



ISSN 2316-1205

ARTIGO

Hipertermia magnética como terapia oncológica de precisão: uma revisão crítica

Hipertermia magnética como terapia oncológica de precisión: una revisión crítica

Magnetic hyperthermia as a precision oncological therapy: a critical review

Editor-chefe

José Rubens
Mascarenhas

Editor-adjunto

Marcelo Nolasco

Submetido

22/1/2026

Aceito

14/4/2026

Publicado

14/5/2026

Como referenciar

ALMEIDA,
Matheus Fernandes
Muniz de;
CAMPOS, Simara
Santos; CASTRO,
Simara Santos.

Hipertermia
magnética como
terapia oncológica
de precisão: uma
revisão crítica.

RBBA-Revista
Binacional Brasil-
Argentina, Vitória
da Conquista, 2026,
v. 16, n.1, e 18632.
DOI:10.22481/rbba.
v16i1.18632

Matheus Fernandes Muniz de Almeida

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Bahia, Brasil
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-3576-5381>
Lattes ID: <http://lattes.cnpq.br/0520354152449972>
Endereço eletrônico: matheus.fern1337@gmail.com

Simara Santos Campos

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Bahia, Brasil
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0616-2030>
Lattes ID: <http://lattes.cnpq.br/5973548981326846>
Endereço eletrônico: simaracampos@uesb.edu.br

Luizdarcy de Matos Castro

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Bahia, Brasil
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1922-5168>
Lattes ID: <http://lattes.cnpq.br/0433191265187095>
Endereço eletrônico: luizdarcy.castro@uesb.edu.br

Resumo

O câncer é um desafio à saúde pública, exigindo respostas terapêuticas eficazes. Embora as abordagens tradicionais — cirurgia, radioterapia e quimioterapia — permaneçam como pilares da oncologia, frequentemente são acompanhadas por elevada toxicidade e resistência tumoral. Diante dessas limitações, intensifica-se o interesse por terapias complementares que apresentem maior seletividade e caráter minimamente invasivo. Nesse cenário, a hipertermia magnética (HM) destaca-se como uma técnica baseada no aumento da temperatura tumoral, causando lise celular. A técnica utiliza nanopartículas superparamagnéticas capazes de aquecer localmente quando submetidas a um campo magnético alternado. Assim, este trabalho busca revisar criticamente a literatura, sintetizando achados de estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos, bem como discutir as limitações que ainda impedem a consolidação da HM. Para isso, foi realizada ampla revisão bibliográfica de pesquisas publicadas nas últimas duas décadas. Os resultados revelam que a HM possui elevado potencial terapêutico, promovendo regressão significativa e, em alguns modelos animais, até eliminação completa de tumores. Em âmbito clínico, seus efeitos em glioblastomas demonstram benefício promissor. Contudo, sua incorporação plena à prática clínica ainda depende da superação de obstáculos.

Palavras-chave: Hipertermia magnética; nanomedicina; nanopartículas superparamagnéticas; terapias alternativas.

RBBA

Revista Binacional Brasil Argentina: diálogo entre as ciências

Vitória da Conquista • Ano: 2026 • v. 16, n. 1, e18632



Resumen

El cáncer constituye un desafío de salud pública que exige respuestas terapéuticas efectivas. Las terapias tradicionales — cirugía, radioterapia y quimioterapia—, aunque pilares oncológicos, suelen asociarse con alta toxicidad y resistencia tumoral. Estas limitaciones impulsan el interés por enfoques complementarios más selectivos y mínimamente invasivos. La hipertermia magnética (HM) destaca como técnica que eleva la temperatura tumoral mediante nanopartículas superparamagnéticas calentadas localmente por un campo magnético alterno, provocando lisis celular. Este trabajo realiza una revisión crítica de la literatura de las últimas dos décadas, sintetizando hallazgos de ensayos *in vitro*, *in vivo* y clínicos, y discutiendo las limitaciones que aún dificultan su consolidación. Los resultados revelan el alto potencial terapéutico de la HM, promoviendo regresión tumoral significativa e incluso eliminación completa en modelos animales. Clínicamente, ha mostrado beneficios prometedores en glioblastomas. No obstante, su plena incorporación a la práctica clínica aún depende de la superación de obstáculos.

Palabras-clave: Hipertermia magnética; nanomedicina; nanopartículas superparamagnéticas; terapias alternativas

Abstract

Cancer is a public health challenge, demanding effective therapeutic responses. Although traditional approaches—surgery, radiotherapy, and chemotherapy—remain cornerstones of oncology, they are often accompanied by high toxicity and tumor resistance. Given these limitations, interest in complementary therapies with greater selectivity and minimally invasive nature is intensifying. In this context, magnetic hyperthermia (MH) stands out as a technique based on increasing tumor temperature, causing cell lysis. The technique uses superparamagnetic nanoparticles capable of heating locally when subjected to an alternating magnetic field. Thus, this work seeks to critically review the literature, synthesizing findings from *in vitro*, *in vivo*, and clinical trials, as well as discussing the limitations that still hinder the consolidation of MH. To this end, a broad bibliographic review of research published in the last two decades was conducted. The results reveal that MH has high therapeutic potential, promoting significant regression and, in some animal models, even complete elimination of tumors. In clinical practice, its effects on glioblastomas show promising benefit. However, incorporation into clinical practice still depends on overcoming obstacles.

Keywords: Magnetic hyperthermia; nanomedicine; superparamagnetic nanoparticles; alternative therapies.

Introdução

O câncer é um dos principais desafios de saúde pública mundial, figurando entre as maiores causas de morte prematura. O envelhecimento populacional, as mudanças no estilo de vida e a maior exposição a poluentes têm contribuído para o aumento de sua incidência e mortalidade. No Brasil, o câncer representa um grave problema epidemiológico e econômico, sendo estimados 704 mil novos casos entre 2023 e 2025, 483 mil se excluídos o câncer de pele não melanoma (Santos *et al.*, 2023).

As principais modalidades terapêuticas, isto é, cirurgia, radioterapia e quimioterapia, são eficazes, mas limitadas em casos avançados e frequentemente associadas a resistência celular e toxicidade (INCA, 2011). Assim, há uma crescente demanda por terapias alternativas que sejam minimamente invasivas e mais seletivas.

A hipertermia consiste no aquecimento controlado de uma região tumoral para induzir lise celular, explorando a menor termotolerância das células neoplásicas (Sousa-Junior *et al.*, 2022). Entre suas modalidades, destaca-se a hipertermia magnética (HM), baseada no uso de nanopartículas superparamagnéticas que, sob ação de um campo magnético alternado, liberam calor e promovem a destruição localizada do tecido tumoral. Além de atuar isoladamente, a HM pode potencializar tratamentos tradicionais: combinada à quimioterapia, aumenta a citotoxicidade de fármacos como a cisplatina, e quando associada à radioterapia, intensifica a morte celular tumoral mesmo em temperaturas moderadas. Ensaios clínicos indicam que o tratamento combinado resulta em melhores respostas terapêuticas do que as terapias convencionais isoladas (Behrouzki, 2016).

Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo revisar a bibliografia disponível para sintetizar os principais resultados de ensaios *in vitro*, *in vivo* e estudos clínicos, os problemas centrais que impedem a HM de consolidar-se como um tratamento formal e analisar perspectivas futuras. Para isso, foi realizada intensa busca bibliográfica, de trabalhos publicados nos últimos 20 anos, que discutem os principais resultados da utilização da terapia.

Os resultados indicam grande potencial da terapia em induzir morte das células de câncer, regressão e até erradicação completa de tumores em modelos animais, além de resultados bastante promissores no tratamento de glioblastomas recorrentes em humanos. Entretanto, a translação completa para uso clínico rotineiro ainda depende de soluções técnicas e padronizações experimentais, particularmente no controle térmico, na homogeneidade do campo e na uniformidade de distribuição das nanopartículas no sítio tumoral. Superar esses desafios representa o próximo passo na consolidação da HM como terapia oncológica de precisão.

Desenvolvimento Teórico

O Câncer

O câncer é definido como um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado e autônomo de células que perderam os mecanismos normais de controle do ciclo celular, podendo invadir tecidos adjacentes e originar metástases. Esse crescimento resulta de alterações genéticas e epigenéticas cumulativas que afetam genes responsáveis pela regulação da proliferação, diferenciação e morte celular, destacando-se os oncogenes, que quando ativados promovem proliferação celular anormal, e os genes supressores de tumor, que ao serem inativados perdem sua função protetora. Esses eventos conferem às células malignas autonomia

proliferativa, resistência à apoptose e capacidade de invadir e colonizar novos tecidos (Guzmán-Silva, 2023).

A gênese tumoral, ou carcinogênese, é descrita como um processo multifásico dividido em três etapas principais: iniciação, promoção e progressão tumoral. A iniciação envolve lesões irreversíveis no DNA, geralmente induzidas por agentes químicos, físicos ou biológicos. A promoção refere-se à proliferação clonal das células alteradas, frequentemente estimulada por inflamação crônica e alterações epigenéticas. Por fim, a progressão caracteriza-se pela aquisição de instabilidade genômica e maior agressividade biológica, culminando na formação de um tumor maligno com potencial metastático. Esse modelo explica a natureza cumulativa e complexa do câncer, cuja origem está relacionada tanto a fatores genéticos quanto ambientais, incluindo exposição a carcinógenos químicos e radiação (Guzmán-Silva, 2023).

A proliferação de células pode ser controlada ou não. No crescimento controlado, observa-se um aumento localizado e restrito do número de células, podendo ser normais ou com pequenas alterações morfológicas e funcionais, iguais ou não ao tecido de origem. O efeito é reversível após o término dos estímulos que o provocaram. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos desse tipo de crescimento celular (INCA, 2011).

Por outro lado, o crescimento não controlado é quase autônomo, resultando na formação de uma massa tecidual anormal que persiste dessa maneira mesmo após o término dos estímulos. As neoplasias correspondem a essa massa anormal de tecido, à qual se dá o nome de tumor. Assim, neoplasias são um tipo de proliferação anormal do tecido, que escapa parcial ou totalmente do controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação (INCA, 2011).

Neoplasias podem ser benignas ou malignas. As benignas têm como característica um crescimento organizado, lento e com limites bem definidos, e não possuem a capacidade de invadir outros tecidos, porém podem comprimi-los. O lipoma (origina-se no tecido gorduroso), o mioma (tecido muscular liso) e o adenoma (glândulas) são exemplos. Entretanto, as neoplasias malignas manifestam maior grau de autonomia e podem provocar metástases, sendo, por vezes, resistentes ao tratamento e capazes de levar o hospedeiro à morte (INCA, 2011).

Assim, o câncer pode ser entendido como o resultado de um rompimento no equilíbrio entre proliferação e morte celular. Esse desequilíbrio ocorre a partir de alterações genéticas que conferem às células autonomia proliferativa ilimitada, resistência à apoptose e potencial invasivo e metastático, tornando-o uma das doenças mais complexas e desafiadoras da biomedicina moderna.

Terapias Tradicionais de Combate ao Câncer

As terapias tradicionais, são elas: cirurgia, radioterapia e quimioterapia, constituem os pilares da terapia oncológica e podem ser utilizadas em conjunto a depender da sensibilidade dos tumores e da sequência terapêutica mais adequada para cada caso.

A cirurgia ainda é um dos principais métodos de tratamento, sendo utilizada especialmente em tumores sólidos. Quando um tumor está localizado e ressecável, a remoção cirúrgica total ou parcial pode ser curativa. Além disso, a cirurgia é frequentemente usada com intenção paliativa para aliviar obstruções, hemorragias ou dor.

Apesar dos avanços tecnológicos, como a cirurgia robótica e técnicas guiadas por fluorescência, complicações como infecções, presença de doença residual mínima (MRD) e recidivas ainda representam desafios (Zafar *et al.*, 2025). Além disso, a cirurgia não trata micrometástases sistêmicas e seu benefício depende do estágio e da biologia tumoral. Ademais, fatores como a localização do tumor e o estado de saúde do paciente são fatores que podem tornar a intervenção cirúrgica inviável.

Outra categoria de terapia tradicional para o tratamento do câncer é a radioterapia, que é a modalidade de tratamento local ou locoregional baseada no uso de radiação ionizante para induzir danos ao DNA de células tumorais. Além de atuar isoladamente, tem papel adjuvante e neoadjuvante em associação à cirurgia. Dentre os efeitos colaterais estão a fadiga, alterações na pele e quedas de cabelo (Zafar *et al.*, 2025).

Além destas, um dos principais tratamentos utilizados é a quimioterapia, que é a modalidade de tratamento sistêmico que utiliza medicamentos citotóxicos denominados quimioterápicos (ou antineoplásicos). Sua eficácia está bem estabelecida, sobretudo quando associada a outras modalidades, mas é limitada pelo desenvolvimento de resistência intrínseca ou adquirida. Os seus efeitos colaterais típicos incluem náuseas, alopecia, imunossupressão e toxicidade em tecidos saudáveis (Zafar *et al.*, 2025).

Há, também, a imunoterapia, que treina o sistema imune do paciente para reconhecer e destruir células tumorais (Verma *et al.*, 2023). Essa abordagem não apenas elimina as células malignas, mas também previne sua recorrência, por meio da indução de memória imunológica durável. Contudo, a resposta clínica pode ser heterogênea: enquanto certos tipos tumorais exibem excelente resposta, outros apresentam resistência primária ou adquirida (Verma *et al.*, 2023), o que ainda limita sua aplicação universal.

Em suma, cirurgia, radioterapia e quimioterapia seguem sendo os pilares do tratamento oncológico, por sua comprovada capacidade de cura e controle de diversos tipos de cânceres. Entretanto, resistência, toxicidade, heterogeneidade tumoral, limitações de acesso e a busca por melhor qualidade de vida dos pacientes demonstram a importância da procura por novas terapias e intervenções complementares com o objetivo de aumentar a eficiência, reduzir efeitos adversos e personalizar os tratamentos. Ao passo que a imunoterapia exemplifica o sucesso das terapias alternativas, ela também justifica a busca por outras opções em face dessas dificuldades enfrentadas para sua aplicação em larga escala.

A busca por terapias alternativas no tratamento do câncer decorre das limitações das abordagens convencionais, que embora eficazes em muitos casos, frequentemente causam efeitos colaterais severos, danos a tecidos saudáveis e desenvolvimento de resistência tumoral. Além disso, a heterogeneidade tumoral e sua capacidade adaptativa tornam difícil atingir uma cura única e definitiva.

Logo, surge a necessidade de terapias complementares que sejam mais seletivas, menos invasivas e capazes de atuar de forma localizada e personalizada. Nesse contexto, a hipertermia magnética ganha destaque ao apresentar alta seletividade e resultados promissores no combate ao câncer, ao passo que minimiza riscos e efeitos colaterais, também potencializa a ação antineoplásica de tratamentos tradicionais como a quimioterapia e a radioterapia.

A Hipertermia Magnética

A hipertermia magnética destaca-se entre essas alternativas ao utilizar nanopartículas superparamagnéticas para gerar calor controlado no interior de tumores. Essa estratégia permite

destruir seletivamente células neoplásicas, potencializar os efeitos da radioterapia e da quimioterapia e, simultaneamente, minimizar danos sistêmicos, configurando uma abordagem promissora e compatível com os avanços da medicina personalizada. Essa modalidade tem se mostrado uma abordagem promissora para o tratamento localizado de tumores sólidos e, mais recentemente, as nanopartículas têm se destacado no diagnóstico por imagem e monitoramento terapêutico (Sousa-Junior *et al.*, 2022; Khan *et al.*, 2021).

O conceito moderno de HM surgiu em meados da segunda metade do século XX, a partir do trabalho pioneiro do cirurgião Robert Gilchrist e colaboradores que, em 1957, publicaram os resultados de um estudo com cães que apresentavam carcinoma colorretal metastático (Sousa-Junior *et al.*, 2022).

Os pesquisadores injetaram, nas diferentes regiões afetadas pelo tumor, um fluido magnético polidisperso contendo nanopartículas de maghemita, na expectativa de que as partículas pudessem ser carregadas pelo sistema linfático e se acumularem nos linfonodos doentes. Após a retirada, *post mortem*, da área afetada, foi observado presença de nanopartículas nos linfonodos da camada subserosa do intestino dos animais. Então, aproximando uma bobina dessa região, foi realizado hipertermia magnética *ex vivo*, promovendo um aumento de 14°C em três minutos de aplicação (Sousa-Junior *et al.*, 2022).

Em nível microscópico, as nanopartículas utilizadas no tratamento são, usualmente, compostas por óxidos de ferro sintetizadas de modo a apresentar tamanho nanométrico controlado. Quando o diâmetro da partícula é suficientemente pequeno, todo o seu volume comporta-se como um único domínio magnético, e o vetor de magnetização oscila livremente sob influência térmica. Nessa condição, o material exhibe o fenômeno do superparamagnetismo (Caro *et al.*, 2024).

O superparamagnetismo é o fenômeno que ocorre quando o núcleo de cada nanopartícula é pequeno o suficiente para que não existam dipolos magnéticos permanentes na ausência de um campo magnético externo. Quando na presença de um campo os momentos de dipolo alinham-se paralelamente à direção do campo. Assim, esse conjunto de mono domínios magnéticos se comporta como um material paramagnético, mas com diferença no módulo de seu momento magnético efetivo, que será expressivamente maior que o momento magnético por unidade de átomo de uma amostra paramagnética, da ordem de 10^2 a 10^4 vezes maior, justificando o nome de superparamagnético (Rodrigues, 2017).

A energia dissipada, sob a forma de calor, pelas nanopartículas ao interagirem com o campo externo é proveniente de fenômenos de relaxação. O primeiro deles é conhecido como relaxação de Néel, onde há mudança de orientação do momento magnético das partículas para a direção do campo, sem movimento mecânico. O segundo tipo é a relaxação de Brown, em que o aquecimento friccional ocorre devido à rotação física das partículas, resultado do movimento browniano e da presença do campo (Sousa-Junior *et al.*, 2022). A energia dissipada por unidade de massa de nanopartícula é quantificada pela taxa de absorção específica (SAR).

As respostas biológicas ao aquecimento dependem principalmente da intensidade e duração da exposição, ou seja, da dose térmica, com transições graduais entre efeitos subletais, apoptóticos e necroses (Rodrigues, 2017). A HM demonstrou a capacidade de induzir morte celular por apoptose ou catástrofe mitótica. O aquecimento desencadeia a desnaturação de

proteínas nucleares. Como consequência, funções básicas dependentes da matriz nuclear, como transcrição, replicação ou reparo do DNA, são prejudicadas (Peeken *et al.*, 2017).

O mau funcionamento do processo de replicação do DNA tem como consequência morte celular por catástrofe mitótica. Já a apoptose pode ser causada pela ativação de receptores de morte na membrana celular e pela subsequente ativação da caspase-3, isto é, uma enzima que quebra proteínas e é um mediador crucial na morte celular programada. A extensão da apoptose parece diferir entre os diferentes tipos tumorais. (Peeken *et al.*, 2017).

Um dos mecanismos mais importantes de ação biológica é a inibição das vias de reparo de DNA, o que potencializa o efeito da radioterapia e de agentes citotóxicos. Em temperaturas de hipertermia branda (entre 41 e 43°C aproximadamente) foi observado a inibição da recombinação homóloga associada à degradação da proteína BRCA2 e à consequente redução de seu acúmulo nos sítios de quebras de fita dupla. Além disso, o aquecimento prejudica a função do heterodímero Ku, reduzindo sua capacidade de ligação ao DNA e impedindo o início da via de junção de extremidades não homólogas nos locais de quebras duplas. Também foi observado que o reparo por excisão de bases após irradiação celular é reduzido pela exposição ao calor. Como consequência, os efeitos de tratamentos que causam danos ao DNA, como a quimioterapia e a radioterapia, são intensificados (Peeken *et al.*, 2017). Dessa forma, a hipertermia age como um radiosensibilizador natural, pois reduz a capacidade de sobrevivência das células tumorais submetidas à radiação.

Outro efeito fundamental ocorre no microambiente tumoral. O aquecimento moderado pode promover vasodilatação e aumentar a perfusão sanguínea no tecido e, conseqüentemente, elevar a oxigenação, com a possibilidade de superar a radioresistência associada à hipóxia. Ou seja, há uma melhora na oxigenação dos tecidos tumorais o que é crucial para a eficácia da radioterapia, uma vez que o oxigênio atua como potencializador dos danos radioinduzidos. Por outro lado, o aumento do fluxo sanguíneo no tumor leva a maior concentração de fármacos terapêuticos no tecido neoplásico, tornando-o mais sensível à quimioterapia. Ensaios pré-clínicos demonstraram um aumento, em função da temperatura, na captação de fármacos, como cisplatina, carboplatina e melfalana (Liebl *et al.*, 2022).

Além dos efeitos diretos sobre o metabolismo celular, a HM também é capaz de desencadear múltiplas respostas imunológicas, tanto em níveis locais quanto sistêmicos. Em síntese, o aquecimento aumenta a expressão de receptores de superfície imunogênicos, como MICA e MHC-I, o que aprimora a eficácia das células NK (natural killer), um tipo de linfócito do sistema imunológico inato, que destroem células anormais ou infectadas por vírus (Liebl *et al.*, 2022; Peeken *et al.*, 2017).

A expressão de proteínas de choque térmico (HSPs), como a HSP70, também é intensificada. Após se ligarem a proteínas intracelulares, essas HSPs são secretadas no meio extracelular, estimulando a atividade de células NK e de células dendríticas apresentadoras de antígeno. A apresentação desses antígenos tumorais pode desencadear respostas imunes anti tumorais específicas (Peeken *et al.*, 2017).

Além de seu papel terapêutico, o nanomagnetismo também possibilita avanços no diagnóstico. Nanopartículas superparamagnéticas são usadas como agentes de contraste em imagens de ressonância magnética nuclear ou tomografia computadorizada. Elas podem ser modificadas com anticorpos específicos que se ligam aos receptores de membrana presentes em células cancerosas, destacando-as durante os procedimentos de imagem. Essa abordagem contribui com informações valiosas para diagnósticos precoces e tratamentos individualizados. Um aspecto positivo adicional é a ausência de efeitos colaterais significativos, comuns nos

agentes de contraste tradicionais, como por exemplo o iodo. Essa propriedade sustenta o conceito de teranóstica magnética, que combina diagnóstico por imagem e tratamento por aquecimento em uma mesma plataforma manométrica (Sousa-Junior *et al.*, 2022; Verma *et al.*, 2023).

Resultados

Nas últimas décadas, muitos foram os estudos que exploraram a eficiência da HM *in vitro* e *in vivo*. O estudo desenvolvido por Rego *et al.* (2019) teve como propósito avaliar o potencial terapêutico da técnica utilizando nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro (SPIONs) recobertas com aminosilano em um modelo animal de glioblastoma. Para isso, os autores realizaram experimentos em três etapas, envolvendo análises físico-químicas, ensaios *in vitro* e estudos *in vivo* com ratos portadores de tumores cerebrais induzidos.

Inicialmente, as partículas foram caracterizadas quanto à estabilidade em meio aquoso e à capacidade de conversão de energia magnética em térmica. As análises demonstraram que as partículas mantiveram um diâmetro hidrodinâmico médio de 110 ± 5 nm e permaneceram estáveis durante 24 horas, sem formação de aglomerados. Em seguida, avaliou-se o potencial de aquecimento sob diferentes frequências e intensidades de campo magnético alternado. A partir das curvas de aquecimento obtidas, calculou-se a taxa de absorção específica (SAR). O melhor desempenho térmico foi observado com 874 kHz e 200 Gauss, resultando em uma SAR de 194,9 W/g. Na segunda etapa, foram realizados experimentos *in vitro* utilizando células de glioma C6. Observou-se que, a HM promoveu uma redução significativa de 52% na viabilidade das células tumorais, evidenciando o efeito citotóxico do tratamento.

Por fim, os ensaios *in vivo* foram conduzidos em dez ratos Wistar machos, nos quais se induziu o glioblastoma por meio da inoculação intracerebral de células C6 no córtex frontal. Após 21 dias de crescimento tumoral, as partículas foram injetadas diretamente na massa tumoral por estereotaxia, e a HM foi aplicada durante 40 minutos sob as mesmas condições ideais determinadas nos testes *in vitro*, mantendo a temperatura em torno de 42°C. A evolução tumoral foi monitorada pela técnica de bioluminescência antes e após o tratamento. Os resultados mostraram uma redução média de 32,8% na intensidade do sinal bioluminescente, indicando uma diminuição significativa da massa tumoral após a aplicação da terapia.

Os autores concluíram que as SPIONs recobertas com aminosilano apresentam excelente estabilidade, alta capacidade de aquecimento e comportamento adequado para aplicações terapêuticas. Além disso, a técnica demonstrou resultados promissores tanto *in vitro* quanto *in vivo*, sendo capaz de promover morte celular e redução da carga tumoral sem causar danos aos tecidos adjacentes. Assim, o estudo reforça o potencial da HM como uma estratégia alternativa e eficaz para o tratamento de tumores cerebrais agressivos, como o glioblastoma, ainda que sejam necessárias investigações adicionais para otimizar parâmetros como dose, tempo de exposição e distribuição das partículas no tumor.

Ademais, a exploração de Souza (2017), também detalha protocolos complementares em glioblastoma, utilizando SPIONs recobertas com aminosilano, e apresenta resultados concordantes com Rego *et al.* (2019). Nos testes *in vitro*, com células de glioma C6, o tratamento a 44°C e 48°C por 40 minutos reduziu a viabilidade celular em até 31% e provocou morte celular superior a 65%, comprovando o efeito citotóxico do aquecimento. Já nos ensaios *in vivo*, realizados em ratos Wistar com tumores cerebrais induzidos, observou-se redução

significativa do sinal bioluminescente tumoral após o tratamento, indicando destruição parcial do tumor.

Em adição a isso, o estudo de Matsumina *et al.* (2021) investigou a eficácia da HM gerada por SPIONs revestidas com carboxidextrana no tratamento de metástases peritoneais disseminadas de câncer gástrico em camundongos. Na metodologia, três tipos de SPIONs foram utilizados, com diâmetros de núcleo de 7, 10 e 15 nm. As partículas foram administradas por via intraperitoneal e submetidas a um campo magnético alternado de frequência igual a 390 kHz e 28 kA/m de amplitude, aplicado por 10 minutos, em quatro sessões a cada três dias. As análises *in vitro* foram conduzidas com células tumorais humanas GCIY-RFP (câncer gástrico), além de linhagens HCT-116-RFP (cólon) e BxPC3-RFP (pâncreas), marcadas com proteína fluorescente para permitir o monitoramento da viabilidade celular.

Os pesquisadores verificaram que o tratamento utilizando SPIONs de 7 nm provocou morte celular intensa após 10 minutos de exposição, sendo essas partículas menores as mais eficazes. As células tratadas perderam fluorescência, confirmando necrose. Além disso, observou-se que a eficiência da terapia era dependente da dose e do tempo de aplicação.

Nos experimentos *in vivo*, camundongos receberam injeções intraperitoneais de células de câncer gástrico. Resultados mostram redução significativa na formação de nódulos metastáticos peritoneais, em comparação aos grupos não submetidos a HM. O aumento da temperatura corporal foi de cerca de $6,9 \pm 1,7^{\circ}\text{C}$, sem causar alterações significativas nos tecidos saudáveis, nem alterações histológicas em fígado, rins e baço, demonstrando segurança e ausência de toxicidade sistêmica.

Os autores concluíram que o tratamento com SPIONs de 7 nm é capaz de inibir a progressão de metástases peritoneais de câncer gástrico, sendo um método seguro, eficaz e seletivo. Embora a técnica não tenha erradicado completamente as células metastáticas, mostrou potencial promissor como terapia complementar, especialmente em estágios iniciais da disseminação tumoral.

Outrossim, o trabalho de Rodrigues (2017) reporta extensa série pré-clínica em camundongos com Sarcoma 180, usando nanopartículas de ferrita de manganês com diferentes revestimentos. A metodologia envolveu a síntese e caracterização de duas formulações de partículas: uma revestida com citrato e outra com DMSA (ácido dimercaptosuccínico), com diâmetro médio de 15 nm. As nanopartículas foram injetadas intratumoralmente e expostas a um campo magnético alternado de 220 Gauss de amplitude e 301 kHz de frequência, durante 30 a 150 minutos e apresentaram temperaturas na faixa de 45 à 50 °C, a depender do protocolo e da distribuição de partículas no tecido. O monitoramento térmico foi feito por termografia infravermelha e fibras ópticas introduzidas a 5 mm de profundidade no tumor. A temperatura intratumoral foi correlacionada à dose térmica calculada pelo parâmetro CEM43, que representa o equivalente térmico da exposição a 43°C.

Nos resultados dos testes *in vivo*, observou-se que o aumento controlado da temperatura dentro dos tumores promoveu remissão parcial em vários camundongos e remissão completa em pelo menos um animal, acompanhado por mais de 180 dias sem recidiva tumoral. Os casos de remissão parcial apresentaram recidiva entre 20 e 50 dias após o tratamento. A análise termográfica demonstrou que a temperatura superficial da pele podia ser usada para estimar a temperatura intratumoral, com erro menor que 5%, validando uma metodologia não invasiva de mapeamento térmico bidimensional baseada em imagens infravermelhas.

O estudo também propôs um modelo matemático de dosimetria térmica, permitindo relacionar o calor entregue ao volume tumoral com o grau de destruição celular. Essa abordagem possibilitou identificar limiares de CEM43 compatíveis com os encontrados na literatura para indução de necrose tumoral. Como conclusão, o autor demonstrou que a HM com MnFe_2O_4 -DMSA (nanopartículas superparamagnéticas de ferrita de manganês recobertas com ácido dimercaptosuccínico) é uma técnica eficaz e segura para induzir regressão tumoral em modelo murino, apresentando potencial promissor para aplicação clínica.

Nessa temática, o estudo de Caro *et al.* (2024) é bastante relevante. Nele, foram sintetizadas nanopartículas magnéticas de ferrita de zinco (ZnFe), com diâmetros de 33nm para ZnFe1 e 19nm para ZnFe2, funcionalizadas com polietilenoglicol (PEG), conferindo alta estabilidade coloidal em meio fisiológico e baixa citotoxicidade. Observou-se que, as propriedades magnéticas divergiram do esperado para os tamanhos obtidos: as partículas de 33nm apresentaram comportamento superparamagnético, enquanto partículas menores, de 22 nm, ferromagnético, contrariando a noção amplamente difundida de um limiar dimensional rígido e universal. Outro resultado relevante obtido foi a taxa de absorção específica (SAR) de 1730,5 W/g, valor cerca de uma ordem de grandeza superior ao de SPIONs convencionais de tamanho similar.

Também foram realizados estudos *in vivo* com camundongos portadores de tumores de mama. A administração, de uma única dose baixa de ZnFe1-PEG, foi intravenosa e permitiu o acúmulo tumoral passivo, monitorado por ressonância magnética (RM). Após 24 horas, uma única exposição de 30 minutos a campo magnético alternado de frequência e amplitude clinicamente aceitáveis (121,85 kHz, 17,5 kA/m) resultou em redução significativa e estabilização do volume tumoral, enquanto o grupo controle manteve crescimento contínuo. Análises histológicas confirmaram a biocompatibilidade das partículas e revelaram sua persistência no tecido tumoral e em metástases hepáticas até 19 dias após a injeção, evidenciando o potencial teranóstico dessas nanopartículas.

Para além disso, Vilas-Boas *et al.* (2020) reúne e discute resultados de diversos estudos experimentais sobre a HM *in vitro* e *in vivo*, com o objetivo de identificar os parâmetros que mais influenciam a eficácia da terapia. A análise abrangeu pesquisas envolvendo diferentes modelos tumorais, tipos de nanopartículas e condições de campo magnético, permitindo uma visão abrangente do comportamento térmico e biológico da técnica em contextos variados.

Nos estudos *in vitro* revisados, foram utilizadas principalmente linhagens celulares tumorais humanas como HeLa (câncer cervical), MCF-7 (mama), A549 (pulmão), U87-MG (glioblastoma) e HepG2 (fígado). A maioria das pesquisas empregou nanopartículas de óxido de ferro com diferentes revestimentos, como dextrana, sílica, aminosilano, PEG e ouro, para aumentar a biocompatibilidade e controlar a dispersão. Em geral, observou-se que o efeito citotóxico da terapia era significativo quando as células eram expostas a temperaturas entre 42°C e 45°C por 30 a 60 minutos, resultando em reduções de viabilidade celular de 60% a 90%, dependendo do tipo de partícula e da potência do campo aplicado. Estudos com partículas menores que 10 nm apresentaram aquecimento insuficiente, enquanto partículas na faixa de 10–20 nm mostraram maior eficiência de aquecimento e indução mais efetiva de apoptose.

Os resultados gerais dos estudos revisados indicam que a eficiência terapêutica da HM depende de um equilíbrio entre temperatura, tempo de exposição e distribuição das nanopartículas. A terapia é mais eficaz quando as nanopartículas se acumulam de forma

homogênea no tumor. Contudo, muitos trabalhos relataram dificuldades de penetração uniforme das partículas, o que reduz a eficácia térmica e pode causar zonas de aquecimento irregular.

Adicionalmente, no contexto de pesquisas em humanos, o clássico trabalho multicêntrico conduzido por Maier-Hauff *et al.* (2011), apresenta um estudo clínico de fase II, não randomizado, que avaliou uma abordagem terapêutica para o tratamento do glioblastoma multiforme recorrente. A metodologia consistiu na aplicação da HM com SPIONs, combinada com radioterapia estereotáxica fracionada. O estudo incluiu 59 pacientes, que receberam uma injeção intratumoral de uma dispersão aquosa de nanopartículas, com diâmetro aproximado de 12 nm e revestidas de aminosilano.

O planejamento do tratamento incluiu a análise da distribuição das nanopartículas por tomografia computadorizada e a modelagem da geração de calor com base na taxa de absorção específica das partículas e na perfusão tumoral. A HM foi aplicada em seis sessões, com duração de uma hora, e as temperaturas intratumorais atingiram uma média de 51,2°C. Imediatamente antes ou após as sessões de hipertermia, os pacientes receberam radioterapia estereotáxica fracionada, com uma dose média de 30 Gy.

Os resultados demonstraram que a média de sobrevida global após a primeira recorrência do tumor foi de 13,4 meses, com um intervalo de confiança de 95% entre 10,6 e 16,2 meses. A média de sobrevida global desde o diagnóstico primário foi de 23,2 meses. A análise de fatores prognósticos revelou que apenas o volume tumoral no início do estudo teve correlação significativa com a sobrevida subsequente. Em relação à segurança do tratamento, os efeitos colaterais observados foram considerados moderados, incluindo sudorese, sensação de calor, cefaléia transitória, convulsões focais e distúrbios motores leves, sem complicações graves ou liberação sistêmica de ferro detectável. A abordagem mostrou-se, portanto, segura e eficaz, com um perfil de risco-benefício favorável para pacientes com glioblastoma multiforme recorrente, sugerindo um avanço em comparação com terapias convencionais.

Mais recentemente Grauer *et al.* (2019) descreve um estudo clínico que investigou uma nova abordagem técnica para a aplicação de HM em pacientes com glioblastoma recorrente. A metodologia consistiu na utilização de uma técnica designada "NanoPaste", na qual SPIONs foram aplicadas diretamente na parede da cavidade cirúrgica de ressecção tumoral, formando uma camada estável. Esta técnica visava assegurar uma distribuição homogênea e uma alta concentração local de nanopartículas, superando limitações de instilações estereotáxicas anteriores. Seis pacientes com glioblastoma recorrente foram tratados com esta técnica. Foram realizadas seis sessões de hipertermia, cada uma com uma hora de duração. A temperatura máxima, em média, atingida no interior do campo de tratamento foi de 55,5 °C. Quatro dos seis pacientes receberam ainda radioterapia concomitante, com uma dose total de 39,6 Gy.

A análise histopatológica do tecido removido mostrou necrose sustentada adjacente aos agregados de nanopartículas, ativação de Caspase-3 e expressão aumentada de HSP70, bem como uma infiltração proeminente de fagócitos, linfócitos T CD3+ e T CD8+, e células mielóides. Dois dos seis pacientes, particularmente aqueles tratados na primeira recorrência e que receberam ambas as modalidades de tratamento, apresentaram respostas duradouras, com sobrevida global e livre de progressão superiores a 23 meses. A sobrevida global mediana foi de 8,15 meses. O estudo conclui que a HM, via técnica de "NanoPaste", combinada com radioterapia é exequível e pode desencadear uma robusta resposta imune antitumoral, com potencial para induzir controle tumoral de longa duração, justificando a realização de futuros estudos prospectivos para otimizar os parâmetros de tratamento e gerir os efeitos inflamatórios tardios.

Portanto, a análise dos estudos mostra que a HM tem potencial comprovado para induzir a morte das células de câncer, regressão e até erradicação completa de tumores em modelos animais, mas ainda enfrenta desafios técnicos relacionados à biodistribuição, controle térmico e reprodutibilidade experimental. Os autores reforçam a necessidade de padronizar metodologias e explorar combinações com quimioterapia ou imunoterapia para maximizar os resultados clínicos

Conclusão

Os promissores resultados apresentados pela HM são acompanhados por desafios, que, embora distintos em cada estudo, convergem para limitações que comprometem a reprodutibilidade e a padronização da técnica.

Nesse sentido, os estudos descritos confluem para um ponto comum: a distribuição não homogênea das nanopartículas no ambiente tumoral. Essa limitação levou a zonas de aquecimento desigual, nas quais algumas regiões atingiam temperaturas terapêuticas enquanto outras não, reduzindo a eficácia global do tratamento. Essa heterogeneidade térmica também foi associada a falhas na regressão tumoral e recidivas observadas após alguns dias ou semanas de tratamento. Uma das possíveis soluções para esse problema pode residir na técnica de “NanoPaste”, discutida anteriormente. Essa abordagem teve como meta assegurar a distribuição homogênea e uma alta concentração local de nanopartículas, e demonstrou êxito em seu objetivo.

Em adição, pode-se destacar as limitações referentes ao monitoramento da temperatura intratumoral, geralmente realizado com poucos sensores, o que pode subestimar o aquecimento real. Há, também, restrições no cálculo da dose térmica (CEM43), pois os modelos matemáticos utilizados frequentemente superestimam a morte celular e não consideram adequadamente a complexidade dos mecanismos de necrose e apoptose induzidos pelo calor.

De modo complementar, essas dificuldades também se aplicam ao controle térmico durante os experimentos *in vivo*, com variações de até 5 °C dentro de uma mesma massa tumoral. Além disso, há relatos de problemas de reprodutibilidade dos experimentos, causados por diferenças sutis no tamanho das partículas e na intensidade do campo aplicado.

Por fim, de modo geral, a principal barreira para o avanço clínico da terapia é a ausência de padronização metodológica, especialmente quanto à frequência, intensidade do campo e dosagem de nanopartículas. Há também escassez de dados clínicos controlados e dificuldades na uniformização da produção de nanopartículas e de seus revestimentos biocompatíveis. Esses pontos são citados como prioritários para o avanço na tradução da HM para o ambiente hospitalar. Ademais, a heterogeneidade biológica dos tumores é um fator que dificulta o controle térmico e o direcionamento das partículas, além da carência de protocolos clínicos robustos para validação da técnica. Devido a isso, o melhor uso da HM é como terapia adjuvante às tradicionais, como a radioterapia.

Em síntese, os estudos convergem para a conclusão de que a HM é uma técnica promissora, segura e eficaz na destruição localizada de tumores, com potencial de integração aos protocolos terapêuticos de combate ao câncer. Podendo atuar, também, de forma adjuvante a quimioterapia e a radioterapia, agindo como potencializador dos efeitos anticâncer desses tratamentos. No entanto, sua implementação clínica ainda requer padronização experimental,

otimização do controle térmico e aprimoramento na entrega das nanopartículas ao sítio tumoral, a fim de garantir resultados consistentes e previsíveis em humanos. Dessa forma, faz-se necessário um aprofundamento das pesquisas nessa temática.

Referências

- BEHROUZKIA, Z.; *et al.* Hyperthermia: how can it be used? **Oman Medical Journal**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 89-97, mar. 2016.
- CARO, C. *et al.* Smart Design of ZnFe and ZnFe@Fe Nanoparticles for MRI-Tracked Magnetic Hyperthermia Therapy: challenging classical theories of nanoparticles growth and nanomagnetism. **Advanced Healthcare Materials**, [S.L.], v. 13, n. 12, p. e-2304044, fev. 2024.
- GRAUER, O. *et al.* Combined intracavitary thermotherapy with iron oxide nanoparticles and radiotherapy as local treatment modality in recurrent glioblastoma patients. **Journal of Neuro-Oncology**, [S.L.], v. 141, n. 1, p. 83–94, jan. 2019.
- GUZMÁN-SILVA, M. A. Revisão e atualização sobre carcinogênese química cutânea. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 69, n. 1, p. 93-108, jun. 2023
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2011. *E-book*.
- KHAN, A. U.; CHEN, L.; GE, G. Recent development for biomedical applications of magnetic nanoparticles. **Inorganic Chemistry Communications**, [S.L.], v. 134, p. e-108995, dez. 2021.
- LIEBL, M. *et al.* Systematic review about complementary medical hyperthermia in oncology. **Clinical and Experimental Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 4, p. 518–524, jun. 2022.
- MAIER-HAUFF, K. *et al.* Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. **Journal of Neuro-Oncology**, [S.L.], v. 103, n. 2, p. 317–327, jun. 2011.
- MATSUMINA, Y. *et al.* Hyperthermia generated by magnetic nanoparticles for effective treatment of disseminated peritoneal cancer in an orthotopic nude-mouse model. **Cell Cycle**, [S.L.], v. 20, n. 12, p. 1122–1133, jun. 2021.
- PEEKEN, J. C.; VAUPEL, P.; COMBS, S. E. Integrating hyperthermia into modern radiation oncology: what evidence is necessary? **Frontiers in Oncology**, Lausanne, v. 7, p. 132-149, jun. 2017.
- REGO, G. N. de A. *et al.* Avaliação terapêutica da técnica de magneto-hipertermia utilizando nanopartículas de Fe₃O₄ recobertas com aminosilana em modelo animal de glioblastoma. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 1–9, jul. 2019.
- RODRIGUES, H. F. **Hipertermia magnética in vivo com nanopartículas de MnFe₂O₄ no tratamento de tumores sólidos e subcutâneos de Sarcoma 180**. 2017. 270 f. Tese (Doutorado em Física) — Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.
- SANTOS, M. de O. *et al.* Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, [S. L.], v. 69, n. 1, p. e-213700, fev. 2023.
- SOUSA-JUNIOR, A. *et al.* Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer. In: JOANITTI, G. A.; MORAIS, P. C. de; AZEVEDO, R. B. de (org.). **Nanotecnologia: considerações em materiais, saúde e meio ambiente**. Brasília: Editora Universidade de Brasília, 2022. p. 266-30.
- SOUZA, T. K. F. **Avaliação da técnica de magneto hipertermia no tratamento de glioblastoma em modelo animal: estudo in vitro e in vivo**. 2017. 143 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde), Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, São Paulo, 2017.

VERMA, J. *et al.* Nanoparticle-mediated cancer cell therapy: basic science to clinical applications. **Cancer And Metastasis Reviews**, [S.L.], v. 42, n. 3, p. 601-627, fev. 2023.

VILAS-BOAS, V.; CARVALHO, F.; ESPÍÑA, B. Magnetic Hyperthermia for Cancer Treatment: Main Parameters Affecting the Outcome of In Vitro and In Vivo Studies. **Molecules**, [S. L.], v. 25, n. 12, p. 2874-2904, jun. 2020.

ZAFAR, A.; *et al.* Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. **Discover Oncology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-20, abr. 2025.