

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 



Universidade de Brasília

**Reitora
Vice-Reitor**

Márcia Abrahão Moura
Enrique Huelva

EDITORA



UnB

Diretora

Germana Henriques Pereira

Conselho editorial

Germana Henriques Pereira (Presidente)
Fernando César Lima Leite
Ana Flávia Magalhães Pinto
Andrey Rosenthal Schlee
César Lignelli
Gabriela Neves Delgado
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo
Liliane de Almeida Maia
Mônica Celeida Rabelo Nogueira
Roberto Brandão Cavalcanti
Sely Maria de Souza Costa

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 

Coordenação de produção editorial

Preparação e revisão

Diagramação

Equipe editorial

Marília Carolina de Moraes Florindo

Gabriela Artemis

Bruno Ribeiro Soares

© 2022 Editora Universidade de Brasília

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília

Centro de Vivência, Bloco A - 2ª etapa, 1ª andar

Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF

CEP: 70910-900

Site: www.editora.unb.br

E-mail: contato.editora@unb.br

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito da Editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

N186 Nanotecnologia : considerações em materiais, saúde e meio ambiente / Graziella Anselmo Joanitti, Paulo César de Moraes e Ricardo Bentes de Azevedo (organizadores). – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2022.
517 p.

ISBN 978-65-5846-109-8 .

1. Nanomedicina. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência. 4. Materiais nanoestruturados. I. Joanitti, Graziella Anselmo (org.). II. Moraes, Paulo César de (org.). III. Azevedo, Ricardo Bentes de (org.).

CDU 57:61

Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Sumário

Introdução	7
-------------------------	----------

PARTE I

MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

Capítulo 1	11
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

Claire N. Lunardi, Fellipy S. Rocha e Anderson J. Gomes
Universidade de Brasília

Capítulo 2	45
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

Lucas C. Silva, Leonardo O. B. Silva e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 3	77
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva, Jaqueline V. Oliveira e Victor Hugo S Araujo
Universidade de Brasília

Capítulo 4	101
-------------------------	------------

Síntese verde de nanomateriais

Luciano P. Silva, Beatriz S. Carvalho, Cíntia C. Bonatto, Júlia M. Pupe, Tatiane M. Pereira e Thalita F. Araujo
EMBRAPA, Universidade de Brasília e Tecsinapse

Capítulo 5	174
-------------------------	------------

Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura como ferramentas de caracterização de nanossistemas

Tatiane Oliveira dos Santos e Renata Montenegro Igo
Universidade Federal de Goiás e Universidade Positivo

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

Capítulo 6	220
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

Marcela G. Landim, Alicia S. Ombredane e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 7	266
Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer	
Ailton Sousa-Junior, Harley Rodrigues, Marcus Carrião, Elisângela Silveira-Lacerda e Andris Bakuzis	
<i>Universidade Federal de Goiás e Instituto Federal de Goiás</i>	
Capítulo 8	308
Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais	
Andréia C. Pinheiro, Beatriz C. A. O. Faria, Patrícia L. Costa, Marília F. Calmon e Graziella A. Joanitti	
<i>Universidade de Brasília e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”</i>	
Capítulo 9	356
Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual	
Marcella L. B. Carneiro, Glécia V. S. Luz, Christian R. Q. Quijia, Thamís F. Santana, Luna A. N. de Carvalho e Lourdes M. Brasil	
<i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 10	402
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia	
Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso	
<i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 11	436
Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas	
Patrícia Mazureki Campos, Fabíola Silva Garcia Praça e Marcelo Henrique Kravicz	
<i>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de São Paulo e Universidade de Milano-Bicocca</i>	
<hr/>	
PARTE III	
MEIO AMBIENTE	
Capítulo 12	479
Nanotecnologias para descontaminação de águas	
Alex Fabiano Cortez Campos	
<i>Universidade de Brasília</i>	
Conclusão	513
Sobre os Organizadores	516

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

CAPÍTULO 7

Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer

Ailton Sousa-Junior¹; Harley Rodrigues^{1,2}; Marcus Carrião¹; Elisângela Silveira-Lacerda³; Andris Bakuzis^{1,*}

1. Histórico

A *magneto-hipertermia*, também conhecida como hipertermia magnética (HM), consiste em um aumento controlado de temperatura, dentro de uma faixa terapêutica de interesse, como consequência da interação dos momentos de dipolo magnéticos de nanopartículas magnéticas com um campo magnético alternado externo aplicado a estas¹⁻³. A dissipação de energia térmica pode ocorrer tanto pelo mecanismo conhecido como *relaxação de Néel-Brown*⁴⁻⁶, em que o momento magnético da nanopartícula rotaciona internamente, sem necessariamente girar a nanopartícula, quanto por atrito entre as nanopartículas, em movimento de rotação, e o líquido carreador onde estão dispersas, sob a influência do campo externo, mecanismo conhecido como *relaxação de Brown*^{7,8}. Nos dois mecanismos, a geração de calor acontece por causa do surgimento de uma curva de histerese, na faixa de frequência terapêutica (100-300 kHz), fenômeno às vezes denominado *histerese dinâmica*⁹⁻¹². A eficiência desses dois mecanismos de relaxação depende de propriedades *intrínsecas*, tais como tamanho, magnetização, anisotropia e polidispersão das nanopartículas consti-

1. Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Brasil

2. Instituto Federal de Goiás, Brasil

3. Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Goiás, Brasil

* E-mail: bakuzis@ufg.br

tuintes do fluido magnético; e *extrínsecas*, tais como a frequência e a amplitude do campo magnético externo aplicado, além da viscosidade do meio e da camada de cobertura molecular aderida à superfície das nanopartículas para garantir sua estabilidade coloidal.

A ideia de usar o fenômeno de dissipação histerética em materiais magnéticos para gerar calor e tratar o câncer não é nova. Em 1957, o cirurgião Robert Gilchrist e seus colaboradores do St. Luke's Hospital (Chicago, Illinois) publicaram resultados de um estudo pioneiro (*post mortem*) com cães que apresentavam carcinoma colorretal metastático¹³. Foi observado que a ressecção dos tumores desses cães não era capaz de eliminar as metástases alojadas nos linfonodos do tecido retroperitoneal. Os pesquisadores fizeram injeções em diferentes regiões afetadas pelo tumor no corpo dos cães, utilizando um fluido magnético polidisperso contendo nanopartículas de maguemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) com diâmetros na faixa de 20–100 nm (injeções nos tecidos subserosos, subcutâneo e subperitoneal), na expectativa de que as nanopartículas pudessem ser carregadas pelo sistema linfático e se acumular nos linfonodos doentes. Análises histopatológicas das áreas injetadas e das áreas de drenagem linfática comprovaram a presença de nanopartículas magnéticas nos linfonodos da camada subserosa do intestino dos animais (na concentração de 5 mg/g de partículas no linfonodo). Aproximando uma bobina dessas peças anatômicas, os pesquisadores realizaram sua hipertermia magnética *ex vivo*, aplicando um campo alternado com amplitude na faixa de 200–240 Oe (15,9–19,0 kA/m) e frequência de 1,2 MHz, promovendo um aumento de 14,0 °C em 3 minutos de aplicação. O monitoramento da temperatura foi realizado em apenas um ponto, com um termômetro de coluna de álcool (muito grande para aferir temperaturas num tumor *in vivo*). Eles concluíram que o tamanho e a concentração das nanopartículas no tecido a ser tratado, bem como a eficiência do aquecimento, eram inadequados para o tratamento das metástases *in vivo*. Nenhum experimento *in vivo* foi realizado, pelo temor de que os animais pudessem sofrer prejuízos à sua saúde, tais como queimaduras na pele causadas por *eddy currents*, dadas a amplitude e a frequência do campo magnético utilizado. Toda-

via, diante da clara necessidade de um procedimento mais eficiente do que a simples excisão cirúrgica do tumor principal, deixando para trás metástases, e a despeito das limitações tecnológicas e conceituais de sua época, Gilchrist *et al.* preconizaram com bastante otimismo, há cerca de 60 anos, a possibilidade de *delivery* sistêmico passivo de nanopartículas magnéticas a nodos metastáticos de uma neoplasia maligna, para sua posterior utilização em magneto-hipertermia localizada, o que abriu caminho para futuras aplicações em carcinomas metastáticos de mama, estômago, colorretal, bexiga e próstata¹³.

Infelizmente, até a presente data, a entrega exclusiva de calor mediada por hipertermia magnética ainda não parece capaz de tratar metástases, apesar de diversos avanços obtidos ao longo dessas décadas. De fato, a hipertermia magnética somente prosperou a partir da década de 1990, quando a nanotecnologia começou a se desenvolver de forma mais madura, como resultado de melhores métodos de síntese de nanoestruturas, de manutenção da estabilidade coloidal e também por meio de técnicas de caracterização mais avançadas, como microscópios de alta resolução, entre eles o HR-TEM (*High Resolution Transmission Electron Microscopy* ou Microscopia Eletrônica de Transmissão de Alta Resolução) ou ainda o AFM (*Atomic Force Microscopy* ou Microscopia de Força Atômica), entre outros. Independentemente disso, a área de Medicina Térmica, que utiliza o calor para tratamento de doenças, cresceu significativamente, desenvolvendo importantes equipamentos, inclusive vários já aprovados e utilizados na clínica, como aqueles para ablação por radiofrequência (RF), por micro-ondas, ou ainda o ultrassom focalizado de alta intensidade (conhecido como HIFU)¹⁴⁻²⁰. Há no mercado, já aprovados pelo FDA (*Food and Drug Administration*, agência reguladora norte-americana), equipamentos que combinam a hipertermia (nesse caso, promovida por antenas de micro-ondas) e a ressonância magnética para o monitoramento da entrega de calor de forma tridimensional²¹. Obviamente, essa tecnologia e métodos terapêuticos foram inspirados no entendimento dos mecanismos físicos de geração de calor.

2. Mecanismos físicos da hipertermia magnética

A chave para a compreensão do fenômeno de hipertermia magnética está na descrição da interação da radiação eletromagnética (representada especificamente nesta aplicação pelo campo magnético alterado) com a matéria. Os campos magnéticos e elétricos são descritos pelas equações de Maxwell: um conjunto de equações que relacionam as propriedades físicas desses campos e dos meios pelos quais se originam. Em condições específicas, esses campos propagam-se pelo espaço na forma de ondas eletromagnéticas, carregando uma determinada energia.

A densidade de energia “armazenada” nos campos que compõem uma onda eletromagnética é descrita pelo teorema de Poynting. O resultado da interação de uma onda eletromagnética que penetra uma determinada região do espaço dependerá das características dessa região ou do material que o preenche (permeabilidade, permissividade, condutividade, cargas elétricas etc.). É possível demonstrar que, de maneira geral, quando um meio material sofre a ação de um campo eletromagnético variável no tempo (campo elétrico \vec{E} e magnético \vec{B}), há geração de calor nesse meio (δQ) devido ao trabalho (dW) realizado pelo campo externo sobre a amostra, convertendo energia eletromagnética em energia térmica da seguinte forma²²:

$$\oint_{\text{ciclo}} \delta Q = \oint_{\text{ciclo}} dW = \int_V \left(\oint_{\text{ciclo}} \vec{E} \cdot \vec{J} dt - \oint_{\text{ciclo}} \vec{P} \cdot d\vec{E} - \oint_{\text{ciclo}} \mu_0 \vec{M} \cdot d\vec{H} \right) dV,$$

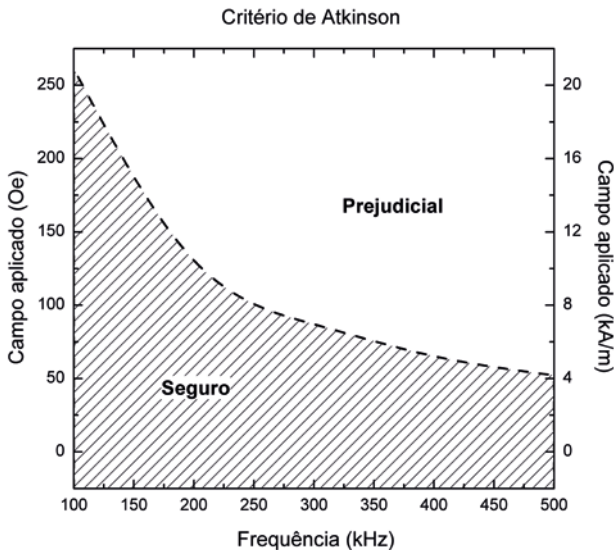
em que \vec{J} é a densidade de corrente elétrica no meio material devida a portadores de carga livres, \vec{P} é o vetor polarização elétrica do material, \vec{M} é o vetor magnetização do material e dV é um elemento infinitesimal de volume da amostra. O primeiro termo no lado direito da equação

acima descreve a interação do campo externo com as cargas elétricas livres presentes no meio. Esse termo é identificado como o termo de *dissipação resistiva* por correntes parasitas (ou por *eddy currents*), relacionada ao efeito Joule. O segundo termo relaciona a interação do campo com os dipolos elétricos e é chamado de termo de *dissipação dielétrica*. O último termo caracteriza a *dissipação histerética magnética*, dada pela interação do campo magnético com os momentos de dipolo magnéticos da amostra. Para o projeto de aplicações biomédicas da hipertermia magnética, é preciso se concentrar na primeira e na terceira contribuições.

No caso de sistemas biológicos, foco da atenção aqui, as cargas elétricas discutidas acima correspondem principalmente aos íons do meio fisiológico. A interação desses íons com o campo alternado induz a geração de correntes elétricas de Foucault, correntes parasitas ou *eddy currents*, aquecendo, por efeito Joule de forma “difusa”, toda a região exposta ao campo e, portanto, de forma não específica. Essa dissipação resistiva pode ser útil, por exemplo, na ablação de tumores sólidos por radiofrequência (RF), em que o campo elétrico oscilante (na faixa de 450–500 kHz), aplicado diretamente por uma antena, acelera, na forma de corrente elétrica, íons (K^+ , Na^+ e Cl^-) do tecido tumoral em contato com os eletrodos metálicos²³. Esse é um dos principais limitadores do desenvolvimento de equipamentos e protocolos para aplicações clínicas da hipertermia magnética. Como a própria expressão sugere, a intensidade desse processo de aquecimento depende das características do campo, sobretudo amplitude e frequência, escalando, na realidade, com o quadrado desses parâmetros. Diferentemente do que ocorre, por exemplo, no caso de exames de Imagiamento por Ressonância Magnética (IRM), em que existem diretrizes orientadoras (*guidelines*) determinadas pelo FDA e que suportam sua aplicação na clínica médica, ainda não há *guidelines* para a técnica de hipertermia magnética com nanopartículas estabelecendo critérios de segurança. Na maioria dos resultados publicados *in vivo* (estudos pré-clínicos e clínicos), é adotado um limiar para o produto da intensidade de campo pela frequência igual a $4,85 \times 10^8 \text{ A}/(\text{m}\cdot\text{s})^{24,25}$, acima do qual podem

haver prejuízos para a saúde do paciente. Oleson, por exemplo, registrou que o aquecimento por *eddy currents* pode causar a formação de bolhas na pele quando esse limite é ultrapassado²⁶. Este critério foi definido na literatura por Atkinson *et al.*, em 1984, após avaliar clinicamente relatos de sensações subjetivas de desconforto devido a intenso aquecimento, em pacientes que tiveram a região do tórax submetida a um campo magnético alternado com frequência constante de 13,56 MHz e várias amplitudes de campo magnético, sendo o raio da bobina de aplicação do campo da ordem de 15 cm. Em seus resultados, eles identificaram que o produto $4,85 \times 10^8 \text{ A}/(\text{m}\cdot\text{s})$ era tolerado pelos pacientes testados²⁴. A **Figura 1** mostra a relação entre o campo e a frequência críticos, segundo o critério de Atkinson, para uma bobina de raio 3,5 cm.

Figura 1: Critério de Atkinson. Relação entre a amplitude e a frequência críticas para aplicação de campos alternados a pacientes.



Fonte: adaptada de CARRIÃO, 2016²⁷.

Como será visto mais adiante, o fenômeno de dissipação histerética é mais eficiente para campos com amplitude e frequência elevadas. Entretanto, para aplicação *in vivo* de hipertermia magnética, existe um limite prático para essas características da radiação não ionizante aplicada. O primeiro sistema de hipertermia magnética com nanopartículas para aplicação em humanos foi desenvolvido pela empresa alemã MagForce AG. Segundo ela, o NanoActivator[®] pode ser utilizado para a aplicação de campo magnético alternado em qualquer região do corpo humano, com intensidade ajustável na faixa de 2–15 kA/m (de 25,1–188,5 Oe) e frequência de 100 kHz, tendo recebido, em abril de 2016, a aprovação regulamentar europeia (CE *conformity marking*) para o início de tratamentos comerciais em colaboração com o hospital universitário Charité, na capital Berlim. Em 2015, também recebeu autorização do FDA, nos Estados Unidos, para a realização de estudos clínicos em pacientes com tumor de próstata na cidade de Seattle, Washington²⁸. Como será discutido na próxima seção, essa técnica vem sendo utilizada para o tratamento de tumores malignos de alto risco no cérebro, como o glioblastoma multiforme e, também, para o tratamento do câncer de próstata, ambos tratados em associação com a braquiterapia.

Diante das limitações impostas pela dissipação resistiva, é necessário compreender e maximizar a eficiência do processo de dissipação histerética para projetar tratamentos eficazes baseados em hipertermia magnética. A primeira descrição de hipertermia magnética foi inspirada na descrição de Debye para a perda dielétrica²⁹. Essa metodologia leva à Teoria da Resposta Linear (TRL)^{30,31}, teoria com boa concordância com resultados experimentais no regime de campo baixo. Apesar de todas as suas limitações, a TRL fornece informações importantes sobre o fenômeno da hipertermia magnética. Ela antecipa corretamente que a eficiência de calor depende das propriedades do campo (amplitude e frequência) e das nanopartículas (magnetização de saturação, tamanho, anisotropia e fator de amortecimento, ou *damping*). Existem outras abordagens para a descrição de hipertermia magnética baseadas em *loops* de Rayleigh (para nanopartículas multidomínio); teorias baseadas no modelo de Sto-

ner-Wohlfarth; soluções numéricas da equação de Landau-Lifshitz-Gilbert; e o método de Monte Carlo Cinético^{9,10,12,32}. Cada teoria tem seu intervalo e condições de validade, mas modelos analíticos como a TRL são simples e intuitivos, tornando-os muito atraentes.

Como a nanociência é uma área de pesquisa relativamente nova, só recentemente os resultados experimentais possibilitaram informações para melhorar esse modelo. Em 2002, Rosensweig incluiu o efeito da dispersão de tamanho na TRL, o que representa um passo importante, já que a maioria das amostras estudadas em hipertermia é polidispersa³⁰. Em 2013, Branquinho *et al.* modificaram o termo de anisotropia, incluindo a interação dipolar entre nanopartículas no quadro da TRL³³. Esse foi outro importante avanço para aplicações de terapia oncológica, considerando que as condições dentro dos sistemas biológicos favorecem a agregação, o que aumenta o efeito da interação dipolar. Cabe ressaltar que esse tema, na verdade, continua ainda sob intenso debate científico³⁴.

No entanto, em todas essas abordagens, apenas nanopartículas uniformes são discutidas, o que parece não ser adequado para materiais nanoestruturados. De um modo geral, mesmo nanoestruturas homogêneas (constituídas de apenas um tipo de material) são não uniformes, já que os átomos da superfície respondem diferentemente ao campo, em comparação com átomos mais internos da nanopartícula. Em 2016, Carrião e Bakuzis descreveram um modelo *core-shell* para levar em conta as possíveis diferenças entre a superfície e o volume, tendo incluído essa possibilidade à TRL³⁵. Basicamente, a TRL propõe que a resposta magnética de um material a um campo magnético alternado a ele aplicado seja linear, ou seja, tenha a mesma forma funcional (nesse caso, de uma função harmônica senoidal), mas fora de fase com a excitação. Esse atraso provoca uma *histerese* que resulta em dissipação de energia, daí o termo *dissipação histerética*.

Na TRL, considerando o caso mais simples, de uma partícula homogênea, a densidade volumétrica de energia dissipada por um material magnético é dada por³⁰:

$$P = \mu_0 \pi \chi_0 f H_0^2 \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2},$$

em que μ_0 é a permeabilidade magnética do vácuo; f e H_0 são a frequência e a amplitude do campo, respectivamente; χ_0 e τ são a susceptibilidade quasi-estática³⁶ e o tempo de relaxação do material magnético, respectivamente. O ponto mais relevante para a compreensão do fenômeno de dissipação histerética é compreender de onde surge o “atraso” na resposta magnética do material: o fenômeno de *relaxação*, caracterizado na expressão acima pela variável τ . Como discutido anteriormente, existem dois processos de relaxação por meio dos quais uma nanopartícula magnética dissiparia calor sob ação do campo alternado: a *relaxação de Brown* (em homenagem a Robert Brown) e a *relaxação de Néel-Brown* (em homenagem aos cientistas Louis Néel e William Fuller Brown Jr.). No primeiro caso, o momento magnético da partícula, fixado a uma direção preferencial característica do cristal (anisotropia magnética), tende a alinhar-se ao campo, promovendo a rotação da partícula. Trata-se, portanto, do movimento de uma partícula em um fluido, sujeita aos mecanismos de fricção e ao processo de dissipação de energia a ela associado⁷. No segundo caso, o momento magnético é compelido a mudar de direção dentro na nanopartícula, modificando a orientação da magnetização do próprio material, vencendo a barreira anisotrópica e dissipando energia nesse processo^{4,37}. Esses dois fenômenos podem ocorrer simultaneamente em uma amostra, a depender das características das nanopartículas presentes e do meio no qual estão dispersas. O tempo de relaxação geral, incluindo os dois fenômenos, obedece à equação:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N},$$

em que τ_B representa o tempo de relaxação de Brown, que depende da viscosidade η do meio no qual a partícula se move, do volume hidrodinâmico da partícula V_H , da constante de Boltzmann k e da temperatura T , sendo dado pela equação:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{kT}.$$

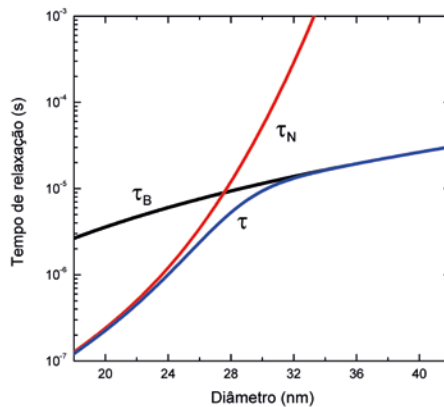
Já τ_N representa o tempo de relaxação de Néel-Brown, que depende, basicamente, da razão σ entre a energia anisotrópica (dada pelo produto da constante de anisotropia k pelo volume da partícula V) e a energia térmica (dada pelo produto da constante de Boltzmann pela temperatura). Existem várias formas funcionais para o tempo de relaxação de Néel-Brown, que variam de acordo com as considerações sobre o tipo de anisotropia, mas, para o caso mais simples e comumente descrito (anisotropia uniaxial, para σ maior que 2 e com o tempo de relaxação independente do campo³⁸), ele pode ser escrito como:

$$\tau_N = \frac{\tau_0 e^\sigma}{2\sigma^{1/2}},$$

em que τ_0 é o “tempo de relaxação (ou difusão) da magnetização livre”, característico do material e depende da magnetização de saturação, da constante de anisotropia e do fator de *damping*. A partir dessas equações, vê-se que, no caso do processo de relaxação de Brown, a dissipação depende das características morfológicas da nanopartícula e da viscosidade do meio. Por outro lado, para a relaxação de Néel-Brown, a dissipação depende tanto de parâmetros morfológicos (tamanho e dispersão de tamanho) quanto de magnéticos (magnetização, anisotropia e *damping*). Apesar de terem naturezas distintas e eventualmente estarem simultaneamente relacionados à dissipação em sistemas de nanopartículas magnéticas submetidas a campos alternados, o tempo característico da rotação dos momentos magnéticos por ação de cada um desses fenômenos pode ser muito distinto e, em geral, um deles se sobrepõe ao outro, como pode ser visto na **Figura 2**.

Naturalmente, embora a TRL “pura” não explicita, outros fatores influenciam a eficiência de dissipação dos sistemas magnéticos em análise. A interação entre as nanopartículas, suas formas (se muito diferentes da esférica), a organização em cadeias e aglomerados (como estruturas esféricas ou fractais)^{34,39} e a sua composição^{33,40,41} são alguns exemplos. Independentemente da origem dessa dissipação e da influência desses fatores, ainda que se conheça e se possa simular todo o processo de geração de calor nessas nanopartículas em meio biológico, existem ainda enormes desafios pela frente, como a descrição do processo de difusão do calor (inclusive na escala nanométrica) e dos efeitos dessa dissipação nos sistemas biológicos. Entretanto, em vista das aplicações biomédicas da hipertermia, sobretudo na oncologia, toda a descrição desses mecanismos serve, unicamente, para fornecer à *equação de biocalor* uma descrição da fonte de calor utilizada.

Figura 2: Tempo de relaxação magnética. Comparação entre os tempos de relaxação de Brown e Néel-Brown para partículas magnéticas esféricas



Fonte: adaptada de BRANQUINHO, 2014⁴².

3. Propagação de calor em meios biológicos

O cálculo exato da quantidade de calor entregue volumetricamente ao tumor (durante um procedimento de hipertermia magnética) demanda, além da determinação experimental da eficiência magnetotérmica *in vivo*, o conhecimento preciso da localização das fontes de calor dentro do tumor, ou seja, o mapeamento tridimensional do volume ocupado pelas nanopartículas magnéticas (NPMs). Esse é um problema central na utilização da técnica de magneto-hipertermia para o tratamento de neoplasias objetivando sua aplicação na clínica médica: a determinação precisa (e em tempo real) da dose térmica entregue volumetricamente⁴³.

No que diz respeito aos fenômenos que envolvem a geração e a transferência de calor em tecidos biológicos vivos, há dois fenômenos principais: a geração celular de calor metabólico; e a troca de calor entre o sangue em escoamento e o tecido circundante⁴⁴. Em 1948, Harry H. Pennes publicou os resultados de um extenso trabalho experimental sobre a distribuição radial da temperatura no antebraço humano em função da diferença de temperatura entre o sangue arterial e o tecido muscular⁴⁵. Em parte, seu objetivo era avaliar a aplicabilidade das equações de fluxo de calor (tão utilizadas para o estudo de materiais em engenharia) no contexto de seus resultados experimentais em termos da produção local de calor de tecidos biológicos vascularizados. Entre suas principais contribuições, Pennes sugeriu que a taxa temporal de calor (\dot{Q}_p) trocado entre o sangue e os tecidos é diretamente proporcional ao produto da taxa de perfusão volumétrica do sangue (ω_b , dada em m^3/s , considerando o escoamento de sangue por metro cúbico de tecido) pela diferença entre a temperatura do sangue arterial (T_b) e a temperatura local dos tecidos (T)⁴⁶:

$$\dot{Q}_p = \rho_b c_b \omega_b (T_b - T)$$

No SI, \dot{Q}_p é representado em watts (W), e os parâmetros ρ_b e c_b são a densidade (kg/m^3) e o calor específico do sangue ($\text{J}/(\text{kg}\cdot^\circ\text{C})$), respectivamente. Em seu trabalho pioneiro, ele modificou a equação de condução de calor, incluindo, além do termo de perfusão (\dot{Q}_p), também um termo de potência térmica devida ao calor metabólico produzido pelas reações bioquímicas que ocorrem em nível celular nos tecidos vivos (\dot{Q}_{met} , dado em W no SI). De maneira geral, o problema teórico, portanto, consiste em obter uma solução para a equação diferencial de condução de biocalor de Pennes^{45,46}, a qual modela a taxa temporal de variação da temperatura num meio biológico, ou seja, resolver a equação:

$$\rho_n c_n \frac{\partial T_n}{\partial t} = \vec{\nabla} \cdot (\kappa_n \vec{\nabla} T_n) + \rho_b c_b \omega_b (T_b - T_n) + \dot{Q}_{met} + \dot{Q}_{hist}$$

Na equação acima, o subíndice (n) faz diferença entre os tecidos em consideração (tumor ou tecidos normais) enquanto ρ_n , c_n , κ_n são, respectivamente, a densidade do tecido, seu calor específico e sua condutividade térmica. O primeiro termo no lado direito dessa equação representa a difusão de calor no meio. O último termo (\dot{Q}_{hist}) denota a potência térmica volumétrica dissipada pelas nanopartículas interagindo com um campo magnético externo alternado (mecanismo de perda histerética), a qual está diretamente relacionada à densidade volumétrica de energia dissipada por um material magnético (P). Obviamente, esse último termo deve ser considerado apenas no tumor, caso as nanopartículas tenham sido injetadas nele. Além disso, é relevante observar que a equação de biocalor é bastante complexa e, em geral, resolvida apenas por métodos numéricos sofisticados. Nesse caso, sendo necessário, além da inclusão das condições de contorno adequadas ao problema biológico, deve-se ainda levar em conta efeitos da temperatura na perfusão sanguínea do tumor e de tecidos saudáveis⁴⁷. Obviamente, a discussão teórica apresentada até o presente momento ressalta a grande complexidade associada ao monitoramento da dose térmica durante o procedimento terapêutico de hipertermia magnética. Portanto, é fundamental que haja o monitoramento da entrega de calor,

em tempo real, durante o procedimento terapêutico, visando a garantir que a dose térmica planejada seja aquela recebida pelo paciente.

Atualmente, os trabalhos mais promissores publicados na literatura sobre o monitoramento não invasivo e em tempo real da dose térmica (na clínica médica) têm utilizado a técnica de imageamento termográfico por ressonância magnética, que, por exemplo, já é realidade na prática clínica de ablação de tumores sólidos em humanos por HIFU e também na ablação por terapia fototérmica (nesse caso, a geração de calor é resultado da interação de radiação eletromagnética com os elétrons da nanoestrutura, resultando numa perda dielétrica)^{23(pp181-182)}. Contudo, essa é também uma modalidade de termometria muito cara e não compatível com todas as formas de terapia térmica para o tratamento de cânceres, em particular para o caso da hipertermia com nanopartículas magnéticas, já que a alta intensidade do campo magnético do ímã utilizado no equipamento de ressonância magnética não permite a rotação dos momentos magnéticos das nanopartículas magnéticas, conseqüentemente, impossibilitando a geração de calor^{43,48}. Independentemente da necessidade de se monitorar em tempo real a dose térmica, vários grupos no mundo vêm utilizando a técnica de hipertermia magnética para o tratamento de tumores, seja em estudos pré-clínicos, seja no tratamento de pacientes.

4. Resultados pré-clínicos e clínicos

4.1 Resultados pré-clínicos

Estudos pré-clínicos *in vivo* demonstrando a eficácia da hipertermia magnética iniciaram-se no final da década de 1990. Em 1999, Jordan *et al.*⁴⁹ divulgaram resultados usando nanopartículas à base de magnetita, com diâmetros da ordem de 10 nm, submetidas a um campo magnético alternado de 500 kHz de frequência e amplitude de 10 kA/m (aproximadamente 125,7 Oe). O modelo xenográfico estudado foi o C3H, um carcinoma mamário induzido em camundongos. O material magnético foi injetado de forma intratumoral. Os animais foram tratados por 30 minutos e, em alguns deles, a temperatura intratumoral relatada

foi da ordem de 47°C. Na comparação com animais de controle (não tratados), é clara a diminuição na velocidade de crescimento tumoral dos camundongos após a hipertermia magnética. Além disso, parece haver animais com aparente remissão tumoral completa, apesar de tal resposta biológica não ser evidenciada pelos pesquisadores.

Em 2001, Hilger *et al.*⁵⁰ investigaram a possibilidade de ablação térmica utilizando nanopartículas de magnetita. O modelo tumoral foi o MX-1, num estudo com 10 camundongos. Temperaturas intratumorais de até 70°C foram reportadas, em tratamentos de 4 min, com campo magnético alternado de 400 kHz de frequência e 6,5 kA/m de amplitude. Foram injetados intratumoralmente 21 mg de material magnético. Todos os animais foram sacrificados após os tratamentos.

Em 2006, Kobayashi *et al.*⁵¹ investigaram o efeito da magneto-hipertermia usando magnetolipossomas (vesículas da ordem de 100 nm contendo nanopartículas de magnetita). O grupo relatou estudos em diversos modelos tumorais: B16, MM46, Os515, Vx-7 e T-9. Particularmente, neste último modelo (um glioma), um estudo com a indução de dois tumores (localizados em posições diametralmente opostas no abdômen do camundongo) foi realizado usando um campo magnético alternado de 384 Oe (aproximadamente 30,6 kA/m) e frequência de 118 kHz. Diferentemente dos estudos anteriores, nanopartículas magnéticas foram injetadas em apenas um dos dois tumores. De acordo com os autores, apesar de apenas um dos tumores ter recebido o tratamento, 28 dias após a hipertermia magnética, observou-se remissão completa dos dois tumores em um dos animais. Assim, a morte de células tumorais via calor induziu uma forte resposta imune no hospedeiro. A superexpressão de proteínas chaperonas de estresse térmico (as HSPs, do inglês *heat shock proteins*) por células neoplásicas durante a hipertermia influenciou respostas imunes antitumorais, de acordo com os autores. Estudos recentes têm discutido esse importante resultado na perspectiva de uma futura aplicação da magneto-hipertermia como uma espécie de “vacina” no combate ao câncer⁵²⁻⁵⁴.

Em 2009, Ivkov *et al.*⁵⁵ observaram remissão completa em 75% dos animais tratados com uma nanopartícula comercial (BNF), sob campo magnético de alta amplitude (700 Oe, aproximadamente 55,7 kA/m) e frequência de 150 KHz. O modelo tumoral murino adotado foi o MTG-B (carcinoma mamário). Os camundongos foram seguidos por 60 dias, e a dose de nanopartículas injetada intratumoralmente foi de 5 mg/cm³ de Fe no tumor.

Em 2011, Lee *et al.*⁴¹ investigaram os efeitos da hipertermia magnética utilizando nanopartículas magnéticas do tipo *core-shell*. O estudo envolveu 3 animais, o modelo tumoral murino U87MG e um campo magnético de amplitude 37,3 kA/m e 500 kHz de frequência. De acordo com os autores, apenas 75 µg de nanopartículas *core-shell* de CoFe₂O₄-MnFe₂O₄ foram injetados intratumoralmente. Os camundongos foram seguidos por apenas 26 dias, tendo apresentado remissão tumoral completa nesse período. Apesar do curto período de observação, na comparação com os animais de controle negativo (sem tratamento) e com os animais de controle positivo (tratados com o quimioterápico doxorubicina), fica clara a maior eficácia da magneto-hipertermia no tratamento tumoral. O potencial terapêutico de nanopartículas magnéticas do tipo *core-shell* é realmente animador e tem sido o foco de diversos trabalhos da literatura, inclusive trabalhos do Grupo de Nanomagnetismo da UFG³⁵.

Em 2014, Candido *et al.*⁵⁶ observaram remissão tumoral completa em 100% dos animais tratados com hipertermia magnética mediada por nanopartículas de magueta (γ -Fe₂O₃) funcionalizadas com tripolifosfato. Primeiramente, células de uma linhagem de carcinoma de células escamosas orais (UM-SCC14A, carcinoma oral humano) foram expostas a diferentes concentrações de nanopartículas de γ -Fe₂O₃-tripolifosfato *in vitro*: 3,5×10¹⁴, 7,0×10¹⁴ e 1,4×10¹⁵ partículas por mililitro. As culturas foram sujeitas a testes de proliferação celular (MTT), apoptose e à microscopia eletrônica de transmissão. A concentração de 7,0×10¹⁴ partículas por mililitro não apresentou citotoxicidade significativa nos testes de proliferação celular (MTT) e foi, por esse motivo, escolhida

para os testes *in vivo* envolvendo 30 *hamsters* da Síria. Os animais foram divididos em 5 grupos de 6 indivíduos: um grupo de controle, para o qual não houve indução tumoral; e 4 grupos de animais com tumores orais, induzidos com o auxílio do carcinógeno DBMA. Dos 4 grupos de animais com tumores, 2 passaram pelo tratamento por hipertermia magnética, com campo magnético de frequência 1 MHz e de amplitude de 40 Oe (aproximadamente 3,2 kA/m), durante 15 min. Um desses 2 grupos de tratamento foi eutanasiado após 24h. O outro grupo foi acompanhado por 7 dias, tendo recebido mais duas sessões de hipertermia. Os animais não demonstraram sinais de toxicidade nem comportamentos anormais. Todos os 12 animais (100%) submetidos ao tratamento por magneto-hipertermia apresentaram remissão tumoral completa, fato comprovado pelas análises histopatológicas e imuno-histoquímicas⁵⁶. Entretanto, cabe ressaltar que a análise foi feita em tempo curto, apenas 7 dias, e não há relato do monitoramento dos animais tratados por um tempo mais longo.

A **Tabela 1** traz um resumo dos resultados pré-clínicos de magneto-hipertermia apresentados nos parágrafos anteriores. Fica claro o grande potencial dessa terapia oncológica, mas algumas observações referentes a esses dados precisam ser ressaltadas. Em diversos casos da literatura, inclusive os discutidos neste capítulo, a condição experimental fere o critério de Atkinson, ou seja, em princípio, não está nas condições para uso em seres humanos, já que se encontra na região prejudicial, gerando calor de forma não específica por *eddy currents*. De fato, a maior parte dos trabalhos da literatura tem focado na síntese de nanopartículas magnéticas que geram o calor de forma mais eficiente, na maior parte das vezes em campo alto, conseqüentemente sem analisar a condição limitante biológica. Entretanto, a questão mais relevante a ser analisada refere-se à necessidade de obter a maior eficiência magnetotérmica dentro do limite biológico, isto é, respeitando o critério de Atkinson³⁵. Portanto, o sucesso dessa terapia em seres humanos deveria estar associado a desenvolver nanomateriais biocompatíveis, biodegradáveis e que, em termos magnéticos, respondam bem a baixas amplitudes de campo magnético.

Tabela 1. Sumário com alguns dos resultados pré-clínicos mais relevantes das duas últimas décadas no tratamento de tumores sólidos via magneto-hipertermia

Grupo	Animais	Modelo Tumoral	NPMs	H (kA/m)	f (kHz)	Massa de NPMs injetada	Aquecimento tumoral	Dias após HM	Resposta biológica
Jordan et al. 1999 ⁴⁹	$n = 20$	C3H carcinoma mamário	Fe ₃ O ₄ -Aminosilane (10 nm) Fe ₃ O ₄ -Dextrana (3 nm)	10	500	—	47°C mantido por 30 min	~ 50	RP ¹
Hilger et al. 2001 ⁵⁰	$n = 10$	MX-1 adeno carcinoma	Fe ₃ O ₄ (10–280 nm)	6,5	400	21 mg/g de tumor	de 43–71°C em 3,5 min	—	Encolhimento do tumor e RC ²
Kobayashi et al. 2006 ⁵¹	—	B16, MM46, OS515, Vx-7 e T-9	Magnetolipossomas catiônicos (150 nm) cheios de NPM de Fe ₃ O ₄ (10 nm)	30,6	118	—	de 43–45 °C em 20 min	—	RC (tumor T-9) devido a HM + resposta imunitária
Ivkov et al. 2009 ⁵⁵	$n = 4$	MTG-B carcinoma mamário	Fe ₃ O ₄ -BNF (50 nm)	55,7	150	5 mg/cm ³ de tumor	de 40,5–55 °C em 15 min	60	75% de RC
Lee et al. 2011 ⁴¹	$n = 3$	U87MG neoplasia cerebral	Core-shell (15 nm) (CoFe ₂ O ₄ -MnFe ₂ O ₄)	37,3	500	75 µg	Temperatura não informada 10 min de HM	26	Encolhimento do tumor e aparente RC
Candido et al. 2014 ³⁶	$n = 6$	UM-SCC14A carcinoma oral	γ -Fe ₂ O ₃ -Triplifostato (8 nm)	3,2	1.000	—	Temperatura não informada 15 min/dia por 3 dias	7	100% de RC

¹RP = remissão parcial do tumor, ²RC = remissão completa do tumor.

Fonte: tabela adaptada de RODRIGUES, 2017⁵⁷.

4.2 Resultados clínicos

A utilização da magneto-hipertermia na clínica médica já é uma realidade em alguns centros de excelência na Europa e nos Estados Unidos. Entretanto, ela tem sido utilizada em associação com outras técnicas, como a radioterapia e a braquiterapia, já que o limite biológico impossibilita a aplicação de campos magnéticos mais intensos. No tratamento de tumores malignos cerebrais de alto risco, como o glioblastoma multiforme, tem-se empregado a magneto-hipertermia em associação com a radioterapia. No tratamento de câncer de próstata, tem-se associado a magneto-hipertermia à braquiterapia de baixa taxa de dose (LDR, do inglês *Low Dose Rate*). A aplicação clínica da magneto-hipertermia é, todavia, recente, com os resultados mais relevantes surgindo a partir da década de 2000, como resultado do desenvolvimento pela empresa alemã MagForce AG do primeiro sistema de hipertermia magnética para aplicação em humanos, o NanoActivator^{®28}.

Em 2007, Johannsen *et al.*^{58,59} publicaram resultados de um estudo clínico de fase I envolvendo 10 pacientes (faixa etária de 62–79 anos) com tumores de próstata recorrentes. A prostatectomia radical de resgate já não era possível para alguns desses pacientes, e os demais se recusavam a fazê-la. A média e a mediana dos volumes tumorais eram, respectivamente, iguais a 19,1 cm³ e 15,8 cm³, volumes determinados por tomografia computadorizada e por imagiamento por ressonância magnética. Todos os tumores já haviam sido tratados anteriormente via uma ou mais terapias (prostatectomia radical, quimioterapia, radioterapia externa, braquiterapia de alta ou baixa taxa de dose e terapia hormonal). Antes da primeira sessão de hipertermia, 6 desses pacientes possuíam níveis de PSA (*prostate-specific antigen*) aumentados (entre 5,9 ng/ml e 19,1 ng/ml); para os outros 4 pacientes, os níveis de PSA estavam entre 0,8 ng/ml e 3,0 ng/ml. Todos receberam injeções intratumorais de um fluido magnético (dispersão aquosa na concentração de 112 mg/ml) com nanopartículas de 15 nm de diâmetro (caroço de magnetita Fe₃O₄, revestido por uma camada de cobertura de aminosilane). A mediana do volume de fluido magnético injetado foi de 11,4 mL. O acesso ao tumor na próstata do paciente foi guiado por

ultrassom. Os pacientes tiveram seus tratamentos anteriores interrompidos e foram submetidos a 6 sessões de hipertermia magnética com duração de 60 min cada, uma vez por semana, sob campo magnético alternado de frequência igual a 100 kHz e amplitude inicialmente igual a 2,5 kA/m, aumentada até que o paciente relatasse sensações subjetivas de desconforto, tais como intenso aquecimento e desconforto nas regiões da virilha e do períneo. Campos de amplitude entre 4,0 kA/m e 5,0 kA/m foram bem tolerados por todos os pacientes.

O monitoramento da temperatura foi realizado em tempo real, mas de maneira invasiva, com a introdução de quatro termômetros de fibra-óptica nos tumores. Considerando os 10 pacientes, o valor médio das temperaturas máximas intratumorais foi igual a 43,5°C (variando de 41,4–51,3°C), sendo que um dos pacientes chegou a acessar 55°C em ao menos um dos quatro pontos monitorados. A temperatura intratumoral a ser acessada durante os 60 min de magneto-hipertermia foi calculada numericamente supondo uma taxa de perfusão sanguínea constante na solução da equação de difusão de biocalor de Pennes⁴⁶. O cálculo levou em conta um mapeamento do volume ocupado pelas nanopartículas dentro do tumor de cada paciente, conforme determinado por tomografia computadorizada antes de cada sessão. Também foi estimado o valor da eficiência magneto-térmica (representada na literatura como SLP, *Specific Loss Power*, ou SAR, *Specific Absorption Rate*) das nanopartículas *in vivo*, por paciente, tendo-se obtido uma mediana igual a 115 W/kg. A mediana dos valores de temperatura intratumoral calculados tridimensionalmente para os percentis T_{20} , T_{50} e T_{90} (isto é, a temperatura excedida, respectivamente, por 20%, 50% e 90% do volume da próstata aquecida) foram, respectivamente, 41,1°C (no intervalo de 40,0–47,4°C), 40,8°C (no intervalo de 39,5–45,4°C) e 40,1°C (no intervalo de 38,8–43,4°C).

Para determinar uma correlação entre o efeito cumulativo da entrega de calor após sucessivas sessões de hipertermia, foi calculado, para cada paciente, o valor da dose térmica (CEM43) ao final dos 6 tratamentos: a média e a mediana do valor de CEM43T90 foram,

respectivamente, iguais a 20,9 min e 7,8 min^{59,60} (para uma discussão sobre dose térmica, sugere-se a leitura do trabalho de van Rhooon *et al.*⁴³ e dos artigos ali citados). Esse estudo clínico seguiu os 10 pacientes por mais de um ano e sua resposta biológica ao tratamento (nos primeiros 4,5 meses após a hipertermia) incluiu um declínio de 25% até 70% nos níveis de PSA de oito pacientes, o que pareceu estar correlacionado a temperaturas intratumorais mais elevadas e à distribuição mais homogênea das nanopartículas⁵⁸.

Posteriormente, em 2010, Johannsen *et al.*⁶⁰ publicaram outros resultados clínicos de fase I envolvendo 8 novos pacientes, também com carcinoma de próstata recorrente, tratados com hipertermia magnética combinada com braquiterapia-LDR (sementes de iodo-125 foram implantadas, conjuntamente com a injeção de nanopartículas magnéticas). Seguindo o mesmo protocolo de hipertermia do estudo anterior, nesse segundo grupo, de terapia combinada, os autores obtiveram medianas de $T_{90} = 39,3^{\circ}\text{C}$ e $\text{CEM43T90} = 5,8$ min. Essas foram doses térmicas adequadas para o tratamento combinado, mas seriam insuficientes para o tratamento usando apenas a hipertermia magnética.

Outro resultado interessante da literatura, que também ilustra a eficiência da técnica de magneto-hipertermia no tratamento de tumores sólidos complexos e de alto risco foi publicado em 2011, por Maier-Hauff *et al.*⁶¹, encerrando um estudo clínico de fase II com 59 pacientes portando carcinoma cerebral de glioblastoma multiforme recorrente. A expectativa média de vida desses pacientes era maior ou igual a 3 meses, e o tamanho de cada tumor não ultrapassava 7 cm de diâmetro. Dos 59 indivíduos, 23 tinham idade inferior a 50 anos e 54% eram homens. Todos os tumores já haviam sido tratados anteriormente, alguns por mais de um tipo de terapia: 56 cirurgicamente (ressecção); 58 haviam passado por radioterapia; e 51 por quimioterapia.

Cada paciente recebeu uma injeção intratumoral do mesmo tipo de fluido magnético utilizado nos experimentos anteriores⁵⁹ de Johannsen *et al.* (nanopartículas de Fe_3O_4 -aminosilane), mas o diâmetro das

nanopartículas presentes no fluido era um pouco menor (12 nm). A mediana do volume injetado foi de 4,5 mL, correspondendo a uma concentração de 0,28 mL/cm³ de fluido magnético no tumor. Essa injeção envolvia um procedimento cirúrgico minimamente invasivo, guiado por ultrassom, de perfuração do crânio para acesso ao tumor localizado no cérebro do paciente. Todos os pacientes foram tratados empregando duas sessões de 60 min de magneto-hipertermia por semana, durante 6 semanas (totalizando 720 min de aquecimento). A hipertermia magnética foi combinada com administrações de radioterapia, com a mediana das doses administradas tendo sido igual a 30 Gy, fracionadas em 5 × 2 Gy por semana, antes (ou depois) da hipertermia. Intensidades de campo magnético (com frequência igual a 100 kHz) no intervalo de 3,8–13,5 kA/m eram bem toleradas por todos os pacientes, com relatos de alguns efeitos colaterais: durante a hipertermia 50% dos pacientes apresentaram sudorese branda; 47% relataram sensação de aquecimento e desconforto na região tratada; 13,6% tiveram dores de cabeça brandas; em 3 pacientes, ao menos uma de suas sessões teve de ser abortada devido à dor intensa (provavelmente resultante do aumento da pressão intracranial devido ao aquecimento local); em 9,1% a temperatura corpórea chegou a 38°C. Por meio do mesmo acesso utilizado para a injeção das nanopartículas magnéticas, foi introduzido um termômetro de fibra-óptica no tumor de cada paciente para o monitoramento em tempo real da temperatura intratumoral. A mediana dos valores de temperatura intratumoral máxima registrada (em um único ponto) nos 59 pacientes foi igual a 51,2°C (sendo que um deles registrou um máximo de 82,0°C)⁶¹.

A estimativa tridimensional da temperatura intratumoral (em função do tempo de hipertermia magnética) foi realizada utilizando o mesmo protocolo de Johannsen *et al.*⁵⁹, discutido nos parágrafos anteriores. A resposta biológica à terapia combinada de radioterapia e hipertermia magnética foram medianas de sobrevida iguais a 13,4 meses após o segundo diagnóstico positivo de glioblastoma (todos os pacientes com tumores recorrentes) e igual a 23,2 meses após o primeiro diagnóstico positivo – um aumento, respectivamente, de 7,6 meses e de 8,6 meses

na comparação com resultados da literatura envolvendo pacientes tratados apenas por quimioterapia (atual modalidade de eleição na clínica médica)^{23,61}.

No tratamento de tumores sólidos por terapias térmicas, em qualquer que seja a técnica utilizada, o monitoramento *in vivo* da temperatura intratumoral (em tempo real) é um ponto crítico: 1) para a delimitação precisa da região aquecida e preservação de tecidos saudios; 2) para a determinação das distribuições de temperatura intratumorais (devido à não homogeneidade na entrega de calor); 3) para a validação da eficiência do procedimento, principalmente dos efeitos de resposta biológica ao tratamento em termos da dose térmica equivalente, ou seja, para a identificação de um limiar de temperatura e tempo de aquecimento necessários para provocar danos irreversíveis aos tecidos^{43,62,63}.

Atualmente, a modalidade de eleição na clínica médica para a realização de termometria tridimensional intratumoral, de forma precisa, não invasiva e não ionizante, é a técnica de imagiamento por ressonância magnética, empregada durante a hipertermia (ou ablação) de tumores sólidos fibrosos por HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*)^{20,23(p181)}, por radiofrequência^{14,64} ou por micro-ondas^{17,19}. Contudo, o seu princípio de funcionamento não é compatível com a magneto-hipertermia, como já discutido anteriormente, uma vez que o forte campo magnético estático do equipamento de ressonância magnética (1,5–7,0 T) impede que as nanopartículas magnéticas dissipem calor por perda histerética⁴⁸.

Assim, para aplicações envolvendo magneto-hipertermia, uma alternativa para a termografia *in vivo* e em tempo real poderia ser a técnica de imagiamento termográfico ultrassônico. Trata-se de uma técnica não invasiva, que não utiliza radiação ionizante, bem mais barata que o imagiamento por ressonância magnética e com a possibilidade de utilização de um *hardware* portátil. Resultados interessantes da literatura têm mostrado que essa modalidade pode vir a ser muito útil para a estimativa *in vivo* de temperaturas intratumorais na faixa de hipertermia, assim como para a correta delimitação das zonas de

ablação^{11(cap13),53}. Outra modalidade de termometria não invasiva possível de ser utilizada para monitorar em tempo real um procedimento de magneto-hipertermia, aplicável somente a tumores superficiais, mas com potencial impacto clínico significativo em termos de precisão, facilidade de utilização e relação custo-benefício, é o imageamento bidimensional por infravermelho^{47,66}, uma técnica que já tem sido utilizada na detecção precoce de tumores de mama⁶⁷ e de melanoma⁶⁸, evitando biópsias desnecessárias. No entanto, essa técnica mede a temperatura na superfície e demanda o desenvolvimento de complexas análises numéricas, resolvendo em tempo real a equação de biocalor, de forma compatível com as medidas de temperatura superficial por câmara térmica (de maneira quase sincronizada), para aferir a entrega de dose térmica na região intratumoral. Fica claro, portanto, que a determinação da dose térmica de forma não invasiva, em tempo real, durante a magneto-hipertermia, é um dos grandes desafios para o sucesso clínico dessa terapia inovadora.

5. Desafios, perspectivas e aplicações

É interessante notar que os problemas identificados por Gilchrist *et al.* já elencavam alguns dos principais desafios para uma implementação definitiva do procedimento de magneto-hipertermia na clínica médica³, como o monitoramento da temperatura e o desenvolvimento de equipamentos para uso clínico. Nesse último caso, o equipamento da MagForce é um grande avanço, mas ainda não permite o controle da escolha de qualquer volume de interesse dentro do paciente.

Em primeiro lugar, há um desafio relacionado à entrega ou ao *delivery* sistêmico das nanopartículas. Os resultados clínicos já publicados com aplicações da técnica de magneto-hipertermia no tratamento de glioblastomas⁶¹ e de carcinomas de próstata⁵⁸⁻⁶⁰ reportam a realização de injeções intratumorais de fluidos magnéticos contendo nanopartículas com diâmetros de, aproximadamente, 20 nm. A injeção intratumoral das nanopartículas depende do grau de dificuldade de acesso

ao tumor no corpo do paciente, sendo obviamente mais fácil de ser realizada em tumores subcutâneos⁶⁶. Em tumores mais profundos, a injeção intratumoral pode ser guiada por ultrassom⁵⁹ ou por tomografia computadorizada via fluoroscopia de raios X⁶⁹.

O tamanho da nanoestrutura é um parâmetro fundamental quando se busca um *delivery* sistêmico. Estudos demonstram que a rota de eliminação renal acontece para nanopartículas menores do que 6 nm, enquanto que, para partículas maiores, o processo de eliminação ocorre pela rota hepática⁷⁰. Além disso, sabe-se que a maioria dos tumores sólidos apresenta angiogênese extensa, caracterizada por arquitetura vascular e drenagem linfática defeituosas, fatores que permitem que partículas (com tamanhos tão grandes quanto 150 nm) se acumulem e sejam retidas dentro dos tumores por períodos mais longos do que nos tecidos normais. Esse fenômeno é conhecido como efeito de permeabilidade e retenção aumentadas (efeito EPR, do inglês *Enhanced Permeability and Retention effect*). Trata-se de um mecanismo de *vetorização passiva* de nanocarreadores, observado por Maeda, em 1986^{71,72}, mas atualmente amplamente contestado, por ser eficiente em murinos (estudos pré-clínicos), mas aparentemente não em humanos (estudos clínicos)⁷³. Paralelamente, nas últimas três décadas, foram inúmeras as propostas de nanocarreadores multifuncionais (numa variada faixa de tamanhos, de 1–1.000 nm), baseados essencialmente na adsorção de biomoléculas (tais como ácido fólico, anticorpos, fragmentos de anticorpos, receptores moleculares etc.) à superfície das nanopartículas, com o objetivo de aumentar a captação desses nanocarreadores por células-alvo. Trata-se de um mecanismo de *vetorização ativa*, que tem por objetivo a marcação, o imageamento e a entrega controlada de fármacos em nível celular^{1,55,74}.

Desde o trabalho pioneiro de Paul Ehrlich, o qual sugeriu o conceito da *bala mágica*⁷⁵, vem-se buscando uma eficiência de entrega de agentes terapêuticos em quantidade suficiente para o tratamento adequado de neoplasias malignas. Entretanto, avaliando 232 trabalhos publicados entre 2005 e 2015, Wilhelm *et al.* encontraram uma eficiência de

entrega cuja mediana é de apenas 0,7% da dose inicial. Nesse *review* controverso, foram avaliadas 175 estratégias de vetorização passiva e 56 de vetorização ativa visando a tumores sólidos⁷⁶. Assim, até o momento, não foi possível, por via sistêmica, viabilizar a hipertermia magnética de forma terapêutica, uma vez que o aquecimento macroscópico é um efeito coletivo e necessita de uma quantidade mínima de centros de calor para ocorrer^{77,78}. Além disso, supondo que a concentração intratumoral de nanopartículas entregues via rota sistêmica pudesse ser aumentada significativamente, há relatos na literatura indicando que, após o processo endocitótico dessas nanoestruturas, ocorrem processos de agregação que levam a uma maior interação dipolar magnética entre nanopartículas e, conseqüentemente, a uma diminuição da eficiência magnetotérmica^{33,40}.

Em segundo lugar, há um desafio relacionado ao estabelecimento de um limiar seguro da amplitude e da frequência do campo magnético externo. A aplicação de um campo eletromagnético alternado em tecidos vivos induz a geração de correntes elétricas de Foucault (as chamadas *eddy currents*), levando ao aquecimento por efeito Joule (dissipação resistiva) e de maneira não específica de toda a região do corpo exposta ao campo. Essa dissipação por *eddy currents* pode ser útil, por exemplo, na ablação de tumores sólidos por radiofrequência, configuração na qual o campo elétrico oscilante (na faixa de 450–500 kHz) acelera, na forma de corrente elétrica, íons K^+ , Na^+ e Cl^- do tecido tumoral em contato com os eletrodos metálicos^{23(p159)}. Contudo, durante a magneto-hipertermia, a potência dissipada de forma não localizada por *eddy currents* pode provocar o aquecimento não específico de tecidos saudáveis, uma vez que os tecidos saudáveis também possuem íons intra e extracelulares. Adicionalmente, na maioria dos resultados pré-clínicos e clínicos da literatura, é adotado um limiar para o produto (amplitude de campo \times frequência, Hf) igual a $4,85 \times 10^8 A/(m \cdot s)^1$, acima do qual podem haver prejuízos para a saúde do paciente. Assim, o *design* das nanopartículas deve, sim, visar a uma condição de máxima eficiência térmica, mas sempre dentro do limiar estabelecido pelo critério de Atkinson^{27(p53)}.

Em terceiro lugar, há um desafio relacionado ao limiar de temperatura e tempo de aquecimento necessário para causar danos térmicos biológicos irreversíveis às células neoplásicas, isto é, o problema da dose térmica. As respostas para esse desafio dependem, essencialmente, do desafio correlato que consiste no monitoramento preciso e em tempo real da distribuição espacial da temperatura intratumoral^{43,63}. No caso de Gilchrist *et al.*, a opção alternativa ao uso de termopares metálicos (obviamente incompatíveis com o emprego de campos magnéticos alternados) era o uso de termômetros de coluna de álcool – estes últimos sendo inviáveis para testes *in vivo*¹³.

Atualmente, prevalece a utilização de cateteres (termômetros de fibra-óptica com diâmetros de aproximadamente 0,5 mm–1,5 mm) na região tratada. Tipicamente, são inseridas de 1–5 sondas dentro do tumor, uma vez que o próprio tamanho do tumor pode ser um fator limitador para a inserção de muitas fibras ópticas. Esses termômetros, apesar de minimamente invasivos, fornecem o valor correto da temperatura em apenas poucos pontos dentro do tumor, subestimando assim a entrega tridimensional e não homogênea de calor, seja pela não homogeneidade da distribuição das nanopartículas ao longo do tumor, seja pelo arrefecimento promovido pela perfusão sanguínea tumoral.

Como a utilização da técnica de imageamento termográfico por ressonância magnética (considerando o *hardware* atual) é incompatível com a realização simultânea da magneto-hipertermia (pelo fato de o forte campo DC do equipamento de ressonância magnética bloquear o momento de dipolo magnético das nanopartículas, inviabilizando a geração de energia térmica via dissipação histerética dinâmica pelo mecanismo de relaxação de Néel-Brown), a termometria tridimensional em tempo real nessa modalidade de terapia térmica permanece, ainda, como uma questão em aberto⁴⁸. Até o momento, os melhores resultados clínicos de determinação volumétrica da temperatura do tumor sob hipertermia magnética são obtidos calculando esses valores de temperatura ponto a ponto no espaço: identificando o volume ocupado pelas nanopartículas no tumor, por exemplo, por tomografia compu-

tadorizada; e, em seguida, resolvendo numericamente a equação de biocalor de Pennes, utilizando como parâmetro de ajuste um valor médio da taxa de perfusão sanguínea e da eficiência magnetotérmica *in vivo* – esses parâmetros, por sua vez, são determinados combinando as temperaturas calculadas via medições diretas (termômetros de fibra óptica) em pontos de referência dentro ou perto da região-alvo^{60,61,69}.

Em resumo, os desafios elencados foram: (i) monitoramento em tempo real da dose térmica; (ii) síntese de nanoestruturas que respondam, em condições biológicas, a campos magnéticos dentro do critério de Atkinson; (iii) capacidade de entrega seletiva de nanocarreadores magnéticos, em quantidade terapêutica, via *delivery* sistêmico. Apesar dessas questões, é possível que uma nova tecnologia em desenvolvimento, denominada MPI (*Magnetic Particle Imaging*^{79–82}), atualmente aplicada apenas em estudos pré-clínicos, possa resolver muitos desses problemas. Com o MPI, é possível selecionar regiões de interesse dentro do corpo (ROIs) de forma a excitar as nanopartículas magnéticas apenas numa área específica. Tal propriedade é resultado da combinação de campos DC, formando gradientes de campo magnético e regiões sem campo, com campo magnético AC, que possui a função de excitar os traçadores magnéticos apenas nas ROIs.

Em 2017, Hensley *et al.* combinaram a técnica diagnóstica de MPI com a hipertermia magnética⁸³. Nesse primeiro trabalho, esse grupo de Berkeley mostrou o desenvolvimento do equipamento de MPI-HM. Mais recentemente, em 2018, o mesmo grupo apresentou resultados *in vivo* demonstrando a capacidade de aquecer ROIs específicas dentro do corpo do animal⁸⁴. Esse resultado é muito importante, pois um dos limitantes nas aplicações pré-clínicas por *delivery* sistêmico estava relacionado a procedimentos em que o animal era colocado completamente dentro de bobinas. Nesse caso, como a maior parte das nanopartículas acabam indo para o fígado e não para o tumor, o aquecimento não específico em regiões distintas da área de interesse levava à morte dos camundongos durante o procedimento de magneto-hipertermia (em alguns casos devido a um forte aumento da temperatura do sangue,

como resultado do aquecimento por convecção). Tal efeito pode ser minimizado, mas não solucionado, usando bobinas com campo não uniforme⁴⁷. O MPI permite selecionar ROIs específicas no paciente, evitando esse grave problema. Em Tay *et al.* a localização das nanopartículas magnéticas foi feita usando a técnica de MPI, com excitação numa frequência de 20 kHz, enquanto que a hipertermia magnética foi realizada em 354 kHz numa amplitude de campo de 13 mT (130 Oe)⁸⁴. Esse resultado é muito animador, mas note-se que esse campo ainda está acima do limite biológico para humanos. Portanto, a síntese de novos nanomateriais, que respondam em baixa amplitude de campo, ainda é um desafio. Além disso, a possibilidade de implementar essa técnica para seres humanos ainda precisa ser demonstrada.

Independentemente das questões levantadas acima, há várias importantes e interessantes aplicações usando a magneto-hipertermia sendo demonstradas na literatura. Em particular, destacamos aquelas associadas à liberação controlada de agentes terapêuticos mediada por entrega de calor. Por exemplo, Hoare *et al.* desenvolveram uma membrana magnética que consiste em um nanogel, nanopartículas de magnetita e um reservatório de fármacos que permite a liberação das moléculas de interesse por meio do controle do pulso de campo magnético, o qual, ao interagir com as nanopartículas magnéticas, gera calor por hipertermia magnética. Isso afeta as propriedades físicas do nanogel, que, quando a temperatura aumenta, permite o fluxo do agente terapêutico para o paciente⁸⁵. Brazel revisou diversas aplicações utilizando nanomateriais magnetotermossensíveis que combinam nanopartículas magnéticas e polímeros termossensíveis para a liberação controlada de fármacos por calor⁸⁶. Quinto *et al.* desenvolveram um nanocarreador magnético consistindo de nanopartículas magnéticas, fosfolipídios *PEGuilados* e doxorubicina que, sob hipertermia magnética, permite a ação combinada de quimioterapia e hipertermia via liberação da doxorubicina após a magneto-hipertermia⁸⁷. O Grupo de Nanomagnetismo da UFG, recentemente, publicou uma estratégia semelhante, ao desenvolver nanopartículas magnéticas lipídicas sólidas contendo fosfatidilcolina, o polímero termossensível pluronic F-68

e nanopartículas magnéticas de magnetita, além do quimioterápico paclitaxel. Neste artigo, demonstramos o aumento da taxa de liberação do paclitaxel após a hipertermia magnética⁸⁸. Diversos artigos semelhantes têm aparecido na literatura, mas, obviamente, há várias outras aplicações além do campo da oncologia.

Em 2010, Huang *et al.* demonstraram como controlar a entrada de íons em canais iônicos, que são temperatura-dependentes, por meio de magneto-hipertermia. As células investigadas foram geneticamente modificadas para expressar a proteína AP-CFP-TM, em que AP se refere a um peptídeo que é capaz de se acoplar com a biotina. Nanopartículas de ferrita de manganês foram conjugadas com streptavidina. Esse recobrimento molecular das nanopartículas magnéticas permitiu-lhes seletividade para proteínas de membrana, em particular para os canais de TRPV1. Neste trabalho, as nanopartículas foram submetidas à radiofrequência de 40 MHz e campo de 8,4 Oe. A ativação dos canais iônicos foi demonstrada, inclusive, em uma espécie animal (*C. elegans*). Importantes aplicações em neurologia foram ressaltadas, sugerindo que a hipertermia magnética poderia ser usada no futuro para ativação de neurônios. Outro exemplo consiste na utilização da nanomedicina térmica para o controle de agentes infecciosos. Estudos recentes têm demonstrado que infecções bacterianas, diferentemente de células tumorais, resistem a temperaturas muito mais altas. Em particular, somente em temperaturas ablativas (da ordem de 80°C) é possível matar a maioria das bactérias⁸⁹⁻⁹¹. Recentemente, Ibelli *et al.* escreveram um artigo de revisão discutindo os grandes desafios de se usarem técnicas de hipertermia para o tratamento de infecções. Em geral, serão necessárias altas temperaturas para um controle dessas infecções, inclusive no importante controle de biofilmes em dispositivos médicos, como cateteres, que são uma das causas de mortes hospitalares por infecções. Para essa aplicação, a hipertermia fototérmica parece ser bastante eficaz^{89,91}. A hipertermia magnética também pode ser usada, gerando temperaturas menores, para a liberação controlada de agentes antibacterianos. É apenas uma questão de tempo para que várias aplicações semelhantes, baseadas no controle de liberação de

agentes terapêuticos por calor, por exemplo, via a hipertermia magnética, sejam desenvolvidas e aplicadas para a melhora da qualidade de vida e para o tratamento mais eficiente de diversas doenças, inclusive o câncer, já que tal controle pode evitar diversos efeitos colaterais de quimioterápicos.

Finalmente, há uma possível importante aplicação da hipertermia magnética em imunoterapia. Como relatado anteriormente, em 2006, Kobayashi *et al.*⁵¹ investigaram o efeito da magneto-hipertermia usando magnetolipossomas. O grupo relatou, no modelo tumoral T-9 (glioma), um efeito abscopal como resultado da magneto-hipertermia. Nesse caso, os pesquisadores induziram 2 tumores, em posições diametralmente opostas no abdômen do camundongo, e trataram apenas um deles, após a injeção intratumoral dos nanocarreadores. Os autores indicaram que a temperatura do tumor atingiu em torno de 46°C durante a hipertermia magnética. Após 28 dias, observaram, em um animal, que os dois tumores tiveram remissão completa. Até o presente momento, uma investigação mais detalhada ainda não foi apresentada por esse grupo. No entanto, a possibilidade do uso da hipertermia para tratamento de metástases tem sido o foco de trabalhos recentes na perspectiva de uma futura aplicação da hipertermia magnética como uma “vacina” no combate ao câncer^{52–54}. Em particular, Toraya-Brown *et al.* mostraram a ativação de células CD8⁺ após hipertermia magnética, com os tumores tendo sido mantidos a uma temperatura de 43°C³⁵. No mesmo experimento, mantendo o tumor a 45°C, de acordo com os autores, não houve resposta imunológica induzida. Esse valor está aparentemente em discordância com o resultado de Kobayashi *et al.* e sugere que novas investigações ainda são necessárias para tentar compreender melhor como ampliar e melhorar a resposta imunológica por meio da magneto-hipertermia. Esta certamente é uma nova área de pesquisa, de grande interesse científico e com grande possibilidade de impacto clínico.

Em resumo, a magneto-hipertermia é uma técnica inovadora, com grande potencial para o tratamento do câncer. Há, no entanto, diversos desafios a serem vencidos para que a técnica seja ainda mais utilizada na clínica. Apesar disso, o futuro é promissor, já que novas tecnologias e novos nanomateriais podem solucionar boa parte dos desafios da área nos próximos anos. Adicionalmente, o controle da entrega seletiva de calor pode ser usado para o desenvolvimento de novos protocolos clínicos, os quais podem diminuir consideravelmente efeitos colaterais de técnicas tradicionais, como a quimioterapia. Há ainda grande potencial em imunoterapia, visando desde o desenvolvimento de vacinas até a liberação de drogas imunoterápicas de forma controlada e localizada por meio do calor. Finalmente, como, em princípio, é possível aplicar o campo magnético em qualquer região dentro do corpo do paciente, essa técnica tem a capacidade de gerar calor de forma muito controlada e, mais importante ainda, de maneira não invasiva. Tais propriedades sugerem que a hipertermia magnética poderá auxiliar, e muito, o tratamento do câncer, além de contribuir para uma melhoria da qualidade de vida de pacientes por meio do desenvolvimento de terapias mais eficientes. Há ainda várias outras áreas que deverão se beneficiar da magneto-hipertermia, e, portanto, muito espaço para novos avanços científicos e tecnológicos.

Referências

1. KOZISSNIK, Bettina et al. Magnetic fluid hyperthermia: Advances, challenges, and opportunity. **International Journal of Hyperthermia**, v. 29, n. 8, p.706-714, 9 out. 2013.
2. IVKOV, Robert. Magnetic nanoparticle hyperthermia: A new frontier in biology and medicine? **International Journal of Hyperthermia**, v. 29, n. 8, p.703-705, 12 nov. 2013.
3. DENNIS, Cindi L.; IVKOV, Robert. Physics of heat generation using magnetic nanoparticles for hyperthermia. **International Journal of Hyperthermia**, v. 29, n. 8, p.715-729, 16 out. 2013.
4. BROWN, William Fuller. Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle. **Physical Review**, v. 130, n. 5, p.1677-1686, 1 jun. 1963.
5. BROWN, William. Thermal fluctuation of fine ferromagnetic particles. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 15, n. 5, p.1196-1208, set. 1979.
6. NÉEL, Louis. Théorie du traînage magnétique des substances massives dans le domaine de Rayleigh. **Journal de Physique et le Radium**, v. 11, n. 2, p.49-61, 1950.
7. FRENKEL, Yakovich. **Kinetic Theory of Liquids**. New York: Dover, 1955.
8. ROSENSWEIG, Ronald E. Magnetic Fluids. **Annual Review of Fluid Mechanics**, v. 19, n. 1, p.437-461, jan. 1987.
9. VERDE, Ediron Lima et al. Field dependent transition to the non-linear regime in magnetic hyperthermia experiments: Comparison between maghemite, copper, zinc, nickel and cobalt ferrite nanoparticles of similar sizes. **AIP Advances**, v. 2, n. 3, p.032120-1–23, set. 2012.

10. VERDE, Ediron Lima et al. Magnetic hyperthermia investigation of cobalt ferrite nanoparticles: Comparison between experiment, linear response theory, and dynamic hysteresis simulations. **Journal of Applied Physics**, v. 111, n. 12, p.123902-1–8, 15 jun. 2012.
11. LANDI, Gabriel T. Role of dipolar interaction in magnetic hyperthermia. **Physical Review B**, v. 89, n. 1, p.014403-1–6, 6 jan. 2014.
12. CARREY, J.; MEHDAOUI, B.; RESPAUD, M. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization. **Journal of Applied Physics**, v. 109, n. 8, p.083921-1–17, 15 abr. 2011.
13. GILCHRIST, R. K. et al. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. **Annals of Surgery**, v. 146, n. 4, p.596-606, out. 1957.
14. LEPETIT-COIFFÉ, Matthieu et al. Real-time monitoring of radiofrequency ablation of liver tumors using thermal-dose calculation by MR temperature imaging: initial results in nine patients, including follow-up. **European Radiology**, v. 20, n. 1, p.193-201, 6 ago. 2009.
15. ABLATION Therapy. Disponível em: <<https://www.mdanderson.org/treatment-options/ablation-therapy.html>>. Acesso em: 26 ago. 2018.
16. LAESEKE, Paul F. et al. Multiple-Electrode Radiofrequency Ablation of Hepatic Malignancies: Initial Clinical Experience. **American Journal of Roentgenology**, v. 188, n. 6, p.1485-1494, jun. 2007.
17. RHIM, H. Review of Asian experience of thermal ablation techniques and clinical practice. **International Journal of Hyperthermia**, v. 20, n. 7, p.699-712, nov. 2004.
18. CHEN, Min-Hua et al. Large Liver Tumors: Protocol for Radiofrequency Ablation and Its Clinical Application in 110 Patients – Mathematical Model, Overlapping Mode, and Electrode Placement Process. **Radiology**, v. 232, n. 1, p.260-271, jul. 2004.
19. RYAN, Thomas P.; TURNER, Paul F.; HAMILTON, Brianne. Interstitial microwave transition from hyperthermia to ablation: Historical perspectives and current trends in thermal therapy. **International Journal of Hyperthermia**, v. 26, n. 5, p.415-433, 2 jul. 2010.

20. MALONEY, Ezekiel; HWANG, Joo Ha. Emerging HIFU applications in cancer therapy. **International Journal of Hyperthermia**, v. 31, n. 3, p.302-309, 4 nov. 2014.
21. BSD-2000 3D/MR Microwave Hyperthermia System. Disponível em: <<https://www.pyrexar.com/hyperthermia/bsd-2000-3d-mr>>. Acesso em: 26 ago. 2018.
22. BERTOTTI, Giorgio. **Hysteresis in Magnetism: For Physicists, Materials Scientists, and Engineers**. San Diego: Academic Press, 1998.
23. MOROS, Eduardo G. (Ed.). **Physics of Thermal Therapy: Fundamentals and Clinical Applications**. Boca Raton: CRC Press, 2013.
24. ATKINSON, William J.; BREZOVICH, Ivan A.; CHAKRABORTY, Dev P. Usable Frequencies in Hyperthermia with Thermal Seeds. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 31, n. 1, p.70-75, jan. 1984.
25. ETHERIDGE, M. L.; BISCHOF, J. C. Optimizing Magnetic Nanoparticle Based Thermal Therapies Within the Physical Limits of Heating. **Annals of Biomedical Engineering**, v. 41, n. 1, p.78-88, 2 ago. 2012.
26. OLESON, James R. A Review of Magnetic Induction Methods for Hyperthermia Treatment of Cancer. **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 31, n. 1, p.91-97, jan. 1984.
27. CARRIÃO, Marcus. **Magnetohipertermia em nanopartículas core-shell**. 2016. 125 f. Tese (Doutorado) – Curso de Pós-Graduação em Física, Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.
28. MAGFORCE. Disponível em: <<https://www.magforce.com/en/home/>>. Acesso em: 01 fev. 2019.
29. DEBYE, Paul. **Polar molecules**. New York: Dover, 1945.
30. ROSENSWEIG, Ronald E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 252, p.370-374, nov. 2002.

31. HERGT, R. et al. Physical limits of hyperthermia using magnetite fine particles. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 34, n. 5, p.3745-3754, 1998.
32. RUTA, S.; CHANTRELL, R.; HOVORKA, O. Unified model of hyperthermia via hysteresis heating in systems of interacting magnetic nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p.1-7, 13 mar. 2015.
33. BRANQUINHO, Luis C. et al. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia. **Scientific Reports**, v. 3, n. 1, p.1-10, 7 out. 2013.
34. CABRERA, David et al. Dynamical Magnetic Response of Iron Oxide Nanoparticles Inside Live Cells. **ACS Nano**, v. 12, n. 3, p.2741-2752, 6 mar. 2018.
35. CARRIÃO, Marcus S.; BAKUZIS, Andris F. Mean-field and linear regime approach to magnetic hyperthermia of core-shell nanoparticles: can tiny nanostructures fight cancer? **Nanoscale**, v. 8, n. 15, p.8363-8377, 2016.
36. CARRIÃO, M. S. et al. Giant-spin nonlinear response theory of magnetic nanoparticle hyperthermia: A field dependence study. **Journal of Applied Physics**, v. 121, n. 17, p.173901-1-13, 7 mai. 2017.
37. NÉEL, Louis. Théorie du traînage magnétique des substances massives dans le domaine de Rayleigh. **Journal de Physique et le Radium**, v. 11, n. 2, p.49-61, 1950.
38. COFFEY, William T.; KALMYKOV, Yuri P. Thermal fluctuations of magnetic nanoparticles: Fifty years after Brown. **Journal of Applied Physics**, v. 112, n. 12, p.121301.1-47, 15 dez. 2012.
39. JEON, Seongho et al. Quantifying intra- and extracellular aggregation of iron oxide nanoparticles and its influence on specific absorption rate. **Nanoscale**, v. 8, n. 35, p.16053-16064, 2016.
40. DI CORATO, Riccardo et al. Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment for different nanoparticle designs. **Biomaterials**, v. 35, n. 24, p.6400-6411, ago. 2014.

41. LEE, Jae-Hyun et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. **Nature Nanotechnology**, v. 6, n. 7, p.418-422, 26 jun. 2011.

42. BRANQUINHO, Luis Cesar. **Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas**: Implicações para magneto-hipertermia. 2014. 155 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-Graduação em Física, Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2014.

43. VAN RHOON, Gerard C. Is CEM43 still a relevant thermal dose parameter for hyperthermia treatment monitoring? **International Journal of Hyperthermia**, v. 32, n. 1, p.50-62, 2 jan. 2016.

44. INCROPERA, Frank P. et al. **Fundamentals of Heat and Mass Transfer**. Hoboken: John Wiley & Sons, 2007.

45. PENNES, Harry H. Analysis of Tissue and Arterial Blood Temperatures in the Resting Human Forearm. **Journal of Applied Physiology**, v. 1, n. 2, p.93-1122, ago. 1948.

46. WISSLER, Eugene H. Pennes' 1948 paper revisited. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 1, p.35-41, jul. 1998.

47. RODRIGUES, Harley F. et al. Precise determination of the heat delivery during in vivo magnetic nanoparticle hyperthermia with infrared thermography. **Physics in Medicine and Biology**, v. 62, n. 10, p.4062-4082, 20 abr. 2017.

48. MEHDAOUI, B. et al. Influence of a transverse static magnetic field on the magnetic hyperthermia properties and high-frequency hysteresis loops of ferromagnetic FeCo nanoparticles. **Applied Physics Letters**, v. 100, n. 5, p.052403.1-3, 30 jan. 2012.

49. JORDAN, Andreas et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 201, n. 1-3, p.413-419, jul. 1999.

50. HILGER, Ingrid et al. Electromagnetic Heating of Breast Tumors in Interventional Radiology: In Vitro and in Vivo Studies in Human Cadavers and Mice. **Radiology**, v. 218, n. 2, p.570-575, fev. 2001.

51. ITO, Akira; HONDA, Hiroyuki; KOBAYASHI, Takeshi. Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of “heat-controlled necrosis” with heat shock protein expression. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 55, n. 3, p.320-328, 25 ago. 2005.
52. TORAYA-BROWN, Seiko et al. Local hyperthermia treatment of tumors induces CD8+ T cell-mediated resistance against distal and secondary tumors. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 10, n. 6, p.1273-1285, ago. 2014.
53. KOBAYASHI, Takeshi et al. Antitumor immunity by magnetic nanoparticle-mediated hyperthermia. **Nanomedicine**, v. 9, n. 11, p.1715-1726, ago. 2014.
54. TORAYA-BROWN, Seiko; FIERING, Steven. Local tumour hyperthermia as immunotherapy for metastatic cancer. **International Journal of Hyperthermia**, v. 30, n. 8, p.531-539, 28 nov. 2014.
55. DENNIS, C. L. et al. Nearly complete regression of tumors via collective behavior of magnetic nanoparticles in hyperthermia. **Nanotechnology**, v. 20, n. 39, p.395103-1–7, 3 set. 2009.
56. CANDIDO, N. M. et al. High Efficacy in Hyperthermia-associated with Polyphosphate Magnetic Nanoparticles for Oral Cancer Treatment. **Journal of Nanomedicine & Nanotechnology**, v. 05, n. 03, p.1-11, 2014.
57. RODRIGUES, Harley Fernandes. **Hipertermia magnética in vivo com nanopartículas de $MnFe_2O_4$ no tratamento de tumores sólidos e subcutâneos de Sarcoma 180**. 2017. 279 f. Tese (Doutorado) - Curso de Pós-graduação em Física, Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2017.
58. JOHANNSEN, Manfred et al. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase I trial. **International Journal of Hyperthermia**, v. 23, n. 3, p.315-323, jan. 2007.

59. JOHANNSEN, Manfred et al. Thermotherapy of Prostate Cancer Using Magnetic Nanoparticles: Feasibility, Imaging, and Three-Dimensional Temperature Distribution. **European Urology**, v. 52, n. 6, p.1653-1662, dez. 2007.
60. JOHANNSEN, Manfred et al. Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. **International Journal of Hyperthermia**, v. 26, n. 8, p.790-795, 23 jul. 2010.
61. MAIER-HAUFF, Klaus 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**, v. 103, n. 2, p.317-324, 16 set. 2010.
62. YARMOLENKO, Pavel S. et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: An update. **International Journal of Hyperthermia**, v. 27, n. 4, p.320-343, 18 mai. 2011.
63. DEWHIRST, Mark Wesley et al. Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia. **International Journal of Hyperthermia**, v. 19, n. 3, p.267-294, jan. 2003.
64. BITTON, Rachel R. et al. Improving thermal dose accuracy in magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery: Long-term thermometry using a prior baseline as a reference. **Journal of Magnetic Resonance Imaging**, v. 43, n. 1, p.181-189, 26 jun. 2015.
65. ARTHUR, R. Martin et al. Developing ultrasonic temperature imaging to aid cancer treatment. **Spie Newsroom**, p.1-3, 2007.
66. RODRIGUES, Harley F. et al. Real-time infrared thermography detection of magnetic nanoparticle hyperthermia in a murine model under a non-uniform field configuration. **International Journal of Hyperthermia**, v. 29, n. 8, p.752-767, 18 out. 2013.
67. NG, E. Y.-K. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 48, n. 5, p.849-859, mai. 2009.

68. HERMAN, Cila. The role of dynamic infrared imaging in melanoma diagnosis. **Expert Review of Dermatology**, v. 8, n. 2, p.177-184, abr. 2013.
69. WUST, Peter et al. Magnetic nanoparticles for interstitial thermo-therapy – feasibility, tolerance and achieved temperatures. **International Journal of Hyperthermia**, v. 22, n. 8, p.673-685, jan. 2006.
70. WEISSLEDER, Ralph; NAHRENDORF, Matthias; PITTET, Mikael J. Imaging macrophages with nanoparticles. **Nature Materials**, v. 13, n. 2, p.125-138, fev. 2014.
71. MAEDA, Hiroshi. Tumor-Selective Delivery of Macromolecular Drugs via the EPR Effect: Background and Future Prospects. **Bio-conjugate Chemistry**, v. 21, n. 5, p.797-802, 19 mai. 2010.
72. MAEDA, Hiroshi et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 65, n. 1-2, p.271-284, mar. 2000.
73. DANHIER, Fabienne. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? **Journal of Controlled Release**, v. 244, p.108-121, dez. 2016.
74. PETROS, Robby A.; DESIMONE, Joseph M. Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 9, n. 8, p.615-627, 9 jul. 2010.
75. STREBHARDT, Klaus; ULLRICH, Axel. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 6, p.473-480, 12 mai. 2008.
76. WILHELM, Stefan et al. Analysis of nanoparticle delivery to tumours. **Nature Reviews Materials**, v. 1, n. 5, p.1-12, 26 abr. 2016.
77. GRATTON, S. E. A. et al. The effect of particle design on cellular internalization pathways. **Proceedings of The National Academy of Sciences**, v. 105, n. 33, p.11613-11618, 12 ago. 2008.

78. RABIN, Y. Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense? **International Journal of Hyperthermia**, v. 18, n. 3, p.194-202, jan. 2002.
79. GLEICH, Bernhard; WEIZENECKER, Jürgen. Tomographic imaging using the nonlinear response of magnetic particles. **Nature**, v. 435, n. 7046, p.1214-1217, jun. 2005.
80. GLEICH, B; WEIZENECKER, J; BORGERT, J. Experimental results on fast 2D-encoded magnetic particle imaging. **Physics in Medicine and Biology**, v. 53, n. 6, p.81-84, 22 fev. 2008.
81. GOODWILL, Patrick William et al. X-Space MPI: Magnetic Nanoparticles for Safe Medical Imaging. **Advanced Materials**, v. 24, n. 28, p.3870-3877, 19 mar. 2012.
82. PABLICO-LANSIGAN, Michele H.; SITU, Shu F.; SAMIA, Anna Cristina S. Magnetic particle imaging: advancements and perspectives for real-time in vivo monitoring and image-guided therapy. **Nanoscale**, v. 5, n. 10, p.4040-4055, 2013.
83. HENSLEY, Daniel et al. Combining magnetic particle imaging and magnetic fluid hyperthermia in a theranostic platform. **Physics in Medicine and Biology**, v. 62, n. 9, p.3483-3500, 5 abr. 2017.
84. TAY, Zhi Wei et al. Magnetic Particle Imaging-Guided Heating in Vivo Using Gradient Fields for Arbitrary Localization of Magnetic Hyperthermia Therapy. **ACS Nano**, v. 12, n. 4, p.3699-3713, 23 mar. 2018.
85. HOARE, Todd et al. A Magnetically Triggered Composite Membrane for On-Demand Drug Delivery. **Nano Letters**, v. 9, n. 10, p.3651-3657, 14 out. 2009.
86. BRAZEL, Christopher S. Magnetothermally-responsive Nanomaterials: Combining Magnetic Nanostructures and Thermally-Sensitive Polymers for Triggered Drug Release. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 3, p.644-656, 13 nov. 2008.

87. QUINTO, Christopher A. et al. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles for combined chemotherapy and hyperthermia cancer treatment. **Nanoscale**, v. 7, n. 29, p.12728-12736, 2015.
88. OLIVEIRA, Relton Romeis et al. Triggered release of paclitaxel from magnetic solid lipid nanoparticles by magnetic hyperthermia. **Materials Science and Engineering: C**, v. 92, p.547-553, nov. 2018.
89. IBELLI, Taylor; TEMPLETON, Sarah; LEVI-POLYACHENKO, Nicole. Progress on utilizing hyperthermia for mitigating bacterial infections. **International Journal of Hyperthermia**, v. 34, n. 2, p.144-156, 17 fev. 2018.
90. CORTIE, Michael B.; CORTIE, David L.; TIMCHENKO, Victoria. Heat transfer from nanoparticles for targeted destruction of infectious organisms. **International Journal of Hyperthermia**, v. 34, n. 2, p.157-167, 17 fev. 2018.
91. RIBEIRO, Kalline L. et al. Clavanin A-bioconjugated Fe_3O_4 /Silane core-shell nanoparticles for thermal ablation of bacterial biofilms. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 169, p.72-81, set. 2018.

SOBRE OS ORGANIZADORES



Graziella Anselmo Joanitti

Bióloga pela UnB, mestre e doutora em Biologia Animal, com ênfase em biologia celular e nanotecnologia, pela UnB; doutorado sanduíche (Northeastern University (EUA)); Profa. Assistente na UnB; credenciada no PPG em Nanociência e Nanobiotecnologia e no PPG em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB. É uma das pesquisadoras integrantes do INCT em Nanobiotecnologia. Atua na área de desenvolvimento de nanoestruturas baseadas em compostos naturais para aplicações biomédicas e nutracêuticas.



Paulo César de Morais

Especialista em nanomateriais; Professor Titular (UnB); Professor Emérito (UnB); Professor Visitante (HUST e AHU – China); Professor (UCB); Pesquisador CNPq-1A; Membro Sênior IEEE; Parecerista (40+); Membro de corpo editorial (7); 450+ trabalhos no WoS; 130+ palestras (20+ países); Orientador de 70+ estudantes; Coordenador de projetos nacionais (10+ instituições) e internacionais (15+ países). Bacharel em Química e Física (UnB); Mestre em Física (UnB); Doutor em Física (UFMG); Pós-doutorado (Bellcore – USA).



Ricardo Bentes de Azevedo

Biomédico pela UFPA, mestre e doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP-SP; pós-doutor pelo NIH (EUA). Prof. titular livre em Nanobiotecnologia pelo IB-UnB; Prof. Honorário pela Universidade de Jinan (China); bolsista de produtividade 1A do CNPq e Coordenador do INCT em Nanobiotecnologia. Possui mais de 200 artigos publicados em diferentes periódicos científicos, incluindo Nature, Biomaterials, Nanoscale, entre outros. Atua na área de Nanotecnologia aplicada a saúde humana e animal.

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Qualquer leitor, com o mínimo de interesse em Tecnologia, não pode ficar alheio à Nanociência e Nanotecnologia (N&N), que representam importantes fronteiras do conhecimento científico e tecnológico. O traço da N&N é a transversalidade de sua atuação e o impacto que protagoniza nos dias de hoje, em franco crescimento. Este livro foi concebido e produzido para fornecer ao leitor informações básicas e aplicadas sobre a N&N. O livro destaca duas vertentes importantes da N&N: síntese e caracterização de nanomateriais e aplicações em saúde e meio ambiente. O texto não pretende cobrir todo o universo da N&N, porém inclui tópicos relevantes, organizados dos fundamentos para as aplicações, oferecendo ao leitor um marco introdutório, que por iniciativas individuais poderá se aprofundar em diferentes direções da N&N. O texto reflete parte da experiência acumulada pela rede de N&N, organizada a partir do trabalho conjunto de diferentes laboratórios e unidades acadêmicas pertencentes à Universidade de Brasília (UnB), com foco no ensino de pós-graduação, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Esta rede foi organizada a partir do final da década de 1990, e nos anos subsequentes estendeu-se muito além da UnB, envolvendo cerca de duas dezenas de instituições parceiras no país e no exterior, coletando o saldo de quase um milhar de patentes e artigos publicados em revistas científicas indexadas e cerca de cinco centenas de orientações de alunos de pós-graduação.