Universidade do Estado do Rio Grande do Norte Faculdade de Ciências Exatas e Naturais-FANAT Departamento de Física Programa de Pós-Graduação em Física

## Silas Sarmento Pedrosa

Sistema Magnético com Absorção Específica Gigante para uso em Hipertermia

Mossoró

2013

### Silas Sarmento Pedrosa

# Sistema Magnético com Absorção Específica Gigante para uso em Hipertermia

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Física como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM FÍSICA

Orientador: Prof. Dra. Ana Lúcia Dantas

Mossoró

2013

#### Catalogação da Publicação na Fonte. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

Pedrosa, Silas Sarmento Sistema magnético com absorção específica gigante para uso em hipertermia. / Silas Sarmento Pedrosa . – Mossoró, RN, 2013.

86f. Orientador(a): Prof(a). Dra. Ana Lúcia Dantas

Dissertação (Mestrado em Física). Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. Programa de Pós-graduação em Física.

1. Hipertermia magnética. 2. Otimização da absorção específica. 3. Interações dipolares. I. Dantas, Ana Lúcia. II.Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. III. Universidade Federal Rural do Semi-Árido. IV. Título.

UERN/BC

CDD 530

Bibliotecário: Sebastião Lopes Galvão Neto - CRB - 15/486

#### Silas Sarmento Pedrosa

# Sistema Magnético com Absorção Específica Gigante para uso em Hipertermia

Dissertação apresentada ao programa de Pós-graduação em Física como parte dos requisitos para obtenção do título de MESTRE EM FÍSICA

Aprovada em 12/04/2013

Banca Examinadora

Prof. Dra. Ana Lúcia Dantas

Orientador UERN

N/ares A. Morales OV

Prof. Dr. Marco Antonio Morales Torres Examinador interno

UFERSA

Prof. Dr. Artur da Silva Carriço Examinador externo UFRN  $A \ to dos \ que \ contribuiram.....$ 

"Give me a chance to create fever and I will cure any disease" (Parmênides)

# Agradecimentos

Gostaria de expressar minha gratidão à todos que contribuíram para a realização deste trabalho:

 Agradeço a Deus, pela Sua fascinante Criação, razão e motivação para o meu estudo;

• Aos meus pais Emerson Fernandes Pedrosa de Lima e Maria do Remédio Sarmento Pedrosa, e a minha irmã Vanessa Sarmento Pedrosa, pelos valiosos ensinamentos e pelo apoio e carinho;

À prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Dantas, pela orientação, confiança e apoio ao meu trabalho.
Pelo modelo de pesquisadora competente e determinada. Que me surpreende pela sua incrível capacidade de liderança e organização, na qual me inspiro;

• Ao prof. Artur Carriço, pela co-orientação e os momentos fecundos de discussão. Pelo exemplo de profissional visionário e humilde, mostrando através de seu incansável trabalho a beleza do magnetismo;

• Aos meus amigos da pós-graduação e graduação, pelos momentos de aprendizagem e prazerosa convivência;

• Aos professores do Departamento de Física, que me motivaram e contribuíram valiosamente para a minha formação acadêmica e humana, mostrando a beleza e o

fascínio que acompanham a física;

• Aos funcionários e estudantes da UERN em Natal, pelo acolhimento e amizade que desenvolvemos durante o período de minha pesquisa nesse Campus;

- À UERN;
- À CAPES, pelo o auxílio financeiro;

# Resumo

Desenvolvemos um estudo teórico sobre um novo sistema magnético para a terapia por hipertermia magnética. O nosso sistema é baseado em partículas poliméricas elipsoidais ou cilíndricas, constituídas de nanopartículas superparamagnéticas de magnetita, distribuídas uniformemente ao longo de uma rede cúbica. Esta configuração peculiar é de suma importância, pois por meio dela, é possível explorar a interação dipolar entre as nanopartículas. A influência do efeito dipolar ainda é um tema recente no estudo de fluidos magnéticos para hipertermia. Observamos que ele pode ter um grande impacto no crescimento da susceptibilidade inicial. A absorção específica possui uma dependência direta com a susceptibilidade magnética inicial do ferrofluido. A absorção específica de um ferrofluido (AE) mede o quanto de energia eletromagnética é convertida em energia térmica por unidade de massa do material magnético. Nossos resultados mostraram um aumento considerável da susceptibilidade quando a densidade de nanopartículas se aproxima da densidade crítica de bloqueio. Notamos ainda, que partículas elipsoidais e cilíndricas alongadas apresentam um grande crescimento do campo dipolar, consequentemente, provocando um aumento substancial na susceptibilidade. Por conseguinte, um alto valor de AE. A absorção também mostra uma forte dependência com os parâmetros de campo magnético e a frequência empregada. No entanto, para estes parâmetros existem limites de aplicação em humanos. Portanto, a partir do controle da densidade de nanopartículas na partícula elipsoidal ou cilíndrica, podemos obter um alto valor de AE, reduzindo o tempo de tratamento e possibilitando uma diminuição da amplitude do campo oscilante bem como da frequência. Logo, promovendo uma maior seguranca no processo de eliminação de tumores sólidos por hipertermia magnética.

**Palavras-chave:** Hipertermia magnética. Otimização da absorção específica. Interações dipolares

# Abstract

We develop a theoretical study of a new system for magnetic therapy magnetic hyperthermia. Our system is based on ellipsoidal or cylindrical polymeric particles, consisting of superparamagnetic magnetite nanoparticles uniformly distributed along a cubic lattice. This peculiar configuration is very importance, for through it you can explore the dipolar interaction between nanoparticles. The influence of the dipolar effect is still a recent subject in the study of magnetic fluids for hyperthermia. We observe that it can have a big impact on the growth of initial susceptibility. The specific absorption has a direct dependence with the initial magnetic susceptibility of the ferrofluid. The Specific Absorption Rate (SAR) measures how electromagnetic energy is converted into thermal energy per unit mass of the magnetic material. Our results show a considerable increase in susceptibility when the initial density of nanoparticles approaches the blocking density. We also note that elongated cylindrical and ellipsoidal particles have a large growth of dipolar field, thus causing a great increase in the susceptibility. Therefore, a high value of SAR. The absorption also shows a strong dependence on the parameters of the magnetic field and the frequency used. However, there are limits to these parameters application in humans. Therefore, by controlling the density of nanoparticles on the particle ellipsoidal or cylindrical shape, we can obtain a high value of SAR, reducing the treatment time and enabling a reduction in the amplitude of the oscillating field and frequency. Soon, promoting greater safety in the process of elimination of solid tumors by magnetic hyperthermia.

Keywords: Magnetic hyperthermia. Optimization of SAR. Dipolar Interactions

# Sumário

Li	sta d	le Tab	elas	i
Lista de Figuras			ii	
1	Int	roduç	ão	1
<b>2</b>	Na	nomag	gnetismo	6
	2.1	Introd	lução	6
	2.2	O Ma	gnetismo em Pequenas Dimensões	8
		2.2.1	Superparamagnetismo	9
		2.2.2	Histerese Magnética	11
		2.2.3	Susceptibilidade magnética	13
	2.3	Contr	ibuições de Energia Magnética	14
		2.3.1	Energia de Anisotropia Magnética	14
		2.3.2	Energia Magnetostática	15
		2.3.3	Energia Zeeman	17
	2.4	A Rel	evância das Interações Dipolares	17
		2.4.1	Superferromagnetismo	18
3	Hip	ertern	nia Magnética	20
	3.1	O Cal	or que Cura	20

	3.2	Princípios Físicos do Aquecimento de Nanopartículas Magnéticas	26
		3.2.1 Relaxação de Néel e Brown	26
		3.2.2 As Perdas por Histerese e Outros Efeitos	30
	3.3	A Taxa de Absorção Específica	30
	3.4	A Interação Dipolar na Hipertermia Magnética	32
4	Ab	sorção Específica Gigante	37
	4.1	Uma Pequena Distância entre Nanopartículas e um Grande Salto para	
		Absorção	37
	4.2	Partículas Elipsoidais	39
	4.3	Partículas Cilíndricas	53
	4.4	Nanopartículas de Ferrita de Cobalto	66
5	Con	iclusão	71
A	$\mathbf{E}\mathbf{q}$	uação para Calcular a Taxa de Absorção Específica	74
в	Can	npo Efetivo e a Susceptibilidade Magnética Gigante	78
	B.1	Cálculo do Campo Efetivo	78
	B.2	Equação para a susceptibilidade magnética	82
Bi	3ibliografia 8		

# Lista de Tabelas

4.1	Principais parâmetros que descrevem as partículas elipsoidais de $3.0$	
	nm, 5.5 nm e 8.0 nm	42
4.2	Principais parâmetros que descrevem as partículas cilíndricas de 3.0	
	nm, 5.5 nm e 8.0 nm	56

# Lista de Figuras

2.1	Representação comparativa de tamanhos seguindo a ordem do macro-	
	mundo para o nanomundo	8
2.2	Representação esquemática de partículas apresentando estruturas mo-	
	nodomínio $(D < D_c)$ e multidomínio $(D > D_c)$	9
2.3	Ilustração representando a barreira de energia para reversão da mag-	
	netização.	10
2.4	(a) Curva esquemática de um laço de histerese com ilustrações repre-	
	sentando a configuração dos momentos magnéticos em $M_s$ e $M_r$ no	
	estado bloqueado. (b) Curva e momentos ilustrando o regime super-	
	paramagnético.	12
2.5	Representação esquemática do campo dipolar de uma nanopartícula $\boldsymbol{i}$	
	atuando sobre o conjunto vizinho de nanopartículas $k$	16
2.6	Curva da coercividade pelo tamanho da partícula, indicando o regime	
	monodomínio superparamagnético e o regime mono e multidomínio	
	ferromagnéticos	19

3.1	Representação esquemática da hipertermia magnética. A região (I)	
	consiste em um tecido contendo células tumorais, a região (II) ilustra	
	nanopartículas magnéticas internalizadas nas células, submetidas a um	
	campo magnético alternado e (III) mostra o tecido saudável após a	
	eliminação das células doentes	23
3.2	Aplicador de campo magnético AC da MagForce ${}^{\mathbb{R}}$ AG, com frequência	
	de 100 kHz e campo variável de 0 – 5 kA/m. (Figura 2 da Ref.[1]) $$ .	25
3.3	Ilustração da relaxação de Brown (a) e a relaxação de Néel (b)	28
3.4	Parte imaginária da susceptibilidade $\chi^{\prime\prime}$ como função da frequência.	
	Os pontos representam os resultados experimentais do ferrofluido de	
	maghemita em duas situações: partículas em suspensão no fluido e	
	partículas imobilizadas em gel. Enquanto as linhas indicam os resul-	
	tados teóricos. (Figura 6 da Ref.[2])	29
3.5	Imagem de microscopia eletrônica de nanopartículas in vivo. Na ima-	
	gem da esquerda a seta branca aponta para um glóbulo vermelho, indi-	
	cando a escala para as células tumorais. As setas pretas apontam para	
	aglomeração de nanopartículas internalizadas nas células. (Figura 4 da	
	Ref. [3])	33
3.6	Representação esquemática de três tipos diferentes de organização de	
	nanopartículas em um tecido com relação a densidade: (a) alta, (b)	
	baixa e (c) crítica. Ao lado, encontram-se as curvas de magnetização	
	e susceptibilidade inicial correspondentes as regiões (b) e (c). $\ $ . $\ $ . $\ $ .	35

 4.1 Representação esquemática de uma partícula elipsoidal e uma partícula cilíndrica contendo uma distribuição uniforme de nanopartículas magnéticas. 38

4.2	Representação esquemática de uma partícula elipsoidal. A partícula é	
	baseada em um elipsóide de revolução, contendo uma distribuição uni-	
	forme de nanopartículas superparamagnéticas de diâmetro d e distância	
	entre os centros de $d'$ . (Fig. 1a da Ref.[4]) $\ldots$	40
4.3	Curvas (a) de magnetização e (b) de susceptibilidade inicial de uma	
	partícula elipsoidal de magnetita com excentricidade de 0.99. A curva	
	vermelha $(i)$ e azul $(ii)$ está indicando o regime de máxima e baixa	
	densidade, respectivamente.	43
4.4	Susceptibilidade inicial como função da densidade de nanopartículas	
	de PE: (a) com excentricidades de $e = 0.91$ e $e = 0.98$ ; (b) com excen-	
	tricidade de valor $e = 0.99$	44
4.5	(a) AE como função da amplitude do campo para três densidades dife-	
	rentes, com campo variável de 0 até 5 kA/m. As curvas correspondem a	
	partículas com semi-eixos de: 133 nm $\times$ 10.8 nm (curva verde), 127.65	
	nm $\times$ 10.35 nm (curva azul) e 1110 nm $\times$ 90 nm (curva marrom). (b)	
	AE de partículas elipsoidais com excentricidade $e$ = 0.99, e semi-eixos	
	de 121.32 nm $\times$ 9.83 nm (curva marrom), a figura inserida apresenta	
	a AE de partículas com excentricidade $e = 0.99$ , com dimensões de	
	121.48 nm × 9.85 nm. $\dots \dots \dots$	46
4.6	(a) Absorção específica como função da densidade para amplitudes	
	de campo magnético de 1 kA/m, 3 kA/m e 5 kA/m. (b) Função da	
	absorção específica para frequências de f $=40~\mathrm{kHz},60~\mathrm{kHz}$ e $80~\mathrm{kHz}.$	47
4.7	Curva comparativa de AE para diferentes tamanhos de uma partícula	
	elipsoidal contendo nanopartículas de 3.0 nm	48

4.8	(a) Susceptibilidade inicial em função da densidade de nanopartículas	
	de 5.5 nm de uma PE com diferentes excentricidades. (b) Absorção	
	específica como função da amplitude do campo (e frequência de $80$	
	kHz) de uma PE para as respectivas excentricidades. $\ .\ .\ .\ .$ .	50
4.9	(a) Curva comparativa da susceptibilidade inicial de uma PE contendo	
	nanopartículas magnéticas de $8.0~\mathrm{nm}$ para excentricidades de $0.98,0.91$	
	e 0.76. (b) Absorção específica como função do campo magnético (e	
	frequência de 80 kHz) para as respectivas excentricidades	52
4.10	Representação esquemática de uma partícula cilínd rica. A partícula $\acute{\rm e}$	
	baseada no cilindro de revolução, contendo uma distribuição uniforme	
	de nanopartículas superparamagnéticas de diâmetro d e distância entre	
	os centros de $d'$ . (Fig. 1b da Ref.[4]) $\ldots$	54
4.11	Curvas (a) de magnetização e (b) de susceptibilidade inicial de uma	
	partícula cilíndrica de magnetita com fator geométrico de 12.34. As	
	curvas marrom $(i)$ e azul $(ii)$ estão indicando o regime de máxima e	
	baixa densidade, respectivamente	57
4.12	(a) Susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas em função da den-	
	sidade para os seguintes valores de fator geométrico: 12.34, 5.28 e 2.46.	
	(b) Absorção específica em função do campo magnético (e frequência	
	de 80 kHz) para as três partículas respectivas	58
4.13	(a) AE em função da densidade de nanopartículas de 3.0 nm submeti-	
	das a frequência constante de 80 kHz para várias amplitudes de campo.	
	(b) AE em função do campo para frequências variáveis	59
4.14	Susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas de diferentes tamanhos	
	contendo nanopartículas de 5.5 nm para: (a) fator geométrico de 5, $2.1$	
	e 1.3; (b) fator geométrico de 7.66, 2.9 e 1.5. $\ldots$	61

4.15	(a) Susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas contendo nano-	
	partículas de 8.0 nm para fator geométrico de 4.33, 1.85 e 1.44. (b)	
	Absorção em função do campo aplicado (e frequência de 80 kHz) para	
	os três valores do fator geométrico.	63
4.16	Densidade de bloqueio em função do fator geométrico para nanopartículas	
	de tamanho de 3.0 nm, 5.5 nm e 8.0 nm	65
4.17	Curvas (a) de magnetização e (b) da susceptibilidade de uma partícula	
	elipsoidal de $CoFe_2O_4$ com excentricidade de 0.99	67
4.18	Susceptibilidade inicial de partículas elipsoidais em função da densi-	
	dade de nanopartículas de ferrita de cobalto e magnetita	68
4.19	Curva comparativa entre os valores de AE para partículas elipsoidais,	
	ambas contendo nanopartículas de 3.0 nm de magnetita e ferrita de	
	cobalto sujeitas a uma frequência de 80 kHz	69

# Capítulo 1 Introdução

Desde dos primeiros registros sobre o magnetismo o homem sempre demonstrou fascínio pelas misteriosas propriedades da magnetita ( $Fe_3O_4$ ). Com o decorrer da história, em meio à superstições e enfermidades, o magnetismo se tornaria uma alternativa plausível e recorrente na busca da cura de diversas doenças. Embora esta prática conduzisse à aplicações bizarras [5], ao longo do tempo tornou-se um meio útil de resolver alguns problemas simples, incluindo por exemplo, a remoção de pequenos objetos metálicos cravados nos olhos e outras partes do corpo através de imãs [6]. Em 1600, foi publicado o *De Magnete* pelo médico inglês William Gilbert, primeira obra de natureza científica sobre o magnetismo. Gilbert desmistificou muitas ideias ilusórias difundidas desde a Grécia Antiga, onde tinham alcançado uma dimensão maior no período medieval (séc. V - XV). Além da suposta propriedade terapêutica da pedra-imã, poderia ainda ser utilizada para indicar mulheres infiéis e até poderia ser empregada por ladrões para afastar os ocupantes de suas casas [7].

Com o avanço do conhecimento sobre os materiais magnéticos no início do século XX, foi possível um amplo desenvolvimento prático desses materiais. Obtendo sucesso em aplicações de memórias magnéticas, motores, geradores entre outros [8, 9]. Entretanto, o magnetismo não ficaria restrito à estas aplicações tecnológicas, mas retornaria para os fins médicos, desta vez com uma abordagem científica.

Um dos primeiros trabalhos nesse âmbito remete a década de 1950, conduzido pelo grupo de Gilcrist [10], que promoveu pesquisas sobre o aquecimento de vários tecidos a partir da interação de micropartículas de maghemita  $(\gamma - Fe_2O_3)$  com campo magnético aplicado em animais doentes para a eliminação de células tumorais.

Estava surgindo a hipertermia magnética, qualificando com êxito a hipertermia, terapia que busca a cura por meio do calor. Basicamente, o processo se baseia no fato de que partículas magnéticas quando submetidas a campo magnético alternado, podem se tornar uma fonte de calor eficiente, elevando a temperatura local para algo em torno de 45 °C. Este aquecimento provoca a eliminação de células tumorais.

Poucas décadas depois, uma revolução mudaria dramaticamente o conceito que tínhamos de pequeno, a nanotecnologia. O impacto do nano (1-100 nm) atingiu muitos setores da sociedade, desde a economia até a medicina [11, 12, 13].

Em consonância com esse desenvolvimento pioneiro relacionado ao nanomundo, surgiria nas pesquisas de hipertermia magnética um novo paradigma. Foi proposto em 1993 pelo grupo de Jordan [14], que ferrofluidos de partículas superparamagnéticas podem absorver muito mais energia do que partículas micrométricas. Esta absorção de energia é medida pela taxa conhecida por SAR (*Specific Absorption Rate*) ou taxa de absorção específica (AE), definida pela potência absorvida por unidade de massa do material magnético.

Uma das grandes vantagens das nanopartículas é a versatilidade de penetração em células (10 a 100  $\mu$ m), possibilitando uma ação localizada de drogas. Como no caso da entrega controlada de fármacos (*drug delivery*) [15, 16], onde a droga é presa à superfície da nanopartícula magnética, sendo conduzida através de campo magnético a uma região específica, ou no caso do aquecimento da região doente pela hipertermia magnética [17]. Portanto, diminuindo os indesejáveis efeitos colaterais das terapias convencionais que agem tanto nas células saudáveis quanto nas doentes. Muitas pesquisas estão sendo realizadas com o objetivo de otimizar a seletividade celular visando aumentar a captação do ferrofluido pelas células tumorais, através da funcionalização da superfície das partículas magnéticas [18, 19, 20].

As nanopartículas para aplicações biomédicas devem ser sintetizadas a partir de materiais biocompatíveis, o mais utilizado atualmente é a magnetita [21]. Outra característica requerida concerne ao estado em que as nanopartículas se encontram. Necessariamente devem manter-se no regime superparamagnético, pois fora deste estado, pode existir a formação de aglomerados, e por consequência, o desenvolvimento de trombos fatais. Portanto, qualquer aplicação médica por via endovenosa pressupõe o uso de sistemas de partículas que dispersam com facilidade e não formam aglomerados estáveis.

A eficácia de um ferrofluido para hipertermia tem sido historicamente associada aos parâmetros magnéticos das nanopartículas magnéticas (magnetização de saturação, tamanho médio das partículas e a distribuição de tamanho de partículas), e aos valores da amplitude do campo externo (da ordem de dezenas de kA/m), bem como da frequência de oscilação (da ordem de centenas de kHz). A maioria dos estudos tem focado nas propriedades magnéticas das nanopartículas isoladas do ferrofluido, conforme é apropriado para ferrofluidos de baixa densidade de partículas magnéticas. No entanto, para densidades altas se pode achar efeitos novos, uma vez que a distância entre as nanopartículas é reduzida e cada partícula pode estar situada no raio de ação do campo dipolar das outras partículas.

Assim sendo, a interação dipolar assume um papel de fundamental importância nas propriedades magnéticas de ferrofluidos com alta concentração de partículas. Na realidade, esta alta densidade pode provocar a supressão da relaxação superparamagnética, levando o sistema para um estado coletivo [22, 23]. Contudo, existe uma densidade limiar entre o estado superparamagnético e o estado bloqueado. Temos observado que quando a densidade de nanopartículas se aproxima, iminente à densidade crítica, ocorre um grande aumento na susceptibilidade magnética inicial.

O objetivo principal das pesquisas em hipertermia magnética refere-se a obtenção de um valor máximo de AE, com uma quantidade mínima de ferrofluido. Embora muitos trabalhos já publicados tenham conseguido alcançar valores razoavéis de AE, alguns obstáculos ainda limitam significativamente a eficiência da terapia. Certamente, uma das principais dificuldades consiste na garantia que o ferrofluido permaneça na região doente, provocando o aquecimento uniforme no local [24]. Uma vez que pode ocorrer a difusão de nanopartículas nas células e outros mecanismos de dispersão biológico. Desse modo, as nanopartículas se distribuem desordenadamente ao longo de todo o tecido. Com grande chance de formação de regiões com altas e baixas densidades de ferrofluido, que por conseguinte, diminuiria a absorção específica ou provocaria a formação de aglomerados de partículas.

No intuito de resolver esses problemas, propomos um sistema magnético inovador. Desenvolvemos uma abordagem teórica a partir do estudo sistemático de partículas de formato elipsoidal e cilíndrico (com tamanhos ao redor de 100 nm), constituídas de material polimérico não magnético e de alta viscosidade, contendo interiormente nanopartículas superparamagnéticas (3 nm - 8 nm), distribuídas uniformemente em uma rede cúbica. Assim, garantimos uma densidade precisa pelo controle do número de nanopartículas no interior da partícula alongada. Além disso, podemos controlar a densidade de tal modo que esteja um pouco abaixo da densidade crítica, favorecendo um aumento substancial da susceptibilidade inicial. Este aumento é de grande importância, pois existe uma proporção direta entre a susceptibilidade e a AE [25].

Estudos recentes indicam que o efeito dipolar pode ter um relevante papel na obtenção de um alto valor de AE [3].

As interações dipolares entre as nanopartículas magnéticas no nosso sistema

são responsáveis em promover um grande aumento da absorção específica. Verificamos que o campo dipolar é máximo em partículas alongadas. Portanto, o nosso sistema com absorção específica gigante, torna-se uma alternativa promissora para o desenvolvimento de ferrofluidos que promovam um tratamento eficiente de hipertermia magnética, gerando um rápido aquecimento em um curto período de tempo.

Em relação a constituição das nanopartículas magnéticas, focamos nas nanopartículas de magnetita. Entretanto, também estendemos nossos modelos para nanopartículas de ferrita de cobalto ( $CoFe_2O_4$ ). Assim, possibilitando uma análise comparativa entre a magnetita e a ferrita de cobalto em relação a susceptibilidade e a AE.

No Capítulo 2, descrevemos as propriedades e implicações do magnetismo em dimensões reduzidas, evidenciando o caráter promitente do nanomagnetismo. Explicitamos brevemente algumas energias magnéticas, em particular, a relevância da energia dipolar para a nossa pesquisa.

No Capítulo 3, fazemos um curto relato histórico sobre a terapia por hipertermia bem como as diversas técnicas utilizadas. Logo após, introduzimos conceitos que envolvem a hipertermia magnética, expondo os principais obstáculos e desafios a serem superados. Enfatizando a importância das interações dipolares entre nanopartículas magnéticas para o aumento da susceptibilidade.

Após essa abordagem inicial, no Capítulo 4, mostramos a importância de partículas elipsoidais e cilíndricas alongadas para o aumento da eficiência no tratamento por hipertermia, apresentando os principais resultados relativos às nanopartículas de magnetita, bem como as nanopartículas de ferrita de cobalto.

Em seguida, discutimos brevemente a relação entre a concentração de nanopartículas e a constante de anisotropia efetiva do ferrofluido.

Concluindo, descrevemos os passos futuros do trabalho, confiantes na promissora eficiência que o nosso sistema pode oferecer ao tratamento por hipertermia.

# Capítulo 2 Nanomagnetismo

## 2.1 Introdução

A história do magnetismo se confunde com o desenvolvimento da civilização humana, fenômeno conhecido desde a antiguidade pela sua enigmática capacidade de atração à distância, intrigou a mente de muitos pensadores ao longo dos séculos. O magnetismo ganhou uma dimensão maior no início do século XIX pela sua correlação com a eletricidade, mostrada pelo físico dinamarquês Hans-Christian Oersted (1777 – 1851). Sendo investigada detalhadamente pelos físicos: o francês Andre Marie Ampère (1775-1836) e o inglês Michael Faraday (1791-1867), em que mostraram a relação do campo magnético com a corrente elétrica [26]. Logo em seguida, esta relação foi elucidada teoricamente pelo escocês James Clerk Maxwell (1831-1879). Continuou despertando o interesse de muitos cientistas, ao atingir dimensões na escala nanoscópica (1-100 nm), tornou-se um campo promissor: o nanomagnetismo.

Devido as dimensões reduzidas das partículas magnéticas, efeitos novos são observados, diferindo do comportamento magnético da escala macroscópica. Então, a manipulação de materiais nessa dimensão proporcionou aplicações práticas em diversas áreas, desde a gravação magnética até aplicações biomédicas. Na natureza, as nanopartículas magnéticas ocorrem em uma grande diversidade, desde a presença em rochas até o interior de seres vivos, como no caso das bactérias magnetotáticas, ou inclusive, no próprio ser humano [27].

O nanomagnetismo apresenta-se como um dos campos mais fecundos da Nanociência, uma área recente da ciência que propiciou o surgimento da afamada Nanotecnologia, sendo responsável pela manipulação e aplicação de materiais na dimensão nanométrica. Considerada como uma das mais promissoras revoluções tecnológicas da humanidade, o seu impacto na economia e na vida humana poderá superar nossas expectativas. Certamente, a aplicação de maior interesse refere-se à biomédica. As pesquisas sobre drogas inteligentes, nanorobôs e biosensores já nos indicam o quão significante representa essa nova ciência para a sociedade.

O nanomagnetismo compreende o estudo das propriedades e aplicações de nanopartículas, nanofios, nanodots, filmes finos e multicamadas magnéticas [28]. A aplicação de maior sucesso e impacto nas últimas décadas foi na gravação magnética, em que o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados propiciou o grande aumento no armazenamento em discos rígidos magnéticos. A aplicação na medicina ainda é incipiente, mas já revela seu caráter promissor.



Figura 2.1: Representação comparativa de tamanhos seguindo a ordem do macromundo para o nanomundo.

Trabalhos teóricos bem como o avanço das técnicas de caracterização magnética possibilitaram o entendimento detalhado sobre algumas propriedades intrigantes do magnetismo. Outrora atribuía-se à pedra-imã uma natureza animistíca (segundo Tales de Mileto, uma alma) [7], porém agora seria possível explicar através da ciência as suas peculiaridades.

## 2.2 O Magnetismo em Pequenas Dimensões

As dimensões da partícula são determinantes no seu comportamento magnético. As partículas pequenas, abaixo de um tamanho crítico  $(D_c)$ , tendem a ser monodomínios. Enquanto as maiores são multidomínios (ver Fig. 2.2). O diâmetro também possui uma correlação característica com a temperatura de ordenamento magnético da partícula [27].



Figura 2.2: Representação esquemática de partículas apresentando estruturas monodomínio  $(D < D_c)$  e multidomínio  $(D > D_c)$ .

## 2.2.1 Superparamagnetismo

Considere um conjunto de partículas sob a ação de um campo magnético aplicado antiparalelo a direção inicial de magnetização. Devido à anisotropia magnetocristalina, a magnetização das partículas aponta em princípio para o eixo onde a energia de anisotropia é mínima ( $\theta = 0^{\circ}$  ou  $\theta = 180^{\circ}$ ). Estes dois mínimos são separados por uma barreira de energia correspondente a KV. Onde K é a constante de anisotropia magnética e V é o volume da partícula.

Se as partículas possuem pequenas dimensões, a energia E = KV pode ser superada pela energia térmica  $E = k_B T$ . Logo, provocando uma contínua flutuação na magnetização, fenômeno conhecido por superparamagnetismo (ver Fig. 2.3) [29, 30].



Figura 2.3: Ilustração representando a barreira de energia para reversão da magnetização.

A transição de um mínimo para outro está associada com o tempo de relaxação de Néel, dado pela seguinte equação [31]:

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right) \tag{2.1}$$

cuja constante  $\tau_0$  é aproximadamente igual a  $10^{-9}$  s,  $k_B$  é a constante de Boltzmann e T é a temperatura.

O superparamagnetismo ocorre em partículas monodomínio. Comumente, a magnetização da partícula é representada por um único momento magnético (gigante), correspondente a soma de todos os momentos magnéticos individuais (ver Fig. 2.2). Devido a contínua reversão dos momentos magnéticos do conjunto de partículas, o momento magnético resultante será nulo ( $\mathbf{M}=0$ ).

Na verdade, o comportamento magnético das partículas depende do valor do tempo de medida da técnica experimental  $(t_m)$  com relação ao tempo de relaxação  $(\tau_N)$ . Se  $t_m \gg \tau_N$ , a relaxação torna-se muito mais rápida do que o tempo médio da magnetização observado na janela de tempo experimental. Então, a magnetização medida é zero, diz-se que a partícula está no regime superparamagnético. Por outro lado, se  $t_m \ll \tau_N$ , a relaxação mostra ser tão lenta que as partículas entram em um regime bloqueado. Este estado pode exibir remanência e coercividade nas partículas, com magnetização total não-nula. Na transição de  $\tau_N = t_m$ , é onde se situa a temperatura conhecida por temperatura de bloqueio  $(T_B)$ . Esta temperatura está relacionada com o tempo da técnica experimental. Então, notamos que para a partícula está no regime superparamagnético ou no estado bloqueado vai depender da técnica experimental [23].

Uma das principais características que o superparamagnetismo impõe nessas partículas é ausência de remanência. Fato observado claramente nos laços de histerese magnética dessas partículas (ver curva vermelha da Fig. 2.4). Quando o tamanho da partícula diminui abaixo de  $D_c$ , a coercividade diminui devido aos efeitos térmicos até alcançar o valor igual a zero. Então, as partículas não exibem nenhuma magnetização na ausência de campo magnético.

#### 2.2.2 Histerese Magnética

Quando aplicamos um campo magnético à uma amostra ferromagnética, surgirá um momento magnético correspondente:

$$\mu = \int M dV \tag{2.2}$$

$$M = \chi H \tag{2.3}$$

onde  $\chi$  é a susceptibilidade magnética da amostra e M é a sua magnetização. Caso aumentemos a magnitude do campo, a intensidade desse momento também aumentará até um valor de campo conhecido por campo de saturação, estado onde todos os momentos magnéticos estão alinhados na direção do campo  $(M_s)$ .

No processo de magnetização da amostra ferromagnética observamos um comportamento interessante, a irreversibilidade da magnetização (ver curva azul da Fig. 2.4). Este fenômeno ocorre quando diminuimos o valor do campo a partir do estado saturado da amostra, onde a curva correspondendo ao momento magnético da amostra não coincide com o ponto de origem. Também conhecido como "um modo de atraso não-linear", é denominado de histerese magnética. Ao alcançar o campo zero, obtemos ainda um momento magnético resultante, a remanência  $(M_r)$ . Se revertermos a direção do campo, e outra vez, aumentarmos a sua magnitude (atingindo o eixo), aparecerá um valor não-nulo desse campo, o campo coercivo  $(H_c)$ . É o campo necessário para levar a magnetização da remanência a zero. Novamente, conforme o campo aumenta, o sistema atingirá um estado saturado, encerrando o processo de histerese. A curva resultante, conhecida como laço de histerese, é de fundamental importância para o estudo das propriedades magnéticas dos materiais.



Figura 2.4: (a) Curva esquemática de um laço de histerese com ilustrações representando a configuração dos momentos magnéticos em  $M_s$  e  $M_r$  no estado bloqueado. (b) Curva e momentos ilustrando o regime superparamagnético.

A histerese magnética se relaciona intimamente com processos dissipativos [32]. Podemos mostrar esta relação considerando o caso onde H e X são variáveis conjugadas de trabalho, então HdX representa o trabalho realizado por fontes externas sobre o sistema em uma transformação infinitesimal. Temos a partir da primeira lei da termodinâmica que:

$$dU = HdX + \delta Q \tag{2.4}$$

onde dU representa a energia interna do sistema e  $\delta Q$  é o calor absorvido pelo sistema na transformação. Admitindo que o sistema seja mantido a temperatura constante e sujeito a um campo alternado. Neste caso, vamos observar que a variação da energia interna em um ciclo será zero. Então, obtemos [32]:

$$\oint HdX = -\oint \delta Q \tag{2.5}$$

A área do laço dado por X(H) fornece o trabalho dissipado na forma de calor em cada ciclo. Este processo descreve a perda de energia por ciclo.

#### 2.2.3 Susceptibilidade magnética

Na Figura 2.4, a inclinação da curva vermelha próxima à origem fornece a susceptibilidade magnética inicial ( $\chi_0$ ). A susceptibilidade magnética representa a resposta do material ao campo magnético aplicado H, indicando o quão magnética é a amostra. Para um material linear, podemos definir a susceptibilidade como a razão da variação da magnetização (momento magnético por volume) pela variação do campo magnético aplicado, então:

$$\chi = \frac{\mathrm{d}M}{\mathrm{d}H} \tag{2.6}$$

#### Medidas magnéticas AC

Quando um campo magnético alternado é aplicado em uma amostra ferromagnética, surge na amostra um momento magnético induzido dependente do tempo. A medida AC (*Alternating Current*) é de fundamental importância na caracterização de muitos materiais, uma vez que fornece informações sobre a dinâmica da magnetização do sistema estudado. Diferente da medida DC (*Direct Current*), em que o momento magnético da amostra permanece imutável com o tempo.

A medida AC detecta a variação da magnetização com o campo aplicado, que no limite da amplitude do campo AC indo a zero, leva a dM/dH. Assim, a medida AC possibilita a detecção de pequenas mudanças magnéticas em M(H). Esta acentuada sensibilidade constitui a principal diferença nas técnicas de medidas AC e DC [33].

A dinâmica da magnetização pode ser estudada através da susceptibilidade complexa [32]:

$$\chi = \chi' - i\chi'' \tag{2.7}$$

A componente real  $\chi'$  representa a componente da susceptibilidade que está em fase com o campo aplicado. Já a componente imaginária  $\chi''$  corresponde a parte que está fora de fase, associada à processos dissipativos da amostra (a energia absorvida pela amostra do campo AC).

## 2.3 Contribuições de Energia Magnética

Existem algumas contribuições à energia magnética do sistema nanoestruturado que surgem a partir de vários tipos de interações entre os momentos magnéticos de nanopartículas. Notaremos que estas interações possuem um papel crucial nos processos de relaxação magnética. Nos deteremos apenas nas energias significantes em nosso trabalho.

### 2.3.1 Energia de Anisotropia Magnética

É um fato experimental conhecido que se uma amostra é um monodomínio, então existem certas direções que é mais fácil magnetizar do que outras [34]. Logo, existe

uma contribuição de energia que depende da orientação da magnetização relativa ao eixo cristalográfico. A origem física remete à interação entre o campo magnético devido ao movimento orbital do elétron e o momento magnético devido ao seu spin (spin - órbita) e a interação magnética direta entre os momentos magnéticos atômicos (spin - spin). É conhecida como energia de anisotropia, pode ser expressa por:

$$E = KV\sin^2\theta \tag{2.8}$$

onde K é a constante de anisotropia e  $\theta$  é o ângulo entre a magnetização de saturação e o eixo fácil.

#### 2.3.2 Energia Magnetostática

Uma importante contribuição de energia está associada a interação dipolar de momentos magnéticos. Um dipolo magnético gera um campo em sua vizinhança que é proporcional a  $\mu_1/r^3$ . Então, a energia de interação entre dois dipolos  $\vec{\mu_1} \in \vec{\mu_2}$  será dada por [30]:

$$E = \frac{\mu_0}{4\pi r^3} \left[ \vec{\mu_1} \cdot \vec{\mu_2} - \frac{3}{r^2} (\vec{\mu_1} \cdot \vec{r}) (\vec{\mu_2} \cdot \vec{r}) \right]$$
(2.9)

Para amostras macroscópicas contendo momentos magnéticos com alguns magnétons de Bohr as interações dipolares são tão pequenas, que exercem uma influência desprezível sobre o ordenamento magnético do sistema. No entanto, para amostras com dimensões reduzidas (ao redor de 10 nm), os momentos magnéticos podem atingir valores de  $10^3 - 10^4$  magnétons de Bohr. Assim, as interações dipolares tornam-se extremamentes relevantes, provocando mudanças nas suas propriedades magnéticas [23].

O campo dipolar possui uma natureza de longo alcance. Logo, cada momento i atua sobre todos os outros do sistema k (ver Fig. 2.5).

#### CAPÍTULO 2. NANOMAGNETISMO

A energia magnetostática por partícula é dada por [35]:

$$E_{dip} = \frac{M_s^2 V^2}{2} \sum_i \sum_k \left( \frac{\hat{s}_i \cdot \hat{s}_k}{r_{jk}^3} - \frac{3(\hat{s}_i \cdot \vec{r}_{ik})(\hat{s}_k \cdot \vec{r}_{jk})}{r_{jk}^5} \right)$$
(2.10)

onde  $\vec{r}_{ik}$  é o vetor que corresponde a distância entre os momentos magnéticos  $i \in k$ . O  $\hat{s}_i \in \hat{s}_k$  são os versores que representam os momentos magnéticos por partícula.

Podemos calcular o campo médio local dipolar a partir do gradiente de energia dipolar com relação ao momento magnético em cada direção [35]:

$$\vec{H}_{i\ dip}^{p} = \frac{1}{M_{s}} \frac{\partial E_{dip}}{\partial \hat{s}_{i}^{p}} \tag{2.11}$$

onde p indica a direção x, y e z do campo local. Desse modo, podemos encontrar todas as componentes do campo dipolar.



Figura 2.5: Representação esquemática do campo dipolar de uma nanopartícula i atuando sobre o conjunto vizinho de nanopartículas k.

A Figura 2.5 ilustra o campo dipolar de uma partícula com pequenas dimensões agindo sobre todas as outras partículas do sistema. Este tipo de configuração é representada em nosso modelo teórico por meio do conceito de célula de simulação. Onde i representa a localização das células unitárias na rede do sistema e k seus vizinhos dipolares [35].

#### 2.3.3 Energia Zeeman

A energia Zeeman está associada ao campo magnético externo que atua em todo sistema. Pode ser dada por:

$$E_{Zeeman} = -\vec{H} \cdot M_s V \sum_i \vec{s_i} \tag{2.12}$$

onde  $M_s$  é a magnetização de saturação e V é o volume do sistema.

## 2.4 A Relevância das Interações Dipolares

Em baixas densidades, onde as nanopartículas encontram-se isoladas, e assim, as interações magnéticas são insignificantes, há uma predominância do estado superparamagnético. Com o aumento da densidade de partículas, as interações magnéticas tornam-se extremamente relevantes nas propriedades de um sistema magnético.

Dentre as interações, uma das mais importantes é a interação dipolar. Este tipo de interação exerce um impacto relevante sobre as propriedades magnéticas de um sistema nanoestruturado. É conhecido que interações dipolares fortes podem suprimir a relaxação superparamagnética, levando o sistema para o estado coletivo [31, 23, 36].

Podemos distinguir dois tipos de estado coletivo, o estado denominado de super-vidro de spins e o estado superferromagnético. O estado super-vidro de spins surge devido à uma aleatoriedade nas posições, nos tamanhos e nas anisotropias das nanopartículas [37]. Neste trabalho, estamos focando apenas no estado conhecido como superferromagnetismo.
#### 2.4.1 Superferromagnetismo

Com o aumento da densidade de nanopartículas magnéticas, e por consequência, as fortes interações dipolares, aparecerá um ordenamento coletivo entre as nanopartículas. Este ordenamento de momentos magnéticos é característico do estado superferromagnético ou bloqueado. Este estado pode exibir remanência e coercividade no sistema nanoestruturado. Há força magnética entre as partículas e considerável probabilidade de formação de aglomerados.

O estado superferromagnético surge quando a densidade de nanopartículas do ferrofluido é superior a um valor crítico de bloqueio [38], que depende da anisotropia, do tamanho das partículas e da temperatura. Então, o sistema que outrora possuía uma baixa densidade de nanopartículas (não-interagente), e apresentava um comportamento superparamagnético, acima do valor crítico, sofrerá uma transição para o estado bloqueado.



Figura 2.6: Curva da coercividade pelo tamanho da partícula, indicando o regime monodomínio superparamagnético e o regime mono e multidomínio ferromagnéticos.

# Capítulo 3 Hipertermia Magnética

## 3.1 O Calor que Cura

O uso do calor para a cura de doenças é conhecido e aplicado há milênios. Existem registros de terapias térmicas que remontam ao Egito Antigo, a Grécia e ao Império Romano [24]. Por volta de 500 a.C., o filósofo grego Parmênides afirmou que a febre poderia curar qualquer doença. Outro grego convicto sobre a terapia térmica foi o médico Hipócrates (460 - 377 a.C.), considerado o pai da medicina, mencionou [39]:

"O que não pode ser curado por medicamentos, pode ser curado pela cirurgia; O que não pode ser curado pela cirurgia, pode ser curado pelo fogo; O que não pode ser curado pelo fogo é, provavelmente, incurável".

O primeiro artigo sobre hipertermia só seria publicado em 1886 pelo médico alemão W. Bush, descrevendo a cura de um sarcoma em uma senhora pelo aumento da temperatura em consequência de erisipela. Anos seguintes, o médico William Coley utilizou infecções com bactérias para induzir a febre em pacientes para o tratamento de câncer [40].

O calor adquiriu uma nova perspectiva à medida que se foi conhecendo a fisiologia e os efeitos da temperatura sobre as células e tecidos do corpo humano. Estudos realizados sugerem que células tumorais cessam o crescimento quando alcançam temperaturas superiores a 42 °C, enquanto células saudáveis podem tolerar temperaturas mais altas [41]. Isto se deve principalmente ao reduzido fluxo sanguíneo em células tumorais, impedindo a dissipação de calor, consequentemente retendo energia térmica na região.

A terapia por hipertermia vem se desenvolvendo ao longo de décadas, tornandose em nossos dias um processo terapêutico de comprovada eficiência. Por muito tempo, a terapia consistiu na utilização de dispositivos externos que utilizavam radiação eletromagnética para transferir calor para as regiões internas do corpo. Atualmente, as principais técnicas de hipertermia tem por base: o ultrassom, radiofrequência, micro-ondas, radiação infravermelha e tubos com água quente. Todavia, cada uma dessas técnicas possuem limitações particulares, seja promovendo um aquecimento insuficiente, uma pobre distribuição de temperatura ou apresentando riscos e danos para as células saudáveis [42].

Dependendo do local do corpo sujeito a hipertermia, a terapia pode ser classificada por hipertermia local, regional ou de corpo inteiro. A hipertermia local refere-se ao fornecimento de calor apenas em uma pequena área específica (o tumor). Já a hipertermia regional alude à aplicação de calor em grandes áreas do corpo (tecido ou orgão) e a hipertermia de corpo inteiro está relacionada a aplicação em praticamente todo o corpo (metástase)[43]. Dentre esses tipos, o de maior interesse devido a sua ação intracelular é a hipertermia local.

O aumento da temperatura na terapia térmica pode ser dividido em três modalidades [24]:

A **diatermia**, está relacionada ao aquecimento até 41 °C, sendo utilizada para o tratamento de doenças reumáticas.

A hipertermia, consiste em temperaturas no intervalo de 42 °C - 45 °C.

Também existe a terapia em que as temperaturas alcançam a faixa dos 50 °C,

conhecida como **termoablação**, causando a necrose do tecido, coagulação ou carbonização. Sobre essa técnica existem controvérsias, alguns pesquisadores acreditam que ela pode ser eficiente [44], enquanto outros afirmam que pode está acompanhada de efeito colaterais críticos [6]. Desde o princípio, a terapia por hipertermia apresentou dois sérios obstáculos:

1 - Promover o aquecimento apenas na região-alvo, assim evitando o aquecimento de células saudáveis.

2 - Controlar a temperatura interna na região-alvo.

Na tentativa de resolver esses problemas, Gilchrist [10] propôs em 1957, a utilização de materiais e princípios magnéticos para o aquecimento na terapia, uma vez que a energia magnética dissipada pode ser convertida em energia térmica. Essa pesquisa durou mais de uma década, realizando aplicações de micropartículas de maghemita em cachorros com a finalidade de destruir linfonodos. Desde então, houve um largo aumento nas pesquisas e na busca de materiais e métodos adequados para um eficiente tratamento por hipertermia magnética.

Um novo paradigma surgiu com a introdução de nanopartículas magnéticas, permitindo o desenvolvimento de métodos sofisticados para o aquecimento seletivo da região onde se localizam as células tumorais. Essa nova abordagem foi discutida na década de 90 pelo grupo de Jordan [14], mostrando que ferrofluidos de partículas superparamagnéticas são muito mais adequados do ponto de vista de eficiência médica. Ficou comprovado que dentro dos limites tolerados de frequência de oscilação e amplitude do campo oscilante, nanopartículas de magnetita podem absorver muito mais energia do que partículas micrométricas.

Portanto, com o aparecimento das nanopartículas magnéticas estava surgindo um campo promissor de pesquisas para o tratamento de células tumorais, devido a uma série de vantagens que esses materiais apresentariam em relação às terapias



#### convencionais.

Figura 3.1: Representação esquemática da hipertermia magnética. A região (I) consiste em um tecido contendo células tumorais, a região (II) ilustra nanopartículas magnéticas internalizadas nas células, submetidas a um campo magnético alternado e (III) mostra o tecido saudável após a eliminação das células doentes.

Os efeitos que a ação térmica pode provocar dependem tanto da taxa e a duração de calor fornecido bem como o tipo de célula. A hipertermia induz várias mudanças nas células tumorais, dentre elas: a reorganização do citoesqueleto, o aumento da oxigenação, a parada do ciclo celular e a apoptose (i.e. a morte programada da célula)[45].

Pesquisas mostraram que a hipertermia pode ser realizada concomitante à quimioterapia. Indicando uma melhora na eficiência de algumas drogas quimioterápicas na eliminação de tumores, uma vez que o calor provoca a dilatação do citoesqueleto das células tumorais, facilitando a entrada de fármacos [46]. Assim sendo, as nanopartículas podem carregar drogas, ser injetadas na corrente sanguínea e direcionadas para as células tumorais através de um gradiente de campo magnético (ou diretamente sobre o tumor, dependendo da localização). Após a localização das drogas na região-alvo, aplica-se um campo magnético alternado. Esse tratamento simultâneo mostra uma eficiência maior do que as terapias aplicadas individualmente [42].

Além disso, as nanopartículas magnéticas permanecem localizadas durante um certo período de tempo nas regiões onde foram depositadas. Logo, permitindo um tratamento repetitivo e concentrado na mesma região durante algumas semanas [21].

Outro ponto crucial pertinente à eficiência da terapia refere-se ao controle da variação de temperatura na região. Existem técnicas modernas de mapeamento de temperatura que auxiliam na terapia, por exemplo: a utilização de sondas de fibraóptica, a termometria por ressonância magnética (RMN), o imageamento através de sensores supercondutores de interferência quântica e a difusão molecular por RMNfuncional [21]. Mesmo assim, ainda continua sendo um desafio desenvolver métodos não-invasivos para monitorar a temperatura local.

A partir de uma dimensão clínica, o progresso na terapia por hipertermia magnética tem sido lento. Os experimentos realizados em animais ajudaram a esclarecer várias questões sobre a hipertermia. No entanto, a extrapolação para o tratamento em humanos ainda apresenta diversas restrições. Desde limitações no equipamento utilizado para hipertermia até o controle de aquecimento na região.

O primeiro sistema de hipertermia com comprovada eficiência em humanos foi desenvolvido recentemente. Desde a década de 90, o grupo de Jordan vem realizando pesquisas e estudos clínicos no hospital Charité na Alemanha [1]. O sucesso das pesquisas resultou na fundação da pioneira empresa MagForce<sup>®</sup> AG, com o sistema conhecido por *NanoTherm Therapy*<sup>®</sup>. Compreendendo o aplicador sofisticado de campo magnético (*NanoActivator*<sup>®</sup>), o software que regula precisamente a temperatura (*NanoPlan*<sup>®</sup>) e o ferrofluido magnético constituído de nanopartículas magnéticas de 15 nm (*Nanotherm*<sup>®</sup>). Em um dos estudos clínicos do grupo, um paciente com câncer de próstrata foi submetido a terapia. Foi aplicado o ferrofluido com nanopartículas magnéticas na região da próstrata, o equipamento utilizou uma frequência de 100 kHz e amplitude de campo (0 - 5 kA/m). A terapia consistiu de várias sessões, cada uma por volta de 60 minutos. Quando o campo atingiu 5 kA/m, o paciente sentiu-se desconfortável, e houve uma redução para 4 kA/m. O valor de AE estimada foi 288 W/Kg, mas devido a algumas limitações o autor aponta incertezas nessa medida. O principal obstáculo no sistema está na distribuição heterogênea de nanopartículas, que produz um aquecimento não uniforme na região. Isto reduz significativamente o valor de AE e a eficiência do tratamento.



Figura 3.2: Aplicador de campo magnético AC da MagForce<sup>®</sup> AG, com frequência de 100 kHz e campo variável de 0 - 5 kA/m. (Figura 2 da Ref.[1])

Nesse estudo, o autor foca apenas no aumento do campo magnético para obter uma maior taxa de aquecimento, e como possível solução para compensar a pobre distribuição de nanopartículas. Esse é o problema central na terapia, a garantia e a distribuição uniforme das nanopartículas magnéticas na região-alvo. Em uma tentativa de superar essa dificuldade e melhorar a especificidade local, foi proposto prender às nanopartículas magnéticas com ligantes específicos para o alvo, como anticorpos [20]. Esta é uma alternativa interessante, proposta recentemente para otimizar a hipertermia local, onde as células como monócitos e macrófagos estariam associadas às nanopartículas magnéticas [47]. Os trabalhos revelam que esse sistema proporciona uma entrega mais eficiente das nanopartículas para tumores de difícil acesso.

Diante disso, o nosso objetivo é resolver esse obstáculo, ao mesmo tempo promovendo um alto valor de AE. Isto é de suma importância, pois permitiria a redução da amplitude do campo oscilante bem como da frequência, visto que estamos considerando apenas a densidade de nanopartículas como fator de crescimento de AE.

# 3.2 Princípios Físicos do Aquecimento de Nanopartículas Magnéticas

Quando nanopartículas magnéticas estão sujeitas a um campo magnético alternado, ocorre aquecimento por alguns mecanismos físicos: por efeitos de relaxação, perdas por histerese ou outros efeitos. O mecanismo que predomina é determinado a partir dos parâmetros do campo magnético aplicado e das dimensões da partícula.

#### 3.2.1 Relaxação de Néel e Brown

A relaxação que está associada com a reversão da magnetização dentro da nanopartícula magnética é conhecida por relaxação de Néel (ver Fig. 3.3b). Nesta relaxação, a partícula permanece imóvel e apenas o momento magnético oscila entre dois estados. Este movimento de relaxação provoca o aquecimento na região.

O tempo de relaxação de Néel  $(\tau_N)$ , discutido na seção (2.2.1), também pode ser dado por [48]:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{\exp \gamma}{\gamma^{1/2}}$$

$$\gamma = \frac{KV_m}{k_B T}$$
(3.1)

cuja constante  $\tau_0$  é aproximadamente igual a  $10^{-9}$  s, K é a constante de anisotropia,  $V_m$  é o volume da partícula,  $k_B$  é a constante de Boltzmann e T é a temperatura.

O outro efeito que pode ocorrer na presença do campo magnético alternado, é a rotação da partícula magnética em relação ao meio. Resultando na dissipação de calor por meio do atrito entre a partícula e o meio circundante. Este fenômeno que tem predominância em partículas magnéticas em suspensão é conhecido como relaxação de Brown. O tempo de relaxação de Brown (ver Fig. 3.3a) pode ser enunciado do seguinte modo [6, 49]:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{K_B T} \tag{3.2}$$

onde  $\eta$  é o coeficiente de viscosidade do fluido e  $V_H$  é o volume hidrodinâmico da partícula.



Figura 3.3: Ilustração da relaxação de Brown (a) e a relaxação de Néel (b).

Durante a aplicação do campo esses dois mecanismos podem ocorrer simultaneamente, ou um pode prevalecer sobre o outro. Isto dependerá do ambiente onde as nanopartículas se encontram.

Considerando que ambos efeitos estão presentes, o tempo de relaxação efetivo pode ser dado por:

$$\tau_{eff} = \frac{\tau_N \tau_B}{\tau_N + \tau_B} \tag{3.3}$$

Entretanto, no processo de hipertermia magnética a contribuição da relaxação browniana pode ser considerada ignorável, em razão das partículas se encontrarem imobilizadas nos tecidos [6]. Tornando a viscosidade ( $\eta$ ) muito grande.

Como  $\tau_B \propto \eta$ . Então,

 $\tau_B \gg \tau_N$ 

$$\frac{1}{\tau_{eff}} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \tag{3.4}$$

$$\frac{1}{\tau_{eff}} \approx \frac{1}{\tau_N} \tag{3.5}$$

Neste contexto, o pico da susceptibilidade imaginária ( $\chi''$ ) correspondendo à partículas imobilizadas apresenta uma redução substancial em relação à susceptibilidade de partículas suspensas em um fluido [17] (ver Fig. 3.4). Portanto, haverá uma diminuição considerável na perda de densidade de energia, pois o  $\chi''$  é proporcional a AE (ver Seção 3.3). Desse modo, a relaxação de Néel se torna o principal mecanismo na geração de calor. A importância dessa relaxação para hipertermia tem sido informada em diversos trabalhos [42, 50].



Figura 3.4: Parte imaginária da susceptibilidade  $\chi''$  como função da frequência. Os pontos representam os resultados experimentais do ferrofluido de maghemita em duas situações: partículas em suspensão no fluido e partículas imobilizadas em gel. Enquanto as linhas indicam os resultados teóricos. (Figura 6 da Ref.[2])

#### 3.2.2 As Perdas por Histerese e Outros Efeitos

As perdas por histerese possuem uma dependência direta com a amplitude do campo magnético aplicado (H). Podem ser estimadas a partir do produto entre a área do laço de histerese pela frequência do campo (A x f). As perdas ocorrem principalmente devido ao movimento das paredes de domínio, ocorrendo para partículas relativamente grandes (no caso da magnetita, acima de 46 nm [51]). As perdas por histerese da magnetita em um campo magnético alternado podem ser consideradas proporcionais a coercividade ( $H_c$ ).

Outro tipo de aquecimento é observado quando eleva-se muito os valores de frequência e campo. Como a condutividade do tecido biológico é basicamente alta, surgem as correntes conhecidas como correntes de Foucault. Este fenômeno provoca o aquecimento não seletivo tanto nas células doentes como nas saudavéis, inviabilizando a terapia [52]. Assim, os pesquisadores na área de hipertermia tem focado em frequências no intervalo de  $5 \times 10^4$  Hz até  $10^7$  Hz e amplitudes de campo aplicado no intervalo de 4 kA/m - 16 kA/m para garantir uma maior segurança durante o tratamento [43]. Ainda assim, para regiões sensíveis do corpo, essa estimativa dos parâmetros torna-se duvidosa [1].

### 3.3 A Taxa de Absorção Específica

O aquecimento provocado pelas nanopartículas magnéticas é dado pela taxa conhecida por SAR, SLP (*Specific Loss Power*), ou ainda, por AE (Absorção Específica). É definida como a taxa em que a energia eletromagnética é convertida em energia térmica por unidade de massa do material magnético. Comumente, o valor é expresso em Watt por grama. A absorção específica depende de uma série de variáveis. Podemos citar as principais: como o campo magnético aplicado e a frequência empregada. Todavia, também temos que salientar o tamanho da partícula e a densidade de ferrofluido [17, 53, 54], a magnetização de saturação do ferrofluido, a orientação espacial, a inflûencia biológica, entre outras [43].

Há entre os sistemas estudados uma ampla dispersão de valores de AE, indo de 10 W/g até 100 W/g para um campo externo de 10 kA/m, oscilando a uma frequência de  $4 \times 10^5$  Hz [17]. A quase totalidade dos estudos existentes envolvendo nanopartículas magnéticas utilizadas para hipertermia fornecem valores de AE abaixo de 1000 W/g.

Um dos principais desafios na hipertermia consiste na otimização do valor de AE, o que permitiria a redução da dose de ferrofluido no indivíduo. Há atualmente pesquisas diversas e rigorosas visando a maximização do valor dessa taxa.

A absorção específica pode ser apresentada a partir da parte imaginária da susceptibilidade ( $\chi''$ ) [55]:

$$AE = \pi \mu_0 \chi''(f) H^2 f / \rho \tag{3.6}$$

onde  $\rho$  é a densidade de massa do material magnético e  $\mu_0$  é igual a  $4\pi \times 10^{-7}$  V.s/A.m. O  $\chi''$  pode ser denotado por [56]:

$$\chi''(f) = \frac{\chi_0 2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}$$
(3.7)

com

$$\chi_0 = \frac{\mu_0 M_s^2 V}{3kT}$$

onde  $\tau$  é o tempo de relaxação efetivo de uma partícula, V é o seu respectivo volume e  $M_s$  é a magnetização de saturação. Essa expressão foi derivada da equação de movimento de Shliomis [57]. Assim, organizando essas equações, obtemos a taxa de absorção específica (ver Apêndice A):

$$AE = \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$$
(3.8)

Experimentalmente, podemos calcular a AE da seguinte forma [58]:

$$AE = \frac{CV_s}{m} \frac{dT}{dt} \tag{3.9}$$

onde C é a capacidade calorífica do ferrofluido,  $V_s$  é o volume da amostra, m é a massa do material magnético e dT/dt é a inclinação inicial da curva da temperatura pelo tempo.

#### 3.4 A Interação Dipolar na Hipertermia Magnética

Grande parte dos estudos na área de hipertermia magnética focam nas propriedades magnéticas das nanopartículas isoladas do ferrofluido. Porém, em amostras com altas concentrações de partículas podemos encontrar efeitos novos. Uma vez que as partículas se encontram muito próximas, ficando sujeitas aos campos dipolares das vizinhas. Desse modo, a interação dipolar entre as partículas é responsável em produzir mudanças relevantes nos mecanismos de relaxação térmica e alterar o valor da absorção específica.

O primeiro trabalho que abordou a influência da interação dipolar na eficiência da hipertermia magnética é recente. Em estudo piloto feito com animais, Dennis [3], usando ferrofluidos de nanopartículas de ferrita recobertas com dextran (partículas com diâmetro de 99 nm e núcleo de ferrita de diâmetro de 44 nm), mostrou que o tratamento por hipertermia com ferrofluidos de alta densidade resultou na erradicação completa de tumores agressivos nas glândulas mamárias de ratas C3H/HeJ. O sucesso do tratamento foi atribuído à relaxação térmica coletiva das partículas, devido à interação dipolar. Usando uma concentração de 25 mg de partículas por mililitro, o valor da absorção específica atingiu 81 W/g. Este valor é levemente maior do que a absorção específica registrada para ferrofluidos de baixa densidade, contendo partículas de ferrita de 50 nm de diâmetro recobertas por dextran. Além disso, é muito maior do que a absorção específica de ferrofluidos de baixa densidade, contendo partículas de magnetita, que é tipicamente ao redor de 7.5 W/g [59].



Figura 3.5: Imagem de microscopia eletrônica de nanopartículas *in vivo*. Na imagem da esquerda a seta branca aponta para um glóbulo vermelho, indicando a escala para as células tumorais. As setas pretas apontam para aglomeração de nanopartículas internalizadas nas células. (Figura 4 da Ref. [3])

Embora a pesquisa tenha indicado que a interação dipolar pode ser muito eficiente em produzir um aumento significativo de absorção específica, esses resultados carregam algumas incertezas que podem limitar significativamente o impacto positivo do efeito dipolar na otimização de AE. Não há indicação de qual deve ser o valor da densidade do ferrofluido de modo a otimizar a absorção. A imprevidência em relação a densidade de nanopartículas pode comprometer o sucesso do tratamento. Assim sendo, o elemento-chave que solucionaria essa questão é o controle preciso da densidade de nanopartículas superparamagnéticas do ferrofluido.

Ao injetar um ferrofluido no tecido doente, não há como garantir o controle da densidade local de partículas do ferrofluido. A distribuição de nanopartículas no tecido doente depende de alguns fatores, tais como a difusividade das nanopartículas no tecido biológico e sua dependência no tamanho das nanopartículas do ferrofluido. Existe grande possibilidade de haver aglomeração, criando regiões de alta densidade e regiões de baixa densidade, de modo a ter a densidade média correspondendo à densidade nominal do ferrofluido.

Nas regiões do tecido com baixa densidade do ferrofluido, a absorção específica tende a ser pequena, porque pode não incorporar os benefícios do comportamento coletivo das nanopartículas na relaxação térmica. Já nas regiões onde há aglomeração, pode ocorrer outro fato indesejável tecnicamente. Há boas chances de ser atingida a densidade crítica, acima da qual o ferrofluido deixa de ser superparamagnético e passa a ser superferromagnético, com formação de aglomerados com alta densidade de nanopartículas magnéticas.

Temos observado que um pouco abaixo da densidade crítica para a transição do estado superparamagnético para o estado superferromagnético ocorre um grande aumento da susceptibilidade inicial (ver Apêndice B.2). Considerando que a absorção específica tem uma dependência direta com a susceptibilidade (AE  $\propto \chi_0$ ), então podemos obter um valor máximo da AE a partir do controle da densidade de nanopartículas do ferrofluido.



Figura 3.6: Representação esquemática de três tipos diferentes de organização de nanopartículas em um tecido com relação a densidade: (a) alta, (b) baixa e (c) crítica. Ao lado, encontram-se as curvas de magnetização e susceptibilidade inicial correspondentes as regiões (b) e (c).

A Figura 3.6 mostra o comportamento dos momentos magnéticos de nanopartículas com relação às respectivas densidades na presença de campo magnético. Para a região de densidade crítica (c), ocorre a supressão da relaxação superparamagnética. Logo, as partículas entram em um estado coletivo, com ordenamento dos momentos magnéticos. Note a partir da curva de magnetização correspondente a densidade crítica, que não há remanência e nem coercividade.

Portanto, percebemos que um pouco abaixo da densidade crítica, o sistema assume um estado coletivo com forte efeito dipolar. Mantendo as características do estado superparamagnético, pressuposto básico para aplicações biomédicas. Esse regime difere do superparamagnetismo puro (não-interagente), pois ele apresenta-se modificado pelas interações [22]. Para a região de baixa densidade (b), visto que às interações magnéticas são desprezíveis, não ocorre mudanças na susceptibilidade inicial. Esta, corresponde a susceptibilidade de uma partícula isolada. Assim, as partículas continuam superpamagnéticas.

A região (a) corresponde ao estado bloqueado com coercividade e remanência. Neste caso, há forte probabilidade de formação de aglomerados de partículas.

O efeito dipolar pode ter um papel crucial para um aumento considerável de AE. Contudo, é fundamental o controle da densidade de nanopartículas que será aplicada na região.

# Capítulo 4

# Absorção Específica Gigante

## 4.1 Uma Pequena Distância entre Nanopartículas e um Grande Salto para Absorção

Existem muitas pesquisas sendo realizadas, tanto a nível teórico quanto experimental, visando encontrar o maior valor possível de absorção específica para garantir um processo eficiente de hipertermia magnética. Recentemente, alguns resultados animadores foram encontrados [1, 3, 58], porém ainda apresentando algumas limitações que podem ser determinantes na eficiência da terapia por hipertermia.

Na busca de uma alta absorção específica, propomos neste trabalho desenvolver um sistema para hipertermia baseado em um ferrofluido de partículas elipsoidais ou cilíndricas, estas partículas possuem particularidades que são de extrema importância para o aumento da eficiência na terapia. Nosso sistema consiste de partículas com tamanho ao redor de 100 nm, acima deste tamanho pode ocorrer uma série de dificuldades para as partículas penetrarem e dispersarem em tumores [21]. Construídas com material polimérico não magnético e de alta viscosidade, contendo nanopartículas esféricas idênticas de magnetita (3 - 9 nm) distribuídas uniformemente ao longo de uma rede cúbica, com densidade variável até o limite entre o estado superparamagnético e o estado superferromagnético. Com essa estrutura característica podemos controlar a densidade local de nanopartículas do ferrofluido a partir do arranjo de distribuição das mesmas ao longo da partícula elipsoidal (PE) ou cilíndrica (PC) (ver Fig. 4.1). Dessa forma, garantindo uma densidade precisa, podemos tanto evitar a possível formação de regiões de alta e baixa densidade, bem como intensificar o efeito dipolar por meio do ajuste de separação entre as nanopartículas. Logo, ampliando significativamente a susceptibilidade inicial e consequentemente a taxa de AE.



Figura 4.1: Representação esquemática de uma partícula elipsoidal e uma partícula cilíndrica contendo uma distribuição uniforme de nanopartículas magnéticas.

Pesquisas recentes mostraram que a absorção pode ser reduzida em meio celular [60], então a obtenção de uma absorção específica gigante mostra-se de fundamental importância na terapia, mesmo que a AE venha à diminuir devido alguns fatores inesperados, ainda será suficiente para provocar a eliminação completa das células tumorais. Além disso, um alto valor de AE também implicará na redução do tempo de tratamento, diminuindo o possível desconforto que o paciente possa apresentar.

O nosso modelo teórico é baseado na teoria micromagnética de campo local auto-consistente, que permite incorporar as energias de anisotropia, energia Zeeman, energia dipolar e os efeitos térmicos [35, 53, 61].

Consideramos as interações dipolares entre todas as nanopartículas, sem nenhuma restrição nas somas, de modo a representar a energia dipolar de longo alcance.

Cada nanopartícula é caracterizada pelo seu momento magnético de saturação,

que depende do tamanho da nanopartícula, e o valor médio térmico do momento magnético de cada nanopartícula da PE (ou PC) é calculado usando uma função de partição que inclui dois estados, correspondentes ao momento magnético alinhado ou antiparalelo ao campo local.

A distribuição de campo local sobre as nanopartículas da PE (ou PC) é calculada admitindo um modelo de relaxação térmica de Néel, que é apropriado para o caso de partículas construídas com material polimérico não magnético e de alta viscosidade.

Os parâmetros magnéticos de volume [29] foram usados para descrever as nanopartículas de magnetita. A densidade é de 5.24 g/cm<sup>3</sup>. A célula unitária tem volume de 0.295 nm<sup>3</sup> e um momento magnético líquido de 16.4  $\mu_B$ , correspondendo a uma magnetização de saturação de 92 emu/g. A densidade de energia de anisotropia é de  $1.1 \times 10^5$  erg/cm<sup>3</sup>.

#### 4.2 Partículas Elipsoidais

Para o ferrofluido composto de partículas elipsoidais, temos para o semi-eixo maior tamanho próximo a 100 nm, contendo uma distribuição uniforme de nanopartículas de magnetita dispostas em uma rede cúbica, veja ilustração abaixo.



Figura 4.2: Representação esquemática de uma partícula elipsoidal. A partícula é baseada em um elipsóide de revolução, contendo uma distribuição uniforme de nanopartículas superparamagnéticas de diâmetro d e distância entre os centros de d'. (Fig. 1a da Ref.[4])

A interação dipolar entre as nanopartículas de magnetita contidas em uma PE é controlável pela densidade de nanopartículas dentro da própria partícula. Assim, permitindo o controle e a obtenção do valor ótimo da susceptibilidade inicial. A escolha do formato elipsoidal é um ponto-chave para o aumento considerável na taxa de AE, uma vez que essa geometria possibilita um estado em que todas as nanopartículas que compõem a PE possuam momento magnético paralelo. Esse estado uniforme favorece uma susceptibilidade inicial maior.

Diante disso, o campo dipolar é o responsável por produzir um aumento significativo da susceptibilidade inicial. Este crescimento pode atingir valores muito elevados (ao redor de 2000) se a densidade de nanopartículas for próxima do valor crítico de bloqueio. Logo, controlando a densidade podemos usar ferrofluidos de alta densidade para aumentar a absorção específica, mantendo o caráter superparamagnético do ferrofluido, sem permitir a formação de aglomerados que são altamente prováveis no estado superferromagnético.

Estabelecemos para o nosso sistema o seguinte conjunto de características:

I - Para um dado valor do semi-eixo maior de PE, o tamanho do semi-eixo menor é escolhido de modo a maximizar o efeito dipolar entre as nanopartículas da

PE;

II - A interação dipolar entre as nanopartículas de magnetita contidas em uma
 PE é controlável pela densidade de nanopartículas dentro da própria PE;

III - Para valores pequenos do campo magnético externo, o momento magnético de cada PE é muito pequeno e a interação dipolar entre as PEs é desprezível. Portanto, todo o efeito do campo dipolar em alterar o processo de relaxação térmica é oriundo da interação dipolar interna, restrita a cada PE do ferrofluido [23];

IV - A densidade ideal de nanopartículas dentro da PE é escolhida pouco abaixo da densidade crítica, de modo a ampliar ao máximo a susceptibilidade magnética, mantendo o caráter superparamagnético, e atingir uma absorção específica gigante;

V - Os valores de absorção específica de PE contendo nanopartículas arranjadas com a densidade máxima (densidade ideal), são ao redor de três ordens de grandeza maiores do que os valores correspondentes de um ferrofluido de baixa densidade;

Esse sistema possui uma série de vantagens em relação a um ferrofluido de partículas nanométricas dispersas em um solvente, dentre elas, como já foi comentado, o controle da densidade de nanopartículas. Sendo determinada pelo número de nanopartículas dentro de uma PE, e não é afetada pelas características como viscosidade e porosidade do tecido em que seja aplicado o ferrofluido para hipertermia. Assim, ao injetarmos o ferrofluido de partículas elipsoidais na região doente, já teremos uma ideia da quantidade de nanopartículas que permanecerá na região durante a terapia. Sendo assim, garantindo com uma maior fidelidade o aquecimento estimado previamente para o tecido tumoral.

Portanto, notamos que o nosso sistema promove um grande aumento de AE, que pode atingir valores que são três ordens de grandeza maiores do que o valor correspondente a um ferrofluido de baixa densidade. Por exemplo, o valor alcançado para o Feridex, sistema convencional de nanopartículas de óxido de ferro utilizado em pesquisas de hipertermia magnética (e como agente de contraste em RMN) é em torno de 115 W/g, em campo magnético e frequência de 3.7 kA/m e 500 kHz, respectivamente [21].

Na Tabela 4.1, mostramos valores típicos de aumento da susceptibilidade inicial, e por consequência, da absorção específica de partículas elipsoidais de alta excentricidade, contendo nanopartículas de magnetita de 3 nm, 5.5 nm e 8 nm. Na quarta coluna da tabela, mostramos a razão entre a susceptibilidade inicial ( $\chi_0^{máx}$ ) da PE com armazenamento de nanopartículas na densidade máxima, e a susceptibilidade inicial ( $\chi_0$ ) de uma partícula nanométrica isolada, portanto sem interação dipolar, que corresponde a ferrofluidos de baixa densidade.

PARTÍCULAS ELIPSOIDAIS			
d = 3 nm ( $\chi_0 = 0.55$ )			
DIMENSÕES	EXCENTRICIDADE	DENSIDADE	$\chi_0^{m cuta x}/\chi_0$
a (nm) x b (nm)	$e = \sqrt{1 - (b/a)^2}$	${f Nanopart { m iculas}/mm^3}$	
121.32 nm $\times$ 9.83 nm	0.99	$2.83 \times 10^{16}$	2434.28
121.48 nm $\times$ 9.85 nm	0.99	$2.82 \times 10^{16}$	46
$123.6 \text{ nm} \times 23.4 \text{ nm}$	0.98	$2.68 \times 10^{16}$	3.62
$123.6 \text{ nm} \times 50 \text{ nm}$	0.91	$2.68 \times 10^{16}$	1.98
$d = 5.5 \text{ nm} (\chi_0 = 3.88)$			
$174.3 \text{ nm} \times 24.85 \text{ nm}$	0.99	$1.75 \times 10^{15}$	2660
177.8 nm $\times$ 59.26 nm	0.94	$1.65 \times 10^{15}$	2.46
177.8 nm $\times$ 127.05 nm	0.69	$1.65 \times 10^{15}$	1.31
$d = 8.0 \text{ nm} (\chi_0 = 18.34)$			
$265 \text{ nm} \times 46.8 \text{ nm}$	0.98	$2.6 \times 10^{14}$	$1732.\overline{28}$
270  nm x  111.37  nm	0.91	$2.5 \times 10^{14}$	2.17
$270~\mathrm{nm}\ge 175~\mathrm{nm}$	0.76	$2.4 \times 10^{14}$	1.43

Tabela 4.1: Principais parâmetros que descrevem as partículas elipsoidais de 3.0 nm, 5.5 nm e 8.0 nm.

Note que se a excentricidade é alta (ao redor de 0.99), então o aumento da absorção específica atinge três ordens de grandeza. Além disso, pequenas reduções de

excentricidade fazem cair severamente a ampliação da AE por efeito dipolar.

Outro ponto que fica claro nos dados da Tabela 4.1 é que pequenas variações de densidade, ao redor da densidade crítica, também podem produzir grandes variações da AE. Por exemplo: para a partícula elipsoidal de dimensões 121.32 nm × 9.83 nm, com excentricidade de 0.99, contendo nanopartículas de 3 nm, armazenadas com a densidade máxima de  $2.83 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, se tem  $\chi_0^{máx}/\chi_0 = 2434.28$  (ver Fig. 4.3b). Enquanto para uma partícula elipsoidal de dimensões 121.48 nm × 9.85 nm, há uma redução de 0.35% na densidade para  $2.82 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, resultando em uma diminuição por um fator de aproximadamente 53 no valor da susceptibilidade inicial,  $\chi_0^{máx}/\chi_0 = 46$  (ver Fig. 4.4b).

A Figura 4.3 corresponde a uma situação típica: o efeito do campo dipolar em uma partícula com eixo maior de 121.32 nm e eixo menor de 9.83 nm, contendo nanopartículas de magnetita de 3 nm.



Figura 4.3: Curvas (a) de magnetização e (b) de susceptibilidade inicial de uma partícula elipsoidal de magnetita com excentricidade de 0.99. A curva vermelha (i) e azul (ii) está indicando o regime de máxima e baixa densidade, respectivamente.

Na Figura 4.3, mostramos a magnetização e a susceptibilidade inicial em dois regimes de armazenamento: nanopartículas armazenadas na PE com uma densidade de (i) 2.83 × 10<sup>16</sup> nanopartículas/mm<sup>3</sup>, que corresponde a densidade máxima e (ii) 2.83 × 10<sup>13</sup> nanopartículas/mm<sup>3</sup>, que cai no limiar de uma partícula nanométrica sem interação dipolar, que corresponde a ferrofluidos de baixa densidade.

Note na Figura 4.3a, que a interação dipolar reduz o valor da intensidade de campo externo para saturação da partícula com densidade máxima (*i*) em relação a intensidade de campo para partícula com baixa densidade (*ii*), de H = 3.0 T para H = 1.0 T. Desse modo, aumentando substancialmente a inclinação da curva de magnetização em H = 0. Notamos na Figura 4.3b, que esse aumento corresponde a um crescimento acentuado da susceptibilidade inicial de  $\chi_0^{máx}/\chi_0 = 2434.28$ .

Na Figura 4.4, mostramos como varia a susceptibilidade inicial em função da densidade para partículas elipsoidais contendo nanopartículas de 3 nm.



Figura 4.4: Susceptibilidade inicial como função da densidade de nanopartículas de PE: (a) com excentricidades de e = 0.91 e e = 0.98; (b) com excentricidade de valor e = 0.99.

Na Figura 4.4a, mostramos a razão entre a susceptibilidade inicial  $\chi(d)$  correspondente à densidade d e a susceptibilidade inicial  $\chi_0$  de uma nanopartícula isolada para dois valores de excentricidade da PE: e = 0.91 e e = 0.98. Nos dois casos, a densidade máxima, acima da qual a PE fica bloqueada, é aproximadamente  $d_{máx} =$   $2.68 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, correspondendo a partículas elipsoidais com semieixos de 123.6 nm × 50 nm (e = 0.91) e 123.6 nm × 23.4 nm (e = 0.98). Para ambos os casos,  $\chi(d)$  é uma função linear da densidade para valores pequenos de d. Os valores máximos da razão  $\chi(d)/\chi_0$ , correspondentes a  $d = d_{máx}$ , são de 3.62 e 1.98. Indicando que quanto maior for a excentricidade tanto maior será a amplificação da absorção específica induzida pela interação dipolar entre as nanopartículas da partícula elipsoidal.

Na Figura 4.4b, mostramos  $\chi(d)/\chi_0$  para uma partícula de excentricidade igual a e = 0.99. Neste caso, o valor máximo de densidade é  $2.83 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup> (conforme Tabela 4.1), porém na figura limitamos o valor da densidade em  $2.82 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>. O aumento da susceptibilidade inicial para esse valor de densidade é 46, que corresponde a uma PE com semi-eixos de 121.48 nm  $\times$  9.85 nm.

A Figura 4.5 mostra a absorção de uma PE com excentricidade e = 0.99, constituída de nanopartículas de 3 nm, para alguns valores de densidade, submetidas a um campo externo oscilante de frequência de 80 kHz.



Figura 4.5: (a) AE como função da amplitude do campo para três densidades diferentes, com campo variável de 0 até 5 kA/m. As curvas correspondem a partículas com semi-eixos de: 133 nm × 10.8 nm (curva verde), 127.65 nm × 10.35 nm (curva azul) e 1110 nm × 90 nm (curva marrom). (b) AE de partículas elipsoidais com excentricidade e = 0.99, e semi-eixos de 121.32 nm × 9.83 nm (curva marrom), a figura inserida apresenta a AE de partículas com excentricidade e = 0.99, com dimensões de 121.48 nm × 9.85 nm.

Note que em regime de baixa densidade, conforme consta na Figura 4.5a, a absorção específica é da ordem de 1 W/g, valor concordante para ferrofluidos de magnetita de baixa densidade [59]. Há uma diminuição no valor de AE à medida que a densidade de nanopartículas decresce.

Todavia, para densidades próximas do valor crítico, conforme mostrado na Figura 4.5b, a AE é três ordens de grandeza maior. Para a PE com semi-eixos de 121.32 nm  $\times$  9.83 nm, a densidade tem o valor máximo de 2.83  $\times$  10<sup>16</sup> nanopartículas/mm<sup>3</sup>. O valor de AE correspondente atinge cerca de 3500 Watt/g em um campo de 5 kA/m. Na figura inserida, mostramos a AE de uma partícula elipsoidal com semieixos de 121.48 nm  $\times$  9.85 nm, que corresponde a uma densidade de 2.82  $\times$  10<sup>16</sup> nanopartículas/mm<sup>3</sup>. Notamos uma variação abrupta no valor de AE para uma pequena diminuição da densidade, revelando o efeito surpreendente que as interações dipolares exercem no sistema.

Na Figura 4.6, investigamos duas situações distintas: a AE em função da densidade de nanopartículas com campos variáveis e a AE em função da amplitude de campo com frequências variáveis. Essas curvas de AE correspondem a uma partícula elipsoidal de dimensões 121.21 nm  $\times$  9.8 nm, com nanopartículas de magnetita de 3.0 nm.

![](_page_65_Figure_3.jpeg)

Figura 4.6: (a) Absorção específica como função da densidade para amplitudes de campo magnético de 1 kA/m, 3 kA/m e 5 kA/m. (b) Função da absorção específica para frequências de f = 40 kHz, 60 kHz e 80 kHz.

A Figura 4.6a revela a forte dependência da AE com o campo magnético aplicado. O crescimento da absorção torna-se mais pronunciado para o campo de 5 kA/m. Quando diminuimos o valor do campo, a tendência é a redução da AE.

Observamos na Figura 4.6b, que além do campo a frequência empregada também pode ser utilizada como fator de aumento de AE. Atingindo o valor máximo de AE para a frequência mais alta.

Tanto a amplitude quanto a frequência de campo magnético aplicado podem provocar um aumento relevante de AE. No entanto, esses parâmetros possuem limites aceitáveis para aplicações em humanos. Assim, o nosso sistema magnético possibilita um aumento considerável de AE, reduzindo tais parâmetros e permitindo uma maior segurança na terapia por hipertermia.

Na Figura 4.7, comparamos a influência do tamanho do semi-eixo maior de uma PE sobre o valor de AE para uma frequência de 80 kHz. A densidade máxima de nanopartículas armazenadas é aproximadamente constante para as três dimensões  $(2.8 \times 10^{16} \text{ nanopartículas/mm}^3).$ 

![](_page_66_Figure_3.jpeg)

Figura 4.7: Curva comparativa de AE para diferentes tamanhos de uma partícula elipsoidal contendo nanopartículas de 3.0 nm.

É perceptível que partículas alongadas, com altos valores de excentricidade, possuem grandes taxas de AE. A partícula com o semi-eixo maior de 121.2 nm e excentricidade de 0.99, obteve uma absorção de 2597 Watt/g para um campo de 5.0 kA/m. Enquanto para a partícula de 48.91 nm e excentricidade de 0.97, foi registrada uma AE ao redor de 1100 Watt/g para um valor de campo equivalente. Notamos que as partículas com os tamanhos próximos a 100 nm (e excentricidade de e = 0.99) tiveram valores de absorção quase equivalentes. Já, quando diminuimos o semi-eixo maior da partícula (reduzindo a excentricidade), os valores de AE caem bruscamente. Considerando partículas elipsoidais alongadas, é possível obter um estado em que todas as nanopartículas internalizadas apresentem momentos magnéticos paralelos. De acordo com Morup [23], se partículas no estado coletivo formam cadeias, os momentos magnéticos delas podem se alinhar. Esse estado uniforme favorece uma susceptibilidade inicial maior.

A Figura 4.8 mostra a relação entre a excentricidade e a susceptibilidade inicial para nanopartículas de 5.5 nm em uma partícula elipsoidal e indica o crescimento corresponde no valor de AE.

![](_page_68_Figure_1.jpeg)

Figura 4.8: (a) Susceptibilidade inicial em função da densidade de nanopartículas de 5.5 nm de uma PE com diferentes excentricidades. (b) Absorção específica como função da amplitude do campo (e frequência de 80 kHz) de uma PE para as respectivas excentricidades.

Na Figura 4.8a, mostramos a razão da susceptibilidade inicial em função da densidade de nanopartículas para os valores de excentricidade: e = 0.99, e = 0.94 e e = 0.69. No caso da partícula de e = 0.99, a densidade máxima é aproximadamente  $d_{máx} = 1.75 \times 10^{15}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, e a susceptibilidade atinge cerca de 2660. Enquanto para as outras partículas, a densidade máxima vale ao redor de  $1.65 \times 10^{15}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup> e os valores máximos da razão  $\chi(d)/\chi_0$ , correspondentes a  $d = d_{máx}$ , são de 2.46 e 1.31.

Na Figura 4.8b, notamos o crescimento correspondente de AE para as três partículas. O aumento de AE é substancial para a partícula com excentricidade de e= 0.99, como consta na Fig. 4.8a. A proporção segue para as partículas com e = 0.94e e = 0.69, atingindo uma absorção de 15 Watt/g e 8.0 Watt/g, respectivamente.

A Figura 4.9 ilustra a influência da excentricidade da partícula elipsoidal no aumento da susceptibilidade inicial para nanopartículas de 8.0 nm e os respectivos valores de AE.

![](_page_70_Figure_1.jpeg)

Figura 4.9: (a) Curva comparativa da susceptibilidade inicial de uma PE contendo nanopartículas magnéticas de 8.0 nm para excentricidades de 0.98, 0.91 e 0.76. (b) Absorção específica como função do campo magnético (e frequência de 80 kHz) para as respectivas excentricidades.

Observamos na Figura 4.9a, claramente a grande diferença nos valores de susceptibilidade para excentricidades entre e = 0.98 e e = 0.91. A partícula que possui e = 0.98 e densidade crítica ao redor de  $2.6 \times 10^{14}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, obteve a maior susceptibilidade inicial. Enquanto as partículas com excentricidades menores apresentaram uma grande queda na susceptibilidade. Registramos para a PE com e = 0.91 e densidade máxima de  $2.5 \times 10^{14}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, o valor de 2.17. Para a partícula com e = 0.76 e densidade máxima de  $2.4 \times 10^{14}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, o valor de 1.43.

Os valores de AE estão indicados na Figura 4.9b, note o resultado típico para a PE com maior excentricidade, atingindo altos valores de AE, sem a necessidade de um aumento excessivo do campo magnético (0 - 5 kA/m) e da frequência (f = 80 kHz). Já, para as excentricidades menores, os valores de AE seguem a proporção da susceptibilidade inicial.

#### 4.3 Partículas Cilíndricas

As partículas cilíndricas também são uma alternativa para o desenvolvimento de sistemas com alto valor de AE. Com dimensões análogas a PE, possuindo altura ao redor de 100 nm, contendo uma distribuição uniforme de nanopartículas de magnetita dispostas em uma rede cúbica (ver Fig. 4.10). Esses nanocilindros alongados, com valores altos da relação entre a altura e o raio, também exibem o estado uniforme, de alta susceptibilidade inicial. Com o objetivo de maximizar o efeito dipolar entre as nanopartículas da PC, mantemos um valor fixo da altura e escolhemos o raio da PC que apresenta o valor máximo do campo dipolar.

A distância entre as nanopartículas dentro da PC controla a intensidade do efeito dipolar e o valor de AE. Assim, além de garantir uma densidade precisa, podemos maximizar o efeito dipolar. Similarmente a PE, a densidade é escolhida pouco abaixo da densidade crítica para a transição para o estado superferromagnético, de
modo a ampliar ao máximo a susceptibilidade. Logo, encontramos também para as partículas cilíndricas uma magnitude de AE ao redor de três ordens de grandeza maiores do que os valores correspondentes de um ferrofluido de baixa densidade.



Figura 4.10: Representação esquemática de uma partícula cilíndrica. A partícula é baseada no cilindro de revolução, contendo uma distribuição uniforme de nanopartículas superparamagnéticas de diâmetro d e distância entre os centros de d'. (Fig. 1b da Ref.[4])

O aumento da susceptibilidade inicial produzido pela interação dipolar entre as nanopartículas ocorre devido ao aumento do campo local em cada nanopartícula em uma dada temperatura. Cada nanopartícula de uma PC (ou PE) está dentro do alcance do campo dipolar das outras partículas. Um campo externo de baixa intensidade (ao redor de 10 mT) produz um pequeno desbalanço na relaxação térmica de uma partícula superparamagnética. Para partículas de magnetita isso é suficiente, tipicamente, para estabilizar termicamente uma fração da ordem de 10% do momento magnético de uma nanopartícula de magnetita de 5 nm de diâmetro. Ora uma partícula de magnetita de 5 nm tem momento magnético de saturação da ordem de 7000  $\mu_B$ . Existe, então, um momento da ordem de 700  $\mu_B$  estabilizado por um campo externo de 10 mT. Uma partícula de magnetita com 5 nm de diâmetro, com 700  $\mu_B$ , produz há uma distância de 5 nm um campo dipolar da ordem de 65 mT. Portanto, considerando apenas os primeiros vizinhos, concluímos que o campo local é da ordem de sete vezes maior que o campo externo. Dessa forma, estando cada nanopartícula sujeita ao campo dipolar de todas as outras, para um campo externo de 10 mT, o campo local médio é da ordem de 75 mT e o valor médio térmico do momento magnético por partícula é da ordem de sete vezes maior que o de uma partícula de 5 nm de magnetita submetida ao campo externo de 10 mT. Essa é a fenomenologia associada ao aumento da susceptibilidade inicial.

Na Tabela 4.2, mostramos valores típicos de aumento da susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas para valores altos da relação entre a altura (h) e o raio (r), contendo nanopartículas de magnetita de 3 nm, 5.5 nm e 8 nm.

PARTÍCULAS CILÍNDRICAS			
<b>d</b> = 3 nm ( $\chi_0 = 0.55$ )			
DIMENSÕES	FATOR GEOMÉTRICO	DENSIDADE	$\chi_0^{m cuta x}/\chi_0$
h (nm) x r (nm)	h/r	${f Nanopartículas}/{mm^3}$	
163.94 nm $\times$ 13.29 nm	12.34	$1.14 \times 10^{16}$	2260
$171.82~\mathrm{nm}\times32.50~\mathrm{nm}$	5.28	$9.94 \times 10^{15}$	165.50
181.48 nm $\times$ 73.57 nm	2.46	$8.43 \times 10^{15}$	4.20
d = 5.5 nm ( $\chi_0 = 3.88$ )			
$247.68~\mathrm{nm}\times32.3~\mathrm{nm}$	7.66	$8.0 \times 10^{14}$	1893.28
$256.8~\mathrm{nm}\times88.55~\mathrm{nm}$	2.9	$8.43 \times 10^{14}$	88.70
$256.79 \text{ nm} \times 167.47 \text{ nm}$	1.53	$8.43 \times 10^{14}$	8.84
d = 8.0 nm ( $\chi_0 = 18.34$ )			
$251.01~\mathrm{nm}$ $\times$ 57.96 $\mathrm{nm}$	4.33	$1.38 \times 10^{14}$	1766.7
$251.57 \text{ nm} \times 135.46 \text{ nm}$	1.85	$1.38 \times 10^{14}$	25.32
251.47 nm x 174.1 nm	1.44	$1.38 \times 10^{14}$	8.41

Tabela 4.2: Principais parâmetros que descrevem as partículas cilíndricas de 3.0 nm, 5.5 nm e 8.0 nm.

Note que os resultados são semelhantes aos obtidos para partículas elipsoidais. O efeito dipolar é máximo em partículas com valores altos do fator geométrico. Assim sendo, a susceptibilidade é modificada pela interação dipolar entre as nanopartículas, ocorrendo um aumento acentuado da mesma, e por conseguinte de AE, ao redor de três ordens de grandeza. Veja também que o aumento imposto pelo efeito dipolar cai rapidamente quando a relação (h/r) diminui minimamente.

A Figura 4.11 mostra o efeito do campo dipolar em uma partícula cilíndrica com altura de 163.94 nm e raio de 13.29 nm, contendo nanopartículas de magnetita de 3 nm, correspondendo a um fator geométrico de 12.34.



Figura 4.11: Curvas (a) de magnetização e (b) de susceptibilidade inicial de uma partícula cilíndrica de magnetita com fator geométrico de 12.34. As curvas marrom (i) e azul (ii) estão indicando o regime de máxima e baixa densidade, respectivamente.

Na Figura 4.11a e 4.11b, mostramos a magnetização e a susceptibilidade inicial para dois regimes de armazenamento: nanopartículas armazenadas na PC com densidades críticas de *(i)*  $1.14 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup> e *(ii)*  $1.14 \times 10^{13}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>.

Observe na Figura 4.11a, que a interação dipolar reduz dramaticamente o valor de campo externo para saturação da PC com densidade máxima, de H = 3.5 T para H = 1 T. Assim, aumentando a inclinação da curva de magnetização em H = 0. Na Figura 4.11b, notamos que esse aumento resulta em um crescimento substancial da susceptibilidade inicial, que corresponde a um valor de 2260.

A Figura 4.12 indica a influência da densidade de nanopartículas de 3.0 nm sobre a susceptibilidade inicial para diferentes dimensões de uma PC e os valores correspondentes de AE.



Figura 4.12: (a) Susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas em função da densidade para os seguintes valores de fator geométrico: 12.34, 5.28 e 2.46. (b) Absorção específica em função do campo magnético (e frequência de 80 kHz) para as três partículas respectivas.

Na Figura 4.12a, mostramos a razão entre a susceptibilidade inicial  $\chi(d)$  correspondente a densidade máxima e a susceptibilidade inicial  $\chi_0$  de uma nanopartícula isolada para as três dimensões distintas. Para a partícula de f = 12.34, com densidade máxima ao redor de  $d_{máx} = 1.14 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, temos o valor de 2260. Enquanto para as partículas de fatores f = 5.28 e f = 2.46, os valores máximos da razão  $\chi(d)/\chi_0$ , correspondentes a  $d = d_{máx}$ , são de 165.50 e 4.20, respectivamente. Logo, à medida que o fator geométrico cresce, a susceptibilidade inicial é amplificada.

Os valores de AE estão indicados na Figura 4.12b, em que a partícula cilíndrica com o maior fator (f = 12.34) apresenta um valor de AE ao redor de 3300 Watt/g. Para as partículas de f = 5.28 e 2.46, em consequência da baixa susceptibilidade, os valores de absorção caem para 245 Watt/g e 11.3 Watt/g, respectivamente.

Na Figura 4.13a, observamos a absorção em função da densidade para amplitudes de campo de 1 kA/m, 3 kA/m e 5 kA/m. Já a Figura 4.13b, mostra a absorção em função do campo para as frequências de 30 kHz, 55 kHz e 80 kHz.



Figura 4.13: (a) AE em função da densidade de nanopartículas de 3.0 nm submetidas a frequência constante de 80 kHz para várias amplitudes de campo. (b) AE em função do campo para frequências variáveis.

Notamos na Figura 4.13a, que a amplitude de campo é um parâmetro bastante

relevante no aumento da absorção. Conforme a densidade de nanopartículas vai aumentanto em direção a densidade crítica, o valor da AE praticamente se mantém constante, até a densidade atingir o valor crítico, onde ocorre um aumento substancial da AE. Porém, o crescimento se torna mais acentuado quando o valor do campo é maior. Enquanto para o campo de 1 kA/m a absorção alcança 136.42 Watt/g, para o campo de 5 kA/m ocorre um aumento por um fator de 25 na AE, atingindo o valor de 3410.54 Watt/g para a mesma densidade de nanopartículas.

A Figura 4.13b mostra a forte dependência entre a AE e a frequência empregada. O valor da absorção além de crescer com o campo, apresenta um crescimento notável com o aumento da frequência.

Os parâmetros de campo e frequência empregados possuem um impacto relevante no aumento de AE. No entanto, é de fundamental importância a busca de alternativas que propiciem o crescimento de AE sem elevar demasiadamente esses parâmetros. É nesse ponto que o efeito dipolar surge como uma excelente opção para promover um valor alto de absorção.

A Figura 4.14 ilustra como varia a susceptibilidade inicial em função da densidade para partículas cilíndricas de diferentes dimensões contendo nanopartículas de 5.5 nm.



Figura 4.14: Susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas de diferentes tamanhos contendo nanopartículas de 5.5 nm para: (a) fator geométrico de 5, 2.1 e 1.3; (b) fator geométrico de 7.66, 2.9 e 1.5.

Na Figura 4.14a, mostramos a razão entre a susceptibilidade  $\chi(d)$  correspondente a densidade d e a susceptibilidade  $\chi_0$  de uma partícula isolada. Para a PC de fator f = 5.0, a densidade crítica vale aproximadamente  $d_{m\acute{a}x} = 9.23 \times 10^{14}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>. Novamente, para o maior fator geométrico, ocorre um grande pico na susceptibilidade inicial, ao redor de 739.22. Já, para a partícula com o menor fator (f = 1.3) e densidade máxima de 9.2 ×10<sup>14</sup> nanopartículas/mm<sup>3</sup>, verifica-se uma queda significativa da susceptibilidade, resultando em um valor de 95.7.

Notamos na Figura 4.14a, uma grande variação na susceptibilidade conforme alteramos o valor do raio da PC de r = 30.80 nm para r = 112.16 nm (mantendo a altura aproximadamente constante). Logo, a diminuição do raio da partícula favorecerá um aumento da susceptibilidade inicial.

A Figura 4.14b também mostra a razão da susceptibilidade inicial. Porém, nesse caso a partícula apresenta dimensões maiores do que a PC anterior. Para a partícula de maior fator geométrico (f = 7.66), com densidade máxima ( $d = d_{máx}$ ), é observado um crescimento substancial da susceptibilidade inicial, alcançando um valor ao redor de 1893.3 (conforme Tabela 4.2). Já em relação a partícula de menor fator (f = 1.53), a susceptibilidade se reduz para 8.84.

A Figura 4.15 indica a variação da susceptibilidade inicial em função da densidade para partículas cilíndricas contendo nanopartículas de 8.0 nm e os valores de AE correspondentes.



Figura 4.15: (a) Susceptibilidade inicial de partículas cilíndricas contendo nanopartículas de 8.0 nm para fator geométrico de 4.33, 1.85 e 1.44. (b) Absorção em função do campo aplicado (e frequência de 80 kHz) para os três valores do fator geométrico.

Na Figura 4.15a, observamos mais uma vez o crescimento significativo da susceptibilidade inicial para a PC com o maior fator geométrico (f = 4.33), apresentando densidade máxima, onde a razão  $\chi(d)/\chi_0$  atinge por volta de 1766. Enquanto as partículas com os fatores menores (f = 1.85 e f = 1.44) apresentaram valores muito baixos de susceptibilidade: 25.32 e 8.41, respectivamente. Nos três casos, a densidade máxima é aproximadamente  $d_{máx} = 1.38 \times 10^{14}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>. Embora as três partículas possuam a mesma densidade crítica, a geometria da PC com f = 4.33 proporciona um estado uniforme com forte efeito dipolar. Assim sendo, produzindo um aumento considerável de susceptibilidade.

Na Figura 4.15b, apontamos o crescimento no valor de AE em função do campo para as três partículas respectivas. Os valores de AE seguem aproximadamente a mesma proporção dos valores de susceptibilidade, aumentando conforme o crescimento do campo magnético aplicado.

Nesse contexto, verificamos a importância da geometria da partícula em nosso sistema para um aumento considerável de absorção. Sendo assim, nanocilindros alongados com valores altos da relação entre a altura e o raio, armazenando nanopartículas de magnetita, podem ser bons candidatos para promover um valor alto de AE.

Além disso, a absorção específica é maior para ferrofluidos de partículas compostas de nanopartículas de 8 nm. Embora a densidade crítica seja menor para partículas compostas de nanopartículas de 8 nm, em comparação com o valor correspondente de partículas cilíndricas contendo nanopartículas de 3 nm, o alto valor da susceptibilidade inicial de nanopartículas de 8 nm compensa a redução de densidade, produzindo uma alta absorção específica. Note também que o aumento imposto pela interação dipolar cai rapidamente quando a relação (h/r) diminui.

A Figura 4.16 mostra a densidade de bloqueio em função do fator geométrico de uma PC.



Figura 4.16: Densidade de bloqueio em função do fator geométrico para nanopartículas de tamanho de 3.0 nm, 5.5 nm e 8.0 nm.

Nossos resultados indicam que à medida que o tamanho da nanopartícula aumenta internamente na PC ocorre uma diminuição da densidade de bloqueio. As nanopartículas de tamanho de 3.0 nm apresentaram o maior valor na densidade de bloqueio, ao redor de  $1.14 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>. Enquanto as nanopartículas de 8.0 nm mostraram valores ao redor de  $1.38 \times 10^{14}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>.

O aumento da densidade de nanopartículas em nosso sistema é responsável em produzir o notável efeito dipolar sobre a susceptibilidade inicial. Interações dipolares fortes podem provocar um impacto relevante em vários parâmetros magnéticos de um sistema nanoestruturado. Foi observado que o efeito dipolar poderia atuar na mudança da anisotropia efetiva de um sistema magnético [62], ocasionando mudanças em parâmetros como o tempo de relaxação de Néel. Como este tempo possui uma forte dependência com a constante de anisotropia, pequenas mudanças na anisotropia poderiam causar alterações relevantes no seu valor.

Quando consideramos a contribuição da interação dipolar na anisotropia  $(K_{dip})$ , então a anisotropia efetiva  $(K_{eff})$  assume a forma [62]:

$$K_{eff} = K + \frac{M_s H_{dip}}{2} \tag{4.1}$$

onde K é a constante de anisotropia uniaxial, correspondendo a uma baixa densidade de nanopartículas,  $M_s$  é a magnetização de saturação e  $H_{dip}$  é o campo dipolar.

Notamos que conforme a densidade de nanopartículas aumenta em nosso sistema, as interações dipolares se tornam mais fortes. Por sua vez, ocorre um aumento no tempo de relaxação de Néel, promovendo uma diminuição no limite da densidade crítica para o estado superferromagnético [22].

#### 4.4 Nanopartículas de Ferrita de Cobalto

Além da magnetita, que apresenta uma excelente biocompatibilidade, estendemos o nosso estudo para a ferrita de cobalto ( $FeCo_2O_4$ ), ferrita bastante utilizada atualmente em pesquisas de gravação magnética e em aplicações biomédicas, possui uma magnetização de saturação moderada (425 kA/m), uma alta constante de anisotropia ( $2 \times 10^5 \text{ J/m}^3$ ), estabilidade química e dureza mecânica.

Na Figura 4.17, mostramos o efeito da interação dipolar sobre uma partícula elipsoidal constituída por nanopartículas de ferrita de cobalto de 3 nm, com um eixo maior de 117.21 nm e um eixo menor de 9.50 nm, correspondendo a uma excentricidade de 0.99.



Figura 4.17: Curvas (a) de magnetização e (b) da susceptibilidade de uma partícula elipsoidal de  $CoFe_2O_4$  com excentricidade de 0.99.

Observamos que o comportamento da susceptibilidade inicial para a ferrita de cobalto é análogo a susceptibilidade para a magnetita, o campo dipolar produz um aumento considerável quando a densidade de nanopartículas está próxima a densidade crítica.

A Figura 4.18 mostra a razão da susceptibilidade inicial correspondendo a ferrita de cobalto e a magnetita em função da densidade de nanopartículas no sistema.



Figura 4.18: Susceptibilidade inicial de partículas elipsoidais em função da densidade de nanopartículas de ferrita de cobalto e magnetita.

Para a ferrita de cobalto, a densidade máxima é aproximadamente  $d_{máx} = 3.13 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, correspondendo a partículas elipsoidais com semieixos de 117.32 nm × 9.51 nm (e = 0.99). Para a magnetita, a densidade crítica é  $d_{máx} = 2.85 \times 10^{16}$  nanopartículas/mm<sup>3</sup>, que corresponde a PE com semi-eixos de 121.1 nm × 9.81 nm (e = 0.99). Constatamos que o sistema composto por ferrita de cobalto apresenta uma susceptibilidade inferior à magnetita. Como veremos abaixo, isso refletirá em uma diminuição no valor de AE.

A Figura 4.19 exibe a taxa de absorção em função do campo magnético aplicado para nanopartículas de 3.0 nm de magnetita e ferrita de cobalto armazenadas



em partículas elipsoidais.

Figura 4.19: Curva comparativa entre os valores de AE para partículas elipsoidais, ambas contendo nanopartículas de 3.0 nm de magnetita e ferrita de cobalto sujeitas a uma frequência de 80 kHz.

Notamos pelos nossos resultados que a taxa de AE da ferrita de cobalto apresentou uma clara redução em relação à magnetita. Estamos considerando a densidade de nanopartículas um pouco abaixo da densidade crítica. Nestas condições, percebemos que as nanopartículas de magnetita possuem uma eficiência na geração de calor superior as nanopartículas de ferrita de cobalto. Resultados semelhantes foram encontrados mostrando esse declínio [63, 64]. Dessa forma, em nosso sistema é preferível a utilização de nanopartículas de magnetita. Os resultados apresentados neste trabalho estão restritos à temperatura ambiente (300 K). Entretanto, a fenomenologia é válida também em outros valores de temperatura. A mudança consiste em valores diferentes da densidade ideal de nanopartículas em cada PE ou PC.

Diversos trabalhos realizados atualmente na área de hipertermia magnética enfatizam o aumento da frequência e do campo magnético para promover uma grande absorção específica. No entanto, o futuro da terapia está na síntese de nanosistemas magnéticos sofisticados, capazes de promover uma alta taxa de AE em um curto período de tempo.

Esse sistema de PE ou PC contendo alta densidade de nanopartículas superparamagnéticas poderá ser usado para reduzir o tempo de tratamento, ou reduzir a amplitude do campo oscilante. Com os sistemas disponíveis hoje em dia se leva tipicamente alguns minutos para atingir  $45 \,^{\circ}$  C e destruir o tecido tumoral. Com o sistema proposto neste trabalho, o tempo para atingir  $45 \,^{\circ}$  C, no mesmo tecido biológico, se reduz para frações de segundo. Um processo que leva 10 minutos com ferrofluidos de baixa densidade (com uma frequência de 55 kHz e campo de 6.3 kA/m [59]) passa a acontecer por completo em apenas 0.3 segundos com o uso do sistema com absorção específica gigante.

# Capítulo 5 Conclusão

Apresentamos um sistema magnético baseado em partículas alongadas construídas de material polimérico, armazenando internamente nanopartículas magnéticas de magnetita. Nossos resultados indicam que esse tipo de sistema proporciona uma série de vantagens para o sucesso no tratamento por hipertermia magnética.

Investigamos a partir de modelos teóricos partículas elipsoidais e cilíndricas, contendo nanopartículas distribuídas uniformemente ao longo de uma rede cúbica. Controlando a distância entre as nanopartículas contidas na partícula polimérica, foi possível observar a influência da interação dipolar no aumento de alguns parâmetros magnéticos da amostra. Particularmente, os efeitos dipolares provocaram um crescimento considerável na susceptibilidade inicial da amostra. Este comportamento adquire uma grande importância no nosso estudo, uma vez que a taxa de absorção específica (AE) é dependente da susceptibilidade inicial. Por conseguinte, controlando a densidade de nanopartículas, observamos um aumento gigante do valor da AE para partículas alongadas.

Além de promover um grande aumento na AE, o nosso sistema também assegura um certa estabilidade durante a aplicação do ferrofluido no tecido. Certamente, esse é um dos principais obstáculos a terapia por hipertermia, a garantia que as nanopartículas se distribuam e se concentrem homogeneamente ao longo das células tumorais. Logo, permitindo um aquecimento concentrado e localizado no tecido.

São as características peculiares do nosso sistema, onde as nanopartículas permanecem presas a uma matriz polimérica, com uma densidade próxima a densidade limiar entre os estados superparamagnético e bloqueado, que permite encontrar a maior susceptibilidade inicial. Assim, evitando a formação de baixas e altas concentrações de nanopartículas, circunstância que limita significativamente a eficiência da terapia.

Como as nanopartículas permanecem aderidas à matriz, o único mecanismo de relaxação que consideramos é a relaxação de Néel.

O sistema que estamos propondo é baseado essencialmente na interação dipolar, que dependendo do grau de excentricidade da partícula elipsoidal, ou do fator geométrico da partícula cilíndrica, pode apresentar uma alta ou uma baixa susceptibilidade inicial. Temos observado que pequenas variações de densidade ao redor da densidade crítica podem provocar uma redução considerável da susceptibilidade.

Os resultados teóricos mostraram que o nosso sistema pode apresentar uma grande eficiência na hipertermia. Apontamos que partículas alongadas elipsoidais ou cilíndricas, contendo nanopartículas magnéticas, podem atingir valores de AE em torno de três ordens de magnitude. Conquanto, esta AE gigante só é observada para altas excentricidades ( $\approx 0.99$ ) no caso da PE e para grandes valores do fator geométrico (h/r) no caso da PC. Dessa forma, reduzindo parâmetros de campo oscilante e frequência empregados, permitindo uma maior segurança e diminuindo o desconforto do paciente durante o tratamento.

Estendemos também nosso modelo para nanopartículas de ferrita de cobalto, desenvolvendo um estudo comparativo da taxa de absorção específica para um sistema de partícula elipsoidal de magnetita e ferrita de cobalto. Vimos que as nanopartículas de magnetita apresentam uma eficiência superior às nanopartículas de ferrita de cobalto. Então, para as mesmas condições de campo e frequência é preferível a utilização

#### de magnetita.

Como perspectivas futuras, objetivamos o desenvolvimento experimental do sistema magnético proposto, a caracterização e as possíveis aplicações. Com a colaboração de vários pesquisadores das instituições UERN e UFRN (destacando o LAMOP-UERN bem como pesquisadores de física e fármacia), esperamos que a pesquisa siga as seguintes etapas: a síntese de nanopartículas magnéticas associadas às partículas poliméricas elipsoidais ou cilíndricas (estas partículas podem ser sintetizadas a partir de materiais mesoporosos biocompatíveis, a base de sílica ou quitosana); caracterização magnética e medidas calorimétricas para avaliar o potencial que o sistema apresentará para hipertermia magnética; e se os resultados corresponderem as nossas expectativas, temos como fase final as aplicações *in vitro* e *in vivo*.

### Apêndice A

# Equação para Calcular a Taxa de Absorção Específica

Temos a partir da primeira lei da Termodinâmica que:

$$dU = \delta Q + \delta W \tag{A.1}$$

A energia interna é representada pelo elemento diferencial dU, enquanto o  $\delta Q$ e o  $\delta W$  representam o calor adicionado e o trabalho magnético, respectivamente.

Considerando um processo adiabático, fazemos  $\delta Q = 0$ . O trabalho magnético diferencial pode ser dado por:

$$\delta W = \overrightarrow{H} \cdot d\overrightarrow{B} \tag{A.2}$$

Para o vetor indução magnética  $\overrightarrow{B}$  temos:

$$\vec{B} = \mu_0 (\vec{H} + \vec{M}) \tag{A.3}$$

Diferenciando o vetor indução magnética, e fazendo o produto escalar com o vetor campo magnético, obtemos [65]:

$$dU = \overrightarrow{H} \cdot d\overrightarrow{B} = \mu_0 H dH + \mu_0 H dM \tag{A.4}$$

onde a primeira expressão do lado direito representa o trabalho realizado no vácuo e a segunda expressão do mesmo lado temos o trabalho realizado sobre o material. Ao realizarmos uma integração ciclica sobre o dU, podemos desprezar o trabalho sobre o vácuo, restando apenas o segundo termo. Para um ciclo completo:

$$d(MH) = MdH + HdM = 0 \tag{A.5}$$

Portanto, obtemos a seguinte variação da energia interna:

$$\Delta U = -\mu_0 \oint M dH \tag{A.6}$$

Para H será conveniente expressar a magnetização em termos da susceptibilidade complexa do ferrofluido:

$$\chi = \chi' - i\chi'' \tag{A.7}$$

Assim, o campo magnético pode ser dado por:

$$H(t) = H_0 \cos \omega t = Re[H_0 e^{i\omega t}] \tag{A.8}$$

Podemos expressar a magnetização resultante como:

$$M(t) = Re[\chi H(t)] \tag{A.9}$$

$$M(t) = H_0 \chi' \cos \omega t + H_0 \chi'' \sin \omega t \tag{A.10}$$

Assim, substituindo na Eq. (A.6), temos:

$$\Delta U = \mu_0 \int_0^{2\pi/\omega} (H_0 \chi' \cos \omega t + H_0 \chi'' \sin \omega t) \omega H_0 \sin \omega t dt$$
 (A.11)

Somente o componente fora de fase sobrevive  $(\chi'')$ , que está associado à perdas dissipativas, logo:

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi'' \omega \int_0^{2\pi/\omega} \sin^2 \omega t dt \tag{A.12}$$

Finalmente,

$$\Delta U = \mu_0 H_0^2 \chi'' \pi \tag{A.13}$$

Portanto, quando multiplicamos a energia interna pela frequência do campo magnético, obtemos a dissipação de energia (ou absorção específica) para uma densidade constante:

$$P = f\Delta U = \mu_0 \pi \chi'' f H_0^2 \tag{A.14}$$

Em seguida, é necessário encontrar a expressão para  $\chi''$  relacionada aos parâmetros materiais do ferrofluido. A partir da equação de relaxação de Shliomis [25], temos:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (M_0(t) - M(t)) \tag{A.15}$$

onde  $\tau$  é o tempo de relaxação efetivo,  $M_0 = \chi_0 H_0 \cos \omega t$ , é a magnetização de equilíbrio e  $\chi_0$  é a susceptibilidade de equilíbrio. Podemos escrever a susceptibilidade da seguinte forma:

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H} = \frac{\frac{\partial M}{\partial t}}{\frac{\partial H}{\partial t}}$$
(A.16)

Ao calcular as derivadas, vamos encontrar a seguinte relação:

$$\chi = \frac{1}{\tau} \frac{Re[\chi_0 H_0 e^{i\omega t}] - Re[\chi H_0 e^{i\omega t}]}{Re[i\omega H_0 e^{i\omega t}]}$$
(A.17)

Ignorando os termos imaginários, obtemos a seguinte expressão:

$$\chi = \frac{\chi_0 - \chi}{i\omega\tau} \tag{A.18}$$

Portanto, vamos encontrar:

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau} \tag{A.19}$$

Multiplicando a expressão encontrada por  $(1 - i\omega\tau)/(1 - i\omega\tau)$ , obtemos:

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau} \frac{1 - i\omega\tau}{1 - i\omega\tau} \tag{A.20}$$

Assim, encontramos as componentes da susceptibilidade:

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + (\omega\tau)^2} - i\frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \tag{A.21}$$

Então, a componente imaginária da susceptibilidade pode ser dada por:

$$\chi'' = \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \chi_0 \tag{A.22}$$

Portanto, obtemos a expressão para a absorção específica para uma monodispersão, considerando a susceptibilidade constante:

$$AE = \pi \mu_0 \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}$$
(A.23)

## Apêndice B

# Campo Efetivo e a Susceptibilidade Magnética Gigante

#### B.1 Cálculo do Campo Efetivo

Cada nanopartícula é caracterizada pelo seu momento magnético de saturação, que depende do tamanho da nanopartícula, e o valor médio térmico do momento magnético de cada nanopartícula da PE (ou PC) é calculado usando uma função de partição que inclui dois estados correspondentes ao momento magnético alinhado ou antiparalelo ao campo local.

Assim, fazemos:

$$Z = e^{\frac{\mu_0 H}{k_B T}} + e^{\frac{-\mu_0 H}{k_B T}}$$
(B.1)

Considerando a tangente hiperbólica de Néel:

$$\bar{\mu} = \mu_0 \frac{e^{\frac{\mu_0 H}{k_B T}} - e^{\frac{-\mu_0 H}{k_B T}}}{e^{\frac{\mu_0 H}{k_B T}} + e^{\frac{-\mu_0 H}{k_B T}}}$$
(B.2)

Então,

$$\bar{\mu} = \mu_0 \tanh \frac{\mu_0 H}{k_B T} \tag{B.3}$$

$$\mu_0 = \frac{V}{\nu} n \mu_B$$

onde V é o volume da partícula,  $\nu$  é o volume da célula unitária e n é o número de magnetons de Bohr na célula unitária.

Fazendo por conveniência a seguinte relação:

$$\frac{H}{H_0} = h$$
$$\frac{T}{T_R} = t$$
$$\bar{\mu} = \mu_0 \tanh \frac{\mu_0 H_0 h}{k_B T_B t}$$
(B.4)

Considerando que  $(h = h_{ext} + h_{dip})$ , podemos substituir na equação anterior:

$$\bar{\mu} = \mu_0 \tanh\left[\frac{\mu_0 H_0}{k_B T_R} \left(\frac{h_{ext} + h_{dip}}{t}\right)\right] \tag{B.5}$$

Assim, definimos o argumento da equação anterior como uma constante e consideramos  $H_0 = \frac{2\mu_0}{d'^3}$ , temos:

$$\kappa = \frac{\mu_0 H_0}{k_B T_R} = \frac{2\mu_0^2}{k_B T_R d'^3}$$
(B.6)  
$$\mu_0 = \frac{V}{\nu} n \mu_B$$
$$V = d^3$$

Então, substituindo o  $\mu_0$  na equação:

$$\kappa = \frac{2d^6 n^2 \mu_B^2}{k_B T_R d'^3 \nu^2}$$

$$d' = \sigma d$$
(B.7)

onde o  $\sigma$  é um parâmetro que está associado a distância entre as partículas. Em seguida, vamos substituir o d':

$$\kappa = \frac{2d^6 n^2 \mu_B^2}{k_B T_R (\sigma^3 d^3) \nu^2}$$
(B.8)

Portanto,

$$\kappa = \frac{2d^3n^2\mu_B^2}{k_B T_R \sigma^3 \nu^2} \tag{B.9}$$

Podemos encontrar a constante  $\kappa,$ ao substituirmos os parâmetros pelos seus respectivos valores.

Alguns parâmetros utilizados na simulação:

$$d = d \times 10^{-9}$$
  

$$\sigma = d'$$
  

$$n = 16.4$$
  

$$\frac{\mu_B}{k_B} = 0.6717$$
  

$$\mu_B = 9.27 \times 10^{-24}$$
  

$$T_R = 300$$
  

$$\nu = \nu \times 10^{-27}$$
  
Então,  

$$0.1^3 - 10^{-27} = 20.07 - 10^{-24} - 0.0717 - 4 - 10^{-7}$$

$$\kappa = \frac{2d^3 \times 10^{-27} n^2 9.27 \times 10^{-24} \times 0.6717 \times 4\pi \times 10^{-7}}{T_R d'^3 \nu^2 \times 10^{-54}}$$
(B.10)

Portanto, temos que:

$$\kappa = \frac{8\pi d^3 n^2 \times 10^{-4}}{T_R d'^3 v^2} \tag{B.11}$$

Já para o campo efetivo, vamos fazer:

$$H = \frac{H_{ext}}{H_0} + \frac{H_d}{H_0} \tag{B.12}$$

Para o  $H_0$ , fazemos:

$$H_0 = \frac{2\mu_0}{d^{3}} \tag{B.13}$$

$$H_0 = \frac{2}{d'^3} \frac{V}{\nu} n \mu_B \tag{B.14}$$

$$H_0 = \frac{2d^3n\mu_B}{\sigma^3 d^3\nu} \tag{B.15}$$

Calculando a razão:

$$\frac{\mu_B}{\nu} = \frac{9.27 \times 10^{-24}}{\nu \times 10 - 27} (J/T.m^3)$$
(B.16)

$$\frac{\mu_B}{\nu} = \frac{9.27}{\nu} \times 10^3 (A/m) \tag{B.17}$$

$$\frac{\mu_B}{\nu} = \frac{9.27}{\nu} \times 4\pi \times 10^{-4} (T) \tag{B.18}$$

Logo, substituindo a expressão anterior na Eq. (B.15), obtemos:

$$H_0 = \frac{8\pi n 9.27 \times 10^{-4}}{d'^3 \nu} \tag{B.19}$$

Para o campo dipolar, temos:

$$\vec{H}_{d}^{i} = \sum_{j} \left( \frac{3(\vec{\mu_{j}} \cdot \vec{r_{ij}})\vec{r_{ij}}}{r_{ij}^{5}} - \frac{\vec{\mu_{j}}}{r_{ij}^{3}} \right)$$
(B.20)

Considerando a Eq. (B.12), vamos fazer a razão entre o campo dipolar (Eq. B.20) e o campo  $H_0$  (Eq. B.13). Obtemos:

$$\frac{\vec{H}_d^i}{H_0} = \frac{d'^3}{2\mu_0} \sum_j \left( \frac{3(\vec{\mu_j} \cdot \vec{r_{ij}})\vec{r_{ij}} - \vec{\mu_j}}{r_{ij}^5} - \frac{\vec{\mu_j}}{r_{ij}^3} \right)$$
(B.21)

Considerando  $\vec{r_{ij}} = \vec{r_{ij}}d'$ , e reorganizando os termos, encontramos:

$$\frac{\vec{H}_d^i}{H_0} = \frac{1}{2} \sum_j \left( \frac{3((\vec{\mu_j}/\mu_0) \cdot \vec{r}_{ij})\vec{r}_{ij}}{r_{ij}^5} - \frac{(\vec{\mu_j}/\mu_0)}{r_{ij}^3} \right)$$
(B.22)

Finalmente, encontramos para o campo efetivo:

$$h = h_{ext} + \frac{1}{2} \sum_{j} \left( \frac{3((\vec{\mu_j}/\mu_0) \cdot \vec{r_{ij}}) \vec{r_{ij}}}{r_{ij}^5} - \frac{(\vec{\mu_j}/\mu_0)}{r_{ij}^3} \right)$$
(B.23)

#### B.2 Equação para a susceptibilidade magnética

Considerando a tangente hiperbólica de Néel, temos:

$$\frac{\mu}{\mu_0} = \tanh(x) \tag{B.24}$$

Sabendo que,

$$x = \frac{\mu_0}{kT} \left( H + \frac{\mu\alpha}{d^3} \right) \tag{B.25}$$

onde o campo dipolar efetivo é dado pela soma do campo externo mais a contribuição do campo dipolar. Derivando em relação ao campo ambos os lados, temos:

$$\frac{1}{\mu_0}\frac{d\mu}{dH} = \frac{d\tanh(x)}{dx}\frac{dx}{dH}$$
(B.26)

Reorganizando os termos, é fácil ver que:

$$\mu \approx \mu_0 \left( \frac{\mu_0}{kT} \left( H + \frac{\alpha}{d^3} \mu \right) \right) \tag{B.27}$$

Podemos fazer uma aproximação da tangente hiperbólica, para o x muito pequeno. Então:

$$\tanh(x) = x - \frac{x^3}{3} \tag{B.28}$$

Quando fazemos,

$$x \to 0 \tag{B.29}$$

Logo, temos como aproximação:

$$\tanh(x) \approx x$$
 (B.30)

Em seguida, substituindo o x na Eq. (B.24), o valor médio térmico do momento magnético torna-se:

$$\mu \approx \frac{\mu_0^2 H}{kT} + \frac{\mu_0^2 \alpha \mu}{kT d^3} \tag{B.31}$$

Colocando o  $\mu$  em evidência, obtemos:

$$\mu\left(1 - \frac{\mu_0^2 \alpha}{kT d^3}\right) = \frac{\mu_0^2 H}{kT} \tag{B.32}$$

Portanto, encontramos:

$$\mu = \frac{\mu_0^2 H}{kT} \frac{1}{1 - \frac{\mu_0^2 \alpha}{kT d^3}} \tag{B.33}$$

Agora, derivando em relação ao H, obtemos a susceptibilidade magnética:

$$\frac{d\mu}{dH} = \frac{\mu_0^2}{kT} \frac{1}{1 - \frac{\mu_0^2 \alpha}{kT d^3}}$$
(B.34)

Analisando esta equação, notamos que para baixas densidades (grande distância entre as partículas (d)), obtemos a susceptibilidade magnética de uma partícula isolada:

$$\frac{d\mu}{dH} = \frac{\mu_0^2}{kT} \tag{B.35}$$

Já, considerando a equação para a densidade crítica (pequeno valor de d), fazemos por conveniência:

$$\frac{\mu_0^2 \alpha}{d^3} \approx kT(1-\epsilon) \tag{B.36}$$

Substituindo na Eq. (B.34), temos:

$$\frac{d\mu}{dH} = \frac{\mu_0^2}{kT} \frac{1}{\epsilon} \tag{B.37}$$

Assim, notamos que quando  $\epsilon$  tende a zero, a energia dipolar se torna comparável a energia térmica, e a susceptibilidade tende ao infinito.

#### Bibliografia

- 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.
- [2] HERGT, R. et al. Maghemite nanoparticles with very high ac-losses for application in rf-magnetic hyperthermia. J. Magn. Magn. Mater., v. 270, p. 345, 2004.
- [3] DENNIS, C. L. et al. Nearly complete regression of tumors via collective behavior of magnetic nanoparticles in hyperthermia. *Nanotechnology*, v. 20, 2009.
- [4] CARRICO, A. S.; DANTAS, A. L.; PEDROSA, S. S. Sistema magnético com absorção específica gigante para uso em hipertermia. BR 10 2012 02146. 10 de agosto de 2012.
- BLUNDELL, S. Magnetism: a little introduction. second edition. Germany: Wiley-VCH, 2007. ISBN 978-3-527-40558-9.
- [6] ANDRA, W.; NOWAK, H. Magnetism in Medicine A Handbook. second edition. Germany: Wiley VCH, 2007. ISBN 978-3-527-40558-9.
- [7] GUIMARAES, A. P. A Pedra Com Alma : a Fascinante História do Magnetismo. first edition. Brasil: Civilização Brasileira, 2011. ISBN 9788520009543.
- [8] DOBISZ, E. A. et al. Patterned media: Nanofabrication challenges of future disk drives. *Proceedings of the IEEE*, v. 96, p. 1836, 1999.
- [9] STEFANITA, C.-G. Magnetism: Basics and Applications. first edition. Berlin: Springer, 2012. ISBN 978-3642229763.
- [10] GILCHRIST, R. K. et al. Selective inductive heating of lymph nodes. Annals of Surgery, v. 146, p. 596, 1957.
- [11] TIBBALS, H. F. Medical Nanotechnology and Nanomedicine. first edition. Florida: CRC Press, 2010. ISBN 1439808740.

- [12] JOACHIM, C.; PLéVERT, L. Nanosciences: The Invisible Revolution. first edition. Singapore: World Scientific Publishing Company, 2009. ISBN 9812837140.
- [13] MALANOWSKI, N. et al. Growth Market Nanotechnology: An Analysis of Technology and Innovation. first edition. Germany: Wiley-VCH, 2006. ISBN 3527314571.
- [14] JORDAN, A. et al. Inductive heating of ferromagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. *International Jour*nal of Hyperthermia, v. 9, p. 51–68, 1993.
- [15] SILVA, A. et al. Magnetic carriers: A promising device for targeting drugs into the human body. *Current Pharmaceutical Design*, v. 13, p. 1179–1185, 2007.
- [16] NEUBERGER, T. et al. Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications:possibilities and limitations of a new drug delivery system. J. Magn. Magn. Mater., v. 293, p. 483–496, 2005.
- [17] 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.
- [18] JIANG, J.-S. et al. A novel magnetic fluid based on starch-coated magnetite nanoparticles functionalized with homing peptide. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 11, p. 1321–1130, 2009.
- [19] HAYASHI, K. et al. Chemoselective synthesis of folic acid-functionalized magnetite nanoparticles via click chemistry for magnetic hyperthermia. *Chemistry of Materials*, v. 21, p. 1318–1325, 2009.
- [20] HANDY, E. S. et al. Thermotherapy via targeted delivery of nanoscale magnetic particles. US Patent Appl. Publ. US2003/0032995, 2003.
- [21] LAURENT, S. et al. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Advances in Colloid and Interface Science, v. 166, p. 8–23, 2011.
- [22] MUXWORTHY, A. R.; WILLIAMS, W. Critical superparamagnetic/singledomain grain sizes in interacting magnetite particles: implications for magnetosome crystals. J. R. Soc. Interface., v. 6, p. 12071212, 2009.
- [23] MORUP, S.; HANSEN, M. F.; FRANDSEN, C. Magnetic interactions between nanoparticles. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, v. 1, p. 182–190, 2010.

- [24] 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.
- [25] ROSENSWEIG, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. 252, p. 370–374, 2002.
- [26] COEY, J. M. D. Magnetism and Magnetic Materials. first edition. New York: Cambridge University Press, 2009. ISBN 9780521816144.
- [27] GUIMARAES, A. P. Principles of Nanomagnetism. first edition. Berlin: Springer, 2009. ISBN 978-3-642-01481-9.
- [28] MILLS, D.; (EDS.), J. B. Nanomagnetism: Ultrathin Films, Multilayers and Nanostructures. first edition. Amsterdam: Elsevier Science, 2006. ISBN 0444516808.
- [29] CULLITY, B. D. Introduction to Magnetic Materials. first edition. New Jersey: IEEE Press, 2009.
- [30] BLUNDELL, S. Magnetism in Condensed Matter. first edition. New York: Oxford University Press, 2001. ISBN 0198505914.
- [31] 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.
- [32] BERTOTTI, G. Hysteresis in Magnetism: For Physicists, Materials Scientists, and Engineers. first edition. Oxford: Academic Press, 1998. ISBN 978-0120932702.
- [33] MARTIEN, D. Introduction to: Ac susceptibility. disponível em: www.qdusa.com/sitedocs/appnotes/ppms/1078-201.pdf. Acesso em: 6 de dezembro de 2012.
- [34] FRENKEL, J.; DORFMAN, J. Spontaneous and induced magnetisation in ferromagnetic bodies. *Nature*, v. 126, p. 274–275, 1930.
- [35] REBOUCAS, G. de O. G. Nucleação de Vórtices e Paredes de Domínio em Nanoestruturas Magnéticas. Tese (Doutorado) — UFRN, Março 2010.
- [36] DAS, R. K. et al. A collective dynamics description of dipolar interactions and the coercive field of magnetic nanoparticles. J. Appl. Phys, v. 108, p. 123920, 2010.
- [37] PETRACIC, O. et al. Collective states of interacting ferromagnetic nanoparticles. J. Magn. Magn. Mater., v. 300, p. 192–197, 2006.

- [38] GRANITZER, P.; RUMPF, K. Magnetic nanoparticles embedded in a silicon matrix. *Materials*, v. 4, p. 908–928, 2011.
- [39] SEEGENSCHMIEDT, M. H.; FESSENDEN, P.; (EDS.), C. C. V. Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy: Biology, Physiology, and Physics. first edition. Berlin: Springer-Verlag, 1995. ISBN 3540572295.
- [40] BARONZIO, G. F.; HAGER, E. D. Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer. first edition. New Jersey: Springer-Verlag, 2006. ISBN 978-0387334400.
- [41] 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.
- [42] PURUSHOTHAM, S.; RAMANUJANA, R. V. Modeling the performance of magnetic nanoparticles in multimodal cancer therapy. *Journal of Applied Physics*, v. 107, 2010.
- [43] KUMAR, S. C.; MOHAMMAD, F. Magnetic nanomaterials for hyperthermiabased therapy and controlled drug delivery. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 63, p. 789808, 2011.
- [44] SILVA, A. et al. Magnetic carriers: A promising device for targeting drugs into the human body. *Current Pharmaceutical Design*, v. 13, p. 1179–1185, 2001.
- [45] PAWLIK, A. et al. Hyperthermia induces cytoskeletal alterations and mitotic catastrophe in p53-deficient h1299 lung cancer cells. Acta Histochemica, v. 114, 2012.
- [46] GREEN, I. Hyperthermia in conjuction with cancer chemotherapy. AHCPR-Health Technology - Assessment Reports U.S. Department of Health and Human Services, v. 2, 1991.
- [47] BASEL, M. T. et al. Cell delivered magnetic nanoparticles caused hyperthermia mediated increased survival in a murine pancreatic cancer model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 7, p. 297–306, 2012.
- [48] STEPANOV, V.; SHLIOMIS, M. On the joint diffusion of ferroparticle and its magnetic moment in a magnetic fluid. Bull. Acad. Sci. USSR Phys. Ser., v. 55, p. 1042–1049, 1991.
- [49] FRENKEL, J. The Kinetic Theory of Liquids. first edition. New York: Dover Publications, 1955.

- [50] FORTIN, J. P. et al. Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia. J. Am. Chem. Soc, v. 129, p. 26282635, 2007.
- [51] MA, M. et al. Size dependence of specific power absorption of  $fe_{3}o_{4}$  particles in ac magnetic field. J. Magn. Magn. Mater., v. 268, p. 33–39, 2004.
- [52] BREZOVICH, I. A. Low frequency hyperthermia. *Medical Physics Monographs*, v. 16, p. 82, 1988.
- [53] SILVA, A. K. A. et al. Drug targeting and other recent applications of magnetic carriers in therapeutics. *Key Engineering Materials*, v. 441, p. 357, 2010.
- [54] CUYPER, M. D. et al. Specific heating power of fatty acid and phospholipid stabilized magnetic fluids in an alternating magnetic field. J. Phys.: Condens. Matter, v. 20, p. 204131, 2008.
- [55] LANDAU, L.; LIFISHITZ, E. Electrodynamics of Continuous Media. Second edition. New Jersey: Butterworth-Heinemann, 1960. ISBN 978-0750626347.
- [56] HERGT, R.; DUTZ, S.; ZEISBERGER, M. Validity limits of the néel relaxation model of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *Nanotechnology*, v. 21, p. 015706, 2010.
- [57] SHLIOMIS, M. I. Magnetic fluids. Sov. Phys. Usp., v. 17, p. 153–169, 1974.
- [58] LEE, J.-H. et al. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. Nature Nanotechnology, v. 6, p. 418–422, 2011.
- [59] ZHANG, L. Y.; GU, H.; WANG, X. M. Magnetite ferrofluid with high specific absorption rate for application in hyperthermia. J. Magn. Magn. Mater, v. 311, p. 228, 2007.
- [60] LEVY, M. et al. Modeling magnetic nanoparticle dipole-dipole interactions inside living cells. *Physical Review B*, v. 84, p. 075480, 2011.
- [61] FILHO, F. C. M. et al. Giant magnetocaloric effect of thin ho films. J. Appl. Phys, v. 109, p. 07A914, 2011.
- [62] MARIN, C.; MALAESCU, I. The influence of particle agglomeration on the effective anisotropy constant of particles within magnetic fluids as studied by magnetic resonance. *Romanian Journal of Physics*, v. 50, p. 785–793, 2005.
- [63] KAPPIYOOR, R. et al. The effects of magnetic nanoparticle properties on magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Applied Physics*, v. 108, p. 094702, 2010.
- [64] VERDE, E. L. et al. Magnetic hyperthermia investigation of cobalt ferrite nanoparticles:comparison between experiment, linear response theory, and dynamic hysteresis simulations. *Journal of Applied Physics*, v. 111, p. 123902, 2012.
- [65] REITZ, J.; MILFORD, F. Fundamentos da Teoria Eletromagnética. 3a. ed. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1988. ISBN 9788570011039.