

FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS DE PONTE NOVA
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JOSÉ GERMANO DA SILVA

**Cooperação entre a técnica de ablação térmica e o
uso de lipossomas de
fármacos antitumorais no tratamento do câncer de
fígado**

Ponte Nova
2024

JOSÉ GERMANO DA SILVA

**Cooperação entre a técnica de ablação térmica e o
uso de lipossomas de
fármacos antitumorais no tratamento do câncer de
fígado**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Faculdade Presidente
Antônio Carlos de Ponte Nova – FUPAC
Ponte Nova, como requisito parcial para
a obtenção do título de bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Profa. Sara M. R. de Sousa

Ponte Nova
2024

JOSÉ GERMANO DA SILVA

Cooperação entre a técnica de ablação térmica e o uso de lipossomas de fármacos antitumorais no tratamento do câncer de fígado

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade Presidente Antônio Carlos de Ponte Nova – FUPAC Ponte Nova, como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

JOSÉ GERMANO DA SILVA

Autor

SARA MARIA RIBEIRO DE SOUSA

Orientadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu maravilhoso e eterno Deus por ter me dado forças o suficiente para chegar até o final dessa caminhada.

A minha mãe, pelo apoio e ensinamentos que me fizeram trilhar um caminho honesto, íntegro e que sempre me incentivou a estudar. Em especial ao meu pai, em memória, cuja presença em minha vida foi marcada por amor, sabedoria e apoio incondicional.

Agradeço de coração à minha orientadora, prof. sara maria ribeiro pela paciência e dedicação e por acreditar no meu potencial, mesmo diante dos desafios. agradeço pela sabedoria e aquele jeitinho especial de transformar caos em capítulos prontos. Suas dicas certeiras foram fundamentais para que eu chegasse até aqui.

Sem esquecer, é claro, dos meus amigos de turma, que dividiram comigo preocupações, responsabilidades e também momentos alegres e descontraídos que serviram para nossa formação como profissionais qualificados.

Agradeço à Fupac ponte nova por proporcionar um ambiente propício para a realização do meu TCC. Agradeço aos professores e toda a equipe que contribuiu para minha formação acadêmica.

E, por fim, a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, a todos vocês minha eterna gratidão.

Cooperação entre a técnica de ablação térmica e o uso de lipossomas de fármacos antitumorais no tratamento do câncer de fígado

José Germano da Silva¹, Sara Maria Ribeiro de Sousa²

RESUMO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma das formas mais letais de câncer, sendo a segunda principal causa de mortes relacionadas a neoplasias. Devido à agressividade da doença e às limitações das terapias convencionais, há uma busca contínua por alternativas no tratamento deste tipo de câncer. A combinação de ablação térmica e lipossomas de fármacos antitumorais tem mostrado eficácia no combate ao CHC, reduzindo efeitos colaterais e preservando células saudáveis. Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão da literatura nos principais bancos de dados sobre a associação dessas duas técnicas, analisando as perspectivas no tratamento do câncer de fígado. Os resultados indicam que a combinação de ablação térmica e lipossomas de fármacos antitumorais é eficaz na redução do volume tumoral e aumento da apoptose das células cancerígenas. Estudos mostraram que a inibição de PI3K/mTOR com BEZ235 reduziu o volume do tumor de CHC em até 75% após a ablação a laser. A terapia TATI, que combina quimioembolização transarterial (TACE), ablação por micro-ondas, apatinibe e imunoterapia, melhorou a sobrevivência dos pacientes sem efeitos adversos graves. A combinação de hipertermia por radiofrequência e doxorrubicina aumentou a apoptose e reduziu a viabilidade celular em tumores hepáticos de coelho. A imunoterapia combinada com quimioterapia, utilizando LTX-315 e doxorrubicina lipossomal, potencializada por RFH, mostrou resultados promissores em ratos com CHC, aumentando a apoptose e diminuindo a viabilidade celular. Assim, os trabalhos concluem que a combinação de ablação térmica e lipossomas de fármacos antitumorais apresenta uma abordagem promissora no tratamento do CHC, com resultados positivos na redução do volume tumoral e aumento da apoptose das células cancerígenas.

Palavras-chave: carcinoma hepatocelular; fármacos antitumorais; radiofrequência.

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most lethal forms of cancer and the second leading cause of neoplasia-related deaths. Due to the aggressiveness of the disease and the limitations of conventional therapies, there is a continuous search for alternatives in the treatment of this type of cancer. The combination of thermal ablation and liposomes of antitumor drugs has shown efficacy in combating HCC, reducing side effects and preserving healthy cells. Thus, the objective of this study was to perform a literature review in the main databases on the association of these two techniques, analyzing the perspectives in the treatment of liver cancer. The results indicate that the combination of thermal ablation and liposomes of antitumor drugs is effective in reducing tumor volume and increasing apoptosis of cancer cells. Studies have shown that inhibition of PI3K/mTOR with BEZ235 reduced HCC tumor volume by up to 75% after laser ablation. TATI therapy, which combines transarterial chemoembolization (TACE), microwave ablation, apatinib, and immunotherapy, improved patient survival without serious adverse effects. The combination of radiofrequency

hyperthermia and doxorubicin increased apoptosis and reduced cell viability in rabbit liver tumors. Combined immunotherapy with chemotherapy, using LTX-315 and liposomal doxorubicin, enhanced by RFH, showed promising results in rats with HCC, increasing apoptosis and decreasing cell viability. Thus, the studies conclude that the combination of thermal ablation and liposomes of antitumor drugs presents a promising approach in the treatment of HCC, with positive results in reducing tumor volume and increasing apoptosis of cancer cells.

Keywords: hepatocellular carcinoma; antitumor drugs; radiofrequency.

¹germanoj01@gmail.com

Graduando em Biomedicina (FUPAC – Ponte Nova).

²sarasousa@unipac.br

Licenciada e Bacharel em Química (UFSJ). Mestre em química e física de Materiais (UFSJ) na área de química computacional, envolvendo sistemas carregadores de fármacos. Doutora em Agroquímica – Química Orgânica(UFV) na área de síntese de compostos bioativos e avaliação antitumoral e antiparasitária.

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum de câncer primário do fígado. Ele geralmente se desenvolve em pessoas com doenças hepáticas crônicas, como cirrose, frequentemente causadas por infecções crônicas pelos vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV), consumo excessivo de álcool ou doença hepática gordurosa. O CHC pode ser assintomático nas fases iniciais, mas em estágios avançados pode causar dor abdominal, perda de peso, icterícia e insuficiência hepática (SUN et al., 2024).

Os principais fatores de risco incluem infecções crônicas por HBV e HCV, cirrose alcoólica, hemocromatose e esteatose hepática não alcoólica. Os mecanismos moleculares das infecções por HBV envolvem a regulação da proliferação celular, apoptose e resposta imunológica, frequentemente influenciados por proteínas virais e mutações genéticas. O diagnóstico baseia-se nos níveis de alfafetoproteína (um biomarcador de tumores hepáticos), exames de imagem e, em alguns casos, biópsia hepática (SUN et al., 2023).

se destaca como um dos cânceres mais letais no mundo, sendo a segunda principal causa de mortes relacionadas a neoplasias (NASCIMENTO et al., 2024). Esta patologia ocupa mundialmente o 2º lugar nas causas de morte por cancro no sexo masculino e o 6º lugar no sexo feminino. Devido à elevada agressividade da doença e às limitações das terapias convencionais, há muito tempo tem se buscado alternativas no tratamento do câncer de fígado, visando reduzir os riscos e melhorar a qualidade de vida do paciente (LUÍSA, 2021).

As pesquisas avançam e, com isso, novos conhecimentos são incorporados para aprimorar os tratamentos nesta área, uma vez que as terapias convencionais consistem em tratamentos à base de radioterapia e quimioterapia, que são invasivas. Esses tratamentos não selecionam apenas as células defeituosas e ainda geram vários efeitos colaterais como náuseas, vômitos, cefaleia, cansaço, xerostomia, entre outros (ARISAWA et al., 2005). Diante das limitações dos tratamentos convencionais, novos estudos têm demonstrado que a ablação térmica em conjunto com a técnica de lipossomas de fármacos, combatem o carcinoma de modo eficaz, sem prejuízo de células boas e ainda reduzindo os efeitos colaterais (MOUSSA et al., 2023).

Os lipossomas são frequentemente estudados como nanoformulações para o transporte de fármacos antitumorais, destacando-se pela sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e baixa imunogenicidade. Eles têm a capacidade de armazenar moléculas hidrofílicas em sua cavidade aquosa e moléculas hidrofóbicas em sua bicamada lipídica como representado na figura 1. (DALLEMOLEA et al.,

2023). Essas características estruturais conferem relevância significativa em diversas áreas, como biologia, medicina, ciências farmacêuticas, cosméticos e dermocosméticos. Devido à sua capacidade de encapsular uma variedade de moléculas, os lipossomas podem servir como sistemas de entrega de medicamentos (ANDRADE et al., 2022). Isso permite que os lipossomas modifiquem aspectos como a solubilidade ou estabilidade de um fármaco, favorecendo, assim, seu comportamento em um ambiente biológico. O principal objetivo das formulações lipossomais na terapia do câncer consiste em reduzir os efeitos colaterais dos fármacos utilizados no tratamento de neoplasias, sendo esse fato bem consolidado em diversos estudos na área, resultando até mesmo na aprovação e utilização clínica de formulações específicas (GALINDO, 2023).

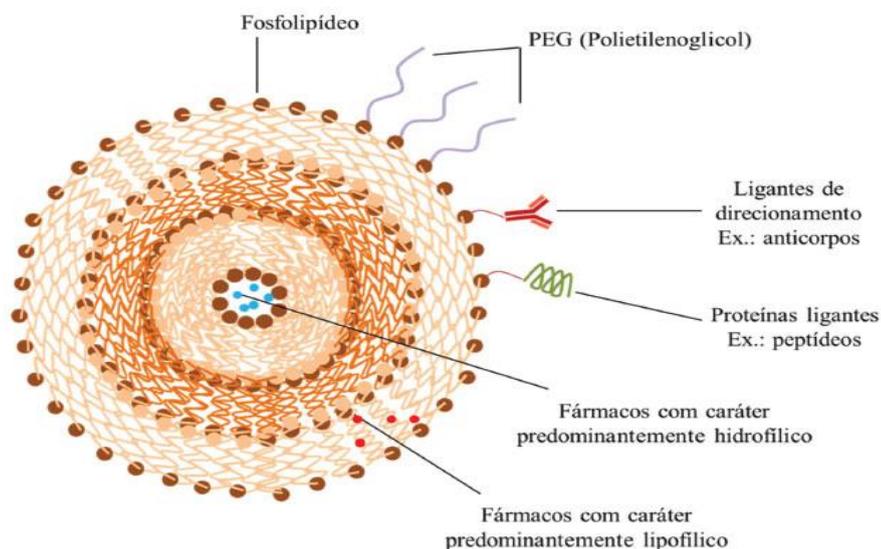


Figura 1. Esquema representativo de um lipossoma. Fonte: sociedade Brasileira de química

Por sua vez, a ablação térmica tem sido explorada no tratamento do câncer hepático, sendo esta técnica inovadora, envolvendo o uso de uma agulha bipolar ou unipolar, a qual é inserida na lesão, frequentemente guiada por ultrassonografia, como é representado na figura 2. Uma vez posicionada no tumor, a agulha permite a passagem de corrente alternada, induzindo necrose térmica nas células cancerígenas. Além do mais esta técnica é bem menos invasiva quando comparada com a técnica de ressecção, onde se retira parte ou a totalidade do órgão acometido (CUNHA, 2019). Portanto, sabendo da sinergia entre as duas técnicas, estudos recentes realizados por Moussa e colaboradores (2023) demonstraram que a combinação de fármacos lipossomais com a técnica de ablação térmica apresenta uma eficácia terapêutica notável em vários tipos de tumores, sendo esta abordagem combinada mais eficaz se comparada aos tratamentos de forma isolada (MOUSSA et al., 2023).

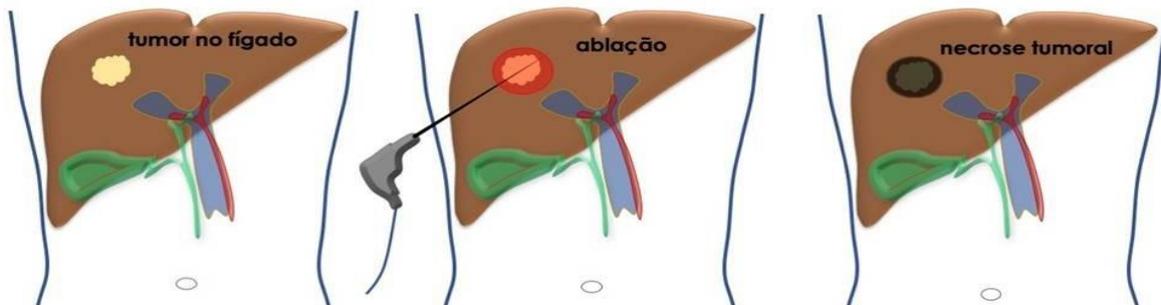


Figura 2. Esquema representativo de ablação térmica. Fonte: hospital de clinicas/unicamp.

A combinação entre essas modalidades terapêuticas tem sido aprimorada com o desenvolvimento de novas formulações de lipossomas contendo agentes antitumorais, além de estratégias para uma abordagem conjunta mais complementar, sendo que esse progresso visa reduzir os efeitos colaterais, enquanto aumenta a focalização e a potência da ação terapêutica no tumor-alvo (ZHANG et al., 2022).

Neste estudo, foram analisadas as últimas informações sobre a eficácia da combinação das terapias de ablação térmica e de fármacos antitumorais encapsulados em lipossomas, especialmente no tratamento do carcinoma hepatocelular. Foi discutido o sucesso dessa abordagem na redução do elevado índice de mortalidade associado a essa condição patológica, além de explorar quais são as perspectivas futuras desse tratamento combinado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Efetuar uma revisão de literatura relativa à associação entre lipossomas contendo fármacos antitumorais e a técnica de ablação térmica, bem como analisar suas perspectivas no contexto do tratamento do câncer de fígado.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever o carcinoma hepatocelular;
- Demonstrar o uso de lipossomas e formulações lipossomais de fármacos antitumorais no tratamento do carcinoma hepatocelular;
- Apresentar a técnica de ablação térmica utilizada no tratamento do carcinoma hepatocelular;
- Discutir a associação dessas duas técnicas no tratamento do câncer de fígado;

- Demonstrar as perspectivas do uso dessas técnicas no tratamento do câncer de fígado;

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho foi elaborado na forma de revisão da literatura. A literatura analisada tem cunho nacional e internacional, e foi realizada nos bancos de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), sendo que, para realização dos resultados e discussão foram selecionados preferencialmente artigos publicados entre os anos de 2019 e 2024, utilizando as palavras-chave “ablação térmica”, “carcinoma hepatocelular”, “lipossomas”, “fármacos antineoplásicos”.

Levantou-se um total de 45 artigos, sendo que, após a leitura, 11 foram selecionados. O processo detalhado para a seleção dos trabalhos é ilustrado na Figura 2.

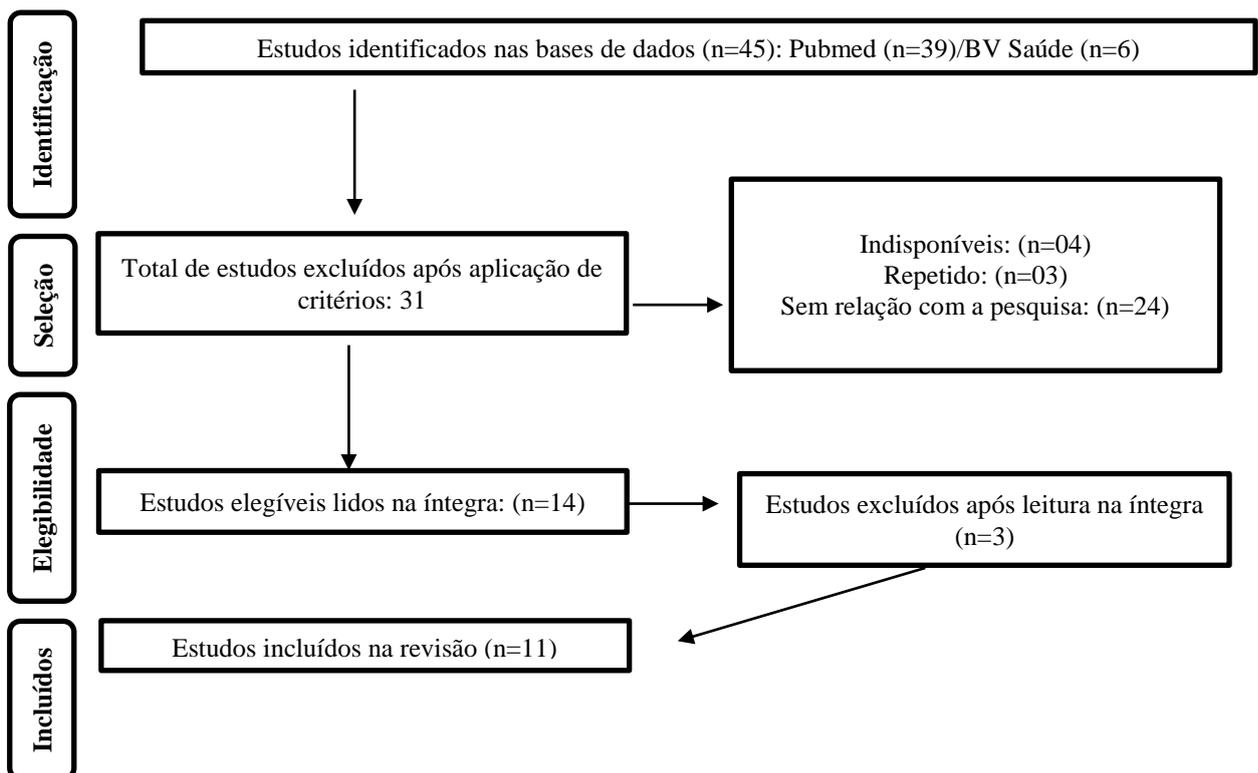


Figura 3. Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos. Fonte: Autoria própria, 2024.

1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No desenvolvimento dos resultados e discussão, a maioria dos artigos selecionados foram publicados nos anos de 2019 e 2024 (54,5%), e a maioria trata-se de estudos do tipo experimental (73%), conforme ilustrado na Tabela 1.

A Tabela 1 apresenta os estudos em função dos objetivos expostos, metodologia aplicada, público-alvo e os principais resultados alcançados. No que se refere aos objetivos, foi

observado que a maioria dos estudos buscou a melhoria de processos, sistemas ou conhecimentos existentes, a análise e avaliação de dados ou situações para obter resultados significativos, o desenvolvimento de novas metodologias e a exploração de novas áreas de conhecimento. Os termos utilizados como indicação do objeto de associação foram sobretudo, avaliar e investigar.

Tabela 1. Categorização dos artigos que apresentam relação do carcinoma hepatocelular com a ablação térmica e lipossomas quanto aos objetivos, metodologia e principais resultados.

Autores e Revista	Pesquisa	Objetivo	Metodologia	Público-alvo	Principais resultados
Jondal et al., 2019	Experimental	Avaliar o efeito da inibição da via PI3K/mTOR/AKT,(uma via regulatória do metabolismo celular), na redução do crescimento CHC após ablação a laser e examinar os efeitos do estresse térmico.	Camundongos com CHC foram tratados com BEZ235(inibidor que induz a paragem do ciclo celular) ou controle e ablação a laser. Tumores foram monitorados por 7 dias; células analisadas por espectrometria de massa.	Camundongos com CHC	A inibição de PI3K/mTOR com BEZ235 reduziu o volume do tumor de CHC em 37%-75%, aumentando a apoptose e morte celular.
Meng et al., 2020	Estudo de caso	Demonstrar uma nova terapia para CHC avançado, combinando TACE, ablação, inibidores de tirosina quinase e imunoterapia (TATI).	Pacientes com CHC avançado receberam quimioembolização transarterial, ablação por micro-ondas e apatinibe. Imunoterapia com camrelizumabe foi adicionada em casos de resistência.	4 pacientes com CHC	Os pacientes tratados com TATI mostraram melhora na sobrevivência e ausência de efeitos adversos graves.
Chen et al., 2021	Experimental	Validar a eficácia da hipertermia por radiofrequência peri-tumoral para aprimorar a quimioterapia na eliminação das margens de tumores hepáticos.	Experimentos in vitro com células VX2 e in vivo em coelhos com CHC VX2. Tratamentos: doxorrubicina, RFH a 42°C, e salina. Avaliação: exames laboratoriais, ultrassom e histopatologia.	Coelhos com tumores hepáticos	Quimioterapia com RFH reduziu proliferação celular e aumentou apoptose in vitro; in vivo, ultrassom mostrou menor volume tumoral, confirmado pelo ensaio que quantifica a apoptose, uma técnica de biologia molecular utilizada para detectar e quantificar a apoptose.
Qian et al., 2021	Experimental	Avaliar o efeito da hipertermia por RFH combinada com quimioterapia em tumores hepáticos de coelhos e explorar mecanismos biomoleculares subjacentes.	Quatro grupos de tratamento em células VX2 e coelhos com tumores hepáticos VX2: DOX + hipertermia/RFH, DOX, hipertermia/RFH, controle. Avaliação: viabilidade celular, captação de DOX, expressão de HSP70.	Coelhos com tumores hepáticos	A terapia combinada de hipertermia e doxorrubicina aumentou a apoptose e reduziu a viabilidade celular, com maior expressão de HSP70 e captação de doxorrubicina.
Wang et al., 2021	Experimental	Avaliar se a hipertermia subletal aumenta a atividade anticancerígena da doxorrubicina em células HepG2, (linhagem de células que estudam o	Investigação de hipertermia subletal e doxorrubicina em células HepG2 sob hipóxia crônica, utilizando cultura de	Pacientes com carcinoma hepatocelular	A hipertermia subletal aumentou a absorção de doxorrubicina em células HepG2 hipóxicas, inibindo viabilidade

Autores e Revista	Pesquisa	Objetivo	Metodologia	Público-alvo	Principais resultados
		metabolismo e toxicidade dos medicamentos) hipóxicas crônicas e explorar mecanismos subjacentes.	células, ensaios de viabilidade, ciclo celular, apoptose.		celular e aumentando apoptose via ROS e MMP disrupção.
Kan et al., 2022 -	Experimental	Investigar a eficácia da imunoterapia combinada com quimioterapia potencializada por hipertermia de RFH no tratamento do CHC em ratos.	Grupos de células CHC de rato tratados com RFH, LTX-315 e doxorrubicina lipossomal. Viabilidade celular, apoptose e tamanho do tumor avaliados por imagem e histopatologia.	Ratos com CHC	O tratamento triplo aumentou apoptose, reduziu viabilidade celular e volumes tumorais, com aumento de células T CD8+, NK, citocinas Th1 e redução de Th2.
Zhou et al., 2022	Experimental	Investigar a viabilidade da imunoterapia oncolítica com LTX-315 para tratar tumores residuais após ablação por radiofrequência incompleta de cânceres de fígado.	Células tumorais VX2 tratadas com salina, RFH e LTX-315. Avaliação: viabilidade celular, apoptose (MTS, fluorescência, citometria), crescimento tumoral (ultrassom).	Ratos Wistar	O tratamento combinado reduziu viabilidade celular e aumentou apoptose in vitro. In vivo, 4 mg LTX-315 reduziu volume tumoral; 2 mg aumentou CD8+ e HSP70.
Tan et al., 2022 -	Multicêntrico retrospectivo	Investigar se a retenção de Lipiodol influencia a eficácia do tratamento de injeção transarterial de Lipiodol combinada com ablação térmica em pacientes com CHC.	Dados de 198 pacientes com CHC submetidos a TLI e ablação térmica guiada por CT foram analisados, classificando a retenção de Lipiodol.	Pacientes com carcinoma hepatocelular	Lesões com retenção completa de Lipiodol tiveram LRFS mais longa. PSM mostrou 121 pares de lesões e 74 pares de pacientes, sem diferença significativa em OS.
Sun et al., 2023 -	Experimental	Investigar uma nova estratégia de tratamento para tumores residuais após ablação por RFA incompleta de CHC	Combinação de OK-432, uma preparação da penicilina inativa, com um anticorpo anti-PD-1 (α PD-1) para tratar tumores residuais após RFA incompleta.	Camundongos com carcinoma hepatocelular	A terapia combinada aumentou a infiltração de células T CD8+, reduziu células T reguladoras FoxP3+, e melhorou a resposta imune antitumoral.
Kobe et al., 2023	Retrospectivo	Avaliar a viabilidade técnica e resultados da ablação térmica após injeção de Lipiodol para tumores hepáticos invisíveis em US e CT.	Incluiu 18 pacientes com 20 tumores (15 metástases hepáticas, 5 carcinomas hepatocelulares). Todos passaram por SIALI e ablação térmica guiada por CT.	Pacientes com carcinoma hepatocelular	O tamanho mediano dos tumores foi de 1,5 cm. SIALI teve 100% de sucesso técnico, sem recorrência local após $3 \pm 2,5$ anos.

Autores e Revista	Pesquisa	Objetivo	Metodologia	Público-alvo	Principais resultados
Sun et al., 2024 -	Experimental	Investigar a viabilidade de usar RFA para melhorar o efeito do OK-432 no CHC, gerando margem livre de tumor.	Experimentos in vitro e in vivo investigaram a ativação da via TLR-4-cGAS-STING em células de CHC e dendríticas, usando RFH e OK-432. Utilizaram histopatologia, western blot, qRT-PCR, citometria de fluxo e ELISA.	Camundongos com CHC	OK-432 ativa cGAS-STING; RFH intensifica ativação e aumenta TLR4. Terapia combinada melhora resposta tumoral e prolonga sobrevivência comparada a outros tratamentos.

Fonte: A autoria própria, 2024.

Os resultados dos estudos avaliados indicam que tumores de carcinoma hepatocelular tratados com ablação térmica, especialmente aqueles com tamanho superior a 2-3 cm, apresentam uma alta taxa de recorrência local, atingindo até 36% de probabilidade (JONDAL et al., 2019; CHEN et al., 2021). Tumores de maior dimensão e com contornos irregulares frequentemente resultam em ablação incompleta, deixando tumores residuais viáveis (ZHOU et al., 2022).

Apesar dos avanços nos programas de vigilância e nas técnicas de diagnóstico, a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágios intermediários a avançados, o que limita as opções de tratamento curativo, como ablação, ressecção cirúrgica e transplante de fígado (QIAN et al., 2021).

A combinação de lipossomas com fármacos antitumorais e ablação térmica têm mostrado resultados satisfatórios. Essa combinação tem uma significativa redução no volume dos tumores tratados em comparação com os métodos tradicionais. Além disso, há um aumento na taxa de apoptose (morte celular programada) das células tumorais, o que indica uma maior eficácia no combate ao câncer (JONDAL et al., 2019; CHEN et al., 2021; QIAN et al., 2021; WANG et al., 2021; KAN et al., 2022; ZHOU et al., 2022; KOBE et al., 2023).

Os estudos de Meng et al. (2020), Wang et al. (2021) e Kobe et al. (2023) apresentam abordagens distintas para o tratamento do carcinoma hepatocelular, mas compartilham o objetivo comum de melhorar os resultados terapêuticos para os pacientes. Meng et al. (2020) demonstraram uma nova modalidade terapêutica combinando quimioembolização transarterial, ablação por micro-ondas, inibidores de tirosina quinase e imunoterapia (TATI), resultando em melhora na sobrevivência dos pacientes sem efeitos adversos graves. Em contraste, Wang et al. (2021) focaram na combinação de hipertermia subletal e doxorrubicina em células HepG2 sob hipóxia crônica, encontrando que a combinação aumentou a absorção intracelular de doxorrubicina (consiste em partículas esféricas feitas de fosfolipídios), inibiu a viabilidade celular e aumentou a apoptose.

Enquanto Meng et al. (2020) e Wang et al. (2021) exploraram tratamentos combinados para melhorar a eficácia terapêutica, Kobe et al. (2023) avaliaram a viabilidade técnica e os resultados da ablação térmica após a injeção seletiva intra-arterial de lipiodol (SIALI) em tumores hepáticos invisíveis na ultrassonografia e tomografia computadorizada sem contraste.

O estudo de Kobe et al. (2023) incluiu 18 pacientes com 20 tumores (15 metástases hepáticas, 5 carcinomas hepatocelulares) demonstrando uma taxa de sucesso técnico de 100% e ausência de recorrência local após $3 \pm 2,5$ anos de acompanhamento. Essa abordagem

(SIALI) se diferencia por focar na visualização e direcionamento preciso dos tumores, enquanto os outros estudos se concentraram em melhorar a resposta terapêutica através de combinações de tratamentos.

Em termos de resultados, esses estudos mostraram melhorias significativas nas abordagens terapêuticas para CHC. Meng et al. (2020) relataram melhora na sobrevivência dos pacientes tratados com Quimioembolização transarterial (TATI), enquanto Wang et al. (2021) observaram maior inibição da viabilidade celular e aumento da apoptose com a combinação de hipertermia subletal (que causa um aumento na temperatura do tecido sem causar a morte celular irreversível) e doxorrubicina. Kobe et al. (2023) destacaram a eficácia da SIALI em alcançar uma taxa de sucesso técnico de 100% e prevenir a recorrência local. As diferenças metodológicas e focos de cada estudo proporcionam uma visão abrangente das diversas estratégias que podem ser empregadas para tratar o CHC.

Pacientes tratados com essa combinação (Radiofrequência e ok-432) apresentam uma melhora na taxa de sobrevivência, sugerindo um potencial benefício clínico. Esses resultados indicam que a combinação de lipossomas com fármacos antitumorais e ablação térmica pode ser uma abordagem eficaz no tratamento do câncer (MENG et al., 2020; SUN et al., 2024). Isso porque a combinação da hipertermia por radiofrequência (RFH) com o OK-432 (uma preparação de penicilina inativada), demonstrou melhorar a sobrevivência dos pacientes com carcinoma hepatocelular ao ativar a via TLR4-cGAS-STING, uma proteína transmembrana que atua na defesa do organismo. Este tratamento combinado resulta em uma resposta imunológica mais robusta, promovendo a morte celular e reduzindo a viabilidade das células tumorais. A radiofrequência potencializa a eficácia do OK-432), enquanto a ativação da via TLR4-cGAS-STING estimula a produção de células T CD8+ e células NK, essenciais para a resposta imunológica antitumoral (SUN et al., 2024).

A investigação dos mecanismos moleculares e da eficácia da terapia (hipertemia com ok-432) combinada revela que ela pode bloquear múltiplas vias de sinalização celular, tais como a AKT (que se trata de uma proteína cinase que controla o crescimento e a proliferação celular), além de induzir um sinal de sobrevivência para proteger as células não malignas da apoptose, impedindo dessa forma a proliferação e sobrevivência das células tumorais. Além disso, a combinação das terapias em questão pode aumentar a permeabilidade das células tumorais, facilitando a entrada e a eficácia dos medicamentos (JONDAL et al., 2019).

Outro mecanismo importante é a indução de respostas imunes, onde a terapia combinada estimula o sistema imunológico a reconhecer e atacar as células tumorais, melhorando a

resposta antitumoral. (SUN et al., 2023; SUN et al., 2024).

A terapia combinada de injeção transarterial de Lipiodol (TLI) e ablação térmica guiada por tomografia computadorizada também é uma abordagem promissora para tratar o CHC. A retenção de Lipiodol (um óleo iodado derivado do óleo de semente de papoula e do iodo), permite sua utilização como contraste radiopaco para delinear estruturas em investigações radiológicas, melhorando a visualização do tumor em imagens de CT não contrastadas, facilitando a ablação. Além disso, a TLI reduz o fluxo sanguíneo na artéria hepática, diminuindo o efeito de resfriamento e permitindo uma área de ablação maior. Essa combinação é especialmente eficaz em tumores maiores que 3 cm, onde a ablação térmica isolada é menos eficiente, resultando em melhores resultados e maior sobrevivência livre de recorrência local para os pacientes (TAN et al., 2022).

Dentre os principais resultados dos artigos sobre a relação entre ablação térmica, lipossomas e fármacos no tratamento do câncer hepático foi encontrado que a inibição de PI3K/mTOR (via de sinalização intracelular que regula o ciclo celular, influenciando proliferação e crescimento celular) na membrana plasmática com BEZ235 que é um inibidor potente do ciclo celular, mostrou-se eficaz na redução do volume do tumor de carcinoma hepatocelular em uma faixa de 37% a 75% após a ablação a laser, promovendo um aumento significativo na apoptose e morte celular (JONDAL et al., 2019).

Além disso, a terapia de quimioembolização transarterial, ablação, inibidores de tirosina quinase e imunoterapia, do inglês *transarterial chemoembolization, ablation, tyrosine kinase inhibitors, and immunotherapy* (TATI,) que combina quimioembolização transarterial, do inglês *transarterial chemoembolization* (TACE), ablação por micro-ondas, apatinibe (um inibidor de tirosina quinase usado para tratar cânceres como carcinoma hepatocelular avançado e câncer gástrico metastático, atuando no receptor do fator de crescimento endotelial vascular) e imunoterapia, demonstrou uma melhora na sobrevivência dos pacientes sem a ocorrência de efeitos adversos graves. Este tratamento integrado parece oferecer uma abordagem promissora para o manejo do câncer hepático (MENG et al., 2020).

A combinação de hipertermia por radiofrequência (RFH) e doxorrubicina (que atua interagindo com o DNA das células tumorais, inibindo a replicação celular e levando à morte das células cancerosas) revelou um aumento na apoptose e uma redução na viabilidade celular em tumores hepáticos de coelho. Esses resultados sugerem que a hipertermia pode potencializar os efeitos da quimioterapia no tratamento do câncer hepático (CHEN et al., 2021; QIAN et al., 2021).

Quando avaliados a combinação de imunoterapia e quimioterapia, utilizando LTX-315 (peptídeo oncolítico catiônico que pode ser usado para tratar tumores sólidos) e doxorrubicina lipossomal, potencializada por hipertermia de RFH, mostrou resultados satisfatórios em ratos com CHC. Houve um aumento na apoptose e uma diminuição na viabilidade celular, indicando que essa abordagem combinada pode ser eficaz no combate ao câncer hepático (ZHOU et al., 2022).

Por sua vez, o tratamento triplo (RFH + LTX-315 + doxorrubicina lipossomal) resultou na maior porcentagem de células apoptóticas e menor viabilidade celular, além de uma redução significativa no tamanho do tumor e aumento de células TCD8+ e células *Natural Killer* (NK), células que desempenham um papel importante na resposta imunológica, pois ambas utilizam de mecanismos citotóxicos para induzir a morte e eliminar as células infectadas (KAN et al., 2022).

Diante do exposto, a combinação de injeção transarterial (TLI) de Lipiodol e ablação térmica guiada por CT representa uma abordagem inovadora para o tratamento do CHC. A retenção de Lipiodol melhora significativamente a visualização do tumor em imagens de CT não contrastadas, facilitando assim o processo de ablação (TAN et al., 2022; KOBE et al., 2023). Além disso, a injeção transarterial de Lipiodol reduz o fluxo sanguíneo na artéria hepática, diminuindo o efeito de resfriamento e permitindo uma área de ablação maior. Esta combinação mostrou-se particularmente eficaz em tumores maiores que 3 cm, onde a ablação térmica isolada tende a ser menos eficiente. Consequentemente, os pacientes tratados com essa abordagem combinada apresentaram melhores resultados e maior sobrevivência livre de recorrência local (TAN et al., 2022).

2. CONSIDERACOES FINAIS

A combinação de ablação térmica e lipossomas de fármacos antitumorais representa um avanço extraordinário no tratamento do CHC. Essa abordagem combinada oferece uma alternativa menos invasiva e com menos efeitos colaterais em comparação com as terapias convencionais, destacando-se como uma opção favorável para os pacientes.

A pesquisa contínua e o desenvolvimento de novas formulações de lipossomas e técnicas de ablação térmica prometem melhorar ainda mais a eficácia do tratamento. Esses avanços podem aumentar a taxa de sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes.

No meio acadêmico, esses avanços podem incentivar novas linhas de pesquisa e colaborações interdisciplinares. A incorporação dessas técnicas nos sistemas de saúde, em termos de políticas públicas, pode reduzir os custos e melhorar os resultados clínicos, beneficiando tanto os pacientes quanto os profissionais de saúde. Dessa forma, podem ser produzidos materiais norteadores como guias, diretrizes, modelos clínicos, etc., além de inovações na terapêutica utilizada pelos serviços de saúde.

Contudo, existem desafios, por exemplo, a necessidade de mais estudos e testes clínicos para validar a eficácia e segurança dessas técnicas. Além disso, é importante garantir a infraestrutura adequada e o treinamento especializado para a implementação dessas novas abordagens terapêuticas.

Finalizando, a combinação de ablação térmica e lipossomas de fármacos antitumorais pode oferecer uma alternativa revolucionária para o tratamento do CHC. Com pesquisa contínua, desenvolvimento tecnológico e apoio das políticas públicas, é possível superar os desafios e proporcionar melhores resultados para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Josenildo dos Santos; SILVA JÚNIOR, João Marculino; BARROS, Neuza Biguinati; BARROS, Rogelio Rocha; CARVALHO, José Francisco C. Revisão sistemática sobre nanopartículas carreadoras de fármacos: lipossomas, uma ferramenta em ascensão no tratamento do câncer de mama. **Revista Brazilian Journal of Health**, v. 5, n. 2, p.5790-5805, 2022.

ARISAWA, Emilia Angela Loschiavo; SILVA, Cláudia Maria de Oliveira Monteiro; CARDOSO, Cláudia Alessandra de Campos; LEMOS, Nivia Regina Pereira; PINTO, Michelle Cristine. Efeitos colaterais da terapia antitumoral em pacientes submetidos à quimio e à radioterapia. **Revista Biociências**, v. 11, n. 1-2, 2005.

CHEN, Minjiang; ZHANG, Feng; JINGJING, Canção; WENG, Qiaoyou; LI, Peicheng; LI, Qiang; QIAN, Kun; JI, Hongxiu; PIETRINI, Sean; JI, Canção de Jiansong; YANG, Xiaoming. Image-Guided Peri-Tumoral Radiofrequency Hyperthermia Enhanced Direct Chemo-Destruction of Hepatic Tumor Margins. **Frontiers in Oncology**, v. 11, 2021.

CUNHA, Tiago José Bonito. Carcinoma hepatocelular: Diagnóstico, estadiamento e terapêutica. **Trabalho final de Mestrado em medicina**, Lisboa, julho de 2019.

DALLEMOLE, Danieli; CIOCHETA, Tatiani; FRANK Luiza; ALVES, Aline; ZOCHE, Bárbara; GUTERRES, Silvia; PAESE, Karina; POHLMANN, Adriana. Nanocápsulas de núcleo lipídico: preparação, caracterização e aplicações biológicas. **Revista Química Nova**, vol. 46(10) 1º de janeiro de 2023.

GALINDO, Ana Saret Ortega; DÍAZ-PERALTA, Lucero; GALVÁN-HERNÁNDEZ, Arturo; et al. Los liposomas en nanomedicina: del concepto a sus aplicaciones clínicas y tendencias actuales en investigación. *Mundo nano*. **Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología**, v. 16, n. 31, 1 dez. 2023.

JONDAL, Danielle E.; THOMPSON, Scott; MANTEIGAS, Kim; et al. Single-Dose Neoadjuvant AKT Pathway Inhibitor Reduces Growth of Hepatocellular Carcinoma after Laser Thermal Ablation in Small-Animal Model. **Radiology**, v. 292, n. 3, 2019.

KAN, Xuefeng; ZHOU, Guanhui; ZHANG, Feng; et al. Enhanced efficacy of direct immunochemotherapy for hepatic cancer with image-guided intratumoral radiofrequency hyperthermia. **Journal for ImmunoTherapy of Cancer**, v. 10, 2022.

KOBE, Adrian; TSELIKAS, Lambros; DESCHAMPS, Frédéric; et al. Thermal ablation of ultrasound and non-contrast computed tomography invisible primary and secondary liver tumors: targeting by selective intra-arterial lipiodol injection. **Diagn Interv Radiol**, v. 29, 2023

LUÍSA, Ana. **Abordagem loco-regional na terapêutica do carcinoma hepatocelular**. 42 fl. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina, - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal, 2021.

MENG, Min; LI, Wenhong; YANG, Xia; et al. Transarterial chemoembolization, ablation, tyrosine kinase inhibitors, and immunotherapy (TATI): A novel treatment for patients with advanced hepatocellular carcinoma. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v. 16, 2020

MOUSSA, Marwan; CHOWDHURY, Rhaian; MWIN, David; et al. Combined thermal ablation and liposomal granulocyte-macrophage colony stimulation factor increases immune cell trafficking in a small animal tumor model. **Revista Plos one**, v. 18, n. 10, p. e0293141–e0293141, 26 out. 2023.

NASCIMENTO, Isadora Pereira; FERREIRA, Isabela Jemima; TOMIAZZ, Isabella Vitória Sousa Soares; et.al. Estratégias cirúrgicas conservadoras em tumores de fígado e pâncreas: evidências científicas e resultados oncológicos. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.24, n. 2, 2024.

QIAN, Kun; CHEN, Minjiang; ZHANG, Feng; et al. Image-Guided Radiofrequency Hyperthermia (RFH)-Enhanced Direct Chemotherapy of Hepatic Tumors: The Underlying Biomolecular Mechanisms. **Frontiers in Oncology**, v. 10, 2021.

SUN, Bo.; ZHANG, Qingqing; SUN, Tao; et al. Radiofrequency hyperthermia enhances the effect of OK-432 for Hepatocellular carcinoma by activating of TLR4-cGAS-STING pathway. **International Immunopharmacology**, v. 130, 2024.

SUN, Tao.; SUN, Bo; CAO, Yanyan; et al. Synergistic effect of OK-432 in combination with an anti-PD-1 antibody for residual tumors after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 166, 2023.

TAN, Jie; MATHY, René Michael; CHANG, De-Hua; et al. Combined transarterial iodized oil injection and computed tomography-guided thermal ablation for hepatocellular carcinoma: utility of the iodized oil retention pattern. **Abdominal Radiology**, v. 47, p. 431-442, 2022.

WANG, Qi; ZHANG, Hui; REN, Qian-qian; et al. Sublethal hyperthermia enhances anticancer activity of doxorubicin in chronically hypoxic HepG2 cells through ROS-dependent mechanism. **Bioscience & Pharmacotherapy**, v. 41, 2021.

ZHANG, Ning; WU, Yibin; XU, Weiqi; et al. Synergic fabrication of multifunctional liposomes nanocomposites for improved radiofrequency ablation combination for liver metastasis cancer therapy. **Revista Taylor e Francis**, VOL. 29, NO. 1, 506–518, 11 de fevereiro de 2022.

ZHOU, Guanhui; KAN, Xuefeng; ZHANG, Feng, et al. Interventional Oncolytic Immunotherapy with LTX-315 for Residual Tumor after Incomplete Radiofrequency Ablation of Liver Cancer. **Cancers**, v. 14, 2022.

