

PUCRS

ESCOLA POLITÉCNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS
MESTRADO EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

ANGELIKA VON SCHMUDE

EFEITOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE EM NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE FERRO

Porto Alegre

2021

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul



EFEITOS DA RADIAÇÃO IONIZANTE EM NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE FERRO

ANGELIKA VON SCHMUDE

BACHAREL EM FÍSICA LF – FÍSICA MÉDICA

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO MEURER PAPALÉO

Dissertação de Mestrado realizada no Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais (PGETEMA) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia e Tecnologia de Materiais.

**Porto Alegre
Março, 2021**

Ficha Catalográfica

S356e Schmude, Angelika von

Efeitos da Radiação Ionizante em Nanopartículas Magnéticas de Óxido de Ferro / Angelika von Schmude. – 2021.

87 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Meurer Papaléo.

1. nanopartículas. 2. efeitos da radiação. 3. interação de fótons com nanopartículas. 4. interação de prótons com nanopartículas. I. Papaléo, Ricardo Meurer. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Clarissa Jesinska Selbach CRB-10/2051



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

ESCOLA POLITÉCNICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS

Efeitos da Radiação Ionizante em Nanopartículas Magnéticas de Óxido de Ferro

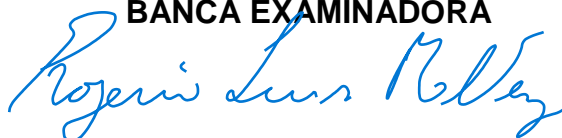
CANDIDATA: ANGELIKA VON SCHMUDE

Esta Dissertação de Mestrado foi julgada para obtenção do título de MESTRE EM ENGENHARIA E TECNOLOGIA DE MATERIAIS e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.



DR. RICARDO MEURER PAPALÉO - ORIENTADOR

BANCA EXAMINADORA



DR. ROGÉRIO LUIS MALTEZ - PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA -UFRGS



DR. ROBERTO HÜBLER - DE PGTEMA - PUCRS

Prof. Dr. Roberto Hübler
Coordenador do GEPSI
HUBLER@PUCRS.BR - Fone 051 9112 1001

PUCRS

Campus Central

Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 32 - Sala 507 - CEP:
90619-900

Telefone: (51) 3353.4059 - Fax: (51) 3320.3625

E-mail: engenharia.pg.materiais@pucrs.br

www.pucrs.br/politecnica

*“Porque a todos é concedido ver,
mas a poucos é dado perceber.
Todos veem o que tu aparentas
ser, poucos percebem aquilo que
tu és”.*

*(Niccolò di Bernardo dei
Machiavelli)*

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha mãe e aos meus familiares que sempre se esforçaram para que eu tivesse uma educação de qualidade, apesar das dificuldades. Dedico este trabalho a todas as pessoas que acreditaram em mim e também a todos que duvidaram, me dando ainda mais força para continuar.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Kyria que me deu a vida e me ensinou a ser forte e resiliente.

À minha doce vó Clemilda, que reza por mim todos os dias e que por meio dos seus cuidados com a minha saúde me deu uma nova oportunidade de viver.

Às minhas tias Rosilene e Cibele que sempre me incentivaram e tiveram paciência comigo.

Ao meu avô Antônio que sempre fez questão de apoiar os meus estudos.

Ao meu namorado Alexander e sua família (Duda e Gabi) pelo apoio, paciência e compreensão, mas sobretudo por me fazer enxergar a vida com outros olhos me fazendo a cada dia ser uma pessoa melhor.

Ao Prof. Dr. Roberto Hübler, que por meio de uma palestra em 2012 deu o pontapé inicial para eu estar aqui hoje trabalhando com pesquisa em nanotecnologia. Gostaria de agradecer também pelas medidas no DRX.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ricardo Meurer Papaléo, por ter me dado a oportunidade de fazer parte do laboratório e por me apoiar nos momentos agudos da minha formação acadêmica.

Ao meu colega Dr. André Marin Vargas que foi essencial na minha formação acadêmica, me mostrando diferentes caminhos para a construção do conhecimento.

Ao meu colega Prof. Dr. Dario Eberhardt pela amizade e incentivo na minha jornada acadêmica.

Ao meu colega Maximiliano Santos da Rocha pela amizade, confiança e incentivo.

Aos meus colegas do NanoPUC pelos momentos de apoio e diversão.

Às físicas, Patrícia Sbaraini e Daniela da Rocha Estácio, pela colaboração.

Aos técnicos do LabCEMM, Moema e Wagner, pelas análises de microscopia.

Ao Laboratório de Magnetismo da UFRGS pelas medidas no VSM.

À CAPES pelo apoio financeiro integral nesse período de dois anos.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	6
AGRADECIMENTOS.....	7
SUMÁRIO	9
LISTA DE FIGURAS	11
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	16
RESUMO.....	18
ABSTRACT.....	19
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS	22
2.1. Objetivos Específicos	22
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
3.1. Magnetismo e materiais magnéticos.....	23
3.1.1. Magnetismo nuclear	28
3.1.2. Magnetismo em materiais nanoestruturados.....	29
3.1.2.1. Superparamagnetismo	30
3.2. Interação da radiação ionizante com a matéria	33
3.2.1. Fótons.....	33
3.2.2. Prótons	36
3.3. Efeitos da radiação em nanopartículas magnéticas	37
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
4.1. Nanopartículas magnéticas.....	41
4.1.1. Nanopartículas comerciais.....	41
4.1.2. Nanopartículas sintetizadas.....	42
4.2. Preparação das amostras.....	42
4.3. Irradiação das amostras	43
4.3.1. Raios-X.....	44
4.3.2. Raios gama.....	45
4.3.3. Prótons	46

4.4. Caracterização das amostras	46
4.4.1. Difração de Raios-X (DRX).....	47
4.4.2. Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM).....	47
4.4.3. Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) e Potencial Zeta (PZ).....	48
4.4.4. Microscopia eletrônica de varredura (MEV).....	48
4.4.5. Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	48
4.4.6. Relaxação magnética nuclear por imagens de ressonância magnética (MRI).....	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	51
5.1 Raios gama (Co-60)	51
5.1.1. Nanopartículas sobre silício.....	51
5.1.2. Nanocompósitos.....	53
5.2. Raios-X	56
5.2.1. Nanopartículas comerciais em pó.....	57
5.2.2. Nanopartículas com revestimento de dextrana dispersas em água deionizada.....	63
5.3. Irradiação com feixe de Prótons	70
6. CONCLUSÕES	72
7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS	74
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

LISTA DE FIGURAS

- Figura 3.1. Representação esquemática de uma curva de histerese de um material magnético com identificação do campo coercitivo (H_c), da magnetização remanente (H_R) e da magnetização de saturação (M_s).25
- Figura 3.2. Representação esquemática da curva de magnetização de materiais (A) diamagnéticos, (B) paramagnéticos e antiferromagnéticos (C) ferromagnéticos e ferrimagnéticos e (na presença de um campo magnético externo [adaptado de 27]).28
- Figura 3.3. Representação esquemática dos domínios magnéticos em materiais com diferentes dimensões sem aplicação de um campo magnético externo. (A, B) domínios magnéticos em um material com um tamanho de aproximadamente 10 μm e 100 nm, respectivamente (C).....30
- Figura 3.4. Gráfico da divisão entre o regime bloqueado e o estado superparamagnético para nanopartículas esféricas de cobalto com diâmetro crítico de 7,5 nm conforme os parâmetros de temperatura e diâmetro crítico relacionado ao tempo de relaxação τ [25].32
- Figura 3.5. Relação de dependência entre o coeficiente de absorção mássico e a energia do fóton para o efeito fotoelétrico em diferentes materiais [47]. 34
- Figura 3.6. Ocorrência dos diferentes tipos de interação entre fótons e matéria de acordo com a energia e número atômico, respectivamente. A linha vermelha e azul delimita as diferentes regiões para os efeitos de interação para os elementos ferro e oxigênio [adaptado de 42].35
- Figura 3.7. Distribuição de dose em água para os diferentes tipos de radiação utilizados na prática clínica [54]......37
- Figura 4.1. Configuração experimental de irradiação no acelerador linear. Placas de água sólida (1 e 3), *phantom* preenchido com os tubos de ensaio com as amostras (2).45
- Figura 4.2. Configuração experimental na bomba de cobalto. Cabeçote do aparelho (A), montagem experimental (B), posicionamento das amostras no trilho de vidro (C).....46
- Figura 4.3. Configuração experimental no aparelho de ressonância magnética. Os círculos indicam o posicionamento das seringas dentro do *phantom*. ...49
- Figura 5.1. Curva de magnetização em função do campo externo aplicado nas nanopartículas magnéticas sintetizadas sem revestimento (A). Aumento da figura anterior em torno da região entre -0,1 e 0,1 kOe (B). Curva da

dose em função do campo coercitivo, magnetização remanente e de saturação (C).....	52
Figura 5.2. Morfologia do nanocompósito sem irradiar com um aumento de 150x (A). Região com nanopartículas dentro do compósito com aumento de 30.000x (B).	54
Figura 5.3. Curvas de magnetização dos nanocompósitos irradiados com raios- γ do ^{60}Co com diferentes doses (A, C, E) e respectivos aumentos dos gráficos em torno da região entre -0,5 e 0,5 kOe (B, D, F).	55
Figura 5.4. Imagens de MET com aumento de 35000x das nanopartículas de óxido de ferro comerciais antes (A) e após a irradiação com um feixe de fótons de 6 MV e uma dose de 200 Gy (B).	57
Figura 5.5. Espectro de difração de raios-X de nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV em diferentes doses e em três aplicações: (A) 10-100°; (B) 25-50° e (C) 34-37°. Área do pico principal (~35-36°) em função da dose (D).....	59
Figura 5.6. Gráfico de distribuição de tamanho das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.....	61
Figura 5.7. Curva de histerese das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV (A). Aumento do gráfico A em torno da região entre -0,2 e 0,2 kOe (B).....	62
Figura 5.8. Imagens de MET com aumento de 35000x das nanopartículas de óxido de ferro com revestimento de dextrana com diluição de 50x após a irradiação com fótons de 6 MV com doses de 10 (A) e 300 Gy (B).	64
Figura 5.9. Imagens de MET com aumento de 35000x das nanopartículas de óxido de ferro com revestimento de dextrana com diluição de 500x após a irradiação com fótons de 6 MV e doses de 10 (A) e 150 Gy (B).	64
Figura 5.10. Gráfico de distribuição de tamanho da solução aquosa das nanopartículas com revestimento de dextrana irradiadas com fótons de 6 MV com diluições de 50x (A), 500 (C) e 1000x (E) e o diâmetro médio das partículas em função da dose, respectivamente (B, D e F).....	66
Figura 5.11. Imagem de MRI do <i>phantom</i> com as seringas contendo as nanopartículas sintetizadas com revestimento de dextrana. A aquisição da imagem foi realizada com um TE de 400 ms. As diluições de 1000x e suas respectivas doses são: 0 Gy (A), 100 Gy (B), 250 Gy (C), 300 Gy (D). As seringas com água deionizada pura (I) e irradiada com 100 Gy (E). As diluições de 500x e suas respectivas doses são: 0 Gy (F), 100 Gy (G), 300 Gy (H).	69

- Figura 5.12. Gráfico da intensidade de sinal em função do TE efetivo para as nanopartículas com diluição de 500x (A) e 1000 vezes (B), revestidas com dextrana e irradiadas com fótons de 6 MV..... 69
- Figura 5.13. Curva de histerese das nanopartículas sintetizadas irradiadas com prótons de hidrogênio de 2 MeV (A). Aumento do gráfico A em torno da região entre -0,06 e 0,06 kOe (B)..... 71

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1. Distribuição eletrônica do orbital 3d para os diferentes metais de transição [adaptado de 19].	24
Tabela 4.1. Dados técnicos das nanopartículas comerciais em pó.....	42
Tabela 4.2. Resumo dos feixes e doses utilizadas para a irradiação dos diferentes tipos de amostras.	44
Tabela 4.3. Parâmetros utilizados para a irradiação das nanopartículas sem revestimento.....	46
Tabela 5.1. Caracterização das nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas e sem revestimento antes do processo de irradiação com raios gama.....	51
Tabela 5.2. Dados das curvas de histerese das nanopartículas sintetizadas sem revestimento e irradiadas com uma fonte de ^{60}Co	53
Tabela 5.3. Dados das curvas de histerese dos nanocompósitos irradiados com ^{60}Co	56
Tabela 5.4. Contagem das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.....	57
Tabela 5.5. Dados obtidos por meio da difração de raios-X das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV, referentes ao pico de maior intensidade para as diferentes doses.....	60
Tabela 5.6. Resultados das medidas realizadas no zetasizer das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.....	61
Tabela 5.7. Dados das curvas de histerese das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.	63
Tabela 5.8. Contagem das nanopartículas sintetizadas com revestimento de dextrana com fótons de 6 MV.	65
Tabela 5.9. Resultado das medidas realizadas no zetasizer das nanopartículas com revestimento de dextrana com diluição de 50, 500 e 1000x irradiadas com fótons de 6 MV.	67
Tabela 5.10. Tempo de relaxação T2 para as nanopartículas revestidas com dextrana com diluição de 500 e 1000x em função das diferentes doses de fótons de 6 MV.....	70

Tabela 5.11. Dados das curvas de magnetização das nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas e irradiadas com prótons de 2 MeV.....	71
--	----

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

Gy	Gray		J/kg
μ_b	Magneton de Bohr	$9,27400899(37) \times 10^{-24}$	JT ⁻¹
$\vec{\mu}$	Momento magnético		
\vec{H}	Campo magnético		Oe
H_c	Campo coercitivo		Oe
k_B	Constante de Boltzmann	$1,380649 \times 10^{-23}$	JK ⁻¹
ρ	Densidade		kg/m ³
EDS	Espectroscopia de raios-X por dispersão em energia		
\vec{M}	Magnetização		emu/g
M_0	Magnetização inicial		A/m
M_s	Magnetização de saturação		emu/g
\vec{B}	Fluxo magnético		Wb/m ²
χ_m	Susceptibilidade magnética		u.a.
μ_r	Permeabilidade relativa		
μ_0	Permeabilidade magnética do vácuo	$4\pi \times 10^{-7}$	H/m
ω_0	Frequência angular		1/s
γ	Razão giromagnética		Hz/T
T	Temperatura		°C ou K
T2	Tempo de Relaxação Transversal		s
TE	Tempo de eco		s
R2	Taxa de Relaxação Longitudinal		Hz
R	Ruído intrínseco de fundo		
PZ	Potencial Zeta		
PMMA	Poli (Metacrilato de Metila)		
PDI	Polydispersion index (índice de polidispersão)		
DRX	Difração de raios-X		
\vec{I}	Momentum angular nuclear total		
\vec{L}	Momentum angular orbital		

\vec{S}	Momento angular intrínseco
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MRI	<i>Magnetic Resonance imaging</i>
NC	Nanocompósito
NPsFe	Nanopartículas sintetizadas de óxido de ferro sem revestimento
VSM	Magnetômetro de amostra vibrante
DLS	<i>Dinamic light scattering</i>

RESUMO

SCHMUDE, V., ANGELIKA. **Efeitos da Radiação ionizante em Nanopartículas Magnéticas de Óxido de Ferro**. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. 2021. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL.

Neste trabalho, investigou-se os efeitos da radiação de raios-X, raios-gama e prótons, em diferentes doses, na estrutura e propriedades de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro. A preservação das propriedades físico-químicas dessas nanoestruturas ao serem submetidas a radiação ionizante é de extrema importância para aplicações na área biomédica, tendo em vista a sua possível aplicação em novas tecnologias de diagnóstico e tratamento na área oncológica como o MR-Linac. As amostras utilizadas foram nanopartículas de óxido de ferro comerciais e sintetizadas em nossos laboratórios pelo método de coprecipitação e pela rota poliol, preparadas em diferentes formas (camada sob silício, pastilhas e suspensão aquosa). Para a irradiação das amostras foram utilizados um acelerador linear Clinac IX da Varian de 6 MV, uma bomba de cobalto-60 e um acelerador de íons Tandatron de 3 MV (feixe de H^+ de 2 MeV). Para as irradiações com fótons, as doses utilizadas variaram entre 10 e 720 Gy. Os resultados indicam uma tendência a diminuição da magnetização de saturação nas doses mais altas. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão não mostram mudanças na morfologia das nanoestruturas. Análises de difração de raios-X, mostram uma redução da cristalinidade com o aumento da dose nas nanopartículas comerciais. As medidas de relaxação magnética nuclear realizadas em dispersões aquosa das nanopartículas sintetizadas com revestimento de dextrana demonstraram um aumento do tempo de relaxação transversal (T_2) com o aumento da dose, provavelmente devido a defeitos induzidos pela irradiação. Apesar de ainda não ter sido possível estabelecer uma relação quantitativa clara entre dose e efeito sobre as propriedades das nanopartículas, pode-se afirmar que as mudanças ocorrem de forma mais expressiva apenas em doses muito maiores que as utilizadas no contexto clínico.

Palavras-Chaves: nanopartículas, efeitos da radiação, interação de fótons com nanopartículas, interação de prótons com nanopartículas.

ABSTRACT

SCHMUDE, V., ANGELIKA. **Effects of Ionizing Radiation on Magnetic Iron Oxide Nanoparticles**. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. 2021. Master Thesis. Graduate Program in Materials Engineering and Technology, PONTIFICAL CATHOLIC UNIVERSITY OF RIO GRANDE DO SUL.

In this work, the effects of X-rays, gamma rays, and proton beams on the structure and properties of magnetic iron oxide nanoparticles were investigated. The preservation of the physical-chemical properties of these nanostructures when subjected to ionizing radiation is extremely important for applications in the biomedical area, in view of their potential application in new oncological technologies such as the MR-Linac. The samples used were commercial and home-made iron oxide nanoparticles synthesized using the coprecipitation method and the polyol route and prepared in different forms (film on silicon, composite tablets, and aqueous suspension). The equipments used for the irradiation of the samples were a Clinac IX linear accelerator from Varian of 6 MV, a cobalt-60 pump and a 3 MV Tandetron ion implanter (2 MeV H⁺ beam). The delivered doses varied between 10 and 720 Gy in the case of photon irradiations. The results indicate a slight decrease of the saturation magnetization after exposure to high doses. Images obtained by transmission electron microscopy do not show changes in the morphology of the nanostructures. Analyzes by X-ray diffraction show a reduction in crystallinity with increasing dose for the commercial NPs. The measurements of nuclear magnetic relaxation performed on the nanoparticles synthesized with dextran coating demonstrated an increase in the time of transversal relaxation (T₂) with the increasing dose, possibly due to defects created during the irradiation process. Although it has not yet been possible to establish a clear quantitative dose-effect relation in the irradiated nanoparticles, it is clear that significant changes occur only at doses much higher than those used in the clinics.

Key-words: nanoparticles, radiation effects, interaction of photons with nanoparticles, interaction of protons with nanoparticles.

1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento da nanotecnologia no final do século XX possibilitou a produção de materiais nanoestruturados com propriedades físico-químicas distintas daquelas observadas em escala macroscópica (*bulk*) e customizáveis por meio do controle do tamanho, forma e funcionalização das estruturas [1]. As mudanças observadas entre a escala massiva e a escala nano se devem principalmente a uma elevada relação entre a superfície e volume e uma maior importância de efeitos quânticos e de confinamento espacial. Isso permitiu o desenvolvimento de um número muito grande de novos dispositivos com aplicações, nas mais diversas áreas do conhecimento como na área da medicina [2-4].

O setor biomédico é uma das áreas que mais vem se beneficiando dos avanços das nanotecnologias como é o caso das nanopartículas magnéticas. Essas nanopartículas quando em formulações biocompatíveis podem ser utilizadas como agente de contraste em ressonância magnética, no transporte de fármacos, no tratamento do câncer (hipertermia), entre outras aplicações [5-7]. Atualmente, o uso de nanopartículas constituídas de materiais biocompatíveis com elevado número atômico também tem sido estudado visando o aprimoramento do tratamento oncológico [8]. Resultados preliminares indicam que nanopartículas de platina, ouro e óxidos metálicos potencializam a ação da radiação no tecido biológico seja através de efeitos físicos associados ao aumento da dose local, seja por processos bioquímicos secundários, causando conseqüentemente um maior dano ao tecido tumoral [9,10]. Em particular, as nanopartículas de óxido de ferro têm sido estudadas nesse contexto uma vez que possuem a capacidade de aumentar as espécies reativas de oxigênio, provocando uma maior morte celular durante o tratamento radioterápico [11,12]. Recentemente, foi comissionado em Tübingen na Alemanha, o primeiro MR-Linac que realiza a aquisição de imagens por ressonância magnética para verificação do posicionamento da lesão, antes e durante a exposição do paciente à radiação [13,14]. Assim, o possível uso de agentes de contraste constituídos por nanopartículas magnéticas de óxido de ferro nesses procedimentos exigem um entendimento

detalhado do comportamento destes materiais ao serem submetidos à radiação ionizante. Os efeitos da radiação em nanopartículas, em específico, de óxido de ferro sob o ponto de vista da ciência dos materiais ainda tem sido relativamente pouco investigado, porém alguns estudos mostram que a interação das nanopartículas com radiação ionizante alteram as propriedades morfológicas estruturais e os valores de magnetização dessas nanoestruturas [15,16].

Tendo em vista a importância e a necessidade do conhecimento da interação entre a radiação e as nanopartículas magnéticas em um contexto clínico e científico, neste trabalho buscamos avaliar os efeitos de diferentes radiações ionizantes em nanopartículas de óxido de ferro (Fe_3O_4).

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos induzidos pela radiação X, γ e prótons, em diferentes doses, na estrutura e nas propriedades físico-químicas de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro.

2.1. Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho se resumem aos itens a seguir:

- Desenvolver uma metodologia adequada para preparação e exposição de nanopartículas sintetizadas em nossos laboratórios e comerciais (Sigma-Aldrich) de óxido de ferro, à raios-X provenientes de um acelerador linear, à radiação gama proveniente de uma fonte de cobalto-60 e a prótons de hidrogênio gerados por um acelerador de íons;
- Caracterizar propriedades físico-químicas das nanopartículas (composição, morfologia, distribuição de tamanho, estabilidade coloidal e estrutura cristalina) antes e após a exposição à radiação com diferentes doses;
- Avaliar as propriedades magnéticas eletrônicas e nucleares das nanopartículas antes e após a exposição à radiação por meio da relaxometria nuclear (ressonância magnética de 3 T) e de curvas de magnetização.




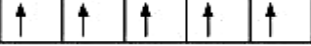



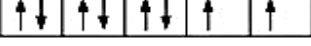
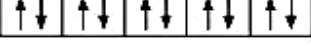
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Este capítulo abordará os aspectos fundamentais do magnetismo assim como as suas formas de manifestação em materiais com diferentes escalas. Será tratado também da interação de fótons, bem como de partículas carregadas, com a matéria, e uma revisão da literatura sobre os seus efeitos em estruturas magnéticas nanoparticuladas.

3.1. Magnetismo e materiais magnéticos

O magnetismo tem a sua origem no movimento de cargas elétricas, ou seja, correntes elétricas. Assim, temos sob o ponto de vista da física clássica, chamados loops de corrente que por sua vez resultam na formação de dipolos magnéticos. As propriedades magnéticas observadas nos diferentes materiais vêm do campo magnético gerado pelo movimento dos elétrons que possuem um momento de dipolo magnético orbital (L) ao redor do núcleo atômico e do momento angular de spin (S) que resulta do movimento de precessão da carga ao redor do seu próprio eixo. Assim, tem-se que em átomos, íons e moléculas essas duas componentes se somam, formando um momento angular total [17,18]. A Tabela 3.1. mostra alguns exemplos de distribuição eletrônica de metais de transição e o ordenamento dos spins eletrônicos nas camadas. Isto possibilita fazer uma divisão dos materiais em dois grandes grupos. O primeiro são os materiais magnéticos, que possuem um dipolo magnético diferente de zero proveniente do arranjo paralelo dos spins, e o segundo grupo que se constitui por elementos ditos não-magnéticos por possuírem um dipolo magnético igual a zero, o que se deve ao cancelamento dos momentos de spin do elétron [19,20]. O elemento ferro conhecido por sua propriedade ferromagnética apresenta um momento de $4\mu_B$, proveniente de quatro spins desemparelhados enquanto que os elementos cromo e manganês apresentam $5\mu_B$ [19].

Tabela 3.1. Distribuição eletrônica do orbital 3d para os diferentes metais de transição [adaptado de 19].

Elemento	Estrutura eletrônica (3d)	Momento (μ_B)
Sc (Z=21)		1
Ti (Z=22)		2
V (Z=23)		3
Cr (Z=24)		5
Mn (Z=25)		5
Fe (Z=26)		4
Co (Z=27)		3
Ni (Z=28)		2
Cu (Z=29)		0

Ao submeter um material a um campo magnético (\vec{H}), a orientação dos dipolos magnéticos é alterada e o material é magnetizado. A magnetização (\vec{M}) é a soma de todos os vetores de momento de dipolo magnético por unidade de volume do material conforme a Equação 3.1 [21].

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_i \vec{\mu}_i \quad (3.1)$$

Assim, a magnetização do material induz um campo magnético que se combina com o campo magnético aplicado, de modo a gerar a densidade de fluxo magnético \vec{B} , descrita pela Equação 3.2, onde μ é a permeabilidade magnética do meio [22].

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad (3.2)$$

A razão entre a magnetização e a intensidade do campo magnético aplicado resulta na susceptibilidade magnética (χ_m), parâmetro que mede o grau de facilidade com

a qual é possível magnetizar um determinado material na presença de um campo magnético externo e pode ser descrita conforme a Equação 3.3.

$$M = \chi_m H \quad (3.3)$$

Considerando que a susceptibilidade magnética independe da intensidade do campo magnético, é possível classificar os diferentes tipos de magnetismo nos materiais a partir do seu valor. A susceptibilidade magnética é positiva e grande em materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos; positiva e pequena em materiais paramagnéticos e antiferromagnéticos; e negativa em materiais diamagnéticos [23]. Na prática, esses conceitos são utilizados em diversas técnicas de caracterização magnética dos materiais como no caso do magnetômetro de amostra vibrante (VSM). A Figura 3.1 mostra uma curva de histerese magnética obtida por meio desta técnica.

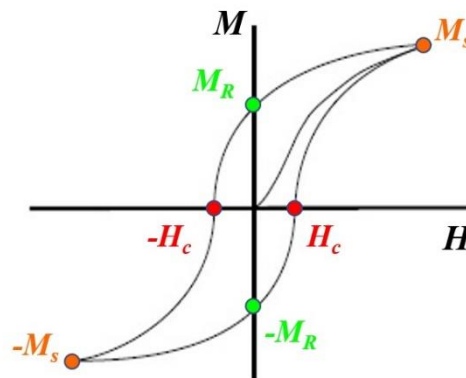


Figura 3.1. Representação esquemática de uma curva de histerese de um material magnético com identificação do campo coercitivo (H_c), da magnetização remanente (M_R) e da magnetização de saturação (M_s).

A curva de magnetização é obtida por meio da resposta magnética de um determinado material em função de um campo magnético externo. A aplicação de um campo magnético variável (H) sobre o material, tende a provocar o alinhamento dos dipolos magnéticos levando ao aumento do valor de magnetização (M). Quando a magnetização atinge um plateau, ou seja, a magnetização permanece inalterada com o aumento do campo magnético aplicado, tem-se a magnetização de saturação (M_s). Neste ponto, o campo magnético é invertido e reduzido de forma gradativa, até zero, resultando no campo coercivo (H_c). Com a diminuição do campo magnético aplicado,

os spins tendem a voltar para a sua posição de origem, causando a diminuição dos valores de magnetização. Quando o campo magnético aplicado for igual a zero, se observa a magnetização remanente (M_r). A remanência é a magnetização residual que deriva dos spins que não retornaram para a sua posição inicial com a retirada do campo magnético externo. A área da curva de histerese representa as perdas de energia durante o processo de magnetização e desmagnetização, mostrando a facilidade ou dificuldade que um material tem de ser magnetizado.

O diamagnetismo pode ser observado em todos os materiais, porém por ser um tipo de magnetismo de baixa intensidade, este é mais perceptível em materiais constituídos de átomos, íons ou moléculas que apresentam camadas eletrônicas completas como os gases nobres, o diamante, e a maioria das moléculas orgânicas [24,25]. Assim, o momento magnético resultante é igual a zero. Ao aplicar um campo magnético externo [20], o alinhamento dos spins ocorre de forma proporcional e antiparalela as linhas do campo magnético aplicado, o que resulta em uma susceptibilidade magnética negativa com magnitude em torno de 10^{-5} [18]. Uma curva de magnetização de um material diamagnético está mostrado na Figura 3.2A.

O paramagnetismo pode ser observado em materiais que possuem dipolos magnéticos permanentes originados pelo arranjo desemparelhado dos spins nas camadas eletrônicas [17]. Esse tipo de magnetismo pode ser observado por exemplo em elementos de transição, terras raras e actínídeos [28]. De acordo com a Lei de Curie, a susceptibilidade magnética nestes materiais é inversamente proporcional a temperatura e assume valores positivos que variam entre 10^{-2} e 10^{-5} [18,26]. O alinhamento dos momentos magnéticos neste caso tende a ser paralelo e na mesma direção do campo magnético aplicado [21,23]. Assim, a curva de magnetização para estes materiais se comporta como uma reta crescente conforme mostrado na Figura 3.2B. Na ausência de um campo magnético externo, os dipolos magnéticos voltam a girar livremente dando origem a um arranjo aleatório que resulta em uma magnetização líquida igual a zero [20].

Os materiais denominados como ferro-, ferri e antiferromagnéticos apresentam um magnetismo espontâneo e permanente que independe da aplicação de um campo

magnético externo. A susceptibilidade magnética nesses materiais é grande e possui uma dependência em relação a intensidade do campo magnético aplicado. No ferromagnetismo tem-se uma maior contribuição do momento magnético de spin do que do momento magnético orbital o que dá origem a uma magnetização elevada e permanente devido a preservação do momento magnético por meio do alinhamento paralelo dos spins dentro dos seus domínios magnéticos. Em sua maioria, a configuração eletrônica destes materiais se dá por camadas incompletas nos níveis *d* e *f* como no caso do ferro, gadolínio ou cobalto [19]. A susceptibilidade magnética nesses materiais está associada a uma temperatura crítica que é denominada de temperatura de Curie, para materiais ferro e ferrimagnéticos, e temperatura de Néel para materiais antiferromagnéticos [25]. Apenas nos materiais antiferromagnéticos se observa um aumento da susceptibilidade magnética com a temperatura, que tem o seu valor máximo na temperatura de Néel, mas assim como nos outros materiais, ao ultrapassar a temperatura crítica, a magnetização espontânea é perdida e o material passa a exibir um comportamento paramagnético. As curvas de histerese de materiais ferro e ferrimagnéticos possuem um formato conforme ao da Figura 3.2C, resultando em altos valores de remanência, coercividade e magnetização de saturação o que depende da resistência a desmagnetização de cada material. Os materiais ferrimagnéticos ao contrário dos materiais ferromagnéticos são formados por íons que possuem momentos magnéticos com intensidades diferentes, configurado em um arranjo antiparalelo dos momentos de dipolo magnético em diferentes níveis dentro da rede cristalina. A ferrita mais conhecida é o óxido de ferro na forma da magnetita (Fe_3O_4).

No antiferromagnetismo, a magnetização líquida é igual a zero, sendo uma consequência da constituição e arranjo dos átomos na estrutura cristalina do material. Estes materiais são compostos por átomos de elementos diferentes, que possuem uma magnetização líquida igual e a outra diferente de zero. Os momentos magnéticos estão dispostos de forma alternada dentro da rede cristalina onde o alinhamento dos mesmos é em uma direção oposta entre si. Isso por sua vez leva a um cancelamento mútuo dos momentos magnéticos. A curva de magnetização desses materiais é como a de um material paramagnético, conforme mostrado na Figura 3.2B, porém se origina de um estado de ordenamento de longo alcance, diferentemente dos materiais

paramagnéticos que exibem esse comportamento magnético devido ao seu estado desordenado. Os materiais que exibem o antiferromagnetismo comumente são metais de transição ou óxidos como por exemplo a hematita (Fe_2O_3) e o óxido de manganês (MnO) [25].

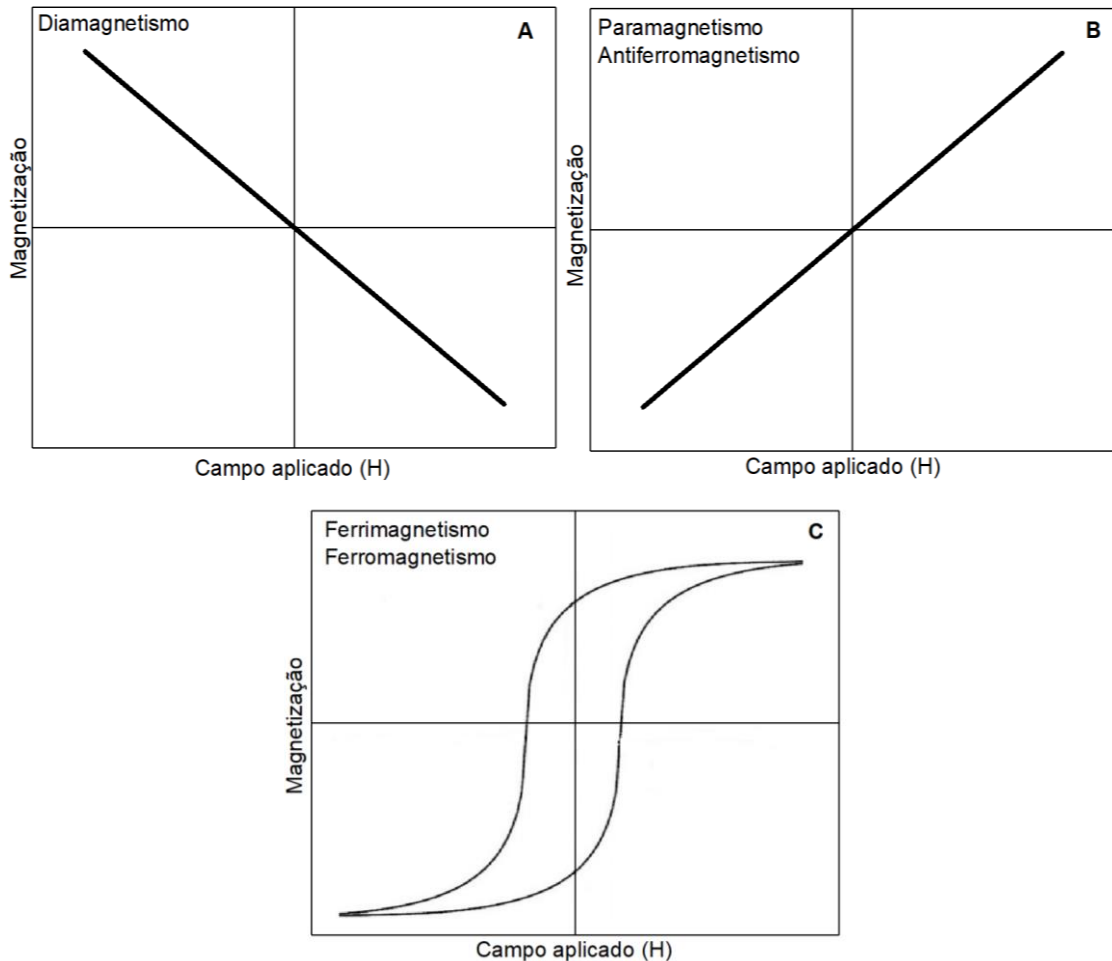


Figura 3.2. Representação esquemática da curva de magnetização de materiais (A) diamagnéticos, (B) paramagnéticos e antiferromagnéticos (C) ferromagnéticos e ferrimagnéticos e (na presença de um campo magnético externo [adaptado de 27].

3.1.1. Magnetismo nuclear

O magnetismo nuclear tem a sua origem no movimento dos prótons e nêutrons do núcleo atômico. Como no caso dos elétrons, os núcleons possuem um spin (semi-inteiro) que associado ao movimento orbital dentro do núcleo origina um momento angular total que por sua vez é denominado de spin nuclear (\vec{I}) [28]. O campo

magnético gerado pelos núcleons são semelhantes em sua intensidade, porém possuem uma orientação na direção contrária o que faz com que o momento magnético do núcleo seja dependente do número de prótons e nêutrons, sendo diferente de zero apenas quando a quantidade de prótons for diferente do de nêutrons [29]. Considerando a razão giromagnética (γ), o momento magnético nuclear é definido pela Equação 3.4.

$$\mu = \gamma I \quad (3.4)$$

A razão giromagnética é a razão entre o momento magnético nuclear e do momento angular total, possuindo um valor diferente para cada tipo de núcleo. O valor mais expressivo é encontrado no átomo de hidrogênio que equivale a 42,58 MHz/T [30]. O magnetismo nuclear muito é relativamente fraco, comparado à componente eletrônica.

3.1.2. Magnetismo em materiais nanoestruturados

As propriedades magnéticas observadas em nanopartículas se deve principalmente ao seu tamanho reduzido e à sua área de superfície, diferentemente dos materiais magnéticos em escala macroscópica onde esta propriedade do material depende fortemente da sua composição e conseqüentemente da sua estrutura cristalina [31,32]. Quando uma partícula possui um diâmetro crítico, próximo ao tamanho de seu domínio magnético, a forma para equilibrar a energia necessária para formar as paredes de domínio e a energia magnetostática, é a formação de monodomínios magnéticos. A Figura 3.3 ilustra a redução do número de domínios magnéticos a medida que o volume do material vai chegando próximo ao seu volume crítico. Em nanopartículas magnéticas, o tipo de magnetismo associado é conhecido como superparamagnetismo.

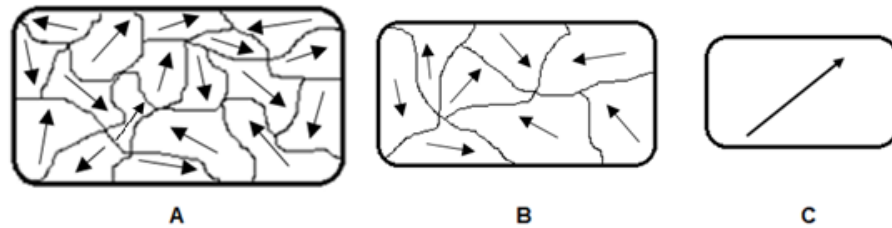


Figura 3.3. Representação esquemática dos domínios magnéticos em materiais com diferentes dimensões sem aplicação de um campo magnético externo. (A, B) domínios magnéticos em um material com um tamanho de aproximadamente 10 μm e 100 nm, respectivamente (C).

3.1.2.1. Superparamagnetismo

O superparamagnetismo é um tipo de magnetismo que se manifesta em materiais ferro e ferrimagnéticos com um monodomínio magnético. Devido a uma menor energia de anisotropia magnética em relação a energia térmica proveniente da agitação das partículas quando submetidas a um campo magnético externo, o material exibe um comportamento paramagnético [33]. Assim, tem-se a movimentação coerente do momento magnético atômico da partícula que é representada por um vetor. A magnitude deste vetor se compõe pela multiplicação entre o momento magnético atômico (μ_{at}) e o número de átomos que constituem uma única partícula (N) [34]. A anisotropia uniaxial relaciona a energia interna com a direção em que ocorre a magnetização espontânea o que determina a orientação do momento magnético, criando um eixo de fácil e difícil magnetização. Estes eixos por sua vez possuem diferenças energéticas que derivam de dois tipos de interação sendo estes os momentos de dipolo magnético, que definem a anisotropia relacionada a geometria da partícula e a interação do tipo spin órbita, responsável pela magnetostrição, anisotropia superficial e magnetocristalina [35]. A energia de anisotropia nesse tipo de sistema particulado pode ser representada pela Equação 3.4.

$$\Delta E = KV \text{sen}^2\theta \quad (3.4)$$

Onde K representa a anisotropia uniaxial, V o volume da partícula, θ a angulação entre o eixo de fácil magnetização e o momento magnético. Para o caso em que a constante de anisotropia for igual a zero, tem-se um sistema com um

comportamento paramagnético o que se deve ao alinhamento arbitrário dos momentos para cada partícula. A energia de anisotropia muda em decorrência da localização do momento magnético que passa a ter uma orientação variável entre 0 e 90° causada pela variação do campo magnético aplicado (H). Assim, a representação matemática passa a ser conforme Equação 3.5.

$$E = KV \sin^2 \theta - \mu H \cos(\alpha - \theta) \quad (3.5)$$

As variáveis μ e α representam, respectivamente, o momento magnético da partícula e a angulação entre o eixo de fácil magnetização e o campo magnético externo. A reorientação dos momentos magnéticos do seu estado de equilíbrio para outro, como consequência de um campo magnético externo associado ao tempo de permanência do mesmo, caracteriza o processo de relaxação magnética. A relaxação magnética está associada a temperatura de bloqueio e, conseqüentemente, a energia de barreira que é definida pela anisotropia uniaxial e o volume da partícula. A relaxação magnética (M) em função do tempo (t) e o tempo de relaxação em função da temperatura (T) e a energia de barreira (KV) é expressa, respectivamente pelas equações 3.6 e 3.7 [34,35].

$$M(t) = M_0 \exp(-t/\tau) \quad (3.6)$$

$$\tau = \tau_0 \exp(E_B/k_B T) = \tau_0 \exp(KV/k_B T) \quad (3.7)$$

Onde as variáveis M_0 , τ , τ_0 e k_B representam, respectivamente, a magnetização inicial, o tempo de relaxação característico, o tempo de relaxação intrínseco do material e a constante de Boltzmann. Para sistemas particulados em específico, deve-se também levar em consideração o tempo de medida (τ_m). Devido ao tamanho reduzido da partícula, a barreira energética é ultrapassada pela energia térmica fazendo com que esse processo de relaxação magnética ocorra com mais facilidade, resultando em um tempo de medida superior ao tempo característico de relaxação. Assim, o sistema atinge o equilíbrio térmico, seguido de um grande momento magnético que não expressa histerese magnética, o que é característico do estado superparamagnético. O contrário resulta em um regime bloqueado, definido pela

temperatura de bloqueio (T_B) onde o sistema volta a apresentar histerese magnética [36-38]. O gráfico da Figura 3.4 exemplifica a transição do regime bloqueado para o estado superparamagnético considerando a temperatura, o diâmetro da partícula (D_p) e o tempo de relaxação. De acordo com o gráfico, é possível observar o aumento do tempo de relaxação com o aumento do diâmetro da partícula e da temperatura, conforme mencionado anteriormente. O volume crítico (V_c) das nanopartículas difere de acordo com o material e pode ser calculado a partir da Equação 3.8, que leva em consideração que o tempo de relaxação característico e de medida sejam iguais a uma temperatura constante.

$$V_c \approx 25k_B T/K \quad (3.8)$$

Essa equação se estende para a Equação 3.9 que define a relação entre o volume crítico da partícula e a temperatura de bloqueio para nanopartículas uniaxiais.

$$T_B \approx KV_c/25k_B \quad (3.9)$$

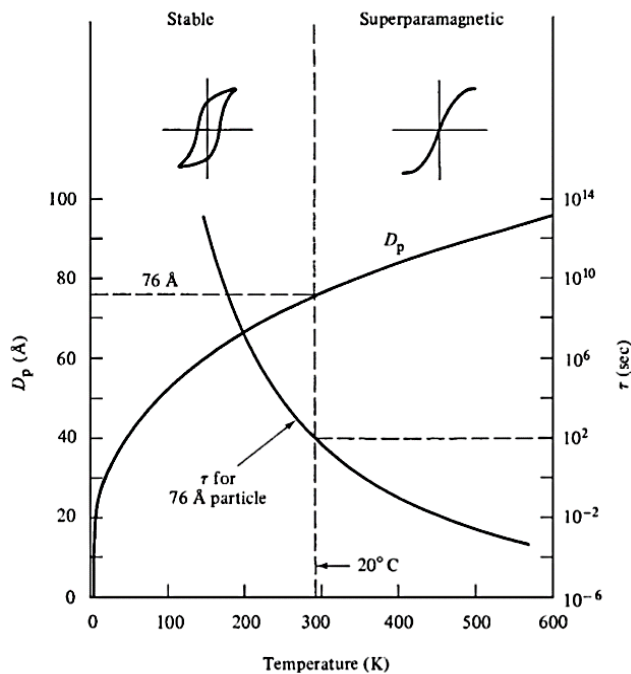


Figura 3.4. Gráfico da divisão entre o regime bloqueado e o estado superparamagnético para nanopartículas esféricas de cobalto com diâmetro crítico de 7,5 nm conforme os parâmetros de temperatura e diâmetro crítico relacionado ao tempo de relaxação τ [25].

3.2. Interação da radiação ionizante com a matéria

3.2.1. Fótons

A radiação eletromagnética, é descrita pela física clássica como uma onda constituída por campos magnético e elétricos oscilantes acoplados [39], e pela teoria quântica como fótons, quanta de energia do campo eletromagnético [40,41]. Os raios-X podem ser obtidos por meio da desexcitação de átomos ou da desaceleração de partículas carregadas em um material, gerando os chamados raios-X característicos e Bremsstrahlung, respectivamente. Os raios gama tem a sua origem na desexcitação nuclear ou em processos de aniquilação que ocorrem entre uma partícula com a sua antipartícula [42]. A interação entre os fótons de energias baixas e médias com a matéria se baseiam nos mecanismos descritos pelo efeito fotoelétrico, o espalhamento compton e a produção de pares por meio de processos de absorção e espalhamento [43,44].

No efeito fotoelétrico, ocorre a absorção de um fóton incidente que necessariamente possui uma energia maior que a energia de ligação (E_B) do elétron da camada com qual irá interagir. O resultado é a ionização do átomo com a emissão de um fotoelétron com uma energia cinética igual a diferença entre a energia do fóton incidente e da energia de ligação do mesmo. O elétron que falta é substituído por elétrons das camadas mais externas, emitindo o excesso de energia em forma de raios-X característicos ou elétrons Auger que dão continuidade ao processo de ionização com um o alcance de poucos milímetros dependendo do material com qual estão interagindo e da energia do fóton incidente. Essa energia também tem influência no ângulo de emissão desses fotoelétrons, sendo grande para energias pequenas e diminuindo com o aumento da energia [42]. Para a conservação de energia e momento, o átomo absorve parte do momento, consequência da absorção completa do fóton pelo átomo e razão pela qual esta interação não ocorre com elétrons livres. Nesse contexto, a seção de choque atômico (σ^f) descreve a probabilidade absoluta de interação entre o fóton e o elétron e se constitui de forma majoritária pelo somatório sobre todos os elétrons de uma camada, especificamente a K, onde ocorrem cerca de 80 % dos processos de absorção devido a uma maior densidade eletrônica e energia

de ligação desses elétrons, associada a interação com fótons com uma energia ainda maior ($E_\gamma > E_B$ de K) [42,44]. Para uma energia de até 0,1 MeV, o efeito fotoelétrico é mais predominante, podendo se estabelecer uma relação aproximada entre a seção de choque, o número atômico e a energia dos fótons que é de Z^4/E_γ^3 $\text{cm}^2/\text{átomo}$ e passa a ser igual a $Z^5/E_\gamma^{3,5}$ para energias até 0,5 MeV e Z^5/E_γ para energias ainda maiores. Isso está relacionado a forte dependência do efeito em relação ao número atômico como mostrado na Figura 3.5 por meio do coeficiente de absorção mássico [43,46].

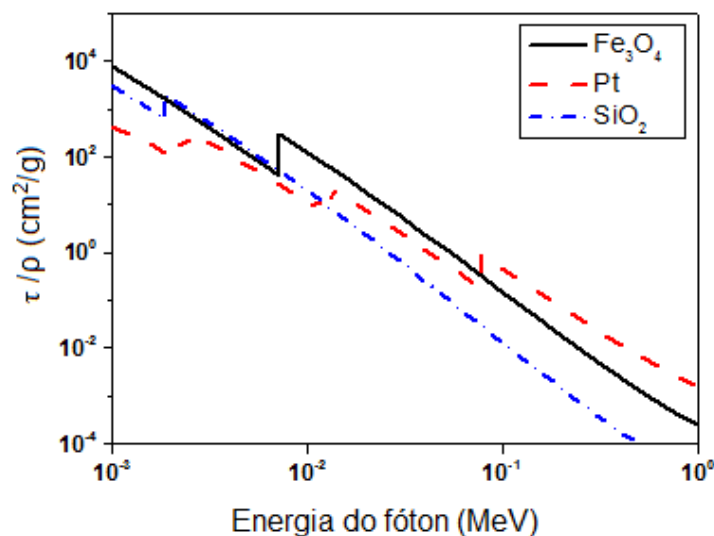


Figura 3.5. Relação de dependência entre o coeficiente de absorção mássico e a energia do fóton para o efeito fotoelétrico em diferentes materiais [47].

No efeito Compton a interação ocorre com transferência parcial da energia e momento do fóton incidente para um elétron fracamente ligado ao átomo, considerado quase livre, na camada externa do átomo [48]. O fóton é espalhado pelo elétron com alteração do ângulo inicial e aumento do seu comprimento de onda devido à perda de energia durante o processo, dando origem a radiação espalhada [49]. O elétron deixa a camada de valência com energia cinética equivalente a diferença entre a energia transferida pelo fóton e a sua energia de ligação, resultando na ionização do átomo. A probabilidade da ocorrência para o efeito Compton (σ_c) que possui relação direta com a densidade (ρ) do elemento e que conforme a Figura 3.6, é maior para energias entre 0,2 e 10 MeV e exclusiva para todos os números atômicos entre aproximadamente 0,8 e 4,5 MeV o que remete a uma dependência energética que varia de $E_\gamma^{-0,5}$ até E_γ^{-1} .

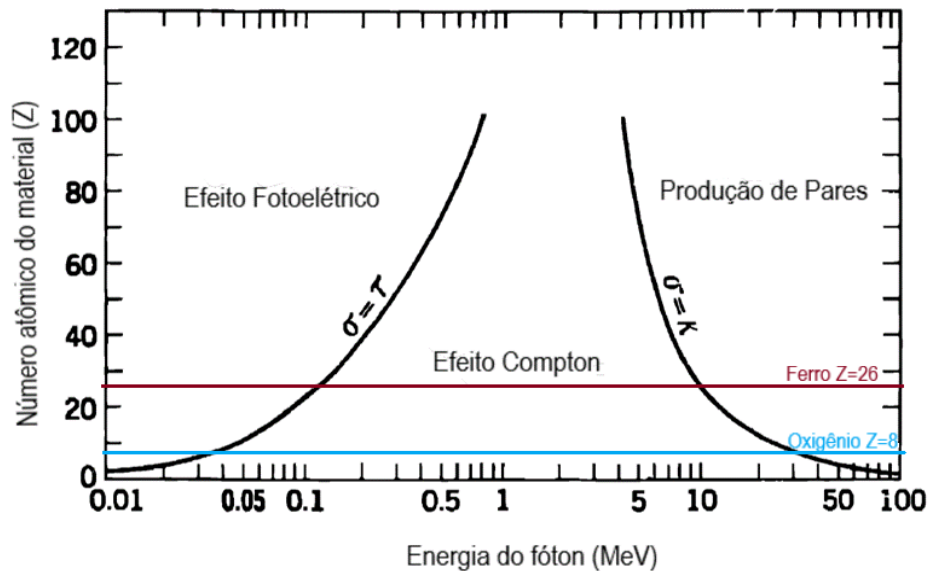


Figura 3.6. Ocorrência dos diferentes tipos de interação entre fótons e matéria de acordo com a energia e número atômico, respectivamente. A linha vermelha e azul delimita as diferentes regiões para os efeitos de interação para os elementos ferro e oxigênio [adaptado de 42].

Para este efeito, o coeficiente de espalhamento (σ_s), na sua maior parte independe do número atômico o que se deve a relação entre o número atômico e a massa atômica (Z/A) que para a maior parte dos elementos é igual a mais ou menos 0,5 com exceção do hidrogênio onde esta relação é igual a um [42,50].

A produção de pares ocorre quando um fóton com no mínimo duas vezes a energia de repouso do elétron ($h\nu \geq 1.02 \text{ MeV}$) interage com o átomo. Neste caso, o fóton incidente é completamente absorvido pelo campo eletromagnético do núcleo, sendo convertido em energia cinética e um par elétron-pósitron com uma energia de repouso de respectivamente 511 keV. Para energias a partir de 2,044 MeV, existe uma pequena probabilidade desse processo ocorrer no campo de um elétron da camada atômica formando um tripleto. A distribuição da energia cinética entre as partículas não é exatamente igual, podendo variar de zero até um valor igual a $h\nu - 2mc^2$ o que faz com que sejam ejetados do átomo com ângulos de espalhamento ligeiramente diferentes [51]. Ambos irão interagir com o material por meio de diferentes processos como o de ionização e produção de Bremsstrahlung. Diferentemente do elétron, o pósitron vai perdendo energia para o meio até ser aniquilado por um elétron

e dar origem a dois fótons de aniquilação emitidos na direção oposta com energias de 0,511 MeV [50,52]. A sessão de choque neste caso possui inicialmente um comportamento logarítmico, considerando a energia em função do número atômico, se tornando constante para energias muito superiores a energia de repouso do elétron [43].

3.2.2. Prótons

A interação de partículas carregadas com a matéria ocorre principalmente por meio de colisões inelásticas, com os elétrons do átomo, resultando em excitação e ionização (fretamento eletrônico) ou por colisões elásticas com os núcleos blindados (fretamento nuclear), no qual momentum é diretamente transferido aos átomos do material. Isso faz com que o alcance da partícula dentro do material seja bem definida. A perda energética da partícula dentro do material é chamada de *stopping power* e é descrita pela fórmula de Bethe-Bloch (Equação 3.8). A fórmula vale para altas energias relevantes no contexto clínico e no qual predomina o fretamento eletrônico [53].

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{ze^2}{4\pi\epsilon_0}\right)^2 \left(\frac{4\pi Z\rho N_A}{Am_e v^2}\right) \left\{ \ln \frac{2m_e v^2}{\omega} - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 \right\} \quad (3.8)$$

De acordo com a equação tem-se que o *stopping power* é inversamente proporcional ao quadrado da velocidade, ou seja, com a diminuição da velocidade a energia transferida para o meio aumenta, sendo máxima no final da sua trajetória dando origem ao pico de Bragg. A Figura 3.7. mostra a distribuição de dose de prótons, fótons e íons de carbono em água com as suas respectivas energias utilizadas comumente no tratamento oncológico. Devido aos diferentes processos de interação, nos fótons tem-se uma maior deposição de dose a baixas profundidades no meio.

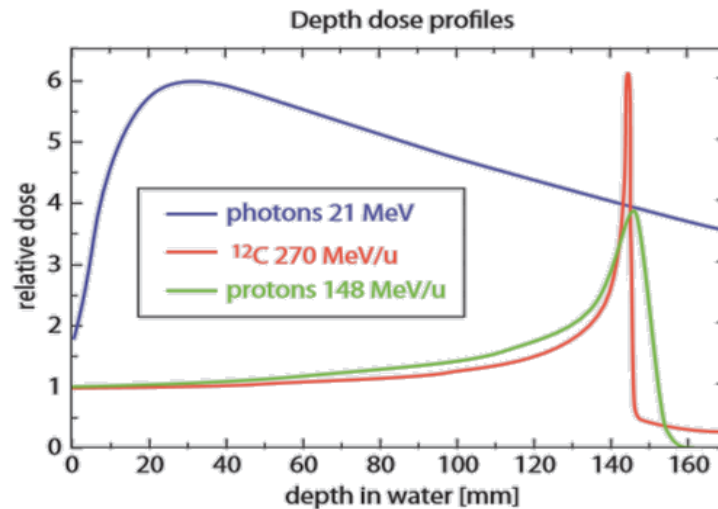


Figura 3.7. Distribuição de dose em água para os diferentes tipos de radiação utilizados na prática clínica [54].

3.3. Efeitos da radiação em nanopartículas magnéticas

O efeito da radiação ionizante nas propriedades de diferentes materiais tem sido estudado tanto com o objetivo de aprimorar as suas propriedades como de entender os processos de degradação e estabilidade frente a exposição à radiação, como, por exemplo, em equipamentos aeroespaciais, reatores nucleares ou aceleradores lineares [55-57]. Os efeitos associados à exposição de materiais em estado sólido à radiação ionizante podem ser atribuídos, de forma resumida, a processos de ionização/excitação e deslocamento atômico (vacâncias, intersticiais, etc..) que podem ocorrer de forma independente ou conjunta [58]. A extensão e intensidade desses efeitos é fortemente dependente da natureza do material, assim como também, da energia e do tipo de feixe, o que por sua vez está relacionado aos diferentes mecanismos de interação entre a radiação e a matéria.

No caso de nanopartículas, os estudos conduzidos até o presente momento, em sua grande maioria, reportam pouco sobre os efeitos físico-químicos causados pela radiação ionizante, provenientes de feixes de raios-X e raios gama em um intervalo energético de 10 keV – 50 MeV e doses totais de no máximo 100 Gy, utilizados no contexto clínico para fins diagnósticos e terapêuticos. Em contrapartida, quando as condições de exposição se assemelham ao uso clínico, os estudos correlacionam a interação entre as nanopartículas e a radiação ionizante à eficiência

como agente de contraste em imagens médicas ou a morte celular por meio da radiólise para fins terapêuticos [59,60]. O processo radiolítico é discutido no contexto de metodologias de síntese de nanopartículas fazendo uso de feixes de raios-X ou gama com energias na ordem de kGy, nos quais a irradiação influencia diretamente na morfologia e composição química das nanoestruturas [61-64].

Em um estudo publicado recentemente, observou-se os efeitos da irradiação com feixe de elétrons de 6 MeV e doses entre 25 e 300 kGy em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro com e sem revestimento de citrato [15]. Nas nanopartículas sem revestimento, não houve diminuição do tamanho, mas a tendência à aglomeração em meio aquoso e a oxidação da superfície das nanoestruturas. Esses efeitos não foram observados nas nanopartículas revestidas com citrato. Em contrapartida, foi observado um aumento do potencial zeta e a diminuição do tamanho das partículas, indicando a degradação do revestimento pela radiação e o impedimento de processos oxidativos nas nanoestruturas pelo mesmo.

Os efeitos da radiação gama em nanopartículas tem sido bem mais investigado, deixando evidente que as alterações causadas nas propriedades magnéticas variam de acordo com o material, podendo ser potencializadas ou reduzidas [65-67]. Em nanopartículas de Fe_3O_4 em pó, estabilizadas com querosene e ácido oleico, irradiadas com 4.5 e 17.3 Gy, provenientes de uma fonte de ^{60}Co , observou-se uma redução na magnetização de saturação e a formação de *clusters*, resultando na sedimentação das partículas. As amostras irradiadas fora do meio aquoso, sem os estabilizantes, em sua forma sólida em pó não apresentaram diferenças significativas nos parâmetros avaliados [16]. Outro estudo avaliou ferrofluidos de magnetita, irradiados com um feixe de ^{60}Co e doses de 878 Gy e 2.635 kGy onde foi observado um aumento do tamanho das partículas de 8 nm para aproximadamente 20 e 48 nm, respectivamente. Avaliou-se também a influência da radiação sobre o efeito Faraday que demonstrou um aumento no ângulo de giro com o aumento da dose, sendo muito mais expressivo para 2.635 kGy para um comprimento de onda de 632 nm [68]. Os efeitos observados nas nanopartículas de magnetita, mostrados nos estudos anteriormente, como o aumento do tamanho das partículas e conseqüentemente a redução da magnetização de saturação, decorrente do processo de irradiação, pode

ser atribuído a processos oxidativos, levando em consideração o tipo de feixe, a dose e o meio em que o material foi irradiado [69]. Em materiais multiferróicos como por exemplo o YMnO_3 com partículas em um tamanho de aproximadamente 60 nm, irradiado com um feixe proveniente de uma fonte de cobalto 60 e doses entre 100 e 1000 kGy se observou efeitos semelhantes ao óxido de ferro. Com o aumento da dose, os picos dos difratogramas sofreram uma redução na sua intensidade, indicando uma redução no tamanho dos cristalitos e um desordenamento dos cátions. Análises complementares neste estudo apontaram também a redução da densidade do material e a degradação das propriedades dielétricas e multiferróicas [70].

A interação entre nanopartículas de diferentes materiais e feixes de prótons com energias entre 2 e 300 MeV tem sido cada vez mais investigados devido a sua aplicabilidade no contexto da Radioterapia por prótons [71]. Elementos biocompatíveis com número atômico elevado como por exemplo ferro, platina, gadolínio, prata e ouro são os mais investigados por promover o aumento da dose local no volume tumoral proveniente de elétrons Auger gerados da interação do feixe com as partículas [71,72]. Contudo, esses estudos não reportam de forma abrangente sobre os efeitos causados nas nanopartículas em si pela radiação.

No contexto de outras aplicações como, por exemplo, para novas tecnologias de armazenamento de dados e em spintrônica, os efeitos da interação da radiação iônica com materiais magnéticos tem sido estudada [73-75]. Recentemente, investigou-se os efeitos da radiação sobre o metal de transição dissulfeto de molibdênio (MoS_2), fazendo uso de um feixe de prótons de 20 MeV com fluências entre 1×10^{11} e 1×10^{14} íons/cm² a temperaturas entre 5 e 300 K. Inicialmente, o material exibe uma resposta magnética composta por sinais paramagnéticos, diamagnéticos e ferromagnéticos que sofrem uma redução com o aumento da dose. Os resultados indicam que a exposição ao feixe de íons em doses baixas, em um primeiro momento, é capaz de restaurar os defeitos estruturais existentes no material. Esses defeitos podem se tornar mais significativos com doses maiores e exposições cumulativas resultando em um aumento do momento ferromagnético [76]. Em materiais *bulk* de permalói e ferro puro, inicialmente isotópicos, irradiados com prótons de 1.5 – 4 MeV e fluências de 10^{16} e 10^{17} prótons/cm² observou-se um leve aumento na isotropia do

material e uma redução da remanência e da permeabilidade magnética. Neste estudo foi levado em consideração os possíveis efeitos da temperatura sobre as amostras durante o processo de irradiação que chegou a aproximadamente 100 °C, e em uma das amostras, a 250 °C. Os resultados indicam que os efeitos observados são provenientes da interação dos prótons com o material, mostrando que os efeitos causados pela radiação são mais expressivas do que aqueles criados por um tratamento térmico a 250 °C [77]. Em ferritas de lítio ($\text{Li}_{0.5}\text{Fe}_{2.5}\text{O}_4$) em pó irradiados com prótons de 1, 5 e 10 pC/ μm^2 observou-se que com o aumento da dose houve uma redução do parâmetro de rede, do campo coercitivo e da magnetização de saturação. De acordo com as análises feitas neste estudo foi concluído que a radiação causa defeitos pontuais nos sítios de oxigênio tendo por consequência a modificação das propriedades magnéticas do material [78].

De acordo com o número de artigos apresentados acima e levando em consideração a importância do conhecimento dos efeitos da radiação sobre as propriedades físico-químicas das nanopartículas para a aplicação segura no contexto biomédico atual, que vem apresentando inovações tecnológicas constantemente, a literatura oferece poucos estudos para este tópico.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

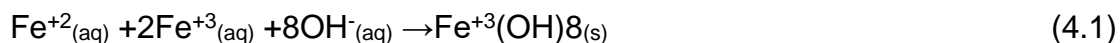
Este capítulo será dedicado a descrição dos materiais, equipamentos, procedimentos empíricos e analíticos, associados ao desenvolvimento deste trabalho.

4.1. Nanopartículas magnéticas

Para a condução dos experimentos foram utilizadas nanopartículas magnéticas de óxido de ferro (Fe_3O_4), comerciais e sintetizadas em laboratório com e sem revestimento de dextrana.

4.1.1. Nanopartículas comerciais

As nanopartículas magnéticas comerciais de óxido de ferro (II, III), foram obtidas pelo método de coprecipitação [79]. Este método consiste na precipitação de sais de ferro em meio alcalino. A reação ocorre por meio da adição de hidróxido de sódio ou hidróxido de amônia a uma solução aquosa de sais de ferro com proporções de 1 mol de FeCl_2 para 2 mol de FeCl_3 a temperatura e pressão ambiente [80,81]. Devido a instabilidade da magnetita a temperatura ambiente a adição da solução alcalina é feita a uma temperatura de aproximadamente 80°C evitando a formação de maguemita [82]. Ao aquecer a solução, ocorre a desidratação do hidróxido e a oxidação parcial do ferro formando um precipitado preto, o óxido de ferro. Este processo pode ser representado pelas Equações 4.1 e 4.2 abaixo:



A Tabela 4.1. apresenta as principais especificações técnicas desse produto, fornecidos pelo fabricante [83].

Tabela 4.1. Dados técnicos das nanopartículas comerciais em pó.

Elemento	Fornecedor	Fórmula molecular	Tamanho/ Técnica	Densidade (g/mL)	CAS
Óxido de ferro II,III	Sigma-Aldrich	Fe ₃ O ₄	50-100 nm/ TEM	4,8 – 5,1	1317-61-9

4.1.2. Nanopartículas sintetizadas

As nanopartículas magnéticas utilizadas neste trabalho foram sintetizadas previamente no contexto de trabalhos anteriores do nosso grupo de pesquisa [84]. As sínteses foram realizadas pelo método de coprecipitação para as nanopartículas sem revestimento e pela rota de síntese poliol referente as nanopartículas com revestimento de dextrana seguindo as metodologias propostas por Mohammad-Beigi [85], Digigow [86] e Forge [87]. A síntese pelo método de coprecipitação foi realizada da mesma forma como descrito acima para as nanopartículas comerciais onde após a obtenção das nanopartículas foi adicionado citrato de sódio com a finalidade de estabilizar a solução. Essa amostra foi nomeada como NPsFe.

4.2. Preparação das amostras

As amostras foram preparadas de acordo com o seu estado físico, considerando a sua compatibilidade entre a execução do experimento e as técnicas de caracterização. No total foram preparadas quatro tipos de amostras diferentes sendo estas: Nanocompósitos, em pó, nanopartículas sobre o substrato de silício e dispersão em meio aquoso.

Os nanocompósitos foram preparados a partir da mistura das nanopartículas comerciais junto ao poli(metacrilato de metila), ambos em pó. Inicialmente pesou-se 0,003 g de nanopartículas e 0,02 g de PMMA, em uma balança de precisão calibrada. Os materiais foram misturados no próprio porta amostras da micro extrusora sendo homogeneizados por meio de uma leve agitação mecânica. A mistura então foi aquecida em vácuo a uma temperatura de 120 °C durante um período de 10 min,

resultando em discos com dimensões de aproximadamente 0,5 cm de diâmetro e 0,2 cm de espessura.

Para a preparação das amostras com as nanopartículas comerciais em pó, colocou-se o material dentro de um tubo de ensaio de pyrex® de 5 ml. O pó foi empurrado até o fundo do tubo com um lenço anti estático, resultando em um preenchimento compacto de aproximadamente 1 mL.

As nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas e sem revestimento (NPsFe), foram preparadas em forma de camada sobre silício. Inicialmente, o silício polido com uma orientação (100) foi clivado em retângulos com dimensões de aproximadamente, 0,3 x 0,4 cm². Após a clivagem, os pedaços de silício foram imersos em um béquer com etanol e postos para secar em cima de um lenço anti estático. O ferrofluido com uma concentração de 15,8 g/L foi homogeneizado durante um minuto no vortex®. Posteriormente, um volume de 1,5 µL da solução foi pingada sobre os retângulos de silício, utilizando uma pipeta volumétrica calibrada, obtendo assim, uma camada de nanopartículas sobre o substrato metálico. As amostras foram secas em temperatura ambiente por um período de 24 horas e guardadas, separadamente em um Eppendorf.

A amostra da solução estoque concentrada com as nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas, com revestimento de dextrana foram diluídas em água deionizada em 50,500 e 1000 vezes em um balão volumétrico de 50 mL. Aproximadamente 4 mL de cada diluição, foi colocada dentro dos tubos de ensaio de pyrex® de 5 mL e vedado com cera de vela.

4.3. Irradiação das amostras

Para estudar os efeitos da radiação ionizante em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em um contexto clínico foram utilizados aparelhos emissores de raios-X e gama disponíveis em serviços de radioterapia. A irradiação das amostras com prótons de hidrogênio foram realizadas em um acelerador tipo tandem utilizados para fins de pesquisa. A Tabela 4.2 relaciona os diferentes tipos de amostras com os respectivos tipos de feixes e doses utilizadas no experimento.

Tabela 4.2. Resumo dos feixes e doses utilizadas para a irradiação dos diferentes tipos de amostras.

Amostra	Feixe	Dose/Fluência
Pó (NPs comerciais)	Raios-X	10 – 300 Gy
NPs em dispersão aquosa		
Nanocompósito	Raios γ	35 – 340 Gy
NPs sobre silício		35 – 720 Gy
NPs sobre silício	Prótons de H ⁺	5x10 ¹⁴ íons/cm ²
		5x10 ¹⁵ íons/cm ²

4.3.1. Raios-X

Para a irradiação das amostras com raios-X, utilizou-se a configuração experimental mostrada na Figura 4.1. Como porta amostra foi utilizado uma placa de acrílico, feita sob medida, com uma área de 40 cm² e uma altura de 5 cm. Considerando a simetria do feixe de radiação, o *phantom* possui uma peça retangular que comporta a inserção de seis tubos de ensaio e que encaixa de tal forma que as amostras fiquem próximos ao centro do feixe. Para o planejamento da distribuição de dose nas amostras e a realização dos testes de qualidade do feixe, foram seguidas as instruções do Setor de Radioterapia do Hospital São Lucas onde as amostras foram irradiadas. Três placas de água sólida com espessura de 2 cm cada, foram posicionadas abaixo e uma com espessura de 10 cm acima da placa de acrílico. Essa configuração foi montada na mesa do acelerador linear (Clinac IX da Varian) colocada a um metro da fonte. Todas as amostras foram irradiadas com uma energia de feixe de 6 MV e uma taxa de dose de 600 UM/min.



Figura 4.1. Configuração experimental de irradiação no acelerador linear. Placas de água sólida (1 e 3), *phantom* preenchido com os tubos de ensaio com as amostras (2).

4.3.2. Raios gama

Para a exposição das nanopartículas à radiação gama foram realizados previamente testes de controle de qualidade na bomba de cobalto, como o de simetria e planura do feixe e a verificação da dose absorvida na água em conjunto com o Setor de Radioterapia do Hospital São Lucas. Os resultados dos testes estavam em conformidade, com exceção da planura nos eixos x e y que apresentaram uma não conformidade de aproximadamente 0,3 % mas que foi desconsiderada devido a sua insignificância dentro do contexto do experimento. Por se tratar de uma fonte de Cobalto-60, emissora de raios gama, a configuração experimental se difere um pouco da anterior devido ao feixe menos energético. Para contornar essas diferenças as amostras foram posicionadas conforme mostrado na Figura 4.2. em cima de uma bandeja de acrílico e água sólida (com abertura para câmeras de ionização) e encaixadas no cabeçote do aparelho no suporte para colimadores. Para criar uma região de *build up* utilizou-se um bolus de 0,5 cm de espessura que foi colocado em cima das amostras. Para que a camada com as nanopartículas não entrasse em contato com o bolus, as mesmas foram dispostas em um trilho de vidro conforme Figura 4.2C. Em relação aos parâmetros de exposição utilizou-se uma distância entre a amostra e fonte de 54,5 cm, um fator distância de 2.35, um campo com dimensões

de de 20 cm², um fator de abertura de colimador (FAC) de 1,068, uma temperatura de 21,7 °C e uma pressão de 1011 mbar.

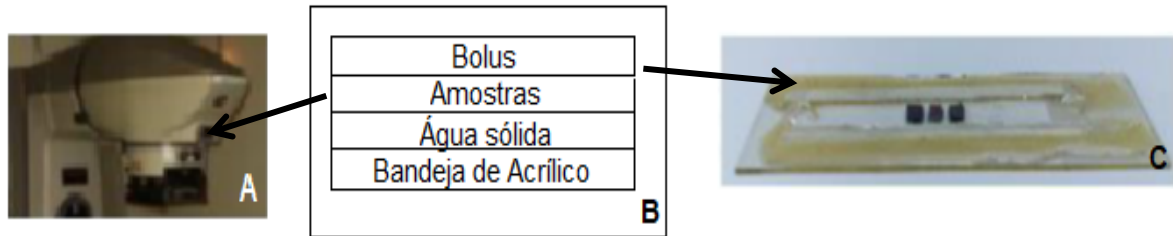


Figura 4.2. Configuração experimental na bomba de cobalto. Cabeçote do aparelho (A), montagem experimental (B), posicionamento das amostras no trilho de vidro (C).

4.3.3. Prótons

Para a irradiação das amostras com prótons, utilizou-se o mesmo tipo de amostra, com substrato de silício, como no cobalto 60. As amostras foram irradiadas no acelerador de íons Tandetron de 3 MV, localizado no instituto de física da UFRGS. As irradiações foram realizadas com um feixe de prótons (H⁺) com energia de 2 MeV, com incidência normal em relação a superfície da amostra. Os parâmetros utilizados estão representados na Tabela 4.3 abaixo.

Tabela 4.3. Parâmetros utilizados para a irradiação das nanopartículas sem revestimento

Energia (MeV)	Temperatura (°C)	Corrente (nA/cm ²)	Fluência (íons/cm ²)
2	23	12	5x10 ¹⁴
2	23	15	5x10 ¹⁵

4.4. Caracterização das amostras

Para a caracterização das amostras foram utilizados diferentes técnicas para estudar as mudanças físico-químicas provocadas nas nanopartículas magnéticas, consequente do processo de exposição à radiação ionizante.

4.4.1. Difração de Raios-X (DRX)

A análise da estrutura cristalina das nanopartículas comerciais foram realizados nos difratômetros de raios-X da Shimadzu, modelo 7000 e da Bruker, modelo D8 localizados, respectivamente, no Centro Interdisciplinar de Micro-nanotecnologia da PUCRS e no Instituto de Petróleo e dos Recursos Naturais. Para a realização da medida utilizou-se um feixe gerado por uma corrente de 30 mA com uma energia de 40 kV proveniente de um alvo de cobre ($\lambda = 0,15406 \text{ nm}$). A variação de 2θ foi de 10 a 100° com um passo de $0,05^\circ$. Os parâmetros utilizados em ambos os equipamentos foram iguais. Para estimar o tamanho dos cristalitos utilizou-se a equação de Scherer conforme Equação 4.3.

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (4.3)$$

Devido a morfologia variada das nanoestruturas, foi considerada uma constante de forma K igual a 0,9. O β representa a largura a meia altura do pico (usou-se o de maior intensidade localizado em 2θ entre 35 e 37°).

4.4.2. Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM)

As medidas de magnetização foram realizadas por meio do magnetômetro de amostra vibrante (VSM), modelo EZ9 da MicroSense localizado no Laboratório de Magnetismo (LAM) da UFRGS. Todas as medidas foram realizadas a temperatura ambiente com a aplicação de um campo magnético externo entre 10 e 21 kOe, dependendo da amostra. Para a realização das medidas, no caso dos filmes e dos nanocompósitos, as amostras foram fixadas com graxa em uma haste de quartzo e inserida no equipamento. Para as amostras em pó, pesou-se uma quantidade de aproximadamente 12 mg em tubos de vidro que foram vedadas com algodão. As nanopartículas com revestimento de dextrana dispersas em solução aquosa também preparadas em tubos de vidro que posteriormente foi encaixada na haste de quartzo para a realização das medidas.

4.4.3. Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS) e Potencial Zeta (PZ)

A distribuição do diâmetro hidrodinâmico das partículas foi obtida pela técnica de dynamic light scattering (DLS) realizada no equipamento Zetasizer, modelo ZEN3600 da Malvern localizado no Centro Interdisciplinar de Micro-nanotecnologia da PUCRS. Para isso realizou-se a dispersão das nanopartículas comerciais em pó em água deionizada e submetido a um banho de ultrassom de 20 minutos. As nanopartículas com revestimento de dextrana, já suspensas, foram medidas na suas diluições originais de 50, 500 e 1000x sendo submetidos apenas ao banho de ultrassom. Com uma seringa, uma quantidade de 1 mL de cada uma das amostras foi injetada nas células pertencentes ao equipamento, modelo DTS 1060. A determinação da estabilidade coloidal das mesmas amostras foi realizada imediatamente após o DLS, no mesmo equipamento, por meio da técnica de mobilidade eletroforética. As medidas foram realizadas a temperatura ambiente.

4.4.4. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Para a caracterização morfológica das amostras utilizou-se a técnica de microscopia eletrônica de varredura modelo Inspect F50 da FEI do LabCEMM da PUCRS. As amostras em pó foram colocadas em cima de fita carbono previamente colada no porta amostras metálico (*stub*). A aquisição das imagens foi realizada a uma pressão de $6,83 \times 10^{-5}$ mbar dentro da câmera e uma corrente de emissão de 227 μ A.

4.4.5. Microscopia eletrônica de transmissão (MET)

Para a caracterização morfológica das amostras utilizou-se a técnica de microscopia eletrônica de transmissão modelo Tecnai G2 T20 da FEI, localizado no LabCEMM da PUCRS. As amostras em suspensão aquosa foram submetidas a um banho de ultrassom durante 10 min e posteriormente foram gotejadas 20 μ L no porta amostra (*grid*) e postas para secar até evaporação da parte líquida. A aquisição das

imagens foi realizada a uma pressão de $6,83 \times 10^{-5}$ mbar dentro da câmara e uma corrente de emissão de 227 μ A. As medidas para a distribuição de tamanho foram realizadas no programa *ImageJ* com um mínimo de 120 medidas para cada amostra.

4.4.6. Relaxação magnética nuclear por imagens de ressonância magnética (MRI)

O aparelho de ressonância magnética que foi utilizado para o experimento possui um campo de 3T e se localiza no instituto do cérebro (INSCER), da PUCRS. Para a realização das medidas de relaxação magnética utilizou-se nanopartículas de óxido de ferro com revestimento de dextrana. Para a preparação das amostras realizou-se a diluição de 500 e 1000 vezes da solução estoque (C_0), em água deionizada. As concentrações obtidas foram para a diluição de 500 e 1000 vezes, 0,02 e 0,01 g/L, respectivamente. As soluções foram colocadas em seringas de plástico de 10 mL e dispostas de forma geométrica em um *phantom* de isopor, conforme mostrado na Figura 4.3. Para a aquisição das imagens, o *phantom* foi colocado em uma bobina de crânio que posteriormente foi centralizada dentro do magneto. O protocolo de aquisição utilizado foi o spin eco convencional, utilizando com um TR de 3000 ms e tempos de eco (TE) igual 10,20,30,40,50,100,150,200,300 e 400 ms. As imagens foram obtidas em uma matriz de 256 x 256 pixels com uma resolução de 1280 pixels/mm e uma espessura de corte de 5 mm.

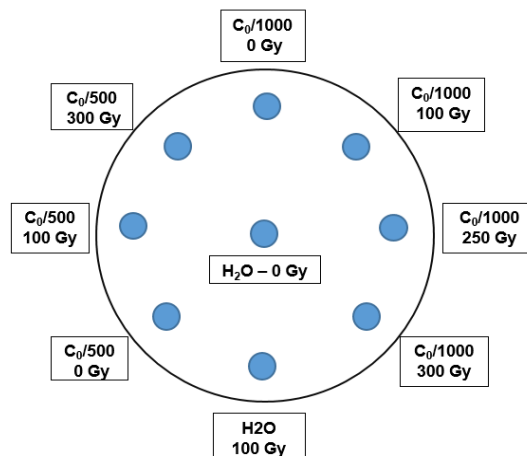


Figura 4.3. Configuração experimental no aparelho de ressonância magnética. Os círculos indicam o posicionamento das seringas dentro do *phantom*.

A análise das imagens foi realizada no programa *ImageJ*, posicionando um ROI com uma área de aproximadamente 142 pixels no centro do corte transversal da amostra. Para o cálculo do tempo de relaxação T2 realizou-se o ajuste e o fitting das curvas da intensidade do pixel em função do tempo de eco efetivo usando a Equação 4.4, considerando o ruído intrínseco de fundo (R) nas imagens, que correspondeu a um valor médio igual a 30. A taxa de relaxação R2 corresponde ao inverso do valor de T2.

$$M_{xy}(t) = M_{xy(0)}e^{-t/T_2} + R \quad (4.4)$$

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este capítulo será dedicado a apresentação dos resultados referentes as nanopartículas comerciais (sem revestimento) e sintetizadas com e sem revestimento de dextrana após o processo de irradiação com feixes de raios-X, gama e prótons em diferentes doses.

5.1 Raios gama (Co-60)

As nanopartículas NPsFe, sob o substrato de silício, foram caracterizadas pelas técnicas de DLS, PZ, MET e DRX e irradiadas com doses entre 35 e 720 Gy. Os nanocompósitos, inicialmente foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura e submetidas a doses entre 35 e 340 Gy. Posterior aos processos de irradiação, as amostras foram analisadas quanto as suas propriedades magnéticas por meio da técnica de VSM.

5.1.1. Nanopartículas sobre silício

As NPsFe antes de serem depositadas sobre o substrato de silício foram caracterizadas quanto ao seu tamanho e estabilidade coloidal. A Tabela 5.1 relaciona os resultados obtidos dessas análises, mostrando que o ferrofluido possui estabilidade em meio aquoso e que o tamanho das partículas ficam entre aproximadamente 9 e 12 nm.

Tabela 5.1. Caracterização das nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas e sem revestimento antes do processo de irradiação com raios gama.

Amostra	DLS (nm)	PZ (mV)	MET (nm)	DRX (nm)
NPsFe	11,5 ± 0,9	+46,6	9,8 ± 2,7	9,0

Posteriormente ao processo de irradiação, as amostras com as NPsFe foram analisadas quanto as suas propriedades magnéticas no VSM. A Figura 5.1A mostra as curvas de magnetização das amostras irradiadas com diferentes doses. A Figura 5.1B é um aumento da Figura 5.1A em torno de -0,1 e 0,1 kOe, enfatizando o campo coercitivo e a magnetização remanente. O gráfico representado na Figura 5.1 C

relaciona os três parâmetros magnéticos avaliados entre si em função da dose. Os dados referentes a estas curvas estão relacionadas na Tabela 5.2.

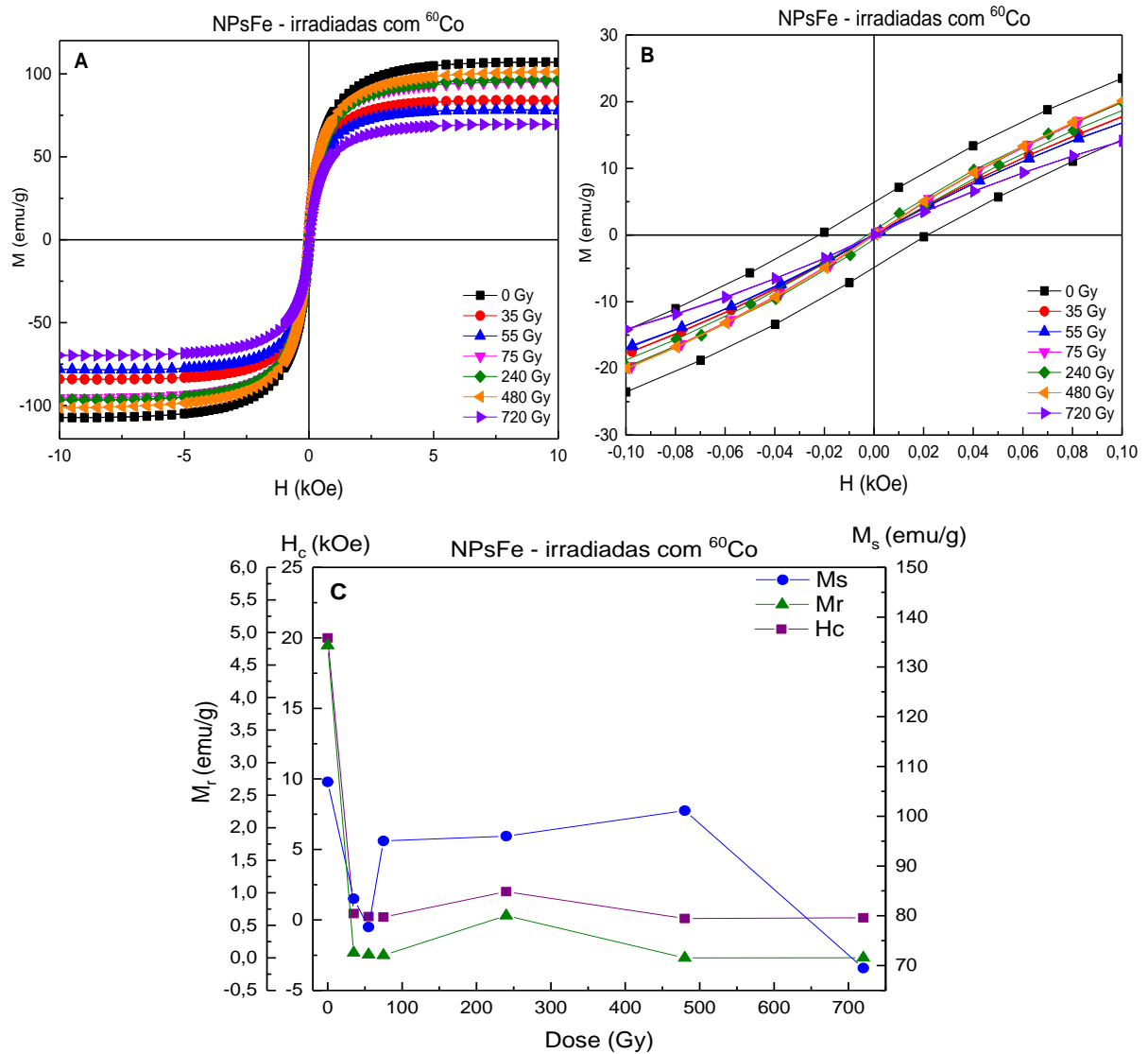


Figura 5.1. Curva de magnetização em função do campo externo aplicado nas nanopartículas magnéticas sintetizadas sem revestimento (A). Aumento da figura anterior em torno da região entre -0,1 e 0,1 kOe (B). Curva da dose em função do campo coercitivo, magnetização remanente e de saturação (C).

Tabela 5.2. Dados das curvas de histerese das nanopartículas sintetizadas sem revestimento e irradiadas com uma fonte de ^{60}Co .

Dose (Gy)	Hc Oe (Coercividade)	Mr emu/g (Magnetização remanente)	Ms emu/g (Magnetização de saturação)
0	20	4,8	106,9
35	0,45	0,08	83,4
55	0,24	0,05	77,7
75	0,20	0,04	95,0
240	2,0	0,65	96,0
480	0,10	$2,3 \times 10^{-6}$	101,1
720	0,15	0,002	69,5

De acordo com os resultados apresentados na Figura 5.1 e a Tabela 5.2 se observa que o campo coercitivo, a magnetização remanente e de saturação tendem a diminuir com o aumento da dose. A flutuação desses valores pode estar associada a variação da quantidade de massa magnética presente nas amostras, assim como também a forma de como as nanopartículas estão distribuídas sobre o substrato metálico. Por se tratar de nanopartículas sintetizadas, suspensas em meio aquoso é necessário levar em consideração o processo de oxidação e a possibilidade de que a solução não é totalmente composta por óxido de ferro do tipo Fe_3O_4 podendo influenciar em uma resposta magnética diferente. A massa magnética foi estimada em aproximadamente $2,37 \times 10^{-5}$ g por meio da concentração da solução estoque do ferrofluido obtida pela técnica de espectrometria de massa por plasma acoplado indutivamente (ICP-MS) e o volume depositado sobre o substrato (1,5 μL).

5.1.2. Nanocompósitos

Devido a dificuldade de determinar a massa magnética nas amostras com as nanopartículas depositadas sobre silício, o mesmo procedimento de irradiação foi realizado em nanocompósitos (NC) compostos por polimetilmetacrilato (PMMA) e nanopartículas comerciais de óxido de ferro. Estes experimentos foram repetidos três vezes (NCI, NCII, NCIII). Para analisar a composição e a distribuição das nanopartículas dentro do polímero realizou-se a aquisição de imagens no microscópio eletrônico de varredura, incluindo a análise por meio da técnica de espectroscopia de raios-X por dispersão em energia (EDS). A Figura 5.2A mostra uma imagem da

superfície do compósito, onde a região escura representa o polímero e os granulados cinzas na superfície, as nanopartículas contidas na matriz. A Figura 5.2B mostra um aumento da Figura 5.2A onde pode ser observado a aglomeração das nanopartículas na superfície do compósito.

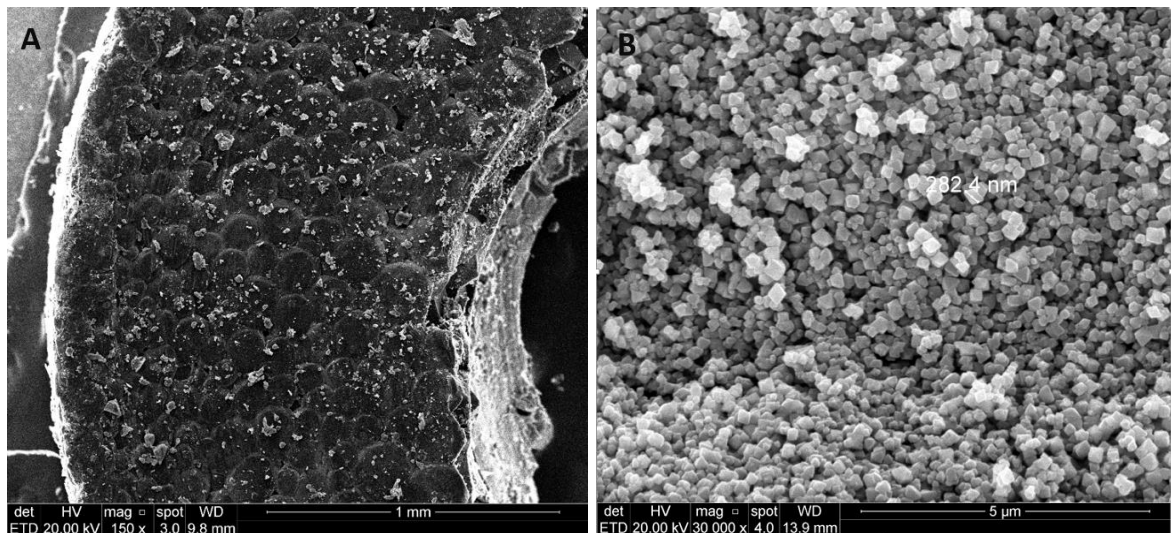


Figura 5.2. Morfologia do nanocompósito sem irradiar com um aumento de 150x (A). Região com nanopartículas dentro do compósito com aumento de 30.000x (B).

De acordo com a Figura 5.2, pode-se observar que as nanopartículas se agruparam em pequenas ilhas dentro do polímero e apresentam uma morfologia diversificada com diferentes tamanhos. Para a realização do EDS foi utilizado uma região contida na Figura 5.2A. Os elementos encontrados na análise foram carbono, oxigênio e ferro em quantidades igual a 54.27, 33.82 e 11.91 %, respectivamente. A proporção dos elementos encontrados pela análise corroboram com as quantidades utilizadas no processo de preparo das amostras, mostrando a presença predominante de material orgânico proveniente da matriz polimérica. Os elementos encontrados pela análise indicam de que não houve contaminação com outros elementos durante o processo de preparo que poderiam influenciar nos resultados das medidas magnéticas no VSM. Vale ressaltar que as imagens e os resultados do EDS se aplicam a todos os compósitos.

A caracterização magnética dos nanocompósitos foi realizada no VSM, obtendo-se as curvas de magnetização representadas na Figura 5.3 e os respectivos dados relacionados na Tabela 5.3.

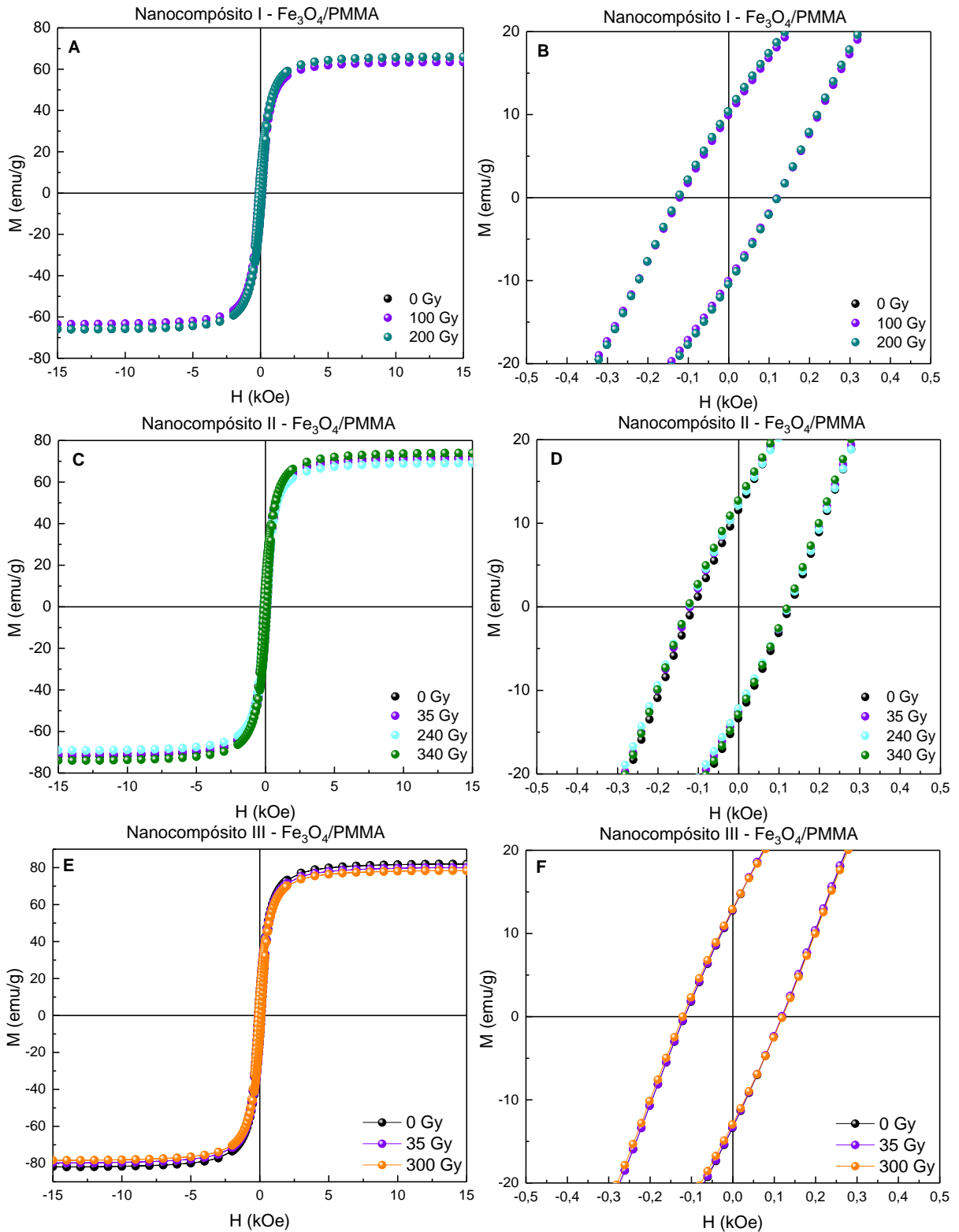


Figura 5.3. Curvas de magnetização dos nanocompósitos irradiados com raios- γ do ^{60}Co com diferentes doses (A, C, E) e respectivos aumentos dos gráficos em torno da região entre -0,5 e 0,5 kOe (B, D, F).

Tabela 5.3. Dados das curvas de histerese dos nanocompósitos irradiados com ^{60}Co .

Amostra	Dose (Gy)	Massa magnética (g)	Hc Oe (Coercividade)	Mr emu/g (Magnetização remanente)	Ms emu/g (Magnetização de saturação)
NCI	0	0,0025	0,12	10,4	66,7
	100		0,12	10,0	63,5
	200		0,12	10,4	63,9
NCII	0	0,0030	0,12	12,5	71,8
	35		0,12	12,4	71,1
	240		0,12	12,1	69,1
	340		0,12	12,9	73,9
NCIII	0	0,0025	0,12	13,0	81,9
	35		0,12	13,0	80,0
	300		0,12	12,9	78,4

De acordo com os resultados mostrados na Figura e na Tabela 5.3, observou-se que as propriedades magnéticas como o campo coercitivo e a magnetização remanente permaneceram iguais independentemente da dose. Os valores referentes a magnetização de saturação apresentaram variações pequenas, em torno de 2,8 e 3,5 emu/g, que dentro do contexto avaliado, estão relacionadas a flutuações referentes ao processo de medida. Assim, o processo de irradiação não afetou as propriedades magnéticas do material em nenhum dos parâmetros avaliados.

5.2. Raios-X

As nanopartículas comerciais em pó e as nanopartículas sintetizadas com revestimento de dextrana dispersas em água deionizada foram irradiadas com um feixe de raios-X de 6 MV com doses entre 10 e 300 Gy. As nanopartículas comerciais foram caracterizadas pelas técnicas de MET, DRX, DLS, PZ e VSM. As nanopartículas em suspensão aquosa foram caracterizadas pelas técnicas de MET, DLS, PZ, VSM e medidas de relaxividade.

5.2.1. Nanopartículas comerciais em pó

Com a finalidade de investigar possíveis alterações na morfologia e tamanho das nanopartículas pela irradiação, realizou-se a aquisição de imagens por meio da microscopia eletrônica de transmissão (MET). A Figura 5.4 mostra as nanopartículas antes e após a irradiação com uma dose de 200 Gy. A Tabela 5.4 mostra o tamanho médio das nanopartículas, obtidas por meio da análise das micrografias no *ImageJ*, para a amostra padrão e as amostras irradiadas com doses de 50,100 e 200 Gy.

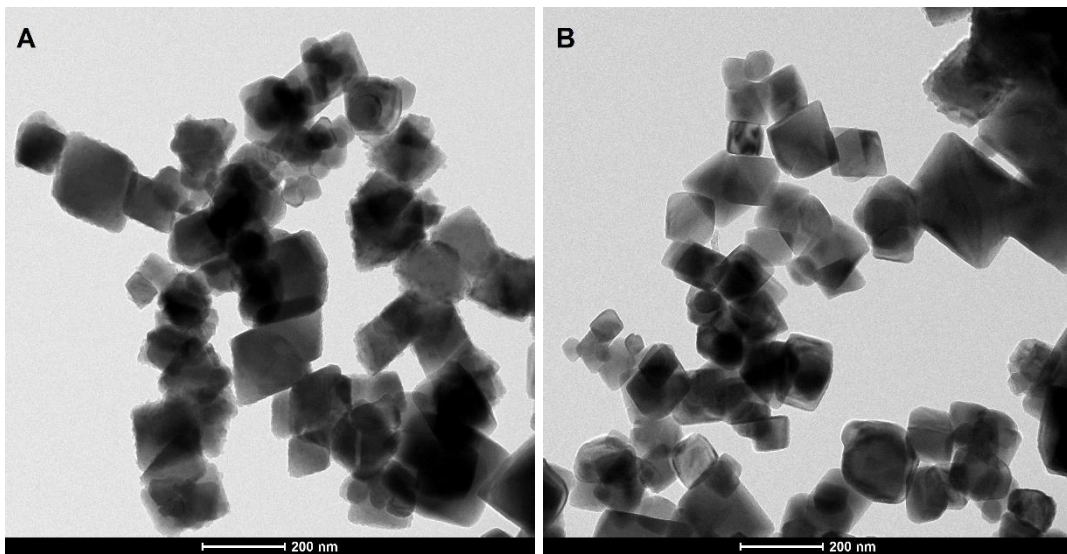


Figura 5.4. Imagens de MET com aumento de 35000x das nanopartículas de óxido de ferro comerciais antes (A) e após a irradiação com um feixe de fótons de 6 MV e uma dose de 200 Gy (B).

Tabela 5.4. Contagem das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.

Dose (Gy)	Tamanho médio (nm)
0	139,9 ± 59,1
50	115,8 ± 48,6
100	154,6 ± 56,9
200	120,1 ± 60,9

De acordo com a Figura 5.4, observou-se uma distribuição morfológica irregular, com estruturas de diferentes tamanhos e formatos, que se mantiveram inalteradas com o aumento da dose. Os resultados contidos na Tabela 5.4 indicam

uma diminuição do tamanho médio das partículas de aproximadamente 20 nm entre a amostra padrão e a amostra irradiada com 200 Gy.

Para avaliar os efeitos da radiação na estrutura cristalina do material realizou-se a técnica de difração de raios-X. As medidas foram realizadas em dois equipamentos diferentes, o que se deve a tendência do equipamento da Shimadzu de alargar os picos, o que está relacionado a quantidade de fótons que são concentradas pelo policapilar. Sendo assim, utilizou-se os valores de largura a meia altura (FWHM) gerados pelo equipamento da Bruker para o cálculo do tamanho dos cristalitos. A Figura 5.5A e 5.5B mostram os espectros obtidos pela técnica para todas as amostras, com os picos principais localizados em 2θ igual a: 30.2° , 35.6° , 43.3° , 53.8° , 57.2° e 62.7° , correspondendo aos planos cristalinos: (220), (311), (400), (422), (511) e (440), respectivamente. A Figura 5.5C mostra os picos de maior intensidade da amostra padrão e das amostras irradiadas com doses entre 10 e 300 Gy. A Figura 5.5D mostra a área destes picos em função da dose. A Tabela 5.5 mostra os principais dados referentes aos espectros obtidos pela análise, incluindo os valores referentes ao tamanhos dos cristalitos (calculados pela equação de Scherrer) e a área dos picos principais da Figura 5.5C em função da dose.

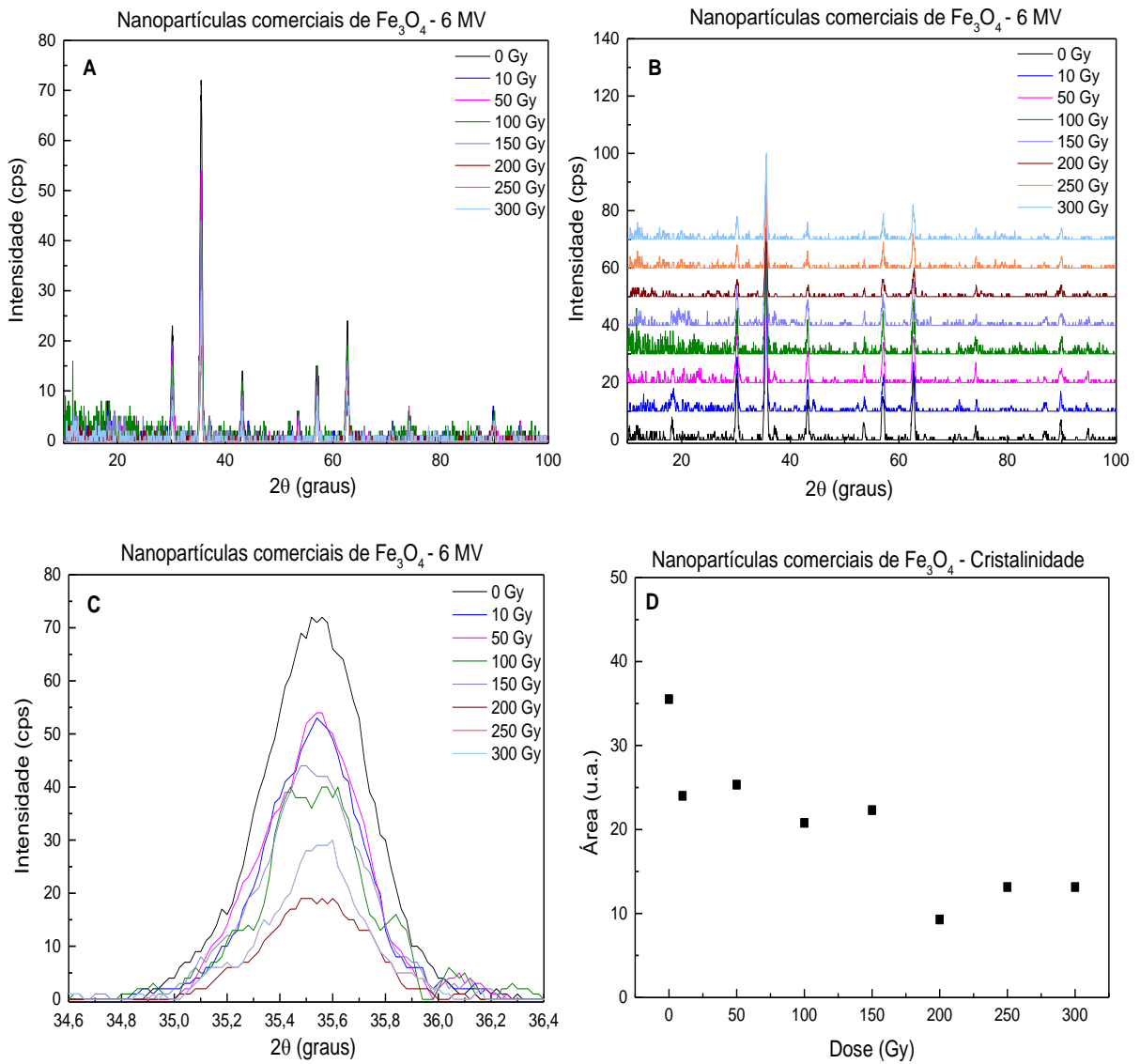


Figura 5.5. Espectro de difração de raios-X de nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV em diferentes doses e em três aplicações: (A) 10-100°; (B) 25-50° e (C) 34-37°. Área do pico principal (~35-36°) em função da dose (D).

Tabela 5.5. Dados obtidos por meio da difração de raios-X das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV, referentes ao pico de maior intensidade para as diferentes doses.

Dose (Gy)	2 θ	d (Å)	t _c (nm)	Área (u.a.)
0	35,6	2,5	79,58	35,5
10	35,5	2,5	84,33	24,0
50	35,5	2,5	80,33	25,3
100	35,5	2,5	81,11	20,8
150	35,5	2,5	80,33	22,3
200	35,6	2,5	76,69	9,3
250	35,5	2,5	84,34	13,2
300	35,6	2,5	80,34	13,2

Com base nos dados obtidos pela técnica de difração de raios-X confirmou-se a estrutura cristalina do tipo espinélio inverso, correspondente a estrutura da magnetita (Fe₃O₄) conforme o COD 1513301 e o PDF 19-629 JCPDS. De acordo com os difratogramas representados nas Figuras 5.5A e 5.5B, a distribuição dos picos permanece inalterada em todas amostras. Com o aumento da dose, observou-se uma redução da intensidade e da área dos picos principais, conforme mostrado nas Figuras 5.5C e 5.5D, indicando uma possível perda de cristalinidade do material. Vale ressaltar, que os picos correspondentes as amostras irradiadas com 250 e 300 Gy são iguais, se sobrepondo no gráfico da Figura 5.5C. De acordo com os dados apresentados na Tabela 5.5, a localização do pico principal, a distância interplanar e o tamanho dos cristalitos não sofreram alterações com o processo de irradiação.

Para analisar as nanopartículas comerciais quanto a sua distribuição de tamanho e estabilidade coloidal em meio aquoso, foram realizadas, respectivamente, análises pela técnica de DLS e PZ. A Figura 5.6 mostra a distribuição de tamanho das nanopartículas em meio aquoso e a Tabela 5.6 o índice de polidispersão e potencial zeta em função da dose.

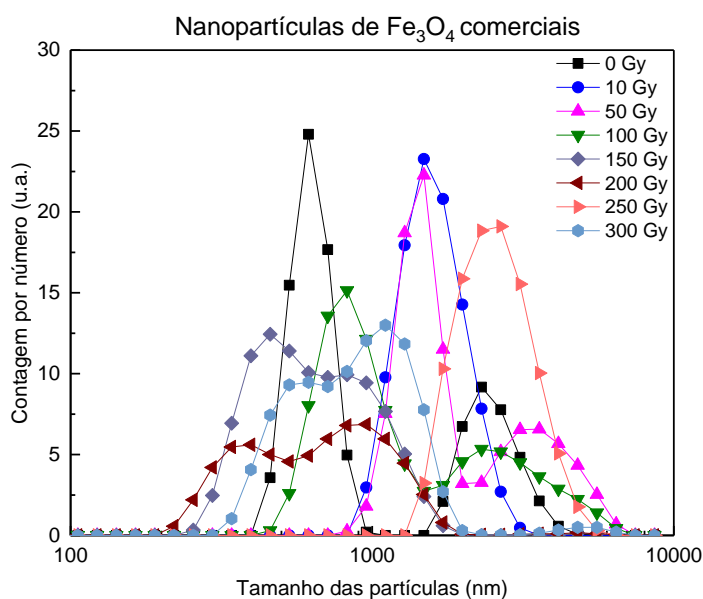


Figura 5.6. Gráfico de distribuição de tamanho das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.

Tabela 5.6. Resultados das medidas realizadas no zetasizer das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.

Dose (Gy)	PDI	ZP (mV)
0	0,92	+6,4
10	1	-3,1
50	0,27	-9,4
100	0,59	-10,35
150	0,74	-17,10
200	0,75	-15,83
250	0,78	+3,61
300	0,44	-13,4

A partir do gráfico da Figura 5.6 foi possível observar um comportamento bimodal para todas as amostras, exceto para 10 e 250 Gy, na qual com o aumento da dose, a distribuição tende a se deslocar para a direita, indicando um aumento no tamanho hidrodinâmico das nanopartículas. Para as doses de 150, 200 e 300 Gy, foram observadas pequenas quantidades de partículas com tamanhos inferiores e para as doses de 50, 100 e 250 Gy com tamanhos superiores ao da amostra padrão.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 5.6 observou-se uma tendência à diminuição do índice de polidispersão, com o aumento da dose. Os valores referentes ao potencial zeta demonstraram que as dispersões são instáveis para todas as doses, apresentando oscilações no sinal das cargas, indicando que o processo de irradiação pode ter causado alterações na distribuição de cargas na superfície das partículas. As nanopartículas de óxido de ferro, por não possuírem revestimento e serem imiscíveis em meio aquoso, apresentaram uma forte tendência à aglomeração, resultando em um tamanho médio chegando na ordem dos micrometros. Isto, em conjunto com a geometria não esférica das partículas, faz com que a técnica tenha se mostrado como um método inviável para a determinação do tamanho das partículas para este caso.

Para a análise das propriedades magnéticas das nanopartículas antes e após ao processo de irradiação, foi utilizada a técnica de VSM. As curvas de magnetização e os respectivos dados estão representados na Figura 5.7 e na Tabela 5.7.

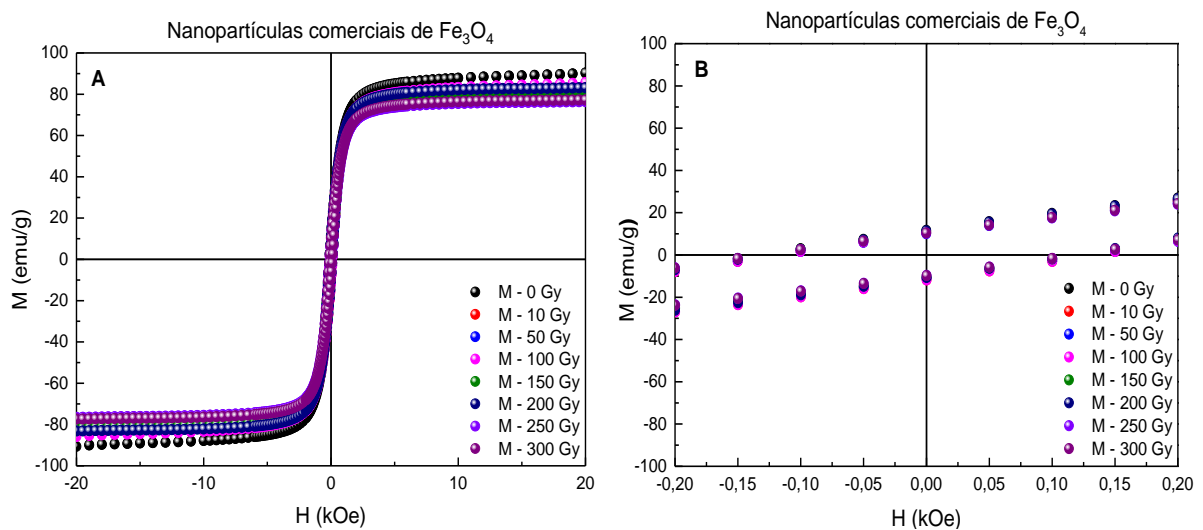


Figura 5.7. Curva de histerese das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV (A). Aumento do gráfico A em torno da região entre -0,2 e 0,2 kOe (B).

Tabela 5.7. Dados das curvas de histerese das nanopartículas comerciais irradiadas com fótons de 6 MV.

Dose (Gy)	Massa magnética (g)	Hc kOe (Coercividade)	Mr emu/g (Magnetização remanente)	Ms emu/g (Magnetização de saturação)
0	0,0122	0,09	11,3	87,9
10	0,0171	0,13	11,1	83,4
50	0,0177	0,12	10,0	81,1
100	0,0165	0,13	11,2	85,7
150	0,0199	0,13	10,7	81,5
200	0,0198	0,12	11,0	83,4
250	0,0190	0,13	10,0	76,5
300	0,0194	0,12	10,1	77,3

De acordo com os gráficos representados na Figura 5.7 e dos respectivos dados relacionados na Tabela 5.7 observou-se flutuações nos valores da magnetização de saturação e uma tendência à redução com o aumento da dose, apresentando uma diferença de 10,6 emu/g entre a amostra padrão e a amostra irradiada com 300 Gy. Essa diferença pode estar associada a uma possível alteração de tamanho das partículas, assim como também da proximidade entre as mesmas no momento da realização das medidas. A magnetização remanente e o campo coercitivo permanecem iguais para todas as doses. As variações observadas por meio dos resultados desta técnica de caracterização corroboram com os resultados obtidos pela difração de raios-X.

5.2.2. Nanopartículas com revestimento de dextrana dispersas em água deionizada

Para avaliar possíveis alterações morfológicas das nanopartículas, causadas pelo processo de irradiação com fótons de 6 MV e doses entre 10 e 300 Gy, realizou-se a aquisição de imagens no microscópio eletrônico de transmissão (MET). As Figuras 5.8 e 5.9 mostram as micrografias obtidas para as diluições de 50 e 500 vezes, respectivamente. A Tabela 5.8 mostra o tamanho médio das partículas, obtidas por meio da análise das micrografias, com um aumento de 710000 vezes, realizadas no *ImageJ*.

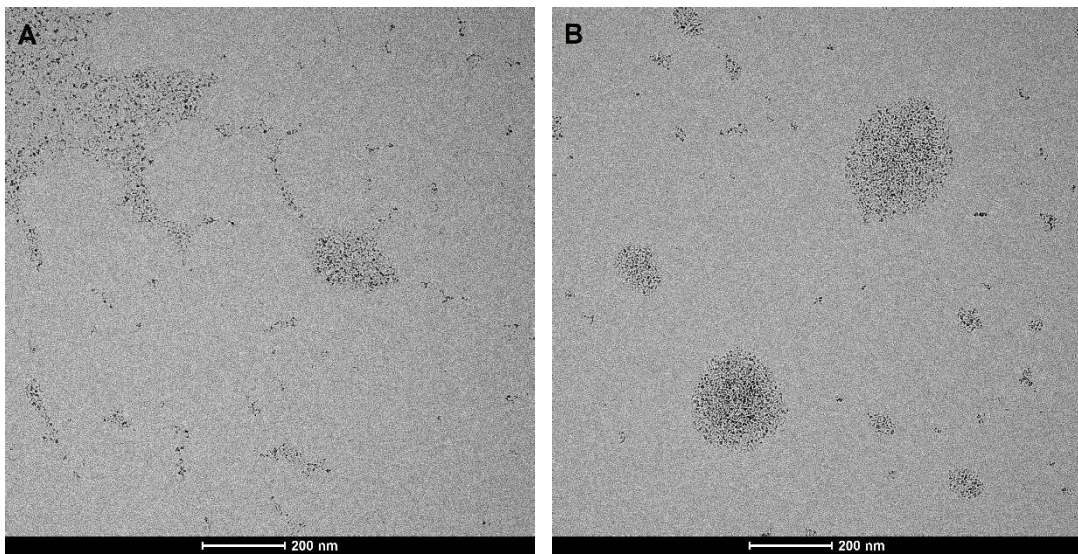


Figura 5.8. Imagens de MET com aumento de 35000x das nanopartículas de óxido de ferro com revestimento de dextrana com diluição de 50x após a irradiação com fótons de 6 MV com doses de 10 (A) e 300 Gy (B).

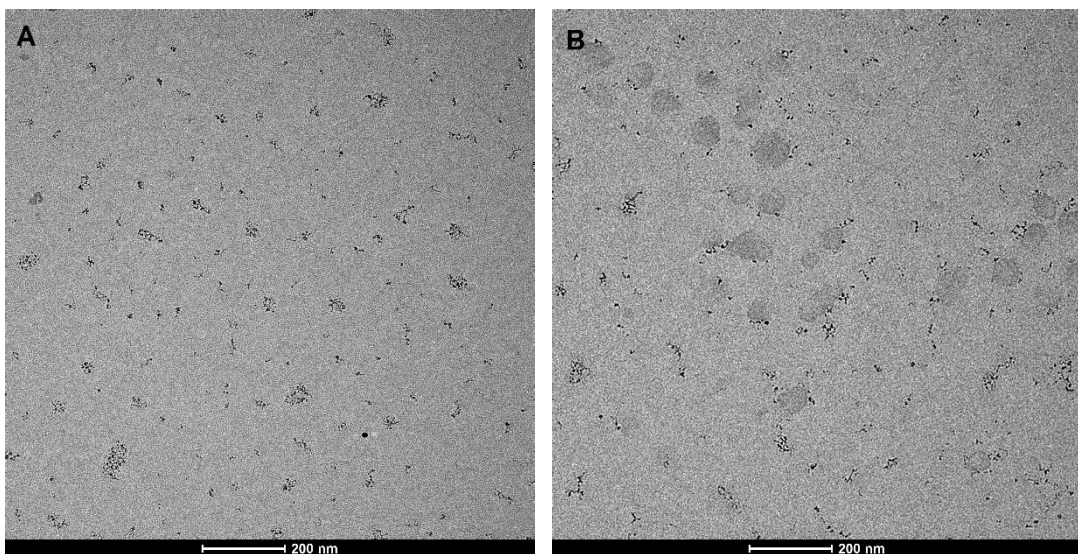


Figura 5.9. Imagens de MET com aumento de 35000x das nanopartículas de óxido de ferro com revestimento de dextrana com diluição de 500x após a irradiação com fótons de 6 MV e doses de 10 (A) e 150 Gy (B).

Tabela 5.8. Contagem das nanopartículas sintetizadas com revestimento de dextrana com fótons de 6 MV.

Diluição	Dose (Gy)	Tamanho médio (nm)
C₀/50	10	3,1 ± 1,2
	150	3,3 ± 1,5
	300	3,9 ± 1,4
C₀/500	10	3,4 ± 1,2
	150	5,1 ± 1,9

De acordo com as regiões representadas nas micrografias das Figuras 5.8 e 5.9 observou-se que a distribuição e a morfologia das nanopartículas não sofreram alterações com o aumento da dose. Os dados da Tabela 5.8 demonstram que o tamanho médio das nanopartículas também não sofreram mudanças com o processo de irradiação, apresentando uma variação dentro do desvio padrão.

Para analisar as nanopartículas com revestimento de dextrana quanto a sua distribuição de tamanho e estabilidade coloidal, foram realizadas, respectivamente, análises pela técnica de DLS e PZ. A Figura 5.10 mostra os gráficos de distribuição de tamanho das nanopartículas para as diluições de 50, 500 e 1000 vezes, e a Tabela 5.9 os respectivos valores referentes ao índice de polidispersão e do potencial zeta das amostras em função da dose.

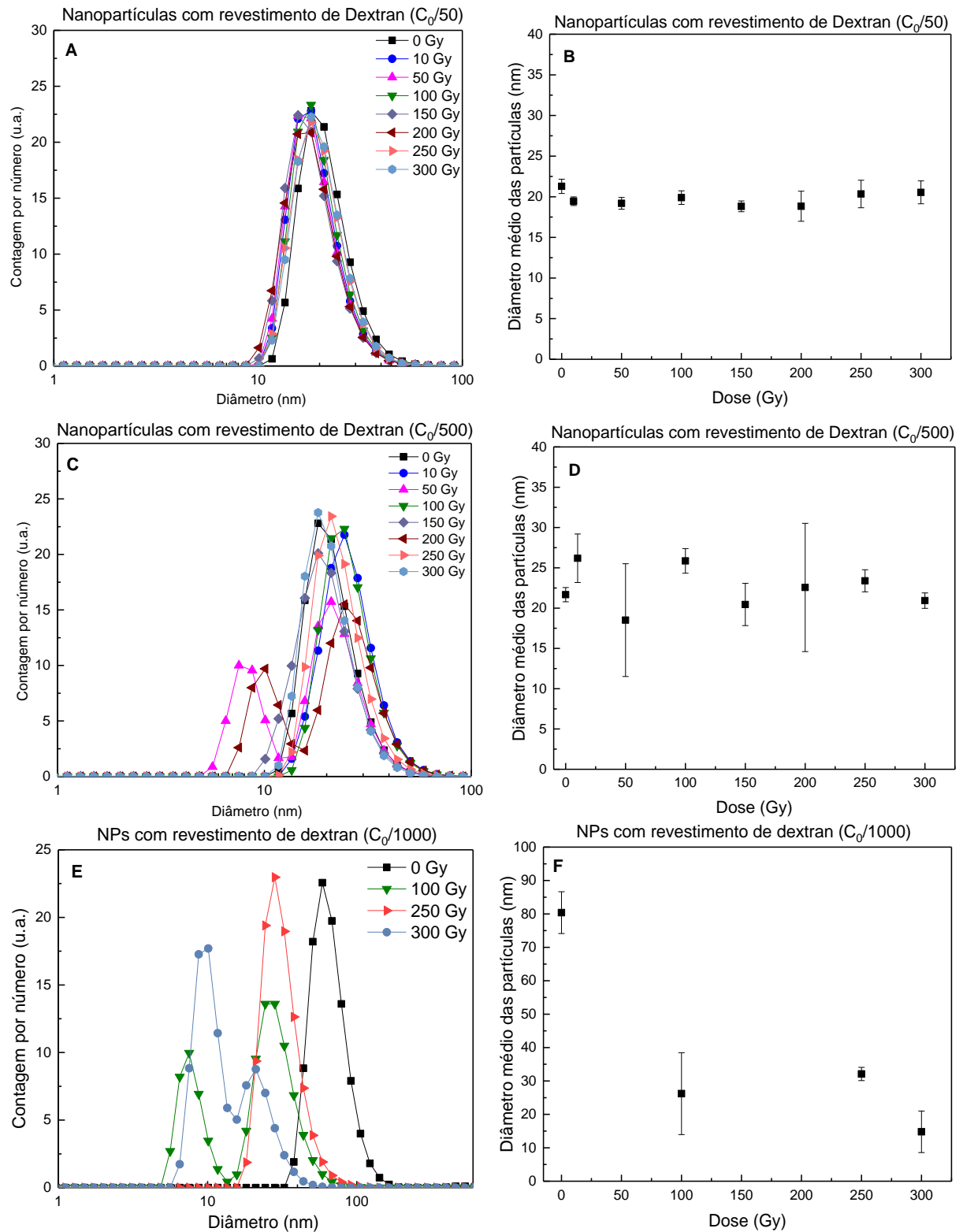


Figura 5.10. Gráfico de distribuição de tamanho da solução aquosa das nanopartículas com revestimento de dextrana irradiadas com fótons de 6 MV com diluições de 50x (A), 500 (C) e 1000x (E) e o diâmetro médio das partículas em função da dose, respectivamente (B, D e F).

Tabela 5.9. Resultado das medidas realizadas no zetasizer das nanopartículas com revestimento de dextrana com diluição de 50, 500 e 1000x irradiadas com fótons de 6 MV.

Diluição	Dose (Gy)	Diâmetro hidrodinâmico (nm)	PDI	ZP (mV)
C₀/50	0	21,3 ± 0,4	0,32	+13,3
	10	19,4 ± 0,5	0,32	+9,4
	50	19,2 ± 0,7	0,31	+10,6
	100	19,9 ± 0,8	0,30	+9,9
	150	18,8 ± 0,6	0,25	+8,0
	200	18,8 ± 0,6	0,31	+13,2
	250	20,3 ± 1,6	0,29	+12,0
	300	20,5 ± 1,4	0,29	+11,1
C₀/500	0	21,7 ± 0,8	0,47	+11,6
	10	26,2 ± 3,0	0,60	+19,6
	50	18,5 ± 7,0	0,54	+29,1
	100	25,8 ± 1,5	0,65	+17,7
	150	20,4 ± 2,6	0,61	+24,2
	200	22,5 ± 7,9	0,62	+16,7
	250	23,4 ± 1,3	0,52	+31,7
	300	20,9 ± 0,9	0,50	+20,6
C₀/1000	0	80,3 ± 6,2	0,61	+45,8
	100	26,2 ± 12,2	0,37	+33,3
	250	32,1 ± 1,9	0,37	+28,0
	300	14,8 ± 6,2	0,57	+24,7

De acordo com os gráficos das Figuras 5.10A e 5.10B, referente a diluição de 50 vezes, não foram observadas alterações nos parâmetros avaliados, apresentando flutuações dentro do desvio padrão. Os resultados obtidos para as amostras com uma diluição de 500x, representados pelas Figuras 5.10C e 5.10D, observou-se um deslocamento dos picos para esquerda, em relação à amostra padrão, apresentando uma distribuição bimodal para as doses de 50 e 200 Gy. Isso por sua vez, não interferiu no diâmetro médio das partículas, conforme demonstrado pelos valores relacionados na Tabela 5.9. Os valores referentes ao índice de polidispersão (PDI) e ao potencial zeta sofreram um aumento em relação à diluição de 50 vezes, sem alterar a estabilidade coloidal das dispersões. A distribuição de tamanho para as amostras

com diluição de 1000 vezes, respresentadas pelas Figuras 5.10E e 5.10F, demonstraram um deslocamento mais evidente para a esquerda em relação à amostra padrão e uma distribuição bimodal para as doses de 100 e 300 Gy. O potencial zeta, neste caso, sofre uma redução gradativa com o aumento da dose, sem comprometer a estabilidade coloidal. Essa redução pode estar relacionada com possíveis efeitos físico-químicos do próprio revestimento pelo processo de irradiação, conforme observado em um estudo específico, mencionado anteriormente [15]. O tamanho médio das partículas, para este grupo de amostras, apresentou valores muito divergentes, necessitando de uma avaliação mais detalhada. Os resultados obtidos por meio destas técnicas indicam que os efeitos observados, ou a ausência destes, podem ter a sua origem na variação do pH do meio em que as nanopartículas foram irradiadas, corroborando com os princípios do processo radiolítico [62,64].

A caracterização magnética das nanopartículas, em suspensão aquosa, foi realizada no VSM. Todas as curvas obtidas apresentaram um comportamento diamagnético, independentemente da dose. Isso se deve ao material orgânico que compõe o revestimento das partículas, a quantidade de material magnético disponível na suspensão aquosa e ao porta amostras de vidro que, em conjunto, deram origem a um sinal muito superior, de forma que, mesmo com o tratamento dos dados para a retirada do sinal, não foi possível obter uma resposta magnética que poderia ser associada ao óxido de ferro. Realizou-se uma estimativa de quantidade de material utilizando a concentração da solução estoque e o volume diluído que resultou em uma massa de $1,128 \times 10^{-6}$ g e $5,64 \times 10^{-7}$ g para a diluição de 500 e 1000 vezes, respectivamente.

As amostras com diluições de 500 e 1000 vezes foram analisadas em relação ao seu tempo de relaxação magnética nuclear por meio das medidas obtidas por um aparelho clínico de ressonância magnética com um campo de 3T. A Figura 5.11 mostra um exemplo das imagens adquiridas das amostras com diferentes diluições dentro do *phantom*, contendo um total de sete seringas de 10 mL com as nanopartículas revestidas com dextrana em solução aquosa e duas seringas, contendo apenas água deionizada, onde uma foi irradiada com 100 Gy. Os círculos brancos representam as secções transversais das seringas.

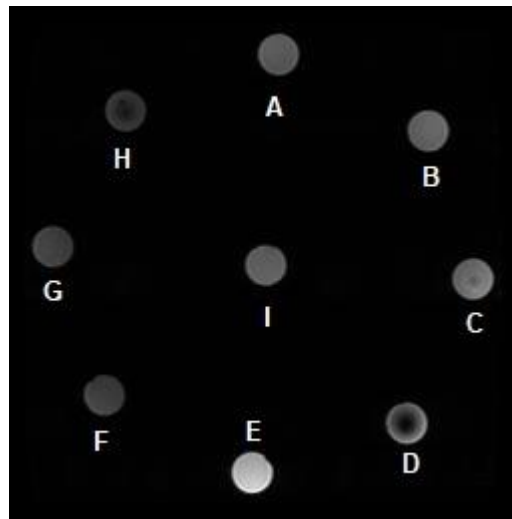


Figura 5.11. Imagem de MRI do *phantom* com as seringas contendo as nanopartículas sintetizadas com revestimento de dextrana. A aquisição da imagem foi realizada com um TE de 400 ms. As diluições de 1000x e suas respectivas doses são: 0 Gy (A), 100 Gy (B), 250 Gy (C), 300 Gy (D). As seringas com água deionizada pura (I) e irradiada com 100 Gy (E). As diluições de 500x e suas respectivas doses são: 0 Gy (F), 100 Gy (G), 300 Gy (H).

A Figura 5.12 mostra os gráficos da intensidade do pixel, medidas nas regiões circulares das imagens analisadas em função do tempo de eco efetivo para doses entre 0 e 300 Gy. A partir do ajuste dessas curvas foram extraídos os valores do tempo de relaxação transversal T2 e da taxa de relaxação R2, conforme os valores apresentados na Tabela 5.10.

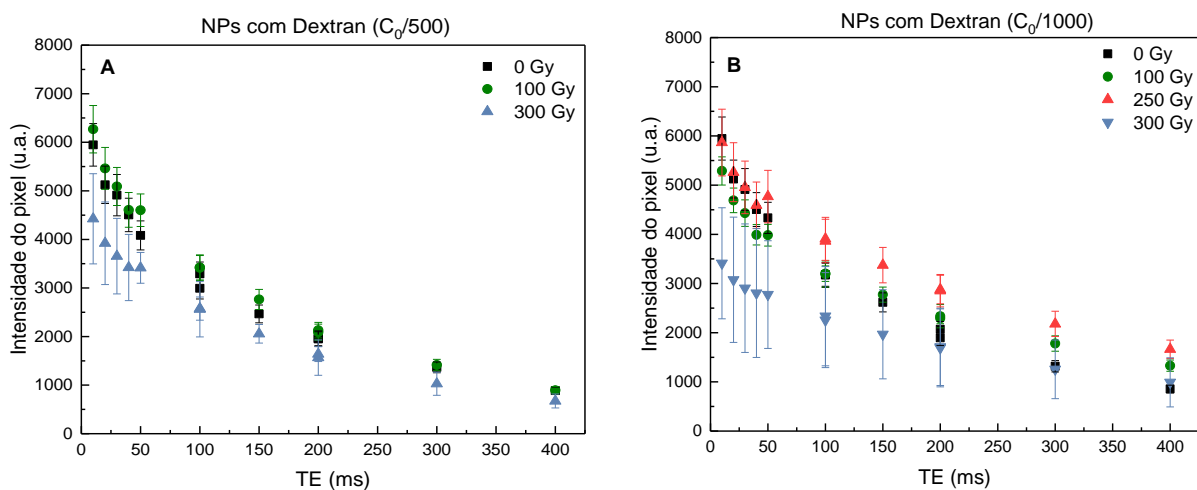


Figura 5.12. Gráfico da intensidade de sinal em função do TE efetivo para as nanopartículas com diluição de 500x (A) e 1000 vezes (B), revestidas com dextrana e irradiadas com fótons de 6 MV.

Tabela 5.10. Tempo de relaxação T2 para as nanopartículas revestidas com dextrana com diluição de 500 e 1000x em função das diferentes doses de fótons de 6 MV.

Diluição	Dose (Gy)	T2 (ms)	R2 (Hz)
C ₀ /500	0	121,7 ± 13,2	8,21
	100	139,6 ± 15,9	7,16
	300	194,7 ± 7,5	5,13
C ₀ /1000	0	135,1 ± 13,9	7,40
	100	143,3 ± 21,2	6,97
	250	194,6 ± 33,7	5,13
	300	202,5 ± 27,7	4,93
H ₂ O	0	69,30 ± 10,4	15,8
	100	83,70 ± 15,6	11,9

Os resultados presentes na Tabela 5.10 demonstraram que com o aumento da dose, os valores de R2 diminuíram, conseqüentemente observou-se o aumento do tempo T2. Esses resultados indicam que a radiação pode ter alterado as propriedades magnéticas ou a estrutura do polissacarídeo (dextrana) que compõe o revestimento, resultando em um menor acesso dos átomos de hidrogênio presentes na estrutura do núcleo magnético, aumentando o tempo de relaxação magnética dos prótons da água. Isso por sua vez foi observado em doses altas, fora do intervalo de doses utilizados no contexto clínico. Para este caso, mais medidas seriam necessárias para observar esses efeitos de uma forma mais detalhada.

5.3. Irradiação com feixe de Prótons

As amostras com as camadas de nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas, sem revestimento, sobre o substrato de silício foram irradiadas com prótons de hidrogênio de 2 MeV. Antes e após o processo de irradiação, as amostras foram caracterizadas quanto as suas propriedades magnéticas pela técnica do VSM. As curvas obtidas estão representadas pelos gráficos da Figura 5.13. A Tabela 5.11 mostra os respectivos dados das medidas.

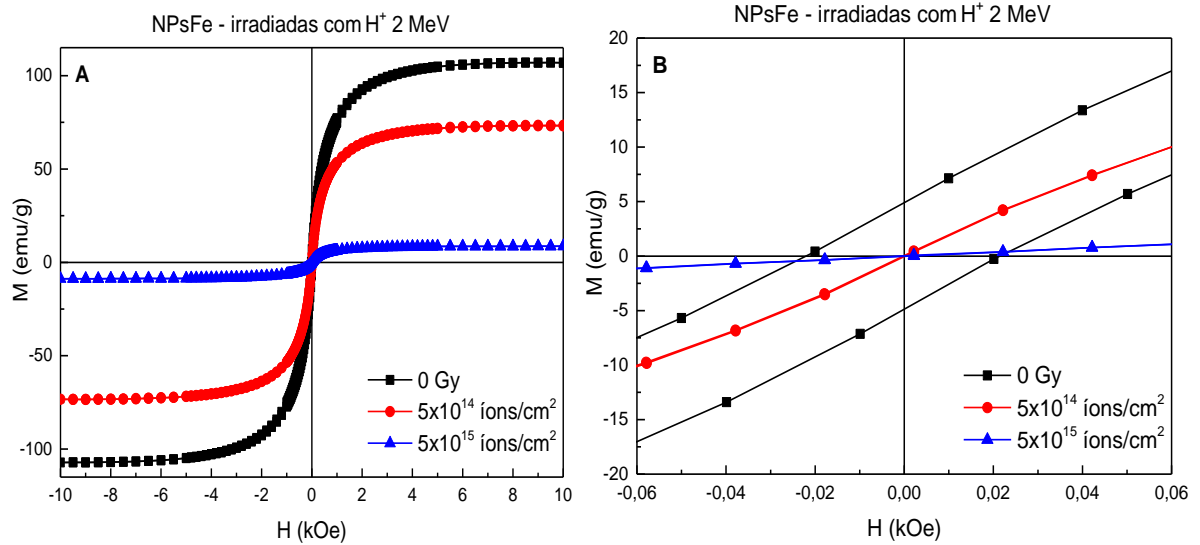


Figura 5.13. Curva de histerese das nanopartículas sintetizadas irradiadas com prótons de hidrogênio de 2 MeV (A). Aumento do gráfico A em torno da região entre -0,06 e 0,06 kOe (B).

Tabela 5.11. Dados das curvas de magnetização das nanopartículas de óxido de ferro sintetizadas e irradiadas com prótons de 2 MeV.

Fluência (íons/cm ²)	Massa magnética (g)	Hc Oe (Coercividade)	Mr emu/g (Magnetização remanente)	Ms emu/g (Magnetização de saturação)
0	2,37x10 ⁻⁵	0,02	4,8	106,99
5x10 ¹⁴		2,1x10 ⁻⁴	0,04	73,03
5x10 ¹⁵		0,001	0,02	8,63

De acordo com os resultados representados pela Figura 5.13 e a Tabela 5.11, foi possível observar mudanças no comportamento magnético, em todos os parâmetros avaliados, após o processo de irradiação. O campo coercitivo, a magnetização remanente e de saturação sofreram uma redução em relação a amostra padrão, com o aumento da fluência, indicando a perda das propriedades magnéticas originais das nanopartículas de óxido de ferro. Essa perda pode estar associada a criação de defeitos no material.

6. CONCLUSÕES

Nesse trabalho, avaliou-se os efeitos induzidos pela radiação ionizante de diferentes tipos (raios-X de 6 MV, raios gama de uma fonte de cobalto-60 e prótons de hidrogênio de 2 MeV) em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro, tanto comerciais como sintetizadas em nossos laboratórios. Foram testadas quatro metodologias diferentes de preparação de amostras onde as nanopartículas foram irradiadas em forma de pó, nanocompósito, camada sobre silício e em suspensão aquosa. As amostras com as nanopartículas dispersas em água deionizada se mostraram o tipo mais indicado para a realização dos experimentos com feixe de fótons além de ser mais próximo do contexto clínico. Para o processo de irradiação com prótons, com as energias disponíveis, apenas camadas finas (poucos micrometros) podem ser utilizadas.

As propriedades físico-químicas das nanopartículas, como a composição e a morfologia se mantiveram inalteradas para todas as amostras analisadas e irradiadas com feixes de raios-X e gama. A distribuição de tamanho das nanopartículas com revestimento de dextrana se mostrou aproximadamente constante, onde os valores flutuaram dentro do desvio padrão. Para a diluição de 1000 vezes foi observado uma tendência à redução do tamanho das partículas com o aumento da dose. As nanopartículas comerciais, apresentaram uma distribuição de tamanho predominantemente bimodal, com uma leve tendência do tamanho médio diminuir com o aumento da dose. Os resultados obtidos pela técnica de difração de raios-X indicaram uma possível perda de cristalinidade por meio do processo de irradiação das nanopartículas comerciais em pó.

As propriedades magnéticas eletrônicas e nucleares das amostras antes e após a exposição à radiação foram realizadas por meio de curvas de magnetização e da relaxometria nuclear, respectivamente. Para as NPsFe, depositadas sobre o substrato de silício, irradiadas com cobalto-60, observou-se uma tendência à redução dos valores de magnetização em todos os parâmetros avaliados. Para o caso dos nanocompósitos, as propriedades magnéticas das nanopartículas foram preservadas para todas as doses. As amostras em pó, irradiadas com feixes de raios-X,

apresentaram uma tendência à redução da magnetização de saturação, com o aumento da dose. Os resultados referentes às amostras irradiadas com prótons demonstraram, que com o aumento da fluência, houve perda das propriedades magnéticas. Para as nanopartículas com revestimento de dextrana para as quais foi testada a relaxividade nuclear em dispersões aquosas, os resultados mostram uma tendência à diminuição da taxa de relaxação transversal e conseqüentemente um aumento do T2, com o aumento da dose.

Assim, pode-se concluir que a irradiação das nanopartículas de óxido de ferro com raios-X e gama, com energias e doses utilizadas dentro do contexto clínico, não alteraram as propriedades físico-químicas dessas estruturas. Em contrapartida, a irradiação com prótons de 2 MeV provocou a perda das propriedades magnéticas das nanopartículas com o aumento da fluência.

7. PROPOSTAS PARA TRABALHOS FUTUROS

Por meio deste trabalho se teve como objetivo realizar um estudo inicial sobre os efeitos da radiação ionizante em nanopartículas magnéticas de óxido de ferro, principalmente em relação às suas propriedades magnéticas, com a finalidade de avaliar a sua aplicabilidade como agente de contraste em tratamentos radioterápicos guiados por ressonância magnética, ainda pouco explorados.

Para trabalhos futuros, a metodologia de preparação das amostras, em um primeiro momento, deve ser aprimorada. Posteriormente, esta metodologia pode ser inserida em um contexto clínico mais alinhado com a realidade, fazendo uso de testes em *phantoms* específicos no equipamento alvo do estudo, o MR-Linac, respeitando os protocolos de exposição. Nanopartículas magnéticas de outros materiais com outros revestimentos biocompatíveis ainda podem ser explorados nesse contexto. Por fim, levando em consideração que as etapas anteriores atenderam aos requisitos para a aplicação no contexto biomédico, pode-se realizar ensaios toxicológicos indicando o seu uso seguro em humanos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] JEEVANANDAM,J.; BARHOUM,A.; CHAN,Y.S.; DUFRESNE,A.; DANQUAH,M.K. **Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations.** Beilstein Journal of Nanotechnology: v.9, p. 1050-1074,2018.

[2] UNSOY,G.; YALCIN,S.; KHODADUST,R.; GUNDUZ,G.; GUNDUZ,U. **Synthesis optimization and characterization of chitosan-coated iron oxide nanoparticles produced for biomedical applications.** Journal of Nanoparticle Research: v. 14, p.964,2012.

[3] MAHMOUDI, M.; SANT, S.; WANG, B.; LAURENT, S.; SEM, T. **Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy.** Advanced Drug Delivery Reviews: v.63, p. 24-46, 2011.

[4] SANJAI,C.; KOTHAN,S.; GONIL,P.; SAESOO,S.; SAJOMSANG,W. **Chitosan-triphosphate nanoparticles for encapsulation of super-paramagnetic iron oxide as MRI contrast agente.** Carbohydrate Polymers: v. 104, p. 231-237, 2014.

[5] TARTAJ, P.; MORALES, M.P.; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S.; GONZÁLEZ-CARREÑO, T., SERNA, C.J. **The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine.** Journal of Applied Physics: v. 36, p. R182-R197, 2003.

[6] GOYA, G.F., GRAZÚ, V., IBARRA, M.R. **Magnetic Nanoparticles for Cancer Therapy.** Current nanoscience: v.4, p. 1-16, 2008.

[7] LAURENT, S.; FORGE, D; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; ELST, L. V.; MULLER, R. N. **Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications.** American Chemical Society: v. 108, p. 2064-2110, 2008.

- [8] LIU, Y., ZHANG, P., LI, F. **Metal-based NanoEnhancers for Future Radiotherapy: Radiosensitizing and Synergistic Effects on Tumor Cells. Theranostics:** v. 8(7), p. 1824-1849, 2018.
- [9] SCHLATHÖLTER, T. et al. **Improving proton therapy by metal-containing nanoparticles: nanoscale insights.** Int. J. Nanomedicine 11 (2016). 1549-1556.
- [10] KIRAKLI, E.K.; TAKAN, G.; HOCA, S. et. al. **Superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) mediated in vitro radiosensitization at megavoltage radiation energies.** Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry: v.315, p.595-602,2018.
- [11] HAUSER, A.K., MITOV, M.I., DALEY, E.F. et. al. **Targeted iron oxide nanoparticles for enhancement of radiation therapy.** Biomaterials: v. 105, p.127-135, 2016.
- [12] MAZUR, C.M.; TATE, J.A. ; STRAWBRIDGE, R.R. et al. **Iron oxide nanoparticle enhancement of radiation cytotoxicity.** Proc SPIE Int Soc Opt Eng: v. 8584:85840J, 2013.
- [13]HOEGEN,P. ; SPINDELDREIER,C.K.; BUCHELE,C.; et al. **Magnetresonanzgeführte Strahlentherapie.** Radiologie (2020)
- [14] WINKEL, D., BOL, G.H., KROON, P.S. et al. **Adaptive radiotherapy: The Elekta Unity MR-linac concept.** Clinical and Translational Radiation Oncology: v. 18, p.54-59, 2019.
- [15] DUSZYŃSKA, A.; DANIELEWICZ, A.; KADŁUBOWSKI, S. et. al. **Influence of electron-beam irradiation on surface properties of magnetic iron oxide nanoparticles stabilized with citrate.** Radiation Physics and Chemistry: v.169, 107796, 2020.

- [16] KOPČANSKÝ, P.; ČERNÁK, J; TIMA, T. et. al. **γ -Radiation induced sedimentation of magnetic particles in magnetic fluids**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials: v. 85, p. 103-106, 1990.
- [17] EISBERG, R.; RESNICK, R. **Física Quântica: átomos, moléculas, sólidos, núcleos e partículas**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 1979. 928p.
- [18] CHIKAZUMI, S. **Physics of magnetism**. New York: John Wiley & Sons. 1964. 554p.
- [19] SHACKELFORD, J.F. **Introdução à ciência dos materiais para engenheiros**. 6ª edição. São Paulo: Pearson Prentice Hall. 2008. 560p.
- [20] CALLISTER, W.D. **Ciência e engenharia de materiais: uma introdução**. 5ª Ed. Rio de Janeiro: LTC. 2000. 589p.
- [21] DÖSSEL, O. **Bildgebende Verfahren in der Medizin: von der Technik zur medizinischen Anwendung**. Berlin; Heidelberg; New York; Barcelona; Hong Kong; London; Mailand; Paris; Singapur; Tokio: Springer. 1999. 377p.
- [22] GERTHSEN, C., MESCHEDE, D. **Gerthsen Physik**. 24ª ed. Berlin; Heidelberg: Springer. 2010. 1047p.
- [23] TIPLER, P.A., MOSCA, G. **Physik für Wissenschaftler und Ingenieure**. 7ª ed. Berlin; Heidelberg: Springer Spektrum. 2015. 1054p.
- [24] IRESON, G. **Discovering superconductivity: an investigative approach**. 1ª ed. Chichester, West Sussex Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Ltd. 2012. 163p.
- [25] CULLITY, B.D. GRAHAM, C.D. **Introduction to magnetic materials**. 2ª ed. Hoboken: Wiley. 2009. 544p.

- [26] JOOS, G. **Lehrbuch der Theoretischen Physik**. 15^a ed. Wiesbaden: AULA-Verlag. 1989. 829p.
- [27] JILES, D.C. **Recent advances and future directions in magnetic materials**. Acta Materialia, v. 51, p. 5907–5939, 2003.
- [28] WATCHMAN, J.B. **Characterization of Materials**. Boston: Butterworth-Heinemann. 1993. 480p.
- [29] BUSHBERG, J.T. **The essential physics of medical imaging**. 2^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002. 933p.
- [30] LINEY, G. **MRI from A to Z: A Definitive Guide for Medical Professionals**. United States of America: Cambridge University Press. 2005. 270p.
- [31] GUBIN, S.P. **Magnetic nanoparticles**. Weinheim: Wiley-VCH. 2009. 466 p.
- [32] SURYANARAYANA, C., KOCH, C.C. **Chapter 12 Nanostructured materials**. Pergamon Materials Series, v. 2, p. 313-344, 1999.
- [33] KITTEL, C. **Introduction to solid state physics**. 6^a ed. New York: John Wiley & Sons. 1986. 646p.
- [34] KNOBEL, M. **Partículas Finas: Superparamagnetismo e Magnetoresistência Gigante**. Revista Brasileira de Ensino de Física: v.22(3), 2000.
- [35] BEDANTA, S., KLEEMANN, W. **Superparamagnetism**. Journal of Physics D: Applied Physics, v. 42, p. 013001, 2008.
- [36] LACHEISSERIE, E.T., GIGNOUX, D., SCHLENKER, M. **Magnetism: I – Fundamentals**. Dordrecht Springer New York. 2002. 507p.

- [37] FREY, N.A.; PENG, S.; CHENG, K.; SUN, S. **Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage.** Chemical Society Review: v.38, p. 2532-2542, 2009.
- [38] OWENS, F.J; **Physics of Magnetic Nanostructures.** 1^a ed. Hoboken, New Jersey: Wiley. 2015. 172p.
- [39] MARTIN, J.E. **Physics for radiation protection: a handbook.** 2^a ed. Weinheim: Wiley-VHC. 2006. 822p.
- [40] DEMTRÖDER, W. **Experimentalphysik 3: Atome, Moleküle und Festkörper.** 4^a ed. Berlin; Heidelberg: Springer Spektrum. 2010, 650p.
- [41] LICHTENEGGER, K. **Schlüsselkonzepte zur Physik: Von den Newton-Axiomen bis zur Hawking-Strahlung.** Berlin; Heidelberg: Springer Spektrum. 2015, 428p.
- [42] KRIEGER, H. **Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes.** 4^a ed. Wiesbaden: Springer Spektrum. 2012. 813p.
- [43] MAYLES, P. NAHUM, A. ROSENWALD, J.C. **Handbook of radiotherapy physics: Theory and Practice.** 1^a ed. New York: Taylor & Francis Group, LLC. 2007. 1470p.
- [44] DEMTRÖDER, W. **Experimentalphysik 4: Kern-, Teilchen und Astrophysik.** 4^a ed. Berlin, Heidelberg: Springer Spektrum. 2014. 530p.
- [45] BALASHOV, V.V. **Interaction of Particles and Radiation with Matter.** Berlin: Springer. 1997. 238p.
- [46] EVANS, R.D. **The Atomic Nucleus.** New York: McGraw-Hill. 1955. 972p.

- [47] BERGER, M.J. et al. XCOM: Photon Cross Section Database (version 1.5). [Online] Available: <http://physics.nist.gov/xcom>. National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD. Acesso em: 21/06/2020.
- [48] ATTIX, F.H. **Introduction to radiological physics and radiation dosimetry**. New York: J. Wiley. 1986. 607p.
- [49] FARR, R.F., ALLISY-ROBERTS, P.J. **Physics for medical imaging**. London: W.B. Saunders.1998, 276p.
- [50] REICH,H.,BURMESTER,U. **Dosimetrie ionisierender Strahlung: Grundlagen und Anwendung**. Stuttgart: Teubner.1990. 415p.
- [51] TURNER, J.E. **Atoms, Radiation, and Radiation Protection**. 3^a ed. Weinheim: Wiley-VHC. 2007. 585p.
- [52] CHERRY, S.R., SORENSON, J.A., PHELPS, M.E. **Physics in Nuclear Medicine**. 3^a ed. Philadelphia: Saunders. 2003. 523p.
- [53] NEWHAUSER, W.D., ZHANG, R. **The physics of proton therapy**. Phys. Med. Biol.: v. 60, p. R155-R209, 2015.
- [54] WANNENMACHER, M., DEBUS, J., WENZ, F. **Strahlentherapie**. 2^a ed.Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. 2013. 1085p.
- [55] NATIONAL AERONAUTICS AND SPACE ADMINISTRATION (NASA). **Nuclear space radiation effects on materials: SP – 8053**. 44p. 1978.
- [56] KHOTBEHSARA, F.A.P., SALEHPOUR, B., KIANVASH, A. **Gamma Irradiation Effects on the Magnetic Properties of Hard Ferrites**. International Journal of Geological and Environmental Engineering: v. 9 (7),2015.

- [57] WURSTER,S., PIPPAN, R. **Nanostructured metals under irradiation**. Scripta Materialia: v. 60, p. 1083-1087, 2009.
- [58] DIENES, G.J. **Radiation effects in solids**. Annu. Rev. Nucl. Sci.; v. 2, p. 187-220,1953.
- [59] ASLAN,N., CEYLAN, B., KOÇ, M.M., FINDIK,F. **Metallic nanoparticles as X-Ray computed tomography (CT) contrast agents: A review**. Journal of Molecular Structure. v. 1219, 128599, 2020.
- [60] MEIDANCHI,A.; AKHAVAN, O.; KHOEI, S.; SHORKI, A.A.; HAJIKARIMI, Z.; KHANSARI, N. **ZnFe₂O₄ nanoparticles as radiosensitizers in radiotherapy of human prostate cancer cells**. Materials Science and Engineering C. v. 46, p.394-399, 2015.
- [61] ABEDINI, A.; LARKI, F.; SAION, E.; ZAKARIA, A.; HUSSEIN, Z.M. **Influence of dose and ion concentration on formation of binary Al-Ni alloy nanoclusters**. Radiation Physics and Chemistry. v. 81, p. 1653-1658, 2012.
- [62] GRACIEN, E., RUIMIN, Z., LIHUI, X. et al. **Effects of pH on the morphology of iron oxides synthesized under gamma-irradiation**. J.Radioanal. Nucl. Chem. v. 270, p.473-478,2006.
- [63] WANG, S.; XIN,H. **γ -Radiation induced chemical change from β -FeOOH to Fe₃O₄**. Radiation Physics and Chemistry: v. 56, p.567-572, 1999.
- [64] ABEDINI,A., DAUD, A.R., HAMID, M.A.A., OTHMAN, N.K. **Radiolytic Formation of Fe₃O₄ Nanoparticles: Influence of Radiation Dose on Structure and Magnetic Properties**. PLOS ONE: v. 9(3), e90055, 2014.
- [65] OKASHA,N. **Enhancement of magnetization of Mg-Mn nanoferrite by γ -irradiation**. Journal of Alloys and Compounds. v. 490, p. 307-310, 2010.

- [66] CHEN, J.P., SORENSEN, C.M., KLABUNDE, K.J., HADJIPANAYIS, G.C., DELVIN, E., KOSTIKAS, A. **Size-dependent magnetic properties of MnFe₂O₄ fine particles synthesized by coprecipitation.** Phys. Rev. B, v. 54 (13), 1996.
- [67] ROUTRAY, K.L., SANYAL, D., DHRUBANANDA, B. **Gamma irradiation induced structural, electrical, magnetic and ferroelectric transformation in bismuth doped nanosized cobalt ferrite for various applications.** Materials Research Bulletin: v. 110, p. 126-134, 2019.
- [68] DEVI, M., DAS, R., MOHANTA, D.; BARUAH, K.K.; SAHA, A. **Enhanced magneto-optic activity of magnetite-based ferrofluids subjected to gamma irradiation.** Appl. Phys. A: v. 106, p.757-763, 2012.
- [69] SCHWAMINGER, S.P., BAUER, D., FRAGA-GARCIA, P., WAGNER, F.E., BERENSMEIER, S. **Oxidation of magnetite nanoparticles: impact on surface and crystal properties.** CrystEngComm: v.19, p.246-255, 2017.
- [70] RANEESH, B.; SAHA, A.; KALARIKKAL, N. **Effect of gamma radiation on the structural, dielectric and magnetoelectric properties of nanostructured hexagonal YMnO₃.** Radiation Physics and Chemistry: v. 89, p. 28-32, 2013.
- [71] WÄLZLEIN, C., SCIFONI, E., KRÄMER, M., DUARTE, M. **Simulations of dose enhancement for heavy atom nanoparticles irradiated by protons.** Phys.Med.Biol: v. 59, p.1441,2014.
- [72] HAUME, K., ROSA, S., GRELLET, S. et al. **Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review.** *Cancer Nano* **7**, 8 (2016).
- [73] DEMOKRITOV, S.O.; BAYER, C.; POPPE, S.; RICKART, M.; FASSBENDER, J.; HILLEBRANDS, B. **Control of Interlayer Exchange Coupling in Fe/Cr/Fe Trilayers by Ion Beam Irradiation.** Physical Review Letters: v. 90(9), 097201 (2003).

[74] GUPTA, P.; FIEDLER, H.; RUBANOV, S.; KENNEDY, J. **Magnetisation and magnetic anisotropy of ion beam synthesized iron nitride**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials: v. 517, 167388 (2021).

[75] STOBIECKI, F. et al. **Mössbauer spectroscopy, interlayer coupling and magnetoresistance of irradiated Fe/Cr multilayers**. Journal of Alloys and Compounds: v. 382, p.174-178, 2004.

[76] JEON, G.W., LEE, K.W., LEE, C.E. **High-Energy Proton-Irradiation Effects on the Magnetism of the Transition-Metal Dichalcogenide MoS₂**. Journal of the Korean Physical Society: v. 76(1), p.93-96, 2020.

[77] SERY, R.S.; GORDON, D.I. **Irradiation of Magnetic Materials with 1.5 and 4 MeV Protons**. Journal of applied physics: v.34 (4), 1963.

[78] HYUN, S.W.; KOUH, T.; KIM, S.J.; KIM, C.S. **The effect of proton irradiation on magnetic properties of lithium ferrites**. Journal of applied physics: v.105 (07A506-3), 2009.

[79] https://www.chemicalbook.com/CASEN_1317-61-9.htm - acessado em [10/06/2020](#)

[80] GUPTA, A.K.; GUPTA, M. **Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications**. Biomaterials: v. 26, p. 3995-4021, 2005.

[81] LAURENT, S. et al. **Magnetic Iron Oxide nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications**. American Chemical Society: v. 108, p. 2064-6343, 2001.

[82] QIAO, R.; YANG, C.; GAO, M. **Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications**. Journal of Materials Chemistry: v. 19, p. 6274-6293, 2009.

[83] <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/637106?lang=pt®ion=BR>– acessado em 10/06/2020.

[84] OLIVEIRA, E.M.N. **Agentes de contraste nanoestruturados multimodais a base de óxido de ferro**. Porto Alegre.2017. Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

[85] MOHAMMAD-BEIGI, H.; YAGHMAE, S.; ROOSTAAZAD, R.; BARDANIA, H.; ARPANAEI, A. **Effect of pH, citrate treatment and silane-coupling agent concentration on the magnetic, structural and surface properties of functionalized sílica-coated iron oxide nanocomposite particles**. Physica E, v. 44, p. 618-627, 2011.

[86] DIGIGOW, R.G. et al. **Preparation and characterization of functional sílica hybrid magnetic nanoparticles**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v.362, p.72-79, 2014.

[87] FORGE, D. et al. **Optimization of the Synthesis of Superparamagnetic Contrast Agents by the Design of Experiments Method**. The Journal of Physical Chemistry C. v. 112, p. 19178-19185, 2008.



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Graduação
Av. Ipiranga, 6681 - Prédio 1 - 3º. andar
Porto Alegre - RS - Brasil
Fone: (51) 3320-3500 - Fax: (51) 3339-1564
E-mail: prograd@pucrs.br
Site: www.pucrs.br