

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE (UERN)

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA (PPGF)

MESTRADO EM FÍSICA

FRANCISCA JUCILEUDA DA SILVA SOUSA

**SISTEMA MAGNÉTICO PARA USO NA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS E
HIPERTERMIA.**

Mossoró-RN

2014

FRANCISCA JUCILEUDA DA SILVA SOUSA

**SISTEMA MAGNÉTICO PARA USO NA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS E
HIPERTERMIA.**

Dissertação apresentada à
Universidade do Estado do Rio Grande
do Norte como parte dos requisitos para
obtenção do grau de mestre em física da
matéria condensada – materiais
magnéticos.

Orientador:

Marco Antonio Morales Torres.

Mossoró-RN

2014

**Catálogo da Publicação na Fonte.
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.**

Sousa, Francisca Jucileuda da Silva
Sistema magnético para uso na vetorização de fármacos e
Hipertermia. / Francisca Jucileuda da Silva Sousa. – Mossoró, RN, 2014.

93 f.

Orientador(a): Prof. Marco Antonio Morales Torres

Dissertação (Mestrado em Física). Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. Faculdade de Ciências Exatas e Naturais. Programa de Pós-Graduação Em Física.

1. Magnetita (Fe₃O₄). 2. Nanopartículas (Nps). 3. Vetorização de fármaco. 4. Absorção específica (AE). I. Torres, Marco Antonio Morales. II. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. III. Título.

UERN/BC

CDD 530

FRANCISCA JUCILEUDA DA SILVA SOUSA

**SISTEMA MAGNÉTICO PARA USO NA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS E
HIPERTERMIA.**

Dissertação apresentada à Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN) como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em física da matéria condensada – materiais magnéticos.

Aprovada em: 30/04/14

Banca examinadora:

Marco Antonio Morales Torres

Prof. Dr. Marco Antonio Morales Torres (UFRN)

Orientador

João Maria Soares

Prof. Dr. João Maria Soares (UERN)

Avaliador interno

Barbosa

Prof. Dr. Geovani Ferreira Barbosa (UFERSA)

Avaliador externo

Dedicatória

A DEUS que me fez existir e sempre esteve e estará ao meu lado nas conquistas e nas derrotas.

Aos meus pais, Antônia e Gabriel, que sempre acreditaram no meu potencial.

Aos meus irmãos Neide e Júnior que estiveram ao meu lado independente de qualquer situação.

Aos meus amados familiares e amigos.

*Dedico a todos com amor,
OBRIGADA.*

AGRADECIMENTOS

A Deus.

Ao professor Dr. Marco Morales, pelo privilégio de sua orientação, paciência, apoio nos momentos difíceis e, sobretudo pela infinidade de conhecimentos a mim transmitidos.

A equipe de professores do mestrado que repassaram conteúdos relevantes e indispensáveis não somente a este trabalho, mas a toda a minha formação acadêmica.

Aos grandes e eternos amigos Vladson Beserra, Rubens Miranda e Ismael Nobre pelo apoio, companheirismo e amizade verdadeira que carregarei comigo eternamente. Sem vocês, não teria chegado até aqui.

Aos amigos de batalha Mackson Matheus, Adriano Santiago, Marcelo Nobre e Dayvid Miranda que estiveram ao meu lado nos momentos de dúvida e desespero, dando força e mostrando que juntos poderíamos ir muito mais longe.

Aos colegas de laboratório, Lessandro Jorge, Antônia Veruska, Ozivan Lopes, Holanda Júnior, Rair Macedo, Cintia Raquel, Antônio Robson, Eloíse, Rodolfo pela companhia, risadas, e ainda mais pelos conhecimentos trocados na realização de medidas.

As amigas Isadora Benevides, Vanessa Amaral, Ana Carolina, Valéria Amaral e Mayara Morgania pela amizade, companheirismo e momentos de descontração de todos esses anos em que estive longe de casa.

Ao amigo André Freitas pelo apoio nos momentos de fraqueza, pelos ensinamentos e por me mostrar que quando estou fraco sou capaz de ser muito mais forte.

A amiga Janaína Linhares pela revisão ortográfica, amizade e companheirismo.

A todos os amigos que comigo conviveram estes anos e que de uma forma ou de outra contribuíram para que me tornasse o que hoje sou. Vocês sabem quem são!

Aos secretários Thiago Martins e Rosita Rodrigues por todo o apoio durante o período do mestrado.

Aos técnicos de laboratório Jocileide Marinho e Carlos.

Ao meu professor da graduação e grande amigo Carlos Braga.

Ao Prof. Wogelsanger Oliveira pelo apoio concedido a este trabalho.

A CAPES, pela bolsa de mestrado concedida.

A Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. A Universidade Federal Rural do Semi-Árido.

Se enxerguei mais longe, foi por
que me apoiei sobre os ombros de
gigantes.

Isaac Newton.

RESUMO

O trabalho que se segue, foi dividido em duas partes. Na primeira parte sintetizamos nanopartículas (*NPs*) de magnetita e funcionalizamos com os polímeros quitosana e pluronic F127. Quatro amostras foram preparadas com essas partículas utilizando várias concentrações do fármaco doxorrubicina. Os estudos da cinética de liberação do fármaco mostraram uma eficiência positiva para as quatro amostras, o que torna o sistema promissor para tratamentos médicos via vetorização de fármaco.

A segunda parte do trabalho destinou-se à síntese de *NPs* com diferentes concentrações de magnetita. Para tanto, prepararam-se dois lotes de amostras, sendo que num dos lotes foi utilizado o surfactante Tween-40. As análises das medidas de DRX mostraram partículas com diâmetros de 9,8 nm e 12,7 nm para amostras preparadas com e sem o Tween, respectivamente. As medidas de histerese em temperatura ambiente mostraram um aumento na magnetização de acordo com a concentração de *NPs* de magnetita, e em ambos os lotes houve presença de coercividade que devido ao mínimo valor, foi considerado desprezível. As medidas de susceptibilidade AC e magnetização DC nos levaram a concluir, que as nanopartículas em todas as amostras estão interagindo magneticamente. Os gráficos de Henkel mostraram que nas amostras com maior concentração de partículas as interações de troca são as predominantes, já nas amostras de menor concentração dominam as interações dipolares. Das medidas de magnetização, retiramos os valores para susceptibilidade inicial, esse parâmetro está diretamente ligado ao aumento da absorção específica (*AE*). As amostras de magnetita que foram sintetizadas sem a presença de Tween, apresentaram valores de *AE*, que as caracterizam como aceitáveis para o uso em hipertermia magnética.

Palavras-chaves: Magnetita (Fe_3O_4), nanopartículas (*NPs*), vetorização de fármaco, absorção específica (*AE*), hipertermia magnética.

ABSTRACT

This work has been divided in two parts. In the first part we have synthesized magnetite nanoparticles and have functionalized it with chitosan and pluronic F127 polymers. Several concentrations of the antineoplastic doxorubicin drug was physisorbed on the magnetic polymer particles. The drug release kinetics study showed a steady release for up to 30 days.. This study shows that this material is an ideal candidate for magnetically targeted drug delivery.

The second part of this work was aimed to the synthesis of *NPs* with several magnetite concentrations. For this purpose, two sets of samples were prepared, in one of them was used the surfactant Tween-40. The results from the Rietveld method applied to the diffractograms showed particles with average diameters of 9.8 nm and 12.7 nm for samples prepared with and without surfactant, respectively. The samples were subjected to a series of magnetic measurements. The hysteresis loops recorded at room temperature showed an increase in the magnetization in agreement with the magnetite concentration, all measurements showed hysteresis. The *AC* susceptibility and *DC* magnetization measurements led us to conclude that the nanoparticles in all samples are magnetically interacting. Henkel plots showed that exchange interactions is predominant for the sample with high magnetite content, whereas, dipolar interactions dominates at lower concentration. The initial susceptibility value which is an important parameter for increasing the specific absorption rate (*SAR*), was extracted from the *DC* measurement. These values increased with the magnetite concentration. Magneto-hyperthermia measurements were performed and showed positive results, indicating that this system is suitable for medical treatment via magnetic hyperthermia.

Keywords: Magnetite (Fe_3O_4), nanoparticles (*NPs*), drug delivery, specific absorption (*SAR*), magnetic hyperthermia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1: Representação dos sítios tetraédricos e octaédricos	24
Figura 2.2: Estrutura cristalina da magnetita	26
Figura 2.3: Esquema de distribuição dos momentos magnéticos da magnetita	27
Figura 2.4: Variação da coercividade pelo diâmetro das partículas.....	28
Figura 2.5: Barreira de Energia com mínimos em 0° e 180° com relação ao eixo de fácil magnetização	28
Figura 2.6: Partícula monodomínio elipsoidal em um campo magnético H	30
Figura 2.7: Curvas de histerese de magnetização reduzida (M/M_S) e de elipsoides homogeneamente magnetizados, versus campo magnético reduzido, para diferentes ângulos θ (α na figura), no modelo Stoner-Wohlfarth.....	33
Figura 2.8: Energia de uma partícula magnética monodomínio com anisotropia em presença de um campo H aplicado, em função do ângulo θ do campo de anisotropia, para diferentes valores de campo. Note a mudança da forma da curva em função da intensidade de H.	33
Figura 2.9: Gráficos das medidas das curvas de $M_r(H)$ e $M_d(H)$	35
Figura 2.10: Gráfico de Henkel idealizado para partículas monodomínios sem interação.....	36
Figura 2.11: Sistema magnético a ser desenvolvido para vetorização de fármaco.....	40
Figura 2.12: Sistema magnético a ser desenvolvido para hipertermia magnética.	41
Figura 3.1: Etapas da preparação da amostra de magnetita.....	46
Figura 3.2: Medidas de absorbância de soluções padrões contendo doxorubicina.....	48
Figura 3.3: Etapas da preparação da amostra de magnetita	49
Figura 3.4: Produção de Raios-X a nível atômico	51
Figura 3.5: Relação entre a diferença de potencial entre os terminais do tubo e as intensidades de cada comprimento de onda produzido	52
Figura 3.6: Os níveis atômicos de energia e as emissões de radiação referentes a cada transição.....	52
Figura 3.7: Difração de raios-X	53
Figura 3.8: Goniômetro com os principais componentes: L – fonte de raios X, G – Fendas soller, B – fenda divergente, C – amostra, D – fenda receptora, E – fendas soller, F – fenda de espalhamento e T – detector de raios X.....	54
Figura 3.9: Difratograma característico da magnetita (Fe_3O_4).....	55

Figura 3.10: Difratômetro de Raios-X do LAMOp	56
Figura 3.11: Magnetômetro de Amostra Vibrante do LAMOp	57
Figura 3.12: Diagrama de blocos do sistema de geração de campo magnético alternado	59
Figura 3.13: Esquema do sistema de aquisição dos dados e refrigeração	59
Figura 4.1: Difração de raios-X da amostra de magnetita M1	60
Figura 4.2: Difratograma da amostra M1 segundo o refinamento Rietveld	61
Figura 4.3: Histerese em temperatura ambiente da magnetita pura	62
Figura 4.4: Histerese em temperatura ambiente da magnetita + quitosana	62
Figura 4.5: Gráfico da liberação de DOX pelo tempo	64
Figura 4.6: Fotografias das amostras no período de liberação da DOX.	66
Figura 4.7: Difratograma da amostra P3E	67
Figura 4.8: Magnetização das amostras com Tween	69
Figura 4.9: Magnetização das amostras sem Tween	69
Figura 4.10: Medidas de FC e ZFC das amostras P7 e P7B (A e B) e ZFC da amostra P7C	71
Figura 4.11 : Medidas de histerese magnética com temperatura variável para a amostra P7B.	73
Figura 4.12 : Medidas de histerese magnética com temperatura variável para a amostra P3E.	74
Figura 4.13 : Gráfico $M_r(H) \times M_d(H)$ para a amostra P3E.....	76
Figura 4.14 : Gráfico $M_r(H) \times M_d(H)$ para a amostra P11.	76
Figura 4.15 : Plot de Henkel para a amostra P3E.....	77
Figura 4.16 : Plot de Henkel para a amostra P11	77
Figura 4.17 : Gráfico da Susceptibilidade complexa AC para a amostra P7B, P7C e P11.....	79
Figura 4.18 : Gráfico de Arrhenius para a amostra P7B, P7C e P11.	80
Figura 4.19 : Gráfico de Vogel-Fulcher para a amostra P11.....	82
Figura 4.20 : Gráfico magneto-hipertermia medida na amostra em pó	85
Figura 4.21 : Gráfico magneto-hipertermia medida na amostra em pó.....	85

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Distribuição dos íons nos sítios das estruturas espinélio normal e inversa.	25
Tabela 2.2 – Propriedades físicas da magnetita	27
Tabela 3.1 – Amostras contendo as partículas de quitosana + magnetita e o fármaco antineoplásico doxorubicina (DOX).	47
Tabela 3.2: Dados das amostras de magnetita sintetizadas com Tween	50
Tabela 3.3: Dados das amostras de magnetita sintetizadas sem Tween.....	50
Tabela 4.1 : Parâmetros relacionados à encapsulação da doxorubicina.	65
Tabela 4.2: Dados das amostras de magnetita com Tween obtidos a partir da difração de raios – X	67
Tabela 4.3: Dados das amostras de magnetita sem Tween obtidos a partir da difração de raios – X	67
Tabela 4.4: Dados das amostras de magnetita com Tween obtidos a partir da histerese magnética a 300 K.....	68
Tabela 4.5: Dados das amostras de magnetita com Tween obtidos a partir da histerese magnética a 300 K.....	70
Tabela 4.6: Dados das amostras de magnetita submetidas à medida de susceptibilidade AC através do gráfico de Arrhenius	81
Tabela 4.7: Dados das amostras de magnetita submetidas à medida de susceptibilidade AC através do gráfico de Vogel-Fulcher.....	83
Tabela 4.8: Valores da susceptibilidade inicial das amostras de magnetita com Tween	83
Tabela 4.9: Valores da susceptibilidade inicial das amostras de magnetita sem Tween.	84
Tabela 4.10: Valores das amostras medidas em pó.	86
Tabela 4.11: Valores das amostras em presença de água.	86

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. Introdução	17
2.2. Origem dos momentos atômicos	17
2.3. Interações magnéticas	20
2.3.1. Interação de troca	20
2.3.2. Interação magnética dipolar	22
2.4. Comportamentos magnéticos	23
2.4.1. Materiais ferrimagnéticos com estrutura espinélio	23
2.4.2. Propriedades cristalinas e magnéticas da magnetita (Fe₃O₄)	26
2.5. Superparamagnetismo	27
2.6. O modelo de Stoner-Wohlfarth	30
2.7. Interações magnéticas em medidas magnéticas	34
2.7.1. Obtenção de M_r(H) e M_d(H)	34
2.7.2. Gráficos δM	35
2.8. Susceptibilidade AC	36
2.9. Lei de Vogel-Fulcher	38
2.10. Nanopartículas magnéticas para aplicações biomédicas	39
2.10.1. Transporte de fármacos	39
2.10.2. Hipertermia Magnética	41
2.10.2.1. Mecanismos que influenciam na geração de calor	42
3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	45
3.1. Síntese de magnetita através da dissolução de sais, funcionalização com quitosana e encapsulação da doxorubicina	45
3.2. Síntese de magnetita com concentração de partículas variável para aplicação em Hipertermia magnética	48
3.3. Métodos de caracterização das amostras	50
3.3.1. Difração de Raio-x	50
3.3.2. Magnetometria por amostra vibrante	56
3.3.3. Espectrofotometria UV-VIS	58
3.3.4. Sistema de medida para magneto-hipertermia	58
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	60

4.1. Primeira parte: Partículas de magnetita para transporte de fármacos.....	60
4.1.1. Análise Estrutural.....	60
4.1.2. Histereses magnéticas em temperatura ambiente	61
4.1.3. Medidas Espectrofotométricas (Estudo da Cinética de liberação do fármaco).....	63
4.2. Segunda parte: Partículas de magnetita para Hipertermia magnética	66
4.2.1. Difração de Raios-X	66
4.2.2. Medidas de magnetização	68
4.2.2.1. Histerese em temperatura ambiente	68
4.2.2.2. Medidas de ZFC e FC	70
4.2.2.3. Histereses em temperaturas variáveis	72
4.2.2.4. Plot de Henkel	75
4.2.2.5. Susceptibilidade AC	78
4.2.2.6. Susceptibilidade inicial	83
4.2.2.7. Magneto-hipertermia	84
5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	87
5.1. Primeira parte: Partículas de magnetita para transporte de fármacos ...	87
5.2. Segunda parte: Partículas de magnetita para hipertermia magnética	87
6. REFERENCIAIS	90

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos vem crescendo o número de estudos e aplicações que envolvem nanopartículas (*NPs*) magnéticas. Diversas aplicações em diferentes áreas foram propostas, tais como o avanço na área de armazenamento de dados [1], aumento de contraste de ressonância magnética [2], bioengenharia, medicina, etc.

Nos dias de hoje há inúmeras doenças que acometem a população mundial. Dentre elas, o câncer vem matando e causando transtornos há muitos anos. São diversos os tipos de neoplasias podendo estas ser benignas ou malignas. Os tratamentos convencionais com quimioterápicos apresentam efeitos não desejados, principalmente em órgãos como o fígado, rim, baço, etc., visto que esses fármacos são altamente tóxicos, necessitando de grandes quantidades no organismo para alcançar a concentração terapêutica necessária.

Com base no avanço da nanotecnologia e a necessidade de novos métodos de tratamento anticancerígenos, tem sido desenvolvidas técnicas de tratamento utilizando nanopartículas magnéticas, no intuito de torná-las mais eficazes. Dentre essas técnicas, pode-se frisar: as técnicas de carregamento de fármacos e hipertermia magnética.

O sistema de carregamento de fármacos é um compósito constituído de nanopartículas magnéticas e fármacos embebidos numa nanopartículas polimérica. O compósito é direcionado magneticamente até o local do tumor, então o fármaco é liberado por difusão ou após a ação de um campo magnético alternado. Essa técnica tem ganhado grande destaque por ser capaz de aplicar apenas numa determinada região, grandes quantidades de fármaco, minimizando os efeitos colaterais indesejáveis às células saudáveis.

Já no caso da hipertermia magnética, as células cancerígenas são eliminadas através de um aumento de temperatura local devido ao calor fornecido por partículas magnéticas submetidas à ação de um campo magnético AC. Para tanto, um fluido contendo as nanopartículas são levadas até a região de interesse. Logo após aplica-se um campo magnético alternado que altera o momento de dipolo magnético. A mudança na orientação dos dipolos provoca um aquecimento local. É importante falar que as células doentes não suportam temperaturas superiores a 42° C enquanto que células saudáveis suportam sem nenhum dano até 50°C [3,4].

Para ambas as técnicas é necessário que o material magnético utilizado seja biodegradável, biocompatível e minimamente tóxico. Além disso, faz-se necessário que apresentem o estado chamado superparamagnético, ou seja, não retenham magnetização na ausência de campo magnético externo e, portanto, sejam de fácil dispersão e sem formação de aglomerados. A magnetita é um óxido de ferro de fácil preparação que apresenta essas características e tem sido utilizado e testado com grande êxito em diversos trabalhos.

Tomando por base todas essas informações, foi realizado um trabalho dividido em duas partes:

1. Na primeira etapa foram sintetizadas partículas de magnetita com tamanhos nanométricos e depositada uma camada do polímero quitosana sobre as *NPs*. A seguir, foi aprisionado o fármaco doxorubicina nos poros do polímero em condições especiais de processo de síntese. A *DOX* é um antibiótico das famílias das antraciclina e age causando danos diretamente no DNA das células cancerígenas. Para estudar suas propriedades, foi feita sua caracterização estrutural, magnética e o estudo de liberação da droga *in vitro*.
2. A segunda etapa refere-se à síntese de nanopartículas magnéticas aplicadas ao uso em hipertermia magnética. Foram sintetizadas partículas com concentrações de magnetita variadas.

Essas partículas uma vez superparamagnéticas, tem a capacidade de absorver uma grande quantidade de energia. Essa energia absorvida é medida por uma taxa conhecida como Absorção Específica (*AE*) e é definida como sendo a potência absorvida por unidade de massa. Uma característica relevante na *AE* é sua proporcionalidade com o valor de χ_0 . Em *NPs* superparamagnéticas é sabido que o valor de χ_0 sofre um aumento quando estas se encontram interagindo magneticamente [5, 6]. Assim, se os compósitos possuírem uma quantidade muito grande de nanopartículas magnéticas pode surgir interação magnética dipolar, que possibilita um aumento na susceptibilidade magnética inicial e, conseqüentemente, na *AE*. As *NPs* para este estudo foram caracterizadas através de um conjunto de medidas magnéticas tais como: histereses magnéticas, ZFC e FC, gráficos de Henkel, susceptibilidade AC, etc.

O trabalho é finalizado fazendo um resumo sobre os resultados positivos encontrados neste estudo e discussão sobre a possibilidade de aperfeiçoar os métodos utilizados numa possível continuação deste trabalho.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Introdução

Desde a antiguidade o magnetismo está presente na vida das pessoas. Um dos primeiros instrumentos magnéticos usados pelo homem foi à bússola, aplicação tecnológica inventada pelos chineses que utilizava ponteiros magnéticos feitos com magnetita (Fe_3O_4). A teoria eletromagnética repousa sobre fundamentos sólidos erguidos por cientistas de grande habilidade experimental e teórica, tais como:

- Hans Christian Oersted (1777-1851) – Foi o primeiro a propor e estudar a relação entre a eletricidade e o magnetismo. Observou e evidenciou que correntes elétricas eram capazes de gerar campo magnético.
- Michel Faraday (1791-1867) e Joseph Henry (1797-1878) – Descobriram de maneira independente a indução magnética, comprovando experimentalmente a teoria de Oersted.
- James Clerk Maxwell (1831-1879) – Desenvolveu toda a base da eletrodinâmica clássica atual.

Com o surgimento da mecânica quântica, o estudo do magnetismo evoluiu nos levando a um entendimento aprofundado de materiais em escala microscópica. Estes materiais são de larga importância devido as suas aplicações tecnológicas e industriais. A área da Física que se dedica ao estudo dessas partículas em escala muito reduzida recebeu o nome de nanomagnetismo e estuda as suas propriedades e aplicações. [7]

2.2. Origem dos momentos atômicos

Os materiais em geral apresentam em certas temperaturas, algum tipo de magnetismo independente do estado físico em que se encontram. Estes são formados por elementos químicos e conseqüentemente por nêutrons, prótons e elétrons, sendo que os dois últimos apresentam cargas elétricas e são os principais responsáveis pelo magnetismo exibido.

O movimento dos elétrons gera dois tipos de contribuição para o comportamento magnético dos materiais: um devido ao seu movimento ao redor do núcleo e outro devido ao seu movimento de spin. Quando aplicamos um campo magnético sobre o

material, essas entidades sofrem um torque que tende a alinhá-las na mesma direção do campo. A origem desse torque é devido ao que chamamos de momento magnético. [8]

O movimento do elétron em torno do núcleo produz o momento de dipolo magnético orbital, que pode ser comparado, de forma clássica, ao movimento de uma corrente elétrica em um fio condutor, nos trazendo como consequência um campo magnético. Desta maneira, pode ser escrito em função do momento angular orbital dos elétrons (\vec{L}), ou seja [9]:

$$\vec{\mu}_{orbital} = -\frac{e}{2m_e} \vec{L} \quad (2.1)$$

Levando-se em consideração a mecânica quântica, o momento angular orbital (\vec{L}) é quantizado. Assim, ele deverá ser um múltiplo inteiro de $h/2\pi$ onde h é denominada constante de Planck e o que irá definir esse número, será a órbita eletrônica na qual o elétron se encontra. Para uma melhor compreensão, considere a primeira órbita de um elétron ($n = 1$). Assim, o momento de dipolo magnético será dado por [9]:

$$\vec{\mu}_B = \frac{eh}{4\pi m_e} \quad (2.2)$$

Que é chamado magnéton de Bohr ($\vec{\mu}_B$). Substituindo os valores das constantes envolvidas encontramos $\mu_B = 9,27 \times 10^{-24} \text{ JT}^{-1} \text{ ou } (Am^2)$. Vale ressaltar que este valor é aproximadamente o mesmo para ambos os tipos de movimento do elétron [9].

O caso do movimento de spin gera o momento magnético intrínseco (μ_{spin}). Este pode ser visualizado classicamente como sendo o movimento do elétron em torno do seu próprio eixo. O momento angular intrínseco dos elétrons (\vec{S}) pode ser escrito como [9]:

$$\vec{\mu}_{spin} = -\frac{e}{m_e} g\vec{S} \quad (2.3)$$

O momento também pode ser quantizado com a modificação de que, para esse caso, deverá ser múltiplo da metade de um número inteiro. Na equação 2.3, “g” é o fator de desdobramento espectroscópico (ou fator g para o elétron livre) e vale 2.002290716

para o caso de um elétron isolado. Desta maneira, g varia de acordo com as contribuições orbitais ou intrínsecas para o momento angular total. Vale ressaltar que esse valor para o caso do movimento orbital é 1, daí o fato dele não aparecer na equação 2.2 [7].

Até agora, estudamos o caso de apenas um elétron. Expandindo para todos os elétrons que compõem um átomo, pode-se definir o momento angular orbital total como [9]:

$$\vec{L} = \sum_i \vec{l}_i \quad (2.4)$$

Lembrando que contribuem para este somatório somente as camadas que possuem elétrons desemparelhados. Isto também se aplica ao momento angular total de spin definido como [9]:

$$\vec{S} = \sum_i \vec{s}_i \quad (2.5)$$

O momento angular total (\vec{J}) é formado a partir da fraca interação spin-órbita entre os vetores resultantes \vec{L} e \vec{S} e escrita como [7]:

$$\vec{J} = \vec{L} + \vec{S} \quad (2.6)$$

Na mecânica quântica, temos algumas modificações nas equações (2.1) e (2.3) que são definidas da seguinte maneira [9]:

$$\mu_l = \mu_B \sqrt{l(l+1)} \quad (2.7)$$

$$\mu_s = g\mu_B \sqrt{s(s+1)} \quad (2.8)$$

Essas equações caracterizam respectivamente o momento de dipolo magnético orbital (μ_l) e o momento magnético intrínseco (μ_s). Nestas, l é o número quântico orbital (0, 1,

2, 3,...n-1), n é o número quântico principal e s é o número quântico magnético (+/-1/2) [3].

O fator g agora será dado por [10]:

$$g = 1 + \frac{J(J + 1) + S(S + 1) - L(L + 1)}{2J(J + 1)} \quad (2.9)$$

Para se identificar os valores de J de um átomo no estado fundamental, verificam-se as regras de Hund [10] que diz que:

1. O valor de spin deve ser o maior permitido e condizente com o princípio de exclusão de Pauli;
2. O momento angular total deve ser máximo e de acordo com a regra anterior;
3. O valor de J será igual a $|L - S|$, se menos da metade da camada estiver completa e $L + S$, caso contrário. Para o caso em que a camada esteja exatamente na metade, teremos $L = 0$ (de acordo com a primeira regra) e, portanto $J = S$.

2.3. Interações magnéticas

2.3.1. Interação de troca

A interação de troca é uma das principais responsáveis pelo magnetismo exibido pelos materiais magnéticos. A interação ocorre por meio dos momentos magnéticos de spin dos átomos ou íons próximos levando ao fenômeno de ordenamento magnético que pode ser de pequeno ou longo alcance. Esta interação ocorre devido a um efeito quântico e pode ser entendida a partir de um modelo onde dois elétrons estão localizados em coordenadas espaciais \vec{r}_1 e \vec{r}_2 [11]. Se os spins desses elétrons são antiparalelos, eles compartilham de uma órbita comum, de modo que a energia eletrostática de Coulomb aumenta. Porém se eles são paralelos, eles não poderão possuir a mesma órbita em virtude do princípio de exclusão de Pauli que afirma que dois elétrons são proibidos de possuir os mesmos números quânticos [12].

A função de onda total é o produto da parte espacial orbital e de spin. Ao permutarmos as coordenadas espaciais \vec{r}_1 e \vec{r}_2 dos elétrons pode ser verificado que a simetria exibida pela função de spin pode afetar a simetria da parte espacial e vice-versa. Dessa maneira, quando a solução da parte de spin for simétrica, a solução da parte espacial será antissimétrica. Soluções simétricas caracterizam estados do tipo singletos, enquanto que soluções assimétricas tripletos. Assim, as funções de onda para tais estados podem ser expressos por [12]:

$$\varphi_s(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \varphi_1(\vec{r}_1)\varphi_2(\vec{r}_2) + \varphi_2(\vec{r}_1)\varphi_1(\vec{r}_2) \quad (2.10)$$

$$\varphi_T(\vec{r}_1, \vec{r}_2) = \frac{1}{\sqrt{2}} \varphi_2(\vec{r}_1)\varphi_1(\vec{r}_2) - \varphi_1(\vec{r}_1)\varphi_2(\vec{r}_2) \quad (2.11)$$

Onde estão incluídas as partes espaciais e de spin.

Considerando ainda o sistema em que temos dois elétrons, podemos construir a Hamiltoniana de spin. Sabemos que $\vec{S} = \vec{S}_1 + \vec{S}_2$, de modo que $\vec{S}^2 = (\vec{S}_1 + \vec{S}_2)^2 = S_1^2 + S_2^2 + 2\vec{S}_1 \cdot \vec{S}_2$. Podemos escrever o produto de $\vec{S}_1 \cdot \vec{S}_2$ como:

$$\vec{S}_1 \cdot \vec{S}_2 = \frac{1}{2} (S^2 - S_1^2 - S_2^2) \quad (2.12)$$

Como S^2 em estado de spin S tem autovalor $S(S+1)$ o valor de $\vec{S}_1 \cdot \vec{S}_2$ será para o estado singlete (S = 0) de $-3/4$ e para o estado tripleto (S = 1) de $+1/4$. Assim, o operador Hamiltoniana pode ser escrito como [11]:

$$H^{spin} = \frac{1}{4} (E_s + 3E_t) - (E_s - E_t) \vec{S}_1 \cdot \vec{S}_2 \quad (2.13)$$

Fazendo a omissão do termo $(E_s - 3E_t)/4$ comum aos quatro estados (1 estado singleto e 3 estados tripletos), podemos representar a Hamiltoniana de spin como:

$$H^{spin} = -J\vec{S}_1 \cdot \vec{S}_2 \quad (2.14)$$

Onde $J = E_s - E_t$. J é conhecida como Integral de Troca e é ele que nos dá a energia de interação entre os elétrons.

Analisando a equação anterior, temos que se $J > 0$ teremos que $E_s > E_t$ e consequentemente o estado tripleto é favorável, o que nos dá uma interação do tipo ferromagnética. Do contrário, o estado singleto é o mais favorável e então teremos uma interação do tipo Antiferromagnética [11].

Podemos generalizar este resultado para um sistema de N spins interagentes de modo que a energia dependa de cada par de spins [11]:

$$H^{spin} = -\sum_{i,j} J_{i,j} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j \quad (2.15)$$

Este hamiltoniano é conhecido como hamiltoniano de Heisenberg e dá origem ao modelo de Heisenberg, que descreve as propriedades magnéticas dos materiais.

O tipo de interação que foi descrita até agora é conhecida como *interação de troca direta*. Quando a interação se dá através de um íon não magnético, temos o que é denominado de *interação de supertroca* ou *superexchange*. Temos ainda a *interação de troca indireta RKKY* que ocorre geralmente em materiais de terras raras, onde os elétrons dos subníveis f se acoplam através de interações com os elétrons de condução [11].

2.3.2. Interação magnética dipolar

A interação magnética dipolar tem origem eletromagnética e surge em virtude dos dipolos contidos no material que produzem um campo magnético. A energia de interação dipolar entre dois dipolos magnéticos \vec{m}_1 e \vec{m}_2 , separados por uma distância \vec{r} é dada por [11]:

$$U = \frac{1}{r^3} [\vec{m}_1 \cdot \vec{m}_2 - 3(\vec{m}_1 \cdot \hat{r})(\vec{m}_2 \cdot \hat{r})] \quad (2.16)$$

Seja um arranjo de dipolos com orientação paralela a um determinado eixo. Esta energia age sobre os momentos magnéticos dispostos ao longo do eixo, de forma paralela no sentido de alinhá-los ao campo, ou anti-paralelamente caso os momentos magnéticos estejam distribuídos em um plano perpendicular ao eixo. A intensidade desta interação não é forte o suficiente para explicar o motivo pelo qual acontece o ordenamento ferromagnético em temperaturas elevadas, mesmo esta sendo de longo alcance. Porém em temperaturas relativamente baixas a mesma não pode ser desprezada [13]. Vale ressaltar que a interação dipolar magnética é responsável pela anisotropia de forma que produz efeitos muito interessantes em materiais magnéticos nanoestruturados como o aparecimento de vórtices em discos magnéticos [14].

2.4. Comportamentos magnéticos

Todas as substâncias apresentam algum tipo de comportamento magnético mesmo que este seja muito reduzido. Os materiais magnéticos mais comuns podem ser classificados como diamagnéticos, paramagnéticos e, os antiferromagnéticos que não possuem magnetização espontânea resultante, e ainda os ferromagnéticos e ferrimagnéticos.

Neste trabalho lidamos diretamente com partículas que apresentam comportamento ferrimagnético (magnetita) e em virtude disso, apresentaremos informações deste tipo de ordem magnética.

2.4.1. Materiais ferrimagnéticos com estrutura espinélio

Os materiais ferrimagnéticos constituem um grupo importante dentre os materiais magnéticos. O ferrimagnetismo está presente naqueles materiais que têm duas sub-redes magnéticas, com seus momentos magnéticos ordenados em direções antiparalelas, porém com diferentes magnitudes e que resulta em uma magnetização não nula. A magnetização espontânea desaparece acima da temperatura crítica, também chamada de temperatura de Curie (T_C), tornando-se a partir desta paramagnética. Esses materiais apresentam susceptibilidade alta e positiva da ordem de $10^{-2} < \chi < 10^6$ [8,10].

As substâncias ferrimagnéticas mais importantes são óxidos duplos de ferro com outro metal, chamados de ferritas. Estas apresentam fórmula geral $MO.Fe_2O_3$ onde M é um íon metálico divalente como Mn, Ni, Fe, Co ou Mg e podem apresentar estrutura cristalina cúbica ou hexagonal. Todas as ferritas com estrutura cúbica são magneticamente moles com exceção da ferrita de cobalto $CoO.Fe_2O_3$ que apresenta alto valor de coercividade. Já aquelas com estruturas hexagonais são magneticamente duras. As ferritas cúbicas apresentam estrutura de espinélio devido à semelhança com o mineral espinélio $MgO.Al_2O_3$.

A figura 2.1 apresenta a célula unitária apresenta estrutura complexa à medida que contém um total de 56 íons em virtude de suas 8 moléculas de $MO.Fe_2O_3$. Vale ressaltar que os átomos de oxigênio estão localizados, de modo a formarem uma estrutura cúbica de face centrada, enquanto que os íons metálicos divalentes preenchem os espaços entre eles. Os espaços entre os oxigênios podem ser classificados de duas maneiras: um chamado de sítio tetraédrico ou sítio A por conter em seu centro um íon metálico que possui em seus vértices íons de oxigênio. Já o outro, é chamado de sítio octaédrico ou sítio B e neste caso os íons de oxigênio ocupam os vértices do octaedro [15].

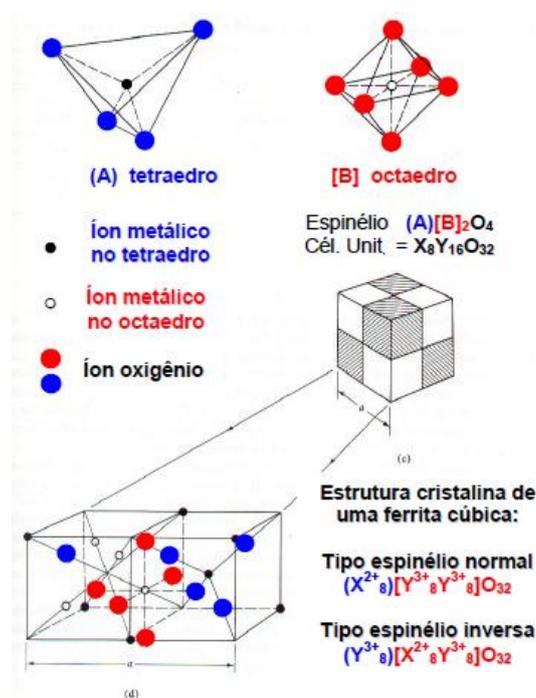


Figura 2.1: Representação dos sítios tetraédricos e octaédricos [20].

As ferritas podem apresentar propriedades magnéticas diferentes dependendo da forma como os íons metálicos estão dispostos. Isso acontece devido às interações que podem acontecer entre os íons dos sítios A e B. Ferritas com estruturas do tipo espinélio podem apresentar certo grau de inversão (δ) em virtude da alta eletronegatividade do oxigênio que é o responsável pelas ligações de caráter iônico de cátions divalentes e trivalentes. Estas estruturas podem ser espinélio normal ($A^{2+} [B^{3+}B^{3+}]O_4$) e espinélio inverso ($B^{3+} [A^{2+}B^{3+}] O_4$).

Estudando um pouco mais a fundo, verifica-se que na estrutura espinélio normal, 8 íons divalentes ocupam o sítio tetraédrico (A) e 16 íons trivalentes ocupam o sítio octaédrico (B). Já na estrutura espinélio inversa, temos 8 íons trivalentes no sítio A e 8 íons divalentes juntamente com os 8 íons trivalentes no sítio B, que juntamente com os íons de oxigênio resultam na formação da célula unitária (Observe a tabela 2.1).

Tabela 2.1 – Distribuição dos íons nos sítios das estruturas espinélio normal e inversa [15].

Tipo de sítio	Número disponível	Número ocupado	Espinélio normal	Espinélio inverso
Tetraédrico (A)	64	8	$8M^{2+}$	$8Fe^{3+}$
Octaédrico (B)	32	16	$16Fe^{3+}$	$8Fe^{3+}$ e $8M^{2+}$

Quando lidamos com nanopartículas magnéticas, nem sempre ocorre a distribuição de íons, de modo a formar espinélio inverso conforme mostrado na tabela 2.1. Em alguns casos, os íons de Fe^{+3} e Fe^{+2} não apresentam preferência por determinado sítio gerando estruturas mistas e/ou parcialmente inversa. Dessa forma, é comum encontrar íons divalentes também em sítios tetraedrais, dependendo do método de síntese e das circunstâncias em que as nanopartículas foram sintetizadas.

Para as ferritas com estrutura espinélio normal, o grau de inversão é $\delta = 0$ e aquelas com estrutura espinélio invertida têm-se $\delta = 1$. Pode-se ainda ter estruturas mistas que apresentam um valor para o grau de inversão dentro do intervalo $0 < \delta < 1$. Vale ressaltar que estes valores dependem do tratamento térmico, no qual a amostra foi submetida e do seu método de preparação [15].

2.4.2. Propriedades cristalinas e magnéticas da magnetita (Fe_3O_4)

A magnetita, mineral magnético, foi descoberta segundo fatos históricos na região da Grécia antiga e sua primeira aplicação tecnológica se deu pela bússola inventada pelos chineses. Possui fórmula química Fe_3O_4 , sendo composta pelos óxidos de ferro II e III, contendo em sua estrutura 72,4% de ferro e 26,6% de oxigênio.

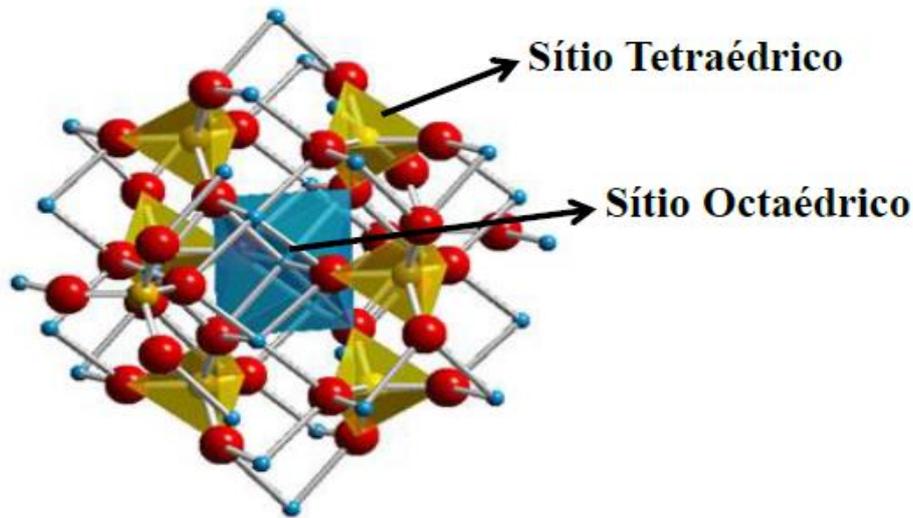


Figura 2.2: Estrutura cristalina da magnetita [8].

Esse mineral apresenta propriedades ferrimagnéticas e é classificada como uma ferrita. Sua estrutura cristalina é do tipo espinélio invertido (ver seção anterior) onde o oxigênio está distribuído juntamente com os íons de ferro na forma tetraédrica no sítio A e na forma octaédrica no sítio B.

Os spins de Fe^{+2} são os únicos capazes de gerar magnetização espontânea no caso da estrutura da magnetita, visto que os spins de Fe^{+3} se cancelam devido ao fato de estarem dispostos de forma antiparalela (ver figura abaixo). Podem ainda apresentar interações de supertroca entre os cátions dos sítios tetraédricos e octaédricos do tipo A-O-B e B-O-B.

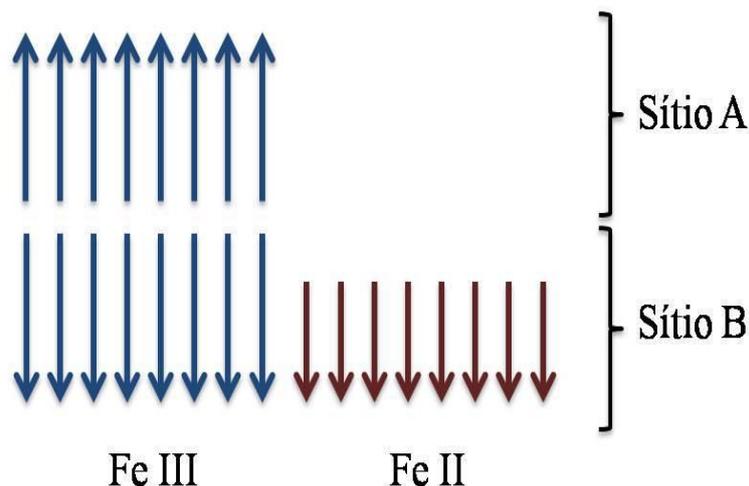


Figura 2.3: Esquema de distribuição dos momentos magnéticos da magnetita [8].

Na tabela 2.2 são apresentadas algumas das principais propriedades da magnetita, que é objeto de estudo deste trabalho e que é de grande importância para aplicações industriais e biomédicas.

Tabela 2.2 – Propriedades físicas da magnetita [10].

Parâmetro de rede (a)	8,393 – 8,396
Magnetização de saturação (M_s)	92 emu/g
Constantes de anisotropia magnetocristalina a 300 K	$K = 10^4 - 10^5 \text{ J/m}^3$
Temperatura de Curie (θ_C)	847 K

2.5. Superparamagnetismo

O comportamento magnético das partículas pode ser afetado por diversos fatores e em especial pelo seu tamanho. Considera-se diâmetro crítico (D_c) aquele que separa dois tipos de partículas: monodomínios que possuem diâmetro inferior (ordenam-se magneticamente) e as multidomínios que apresentam um conjunto de monodomínios [16]. A figura 2.4 mostra um esquema do campo aplicado pelo diâmetro de acordo com o tipo de partícula.

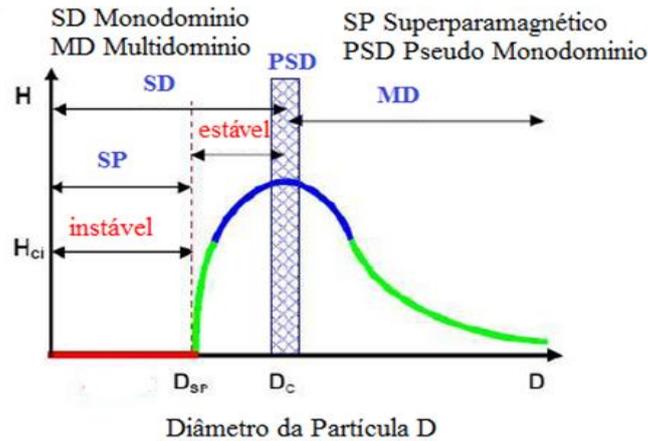


Figura 2.4: Variação da coerividade pelo diâmetro da partículas [16].

O grupo de pequenas partículas monodomínios foi estudado em 1959, por Bean e Livingston. A Teoria do Superparamagnetismo descreve vários sistemas formados por nanopartículas magnéticas. Considere que esse conjunto de partículas esteja sob a ação de um campo magnético aplicado antiparalelo à direção inicial de fácil magnetização. Por conta da anisotropia magnetocristalina do material, a magnetização apontará originalmente ao longo do eixo anisotrópico ($\theta = 0^\circ$ e $\theta = 180^\circ$, ver fig. 2.4), onde a energia é mínima.

Para passar de um estado de mínima energia para outro é necessária uma quantidade de energia suficientemente alta, para vencer o que chamamos de barreira de potencial, sendo representada matematicamente por $E_A = K_a V$, onde K_a é a constante de anisotropia e V é o volume da partícula. Este salto é alcançado através da variação na energia térmica $k_B T$ que torna-se maior que $K_a V$ para partículas de tamanho reduzido [17].

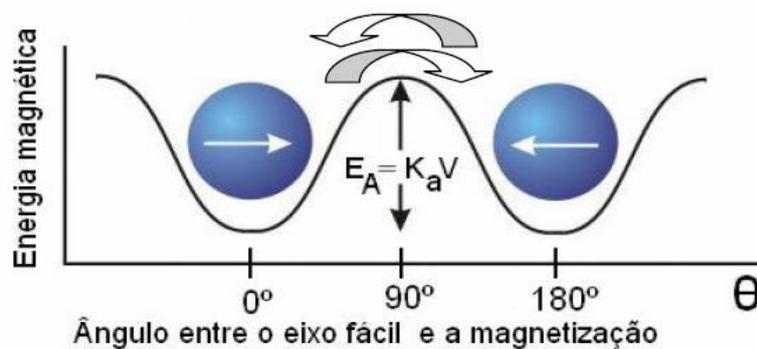


Figura 2.5: Barreira de Energia com mínimos em 0° e 180° com relação ao eixo de fácil magnetização [17].

O tempo necessário para reverter o momento magnético de um estado de equilíbrio até outro é chamado tempo de relaxação (τ) e determinado pela lei de Néel-Arrhenius descrita a seguir [18]:

$$\tau = \tau_o \exp\left(\frac{E}{k_B T}\right) \quad (2.17)$$

onde k_B é a constante de Boltzman, T é a temperatura e τ_o é uma constante empírica com valor entre 10^{-9} - 10^{-10} s.

A partir do tempo de relaxação (τ) e do tempo de medida (t_m) utilizado na técnica experimental, podemos verificar o comportamento das partículas. Se tivermos o tempo de relaxação inferior ao tempo de medida, podemos dizer que as partículas encontram-se no estado superparamagnético. Porém se o tempo de relaxação for superior, dizemos que a partícula encontra-se magneticamente bloqueada. A temperatura que separa estes dois regimes magnéticos é chamada de Temperatura de bloqueio (T_B), e pode ser medida aproximadamente quando $\tau = t_m$. Vale ressaltar que o tempo de medida varia de acordo com a técnica experimental utilizada.

No regime superparamagnético observa-se a inexistência de histerese acima da temperatura de bloqueio, em virtude do efeito térmico que fornece energia suficiente para relaxar os momentos magnéticos antes saturados. Já no estado bloqueado, ocorre o surgimento da histerese quando partículas de um tamanho particular (acima de D_C) encontram-se abaixo de T_B [7,19].

Além da temperatura de bloqueio T_B , a partir da equação (2.17) podemos deduzir uma expressão para o diâmetro crítico em que as partículas encontram-se no estado superparamagnético. Tomando o tempo de medida como sendo 100 s (medida de magnetização convencional) e considerando as partículas com formas esféricas, podemos expressá-la como:

$$D_C^3 = \frac{150 K_B T}{\pi K_a} \quad (2.18)$$

A partir da equação 2.18, podemos calcular o valor teórico de diâmetro para a temperatura $T = 300$ K e assim compará-los com os valores experimentais.

2.6. O modelo de Stoner-Wohlfarth

O modelo de Stoner-Wohlfarth (1948), também chamado de Rotação coerente, foi o primeiro modelo utilizado para descrever o comportamento magnético de partículas que possui uma simetria bem definida (da ordem de alguns nanômetros). Considerando esta estrutura, as partículas magnéticas são consideradas monodomínios, com anisotropia uniaxial (ou seja, possui um eixo de fácil magnetização onde é possível minimizar a energia) e têm a forma de elipsoides alongados, além de trazer uma abordagem simples onde o termo responsável pela energia de troca é desprezado na função de sua energia total [17].

De acordo com tal modelo, devemos considerar uma partícula monodomínio com magnetização uniforme, na forma de um elipsóide alongado e com eixo de anisotropia na direção z , eixo maior do elipsóide. Ao aplicarmos um campo magnético externo \mathbf{H} de forma contínua, é notório que a magnetização \mathbf{M} evolui de modo a formar um ângulo θ com o eixo de fácil magnetização e um ângulo Ψ deste com \mathbf{H} (com \mathbf{H} no plano yz e \mathbf{M} fora deste, ver figura 2.6).

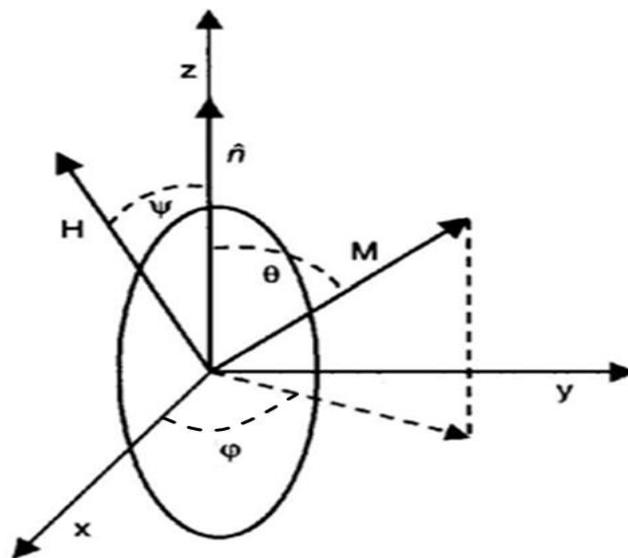


Figura 2.6: Partícula monodomínio elipsoidal em um campo magnético H . [17]

Desde modo, a magnetização \mathbf{M} sofrerá a ação de duas forças de sentidos opostos: uma devido à anisotropia que é caracterizado por K e outra em virtude do campo magnético aplicado \mathbf{H} . Assim, é possível escrever uma expressão para a energia

total que tem a contribuição da energia de anisotropia (E_A) e da energia Zeeman (E_Z) que é dada por [17]:

$$E = E_A + E_Z \quad (2.18)$$

Substituindo:

$$E = K_a V \text{sen}^2 \theta - \mu_0 M_s H (\cos \theta \cos \psi + \text{sen} \theta \text{sen} \psi \cos \varphi) \quad (2.19)$$

sendo K_a a constante de anisotropia, V o volume da partícula, M_s a magnetização de saturação. Considerando $H = 0$, podemos observar que a magnetização aponta no sentido de fácil magnetização (que neste caso coincide com o eixo maior do elipsoide). Porém, seu campo magnético é não nulo tornando o problema de fácil resolução com uma configuração planar $\varphi = 0^\circ$ que nos leva a expressão:

$$E_B = K_a V \text{sen}^2 \theta - \mu_0 M_s H (\cos \theta \cos \psi + \text{sen} \theta \text{sen} \psi) \quad (2.20)$$

$$E_B = K_a V \text{sen}^2 \theta - \mu_0 M_s H (\cos(\psi - \theta))$$

Os gráficos da figura 2.7 mostram os ciclos de histerese medidos para diferentes valores de Θ . Eles recebem o nome de magnetização reduzida (M/M_s) e estão normalizados pela magnetização de saturação [20].

Para minimizar a energia, devemos calcular a primeira derivada da energia e desta maneira encontrar a magnetização em função de H para cada valor de θ (ver figura 2.7). Assim podemos escrever o valor de $\partial E(\theta)/\partial \theta$ da seguinte maneira [19]:

$$\frac{\partial E(\theta)}{\partial \theta} = 2K_a V \cos \theta \text{sen} \theta - \mu_0 M_s H (\text{sen}(\psi - \theta)) \quad (2.21)$$

Ou ainda:

$$\frac{\partial E(\theta)}{\partial \theta} = K_a V \sin 2\theta - \mu_0 M_s H (\sin(\psi - \theta)) \quad (2.22)$$

Para calcular os extremos da energia, fazemos $\partial E(\theta)/\partial \theta = 0$ e assim:

$$\sin 2\theta = \frac{-\mu_0 M_s H}{K_a V} \sin(\theta - \psi) \quad (2.23)$$

Este é o ponto de equilíbrio da magnetização. Considerando o caso simples em que $\psi = 0$, que corresponde à aplicação do campo magnético na direção do eixo de anisotropia, e fazendo as devidas alterações matemáticas chegamos à equação:

$$\cos \theta = \frac{-\mu_0 M_s H}{2K_a V} \quad (2.4)$$

a partir desta, é possível obter os dois mínimos da energia total para campos menores do que [17]:

$$H_K = \frac{2K_a V}{\mu_0 M_s} \quad (2.24)$$

Esse campo é suficiente para inverter a orientação do momento magnético e, portanto igual ao campo coercivo (Fig. 2.8). Nesse caso, teremos uma energia máxima E (quando o $H = H_C$) e seus momentos atômicos girando de forma paralela para $\Theta = 0$ e $\Theta = \pi$. É possível encontrar ainda os pontos de máximo, mínimo e os pontos de inflexão calculando $\partial^2 E(\theta)/\partial \theta^2$.

Na próxima secção serão apresentadas algumas técnicas de magnetometria conhecidas como Plots de Henkel e gráficos δM que ajudará no estudos das interações magnéticas que podem ocorrer entre partículas uniaxiais monodomínios.

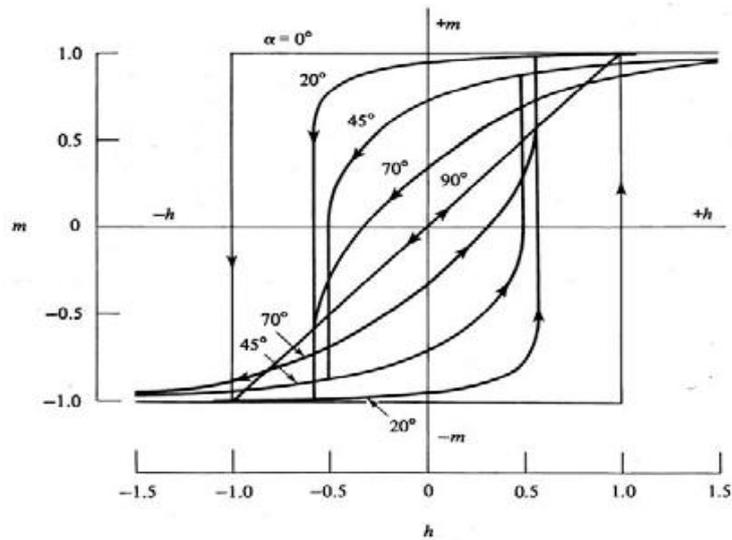


Figura 2.7: Curvas de histerese de magnetização reduzida (M/M_S) e de elipsoides homogeneamente magnetizados, versus campo magnético reduzido, para diferentes ângulos θ (α na figura), no modelo Stoner-Wohlfarth (Cullity(1972)). [20]

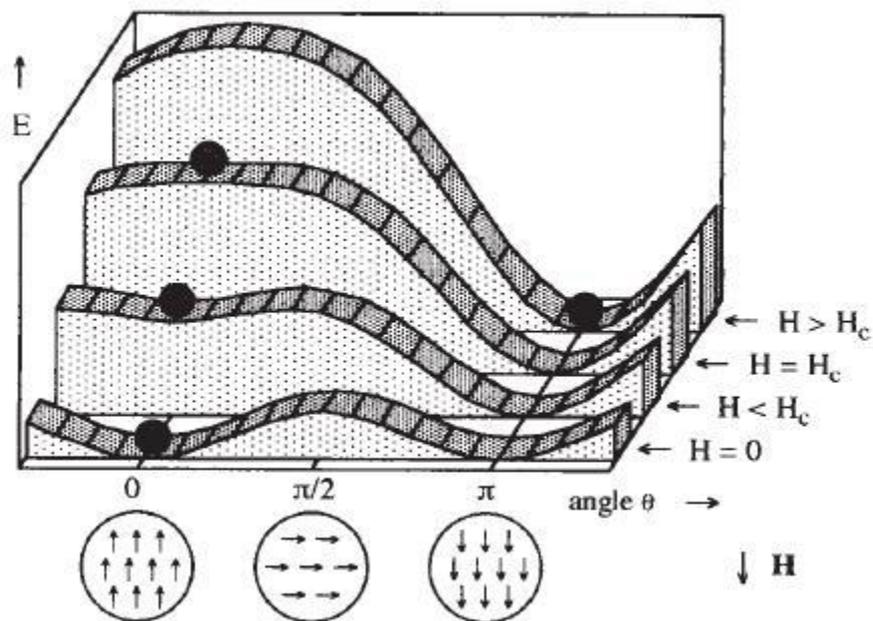


Figura 2.8: Energia de uma partícula magnética monodomínio com anisotropia em presença de um campo H aplicado, em função do ângulo θ do campo de anisotropia, para diferentes valores de campo. Note a mudança da forma da curva em função da intensidade de H . [17]

2.7. Interações magnéticas em medidas magnéticas

Consideremos o conjunto de partículas estudadas por Stoner-Wohlfarth e descritas no item anterior. Conforme foi mencionado anteriormente, estas partículas podem apresentar quando desmagnetizadas ($H = 0$) dois estados de magnetização onde a energia é mínima e que é definida pelo eixo de anisotropia. Assim sendo, as chances de encontrá-las em um destes estados é $1/2$ sendo definida pelo campo magnético.

Diferentemente, ao aplicar um campo magnético h_0 e então remover, pode ser observado que após a retirada do campo, algumas partículas ficarão magnetizadas na direção de h_0 e não retornarão ao seu estado inicial. Desta maneira, saberemos o valor de remanência (M_r) que apresenta essa configuração atual de magnetização.

Supondo que estas partículas não interajam, as propriedades que estas deverão exibir no ponto de remanência deve-se principalmente a distribuição das orientações dos eixos fáceis.

2.7.1. Obtenção de $M_r(H)$ e $M_d(H)$.

Ao realizarmos a medida de histerese magnética pode-se observar fatores que ajuda a identificar qual a tendência que um material tem de conservar suas propriedades. As medidas a serem discutidas a seguir, são realizadas de maneira a obter os valores de $M_r(H)$ (remanência direta) e $M_d(H)$ (remanência inversa). Vale ressaltar que estas devem estar normalizadas pela remanência de saturação e serem medidas no intervalo de $-H_{m\acute{a}x} < H < H_{m\acute{a}x}$.

Para a obtenção dos gráficos de Henkel, inicia-se a medida com as partículas no seu estado desmagnetizado (ou seja, nenhum campo deve ter sido aplicado sobre ela). Aplica-se um campo positivo H_1 ($H_1 < H_{m\acute{a}x}$) e mede-se sua magnetização; retira-se o campo e mede-se a remanência (M_r) devido ao campo H_1 , conforme pode ser observado na figura 2.9. Aplica-se um campo de intensidade maior, mede-se sua magnetização; retira-se o campo e mede-se sua remanência correspondente. Esse processo repete-se até a aplicação de um campo máximo ($H_{m\acute{a}x}$), onde as partículas encontram-se magneticamente saturadas. Para se obter a curva de remanência direta, basta plotar o gráfico dos valores de remanência obtidos contra os valores de campo H [19].

Partindo do estado em que as partículas encontram-se saturadas, pode-se começar a realizar a medida de remanência desmagnetizante $M_d(H)$. Aplica-se um

campo magnético inverso (negativo, $H < 0$), mede-se a magnetização; retira-se o campo e mede-se a remanência ($M_d(H)$) a ele associado. Novamente, repete-se este processo até a obtenção de campo magnético inverso máximo.

Seguindo o mesmo processo, mede-se o restante da histerese (terceiro e quarto quadrantes) desde o campo inverso máximo até o campo máximo. O campo no qual a remanência é nula é denominado campo coercivo de remanência [17,19].

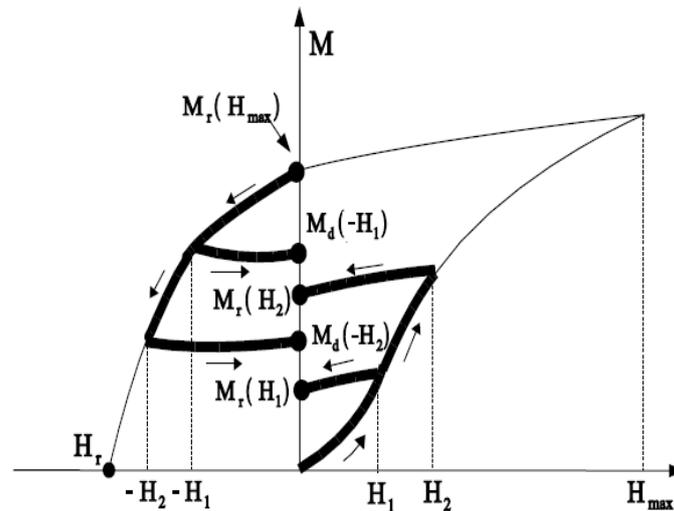


Figura 2.9: Gráficos das medidas das curvas de $M_r(H)$ e $M_d(H)$ [19].

2.7.2. Gráficos δM

A partir das medidas de $M_d(H)$ e $M_r(H)$ é possível estudar as interações magnéticas que podem ocorrer entre as partículas. Em 1958, Wohlfarth estabeleceu que [17]:

$$M_d(H) = 1 - 2M_r(H) \quad (2.25)$$

onde: $M_d(H) = M_d(H) / M_s(H_{\text{máx}})$, e $M_r(H) = M_r(H) / M_s(H_{\text{máx}})$. Essa relação apenas poderá ser utilizada para os casos em que as partículas têm anisotropias uniaxiais e são monodomínios (pelo fato de existir dois mínimos de energia) e não interagentes.

A partir desta relação, muitos modelos foram criados, entre eles o proposto por Henkel que observou picos positivos e negativos quando comparados aos valores de $M_r(H)$ e $M_d(H)$. No entanto, para o caso de partículas que não interagem entre si, o

gráfico destas medidas deve apresentar uma característica linear com coeficiente angular -2, quando normalizados pela magnetização de saturação e pode ser observado na figura 2.10.

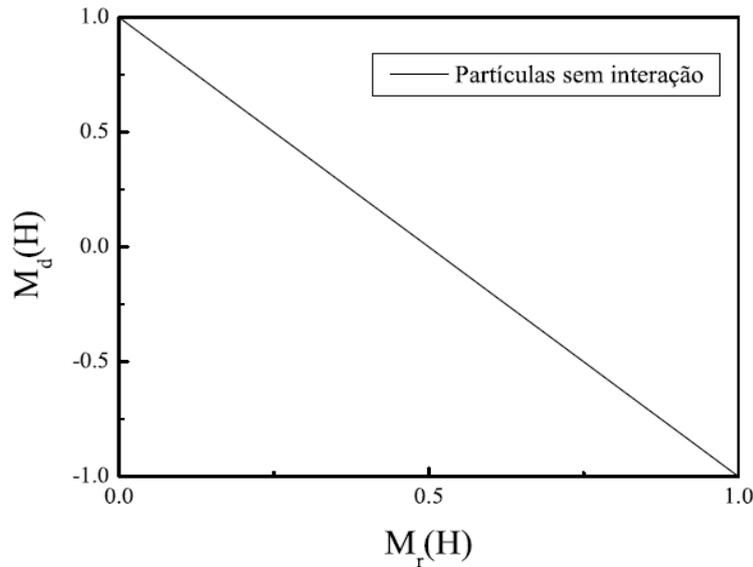


Figura 2.10: Gráfico de Henkel idealizado para partículas monodômios sem interação [19].

Os desvios mostrados nesse gráfico, recebe o nome de Plot de Henkel e podem ser ainda mais detalhados, construindo a curva δM que é definida como:

$$\delta M = M_d(H) - (1 - 2M_r(H)) \quad (2.26)$$

Nos gráficos dos valores de δM em função do valor absoluto de H , pode ser observado para o caso de partículas interagentes, uma curvatura. Conforme bibliografia [21, 22], quando temos picos positivos no gráfico δM , este caracteriza interação de troca entre as partículas. Para o caso em que aparecem picos negativos, fica evidenciada a existência de interação do tipo dipolar magnética.

2.8. Susceptibilidade AC

No magnetismo, a susceptibilidade magnética (χ) é uma das grandezas físicas mais importantes no âmbito das propriedades dos materiais magnéticos, em virtude de poder ser realizada sua medida experimentalmente. A partir dessas medidas é possível, por exemplo, estudar propriedades dinâmicas em sistemas nanoestruturados [19].

A medida de susceptibilidade magnética em materiais magnéticos está relacionada com a sua magnetização M e com o campo magnético H . Assim, o tensor que expressa tal grandeza pode ser escrito matematicamente como:

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (2.27)$$

que pode ser expressa por meio de um escalar, caso o meio em estudo seja isotrópico. Quando aplicamos um campo magnético H , é necessário levar em consideração a não linearidade da resposta do sistema (e assim deve ser escrita como função de H) [23]. Desta maneira, podemos reescrever a equação 2.27 em sua forma diferencial:

$$\chi = \chi(H) = \frac{\partial M}{\partial H} \quad (2.28)$$

Considerando H escrito na forma $H = H_0 + h$ como uma superposição de campos. Podemos calcular $B(H)$ como uma expansão de Taylor no entorno de H_0 . Considerando apenas o primeiro termo desta expansão, caso em que $h \ll H_0$, teremos que a susceptibilidade magnética diferencial pode ser reescrita como [23]:

$$\chi(H_0) = \left. \frac{\partial M}{\partial H} \right|_{H_0} = \left. \frac{\partial M(H_0)}{\partial h} \right|_{h_0} \quad (2.29)$$

Aplicando um campo alternado AC sobre uma amostra, a mesma sofrerá uma magnetização que dependerá do tempo. Se sobreposto a esse campo, um campo DC é acionado, teremos um atraso na magnetização. Considerando a variação do campo com o tempo escrito na forma [12] $h(t) = h_0 \cos \omega t$, temos que a magnetização poderá ser escrita da seguinte maneira [23]:

$$M(t) = M_0 + m_0 \cos(\omega t - \phi) \quad (2.30)$$

$$M(t) = M_0 + m_0 (\cos \omega t \cos \phi + \text{sen} \omega t \text{sen} \phi)$$

onde M_0 é o valor da magnetização provocado pelo campo DC e ϕ é o ângulo que mede o atraso da magnetização com relação ao campo aplicado.

Reescrevendo a equação 2.30 na sua forma complexa e aplicando-a a definição de susceptibilidade magnética, teremos que:

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H} = \frac{\partial M}{\partial h} = \frac{m_0}{h_0} e^{j\phi} = \chi' + j\chi'' \quad (2.31)$$

Onde χ' é a parte real da susceptibilidade que representa a componente da susceptibilidade que está em fase com o campo aplicado. Já a componente imaginária χ'' é proporcional à energia que o material absorve do campo e representa a componente que está fora de fase.

A melhor forma de se estudar a susceptibilidade é através de medidas denominadas susceptibilidade AC, pois a partir dessa, pode-se estimar informações sobre a dinâmica da magnetização do sistema em estudo. Devido à sensibilidade AC é possível verificar as mudanças ocorridas nos processos de magnetização do sistema se destacando com relação às medidas DC.

2.9. Lei de Vogel-Fulcher

Seja um sistema de pequenas partículas magnéticas que apresentam magnetização M e estão próximas de tal forma, que ocorra entre elas, uma interação magnética dipolar. Este efeito provoca uma modificação no processo de relaxação magnética, fazendo com que a barreira de energia discutida no tópico 2.5 deste capítulo, seja modificada passando a apresentar diversos valores de mínimos de energia [17]. Essa interação gera um campo magnético dipolar que exerce sobre os momentos magnéticos, torques fazendo com que estes se orientem em outras direções reduzindo assim o efeito do campo magnético aplicado [24].

Dessa maneira, a Lei de Vogel-Fulcher pressupõe uma modificação na temperatura devido às mudanças provocadas pela interação entre as partículas [25]. Matematicamente, a temperatura expressa na Lei de Arrhenius será substituída pela forma:

$$T \rightarrow T - T_0 \quad (2.32)$$

onde T_0 representa a medida da intensidade da interação apresentada com dimensão de temperatura [17]. Essa modificação nos fornece a possibilidade de analisar as medidas de susceptibilidade AC para partículas que apresentem interação.

2.10. Nanopartículas magnéticas para aplicações biomédicas

Nos dias de hoje, com o avanço da nanociência e nanotecnologia tem-se multiplicado o número de aplicações. Entre os diversos ramos podemos citar a biomedicina, bioquímica, biologia celular, armazenamento de dados entre muitos outros. A seguir, iremos fazer uma breve abordagem sobre duas aplicações em especial que estão ligadas a biomedicina e estão diretamente relacionadas a este trabalho.

2.10.1. Transporte de fármacos

O estudo que envolve o desenvolvimento de dispositivos para transporte e entrega de fármaco com capacidade de atuação local (descritos como Drug Delivery Systems) tem se tornado um ramo muito promissor que pode ser de grande utilidade para o tratamento de diversas doenças [26]. Estes sistemas constituídos de nanopartículas com propriedades magnéticas oferecem diversas vantagens dentre as quais se pode citar:

- Maior eficácia terapêutica;
- Diminuição da toxicidade e maior tempo de permanência no organismo;
- Direcionamento a alvos específicos;
- Administração com uma maior segurança incluindo dosagem de medicamentos maiores, dentre outras vantagens.

O sistema para a liberação de fármaco, envolvendo partículas magnéticas a ser desenvolvido, consiste basicamente em núcleo magnético, geralmente um óxido de ferro, no qual é acoplado um polímero que deve ser biocompatível e onde o medicamento deve estar armazenado. O composto formado por esses materiais é injetado na corrente sanguínea e levado até o lugar em que deve ser aplicada a dosagem através da atuação de um gradiente de campo magnético.

Considerando o sistema descrito anteriormente, foram selecionados os materiais que melhor se adequam tendo as principais características descritas a seguir:

A magnetita atuará como núcleo magnético do sistema em estudo. Ela pode ser magnetizada facilitando assim a capacidade de concentração em um lugar específico, com a ajuda de um campo magnético externo e pode ser facilmente redispersada na ausência do mesmo. Além disso, é possível controlar o tamanho das nanopartículas (de acordo com o método de síntese utilizado) e é de fácil encapsulação, o que as protege da degradação e fornece biocompatibilidade [26].

Já a quitosana, é um biopolímero que apresenta características biofarmacêuticas muito interessantes e, que vem sendo estudada a cerca de 70 anos. Ela é obtida a partir da reação de desacetilação da quitina em meio alcalino, apresenta sensibilidade ao pH, biocompatibilidade, alta hidrofiliabilidade em pH ácido e toxicidade mínima, além de ser biodegradável pelo fato de ser metabolizada por determinadas enzimas humanas.

A Doxorrubicina que surgiu por volta de 1960, é um antibiótico da família das antraciclina isolado da cultura do fungo *Streptomyces peucetius* e tem uma poderosa ação na área médica oncológica. As antraciclina em geral, agem nas células tumorais causando grandes prejuízos devido à sua ação direta no DNA, por inibirem a síntese de proteínas e por produzirem espécies que reagem à presença de oxigênio, fazendo a célula chegar à morte. Assim esse medicamento torna-se muito eficiente ao tratamento de tumores em seres humanos. Em resumo, o trabalho é mostrado na figura 2.11.

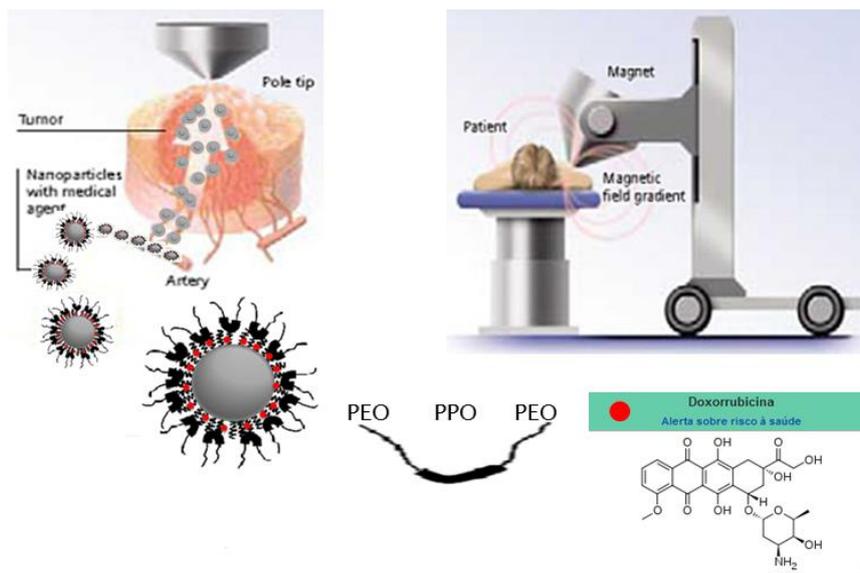


Figura 2.11: Sistema magnético a ser desenvolvido para vetorização de fármaco.

2.10.2. Hipertermia Magnética.

A hipertermia magnética é uma alternativa para o tratamento de pacientes com câncer, utilizando nanopartículas magnéticas. O estudo deste tipo de tratamento tornou-se mais promissor ainda, a partir da observação de que o calor produzido por nanopartículas magnéticas poderiam provocar certos efeitos em células e tecidos do corpo humano. Sabe-se que o tecido tumoral ao atingir uma temperatura de 42°C não permanece em desenvolvimento, enquanto que uma célula comum é capaz de suportar temperaturas superiores a esse valor sem nenhum dano [27].

Com a hipertermia consegue-se atingir temperaturas variando entre 42°C e 45°C . Algumas vezes podendo alcançar um máximo de 50°C , temperatura suportada por células sadias [28]. Ela pode ser do tipo local, regional ou de corpo inteiro. No caso desse estudo, será considerada a aplicação de calor apenas na região do tumor chamada de hipertermia local [29]. De uma maneira geral, este mecanismo se dá por meio da aplicação de partículas magnéticas no tumor e posterior aplicação de um campo magnético alternado que é responsável pela mudança no momento de dipolo da partícula, o que induz um aquecimento. Esse processo provoca uma redução na possibilidade de as células cancerígenas atingirem a metástase fazendo com que as células cancerígenas sejam incapazes de se desenvolver. O esquema a ser desenvolvido pode ser visto na figura 2.12

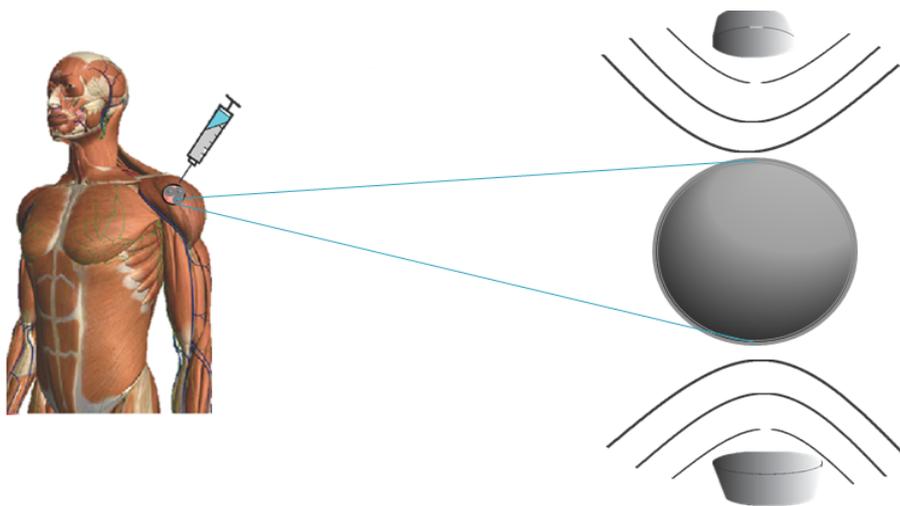


Figura 2.12: Sistema magnético a ser desenvolvido para Hipertermia magnética.

Como toda técnica que está em desenvolvimento, esta apresenta algumas falhas. Dentre os grandes desafios estão principalmente o fato de propiciar aquecimento apenas

na região tumoral, de modo a não aquecer em excesso as células saudáveis e o controle da temperatura nesta região.

Existem diversos trabalhos desenvolvidos no intuito de sanar esses problemas e aperfeiçoar o tratamento. Entre as possíveis soluções estão aquelas diretamente relacionadas à garantia da distribuição uniforme das partículas no local do tumor de forma concomitante em que ocorre um aumento no valor da Absorção Específica (AE) [5]. Nanopartículas de magnetita foram sintetizadas na matriz de quitosana mostrando uma faixa estreita de diâmetro que são aptas a hipertermia magnética [30].

A Taxa de Absorção Específica ou simplesmente Absorção Específica (AE), calculada a partir da qualidade das partículas magnéticas em experimentação possibilita a obtenção da taxa de energia eletromagnética que é convertida em energia térmica por unidade de massa do material [5]. Matematicamente, uma das formas dessa grandeza ser calculada, é a partir do cálculo da parte imaginária da susceptibilidade (χ'') [31]:

$$AE = \pi\mu_0\chi''(f)H^2f / \rho \quad (4.1)$$

$$\text{Onde: } \chi''(f) = \frac{\chi_0 2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2} \quad (4.2)$$

O aumento desta taxa possibilita um tratamento eficiente, para uma menor quantidade de ferrofluido injetado, levando ao paciente uma menor exposição ao campo AC, assim reduzindo danos biológicos possíveis em tecidos sadios. Desta forma, a combinação aumento de AE com o aumento da concentração das nanopartículas pode ser considerada uma ótima forma de otimizar este tipo de tratamento.

2.10.2.1. Mecanismos que influenciam na geração de calor

Ao aplica-se sobre as nanopartículas magnéticas, um campo magnético alternado, estas podem ter como consequência um aquecimento. Este, pode ser gerado por recursos físicos dos quais podemos citar: relaxação de Néel, relaxação de Brown, e perdas por histerese (também conhecida como Hysteresis Loss) dentre outros efeitos dos quais não serão explorados neste trabalho [5].

- Relaxação de Néel

Conforme apresentado na seção 2.5, o processo de relaxação na qual temos associado o sistema de inversão do momento magnético, entre dois estados de energia da partícula é chamado de relaxação de Néel e como consequência deste fenômeno pode-se obter um aquecimento na região onde as mesmas se encontram sem movimentação da partícula. Matematicamente, o tempo de relaxação de Néel (τ_N) é dado pela equação 2.17.

- Relaxação Brown

Além deste tipo de relaxação, existe ainda o gerado devido ao movimento das partículas magnéticas que estão imersas no meio. Neste caso, os momentos magnéticos estão no mesmo sentido do eixo do cristal, sofrendo uma rotação quando da aplicação do campo. Esse movimento acaba por provocar aquecimento, devido ao atrito entre as nanopartículas e o fluido em que estão imersas. Esse fenômeno recebe o nome de relação de Brown e seu tempo de relaxação é dado por [32,33]:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{K_B T} \quad (4.3)$$

onde η é a viscosidade do fluido e V_H é o volume hidrodinâmico da partícula.

- Perdas por histerese

As perdas devido à histerese são ocasionadas principalmente pela rotação não coerente dos momentos magnéticos das partículas, quando da aplicação de um campo magnético. Depende ainda da amplitude do campo e da frequência, desta forma, quanto maior a frequência e a amplitude do campo, maior será o efeito observado. Os tamanhos das nanopartículas também influenciam, visto que estas perdas aumentam de acordo com o aumento das partículas. A magnetita, por exemplo, tem perdas consideráveis para tamanhos superiores a 46 nm [34] e suas perdas, quando da aplicação de um campo magnético alternado é proporcional a coercividade da amostra (H_C). Podemos calcular

ainda, as perdas através do produto entre a área da curva de histerese pela frequência do campo ($A \times f$).

3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O procedimento experimental constará de duas partes: na primeira foi preparadas amostras de magnetita visando sua funcionalização com um polímero para posterior aplicação biomédica e na segunda, foram preparados compósitos contendo partículas magnéticas com concentração variável para aplicação em hipertermia magnética.

Caracterizamos essas amostras estruturalmente e magneticamente através de diversos equipamentos tais como: Difração de raio-x, magnetometria, Espectrofotometria não necessariamente nesta ordem.

3.1. Síntese de magnetita através da dissolução de sais, funcionalização com quitosana e encapsulação da doxorubicina

- **1º PASSO**: Síntese das nanopartículas de magnetita

De princípio, utilizou-se 120 ml de água que passou por um processo de degaseificação com gás nitrogênio por um período de 1 hora. Em seguida preparou-se uma solução contendo 100 ml desta água com 4 g de NaOH, que ficou no agitador mecânico por um tempo aproximado de 3 minutos. Enquanto a solução de NaOH permaneceu sobre agitação, preparou-se outra solução aquosa contendo o nitrato férrico e o sulfato ferroso. As duas soluções foram incorporadas uma a outra e agitada por cerca de 15 minutos, período em que as nanopartículas mudaram sua cor de marrom para preto. A mistura final apresentou pH =12,98. Em seguida, as nanopartículas foram lavadas e centrifugadas até que seu pH tornou-se neutro. A amostra foi levada até a estufa para secagem por um período de 1 hora a temperatura de 90°C. A figura 3.1 resume o processo de síntese até a obtenção das nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4).

- **2º PASSO**: Preparação da solução de quitosana

Para a preparação desta solução usou-se uma quitosana de baixo peso molecular comercializada pela Sigma-Aldrich. Em 200 ml de água destilada, adicionou-se uma quantidade de 10 g de ácido cítrico e levou-se ao agitador magnético por

aproximadamente 10 minutos até sua total dissolução. Em seguida, acrescentou-se 4 g de quitosana deixando-a no agitador magnético até sua inteira homogeneização (aproximadamente 4 horas) e obteve-se $\text{pH} = 2,54$.

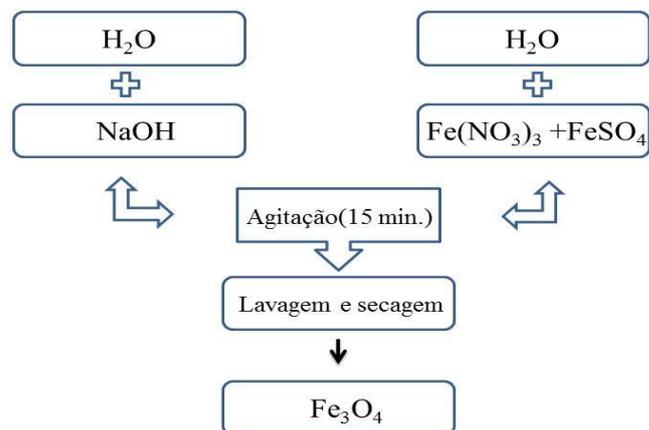


Figura 3.1: Etapas da preparação da amostra de magnetita.

- **3º PASSO:** Funcionalização da magnetita com a quitosana

Para execução deste processo, pesou-se uma quantidade de 0,2 g da magnetita produzida pelo método descrito anteriormente. Então, levou-se essas partículas a uma solução contendo 52 ml da solução de quitosana para sua dispersão, a solução final ficou sob agitação mecânica por 1 hora. Em seguida, levou-se a centrífuga para a separação e retirada do meio líquido. O sobrenadante foi descartado.

As partículas resultantes deste processo foram levadas a outra solução que continha 156 ml de solução de quitosana, 62,4 ml de água destilada e 31,2 mg de TPP. A mistura foi levada ao ultrassom para dispersão e novamente agitada por 4 horas. Terminado esse período, novamente se levou à centrífuga para separação das partículas. As partículas contendo magnetita e quitosana foi adicionada a uma mistura de 100 ml de água destilada e 400g de Pluronic® F127. Esse polímero será responsável por aumentar a hidroflicidade da magnetita funcionalizada com a quitosana. A seguir, essa combinação foi levada ao agitador por aproximadamente 11 horas. As partículas resultado deste processo foram retiradas com a ajuda de um ímã e armazenadas em um dessecador.

- 4º PASSO: Encapsulamento da doxorubicina

De posse das partículas magnéticas revestidas com quitosana e Pluronic[®], foram preparadas quatro amostras contendo doxorubicina de acordo com o que está descrito na tabela 3.1. Utilizou-se a técnica proposta e experimentada por Missirlis et al [32], em que a doxorubicina foi encapsulada a sistemas poliméricos utilizando Pluronic-F127 para entrega controlada de fármacos. O sistema desenvolvido consiste basicamente na encapsulação através interações hidrofóbicas e resultou em uma eficiência com valores dentro do esperado. Seguindo este padrão a doxorubicina foi tratada com trietilamina com o objetivo de desprotoná-la (pois a mesma apresentava-se hidrofílica) e assim aumentar sua solubilidade em clorofórmio.

A mistura contendo os componentes descritos na tabela 3.1 foi deixada sob agitação por 12 horas, tempo necessário para a evaporação do clorofórmio. A seguir, adicionamos água e centrifugamos para a retirada do material sólido contendo a doxorubicina. Foram adicionados 2 ml de água destilada milliQ ao material sólido e iniciamos o estudo da cinética de liberação do fármaco. Foi utilizado para realização de tal estudo um espectrofotômetro UV, de maneira que antes de cada medida, as amostras eram centrifugadas para separar as partículas do meio líquido. Foi utilizado o líquido sobrenadante para a realização da medida de absorção, onde o feixe de radiação eletromagnética possui comprimento de onda fixo e igual a 480 nm, sendo que nesse valor de λ , a dox absorve intensamente.

Tabela 3.1 – Amostras contendo as partículas de quitosana + magnetita e o fármaco antineoplásico doxorubicina (DOX).

Nº	DOX (g)	Partículas (g)	Trietilamina (μL)	Água (mL)	Clorofórmio (mL)
QD1	$8 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-3}$	1,6	0,8	2,16
QD2	$9 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-3}$	1,6	0,9	4,32
QD3	$1,2 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	1,6	1,2	6,48
QD4	$1,7 \cdot 10^{-3}$	$4 \cdot 10^{-3}$	1,6	1,7	8,64

A fim de relacionar os valores da absorção com a concentração do fármaco, foram feitas medidas de absorção em várias amostras com concentrações conhecidas da

DOX. A figura 3.2 mostra os dados (pontos) obtidos nas medidas e os resultados do ajuste linear.

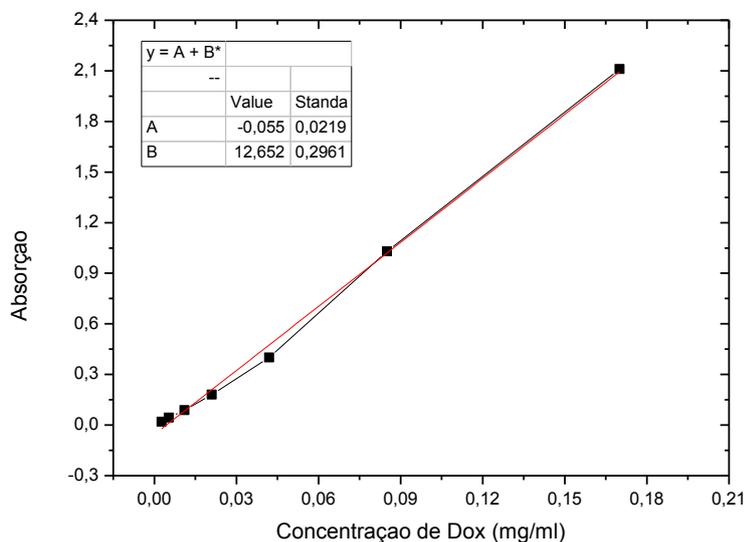


Figura 3.2: Medidas de absorbância de soluções padrões contendo doxorubicina.

3.2. Síntese de magnetita com concentração de partículas variável para aplicação em Hipertermia magnética

- 1º PASSO: Síntese das nanopartículas de magnetita

Para a síntese destas amostras, pesou-se quantidades diferentes de nitrato férrico ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$) e sulfato ferroso (FeSO_4) (valores descritos nas tabelas 3.3 e 3.4) e levou-se a uma quantidade de 10 ml de quitosana, que foi agitada em vortex até sua completa homogeneização. Logo depois, adicionou-se 0,7 ml do reticulante glutardialdeído, agitou-se e deixou-se repousar por 2 horas e 30 minutos. Terminado esse período, verificou-se a formação de um sólido que foi quebrado e levado a uma solução contendo 50 ml de água destilada e 5 g de NaOH. Deixou-se em repouso por 15 minutos e depois as amostras foram lavadas e centrifugadas até obtenção de $\text{pH}=7$, então levou-se a estufa para secagem por 1 hora e 30 minutos a uma temperatura de 70°C . O processo pode ser visualizado de maneira simplificada na figura 3.3.

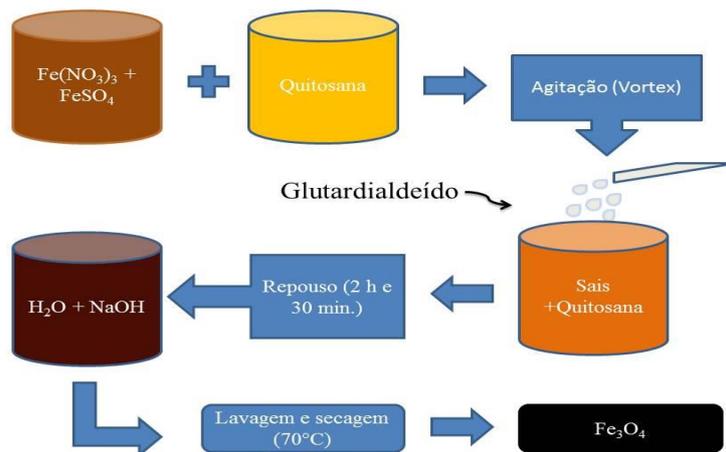


Figura 3.3: Etapas da preparação da amostra de magnetita.

Seguindo este processo, foram preparadas dois lotes de amostras, sendo o primeiro lote sintetizado variando as massas de óxidos de ferro e acrescentando-se o surfactante Tween (quantidades descritas na tabela 3.2) e um segundo lote com iguais massas dos nitratos de Fe^{+3} e Fe^{+2} e sem a presença do surfactante. Em ambos os lotes, a quantidade de quitosana utilizada foi 10 ml bem como a quantidade de hidróxido de sódio (NaOH) que foi de 5 mg. Todas as outras quantidades de reagentes estão descritas nas tabelas 3.2 e 3.3.

De posse dos valores de sais de ferros utilizados nas medidas e considerando a forma das nanopartículas como sendo esféricas, foi possível estimar os números de nanopartículas de Fe_3O_4 que foram produzidas no processo de síntese para cada amostra (estes valores estão disponíveis nas tabelas 3.2 e 3.3). Esta estimativa foi realizada utilizando a relação descrita pela equação a seguir:

$$n = \frac{M_{\text{Fe}}}{M_{\text{Fe}_3\text{O}_4}} \quad (3.1)$$

Onde M_{Fe} é a massa de ferro puro utilizado calculado a partir das massas de sais de ferro utilizados na síntese e $M_{\text{Fe}_3\text{O}_4}$ é a massa de uma nanopartícula de magnetita. Observando estes dados, pode-se concluir que à medida que a concentração de sais de Fe aumenta, temos também o aumento de partículas. Este dado é de fundamental importância, uma vez que se pode saber em qual das amostras obtivemos um maior número de nanopartículas magnéticas. Em linhas gerais, quanto mais nanopartículas

tivermos, menor será a distância entre elas fazendo com que ocorra interação, fato que poderá ser comprovado em nossas medidas magnéticas apresentadas no capítulo posterior.

Tabela 3.2: Dados das amostras de magnetita sintetizadas com Tween.

Amostra	Fe ⁺³ (g)	Fe ⁺² (g)	Tween (g)	Massa total de sais de Fe (g)	Glutardialdeído (mL)	Nº de nps de Fe ₃ O ₄
P7C	0,146	0,076	0,150	0,220	2,0	1,9.10 ²²
P7A	0,213	0,106	0,150	0,319	2,0	1,6.10 ²²
P7	0,304	0,127	0,150	0,431	2,0	2,7.10 ²²
P7B	0,347	0,171	0,150	0,518	2,0	3,3.10 ²²

Tabela 3.3: Dados das amostras de magnetita sintetizadas sem Tween.

Amostra	Fe ⁺³ (g)	Fe ⁺² (g)	Tween (g)	Massa total de sais de Fe (g)	Glutardialdeído (mL)	Nº de nps de Fe ₃ O ₄
P11	0,110	0,110	0	0,220	0,700	7,2.10 ²¹
P10	0,160	0,160	0	0,320	0,700	1,0.10 ²²
P3E	0,265	0,265	0	0,530	0,700	1,6.10 ²²

3. 3. Métodos de caracterização das amostras

3.3.1. Difração de Raio-x

Os trabalhos envolvendo “tubos catódicos” no final do século XIX resultaram na descoberta do que hoje é chamado Raio-X. Esses dispositivos eram constituídos de um tubo de vidro (onde era feito vácuo), no qual era aplicada uma diferença de potencial em suas extremidades fazendo com que uma corrente elétrica fosse gerada dentro do recipiente. Um dos responsáveis por este estudo, o físico alemão Wilhelm Conrad Rontgen estudou incansavelmente a radiação descobrindo suas principais propriedades e

introduzindo o uso da radiografia, sua principal aplicação que é utilizada até os dias de hoje.

A partir de 1912, Max Von Laue deu início ao estudo de difração de raio-x utilizando estruturas cristalinas como rede de difração tridimensional. Em observação aos trabalhos de Rontgen, ele considerou que o comprimento de onda dos raios-x seria da ordem de 10^{-8} cm, fato que o levou a conclusão de que um cristal poderia ser utilizado como grade para difração de raio-x. Seu primeiro difratograma utilizando sulfato de cobre foi realizado em 1912 o que lhe rendeu o prêmio Nobel em Física do mesmo ano.

A produção dos raios-X acontece quando uma partícula com energia cinética muito alta reduz sua aceleração de maneira brusca. Um dos métodos utilizados para obtenção de raios-X utiliza elétrons de alta energia colidindo contra um alvo metálico. Esses elétrons são geralmente gerados no cátodo do tubo catódico e o alvo metálico é chamado ânodo. Esse fenômeno pode ser visto a nível atômico através da figura 3.4.

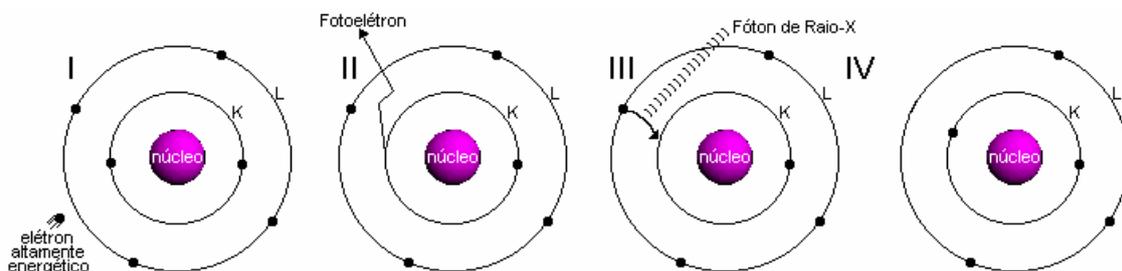


Figura 3.4: Produção de Raios-X a nível atômico.

Analisando o esquema, podemos observar na figura I o elétron colidindo contra o alvo. Após a colisão, um elétron é liberado da camada K para a camada L na forma de um fotoelétron deixando uma vacância (II). Em seguida, um elétron da camada externa se desloca para a camada K liberando energia na forma de um fóton de Raio-X (III) e o átomo fica com a formação exibida na figura IV. A diferença de energia entre as duas camadas será igual à energia do fóton.

Quando aumentamos a diferença de potencial entre os terminais do tubo, podemos verificar também o aumento da intensidade, bem como da faixa dos comprimentos de onda produzidos no interior do tubo. Na figura 3.4 temos um gráfico representando os valores do comprimento de onda de acordo com as variações nas diferenças de potencial.

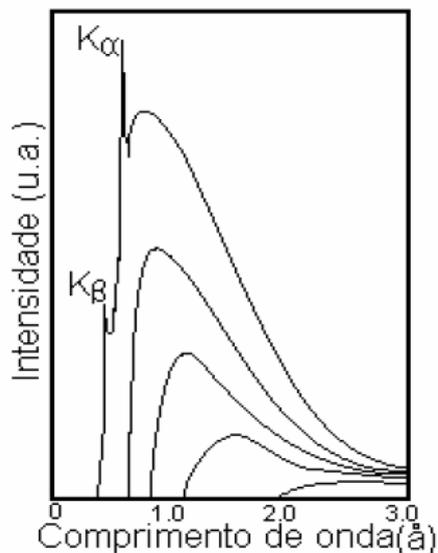


Figura 3.5: Relação entre a diferença de potencial entre os terminais do tubo e as intensidades de cada comprimento de onda produzido.

Podemos explicar esse comportamento através das transições de níveis atômicos de energia. Para tal feito, olhemos com atenção para a figura 3.6 que está em total concordância com a 3.6. Cada nível de energia nos fornece a partir de outro um valor diferente para o comprimento de onda. Por exemplo, para a radiação K α_2 , é necessário que um elétron transite da camada LII para a camada K enquanto que a radiação K β_2 exige que um elétron da camada MII para a K.

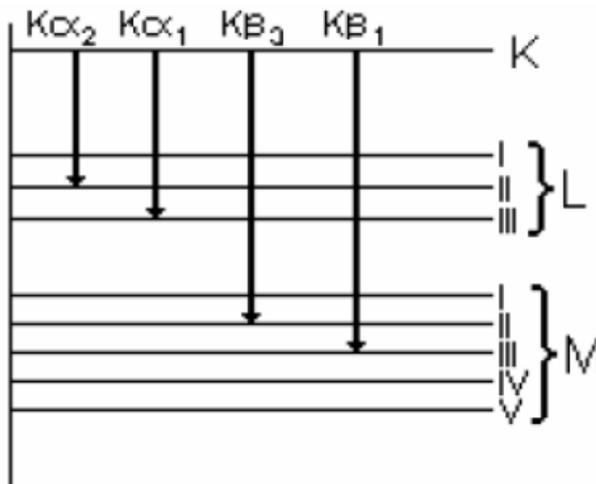


Figura 3.6: Os níveis atômicos de energia e as emissões de radiação referentes a cada transição.

A difração de Raios-X é uma técnica de fundamental importância para determinar a estruturas cristalinas de sólidos. Nesta técnica, raios-X são emitidos sobre a amostra em que se deseja análise do cristal fornecendo uma imagem geométrica, a partir das distâncias interatômicas que nos possibilita a montagem da estrutura do cristal.

Foi em 1912 que o físico alemão Von Laue propôs que os átomos em geral apresentam estrutura cristalina caso eles estejam organizados de forma a manterem as mesmas distâncias uns dos outros. Considerando que os raios-X são ondas eletromagnéticas e que estes apresentam comprimento de onda inferior as distâncias interatômicas, Laue observou que quando os raios incidem sobre um átomo devido à massa deste, o mesmo poderia difratar os raios-X formando franjas de difração.

Em 1913, os físicos ingleses W. L. Bragg e W. H. Bragg apresentaram uma explicação para a difração de raios-X em materiais cristalinos. Segundo os estudos por eles apresentados, para determinados comprimentos de onda e direções incidentes em materiais cristalinos era possível identificar radiação espalhada em picos intensos que ficaram conhecidos como “picos de Bragg”. Isso pode ser observado na figura 3.7:

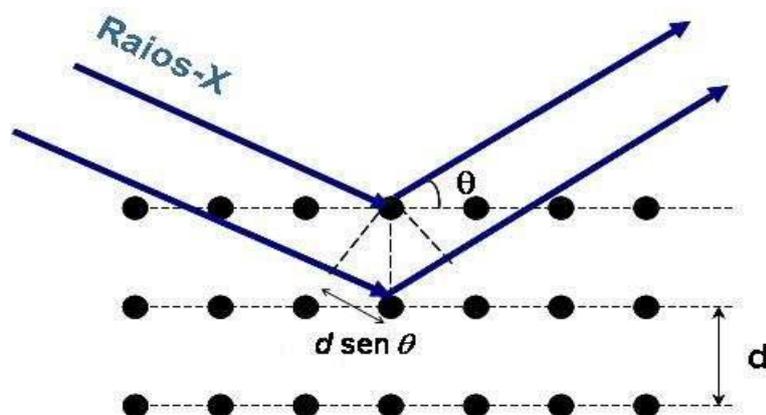


Figura 3.7: Difração de raios-X.

Para explicar o fenômeno, Bragg considerou um cristal formado por planos paralelos de íons separados por uma distância d . Para que se obtenha interferência construtiva dos raios difratados faz-se necessário que o ângulo de reflexão (θ) dos raios seja o mesmo que o ângulo de incidência. A diferença de caminho descrito por dois raios satisfazendo as condições anteriormente citadas deve ser um número inteiro do seu

comprimento de onda. Dessa forma, surge à celebrada Lei de Bragg para a difração de raios-X de um cristal:

$$n\lambda = 2d\text{sen}\theta \quad (3.2)$$

O difratômetro é o equipamento utilizado para difratar os raios-X com comprimento de onda conhecidos onde é possível conhecer propriedades cristalinas do material em estudo. A figura a seguir mostra-nos um esquema simplificado deste instrumento.

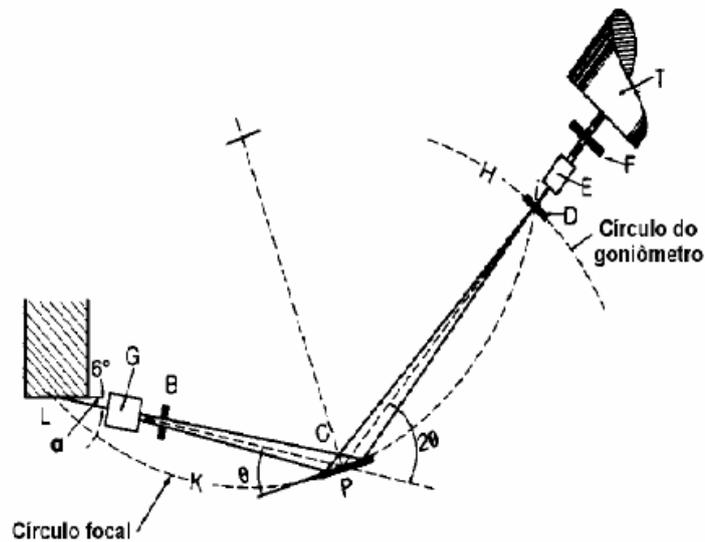


Figura 3.8: Goniômetro com os principais componentes: L – fonte de raios X, G – Fendas soller, B – fenda divergente, C – amostra, D – fenda receptora, E – fendas soller, F – fenda de espalhamento e T – detector de raios X.

No ato da realização da medida temos a amostra girada de um ângulo θ , enquanto que o detector é girado de 2θ . Uma vez que temos os valores de 2θ e do comprimento de onda dos raios X, podemos determinar a distância entre os planos cristalinos que se difrataram. Desse modo, a distância interplanar (d) em estruturas cristalinas cúbicas é dado através da expressão:

$$\frac{1}{d^2} = \frac{(h^2 + k^2 + l^2)}{a^2} \quad (3.3)$$

Onde h, k, l são os índices de Miller indicando os planos cristalinos e a é o parâmetro de rede.

Um difratograma característico da magnetita é mostrado na figura 3.9. Nele podemos observar os picos relacionados aos planos cristalinos referentes à amostra em questão.

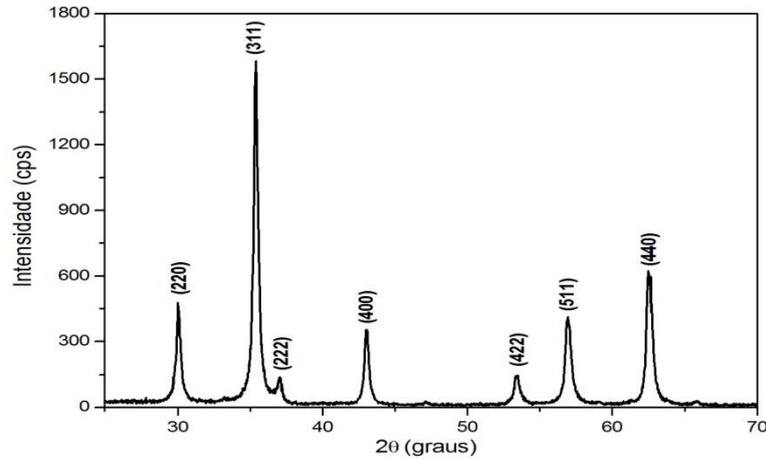


Figura 3.9: Espectro característico da magnetita (Fe_3O_4)

Na Universidade Estadual do Rio Grande do Norte dispomos de um difratograma de raios-X modelo Miniflex II da marca Rigaku no Laboratório de Análises Magnéticas e Ópticas (Lamop). Esse modelo possui as seguintes características:

- Tensão de saída do tubo: 30 kV (fixa)
- Corrente de saída do tubo: 15 mA (fixa)
- Fonte de raios-X: cobre (Cu)

Para o goniômetro:

- Tipo: vertical
- Raio: 150 mm
- Ângulo de varredura: $-3^\circ \sim +145^\circ$
- Velocidade de leitura: $0,01 \sim 100^\circ/\text{min}$

A figura 3.10 mostra equipamento relatado e utilizado neste trabalho.



Figura 3.10: Difratorômetro de Raios-X do LAMOp.

3.3.2. Magnetometria por amostra vibrante

O magnetômetro de amostra vibrante também conhecido pela sigla MAV devido à sua simplicidade é o mais utilizado nos laboratórios de pesquisa. Foi desenvolvido no ano de 1955 por S. Foner e tem como principal característica seu baixo custo, bom funcionamento e simplicidade em seu funcionamento [13].

São necessários para o funcionamento do magnetômetro de amostra vibrante dispositivos tais como: Fonte geradora de corrente; Amplificador Lock-in; Eletroímã; Bobinas de detecção; Sistema de vibração da amostra; Sistema de refrigeração; Bomba de vácuo e computador.

O funcionamento básico de um MAV consiste em fazer a amostra vibrar a uma frequência f induzindo assim uma voltagem alternada nas bobinas de detecção. Esta voltagem é dada por:

$$E = \sigma GA 2\pi f \cos(2\pi ft) \quad (3.4)$$

onde σ é o momento magnético da amostra, G é a função de geometria das bobinas de detecção, e A é a amplitude de vibração.

A amostra é fixada em uma das extremidades de uma haste rígida produzida a partir de um material não magnético, enquanto que a outra extremidade fica fixa a um auto-falante que fornece a frequência necessária para fazer vibrar o conjunto haste +

amostra. A fonte geradora de corrente é acionada gerando um campo magnético no local onde se encontra a amostra. Esta é magnetizada devido ao campo magnético aplicado perpendicular a sua direção de oscilação. Quando a amostra se torna magnetizada, esta gera uma voltagem alternadas de mesma frequência nas bobinas de detecção. Através do amplificador lock-in são selecionados os sinais de acordo com a fase escolhida que se traduz em melhorias na sensibilidade do equipamento. Os dados coletados são levados ao computador e com a ajuda de um programa são gerados os gráficos a serem analisados.

O magnetômetro de amostra vibrante nos possibilita realizar medidas em amostras com temperaturas que variam entre 10K e 300K, além de nos permitir calcular o momento magnético da amostra para cada valor de campo aplicado.

No LAMOp dispomos de um magnetômetro de amostra vibrante que pode ser visto na figura 3.15 o qual foi utilizado na caracterização magnética das amostras deste trabalho.

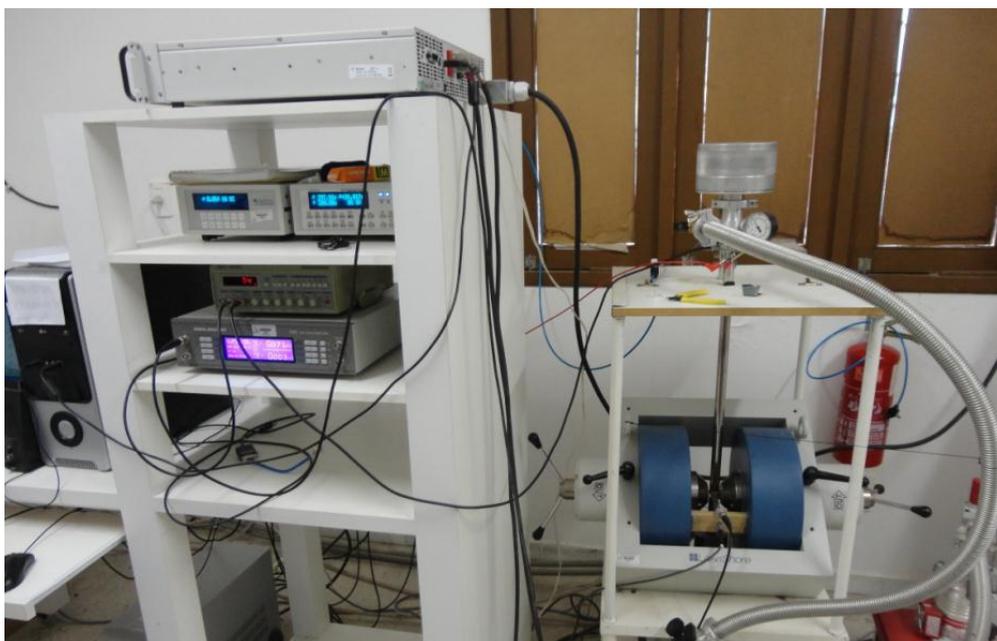


Figura 3.11: Magnetômetro de Amostra Vibrante do LAMOp.

3.3.3. Espectrofotometria UV-VIS

A espectrofotometria na região do ultravioleta visível é uma das técnicas analíticas mais utilizadas em função do seu custo relativamente baixo, de sua robustez e grande número de aplicações desenvolvidas. Com esta técnica podemos comparar a radiação absorvida ou transmitida por uma solução que contém uma quantidade desconhecida de soluto, e uma mesma quantidade conhecida da mesma substância.

Para se determinar de modo quantitativo a concentração de substâncias em solução que absorvem radiação empregamos o método baseado na lei de Berr-Lambert:

$$A = \log_{10} \frac{I}{I_0} = \varepsilon.c.L \quad (3.5)$$

onde A é a absorbância média, I_0 é a intensidade da luz incidente a uma dado comprimento de onda, I é a intensidade transmitida pela amostra, L é o caminho óptico pela amostra ou seja, a distância percorrida pela luz percorre dentro da amostra, ε é uma constante conhecida como absorvidade molar que possui valor diferente para cada tipo de substância e c é a concentração da substância expressa em g/mol.

3.3.4. Sistema de medida para magneto-hipertermia

O sistema utilizado para medidas de magneto-hipertermia consiste basicamente, na associação de diversos equipamentos eletrônicos e um sistema de resfriamento fechado. O diagrama de blocos está representado na figura 3.12. O gerador de funções envia sinais elétricos de baixa intensidade na forma senoidal para o amplificador de potência. Este por sua vez, excita a bobina de campo utilizando o sinal do oscilador, em uma potência previamente ajustada. É necessário que ocorra ressonância no equipamento de hipertermia através do oscilador externo juntamente com o amplificador de potência.

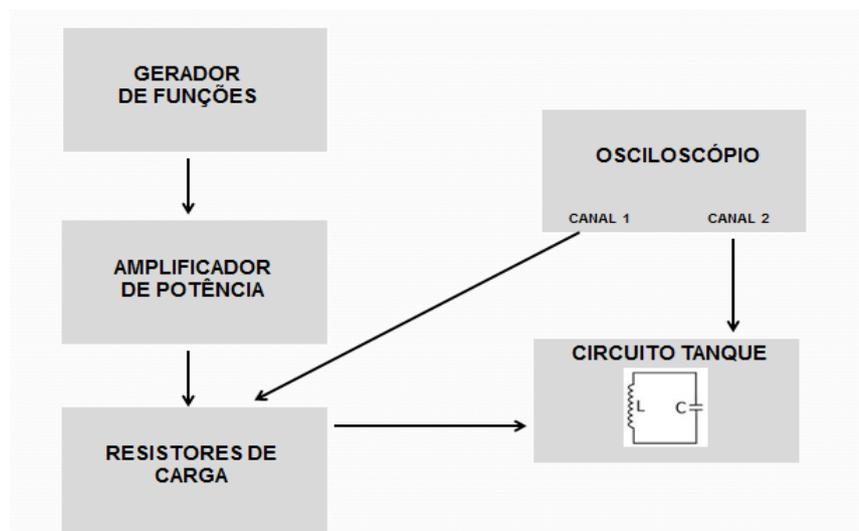


Figura 3.12: Diagrama de blocos do sistema de geração de campo magnético alternado.

O sistema de aquisição dos dados e refrigeração é composto basicamente pelos elementos apresentados na figura 3.13. O sensor de infravermelho é responsável por medir a temperatura da amostra sem contato direto com esta, já que isto prejudicaria o cálculo da quantidade de calor gerada pela excitação da amostra. O sistema de refrigeração da amostra tem por objetivo evitar que o aquecimento gerado pelo solenóide possa interferir na medição do calor produzido pelas amostras. As medidas foram realizadas para uma frequência aproximada de 58 KHz e amplitude máxima de campo de 200 Oe. Vale ressaltar, que a aquisição de dados de temperatura é a cada segundo.

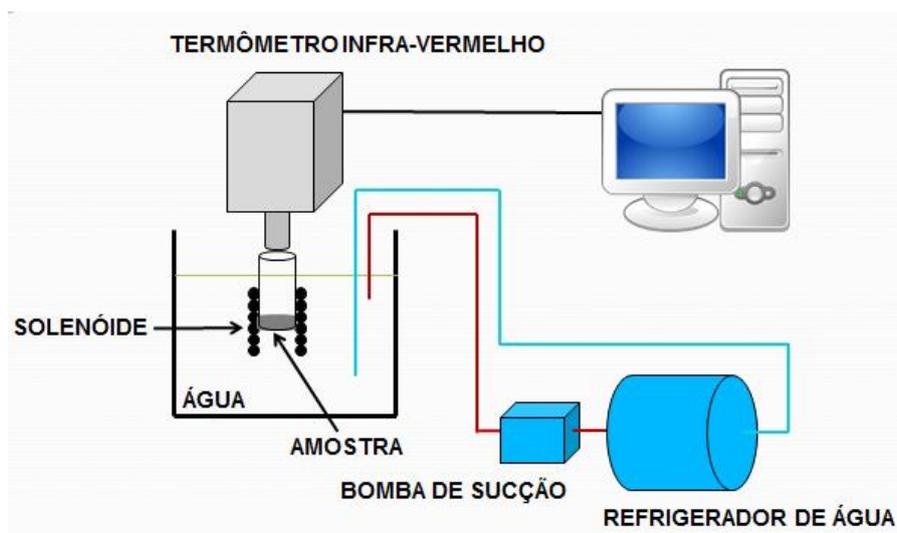


Figura 3.13: Esquema do sistema de aquisição dos dados e refrigeração.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1. Primeira parte: Partículas de magnetita para transporte de fármacos

4.1.1. Análise Estrutural

As nanopartículas de magnetita foram sintetizadas mediante o processo descrito na seção 3.1 do capítulo 3. A análise estrutural da amostra foi feita mediante a difração de raios-x. Os parâmetros utilizados no mesmo foram: variação angular de $2\theta = 20-80^\circ$ com passo de $0,02^\circ$. O difratograma esta representado na figura 4.1 e mostra uma única fase. Os números entre parênteses em cada pico indicam os índices de Miller (hkl) referentes às famílias dos planos cristalográficos da magnetita.

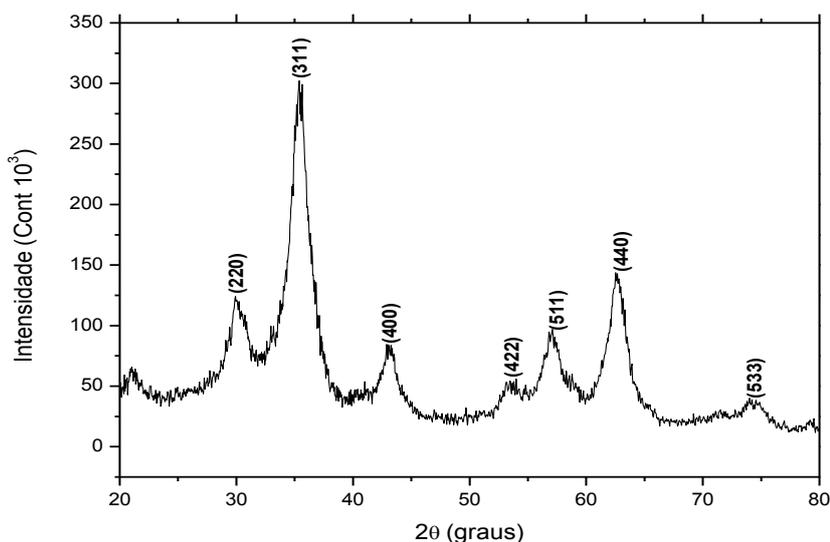


Figura 4.1: Difração de raios-X da amostra de magnetita M1.

De posse dos difratogramas, sua análise foi feita via o refinamento Rietveld de modo a adquirir os dados que são de importantes para a caracterização desta amostra. Com a ajuda do programa MAUD (Material Analysis Using Diffraction) refinamos a amostra M1 utilizando uma simetria cúbica com grupo espacial $Fd - 3m:1$. O difratograma ajustado pode ser visualizado na figura 4.2.

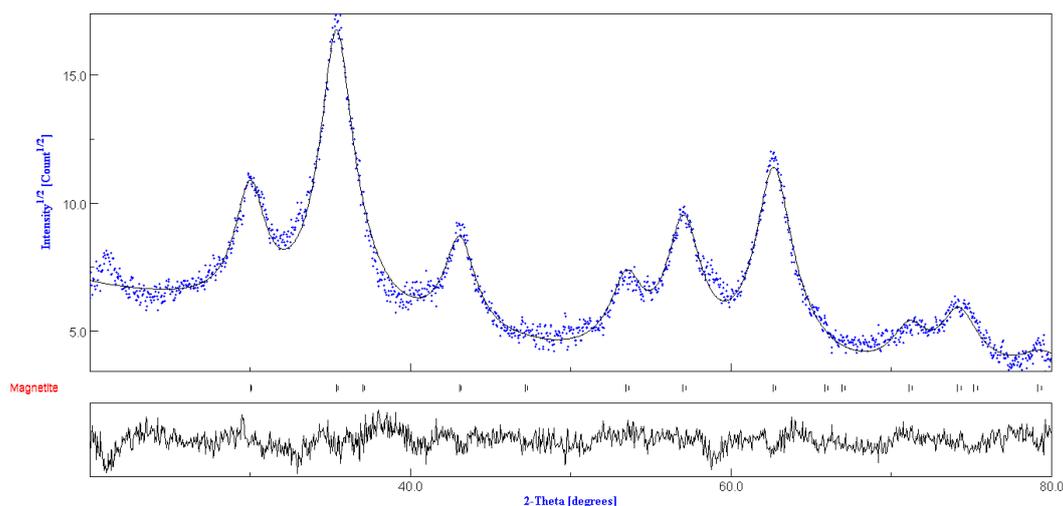


Figura 4.2: Difratoograma da amostra M1 segundo o refinamento Rietveld.

Concluído o refinamento obtivemos os parâmetros de rede de 8.36 angstroms que é próximo da magnetita natural (8.39 angstroms) e um tamanho médio de 52 angstroms para as partículas. Esses dados podem ser considerados confiáveis uma vez que seu sig apresentou um valor de 0,70 que se encontra bem próximo do ideal (O parâmetro sig indica a qualidade do ajuste, no caso do refinamento ideal sig = 1).

4.1.2. Histereses magnéticas em temperatura ambiente

A histerese magnética em temperatura ambiente pode ser visualizada na figura 4.3. Nesta, podemos observar que a amostra não apresenta coercividade caracterizando o estado superparamagnético. Sua magnetização atingiu valor máximo de aproximadamente 21 emu/g para um campo máximo de 1 T sendo considerada de qualidade magnética razoável para o objetivo de estudo.

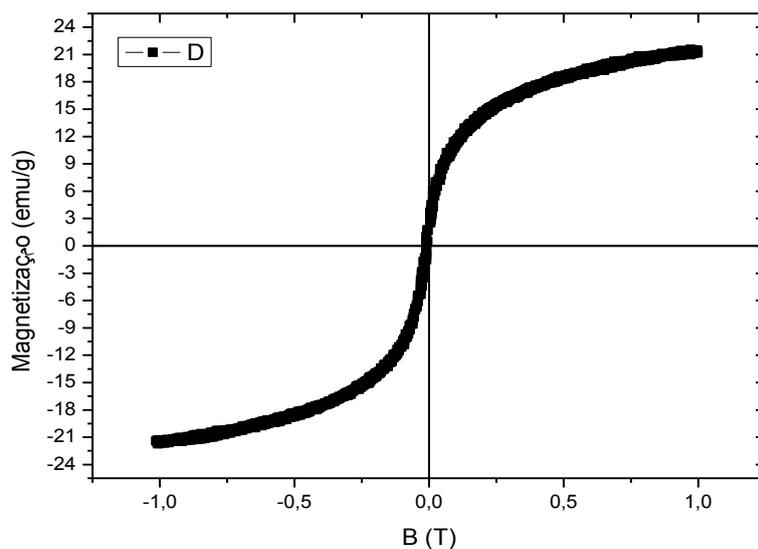


Figura 4.3: Histerese em temperatura ambiente da magnetita pura.

Após a funcionalização da quitosana a magnetita, realizou-se novamente medida de magnetização em temperatura ambiente que pode ser visualizada na figura 4.4. A amostra revela a inexistência de coercividade, houve diminuição em sua magnetização máxima para um mesmo valor de campo magnético aplicado, isso em virtude da grande massa de quitosana presente na amostra.

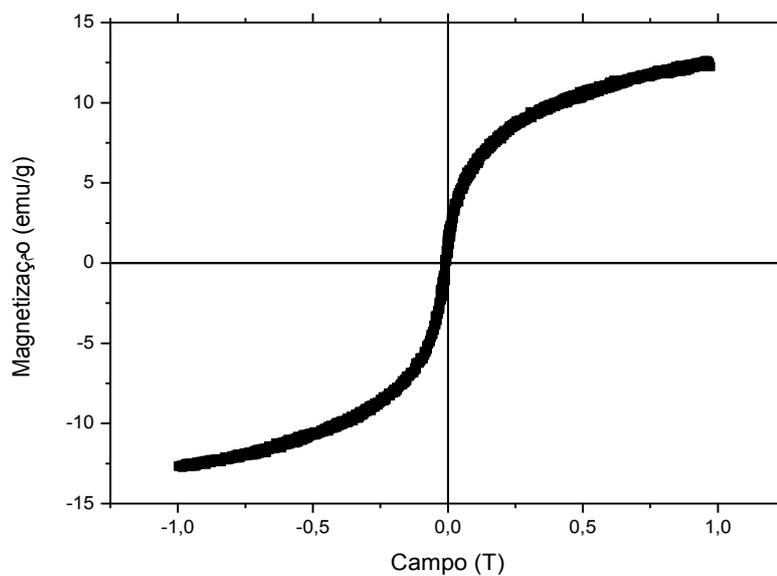


Figura 4.4: Histerese em temperatura ambiente da magnetita + quitosana.

4.1.3. Medidas Espectrofotométricas (Estudo da Cinética de liberação do fármaco)

O estudo da cinética de liberação da doxorubicina das amostras preparadas utilizando os parâmetros da tabela 3.1, foi feito através de medidas de espectrofotometria. Essas medidas foram realizadas em função do tempo e em temperatura ambiente. Os gráficos para as quatro amostras são apresentadas nas figuras 4.5.

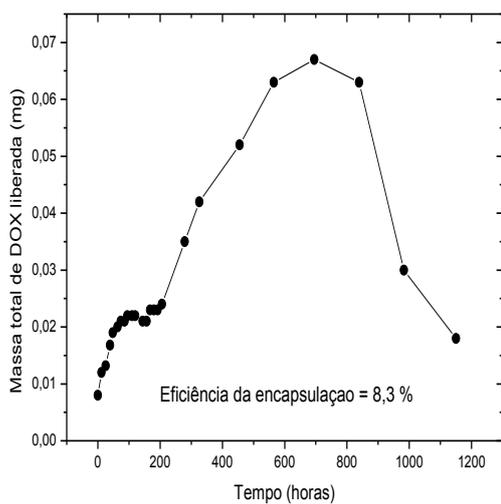
A doxorubicina deve ser tratada com determinados cuidados para evitar a sua fotodegradação. Quando exposta a ação de raios de luz, sejam eles naturais ou artificiais, os componentes químicos que compõem a doxorubicina quebram suas ligações químicas prejudicando a ação efetiva do medicamento. Visualmente, é notada uma modificação em sua cor, que passa de vermelho intenso para rosa claro, dependendo do tempo de exposição. Assim a suspensão aquosa das partículas foi mantida em ambiente escuro, expondo-se a luz apenas no momento em que foram realizadas as medidas, as quais foram feitas em intervalos aproximados de 5 minutos.

Para realizar tal procedimento, as suspensões foram centrifugadas em 7.500 RPM por 3 minuto, e 1 ml do sobrenadante foi utilizado para a análise. A seguir, esse volume de líquido foi retornado ao recipiente original e submetido à agitação manual por 10 segundos, a suspensão foi mantida em repouso até a próxima medida. Observou-se que depois de aproximadamente 30 dias a absorção das amostras mostraram uma tendência a diminuir. Esse fato pode ser explicado como: perdas devido à adsorção do fármaco nas paredes dos recipientes utilizados e a sua fotodegradação. Os resultados desses experimentos são apresentados na tabela 2.

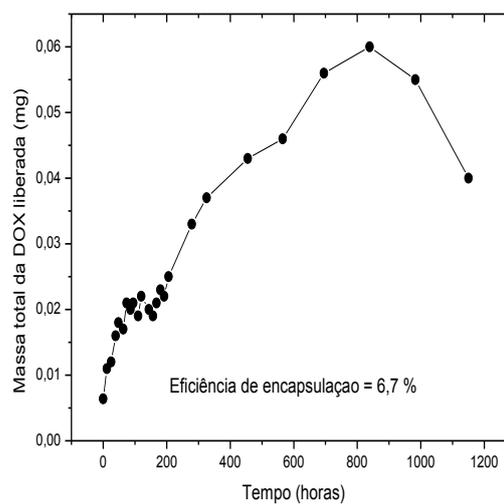
Se observarmos os gráficos da figura 4.5 que mostram a quantidade de DOX liberada em função do tempo para as quatro amostras, podemos observar que atingimos um valor máximo da eficiência de encapsulação para amostra 1 onde a liberação de Dox total ocorreu para um menor intervalo de tempo, 700 h. Vale ressaltar que nesta amostra foi utilizada uma menor concentração de doxorubicina.

A tabela 4.1 nos remete os valores obtidos a partir dos dados das medidas de liberação da Dox. Comparando os resultados das amostras 1 e 2 que obtiverão uma maior eficiência de encapsulação, podemos verificar que a relação entre a massa de Dox encapsulada por grama de amostra foram bem próximas (ver coluna B). É notório ainda que a eficiência de encapsulação (coluna C) foi maior para a amostra 1 que obteve um menor valor na relação entre a Dox utilizada por grama de amostra. Desta forma,

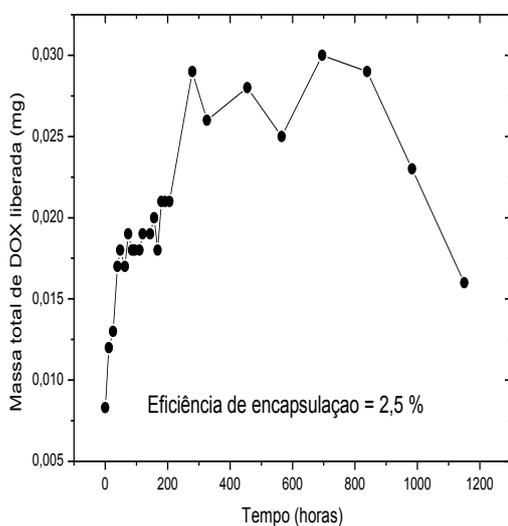
podemos afirmar que podemos otimizar o valor de C diminuindo a quantidade de Dox utilizada.



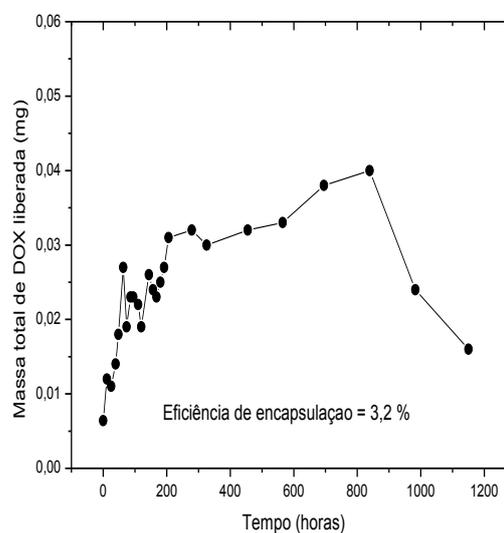
Amostra 1:



Amostra 2:



Amostra 3:



Amostra 4:

Figura 4.5: Gráfico da liberação de DOX pelo tempo.

Tabela 4.1 : Parâmetros relacionados à encapsulação da doxorubicina.

	A (%)	B (%)	C (%)
Amostra Dox 1	20	1,67	8,3
Amostra Dox 2	22,5	1,5	6,7
Amostra Dox 3	30	0,75	2,5
Amostra Dox 4	42,5	1,35	3,2

A) $(\text{Massa de Dox utilizada}/\text{massa de Amostra}) \times 100\%$

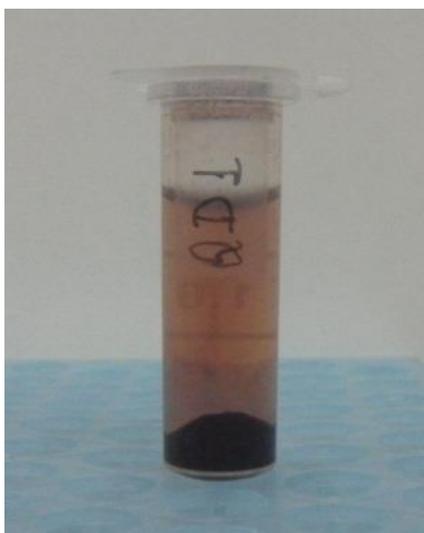
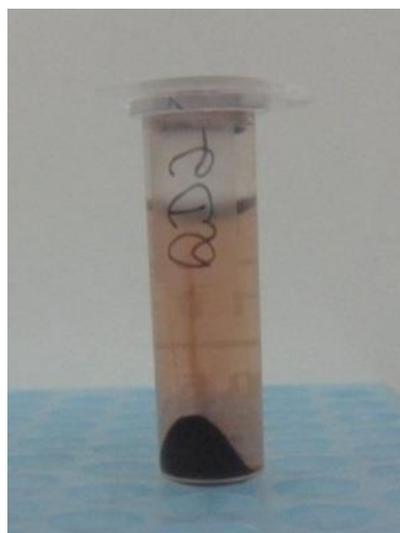
B) $(\text{Massa de Dox Encapsulada}^*/\text{massa de Amostra}) \times 100\%$

C) Eficiência da encapsulação = $B/A \times 100\%$

) Massa de Dox Encapsulada = Massa total da Dox liberada

OBS: Valor obtido das medidas de espectrofotometria.

Foram feitas fotografias das amostras 30 dias após a data em que se começou a medir e observou-se que as mesmas apresentam uma cor rosa. As fotos são mostradas na figura 4.6.

**Amostra 1:****Amostra 2:**

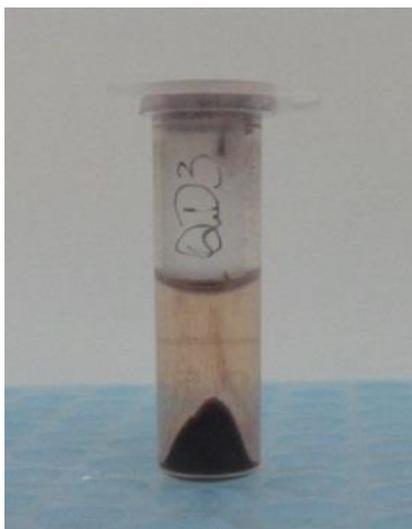
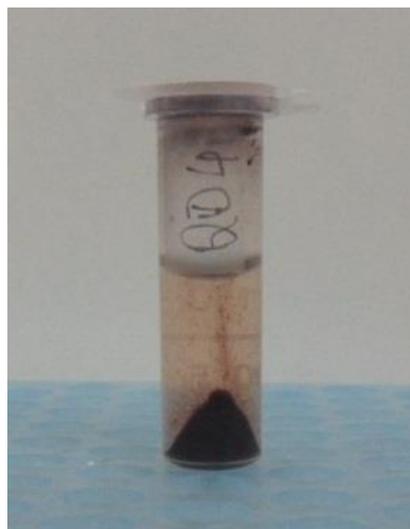
**Amostra 3:****Amostra 4:**

Figura 4.6: Fotografias das amostras no período de liberação da DOX.

4.2. Segunda parte: Partículas de magnetita para Hipertermia magnética

Conforme foi discutido anteriormente, as partículas sintetizadas foram idealizadas para serem aplicadas no tratamento de hipertermia magnética. E para tanto, tivemos como objetivo inicial sintetizar partículas com uma densidade variável dos óxidos de ferro. Uma vez que isso foi possível, podemos agora aperfeiçoar o tratamento via Hipertermia magnética, visto que, quanto mais concentrado o ferrofluido estiver, melhor será o aquecimento provocado pelas nanopartículas para uma pequena aplicação de campo magnético.

4.2.1. Difração de Raios-X

A partir da síntese da magnetita seguindo o procedimento descrito no capítulo 2 deste trabalho, realizamos medidas de difração de raio-X em todas as amostras e seus difratogramas apresentaram picos característicos da magnetita, com única fase e livre de impurezas. Os difratogramas foram idênticos para basicamente todas as amostras e pode ser visualizado na figura 4.A para a amostra P3E.

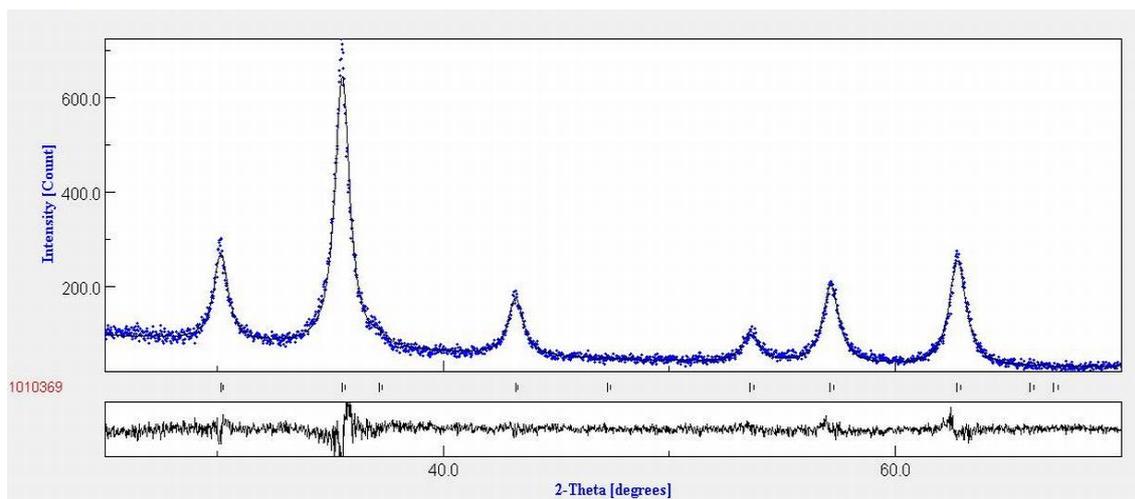


Figura 4.7: Difratoograma da amostra P3E.

A partir do refinamento Rietveld tornou-se possível obter o diâmetro das partículas e seus parâmetros de rede que apresentaram valores próximos da magnetita natural. Estes podem ser vistos nas tabelas 4.2 para as partículas com o tween, assim como em 4.3 para as partículas sem a presença do mesmo.

Tabela 4.2: Dados das amostras de magnetita com Tween obtidos a partir da difração de raios – X.

Amostra	Diâmetro (nm)	Parâmetro de rede (nm)
P7C	8,8	8,386
P7A	10,6	8,397
P7	9,8	8,392
P7B	9,8	8,391

Tabela 4.3: Dados das amostras de magnetita sem Tween obtidos a partir da difração de raios – X.

Amostra	Diâmetro (nm)	Parâmetro de rede (nm)
P11	12,5	8,398
P10	12,6	8,392
P3E	12,9	8,392

4.2.2. Medidas de magnetização

As medidas de magnetização foram realizadas no magnetômetro de amostra vibrante e no PPMS. Foram realizadas as seguintes medidas:

- Histereses magnéticas em temperatura ambiente com campo máximo de aproximadamente 12 kOe;
- Histereses magnéticas em amostras resfriadas a campo nulo em 150 K, 200 K, 250 K e 300K;
- Zero Field Cooling (ZFC) com campo de 50 Oe;
- Field Cooling (FC) com campo de 50 Oe;

4.2.2.1. Histerese em temperatura ambiente

Na figura 4.8 abaixo temos as histereses medidas a temperatura ambiente (300 K) para as 4 amostras de magnetita com o Tween. Os diâmetros destas partículas encontram-se na faixa de partículas superparamagnéticas. As mesmas apresentam valores muito pequenos de magnetização remanente e campo coercivo que podem ser visualizados nas tabelas 4.4 e 4.5 e devido a sua pequena magnitude podem ser desprezados. Podemos observar ainda um aumento na magnetização seguindo a ordem P7C, P7A, P7 e P7B que corresponde ao aumento da concentração dos óxidos de ferro. Em outras palavras, à medida que aumentamos a quantidade de Fe^{+3} e Fe^{+2} , conseguimos amostras com uma maior magnetização. O mesmo acontece para as partículas com a ausência de Tween e pode ser visualizado na figura 4.9.

Tabela 4.4: Dados das amostras de magnetita com Tween obtidos a partir da histerese magnética a 300 K.

Amostra	Magnetização em 1,5 T ($\text{emu/g}_{\text{total mass}}$)	M_r ($\text{emu/g}_{\text{total mass}}$)	H_c (Oe)
P7C	8,3	0,009	0,7
P7A	10,0	0,02	1
P7	12,1	0,03	0,85
P7B	17,9	0,03	1,1

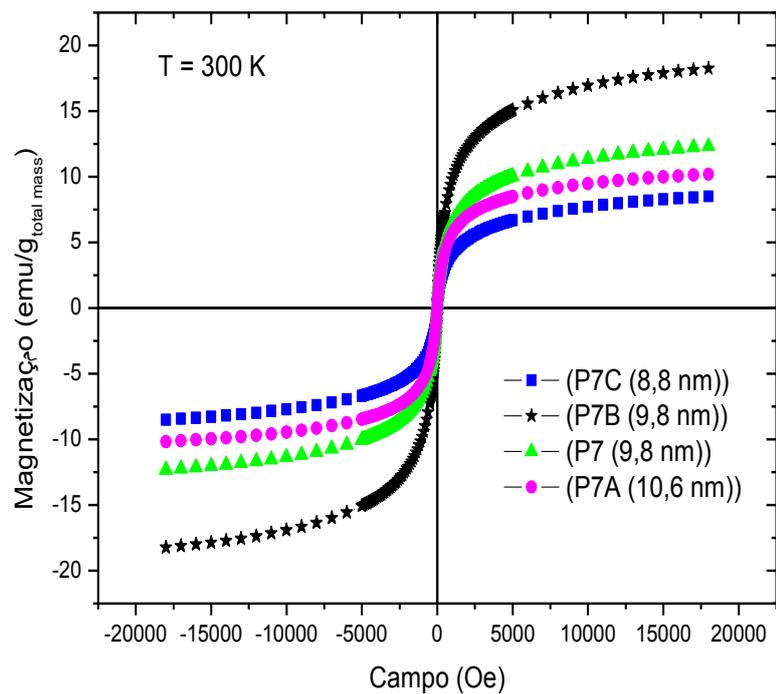


Figura 4.8: Magnetização das amostras com Tween.

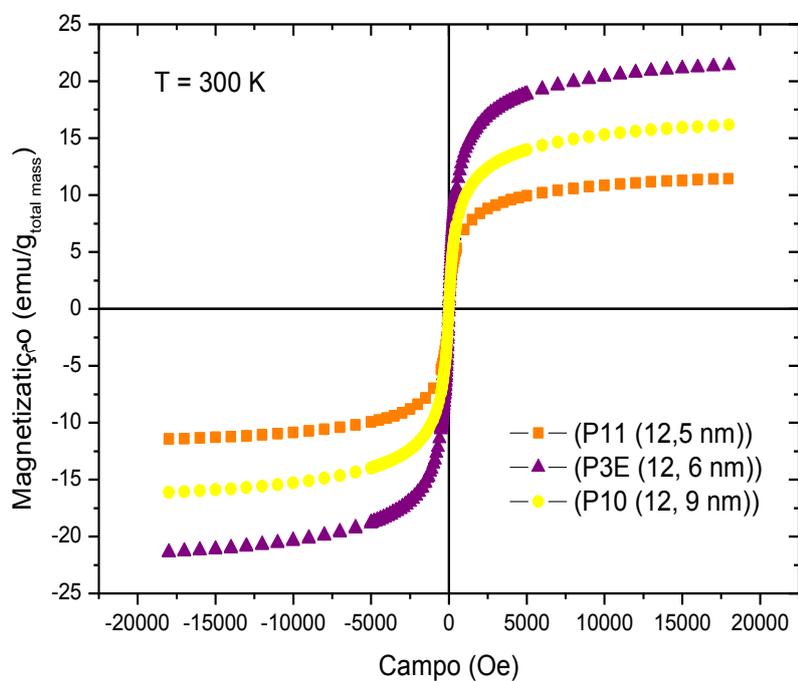


Figura 4.9: Magnetização das amostras sem Tween.

Tabela 4.5: Dados das amostras de magnetita sem Tween obtidos a partir da histerese magnética a 300 K.

Amostra	Magnetização em 1,5 T (emu/g _{total mass})	M _r (emu/g _{total mass})	H _c (Oe)
P11	11,1	0,04	2
P10	15,8	0,03	1
P3E	21,0	0,05	3

4.2.2.2. Medidas de ZFC e FC

Com base nessas informações fez-se necessário estudar a dinâmica da relaxação dessas partículas em medidas DC e AC de $M \times T$. Assim sendo, deve existir uma “temperatura de bloqueio” T_B que separa as partículas do estado dito bloqueado para o estado superparamagnético. A fim de se determinar essa temperatura, foram feitas medidas de FC e ZFC para as amostras P7 e P7B e ZFC para a mostra P7C que podem ser visualizado na figura 4.10.

Para a realização da ZFC a amostra é resfriada com campo nulo até atingir a temperatura de 10 K seguindo de posterior aquecimento sob a influência de um campo magnético de pequena intensidade (no nosso caso 50 Oe) até chegar à temperatura ambiente. Para a medida FC, a amostra é resfriada até a temperatura mínima com a presença do mesmo campo enquanto é realizada a medida. Como resultado dessas medidas foi obtido às temperaturas de bloqueio das amostras mencionadas anteriormente, sendo 76K, 90 K e 82K para as amostra P7C, P7B e P7, respectivamente.

Essa temperatura também pode ser determinada teoricamente partindo da equação 4.1. Levando-se em consideração que o tempo característico de medida é de 100 s, $\tau_0 = 10^{-9}$ s e o volume da partícula é dado por $V = \pi d^3/6$ chegamos à expressão:

$$T_B = \frac{\mu K_a d^3}{150 K_B} \quad (4.1)$$

Onde K_a é a constante de anisotropia da magnetita que pode adquirir valores diferentes dependendo da temperatura em que as partículas se encontram, d é o diâmetro da partícula e K_B a constante de Boltzmann.

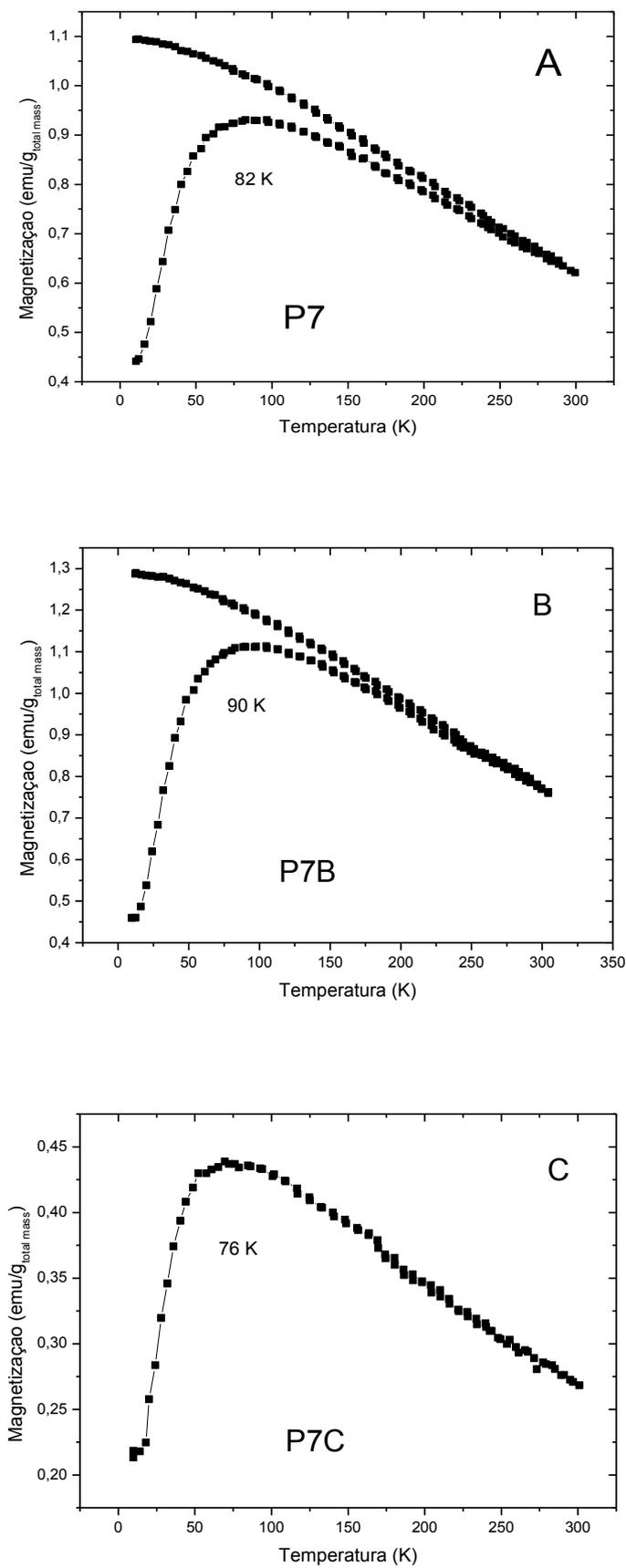


Figura 4.10: Medidas de FC e ZFC das amostras P7 e P7B (A e B) e ZFC da amostra P7C.

4.2.2.3. Histereses em temperaturas diferentes

De posse destes resultados realizamos medidas de histereses em diferentes temperaturas acima da “temperatura de bloqueio”, uma vez que acima desta as partículas encontram-se no estado superparamagnético. As medidas foram realizadas para as amostras de cada lote que possuíram maior valor de magnetização. Os gráficos para as amostras P3E e P7B podem ser visualizadas nas figuras 4.11 e 4.12 respectivamente.

Segundo a literatura [17], a magnetização de um sistema de partículas idênticas superparamagnéticas é dada pela expressão:

$$M = M_s \ell \left(\frac{\mu B}{K_B T} \right) \quad (4.2)$$

Desta forma, a normalização da magnetização pela magnetização de saturação nos dará um valor que dependerá apenas da temperatura em que foi medida. Em resumo, ao medirmos uma curva de $M/M_s \times B/T$, obteremos sempre um valor constante.

Sabendo disso e analisando a figura 4.11 (A), podemos observar as curvas de histerese acima da temperatura de bloqueio para a amostra P7B. Na 4.11 (B) temos o gráfico M/M_s onde podemos observar de maneira clara que as curvas de histerese não se sobrepõem, fato que deveria ocorrer caso as partículas fossem realmente superparamagnéticas. Isso pode estar acontecendo principalmente devido às interações magnéticas entre as partículas. O mesmo acontece para a amostra P3E e pode ser visualizado nas figuras 4.12 (A e B).

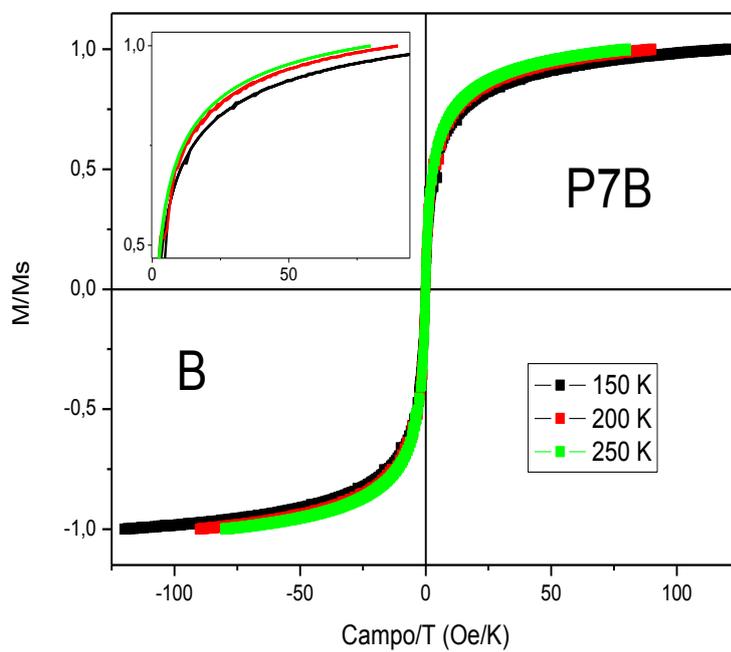
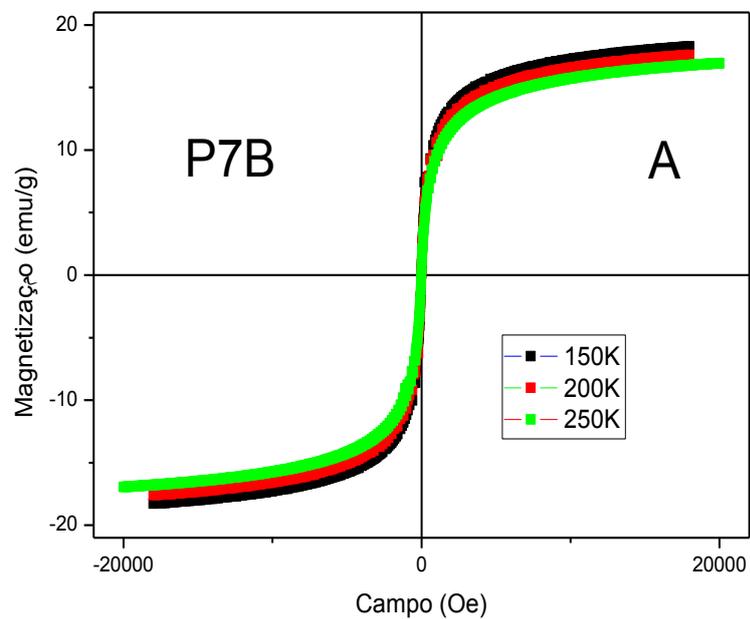


Figura 4.11 : Medidas de histerese magnética com temperatura variável para a amostra P7B.

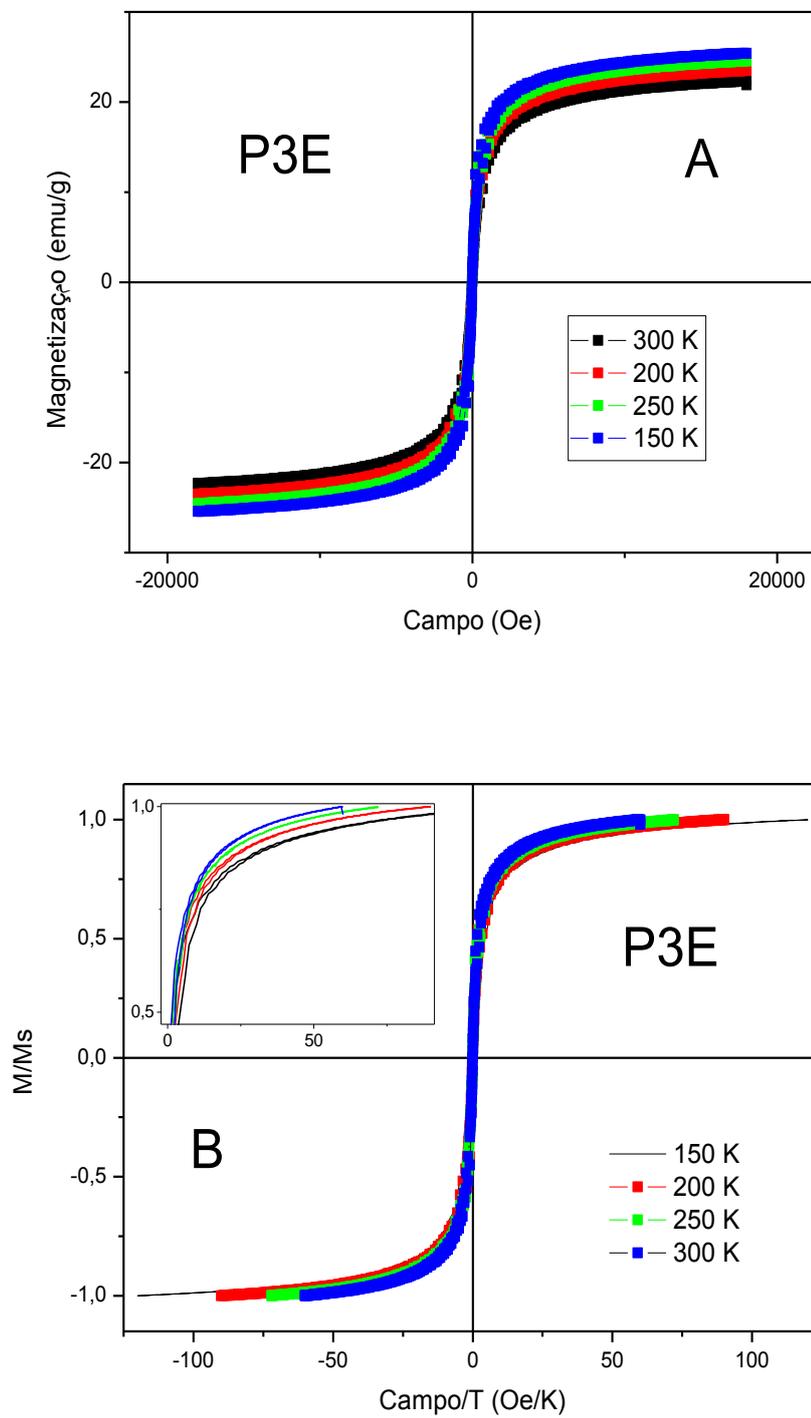


Figura 4.12 : Medidas de histerese magnética com temperatura variável para a amostra P3E.

4.2.2.4. Plot de Henkel

A fim de analisar a interação entre as partículas fez-se necessário a realização de medidas em técnicas mais avançadas com o intuito de definir o tipo de interação predominante. Assim, foram realizadas medidas de Plot's de Henkel que necessita de medidas de remanência direta M_r e de remanência inversa M_d , ambas extraídas a uma temperatura de 10 Kelvin.

O gráfico de $M_r(H) \times M_d(H)$ pode ser visualizado na figura 4.13 para a amostra P3E e na figura 4.14 para a amostra P11. Segundo o modelo de Wohlfarth estudado no capítulo 2, para partículas não interagentes, esse gráfico deve apresentar característica linear, fato que não acontece com nossas partículas mostrando que realmente existe uma interação entre elas.

A determinação do tipo de interação é definida a partir da análise dos gráficos de Henkel que é capaz de fornecer o tipo de interação que age sobre todas as partículas. Verificar nas figuras 4.15 e 4.16 comportamentos totalmente diferenciados. A amostra P3E na figura 4.15, mostra um pico positivo indicando que entre estas partículas existe uma interação de troca. Isto é justificável já que esta amostra possui a maior concentração de partículas de magnetita e, portanto suas partículas devem estar mais próximas umas das outras fazendo com que haja contato entre elas. Já a amostra P11 na figura 4.16 apresenta pico negativo deixando claro uma tendência à desmagnetização e que a interação existente é do tipo dipolar magnética. Esse fato está relacionado com a menor concentração de partículas de magnetita.

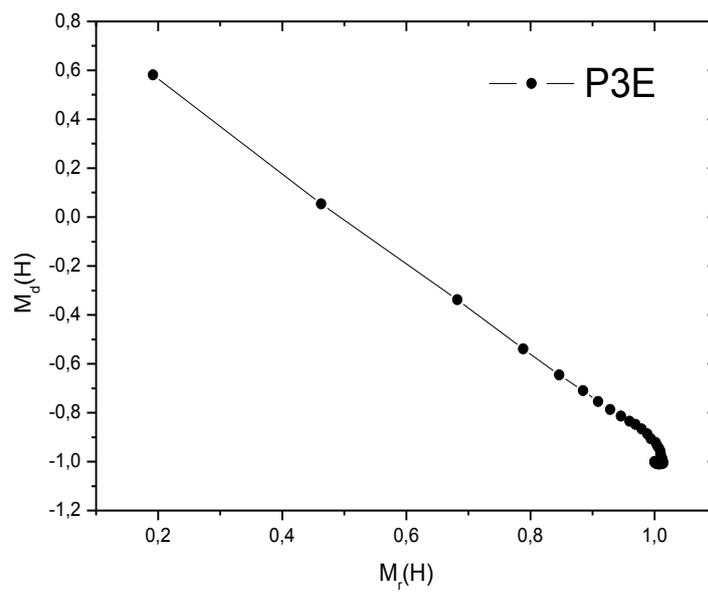


Figura 4.13 : Gráfico $M_r(H)$ x $M_d(H)$ para a amostra P3E

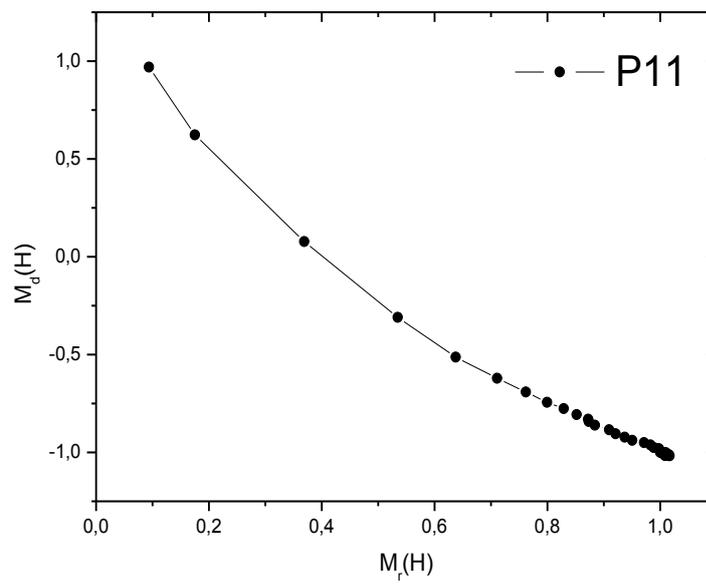


Figura 4.14 : Gráfico $M_r(H)$ x $M_d(H)$ para a amostra P11.

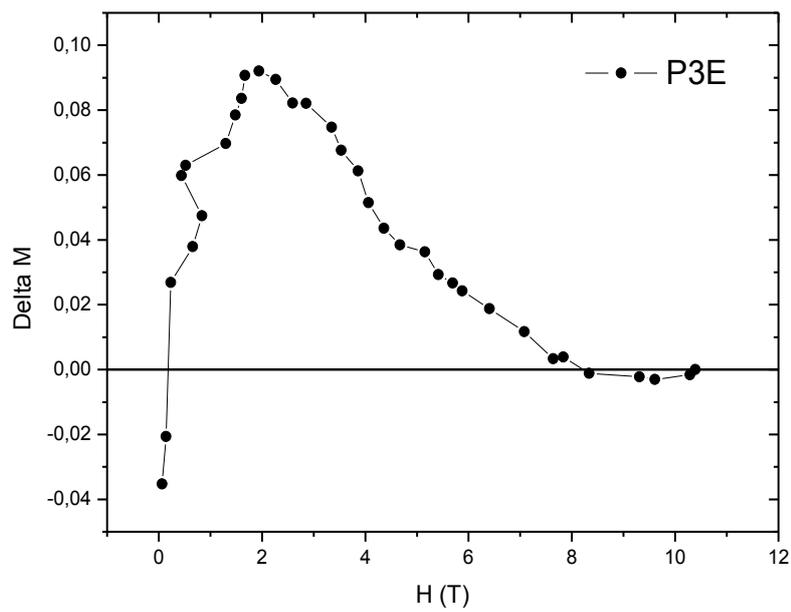


Figura 4.15 : Plot de Henkel para a amostra P3E.

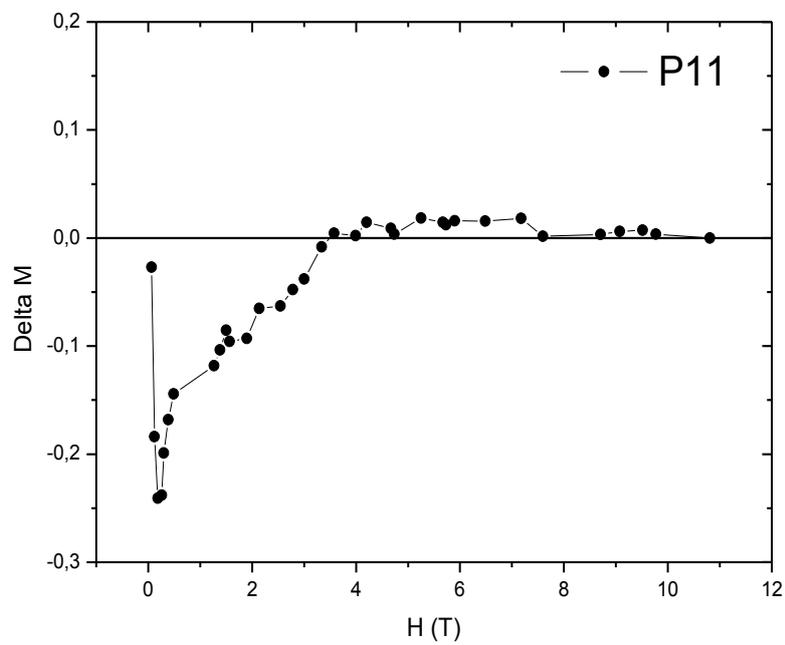


Figura 4.16 : Plot de Henkel para a amostra P11.

4.2.2.5. Susceptibilidade AC

A fim de estudar a transição do estado bloqueado para o estado superparamagnético das amostras P7B, P7C e P11 realizaram-se medidas de susceptibilidade AC, visto que esta possibilita estudar a dependência do tempo de relaxação com a temperatura. Quando realizamos esta medida, o valor de χ'' dado pela equação 4.2 é medido em diversas frequências. Se consideramos as interações entre as partículas desprezíveis, a dependência com a temperatura do máximo da curva de χ'' pode ser estabelecida através da lei de Arrhenius definida no tópico 2.5 deste trabalho. Analisando a figura 4.17, pode-se ver que à medida que a frequência aumenta ocorre um aumento na temperatura do pico de χ'' . Assim sendo, separou-se os gráficos de acordo com cada valor de frequência a fim de determinar os valores da frequência inicial, constante de anisotropia e tempo de relaxação inicial. Para tanto, partimos da equação 2.17 levando em consideração que o valor do tempo de relaxação inicial pode ser escrito na forma:

$$\tau_0 = \frac{1}{f_0} \quad (4.3)$$

Desta forma, a equação de Arrhenius ganhou um novo formato escrita na forma:

$$\ln f = \ln f_0 - \frac{KV}{K_B T} \quad (4.4)$$

Se observarmos com atenção, esta equação tem forma semelhante a uma equação do primeiro grau tendo como variáveis $\ln f$ e $1/T$. Sabendo disso, e retirando da figura 4.17 os valores da temperatura que fazem a susceptibilidade máxima, para cada valor de frequência. Assim, foi possível através da linha de tendência descobrir os valores da frequência f_0 . O gráfico de Arrhenius é mostrado na figura 4.18. Todo esse procedimento foi repetido para as amostras P7C e P11 sendo que os valores extraídos desses cálculos são apresentados na tabela 4.6.

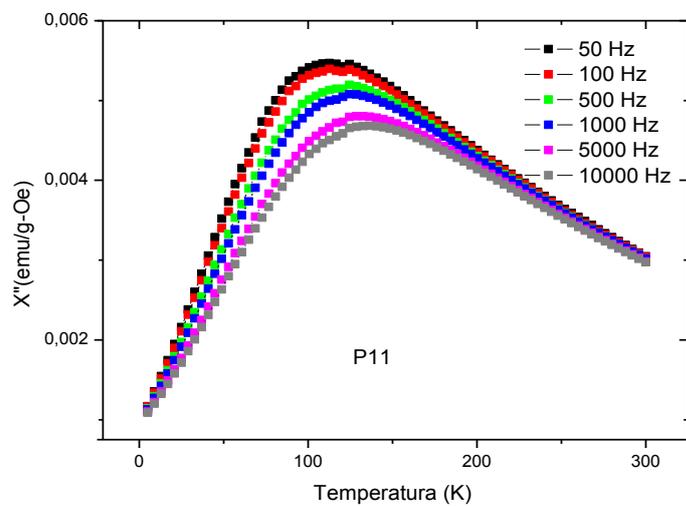
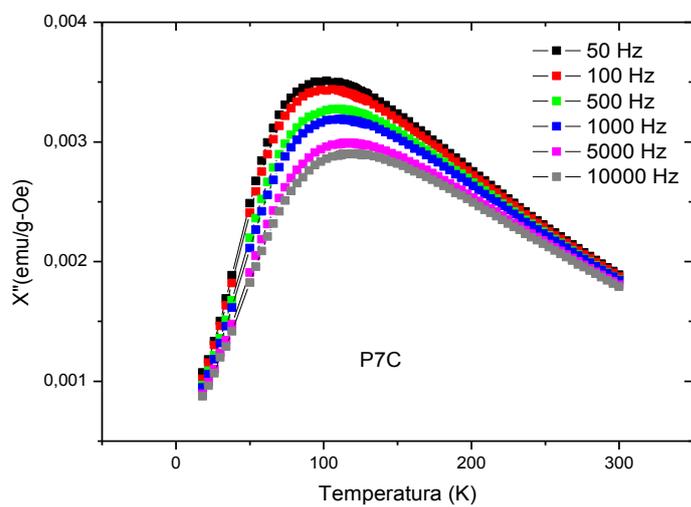
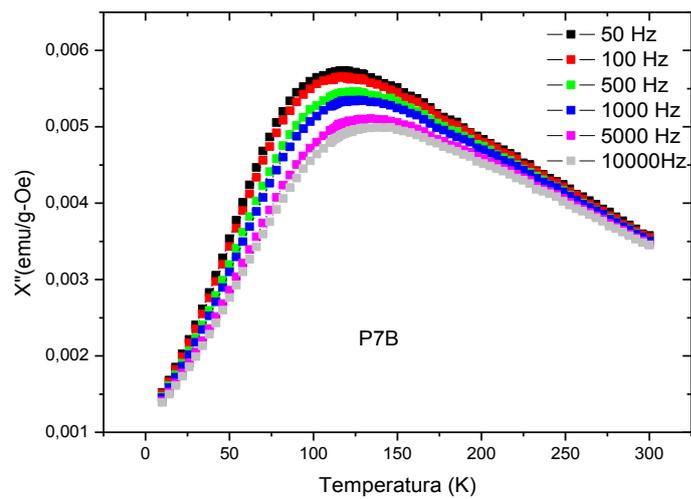


Figura 4.17 : Gráfico da Susceptibilidade complexa AC para a amostra P7B, P7C e P11

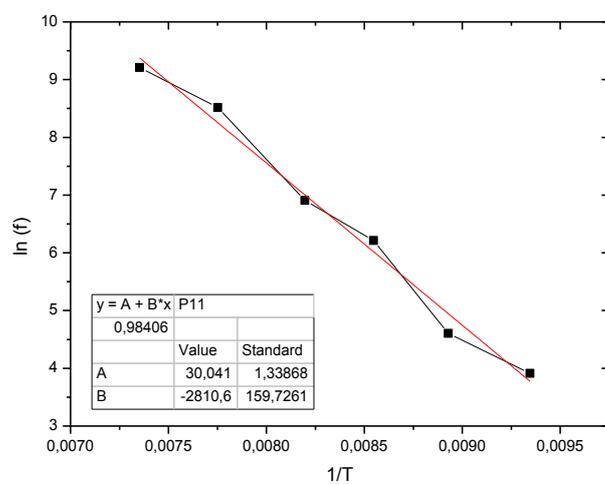
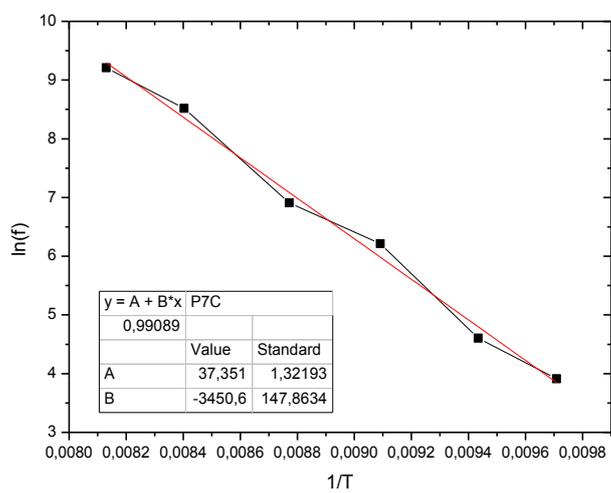
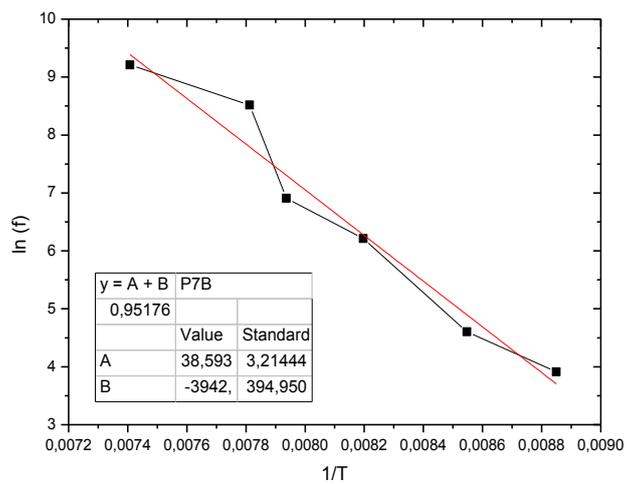


Figura 4.18 : Gráfico de Arrhenius para a amostra P7B, P7C e P11.

Tabela 4.6: Dados das amostras de magnetita submetidas à medida de susceptibilidade AC através do gráfico de Arrhenius.

Amostras:	f_0 (Hz)	τ_0 (s)
P7C	$1,67 \cdot 10^{16}$	$5,98 \cdot 10^{-17}$
P7B	$5,77 \cdot 10^{16}$	$1,73 \cdot 10^{-17}$
P11	$1,11 \cdot 10^3$	$9,0 \cdot 10^{-14}$

Através dos valores de f_0 obtidos através do ajuste do gráfico de Arrhenius, calculamos os valores de τ_0 que apresentou valores extremamente pequenos (diferente do valor esperado de 10^{-9} s), o que evidencia que o modelo utilizado não é apropriado para discutir esses resultados experimentais. Esse resultado nos leva a crer que as partículas de cada amostra realmente estejam interagindo magneticamente, uma vez que os valores para o tempo de relaxação inicial dessas partículas deveriam ser da ordem de 10^{-9} s. Assim, os valores obtidos a partir do ajuste não podem ser considerados válidos.

As interações dipolares têm sido alvo de estudo de diversos grupos, devido às contribuições que os efeitos podem trazer as propriedades magnéticas das nanopartículas. Essas interações produzem um efeito sobre a magnetização conforme, foi mostrado através de simulações numéricas no que diz respeito à temperatura de bloqueio [17]. Para representar as modificações que podem ser produzidas, foi introduzida na equação de Langevin (4.2) uma temperatura aparente (T_a) no denominador. Isso pode ser explicado, se pensarmos em um campo dipolar gerado pelas partículas que reduzem o tempo de relaxação magnética das nanopartículas. Assim, temperatura T_a tem relação com a temperatura T através da relação abaixo:

$$T_a = T + T_0 \quad (4.5)$$

Onde T é a temperatura real e T_0 é uma temperatura de correção relacionada com a interação entre as nanopartículas.

Da mesma forma que a magnetização é alterada, a interação entre as partículas afeta os processos de relaxação. Uma das formas de calcular a interação entre as partículas é utilizando a relação expressa pela equação de Vogel-Fulcher mostrada abaixo. Assim teremos o tempo de relaxação expresso pela forma:

$$\tau = \tau_0 \exp \left[\frac{KV}{k_B(T_a - T_0)} \right] \quad (4.6)$$

Partindo dessa informação, e fazendo as devidas manipulações matemáticas, chegamos a uma equação a seguir:

$$T_a \ln \left(\frac{\tau}{\tau_0} \right) = \frac{KV}{k_B} + T_0 \ln \left(\frac{\tau}{\tau_0} \right) \quad (4.7)$$

Sendo a equação 4.7 uma equação do primeiro grau e sabendo que: $\tau_0 = 10^{-9}$ s, $\tau = 1/f$, onde os valores de T_a são as temperaturas máximas dos picos, T_0 pode ser obtido a partir da linha de tendência do gráfico. Plotamos o gráfico para cada uma das amostras e obtivemos os valores para T_0 e para a constante de anisotropia. Os valores encontrados encontram-se na tabela 4.5 e o gráfico para a amostra P11 referente à teoria Vogel-Fulcher pode ser visualizado na figura 4.19 apresentando-se de maneira idêntica para todas as outras amostras.

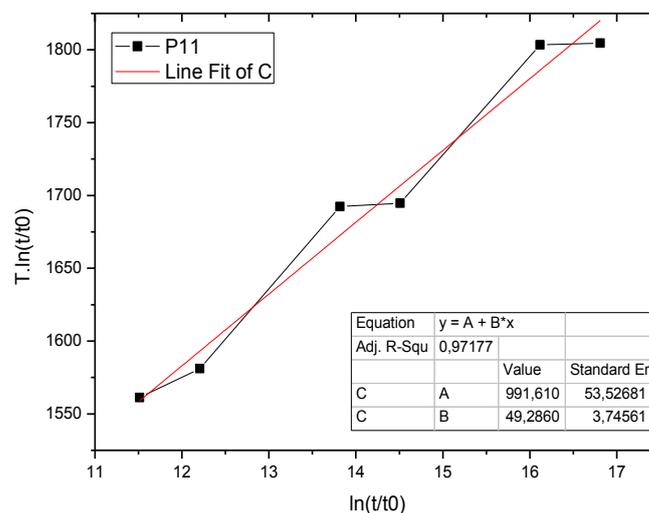


Figura 4.19 : Gráfico de Vogel-Fulcher para a amostra P11.

Tabela 4.7: Dados das amostras de magnetita submetidas à medida de susceptibilidade AC através do gráfico de Vogel-Fulcher.

Amostras:	T₀ (K)	K (J/m³)
P7C	61,04	2,75.10 ⁴
P7B	71,04	2,44.10 ⁴
P11	49,28	1,34.10 ⁴

Seguindo as correções propostas pela teoria de Vogel-Fulcher e analisando a tabela 4.7, podemos verificar que os valores de T₀ aumentam com a concentração de partículas para cada amostra indicando um aumento de interações. Verificou-se que os valores da constante de anisotropia permaneceram quase constantes e de acordo com os valores da tabela 2.2.

4.2.2.6. Susceptibilidade inicial

Como foi falado no início desta seção, quando se trata de hipertermia magnética, pode-se calcular o valor da Taxa de Absorção Específica que nos diz o quanto de energia térmica o material é capaz de nos fornecer. Assim de acordo com a equação 4.1 e 4.2 quanto maior for o valor da susceptibilidade inicial (χ_0) maior será o valor de AE. A fim de saber qual das amostras possui melhor valor, foi calculado a partir da curva virgem da medida de magnetização sabendo que:

$$\operatorname{tg} \theta = \chi_0 \quad (4.5)$$

Onde θ é o ângulo entre a curva virgem e a abcissa que corresponde aos valores do campo aplicado. Os valores encontrados para a susceptibilidade inicial são mostrados na tabela 4.8 e 4.9. e nos mostra que o valor da susceptibilidade inicial foi maior P7B no primeiro lote de amostras e para a P3E no segundo lote das amostras.

Tabela 4.8: Valores da susceptibilidade inicial das amostras de magnetita com Tween.

Amostra	P7C	P7A	P7	P7B
χ_0	0,010	0,015	0,017	0,025

Tabela 4.9: Valores da susceptibilidade inicial das amostras de magnetita sem Tween.

Amostra	P11	P10	P3E
χ_0	0,015	0,025	0,038

Analisando os valores da tabela 4.8 que representa os valores das amostras com Tween verificamos que a amostra P7B que possui maior concentração de sais de ferro possui o maior valor de susceptibilidade inicial e consequentemente poderia ter a maior Taxa de Absorção Específica. O mesmo ocorre com as partículas que foram sintetizadas na ausência desse surfactante e são apresentadas na tabela 4.9. Nesse lote de amostras a P3E destaca-se possuindo maior valor de AE. Em resumo, à medida que aumentamos a concentração dos sais de ferro aperfeiçoamos mais o valor da susceptibilidade inicial.

4.2.2.7. Magneto-hipertermia

De posse das amostras que apresentaram os maiores valores para a susceptibilidade inicial, e levando-se em conta que a hipertermia magnética está diretamente relacionada com este valor, realizamos medida de magneto-hipertermia, para sabermos como variava o calor fornecido pelas nanopartículas com o tempo. As medidas foram realizadas de duas maneiras. Na primeira, foram utilizadas as nanopartículas unicamente na forma de pó (400 mg da amostra) para realizarmos as medidas. Na segunda, foi utilizado uma quantidade de amostra (80 mg) imersa em 1 mL de água para realizarmos a medida. As amostras consideradas neste estudo foram às preparadas em ausência do surfactante Tween Os resultados para estas etapas podem ser verificados nas figuras 4.20 e 4.21.

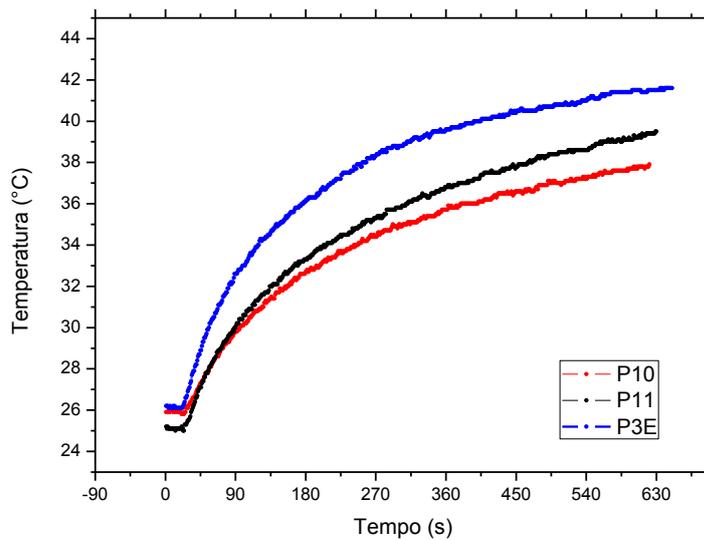


Figura 4.20 : Gráfico magneto-hipertermia medida na amostra em pó.

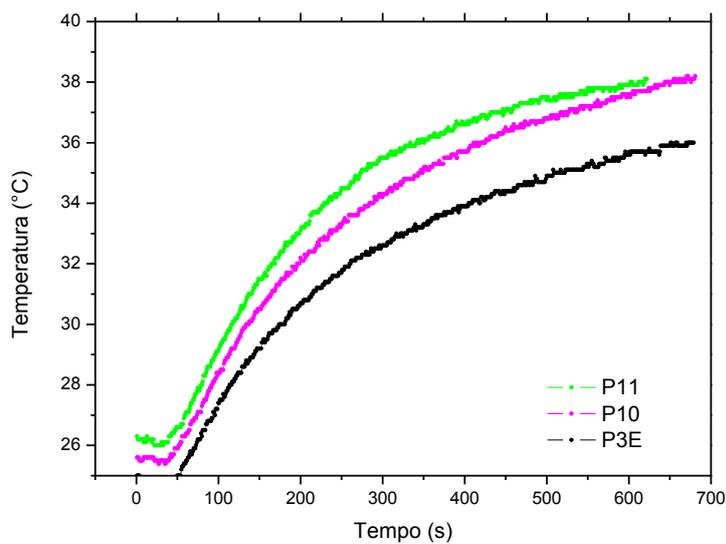


Figura 4.21 : Gráfico magneto-hipertermia medida na amostra em presença de água.

A partir dos gráficos das medidas foi possível fazer a extração da relação entre $\Delta T/\Delta t$ fazendo a regressão linear dos valores iniciais da curva. Esses valores, juntamente com outros dados nos permitem calcular o valor da Absorção Específica (AE) através da equação [36]:

$$SAR = c \frac{\Delta T}{\Delta t} \frac{1}{m_{Fe}} \quad (4.6)$$

onde c é o calor específico efetivo da amostra medida e m_{Fe} é o teor de ferro por grama de ferrofluido.

Tabela 4.10: Valores das amostras medidas em pó.

Amostra:	c (kJ/Kg°C)	$\Delta T/\Delta t$ (°C/s)	AE (W/g)
P11	2,00	0,07767	0,7
P10	1,89	0,0626	0,4
P3E	1,70	0,09698	0,4

Tabela 4.11: Valores das amostras em presença de água.

Amostra:	c (kJ/Kg°C)	$\Delta T/\Delta t$ (°C/s)	AE (W/g)
P11	4,03	0,04953	13,1
P10	4,02	0,04858	9,7
P3E	4,00	0,04717	6,7

Comparando as tabelas 4.10 e 4.11, verificou-se uma grande diferença de valores entre as amostras medidas com e sem adição de água. Se recorrermos ao processo de síntese, é notório que estas nanopartículas possuem em sua estrutura uma grande quantidade do polímero quitosana. Quando da realização das medidas em amostras na forma de pó, os poros que compõem estas partículas encontram-se cheio de ar, que por sua vez não é um bom condutor de calor. Isto justifica os baixos valores encontrados para a taxa de absorção específica. Já as amostras que foram medidas com adição de água, foram preparadas observando este detalhe. Após a mistura dos componentes (água + amostra), esta foi levada a um dessecador onde se fez de forma minucioso vácuo, a fim de garantir que todos os poros tenham sido preenchidos com água. Os resultados mostram uma otimização nos valores de AE.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

5.1. Primeira parte: Partículas de magnetita para transporte de fármacos.

As nanopartículas de magnetita de 5,2 nm revestidas com quitosana e a encapsulação do fármaco proposto por esse trabalho se mostrou eficaz, de uma maneira geral, quando sintetizadas sob determinadas condições.

As medidas magnéticas apresentaram, em temperatura ambiente, magnetização máxima de 21 emu/g para um campo máximo de 1 T, apresentaram inexistência de coercividade o que caracteriza que estas nanopartículas estão no estado superparamagnético.

Após a incorporação da quitosana as nanopartículas de magnetita, as medidas de magnetização mostraram uma queda na magnetização de saturação passando a medir para o mesmo campo um valor de aproximadamente 12.5 emu/g.

O método utilizado no aprisionamento da doxorubicina através de interações hidrofóbicas também se apresentou vantajoso. As amostras submetidas às medidas de UV-vis mostraram uma liberação crescente e positiva para as quatro amostras estudadas sendo maior para aquela amostra preparada com menor quantidade de DOX.

5.2. Segunda parte: Partículas de magnetita para hipertermia magnética.

As amostras para esta etapa foram sintetizadas na matriz de quitosana variando a concentração de sais de ferro. Dois lotes de amostras foram preparados, formando magnetita com parâmetro de rede que se assemelha ao da magnetita natural.

No primeiro lote adicionamos o surfactante Tween e elevado teor de glutardialdeído. O cálculo do número de nanopartículas de Fe_3O_4 mostrou um aumento proporcional ao aumento dos sais.

O segundo lote foi produzido em ausência de Tween e menor quantidade de glutardialdeído, fato que nos garantiu partículas maiores com tamanho médio de 12,5 nm. A quantidade de NP's de Fe_3O_4 tal como no caso anterior aumentou com a concentração dos sais de ferro. As medidas de magnetização em temperatura ambiente, para ambos os lotes de amostra apresentaram magnetização crescente de acordo com a concentração dos sais de ferro. Todas as amostras acusaram coercividade embora os

seus diâmetros as caracterizem como superparamagnéticas. Esse fato está de acordo com um sistema de partículas que interagem mutuamente.

Medidas de ZFC e FC na presença de um campo magnético de 50 Oe nos possibilitou determinar as temperaturas de bloqueio das amostras do primeiro lote. A exemplo, a amostra mais concentrada da série apresentou temperatura de bloqueio de 90 K. Acima desta temperatura, essa amostra, assim como as outras, deveria apresentar comportamento superparamagnético.

Sabendo que praticamente todas as amostras apresentaram-se bloqueadas em temperatura ambiente, fez-se necessário a realização de medidas de magnetização a temperaturas variáveis. Essas medidas foram realizadas para a amostra de cada lote que apresentaram maior valor de magnetização em temperatura ambiente. Os gráficos resultantes da normalização destas curvas com magnetização de saturação nos mostrou novamente que estas partículas não apresentam superparamagnetismo visto que esses gráficos não se sobrepuseram e deixando novamente evidente a presença de interações entre as partículas.

Os gráficos de Henkel realizados para as amostras sintetizadas na ausência do Tween mostraram interações de troca para aquelas para a amostra P3E. Esse se justifica por ser essa amostra a mais concentrada do seu lote, e conseqüentemente possuir o maior número de nanopartículas, estas devem estar em contato direto umas com as outras. Já a amostra P11 apresentou pico característico de uma interação do tipo magnética dipolar. Esse fato é fruto das distâncias entre as partículas serem relativamente maiores do que no caso da amostra anterior.

Realizaram-se medidas de suscetibilidade AC para algumas amostras no intuito de investigar a dinâmica da relaxação dos dipolos magnéticos. A partir dos dados dessas medidas e com o auxílio da equação de Arrhenius, foram determinados os tempos de relaxação τ_0 indicando que essa teoria não é apropriada para as amostras em estudo. Assim, buscamos tratar os dados usando a teoria de Vogel-Fulcher que se aplica a nanopartículas interagentes. Os resultados dos ajustes nos forneceu a temperatura T_0 que está relacionada com a interação entre as nanopartículas.

De posse destas amostras fez-se necessário saber quanto de energia térmica este material é capaz de fornecer quando submetido a um campo AC. Essa quantidade física é medida através de um parâmetro conhecido como absorção específica (AE) e está diretamente relacionado à susceptibilidade inicial da amostra. Esse parâmetro foi obtido

a partir da curva virgem da medida de magnetização e apresentou valores maiores para as amostras mais concentradas

As amostras do segundo lote foram então submetidas a medidas de magneto-hipertermia para que fosse possível realizar os cálculos para a AE. Os resultados apresentaram valores otimistas para todas as amostras. Vale ressaltar que a quantidade de amostra em meio aquoso foi de 80 mg, e que a massa efetiva de magnetita foi de 16,40 mg para a amostra P11. Essa forneceu o maior valor de AE, de 13,1 W/g que é um valor razoável para aplicações práticas.

De maneira geral, podemos dizer que as nanopartículas sintetizadas nos revelou como sendo eficientes e que podem ser utilizadas como uma opção no tratamento de neoplasias através de hipertermia magnética.

5.3. Perspectivas

Primeira parte:

- Intensificar o estudo do sistema voltado para vetorização de fármaco antineoplásico;
- Fazer medidas de espalhamento dinâmico de luz e microscopia eletrônica para estudar a morfologia das partículas core shell de magnetita quitosana. Otimizar a eficiência da encapsulação da DOX;
- Estudar a liberação de fármaco adsorvido em partículas de quitosana + magnetita em presença de um campo AC;
- Redigir uma patente para esse sistema.

Segunda parte:

- Otimizar a quantidade de amostra de magnetita embebida na quitosana para a aplicação em hipertermia magnética;
- Fazer estudos variando a frequência e o campo magnético;

6. REFERENCIAIS

- [1]. MAJETICH, S. A.; JIN, Y. Science v. 284. p. 470. 1999.
- [2]. BRIGGER, I. ; DUBERNET, C. ; COUVREUR, E P. Adv. Drug Del. Rev. v. 54, p. 631. 2002.
- [3]. JORDAN, A. et al. Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: Presentation of a new interstitial technique. Int. J. Hyperthermia, p.1{11, 2005.
- [4]. HERGT, R. et al. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. J. Phys.: Condens. Matter, v. 18, p. S2919 - S2934, 2006.
- [5]. PEDROSA, S. S. Sistema magnético com Absorção Específica Gigante para uso em Hipertermia. Dissertação de Mestrado. Universidade do estado do Rio Grande do Norte. 2013.
- [6]. RODRIGUEZ, A. F. R.; FARIA, F. S. E. D. V.; CUNHA, R. M.; COAQUIRA, J. A. H.; SANTOS, J. G., AZEVEDO, R. B.; MORALES, M. A.; MOHAMMADPOUR, H., ALMEIDA, F. M.; MORAIS, P. C. Structural, and magnetic investigation of polymer-encapsulated iron oxide nanoparticles.
- [7]. NAKAGOMI, F. Efeitos da distribuição da população de cobalto e magnésio nas propriedades estruturais de $\text{Co}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_4$ e $\text{Mg}_x\text{Fe}_{(3-x)}\text{O}_x$. Dissertação de mestrado. Universidade de Brasília. 2008.
- [8]. RODRIGUES, E. C. S. Síntese de magnetita com diâmetro controlado e ação antibacteriana do AG2O em matriz de alginato magnético. Dissertação de mestrado. Universidade do estado do Rio Grande do Norte. 2011.
- [9]. FARIA, R. N.; LIMA, L. F. C. P. Introdução ao magnetismo dos materiais. Editora Livraria da física. São Paulo. 2005.
- [10]. KITTEL, C. Introdução a Física do estado sólido. Editora LTC. Rio de Janeiro. 2006.
- [11]. ASHCROFT N. W.; MERMIN, N. D. Física do Estado Sólido. Cengage Learning. Brasil. 2011.
- [12]. CHIKAZUMI, S. Physics of Ferromagnetism. Oxford University Press. United States. 1997.
- [13]. NOVAK, M. A. Introdução ao magnetismo. UFRJ. Disponível em: <http://www.cbpf.br/~labmag/miguel.pdf>. Data do acesso: 15.05.13 às 10:25

- [14]. MÓL, L. A. S. Transições de fase em modelos magnéticos bi-dimensionais com interações dipolares. Tese de doutorado. Universidade Federal de Minas Gerais. 2009.
- [15]. CAMILO, R. L. Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto recobertas por 3-aminopropiltriétoxissilano para uso como material híbrido em nanotecnologia. Tese de doutorado. Instituto de pesquisas energéticas e nucleares.
- [16]. GUIMARÃES, A. P. Principles of Nanomagnetismo. First edition. New York: Cambridge University Press, 2009. ISBN. 9780521816144
- [17]. GUIMARÃES, A. P. Introdução ao Nanomagnetismo. CBPF. Rio de Janeiro. 2006.
- [18]. DORMANN, J. L.; FIORANI, D.; TRONC, E. Magnetic Relaxation in Fine Particle Systems in advances in Chemical Physics. First edition. Hoboken NJ USA: John Wiley Sons, 2007. ISBN. 9780471162858
- [19]. SOARES, J. M. Micromagnetismo e transporte eletrônico em materiais magnéticos nanocristalinos. Tese de doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2004.
- [20]. CULLITY, B. D. Introduction to magnetic materials. Addison Wesley Publishing Company, 1972.
- [21]. XU, Xião-Hong, WU, Hai-Schun, WANG, Fang, LI, Xião-Li, The effect of Ag and Cu underlayer on the L_{10} ordering FePt thin films. Institute of Chemistry and Materials Science, Shanxi Normal University, Linfen 041004, China, 2004.
- [22]. SOARES, J. M., CHAVES, D. S., CONCEIÇÃO, O. L. A., GURGEL, A. L., XAVIER, M. M., MORALES, M. A., BAGGIO-SAITOVITCH, E. M., Maghemite Interparticle Interactions in γ -Fe₂O₃/Ag nanocompósitos, 2012.
- [23]. C. C de Faria, AJA de Oliveira, and WA Ortiz. Estudo de materiais pela técnica de susceptibilidade ac. Revista Brasileira de Ensino de Física, 22(3), Sep. 2000.
- [24]. VIEIRA, C. A. de M. Efeito das interações magnéticas entre partículas nas propriedades de bloqueio de nanocristais de ferrita de cobalto. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília. 2013.
- [25]. MORAIS, P. C.; SANTOS, J. G.; Silveira, L. B.; GANSAU, C.; BUSKE, N.; NUNES, W. C.; SINNECKER, J. P.; Susceptibility investigation of the nanoparticle coating-layer effect on the particle interaction in biocompatible magnetic fluids, Journal of Magnetism and Magnetic Materials 272–276 (2004) 2328–2329.

- [26]. MAROJA, F. E. D., VIANA, K. M. S., COSTA, A. C. F. M., FREITAS, N. L., Potencialidades da Magnetita/Quitosana para marcadores biológicos.
- [27]. GORDON, R.; HINES, J.; GORDON, D. Intracellular hyperthermia. A biophysical approach to cancer treatment via intracellular temperature and biophysical alterations. *Medical Hypotheses*, v. 5, p. 83-102, 1979.
- [28]. HABASH, R. W. Y. et al. Thermal therapy part 1 an introduction to thermal therapy. *Critical Reviews in Biomedical Engineering*, v. 34, p. 51-68, 2006.
- [29]. KUMAR, S. C.; MOHAMMAD, F. Magnetic nanomaterials for hyperthermia based therapy and controlled drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 63, p. 789808, 2011.
- [30]. MORALES; M. A.; RODRIGUES; E. C. S.; AMORIM; A. S. C. M.; SOARES; J. M.; GALEMBECK; F. Size selected synthesis of magnetite nanoparticles in chitosan matrix. *Applied surface science*, 2013.
- [31]. LANDAU, L.; LIFSHITZ, E. *Electrodynamics of Continuous Media*. Second edition. New Jersey: Butterworth-Heinemann, 1960. ISBN 978-0750626347.
- [32]. ANDRA, W.; NOWAK, H. *Magnetism in Medicine A Handbook*. second edition. Germany: Wiley VCH, 2007. ISBN 978-3-527-40558-9.
- [33]. FRENKEL, J. *The Kinetic Theory of Liquids*. _rst edition. New York: Dover Publications, 1955.
- [34]. MA, M. et al. Size dependence of specific power absorption of Fe₃O₄ particles in ac magnetic eld. *J. Magn. Magn. Mater.*, v. 268, p. 33-39, 2004.
- [35]. MISSIRLIS, D.; KAWAMURA, R.; TIRELLI, N.; HUBBELL, J. A. Doxorubicin encapsulation and diffusional release from stable, polymeric, hydrogel nanoparticles. *Science direct*, 2006.
- [36]. JÚNIOR, F. H. S. Efeitos de superfície nas propriedades magnéticas de nanocompósitos de CoFe₂O₄/Ag. Dissertação de Mestrado. Universidade do estado do Rio Grande do Norte. 2012.
- [37]. ARAÚJO-NETO; R. P.; SILVA-FREITAS; E. L.; PONTES; T.R.F.; SILVA; K.L.; DAMASCENO; I. H. M.; EGITO; E. S. T.; DANTAS; A. L.; MORALES; M. A.; CARRIÇO; A. S. Synthesis of high susceptibility sodium oleate coated magnetite nanoparticles for hyperthermia applications. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 2014.
- [38]. DURÁN, N., AZEVEDO, M.M.M. *O que é nanobiotecnologia? Atualidades e perspectivas*. Instituto de Química, UNICAMP, 2003.

[39]. KNOBEL. M., GOYA, G. F., Ferramentas magnéticas na escala do átomo. Scientific American Brasil, p. 58-66, 2004.