UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas: Implicações para magnetohipertermia

Luis Cesar Branquinho

Goiânia
2014

sistema de bibliotecas ufg

UFG

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: **[ ] Dissertação** **[X] Tese**

2. Identificação da Tese ou Dissertação

Nome completo do autor: Luis Cesar Branquinho

Título do trabalho: Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas: Implicações para magnetohipertermia

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [ ] NÃO[1]

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.

Luis Cesar Branquinho
Assinatura do (a) autor (a)

Data: 24/04/2017

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Luis Cesar Branquinho

Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas: Implicações para magnetohipertermia

TESE DE DOUTORADO

Orientador: Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis

Goiânia

2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Branquinho, Luis Cesar
Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas: Implicações para magnetohipertermia [manuscrito] / Luis Cesar Branquinho. - 2014.
CLV, 155 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Física (IF), Programa de Pós-Graduação em Física, Goiânia, 2014.
Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui lista de figuras.

1. Hipertermia magnética. 2. Interação interpartículas. 3. Tratamento de câncer. 4. Nanopartículas magnéticas. 5. Aplicações biomédicas. I. Bakuzis, Andris Figueiroa, orient. II. Título.

CDU 53

Universidade Federal de Goiás
Instituto de Física
Programa de Pós-Graduação em Física

Ata **Nº 016** de defesa de tese de **Luis Cesar Branquinho** para obtenção do título de Doutor em Física.

Aos 09 dias do mês de dezembro de 2014, às 14h00min, no Anfiteatro I do Instituto de Química da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora indicada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação, aprovada pelo Conselho Diretor e designada pela Diretoria do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, composta pelo **Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis** (orientador e presidente da Banca – IF/UFG), **Prof. Dr. Paulo César de Morais** (IF/UnB), **Prof. Dr. Gabriel Teixeira Landi** (CCNH/UFABC), **Prof. Dr. Fernando Pelegrini** (IF/UFG) e **Prof. Dr. Adolfo Franco Júnior** (IF/UFG) para julgar a tese de doutorado de **Luis Cesar Branquinho**, intitulada: "**Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas: Implicações para magnetohipertermia**". O Presidente abriu os trabalhos agradecendo a presença dos membros da Banca Examinadora e concedeu a palavra a **Luis Cesar Branquinho,** que expôs detalhadamente seu trabalho. Em seguida, os membros da Banca fizeram suas considerações e procederam à argüição do candidato. Concluída essa etapa, a Banca, em sessão fechada, deu prosseguimento ao julgamento do trabalho, atribuindo os seguintes conceitos:

Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis (orientador)	APROVADO
Prof. Dr. Paulo César de Morais (IF/UnB)	Aprovado
Prof. Dr. Gabriel Teixeira Landi (CCNH/UFABC)	Aprovado
Prof. Dr. Fernando Pelegrini (IF/UFG)	Aprovado
Prof. Dr. Adolfo Franco Júnior (IF/UFG)	Aprovado

Novamente em sessão aberta, o presidente da Banca anunciou o resultado final do julgamento, declarando o candidato **Luis Cesar Branquinho** APROVADO pela Banca Examinadora. Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada e lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos membros da Banca Examinadora.

Goiânia, 09 de dezembro de 2014.

Prof. Dr. Andris F. Bakuzis

Prof. Dr. Paulo César de Morais

Prof. Dr. Gabriel T. Landi

Prof. Dr. Fernando Pelegrini

Prof. Dr. Adolfo Franco Júnior

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana seja apenas outra alma humana.”

Carl Gustav Jung

Agradecimentos

Agradeço a Deus por tudo o que existe, sobre o quê posso estudar e aprender.

A toda minha família pela presença constante e apoio em todos os momentos, especialmente minha mãe por toda a dedicação incondicional.

Ao prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis pelos anos de convivência, orientação, dedicação, paciência e pela oportunidade que me proporcionou.

Aos colegas de grupo, pelas contribuições nos momentos de discussão, e pelos momentos de descontração, em especial ao Nicholas pelas excelentes amostras com as quais pude realizar este estudo.

A todos os colegas e professores do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás.

Ao prof. Dr. Fernando Pelegrini por colocar o laboratório de RME à disposição do nosso trabalho.

Ao Dr. Robert Ivkov pelas amostras fornecidas.

Ao amigo Elias Inácio pelas correções gramaticais.

A todos os meus amigos, que fazem parte da minha vida e têm um lugar especial no meu coração.

À **CAPES**, **CNPq**, **Fapeg** e **Funape** por terem financiado este estudo.

Resumo

Nanopartículas magnéticas são capazes de gerar calor quando submetidas a campo magnético alternado de amplitude e frequência adequadas. Este fenômeno é conhecido como magnetohipertermia e possui aplicações terapêuticas como, por exemplo, no tratamento de câncer. Em geral, os modelos teóricos que descrevem o fenômeno não levam em conta efeitos associados à interação partícula-partícula. Nesta tese investigamos o efeito da interação dipolar magnética na eficiência magnetotérmica (SLP) de nanopartículas magnéticas biocompatíveis. Primeiramente desenvolvemos um modelo de cadeia de nanopartículas magnéticas, aonde provamos que a interação entre partículas que formam uma cadeia linear equivalem a uma contribuição uniaxial a anisotropia. Essa contribuição à densidade de energia permitiu que obtivéssemos por meio da técnica de ressonância magnética eletrônica (RME) informações acerca do tamanho médio de aglomerado na suspensão coloidal. Posteriormente utilizamos esse termo adicional da anisotropia efetiva da nanopartícula para propor um modelo teórico analítico que leve em consideração o efeito de tal interação na eficiência de aquecimento de nanopartículas magnéticas em um fluido para o caso em que a magnetização das nanopartículas responde linearmente ao campo (Teoria da Resposta Linear). Nossos cálculos indicaram que, dependendo de parâmetros da nanopartícula, em particular da anisotropia, este efeito pode aumentar ou diminuir a geração de calor. Além disso, mostramos que o aumento do número de partículas formando cadeias lineares reduz o diâmetro ótimo para hipertermia em até 30% em relação ao valor esperado para partículas isoladas. Este resultado possui fortes implicações clínicas, e permitiu que sugeríssemos algumas estratégias para aumentar a eficiência terapêutica. No intuito de investigar experimentalmente este efeito, dois fluidos magnéticos, um contendo nanopartículas esféricas de ferrita de Mn (MnF-citrato) no regime superparamagnético e outra comercial (BNF-*starch*) à base de magnetita com forma de nanoparalelepípedos e contendo partículas bloqueadas, foram selecionados e amplamente caracterizados. Observamos uma diminuição no SLP com o aumento de partículas na cadeia para a amostra MnF-citrato, para todos os valores de campo, enquanto que para a amostra BNF-*starch* não percebemos alteração do SLP. O decréscimo do SLP da amostra MnF, na faixa de concentração investigada, foi explicado incluindo não apenas o efeito na anisotropia efetiva, mas também o aumento no valor do fator de amortecimento. Dados de RME e simulação de Monte Carlo corroboraram tal hipótese. A ausência de efeito para amostra BNF-*starch* foi atribuída à alta anisotropia e provável influência de relaxação browniana. Adicionalmente, o modelo de cadeia foi usado para explicar o comportamento de nanopartículas bloqueadas do tipo Stoner-Wohlfarth. Neste caso demonstramos que a formação de cadeias aumenta a hipertermia magnética, como verificado em magnetossomos. Finalmente, mostramos que uma flutuação no campo dipolar interpartículas na cadeia, que não destrua a simetria desta contribuição, fornece um comportamento do tipo Vogel-Fulcher no regime fracamente interagente.

Abstract

Magnetic nanoparticles can generate heat when submitted to alternating magnetic fields of adequate amplitude and frequency. This phenomenon is named magnetic hyperthermia and has several therapeutic applications, as for example, in the treatment of cancer. In general, the theoretical models used to describe this neglect the effect of interparticle interaction. In this thesis we investigate the effect of magnetic dipolar interaction in the magnetothermal efficiency (named specific loss power – SLP) of bicompatible magnetic nanoparticles. Firstly, we develop a chain of magnetic particles model, where we prove that the interaction leads to a contribution to the uniaxial anisotropy. This term in the free energy density allowed us to extract from the electron magnetic resonance technique (EMR) information about the mean chain size in the colloid. Further, this additional magnetic nanoparticle anisotropy term was used to develop an analytical theoretical model that takes into account the effect of the dipolar interaction between nanoparticles to SLP, considering the case where the magnetization responds linearly to the field (Linear Response Theory). Our calculations indicate that depending on the particle parameters, specially the anisotropy, the effect can be to enhance or decrease the heat generation. Moreover, we showed that increasing the chain size (number of particles in the chain) the optimal particle size for hyperthermia can decrease up to 30% in comparison with non-interacting particles. This result has several clinical implications, which allowed us to suggest some strategies for improving the therapeutic efficacy. In order to investigate experimentally the effect, two magnetic fluids, one containing spherical nanoparticles based on manganese ferrite (MnF-citrate) in the superparamagnetic regime, and another commercial one (BNF-*starch*) magnetite-based with a shape of a parallellepiped and blocked, were selected and deeply characterized. We found a decrease of SLP increasing the chain size for the MnF sample, while for BNF-*starch* no effect was found at the same experimental conditions. The decrease of SLP in the MnF sample, within the particle concentration range, was explained considering in the model not only the effect in the anisotropy but also by an increase in the damping factor parameter, a term correlated to spin-phonon interaction. Data obtained using EMR and Monte Carlo simulations corroborate our hypothesis. The absence of concentration effect for the BNF sample was attributed to the higher anisotropy value and to the probable influence of brownian relaxation. In addition, the same chain model was used to investigate the behavior of blocked nanoparticles of Stoner-Wohlfarth type. In this case, we demonstrate that the chain formation increases the magnetic hyperthermia, as found in magnetosomes. Finally, we showed that a fluctuation of the dipolar interaction field between particles in the chain, which does not destroy the symmetry of this term, shows a Vogel-Fulcher behaviour in the weak coupling regime.

Sumário

Lista de figuras **vii**

Capítulo 1 – A hipertermia no tratamento do câncer **1**

1.1 – Câncer 2

1.2 – Magnetohipertermia 4

1.2.1 – Mecanismos físicos de geração de calor 8

1.3 – Histórico sobre o efeito da interação dipolar interpartículas no SLP 12

1.4 – Objetivos do trabalho 18

Capítulo 2 – Magnetohipertermia - Teoria da resposta linear **20**

2.1 – Interação de uma onda eletromagnética com a matéria 20

2.1.1 – Teorema de Poynting 23

2.2 – Potência dissipada por nanopartículas magnéticas – Hipertermia Magnética no Regime Linear 28

2.2.1 – Tempo de relaxação 33

Capítulo 3 – Modelo teórico de formação de cadeias **38**

3.1 – Técnica de ressonância magnética eletrônica (RME) 39

3.2 – Modelo de nanopartículas interagentes formando cadeias para a condição de ressonância magnética eletrônica 41

3.3 – Caracterização do fluido com nanopartículas de Fe_3O_4 recobertas com ácido tartárico . 45

3.4 – Aplicando o modelo teórico para obtenção do tamanho médio das cadeias no fluido 48

Capítulo 4 – Influência da interação dipolar magnética interpartículas na magnetohipertermia no regime de resposta linear 56

Capítulo 5 – Efeito da concentração de partículas na eficiência magnetotérmica das amostras de $MnFe_2O_4$-citrato e BNF-*starch* e sua relação com a formação de cadeias no fluido magnético 69

Capítulo 6 – Influência do fator de amortecimento na eficiência de aquecimento 88

Capítulo 7 – Modelo de formação de cadeias aplicado ao regime de alta anisotropia (modelo de Stoner-Wohlfarth) 102

7.1 – Modelo de Stoner-Wohlfarth aplicado a uma cadeia de nanopartículas 105

7.2 – Modelo da cadeia e lei de Vogel-Fulcher 108

Capítulo 8 – Conclusões e perspectivas 114

8.1 – Conclusões 114

8.2 – Perspectivas 116

Apêndice A - Modelo de Stoner-Wohlfarth 118

Apêndice B - Artigos publicados referentes a este trabalho 124

Bibliografia 127

Lista de figuras

Figura 1.1: (a) Magnetolipossomo catiônico para hipertermia. Nanopartículas de magnetita foram encapsuladas no interior do lipossomo catiônico. (b) Anticorpo conjugado ao magnetolipossomo para vetorização sitio-específico. Nanopartículas de magnetita foram encapsuladas no interior do lipossomo neutro e o anticorpo G250 está ligado covalentemente com a superfície do lipossomo [49]..... 6

Figura 1.2: Esquema da magnetohipertermia mostrando a sequência de procedimentos no tratamento. Inicia-se com a vetorização pelos nanocarreadores, sejam nanocompósitos ou nanopartículas. Logo em seguida a confirmação da localização do tumor por IRM. Na sequência o tratamento de magnetohipertermia propriamente dito com aplicação de campo magnético alternado..... 8

Figura 1.3: Imagens de MET três horas após a injeção intratumoral de nanopartículas magnéticas. Um grande número de nanopartículas são agregadas dentro e fora das células. Apesar de algumas nanopartículas permanecerem fora das células, a maioria estão localizadas dentro de vesículas intra-citoplasmáticas [62]..... 11

Figura 1.4: SLP (SAR) para nanopartículas cúbicas de óxido de ferro com dimensões de (a) 40 nm e (b) 20 nm, colocadas em suspensão (imagem do fluido inserido no canto superior esquerdo) e em três concentrações [71]..... 12

Figura 1.5: Dependência do SLP com a concentração para amostras de nanopartículas cujos diâmetros variam de (a) 1 a 37 nm, (b) 2 a 52 nm e (c) 3 a 65 nm, medido em intensidades de campo de 150 e 300 Oe [69]..... 13

Figura 1.6: Potência dissipada por volume de amostras Ac em função da concentração de partículas $\boldsymbol{c}$, para quatro sistemas com diferentes distribuições espaciais [72]..... 14

Figura 1.7: SLP (SAR) em função da intensidade do campo magnético aplicado, para amostras de nanopartículas imobilizadas em gel de agarose, com diferentes coberturas, caracterizando diferentes distancias entre as superfícies das nanopartículas. Em relação ao tamanho de cada uma das coberturas, temos que ácido oleico > plurônico F-127 > PEI > sem cobertura [68]. 15

Figura 1.8: Curvas de histerese dinâmica de amostras de nanopartículas de Fe3O4, cobertas com PEI e ácido oleico. As amostras foram dispersas em água ou fixadas em agarose. A amplitude do campo foi de 50 Oe, com frequência variando entre 50 a 500kHz [68].....15

Figura 1.9: Imagem de microscopia eletrônica de transmissão (MET) de uma *Magnetospirillum magneticum.* As setas indicam a localização das cadeias de magnetossomos; (b) Imagem de MET de cadeias de magnetossomos extraidas da bacteria [73]..... 17

Figura 2.1: Tempo de relaxação em função do tamanho para nanopartículas magnéticas. 35

Figura 2.2: Tempo de relaxação de Néel-Brown dados pela equação (2.50) (equação clássica) e pela equação (2.52) (equação numérica alternativa).....36

Figure 3.1: Espectrômetro de Ressonância Magnética Eletrônica (Bruker ESP-300) – IF-UFG. 40

Figura 3.2: Representação esquemática de uma cadeia linear de nanopartículas no referencial do laboratório. Note que assumimos o campo magnético aplicado ao longo da direção y e que a cadeia rotaciona devido ao torque magnético e, como consequência, mantém o eixo da cadeia ao longo desta direção.....42

Figura 3.3: Representação esquemática de uma cadeia com rotação dos momentos magnéticos tipo *fanning*. Note que os momentos magnéticos das partículas vizinhas giram tendendo a se alinhar com o eixo da cadeia, isto é, a direção do campo magnético externo. A estrutura tipo *fanning* provavelmente deve-se à formação da cadeia linear de nanopartículas com os eixos de anisotropia distribuídos aleatoriamente. 43

Figura 3.4: (a) Imagem de MET de alta resolução das nanopartículas [69]. (b) Distribuição de diâmetros obtido por imagens de MET [69] e obtida por simulação de Monte Carlo. (c) Difratograma de raios-X do pó de nanopartículas [95]. (d) Curva de magnetização do pó de nanopartículas. 46

Figura 3.5: (a) Os símbolos representam as medidas de magnetotransmissividade paralela relativa como função do campo magnético aplicado para fluidos com diferentes concentrações de partículas e 240 dias após a síntese destas. A linha sólida representa o melhor ajuste utilizando o modelo matemático apresentado na seção 3.2, para campos abaixo do campo crítico [95]. (b) Tamanho médio dos aglomerados em função da fração volumétrica de partículas para tempos de envelhecimento distintos. No pequeno gráfico inserido no canto superior direito, o tamanho médio do aglomerado é plotado em função do envelhecimento. .48

Figura 3.6: Espectro de ressonância magnética de alguns colóides de nanopartículas de magnetita com cobertura de ácido tartárico com diferentes frações volumétricas. As linhas sólidas representam a contribuição de monômeros (MO - partículas isoladas) e aglomerados (AG – partículas em uma cadeia linear) obtidos pelo melhor ajuste do espectro experimental. Note, à direita de cada espectro, o fator de multiplicação utilizado a fim de representar todos em uma mesma figura.....49

Figura 3.7: (a) Quadrados representam o campo de ressonância do espectro experimental como função da fração volumétrica de partículas, enquanto círculos e triângulos correspondem à posição do campo de ressonância obtido do melhor ajuste dos dados experimentais com duas linhas gaussianas correspondendo, respectivamente, a contribuições de monômeros (partículas isoladas) e aglomerados (cadeias lineares). (b) O mesmo de antes para a fração de monômeros e aglomerados presentes no coloide. 50

Figura 3.8: (a) Campo de interação como função da fração volumétrica obtida pela análise dos dados experimentais. (b) Campo de anisotropia magnetostática (fuga de esfericidade) e campo de interação para cadeias com rotação coerente e *fanning* em função do tamanho do aglomerado. No caso da anisotropia magnetostática o tamanho do aglomerado deve ser entendido como a razão entre eixo maior e eixo menor do elipsóide.....51

Figura 3.9: Triângulos representam o tamanho médio das cadeias como função da fração volumétrica obtida por análise dos dados de magnetotransmissividade [69] para um coloide magnético com 240 dias de envelhecimento considerando $MS = 271 emucm3$. Círculos abertos correspondem ao tamanho médio das cadeias obtido pela análise de dados de ressonância ferromagnética do fluido magnético com 255 dias de envelhecimento, considerando cadeias com rotação tipo *fanning* e distância superfície-superfície de 1,1nm. Círculos sólidos correspondem ao tamanho médio das estruturas no colóide. Finalmente, asteriscos correspondem aos dados de simulação de Monte Carlo 3D polidisperso. 53

Figura 4.1: (a) Rotação coerente da magnetização no dímero. (b) Rotação *fanning* da magnetização no dímero.....57

Figura 4.2: (a) SLP em função de um termo de anisotropia adimensional para uma amostra polidispersa, considerando o caso não interagente ($Q = 1$), e dímeros ($Q = 2$), com rotação coerente e *fanning*. (b) SLP vs $\sigma 0$ para pequenos valores de $\sigma 0$. (c) Razão entre o SLP do dímero em relação ao SLP do monômero, tanto para coerente quanto *fanning*. (d) Diferença entre o SLP do dímero e o SLP do monômero, tanto para coerente quanto *fanning*. 62

Figura 4.3: (a) SLP em função do tamanho da cadeia para diferentes dímeros (rotação coerente e *fanning*) considerando um sistema polidisperso e diferentes distâncias superfície-superfície. (b) Razão entre diâmetros ótimos para hipertermia em função do tamanho da cadeia para diferentes dímeros. (c) Cálculo monodisperso do aumento da anisotropia relativa em função do tamanho médio das cadeias para diferentes valores de anisotropia magnética intrínseca. 64

Figura 4.4: (a) SLP em função do termo de anisotropia adimensional para amostras mono e polidispersas considerando o caso não interagente ($Q = 1$) e diferentes tamanhos de cadeias ($Q = 2$ e $Q = 7$). (b) SLP em função do tamanho da cadeia para diferentes diâmetros e valores de fator de amortecimento. (c) SLP em função do tamanho da cadeia para um sistema monodisperso e diferentes distâncias superfície-superfície. (d) O mesmo que (c), porém, para sistemas polidispersos. (e) Histerese dinâmica para um sistema monodisperso considerando diferentes distâncias superfície-superfície e tamanho de cadeias. (f) Razão entre diâmetros ótimos para hipertermia em função do tamanho da cadeia para diferentes distâncias superfície-superfície. 66

Figura 5.1: (a) Imagem de MET da amostra BNF-*starch*. (b) Imagem de MET da amostra MnF-citrato. (c) Distribuição de tamanhos dos eixos menor e maior da amostra BNF-*starch* obtida das imagens de MET. (d) Distribuição de tamanhos da amostra MnF-citrato obtida das imagens de MET. (e) Curvas de magnetização de ambas as amostras. (f) Curvas de magnetização de ambas as amostras em um intervalo de campo menor, evidenciando a histerese. 71

Figura 5.2: (a) Curvas de magnetização das diluições feitas da amostra MnF-citrato. (b) Curvas de magnetização das diluições feitas da amostra BNF-*starch*. (c) Curvas de temperatura em função do tempo para as várias diluições da amostra MnF-citrato. (d) Curvas de temperatura em função do tempo para as várias diluições da amostra BNF-*starch*. 74

Figura 5.3: (a) Taxa de aquecimento inicial em função da fração volumétrica de partículas para ambas as amostras. (b) SLP em função da fração volumétrica de partículas para ambas as amostras para um campo de 133Oe. 75

Figura 5.4: (a) SLP em função do quadrado do campo magnético para a amostra MnF-citrato. (b) Eficiência (definida como SLP/H^2) em função do campo magnético para a amostra MnF-citrato. (c) SLP em função do quadrado do campo magnético para a amostra BNF-*starch*. (d)

Eficiência (definida como SLP/H^2) em função do campo magnético para a amostra BNF-*starch*. 76

Figura 5.5: (a) Espectros de RME em banda-X de diferentes diluições da amostra MnF-citrato. (b) Espectros de RME em banda-X de algumas diluições da amostra BNF-*starch*.....77

Figura 5.6: Campo de Ressonância em função da fração volumétrica para ambas as amostras. 78

Figura 5.7: (a) Campo de interação em função da fração volumétrica de ambas as amostras. (b) Campo de interação teórico em função do tamanho da cadeia para ambas as amostras em configuração coerente e *fanning*. (c) Tamanho médio das cadeias em função da fração volumétrica para ambas as amostras, MnF–citrato (coerente e *fanning*) e BNF-*starch* (coerente). 82

Figura 5.8: Tamanho médio das cadeias em função da fração volumétrica. Círculos sólidos correspondem à estimativa por RME (alto campo), enquanto círculos abertos são os valores corrigidos para a condição de campo zero. As linhas sólidas são o melhor ajuste dos dados utilizando o modelo de cadeia discutido no texto. 83

Figura 5.9: SLP em função do tamanho da cadeia para ambas as amostras. Símbolos representam os dados experimentais enquanto as linhas sólidas correspondem ao modelo teórico considerando constante o fator de amortecimento, como disctido no texto. 84

Figura 5.10: (a) SLP em função da fração volumétrica da amostra MnF-citrato para campo aplicado de 133Oe e frequencia de 500kHz (círculos pretos) e campo de 550Oe e 950Oe, ambas para uma frequencia de 300kHz (círculos vermelhos e triângulos azuis, respectivamente). (b) Taxa de aquecimento inicial para as medidas com frequência de 300kHz para a amostra MnF-citrato. (c) SLP em função da fração volumétrica da amostra BNF-*starch* para campo aplicado de 133Oe e frequência de 500kHz (triângulos vermelhos) e campo de 550Oe e 950Oe, ambas para uma frequência de 300kHz (triângulos pretos e círculos azuis, respectivamente). (d) Taxa de aquecimento inicial para as medidas com frequência de 300kHz para a amostra BNF-*starch*. 86

Figura 6.1: (a) SLP em função do termo de anisotropia adimensional para uma amostra monodispersa, admitindo diferentes valores de fator de amortecimento, considerando o caso não interagente ($Q = 1$), e dímeros ($Q = 2$), com rotação coerente. (b) Gráficos do funcional $\omega\tau/(1 + (\omega\tau)^2)$ presente na equação (2.42) a fim de analisarmos o comportamento do SLP

com σ_0 sem a influência da susceptibilidade. (c) Dependência da susceptibilidade de equilíbrio χ_0 e da susceptibilidade de Langevin χ_L com σ_0.....89

Figura 6.2: (a) Nesta figura mostramos como o tempo característico $\tau 0$ muda para diferentes valores de fator de amortecimento. (b) Dependência de $\tau 0$ com a constante de anisotropia efetiva, para diferentes valores de α. (c) Valores ótimos do termo de anisotropia adimensional em função de $\tau 0$. (d) Valores ótimos do termo de anisotropia adimensional em função do fator de amortecimento para os casos não interagente ($Q = 1$), e dímeros ($Q = 2$), nas configurações *fanning* e coerente. 91

Figura 6.3: (a) Fator de amortecimento em função do tamanho médio da cadeia. (b) SLP como função do tamanho da cadeia para ambas as amostras. Símbolos representam dados experimentais enquanto a linha sólida corresponde ao modelo teórico considerando diferentes valores de fator de amortecimento. (c) SLP em função do fator de amortecimento para os casos $Q = 1, 3, 10$. Os símbolos representam os dados experimentais. O gráfico inserido mostra os dados experimentais em uma escala linear juntamente com as curvas teóricas. (d) SLP em função do tamanho das cadeias para a amostra MnF-citrato em diferentes condições experimentais. O gráfico inserido mostra dados experimentais da amostra BNF-*starch*. 94

Figura 6.4: (a) Linhas mostram o SLP em função do fator de amortecimento para os casos $Q = 1, 3$ e 10. Os símbolos representam os dados experimentais da amostra MnF-citrato. Foram usados os parâmetros experimentais dessa amostra para os cálculos teóricos polidispersos. A barra de erro não pôde ser observada nessa escala. (b) SLP em função do fator de amortecimento para um intervalo menor de fator de amortecimento para a amostra MnF-citrato. (c) SLP em função do fator de amortecimento para os casos $Q = 1, 3$ e 10. Os símbolos representam os dados experimentais da amostra MnF-citrato. (d) SLP em função do fator de amortecimento para os casos $Q = 1, 3$ e 10. Os símbolos representam os dados experimentais da amostra BNF-*starch*. 97

Figura 6.5: (a) Arranjos de nanopartículas magnéticas no interior de estruturas: I - Caso longitudinal, não interagente; II - Eixos randômicos, não interagente; III - Cadeia longitudinal; IV - Cadeias com configuração randômica dos eixos de anisotropia. (b) SLP em função do termo de anisotropia adimensional para diferentes arranjos de nanopartículas. 99

Figura 7.1: Curvas de histerese de cadeias de magnetossomos medidas a 300K, para magnetossomos dopados com cobalto (curva preta) e sem dopagem (curva azul) [132].....103

Figura 7.2: SLP (SAR) experimental de amostras de nanopartículas em gel de agarose em concentrações 0,5% e 1%, medidos a 765 kHz e 300 Oe para diferentes orientações do campo aplicado com relação ao eixo maior das cadeias [75]. 104

Figura 7.3: Curvas de histerese normalizadas para diferentes comprimentos (N) de cadeias de nanopartículas magnéticas com os eixos de anisotropia distribuidos em um cone com ângulo α=20º. A linha preta corresponde ao caso de nanopartículas não interagentes distribuídas randomicamente. A ilustração à direita do gráfico mostra a distribuição dos eixos no cone com ângulo α=20º, para uma cadeia com N=4 [75]. 104

Figura 7.4: Curvas de histerese normalizadas de cadeias de nanopartículas, para diferentes valores de Q, descritas pelo modelo de Stoner-Wohlfarth associado com o modelo de formação de cadeias, cujo eixo das cadeias formam um ângulo de 20º com o campo aplicado. 106

Figura 7.5: Curvas de histerese de uma cadeia contendo $Q = 8$ nanopartículas, descrita pelo modelo de Stoner-Wohlfarth associado com o modelo de formação de cadeias, para diferentes ângulos entre o eixo da cadeia e o campo magnético aplicado. 107

Figura 7.6: Temperaturas de ordenamento em função do tamanho médio da cadeia. 110

Figura 7.7: Razão entre a anisotropia adimensional efetiva pela anisotropia adimensional não-interagente para os modelos SW (na condição fracamente interagente – Vogel-Fulcher-cadeia), cadeia linear e campo médio. 111

Figura 8.1: SLP como função do tamanho da cadeia para a amostra MnF-citrato. Símbolos representam dados experimentais enquanto a linha sólida corresponde ao modelo teórico. Note que o comportamento prevê para altas concentrações um aumento do SLP em situações de forte aglomeração.....117

Figura A.1: Geometria da partícula com os respectivos ângulos para a magnetização e para o campo magnético aplicado.....119

Figura A.2: Curva de magnetização de partícula monodomínio com eixo de anisotropia uniaxial para o caso em que o campo magnético é aplicado na direção do eixo de anisotropia. ..121

Figura A.3: Curvas de magnetização de uma partícula monodomínio com eixo de anisotropia uniaxial para alguns ângulos entre o campo magnético externo e o eixo de anisotropia uniaxial. 123

Capítulo 1

A hipertermia no tratamento do câncer

A nanotecnologia lida com a manipulação da matéria em escala nanométrica, onde propriedades quânticas e de superfície começam a se tornar evidentes. Essas propriedades fazem com que as nanoestruturas sejam interessantes em vários tipos de aplicações como na indústria têxtil, indústria automobilística, gravação magnética, na magnetofotônica, catalisadores, tintas, etc. [1]. Todavia, uma área de grande interesse para aplicações nanotecnológicas é a medicina.

A nanotecnologia converge para a nanobiotecnologia, quando utiliza dos conhecimentos e técnicas em nanoescala para entender e manipular biossistemas [2,3], e esta converge para a nanomedicina quando procura desenvolver técnicas e produtos inovadores para aplicações em terapias ou diagnóstico de doenças, a fim de preservar e/ou melhorar a saúde humana [4,5]. Nanotubos de carbono, lipossomos, magnetolipossomos, nanocápsulas, nanoesferas, dendrímeros, fulerenos e nanopartículas são alguns exemplos de nanoestruturas utilizadas em aplicações biomédicas [6,7].

Algumas aplicações biomédicas incluem terapia celular tais como marcação, separação e purificação de populações celulares, reparação de tecido, vetorização de fármacos, imagiamento por ressonância magnética (MRI – Magnetic Resonance Imaging) e magnetohipertermia para tratamento de câncer [8–10]. Esta última utiliza de nanoestruturas magnéticas que, distribuídas na região de uma neoplasia (câncer) e sob aplicação de campo magnético alternado, gera um aumento de temperatura localizado que pode danificar as células tumorais, ou mesmo levá-las à morte [11–13]. O fenômeno de magnetohipertermia será o foco deste trabalho.

1.1 - Câncer

No organismo verificam-se várias formas de crescimento celular, sendo algumas controladas e outras não controladas. As neoplasias correspondem à forma de crescimento celular não controlada que, na prática, são denominadas de tumores. A definição mais aceita atualmente para a neoplasia é que ela é uma proliferação anormal do tecido que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo e tende à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro [14]. Num estágio mais avançado, seu crescimento foge totalmente ao controle do organismo, adquirindo capacidade invasivo-destrutiva dos tecidos adjacentes, podendo se espalhar pelo organismo mediante metástase. Por definição, a metástase constitui o crescimento neoplásico à distância, sem continuidade e sem dependência do foco primário [14]. Quando a neoplasia chega a esse estágio ela torna-se muito agressiva, passando a ser chamada de neoplasia maligna, ou câncer propriamente dito.

O câncer é responsável por cerca de 13% das causas de óbito no mundo [15]. Segundo relatório da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC)/OMS de 2008, o impacto global da doença mais que dobrou em 30 anos [16]. Este mesmo relatório mostra uma estimativa de que em 2008 ocorreriam 12,4 milhões de casos novos de câncer e 7,6 milhões de óbitos no mundo [16]. Em 2005 a International Union Against Cancer (UICC) estimou que a incidência da doença sofreria um aumento, de 10 milhões de novos casos em 2002 para 15 milhões em 2020, e os óbitos dobrariam nesse tempo, de 6 milhões para 12 milhões [15]. Dados do Ministério da Saúde mostram que em 2009 as neoplasias foram responsáveis por 16,2% dos casos de óbito por doenças crônicas no Brasil, o que corresponde, em números absolutos, a 168.562 casos [17]. Estimativas realizadas em 2009 pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontavam um índice em torno de 490 mil novos casos da doença no Brasil para o ano de 2010 [15]. O desafio do combate ao câncer é maior no Brasil, devido à sobrevida ser em torno de 2 a 4 anos, enquanto esse índice é de 12 a 16 anos nos países desenvolvidos, dependendo do tipo de neoplasia [15].

Atualmente os tratamentos mais comuns para o câncer são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia.

A cirurgia consiste na remoção do tumor, desde que este esteja em uma localização favorável no organismo, e que seja diagnosticado antes da ocorrência de metástase [18,19]. O processo cirúrgico pode, muitas vezes, lesionar tecidos e órgãos sadios.

A radioterapia, por sua vez, é um método capaz de destruir células tumorais empregando feixes de radiação ionizante. Ao ionizar o meio, a radiação gera efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. Essas e outras alterações químicas podem levar à morte celular por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até a sua incapacidade de reprodução. A resposta à radiação depende de vários fatores, como a sensibilidade do tumor ao tratamento, a sua oxigenação, o tempo de exposição, a intensidade da radiação e a localização do tumor [20]. A radiação pode afetar todos os tecidos, em graus diversos. Um dos possíveis efeitos colaterais é o surgimento em longo prazo de um novo processo neoplásico a partir de células sadias que foram expostas à radiação [21].

A quimioterapia é uma forma de tratamento de doenças por meio da utilização de medicamentos genericamente chamados de quimioterápicos. Quando a quimioterapia é utilizada no tratamento do câncer ela é denominada de quimioterapia antineoplásica. Os quimioterápicos geralmente são administrados por via oral, venosa ou arterial [14]. Esses medicamentos agem criando disfunção na atividade celular, inclusive na capacidade de realizar mitose, afetando a proliferação do tecido neoplásico [22]. Ao longo do tratamento a dosagem utilizada, que é segura para o paciente, possui sua eficiência limitada, já que a dosagem que apresentaria efeitos antitumorais mais efetivos é também tóxica aos tecidos normais pelo fato destes sofrerem igualmente a ação dos quimioterápicos [23]. Todavia, a maior falha da quimioterapia antineoplásica é devida à resistência às drogas, que surge por mutação das células tumorais (desenvolvem nova codificação genética) ou por estas adquirirem capacidade metabólica diferenciada, mediante síntese de novas enzimas [24].

Atualmente poucas são as neoplasias malignas tratadas com apenas uma modalidade terapêutica e mesmo que os procedimentos aqui relatados sejam de extrema importância para o aumento da sobrevida dos pacientes, muitas vezes ainda são ineficazes quando se trata da cura completa [25].

Faz-se necessário, então, o aperfeiçoamento das técnicas existentes, desenvolvendo novos quimioterápicos que sejam ao mesmo tempo eficientes e com baixa toxicidade para as células não tumorais, assim como o desenvolvimento de novos processos terapêuticos que apresentem resultados eficientes com menores danos aos pacientes [26,27]. Buscando alcançar este objetivo, várias técnicas que apresentem maior especificidade para as células neoplásicas têm sido desenvolvidas nos últimos anos, dentre elas a magnetohipertermia [11–13,28].

1.2 - Magnetohipertermia

Hipertermia é o aumento da temperatura de um órgão ou tecido para um valor entre 41°C e 46°C, provocado para fins de tratamento de neoplasias [12]. As células cancerígenas, em geral, são mais sensíveis a esta faixa de temperatura do que as células normais, que suportam temperaturas mais altas, se o tempo for suficientemente curto [29,30]. O processo passa a ser denominado termoablação quando a temperatura alcança valores acima dos 46°C, produzindo, a depender da temperatura, necrose, coagulação ou carbonização do tecido [29].

A hipertermia possui ainda sinergia com a radioterapia e/ou quimioterapia, aumentando a eficácia destas. Estudos clínicos com terapia combinada, em particular radioterapia (RT) e hipertermia (HT), têm demonstrado grande potencial no tratamento de diversos tipos de tumores [31]. Por exemplo, em um estudo clínico de tumores superficiais com diâmetros menores que 3 cm observou-se, para o caso de câncer de mama, que do grupo de pacientes que foram tratados apenas com radioterapia, 40% tiveram uma resposta completa, ou seja, o tumor desapareceu após tratamento, enquanto que do grupo com terapia combinada (HT + RT) 62% tiveram o mesmo resultado. No caso de cabeça e pescoço a resposta à RT foi de 38%, enquanto que a resposta à terapia combinada (HT+RT) foi de 50% [32]. Um *review* recente discute diversos resultados de estudos clínicos com hipertermia apresentando inclusive alguns casos aonde não houve mudança [31].

Esse aumento na eficácia pode se dar pelo fato de a hipertermia induzir mau funcionamento no processo de reparação celular, dificultando a revitalização da célula que sofreu danos devido à radiação ou aos quimioterápicos [12,29]. O aumento da temperatura favorece ainda um melhor metabolismo das drogas e melhor reação com o DNA, além de acarretar em um aumento da permeabilidade celular, favorecendo a captura de drogas pelas células neoplásicas [33]. A hipertermia também afeta a atividade de certas proteínas reguladoras, quinases e ciclinas, alterando assim, a capacidade de crescimento e diferenciação celular, podendo induzir a apoptose, que é um processo de morte programada da célula [12,13,34].

Várias técnicas para hipertermia têm sido empregadas tais como hipertermia do corpo inteiro, hipertermia por radiofreqüência e hipertermia indutiva utilizando antena de microondas ou agulhas implantáveis [35,36]. Embora a eficácia biológica da hipertermia para tratamento de câncer seja conhecida há décadas, ainda existem dificuldades para sua aplicação

clínica [36]. Isso se deve mais a problemas técnicos do que a uma ineficiência na resposta biológica. Os pesquisadores ainda se deparam com problemas como a falta de seletividade no aquecimento, danificando também tecidos sadios, além da dificuldade de se conseguir distribuições de temperatura uniforme no interior do tumor [35].

Para contornar esses obstáculos alguns pesquisadores sugeriram uma hipertermia intracelular por meio da distribuição de partículas magnéticas submicrométricas no tumor, que seriam facilmente incorporadas à célula, e gerariam calor pela aplicação de um campo magnético externo alternado [37–40]. A essa modalidade de hipertermia dá-se o nome de *magnetohipertermia*.

O primeiro a estudar essa modalidade terapêutica foi Gilchrist et al. [37] em 1957, no *St. Jude`s hospital* de Chicago, nos EUA, onde utilizaram como modelo cães que apresentavam carcinoma de colo e reto alojados nos gânglios linfáticos. Os pesquisadores vislumbravam que esta técnica poderia eliminar metástases remanescentes. O grupo utilizou nanopartículas de maghemita com tamanhos menores que 1µm. Talvez por dificuldades técnicas a magnetohipertermia tenha sido pouco estudada até a década de 90, data a partir da qual houve um crescente interesse pela técnica.

Estudos baseados em modelos animais mostraram que a magnetohipertermia foi efetiva em aumentar a sobrevida dos espécimes nos quais foram induzidos tumores e, em alguns casos, houve a diminuição ou total regressão da neoplasia [41–43]. Em 1998, Yanase et al. [35] investigaram uma possível resposta imunitária antitumoral induzida pela magnetohipertermia em uma linhagem de células neoplásicas T-9, um tipo de glioma (tumor do sistema nervoso central), implantadas no lado direito e no lado esquerdo de cada rato do tipo Fisher F-344. O que observaram foi a completa regressão dos tumores de ambos os lados dos ratos, apesar de somente o lado esquerdo ter recebido a aplicação de material magnético e passado por hipertermia. Além disso, o organismo dos ratos que foram tratados rejeitou as células T-9 em uma nova tentativa de implantar o tumor. Trabalhos posteriores foram realizados com o objetivo de melhor entender a ação imunitária induzida pela magnetohipertermia [43,44].

Os estudos acima de magnetohipertermia *in vivo* utilizavam como mediador de aquecimento intracelular os magnetolipossomas catiônicos. Os lipossomos são vesículas formadas por duas ou mais camadas de fosfolipídeos que se organizam espontaneamente em meio aquoso [45]. As moléculas de fosfolipídeos possuem uma cabeça hidrofílica (polar) e

uma calda hidrofóbica (apolar). No arranjo da bicamada os fosfolipídeos se organizam de tal modo a originar vesículas com uma superfície externa e uma cavidade interna, ambas hidrofílicas, permitindo a suspensão da vesícula em meio aquoso, enquanto ela encerra uma fase aquosa em seu interior, e apresentando um meio intercamadas hidrofóbico. O sistema composto pela encapsulação de nanopartículas magnéticas em lipossomos é chamado de magnetolipossomo [46].

Os magnetolipossomos catiônicos (vide figura 1.1(a)) possuem uma densidade superficial de carga que lhe proporciona uma capacidade de fixação com as células de glioma de ratos bem maior do que os magnetolipossomas neutros [47]. Em 2002, Le et al. [48] mostraram que a incorporação de um anticorpo específico para reconhecimento de células tumorais (fragmento Fab) aos magnetolipossomos aumentaram em até sete vezes, em relação aos magnetolipossomos catiônicos, a proporção em que estes eram encontrados na massa tumoral. Anticorpo acoplado ao magnetolipossomo está ilustrado na figura 1.1(b).

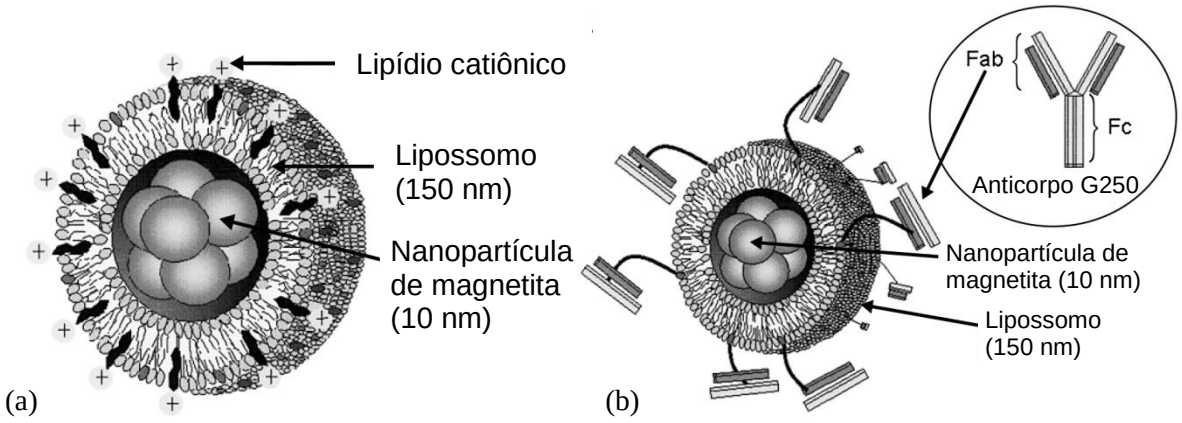


Figura 1. 1: (a) Magnetolipossomo catiônico para hipertermia. Nanopartículas de magnetita foram encapsuladas no interior do lipossomo catiônico. (b) Anticorpo conjugado ao magnetolipossomo para vetorização sitio-específico. Nanopartículas de magnetita foram encapsuladas no interior do lipossomo neutro e o anticorpo G250 está ligado covalentemente com a superfície do lipossomo [47].

Uma ferramenta bastante útil no diagnóstico de neoplasias é o imagiamento por ressonância magnética (IRM), onde nanopartículas magnéticas podem ser utilizadas como agentes de contraste. Nanopartículas ou magnetolipossomas, que possuem adsorvidos em sua superfície anticorpos monoclonais (AcM) sítio-específico de células cancerígenas, podem potencializar o contraste de imagens de ressonância magnética possibilitando uma maior eficiência na localização precoce de metástases [47,49].

Em 2007 DeNardo et al. [50] publicaram um artigo que foi capa da *Journal of Nuclear Medicine* onde apresentavam um novo nanocompósito biocompatível, possuindo uma matriz de dextrana recoberta com PEG, com nanopartículas magnéticas encapsuladas na matriz, anticorpos monoclonais para vetorização sítio-específico das células tumorais e um conjugado do isótopo radioativo índio-111, que será responsável pelo tratamento de radioterapia. Este nanocompósito associa automaticamente a radioterapia com a vetorização, diagnóstico de imagem por ressonância magnética e magnetohipertermia.

Estudos para aplicação de magnetohipertermia em seres humanos iniciaram-se em 2001 com Jordan et al. [13], que apresentaram um novo sistema para aplicação de campo magnético alternado, visando a utilização da técnica de magnetohipertermia utilizando fluidos magnéticos para o tratamento de glioblastoma e carcinoma de próstata. Em 2007 Maier-Hauff et al. [34] mostraram os primeiros resultados clínicos em humanos, onde foram avaliadas a eficácia e a tolerabilidade da magnetohipertermia associada à radioterapia, utilizando nanopartículas magnéticas revestidas com aminosilana no tratamento de 14 pacientes que apresentavam ocorrências de glioblastoma multiforme recorrente. Em 2011 Maier-Hauff et al. [51] publicaram resultados de testes clínicos fase II realizados no hospital universitário Charité (Berlim) para glioblastoma (GB). Este estudo demonstrou um aumento de em torno de 8 meses na sobrevida dos pacientes com GB. Tal resultado levou a aprovação por parte da comunidade européia deste tratamento para tumores de cérebro que não possuem resposta adequada utilizando técnicas tradicionais [52]. A empresa MagForce está ainda fazendo estudos de eficácia do tratamento de magnetohipertermia em câncer de próstata e carcinoma de pâncreas.

A figura 1.2 mostra um esquema resumido com a sequência de ação desejada por meio de vetorização passiva ou ativa para o tratamento de magnetohipertermia. Contudo, atualmente o tratamento se dá pela injeção intratumoral.

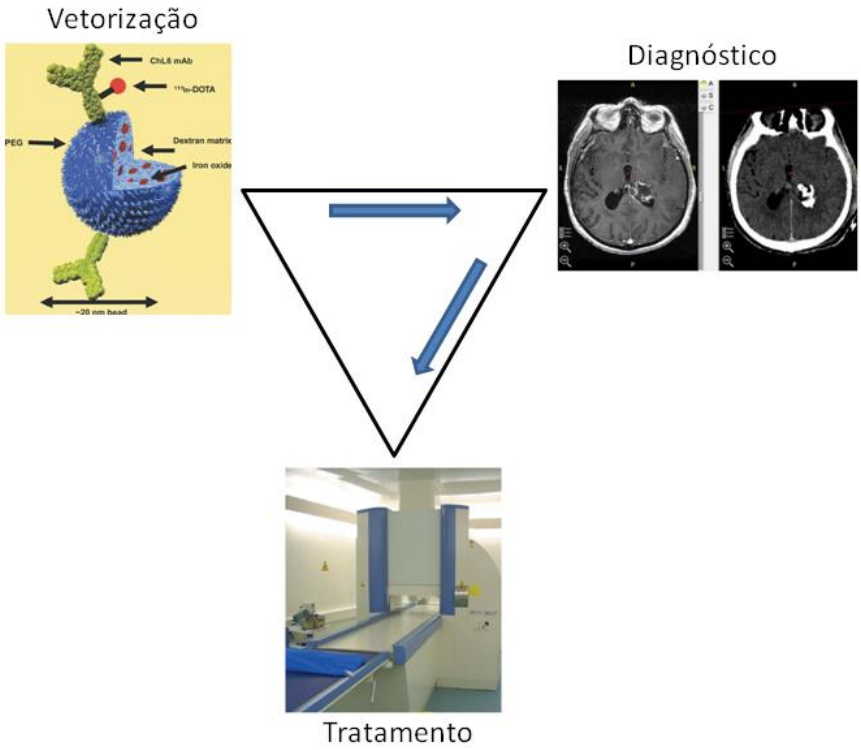


Figura 1.2: Esquema da magnetohipertermia mostrando a sequência de procedimentos no tratamento. Inicia-se com a vetorização pelos nanocarreadores, sejam nanocompósitos ou nanopartículas. Logo em seguida a confirmação da localização do tumor por IRM. Na sequência o tratamento de magnetohipertermia propriamente dito com aplicação de campo magnético alternado.

1.2.1 - Mecanismos físicos de geração de calor

A eficiência de aquecimento de fluidos e materiais magnéticos é quantificada pela potência específica dissipada (SLP - *Specific Loss Power*), definida como a potência térmica dissipada por unidade de massa de material ativo na presença de um campo magnético alternado. O SLP de uma amostra pode ser estimado experimentalmente por métodos calorimétricos como sendo [53]

$$SLP = \left(\frac{1}{m}\right) C \left(\frac{dT}{dt}\right)_{t\to 0}, \tag{1.1}$$

onde m é a massa de material gerador de calor, C é a capacidade térmica da amostra como um todo e $(dT/dt)_{t\to 0}$ é a taxa de aumento da temperatura em função do tempo, taxa essa estimada experimentalmente como sendo a inclinação inicial da curva de temperatura versus o tempo. Utilizar a inclinação inicial da curva T vs t fornece uma estimativa mais real do SLP,

pois as perdas térmicas iniciais ainda são desprezíveis e a distribuição de temperatura dentro da amostra é mais homogênea [12,53,54].

Geração de calor utilizando materiais magnéticos na presença de um campo magnético externo alternado de freqüência angular ω, é causada basicamente pelos três mecanismos seguintes:

I. **Perdas por dielétrico:** Resultante da polarização do meio dielétrico pela presença do campo elétrico alternado associado ao campo magnético alternado aplicado. Neste caso a potência dissipada é dada pela expressão:

$$P = \frac{\omega\tau\varepsilon_1}{2(1+\omega^2\tau^2)} E^2\omega, \tag{1.2}$$

onde ε_1 é a permissividade elétrica do meio e τ é o tempo de relaxação dielétrica e $\omega = 2\pi f$, com f sendo a frequência de oscilação do campo elétrico [55]. Como SLP é definido como sendo potência dissipada por unidade de massa, então $SLP \propto P$.

II. **Correntes parasitas:** Ocorre em materiais condutores na presença de campo magnético alternado. Surgem correntes elétricas induzidas no material que, devido à resistência elétrica do meio, dissipa energia em forma de calor por efeito Joule.

A potência específica dissipada possui a seguinte proporcionalidade:

$$SLP \propto f^2H^2r^2, \tag{1.3}$$

onde r é o raio do volume analisado, f a freqüência de oscilação do campo magnético aplicado e H a amplitude de campo magnético. Note que este termo é relevante em tecidos, já que a existência de íons e proteínas com carga superficial no meio biológico podem gerar calor não específico no paciente.

III. **Histerese:** Resultante da oscilação da magnetização de uma amostra magnética sob o impulso do campo magnético aplicado. À medida que o campo magnético $\mu_0 H$ se alterna, a magnetização M da amostra acompanha o campo descrevendo uma curva de histerese $M\ vs\ H$. A área da curva equivale à energia absorvida em um ciclo por unidade de volume de material magnético.

$$A = \oint \mu_0 M(H) dH. \tag{1.4}$$

O SLP é dado por:

$$SLP \propto Af. \tag{1.5}$$

No regime onde $\mu_0 H_{max} \ll \mu_0 H_K$ (H_K é o campo de anisotropia), o SLP pode ser obtido pela teoria da resposta linear, regime esse em que o *loop* de histerese é elipsoidal:

$$SLP = f\pi H_{max}^2 \chi_0 \frac{\omega\tau}{1+\omega^2\tau^2}, \tag{1.6}$$

onde χ_0 é a susceptibilidade magnética estática e τ é o tempo de relaxação da magnetização [56].

Contudo, a fim de alcançarmos o objetivo da técnica, que é gerar calor de forma seletiva causando danos em regiões específicas, devemos acessar somente o mecanismo histerético, minimizando o máximo possível as perdas por dielétrico e por correntes parasitas. O organismo vivo, como um todo, se polariza na presença de campo elétrico, além de possuir portadores de cargas livres na forma de íons dissociados nos tecidos. Podemos perceber que as perdas por dielétrico e por correntes parasitas aumentam com o aumento da amplitude do campo magnético aplicado e com o aumento da frequência. Mesmo que a equação (1.2) que expressa as perdas por dielétrico não apresente de forma explícita o campo magnético aplicado, é ele que induz o campo elétrico responsável pela polarização do meio dielétrico, sendo que quanto maior o campo magnético, maior o campo elétrico gerado. Há, portanto, um limite de campo e frequência a serem utilizados para o tratamento para evitar que todo o tecido na presença desse campo aqueça. Vemos que as perdas por histerese também são mais significativas quanto maior a amplitude de campo e a frequência, e valores muito pequenos não ativarão, também, este mecanismo. Temos, portanto, parâmetros ótimos do campo aplicado para melhor efeito do tratamento.

Para que as nanoestruturas administradas no tumor aqueçam de forma eficiente, com parâmetros do campo aplicado suficientemente pequenos, e a fim de evitar outros tipos de aquecimento, pesquisas têm sido realizadas no sentido de obter nanoestruturas com melhor resposta ao campo. O principal elemento do estudo teórico da dissipação histerética consiste no cálculo da área da curva de histerese dado pela integral (1.4). O SLP de origem histerética depende de fatores extrínsecos (parâmetros do campo, como amplitude e frequência) e de fatores intrínsecos (parâmetros da nanoestrutura magnética, como magnetização de saturação, constante de anisotropia, fator de amortecimento, tamanho, etc.) [56–59]. Geralmente, descrições teóricas de nanoestruturas magnéticas a fim de obter a potência dissipada são baseados em modelos de partículas não-interagentes. Contudo, esta condição, em geral, não é

observada experimentalmente em fluidos com as nanopartículas em suspensão livre [57,60,61], ou mesmo distribuídas em sistemas biológicos [60,61].

Nos sistemas biológicos a interação entre as nanopartículas, e destas com as proteínas e com as células, levam à agregação dessas nanopartículas nos interstícios e no interior das células [60,62,63]. Giustini et al. publicaram um estudo da biodistribuição de nanopartículas magnéticas em função do tempo, após administradas em uma linhagem celular de adenocarcinoma de mama murino (MTG-B) *in vivo*, por meio de imagens de MET (Microscopia Eletrônica de Transmissão) [60]. A figura 1.3 mostra um dos resultados deste artigo, evidenciando a internalização das nanopartículas nas células e sua tendência em formar grandes aglomerados.

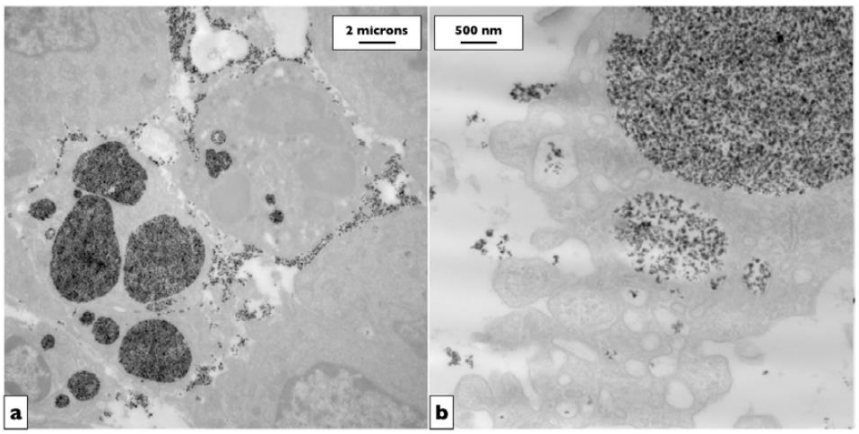


Figura 1.3: Imagens de MET três horas após a injeção intratumoral de nanopartículas magnéticas. Um grande número de nanopartículas são agregados dentro e fora das células. Apesar de algumas nanopartículas permanecerem fora das células, a maioria estão localizadas dentro de vesículas intra-citoplasmáticas [60].

Tem sido mostrado que a formação de agregados afeta a eficiência de aquecimento, o que pode levar a diferenças nos parâmetros ótimos estimados [58,64]. Embora seja esperado que a interação dipolar entre as nanopartículas desempenhe um papel importante na geração de calor, a maioria dos trabalhos ignora este fator, com excessão de alguns poucos estudos [57,58,65–67]. Portanto, trata-se de aspecto que não pode ser desprezado, até porque já existem pesquisas que comprovam que as concentrações de nanopartículas não são homogêneas em sistemas biológicos [59].

1.3 - Histórico sobre o efeito da interação dipolar interpartículas no SLP

Em um artigo de 2010 Urtizberea et al. [65] fizeram um estudo do SLP de fluidos com nanopartículas de maghemita e observaram que os fluidos com maiores concentrações de nanopartículas em mg/ml apresentavam menor SLP. Em 2012 Presa et al. [68] chegou à mesma conclusão observando uma diminuição do SLP com o aumento da concentração de nanopartículas de óxido de ferro. Posteriormente, em 2013, Martinez-Boubeta et al. [69] realizaram uma avaliação do SLP em função do campo magnético aplicado para três diferentes concentrações de nanopartículas concluindo que, para suas amostras, o aumento da concentração diminui o SLP. A figura 1.4 mostra o comportamento do SLP com a concentração (onde SLP é chamado de SAR no artigo) e apresenta ainda outro comportamento curioso, que será útil no nosso trabalho. Os autores observaram que a diferença apresentada no SLP de cada amostra é pouco evidente para baixos valores de campo, se tornando mais perceptível para campos mais intensos.

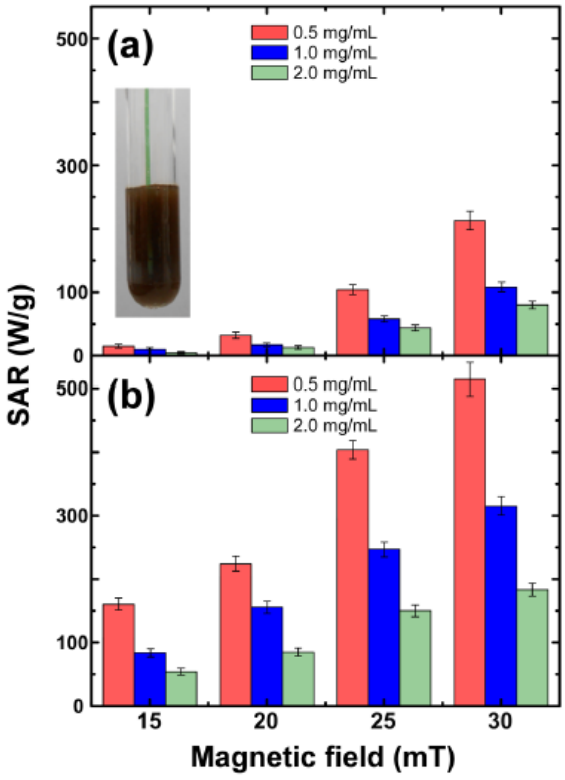


Figura 1.4: SLP (SAR) para nanopartículas cúbicas de óxido de ferro com dimensões de (a) 40 nm e (b) 20 nm, colocadas em suspensão (imagem do fluido inserido no canto superior esquerdo) e em três concentrações [69].

Em um artigo de 2012, contudo, Martinez-Boubeta et al. [67] observaram o comportamento oposto ao relatado até agora. Estudando amostras de nanopartículas core-shel de Fe-MgO, com diferentes diâmetros, observaram um pequeno aumento do SLP com o aumento da concentração de partículas no fluido para baixa amplitude de campo (150 Oe, 765kHz). Quando as partículas magnéticas são expostas a um campo um pouco mais elevado (300 Oe) os autores observaram o comportamento relatado anteriormente, ou seja, que o SLP decresceu com o aumento da concentração. Contudo, em alguns casos foi observado um máximo, cujo pico se deslocou para menores valores de campo para partículas com maior diâmetro, como mostrado nos gráficos da figura 1.5.

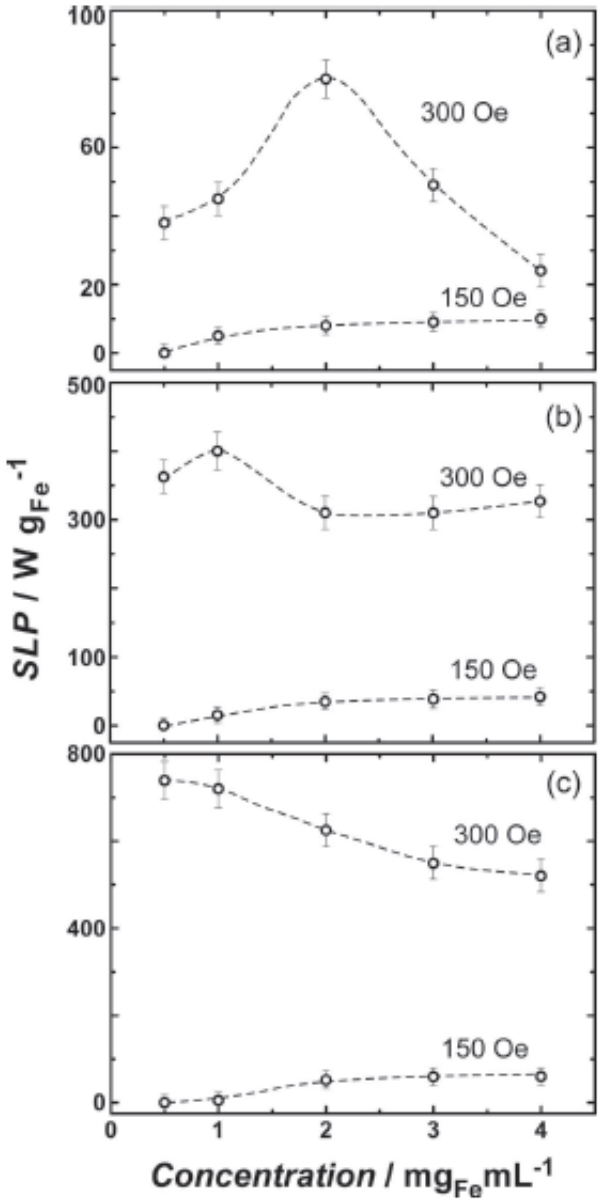


Figura 1.5: Dependência do SLP com a concentração para amostras de nanopartículas cujos diâmetros variam de (a) 1 a 37 nm, (b) 2 a 52 nm e (c) 3 a 65 nm, medido em intensidades de campo de 150 e 300 Oe [67].

Haase e Nowak [70] obtiveram por meio de simulação resultados que sugerem que a potência dissipada na forma de calor por volume de amostra possui uma concentração ótima, como mostrado na figura 1.6, obtendo inclusive comportamentos diferentes para diferentes distribuições espaciais das nanopartículas.

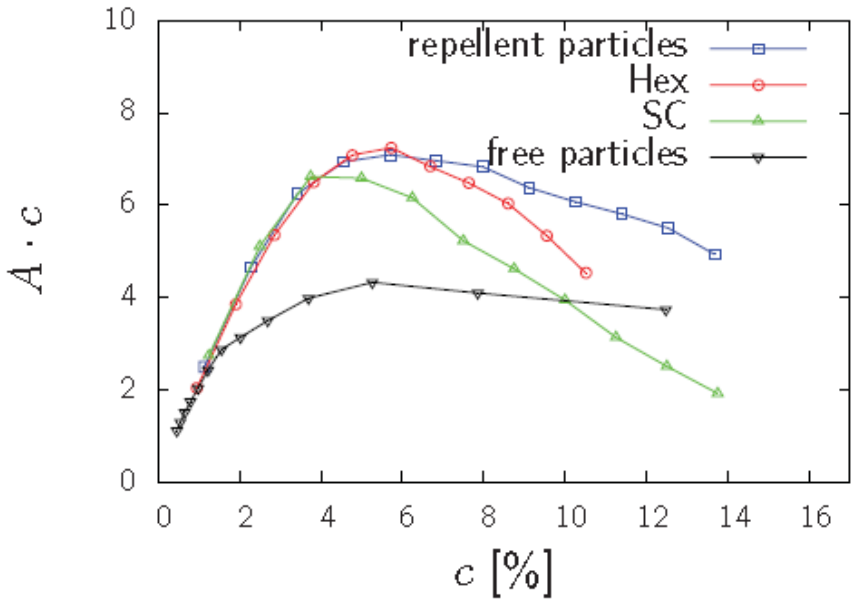


Figura 1.6: Potência dissipada por volume de amostras ***Ac*** em função da concentração de partículas ***c***, para quatro sistemas com diferentes distribuições espaciais [70].

Tomitaka et al. [66] investigou nanopartículas imobilizadas em gel de agarose que foram recobertas com diferentes moléculas. A figura 1.7 mostra o resultado do SLP em função do campo magnético para as quatro amostras utilizadas no artigo, onde cada amostra, possuindo uma camada de cobertura diferente, possuíam diferentes distancias entre as superfícies das nanopartículas. O que os autores concluíram foi que uma maior interação diminui o SLP, pois amostras com moléculas de cobertura maiores, aumentando a distância entre as partículas e, consequentemente, reduzindo a interação entre elas, mostraram um SLP maior. Tomitaka também realizou medidas de histerese dinâmicas, com frequências variando de 50 a 500kHz, como mostrado na figura 1.8, comprovando o que é previsto pela teoria da resposta linear da magnetização, que as curvas de histerese para pequenas amplitudes do campo alternado aplicado são elipses.

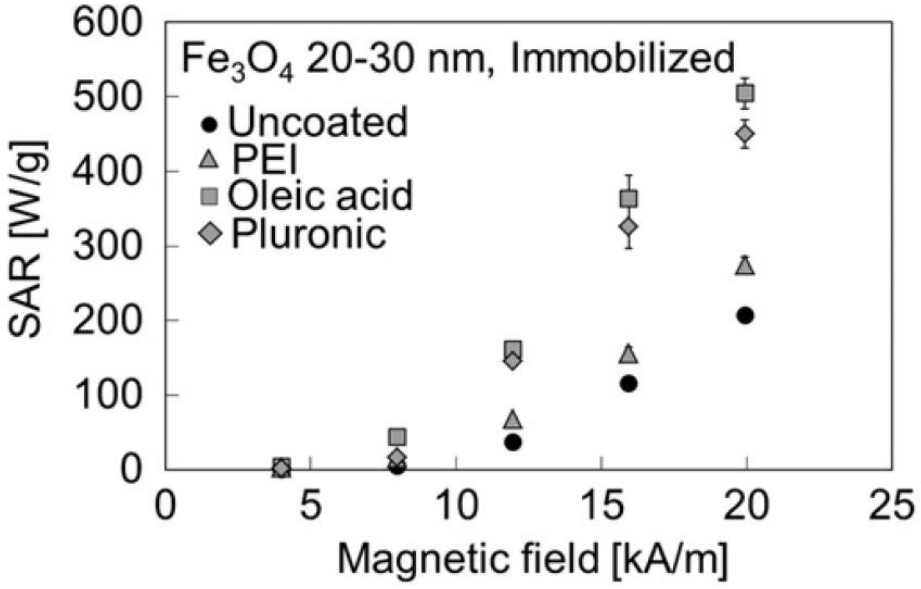


Figura 1.7: SLP (SAR) em função da intensidade do campo magnético aplicado, para amostras de nanopartículas imobilizadas em gel de agarose, com diferentes coberturas, caracterizando diferentes distâncias entre as superfícies das nanopartículas. Em relação ao tamanho de cada uma das coberturas, temos que ácido oleico > pluronico F-127 > PEI > sem cobertura [66].

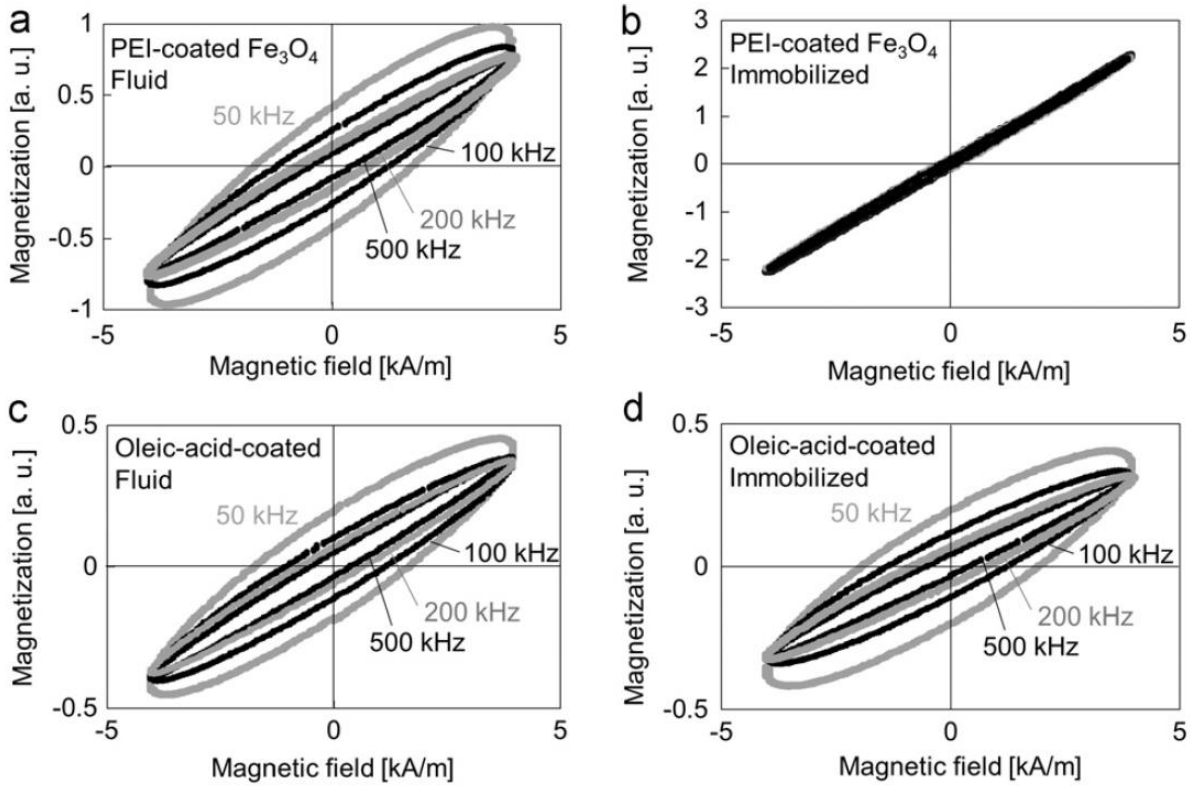


Figura 1.8: Curvas de histerese dinâmica de amostras de nanopartículas de Fe3O4, cobertas com PEI e ácido oleico. As amostras foram dispersas em água ou fixadas em agarose. A amplitude do campo foi de 50 Oe, com frequência variando entre 50 a 500kHz [66].

Adicionalmente, Dennis et al. [57] obteve um SLP de $1075\,W/g$ para uma amplitude de campo aplicado igual a 1080 Oe a 150kHz para uma situação de nanopartículas de magnetita fortemente interagentes utilizando a mesma amostra comercial BNF que utilizaremos neste trabalho, porém revestidas com dextrana, enquanto que para uma configuração das nanopartículas fracamente interagente foi obtido um SLP de $150\,\mathrm{W/g}$.

Além disso, Hergt et al. [71,72] tem mostrado evidências de uma alta eficiência de hipertermia para magnetossomos, que são bem conhecidos por formar cadeias de nanopartículas ligadas por filamentos de proteínas, como as apresentadas na figura 1.9, retirado do trabalho de 2011 de Alphandéry et al., que avaliaram a eficiência magnetotérmica de magnetossomos [73]. Neste interessante trabalho os autores avaliaram *ex vivo* o SLP (SAR) de nanopartículas extraídas de magnetossomos com as seguintes caracteristicas:

(i) Partículas isoladas da ordem de 45nm obtidas mediante a retirada do material biológico (basicamente proteínas);

(ii) Cadeias de diferentes comprimentos cujas nanopartículas apresentam tamanho semelhante às do item anterior, contendo, além de lipídios, as proteínas que ligam as nanopartículas entre si. As cadeias tinham um comprimento de aproximadamente 150 nm e outra amostra com 300nm. Os autores observaram um SLP maior quanto maior o tamanho da cadeia, sugerindo que nesses sistemas a interação favorece o aumento de SLP. O mesmo efeito foi observado em um estudo recentemente publicado. Neste, Serantes et al. [74] investigaram experimentalmente o efeito da direção de aplicação de campo magnético em relação ao eixo (maior) de cadeias de nanopartículas à base de maghemita com diâmetro médio de 44nm. As cadeias eram induzidas por campo externo e um gel era formado congelando o sistema em uma dada configuração. Foi observada uma maior eficiência magnetotérmica quando o campo era aplicado ao longo da cadeia e quanto maior a cadeia. Simulações de Monte Carlo deram suporte simulacional aos resultados.

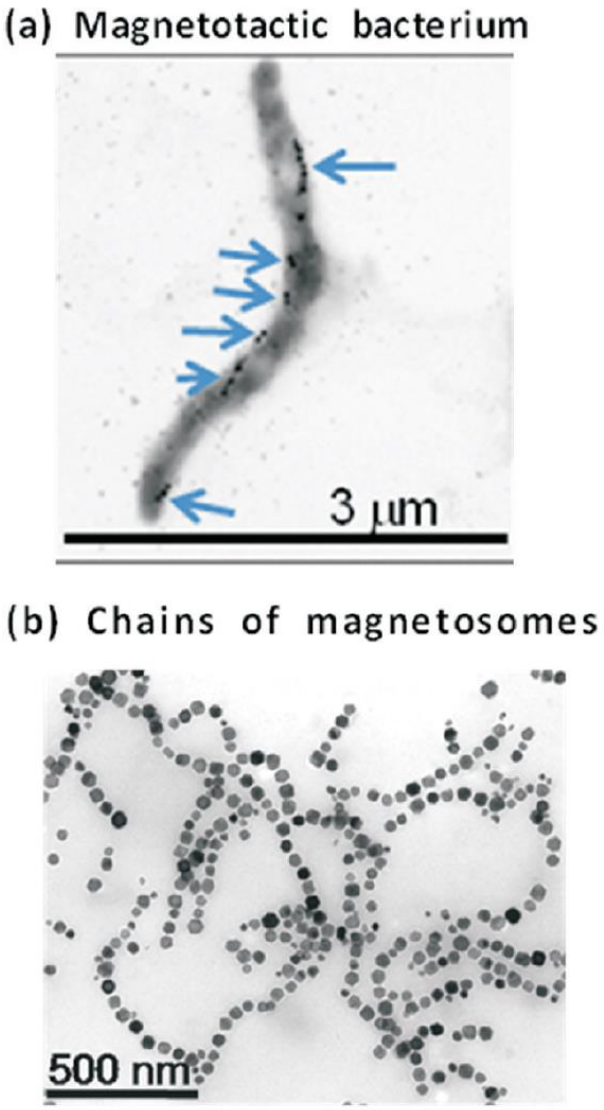


Figure 1.9: Imagem de microscopia eletrônica de transmissão (MET) de uma *Magnetospirillum magneticum*, onde as setas indicam a localização das cadeias de magnetossomos; (b) Imagem de MET de cadeias de magnetossomos extraidas da bacteria [73].

Outro trabalho recente muito interessante foi o estudo de Di Corato et al. [75], no qual foi investigado o efeito da internalização de nanopartículas em células tumorais na magnetohipertermia. Nanopartículas de diferentes formas (cubos, esferas, etc) e composições (ferrita de Co e maghemita) foram estudadas. Observou-se um decréscimo do SLP devido ao processo de internalização. Os autores sugeriram que o efeito foi proveniente da inibição da contribuição de relaxação browniana devido à agregação de nanopartículas em lisosomos ou à fixação a membrana celular.

1.4 - Objetivos do trabalho

Os resultados apresentados sugerem que a interação dipolar magnética possui um papel importante na eficiência de aquecimento de nanoestruturas magnéticas sob a presença de campo magnético alternado. Pesquisando na literatura, encontramos poucos artigos que fizeram uma análise mais aprofundada da influência das interações dipolares no aquecimento das nanoestruturas magnéticas. Percebemos, assim, que a influência da interação dipolar no aquecimento de materiais magnéticos ainda está pouco compreendida.

O presente estudo propõe um modelo teórico para explicar como a interação dipolar influencia as propriedades térmicas de nanoestruturas auto-organizadas, as quais consistem de arranjos de cadeias lineares de nanopartículas. Este modelo teórico, que é válido somente no regime de resposta linear, será comparado com dados experimentais disponíveis na literatura, alguns apresentados na seção anterior, assim como dados próprios obtidos ao longo deste trabalho de doutorado.

A tese foi organizada da seguinte maneira. No capítulo 2 discutiremos os mecanismos físicos de geração de calor, e daremos ênfase na contribuição relevante para discussão dos dados, i.e. a perda por histerese magnética. De fato, na maior parte dos casos estaremos interessados no mecanismo de histerese dinâmica, às vezes discutido na literatura como modelo "superparamagnético". No capítulo 3 apresentamos resultados publicados na Adv. Coll. Interf. Sci. [76] aonde é apresentado teoricamente como a formação de cadeias lineares afeta a energia do sistema magnético e, consequentemente, como extrair por meio de dados de ressonância magnética eletrônica o tamanho médio da cadeia de nanopartículas. No capítulo 4 avaliamos teoricamente o efeito da formação de cadeias na hipertermia magnética. Em particular, descrevemos o comportamento do SLP quando a contribuição de relaxação de Néel-Brown é dominante. Acreditamos que esta seja uma importante contribuição da tese, já que não havia até a publicação de nosso artigo principal [77] um modelo analítico para descrever o efeito da interação dipolar na eficiência magnetotérmica, apesar de na literatura existirem diversos artigos a respeito dessa influência no processo de relaxação da magnetização. No capítulo 5 apresentamos a caracterização dos fluidos magnéticos utilizados, onde confrontamos a hipertermia magnética de duas amostras com nanopartículas que apresentam magnetização de saturação semelhantes, mas feitas de materiais diferentes. Uma é de ferrita de manganês (magneto macio, que encontra-se no regime superparamagnético

quase-estático) e a outra de magnetita (provavelmente devido a processo de oxidação maghemita), que encontra-se no regime bloqueado. As medidas de hipertermia magnética, em muitos casos, foram obtidas em baixa amplitude de campo magnético. Nesta parte mostraremos a relação do SLP com o tamanho da cadeia. No capítulo 6 investigamos teórica e experimentalmente o efeito do fator de amortecimento (relacionado à interação spin-fônon). Também nesse capítulo sugerimos algumas configurações de nanopartículas, assim como nanocarreadores para aumentar a entrega seletiva de calor. Discussões acerca das implicações clínicas de nossos resultados são ressaltadas nestes 2 capítulos. No capítulo 7 discutimos algumas aparentes discordâncias da literatura. Em particular, apresentamos o efeito da interação dipolar em partículas bloqueadas cujo comportamento é do tipo Stoner-Wohlfarth. Finalmente, no capítulo 8, apresentamos as conclusões e perspectivas de trabalhos futuros.

Capítulo 2

Magnetohipertermia – Teoria da resposta linear

Para otimizar o processo de aquecimento usando nanopartículas magnéticas nas aplicações de magnetohipertermia é necessário ter uma teoria que permita calcular a área da curva de histerese no processo dinâmico da resposta da magnetização ao campo magnético alternado aplicado.

Nesse capítulo apresentaremos a formulação teórica da dissipação de calor para o regime em que a magnetização das nanopartículas magnéticas responde linearmente ao campo aplicado. Nesse regime de resposta linear a magnetização pode ser escrita como $M(t) = \chi(\omega)H(t)$, onde $\chi(\omega)$ é a susceptibilidade magnética independente do campo aplicado H, o que resulta em pequenos ciclos de histerese de forma elipsoidal.

2.1 – Interação de uma onda eletromagnética com a matéria

Quando um material ferromagnético de volume V_p e magnetização M é colocado na presença de um campo magnético externo alternado H, uma quantidade de calor ΔQ é gerado para cada ciclo de histerese. Já é bem estabelecido na termodinâmica que essa quantidade de calor gerada por dissipação histerética é dado pela expressão $\Delta Q = -V_p \oint_{Ciclo} \mu_0 M dH$, válido para uma magnetização uniforme. Poderíamos partir desse resultado para os cálculos e análises dos dados experimentais que estão apresentados nessa tese. Contudo, decidimos nesse tópico revisar as equações de Maxwell na matéria para, em seguida, utilizando o teorema de poynting, calcularmos quais as origens físicas da geração de calor no meio material quando na presença de uma onda eletromagnética. Esses cálculos tem como objetivo explicitar como surge não somente o termo de dissipação histerética mas também os termos de dissipação de calor por polarização dielétrica e por correntes parasitas, obtendo-os naturalmente do teorema de poynting. O formalismo matemático que será apresentado,

contudo, pode ser um pouco tedioso para o leitor, podendo esse continuar a leitura a partir do tópico 2.2 sem prejuizo para o entendimento da tese.

Com a finalidade de analisar os efeitos da interação entre um meio material e uma onda eletromagnética incidente, vamos considerar que o meio seja linear, possuindo permissividade elétrica ε e permeabilidade magnética μ_0 sob ação de um campo eletromagnético descrito por $\vec{E}(\vec{r},t)$ e $\vec{B}(\vec{r},t)$.

Por sua vez, a matéria magnetizada é capaz de produzir, por si mesma, um novo campo magnético no ambiente externo a esse meio. Esse campo magnético tem origem no movimento eletrônico dos átomos que compõem o material, e também devido ao momento magnético intrínseco de spin do elétron. Portanto, admitindo que não existe uma densidade de correntes de transportes devido a portadores de cargas livres ($J_F = 0$), ainda existirá nesse meio magnetizado de volume V uma densidade de correntes com origem nas propriedades eletrônicas microscópicas (J_n) que pode ser descrita em termos de momentos magnéticos elementares [78] como mostrado na expressão abaixo:

$$\vec{J}_M = \frac{1}{V}\int_V \vec{J}_{micro}(\vec{r}')dV', \tag{2.1}$$

onde $\vec{r}'$ é a posição do elemento infinitesimal de volume dV' do material magnetizado e $\vec{J}_{micro}(\vec{r}')$ é a contribuição para a densidade de corrente de um único átomo. Chamaremos $\vec{J}_M$ de densidade de corrente de magnetização.

Caso o material seja submetido a uma diferença de potencial, também poderá existir uma densidade de corrente de transporte de cargas livres ($J_F \neq 0$). Para um meio magnetizado, com magnetização $\vec{M}(\vec{r}')$, temos que o potencial vetor magnético $\vec{A}(\vec{r})$ total em um determinado ponto $\vec{r}$ fora do volume desse material é dado por [79]:

$$\vec{A}(\vec{r}) = \frac{\mu_0}{4\pi}\left[\int_V \frac{\vec{J}_F(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|}dV + \int_V \frac{\vec{\nabla}'\times\vec{M}(\vec{r}')}{|\vec{r}-\vec{r}'|}dV + \oint_S \frac{\vec{M}(\vec{r}')\times\hat{n}}{|\vec{r}-\vec{r}'|}da\right], \tag{2.2}$$

onde a terceira integral representa a contribuição para o potencial vetor magnético $\vec{A}(\vec{r})$ devido à densidade de corrente na superfície S do material, com origem nas correntes atômicas que geram a magnetização $\vec{M}(\vec{r}')$.

Comparando as duas primeiras integrais na expressão (2.2), vemos que a quantidade $\vec{\nabla}\times\vec{\mathrm{M}}$ tem dimensão de densidade de corrente. A densidade de corrente de magnetização $\vec{J}_M$,

definida de forma mais geral pela equação (2.1) pode ser restringida ao caso onde os efeitos de superfície podem ser desprezados, pois a integral de $\vec{J}_M$ ao longo da superfície de uma seção transversal genérica feita no volume V é zero. Podemos, então, escrevê-la como sendo:

$$\vec{J}_M = \vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{M}}. \tag{2.3}$$

A densidade de corrente de portadores livres $\vec{J}_F$ pode surgir devido a uma diferença de potencial de origem eletrostática aplicada por uma fonte externa. Contudo como estamos analisando a interação da matéria com uma onda eletromagnética, então os portadores livres podem gerar a densidade de corrente impulsionados por uma força eletromotriz induzida, descrita pela lei de Faraday.

Há ainda duas contribuições para a densidade de correntes que devemos levar em consideração devido à presença dos campos elétricos e magnéticos oscilantes no meio material. Uma delas é o surgimento de uma corrente de deslocamento $\vec{J}_D$, presente na lei de Ampère-Maxwell e que não representa uma corrente elétrica real, mas uma quantidade física que possui unidade de densidade de corrente, com origem na variação do campo elétrico no tempo. A outra contribuição para a densidade de corrente a ser considerada se deve à polarização elétrica do meio na presença do campo elétrico, e é chamada de corrente de polarização $\vec{J}_P$. A corrente de deslocamento e a corrente de polarização são dadas, respectivamente, pelas seguintes expressões [79]:

$$\vec{J}_D = \varepsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \qquad e \qquad \vec{J}_P = \frac{\partial \vec{P}}{\partial t}, \tag{2.4}$$

onde $\vec{P}$ é o vetor polarização elétrica do meio.

Portanto, a densidade de corrente total nesse material magnetizado sob as condições consideradas, fica sendo:

$$\vec{J}_T = \vec{J}_F + \vec{J}_M + \vec{J}_P + \vec{J}_D. \tag{2.5}$$

$$\vec{J}_T = \vec{J}_F + \vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{M}} + \frac{\partial \vec{P}}{\partial t} + \varepsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t}. \tag{2.6}$$

A lei de Ampère-Maxwell pode ser escrita da seguinte forma:

$$\vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{B}} = \mu_0 \vec{J}_T = \mu_0 \vec{J}_F + \mu_0 \vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{M}} + \mu_0 \frac{\partial \vec{P}}{\partial t} + \mu_0 \varepsilon_0 \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \Rightarrow$$

$$\Rightarrow \vec{\nabla} \times \left(\frac{\vec{\mathrm{B}}}{\mu_0} - \vec{\mathrm{M}}\right) = \vec{J}_F + \left(\frac{\partial\left(\vec{P} + \varepsilon_0 \vec{E}\right)}{\partial t}\right) \Rightarrow$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{H}} = \vec{J}_F + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}, \tag{2.7}$$

de tal modo que $\vec{\mathrm{B}} = \mu_0\left(\vec{\mathrm{H}} + \vec{\mathrm{M}}\right)$ e $\vec{D} = \vec{P} + \varepsilon_0 \vec{E}$.

A fim de continuarmos nossa análise, é adequado explicitarmos aqui as equações de Maxwell para os meios materiais lineares.

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{D} = \rho \qquad \Rightarrow \qquad \oint_S \vec{D} \cdot d\vec{a} = Q, \tag{2.8}$$

onde $\vec{D} = \left(\varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P}\right)$ e $\vec{P} = \chi_e \varepsilon_0 \vec{E}$;

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0 \qquad \Rightarrow \qquad \oint_S \vec{B} \cdot d\vec{a} = 0; \tag{2.9}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{E}} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \qquad \Rightarrow \qquad \oint_c \vec{E} \cdot d\vec{l} = -\frac{d}{dt}\left(\int_S \vec{B} \cdot d\vec{a}\right); \tag{2.10}$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{\mathrm{H}} = \vec{J}_F + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \qquad \Rightarrow \qquad \oint_c \vec{H} \cdot d\vec{l} = \int_S \vec{J}_F \cdot d\vec{a} + \frac{d}{dt}\left(\int_S \vec{D} \cdot d\vec{a}\right); \tag{2.11}$$

onde $\vec{\mathrm{H}} = \left(\frac{\vec{\mathrm{B}}}{\mu_0} - \vec{\mathrm{M}}\right)$ e $\vec{\mathrm{M}} = \chi_m \vec{H}$.

2.1.1 – Teorema de Poynting

O trabalho mecânico necessário para deslocar um conjunto de cargas do infinito, agrupando-os em uma distribuição volumétrica contínua, resulta na seguinte expressão [79]:

$$W_e = \frac{\varepsilon_0}{2} \int_{Espaço} E^2 dV, \tag{2.12}$$

onde E é o módulo do campo elétrico resultante da distribuição de cargas. Este resultado mostra que o trabalho realizado para deslocar as cargas elétricas ficou acumulado no campo elétrico produzido pela densidade de carga ρ.

De maneira análoga, o trabalho mecânico necessário para gerar uma densidade de corrente J e que será convertido em energia armazenada no campo magnético resultante B produzido por essa mesma densidade de corrente, é dado pela expressão [79]:

$$W_m = \frac{1}{2\mu_0} \int_{Espaço} B^2 dV. \tag{2.13}$$

Portanto, a energia total armazenada no campo eletromagnético é

$$U_{em} = \frac{1}{2} \int \left(\varepsilon_0 E^2 + \frac{1}{\mu_0} B^2 \right) dV. \tag{2.14}$$

O teorema de Poynting afirma que *o trabalho realizado sobre uma carga pela força de Lorentz, devido aos campos elétrico e magnético, é igual à diminuição na energia armazenada nos campos menos o fluxo de energia através da superfície de contorno que limita o volume que encerra as cargas e as densidades de corrente.* Este teorema, portanto, é o "teorema trabalho-energia" da eletrodinâmica, e pode ser expresso matematicamente pela seguinte equação [79]:

$$\frac{dW}{dt} = -\frac{d}{dt} \int_V \frac{1}{2} \left(\varepsilon_0 E^2 + \frac{1}{\mu_0} B^2 \right) dV - \frac{1}{\mu_0} \oint_S \left(\vec{E} \times \vec{B} \right) \cdot d\vec{a}$$

$$\frac{dW}{dt} = -\frac{dU_{em}}{dt} - \frac{1}{\mu_0} \oint_S \left(\vec{E} \times \vec{B} \right) \cdot d\vec{a}. \tag{2.15}$$

A energia transportada por uma onda eletromagnética por unidade de área e por unidade de tempo é dada pelo módulo do vetor de Poynting.

$$\vec{S} = \frac{1}{\mu_0} \vec{E} \times \vec{B}. \tag{2.16}$$

Na situação estacionária onde uma fonte externa constantemente alimenta o campo eletromagnético, temos que a potência absorvida pelo meio magnético na presença do campo é igual ao fluxo de energia através da superfície de contorno do material S, expresso pelo vetor de Poynting. Temos, portanto, que:

$$P_{ot} = \frac{dW}{dt} = -\frac{1}{\mu_0} \oint_S \left(\vec{E} \times \vec{B} \right) \cdot d\vec{a} = -\oint_S \vec{S} \cdot d\vec{a}. \tag{2.17}$$

Para reescrevermos dW/dt em termos de propriedades do material, façamos as seguintes operações:

I) Fazendo o produto escalar com $\vec{E}$ dos dois lados da equação da Lei de Ampère-Maxwell (equação (2.11)):

$$\vec{E}\cdot\left(\vec{\nabla}\times\vec{\mathrm{H}}\right)=\vec{E}\cdot\vec{J}_F+\vec{E}\cdot\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}. \tag{2.18}$$

II) Fazendo o produto escalar com $\vec{H}$ dos dois lados da equação da Lei de Faraday (equação (2.10)):

$$\vec{H}\cdot\left(\vec{\nabla}\times\vec{\mathrm{E}}\right)=-\vec{H}\cdot\frac{\partial\vec{B}}{\partial t}. \tag{2.19}$$

Utilizando da seguinte identidade vetorial:

$$\vec{\nabla}\cdot\left(\vec{a}\times\vec{\mathrm{b}}\right)=\left(\vec{\nabla}\times\vec{a}\right)\cdot\vec{\mathrm{b}}-\vec{a}\cdot\left(\vec{\nabla}\times\vec{\mathrm{b}}\right), \tag{2.20}$$

então

$$\left(\vec{\nabla}\times\vec{\mathrm{E}}\right)\cdot\vec{H}-\vec{\mathrm{E}}\cdot\left(\vec{\nabla}\times\vec{\mathrm{H}}\right)=-\vec{H}\cdot\frac{\partial\vec{B}}{\partial t}-\vec{E}\cdot\vec{J}_F-\vec{E}\cdot\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}\Rightarrow$$

$$-\vec{\nabla}\cdot\left(\vec{E}\times\vec{\mathrm{H}}\right)=-\vec{\nabla}\cdot\vec{\mathrm{S}}=\vec{E}\cdot\vec{J}_F+\vec{E}\cdot\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}+\vec{H}\cdot\frac{\partial\vec{B}}{\partial t}. \tag{2.21}$$

Integrando dos dois lados no volume, temos:

$$-\int_V\left(\vec{\nabla}\cdot\vec{\mathrm{S}}\right)dV=-\oint_S\vec{\mathrm{S}}\cdot d\vec{a}=\int_V\left(\vec{E}\cdot\vec{J}_F+\vec{E}\cdot\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}+\vec{H}\cdot\frac{\partial\vec{B}}{\partial t}\right)dV. \tag{2.22}$$

onde utilizamos o teorema do divergente para obtermos uma integral na superfície S do vetor de Poynting. Substituindo este resultado na equação (2.17) e integrando dos dois lados em relação ao tempo obtemos o trabalho realizado no intervalo de tempo $t-t_0$:

$$\int_{t_0}^{t}\frac{dW}{dt}dt=\int_{W(t_0)}^{W(t)}dW=-\int_{t_0}^{t}\left(\oint_S\vec{S}\cdot\hat{n}\,dS\right)dt\Rightarrow$$

$$\int_{W(t_0)}^{W(t)}dW=\int_{t_0}^{t}\left(\int_V\vec{E}\cdot\vec{J}_F\,dV+\int_V\vec{E}\cdot\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}dV+\int_V\vec{H}\cdot\frac{\partial\vec{B}}{\partial t}dV\right)dt. \tag{2.23}$$

Analisando $\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}$ e $\frac{\partial\vec{B}}{\partial t}$ em coordenadas generalizadas, temos:

$$\frac{d\vec{D}(q,p,t)}{dt}=\frac{\partial\vec{D}}{\partial q}\dot{q}+\frac{\partial\vec{D}}{\partial p}\dot{p}+\frac{\partial\vec{D}}{\partial t}. \tag{2.24}$$

Desde que a fonte de campo externo e o material (amostra) que está sob a ação desse campo estejam em repouso um em relação ao outro, teremos então que os termos $\frac{\partial \vec{D}}{\partial q}\dot{q}$ e $\frac{\partial \vec{D}}{\partial p}\dot{p}$ serão nulos. Portanto

$$\frac{d\vec{D}}{dt} = \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}. \tag{2.25}$$

Da mesma forma

$$\frac{d\vec{B}(q,p,t)}{dt} = \frac{\partial \vec{B}}{\partial q}\dot{q} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial p}\dot{p} + \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \Rightarrow \frac{d\vec{B}}{dt} = \frac{\partial \vec{B}}{\partial t}. \tag{2.26}$$

Substituindo, então, estes resultados na equação (2.23), temos:

$$\int_{W(t_0)}^{W(t)} dW = \int_{t_0}^{t}\left(\int_V \vec{E}\cdot\vec{J}_F\, dV\right)dt + \int_{t_0}^{t}\left(\int_V \vec{E}\cdot\frac{d\vec{D}}{dt}dV\right)dt + \int_{t_0}^{t}\left(\int_V \vec{H}\cdot\frac{d\vec{B}}{dt}dV\right)dt. \tag{2.27}$$

Sabendo que $\frac{d\vec{D}}{dt}dt = d\vec{D}$ e $\frac{d\vec{B}}{dt}dt = d\vec{B}$, temos:

$$\int_{W(t_0)}^{W(t)} dW = \int_{t_0}^{t}\left(\int_V \vec{E}\cdot\vec{J}_F\, dV\right)dt + \int_V \left(\int_{D(t_0)}^{D(t)} \vec{E}\cdot d\vec{D}\right)dV + \int_V \left(\int_{B(t_0)}^{B(t)} \vec{H}\cdot d\vec{B}\right)dV. \tag{2.28}$$

Esta expressão descreve o trabalho realizado pelo campo eletromagnético sobre o sistema.

Admitindo que $\vec{E}(t)$ e $\vec{B}(t)$ oscilem periodicamente no tempo com frequencia ω, o período de oscilação será dado por $T = 2\pi/\omega$.

Se o trabalho for analisado em um intervalo de tempo que englobe uma oscilação completa, isso implicará que

$$D(t_0) = D(t) \text{ e } B(t_0) = B(t), \text{ se } t = t_0 + T,$$

e as integrais em dD e dB serão integrais fechadas.

Agora, vamos reescrever as diferenciais totais e substituir nas integrais da equação (2.28).

$$d\left(\vec{E}\cdot\vec{D}\right) = \vec{E}\cdot d\vec{D} + \vec{D}\cdot d\vec{E} \tag{2.29}$$

e

$$d\left(\vec{H}\cdot\vec{B}\right) = \vec{H}\cdot d\vec{B} + \vec{B}\cdot d\vec{H}. \tag{2.30}$$

Reescrevendo a segunda integral do lado direito da equação (2.28), temos

$$\int_V \left(\int_{D(t_0)}^{D(t)} \vec{E} \cdot d\vec{D} \right) dV = \int_V \left(\oint_{Ciclo} d(\vec{E} \cdot \vec{D}) - \oint_{Ciclo} \vec{D} \cdot d\vec{E} \right) dV =$$

$$= \int_V \left(\oint_{Ciclo} d(\vec{E} \cdot \vec{D}) - \oint_{Ciclo} (\varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P}) \cdot d\vec{E} \right) dV \Rightarrow$$

$$\int_V \left(\int_{D(t_0)}^{D(t)} \vec{E} \cdot d\vec{D} \right) dV = \int_V \left(\oint_{Ciclo} d(\vec{E} \cdot \vec{D}) - \oint_{Ciclo} \varepsilon_0 \vec{E} \cdot d\vec{E} - \oint_{Ciclo} \vec{P} \cdot d\vec{E} \right) dV, \qquad (2.31)$$

onde utilizamos que $\vec{D} = \varepsilon_0 \vec{E} + \vec{P}$. No ciclo tanto $\oint d(\vec{E} \cdot \vec{D})$ quanto $\oint \varepsilon_0 \vec{E} \cdot d\vec{E}$ serão nulos. Portanto a segunda integral do lado direito da equação (2.28) fica:

$$\int_V \left(\int_{D(t_0)}^{D(t)} \vec{E} \cdot d\vec{D} \right) dV = -\int_V \left(\oint_{Ciclo} \vec{P} \cdot d\vec{E} \right) dV. \qquad (2.32)$$

Substituindo agora a diferencial total (2.30) na terceira integral da equação (2.28), e realizando um procedimento análogo ao da segunda integral, lembrando que $\vec{\mathrm{B}} = \mu_0(\vec{\mathrm{H}} + \vec{\mathrm{M}})$, temos:

$$\int_V \left(\int_{B(t_0)}^{B(t)} \vec{H} \cdot d\vec{B} \right) dV = -\int_V \left(\oint_{Ciclo} \mu_0 \vec{M} \cdot d\vec{H} \right) dV. \qquad (2.33)$$

Portanto, o trabalho realizado sobre o sistema em um ciclo fica escrito da seguinte forma:

$$\oint_{Ciclo} dW = \int_{t_0}^{t} \left(\oint_S \vec{S} \cdot d\vec{a} \right) dt = \int_V \left(\int_{t_0}^{t} \vec{E} \cdot \vec{J}_F \, dt - \oint_{Ciclo} \vec{P} \cdot d\vec{E} - \oint_{Ciclo} \mu_0 \vec{M} \cdot d\vec{H} \right) dV. \qquad (2.34)$$

2.2 – Potência dissipada por nanopartículas magnéticas – Hipertermia Magnética no Regime Linear

A medida mais comum para se caracterizar propriedades magnéticas é a curva de magnetização $\vec{M}(H)$ em função do campo externo aplicado $\vec{H}$. A razão entre as variações infinitesimais da magnetização e do campo magnético é definida como a susceptibilidade magnética $\chi = \frac{\partial M}{\partial H}$. É por meio da susceptibilidade que definimos alguns tipos de materiais magnéticos, como os ferro/ferrimagnéticos ($\chi \gg 0$), os paramagnéticos ($\chi > 0$) e os diamagnéticos ($\chi < 0$). Os materiais ferro/ferrimagnéticos possuem uma característica interessante, que é o fato da sua curva de magnetização apresentar histerese. Essa histerese se deve ao fato desses tipos de materiais apresentarem anisotropia magnética, ou seja, direções preferenciais para a magnetização sem a presença de campo externo.

Em uma curva de $\vec{M}(H)$ em função de $\vec{H}$, temos que a integral

$$Área = \oint_{Ciclo} \mu_0 \vec{M} \cdot d\vec{H} \tag{2.35}$$

nos dá o valor da área sob a curva, que no caso de não abrir histerese, possui área zero no ciclo.

Vamos considerar o caso de uma nanopartícula ferro/ferrimagnética. Admitiremos que a nanopartícula é grande o suficiente para que as equações da termodinâmica possam ser aplicadas. Da primeira lei da termodinâmica, temos que a variação da energia interna dU é igual à diferença entre o calor dQ gerado na nanopartícula e o trabalho dW realizado sobre essa nanopartícula pelo campo magnético.

$$dU = dQ - dW. \tag{2.36}$$

Em um ciclo histerético, em que o estado final é igual ao estado inicial, temos que a variação da energia interna é zero, ou seja, todo o trabalho realizado sobre o sistema é dissipado na forma de calor ΔQ gerado nesse ciclo.

$$\Delta Q = \oint_{Ciclo} dQ = \oint_{Ciclo} dW. \tag{2.37}$$

O teorema de Poynting nos permitiu calcular o trabalho realizado sobre um material magnético quando colocado na presença de campos elétricos e magnéticos oscilando no tempo. Temos, então, que o calor dissipado por um material magnético com condutividade σ é dado pela equação (2.34):

$$\Delta Q = \int_V \left(\int_{t_0}^{t} \vec{E} \cdot \vec{J}_F \, dt - \oint_{Ciclo} \vec{P} \cdot d\vec{E} - \oint_{Ciclo} \mu_0 \vec{M} \cdot d\vec{H} \right) dV, \tag{2.38}$$

Imediatamente já identificamos que a terceira integral, que é a área sob a curva de histerese, representa a dissipação histerética devida à movimentação da magnetização, descrevendo curvas de histerese dentro do intervalo limitado pelo máximo de oscilação do campo magnético aplicado.

A primeira integral da equação (2.38) representa a dissipação por correntes parasitas, que surgem pela movimentação de portadores de carga na presença do campo elétrico aplicado. Com o surgimento de uma densidade de corrente há a dissipação de energia na forma de calor por efeito Joule.

A segunda integral da equação (2.38) é chamada de perda dielétrica, e ocorre devido à polarização elétrica do meio devido à aplicação do campo elétrico alternado.

Para analisarmos a dissipação térmica das nanopartículas magnéticas devido à aplicação do campo magnético externo alternado, vamos desprezar as perdas dielétricas e por correntes parasitas. Essa não é uma aproximação ruim, considerando que ferritas, em geral, não são boas condutoras, além do que o tamanho reduzido das nanopartículas auxilia para que estas duas perdas não sejam significativas, diferentemente da dissipação histerética, pois a amostra sendo magnética interage facilmente com o campo aplicado.

Admitindo que a magnetização M da nanopartícula seja uniforme em todo o volume, e que os elementos de integração dH e dV, na terceira integral da equação (2.38), variam de maneira independente, podemos separar as duas integrais como mostrado abaixo, onde $\int dV$ resulta no volume total V_p da nanopartícula.

$$\Delta Q = -\int dV \oint_{Ciclo} \mu_0 M dH = -V_p \oint_{Ciclo} \mu_0 M dH \Rightarrow$$

$$\frac{\Delta Q}{V_p} = -\oint_{Ciclo} \mu_0 M dH. \tag{2.39}$$

Temos, portanto, que a área da curva de histerese nos dá a quantidade de energia dissipada na forma de calor por unidade de volume.

Descrever teoricamente curvas de magnetização apresentando histerese magnética e, a partir daí, calcular a área dessa histerese, pode ser um procedimento deveras complicado. Vários parâmetros podem afetar a forma como a magnetização se comporta com a aplicação de um campo magnético externo, como constante de anisotropia, se a amostra é macroscópica apresentando multidomínios magnéticos, ou se é nanométrica apresentando monodomínio magnético. Se for monodomínio, o modo como ocorre a inversão da magnetização é outro fator que influência no comportamento de $\vec{M}(H)$, se essa inversão é coerente, *curling* ou *buckling*. Se a amostra for pó ou fluido a randomicidade dos vários elementos também influencia o comportamento da magnetização, assim como a interação magnética entre cada nanoestrutura.

Algumas simplificações podem ser feitas a fim de conseguirmos calcular a área da curva de histerese. Vamos admitir uma nanopartícula monodomínio com magnetização uniforme e rotação coerente, e considerar que esta nanopartícula está isolada. Vamos admitir também que a amplitude do campo magnético aplicado é pequena o suficiente para valer a resposta linear da magnetização.

Considerando um campo magnético aplicado variando no tempo na forma $H(t) = Re\left(H_0 e^{i\omega t}\right) = H_0 cos(\omega t)$, onde H_0 é a amplitude do campo alternado e ω é a frequência angular, a teoria da resposta linear admite que a magnetização terá um comportamento também cossenoidal da forma

$$M(t) = Re\left(M_0 e^{(i\omega t - \varphi)}\right) = M_0 cos(\omega t - \varphi), \tag{2.40}$$

diferindo somente pela existência de uma fase φ, onde M_0 é a amplitude de oscilação da magnetização. A fase na resposta da magnetização está relacionada com o fato da susceptibilidade magnética possuir uma parte imaginária no processo dinâmico.

Admitamos, então, a magnetização em função do tempo escrita na forma genérica apresentada abaixo.

$$M(t) \cong Re\left(\frac{\partial M}{\partial H}H(t)\right) = Re\big(\chi H(t)\big), \tag{2.41}$$

onde $\partial M/\partial H = \chi = \chi' - i\chi''$ é a susceptibilidade magnética com parte real χ' e parte imaginária χ''. Desenvolvendo $M(t)$ na equação (2.41), temos:

$$M(t) = Re\big(\chi H(t)\big) = Re\big[(\chi' - i\chi'')H_0\big(cos(\omega t) + isen(\omega t)\big)\big] =$$

$$= Re\big[\big(\chi' H_0 cos(\omega t) + \chi'' H_0 sen(\omega t)\big) + i\big(\chi' H_0 sen(\omega t) - \chi'' H_0 cos(\omega t)\big)\big] \Longrightarrow$$

$$M(t) = \chi' H_0 cos(\omega t) + \chi'' H_0 sen(\omega t). \tag{2.42}$$

Vamos desenvolver $M(t)$ a partir da definição da resposta linear (equação (2.41)):

$$M(t) = M_0 cos(\omega t - \varphi) = M_0 cos(\omega t)cos(\varphi) + M_0 sen(\omega t)sen(\varphi). \tag{2.43}$$

Comparando (2.42) e (2.43), conclui-se que $\chi' = \frac{M_0 cos(\varphi)}{H_0}$ e $\chi'' = \frac{M_0 sen(\varphi)}{H_0}$.

Admitindo que $|\chi| = \frac{M_0}{H_0}$, então podemos escrever

$$cos(\varphi) = \frac{\chi'}{|\chi|} \quad \text{e} \quad sen(\varphi) = \frac{\chi''}{|\chi|}. \tag{2.44}$$

Conseguimos associar a defasagem φ da magnetização com as componentes real e imaginária da susceptibilidade. Vamos, agora, obter a relação de dissipação histerética de um sistema de nanopartículas magnéticas não interagentes por meio da área da curva de histerese.

Sejam $H(t)$ uma excitação cossenoidal, $M(t)$ uma resposta linear a essa excitação e T o período da oscilação, temos

$$-\frac{\Delta Q}{V_p} = -\mu_0 \oint_0^T M_0 cos(\omega t - \varphi) H_0 \omega sen(\omega t) dt =$$

$$= -\mu_0 H_0 M_0 \omega \oint_0^T \big(cos(\omega t)cos(\varphi)sen(\omega t) + sen(\omega t)sen(\varphi)sen(\omega t)\big)dt$$

$$-\frac{\Delta Q}{V_p} = \mu_0 H_0 M_0 \omega sen(\varphi) \oint_0^T cos^2(\omega t)dt = V_p H_0 M_0 \omega sen(\varphi). \tag{2.45}$$

Logo, o calor dissipado pela nanopartícula por unidade de volume fica:

$$-\frac{\Delta Q}{V_p} = \mu_0 \pi H_0 M_0 sen(\varphi) = \mu_0 \pi H_0^2 \chi''. \tag{2.46}$$

É importante observar que não havendo diferença de fase φ entre a excitação $H(t)$ e a resposta $M(t)$, não há dissipação de energia na forma de calor.

A potência dissipada P_{ot} por unidade de volume durante um ciclo, ou seja, durante o intervalo de tempo dado pelo período T, será igual a:

$$\frac{P_{ot}}{V_p} = -\frac{\Delta Q}{TV_p} = -\frac{f}{V_p}\oint_{Ciclo} dQ = \mu_0 \pi f H_0 M_0 sen(\varphi) = \mu_0 \pi f H_0^2 \chi''. \tag{2.47}$$

onde $f = 1/T$ é a frequencia linear do campo magnético aplicado.

Até o momento obtivemos χ' e χ'' em termos de $cos(\varphi)$ e $sen(\varphi)$, porém φ ainda nos é desconhecido. Façamos a seguinte análise a fim de descobrirmos como escrever χ' e χ'' em termos de parâmetros do campo aplicado e da amostra que possam ser controlados. A dinâmica da magnetização da amostra em relação ao campo externo, nessa situação de deslocamento de fase, pode ser descrita pela equação de movimento da magnetização (equação de Bloch) [80]:

$$\frac{\partial M}{\partial t} = \frac{1}{\tau}[M_0(t) - M(t)], \tag{2.48}$$

onde, τ é chamado de tempo de relaxação. Substituindo na equação acima $M_0(t) = \chi_0 H_0 e^{i\omega t}$ e $M(t) = \chi H_0 e^{i\omega t}$, onde χ_0 é a susceptibilidade magnética quando da aplicação de um campo magnético estático, temos

$$\frac{\partial\left(\chi H_0 e^{i\omega t}\right)}{\partial t} = \frac{1}{\tau}\left[\chi_0 H_0 e^{i\omega t} - \chi H_0 e^{i\omega t}\right] =$$

$$i\omega\chi H_0 e^{i\omega t} = \frac{1}{\tau}[\chi_0 - \chi] H_0 e^{i\omega t} \;\Rightarrow$$

$$\Rightarrow\; \chi(1 + i\omega\tau) = \chi_0 \quad \Rightarrow \quad \chi(\omega) = \frac{\chi_0}{(1 + i\omega\tau)}, \tag{2.49}$$

ou

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

$$\chi = \frac{\chi_0}{1 + (2\pi f\tau)^2} - i\frac{\chi_0 2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2} = \chi' - i\chi''. \tag{2.50}$$

Que é a susceptibilidade magnética definidas no **modelo de Debye** [81].

Podemos escrever, então, a potência por unidade de volume da seguinte forma:

$$\frac{P_{ot}}{V_p} = \mu_0 \pi f H_0^2 \frac{\chi_0 2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2}. \tag{2.51}$$

Potencia por unidade de massa é o que definimos como SLP, e é usualmente dada na literatura em W/g (Watt por grama). Embora a equação acima não esteja restrita a um sistema de unidades específica, optamos por utilizar o sistema CGS de unidades, sendo que esta equação nos dará então uma grandeza em $\frac{erg}{s \cdot cm^3}$.

A fim de obtermos o resultado final em W/g, vamos fazer uma pequena modificação na equação (2.51). A referida equação nos fornece potência por unidade de volume de material magnético, onde o volume já está em cm^3. Fazendo uma análise dimensional podemos converter esse resultado para potência por unidade de massa de material magnético, dado em gramas, dividindo o resultado final pela densidade do material magnético ρ_P dado em g/cm^3.

Para obtermos a potência em Watt basta convertermos erg em Joule, o que é feito multiplicando a energia dada em erg por 10^{-7}. Temos então que o SLP teórico, devido somente à dissipação histerética no regime de resposta linear (LRT) dado em W/g, pode ser escrito como

$$P_m^{LRT} = \frac{10^{-7}}{\rho_P} \mu_0 \pi f \chi_0 H_0^2 \frac{2\pi f\tau}{1+(2\pi f\tau)^2}, \tag{2.52}$$

desde que todos os parâmetros na expressão sejam substituídos com valores no CGS.

2.2.1 – Tempo de relaxação

O tempo de relaxação τ está relacionado com o tempo gasto para que a magnetização seja invertida. Essa inversão pode dar-se devido ao giro de toda a nanopartícula, situação em que a magnetização permanece estática em relação à rede cristalina. Nesse caso τ é chamado de tempo de relaxação Browniano (τ_B), e é dado pela seguinte expressão [82]:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{k_B T}, \tag{2.53}$$

onde η é o coeficiente de viscosidade do líquido carreador, k_B é a constante de Boltzmann, T é a temperatura, V_H é o volume hidrodinâmico, o que é maior do que o volume magnético da nanopartícula dada por $V_P = 4\pi R^3/3$ para uma partícula de raio R. O volume hidrodinâmico é dado por $V_H = (1 + \delta/R)^3 V_P$, onde δ é o comprimento da camada surfactante na superfície da nanopartícula.

Pode ocorrer ainda que somente a magnetização sofra inversão, permanecendo a nanoparticula estática. Neste caso τ é chamado de tempo de relaxação de Néel-Brown (τ_N), onde definimos o parâmetro adimensional $\sigma = K_{ef} V_P / k_B T$, com K_{ef} sendo a constante de anisotropia efetiva da nanopartícula e τ_0 é um tempo de relaxação característico cujo valor típico é da ordem de 10^{-10}-10^{-8}s [83]:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 \frac{e^{\sigma}}{\sqrt{\sigma}}. \tag{2.54}$$

Os dois processos de inversão da magnetização podem ocorrer simultaneamente. Neste caso o tempo de relaxação efetivo pode ser obtido pela expressão

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N}. \tag{2.55}$$

A figura 2.1 mostra τ , τ_B e τ_N em função do tamanho das nanopartículas, considerando que estas sejam esféricas, com volume dado por $V_P = \pi {D_P}^3/6$. Utilizamos para os cálculos os parâmetros experimentais das amostras analisadas neste trabalho, que são $K_{ef} = 2{,}5 \times 10^4\, erg/cm^3$, $\delta = 1{,}1nm$, $\eta = 0{,}01002$ para $T = 295K$ e $\tau_0 = 10^{-9}s$. Podemos perceber que um tempo de relaxação efetivo, resultado da combinação de τ_B e τ_N, só é necessário em uma pequena faixa de diâmetro, onde estes dois últimos são aproximadamente da mesma ordem de grandeza. Para diâmetros menores do que aproximadamente 19nm, prevalece o tempo de relaxação de Néel-Brown, e para diâmetros maiores do que aproximadamente 32nm, prevalece o tempo de relaxação Browniano.

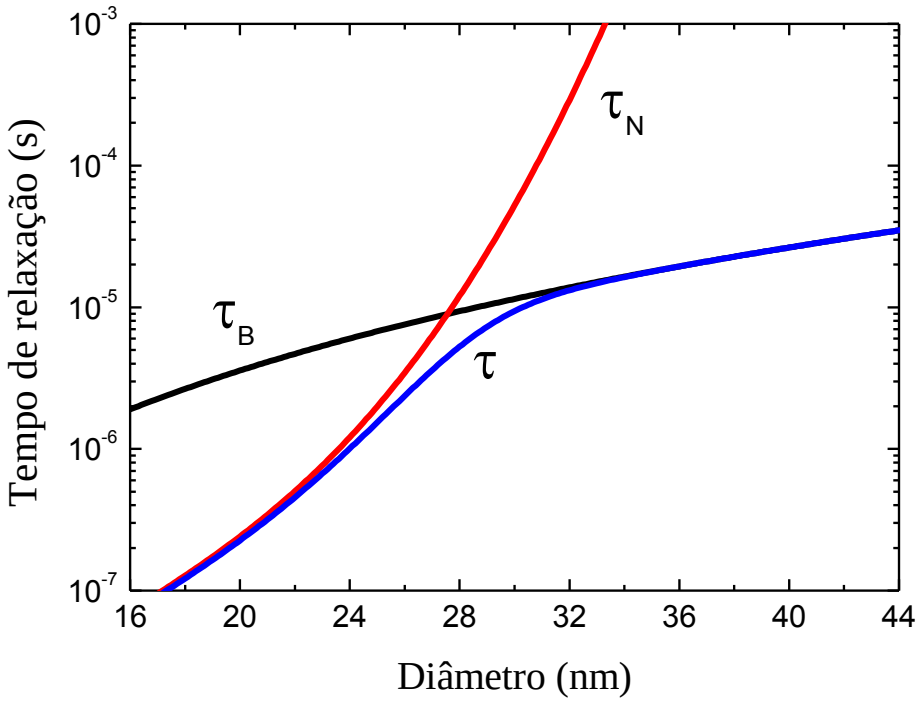


Figura 2.1: Tempo de relaxação em função do tamanho para nanopartículas magnéticas.

A equação (2.54) é uma aproximação válida para valores de σ maiores que aproximadamente 2,5. Para valores menores ela apresenta uma inconsistência matemática cujo efeito pode ser observado na figura 2.2, onde o tempo de relaxação de Néel-Brown começa a crescer novamente com a diminuição de σ. Uma expressão alternativa, válida para qualquer valor de σ, foi obtida numericamente por Coffey e Kalmykov [84]:

$$\tau_N = \tau_0(e^{\sigma} - 1)\left(2^{-\sigma} + \frac{2\sigma^{3/2}}{\sqrt{\pi}(1+\sigma)}\right)^{-1}. \qquad (2.56)$$

Esta expressão é válida para nanopartículas magnéticas com anisotropia uniaxial, onde $\tau_0 = \frac{M_S}{2\gamma_0 K_{ef}}\frac{(1+\alpha^2)}{\alpha}$ (com valor em torno de 10^{-10}-10^{-8}s), γ_0 é a razão giromagnética e α é o fator de amortecimento.

A figura 2.2 mostra os dois tempos de relaxação em função do tamanho da nanopartícula, onde τ_N–Clássico é o tempo de relaxação dado pela equação (2.54), e τ_N–Numérico é o tempo de relaxação dado pela equação (2.56).

Vemos que o tempo de relaxação obtido por Coffey e Kalmykov corrige a inconsistencia presente na equação (2.54) para pequenos valores de σ.

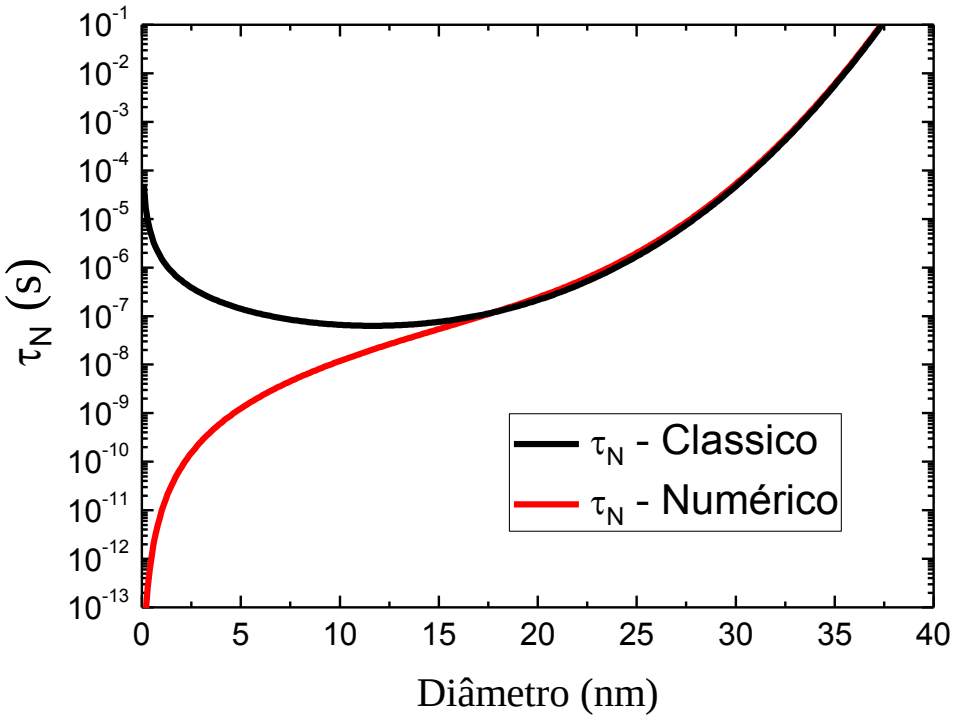


Figura 2.2: Tempo de relaxação de Néel-Brown dados pela equação (2.54) (equação clássica) e pela equação (2.56) (equação numérica alternativa).

Por fim, agora que conhecemos a componente real e a imaginária da susceptibilidade dinâmica, podemos reescrever a equação temporal da magnetização (2.40) em termos de parâmetros conhecidos.

Desde que $M_0 = |\chi|H_0$, então basta calcular o módulo da susceptibilidade como sendo:

$$|\chi| = \sqrt{(\chi')^2 + (\chi'')^2} = \frac{\chi_0}{\sqrt{1 + (2\pi f\tau)^2}}, \tag{2.57}$$

onde substituímos as expressões para χ' e χ'' da equação (2.50). A fase φ pode ser obtida calculando a tangente a partir das equações (2.44):

$$\frac{sen(\varphi)}{cos(\varphi)} = tg(\varphi) = \frac{\chi''}{\chi'} = 2\pi f\tau. \tag{2.58}$$

Substituindo (2.57) e (2.58) na equação (2.40), temos:

$$M(t) = M_0 cos(\omega t - \varphi) = \frac{\chi_0}{\sqrt{1 + (2\pi f\tau)^2}} H_0 cos\big(\omega t - arctg(2\pi f\tau)\big). \tag{2.59}$$

O gráfico da magnetização no regime linear descrita pela equação (2.59), quando gerado em função do campo aplicado $H(t) = H_0 cos(\omega t)$, descreve uma curva com histerese em formato elipsoidal, desde que $\varphi \neq 0$, como foi observado experimentalmente por Tomitaka et al. [66], cujos resultados estão mostrados na figura 1.8.

Capítulo 3

Modelo teórico de formação de cadeias

O estudo da interação entre nanopartículas em um fluido magnético e a formação de estruturas auto-organizadas, como cadeias lineares, é de suma importância para o entendimento do efeito dessas estruturas em vários processos físicos e biológicos, incluindo a magnetohipertermia [64].

Jacobs e Bean [85] foram os primeiros a propor que nanopartículas magnéticas poderiam formar cadeias como resultado da interação dipolar magnética. Posteriormente Thomas [86] verificou experimentalmente este fato, obtendo imagens de microscopia eletrônica de cadeias formadas por nanopartículas de cobalto que possuíam em torno de 20nm de diâmetro. Em 1970 De Gennes e Pincus [87], utilizando de um modelo de correlação de pares, mostraram que, em colóides magnéticos, cadeias lineares são mais prováveis de serem observadas do que estruturas do tipo anéis ou aglomerados esféricos. De fato o interesse pela formação de estruturas coloidais em fluidos dipolares e sua importância na mudança das propriedades magnéticas continua sendo de grande interesse (vide, por exemplo, Kantorovich et al. [88] que analisa o efeito da formação de anéis de nanopartículas na susceptibilidade magnética da suspensão coloidal).

Para fazermos posteriormente uma análise da influência da interação interpartículas no SLP, estudaremos a formação de cadeias lineares em fluidos magnéticos tendo em vista que se trata de um arranjo usualmente observado em fluidos. A interação considerada, contudo, será somente a dipolar magnética entre os momentos magnéticos das diferentes nanopartículas na cadeia. A interação de troca entre os spins de superfície não afeta a determinação do número de partículas na cadeia nem o SLP, uma vez que é uma interação isotrópica. Nesse capítulo, portanto, apresentaremos a expressão matemática da constante de anisotropia de uma nanopartícula considerando a interação dipolar magnética quando essa nanopartícula se encontra numa cadeia linear, e nos capítulos posteriores utilizaremos esse resultado para avaliar como a mudança na constante de anisotropia devido a esse tipo de interação afeta a eficiência de aquecimento das nanopartículas.

A fim de caracterizarmos o fluido quanto ao tamanho médio das cadeias lineares de nanopartículas formadas em suspensão, desenvolvemos um método de análise via dados de ressonância magnética eletrônica (RME), que será apresentado a seguir.

3.1 – Técnica de ressonância magnética eletrônica (RME)

Consideremos uma amostra ferro/ferrimagnética com uma magnetização $\vec{M}$ na presença de um campo magnético externo estático $\vec{H}_0$. Essa magnetização "sente" um campo efetivo $\vec{H}_{ef}$ no interior do material, dado pela soma do campo externo aplicado mais o campo local devido aos sítios vizinhos. A magnetização, por sua vez, sofre um torque devido a interação com o campo efetivo, e entra em um movimento de precessão em torno desse campo. Devido a efeitos dissipativos que amortecem o movimento de precessão (interação spin-rede e interação spin-spin) a magnetização tende a se alinhar com o campo magnético. Quando utilizamos da técnica de RME em uma amostra ferromagnética, podemos chamar o procedimento de ressonância ferromagnética.

O experimento de ressonância ferromagnética, numa abordagem clássica, consiste em se aplicar uma radiação de micro-ondas na amostra ferro/ferrimagnética na presença de um campo magnético estático $\vec{H}_0$. A magnetização tenderá a se alinhar com o campo estático, e o campo de micro-ondas aplicado é tal que sua componente magnética fique perpendicular ao campo estático, funcionando como uma perturbação para a magnetização, tirando esta da posição de equilibrio. Consequentemente o material magnético absorve parte da micro-ondas, que terá sua intensidade diminuida, e um sensor fotodiodo detecta essa absorção resultando em curvas de absorção em função da intensidade do campo magnético aplicado. Essas curvas de absorção geralmente tem um formato de uma curva gaussiana ou lorentziana.

A magnitude e a direção do campo efetivo podem ser calculadas com uma boa aproximação utilizando um modelo introduzido por J. Smit e H. G. Beljers [89], que consiste em minimizar a energia magnética em torno da posição de equilíbrio da magnetização na presença de um campo magnético externo. Para tanto, parte-se da equação de Landau-Lifshitz com amortecimento de Gilbert [90], que descreve o movimento da magnetização na presença de um campo $\vec{H}_{ef}$.

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = -\mu_0\gamma\vec{M}\times\vec{H}_{ef} - \mu_0\gamma\frac{\alpha}{M}\vec{M}\times\left(\vec{M}\times\vec{H}_{ef}\right), \tag{3.1}$$

onde γ é chamada *razão giromagnética*, μ_0 é a permeabilidade magnética no vácuo e α é um parâmetro de amortecimento adimensional.

O modelo de Smit-Beljers fornece, então, a seguinte freqüência de ressonância de precessão da magnetização em torno do campo efetivo:

$$\omega_0 = \frac{\gamma(1+\alpha^2)^{1/2}}{Msen\theta_0}\sqrt{(F_{\theta\theta})_0\left(F_{\varphi\varphi}\right)_0 - \left(F_{\theta\varphi}\right)_0^2} = \gamma(1+\alpha^2)^{1/2}H_{ef}, \tag{3.2}$$

onde $(F_{\theta\theta})_0$, $\left(F_{\varphi\varphi}\right)_0$ e $\left(F_{\theta\varphi}\right)_0$ são, respectivamente, as derivadas segundas da densidade de energia F em relação aos ângulos θ e φ, que definem a posição da magnetização em coordenadas esféricas, e aplicadas na posição de equilíbrio da magnetização θ_0 e φ_0. Normalmente o parâmetro α é pequeno, podendo ser desprezado no cálculo do campo de ressonância.

A figura 3.1 mostra a foto do equipamento de ressonância magnética eletrônica (Bruker ESP-300) do Laboratório de Ressonância Magnética Eletrônica do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, o qual utilizamos para a obtenção dos dados apresentados nessa tese.

Figure 2.1: Espectrômetro de Ressonância Magnética Eletrônica (Bruker ESP-300) – IF-UFG.

3.2 - Modelo de nanopartículas interagentes formando cadeias para a condição de ressonância magnética eletrônica

Para obtermos a expressão para a condição de ressonância de uma determinada estrutura magnética devemos construir a expressão da densidade de energia magnética da estrutura e aplicar na equação de Smit-Beljers (Equação 3.2).

Para o caso particular onde todas as nanopartículas estão com o eixo de anisotropia paralelas entre si e paralelas com o campo aplicado de módulo H, a densidade de energia magnética total de uma nanopartícula magnética contida em uma cadeia linear pode ser escrita como

$$F_{tot} = (F_{int} + 2\pi M_S^2(N_\perp - N_\parallel) + K)sen^2\theta sen^2\varphi - M_S H sen\theta sen\varphi. \quad (3.3)$$

O primeiro termo da equação 3.3 representa a interação dipolar magnética entre nanopartículas que formam a cadeia linear. A interação entre cadeias foi desprezada neste modelo, uma vez que experimentalmente estamos considerando apenas fluidos magnéticos muito diluídos. Uma cadeia linear está representada esquematicamente na figura 3.2, com o eixo de anisotropia paralelo ao campo magnético, aplicado no eixo y. O segundo termo é a contribuição magnetostática devida a nanopartículas anisométricas, e o terceiro termo representa uma anisotropia magnética uniaxial usual presente nas nanopartículas, que pode ter origem magnetoelástica ou contribuição de superfície [91]. O último termo corresponde a interação Zeeman. Minimizando a densidade de energia obtemos θ_0 e φ_0 iguais a $\pi/2$. Portanto, dentro desta aproximação nós obtemos a condição de ressonância dada pela equação

$$\omega = \gamma\sqrt{1+\alpha^2}\left[H_{int} + 4\pi M_S(N_\perp - N_\parallel) + \frac{2K}{M_S} + H\right] \quad (3.4)$$

$$= \gamma\sqrt{1+\alpha^2}[H_{int} + H_D + H_K + H]$$

$$= \gamma\sqrt{1+\alpha^2}H_{ef}.$$

Para nanopartículas esféricas $(N_\perp - N_\parallel) = 0$, desprezando o fator de amortecimento α e escrevendo o campo externo aplicado como o campo de ressonância H_R, pode-se obter facilmente a equação para os elétrons contidos em uma estrutura de cadeia linear.

$$H_R^{cadeia} = \frac{\omega}{\gamma} - H_K - H_{int}. \quad (3.5)$$

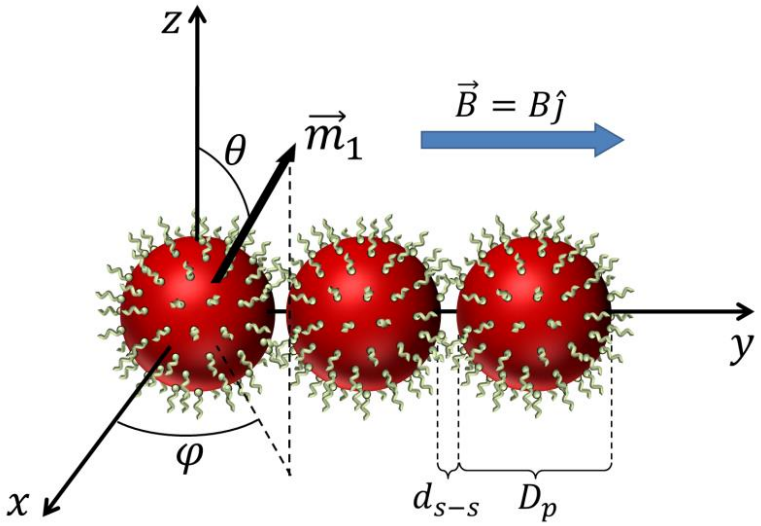


Figura 3.2: Representação esquemática de uma cadeia linear de nanopartículas no referencial do laboratório. Note que assumimos o campo magnético aplicado ao longo da direção y $\left(\vec{\boldsymbol{B}} = \boldsymbol{B}\hat{\boldsymbol{j}}\right)$ e que a cadeia rotaciona devido ao torque magnético e, como conseqüência, mantém o eixo da cadeia ao longo dessa direção.

A equação do campo de ressonância do monômero (partícula isolada, isto é, não interagente),

$$H_R^{mon} = \frac{\omega}{\gamma} - H_K, \tag{3.6}$$

é semelhante à equação 3.5 desprezando a contribuição dipolar (H_{int}). De fato, o campo de interação dipolar pode ser extremamente complicado, uma vez que depende do arranjo dos momentos magnéticos das nanopartículas. Dois modelos aproximados de configurações conhecidas para estes arranjos são as chamadas *coerente* e *fanning* [92]. Na primeira é assumido que os momentos magnéticos das nanopartículas estão todos na mesma direção, girando coerentemente na direção do campo magnético. Na estrutura *Fanning*, os momentos magnéticos adjacentes giram em direções opostas (veja figura 3.3). Na presença de um campo magnético aplicado um momento magnético gira no sentido horário, enquanto o momento magnético da partícula vizinha gira no sentido anti-horário, e assim sucessivamente, todos tendendo a se alinhar com o campo magnético aplicado.

Podemos obter a densidade de energia de interação dipolar magnética entre as nanopartículas em uma cadeia linear, considerando uma rotação tipo *fanning*, como descrito a seguir.

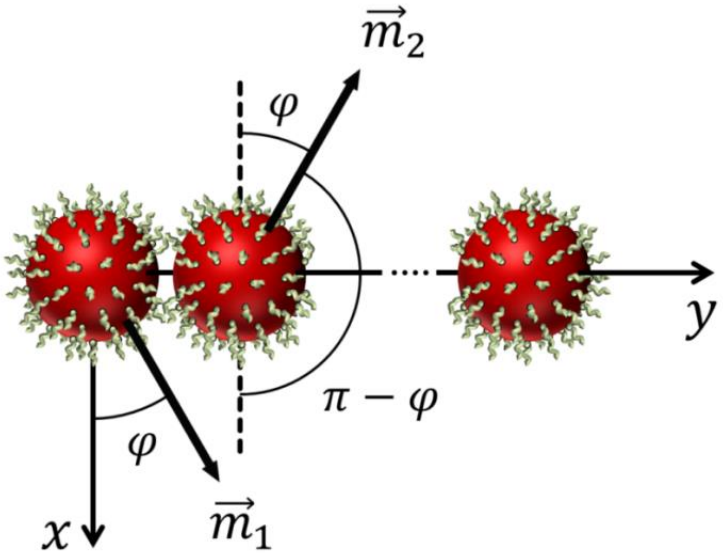


Figura 3.3: Representação esquemática de uma cadeia com rotação dos momentos magnéticos tipo *Fanning*. Note que os momentos magnéticos das partículas vizinhas giram tendendo a se alinhar com o eixo da cadeia, isto é, com a direção do campo magnético externo. A estrutura tipo *Fanning* provavelmente deve-se à formação da cadeia linear de nanopartículas com o eixo de anisotropia destas distribuídas aleatoriamente.

Considere um número ímpar de partículas formando uma cadeia, com Q nanopartículas. A energia da primeira nanopartícula da cadeia (em unidades CGS) é dada pela interação do momento magnético desta partícula ($\vec{m}_1$) com o campo dipolar das outras nanopartículas ao longo da cadeia ($\vec{m}_2, \vec{m}_3$, e assim sucessivamente) [85]:

$$E_{int1} = -\frac{\vec{m}_1}{r^3} \cdot (3(\vec{m}_2 \cdot \hat{r})\hat{r} - \vec{m}_2) - \frac{\vec{m}_1}{(2r)^3} \cdot (3(\vec{m}_3 \cdot \hat{r})\hat{r} - \vec{m}_3) - \cdots$$

$$= -\frac{m^2}{r^3} sen^2\theta sen^2\varphi \left(\frac{1}{1^3} + \frac{3}{2^3} + \frac{1}{3^3} + \cdots + \frac{3}{(Q-3)^3} + \frac{1}{(Q-2)^3} + \frac{3}{(Q-1)^3}\right) + cte.$$

A energia das outras nanopartículas na cadeia pode ser obtida de forma similar, e a energia de interação dipolar total pode ser escrita como

$$E_{int} = -\frac{m^2}{r^3} sen^2\theta sen^2\varphi \left(\frac{(Q-1)}{1^3} + \frac{3(Q-2)}{2^3} + \frac{(Q-3)}{3^3} + \cdots \right.$$

$$\left. + \frac{3(3)}{(Q-3)^3} + \frac{(2)}{(Q-2)^3} + \frac{3(1)}{(Q-1)^3}\right)$$

$$= -Q\frac{m^2}{r^3} sen^2\theta sen^2\varphi \left(\sum_{i=ímpar}^{Q} \frac{(Q-i)}{Q(i)^3} + 3\sum_{i=par}^{Q} \frac{(Q-i)}{Q(i)^3}\right) =$$

$$= -Q\frac{m^2}{r^3}sen^2\theta sen^2\varphi\left(K_{ímpar}^{Q} + 3K_{par}^{Q}\right), \tag{3.7}$$

onde separamos as contribuições de números pares e ímpares. A mesma expressão é válida para uma cadeia com um número par de partículas. Dividindo a energia total por QV_P, sendo V_P o volume da nanopartícula, e considerando todos os termos de energia (magnetostática, magnetoelástica e Zeeman), é possível obter a densidade de energia. Considerando $r = D_P + d_{S-S}$, onde D_P é o diâmetro médio e d_{S-S} a distância média entre as superfícies das nanopartículas formando a cadeia, nós obtemos a densidade de energia para uma nanopartícula em uma cadeia com rotação tipo *fanning*

$$F_{tot}^{fan} = -\left[\frac{\pi M_S^2}{6}\frac{1}{\left(1+\frac{d_{S-S}}{D_P}\right)^3}\left(K_{ímpar}^{Q} + 3K_{par}^{Q}\right) + 2\pi M_S^2(N_\perp - N_\parallel) + K\right]sen^2\theta sen^2\varphi$$

$$-M_S H sen\theta sen\varphi. \tag{3.8}$$

Os cálculos para rotação coerente são semelhantes, e fornecem uma energia do tipo

$$F_{tot}^{coe} = -\left[\frac{\pi M_S^2}{2}\frac{1}{\left(1+\frac{d_{S-S}}{D_P}\right)^3}K_Q + 2\pi M_S^2(N_\perp - N_\parallel) + K\right]sen^2\theta sen^2\varphi$$

$$-M_S H sen\theta sen\varphi, \tag{3.9}$$

onde $K_Q = \sum_i^Q \frac{(Q-i)}{Q(i)^3}$, para i variando de 1 a Q.

Usando a densidade de energia para a configuração fanning (F_{tot}^{fan}) na relação de Smit-Beljers (Equação 3.2) encontramos a condição do campo de ressonância. Não é difícil perceber que o campo de interação é dado por

$$\left[H_R^{mon} - H_R^{cadeia}\right]^{fan} = H_{int}^{fan} = \frac{\pi M_S}{3}\frac{1}{\left(1+\frac{d_{S-S}}{D_P}\right)^3}\left(K_{ímpar}^{Q} + 3K_{par}^{Q}\right). \tag{3.10}$$

Usando a densidade de energia para a configuração coerente (F_{tot}^{coe}) obteremos um campo de interação dado por

$$\left[H_R^{mon} - H_R^{cadeia}\right]^{coe} = H_{int}^{coe} = \pi M_S\frac{1}{\left(1+\frac{d_{S-S}}{D_P}\right)^3}K_Q. \tag{3.11}$$

Portanto, se o campo de ressonância de nanopartículas isoladas (que pode ser obtido no limite de alta diluição) e o campo de ressonância dos aglomerados são conhecidos, pode-se obter o campo de interação, que por outro lado pode ser usado para extrair informação sobre o tamanho da cadeia.

3.3 - Caracterização do fluido com nanopartículas de Fe_3O_4 recobertas com ácido tartárico

A equação (3.10) nos sugere como proceder experimentalmente para obtermos o campo de interação via dados de RME. Para tanto utilizamos um fluido magnético biocompatível de nanopartículas de magnetita recobertas com ácido tartárico, que foi sintetizado por Buske na forma descrita em seu artigo [93]. O estudo foi feito para amostras com um tempo de 255 dias após sua preparação e com diferentes concentrações, em uma faixa de frações volumétricas ϕ variando de 0,038% a 1,900%. A fração volumétrica é definida como sendo $\phi = NV_P/V_{fluido}$, onde N é o número de partículas presentes em um volume V_{fluido} de fluido magnético e V_P é o volume médio das nanopartículas. Os dados obtidos nessa análise foram, então, comparados com resultados de magnetotransmissividade (MT), cujos experimentos foram realizados no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás e analisados pelo Dr. Marcos Tiago de Amaral e Elói, que na época das medidas era aluno de doutorado do Dr. Paulo César de Morais e coorientado pelo Dr. Andris Figueiroa Bakuzis. Comparamos também com simulação de Monte Carlo 3D polidisperso feita pelo Dr. Ronei Miotto, do Centro de Ciências Naturais e Humanas da Universidade Federal do ABC, e pelo Dr. Leonardo Luiz e Castro, do Instituto de Física da Universidade de Brasília.

Em 2010 Elói et al. [94] publicaram um estudo do efeito de envelhecimento em um fluido magnético biocompatível de nanopartículas de magnetita recobertas com ácido tartárico, mesma amostra utilizada em nossas análises de RME. Os autores obtiveram o tamanho médio dos aglomerados de nanopartículas (cadeias lineares) no fluido em função do envelhecimento deste (em dias) e em função da fração volumétrica, utilizando a técnica de magnetotransmissividade (MT). Os dados de MT foram obtidos por Elói para amostras com tempo de 1, 30, 120 e 240 dias após a síntese do fluido. A amostra foi caracterizada por

difração de raios-X, microscopia eletrônica de transmissão (MET) e a concentração de Fe determinada por espectroscopia de absorção atômica.

A figura 3.4(a) mostra uma imagem de MET de alta resolução de nanopartículas da amostra utilizada. Procedeu-se um ajuste com uma função de distribuição lognormal na distribuição de diâmetros das nanopartículas obtida pelas imagens de MET (figura 3.4(b)), de onde se obteve o diâmetro modal $D_M = 7{,}17nm$ e a dispersidade $\sigma = 0{,}24$. Por fim, a figura 3.4(c) apresenta um difratograma de raios-X evidenciando a estrutura da magnetita (Fe_3O_4).

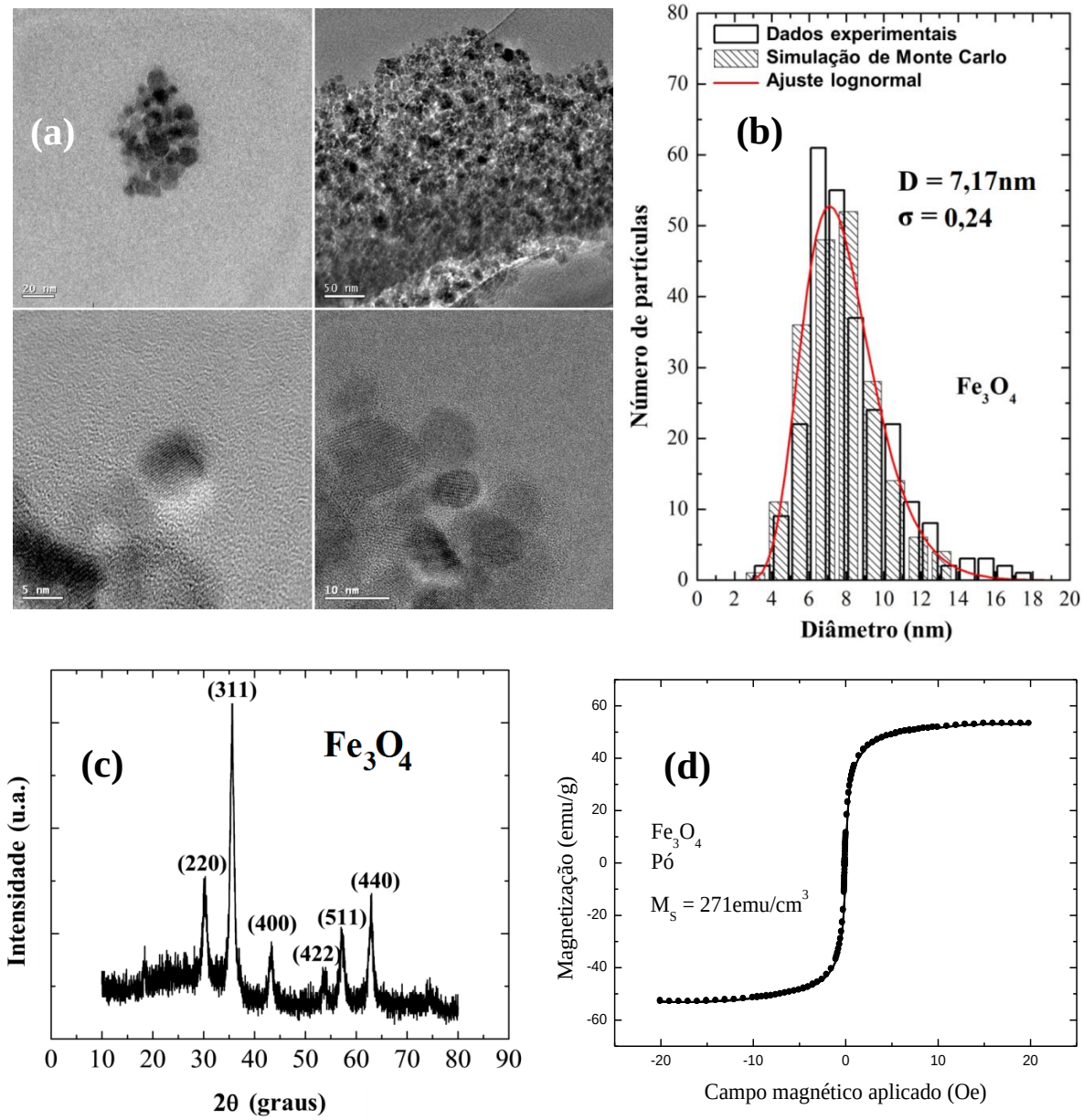


Figura 3.4: (a) Imagem de MET de alta resolução das nanopartículas [69]. (b) Distribuição de diâmetros obtido por imagens de MET [69] e obtida por simulação de Monte Carlo. (c) Difratograma de raios-X do pó de nanopartículas [94]. (d) Curva de magnetização do pó de nanopartículas.

No artigo, Elói et al. utilizaram, para análise dos dados, a magnetização de saturação da estrutura *bulk* da magnetita ($M_S = 471\, emu/cm^3$) como sendo a magnetização de uma nanopartícula. Neste trabalho obtivemos a curva de magnetização da amostra em pó (figura 3.4(d)), obtida após a evaporação do líquido carreador, com o qual, por meio da análise dos dados, obtivemos a real magnetização de saturação da nanopartícula ($M_S = 271\, emu/cm^3$).

Na figura 3.4(b) há uma distribuição de diâmetros criada para utilizar na simulação de Monte Carlo, similar ao experimental (barras hachuradas), diferente somente pela pequena distribuição de nanopartículas com diâmetros maiores (em torno de 15nm), presente no dado experimental. Essa distribuição foi utilizada pelo prof. Dr. Ronei Miotto para cálculos de simulação de Monte Carlo que visam obter o tamanho médio das cadeias de nanopartículas em um fluido magnético biocompatível. Estes dados teóricos foram comparados com nossos dados experimentais e serão discutidos posteriormente.

A figura 3.5 mostra o tamanho médio de aglomerados no fluido em função da fração volumétrica para uma amostra de fluido com nanopartículas de magnetita recobertas com ácido tartárico. Os resultados foram obtidos para as amostras em diferentes dias após a síntese. O gráfico inserido mostra o tamanho médio dos aglomerados em função do tempo de envelhecimento para a amostra com $\phi = 0.47\%$. Estes resultados foram obtidos por meio de dados de MT apresentados por Elói et al. [94], lembrando que no referido artigo os dados experimentais haviam sido analisados considerando a magnetização da estrutura *bulk* da magnetita ($M_S = 471\, emu/cm^3$), sendo que para esta tese, uma nova análise foi feita em cima dos dados experimentais considerando a magnetização obtida por meio da curva de magnetização ($M_S = 271\, emu/cm^3$), apresenta na figura 3.4(b).

As conclusões, após a análise utilizando o novo valor de magnetização de saturação, continuam as mesmas que as da Ref. [94], porém com novos valores númericos de tamanho médio de aglomerado. Observamos que o tamanho do aglomerado cresce à medida que aumentamos a fração volumétrica do fluido, mas também cresce à medida que o fluido envelhece, como mostrado no adendo inserido na figura 3.5 no canto superior direito.

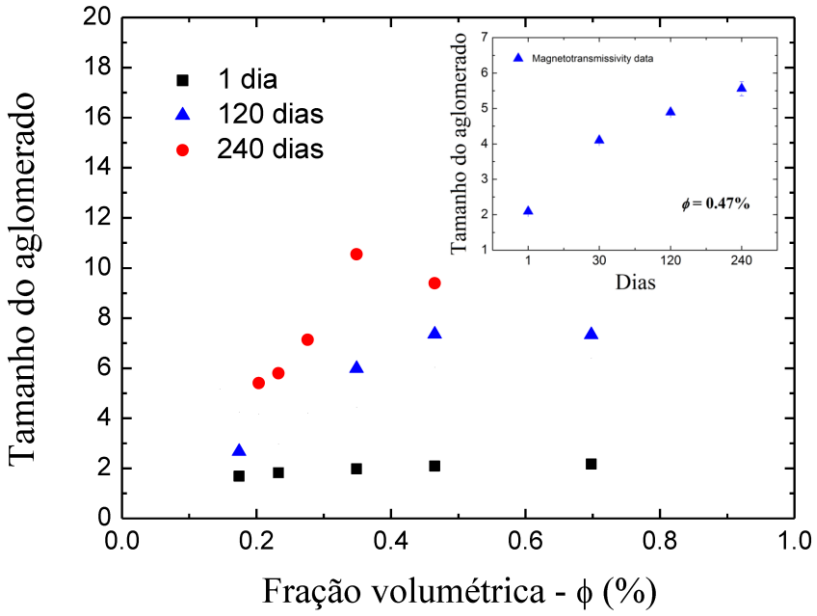


Figura 3.5: Tamanho médio dos aglomerados em função da fração volumétrica de partículas para tempos de envelhecimento distintos. No adendo inserido no canto superior direito, o tamanho médio do aglomerado é plotado em função do envelhecimento.

3.4 - Aplicando o modelo teórico para obtenção do tamanho médio das cadeias no fluido

Os espectros de RME do fluido magnético de nanopartículas de magnetita cobertas com ácido tartárico foram obtidos em temperatura ambiente. Medidas foram feitas para uma amostra com tempo de envelhecimento de 255 dias em uma ampla faixa de diluições, com frações volumétricas variando de 0,038% a 1,900%. Apesar de nossos resultados de RME terem sido obtidos com a amostra de 255 dias, ela pode ser comparada com os dados obtidos por magnetotransmissividade da amostra com 240 dias, apresentadas na seção anterior.

A figura 3.6 mostra alguns espectros de RME para amostras com diferentes frações volumétricas. A fim de mostrar os espectros em uma mesma figura a intensidade foi multiplicada por uma constante. Por exemplo, o espectro com mais baixa concentração foi multiplicado por 60.

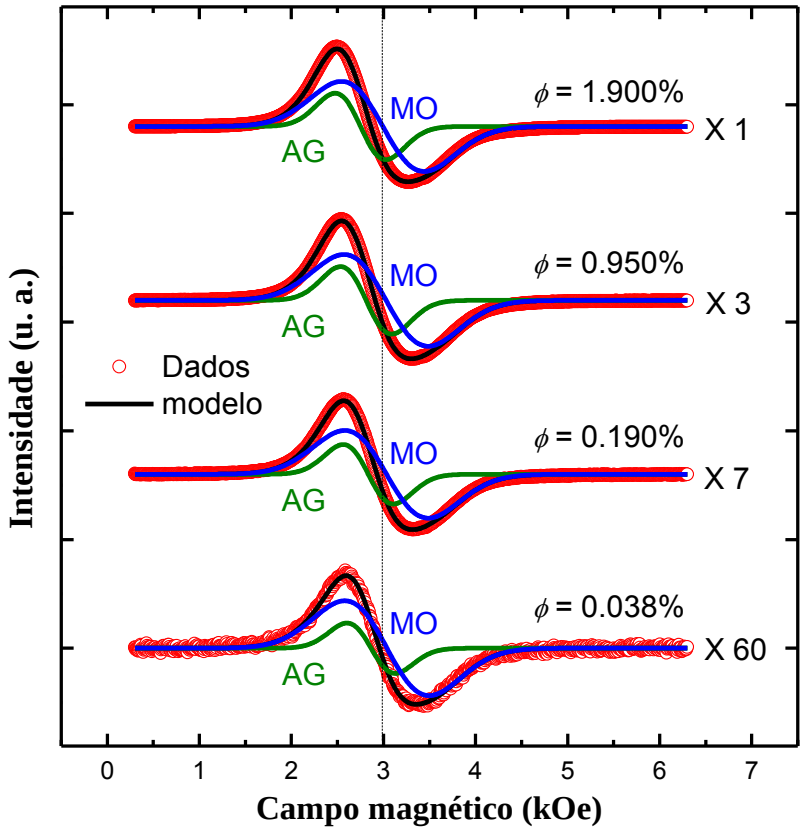
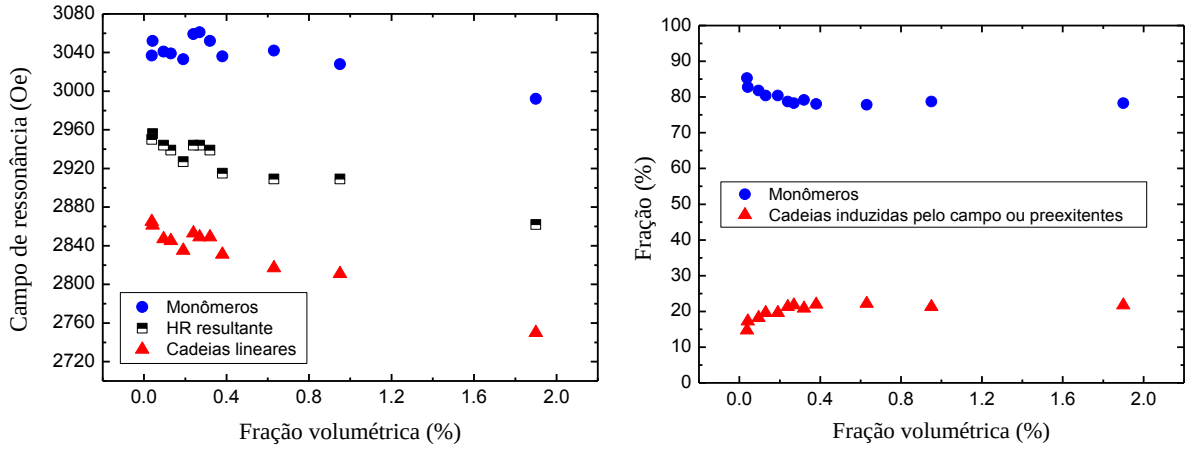


Figura 3.6: Espectro de ressonância magnética de alguns colóides de nanopartículas de magnetita com cobertura de ácido tartárico com diferentes frações volumétricas. As linhas sólidas representam a contribuição de monômeros (MO - partículas isoladas) e aglomerados (AG - partículas em uma cadeia linear), obtidos pelo melhor ajuste do espectro experimental. Note à direita de cada espectro o fator de multiplicação utilizado a fim de representar todos em uma mesma figura.

O espectro de ressonância é composto de várias linhas, que representam a absorção ressonante dos elétrons contidos em diferentes estruturas na amostra [95]. Conseguimos ajustar satisfatoriamente os espectros da figura 3.6 com apenas duas linhas, representadas pela derivada de duas gaussianas. Como sabemos pelos dados de MT que no fluido existem tanto partículas isoladas quanto aglomerados, associamos uma gaussiana para cada uma dessas estruturas. A teoria de RME prevê que o campo de ressonância das partículas na cadeia é menor, devido ao campo de interação dipolar, do que o campo de ressonância das partículas isoladas (Equações 3.5 e 3.6). Portanto, na figura 3.6 a linha MO (AG) representa o espectro de ressonância magnética dos monômeros (aglomerados), e a linha sólida que coincide com o espectro experimental é a soma das duas contribuições.

As figuras 3.6(a) e (b) representam o campo de ressonância e a fração entre monômeros e aglomerados no colóide magnético, respectivamente. Na figura 3.7(a) os

símbolos quadrados representam o campo de ressonância extraído dos espectros experimentais, enquanto que os círculos e triângulos correspondem, respectivamente, às contribuições de monômeros e de aglomerados. Note que o campo de ressonância das cadeias lineares diminui com o aumento da fração volumétrica devido à interação dipolar entre partículas [95,96]. A diminuição no campo de ressonância dos monômeros, embora um pouco menos acentuada, também pode ser relacionada com o campo dipolar das estruturas vizinhas, apesar de neste caso não haver formação de cadeia linear.



(a) (b)

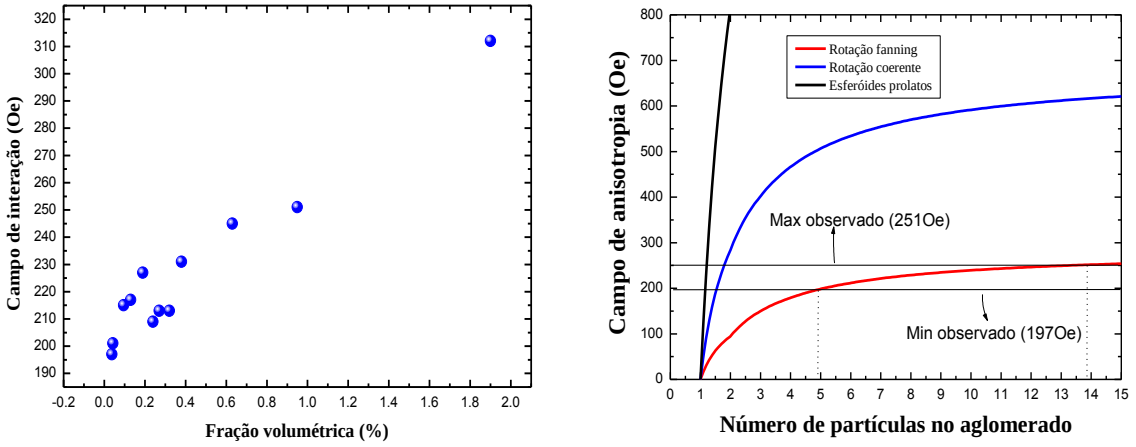
Figura 3.7: (a) Quadrados representam o campo de ressonância do espectro experimental como função da fração volumétrica de partículas, enquanto círculos e triângulos correspondem a posição do campo de ressonância obtido do melhor ajuste dos dados experimentais com duas linhas gaussianas correspondendo, respectivamente, a contribuições de monômeros (partículas isoladas) e aglomerados (cadeias lineares). (b) O mesmo de antes para a fração de monômeros e aglomerados presentes no colóide.

A intensidade do sinal na medida de RME, que é dado diretamente pela área da gaussiana, é diretamente proporcional ao número de spins na amostra, tornando a área, então, proporcional à quantidade de material magnético que contribui com o sinal medido. Portanto, as frações entre o volume ocupado por partículas isoladas e o volume ocupado pelos aglomerados no colóide magnético podem ser obtidas a partir da área das duas gaussianas ajustadas que representam essas duas estruturas. Se a área da gaussiana que representa os monômeros for A_{MO} e a área da gaussiana que representa os aglomerados for A_{AG}, então podemos escrever a fração entre o volume ocupado por monômeros e aglomerados como sendo, respectivamente, $f_{MO} = 100 \times A_{MO}/(A_{MO} + A_{AG})$ e $f_{AG} = 100 \times A_{AG}/(A_{MO} + A_{AG})$.

Nossos dados mostram um aumento na fração de aglomerados com o aumento da concentração de partículas.

O campo de interação entre as partículas na cadeia pode ser estimado a partir do seguinte procedimento: A contribuição de monômeros foi extrapolada para o valor do campo de ressonância (~3062 Oe) de nanopartículas isoladas a baixas concentrações. Desprezando interação entre estruturas vizinhas no fluido, o campo de interação entre as partículas na cadeia linear é dado pela diferença entre o campo de ressonância de partículas isoladas (~3062 Oe) e o campo de ressonância das cadeias, como previsto pela equação 3.10.

A figura 3.8(a) representa o campo de interação como função da fração volumétrica para todas as amostras investigadas. Note que campos de interação maiores são encontrados para maiores concentrações, sugerindo cadeias maiores. Usualmente, a rotação da magnetização das nanopartículas nas cadeias é dividida em dois tipos: coerente e *fanning* [92], além de que fuga de esfericidade (elipsóides) também pode alterar o campo de ressonância, na forma do segundo termo no colchetes da equação 3.9.



(a) (b)

Figura 3.8: (a) Campo de interação como função da fração volumétrica obtida pela análise dos dados experimentais. (b) Campo de anisotropia magnetostática (fuga de esfericidade) e campo de interação para cadeias com rotação coerente e *fanning* em função do tamanho do aglomerado. No caso da anisotropia magnetostática o tamanho do aglomerado deve ser entendido como a razão entre eixo maior e eixo menor do elipsóide.

A figura 3.8(b) mostra simulações teóricas do campo de anisotropia de esferóides prolatos, no caso do eixo maior dos esferóides estarem alinhados com o campo magnético aplicado, além do campo de interação (campo de anisotropia devido a interação) entre partículas em uma cadeia para o caso de rotação da magnetização tipo coerente e *fanning*. Para o caso dos esferóides, o tamanho do aglomerado deve ser entendido como a razão entre

eixo maior e eixo menor. Pelos valores experimentais obtidos para o campo de interação, concluímos pela rotação tipo *fanning*, já que os dados de magnetotransmissividade previram cadeias com até 10 nanopartículas, e uma rotação tipo coerente nos forneceria no máximo dímeros, ou nem isso, caso a contribuição fosse fuga de esfericidade.

É possível extrair dos dados de RME o tamanho médio de cadeias no colóide, mostrado na figura 3.9 como círculos. Para determinar especificamente o tamanho médio das cadeias precisamos conhecer a distância entre as superfícies das nanopartículas que a compõem, sendo que cada valor assumido fornece um tamanho diferente para a cadeia. Variando a distância superfície-superfície, encontramos que $d_{S-S} = 1{,}1nm$ é um valor que faz os dados do tamanho médio das cadeias obtidos por RME (círculos abertos) se superporem bem com os dados já conhecidos de magnetotransmissividade (triângulos) das amostras com 240 dias de envelhecimento, sendo que essa superposição dos pontos das medidas de RME com as medidas de MT foi feita visualmente. Além disso, tendo em conta a fração de monômeros e de aglomerados obtidos na análise da área dos espectros de ressonância, o tamanho médio de estruturas no colóide foi determinado (círculos sólidos) utilizando a expressão $\langle Q \rangle = Q^{MO} f_{MO} + Q^{AG} f_{AG}$, onde Q^{MO} é o número de partículas no monômero, que obviamente é igual a 1, e Q^{AG} é o número médio de partículas das cadeias no fluido, que é igual ao Q obtido da análise do campo de interação (círculos abertos na figura 3.9). Como esperado, em todos os casos uma maior concentração favorece o surgimento de cadeias maiores.

A linha sólida na figura 3.9 é um ajuste feito com a função $\langle Q \rangle = 2\phi e^E / \left(\sqrt{1 + 4\phi e^E} - 1\right)$ [76,94], que descreve a dependência do tamanho médio de aglomerados no fluido (i.e. do número médio de partículas formando aglomerados) em função da fração volumétrica, onde E é um parâmetro adimensional de energia. Este parâmetro pode ser escrito como $E_{H=0} = 2\lambda - ln(3\lambda^3)$ para baixos valores de campo magnético aplicado ao fluido, e para altos valores de campo temos $E_{H\to\infty} = 2\lambda - ln(3\lambda^2)$. λ é um parâmetro relacionado com a interação entre as partículas na cadeia. De Gennes e Pincus [87] escreveram esse parâmetro desprezando as interações de van der Waals, estérica e iônica, considerando somente a interação magnética, obtendo $\lambda = \frac{m^2}{{D_P}^3 k_B T}$, onde m é o momento magnético da partícula e D_P é seu diâmetro. Esta aproximação nem sempre é válida, principalmente nos casos em que o diâmetro da partícula é menor do que 10nm.

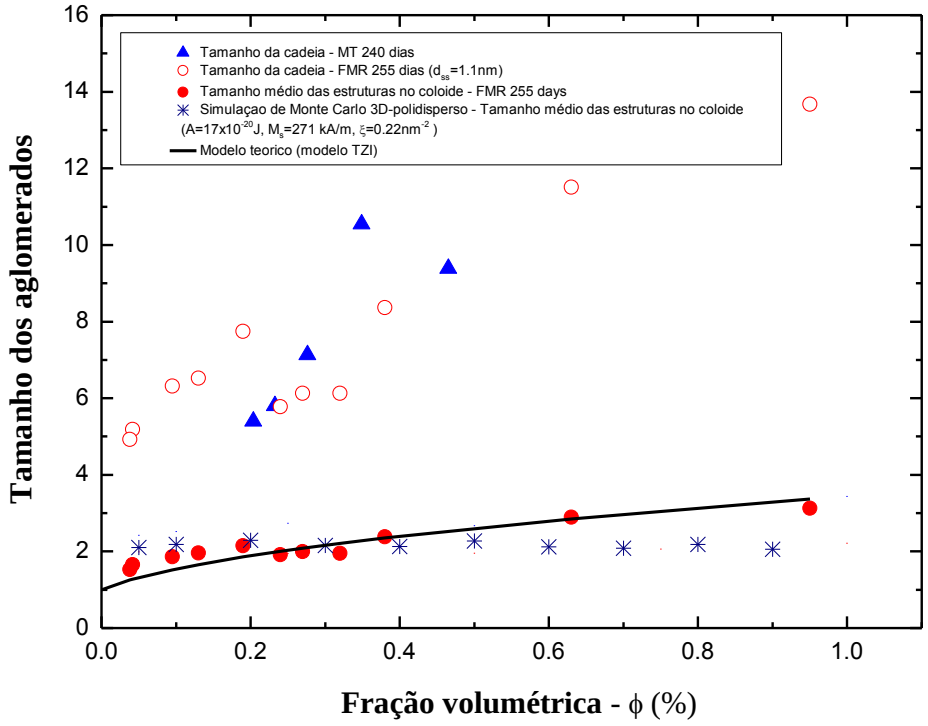


Figura 3.9: Triângulos representam o tamanho médio das cadeias como função da fração volumétrica obtida por análise dos dados de magnetotransmissividade [69] para um colóide magnético com 240 dias de envelhecimento considerando $\boldsymbol{M_S = 271\, emu/cm^3}$. Círculos abertos correspondem ao tamanho médio das cadeias obtido pela análise de dados de ressonância ferromagnética do fluido magnético com 255 dias de envelhecimento, considerando cadeias com rotação tipo *fanning* e distância superfície-superfície de 1,1nm. Círculos sólidos correspondem ao tamanho médio das estruturas no colóide. Finalmente, asteriscos correspondem aos dados de simulação de Monte Carlo 3D polidisperso.

Utilizando a expressão de λ obtida por De Gennes e Pincus, encontramos $\lambda = 1{,}5$ considerando $M_S = 471\, emu/cm^3$. No ajuste da figura 3.9 obtivemos $\lambda = 3{,}37$. Se utilizarmos a expressão considerando somente a interação magnética, substituindo $M_S = 271\, emu/cm^3$ concluímos que seria necessário um diâmetro da nanopartícula da ordem de 19nm para obtermos $\lambda = 3{,}37$, o que é muito maior do que os 7nm da amostra que utilizamos. Essa diferença observada provavelmente se deve ao fato de que no cálculo onde obtemos $\lambda = 1{,}5$ não foram levadas em consideração interações importantes, como as mencionadas logo acima (van der Waals, estérica e iônica).

Em nossa análise fizemos também uma comparação com dados de simulação de Monte Carlo tridimensional polidisperso de um fluido biocompatível. Essa simulação leva em conta uma distribuição de diâmetros similar à obtida experimentalmente (ver figura 3.4(b)), e é a primeira vez que essa simulação é feita para um fluido iônico-surfactado. A simulação considerou alguns parâmetros experimentais estimados, como constante de Hamaker de

17×10^{-20} J e densidade de moléculas na superfície de 0,22 moléculas por nm^2. Uma comparação entre o tamanho médio de estruturas no colóide simulado e o obtido experimentalmente (círculos sólidos na figura 3.9) foi bastante satisfatória. No entanto, para cadeias maiores o desvio entre a simulação e os dados experimentais se mostra significativo.

Devemos ressaltar que essas discrepâncias eram esperadas. Na figura 3.4(b), que descreve tanto a distribuição de diâmetros simulada quanto a real distribuição experimental, pode-se notar que o sistema simulado não considera as contribuições decorrentes de partículas com diâmetros maiores, partículas essas presentes na distribuição real. Acreditamos que essas nanopartículas maiores poderiam atuar como centros de nucleação para a formação de aglomerados, explicando a diferença entre os resultados teóricos e experimentais.

Em resumo, podemos concluir com as seguintes observações:

i) Fluidos magnéticos com baixa concentração de partículas (fração volumétrica menor que 1%) tendem a formar aglomerados numa configuração linear, i.e. quando possuem uma fração de aglomerados estes podem ser caracterizados como cadeias lineares. Evidências experimentais dessas estruturas datam de um bom tempo [97,98], com a maior parte feita por meio de análises de propriedades magnetoópticas [46,94,99,100]. Note que tais estruturas podem existir mesmo sem aplicação de campo magnético. Outras técnicas também indicaram o mesmo como por exemplo Cryo-TEM [101,102].

   Estudos teóricos também evidenciam a formação preferencial de cadeias lineares [87,88,103,104]. Adicionalmente, simulações computacionais também indicam a formação dessas estruturas [95,105–107]. De fato simulações de Monte Carlo de fluidos magnéticos biocompatíveis só foram recentemente modeladas considerando todos os termos de interação relevantes [76]. Essas simulações corroboram a existência de cadeias lineares em baixa concentração de partículas.

ii) A modelagem teórica apresentada neste capítulo foi feita considerando essas cadeias lineares. Foi provado que a existência dessas estruturas contribui com um termo de anisotropia uniaxial. Obviamente, tal cálculo indica claramente a importância de parâmetros como distância superfície-superfície, magnetização do material e seu diâmetro. Nos próximos capítulos usaremos esse modelo para explicar a influência destas estruturas na eficiência magnetotérmica (i.e. na hipertermia magnética).

iii) Finalmente, cabe ressaltar que os dados analisados neste capítulo foram publicados em uma das revistas mais conceituadas da área de colóides denominada *Advances in Colloid and Interface Science* [76].

Capítulo 4

Influência da interação dipolar magnética interpartículas na magnetohipertermia no regime de resposta linear

Neste capítulo discutiremos as previsões do modelo teórico obtido associando o modelo de histerese magnética no regime linear (sessão 2.2) com a teoria de formação de cadeias apresentada no capítulo 3. Cabe aqui ressaltar que durante a tese (como discutido no capítulo 1) não havia nenhum modelo teórico (analítico) capaz de investigar o efeito da interação dipolar magnética na hipertermia magnética. A novidade de nosso trabalho está em generalizar o conhecido modelo teórico da resposta linear (TRL) que era válido para nanopartículas não-interagentes. Nossa motivação refere-se à existência de aglomerados de nanopartículas em situações reais *in vivo*, como confirmado por medidas de MET após a injeção intratumoral de nanopartículas [60].

Inicialmente, para fins didáticos, faremos os cálculos e a análise para um dímero, considerando tanto rotação coerente da magnetização quanto rotação *fanning*. Esses cálculos iniciais serão feitos no SI e posteriormente convertidos para o sistema CGS de unidades.

As configurações coerente e *fanning* estão ilustradas na figura 4.1, onde coerente refere-se a inversão da magnetização do dímero mantendo os momentos magnéticos das nanopartículas em cada instante sempre paralelos, girando no mesmo sentido, enquanto que a configuração *fanning* refere-se à inversão da magnetização onde os momentos magnéticos giram em sentido contrário em relação ao eixo que liga os dois centros das nanopartículas.

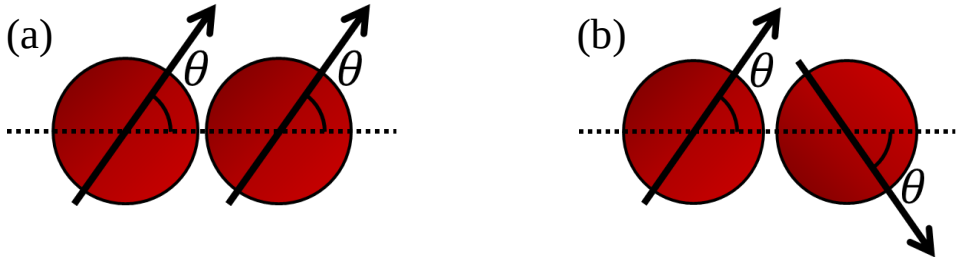


Figura 4.1: (a) Rotação coerente da magnetização no dímero. (b) Rotação *fanning* da magnetização no dímero.

ROTAÇÃO COERENTE DA MAGNETIZAÇÃO

Consideremos um dímero cujos momentos magnéticos estão sempre paralelos (configuração coerente), com nanopartículas possuindo um diâmetro D_P, cujos centros estão distantes de um valor $r = D_P + d_{S-S}$, onde d_{S-S} é a distância entre as superfícies das nanopartículas.

A energia de interação dipolar entre as duas partículas com momentos magnéticos $\vec{m}_1 = \vec{m}_2 = \vec{m}$ é dada pela seguinte expressão:

$$E_{dip}^{co} = -\frac{\mu_0}{4\pi}\frac{\vec{m}_1}{r^3}\cdot[3(\vec{m}_2\cdot\hat{r})\hat{r} - \vec{m}_2] = -\frac{\mu_0}{4\pi}\frac{1}{(D_P + d_{S-S})^3}[3m^2cos^2\theta - m^2]$$

$$E_{dip}^{co} = \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{m^2}{(D_P + d_{S-S})^3}3sen^2\theta - \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{2m^2}{(D_P + d_{S-S})^3}, \qquad (4.1)$$

onde $\hat{r}$ é um versor que aponta na direção da reta que une as duas nanopartículas, θ é o ângulo entre o momento magnético e $\hat{r}$ e μ_0 é a permeabilidade magnética no vácuo. Note-se que se as nanopartículas estiverem dentro de um meio líquido como a água, a permeabilidade magnética passa a ser a do líquido carreador, que na verdade é praticamente idêntica ao valor no vácuo. Dividindo por $2V_p$, onde V_p é o volume médio de uma nanopartícula, teremos então a contribuição do termo dipolar para a densidade de energia, que fica da forma

$$F_{dip}^{co} = \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{3V_pM_S^2}{2(D_P + d_{S-S})^3}sen^2\theta - \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{V_pM_S^2}{(D_P + d_{S-S})^3}, \qquad (4.2)$$

onde $M_S = m/V_p$ é a magnetização de saturação das nanopartículas.

ROTAÇÃO *FANNING* DA MAGNETIZAÇÃO

Consideremos ainda um dímero, porém desta vez com os momentos magnéticos girando em sentidos contrários (configuração *fanning*), com nanopartículas possuindo um diâmetro D_P e centros separados por uma distância $r = D_P + d_{S-S}$.

A energia de interação dipolar entre as duas partículas com momentos magnéticos de módulo $|\vec{m}_1| = |\vec{m}_2| = m$ é dada pela seguinte expressão:

$$E_{dip}^{fan} = -\frac{\mu_0}{4\pi}\frac{\vec{m}_1}{r^3}\cdot[3(\vec{m}_2\cdot\hat{r})\hat{r} - \vec{m}_2] = -\frac{\mu_0}{4\pi}\frac{1}{(D_P + d_{S-S})^3}[3m^2cos^2\theta - m^2cos(2\theta)]$$

$$E_{dip}^{fan} = \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{m^2}{(D_P + d_{S-S})^3}sen^2\theta - \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{2m^2}{(D_P + d_{S-S})^3}, \tag{4.3}$$

onde $\hat{r}$ é um versor que aponta na direção da reta que une as duas nanopartículas, μ_0 é a permeabilidade magnética no vácuo e θ é o ângulo entre o momento magnético e $\hat{r}$. Dividindo por $2V_p$ teremos então a contribuição do termo dipolar para a densidade de energia, que fica da forma

$$F_{dip}^{fan} = \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{V_pM_S^2}{2(D_P + d_{S-S})^3}sen^2\theta - \frac{\mu_0}{4\pi}\frac{V_pM_S^2}{(D_P + d_{S-S})^3}. \tag{4.4}$$

Para escrevermos esses dois termos de densidade de energia para um dímero no sistema CGS de unidades, basta suprimirmos o termo $1/4\pi$ e fazermos $\mu_0 = 1$, onde teremos, então, para a rotação coerente e *fanning*, respectivamente,

$$F_{dip}^{co} = \frac{3V_pM_S^2}{2(D_P + d_{S-S})^3}sen^2\theta - \frac{V_pM_S^2}{(D_P + d_{S-S})^3} \tag{4.5}$$

e

$$F_{dip}^{fan} = \frac{V_pM_S^2}{2(D_P + d_{S-S})^3}sen^2\theta - \frac{V_pM_S^2}{(D_P + d_{S-S})^3}. \tag{4.6}$$

De agora em diante nossos cálculos serão realizados no sistema CGS de unidades, sendo que no cálculo do SLP, converteremos o resultado final da potência dissipada para Watts, a fim de termos esta grandeza em Watts por grama (W/g), como foi visto no final do capitulo 2 (equação 2.48).

Como vimos no capítulo 2, o termo de densidade de energia do tipo $Ksen^2\theta$ é referente a uma anisotropia uniaxial, portanto a constante $3V_pM_S^2/2(D_P + d_{S-S})^3$ para a

rotação coerente, e a constante $V_p M_S^2/2(D_P + d_{S-S})^3$ para a rotação *fanning*, podem ser interpretadas como termos adicionais na constante de anisotropia efetiva K_{ef}.

As constantes de anisotropia efetiva uniaxial do dímero, tanto para rotação coerente quanto para rotação *fanning*, respectivamente, podem ser escritas da seguinte forma:

$$K_{ef}^{coe} = \frac{3V_p M_S^2}{2(D_P + d_{S-S})^3} + 2\pi M_S^2(N_\perp - N_\parallel) + K = K_{dip}^{coe} + K_{mag} + K \tag{4.7}$$

e

$$K_{ef}^{fan} = \frac{V_p M_S^2}{2(D_P + d_{S-S})^3} + 2\pi M_S^2(N_\perp - N_\parallel) + K = K_{dip}^{fan} + K_{mag} + K. \tag{4.8}$$

Essas duas equações consideram as contribuições mais comuns, que são o termo de interação dipolar, representado por K_{dip}, a constante de anisotropia magnetostática, também conhecida como anisotropia de forma K_{mag}, que surge devido à fuga de esfericidade, representada pela diferença entre as constantes de desmagnetização $(N_\perp - N_\parallel)$, e a constante de anisotropia intrínseca K.

Relembrando a equação (2.48), que é a contribuição histerética da potência dissipada no regime linear

$$P_m^{LRT} = \frac{10^{-7}}{\rho_P}\mu_0 \pi f \chi_0 H_0^2 \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}, \tag{4.9}$$

com χ_0 sendo a susceptibilidade estática, H_0 a amplitude do campo magnético alternado aplicado, f a frequência desse campo e τ é o tempo de relaxação de Néel-Brown corrigido numericamente, dado pela equação (2.52):

$$\tau = \tau_0(e^\sigma - 1)\left(2^{-\sigma} + \frac{2\sigma^{3/2}}{\sqrt{\pi}(1+\sigma)}\right)^{-1}. \tag{4.10}$$

Considerando que $\sigma = K_{ef}V_P/k_BT$ é um termo de anisotropia adimensional e $\tau_0 = \frac{M_S}{2\gamma_0 K_{ef}}\frac{(1+\alpha^2)}{\alpha}$ (com valor em torno de 10^{-10}-10^{-8}s). Pela figura 2.1 vemos que para um diâmetro em torno de 23nm o tempo de relaxação efetivo das partículas da nossa análise possui contribuição somente de Néel-Brown. Para nanopartículas magnéticas no caso longitudinal (campo aplicado na direção do eixo fácil) χ_0 é igual a [108–110]:

$$\chi_0 = \chi_L \left[\frac{3e^{\sigma}}{\sqrt{\pi\sigma}\, erfi\left(\sqrt{\sigma}\right)} - \frac{3}{2\sigma} \right], \tag{4.11}$$

onde $erfi\left(\sqrt{\sigma}\right) = \left(\frac{2}{\sqrt{\pi}}\right) \int_0^{\sqrt{\sigma}} e^{x^2} dx$ e $\chi_L = \mu_0 M_S^2 V_P / 3k_B T$ é a susceptibilidade de Langevin. No regime superparamagnético ($\sigma \ll 1$) obtemos o resultado esperado utilizando a susceptibilidade de Langevin, enquanto que para alta anisotropia, χ_0 converte para o resultado esperado pelo modelo de Ising. É interessante observar que modelos anteriores desprezavam o efeito da anisotropia magnética na susceptibilidade de equilíbrio, geralmente utilizando a susceptibilidade de langevin ou a susceptibilidade bloqueada. Tal correção, portanto, pode ser considerada como uma contribuição teórica para o modelo de dissipação histerética (equação (4.9)). Como essa dissipação depende do tempo de relaxação τ, que depende de σ e τ_0, que por sua vez dependem de K_{ef}, podemos esperar que a potência dissipada sofra uma forte influência da interação dipolar.

Para melhor avaliar a influência da interação no SLP vamos identificar em σ o termo devido à anisotropia intrínseca da partícula e o termo devido à interação dipolar. Considerando nanopartículas esféricas, de tal modo que $(N_{\perp} - N_{\parallel}) = 0$, teremos que a constante de anisotropia apresentará somente o termo de anisotropia intrínseca e o de interação dipolar, que pode ser tanto com rotação coerente quanto *fanning*. Podemos escrever $\sigma = K_{ef} V_P / k_B T = K V_P / k_B T + K_{dip} V_P / k_B T = \sigma_0 + \sigma_{dip}$, onde σ_0 é o termo intrínseco, que admitiremos ser constante em K, variando somente devido ao diâmetro da nanopartícula, e o σ_{dip} que surgirá com a formação de agregados lineares, e dependerá do tamanho Q desses agregados, já que quanto maior Q maior K_{dip}. Cabe chamar a atenção ao fato de termos admitido K constante, onde é interessante notar que existem trabalhos na literatura que apontam para a influência de contribuições de anisotropia de superfície na nanopartícula [91,109,111]. Tal termo implicaria em um K dependente do diâmetro. Tal influência, no entanto, não será investigada nesta tese.

A figura 4.2(a) mostra curvas de SLP em função de σ_0 para um fluido polidisperso em três situações: fluido apresentando somente nanopartículas isoladas, fluido com nanopartículas interagentes formando estruturas tipo dímeros com rotação coerente e outro com nanopartículas interagentes formando dímeros e rotação *fanning*. Alguns dados para os cálculos teóricos foram baseados nos dados experimentais da amostra $MnFe_2O_4$-citrato analisada neste trabalho, que serão apresentados no próximo capítulo. São eles magnetização

de saturação $M_S = 270\,emu/cm^3$, constante de anisotropia intrínseca $K = 2{,}5 \times 10^4\,erg/cm^3$, dispersidade $\delta D = 0{,}25$, amplitude do campo magnético aplicado $H_0 = 133Oe$ e frequência $f = 500kHz$. Escolhemos também um valor típico para distância superfície-superfície $d_{S-S} = 2nm$, assim como um valor típico para o fator de amortecimento $\alpha = 0{,}1$. Observamos na figura 4.2(a) que as curvas de SLP em função de σ_0 para o regime linear apresentam um máximo que se desloca para valores menores de σ_0 com a interação, e que esse efeito é mais intenso para rotação coerente do que para *fanning*, já que a constante de anisotropia de interação dipolar para este tipo de inversão da magnetização é 3 vezes maior que o mesmo termo considerando rotação tipo *fanning*. Para valores de σ_0 acima de 2, aproximadamente, vemos que a interação reduziu o SLP para os parâmetros considerados, tornando um sistema com nanopartículas isoladas mais interessante para aplicação em magnetohipertermia, nessa faixa de σ_0. Já para pequenos valores de σ_0, como mostrado na figura 4.2(b), o SLP de nanopartículas formando dímeros é maior do que o de nanopartículas isoladas.

Para melhor avaliar o quão mais eficiente o dímero pode ser em relação ao monômero, geramos um gráfico da razão entre o SLP do dímero e o do monômero e um gráfico da diferença entre eles, ambos em função de σ_0, como apresentado nas figuras 4.2(c) e 4.2(d), respectivamente. Como podemos observar no gráfico da figura 4.2(c), a maior variação relativa ocorre em $\sigma_0 = 0{,}3$ para o caso coerente, onde este foi 3,5 vezes maior que o SLP da partícula isolada, e em $\sigma_0 = 0{,}4$ para a rotação *fanning*, gerando um SLP 1,75 vezes maior. Contudo, para o caso específico analisado, cujo SLP tanto do monômero quanto dos dímeros foram gerados utilizando os parâmetros apresentados na figura 4.2(a), observa-se que, segundo o gráfico da figura 4.2(d), o valor de σ_0 no qual a eficiência é efetivamente máxima não coincide com o σ_0 onde ocorre a variação relativa máxima, que foi observado na figura 4.2(c). De acordo com a figura 4.2(d) a diferença é maior no caso coerente para $\sigma_0 = 1$, sendo igual a $91{,}5\,W/g$, o que corresponde a um aumento de 73% em relação ao monômero. Admitindo nanopartículas esféricas, $\sigma_0 = 1$ corresponde a uma nanopartícula com diâmetro de 13,4nm, mantendo a anisotropia intrínseca igual a $2{,}5 \times 10^4\,erg/cm^3$. Para σ_0 até 1,65 o SLP do dímero com rotação coerente se mantém maior do que o do monômero, σ_0 este que remete a nanopartículas com um diâmetro de 15,8nm. Já o SLP para o dímero com rotação *fanning* é 28% maior do que o monômero em $\sigma_0 = 1{,}26$, o que corresponde a um diâmetro de 14,4nm. Essa região de σ_0 pequeno ($\sigma_0 < 2$) é, portanto, facilmente obtida

experimentalmente, tendo em vista que os diâmetros citados são típicos de fluidos baseados em ferritas.

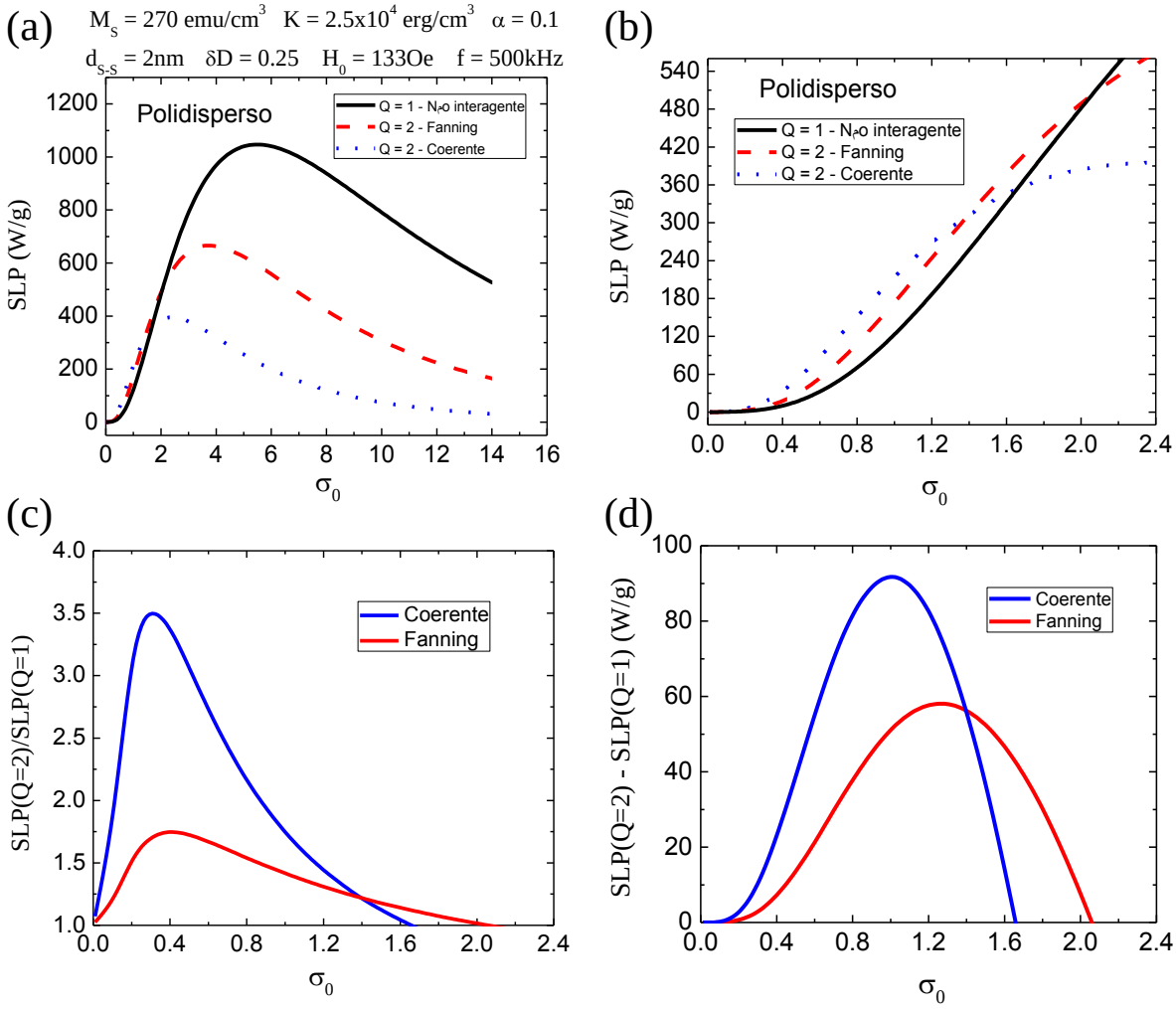


Figura 4.2: (a) SLP em função de um termo de anisotropia adimensional para uma amostra polidispersa, considerando o caso não interagente ($\boldsymbol{Q = 1}$) e dímeros ($\boldsymbol{Q = 2}$), com rotação coerente e *fanning*. (b) SLP vs $\boldsymbol{\sigma_0}$ para pequenos valores de $\boldsymbol{\sigma_0}$. (c) Razão entre o SLP do dímero em relação ao SLP do monômero, tanto para coerente quanto *fanning*. (d) Diferença entre o SLP do dímero e o SLP do monômero, tanto para coerente quanto *fanning*.

De modo análogo ao que foi desenvolvido no Capítulo 2, porém agora generalizando os cálculos para número de partículas na cadeia Q, teremos que a constante de anisotropia efetiva será dada para coerente e *fanning*, respectivamente, da seguinte forma

$$K_{ef}^{coe} = K_{dip}^{coe} + K = \frac{\pi M_S^2}{2} \frac{1}{\left(1 + \frac{d_{S-S}}{D_P}\right)^3} K_Q + K \qquad (4.12)$$

e

$$K_{ef}^{fan} = K_{dip}^{fan} + K = \frac{\pi M_S^2}{6} \frac{1}{\left(1 + \frac{d_{S-S}}{D_P}\right)^3} \left(K_{ímpar}^{Q} + 3K_{par}^{Q}\right) + K \qquad (4.13)$$

sendo $K_Q = \sum_i^Q \frac{(Q-i)}{Q(i)^3}$, e $K_{ímpar}^{Q}$ e K_{par}^{Q} a mesma somatória, porém somente considerando os termos ímpares de 1 a Q e somente os termos pares de 1 a Q, respectivamente.

Substituindo essa constante de anisotropia efetiva em σ na equação (4.9), levando em conta a polidispersão, e utilizando os mesmos dados admitidos para os cálculos dos gráficos da figura 4.2, porém fixando o diâmetro mediano $D_0 = 18nm$ e fazendo Q variável, geramos os gráficos da figura 4.3.

A figura 4.3(a) mostra o gráfico do SLP em função do tamanho da cadeia Q considerando rotação coerente e *fanning* para diferentes distâncias superfície-superfície. Para os parâmetros utilizados nos cálculos vemos que a curva apresenta um máximo logo no início da curva, decrescendo logo em seguida. Percebemos que o decréscimo do SLP para o caso coerente é mais acentuado. Isso se deve ao fato de que a variação na constante de anisotropia efetiva no caso coerente é mais significativa, pois a contribuição dipolar para a constante de anisotropia no caso coerente é maior por um fator de 3 nos termos da somatória ímpar $K_{ímpar}^{Q}$. Já no caso *fanning* o fator 3 está presente somente na somatória dos termos pares. A variação da distância superfície-superfície tem o mesmo efeito tanto no caso *fanning* quanto coerente. O aumento de d_{S-S} faz com que o SLP varie mais lentamente com o aumento de Q, pois aumentar d_{S-S} diminui a interação, diminuindo, consequentemente, a contribuição dessa interação na constante de anisotropia.

Nem sempre o máximo aparece na curva de SLP em função de Q, como na figura 4.3a), mas sempre existe algum valor de σ_0 para o qual o SLP é máximo no regime linear, como observado na figura 4.1(a). Fixando um valor de constante de anisotropia intrínseca da amostra, podemos obter o diâmetro referente a tal valor de σ_0 em que o SLP é máximo e, assim, avaliar como esse diâmetro ótimo varia com o tamanho Q da cadeia. A figura 4.3(b) mostra a dependência da razão entre os diâmetros ótimos $D_Q/D_{Q=1}$ em função do tamanho da cadeia para as rotações coerente e *fanning*. A curva mostra que o diâmetro ótimo diminui com o aumento de Q, ilustrando o efeito observado na figura 4.3(a), onde o máximo da curva se desloca para a esquerda com o aumento da interação. Para a rotação coerente o diâmetro ótimo pode chegar a ser em torno de 30% menor que o valor esperado pelos cálculos

convencionais que não levam em consideração a interação interpartículas. No caso da rotação *fanning* essa diferença no diâmetro ótimo fica em torno de 20% menor.

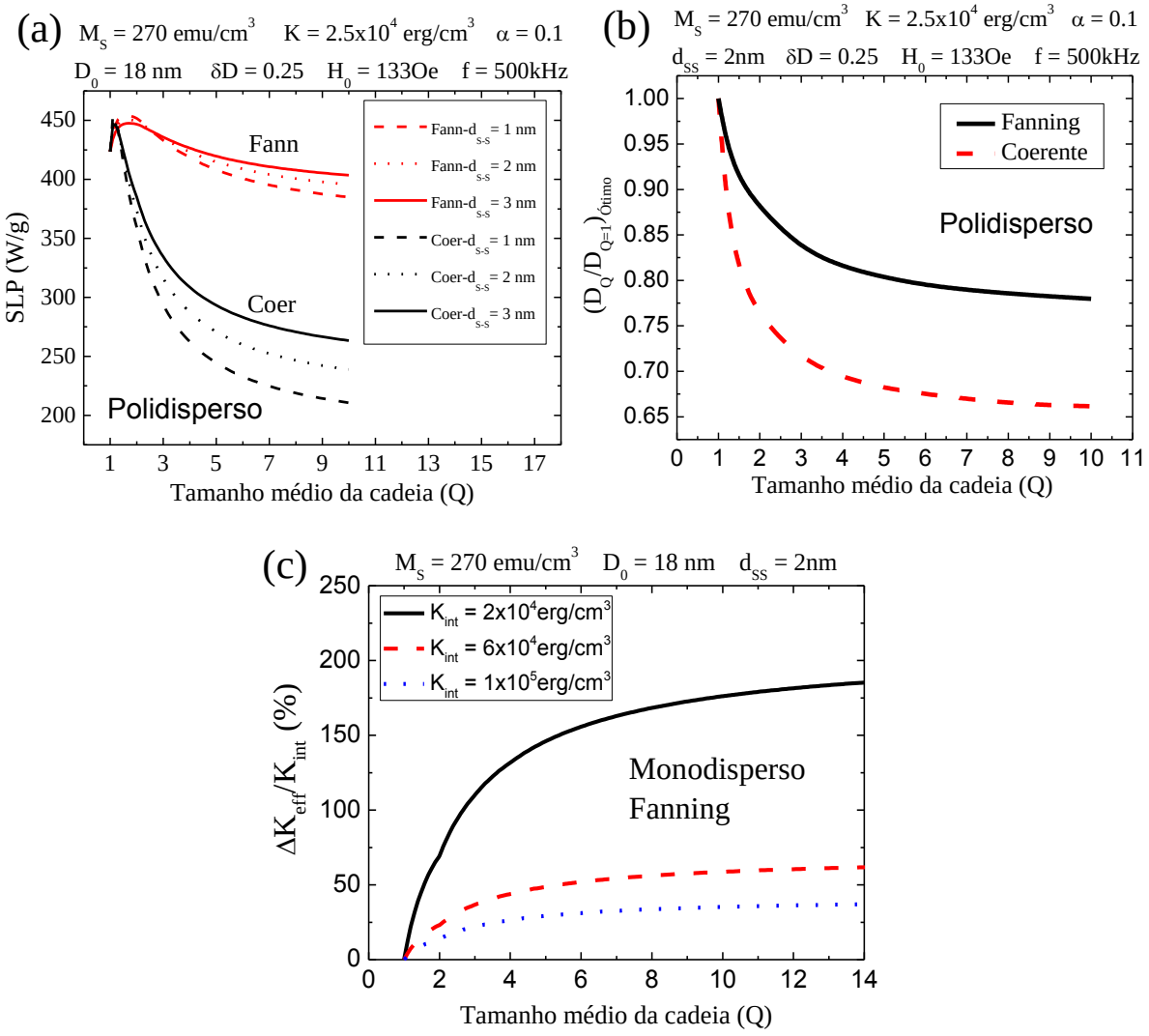


Figura 4.3: (a) SLP em função do tamanho da cadeia para diferentes dímeros (rotação coerente e *fanning*) considerando um sistema polidisperso e diferentes distâncias superfície-superfície. (b) Razão entre diâmetros ótimos para hipertermia em função do tamanho da cadeia para diferentes dímeros. (c) Calculo monodisperso do aumento da anisotropia relativa em função do tamanho médio das cadeias para diferentes valores de anisotropia magnética intrínseca.

A figura 4.3(c) mostra o cálculo monodisperso da anisotropia relativa $\frac{\Delta K_{ef}}{K} = \frac{K(Q)-K(Q=1)}{K(Q=1)}$, onde $K(Q=1)$ é a componente intrínseca da constante de anisotropia efetiva (não interagente), para valores distintos de K, mostrando o quão intenso pode ser a mudança

na constante de anisotropia efetiva com a interação, podendo aumentar até 180% no caso de K pequeno (magneto macio).

A figura 4.4 mostra previsões e comportamentos mais detalhados do modelo. A figura 4.4(a) mostra cálculos teóricos típicos do SLP em função de σ_0, utilizando os parâmetros mencionados anteriormente. A linha sólida representa resultados obtidos mediante cálculos para o caso monodisperso, usando a susceptibilidade longitudinal. Como era esperado, a polidispersão diminui o valor máximo do SLP. Além disso, descobrimos que a interação, com o aumento de partículas na cadeia, também diminui o valor máximo do SLP, ao mesmo tempo em que reduz o parâmetro adimensional σ_0 ótimo, para o qual o SLP é máximo. Isto indica claramente que, em geral, a interação diminui a eficiência de aquecimento. Outro ponto relevante é que no regime de baixo σ_0 (tamanho de partícula pequeno) o efeito de interação na eficiência de aquecimento pode ser mais difícil de ser observado em sistemas polidispersos se comparado com o caso não interagente.

Na figura 4.4(b) nós mostramos a dependência do SLP com o tamanho da cadeia considerando diferentes tamanhos de partículas e diferentes valores para o fator de amortecimento. É interessante observar a vasta possibilidade de comportamentos da curva para estes cálculos monodispersos, dependendo das características da partícula. É possível observar tanto um comportamento crescente quanto decrescente para valores maiores de cadeias, de tal modo que um tamanho ótimo de cadeia pode ser obtido. Estes resultados fornecem uma explicação plausível para resultados aparentemente contraditórios observados na literatura recente, conforme citado no capítulo 1, onde citamos autores que observaram uma diminuição do SLP com o aumento da concentração de nanopartículas de óxido de ferro [65,68,69], assim como outros que observaram o oposto, ou seja, um aumento do SLP com a concentração de nanopartículas de Fe-MgO em configuração caroço-casca [67].

A figura 4.4(c) mostra o efeito do tamanho da camada de cobertura para o caso monodisperso, enquanto a figura 4.4(d) mostra esse efeito para o caso polidisperso. Num sistema de nanopartículas monodispersas a interação dipolar devida à formação de cadeias aumenta o SLP até um valor máximo, que na nossa simulação foi de 2 a 6 dependendo do tamanho da cobertura. Outro ponto interessante de se observar é que o SLP diminui bem menos com o aumento da cadeia para camadas de cobertura maiores. Em contraste, para sistemas polidispersos o SLP diminui com a formação de cadeias independente do tamanho da cobertura, embora ainda assim observemos que a diminuição é menos intensa para

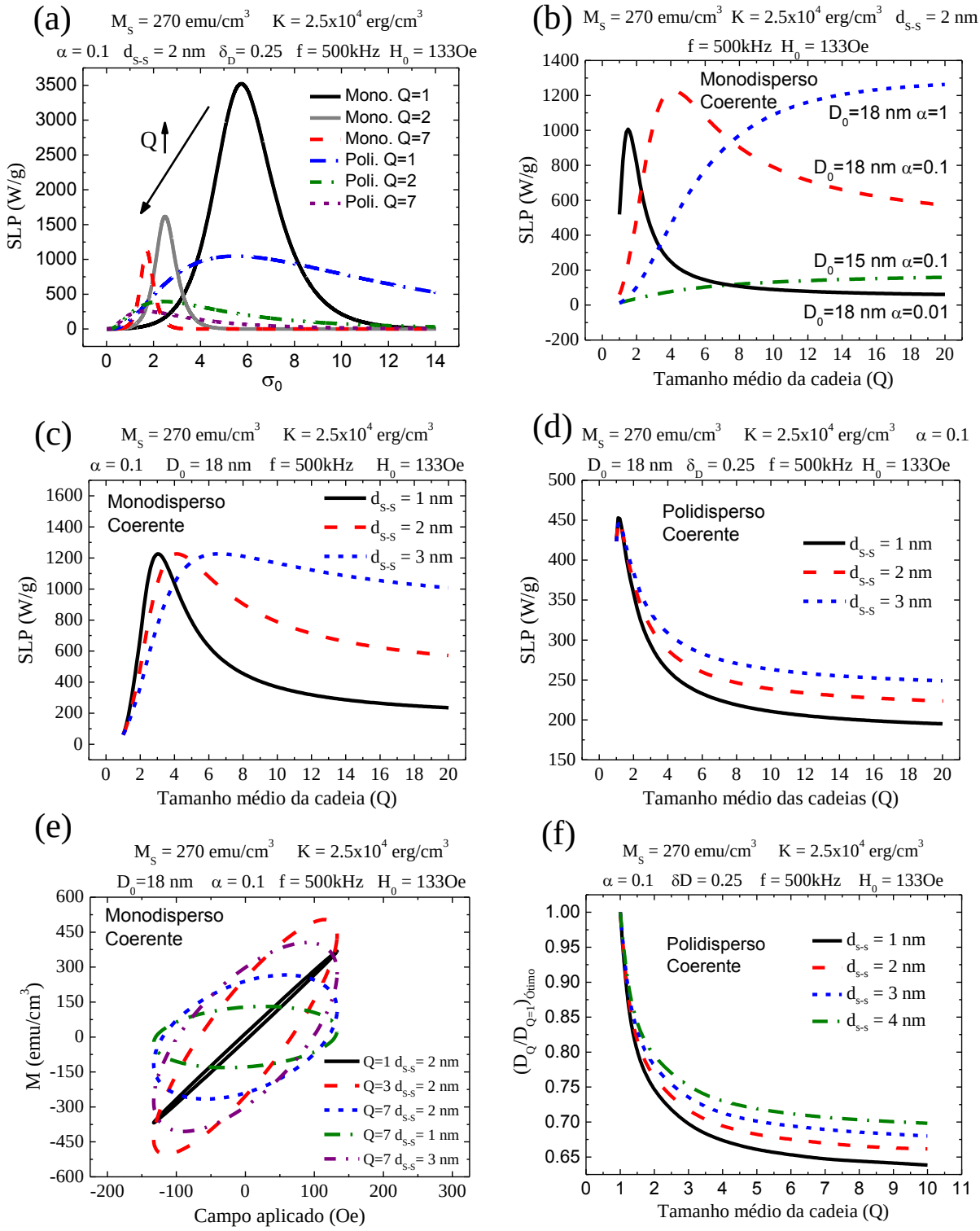


Figura 4.4: (a) SLP em função do termo de anisotropia adimensional para amostras mono e polidispersas considerando o caso não interagente ($\boldsymbol{Q = 1}$) e diferentes tamanhos de cadeias ($\boldsymbol{Q = 2}$ e $\boldsymbol{Q = 7}$). (b) SLP em função do tamanho da cadeia para diferentes diâmetros e valores de fator de amortecimento. (c) SLP em função do tamanho da cadeia para um sistema monodisperso e diferentes distâncias superfície-superfície. (d) O mesmo que (c), porém, para sistemas polidispersos. (e) Histerese dinâmica para um sistema monodisperso considerando diferentes distâncias superfície-superfície e tamanho de cadeias. (f) Razão entre diâmetros ótimos para hipertermia em função do tamanho da cadeia para diferentes distâncias superfície-superfície.

coberturas maiores. As previsões do nosso modelo estão em acordo com o observado por Tomitaka [66], que obteve maiores valores de SLP para sistemas com maior camada de cobertura.

A figura 4.4(e) mostra curvas de histerese para diferentes tamanhos e distâncias superfície-superfície em um sistema monodisperso. Esses cálculos foram feitos utilizando a equação (2.55), onde tanto a amplitude da magnetização quanto a fase dependem do tempo de relaxação e, consequentemente, são alterados com a interação interpartículas. Aqui podemos reforçar que em cálculos monodispersos o efeito da formação de cadeia e a variação no tamanho da camada de cobertura são mais pronunciados. Novamente, nossa simulação é similar aos dados experimentais de histerese AC obtidos por Tomitaka et. al. [66]. Entretanto, é importante notar que nesse diâmetro o regime linear já não é mais válido. Por isso os valores de magnetização estão maiores que o permitido. De qualquer forma o comportamento observado não é modificado em diâmetros menores. Apenas torna-se mais difícil a visualização desse efeito, daí a decisão de manter este gráfico como qualitativamente em concordância com a observação experimental de Tomitaka et al.

No regime de baixo campo verificou-se que o σ_0 ótimo (σ_0 onde se encontra o pico da curva) se desloca para valores mais baixos com o aumento de partículas na cadeia. Mantendo fixa a constante de anisotropia intrínseca da nanopartícula, podemos então obter o diâmetro ótimo e avaliar como este é influenciado pela formação de cadeias. Da mesma maneira como fizemos no gráfico da figura 4.3(b) vamos definir a razão entre os diâmetros ótimos $D_Q/D_{Q=1}$ e expressá-los em função de Q para diferentes tamanhos de cobertura. Estes gráficos são mostrados na figura 4.4(f), mostrando que o diâmetro ótimo tende a ser menor com interação, chegando a ser 65% menor que o tamanho previsto para uma partícula isolada para cadeias muito longas. Vemos que o efeito da camada de cobertura é o de diminuir a interação, alterando assim, o comportamento da curva, fazendo com que cadeias com coberturas maiores diminuam um pouco menos o diâmetro ótimo, embora o deslocamento deste ainda seja bem intenso mesmo para essas camadas de cobertura, chegando facilmente a 30% menores.

Note que o resultado do efeito da formação de aglomerados no diâmetro ótimo para hipertermia magnética pode ter importantes implicações clínicas. Conforme discutido no capítulo 1, a hipertermia magnética já foi aprovada na Europa para o tratamento de tumores de cérebro (ex.: glioblastoma [51]). Em geral, utiliza-se em torno de 100mg de nanopartículas

à base de magnetita da ordem de 20nm para atingir temperaturas terapêuticas (i.e. da ordem de 45^{o}C). Esse material, com estas dimensões típicas, possui uma anisotropia adimensional da ordem de 5-7. Neste caso, nossas simulações teóricas sugerem que o efeito da interação partícula-partícula (significativa após a injeção intratumoral) pode influenciar negativamente na eficiência magnetotérmica. Nossos cálculos sugerem que a eficiência (SLP) dessa amostra, após a injeção tumoral, é menor do que a suspensão coloidal (sistema com menor grau de aglomeração - não-interagente). Se este for o caso, um número maior de partículas seria necessário para gerar a quantidade de calor desejada. Como consequência desta maior concentração de partículas, efeitos nocivos associados à toxicidade podem afetar o sucesso do tratamento. Portanto, o modelo aqui proposto indica que deve-se construir/desenvolver nanocarreadores pensando em evitar efeitos associados à aglomeração de nanopartículas, ou ainda escolher materiais magnéticos com parâmetros físicos adequados para melhorar a eficiência magnetotérmica. De acordo com nossas análises teóricas tais efeitos "benéficos" poderiam surgir em amostras de materiais magnéticos macios, aonde devido à baixa anisotropia (anisotropia adimensional na faixa de 1-2), espera-se uma eficiência magnetotérmica maior (vide figura 4.2 (c)).

Em resumo, neste capítulo apresentamos cálculos teóricos do efeito da interação interpartículas na hipertermia magnética. As simulações foram feitas utilizando a teoria de regime linear, considerando vários parâmetros fixos e variando, em geral, apenas um deles. Em diversos casos foi feito um estudo do SLP em função da anisotropia adimensional. Este estudo se revelou extremamente importante, pois sugere que as nanopartículas utilizadas até o momento para o tratamento de tumores (inclusive em humanos) pode não estar otimizada devido a efeitos de agregação de nanopartículas após a injeção intratumoral. Até o que sabemos, este é o primeiro trabalho da literatura que desenvolve um modelo teórico (com expressões analíticas) capaz de tratar o efeito deste importante parâmetro na hipertermia de fluidos magnéticos.

Capítulo 5

Efeito da concentração de partículas na eficiência magnetotérmica das amostras de $MnFe_2O_4$-citrato e BNF-*starch* e sua relação com a formação de cadeias no fluido magnético

Neste capítulo investigaremos duas amostras, uma macia no regime (quasi-estático) superparamagnético denominada ferrita de Mn-citrato, e outro magneto mais "duro" (intermediário), uma amostra comercial BNF-*starch*, a qual possui um campo coercitivo da ordem de 70Oe. As amostras foram extensivamente caracterizadas com o intuito de confrontar os dados experimentais de hipertermia com os resultados esperados do modelo teórico.

Para as medidas experimentais de magnetohipertermia utilizamos dois equipamentos, um comercial e outro de fabricação própria, que chamarei de equipamento Homemade. O equipamento comercial é da empresa Ambrell, modelo EasyHeat, que aplica uma corrente elétrica alternada numa bobina dentro da qual será colocado o fluido magnético para ser aquecido. O equipamento EasyHeat trabalha numa frequência de 300kHz, e o valor RMS do campo magnético produzido no interior da bobina pode chegar a 1200 Oe. A informação sobre o aquecimento do fluido em função do tempo, nesse equipamento, é obtido por meio de um sistema de fibra óptica, que capta em tempo real a evolução temporal da temperatura no fluido.

O equipamento Homemade foi construído pelo Dr. Ediron Lima Verde, na época aluno de doutorado do prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis. Detalhes da construção do equipamento podem ser encontrados na tese do Dr. Ediron, defendida no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás [112]. Consiste numa fonte que aplica campo magnético alternado numa bobina, no interior do qual é colocado o fluido magnético. Esse equipamento funciona numa frequência de 100kHz e valor RMS de campo magnético ajustável até 135 Oe.

Para a aquisição da temperatura no equipamento Homemade foi utilizado um pirômetro de infravermelho.

Para as análises experimentais utilizamos dois fluidos magnéticos biocompatíveis, cuja caracterização está mostrada na figura 4.1. Utilizamos um fluido comercial de nanopartículas de magnetita cobertas com *starch* suspensas em solução fisiológica (BNF-*starch* S31009, micromod Partikeltechnologie, GmbH, Rostock, Germany), sintetizada por homogeneização a alta pressão de acordo com o método caroço-casca (core-shell) [113]. O segundo fluido foi sintetizado pelo doutorando Nicholas Zufelato, no Instituto de Física da UFG, pelo método de coprecipitação, consistindo de nanopartículas de ferrita de manganês (MNF-citrato) recobertas com ácido cítrico [114]. As grandezas experimentais e os cálculos neste capítulo estão no sistema CGS de unidades, com exceção do SLP que, no resultado final, será convertido e apresentado em W/g.

A figura 5.1(a) mostra uma imagem obtida por MET do fluido BNF-*starch*, revelando nanopartículas não esféricas, sendo que 97% das nanopartículas observadas, em uma perspectiva bidimensional, possuem de fato faces em formato de losango ou rombo. Embora as imagens de MET não nos forneçam nenhuma informação sobre a terceira dimensão das nanopartículas, Dennis et. al. [57] concluíram por meio de análises de SANS (*Small Angle Neutron Scattering*, isto é, espalhamento de nêutrons em baixo ângulo) que as nanopartículas devem ter um formato de paralelepípedo, com a menor dimensão da ordem de 6,5nm. Com esta informação admitiremos que essas nanopartículas são paralelepípedos com o comprimento menor médio sendo D_{menor}=17±4nm, o comprimento maior médio D_{maior}=19±5nm, e uma espessura média a=6,5nm. Esta consideração será importante para estimarmos o volume das nanopartículas no cálculo do SLP.

Os comprimentos menor e maior médios foram obtidos por meio de uma distribuição de tamanhos estimada a partir de imagens de microscopia, como a da figura 5.1(c), utilizando critério de Sturges e ajustados por uma função lognormal que fornece como parâmetros de ajuste a mediana (D_M) e a dispersão (δD). Correspondente ao comprimento maior encontramos D_{Mmaior}=18,9±0,2nm e δD_{maior}=0,27±0,01, e correspondente ao comprimento menor temos D_{Mmenor}=16,1±0,2nm e δD_{maior}=0,24±0,01, parâmetros estes que permitem obtermos os tamanhos médios e os respectivos erros.

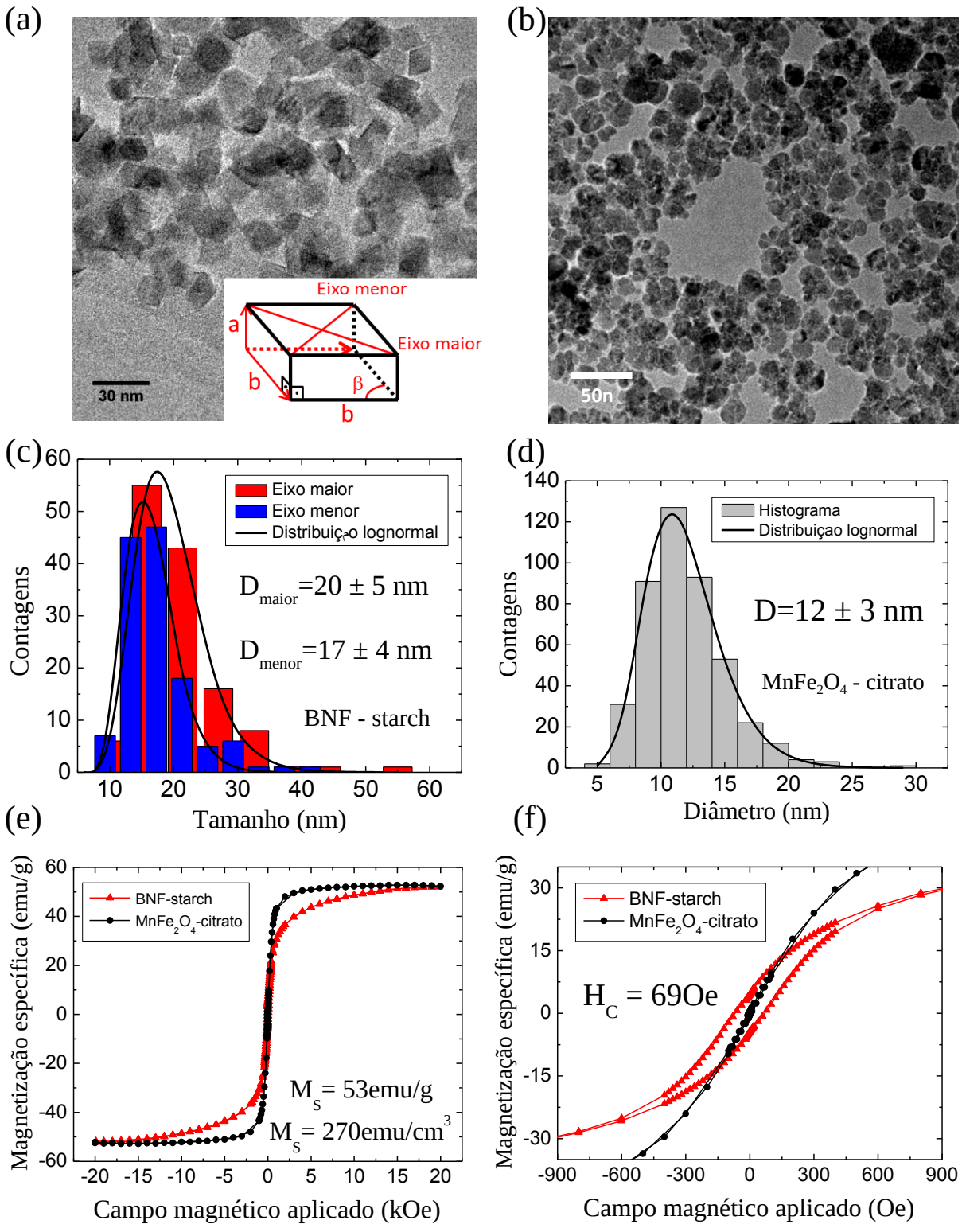


Figura 5.1: (a) Imagem de MET da amostra BNF-*starch*. (b) Imagem de MET da amostra MnF-citrato. (c) Distribuição de tamanhos dos eixos menor e maior da amostra BNF-*starch* obtida das imagens de MET. (d) Distribuição de tamanhos da amostra MnF-citrato obtida das imagens de MET. (e) Curvas de magnetização de ambas as amostras. (f) Curvas de magnetização de ambas as amostras em um intervalo de campo menor, evidenciando a histerese.

Para a construção da distribuição de tamanhos dessa amostra foram feitas 131 contagens. Pela análise geométrica, obtivemos também uma estimativa para o ângulo β das nanopartículas com formato de paralelepípedo, obtendo $81° \pm 6°$. A figura 5.1(b) mostra uma imagem obtida por MET do fluido MNF-citrato, com nanopartículas tipicamente esféricas e diâmetro médio de 12±3nm. Esse valor foi obtido do ajuste da função lognormal com a distribuição de tamanhos construída a partir das imagens (figura 5.1(d)). Para a construção dessa distribuição de tamanhos foram feitas 439 contagens, um número bem maior que o número de contagens da amostra BNF-*Starch*, pela dificuldade neste último em identificar partículas que revelassem claramente o comprimento maior e o menor.

A figura 5.1(e) mostra medidas de magnetometria para o pó das duas amostras utilizadas nesse estudo obtidas em temperatura ambiente (T=295K). As amostras de pó possuem praticamente a mesma magnetização de saturação ($M_S = 270 \pm 16\ emu/cm^3$), embora a amostra MNF-citrato sature mais rápido. A figura 5.1(f), que mostra um zoom da curva de magnetometria para campo baixo, revela que a amostra BNF-starch está em um regime de alta anisotropia (na verdade possui pelo menos algumas partículas bloqueadas), apresentando campo coercitivo no valor de 69Oe, sendo que o fluido MNF-citrato está em um regime de baixa anisotropia, praticamente não apresentando histerese na curva de magnetização, possuindo comportamento superparamagnético em uma medida quasi estática (quasi estático refere-se a condição DC).

Os fluidos BNF-*starch* e MNF-citrato foram diluídos em várias alíquotas com diferentes concentrações a fim de fazermos um estudo do SLP em função da fração volumétrica (a fração volumétrica é definida como sendo $\phi = NV_P/V_{fluido}$, onde N é o número de partículas presentes em um volume V_{fluido} de fluido magnético e V_P é o volume médio das nanopartículas). As diluições foram feitas com água em pH fisiológico, afim de manter as condições fisiológicas, e a fração volumétrica foi obtida pela análise dos dados de magnetometria.

As figuras 5.2(a) e 5.2(b) apresentam as curvas de magnetização de todas as diluições feitas para a amostra MNF-citrato e BNF-*starch*, respectivamente, de onde obtivemos a magnetização de saturação, que será útil para a determinação da fração volumétrica. Sabemos que a função de Langevin $M_{fluido} = \left(\rho_P/\rho_{fluido}\right)\phi M_P L(x)$ descreve a curva de magnetização de fluidos magnéticos. Nesta equação, M_{fluido} é a magnetização do fluido dado em emu/g quando aplicado um campo magnético H, ρ_P é a densidade da

nanopartícula magnética, ρ_{fluido} é a densidade do fluido, ϕ é a fração volumétrica, M_P é a magnetização média de uma nanopartícula dada em emu/g. Como $L(x) = coth(x) - 1/x$, é a função de Langevin, onde $x = \mu_P H/k_B T$, sendo μ_P o momento magnético de uma nanopartícula, k_B a constante de Boltzman e T a temperatura do sistema, temos que para altos valores de campo H a função $L(x) \to 1$, de onde obtemos a saturação $M_{fluido} = (\rho_P/\rho_{fluido})\phi M_P$. Admitindo que a densidade ρ_{fluido} do fluido pode ser escrita em termos da densidade das partículas ρ_P e da densidade do líquido carreador ρ_C, segundo a relação $\rho_{fluido} = (\rho_P - \rho_C)\phi + \rho_C$, com a aproximação de $\phi \to 0$, podemos obter a fração volumétrica de cada alíquota como sendo $\phi = \frac{M_{fluido}}{M_P} \times \frac{\rho_C}{\rho_P}$ [115].

Como os fluidos que utilizamos são constituídos de nanopartículas de magnetita (BNF-*starch*) e ferrita de manganês (MNF-citrato) dispersas em água, temos que $\rho_P = 5{,}1\ g/cm^3$ e $\rho_C = 1{,}0\ g/cm^3$. Todas as medidas de magnetização nas figuras 5.2(a) e 5.2b) foram realizadas utilizando um volume de $60\mu l$ de fluido. Podemos observar que curvas com maior saturação possuem uma maior quantidade de partículas no mesmo volume de fluido, possuindo, portanto, maior fração volumétrica, como indicam as setas.

As figuras 5.2(c) e (d) mostram as curvas de temperatura dos fluidos em função do tempo, para as amostras MNF-citrato e BNF-*starch*, respectivamente, monitorada durante o processo de aquecimento no equipamento Homemade, para um campo senoidal aplicado com amplitude $H_0 = 133Oe$ e frequência $f = 500kHz$. A massa de fluido analisada em cada medida foi $m = 0{,}100g$, o que corresponde a um volume de aproximadamente $100\mu l$.

O que pudemos observar do aquecimento em função da fração volumétrica é que a taxa de aquecimento inicial (inclinação inicial da curva) aumenta com o aumento de ϕ, assim como o alcance da temperatura, que tende a saturar em valores maiores. Essa maior taxa de aquecimento para amostras com maior fração volumétrica se deve ao fato de nessas amostras haver uma maior quantidade de partículas magnéticas, que são os centros geradores de calor. Contudo devemos também avaliar o SLP, pois este dá a eficiência de aquecimento intrínseca das nanopartículas. Na figura 5.2(d) a amostra de BNF-*starch* com menor fração volumétrica que foi possível avaliar possui $\phi = 0{,}13\%$, pois amostras com menor valor de ϕ aqueciam tanto quanto a água pura ($\phi = 0{,}00\%$), e o aquecimento da água pura deve-se ao aquecimento da bobina por efeito Joule, cujo calor gerado alcança a amostra no centro da bobina após algum tempo.

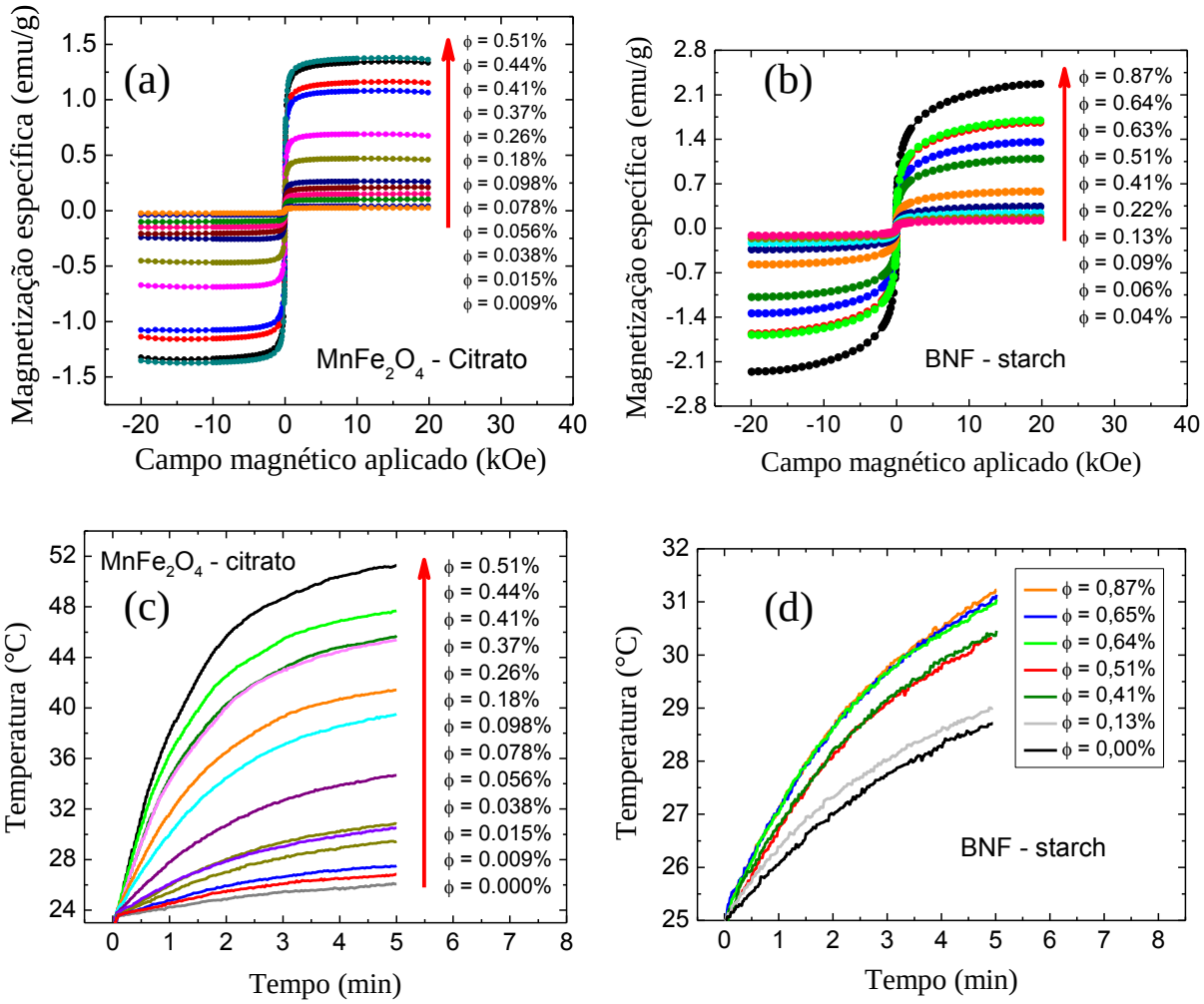


Figura 5.2: (a) Curvas de magnetização das diluições feitas da amostra MnF-citrato. (b) Curvas de magnetização das diluições feitas da amostra BNF-*starch*. (c) Curvas de temperatura em função do tempo para as várias diluições da amostra MnF-citrato. (d) Curvas de temperatura em função do tempo para as várias diluições da amostra BNF-*starch*.

O SLP foi calculado a partir da equação:

$$SLP = \frac{1}{1000}\left(\frac{M_{fluido}}{m_{partícula}}\right) c \left(\frac{\Delta T}{\Delta t}\right)_{t\to 0}, \qquad (5.1)$$

reescrevendo-a em termos de ϕ. O fator 1000 no denominador foi explicitado no texto a fim de podermos trabalhar com todos os valores de massa em gramas, unidade na qual foram medidas. Caso contrário deveríamos converter a massa do fluido M_{fluido} para quilogramas, a fim de mantermos a unidade correta de potência em Watt.

A figura 5.3(a) mostra a inclinação inicial $(\Delta T/\Delta\, t)_{t\to 0}$ das curvas de aquecimento das figuras 5.2(c) e (d). Observemos que a taxa de aquecimento inicial de cada amostra cresce linearmente com a fração volumétrica, enquanto a figura 5.3(b) mostra que a eficiência de

uma única nanopartícula nessas amostras na verdade diminui com o aumento de ϕ, o que implica que a interação dipolar magnética interpartícula diminui o SLP.

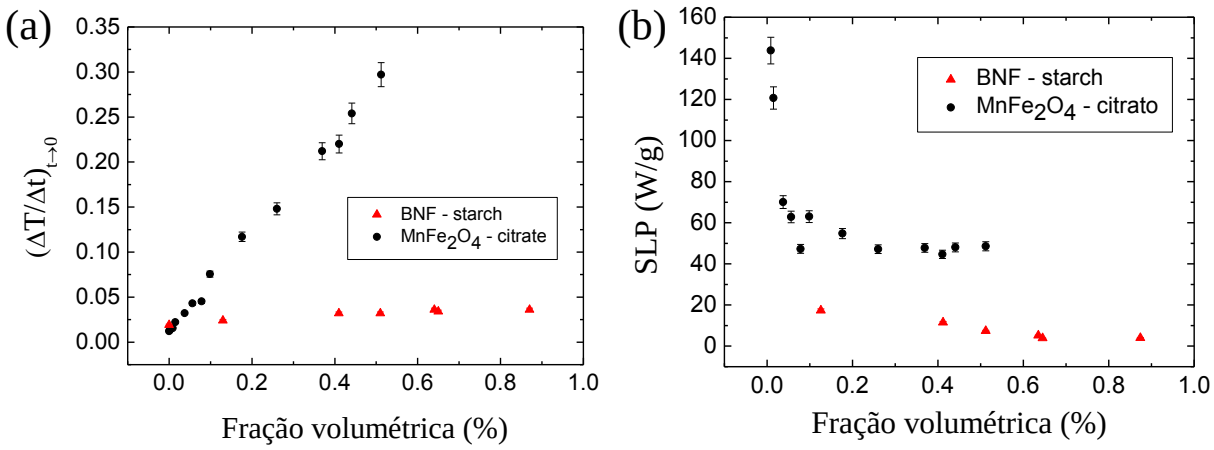


Figura 5.3: (a) Taxa de aquecimento inicial em função da fração volumétrica de partículas para ambas as amostras. (b) SLP em função da fração volumétrica de partículas para ambas as amostras para um campo de 133Oe.

Partindo das equações

$$\rho_{fluido} = M_{fluido}/V_{fluido} \tag{5.2}$$

e

$$\rho_P = m_{partícula}/(NV_p). \tag{5.3}$$

onde, relembrando, N é o número de partículas presentes em um volume V_{fluido} de fluido magnético e V_p é o volume médio das nanopartículas, podemos escrever

$$\frac{M_{fluido}}{m_{partícula}} = \left(\frac{V_{fluido}}{NV_p}\right)\frac{\rho_{fluido}}{\rho_P} = \frac{1}{\phi}\frac{\rho_{fluido}}{\rho_p}. \tag{5.4}$$

Substituindo em (5.1), temos

$$SLP = \frac{c}{1000\,\phi}\left(\frac{\rho_{fluido}}{\rho_p}\right)\left(\frac{\Delta T}{\Delta t}\right)_{t\to 0}, \tag{5.5}$$

cujos valores deverão ser substituídos no SI. Como estamos trabalhando com razão entre densidades, estas podem ser dadas em g/cm^3 sem incorrermos em erro. Como considerado anteriormente, podemos escrever $\rho_{fluido} = (\rho_p - \rho_C)\phi + \rho_C$, com $\phi \to 0$. Neste caso a

densidade do líquido carreador (água) $\rho_C = 1\,g/cm^3$, a densidade da partícula $\rho_p = 5{,}1\,g/cm^3$ e o calor específico é o do líquido carreador (água) $c = 4180\,J/Kg\cdot°C$.

A seguir, iniciaremos a aplicação do modelo teórico desenvolvido no capítulo anterior para a análise do efeito da formação de agregados lineares no SLP, para as amostras MNF-citrato e BNF-*starch*.

A fim de avaliar a aplicabilidade do modelo LRT para essas amostras, foram realizadas medidas do SLP em função do quadrado do campo, cujo gráfico está apresentado nas figuras 5.4(a) e 5.4(c). Para o MNF-citrato utilizamos uma amostra apresentando fração volumétrica de 0,51% e concentração de material magnético de $26\,mg/ml$, e para o BNF-*starch* utilizamos uma amostra com fração volumétrica de 0,8% e concentração de material

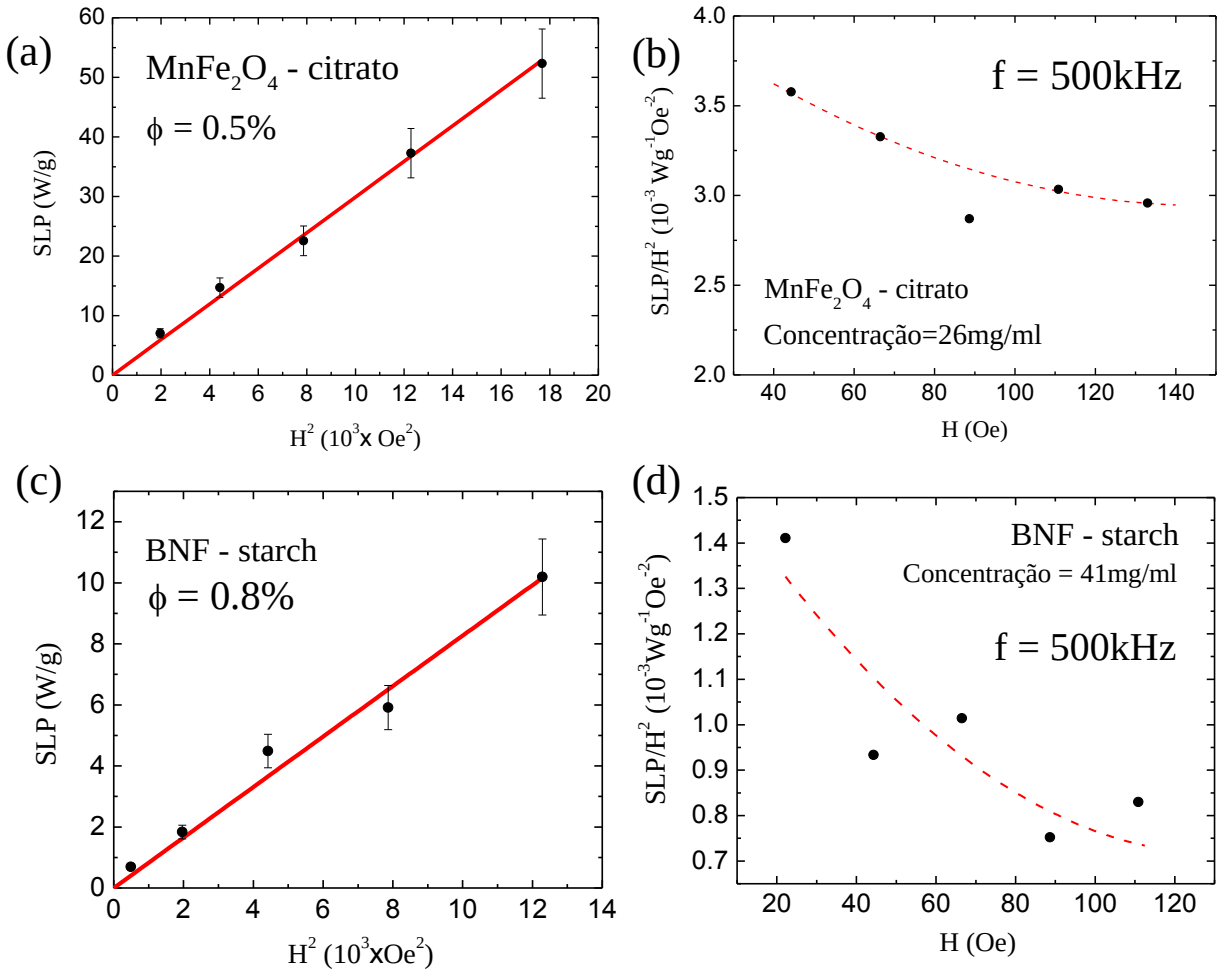


Figura 5.4: (a) SLP em função do quadrado do campo magnético para a amostra MnF-citrato. (b) Eficiência (definida como SLP/H^2) em função do campo magnético para a amostra MnF-citrato. (c) SLP em função do quadrado do campo magnético para a amostra BNF-*starch*. (d) Eficiência (definida como SLP/H^2) em função do campo magnético para a amostra BNF-*starch*.

magnético de $41\,mg/ml$. Observamos que o SLP escala bem com o quadrado do campo para as duas amostras, dentro do intervalo de trabalho do equipamento Homemade, que é de até 133Oe.

Os símbolos representam os dados experimentais, enquanto a linha sólida representa um ajuste linear dos pontos. As figuras 5.4(b) e 5.4(d) mostram a eficiência, que é definida como SLP/H^2, para as mesmas amostras e concentrações descritas acima, decrescendo em função do campo magnético, o que indica que estas amostras estão no regime de baixa anisotropia [58]. O fato de o SLP escalar razoavelmente bem com o quadrado do campo sugere que podemos usar o modelo de regime linear para avaliar o SLP em função do tamanho das cadeias no fluido, para $H_0 = 133Oe$ e $f = 500kHz$.

A figura 5.5 mostra espectros de RME das amostras de MNF-citrato e BNF-*starch*, para algumas frações volumétricas. Observando a figura 5.5(a) vemos que à medida que a concentração de partículas no fluido aumenta o campo de ressonância diminui (centro do espectro deslocando para a esquerda). A figura 5.5(b) mostra alguns espectros da amostra BNF-*starch* para algumas frações volumétricas e, neste caso, não é possível perceber visualmente algum deslocamento no campo de ressonância.

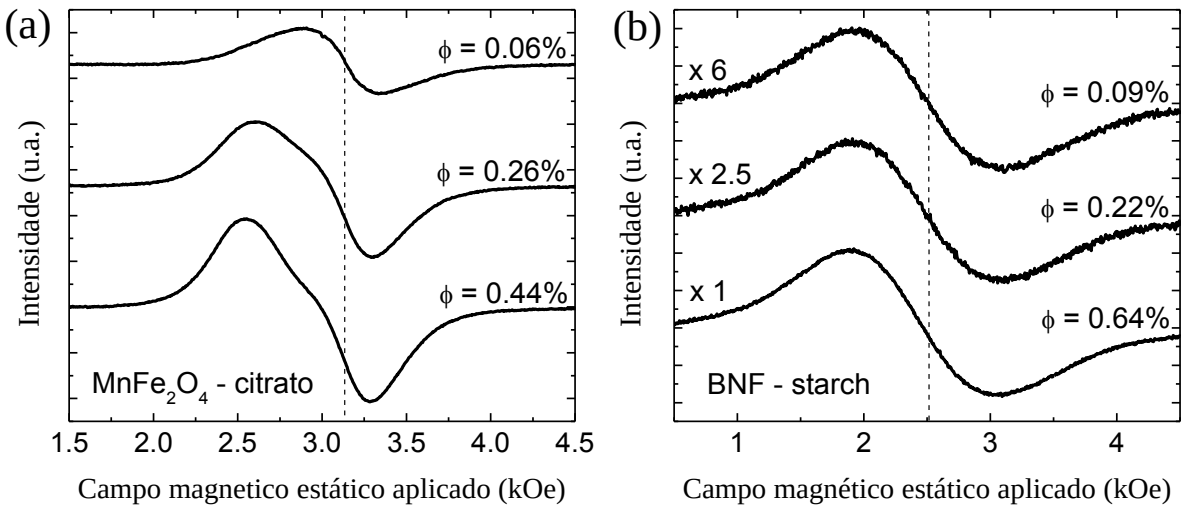


Figura 5.5: (a) Espectros de RME em banda-X de diferentes diluições da amostra MnF- citrato. (b) Espectros de RME em banda-X de algumas diluições da amostra BNF-*starch*.

Diferentemente do tratamento realizado nas amostras de nanopartículas de magnetita com cobertura de ácido tartárico, no capítulo 3, onde conseguimos fazer um ajuste com duas gaussianas (vide figura 3.6), identificando contribuição de partículas isoladas e de partículas formando cadeias nos dados de RME, para os espectros das amostras de MNF-citrato e BNF-*starch* não conseguimos um bom ajuste com duas gaussianas, duas lorentzianas ou combinação entre elas. Portanto, analisaremos a interação entre as partículas por meio do campo de ressonância resultante do espectro total associando o campo de interação obtido com a média entre o número de partículas formando cadeias e partículas isoladas, o que resulta em um Q médio para o fluido como um todo, como se o fluido fosse constituído somente de cadeias formadas por uma quantidade Q de partículas. Chamaremos este valor de *cadeia média do fluido*, e identificaremos por Q_{fluido}.

A figura 5.6 mostra o campo de ressonância das amostras MNF-citrato e BNF-*starch*. Vemos que o campo de ressonância do MNF-citrato diminui com o aumento da fração volumétrica, enquanto que para o BNF-*starch* fica praticamente constante. Como vimos no capitulo 3, a diminuição do campo de ressonância implica num aumento do tamanho médio das cadeias. Aqui também observamos uma pequena diminuição no valor do campo de ressonância das amostras MnF-citrato para maiores diluições devido à formação de cadeias em virtude da perda da camada de cobertura.

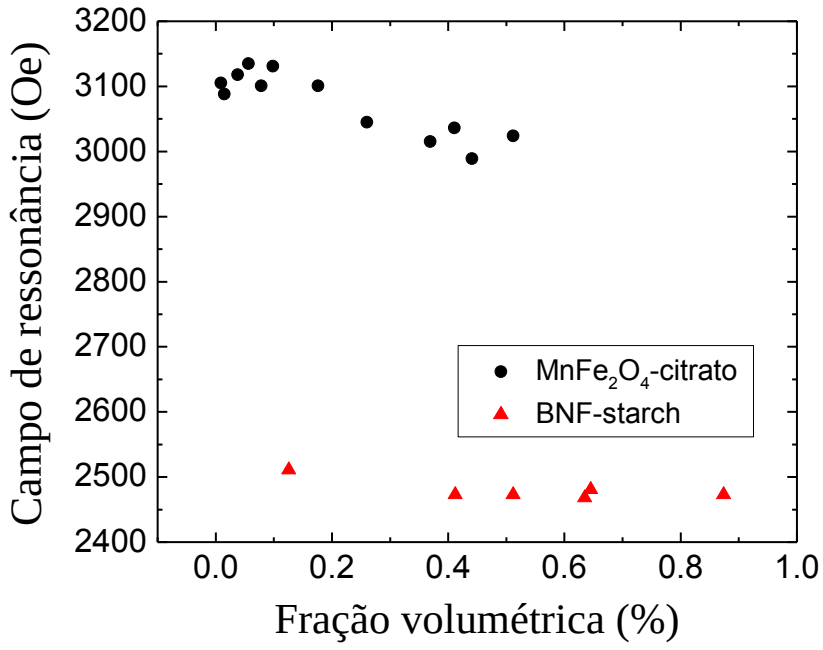


Figura 5.6: Campo de Ressonância em função da fração volumétrica para ambas as amostras.

Para obtermos a constante de anisotropia intrínseca das nanopartículas da amostra MnF-citrato, admitimos que o maior campo de ressonância obtido na região de baixa concentração, que foi de 3135Oe, corresponde ao de uma partícula isolada (monômero), onde utilizaremos a equação (3.6):

$$H_R^{mon} = \frac{\omega}{\gamma} - H_K = \frac{2\pi\nu}{\gamma} - \frac{2K}{M_S}. \tag{5.6}$$

Assumindo que as partículas são esféricas $(N_\perp - N_\parallel) = 0$, desprezando o fator de amortecimento, fazendo $\nu = 9{,}4GHz$ e escrevendo o campo externo como o campo de ressonância, obtemos a constante de anisotropia média K das partículas de ferrita de manganês como sendo $2{,}5 \times 10^4\ erg/cm^3$.

Já o campo de ressonância das nanopartículas da amostra BNF-*starch* para o regime de baixa concentração (não interagente) deve ser estimado levando em consideração sua anisotropia de forma. Como só estamos preocupados em fazer uma estimativa, vamos admitir a mesma anisotropia de forma que um elipsóide, que possui a mesma excentricidade que os nanoparalelepípedos, dado por $n = D_{maior}/D_{menor}$.

A expressão para o campo de ressonância dos paralelepípedos fica semelhante à equação (5.6), porém com o campo desmagnetizante H_D não nulo:

$$H_R^{mon} = \frac{\omega}{\gamma} - H_K - H_D = \frac{2\pi\nu}{\gamma} - \frac{2K}{M_S} - 4\pi M_S(N_\perp - N_\parallel). \tag{5.7}$$

Para o fator $(N_\perp - N_\parallel)$, iremos utilizar as seguintes expressões válidas para um elipsóide [116]:

$$N_\perp = \frac{1}{2}\left[\frac{n^2}{n^2-1} - \frac{n^2}{\sqrt{n^2-1}}ln\left(\frac{n+\sqrt{n^2-1}}{n-\sqrt{n^2-1}}\right)\right] \tag{5.8}$$

e

$$N_\parallel = \frac{1}{n^2-1}\left[\frac{n}{2\sqrt{n^2-1}}ln\left(\frac{n+\sqrt{n^2-1}}{n-\sqrt{n^2-1}}\right)\right]. \tag{5.9}$$

Fazendo $n = D_{maior}/D_{menor} = 1{,}2$ e admitindo um valor típido da constante de anisotropia intrínseca para nanopartículas de magnetita da ordem de $K = 5 \times 10^4\ erg/cm^3$ [117], obtemos uma constante de anisotropia efetiva, dada pela anisotropia intrínseca mais a anisotropia de forma, no valor de $K_{ef} = 7{,}8 \times 10^4\ erg/cm^3$, o que resulta em um campo de ressonância de 2690Oe para o monômero.

Outra forma de estimarmos a constante de anisotropia para a amostra BNF-*starch* é por meio dos dados de magnetometria, utilizando o valor do campo coercitivo (figura 5.1(f)). Utilizaremos o modelo do campo coercitivo para uma distribuição tridimensional de partículas com eixos de anisotropia randomicamente orientados [118,119] levando em conta a interação interpartícula [92,118]. Neste caso o campo coercitivo experimental é igual à coercividade da partícula isolada (H_C^{3D}) multiplicada pelo termo de interação, que é proporcional ao fator de empacotamento p das nanopartícula, $H_C = H_C^{3D}(1-p)$. Vale ressaltar que esta expressão é válida sempre que a anisotropia de forma for dominante na nanopartícula o que, segundo as imagens de MET, é uma boa consideração. Portanto *K* das nanopartículas da amostra BNF-*starch* podem ser calculadas por [118]

$$K = \frac{M_S H_C}{0{,}96\left[1-\left(\frac{V_{SP}}{V_p}\right)^{0{,}75}\right](1-p)}, \tag{5.10}$$

onde V_{SP} é o volume superparamagnético e V_p é o volume médio das nanopartículas com formato de paralelepípedo. O volume superparamagnético pode ser estimado pela expressão $V_{SP} = \frac{k_b T}{K_{bulk}}\left(\frac{\tau_1}{\tau_0}\right)$, sendo K_{bulk} a constante de anisotropia da magnetita em material *bulk*, τ_0 é o tempo de relaxação característico e $\tau_1 = \frac{k_b T}{4HM_S V_p f}$. O volume de um paralelepípedo de lados a, b e c pode ser calculado como sendo $a \cdot (b \times c)$. Para nosso modelo temos $b = c$ (anexo na figura 5.1(a)) resultando em $ab^2 sen\beta = ab^2\sqrt{1-(cos\beta)^2}$. Escrevendo b e $cos\beta$ em termos de D_{maior} e D_{menor}, temos

$$V_P = a\frac{D_{maior}^2 + D_{menor}^2}{2}\sqrt{1-\left(\frac{D_{maior}^2 - D_{menor}^2}{D_{maior}^2 + D_{menor}^2}\right)^2}. \tag{5.11}$$

O fator de empacotamento p foi considerado como sendo de 0,73 [120], considerando as nanopartículas como elipsóides alongados com excentricidade dada por $n = D_{maior}/D_{menor} = 1{,}2$. Porém, como as medidas de magnetometria da amostra BNF-*starch* foram obtidas do pó originário do fluido seco, temos que levar em consideração a camada de cobertura para a fração de empacotamento. Para isso fizemos uma correção dada por $p_{corrigido} = (V_P/V_C)p$, onde chamamos de V_C o volume da nanopartícula levando em consideração a camada de cobertura, dado pela seguinte equação:

$$V_C = (a + d_{S-S})\left(\sqrt{\frac{D_{maior}^2 + D_{menor}^2}{2}} + d_{S-S}\right)^2 \sqrt{1 - \left(\frac{D_{maior}^2 - D_{menor}^2}{D_{maior}^2 + D_{menor}^2}\right)^2}. \qquad (5.12)$$

Após a correção obtemos $p_{corrigido} = 0{,}37$.

Adotando $K_{bulk} = 2 \times 10^5\, erg/cm^3$ [92], $f = 500kHz$, $M_S = 270\, emu/cm^3$, $H = 133Oe$ e $\tau_0 = 10^{-9}s$, calculamos V_{SP} e obtivemos $K_{ef} = 8{,}2 \times 10^4\, erg/cm^3$ para uma distância superfície-superfície $d_{S-S} = 3nm$, o que é um valor típido observado em fluidos magnéticos. Este K_{ef} calculado a partir do valor do campo coercitivo é satisfatório, comparado ao estimado anteriormente, que resultou em $K_{ef} = 7{,}8 \times 10^4\, erg/cm^3$.

Conhecendo os valores do campo de ressonância do monômero tanto para o BNF-*starch* quando para o MnF-citrato, podemos obter o campo de interação como sendo a diferença entre este valor e o campo de ressonância para as outras concentrações (equação (3.10)). O gráfico do campo de interação para as duas amostras está mostrado na figura 5.7(a). Nessa figura vemos que o campo de interação, em geral, cresce com o aumento da fração volumétrica. Entretanto, lembrando que anteriormente observamos que o tamanho da cadeia crescia com a concentração, basta agora correlacionar os dados da fração volumétrica com o tamanho da cadeia. Conhecendo a expressão para o campo de interação em função do tamanho médio de agregados no fluido Q_{fluido} (equação (3.10)), podemos construir um gráfico de Q_{fluido} em função da fração volumétrica ϕ, desde que conheçamos à distância entre as superfícies das nanopartículas d_{S-S}.

A figura 5.7(b) mostra as curvas teóricas do campo de interação para as duas amostras, onde para o BNF-*starch* adotamos uma distancia superfície-superfície de 3,0nm, o que resultaria de uma camada de cobertura de 1,5nm. Foi possível gerar curvas de campo de interação para o BNF-*starch* levando em consideração somente rotação coerente da magnetização. Já para o MnF-citrato adotamos uma camada de cobertura de 0,55nm, resultando em uma distância superfície-superfície de 1,1nm, e geramos duas curvas, tanto levando em consideração rotação coerente da magnetização quanto rotação tipo *fanning*. Com essas curvas teóricas podemos reescrever o gráfico de $H_{int}\ vs\ \phi$ da figura 5.7(a) associando a cada campo de interação um tamanho médio de cadeia, resultando no gráfico da figura 5.7(c), que mostra o tamanho das cadeias (Q_{fluido}) aumentando com o aumento da fração volumétrica. O valor para distância superfície-superfície de 1,1nm que utilizamos para a

amostra MnF-citrato foi obtida pelo doutorando Anderson Costa Silva a partir de análises de birrefringência magnética no laboratório de magnetoóptica do Instituto de Física da UFG.

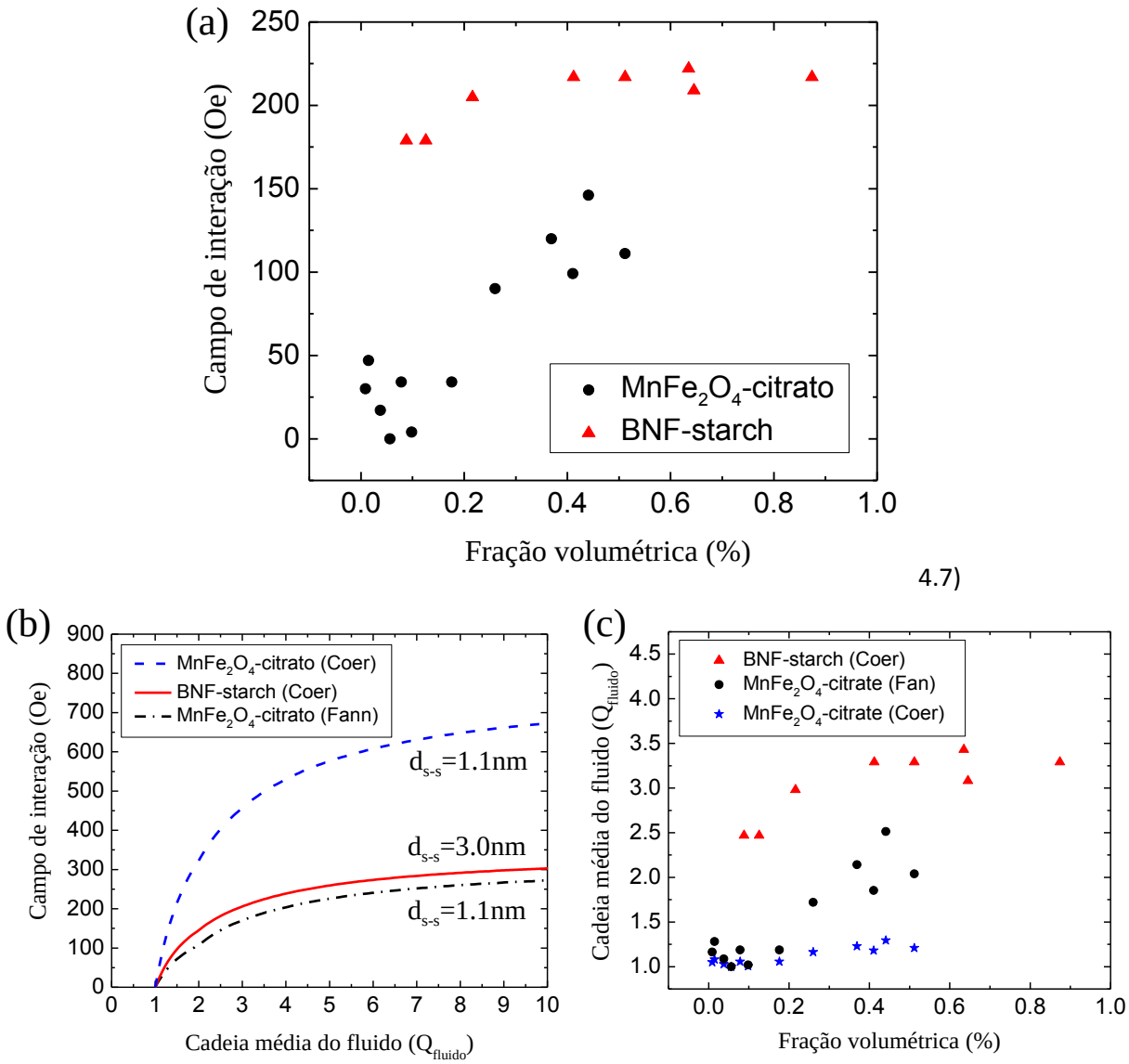


Figura 5.7: (a) Campo de interação em função da fração volumétrica de ambas as amostras. (b) Campo de interação teórico em função do tamanho da cadeia para ambas as amostras em configuração coerente e *fanning*. (c) Tamanho médio das cadeias em função da fração volumétrica para ambas as amostras, MnF –citrato (coerente e *fanning*) e BNF-*starch* (coerente).

Temos em mente, contudo, que as condições experimentais das medidas de magnetohipertermia e das medidas de RME são diferentes, e os valores de Q_{fluido} obtido podem não ser os mesmos nas duas situações. Nas medidas de RME temos um alto valor de amplitude de campo magnético (estático), da ordem de 3000Oe, enquanto que nas medidas de

magnetohipertemia aplicamos um campo alternado com frequencia $f = 500kHz$ e valor de pico $H = 133Oe$.

Por outro lado, de acordo com a literatura [76, 94], o tamanho médio das cadeias em função da fração volumétrica ϕ é dado por $\langle Q \rangle = 2\phi e^E / \left(\sqrt{1 + 4\phi e^E} - 1\right)$, onde E é um parâmetro adimensional de energia, sendo que este parâmetro pode ser escrito como $E_{H=0} = 2\lambda - ln(3\lambda^3)$ para baixos valores de campo magnético aplicado ao fluido, e para altos valores de campo temos $E_{H\to\infty} = 2\lambda - ln(3\lambda^2)$. λ é um parâmetro relacionado com a interação entre as partículas na cadeia.

A figura 5.8 mostra o ajuste dos dados da amostras MnF-citrato obtido levando em consideração rotação *fanning* da magnetização (curva e pontos vermelhos), de onde obtivemos como parâmetro de ajuste $E = 6{,}2$. Como estes dados foram obtidos por RME em campo de alta intensidade, podemos encontrar um parâmetro λ de interação utilizando a expressão $E_{H\to\infty}$, resultando em $\lambda = 5{,}3$, que podemos interpretar como um valor médio. Considerando que a equação $\langle Q \rangle = 2\phi e^E / \left(\sqrt{1 + 4\phi e^E} - 1\right)$ é válida ponto a ponto, podemos recalcular os valores de Q_{fluido} utilizando $\lambda = 5{,}3$ e $E_{H=0}$, resultando nos pontos abertos azuis no gráfico da figura 5.8.

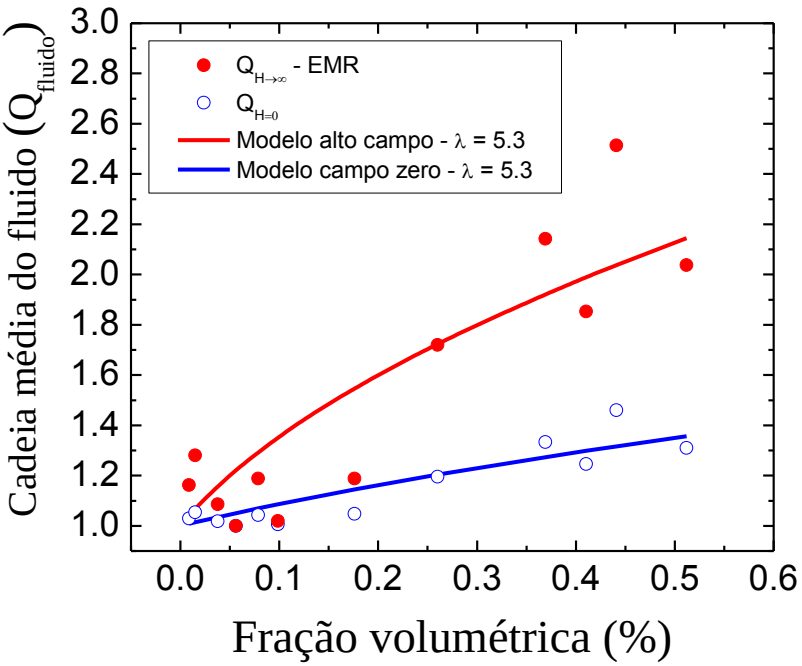


Figura 5.8: Tamanho médio das cadeias em função da fração volumétrica. Círculos sólidos correspondem à estimativa por RME (alto campo), enquanto círculos abertos são os valores corrigidos para a condição de campo zero. As linhas sólidas são o melhor ajuste dos dados utilizando o modelo de cadeia discutido no texto.

Após esta correção temos mais confiança em afirmar que possuímos uma melhor estimativa dos valores dos tamanhos das cadeias para as várias alíquotas utilizadas no experimento de magnetohipertermia (baixo campo).

A figura 5.9 mostra o SLP em função do tamanho médio das cadeias no fluido, para as amostras MnF-citrato e BNF-*starch*, onde percebemos a diminuição do SLP com o aumento de Q_{fluido}. No adendo do canto superior direito temos uma melhor visualização dos dados da amostra BNF-*starch*. Mostramos na figura 4.3(b), no capítulo 4, que conseguimos obter um comportamento tanto crescente quanto decrescente do SLP com o aumento do tamanho médio das cadeias. A curva sólida no gráfico da figura 5.9 representa o cálculo polidisperso com os dados da amostra MnF-citrato (curva vermelha) e BNF-*starch* (curva azul). No cálculo para o MnF-citrato consideramos rotação *fanning*, onde uma possível interpretação para os dados experimentais corresponde aos cálculos considerando um valor de $\alpha = 1{,}2 \times 10^{-4}$. Este valor de α é o que melhor descreve o comportamento decrescente do SLP com o aumento de Q na curva teórica, onde este valor de α corresponde a um τ_0 com valores no intervalo de $1{,}8 - 2{,}5 \times 10^{-6} s$. Analogamente, para os cálculos da curva utilizando os parâmetros do fluido BNF-*starch* e visando descrever o SLP decrescendo com o

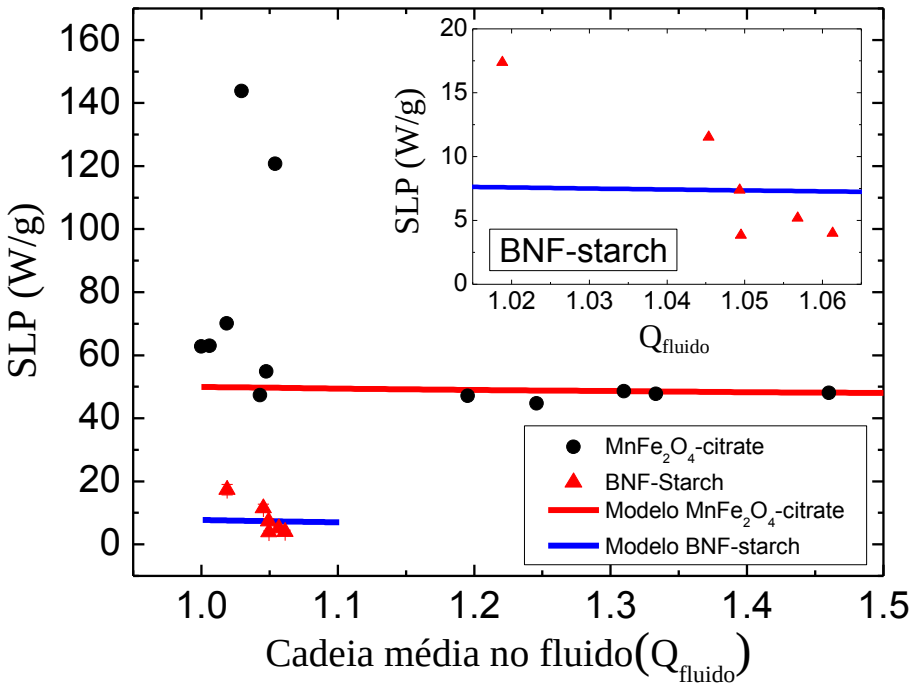


Figura 5.9: SLP em função do tamanho da cadeia para ambas as amostras. Símbolos representam os dados experimentais enquanto as linhas sólidas correspondem ao modelo teórico considerando constante o fator de amortecimento, como discutido no texto. O adendo mostra os pontos da amostra BNF-starch ampliado para melhor visualização.

aumento de Q, consideramos um valor de $\alpha = 1{,}3 \times 10^{-4}$ que, com os parâmetros do BNF-*starch*, representa um τ_0 com valores no intervalo de $6{,}6 - 6{,}9 \times 10^{-7}$s.

Na verdade, estes valores de α não só não se encontram em uma faixa de valor tipicamente observado nesse tipo de sistema, como de acordo com recentes cálculos *ab initio* ele representa valores de fator de amortecimento não físicos [121], assim como os valores de τ_0 estimados para os respectivos α são inconsistentes tanto com análises experimentais quanto teóricas encontradas na literatura [58, 122]. Não conseguimos reproduzir teoricamente o comportamento decrescente utilizando valores físicos de α e τ_0. Precisamos, portanto, pensar em outra estratégia.

O decréscimo do SLP com o aumento de Q nas curvas teóricas obtidas se dá de forma tão suave que podemos considerar o SLP praticamente constante. Todavia, dados da literatura mostram que para campo baixo a dependência do SLP com a concentração também é baixa [69]. Para avaliar se realmente existe uma dependência significativa reproduzimos o experimento para campos mais altos. Para tanto utilizamos um equipamento comercial da Ambrell, cuja frequência de trabalho é menor ($f = 300kHz$). A figura 5.10(a) mostra o SLP para a amostra MnF-citrato em função do tamanho médio dos aglomerados do fluido, tanto para baixo campo ($H_0 = 133Oe$) e frequência 500kHz, quanto para campo de alta intensidade ($H_0 = 550\ e\ 950Oe$) e frequência 300kHz, evidenciando a variação do SLP com a concentração, pelo menos para a amostra de magneto macio, a $MnFe_2O_4$-citrato. O adendo do canto superior direito mostra os pontos experimentais dos dados em campo de alta intensidade numa faixa menor de concentração. O gráfico da figura 5.10(b) mostra a inclinação inicial das curvas de aquecimento para as amostras utilizadas nas medidas em campo de alta intensidade, onde a concentração $\phi = 0{,}00\%$ é água sem material magnético. A figura 5.10(c) mostra o SLP da amostra BNF-*starch* tanto para campo de baixa intensidade ($H_0 = 133Oe$) e frequência 500kHz, quanto para campo de alta intensidade ($H_0 = 550\ e\ 950Oe$) e frequência 300kHz sendo que, para esta amostra, não identificamos uma dependência do SLP com a concentração. A figura 5.10(d) mostra a inclinação inicial das curvas de aquecimento para as amostras de BNF-*starch* utilizadas nas medidas realizadas com campo de alta intensidade.

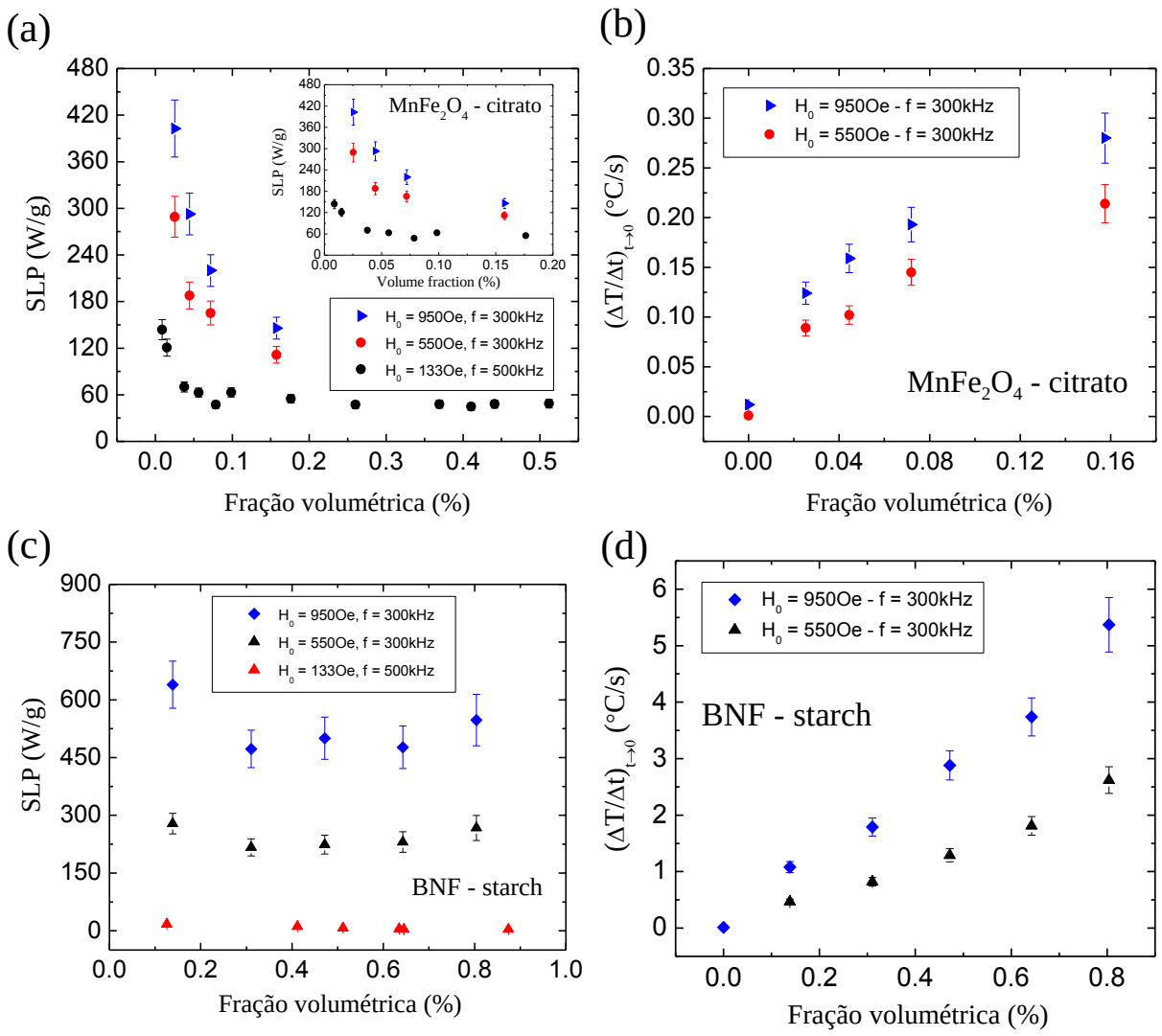


Figura 5.10: (a) SLP em função da fração volumétrica da amostra MnF-citrato para campo aplicado de 133Oe e frequência de 500kHz (círculos pretos) e campo de 550Oe e 950Oe, ambas para uma frequência de 300kHz (círculos vermelhos e triângulos azuis, respectivamente). (b) Taxa de aquecimento inicial para as medidas com frequência de 300kHz para a amostra MnF-citrato. (c) SLP em função da fração volumétrica da amostra BNF-*starch* para campo aplicado de 133Oe e frequência de 500kHz (triângulos vermelhos) e campo de 550Oe e 950Oe, ambas para uma frequência de 300kHz (triângulos pretos e círculos azuis, respectivamente). (d) Taxa de aquecimento inicial para as medidas com frequência de 300kHz para a amostra BNF-*starch*.

Finalmente, é relevante fazer as seguintes observações:

1 - Das duas amostras investigadas, a BNF-*starch* com anisotropia intermediária ($\sigma_0 = 6$) não apresentou uma dependência do SLP com a concentração. Esta amostra possui nanopartículas bloqueadas, ou seja, sua anisotropia é maior do que a da ferrita de Mn. Nossas análises anteriores (vide figura 4.3(c)) indicam que o efeito da interação na constante de anisotropia é tanto maior quanto menor for sua anisotropia intrínseca. Logo, era de se esperar um maior efeito na amostra de $MnFe_2O_4$ quando comparada com a BNF.

2 - Note também que a amostra de BNF apresentou um SLP menor que a $MnFe_2O_4$ em baixa amplitude de campo. Isto está de acordo com análises anteriores do grupo, que mostram que em baixa amplitude de campo amostras de magnetos macios são mais eficientes na geração de calor [58,118,123].

3 - Por outro lado, a análise dos tempos de relaxação de Néel-Brown e browniana para estas duas amostras indica que na amostra de ferrita de Mn (levando em conta obviamente os parâmetros físicos obtidos da caracterização) o tempo de relaxação de Néel-Brown domina completamente o processo de rotação da magnetização (isto ocorre até um diâmetro da nanopartícula da ordem de 23nm para a ferrita de Mn). Entretanto, no caso da BNF, por causa de suas dimensões e anisotropia, tal consideração não pode ser feita, pois não há como excluir efeitos de relaxação browniana na amostra. Portanto, lembrando ainda que o modelo de regime linear representa melhor sistemas com baixa anisotropia (adimensional), e que estamos interessados no efeito da interação dipolar na relaxação de Néel-Brown, iremos considerar nas próximas análises principalmente os dados da ferrita de Mn.

Capítulo 6

Influência do fator de amortecimento na eficiência de aquecimento

Vamos iniciar este capítulo relembrando a expressão utilizada para o tempo de relaxação de Néel-Brown (equação 2.44), para ficar claro onde está a dependência com o fator de amortecimento α:

$$\tau_N = \tau_0(e^{\sigma} - 1)\left(2^{-\sigma} + \frac{2\sigma^{3/2}}{\sqrt{\pi}(1+\sigma)}\right)^{-1}, \tag{6.1}$$

com $\tau_0 = \frac{M_S}{2\gamma_0 K_{ef}}\frac{(1+\alpha^2)}{\alpha}$ e $\sigma = \frac{K_{ef}V_P}{k_B T}$.

No capítulo 4, na figura 4.4(b), mostramos vários comportamentos possíveis do SLP em função do tamanho médio de cadeias do fluido, desde crescentes a decrescentes com o aumento de Q, dependendo dos valores atribuídos ao fator de amortecimento α. Esse amortecimento aparece na equação de Landau-Lifshitz-Gilbert (equação (3.1)) e pode ter contribuições de interação spin-spin e spin-fônon (spin-rede). Esta última contribuição é de fundamental importância para a geração de calor, já que intuitivamente quanto maior este termo de interação espera-se uma maior eficiência de troca de energia magnética (termo de spin) em calor (via vibração da rede).

Para melhor entender o efeito da variação do fator de amortecimento no SLP, vamos analisar o comportamento da curva de SLP em função de σ_0 para diferentes valores de α. A figura 6.1(a) mostra esse gráfico para o caso não interagente ($Q = 1$), para o dímero ($Q = 2$) e três valores de α para cada uma destas situações. O que observamos é que, enquanto o aumento de Q gera um deslocamento do pico para a esquerda ao mesmo tempo em que reduz a intensidade do SLP nesse pico, um aumento de α faz o oposto, deslocando o pico para a direita enquanto aumenta a intensidade do SLP.

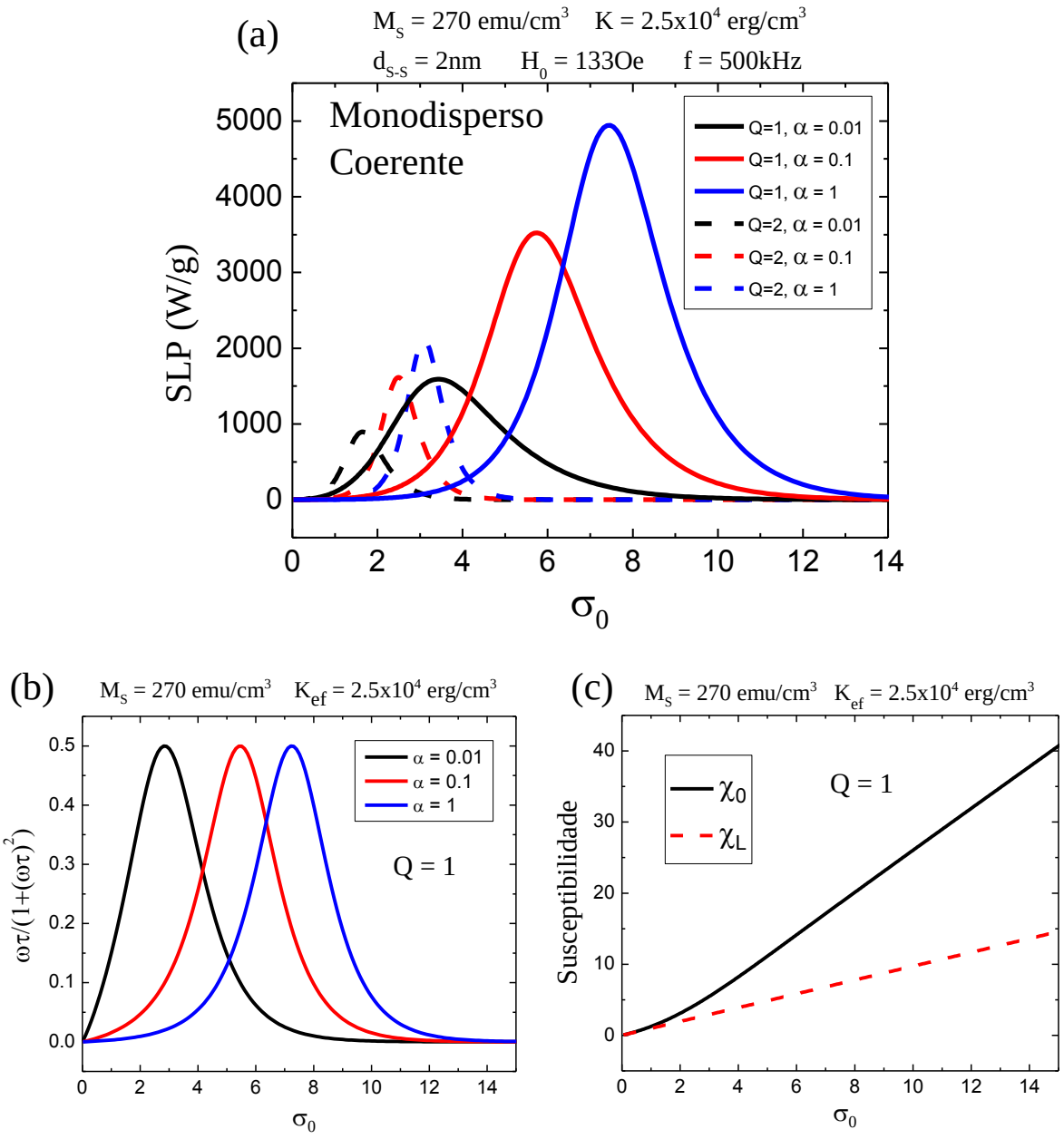


Figura 6.1: (a) SLP em função do termo de anisotropia adimensional para uma amostra monodispersa, admitindo diferentes valores de fator de amortecimento, considerando o caso não interagente ($\boldsymbol{Q = 1}$) e dímeros ($\boldsymbol{Q = 2}$) com rotação coerente. (b) Gráficos do funcional $\boldsymbol{\omega\tau/(1 + (\omega\tau)^2)}$ presente na equação (2.42) a fim de analisarmos o comportamento do SLP com $\boldsymbol{\sigma_0}$ sem a influência da susceptibilidade. (c) Dependência da susceptibilidade de equilíbrio $\boldsymbol{\chi_0}$ e da susceptibilidade de Langevin $\boldsymbol{\chi_L}$ com $\boldsymbol{\sigma_0}$.

Primeiramente, analisemos a figura 6.1(b), que mostra a dependência do fator $\omega\tau_N/(1 + (\omega\tau_N)^2)$ na equação (2.48) para o SLP. Este funcional é o responsável pelo surgimento de um máximo na curva de SLP em função de σ_0, sendo que este máximo ocorre quando $\omega\tau_N = 1$. Vemos que um aumento em α promove o deslocamento do pico da curva para a direita, mas vemos também que a intensidade permanece constante.

Porque, então, a intensidade do pico na curva de SLP em função de σ_0 aumenta com o aumento de α?

Como o pico ocorre para $\omega\tau = 2\pi f\tau_N = 1$, podemos escrever uma expressão para o SLP máximo ($P_{máx}$) a partir da equação (2.42):

$$P_{máx} = \frac{10^{-7}}{\rho_p}\mu_0\pi f\chi_0 H_0^2\frac{1}{1+1^2} = \frac{10^{-7}}{2\rho_p}\mu_0\pi f\chi_0 H_0^2. \tag{6.2}$$

Vemos que $P_{máx}$ depende de H_0, f e χ_0. Aparentemente deveria ser constante com α, contudo, como o funcional $\omega\tau_N/(1+(\omega\tau_N)^2)$ desloca o pico para a direita com o aumento de α, isso significa que o pico ocorre para um valor de diâmetro maior, e a susceptibilidade χ_0 é maior quanto maior o diâmetro (equação (4.11)). Consequentemente, o valor do SLP máximo também aumenta com o aumento de σ_0, como podemos ver na figura 6.1(c) (linha sólida). A linha tracejada nesta figura representa o caso da susceptibilidade de Langevin para comparação. Note que, quanto maior o diâmetro, maior será a diferença entre estas susceptibilidades. O aumento na susceptibilidade de Langevin, com o aumento de σ_0, se dá devido à dependência deste em relação ao volume.

Retornemos para a análise da posição de $P_{máx}$ e do fato deste sofrer alteração para diferentes valores de α e diferentes quantidades de partículas nas cadeias no fluido (figura 6.1(a)). Temos que $P_{máx}$ ocorre para um valor específico de σ, valor este que é responsável por $\tau_N = 1/2\pi f$. Escrevendo $\sigma = K_{ef}V_p/k_BT$ temos que, para uma partícula isolada, a constante de anisotropia efetiva é igual à constante de anisotropia intrínseca da nanopartícula, ou seja, $\sigma = K_{ef}V_p/k_BT = KV_p/k_BT = \sigma_0$ (relembrando que σ_0 é um parâmetro adimensional para a partícula isolada). Quando há formação de cadeias a interação dipolar entra como uma contribuição para a anisotropia efetiva ($K_{ef} = K + K_{dip}$), onde poderemos escrever $\sigma = (K + K_{dip})V_p/k_BT = KV_p/k_BT + K_{dip}V_p/k_BT = \sigma_0 + \sigma_{dip}$. Portanto, quando geramos a curva de SLP em função de σ_0 e consideramos a formação de cadeias, o pico se desloca para a esquerda (menor valor de σ_0), pois surge um termo σ_{dip} somando em σ. Note que σ_0 para o qual ocorre o pico do SLP deve ser um valor reduzido, de tal forma que $\sigma_0 + \sigma_{dip}$ continue resultando em $\tau_N = 1/2\pi f$.

Analisando por sua vez a dependência de τ_0 com o fator de amortecimento α, pela figura 6.2(a) vemos que um aumento em α provoca uma redução no valor de τ_0, consequentemente reduzindo também τ_N. Para compensar a redução de τ_N com o aumento de

α é preciso que σ_0 seja um valor maior para satisfazer a condição $\tau_N = 1/2\pi f$ e ocorra um novo pico na curva SLP em função de σ_0. Por esse motivo um aumento em α desloca o pico para a direita. Já mencionamos no início do capítulo que α tem origem nas interações spin-spin e spin-fônon. O comportamento de $P_{máx}$ com α nos sugere que quanto maior for o termo de interação spin-fônon maior pode ser o $P_{máx}$, pelo menos dentro da faixa de valores analisados. Note, no entanto, que o diâmetro ótimo também é deslocado para valores maiores. Logo, a análise de diâmetro ótimo precisa ser feita de forma cuidadosa.

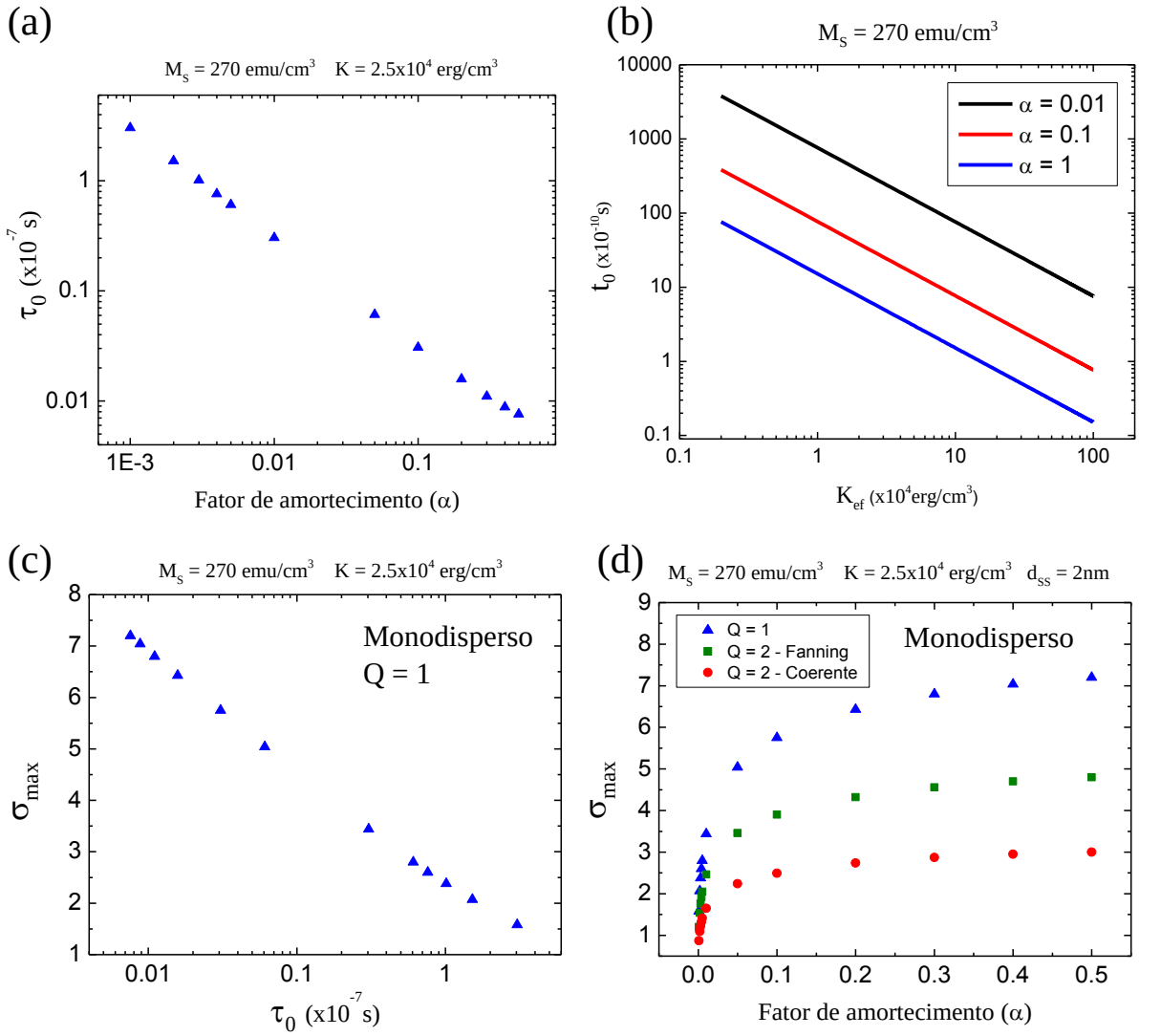


Figura 6.2: (a) Nesta figura mostramos como o tempo característico $\boldsymbol{\tau_0}$ muda para diferentes valores de fator de amortecimento. (b) Dependência de $\boldsymbol{\tau_0}$ com a constante de anisotropia efetiva, para diferentes valores de $\boldsymbol{\alpha}$. (c) Valores ótimos do termo de anisotropia adimensional em função de $\boldsymbol{\tau_0}$. (d) Valores ótimos do termo de anisotropia adimensional em função do fator de amortecimento para os casos não interagente ($\boldsymbol{Q = 1}$) e dímeros ($\boldsymbol{Q = 2}$) nas configurações *fanning* e coerente.

Vimos que aumentar α é equivalente a reduzir τ_0, deslocando o valor de σ_0 onde ocorre o máximo de SLP para a direita. Contudo, pela figura 6.2(b), percebemos que τ_0 também depende de K_{ef}, diminuindo com o aumento deste. Vimos que um aumento em K_{ef} pode dar-se pela formação de cadeias o que, sob o ponto de vista de que este fato reduziria τ_0, então τ_N também reduziria. Esperaríamos portanto um deslocamento do pico para a direita, mas vemos que um aumento em K_{ef} devido à formação de cadeias desloca o pico para a esquerda. Isso se dá pelo fato de τ_N ser proporcional à exponencial de σ, o que faz com que τ_N efetivamente aumente com K_{ef}, mesmo que τ_0 diminua. Nesse mesmo gráfico (figura 6.2(b)) também fica perceptível o comportamento de τ_0 decrescendo com o aumento de α ao fixarmos um valor de K_{ef} e acompanharmos o deslocamento da curva τ_0 vs K_{ef} para diferentes valores de fator de amortecimento.

Para diferentes valores de τ_0 e α identificamos o σ_0 onde temos o maior SLP (pico), ao qual chamamos de sigma máximo (σ_{max}). A dependência de σ_{max} com estes dois parâmetros está representada pelos gráficos das figuras 6.2(c) e (d) respectivamente. Na figura 6.2(c) vemos o σ_{max} diminuir com o aumento de τ_0, enquanto na figura 6.2(d) nota-se que o valor de σ_{max} tende à saturação para altos valores de fator de amortecimento. Este valor também é influenciado pela interação interpartículas, o maior valor (pontos azuis) correspondendo para o caso não-interagente e o menor (pontos vermelhos) para o dímero com rotação tipo coerente.

Como foi observado no final do capítulo anterior, o comportamento decrescente de SLP com o tamanho da cadeia só é obtido teoricamente pelo nosso modelo admitindo valores fixos de α não físicos. Portanto, como nossos dados de SLP em função de Q não podem ser explicados pelo modelo caso admitamos que o fator de amortecimento seja fixo, fizemos então medidas de RME, das quais estimamos o fator de amortecimento por meio da seguinte relação [90]:

$$\delta H = 2\alpha H_{ef}, \tag{6.3}$$

válida para um elipsóide isotrópico, onde δH é a largura de linha obtida dos dados de RME e H_{ef} é o campo efetivo. Considerando a condição de ressonância

$$H_{ef} = \frac{\omega}{\gamma\sqrt{1+\alpha^2}}, \tag{6.4}$$

e substituindo na equação (6.3), isolando α obtemos

$$\alpha = \left(\left(\frac{2\omega}{\gamma \delta H} \right)^2 - 1 \right)^{-1/2} . \quad (6.5)$$

A partir dos dados da largura de linha obtidas por RME e calculando α da equação (6.5), construímos o gráfico da figura 6.3(a), representado por círculos azuis, onde observamos α aumentando com o aumento de Q. Comportamento semelhante foi obtido por Dormann J. L. et al. [124]. Estes valores de α obtidos, contudo, não são satisfatórios, pois prevê valores de SLP abaixo do observado experimentalmente. Os valores de α que explicam o SLP experimental, portanto, devem ser menores.

Todavia é previsível que os fatores de amortecimento estimados pelos dados de RME estejam acima do esperado, pois há contribuições mais complexas para a largura de linha dos espectros experimentais que não foram consideradas na equação (6.4), como os termos de espalhamento de magnons, bem como a diferença nas frequências de trabalho do RME e SLP [125]. Portanto nossa estratégia foi estimar α diretamente dos dados de magnetohipertermia, calculando ponto a ponto o fator de amortecimento ideal para se obter determinado valor do SLP experimental. Dessa estimativa obtivemos os dados que estão representados como círculos pretos no gráfico da figura 6.3(a). Nesse gráfico, nota-se a mesma tendência no comportamento do α em função do tamanho médio da cadeia daquele observado nos dados obtidos por RME. Contudo, a faixa de tamanho de cadeias na qual estimamos estes novos valores de α são menores em relação ao obtido por RME, devido à correção para baixo campo, e o intervalo obtido para os valores do amortecimento está de acordo com cálculos de primeiro princípio, isto é, está dentro da faixa esperada teoricamente [121].

A linha sólida na figura 6.3(a) representa um ajuste feito por uma função auxiliar, com caráter puramente fenomenológico, a fim de termos uma função que descreva o comportamento de α em relação ao tamanho dos aglomerados e utilizar essa informação de α variável no cálculo do SLP em função de Q, e assim melhor descrever o comportamento encontrado. Foi sugerida uma função exponencial do tipo $\alpha = A + B(1 - e^{-CQ})$, onde do ajuste com os dados experimentais obtivemos

$$\alpha = -10 + 10{,}035(1 - e^{-6Q}). \quad (6.6)$$

A figura 6.3(b) mostra o comportamento do SLP em função de Q onde a linha sólida representa a simulação teórica, agora conseguindo prever quantitativamente o observado experimentalmente com valores físicos, onde τ_0 variou num intervalo de $0{,}3 - 6{,}5 \times 10^{-9} s$. Não conseguimos aplicar a mesma estratégia para os dados do BNF-*starch* (triângulos

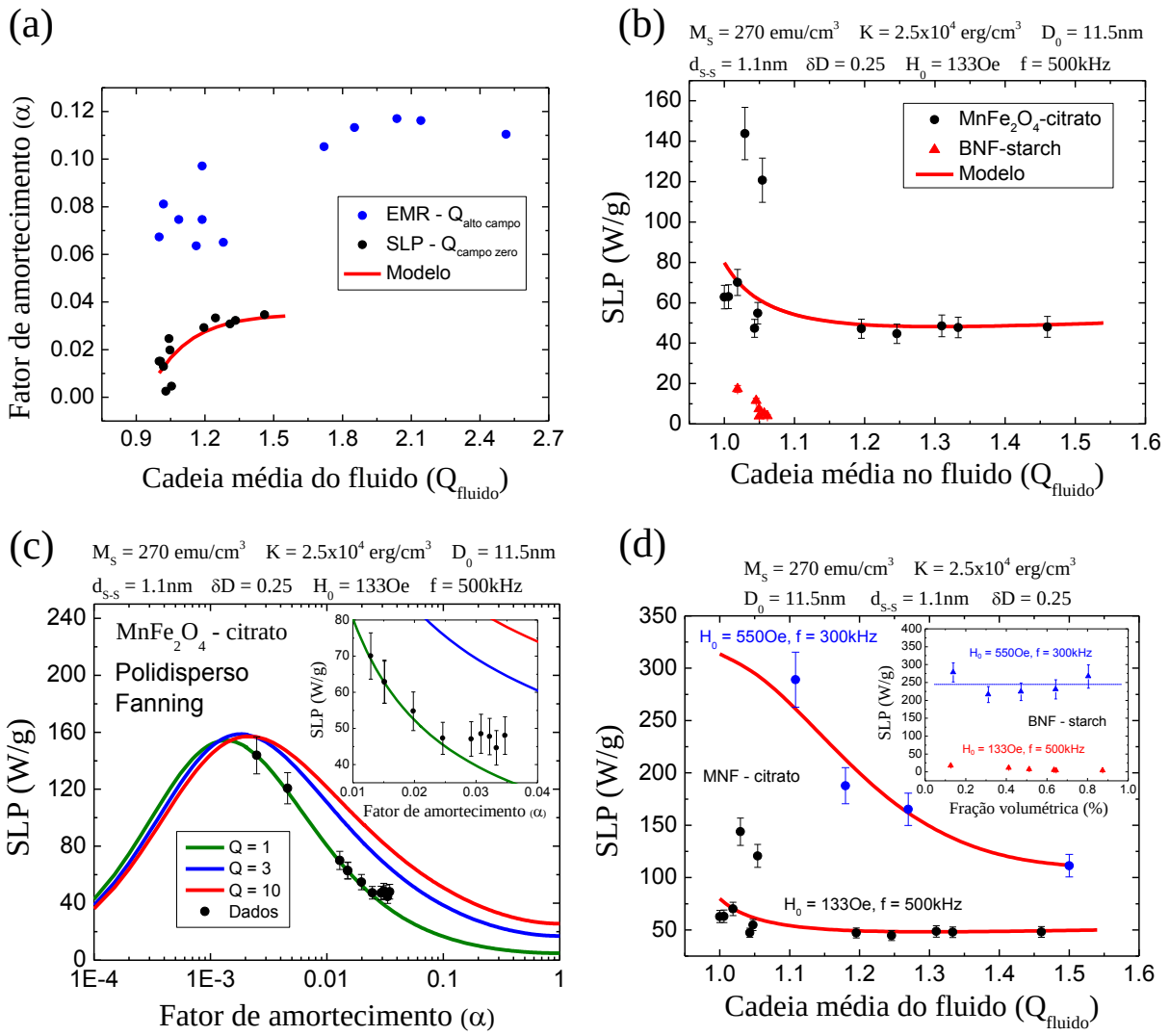


Figura 6.3: (a) Fator de amortecimento em função do tamanho médio da cadeia. (b) SLP como função do tamanho da cadeia para ambas as amostras. Símbolos representam dados experimentais enquanto a linha sólida corresponde ao modelo teórico considerando diferentes valores de fator de amortecimento. (c) SLP em função do fator de amortecimento para os casos $\boldsymbol{Q = 1, 3, 10}$. Os símbolos representam os dados experimentais. O gráfico inserido mostra os dados experimentais em uma escala linear juntamente com as curvas teóricas. (d) SLP em função do tamanho das cadeias para a amostra MnF-citrato em diferentes condições experimentais. O gráfico inserido mostra dados experimentais da amostra BNF-*starch*.

vermelhos), pois não encontramos valores de α físicos que justificassem os valores de SLP obtidos. Nosso modelo se baseia na obtenção de uma contribuição de interação dipolar para a constante de anisotropia efetiva uniaxial, além da consideração de que as nanopartículas sejam monodomínios e a rotação dos spins na rede cristalina de uma única nanopartícula se dê num processo de rotação coerente. Mesmo na nossa consideração de rotação *fanning*, onde a magnetização de uma nanopartícula gira em sentido contrário ao das nanopartículas vizinhas, ainda assim, ao considerar uma única partícula todos os spins estão sempre alinhados, rotacionando coerentemente, mantendo a magnetização constante durante a inversão. É

possível que as nanopartículas da amostra BNF-*starch* estejam fora dessas condições, pois sua geometria sugere que é possível que sua anisotropia de forma não seja uniaxial, ou que sua anisotropia cúbica magnetocristalina não seja desprezível, pois a própria forma da nanopartícula sugere uma alta cristalinidade. Temos ainda que devido ao grande volume médio que essas nanopartículas apresentam, muitas podem ser multidomínios magnéticos, e as que não forem multidomínios podem apresentar rotação da magnetização tipo *curling*, que é uma configuração dos spins durante a inversão da magnetização atingida devido ao aumento do volume da nanopartícula, sendo um estágio intermediário entre a rotação coerente e a formação de paredes de domínio, esta última presente quando a nanopartícula possui multidomínios magnéticos. Além do exposto anteriormente, talvez o fator mais relevante esteja associado a outra contribuição para a relaxação efetiva, e não somente a de Néel-Brown, ou seja, talvez esta nanopartícula também possua contribuição de relaxação browniana.

A figura 6.3(c) mostra o SLP em função de α. As curvas são cálculos teóricos para um sistema polidisperso utilizando os parâmetros da amostra MnF-citrato para alguns valores de Q, considerando rotação tipo *fanning*, e os símbolos são os dados experimentais. O adendo inserido no canto superior direito mostra os mesmos dados em uma faixa mais estreita de alfa, para melhor visualizar a distribuição dos pontos experimentais, além de estar em uma escala linear. Nesse gráfico o comportamento do SLP crescente ou decrescente com o aumento de Q, mantendo α constante, pode ser observado seguindo a variação do SLP verticalmente, onde para valores de α abaixo de 10^{-3} vemos o SLP decrescendo com o tamanho médio das cadeias, enquanto que para valores de α maiores temos o SLP crescendo com o aumento de Q, sendo esta variação bem mais visível nesta faixa. Nesse gráfico vemos o aumento de Q pelo deslocamento dos pontos experimentais em relação à curva teórica, que ocorre para valores maiores do fator de amortecimento α. O que observamos nesse comportamento de SLP em função de Q para a amostra MnF-citrato, portanto, foi resultado de uma competição entre o efeito da formação de aglomerados e o efeito no aumento do fator de amortecimento. Enquanto o aumento do tamanho médio de cadeias do fluido aumenta o SLP, o aumento de Q aumenta o fator de amortecimento α, que diminui o SLP. O SLP diminui de forma mais intensa com o aumento de α do que aumenta com o aumento de Q. Creditamos à interação entre os spins de superfície como o principal fenômeno responsável por esse aumento no α com a formação de aglomerados. Podemos observar que os dados de RME corroboram claramente com essa conclusão. Apesar disso é importante perceber que se em uma dada

amostra o termo de amortecimento não variar mais significativamente (ou se possuir um valor de α grande) é possível sugerir que um SLP experimental aumentando com a agregação de nanopartículas pode ser observado, para uma amostra com parâmetros físicos semelhantes.

Por outro lado, temos que os maiores valores de SLP obtidos são para pequenas cadeias, que também correspondem a pequenos valores de α, como mostrado na figura 6.3(b). Medidas para concentrações tão baixas são muito difíceis de se obter, porém mantivemos estes pontos ainda assim pois a taxa de aquecimento do colóide magnético ainda foi maior que o do controle (líquido carreador). Estes valores altos para baixa concentração podem indicar que a camada de cobertura, que é fortemente dependente da diluição, pode influenciar os valores do SLP. Sabemos que as nanopartículas de ferrita de manganês são conhecidas por possuírem suas propriedades magnéticas fortemente dependentes da superfície [91,126]. Contudo, experimentos adicionais são necessários para melhor avaliar esta hipótese.

A figura 6.3(d) mostra o gráfico dos dados experimentais do SLP em função de Q, tanto para baixo campo (amplitude de campo aplicado $H_0 = 133Oe$) com frequência de 500kHz (o mesmo da figura 6.3(b)), quanto para alto campo ($H_0 = 550Oe$) e mais baixa frequência (300kHz), assim como as respectivas curvas teóricas simulando o comportamento de ambas. Como mencionado no final do capitulo 5, a variação do SLP com a concentração, e consequentemente com a formação de agregados, é menos perceptível em baixo campo, porém em alto campo o decréscimo de SLP com o aumento de Q fica evidente. O gráfico inserido no canto superior direito mostra as mesmas medidas para a amostra BNF-*starch*, onde mesmo para alto campo não percebemos nenhuma dependência do SLP com a concentração. A explicação para este comportamento da amostra BNF-*starch* será discutido a seguir, junto com a análise da figura 6.4.

A figura 6.4(a) mostra os dados experimentais do SLP da amostra MnF-citrato em função do fator de amortecimento para a medida em alto campo ($H_0 = 550Oe$) e baixa frequência (300kHz), comparado com o previsto pelas curvas teóricas, calculadas utilizando os parâmetros da amostra MnF-citrato polidisperso, considerando rotação *fanning*, para valores de Q iguais a 1, 3 e 10. A figura 6.4(b) mostra o mesmo gráfico da figura 6.4(a), porém para uma faixa menor de valores de α, tornando mais perceptível a variação do SLP, assim como a fuga dos pontos em relação à curva teórica para $Q = 1$ à medida que o fator de amortecimento aumenta. Uma maior amplitude de campo aplicado favorece um aumento no tamanho das cadeias formadas, o que pode ter contribuído para o aumento do valor de α das

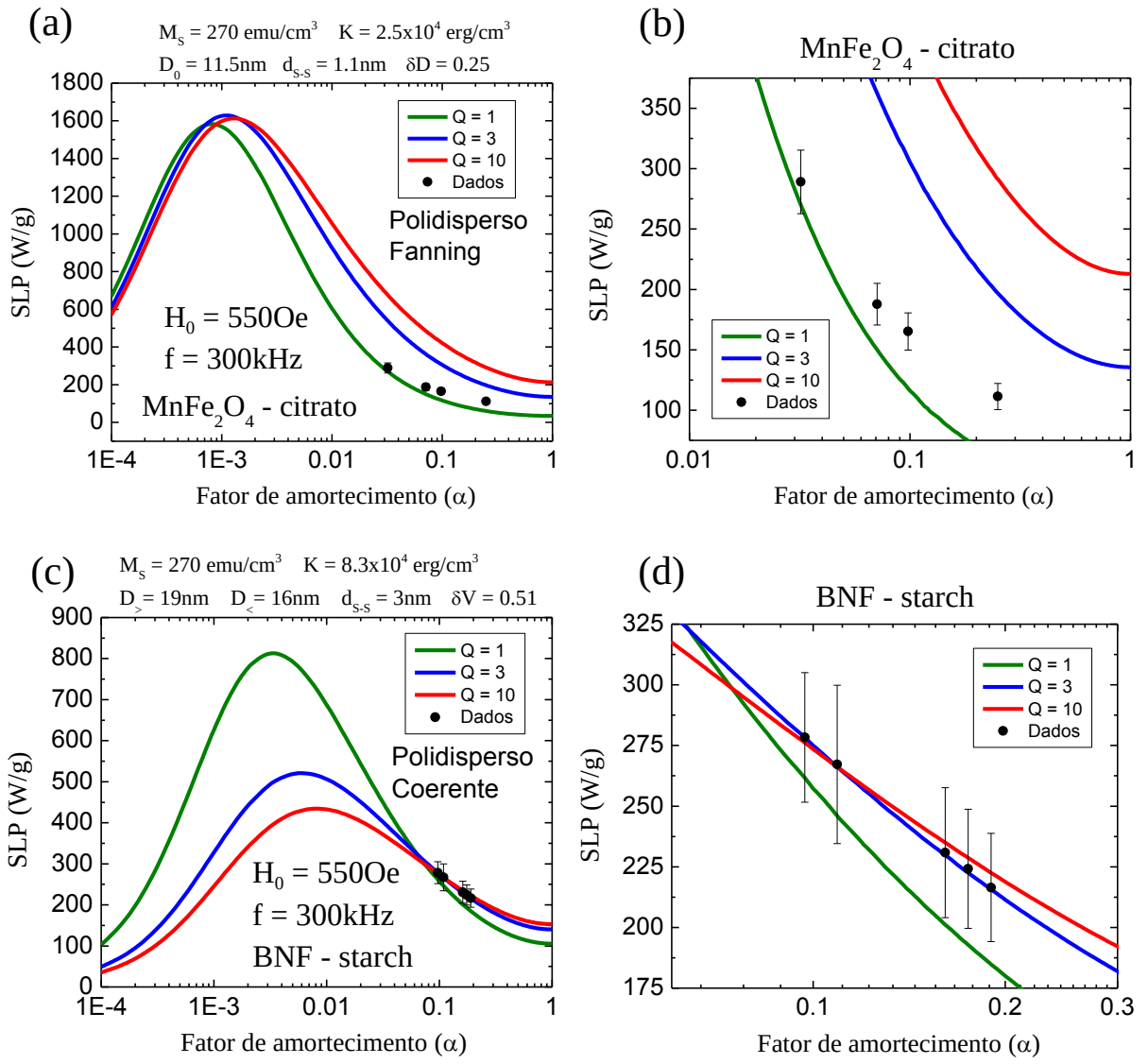


Figura 6.4: (a) Linhas mostram o SLP em função do fator de amortecimento para os casos $\boldsymbol{Q = 1, 3}$ e 10. Os símbolos representam os dados experimentais da amostra MnF-citrato. Foram usados os parâmetros experimentais dessa amostra para os cálculos teóricos polidispersos. A barra de erro não pôde ser observada nessa escala. (b) SLP em função do fator de amortecimento para um intervalo menor de fator de amortecimento para a amostra MnF-citrato. (c) SLP em função do fator de amortecimento para os casos $\boldsymbol{Q = 1, 3}$ e 10. Os símbolos representam os dados experimentais da amostra MnF-citrato. (d) SLP em função do fator de amortecimento para os casos $\boldsymbol{Q = 1, 3}$ e 10. Os símbolos representam os dados experimentais da amostra BNF-*starch*.

partículas no fluido. Nas medidas a baixo campo e alta frequência (figura 6.3(c)) o valor máximo de α obtido ficou em torno de 0,035, enquanto que nas medidas a alto campo e baixa frequência, α chegou a um valor em torno de 0,25. Este alto valor para o termo de amortecimento na condição de alta amplitude de campo pode estar associado à formação de estruturas tipo "colunar" nestas condições experimentais [94], já que os valores são semelhantes àqueles obtidos em pó [124]. Entretanto, um estudo mais detalhado da influência

de estruturas colunares na hipertermia magnética demanda um esforço acima do objetivo desta tese e ficará para um trabalho futuro.

Da mesma forma a figura 6.4(c) mostra os dados experimentais do SLP da amostra BNF-*starch* em função do fator de amortecimento para os mesmos parâmetros de campo ($H_0 = 550Oe$ e $f =$ 300kHz), comparado com o previsto pelos cálculos teóricos para nanopartículas com formato de paralelepípedo utilizando os parâmetros da amostra BNF-*starch*, distribuição volumétrica para $Q = 1$, 3 e 10. A figura 6.4(d) mostra uma região para uma faixa menor de α, deixando a variação do SLP mais perceptível. Enquanto para baixo campo ($H_0 = 133Oe$) não encontramos nenhum valor de α físico que descrevesse os dados experimentais, para alto campo foi possível aplicar o modelo e encontrarmos α variando em torno de 0,1 a 0,2. Como podemos observar, as curvas teóricas apresentadas, geradas com os parâmetros experimentais da amostra BNF-*starch*, apresentam uma região com α físico onde seria possível, mantendo α constante, obter o comportamento do SLP decrescendo com o aumento de Q. Contudo na faixa de valores de α encontrados, que explicam os dados experimentais, as curvas de SLP para vários valores de tamanho de cadeia se cruzam, e para valores de α à direita desta região a variação do SLP com o aumento de Q é quase imperceptível, justificando o comportamento mostrado no gráfico inserido na figura 6.3(d).

Tendo em vista o comportamento observado até o momento, vemos que em geral a formação de cadeias diminui o SLP. Mesmo nas condições onde a teoria prevê um aumento do SLP com o tamanho da cadeia, ainda é possível que a interação resultante aumente o fator de amortecimento α, o que em geral também tende a diminuir o SLP. Podemos utilizar esta informação a fim de elaborar estratégias para otimizar a magnetohipertermia, criando sistemas adequados.

Algo a ser considerado antes disso é o fato de que no nosso modelo teórico, até o momento, assumimos somente uma configuração longitudinal, ou seja, com o campo magnético alternado aplicado ao longo do eixo de anisotropia das partículas. Contudo, tal suposição, na prática, é bem menos provável do que observarmos um arranjo aleatório das partículas ao incorporarmos estas em um tumor. Para um arranjo de nanopartículas com eixo de anisotropia randomicamente orientadas Raikher e Stepanov [110] encontraram que o valor da susceptibilidade de equilíbrio decresce de um fator de 3 em relação a susceptibilidade de um sistema longitudinal. Se assumirmos que este mesmo termo pode ser usado no modelo de

cadeia desenvolvido neste trabalho, poderemos fazer cálculos similares aos que fizemos até o momento considerando uma variedade de arranjos de nanopartículas.

Primeiramente, sabemos que as partículas ao serem internalizadas em uma célula tendem a formar grandes aglomerados, em um arranjo altamente interagente [60]. Podemos pensar em sistemas que minimizem a agregação, mesmo após a incorporação no tecido vivo. A figura 6.5(a) mostra alguns possíveis sistemas que mantém um arranjo não interagente e interagente para os casos dos eixos de anisotropia com configurações longitudinais e randômicos, desprezando interações intercadeias. As estruturas representadas por (I) e (III) são magnetolipossomas (ML) (ou nanocápsulas), que mantém as nanopartículas magnéticas em seu interior em uma suspensão aquosa, onde a liberdade de movimentação proporcionada a essas nanopartículas em seu interior configura esse sistema como uma possibilidade para um arranjo tipo longitudinal dos eixos de anisotropia, enquanto as nanoesferas, representadas pelas estruturas (II) e (IV), como são esferas poliméricas maciças, inibindo a rotação das nanopartículas magnéticas em seu interior, melhor configura um sistema com distribuição randômica dos eixos de anisotropia. Como o espaço limitado no interior dos ML limitam o tamanho das cadeias formadas, fizemos cálculos considerando $Q = 3$, para as configurações mostradas em (III) e (IV), como foi determinado pelo nosso grupo em outro trabalho via análise de técnica magnetoóptica em ML [46].

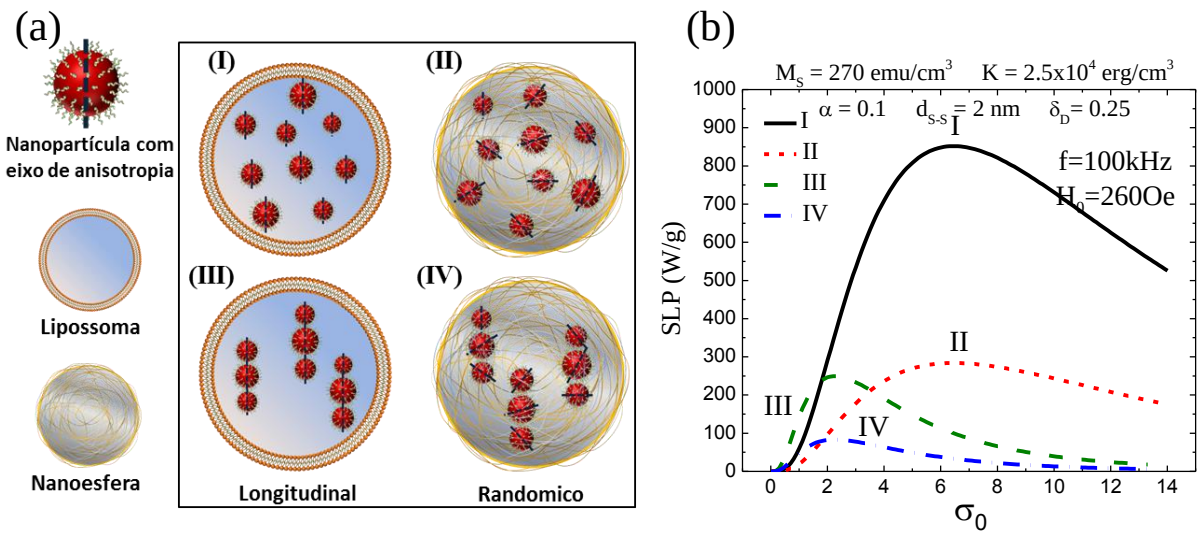


Figura 6.5: (a) Arranjos de nanopartículas magnéticas no interior de estruturas: I - Caso longitudinal, não interagente; II - Eixos randômicos, não interagente; III - Cadeia longitudinal; IV - Cadeias com configuração randômica dos eixos de anisotropia. (b) SLP em função do termo de anisotropia adimensional para diferentes arranjos de nanopartículas.

A figura 6.5(b) mostra o SLP em função do termo de anisotropia adimensional (σ_0) para casos polidispersos, que nomeamos como (I) - Eixos de anisotropia longitudinal não interagente; (II) - Eixos de anisotropia randômico não interagente; (III) - Cadeias com eixos de anisotropia longitudinal e (IV) - Cadeias com eixos de anisotropia randômico. O que observamos foi a diminuição da intensidade do SLP para sistemas randômicos devido à redução da susceptibilidade magnética, como relatado anteriormente, e um deslocamento do diâmetro ótimo para valores menores devido à interação. Este último comportamento foi recentemente confirmado através de experimentos realizados por Lima *et. al.*, que verificaram que suspensões com nanopartículas isoladas apresentavam SLP máximo para dimensões de 18 ± 3 nm, sendo que este tamanho ótimo diminuiu para 15 ± 5 nm em amostras com aglomerados [127].

É interessante notar que estes cálculos teóricos foram feitos para uma frequência de 100kHz e considerando o limite de campo que pode ser aplicado ($H_0 = 260\ Oe$), conforme determinado por Atkinson et. al., para o tratamento clínico numa região de raio 3,5cm [128,129]. Nossos cálculos são válidos justamente no regime linear (baixo campo), porém este regime é de grande interesse em aplicações biomédicas, pois quanto menor a frequência e o campo magnético aplicado, mais localizado se torna o tratamento, minimizando o aquecimento por mecanismos indesejados, como correntes parasitas ou dissipação dielétrica, discutidos no capítulo 2. Nossos resultados possuem um impacto significativo para aplicações biomédicas, pois as nanopartículas normalmente se aglomeram no interior das células [60, 62, 63, 130], o que afeta a eficiência de aquecimento, pois nos cálculos utilizando o modelo da resposta linear da magnetização, não levando em conta a interação, o tamanho ótimo das nanoparticulas fica superestimado. Isso também sugere que o procedimento clínico para hipertermia pode ser dependente do tempo, devido à formação dinâmica de aglomerados no meio biológico.

Em resumo, temos que:

(i) O parâmetro α exerce um papel importante no aquecimento de nanopartículas magnéticas, uma vez que há uma relação direta desse parâmetro com a geração de calor (interação spin-fônon). Os cálculos teóricos mostram que, desde que a interação entre as nanopartículas magnéticas afetem o valor do amortecimento α, o SLP se mostra muito sensível à uma variação nesse parâmetro, de tal modo que é possível que

α domine o comportamento resultante (SLP decrescendo com formação de agregados), mesmo que o aumento de Q favoreça o crescimento do SLP.

(ii) Na análise dos dados experimentais da amostra MnF-citrato tivemos dados de RME nos sugerindo um fator de amortecimento mudando com a interação interpartícula, o que nos permitiu admitir isso na análise dos dados. Em uma amostra com pequeno valor de σ_0, caso a agregação das partículas não afete ou afete pouco o fator de amortecimento, teremos o SLP aumentando com o número de partículas na cadeia, como pode ser observado em alguns resultados, tanto experimentais [57, 67] quanto de simulação [70], presente na literatura.

(iii) Finalmente, podemos utilizar nossos resultados para sugerir sistemas ótimos para aplicação em magnetohipertermia. Como nosso sistema se mostrou mais eficiente para agregados menores, carreadores como nanoesferas poliméricas ou magnetolipossomas podem ser vias interessantes de entrega das nanopartículas, diminuindo a alta aglomeração no momento da incorporação destas no tumor. Nanoesferas, ao envolver nanopartículas magnéticas, provavelmente as mantém numa configuração randômica dos eixos de anisotropia magnética e sem liberdade para se movimentarem, o que resulta numa susceptibilidade efetiva três vezes menor que o caso dos eixos alinhados com o campo aplicado. Um sistema que pode auxiliar a manter as partículas livres para os eixos de anisotropia se alinharem com o campo são os magnetolipossomas, onde as nanopartículas podem ficar suspensas na cavidade aquosa. Resultados presentes na literatura a esse respeito têm mostrado que magnetolipossomas possuem uma boa resposta com o campo, se tornando sistemas bastante eficientes para aplicação em magnetohipertermia [71–73], ao mesmo tempo que sabemos que se formam pequenas cadeias no interior destas [46], o que pode explicar a alta eficiência.

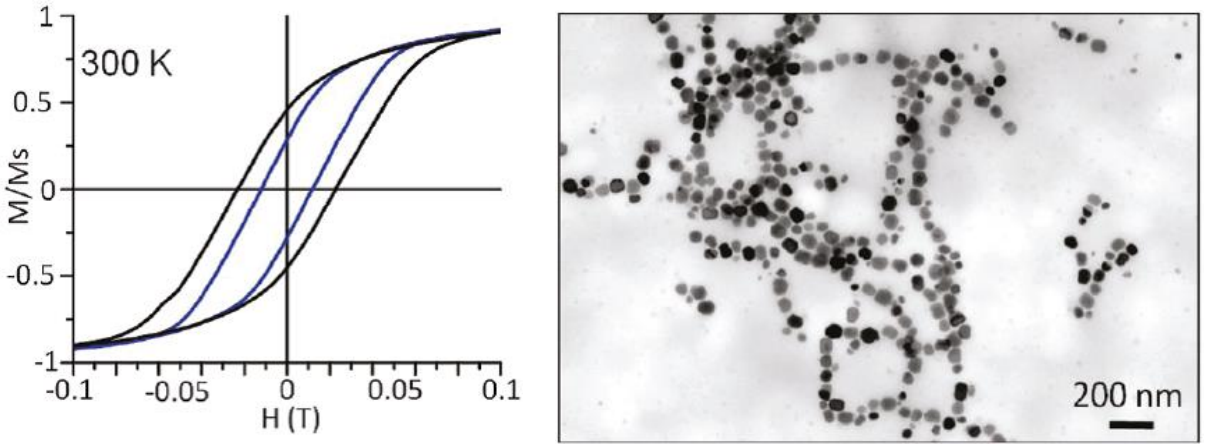
Capítulo 7

Modelo de formação de cadeias aplicado ao regime de alta anisotropia (modelo de Stoner-Wohlfarth)

Aqui torna-se conveniente relembrarmos de modo mais detalhado alguns artigos citados no Capítulo 1.

Hergt et al. [71,72] obtiveram uma alta eficiência de hipertermia para magnetossomos, que são bem conhecidos por formar cadeias de nanopartículas ligadas por filamentos de proteínas. Mais recentemente, em 2011, Alphandéry et al. [131] fizeram estudos do aquecimento de magnetossomos extraídos de bactéria magnetostática AMB-1, quando obtiveram para constante de anisotropia efetiva e campo coercitivo dessas nanopartículas os valores $12\,KJ/m^3$ ($1{,}2 \times 10^5\,erg/cm^3$ - valor da ordem do bulk) e 360 Oe, respectivamente, estimados de dados de magnetometria dc, como mostrado na figura 7.1(a). Esses dados mostram que os magnetossomos se encontram bloqueados, já que apresentam coercividade. A figura 7.1(b) mostra imagens de MET dos magnetossomos, evidenciando a formação de cadeias.

Em outro artigo, também de 2011, Alphandéry et al. [73] avaliaram ex vivo o SLP (SAR) de nanopartículas extraídas de magnetossomos, partículas essas que apresentavam tamanho da ordem de 45 nm. Esses magnetossomos foram preparados de modo a obter três amostras, sendo uma de nanopartículas isoladas, identificada por IM, outra formando cadeias apresentando em torno de 3 a 4 partículas (150nm de comprimento), identificada por Ch-Std, e outra apresentando cadeias contendo em torno de 7 a 8 partículas (300nm de comprimento), identificada por Ch-EDTA. O SLP aumentou quanto maior foi o tamanho da cadeia. Em um campo de amplitude de 40mT (400Oe) e frequência de 183kHz, os autores encontraram um SLP de 160W/g para o sistema fracamente interagente IM, 380 W/g para a Ch-Std (3-4 partículas na cadeia) e 875W/g para a amostra Ch-EDTA (7-8 partículas na cadeia). Resultado semelhante a este foi obtido por Dennis et al. [132] em alta amplitude de campo magnético (1080Oe) e a uma frequência de 150kHz, em amostras semelhantes a BNF, mas com diâme-



(a) (b)

Figura 7.1: Curvas de histerese de cadeias de magnetossomos medidas a 300K, para magnetossomos dopados com cobalto (curva mais larga) quanto sem dopagem (curva mais estreita) [131].

tro hidrodinâmico da ordem de 45nm. Neste caso os autores compararam amostras fortemente interagentes (SLP=1075W/g) com um sistema fracamente interagente (SLP=150W/g).

Os estudos citados acima sugerem que a interação favorece o aumento de SLP. O mesmo efeito foi observado em um estudo recentemente publicado por Serantes et al. [74]. Neste, o efeito da direção de aplicação de campo magnético em relação ao eixo maior de cadeias de nanopartículas à base de maghemita com diâmetro médio de 44nm foi investigado. As cadeias eram induzidas por campo externo e um gel era formado, congelando o sistema em uma dada configuração. Foi observada uma maior eficiência magnetotérmica quando o campo era aplicado ao longo da cadeia e quanto maior fosse a cadeia (vide figura 7.2).

Neste mesmo artigo os autores fizeram simulações de Monte Carlo para uma cadeia linear. A figura 7.3 mostra o resultado de uma simulação para cadeia formada por 2, 4, 8 e 12 partículas e um campo aplicado formando um ângulo em relação ao eixo da cadeia. Esta análise simulacional deu suporte à interpretação dos resultados experimentais, já que foi observado que quanto maior a cadeia maior a área de histerese. Neste capítulo iremos aplicar o modelo de cadeia para o caso de nanopartículas bloqueadas. No intuito de explicar dados de hipertermia de sistemas bloqueados, consideraremos uma partícula do tipo Stoner-Wohlfarth e incluiremos o efeito da interação interpartículas.

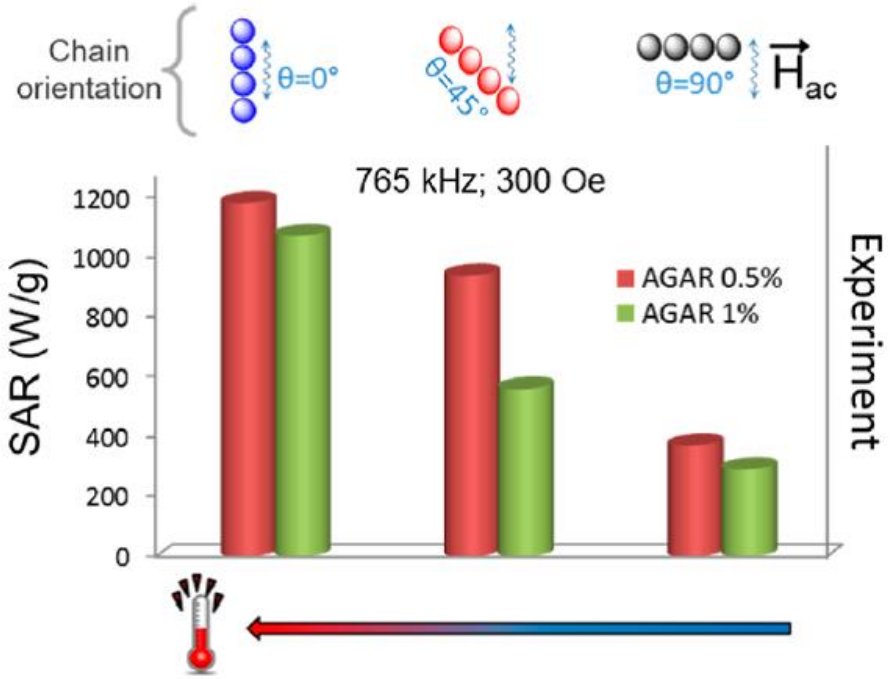


Figura 7.2: SLP (SAR) experimental de amostras de nanopartículas em gel de agarose em concentrações 0,5% e 1%, medidos a 765 kHz e 300 Oe, para diferentes orientações do campo aplicado com relação ao eixo maior das cadeias [74].

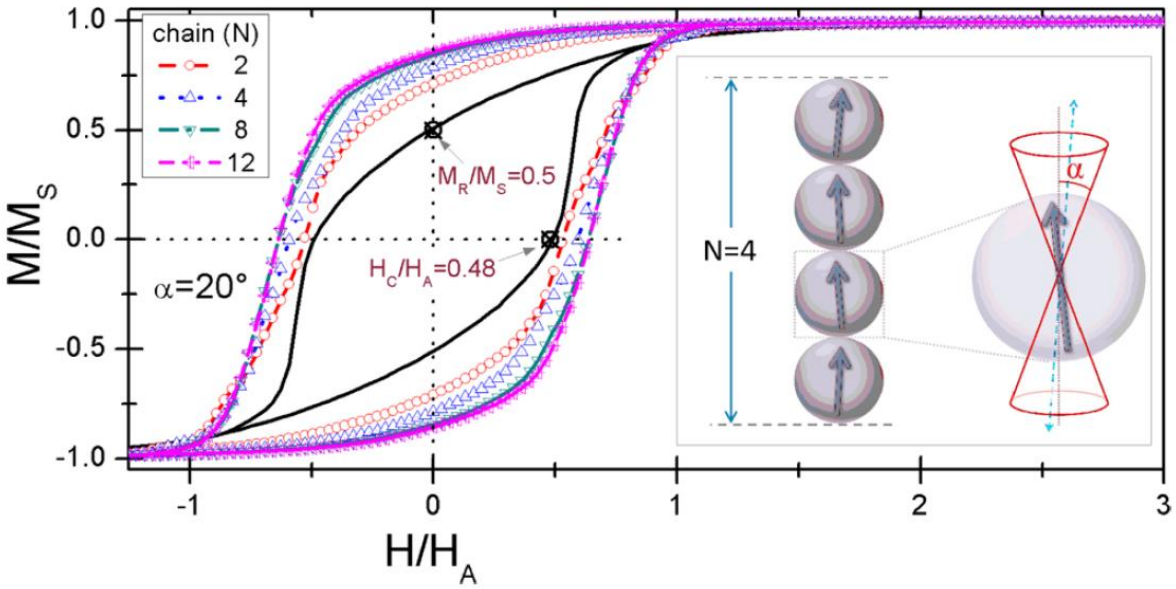


Figura 7.3: Curvas de histerese normalizadas para diferentes comprimentos (N) de cadeias de nanopartículas magnéticas com os eixos de anisotropia distribuídos em um cone com ângulo α=20º. A linha preta corresponde ao caso de nanopartículas não interagentes distribuídas randomicamente. A ilustração à direita do gráfico mostra a distribuição dos eixos no cone com ângulo α=20º, para uma cadeia com N=4 [74].

7.1 – Modelo de Stoner-Wohlfarth aplicado a uma cadeia de nanopartículas

No Apêndice A.1 apresentamos detalhes do modelo de Stoner-Wohlfarth, que é válido para partículas bloqueadas, apresentando campo coercitivo [133]. Nesse modelo vimos que a histerese quadrada, resultante da aplicação do campo magnético paralelo ao eixo de anisotropia da nanopartícula, possui campo coercitivo H_C dado por

$$H_C = H_K = \frac{2K}{\mu_0 M_S}, \tag{7.1}$$

desde que temos a inversão ocorrendo para o campo reduzido $h = 1$, onde definimos o campo reduzido como sendo $h = H/H_K$. O campo coercitivo, portanto, é diretamente proporcional à constante de anisotropia da nanopartícula, aumentando a área da curva de histerese com o aumento desta constante. Caso esta partícula esteja inserida em uma cadeia, interagindo com as outras partículas vizinhas, ela apresentará uma constante de anisotropia efetiva dada por um termo resultante da interação dipolar K_{dip} mais a anisotropia intrínseca da partícula isolada K, escritos da seguinte forma:

$$K_{ef}^{coe} = K_{dip}^{coe} + K = \frac{3V_P M_S^2}{(D_P + d_{S-S})^3} K_Q + K, \tag{7.2}$$

para rotação coerente dos momentos magnéticas das nanopartículas, e para rotação tipo *fanning*,

$$K_{ef}^{fan} = \frac{V_p M_S^2}{(D_P + d_{S-S})^3} \left(K_{\text{ímpar}}^{Q} + 3K_{par}^{Q}\right) + K = K_{dip}^{fan} + K, \tag{7.3}$$

sendo $K_Q = \sum_i^Q \frac{(Q-i)}{Q(i)^3}$, com Q sendo o número de partículas compondo a cadeia, e $K_{\text{ímpar}}^{Q}$ e K_{par}^{Q} a mesma somatória, porém somente considerando os termos ímpares de 1 a Q e somente os termos pares de 1 a Q, respectivamente.

Na situação em que consideramos a contribuição da interação para a constante de anisotropia de uma nanopartícula, teremos que o campo coercitivo de uma histerese quadrada será dado por

$$H_C = H_{K_{ef}} = \frac{2K_{ef}}{\mu_0 M_S}, \tag{7.4}$$

e o campo reduzido definido como $h = H/H_{K_{ef}}$ apresentará inversão da magnetização em $h = 1$ da mesma forma, de onde não observaremos nenhum efeito na histerese devido à formação de cadeias. Definiremos, então, o campo reduzido como sendo H/H_K^0, onde H_K^0 é o campo de anisotropia da nanopartícula isolada, sem a contribuição de interação.

A figura 7.4 mostra curvas de histerese em função do campo reduzido H/H_K^0 calculadas considerando parâmetros típicos de nanopartículas bloqueadas, para diferentes números de partículas compondo a cadeia em configuração *fanning*. Estes cálculos foram feitos para um ângulo entre o eixo de anisotropia e o campo aplicado dado por $\varphi = 20°$. Para ângulos diferentes de 0° e 90°, as histereses são obtidas numericamente, minimizando a energia total do sistema, como citado no tópico 7.1. Contudo o campo coercitivo para estes casos continua diretamente proporcional à constante de anisotropia efetiva, onde a histerese se alarga à medida que K_{ef} aumenta, como pode ser observado na figura 7.4. Nessa figura, observamos que um aumento em Q, aumenta consequentemente a contribuição da interação para a constante de anisotropia, o que resulta em um alargamento das curvas de histerese. Nosso modelo de formação de cadeias aplicado para partículas bloqueadas, portanto, está de acordo com o obtido por Serantes et al. [74] (figura 7.3).

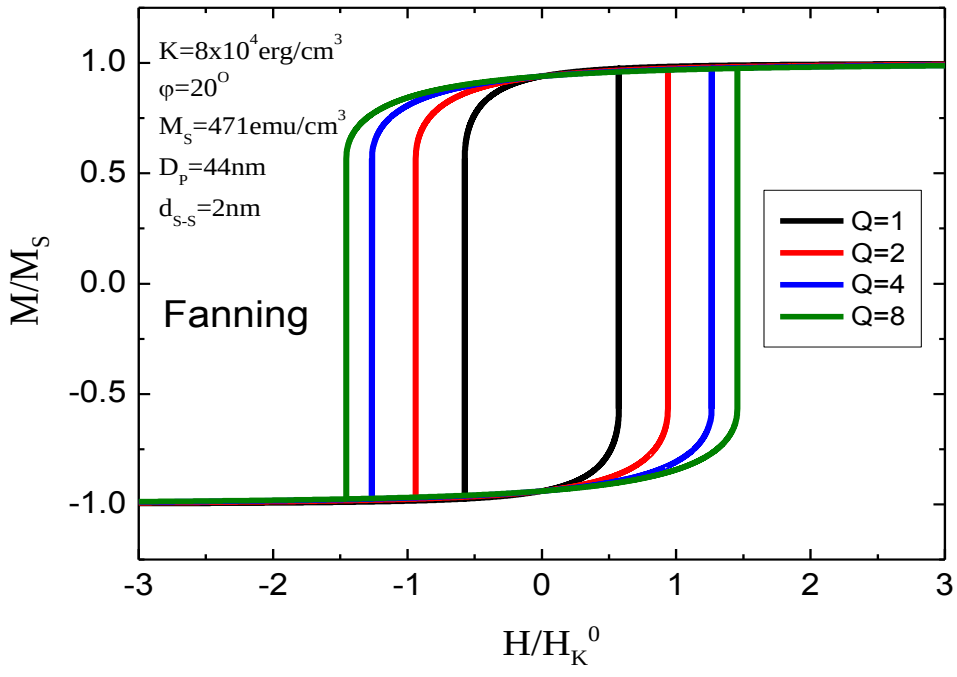


Figura 7.4: Curvas de histerese normalizada de cadeias de nanopartículas, para diferentes valores de $\boldsymbol{Q}$, descritas pelo modelo de Stoner-Wohlfarth associado com o modelo de formação de cadeias, cujo eixo das cadeias formam um ângulo de 20º com o campo aplicado.

A figura 7.5 mostra curvas de histerese teóricas para diferentes ângulos entre o campo aplicado e o eixo de anisotropia, considerando uma cadeia de nanopartículas com $Q = 8$. O que se observa foi o mesmo resultado obtido experimentalmente por Serantes et al. (figura 7.2), e o que era previsto pelo modelo de Stoner-Wohlfarth [133]. A área da histerese é máxima para campo aplicado na direção do eixo de anisotropia (coincide com a direção do eixo da cadeia), e reduz à medida que o ângulo aumenta, fechando completamente a histerese para $\varphi = 90°$. Este fato comprova que nosso modelo de cadeias lineares cuja interação dipolar interpartículas entra como uma contribuição para a anisotropia efetiva, provocando um aumento nesta é, portanto, adequado. Serantes et al. observaram um valor diferente de zero do SLP para a configuração perpendicular ($\varphi = 90°$), o que era esperado, pois num sistema real nem todas as nanopartículas se alinham perfeitamente com o campo aplicado.

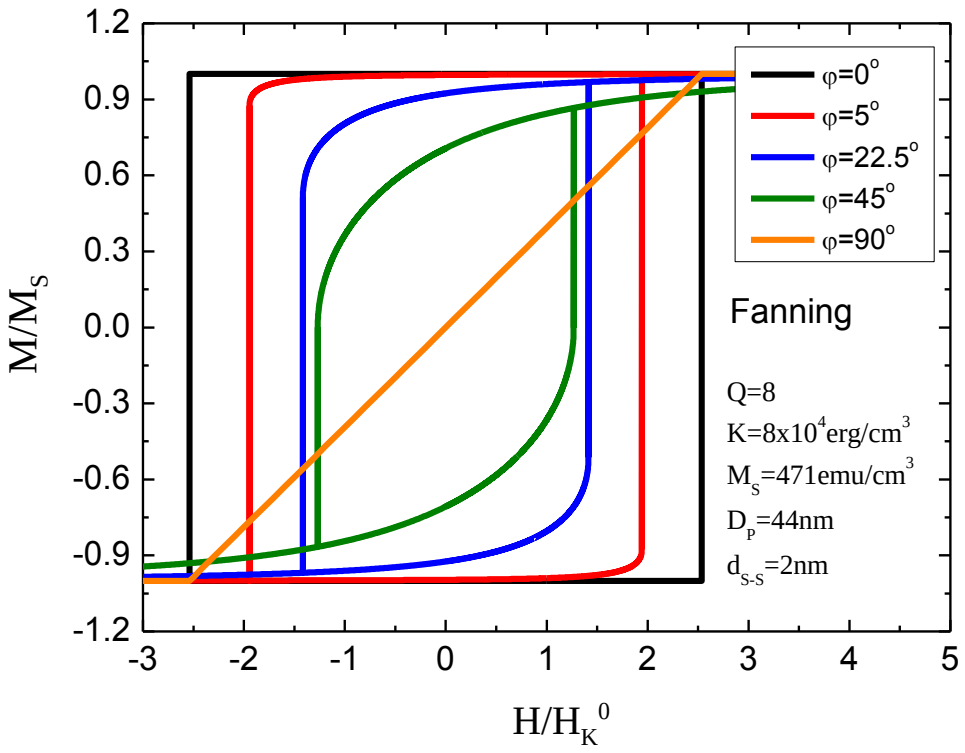


Figura 7.5: Curvas de histerese de uma cadeia contendo $\boldsymbol{Q = 8}$ nanopartículas, descrita pelo modelo de Stoner-Wohlfarth associado com o modelo de formação de cadeias, para diferentes ângulos entre o eixo da cadeia e o campo magnético aplicado.

7.2 – Modelo da cadeia e lei de Vogel-Fulcher

O estudo do efeito da interação entre partículas na relaxação magnética vem de longa data. Talvez um dos trabalhos pioneiros a tentar descrever o efeito da interação dipolar seja o artigo de Shtrikman e Wohlfarth [134]. Na época os autores já apontavam semelhanças entre nanopartículas magnéticas e sistemas de vidros de spin ("spin-glass"). De fato, vários artigos na década de 90 revelaram comportamentos semelhantes em nanopartículas. Em particular, em 1996 o grupo da Dra. Weili Luo mostrou que em fluidos magnéticos o tempo de relaxação de Néel-Brown poderia ser modelado usando não a lei de Arrhenius, como obtido por Néel, mas sim a lei de Vogel-Fulcher [135]. Resultados semelhantes com outros sistemas nanoparticulados também podem ser encontrados na literatura, como, por exemplo, estudos com nanopartículas imersas em uma matriz de vidro [136].

Diversos resultados na literatura apontam para o aumento do tempo de relaxação aumentando com a interação entre partículas. Entretanto, em alguns casos o oposto foi observado (vide discussão em [137]). Na década de 90 isto levou a uma intensa discussão entre dois grupos, a saber, o grupo do Dr. Steven Mørup, que previa que a interação dipolar diminuia a anisotropia efetiva (modelo MT) [138] e o grupo do Dr. Dormann que previa um aumento da anisotropia para sistemas interagentes (modelo DBF) [139,140]. Em 1998 Hansen e Mørup discutiram de forma crítica os dois modelos e argumentaram que o modelo DBF não era físico. Adicionalmente, para conseguir explicar a maioria dos resultados experimentais da literatura que indicavam o oposto ao sugerido no modelo MT, sugeriram que a lei de Arrhenius precisaria ser substituída pela lei de Vogel-Fulcher. Em sua proposta o aumento do tempo de relaxação ocorria devido a uma temperatura de ordenamento "superferromagnético" [137], com este ordenamento de longo alcance ocorrendo entre os momentos magnéticos das nanopartículas. Nesta tese não discutiremos o superferromagnetismo, já que é um tema que demanda um enfoque muito particular. Entretanto, o fato experimental de que muitos desses sistemas nanoestruturados conseguiram ser "explicados" por um modelo tipo Vogel-Fulcher (VF) chama a atenção. Portanto, inspirados no trabalho de Shtrikman e Wohlfarth, demonstraremos em que condições nosso modelo de cadeia pode fornecer um comportamento do tipo Vogel-Fulcher.

No capítulo 3 demonstramos que a interação dipolar entre as partículas para uma cadeia linear equivale a uma contribuição uniaxial na anisotropia efetiva da nanopartícula.

Supondo que o campo externo é muito menor que o campo de anisotropia das nanopartículas, desprezamos o efeito de campo aplicado no tempo de relaxação. O nosso modelo, semelhantemente ao modelo DBF, prevê um aumento da relaxação magnética para sistemas interagentes. No nosso modelo de cadeia linear o tempo de relaxação (supondo para simplificar a expressão de Néel que é válida para uma anisotropia adimensional maior que 2) é dada por

$$\tau_{NB} = \tau_0 \exp\left(\frac{K_{ef} V_p}{k_B T}\right) \tag{7.5}$$

aonde Kef possui um termo não-interagente e outro interagente, como já argumentado anteriormente. Para facilitar nossa discussão consideraremos apenas o caso *fanning*.

Nesta estudo investigamos o efeito da interação dipolar em uma cadeia para uma configuração dipolar "congelada" (i.e. os dipolos das nanopartículas estavam fixos). A partir da energia de interação obtivemos o campo de interação. Em 1981, Shtrikman e Wohlfarth, sugeriram que o campo de interação deveria ser substituído por um valor "médio", ou seja [134].

$$H_{int} = H_{int} \tanh\left(\frac{\mu H_{int}}{k_B T}\right) \tag{7.6}$$

Este cálculo assumiu uma média em um sistema de dois estados. Obviamente, dependendo da flutuação do campo de interação pode-se obter funções distintas da tangente hiperbólica. Por exemplo, no caso do modelo DBF usou-se a função de Langevin. Independentemente disso nosso argumento continuará válido, logo iremos assumir a mesma média de SW para a discussão a seguir. Portanto, em termos da nossa notação nosso termo de interação fica da seguinte forma

$$K_{int} = K_{int} \tanh\left(\frac{K_{int} V}{k_B T}\right) \tag{7.7}$$

Assumindo sistemas fracamente interagentes, é fácil mostrar que o tempo de relaxação segue a lei de Vogel-Fulcher, ou seja.

$$\tau_{VF-cadeia} = \tau_0 \exp\left(\frac{K V_p}{k_B (T - T_0)}\right) \tag{7.8}$$

onde a temperatura de "ordenamento" T_0 é dada por

$$T_0 = \frac{1}{k_B} \frac{{E_{int}}^2}{E_K} = T_{dd} \frac{E_{int}}{E_K} = T_{dd} \frac{K_{fan}}{K} \tag{7.9}$$

onde E_{int} é a energia de interação dipolar interpartículas e E_K a energia de anisotropia não interagente por partícula. Se tivéssemos utilizado a função de Langevin o novo T_0 seria 1/3 do valor calculado acima. T_0 é obtido fazendo $T_0/T \ll 1$ na lei de Vogel-Fulcher e comparando com o modelo de cadeia com campo de interação "médio" na condição fracamente interagente. T_{dd} é definido como a contribuição da interação dipolar (por partícula)

$$T_{dd} = \frac{E_{int}}{k_B} = \frac{K_{fan} V_p}{k_B} \tag{7.10}$$

O regime fracamente interagente é válido para $T_0/T_K \ll 1$, aonde T_K é definido como KV_p/k_B e $T_{dd}/T < 1/3$.

Na figura 7.9 apresentamos o gráfico de T_{dd} ("temperatura de ordenamento dipolar" apenas para comparação) e T_0 para uma cadeia linear do tipo *fanning*. Note que se T_0 fosse exatamente igual à interação dipolar, temperaturas de ordenamento extremamente altas deveriam ter sido observadas experimentalmente. No entanto, sempre foi encontrada uma temperatura menor que T_{dd}, em geral abaixo de 100K [135,141]. Na simulação usamos os seguintes parâmetros $K = 8 \times 10^4\, erg/cm^3$, $M_S = 271\, emu/cm^3$, $D_P = 20nm$, $d_{S-S} = 3nm$, que correspondem aos valores da amostra BNF. Para essa amostra o T_K foi estimado com valor de 2427 K.

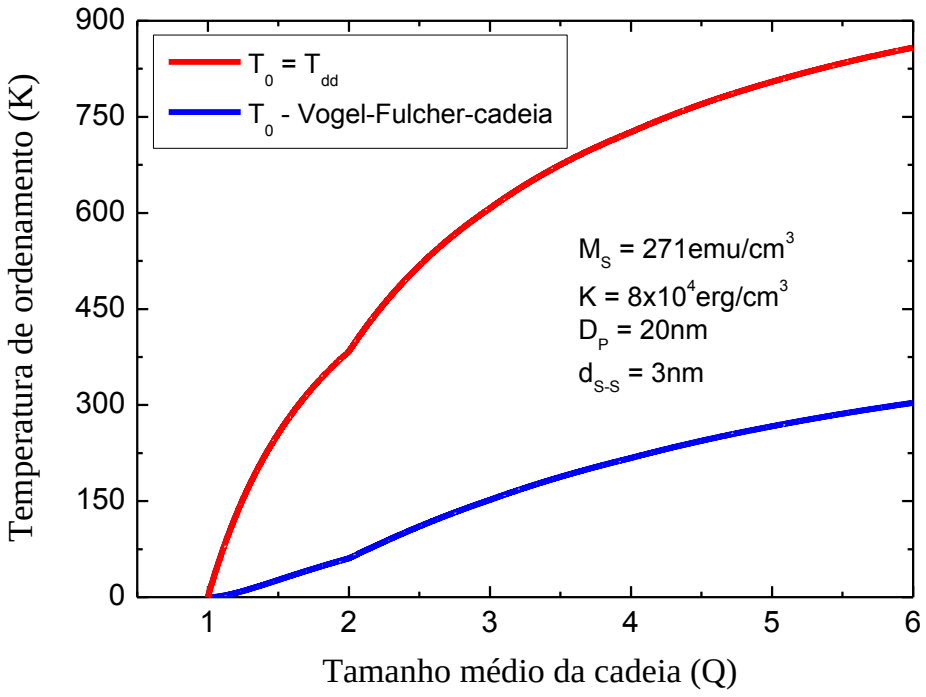


Figura 7.6: Temperaturas de ordenamento em função do tamanho médio da cadeia.

O modelo de Vogel-Fulcher afeta o tempo de relaxação de forma semelhante ao modelo descrito neste estudo. No intuito de fazer tal comparação apresentamos na figura 7.7 os gráficos da razão entre a anisotropia efetiva pela anisotropia não-interagente (σ_{ef}/σ_0) para o modelo SW (na condição fracamente interagente – Vogel-Fulcher-cadeia) e nosso modelo de cadeia linear. Note que, semelhantemente ao nosso modelo, a anisotropia efetiva adimensional cresce com o aumento da interação. Entretanto, para tamanhos de cadeia pequenos ($Q = 2$) há um aumento significativo da barreira de energia no modelo SW (Vogel-Fulcher). Na verdade, a partir de uma pequena cadeia o modelo VF já não é mais válido. Por outro lado, no nosso modelo, que considera uma configuração "congelada", a anisotropia efetiva tende à saturação. Na mesma figura também incluímos o modelo de cadeia com campo de interação médio que, em princípio, poderia ser válido em toda faixa de interação. Note que não há muita diferença entre este modelo e o nosso. Na verdade estimamos que os valores estimados da barreira de anisotropia diferem de apenas 3% entre o modelo de campo médio e o nosso (configuração "congelada").

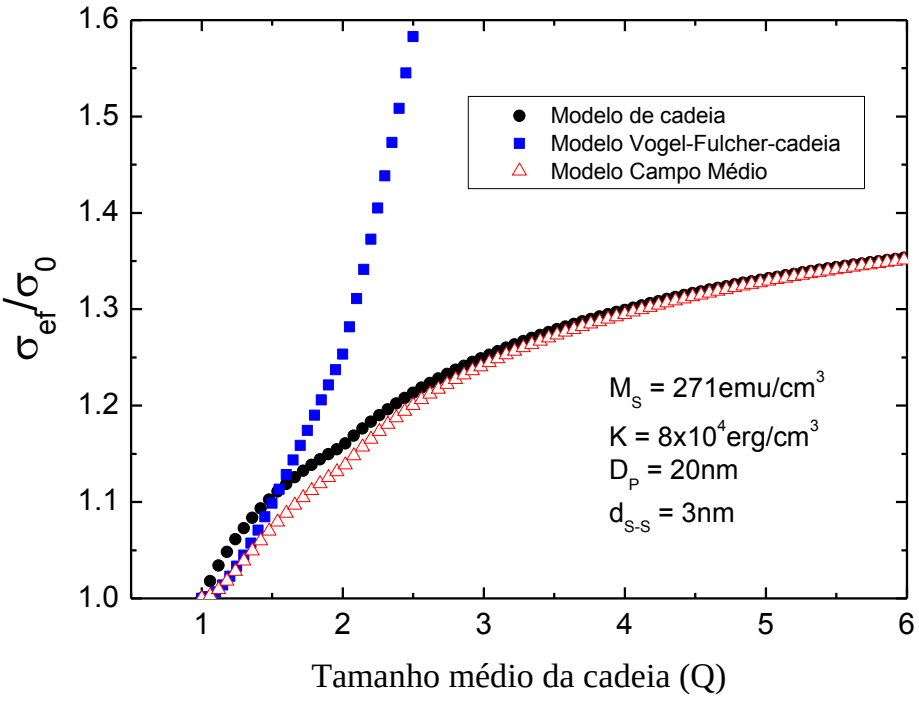


Figura 7.7: Razão entre a anisotropia adimensional efetiva e a anisotropia adimensional não-interagente para os modelos SW (na condição fracamente interagente – Vogel-Fulcher-cadeia), cadeia linear e campo médio.

Adicionalmente nosso modelo, quando comparado de forma aproximada com o modelo SW, prevê T_0 abaixo de 100K para a amostra BNF, mesmo no caso de cadeia infinita. Valores desta ordem foram encontrados por Luo et al. e Taketomi [135, 141] sugerindo que o valor de T_0 obtido por estes autores refere-se a efeitos de interação interpartículas formando cadeias lineares e não um ordenamento de longo alcance tipo "superferromagnético" devido a uma interação isotrópica entre partículas na suspensão coloidal. Logo, sugerimos que o resultado desses autores, onde a temperatura de ordenamento cresceu com o aumento da fração volumétrica de partículas, pode ser devido a formação de cadeias em amostras mais concentradas.

Em resumo, é interessante ressaltar que o modelo de Shtrikman-Wohlfarth (que prevê um comportamento tipo Vogel-Fulcher) é um modelo de campo médio e, no caso relatado, válido no regime fracamente interagente. Entretanto, o modelo de cadeias desta tese, não utiliza a aproximação de campo médio e, além disso, indica que o efeito numa cadeia linear é semelhante a um aumento da anisotropia efetiva, que possui a propriedade de saturar para cadeias longas. De fato, mesmo incluindo efeitos de flutuação no campo de interação, um comportamento semelhante ao do nosso modelo é esperado se a flutuação não afetar a simetria do termo dipolar, isto é, se permanecer com anisotropia uniaxial. Este resultado está de acordo com diversos dados experimentais da literatura onde o tempo de relaxação cresce com o aumento da interação dipolar. Note também que no nosso modelo não há um ordenamento de longo alcance. Este comportamento tipo Vogel-Fulcher é provavelmente resultado de um desconhecimento mais profundo da interação dipolar interpartículas no sistema coloidal, e só deve seguir um comportamento tipo VF numa limitada faixa de concentração. Enfim, esta "lei" na verdade parece ser fruto de uma aproximação e não reflete completamente a influência do termo de interação. Apesar disso, é curioso notar que a temperatura de ordenamento obtida do ajuste de dados experimentais com VF sugere, na verdade, um efeito de curto alcance devido á interação interpartículas em cadeias lineares existentes na suspensão coloidal.

Finalmente, se a nanopartícula está no regime bloqueado, nosso modelo prevê um aquecimento maior quanto maior a cadeia. Aplicamos o modelo de formação de cadeias para avaliar a contribuição à constante de anisotropia devido à interação dipolar interpartículas (bloqueadas), cujo comportamento da histerese é tipo Stoner-Wohlfarth. Vimos que aplicando o modelo em partículas do tipo Stoner-Wohlfarth a histerese abre, o que indica que o SLP aumenta, pois este é diretamente proporcional à área da curva de histerese. Isto ocorreu

porque a anisotropia cresceu com o tamanho da cadeia. Experimentalmente este comportamento foi verificado em magnetossomos [73] e concorda com simulações de Monte Carlo de cadeias lineares [74]. Aqui talvez caiba uma observação, já que só podemos comparar os dados de hipertermia com simulações de Monte Carlo para o caso de nanopartículas bloqueadas, visto que neste caso a minimização da energia garante o caminho de menor energia para a rotação do momento magnético sob ação de campo alternado. Entretanto, no caso de partículas menores, por exemplo no regime superparamagnético (quasi-estático), tal simulação não deve ser comparada com os experimentos, pois a resposta dinâmica da magnetização (que não acontecerá necessariamente pelo caminho de menor energia) não pode ser desprezada. Por fim, nossa modelagem teórica de cadeias lineares parece representar bem o comportamento dessas nanopartículas.

Capítulo 8

Conclusões e perspectivas

8.1 - Conclusões

Fluidos magnéticos com baixa concentração de partículas tendem a formar pequenos aglomerados numa configuração linear, sendo que estes agregados podem existir no fluido mesmo sem aplicação de campo magnético. Pelos cálculos de interação dipolar interpartículas, adotando a configuração de cadeia linear, provamos que a interação nessa configuração entra como um termo extra para a anisotropia efetiva da nanopartícula. Escrevendo a energia para a cadeia com nanopartículas interagentes obtivemos o campo de interação, que pode ser obtido experimentalmente por dados de RME. Com o campo de interação experimental obtido por RME, conseguimos encontrar o tamanho médio das cadeias em suspensão no fluido. Obtivemos, portanto, que à medida que aumentamos a concentração num fluido o tamanho médio das cadeias lineares também aumenta. Aplicamos esse modelo para uma amostra de fluido biocompatível com nanopartículas de magnetita. O comportamento do tamanho da cadeia crescente com a concentração foi corroborado com dados de magnetotransmissividade e simulação de Monte Carlo.

Apresentamos o modelo de formação de cadeia associado com o modelo de dissipação histerética no regime linear, no qual pudemos prever comportamentos teóricos do SLP considerando vários parâmetros fixos e variando, em geral, apenas um deles. Um estudo do SLP em função da anisotropia adimensional sugeriu que o tamanho de nanopartículas utilizadas até o momento para o tratamento de tumores pode não estar otimizada devido aos efeitos da interação interpartículas ao se agregarem no tumor. Encontramos que adicionar a interação nos cálculos nos permite prever um diâmetro ótimo da nanopartícula, aquele no qual a eficiência de aquecimento é máxima, de até 30% menor em relação aos modelos que não levam em consideração a interação. Até o que sabemos, este é o primeiro trabalho da

literatura que desenvolve um modelo teórico com expressões analíticas capaz de tratar o efeito deste importante parâmetro na hipertermia de fluidos magnéticos.

Duas amostras foram utilizadas para investigar experimentalmente as previsões do nosso modelo teórico. Uma das amostras era de ferrita de manganês recoberta com citrato (MnF-citrato), e a outra era constituída de nanopartículas de magnetita recobertas com *starch* (BNF-*starch*). Em geral observamos que, para a amostra de MnF-citrato que apresenta baixa anisotropia, o SLP reduziu com o aumento de nanopartículas nas cadeias lineares presentes no fluido, o que significa dizer que o SLP diminuiu com o aumento da interação interpartículas, ao passo que para a amostra BNF-*starch*, que apresenta uma anisotropia maior, o SLP permaneceu inalterado com o aumento da interação. Ocorre que a variação na constante de anisotropia devida à interação se torna menos relevante quanto maior a anisotropia intrínseca da nanopartícula em questão.

Na análise do SLP da amostra de MnF-citrato, embora ela esteja em um regime de baixa anisotropia e a curva de SLP vs σ_0 mostre que um aumento na constante de anisotropia efetiva (aumento da interação) deveria promover um aumento do SLP, na verdade o que observamos foi uma redução do SLP com o aumento do número de partículas na cadeia. Dados de RME nos mostraram que o aumento da interação promoveu um aumento no fator de amortecimento α. Ao levarmos esta variação no parâmetro α em consideração conseguimos descrever o comportamento decrescente do SLP observado para a amostra de MnF-citrato. O SLP se mostrou bastante sensível com variações no fator de amortecimento. Contudo, desde que amostras no regime de baixa anisotropia possuam α que varie pouco com a interação, ou praticamente permaneça inalterado, então poderemos obter o SLP aumentando com o aumento de partículas nas cadeias.

Desde que obtivemos SLP decrescente com o aumento da cadeia, podemos sugerir a encapsulação das nanopartículas magnéticas no interior de nanocarreadores, de tal modo que esses nanocarreadores dificultem a formação de agregados, mantendo assim no máximo algumas pequenas cadeias.

O modelo de formação de cadeias também foi aplicado a partículas bloqueadas que tem comportamento do tipo Stoner-Wohlfarth. Nossa análise teórica previu um aumento da hipertermia magnética para cadeias mais longas neste caso, que está em concordância com resultados da literatura utilizando magnetossomos e outros dados da literatura.

Finalmente avaliamos as condições em que o modelo de cadeia fornece um comportamento tipo Vogel-Fulcher para a relaxação magnética. Nossos cálculos sugerem a região de validade de tal modelo, e prevê valores para “temperatura de ordenamento em concordância com resultados da literatura. Entretanto, essa aparente temperatura de ordenamento não parece estar associada a ordenamento de longo alcance, mas sim a uma correlação de curto alcance devida à interação interpartículas na cadeia.

8.2 Perspectivas

Desenvolver nanocarreadores magnéticos contendo nanopartículas auto organizadas de distintas maneiras e fazer o estudo de hipertermia magnética para avaliar se a eficiência magnetotérmica é alterada por essa configuração. Exemplos de estruturas magnéticas interessantes são os magnetolipossomos, nanoesferas e nanocápsulas magnéticas, entre outras.

Fazer um estudo de hipertermia magnética para diferentes nanopartículas magnéticas, em distintas concentrações, em função não só da amplitude de campo magnético, mas também da frequência do campo alternado.

Desenvolver um modelo teórico (analítico) válido no regime não-linear e investigar o efeito da interação dipolar nas curvas de histerese dinâmica.

Desenvolver uma metodologia para obter o valor da potência dissipada por unidade de massa (eficiência magnetotérmica - SLP) *in vivo*. A partir daí verificar se magnetos macios, quando em estágios de forte aglomeração (e com termo de amortecimento já saturado, i.e. próximo do valor obtido para nanopartículas empacotadas), possuem uma maior eficiência para o tratamento da hipertermia magnética. De acordo com nossos cálculos (vide figura 8.1) espera-se obter um SLP maior *in vivo* do que *in vitro* (fluido magnético) em uma pequena faixa de anisotropia (diâmetro).

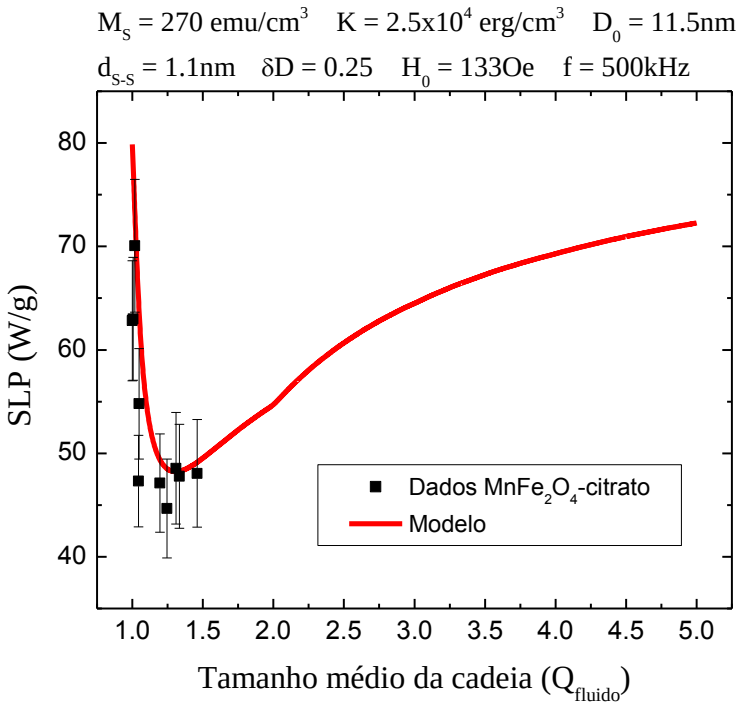


Figura 8.1: SLP como função do tamanho da cadeia para a amostra MnF-citrato. Símbolos representam dados experimentais enquanto a linha sólida corresponde ao modelo teórico. Note que o comportamento prevê para altas concentrações um aumento do SLP em situações de forte aglomeração.

Apêndice A

Modelo de Stoner-Wohlfarth

Quando fazemos a dependência entre a magnetização de uma amostra magnética em relação ao campo magnético aplicado, obtemos uma curva de magnetização que pode apresentar histerese ou não. Uma curva de magnetização sem histerese é típica paramagnética ou superparamagnética, onde não há anisotropia magnética. Em sistemas anisotrópicos, todavia, há uma defasagem entre a magnetização e o campo aplicado durante a varredura do campo.

O modelo de Stoner-Wohlfarth é um modelo simplificado que descreve a física da magnetização de pequenos grãos magnéticos, levando em consideração as seguintes aproximações [133]:

1. A partícula deve ser monodomínio magnético;
2. Deve apresentar anisotropia uniaxial;
3. Todos os momentos magnéticos dos átomos que constituem a partícula magnética devem rotacionar coerentemente;

Consideremos o eixo de anisotropia da nanopartícula na direção z. Como mostrado na figura 7.4 θ é o ângulo entre a magnetização $\vec{M}$ e o eixo de anisotropia e φ é o ângulo entre o campo magnético $\vec{B}$ e o referido eixo.

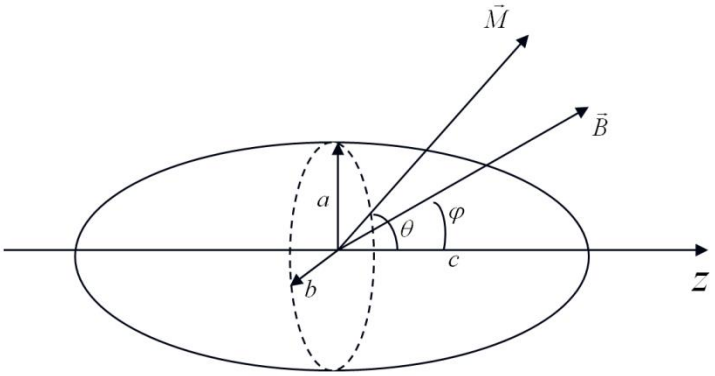


Figura A.1: Geometria da partícula com os respectivos ângulos para a magnetização e para o campo magnético aplicado.

A densidade de energia da partícula magnética na presença de um campo magnético externo é dada por:

$$E = K_{ef} sin^2\theta - \mu_0 M_S H_0 cos(\theta - \varphi), \qquad (A.1)$$

onde o primeiro termo representa a energia de anisotropia e o segundo é a energia Zeeman.

O modelo de Stoner-Wohlfarth consiste em encontrar a posição θ de equilíbrio da magnetização encontrando os mínimos do termo de energia (A.1).

A condição de mínimo da energia é dada por

$$\left(\frac{\partial E}{\partial \theta}\right)_{\theta=\theta_0} = 0 \; e \left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=\theta_0} > 0, \qquad (A.2)$$

de onde obtemos:

$$\left(\frac{\partial E}{\partial \theta}\right)_{\theta=\theta_0} = 2K sen\theta_0 cos\theta_0 + \mu_0 M_S H_0 sen(\theta - \varphi) = 0. \qquad (A.3)$$

Fazendo a seguinte mudança de variáveis na expressão (A.3),

$$h = \frac{H}{H_K} \Rightarrow H_K = \frac{2K}{\mu_0 M_S}.$$

temos

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial E}{\partial \theta}\right)_{\theta=\theta_0} = sen\theta_0 cos\theta_0 + h sen(\theta_0 - \varphi) = 0. \qquad (A.4)$$

Encontrando a condição de mínimo, temos

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=\theta_0} = cos^2\theta_0 - sen^2\theta_0 + hcos(\theta_0 - \varphi) > 0. \qquad (A.5)$$

O sistema de equações (A.4) e (A.5) possui solução analítica apenas para $\varphi = 0$ e $\frac{\pi}{2}$.

Vamos analisar o caso em que $\varphi = 0$. A equação (A.4) fica:

$$sen\theta_0 cos\theta_0 + hsen\theta_0 = 0 \Rightarrow sen\theta_0(cos\theta_0 + h) = 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow sen\theta_0 = 0 \text{ ou } (cos\theta_0 + h) = 0, \qquad (A.6)$$

o que nos fornece como solução $\theta_0 = 0$, π ou $\arccos(-h)$.

Vamos agora testar cada uma dessas soluções pra saber se são pontos de máximo ou de mínimo. Para o caso em que $\theta_0 = 0$.

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=0} = cos^2 0 - sen^2 0 + hcos0 > 0 \Rightarrow 1 + h > 0 \Rightarrow h > 1. \qquad (A.7)$$

Vemos que $\theta_0 = 0$ só é ponto de mínimo para o caso em que $h > -1$.

Para o caso em que $\theta_0 = \pi$.

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=\pi} = cos^2\pi - sen^2\pi + hcos\pi > 0 \Rightarrow 1 - h > 0 \Rightarrow H < 1. \qquad (A.8)$$

Vemos que $\theta_0 = \pi$ só é ponto de mínimo para o caso em que $h < 1$.

Analisando o caso em que $\theta_0 = \arccos(-h)$.

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=\arccos(-h)} = cos^2(\arccos(-h)) - 1 + cos^2(\arccos(-h)) + hcos(\arccos(-h)) > 0$$

$$\Rightarrow 2h^2 - 1 - h^2 > 0 \Rightarrow h^2 > 1 \Rightarrow |h| > 1. \qquad (A.9)$$

Vemos que $\cos\theta_0 = -h$ somente se $h < -1$ e $h > 1$, contudo para h nesse intervalo resultaria em $|cos\theta_0| > 1$, portanto não é ponto de mínimo.

Encontrado as posições de equilíbrio θ_0 da magnetização para o ângulo entre o campo magnético aplicado e o eixo de anisotropia $\varphi = 0$, vamos estudar o comportamento da projeção da magnetização na direção do campo.

Vamos definir a magnetização reduzida como

$$\frac{\vec{M}}{M} = \vec{m}, \qquad (A.10)$$

cuja a projeção na direção do campo é

$$m_{\parallel} = cos(\theta - \varphi). \tag{A.11}$$

No caso de $\varphi = 0$, temos $m_{\parallel} = cos\theta$.

Para $\theta = 0$

$$h > -1 \Rightarrow m_{\parallel} = cos(0 - 0) = 1, \tag{A.12}$$

e para $\theta_0 = \pi$

$$h < 1 \Rightarrow m_{\parallel} = cos(\pi - 0) = -1. \tag{A.13}$$

A figura 7.5 mostra o gráfico da magnetização para cada um dos intervalos de h.

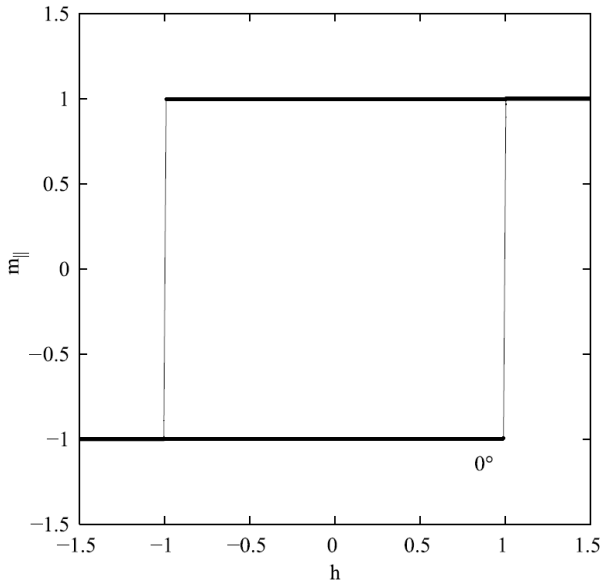


Figura A.2: Curva de magnetização de uma partícula monodomínio com eixo de anisotropia uniaxial para o caso em que o campo magnético é aplicado na direção do eixo de anisotropia.

Vamos analisar agora o caso em que $\varphi = \pi/2$. A equação (A.4) fica:

$$sen\theta_0 cos\theta_0 + hsen(\theta_0 - \pi/2) = 0$$

$$\Rightarrow sen\theta_0 cos\theta_0 + h(sen\theta_0 \cos(\pi/2) - sen(\pi/2)\cos\theta_0) = 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow sen\theta_0 cos\theta_0 - hcos\theta_0 = 0 \Rightarrow cos\theta_0(sen\theta_0 - h) = 0, \tag{A.14}$$

o que nos fornece como solução $\theta_0 = \pi/2, -\pi/2$ ou $arcsen(h)$.

Vamos agora testar cada uma dessas soluções pra saber se são pontos de máximo ou de mínimo.

Vamos analisar o caso em que $\theta_0 = \pi/2$.

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=\frac{\pi}{2}} = cos^2(\pi/2) - sen^2(\pi/2) + hcos(\pi/2 - \pi/2) > 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow -1 + h > 0. \qquad (A.15)$$

Vemos que $\theta_0 = \pi/2$ só é ponto de mínimo para o caso em que $h > 1$.

Vamos analisar o caso em que $\theta_0 = -\pi/2$.

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=-\frac{\pi}{2}} = cos^2(-\pi/2) - sen^2(-\pi/2) + hcos(-\pi/2 - \pi/2) > 0 \Rightarrow$$

$$\Rightarrow -1 - h > 0. \qquad (A.16)$$

Vemos que $\theta_0 = -\pi/2$ só é ponto de mínimo para o caso em que $h < -1$.

Vamos analisar o caso em que $\theta_0 = arcsenh$.

$$\frac{1}{2K}\left(\frac{\partial^2 E}{\partial \theta^2}\right)_{\theta=arcsenh} = 1 - sen^2(arcsenh) - sen^2(arcsenh) + hcos(arcsenh - \pi/2) > 0$$

$$\Rightarrow 1 - 2h^2 + h\big(cos(arcsenh)cos(\pi/2) + hsen(arcsenh)sen(\pi/2)\big) > 0$$

$$\Rightarrow 1 - 2h^2 + h^2 > 0 \Rightarrow 1 - h^2 > 0 \Rightarrow h^2 < 1 \Rightarrow |h| < 1. \qquad (A.17)$$

Vemos que $sen\theta_0 = h$ é ponto de mínimo dentro do intervalo $-1 < h < 1$.

Escrevendo agora (A.11) para $\varphi = \pi/2$, temos

$m_{\|} = cos(\theta - \pi/2)$.

Para $\theta = \pi/2$

$$h > 1 \Rightarrow m_{\|} = cos(\pi/2 - \pi/2) = 1, \qquad (A.18)$$

para $\theta = -\pi/2$

$$h < -1 \Rightarrow m_{\|} = cos(-\pi/2 - \pi/2) = -1. \qquad (A.19)$$

e para $\theta = arcsenh$

$$-1 < h < 1 \Rightarrow m_{\|} = cos(arcsenh - \pi/2) =$$

$$= cos(arcsenh)cos(\pi/2) + sen(arcsenh)sen(\pi/2) \Rightarrow$$

$$\Rightarrow m_{\parallel} = h\,. \qquad (A.20)$$

Os valores intermediários para o ângulo entre o campo magnético aplicado e o eixo de anisotropia podem ser calculados numericamente. O gráfico da magnetização para alguns dos ângulos entre campo aplicado e eixo de anisotropia está mostrado na figura 7.6.

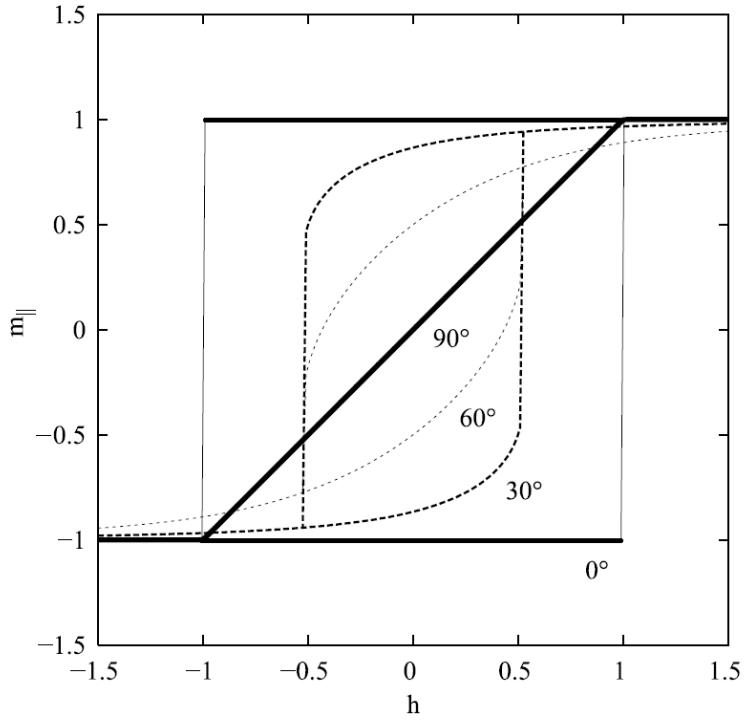


Figura A.3: Curvas de magnetização de uma partícula monodomínio com eixo de anisotropia uniaxial para alguns ângulos entre o campo magnético externo e o eixo de anisotropia uniaxial.

Apêndice B

Artigos publicados referentes a este trabalho

Advances in Colloid and Interface Science 191–192 (2013) 1–21

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Advances in Colloid and Interface Science

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cis

Chain formation and aging process in biocompatible polydisperse ferrofluids: Experimental investigation and Monte Carlo simulations

Andris Figueiroa Bakuzis [a,*], Luis César Branquinho [a], Leonardo Luiz e Castro [b], Marcos Tiago de Amaral e Eloi [b], Ronei Miotto [c,*]

[a] Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, Campus Samambaia, Caixa Postal 131, CEP 74001-970, Goiânia, GO, Brazil
[b] Instituto de Física, Universidade de Brasília, Universidade de Brasília, Caixa Postal 04455, CEP 70917-970, Brasília, DF, Brazil
[c] Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Rua Santa Adélia, 166, CEP 09210-170, Santo André, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Available online 9 January 2013

Keywords:
Superparamagnetic iron oxide nanoparticles
Monte Carlo simulations
Interparticle interactions
Aggregate formation
Magneto-optical properties
Biomedical applications

ABSTRACT

We review the use of Monte Carlo simulations in the description of magnetic nanoparticles dispersed in a liquid carrier. Our main focus is the use of theory and simulation as tools for the description of the properties of ferrofluids. In particular, we report on the influence of polydispersity and short-range interaction on the self-organization of nanoparticles. Such contributions are shown to be extremely important for systems characterized by particles with diameters smaller than 10 nm. A new 3D polydisperse Monte Carlo implementation for biocompatible magnetic colloids is proposed. As an example, theoretical and simulation results for an ionic-surfacted ferrofluid dispersed in a NaCl solution are directly compared to experimental data (transmission electron microscopy — TEM, magneto-transmissivity, and electron magnetic resonance — EMR). Our combined theoretical and experimental results suggest that during the aging process two possible mechanisms are likely to be observed: the nanoparticle's grafting decreases due to aggregate formation and the Hamaker constant increases due to oxidation. In addition, we also briefly discuss theoretical agglomerate formation models and compare them to experimental data.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction . . . 1
2. Magnetic fluid synthesis and characterization . . . 3
 2.1. Materials . . . 3
 2.2. Synthesis . . . 3
 2.3. Characterization . . . 3
  2.3.1. Magnetic measurements . . . 3
  2.3.2. Transmission electron microscopy . . . 4
  2.3.3. Magneto-transmissivity . . . 4
  2.3.4. Electron magnetic resonance . . . 4
3. Monte Carlo simulations of magnetic fluids . . . 6
 3.1. 3D polydisperse Monte Carlo simulation . . . 12
  3.1.1. The ionic-surfacted layer: relation between steric and ionic repulsions . . . 13
4. Application to a model system . . . 14
5. Summary . . . 19
Acknowledgments . . . 19
References . . . 19

1. Introduction

Magnetic colloids, also known as ferrofluids or magnetic fluids, consist of surface-coated magnetic nanoparticles stably dispersed in

* Corresponding authors.
E-mail addresses: bakuzis@if.ufg.br (A.F. Bakuzis), ronei.miotto@ufabc.edu.br (R. Miotto).

0001-8686/$ – see front matter © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.
http://dx.doi.org/10.1016/j.cis.2012.12.003

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

SUBJECT AREAS:
COLLOIDS
NANOTECHNOLOGY IN CANCER
CANCER THERAPY
MAGNETIC PROPERTIES AND MATERIALS

Received
13 May 2013

Accepted
20 September 2013

Published
7 October 2013

Correspondence and requests for materials should be addressed to A.F.B. (bakuzis@ufg.br)

Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia

Luis C. Branquinho[1], Marcus S. Carrião[1], Anderson S. Costa[1], Nicholas Zufelato[1], Marcelo H. Sousa[2], Ronei Miotto[3], Robert Ivkov[4] & Andris F. Bakuzis[1]

[1]Instituto de Física, Universidade Federal de Goiás, 74001-970, Goiânia-GO, Brazil, [2]Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília, 72220-140, Brasília-DF, Brazil, [3]Centro de Ciências Naturais e Humanas, Universidade Federal do ABC, Rua Santa Adélia, 166, CEP 09210-170, Santo André, SP, Brazil, [4]Department of Radiation Oncology and Molecular Radiation Sciences, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA.

Nanostructured magnetic systems have many applications, including potential use in cancer therapy deriving from their ability to heat in alternating magnetic fields. In this work we explore the influence of particle chain formation on the normalized heating properties, or specific loss power (SLP) of both low- (spherical) and high- (parallelepiped) anisotropy ferrite-based magnetic fluids. Analysis of ferromagnetic resonance (FMR) data shows that high particle concentrations correlate with increasing chain length producing decreasing SLP. Monte Carlo simulations corroborate the FMR results. We propose a theoretical model describing dipole interactions valid for the linear response regime to explain the observed trends. This model predicts optimum particle sizes for hyperthermia to about 30% smaller than those previously predicted, depending on the nanoparticle parameters and chain size. Also, optimum chain lengths depended on nanoparticle surface-to-surface distance. Our results might have important implications to cancer treatment and could motivate new strategies to optimize magnetic hyperthermia.

Magnetic nanoparticle (fluid) hyperthermia has received considerable attention as a potential therapeutic tool for cancer and other diseases. In hyperthermia, the target or diseased tissue is heated to between 43°C and 46°C for a period of time. With magnetic nanoparticle hyperthermia, the heating is achieved by exposing the region of tissue containing magnetic nanoparticles (heat centers) to an alternating magnetic field, or AMF (usually with frequency between 100 to 500 kHz). The magnetic nanoparticles dissipate heat from relaxation losses thereby creating localized tissue heating[1–8]. Several loss mechanisms have been proposed to account for the observed heating of magnetic nanoparticles, and depending upon specific experimental conditions, evidence of one or more contribution is often observed[7–11]. As a platform for applications in biology and medicine, magnetic nanoparticle heating (irrespective of mechanism) offers the potential for non-invasive and highly selective therapeutic activity.

To date, much effort has focused on developing synthesis methods to control particle size (and size distribution) or to enhance the particle saturation magnetization. It has recently been demonstrated that other parameters, such as magnetic anisotropy, the mathematical damping factor (due to spin-lattice or spin-spin interaction) in the Landau-Lifshitz-Gilbert equation of motion, particle aggregation and interparticle arrangement are also important[4,7,8,12].

Generally, theoretical descriptions of ferrofluids are based on models comprising non-interacting particles. This however, is typically not observed experimentally in either free suspension[4,13–15], gel phantoms[12], and in biological systems[16,17]. In free suspension, interparticle interactions can produce clustering and formation of structures in absence of magnetic fields[4,13–15]. Such clustering has been shown to affect amplitude-dependent heating behavior that may lead to observed differences among particle formulations[7,18]. In biological systems, nanoparticle-nanoparticle and nanoparticle-protein/cell interactions lead to interstitial and intracellular clustering of particles. Indeed, intracellular localization of nanoparticles generates extreme concentrations of particles as they are packed into endosomes or other subcellular compartments[2,16,19]. While it can be expected that dipole-dipole interactions ought to play an important role in heat-delivery application, particularly because nanoparticle concentrations are demonstrably inhomogeneous in biological systems[12], treatment of this topic is curiously absent from all but a few reported studies[4,7,20–22].

Bibliografia

1 (CGEE), C. de G. e E.E. (2004). Parcerias estratégicas. *n. 18*.

2 Naschie, M.S. Nanotechnology for the develping world. **Chaos, Solitons and Fractals**, v. 30, p. 769–773, 2006.

3 Toma, H.E. **O mundo nanométrico: dimensão do novo seculo**. São Paulo: Editora Oficina de texto, 2006.102p.

4 Herr, J.K.; Smith, J.E.; et al. Aptamer-conjugated nanoparticles for selective collection and detection of cancer cells. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 8, p. 2918–2924, 2006.

5 Yun, Y.; Dong, Z.; et al. Nanotube electrodes and biosensor. **NanoToday**, v. 2, n. 6, p. 30–37, 2007.

6 Kim, B.Y.S.; Rutka, J.T.; et al. Nanomedicine. **The New England journal of medicine**, v. 363, n. 25, p. 2434–43, 2010.

7 Oliveira, R.R.; Ferreira, F.S.; et al. Magnetic Nanoparticles and Rapamycin Encapsulated into Polymeric Nanocarriers. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 8, n. 2, p. 193–201, 2012.

8 Arbab, A.S.; Bashaw, L.A.; et al. Characterization of biophysical and metabolic properties of cells labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging. **Radiology**, v. 229, n. 3, p. 838–46, 2003.

9 Reimer, P.; Weissleder, R. Development and experimental use of receptor-specific MR contrast media. **Radiology**, v. 36, p. 153–163, 1996.

10 Pankhurst, Q.A.; Connolly, J.; et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. **J. Phys. D: Appl. Phys.**, v. 36, p. R167–181, 2003.

11 Ivkov, R.; DeNardo, S.J.; et al. Application of high amplitude alternating magnetic fields for heat induction of nanoparticles localized in cancer. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 11, n. 19 Pt 2, p. 7093s–7103s, 2005.

12 Jordan, A.; Scholz, R.; et al. Magnetic fluid hyperthermia (MFH): Cancer treatment with AC magnetic field induced excitation of biocompatible superparamagnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 201, p. 413–419, 1999.

13 Jordan, A.; Scholz, R.; et al. Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 225, p. 118–126, 2001.

14 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Manual de bases técnicas da oncologia.* SAI/SUS – Sistema de informações ambulatoriais. (2010) p7, 8 e 46. <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Manual_Oncologia_2010.pdf> Acessado em 13 nov. 2011.

15 BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *A situação do câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA. (2006) p10, 52 e 109. <http://iah.iec.pa.gov.br/iah/fulltext/pc/monografias/ms/situcancerbrasil/situcancerbras2006.pdf> Acessado em 13 nov. 2011.

16 BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA. (2010) p23 e 41. <http://www.espacoabertto.com.br/cabucal/estimativa200912010.pdf> Acessado em 13 nov. 2011.

17 Portal da Saúde conforme acessado em 13 nov de 2011: <http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/default.cfm?pg=dspDetalheNoticia&id_area=1498&CO_NOTICIA=13449>.

18 Page, D.L. Prognosis and breast cancer. Recognition of lethal and favorable prognostic types. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 15, p. 334–349, 1991.

19 Rang, H.P.; Dale, M.M.; et al. **Farmacologia**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.789–809p.

20 INCA - Radioterapia <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=100> Acessado em 13 nov. 2011.

21 Engels, H.; Wambersie, A. Relative biological effectiveness of neutrons for cancer induction and other late effects: a review of radiobiological data. **Recent Results Cancer Res.**, v. 150, p. 54–87, 1998.

22 Chunfu, Z.; Jinquan, C.; et al. Preparation and radiolabeling of human serum albumin (HSA)-coated magnetite nanoparticles for magnetically targeted therapy. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 61, n. 6, p. 1225–1259, 2004.

23 Alexiou, C.; Arnold, W.; et al. Locoregional cancer treatment with magnetic drug targeting. **Cancer Research**, v. 60, p. 6641–6648, 2000.

24 INCA - Quimioterapia <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=101> Acessado em 13 nov. 2011.

25 Manthe, R.L.; Foy, S.P.; et al. Tumor ablation and nanotechnology. **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, n. 6, p. 1880–1898, 2010.

26 Scott, A.M.; Welt, S. Antibody-based immunological therapies. **Cur. Opin. Immunol.**, v. 9, p. 717–722, 1997.

27 Rothenberg, M.L.; Carbone, D.P.; et al. Improving the evaluation of new cancer treatments: challenges and opportunities. **Nature Reviews Cancer**, v. 3, p. 303–309, 2003.

28 Gneveckow, U.; Jordan, A.; et al. Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH 300F for clinical magnetic fluid hyperthermia. **Med. Phys.**, v. 31, n. 6, p. 1444–1451, 2004.

29 Sellmyer, D.; Skomski, R. **Advanced Magnetic Nanostructures**. New York: Springer, 2006. 478p.

30 Tartaj, P.; Morales, M.P.; et al. The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. **J. Phys. D: Appl. Phys.**, v. 36, p. R182–R197, 2003.

31 Triantopoulou, S.; Efstathopoulos, E.; et al. Radiotherapy in conjunction with superficial and intracavitary hyperthermia for the treatment of solid tumors: survival and thermal parameters. **Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico**, v. 15, n. 2, p. 95–105, 2013.

32 Perez, C.A.; Pajak, T.; et al. Randomized phase III study comparing irradiation and hyperthermia with irradiation alone in superficial measurable tumors. Final report by the Radiation Therapy Oncology Group. **American journal of clinical oncology**, v. 14, n. 2, p. 133–41, 1991.

33 Gofrit, O.N.; Shapiro, A.; et al. Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. **Urology**, v. 63, n. 3, p. 466–471, 2004.

34 Maier-Hauff, K.; Rothe, R.; et al. Intracranial thermotherapy using magnetic nanoparticles combined with external beam radiotherapy: results of a feasibility study on patients with glioblastoma multiforme. **Journal of neuro-oncology**, v. 81, n. 1, p. 53–60, 2007.

35 Yanase, M.; Shinkai, M.; et al. Antitumor Immunity Induction by Intracellular Hyperthermia Using Magnetite Cationic Liposomes. **Jpn. J. Cancer Res.**, v. 344, n. July, p. 775–782, 1998.

36 Wust, P.; Hildebrandt, B.; et al. Review Hyperthermia in combined treatment of cancer. **Lancet**, p. 487–497,

37 Gilchrist, R.K.; Medal, R.; et al. Selective Inductive Heating of Lymph Nodes. **Annals of Surgery**, v. 146, n. 4, p. 596–606, 1957.

38 Jordan, A.; Wust, P.; et al. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia. **Int. J. Hyperthermia**, v. 9, p. 51–68, 1993.

39 Mitsumori, M.; Hiraoka, M.; et al. Development of intra-arterial hyperthermia using a dextran-magnetite complex. **Int. J. Hyperthermia**, v. 10, p. 785–793, 1994.

40 Shinkai, M.; Matsui, M.; et al. Heat properties of magnetoliposomes for local hyperthermia. **Jpn. J. Hyperthermic Oncol.**, v. 10, p. 168–177, 1994.

41 Yanase, M.; Shinkai, M.; et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes: Ex vivo study. **Jpn. J. Cancer Res.**, v. 88, p. 630–632, 1997.

42 Yanase, M.; Shinkai, M.; et al. Intracellular Hyperthermia for Cancer Using Magnetite Cationic Liposomes : An in vivo Study. **Jpn. J. Cancer Res.**, n. April, p. 463–469, 1998.

43 Ito, A.; Shinkai, M.; et al. Heat shock protein 70 expression induces antitumor immunity during intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles. **Cancer immunology, immunotherapy : CII**, v. 52, n. 2, p. 80–8, 2003.

44 Shinkai, M.; Yanase, M.; et al. Intracellular hyperthermia for cancer using magnetite cationic liposomes. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 194, n. 1-3, p. 176–184, 1999.

45 Gregoriads, G. **Liposome technology: preparation of liposomes**. Flórida - Boca Raton: CRC Press, 1984.

46 Cintra, E.R.; Ferreira, F.S.; et al. Nanoparticle agglomerates in magnetoliposomes. **Nanotechnology**, v. 20, n. 4, p. 045103, 2009.

47 Ito, A.; Shinkai, M.; et al. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. **Journal of bioscience and bioengineering**, v. 100, n. 1, p. 1–11, 2005.

48 Le, B.; Shinkai, M.; et al. Preparation of Tumor-Specific Magnetoliposomes and Their Application for Hyperthermia. **Journal of Chemical Engineering of Japan**, v. 34, n. 1, p. 66–72, 2001.

49 Schutt, W.; Thomaneck, U.; et al. New methods for the investigation of blood-biomaterial interaction. **Artif Organs.**, v. 19, n. 8, p. 847–851, 1995.

50 DeNardo, S.J.; DeNardo, G.L.; et al. Thermal dosimetry predictive of efficacy of 111ln-ChL6 nanoparticle AMF-induced thermoablative therapy for human breast cancer in mice. **J. Nucl. med.**, v. 48, n. 3, p. 437–444, 2007.

51 Maier-Hauff, K.; Ulrich, F.; et al. Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme. **Journal of neuro-oncology**, v. 103, n. 2, p. 317–24, 2011.

52 < http://www.magforce.de/en/studien.html > Acessado em 28 out. 2014.

53 Natividad, E.; Castro, M.; et al. Accurate measurement of the specific absorption rate using a suitable adiabatic magnetothermal setup. **Applied Physics Letters**, v. 92, n. 9, p. 093116, 2008.

54 Natividad, E.; Castro, M.; et al. Adiabatic vs. non-adiabatic determination of specific absorption rate of ferrofluids. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 321, n. 10, p. 1497–1500, 2009.

55 Huang, M.; Peng, J.; et al. Author index with titles (Volume 39). **J. Phys. D: Appl. Phys.**, v. 36, p. 2255–2258, 2006.

56 Carrey, J.; Mehdaoui, B.; et al. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization. **Journal of Applied Physics**, v. 109, n. 8, p. 083921, 2011.

57 Dennis, C.L.; Jackson, a J.; et al. Nearly complete regression of tumors via collective behavior of magnetic nanoparticles in hyperthermia. **Nanotechnology**, v. 20, n. 39, p. 395103, 2009.

58 Verde, E.L.; Landi, G.T.; et al. Field dependent transition to the non-linear regime in magnetic hyperthermia experiments: Comparison between maghemite, copper, zinc, nickel and cobalt ferrite nanoparticles of similar sizes. **AIP Advances**, v. 2, n. 3, p. 032120, 2012.

59 Attaluri, A.; Ma, R.; et al. Nanoparticle distribution and temperature elevations in prostatic tumours in mice during magnetic nanoparticle hyperthermia. **Int. J. Hyperthermia**, v. 27, p. 491–502, 2011.

60 Giustini, A.J.; Ivkov, R.; et al. Magnetic nanoparticle biodistribution following intratumoral administration. **Nanotechnology**, v. 22, n. 34, p. 345101, 2011.

61 Hedayati, M.; Thomas, O.; et al. The effect of cell cluster size on intracellular nanoparticle-mediated hyperthermia: is it possible to treat microscopic tumors? **Nanomedicine (London, England)**, v. 8, n. 1, p. 29–41, 2013.

62 Jordan, A.; Scholz, R.; et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on C3H mammary carcinoma in vivo. **International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group**, v. 13, n. 6, p. 587–605, 1993.

63 Lunov, O.; Zablotskii, V.; et al. Modeling receptor-mediated endocytosis of polymer-functionalized iron oxide nanoparticles by human macrophages. **Biomaterials**, v. 32, n. 2, p. 547–55, 2011.

64 Bordelon, D.E.; Cornejo, C.; et al. Magnetic nanoparticle heating efficiency reveals magneto-structural differences when characterized with wide ranging and high amplitude alternating magnetic fields. **Journal of Applied Physics**, v. 109, n. 12, p. 124904, 2011.

65 Urtizberea, A.; Natividad, E.; et al. Specific Absorption Rates and Magnetic Properties of Ferrofluids with Interaction Effects at Low Concentrations. **J. Phys. Chem. C**, v. 114, p. 4916–4922, 2010.

66 Tomitaka, A.; Ueda, K.; et al. Heat dissipation and magnetic properties of surface-coated Fe3O4 nanoparticles for biomedical applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 324, n. 21, p. 3437–3442, 2012.

67 Martinez-Boubeta, C.; Simeonidis, K.; et al. Adjustable Hyperthermia Response of Self-Assembled Ferromagnetic Fe-MgO Core-Shell Nanoparticles by Tuning Dipole-Dipole Interactions. **Advanced Functional Materials**, v. 22, n. 17, p. 3737–3744, 2012.

68 la Presa, P. de; Luengo, Y.; et al. Study of Heating Efficiency as a Function of Concentration, Size, and Applied Field in γ-Fe 2 O 3 Nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 116, n. 48, p. 25602–25610, 2012.

69 Martinez-Boubeta, C.; Simeonidis, K.; et al. Learning from nature to improve the heat generation of iron-oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia applications. **Scientific reports**, v. 3, p. 1652, 2013.

70 Haase, C.; Nowak, U. Role of dipole-dipole interactions for hyperthermia heating of magnetic nanoparticle ensembles. **Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics**, v. 85, n. 4, p. 045435, 2012.

71 Hergt, R.; Hiergeist, R.; et al. Magnetic properties of bacterial magnetosomes as potential diagnostic and therapeutic tools. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 293, n. 1, p. 80–86, 2005.

72 Hergt, R.; Dutz, S. Magnetic particle hyperthermia-biophysical limitations of a visionary tumour therapy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 311, n. 1 SPEC. ISS., p. 187–192, 2007.

73 Alphandéry, E.; Faure, S.; et al. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy. **ACS Nano**, v. 5, n. 8, p. 6279–6296, 2011.

74 Serantes, D.; Simeonidis, K.; et al. Multiplying Magnetic Hyperthermia Response by Nanoparticle Assembling. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 118, n. 11, p. 5927–5934, 2014.

75 Corato, R. Di; Espinosa, A.; et al. Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment fordifferent nanoparticle designs. **Biomaterials**, v. 35, n. 24, p. 6400–6411, 2014.

76 Bakuzis, A.F.; Branquinho, L.C.; et al. Chain formation and aging process in biocompatible polydisperse ferrofluids: experimental investigation and Monte Carlo simulations. **Advances in colloid and interface science**, v. 191-192, p. 1–21, 2013.

77 Branquinho, L.C.; Carrião, M.S.; et al. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: implications for cancer hyperthermia. **Scientific reports**, v. 3, p. 2887, 2013.

78 Bertotti, G. **Hysteresis in Magnetism**. San Diego: Academic Press Ltda, 1998.

79 Griffiths, D.J. **Introduction to Electrodynamics**. New Jersey: Prentice-Hall, Inc., 1999.

80 Rosensweig, R.E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 252, p. 370–374, 2002.

81 Debye, P.J.W. **Polar Molecules**. New York: Dover, 1945.

82 Frenkel, J. **The Kinetic Theory of Liquids**. New York: Dover, 1955.

83 Brown, W. Thermal Fluctuations of a Single-Domain Particle. **Physical Review**, v. 130, n. 5, p. 1677–1686, 1963.

84 Coffey, W.T.; Kalmykov, Y.P. Thermal fluctuations of magnetic nanoparticles: Fifty years after Brown. **Journal of Applied Physics**, v. 112, n. 12, p. 121301, 2012.

85 Jacobs, I.S.; Bean, C.P. An Approach to Elongated Fine-Particle Magnets. **Physical Review**, v. 100, n. 4, p. 1060–1067, 1955.

86 Thomas, J.R. Preparation and Magnetic Properties of Colloidal Cobalt Particles. **Journal of Applied Physics**, v. 37, n. 7, p. 2914, 1966.

87 Gennes, P.G.; Pincus, P.A. Pair correlations in a ferromagnetic colloid. **Physik der Kondensierten Materie**, v. 11, n. 3, p. 189–198, 1970.

88 Kantorovich, S.; Ivanov, A.; et al. Nonmonotonic Magnetic Susceptibility of Dipolar Hard-Spheres at Low Temperature and Density. **Physical Review Letters**, v. 110, n. 14, p. 148306, 2013.

89 Belgers, H.G.; Smit, J. Ferromagnetic resonance absorption in BaFe12O19, a highly anisotropic crystal. **Phylips Res. Rep.**, v. 10, p. 113, 1955.

90 Vonsovskii, S. **Ferromagnetic Resonance**. Pergamon Press Ltda, 1966.

91 Bakuzis, A.F.; Morais, P.C.; et al. Surface and exchange anisotropy fields in MnFe[sub 2]O[sub 4] nanoparticles: Size and temperature effects. **Journal of Applied Physics**, v. 85, n. 10, p. 7480, 1999.

92 Cullity, B.D.; Graham, C.D. **Introduction to Magnetic Materials**. New York: John Wiley and Sons, 2009.

93 Gunter, D. & Buske, DE Patent No. 4325386 (16 August 1993).

94 Elói, M.T.A.; Santos, J.L.; et al. Field-induced columnar transition of biocompatible magnetic colloids: An aging study by magnetotransmissivity. **Physical review. E, Statistical, nonlinear, and soft matter physics**, v. 82, n. 2 Pt 1, p. 021407, 2010.

95 Castro, L.; Gonçalves, G.; et al. Role of surfactant molecules in magnetic fluid: Comparison of Monte Carlo simulation and electron magnetic resonance. **Physical Review E**, v. 78, n. 6, p. 061507, 2008.

96 Pereira, A.R.; Miranda, K.L.C.; et al. Ferromagnetic resonance investigation of maghemite-silica nanocomposites. **J. Appl. Phys.**, v. 100, p. 086110, 2006.

97 Scholten, P.C. The origin of magnetic birefringence and dichroism in magnetic fluids. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. MAG-16, n. 2, p. 221–225, 1980.

98 Taketomi, S.; Ukita, M.; et al. Magnetooptical Effects of Magnetic Fluid. **Journal of the Physical Society of Japan**, v. 56, n. 9, p. 3362–3374, 1987.

99 Xu, M.; Ridler, P.J. Linear dichroism and birefringence effects in magnetic fluids. **Journal of Applied Physics**, v. 82, n. 1, p. 326, 1997.

100 Bakuzis, a. F.; Silva, M.F. Da; et al. Zero-field birefringence in magnetic fluids: Temperature, particle size, and concentration dependence. **Journal of Applied Physics**, v. 87, n. 5, p. 2497, 2000.

101 Butter, K.; Bomans, P.H.H.; et al. Direct observation of dipolar chains in iron ferrofluids by cryogenic electron microscopy. **Nature materials**, v. 2, n. 2, p. 88–91, 2003.

102 Klokkenburg, M.; Erné, B.; et al. In Situ Imaging of Field-Induced Hexagonal Columns in Magnetite Ferrofluids. **Physical Review Letters**, v. 97, n. 18, p. 185702, 2006.

103 Zubarev, A.; Iskakova, L. Effect of chainlike aggregates on dynamical properties of magnetic liquids. **Physical Review E**, v. 61, n. 5, p. 5415–5421, 2000.

104 Mendelev, V.; Ivanov, A. Ferrofluid aggregation in chains under the influence of a magnetic field. **Physical Review E**, v. 70, n. 5, p. 051502, 2004.

105 Kruse, T.; Krauthäuser, H.-G.; et al. Agglomeration and chain formation in ferrofluids: Two-dimensional x-ray scattering. **Physical Review B**, v. 67, n. 9, p. 094206, 2003.

106 Kristóf, T.; Szalai, I. Magnetic properties and structure of polydisperse ferrofluid models. **Physical Review E**, v. 68, n. 4, p. 041109, 2003.

107 Kumar, S.; Ravikumar, C.; et al. State of dispersion of magnetic nanoparticles in an aqueous medium: experiments and Monte Carlo simulation. **Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids**, v. 26, n. 23, p. 18320–30, 2010.

108 Shliomis, M.I.; Stepanov, V.I. Frequency dependence and long time relaxation of the susceptibility of the magnetic fluids. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 122, n. 1-3, p. 176–181, 1993.

109 Bakuzis, A.F.; Morais, P.C. On the origin of the surface magnetic anisotropy in manganese-ferrite nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 230, p. 1924–1926, 2001.

110 Raikher, Y.L.; Stepanov, V.I. Linear and cubic dynamic susceptibilities of superparamagnetic fine particles. **Physical Review B**, v. 55, n. 22, p. 5–17, 1997.

111 Bødker, F.; Mørup, S.; et al. Surface effects in metallic iron nanoparticles. **Physical Review Letters**, v. 72, n. 2, p. 282–285, 1994.

112 Verde, E.L. Hipertermia magnética de nanoparticulas à base de ferritas. (2012). Tese Doutorado - Instituto de Física Universidade Federal de Goiás.

113 Grüttner, C.; Müller, K.; et al. Synthesis and antibody conjugation of magnetic nanoparticles with improved specific power absorption rates for alternating magnetic field cancer therapy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 311, n. 1 SPEC. ISS., p. 181–186, 2007.

114 Rodrigues, H.F.; Mello, F.M.; et al. Real-time infrared thermography detection of magnetic nanoparticle hyperthermia in a murine model under a non-uniform field configuration. **International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group**, v. 29, n. 8, p. 752–67, 2013.

115 Branquinho, L.C. Estudo da encapsulação de nanopartículas magnéticas em nanoporos de alumina. (2010). Tese Doutorado - Instituto de Física Universidade Federal de Goiás.

116 Bozorth, R.M. Demagnetizing factors of rods. **Journal of Applied Physics**, v. 13, p. 320, 1942.

117 Lin, C.-R.; Chiang, R.-K.; et al. Magnetic properties of monodisperse iron oxide nanoparticles. **Journal of Applied Physics**, v. 99, n. 8, p. 08N710, 2006.

118 Verde, E.L.; Landi, G.T.; et al. Magnetic hyperthermia investigation of cobalt ferrite nanoparticles: Comparison between experiment, linear response theory, and dynamic hysteresis simulations. **Journal of Applied Physics**, v. 111, n. 12, p. 123902, 2012.

119 García-Otero, J.; García-Bastida, A..; et al. Influence of temperature on the coercive field of non-interacting fine magnetic particles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 189, n. 3, p. 377–383, 1998.

120 Donev, A.; Cisse, I.; et al. Improving the density of jammed disordered packings using ellipsoids. **Science (New York, N.Y.)**, v. 303, n. 5660, p. 990–3, 2004.

121 Ebert, H.; Mankovsky, S.; et al. Ab Initio Calculation of the Gilbert Damping Parameter via the Linear Response Formalism. **Physical Review Letters**, v. 107, n. 6, p. 066603, 2011.

122 Sohn, H.; Victora, R.H. Optimization of magnetic anisotropy and applied fields for hyperthermia applications. **Journal of Applied Physics**, v. 107, n. 9, p. 09B312, 2010.

123 Landi, G.T.; Bakuzis, A.F. On the energy conversion efficiency in magnetic hyperthermia applications: A new perspective to analyze the departure from the linear regime. **Journal of Applied Physics**, v. 111, n. 8, p. 083915, 2012.

124 Dormann, J.L.; Lucari, F.; et al. Thermal variation of the relaxation time of the magnetic momento of gama-Fe2O3 nanoparticles with interparticle interactions of various strengths. **Physical Review B**, v. 53, n. 21, p. 291–297, 1996.

125 Kurebayashi, H.; Skinner, T.D.; et al. Uniaxial anisotropy of two-magnon scattering in an ultrathin epitaxial Fe layer on GaAs. **Applied Physics Letters**, v. 102, n. 6, p. 062415, 2013.

126 Vestal, C.R.; Zhang, Z.J. Effects of surface coordination chemistry on the magnetic properties of MnFe(2)O(4) spinel ferrite nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 125, n. 32, p. 9828–33, 2003.

127 Lima, E.; Biasi, E. De; et al. Heat generation in agglomerated ferrite nanoparticles in an alternating magnetic field. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 46, n. 4, p. 045002, 2013.

128 Atkinson, W.J.; Brezovich, I.A.; et al. Usable frequencies in hyperthermia with thermal seeds. **IEEE transactions on bio-medical engineering**, v. 31, n. 1, p. 70–5, 1984.

129 Etheridge, M.L.; Bischof, J.C. Optimizing magnetic nanoparticle based thermal therapies within the physical limits of heating. **Annals of biomedical engineering**, v. 41, n. 1, p. 78–88, 2013.

130 Thiesen, B.; Jordan, A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. **International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group**, v. 24, n. 6, p. 467–74, 2008.

131 Alphandéry, E.; Carvallo, C.; et al. Chains of Cobalt Doped Magnetosomes Extracted from AMB-1 Magnetotactic Bacteria for Application in Alternative Magnetic Field Cancer Therapy. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 115, n. 24, p. 11920–11924, 2011.

132 Dennis, C.L.; Jackson, A.J.; et al. The influence of collective behavior on the magnetic and heating properties of iron oxide nanoparticles. **Journal of Applied Physics**, v. 103, n. 7, p. 07A319, 2008.

133 Stoner, E.C.; Wohlfarth, E.P. A Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys. **Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 240, n. 826, p. 599–642, 1948.

134 Shtrikman, S.; Wohlfarth, E.P. The theory of the vogel-fulcher law of spin glasses. **Physics Letters**, v. 85 A, n. 8,9, p. 467–470, 1981.

135 Zhang, J.; Boyd, C.; et al. Two Mechanisms and a Scaling Relation for Dynamics in Ferrofluids. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 2, p. 390–393, 1996.

136 Masunaga, S.H.; Jardim, R.F.; et al. Role of dipolar interactions in a system of Ni nanoparticles studied by magnetic susceptibility measurements. **Physical Review B**, v. 80, p. 184428–1 – 184428–7, 2009.

137 Hansen, M.F.; Mørup, S. Models for the dynamics of interacting magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 184, n. 3, p. L262–274, 1998.

138 Morup, S.; Tronc, E. Superparamagnetic Relaxation of Weakly Interacting Particles. **Physical Review Letters**, v. 72, n. 20, p. 3278–3281, 1994.

139 Dormann, J.L.; Bessais, L.; et al. A dynamic study of small interacting particles: superparamagnetic model and spin-glass laws. **Journal of Physics C: Solid State Physics**, v. 21, n. 10, p. 2015–2034, 1988.

140 Dormann, J.L.; Fiorani, D.; et al. **Advances in Chemical Physics**. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 1997.

141 Taketomi, S. Spin-glass-like complex susceptibility of frozen magnetic fluids. **Physical Review E**, v. 57, n. 3, p. 3073–3087, 1998.