termográfica dos inclusores.

RESULTADOS

Caracterização geral do sistema experimental

O *phantom* biológico multicamadas manteve sua integridade estrutural durante os protocolos experimentais, permitindo a implantação dos inclusores e a aplicação contínua dos estímulos elétricos durante 30 minutos.

Após a remoção do *phantom*, os inclusores mantiveram estabilidade mecânica suficiente para a realização das avaliações de pH, documentação fotográfica e análise termográfica.

O pH inicial médio dos inclusores foi de aproximadamente **6,7**. No controle implantado no *phantom* durante 30 minutos, sem aplicação de estímulo elétrico, foi observado pH final de **5,8**.

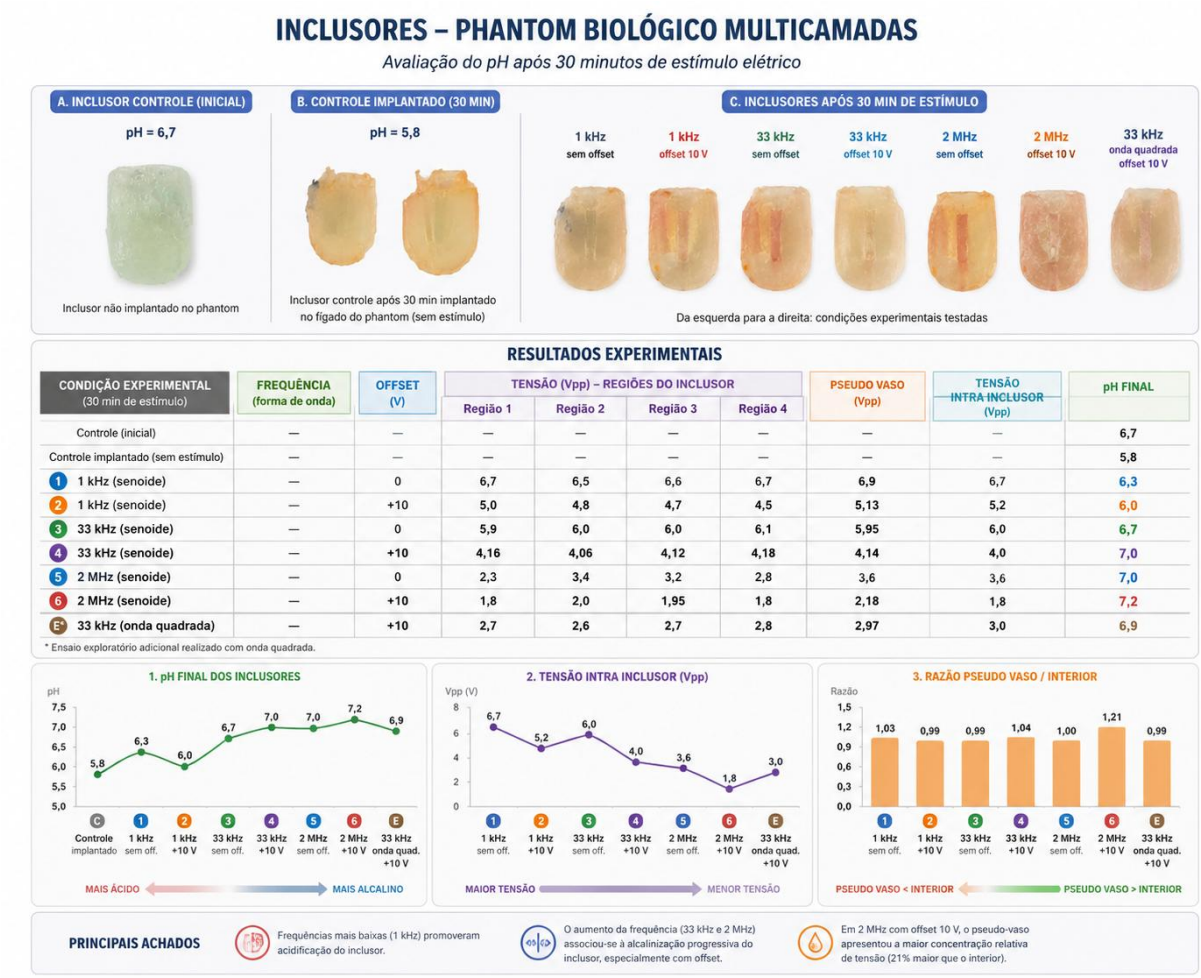
Avaliação macroscópica dos inclusores

Foram observadas alterações na coloração dos inclusores após os diferentes protocolos de estimulação elétrica. Os grupos submetidos às menores frequências apresentaram tonalidades compatíveis com valores de pH relativamente mais baixos, enquanto os grupos submetidos às frequências mais elevadas apresentaram tonalidades progressivamente diferentes, compatíveis com os maiores valores de pH registrados instrumentalmente.

As alterações cromáticas foram mais evidentes nos grupos submetidos a 2 MHz, particularmente na condição com *offset* positivo de +10 V. A comparação entre o inclusor controle inicial, o controle implantado sem estímulo e os grupos submetidos à estimulação elétrica mostrou que as modificações visuais acompanharam, de modo geral, as alterações de pH determinadas por medição instrumental.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Figura 2. Comparação visual dos inclusores experimentais após 30 minutos de exposição às diferentes condições de estimulação elétrica



Nota: São apresentados o controle inicial, o controle implantado sem estímulo e os grupos submetidos a 1 kHz, 33 kHz e 2 MHz, com e sem *offset* positivo de +10 V, juntamente com os respectivos valores de potencial elétrico médio das quatro posições superficiais avaliadas, potencial na região do pseudo-vaso e pH final.

Distribuição espacial do potencial elétrico no inclusor

As medições realizadas em quatro regiões distintas da superfície dos inclusores apresentaram comportamento dependente da frequência de estimulação. Na ausência de *offset*,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

o potencial elétrico médio das quatro posições avaliadas apresentou redução com o aumento da frequência.

Os valores médios registrados foram:

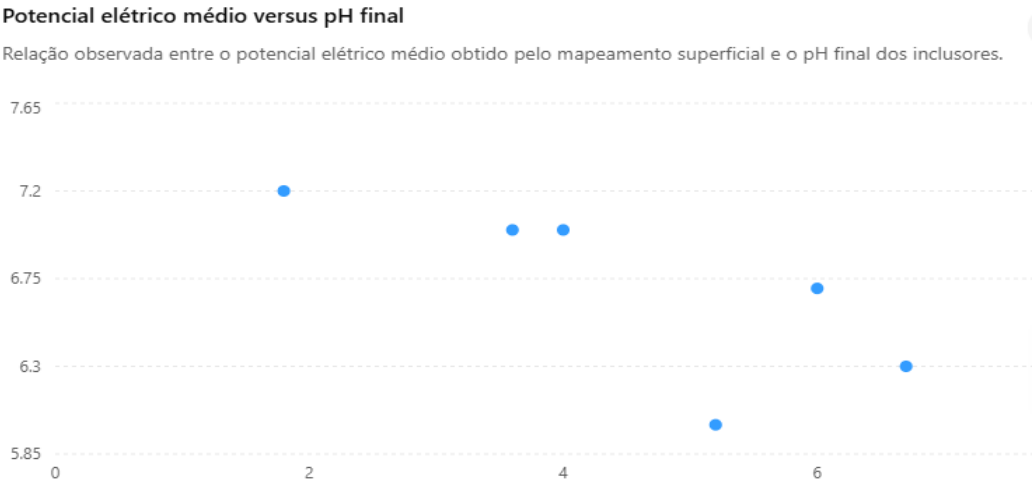
- 6,7 Vpp em 1 kHz;
- 6,0 Vpp em 33 kHz;
- 3,6 Vpp em 2 MHz.

Na presença de *offset* positivo de +10 V, foram observados valores ainda menores:

- 5,2 Vpp em 1 kHz;
- 4,0 Vpp em 33 kHz;
- 1,8 Vpp em 2 MHz.

Em ambas as condições de *offset*, observou-se uma redução progressiva do potencial elétrico médio superficial com o aumento da frequência. A maior redução foi observada na condição de 2 MHz com *offset* positivo, na qual o valor médio registrado foi de 1,8 Vpp.

Figura 3. Relação entre o potencial elétrico médio das quatro posições superficiais avaliadas e o pH final dos inclusores nas diferentes condições experimentais



Alterações eletroquímicas dependentes da frequência

Apesar da redução progressiva do potencial elétrico médio superficial observada com o aumento da frequência, os valores finais de pH apresentaram tendência de aumento.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Na ausência de *offset*, foram registrados os seguintes valores finais de pH:

- 6,3 em 1 kHz;
- 6,7 em 33 kHz;
- 7,0 em 2 MHz.

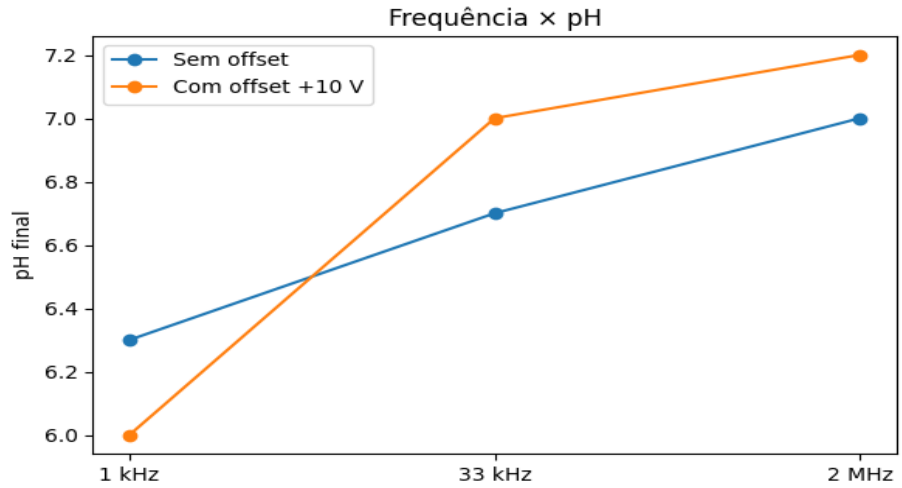
Na presença de *offset* positivo de +10 V, foram observados:

- 6,0 em 1 kHz;
- 7,0 em 33 kHz;
- 7,2 em 2 MHz.

O maior valor de pH foi observado na condição de 2 MHz com *offset* positivo, atingindo pH 7,2. De modo geral, os maiores valores finais de pH coincidiram com as condições que apresentaram menores valores de potencial elétrico médio superficial.

Entretanto, a comparação deve considerar o comportamento do controle implantado, que apresentou redução do pH de aproximadamente **6,7 para 5,8** após 30 minutos sem estimulação elétrica. Dessa forma, os valores obtidos nas condições estimuladas representam alterações em relação tanto ao estado inicial quanto à condição de exposição ao *phantom* sem estímulo.

Figura 4. Relação entre a frequência de estimulação e o pH final dos inclusores nas condições com e sem *offset* positivo de +10 V



Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Participação do pseudo-vaso na redistribuição do campo elétrico

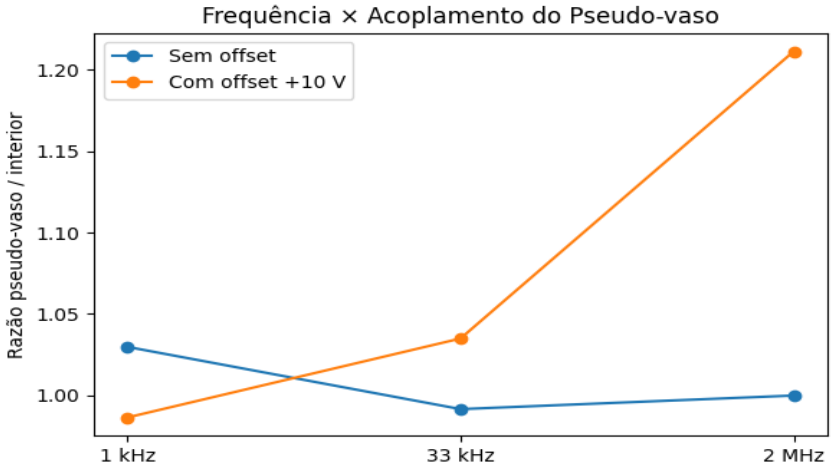
A comparação entre os valores de potencial elétrico medidos na região do pseudo-vaso e os valores médios das quatro posições superficiais avaliadas revelou comportamento distinto entre as frequências estudadas.

Nas condições sem *offset*, a razão entre o potencial medido na região do pseudo-vaso e o potencial elétrico médio superficial permaneceu próxima da unidade, variando entre 0,99 e 1,03.

Na presença de *offset* positivo de +10 V, observou-se aumento dessa razão com o aumento da frequência, atingindo aproximadamente 1,21 na condição de 2 MHz. Nessa condição, o potencial medido na região correspondente ao pseudo-vaso foi de aproximadamente 2,18 Vpp, enquanto o potencial elétrico médio das quatro posições superficiais avaliadas foi de aproximadamente 1,8 Vpp.

Os valores indicam que, na condição de 2 MHz com *offset* positivo, o potencial medido na região do pseudo-vaso foi aproximadamente 21% superior ao valor médio das posições superficiais avaliadas. Esse comportamento sugere uma distribuição não uniforme do potencial elétrico nas proximidades da estrutura vascular artificial.

Figura 5. Relação entre a frequência de estimulação e a razão entre o potencial elétrico medido na região do pseudo-vaso e o potencial elétrico médio das quatro posições superficiais avaliadas



Nota: A maior razão foi observada na condição de 2 MHz com *offset* positivo de +10 V.

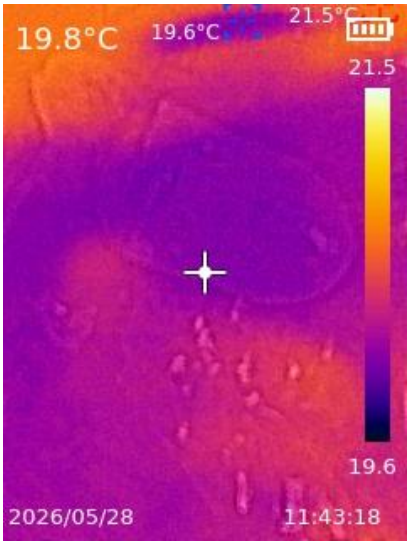
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Avaliação termográfica

A análise termográfica não evidenciou formação de *hotspots* térmicos relevantes nas condições experimentais avaliadas.

As temperaturas registradas permaneceram próximas à temperatura ambiente, variando aproximadamente entre **19,6 °C e 21,5 °C**. Não foram observadas áreas compatíveis com hipertermia localizada nas regiões avaliadas.

Figura 6. Imagem termográfica representativa obtida durante a aplicação dos estímulos elétricos no *phantom* biológico multicamadas



Nota: As temperaturas registradas permaneceram próximas à temperatura ambiente, sem evidências de hipertermia localizada ou formação de *hotspots* térmicos relevantes.

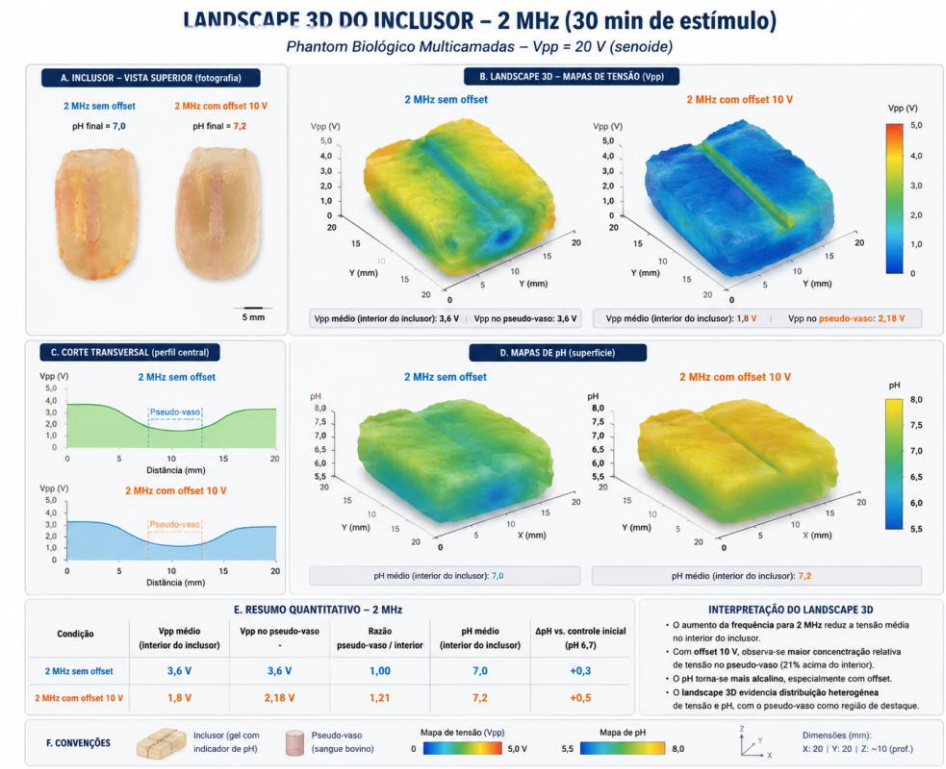
A análise conjunta dos resultados permitiu identificar três tendências principais:

1. Aumento progressivo da frequência associado à redução do potencial elétrico médio superficial, tanto nas condições sem *offset* quanto naquelas com *offset* positivo de +10 V.
2. Aumento dos valores finais de pH com o aumento da frequência, particularmente nas condições submetidas a *offset* positivo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

3. Aumento da razão entre o potencial medido na região do pseudo-vaso e o potencial elétrico médio superficial em frequências mais elevadas, com o maior valor observado na condição de 2 MHz com *offset* positivo.

Figura 7. Representação tridimensional integrativa do inclusor submetido à frequência de 2 MHz durante 30 minutos de estimulação



Nota: O painel reúne registros fotográficos, distribuição dos valores de potencial elétrico (Vpp), representação transversal do pseudo-vaso, valores de pH e síntese dos principais parâmetros experimentais.

De forma conjunta, os resultados mostram que as condições experimentais apresentaram respostas distintas de acordo com a frequência de estimulação. As maiores alterações de pH ocorreram nas condições que apresentaram os menores valores de potencial elétrico médio superficial, enquanto a maior diferença relativa entre a região do pseudo-vaso e as posições superficiais foi observada em 2 MHz com *offset* positivo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DISCUSSÃO

O estudo foi concebido como uma etapa experimental de investigação das hipóteses previamente desenvolvidas em modelos teóricos e computacionais sobre modulação eletrofísica do microambiente tumoral (4,5). Os resultados obtidos no *phantom* biológico multicamadas apresentaram comportamento compatível com parte dessas previsões, especialmente quanto à dependência da resposta em relação à frequência e à distribuição espacial do potencial elétrico. Esses achados estabelecem uma etapa experimental adicional entre a modelagem computacional e a investigação de sistemas biologicamente heterogêneos.

A redução progressiva do potencial elétrico médio superficial com o aumento da frequência sugere que a resposta do sistema não depende exclusivamente da tensão aplicada. A heterogeneidade formada pelos tecidos, matriz do inclusor, sangue e interfaces entre diferentes materiais pode favorecer comportamentos dependentes das propriedades resistivas e capacitivas do sistema. Essa interpretação é compatível com estudos de modelagem que demonstram a influência da frequência e das propriedades elétricas dos tecidos na distribuição dos campos elétricos (7,12). Entretanto, como não foram realizadas medidas de impedância complexa, capacitância ou distribuição vetorial do campo, não é possível determinar qual mecanismo foi responsável pela redução observada.

Em contraste com o comportamento elétrico, o pH apresentou tendência de elevação nas frequências mais altas, alcançando seu maior valor em 2 MHz com offset positivo. Essa relação sugere que a resposta eletroquímica não foi determinada simplesmente pela magnitude do potencial detectado superficialmente. A distribuição espacial do potencial e as interfaces presentes no sistema podem ter contribuído para essa resposta, embora essa interpretação permaneça hipotética, pois não foram monitoradas diretamente a corrente, a concentração iônica ou a dinâmica temporal das alterações químicas. Deve-se considerar ainda que o controle implantado sem estimulação apresentou acidificação espontânea, indicando que parte das alterações observadas pode estar relacionada à própria interação entre o inclusor e o ambiente do *phantom*.

A região do pseudo-vaso apresentou potencial relativamente superior ao potencial médio superficial na condição de 2 MHz com offset positivo. Esse resultado evidencia uma distribuição espacial não uniforme nas proximidades da estrutura preenchida com sangue, mas não permite afirmar que o pseudo-vaso tenha constituído uma trajetória preferencial de condução, devido à ausência de medidas diretas de corrente ou fluxo elétrico. Além disso, sua extrapolação para a

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

vascularização tumoral real deve ser cautelosa, uma vez que o modelo não reproduz endotélio, perfusão, pressão ou fluxo sanguíneo.

A avaliação termográfica não evidenciou hipertermia ou aquecimento localizado relevante, reduzindo a possibilidade de que as alterações observadas tenham sido predominantemente decorrentes de efeitos térmicos detectáveis pelo método empregado. Em conjunto, os resultados indicam que a frequência de estimulação esteve associada a alterações simultâneas na distribuição do potencial elétrico e no microambiente eletroquímico do *phantom*. A condição de 2 MHz apresentou a resposta mais diferenciada, mas esse achado deve ser considerado uma observação experimental geradora de hipótese, e não evidência de superioridade biológica ou terapêutica dessa frequência.

Limitações

O *phantom* biológico multicamadas constitui um modelo experimental simplificado, desenvolvido para investigar a interação entre heterogeneidade estrutural, estimulação elétrica e resposta eletroquímica. Embora incorpore diferentes tecidos biológicos e uma estrutura vascular artificial, não reproduz integralmente a complexidade fisiológica de um tecido tumoral vivo, especialmente quanto à perfusão e ao metabolismo celular.

As medições de pH foram realizadas ao final dos protocolos, enquanto o mapeamento elétrico foi realizado em pontos selecionados do sistema. Dessa forma, os resultados caracterizam a resposta espacial e o estado final das condições avaliadas, mas não permitem descrever a dinâmica temporal completa das alterações eletroquímicas.

Por se tratar de um estudo experimental exploratório, os resultados devem ser interpretados dentro das condições específicas do modelo e utilizados como base para investigações posteriores com maior resolução espacial, monitoramento temporal e replicação experimental.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo demonstrou que o phantom biológico multicamadas apresentou respostas dependentes da frequência de estimulação elétrica, com alterações concomitantes na distribuição do potencial elétrico e no pH do inclusor tumoral artificial. O aumento da frequência esteve associado à redução do potencial elétrico médio superficial e à elevação do pH final, com resposta mais diferenciada na condição de 2 MHz com offset positivo. A região correspondente ao pseudo-vaso também apresentou distribuição local distinta do potencial elétrico.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Em conjunto, os resultados indicam que a frequência de estimulação e a heterogeneidade estrutural do sistema podem influenciar sua organização eletrofísica e eletroquímica. O modelo desenvolvido fornece uma plataforma experimental para investigar essa interação e ampliar, em estudos posteriores, a compreensão dos mecanismos envolvidos.

DECLARAÇÃO DE TRANSPARÊNCIA SOBRE O USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Durante a preparação deste manuscrito, foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial generativa (ChatGPT) exclusivamente como apoio à revisão gramatical, ao refinamento da linguagem científica, à organização estrutural do texto e à identificação de possíveis inconsistências de redação.

Nenhum conteúdo gerado por inteligência artificial foi incorporado ao manuscrito sem revisão crítica pelo autor. As ferramentas de inteligência artificial não participaram da concepção do estudo, do delineamento experimental, da obtenção dos dados, da análise dos resultados, da interpretação científica ou da elaboração das conclusões.

O autor assume integral responsabilidade pela precisão, integridade e originalidade do conteúdo apresentado.

REFERÊNCIAS

1. Chernet BT, Levin M. Transmembrane voltage potential is an essential cellular parameter for the detection and control of tumor development in a Xenopus model. Dis Model Mech. 2013;6(3):595-607. doi:10.1242/dmm.010835.

2. Payne SL, Levin M, Oudin MJ. Bioelectric control of metastasis in solid tumors. Bioelectricity. 2019;1(3):114-130. doi:10.1089/bioe.2019.0013.

3. Levin M. Bioelectrical approaches to cancer as a problem of the scaling of the cellular self. Prog Biophys Mol Biol. 2021;165:102-113. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2021.04.007.

4. Medeiros Junior G. Modulação eletrofotônica do metabolismo tumoral: uma modelagem computacional e análise probabilística do espaço paramétrico. JMBR [Internet]. 2026;3(2):221-228. Disponível em: https://journalmbr.com.br/index.php/jmbr/article/view/1171

5. Medeiros Junior G. Instabilidade eletrometabólica tumoral induzida por campos elétricos exógenos e fotobiomodulação: um framework biofísico-teórico. RECISATEC. 2026;6(1):e61410. doi:10.70187/recisatec.v6i1.410.

6. Medeiros Junior G. Reorganização espacial do campo elétrico em phantom hepático híbrido multicamadas com inclusão tumoral heterogênea. RECIMA21 Rev Cient Multidiscip. 2026;7(8):e788690. doi:10.47820/recima21.v7i8.8690.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

7. Bomzon Z, Urman N, Wenger C, Giladi M, Weinberg U, Wasserman Y, et al. Modelling Tumor Treating Fields for the treatment of lung-based tumors. In: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Milan: IEEE; 2015. p. 6888-6891. doi:10.1109/EMBC.2015.7319976.

8. Kirson ED, Dbalý V, Tovaryš F, Vymazal J, Soustiel JF, Itzhaki A, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(24):10152-10157. doi:10.1073/pnas.0702916104.

9. Mun EJ, Babiker HM, Weinberg U, Kirson ED, Von Hoff DD. Tumor-Treating Fields: A Fourth Modality in Cancer Treatment. Clin Cancer Res. 2018;24(2):266-275. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1117.

10. Voloshin T, Schneiderman RS, Volodin A, Shamir RR, Kaynan N, Zeevi E, et al. Tumor Treating Fields (TTFields) hinder cancer cell motility through regulation of microtubule and actin dynamics. Cancers (Basel). 2020;12(10):3016. doi:10.3390/cancers12103016.

11. Rominiyi O, Vanderlinden A, Clenton SJ, Bridgewater C, Al-Tamimi Y, Collis SJ. Tumour treating fields therapy for glioblastoma: current advances and future directions. Br J Cancer. 2021;124(4):697-709. doi:10.1038/s41416-020-01136-5.

12. Wenger C, Giladi M, Bomzon Z, Salvador R, Basser PJ, Miranda PC. Modeling Tumor Treating Fields (TTFields) application in single cells during metaphase and telophase. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;2015:6892-6895. doi:10.1109/EMBC.2015.7319977.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.