



Universidade Federal de Goiás
Instituto de Física

NÍCHOLAS ZUFELATO

**Construção, caracterização e
otimização da magnetohipertermia
de nanocarreadores multifuncionais
fluorescentes: A importância da
relaxação coletiva na geração de
calor**

Goiânia
2018

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS
DE TESES E
DISSERTAÇÕES 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 Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

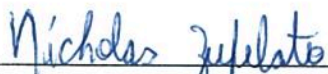
Nome completo do autor: Nicholas Zufelato

Título do trabalho: Construção, caracterização e otimização da magnetohipertermia de nanocarreadores multifuncionais fluorescentes: A importância da relaxação coletiva na geração de calor

3. Informações de acesso ao documento:

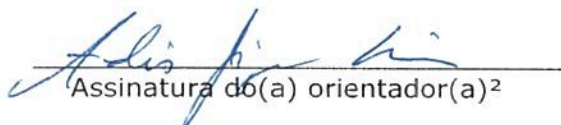
Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

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



Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 20 / 03 / 2018

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.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente
- Submissão de artigo em revista científica
- Publicação como capítulo de livro
- Publicação da dissertação/tese em livro

²A assinatura deve ser escaneada.

NÍCHOLAS ZUFELATO

**Construção, caracterização e
otimização da magnetohipertermia
de nanocarreadores multifuncionais
fluorescentes: A importância da
relaxação coletiva na geração de
calor**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Física.

Área de pesquisa: Nanomagnetismo

Orientador: Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis

Goiânia
2018

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

Zufelato, Nícolas

Construção, caracterização e otimização da magnetohipertermia de nanocarreadores multifuncionais fluorescentes: A importância da relaxação coletiva na geração de calor [manuscrito] / Nícolas Zufelato. - 2018.

xxiii, 196 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, 2018.

Apêndice.

Inclui gráfico, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Regime Coletivo. 2. Magnetohipertermia. 3. Nanocarreador. 4. Multifuncional. 5. Ferrita de Manganês . I. Figueiroa Bakuzis, Andris , orient. II. Título.

CDU 53



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

Ata Nº 33 de defesa de tese de
Nicholas Zufelato para obtenção do
título de Doutor em Física.

Aos 22 dias do mês de fevereiro de 2018, às 14h00min, no Anfiteatro II do Instituto de Física da UFG, reuniu-se a Banca Examinadora designada pela Coordenadoria do Programa de Pós-Graduação em Física, composta pelo **Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis** (orientador e presidente da Banca – IF/UFG), **Prof. Dr. Wallace de Castro Nunes** (IF/UFG), **Prof. Dr. Sebastião William da Silva** (IF/UnB), **Prof. Dr. Leandro Felix de Sousa Bufaiçal** (IF/UFG) e **Prof. Dr. Fernando Pelegrini** (IF/UFG) para julgar a tese de doutorado de **Nicholas Zufelato**, intitulada: “**Construção, caracterização e otimização da magnetohipertermia de nanocarreadores multifuncionais fluorescentes: a importância da relaxação coletiva na geração do calor**”. O Presidente abriu os trabalhos agradecendo a presença dos membros da Banca Examinadora e concedeu a palavra a **Nicholas Zufelato**, que expôs detalhadamente seu trabalho. Em seguida, os membros da Banca fizeram suas considerações e procederam à arguição 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. Wallace de Castro Nunes (IF/UFG)

Aprovado

Prof. Dr. Sebastião William da Silva (IF/UnB)

Prof. Dr. Silva - APROVADO

Prof. Dr. Leandro Felix de Sousa Bufaiçal (IF/UFG)

APROVADO

Prof. Dr. Fernando Pelegrini (IF/UFG)

APROVADO

Novamente em sessão aberta, o presidente da Banca anunciou o resultado final do julgamento, declarando o candidato **Nicholas Zufelato** 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, 22 de fevereiro de 2018.

Prof. Dr. Andris F. Bakuzis

Prof. Dr. Wallace de C. Nunes

Prof. Dr. Sebastião W. da Silva

Prof. Dr. Leandro F. de S. Bufaiçal

Prof. Dr. Fernando Pelegrini

Aos meus pais, e a minha amada Luna.

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Dr. Andris Figueiroa Bakuzis, pela orientação e pelas oportunidades oferecidas ao decorrer de minha formação.
- As agências financiadoras, Capes, pelo pagamento da bolsa, Fapeg e Cnpq pela verba disponibilizada para o grupo e a rede de pesquisa que fazemos parte.
- Aos colaboradores do grupo do Dr. José Ricardo Miranda da Unesp de Botucatu, pelas medidas de BAC. E ao grupo da Dra. Elisângela de Paula Silveira do ICB-UFG juntamente com o aluno de doutorado do nosso grupo Gustavo Capistrano pelas medidas de FMT *in vivo*.
- Ao professor da UnB Dr. Marcelo Henrique Sousa, pela disponibilidade de seu laboratório e ensinamentos.
- As equipes do Labmic e do CRTI pela disposição, e pelas medidas de microscopia.
- Aos colegas de laboratório e ao técnico de laboratório e colega Juracy, pela parceria e troca de conhecimento.
- Aos amigos do Instituto de Física pelas horas de estudos. Principalmente Carrião, Tognini, Ohana, Leonardo, Sebastião e Emile, pelas discussões produtivas, e pelas conversas divertidas.
- Aos meus pais João Luiz, e Lourdes, e a minha namorada Luna, pelo apoio incondicional.
- Ao meu professor de kung fu sifu Francisco, por ensinamentos valiosos que ajudaram e ajudam nas horas de dificuldades.
- Aos demais professores do Instituto, pela grande contribuição para minha formação.
- Por fim a todos meus demais amigos e familiares que estiveram sempre ao meu lado durante o decorrer dos anos.

*Life's not about how hard of a hit you can give... it's about how many you can take, and still
keep moving forward.*
Sylvester Stallone, Rocky Balboa

RESUMO

Neste trabalho desenvolvemos um nanocarreador multifuncional, que possui aplicações diagnósticas e terapêuticas para tratamento oncológico, e avaliamos sua eficiência magnetotérmica (SLP) de forma comparativa com fluidos magnéticos. O nanocompósito contém nanopartículas magnéticas à base de ferrita de manganês, molécula fluorescente na faixa do infravermelho próximo IR-780, sendo recobertas por proteínas de albumina (BSA). As amostras foram caracterizadas por diversas técnicas experimentais, entre elas: espalhamento dinâmico de luz (DLS), microscopia eletrônica (TEM e MEV-FEG), magnetometria de amostra vibrante (VSM), tomografia por fluorescência molecular (FMT). Dados de FMT provaram o acoplamento do IR-780 à proteína e a construção de nanoestrutura magnetofluorescente. Dados de hipertermia magnética em função da amplitude do campo magnético (60-200 Oe) e frequência (170-990 kHz) foram obtidos para diversas amostras contendo a mesma fração de partículas magnéticas, mas tamanho de agregados distintos. O tamanho dos agregados foi controlado variando a força iônica, e monitorados experimentalmente por DLS. Curvas de VSM revelaram comportamento tipo superparamagnético (quasi-estático) e foram usadas para determinar a concentração de partículas. A eficiência magnetotérmica (SLP) revelou, para os fluidos magnéticos, que o SLP diminui aumentando o diâmetro hidrodinâmico. Ao contrário, no nanocarreador, o SLP apresentou um máximo indicando uma hipertermia otimizada e mais eficiente que o fluido magnético. Os dados de SLP em função da frequência revelaram um tempo de relaxação da ordem de 10^{-7} s e susceptibilidade de equilíbrio menor que a de Langevin. A avaliação teórica do SLP foi feita no regime da teoria de resposta linear e baseou-se no cálculo do efeito dipolar de nanopartículas organizadas de forma distinta. No caso do fluido magnético cadeias lineares na configuração longitudinal, enquanto os nanocarreadores consistiram de agregados esféricos com eixos de anisotropia organizados de forma randômica. A análise teórica indicou que o tempo de relaxação não pode ser explicado pela relaxação browniana, tão pouco por uma relaxação de Néel de partícula simples (mesmo considerando efeito dipolar). De fato, demonstramos teoricamente que o mecanismo de relaxação coletivo, mediado pela interação dipolar, é responsável pela geração de calor. A análise indica ainda que somente uma fração de partículas dos colóides, formando agregados específicos, é responsável pelo aquecimento. O modelo teórico revelou que existe uma transição entre o regime de relaxação de partícula isolada (mesmo interagente) para o regime coletivo apenas se a interação dipolar da configuração do agregado magnético for maior que um valor crítico, o qual depende de parâmetros como campo de anisotropia e magnetização de saturação das nanopartículas. Tal teoria indica que a transição ocorre mais facilmente para amostras magnéticas macias, sugerindo maior potencial magnetotérmico para estes materiais.

ABSTRACT

In this work, we developed a multifunctional nanocarrier that has diagnostics and therapeutic applications in oncology, and evaluated the magnetothermal efficiency (SLP) properties in a comparative manner with respect to magnetic fluids. The nanocarrier consists of Mn-ferrite magnetic nanoparticles, a near-infrared fluorescent molecule IR-780, that are surface-coated with albumin proteins (BSA). The samples were characterized by dynamic light scattering (DLS), electron microscopy (TEM and MEV-FEG), vibrating sample magnetometer (VSM), fluorescence molecular tomography (FMT). FMT data proved the coupling of IR-780 to the protein allowing the fabrication of a magnetofluorescent nanostructure. Magnetic hyperthermia data as function of field amplitude (60-200 Oe) and frequency (170-990 kHz) were obtained for all samples containing the same magnetic particle volume fraction in the liquid carrier, but with distinct aggregate sizes. The sizes were controlled by tuning the ionic force, and monitored experimentally using DLS. Magnetization curves revealed a (quasi-static) superparamagnetic-like behavior, and was used to extract the particle concentration. The hyperthermia efficiency SLP of the magnetic fluids decreased increasing the hydrodynamic diameter. On the contrary, the nanocarrier showed a maximum of SLP, that can be optimized for hyperthermia and is more efficient than the ferrofluid. SLP data as function of frequency revealed a relaxation time of the order of 10^{-7} s and an equilibrium susceptibility lower than the Langevin value. A theoretical analysis of SLP at the linear response regime was developed taking into account the dipolar interaction of nanoparticles organized in distinct arrangements. In magnetic fluids we considered a linear chain using the longitudinal configuration (anisotropy axis aligned), while for the nanocarriers we considered spherical aggregates where the anisotropy axis of the nanoparticles are arranged randomly. The theoretical analysis indicate that the relaxation time cannot be explained by brownian relaxation or the Néel relaxation of single particle (even considering the dipolar effect). But instead, a mechanism of collective relaxation, mediated by dipolar interaction, is responsible for heat generation. It also indicates that only a fraction of aggregates in the colloid is responsible for heating. In addition, the theoretical model revealed the existence of a transition from single particle relaxation to collective relaxation only if the dipolar interaction for the aggregate is higher than a critical value, which depends on material parameters, as for instance anisotropy field and saturation magnetization. Indeed, the model indicates that collective states are more easily achieved on soft magnets, and therefore suggests enhanced magnetothermal properties for this kind of materials.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Representação da molécula do IR 780 iodide.	5
2.1	Representação esquemática de um (a) fluido surfactado e (b) fluido iônico . . .	14
2.2	Campo coercitivo em função diâmetro da partícula.	16
2.3	Energia de anisotropia em função do ângulo entre a magnetização e o eixo de anisotropia, na ausência de campo magnético.	17
2.4	Dependência da energia com ângulo θ com campo nulo e com campo \vec{H} na direção do campo aplicado $\varphi = \pi$	27
2.5	Representação esquemática das distribuições de partículas em um fluido magnético: (a) partículas dispersas em um fluido diluído, (b) partículas dispersas em um fluido concentrado, (c) partículas aglomeradas em forma de cadeia, e (d) partículas aglomeradas em formato esférico.	37
2.6	Representação vetorial de duas partículas e seus momentos magnéticos.	40
2.7	Representação vetorial de uma partícula e seu momento magnético na presença de um campo magnético.	43
2.8	Diagrama ilustrando as rotações dos momentos magnéticos: (a) fanning e (b) coerente.	46
2.9	(a) Temperatura de ordenamento por tamanho da cadeia e (b) Anisotropia adimensional efetiva dividida por anisotropia adimensional em função do tamanho da cadeia. Adaptado de Branquinho [64].	50
2.10	Representação esquemática da simetria dos eixos de anisotropia: (a) todos os eixos orientados na mesma direção e (b) orientação randômica dos eixos.	52
2.11	Representação das possibilidades de efeito coletivo para um aglomerado esférico: (a) eixos de anisotropia alinhados e momentos randômicos, (b) eixos de anisotropia randômicos e momentos alinhados, e (c) eixos de anisotropia e momentos randômicos. E para uma cadeia: (d) eixos de anisotropia alinhados e momentos randômicos, (e) eixos de anisotropia randômicos e momentos alinhados, e (f) eixos de anisotropia e momentos randômicos.	57
2.12	Diagrama construído por Allia et al de temperatura em função do raio das partículas, contendo os regimes magnéticos [68].	61

3.1	Fotografia do equipamento utilizado para as medidas de DLS na Central Analítica do Instituto de Química da UFG.	66
3.2	Fotografia do microscópio de transmissão no LabMic.	68
3.3	Fotografia do microscópio de varredura (FEG) utilizado neste trabalho e instalado no Crti.	69
3.4	(a) esquema representativo de um VSM e (b) fotografia do equipamento de VSM utilizado no laboratório de magnetometria e magneto transporte presente no Instituto de Física da UFG.	70
3.5	Fotografia do tomografo instalado no Laboratório de Tomografia por Fluorescência Molecular do Instituto de Física da UFG.	71
3.6	Fotografia do equipamento de magnetohipertermia instalado no laboratório de magnetohipertermia do Instituto de Física da UFG.	71
4.1	Imagens obtidas pela câmera térmica da síntese de um nanocarreador para os tempos: (a) 0 min, (b) 2min, (c) 5 min, (d) 8min, (e) 12 min, e (f) 15min. . .	74
4.2	Temperaturas da síntese aferidas pela câmera térmica e pela sonda óptica em função do tempo.	75
4.3	Representação esquemática da preparação do nanocarreador multifuncional. . .	76
4.4	Figura de tomografia de fluorescência 2D das amostras: (a) BSA+FM CIT, (b) BSA+FI, (c) BSA+FM CIT+IR780, (d) BSA+FI+IR780.	77
4.5	Intensidade por diâmetro obtidas a partir de medidas de DLS : (a) Nanocarreador e Fluido magnético com partículas de FM CIT e (b) Nanocarreador e Fluido Magnético com partículas de FI.	78
4.6	Magnetização específica por campo magnético, nanocarreador e luido magnético com partículas de FM CIT O gráfico maior é para a medida de pó e o inset para fluido.	79
4.7	Magnetização específica por campo magnético, nanocarreador e fluido Magnético com partículas de FI. O gráfico maior é para a medida de pó e o inset para fluido.	80
4.8	Caracterizações de partículas com relação a diâmetro: (a) histogramas obtidos através de MET e FEG, (b) medidas de DLS para comparação de comportamento de diâmetros, (c) micrografia obtida através de FEG no Crti onde podemos visualizar as partículas do nanocarreador, e (d) micrografia obtida através de MET no LabMic onde podemos visualizar as partículas do fluido magnético.	82
4.9	(a) Magnetização específica (em inset magnetização do fluido), e (b) Intensidade em função do diâmetro na medida de DLS.	83
4.10	Variação de Temperatura pelo tempo utilizada para calcular o SLP para as amostras: (a) do fluido magnético e (b) do nanocarreador.	84

4.11 SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 111,2 kHz.	85
4.12 SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 167 kHz.	86
4.13 SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 333,8 kHz.	86
4.14 SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 472,6 kHz.	87
4.15 SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 631,2 kHz.	87
4.16 Sinal normalizado de BAC pelo tempo, as linhas vermelhas são um ajuste que identificam um comportamento de exponencial de decaimento.	88
4.17 Tomografias de um camundongo em diferentes tempos de inoculação: (a) antes da inoculação, (b) no instante após a inoculação, e (c) 24 horas após inoculação.	89
5.1 Histograma obtido a partir da medida de MET do fluido iônico em inset uma micrografia.	93
5.2 DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 2,04.	94
5.3 DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 3,98.	95
5.4 DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 4,36.	95
5.5 DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 4,53.	96
5.6 DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 4,76.	96
5.7 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH = 2,04 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	98
5.8 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH = 3,98 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	98
5.9 Magnetização específica: do fluido e nanocarreador para o pH = 4,36 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	99
5.10 Magnetização específica: do fluido e nanocarreador para o pH = 4,53 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	99
5.11 Magnetização específica: do fluido e nanocarreador para o pH = 4,76 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	100
5.12 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência 173,3 kHz.	101
5.13 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 260,7 kHz.	102
5.14 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 331kHz.	102

5.15 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 521 kHz.	103
5.16 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 736,6 kHz.	103
5.17 SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 173,3 kHz e campo de 130 Oe	106
5.18 SLP por diâmetro hidrodinâmico para a frequência de 331 kHz e campo de 130 Oe.	106
5.19 SLP por diâmetro hidrodinâmico para a frequência de 521 kHz e campo de 130 Oe.	107
5.20 SLP por diâmetro hidrodinâmico para a frequência de 736,6 kHz e campo 130 Oe.	107
5.21 DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 1,95.	109
5.22 DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 3,98.	109
5.23 DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 4,33.	110
5.24 DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 4,51.	110
5.25 DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 4,76.	111
5.26 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 1,95 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	112
5.27 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 3,98 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	113
5.28 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 4,33 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	113
5.29 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 4,51 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	114
5.30 Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 4,76 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).	114
5.31 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 174,8 kHz.	116
5.32 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 262,9 kHz.	117
5.33 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 332,5 kHz.	117
5.34 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 525,3 kHz.	118
5.35 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 742,9 kHz.	118
5.36 SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 992,4 kHz.	119

5.37 SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 174 kHz e campo de 130 Oe.	122
5.38 SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 330 kHz e campo de 130 Oe.	122
5.39 SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 520 kHz e campo de 130 Oe.	123
5.40 SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 740 kHz e campo de 130 Oe.	123
6.1 Representação das distribuições dos eixos de anisotropia para os dois tipos de amostras deste trabalho, onde: (a) partículas em um fluido magnético, (b) partículas do nanocarreador, (c) partículas em um fluido magnético se organizando como uma cadeia com eixo de anisotropia longitudinal, e (d) partículas do nanocarreador distribuídas de forma esférica com eixos de anisotropia randomicos.	125
6.2 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 173,3 kHz.	128
6.3 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 260,7 kHz.	128
6.4 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 331 kHz.	129
6.5 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 521 kHz.	129
6.6 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 736,6 kHz.	130
6.7 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 174,8 kHz.	130
6.8 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 262,9 kHz.	131
6.9 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 332,5 kHz.	131
6.10 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 525,3 kHz.	132
6.11 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 742,9 kHz.	132
6.12 SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 992,4 kHz.	133
6.13 Ajustes de SLP pela frequência para as amostras do experimento VarAglo 1.	134
6.14 Ajustes de SLP pela frequência para as amostras do experimento VarAglo 2.	135
6.15 Interseção entre as curvas teórica e experimental para a amostra FI398 do experimento VarAglo 1.	142

6.16	Interseção entre as curvas teórica e experimental para a amostra FI195 do experimento VarAglo 2.	142
6.17	Tempo de medida pela frequência para diferentes campos.	149
6.18	Diâmetro superparamagnético pela frequência, para diferentes números de partículas no agregado: (a) modelo de anisotropia randômica, e (b) modelo de formação de cadeia linear.	150
6.19	Fração de partículas que contribuem para o aquecimento com relação a frequência, na figura: (a) amostras do experimento VarAglo1, (b) amostras do experimento VarAglo2, e (c) todas as amostras dos experimentos VarAglo1 e VarAglo2.	152
6.20	Diagramas dinâmicos de temperatura por diâmetro para o regime de partícula isolada: (a) para uma partícula, e (b) para diferentes números de partículas numa cadeia linear.	160
6.21	Diagramas de Allia-Knobel para os tipos de amostras utilizadas neste trabalho, as linhas tracejadas indicam a temperatura de 300 K e o diâmetro de 13 nm. Na figura: (a) Diagrama para os aglomerados esféricos, e (b) para a cadeia linear.	162
6.22	Diagrama de Allia-Knobel para $\alpha < \alpha_c$, e $\alpha < \alpha'_c$, as linhas tracejadas indicam os regimes de T_{ISP} e T_{BC} , que não existem nessa condição.	164
6.23	Diagrama de Allia-Knobel para $\alpha < \alpha_c$, e $\alpha > \alpha'_c$, as linha tracejada indica o regime de T_{BC} , que não existe nessa condição.	165
6.24	α_c por K_{ef} : (a) amostra com magnetização fixa, e (b) diferentes amostras com magnetizações diferentes.	166
6.25	Diagrama da Temperatura pelo diâmetro, as linhas pontilhadas indicam 300K e 13nm, para a amostra do nanocarreador.	168
6.26	Diagrama da Temperatura pelo diâmetro, as linhas pontilhadas indicam 300K e 13 nm, para a amostra de fluido magnético.	169
6.27	Diagrama da temperatura pelo número de partículas efetivas no agregado esférico. No gráfico estão apresentados os diagramas e os pontos experimentais deste trabalho.	170
6.28	Diagrama da temperatura pelo número de partículas efetivas na cadeia. No gráfico estão apresentados os diagramas e os pontos experimentais deste trabalho.	170

LISTA DE TABELAS

1.1	Tabela adaptada do Instituto nacional do câncer dos Estados Unidos (NCI) [9].	4
1.2	Tabela adaptada do trabalho de Bischof e colaboradores [66].	10
2.1	Classes universais, expoentes críticos e parâmetro de ordem [92].	59
4.1	Valores de diâmetro médio e polidispersão obtidos através das medidas de DLS.	78
4.2	Valores de magnetização de saturação do pó (M_{sp}), magnetização de saturação do fluido (M_{sf}), e fração volumétrica de partículas presentes nos coloides.	80
4.3	Valores de magnetização de saturação de pó da partícula magnética, do nanocarreador de pó e fluido, fração volumétrica de partículas magnéticas no nanocarreador, e concentração de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador.	81
4.4	Valores de diâmetro médio (D_m), desvio padrão, obtidos por microscopia eletrônica, e diâmetro médio obtido por DLS (D_{DLS}) e polidispersão da medida de DLS (PDI).	82
4.5	Valores obtidos através das medidas de VSM e DLS (figura 4.9), na tabela temos: magnetização de saturação do pó (M_{sp}), magnetização de saturação do fluido (M_{sf}), concentração de partículas magnéticas (c_{pm}), diâmetro obtido por DLS (D_{DLS}), e polidispersão das medidas de DLS (PDI).	83
5.1	Valores de diâmetro médio e polidispersão da medida de DLS para o experimento VarAglo 1.	97
5.2	Valores de magnetização específica para o pó para o fluido e fração volumétrica.	100
5.3	Valores de magnetização de saturação de pó obtido a partir do fluido magnético, do nanocarreador de pó e fluido, fração volumétrica de partículas magnéticas no nanocarreador, e concentração de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador, para o experimento VarAglo1.	101
5.4	Valores de SLP para variados campos na frequência de 173,3 kHz.	104
5.5	Valores de SLP para variados campos na frequência de 260,7 kHz.	104
5.6	Valores de SLP para variados campos na frequência de 331 kHz.	104
5.7	Valores de SLP para variados campos na frequência de 521 kHz.	105
5.8	Valores de SLP para variados campos na frequência de 736,6 kHz.	105

5.9	Valores de diâmetro e polidispersão da medida de DLS para o experimento VarAglo 2.	111
5.10	Valores de magnetização específica para o pó para o fluido e fração volumétrica para o experimento VarAglo 2.	115
5.11	Valores de magnetização de saturação de pó obtido a partir do fluido magnético, do nanocarreador de pó e fluido, fração volumétrica de partículas magnéticas no nanocarreador, e concentração de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador, para o experimento VarAglo 2.	115
5.12	Valores de SLP para variados campos na frequência de 174,8 kHz.	119
5.13	Valores de SLP para variados campos na frequência de 262,9 kHz.	120
5.14	Valores de SLP para variados campos na frequência de 332,9 kHz.	120
5.15	Valores de SLP para variados campos na frequência de 525,3 kHz.	120
5.16	Valores de SLP para variados campos na frequência de 742,9 kHz.	121
5.17	Valores de SLP para variados campos na frequência de 992,4 kHz.	121
6.1	Valores obtidos a partir do ajuste de SLP por frequência (equação 6.1) e valor de susceptibilidade magnética obtida através da equação (6.2) para o experimento VarAglo 1.	135
6.2	Valores obtidos a partir do ajuste de SLP por frequência (equação 6.1) e valor de susceptibilidade magnética obtida através da equação (6.2) para o experimento VarAglo 2.	136
6.3	Valores calculados das relaxações de Nèel e browniana, relaxação efetiva, e relaxação obtida através do ajuste de SLP por frequência. Além de K_{ef} para partícula isolada obtida a partir de τ_{fit} , para o experimento VarAglo 1.	137
6.4	Valores calculados das relaxações de Nèel e browniana, relaxação efetiva, e relaxação obtida através do ajuste de SLP por frequência. Além de K_{ef} para partícula isolada obtida a partir de τ_{fit} , para o experimento VarAglo 2.	138
6.5	Valores da relaxação obtidos através do ajuste com a frequência, do número de partículas que são efetivas para o aquecimento calculadas a partir de τ_{fit} , e a constante de anisotropia efetiva obtida a partir de τ_{fit} para o experimento VarAglo 1.	143
6.6	Valores da relaxação obtidos através do ajuste com a frequência, do número de partículas que são efetivas para o aquecimento calculadas a partir de τ_{fit} , e a constante de anisotropia efetiva obtida a partir de τ_{fit} para o experimento VarAglo 2.	144
6.7	Valores calculados para a construção dos diagramas de Allia-Knobel.	146
6.8	Valores da susceptibilidade obtida a partir do ajuste de SLP por frequência nas medidas de hipertermia, e da susceptibilidade obtida através das curvas de magnetização (baixo campo), para o experimento VarAglo 1.	147

6.9	Valores, da susceptibilidade obtida a partir do ajuste de SLP por frequência nas medidas de hipertermia, e da susceptibilidade obtida através das curvas de magnetização (baixo campo), para o experimento VarAglo 2.	147
6.10	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 173,3 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.	153
6.11	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 331 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.	153
6.12	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 521 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.	154
6.13	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 736,6 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.	154
6.14	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 174,8 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.	155
6.15	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 262,9 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.	155
6.16	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 332,5 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.	156
6.17	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 525,3 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.	156
6.18	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 742,9 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.	157
6.19	Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 992,4 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.	157
6.20	Valores calculados para a construção dos diagramas de Allia-Knobel a partir da nossa consideração.	167

SUMÁRIO

Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Efeito EPR	2
1.2 Nanocarreadores	3
1.3 IR - 780 Iodide	5
1.4 Magnetohipertermia	6
1.5 Interação Dipolar e a Eficiência Magnetotérmica	9
1.6 Observações Finais	10
Capítulo 2: Conceitos Teóricos	13
2.1 Fluidos Magnéticos	14
2.2 Monodomínio e Superparamagnetismo	15
2.3 Susceptibilidade de Bloqueio	22
2.3.1 Susceptibilidade DC	22
2.3.2 Susceptibilidade AC	25
2.4 Magnetohipertermia	29
2.5 Efeito da Interação no Mecanismo de Relaxação	37
2.5.1 Modelo de Shtrikman - Wolfarth	38
2.5.2 Modelo DBF (Dormann - Bessais - Fiorani)	39
2.5.3 Modelo de Mørup-Tronc	43
2.5.4 Modelo de Formação de Cadeias Lineares	46
2.5.4.1 Rotação Fanning dos Momentos Magnéticos	46
2.5.4.2 Rotação Coerente dos Momentos Magnéticos	47
2.5.4.3 Modelo de Formação de Cadeia Linear e a Flutuação Térmica	48
2.5.5 Resumo dos Modelos de Interação Dipolar	51
2.5.6 Modelo de Anisotropia Randômica	52
2.5.7 Modelo de Regime Coletivo Mediado por Interação Dipolar	56
2.5.7.1 Modelo de Shtrikman Wolfarth Aplicado ao Regime Coletivo	57
2.5.7.2 Modelo de Allia - Knobel	59
Capítulo 3: Materiais e Métodos	63
3.1 Síntese do Fluido Magnético	63

3.1.1	Síntese da Ferrita de Manganês	64
3.1.2	Passivação	64
3.1.3	Camada de Cobertura	65
3.2	Soro Albumina Bovina (BSA)	65
3.3	IR 780 iodide	65
3.4	Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)	66
3.5	Microscopia Eletrônica	67
3.5.1	Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)	67
3.5.2	Microscopia Eletrônica de Varredura por Canhão de Emissão de Campo (FEG)	68
3.6	Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM)	69
3.7	Tomografia por Fluorescência Molecular	70
3.8	Magnetohipertermia	71
Capítulo 4:	Construção do Nanocarreador Multifuncional	73
4.1	Preparação dos nanocarreadores	74
4.2	Caracterização do Nanocarreador Multifuncional	76
4.3	Magnetohipertermia do nanocarreador multifuncional	84
4.4	Experimentos <i>In Vivo</i> do Nanocarreador Multifuncional	88
4.4.1	Experimento de Biosusceptometria AC	88
4.4.2	Experimento de Tomografia por Fluorescência Molecular (FMT)	89
4.5	Conclusões Parciais	90
Capítulo 5:	Otimização da Hipertermia Magnética do Nanocarreador Multifuncional	91
5.1	Força Iônica e o Estado de Agregação das Nanopartículas	91
5.2	Controle do Diâmetro Hidrodinâmico Via pH	93
5.3	Caracterização Magnética	97
5.4	Avaliação da Eficiência Magnetotérmica	101
5.5	Contra-Prova do Efeito de Agregação - Amostra VarAglo 2	108
5.5.1	Controle do Diâmetro Hidrodinâmico	108
5.5.2	Caracterização Magnética	112
5.5.3	Avaliação da Eficiência Magnetotérmica - VarAglo 2	116
5.6	Conclusões Parciais	124
Capítulo 6:	Avaliação Teórica da Eficiência Magnetotérmica do Nanocarreador Multifuncional	125
6.1	Limite de Baixo Campo e a Teoria do Regime Linear	127
6.2	Hipertermia Magnética em Função da Frequência do Campo Alternado	134
6.3	Modelo de Relaxação Coletivo	139

6.3.1	Anisotropia Magnética e a Interação Dipolar	140
6.3.2	Susceptibilidade de Equilíbrio	144
6.3.2.1	Modelo de Allia-Knobel	144
6.3.2.2	Modelo de Fração de Agregados	147
6.4	Diagrama de Fase Dinâmico	158
6.4.1	Relaxação de Partícula Isolada e o Efeito da Interação Dipolar	158
6.4.2	Relaxação Coletiva e a Hipertermia Magnética	160
6.4.3	Relaxação Coletiva e a Interação Dipolar	166
Capítulo 7:	Conclusões e Perspectivas	173
7.1	Conclusões	173
7.2	Perspectivas	175
APÊNDICES		177
Apêndice A:	Modelo de Gouy-Chapman	179
Apêndice B:	Artigos publicados durante o período da tese	185
B.1	Artigos publicados indiretamente relacionados à tese	185
B.2	Artigo Submetido relacionado à tese	185
B.3	Artigos publicados não relacionados à tese	186

INTRODUÇÃO

Câncer é um termo genérico para um vasto grupo de doenças (mais de 100 segundo o Instituto Nacional do Câncer) caracterizadas pelo crescimento de células anormais além de seus limites habituais. Essas doenças, também denominadas tumores malignos ou neoplasias, podem ainda invadir outras partes do corpo, o que denomina-se metástase[1, 2].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012 foram diagnosticados mais de 14 milhões de novos casos de câncer, e ocorreram mais de 8,8 milhões de mortes em 2015. Isto fez do câncer o segundo em causas de mortes em 2015, e estima-se em 70% o aumento de novos casos nos próximos 20 anos [1]. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou aproximadamente 600 mil novos casos em 2016, e registrou uma mortalidade de quase 200 mil em 2014.

Os tratamentos convencionais para o câncer são a cirurgia, a quimioterapia, e a radioterapia, muitas vezes utilizadas de formas combinadas (recentemente observa-se também um aumento significativo nos tratamentos com imunoterapia). Em alguns casos, estes tratamentos têm pouca ou nenhuma eficácia, seja na cura ou na melhora da qualidade de vida do paciente [3]. Portanto, torna-se vital aprimorar os tratamentos tradicionais ou desenvolver novos procedimentos terapêuticos. Entre estes, pode-se destacar a hipertermia, que consiste numa terapia térmica (temperatura entre 39^o-45^o C) que possui interessantes efeitos biológicos e sinérgicos quando combinada com quimio e radioterapia [4]. Por exemplo, sabe-se que manter um tumor numa temperatura da ordem de 43^o C (por um tempo de 30-60 min.) aumenta o fluxo sanguíneo e a permeabilidade vascular. O efeito é uma melhor oxigenação do tumor, o que contribui para melhorar a eficiência da radioterapia que atua via a formação de radicais livres.

Diferentes técnicas têm sido utilizadas para a geração de calor, entre elas destaco a hipertermia por radiofrequência (ou ablação - terapia definida para temperaturas maiores que 50^o C), por ultrassom, plasmônica, ou magnética (objeto de estudo desta tese)[5]. Os dois últimos métodos utilizam nanopartículas e, portanto, classificam-se como pertencentes a uma área de pesquisa denominada nanomedicina térmica. Nanomedicina

tem se tornado de grande interesse para o tratamento de doenças, já que há evidências de que estruturas de tamanho na faixa de 20 a 200nm podem se beneficiar de um fenômeno denominado efeito EPR.

1.1 Efeito EPR

O efeito EPR (“Enhanced Permeability and Retention”) significa aumento da permeabilidade e da retenção de agentes terapêuticos dentro da região tumoral. O fenômeno foi descoberto em 1986 por Maeda e Matsumura [6, 7]. Neste caso observa-se uma permeabilidade aumentada, em geral em tumores sólidos, para bionanoestruturas na faixa de 20-200 nm. Acredita-se que tal efeito ocorra pelo surgimento de fenestrações entre as células endoteliais dos vasos sanguíneos, as quais permitem então o extravasamento intratumoral. Por outro lado, o crescimento tumoral também afeta o sistema linfático (apertando os vasos linfáticos e dificultando a drenagem linfática, ou seja, uma eliminação por essa via), e isso aumenta a retenção dessas nanoestruturas no tumor. Esse mecanismo é conhecido como vetorização passiva de nanoestruturas, já que não seleciona de forma ativa células específicas.

Recentemente, diversos artigos têm discutido que além desse efeito EPR um tratamento adequado usando nanopartículas necessita vencer diversas barreiras biológicas[7, 8], por exemplo: (i) A nanopartícula precisa evitar o sistema fagocitário mononuclear (basicamente macrófagos). Em geral recobre-se nanoestruturas com polietilenoglicol (PEG) para minimizar tal reconhecimento. Isto aumenta o tempo de circulação das nanopartículas, possibilitando se beneficiar do efeito EPR; (ii) Uma vez dentro do microambiente tumoral (o qual contém, além de células tumorais, fibroblastos, macrófagos, diversas células do sistema imune, fibras de colágeno, etc) estas nanopartículas devem difundir adequadamente e reconhecer de forma específica as células tumorais. Neste caso é usual acoplar uma molécula na superfície da nanopartícula que reconhece biomarcadores de membrana das células tumorais. Este processo é denominado vetorização ativa; (iii) Obviamente é relevante que as nanopartículas tenham se distribuído por todo o ambiente tumoral para serem capazes de reconhecer especificamente determinadas células. Cabe aqui ressaltar que existe uma barreira associada ao aumento da pressão intratumoral devido ao crescimento tumoral e estrangulamento de vasos linfáticos. (iv) Além disso, uma vez internalizados, os agentes terapêuticos têm que ser adequadamente liberados do endossomo, de tal forma a agirem de acordo com sua função biológica pretendida, seja no citoplasma (muitas vezes visando a mitocôndria, ou a formação de microtúbulos durante a divisão mitótica) ou no núcleo (desestabilizando o DNA). Independentemente da complexidade do tratamento contra o câncer, fica claro que a eficiência terapêutica usando uma estratégia de nanomedicina requer o desenvolvimento de nanocarreadores adequados para tal função.

1.2 Nanocarreadores

Nanocarreadores são veículos transportadores (em geral com diâmetros na ordem de 100 nanômetros) que podem conter agentes diagnósticos, terapêuticos, ou ambos. Diversos tipos já foram desenvolvidos como lipossomos (vesículas contendo uma dupla camada lipídica que mimetizam uma parte da membrana celular), nanocápsulas e nanosferas poliméricas, dendrímeros, entre outros. O nanocarreador deve possuir um tamanho adequado para se beneficiar do efeito EPR. Para tanto acredita-se que as nanoestruturas tem que estar em circulação durante um certo período de tempo. Para aumentar o tempo de circulação das nanoestruturas em geral recobre-se a superfície da nanopartícula com PEG. De fato, o primeiro nanocarreador aprovado foi o Doxil em 1995, que consiste de um lipossomo recoberto com PEG contendo como agente quimioterápico a doxorubicina. Este tipo de estratégia tem sido a base para o desenvolvimento de diversos nanoproductos já aprovados para uso clínico [9], como os apresentados na tabela a seguir (tabela 1.1).

Podemos observar que muitos nanocarreadores usam lipossomos como veículos transportadores. Entretanto, gostaria de chamar atenção para o Abraxane, que consiste de nanopartículas de albumina (agregados de proteína) envolvendo o fármaco paclitaxel. Este nanocarreador é de particular interesse para esta Tese, já que iremos adotar uma estratégia semelhante. A aprovação do Abraxane ocorreu 10 anos após o Doxil, mas diversos estudos de nanocarreadores semelhantes a este vêm sendo feitos recentemente. Entre eles pode-se destacar (i) nanopartículas de albumina com paclitaxel revestidas com PEG [10], ou ainda (ii) diversas variações com nanopartículas de albumina recobrimdo outro fármaco, muitas das quais já estão em testes clínicos [11], inclusive para diversas outras doenças além do câncer, como diabetes tipo 1 e 2. Essa tática de revestir ou ligar alguma molécula à albumina vem sendo aplicada também em vacinas para imunoterapia [12], o que se torna interessante devido a abundância dessa proteína na circulação sanguínea, o que pode resultar numa excelente camuflagem contra o sistema fagocitário mononuclear (macrófagos).

Nos Estados Unidos, o Abraxane foi aprovado em 2005 para câncer de mama metastático, 2012 para câncer de pulmão, 2013 para câncer de pâncreas metastático, e atualmente está em fase III de estudos clínicos para melanoma metastático [11]. Enquanto no Brasil foi aprovado em 2017 para câncer de pâncreas metastático [13].

Além da vetorização passiva torna-se interessante ligar anticorpos, receptores sitio-específicos, para uma vetorização ativa. Esses anticorpos e receptores sitio-específicos se ligam às membranas de células tumorais. Como por exemplo o peptídeo multivalente Nucant-6L (N6L), que se liga à proteína de membrana nucleolina, a qual é super expressa em diversos tipos de câncer como pulmão, carcinoma de mama, coloretal, entre outros. Tal acoplamento resulta num impedimento do crescimento tumoral em diferentes tipos de tumores [14, 15, 16]. Nanopartículas de óxido de ferro recobertas com albumina e

contendo N6L foram recentemente investigadas por Aires et al., aonde demonstrou-se aparente seletividade por células tumorais em detrimento a outras que encontram-se no microambiente tumoral [17]. Entretanto, este estudo foi feito apenas em cultura celular e necessita de validação *in vivo*, mas certamente é mais um interessante exemplo do potencial do recobrimento de agentes terapêuticos com proteínas.

Tabela 1.1: Tabela adaptada do Instituto nacional do câncer dos Estados Unidos (NCI) [9].

Produto	Empresa	Material	Fármaco	Tratamento	Aprovação
				Câncer de mama	2005, FDA
Abraxane	Abraxis/ Celgene	Nanopartículas ligadas a albumina	Paclitaxel	Câncer de pulmão	2012, FDA
				Câncer de pâncreas	2013, FDA
Daunoxone	Galen	Lipossoma	Daunorrubicina	Sarcoma de Kaposi	1996, FDA
DepoCyt	Pacira	Lipossoma	Citarabina	Meningite neoplásica	1999, FDA
				Sarcoma de Kaposi,	1995, FDA
				Câncer de ovário	1999, FDA
Doxil	Johnson and Johnson	Lipossoma	Doxorrubicina	Câncer de mama	2003, FDA
				Mieloma múltiplo	2007, Canadá/Europa
				Câncer de mama,	
Genexol-PM	Samyang/ Biopharm	PEG-PLA (micela polimérica)	Paclitaxel	câncer no pulmão,	2007, Coreia do Sul
				câncer de ovário	
				Sarcoma de Kaposi,	
Lipo-Dox	Taiwan Liposome	Lipossoma	Doxorrubicina	câncer de mama,	1998, Taiwan
				câncer de ovário	
				Leucemia linfóide aguda	
Marqibo	Talon	Lipossoma	Vincristina		2012, FDA
Mepact	Takeda	Lipossoma	Mifamurtide	Osteossarcoma	2009, União Européia
Myocet	Cephalon	Lipossoma	Doxorrubicina	Câncer de mama	2000, União Européia
				Glioblastoma (ablação térmica)	
NanoTherm	Magforce	Óxido de ferro	-		2010, União Européia
Oncaspar	Enzon- Sigma-tau	Conjugado proteína-polímero	L-asparaginase	Leucemia	2006, FDA
Onivyde	Merrimack Pharma	Lipossoma	Irinotecano	Câncer no pâncreas	2015, FDA

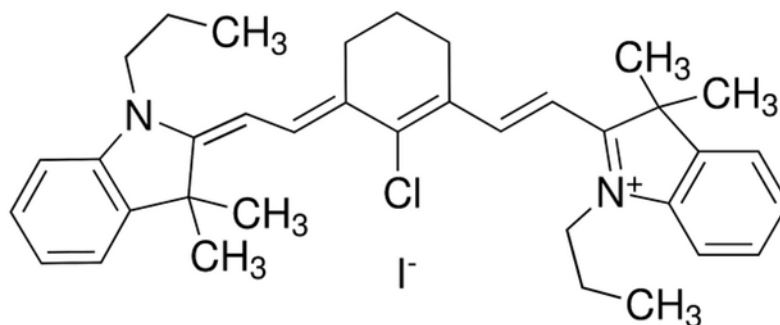
Além do uso quimioterápico, nanocarreadores também podem se comportar como agentes de diagnóstico ou ainda agentes terapêuticos não convencionais. Há anos observa-se na literatura aplicações de nanopartículas magnéticas como agentes de contraste para imageamento por ressonância magnética nuclear [18]. Além disso, recentemente estas

nanoestruturas foram aprovadas para uso terapêutico na Alemanha (vide NanoTherm na tabela (1.1) no tratamento de câncer de cérebro por meio de hipertermia combinada com a braquiterapia (iremos discutir tal efeito mais adiante). Portanto, é interessante desenvolver nanocarreadores que contenham também partículas magnéticas. De fato, há na literatura estudos onde nanopartículas magnéticas revestidas com albumina foram investigadas visando o caráter diagnóstico, terapêutico, ou ainda teranóstico (combinação de aplicação diagnóstica e terapêutica) [19, 20, 21, 22]. Apesar disso, há ainda muito espaço para inovação no desenvolvimento de nanocarreadores multifuncionais.

Além da hipertermia magnética houve também o avanço das terapias fotodinâmica e fototérmica, as quais utilizam da interação de moléculas (nanoestruturas) com radiação eletromagnética (laser). Entre diversos novos materiais destaco a cianina, que é um fluoróforo que possui ação quimioterápica via terapia fotodinâmica e potencial para terapia fototérmica [23]. Dentre as cianinas, um material que despertou a atenção para este trabalho foi o IR-780 iodide, já que nesta Tese desenvolvemos um nanocarreador contendo nanopartículas magnéticas recobertas com albumina (BSA) e IR-780. O IR-780 está acoplado a proteína BSA via um dos seus sítios hidrofóbicos. Esta molécula fluoresce na faixa do infravermelho próximo (excitação em 780nm), e nos chamou atenção porque o sucesso no desenvolvimento dessa nanoestrutura pode permitir a visualização in vivo dentro do animal (camundongo) usando uma técnica de tomografia por fluorescência molecular [24] (equipamento existente no grupo de pesquisa).

1.3 IR - 780 Iodide

Conforme dito anteriormente, o IR-780 iodide despertou o interesse para este trabalho devido a sua versatilidade. O IR-780 iodide é uma molécula hidrofóbica classificada como uma heptametina pertencente as indocianinas, cuja fluorescência é na faixa do infravermelho próximo sendo excitada no comprimento de onda de 780 nm. Na figura (1.1) é apresentada a molécula investigada.



Estudos com IR-780 iodide começaram como um fluoróforo que serviria como agente de contraste para imagiamento *in vivo* devido a sua facilidade de acumular em alguns tipos de tumores [25, 23]. Em seguida foram criadas micelas de PEG com IR-780 iodide e avaliou-se sua resposta a terapia fototérmica [26]. Posteriormente estudos com heptametinas revelaram a possibilidade do IR-780 iodide apresentar resposta a terapia fotodinâmica [27]. Além disso, há exemplo de nanopartículas com IR-780 formando um conjugado entre heparina e ácido fólico como potencial ação fototérmica [28]. Também foram conduzidos estudos visando utilizar da característica de acumulação do IR em tumores para se criar um agente de vetorização ativa (“targeting”) [29]. Adicionalmente, estudos visando um agente com melhor solubilidade e melhor ação de entrega do IR foram feitos mais recentemente, onde nanopartículas de soroalbumina humana (HSA) e IR-780 iodide foram avaliadas como agentes para terapias fototérmica e fotodinâmica [30]. Inclusive aplicações como agentes de imagiamento para ressonância magnética (RMI) e imagiamento intraoperatório de inflamação por fluorescência com nanopartículas magnéticas recobertas por IR-780 iodide e envoltas por uma matriz polissacarídea foram divulgadas [31]. Nanopartículas contendo IR-780 iodide envoltas por transferina foram avaliadas como agente de imageamento por fluorescência e como agente de terapias fototérmica e fotodinâmica [32]. Recentemente nanopartículas de óxido de ferro com o IR-780 iodide foram avaliadas como agentes de imagiamento para RMI, para tomografia por fluorescência e terapia fototérmica [33]. Nanopartículas contendo IR-780 iodide incorporado em fosfolipídeos com o intuito de imagiamento para glioblastoma também foram reportados [34]. Dentre estas diversas terapias, nota-se que a aplicação para a hipertermia magnética ainda não foi adequadamente investigada.

1.4 Magnetohipertermia

Magnetohipertermia é o fenômeno de aumento de temperatura de um material magnético devido a interação de seus momentos magnéticos com campo magnético alternado. A ideia de utilizar tal propriedade magnetotérmica no tratamento de neoplasias malignas (câncer) iniciou-se, já na década de 50, por Gilchrist et al [35]. Estes médicos do Luke’s Hospital, localizado em Chicago nos EUA, foram os primeiros a sugerir que tal fenômeno poderia ser utilizado para o tratamento de metástases (tumores espalhados pelo corpo). No trabalho relatam a utilização de partículas de óxidos de ferro submicrométricas e sugerem três possíveis mecanismos para a produção de calor: perda por dielétrico, correntes de Foucault (“eddy currents”) e ainda perda histerética (esta última aparentemente mais relevante quando se utiliza ferritas). Inclusive discute que seria interessante diminuir a frequência para inibir a produção de eddy currents no corpo sadio. Finalmente, estes autores sugerem que novas partículas seriam interessantes para

estas aplicações oncológicas e indicam que o desenvolvimento desta tecnologia teria um impacto enorme na área oncológica.

Passados dezenas de anos, infelizmente, ainda não é possível tratar metástases com este fenômeno, mas diversos avanços surgiram. De fato, o trabalho de Gilchrist et al. ficou despercebido por muito tempo, até que pesquisadores alemães, Jordan et al., no final da década de 80 e início de 90, retomassem tal idéia [36, 37]. Hoje avanços no tratamento tumoral já tem sido relatados por outros cientistas. Basicamente há sucessos relatados quando as nanopartículas são inseridas de forma intratumoral e pacientes são submetidos ao procedimento de hipertermia. Interessantes resultados tem sido relatados por grupos no mundo inteiro. Destacamos aqui estudos do grupo de Kobayashi, Japão, que observaram interessantes efeitos imunológicos em ratos wistar quando submetidos ao tratamento de hipertermia magnética (temperatura intratumoral de até 45 graus) utilizando magnetolipossomos [38]. Nestes animais induziu-se tumores em duas regiões e inseriu-se nanopartículas magnéticas em apenas um deles, sendo o animal, então, submetido ao tratamento por hipertermia. Foi relatado, que após algumas seções ambos tumores regrediram. O primeiro devido a entrega de calor, já o segundo, acredita-se, devido a uma resposta imunológica do organismo. Por outro lado, a própria ablação (temperaturas maiores que 50-60 graus) com nanopartículas magnéticas tem sido utilizada para o tratamento de neoplasias. Os grupos de Hilger e colaboradores [39, 40] na Alemanha, ou ainda, de Ivkov e colaboradores [41], no Johns Hopkins nos EUA, tem relatado regressão quase que completa de tumores em pequenos animais.

Testes clínicos foram iniciados na Alemanha a partir de 2006, no Hospital Charité, em convênio com a empresa Magforce, em Berlim. O grupo que era chefiado por Andreas Jordan construiu um equipamento de hipertermia para humanos [42, 43] e iniciou os testes clínicos em pacientes com glioblastoma (tumor de cérebro) [44] e câncer de próstata [45], e obtiveram aprovação para tratamento de tumores no cérebro na Europa [46] para o caso em que a técnica de hipertermia magnética é combinada com braquiterapia (tipo de radioterapia). Nos estudos clínicos, que levaram a tal aprovação, observou-se um aumento significativo da sobrevida dos pacientes com glioblastoma (que é um tumor altamente agressivo)[47]. Isto sugere que a hipertermia magnética pode ser ainda combinada com procedimentos padrões para melhorar a eficiência do tratamento de tumores que apresentam baixa resposta a tratamentos pré-estabelecidos.

No Brasil, o grupo chefiado por Lacava e colaboradores, na UnB, iniciou seus estudos em torno do ano de 2000 [48, 49] e já patentearam um equipamento de hipertermia que trabalha na faixa de MHz voltado para o tratamento de câncer de pele (superficial). Recentemente, estudos pré-clínicos usando hamsters em modelo de câncer oral mostraram 100% de regressão tumoral após hipertermia magnética usando nanopartículas magnéticas recobertas com polifosfato [50]. No nosso grupo, na Tese de Doutorado defendida no IF-UFG recentemente por Harley Rodrigues, usando um modelo murino para o Sarcoma

S180, foi observado uma regressão tumoral completa em aproximadamente 20% dos casos usando nanopartículas à base de ferrita de manganês recobertas com citrato [51]. Tais diferenças podem estar associadas não somente as nanopartículas, mas provavelmente, e mais importante ainda, a consideráveis diferenças fisiológicas dos tumores em resposta a terapia térmica. Espera-se, portanto, que no futuro próximo outros estudos clínicos demonstrem boa eficácia no tratamento de outros tipos de câncer.

Por outro lado, apesar da importância dos estudos pré-clínicos e clínicos, diversos pesquisadores vêm trabalhando para avançar na descrição do mecanismo de aquecimento via magnetohipertermia [52]. Talvez um dos estudos mais significativos foi feito por Carrey et al. Onde, a partir da análise numérica, o mesmo avalia quais fatores são fundamentais para o aquecimento de nanopartículas e chega à conclusão que a constante de anisotropia é fundamental para o processo de aquecimento [53]. Semelhantemente, em 2012, pesquisas do nosso grupo também chegaram a mesma conclusão [54, 55].

Nosso grupo de pesquisa atua em diversas áreas da Nanomedicina Térmica e realiza tanto estudos *in vitro* quanto *in vivo*. Estudos associados à fuga do regime linear em nanopartículas de diferentes ferritas já foram relatados e um novo modelo teórico (fora do regime linear) foi recentemente introduzido [56, 57]. O desenvolvimento, dentro do regime linear, do primeiro modelo teórico para nanopartículas core-shell foi recentemente publicado [58]. Mecanismos de separação magnética voltados a selecionar nanopartículas otimizadas para a hipertermia magnética foram desenvolvidos [59]. Métodos para monitoramento não-invasivo de entrega de calor via hipertermia magnética utilizando câmera térmica foram desenvolvidos [60, 61]. Inclusive a influência da interação dipolar nas medidas de hipertermia *in vitro* de nanopartículas em fluidos magnéticos foi investigada experimentalmente e teoricamente [62]. Na época, os estudos experimentais *in vitro* revelaram uma diminuição da eficiência da hipertermia magnética (denominada perda de potência específica - “Specific Power Loss” - SLP ou as vezes também chamada na literatura de “Specific Absorption Rate” - SAR) quando a interação entre nanopartículas é aumentada (neste caso mediada pelo aumento da concentração de partículas no líquido carreador). No entanto, no próprio artigo de Branquinho et al, os autores revelam tanto casos experimentais que concordam com esta observação, quanto outros que aumentaram seu valor de SLP. Por outro lado, o modelo teórico revelava a possibilidade dos dois comportamentos, ou seja sugeria que a interação podia diminuir ou aumentar a eficiência magnetotérmica dependendo de propriedades dos materiais, como a anisotropia magnética e a formação de cadeias lineares de nanopartículas magnéticas para o caso do fluido magnético.

1.5 Interação Dipolar e a Eficiência Magnetotérmica

Além dos estudos de Branquinho et al, outros estudos que lidam com a interação dipolar entre as partículas podem ser encontrados na literatura. Um desses estudos foi realizado por Serantes et al [63]. Neste trabalho os autores obtiveram resultados a partir de simulações de Monte Carlo que mostram que o SAR de nanopartículas de magnetita aumenta quando o tamanho da cadeia aumenta. Os autores percebem que o aumento no SAR acontece devido ao aumento do campo coercitivo, de acordo com a simulação computacional ocasionado pela interação dipolar, que leva a orientação preferencial ao longo da cadeia. Branquinho, em sua tese [64], e Bakuzis et al [65] provam analiticamente que a anisotropia efetiva aumenta com o tamanho da cadeia. Além disso, existe uma tendência à saturação do SAR para um número grande de partículas na cadeia. Ainda no trabalho de Serantes et al, experimentos com nanopartículas dispersas em gel de Agarose foram feitos, e comprovaram uma eficiência maior quando o campo é aplicado na direção do eixo de anisotropia (campo aplicado ao longo da cadeia), o que está de acordo com a predição teórica de Bakuzis et al. [65].

Outros estudos foram realizados por Bischof e colaboradores[66, 67]. Nestes estudos, um fluido magnético iônico teve seu estado de agregação alterado via uma solução de PBS. No primeiro trabalho, de 2014 [66], os autores demonstraram que, além de o SAR decrescer com relação ao aumento dos agregados, a dependência do mesmo está relacionada à relaxação de Néel. Isto é provado comparando partículas dispersas em água com partículas dispersas em glicerol, onde ambas as medidas se mostraram equivalentes (dentro do erro experimental). O formato destes agregados também foi descrito como um arranjo quasi-fractal. E os autores apenas especulam que um dos motivos para este decréscimo do SAR tem origem na interação dipolar entre as partículas, que é aumentada quando o tamanho do agregado aumenta. Porém não provam analiticamente tal fato. Além do mais, Bischof construiu uma tabela (tabela 1.2) onde diferentes condições de nanopartículas (amostras sólidas ou líquidas) da literatura são catalogados. Neste caso observou-se o SAR aumentando dependendo da amostra.

Observando a tabela (1.2) de Bischof e colaboradores, podemos notar que dependendo da amostra a eficiência magnetotérmica da mesma pode tanto crescer como decrescer. Então, torna-se importante fazermos uma análise da contribuição da interação dipolar na eficiência magnetotérmica de nossas amostras, visto que, nesta tese, possuímos arranjos diferentes de nanopartículas, cadeias (fluido magnético) e agregados esféricos (nanocarreador).

Tabela 1.2: Tabela adaptada do trabalho de Bischof e colaboradores [66].

Referência	Experimental	Teoria/Simulação	Fase da NP	Comportamento medido ou previsto	Consequência inferida para o aquecimento
Berkov		X	sistema fixo	histerese	diminui
Burrows et al		X	sistema fixo	perda histerética	depende
Castro et al		X	suspensão	formação de agregados	
Chantrell et al		X	matriz sólida	histerese, susceptibilidade	diminui
Dennis et al	X	X	suspensão	Espalhamento de nêutrons, SAR	aumenta
Dutz & Hergt	X		pó seco	perda histerética	diminui
Dutz et al	X		pó seco	perda histerética	pequeno aumento
Eberbeck & Trahms	X		suspensão	magnetização	diminui
Eggeman et al	X		suspensão	dT/dt	aumenta
Haase & Nowak		X	sistema fixo	perda histerética	depende
Linh et al	X		suspensão	SAR	diminui
Martinez-Boubeta et al	X	X	suspensão	histerese, SAR	depende
Serantes et al	X	X	suspensão	SAR, perda histerética, susceptibilidade	diminui
Urtizberea et al	X		suspensão	SAR, susceptibilidade	diminui
Yuan & Borca-Tasciuc	X	X	suspensão	SAR, susceptibilidade	aumenta

No segundo trabalho, de 2016 [67], os autores descrevem de maneira mais detalhada o formato dos agregados quasi-fractais, e demonstram como calculam o número de partículas no mesmo. Além disso, confirmam o decréscimo do SAR com relação ao tamanho dos agregados. Também identificaram tal comportamento em agregados internalizados em células de câncer de próstata no linfonodo. E novamente especulam que a interação dipolar entre as partículas do agregado é responsável pelo comportamento, apesar de não considerarem explicitamente tal termo na resposta da magnetização.

1.6 Observações Finais

A interação dipolar e sua influência no comportamento magnetotérmico de nanocarreadores é um tema fundamental desta Tese. Aqui não apenas demonstramos o desenvolvimento de um nanocarreador multifuncional, mas em particular investigamos em detalhe os efeitos da interação dipolar na hipertermia magnética desse nanocarreador multifuncional. Nosso trabalho identifica como a organização de nanopartículas afeta a eficiência magnetotérmica e indica como maximizar esta propriedade na construção do nanocarreador.

No capítulo 2 apresentamos uma descrição teórica de diversos conceitos fundamentais para esta tese. Em particular, discutimos de maneira profunda, os diversos modelos teóricos da literatura acerca da influência da interação entre nanopartículas no mecanismo de relaxação magnética. Aqui não apenas situamos a importância do mecanismo de relaxação de Néel, mas também relatamos diferenças entre mecanismos de relaxação individual e coletivo. No capítulo 3 apresentamos os materiais utilizados, o método de síntese das nanopartículas magnéticas e as técnicas experimentais utilizadas para uma adequada caracterização do nanocarreador. No capítulo 4 apresentamos o método de preparação do nanocarreador multifuncional, diversos resultados experimentais que provam o sucesso do desenvolvimento do nanocarreador, inclusive uma imagem de tomografia por fluorescência molecular obtida em modelo tumoral murino que demonstra sua aplicabilidade para acúmulo tumoral (este resultado faz parte da tese de doutorado de Gustavo Capistrano, mas exemplifica com sucesso a obtenção deste nanocarreador e sua capacidade de se beneficiar do efeito EPR). No capítulo 5, alteramos a organização das nanopartículas por meio do controle de estabilidade coloidal (via força iônica), a qual permite alterar o diâmetro hidrodinâmico das nanoestruturas. A partir daí, investigamos a eficiência magnetotérmica de nanopartículas organizadas de forma diferente, cadeias lineares no caso de fluidos magnéticos (possivelmente com eixo de anisotropia alinhado ao longo da cadeia - caso longitudinal) e agregados esféricos no caso dos nanocarreadores (eixos de anisotropia randomicamente organizados numa estrutura auto-organizada aproximadamente esférica). Nossos resultados experimentais demonstram que no fluido magnético a interação dipolar diminui o SLP, enquanto que no nanocarreador surge um máximo indicando a possibilidade de otimização para aplicação em magnetohipertermia. No capítulo 6 discutimos estes resultados. De fato, a dependência da eficiência magnetotérmica com a frequência do campo magnético aplicado sugere que apenas uma pequena porcentagem das nanopartículas está associada a geração de calor. Tal conclusão é obtida levando em consideração não apenas a contribuição da susceptibilidade de Langevin, mas também a susceptibilidade de bloqueio. Adicionalmente, por meio de uma generalização do diagrama de fase de Allia-Knobel [68], indicamos que estas nanopartículas “quentes” estão na verdade relaxando por um mecanismo coletivo denominado regime de bloqueio coletivo. Por sua vez, tal regime é fortemente dependente da interação entre partículas, da organização das nanopartículas (formando cadeias ou agregados esféricos) e da amplitude e frequência do campo magnético alternado. Finalmente, no capítulo 7 apresentamos nossas conclusões e perspectivas de trabalhos futuros.

CONCEITOS TEÓRICOS

Este capítulo foi dividido em 5 tópicos. Primeiramente, na seção 2.1 apresentamos os termos de interação entre nanopartículas que garantem a estabilidade coloidal de fluidos magnéticos, a qual é obtida via um equilíbrio entre forças atrativas (dipolar magnética e Van der Waals) e repulsivas (eletrostática e estérica). Destaco o termo de repulsão eletrostática, que será controlado para gerar estruturas auto-organizadas de tamanhos distintos (vide capítulo 5). Na seção 2.2, discutimos propriedades magnéticas das nanopartículas na faixa de diâmetro sintetizada. Define-se aqui tanto o diâmetro superparamagnético, como a susceptibilidade de Langevin. Em particular, a dependência do campo coercitivo para o caso com campo magnético alternado é apresentado. Em 2.3 define-se a susceptibilidade de Bloqueio (DC e AC). Aqui é fundamental notar que a susceptibilidade de equilíbrio no caso AC depende da diferença entre a susceptibilidade de Langevin e a susceptibilidade de Bloqueio (DC). Em geral, diversos autores, ao utilizarem a Teoria de Regime Linear [69], desconsideram tal contribuição. Em 2.4 revisamos os diversos mecanismos de geração de calor por meio da análise do teorema de Poynting. Em particular, destaco a contribuição por histerese magnética, que é a responsável pelo mecanismo de hipertermia magnética em nanopartículas à base de ferritas. Finalmente, na seção 2.5, discutimos o efeito da interação entre partículas no mecanismo de relaxação magnético. Após identificar, de acordo com resultados da literatura, que a relaxação browniana é fracamente dependente da interação dipolar, os efeitos na relaxação de Néel são enfatizados. Diferentemente de muitos autores recentes, um artigo clássico da década de 80 de Shtrikmann e Wohlfarth [70] é revisitado, onde o efeito da interação dipolar em mecanismos de relaxação de partícula isolada, assim como no regime de relaxação coletiva de partículas, são discutidos. Trabalhos mais recentes associados ao mecanismo de partícula isolada, como os modelos DBF [71] e MT [72], além do modelo de cadeia linear [65, 62] e o modelo de anisotropia randômica (RAM) [73, 74], são apresentados. Em particular, no caso RAM (usualmente devido ao termo de interação de troca) particular atenção também é dada para o caso dipolar. Enquanto que a discussão acerca do regime de relaxação coletivo conta com uma argumentação do diagrama de fase no modelo de Allia-

Knobel [68]. Este trabalho prevê uma transição entre o regime de relaxação de partícula isolada para o regime de relaxação coletivo. No capítulo 6 generalizamos este modelo e demonstramos um novo diagrama de fase, agora válido para o caso com campo magnético alternado.

2.1 Fluidos Magnéticos

Fluidos magnéticos consistem em uma dispersão coloidal estável de partículas magnéticas em um meio líquido. Atualmente os ferrofluidos, como também são conhecidos os fluidos magnéticos, podem ser descritos como núcleos magnéticos nanométricos recobertos por algum agente estabilizante (Figura 2.1). Estes podem ser íons (fluido iônico) ou cadeias funcionais surfactantes (fluido surfactado), dispersos em um líquido carreador polar ou apolar.

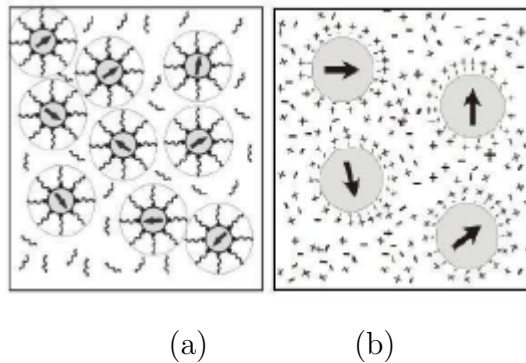


Figura 2.1: Representação esquemática de um (a) fluido surfactado e (b) fluido iônico

Em geral, pode-se modelar as nanopartículas dos fluidos magnéticos como monodomínios magnéticos esféricos. Sua estabilidade é fruto do equilíbrio de um conjunto de contribuições energéticas[75]. Primeiramente, como o fluido é um sistema magnético há uma contribuição da interação dipolar magnética entre as nanopartículas. Esta interação depende da distância e da orientação dos momentos magnéticos e é dada por:

$$U_{dip} = \frac{\mu_0}{4\pi r^3} [(\vec{\mu}_i \cdot \vec{\mu}_j) - 3(\vec{\mu}_i \cdot \hat{r})(\vec{\mu}_j \cdot \hat{r})], \quad (2.1)$$

onde μ_0 é a permeabilidade magnética e r a distância entre os momentos magnéticos. A interação de Van der Waals também é de extrema importância e está associada a flutuações nos dipolos elétricos induzidos nas nanopartículas. Esta é dada pela seguinte expressão:

$$U_{VW} = -\frac{A}{6} \left[\frac{2}{l^2 + 4l} + \frac{2}{(l+2)^2} + \ln \frac{l^2 + 4l}{(l+2)^2} \right], \quad (2.2)$$

onde, $l = \frac{2S}{D}$ e S é a distância de separação entre as partículas, D é o diâmetro das partículas e A é a constante de Hamaker que para o material utilizado neste trabalho tem um valor aproximado de 10^{-19} N.m. Essa constante é calculada através de propriedades ópticas e dielétricas das partículas e do meio. Note que estas contribuições possuem um forte caráter atrativo. Para equilibrar estas interações é necessário recobrir a superfície das nanopartículas, já que tal contribuição é repulsiva, o que inibe a formação de aglomerados (auto-organização de nanopartículas) por manter as partículas afastadas. Dois mecanismos de repulsão são possíveis. A primeira é a repulsão eletrostática, que é resultado da interação entre as camadas superficiais de cargas em torno da nanopartícula. Esta possui uma relação de energia escrita da seguinte forma [65]:

$$\frac{U_{el}}{K_B T} = \frac{16\pi\epsilon K_B T D^2}{q^2} \tanh^2 \left(\frac{q\psi_0}{4K_B T} \right) \frac{\exp[-\kappa_D (r - D)]}{r}, \quad (2.3)$$

onde $K_B, T, q, \epsilon, \psi_0, r, D$ e κ_D , são a constante de Boltzman, temperatura, carga do contra-íon da dupla camada elétrica, permissividade elétrica do meio, potencial elétrico na superfície da partícula (também chamado por potencial zeta), a posição das partículas, o diâmetro das partículas, e o inverso do raio de Debye, respectivamente. A segunda denominada repulsão estérica, que é resultante da não-interpenetração das camadas de cobertura, ou seja é uma repulsão de contato, possuiu a seguinte relação energia [75]:

$$\frac{U_{RE}}{K_B T} = \frac{\pi D^2 \xi}{2} \left[2 - \frac{l+2}{t} \ln \left(\frac{1+t}{1+l/2} \right) - \frac{l}{t} \right], \quad (2.4)$$

onde $l = \frac{2S}{D}$, sendo S a distância de separação entre as partículas, D o diâmetro das partículas, e $t = \frac{2\delta}{D}$, sendo δ a espessura da camada de cobertura e ξ é a concentração de moléculas da camada de cobertura absorvidas na superfície das partículas, também denominado grafting, cuja a unidade é número de moléculas por unidade de área.

2.2 Monodomínio e Superparamagnetismo

Os domínios magnéticos são regiões do material onde os spins se encontram na mesma orientação, ou seja, estão na mesma direção e sentido. Para o caso ferromagnético, nesses domínios a interação de troca prevalece e os spins se orientam de forma a ficarem paralelos uns aos outros. Esta orientação paralela acontece à distância curta. Quando

a distância aumenta, e esses domínios se tornam grandes o suficiente, a energia dipolar tende a minimizar de forma que os spins se orientem antiparalelamente. Este fato, é o principal responsável por encontrarmos materiais ferromagnéticos (bulk) que estão abaixo da temperatura de Curie, sem aparente magnetização a campo nulo. As regiões de transição entre domínios magnéticos recebem o nome de paredes de domínio. Dependendo da posição relativa entre o plano das paredes e o plano de rotação de spins, essas paredes recebem as classificações de paredes de Bloch ou Néel. Ao aplicar-se um campo magnético externo no material podem acontecer dois processos: para campos fracos há o movimento das paredes de domínio e para campos fortes além do deslocamento das paredes há uma orientação da magnetização dos domínios na direção do campo. Materiais ferromagnéticos e materiais ferrimagnéticos em geral possuem vários domínios magnéticos, sendo chamados multidomínios. Porém ao se reduzir o tamanho do material pode-se obter apenas um domínio magnético, que é denominado de monodomínio conforme podemos notar na figura (2.2).

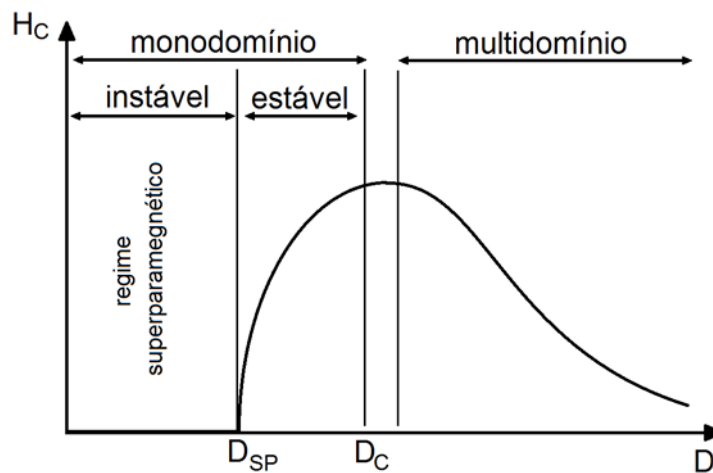


Figura 2.2: Campo coercitivo em função diâmetro da partícula.

O diâmetro crítico para tal mudança é dado pela equação [76]:

$$D_c = \frac{72\sqrt{AK_{ef}}}{\mu_0 M_s^2}. \quad (2.5)$$

Onde A é uma constante relacionada a integral de troca, M_s é a magnetização de saturação do material, e K_{ef} é a constante de anisotropia efetiva do material. Os materiais magnéticos possuem um eixo preferencial aonde seus momentos magnéticos tendem a se alinhar. Quando uma partícula que está em monodomínio é pequena a ponto de uma flutuação térmica perturbar a orientação do seu momento magnético, quer dizer que a energia térmica fornecida ao sistema é comparável a energia de anisotropia da partícula.

A contribuição energética, ou seja, a energia de anisotropia da partícula para o caso uniaxial é [77]:

$$E = K_{ef}V \text{sen}^2\theta, \quad (2.6)$$

com V sendo o volume da partícula e θ o ângulo entre o eixo de anisotropia e a magnetização da partícula podemos observar o comportamento da energia no gráfico da figura (2.2). Essa energia define o eixo de fácil magnetização da amostra e está interligada a vários fatores estruturais e geométricos do material. Quando o tempo de mudança de orientação é menor que o tempo necessário para medir essa orientação, afirma-se que a partícula está no regime superparamagnético. Nesse regime o material deixa de apresentar campo coercitivo, e passa a se comportar de forma parecida a de um material paramagnético.

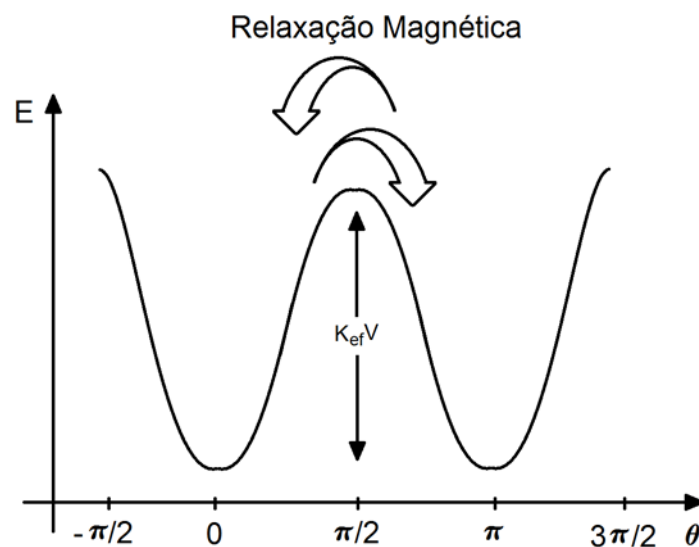


Figura 2.3: Energia de anisotropia em função do ângulo entre a magnetização e o eixo de anisotropia, na ausência de campo magnético.

A mudança de orientação é conhecida como relaxação e o processo de relaxação é chamado de relaxação de Nèel-Brown. O tempo de transição para esse processo é representado por [78]:

$$\tau_N = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \tau_0 (\sigma)^{-\frac{1}{2}} e^{\sigma}. \quad (2.7)$$

Onde $\sigma = \frac{K_{ef}V}{K_B T}$, note que quanto maior a temperatura menor é o tempo de relaxação, ou quanto menor o volume e a constante de anisotropia, menor será o tempo de relaxação. Porém a equação (2.7) é válida para valores de $\sigma > 2,5$, para valores inferiores a equação

possui uma inconsistência matemática. Para qualquer valor podemos utilizar a seguinte expressão obtida por Coffey e Kalmykov [79]:

$$\tau_N = \tau_0 (e^\sigma - 1) \left[2^{-\sigma} + \frac{2\sigma^{3/2}}{\sqrt{\pi}(1 + \sigma)} \right]^{-1}. \quad (2.8)$$

Mas para escrever o diâmetro superparamagnético a equação (2.7) é suficiente. Logo, primeiramente, calculamos o tempo de medida:

$$t_m = \tau_0 \exp\left(\frac{\Delta E}{K_B T}\right), \quad (2.9)$$

Escrevendo a energia total na presença de um campo magnético como

$$E = K_{ef} V \sin^2 \theta - \mu B \cos(\theta - \varphi), \quad (2.10)$$

onde θ é o ângulo entre o eixo de anisotropia e a magnetização da partícula e φ é o ângulo entre o eixo de anisotropia e o campo aplicado. Escrevendo ainda a densidade de energia,

$$\frac{E}{V} = K_{ef} \sin^2 \theta - \mu_0 M H \cos(\theta - \varphi), \quad (2.11)$$

fazendo a minimização de energia e considerando o campo na direção do eixo de anisotropia encontram-se os pontos de mínimo e máximo. Logo, aplicando os pontos de mínimo e máximo na energia, podemos encontrar a variação da energia como:

$$\Delta E = K_{ef} V (1 - h^2) - \mu_0 \mu H (h - 1), \quad (2.12)$$

onde os ângulos usados, para minimizar a energia é $\theta = \pi$, para maximizar é $\theta = \arccos(-h)$ e $h = \frac{H}{H_K}$, com $H_K = \frac{2K_{ef}}{\mu_0 M_s}$ e M_s é a magnetização de saturação. Calculando ΔE obteremos:

$$\Delta E = K_{ef} V (1 - h)^2 \quad (2.13)$$

Substituindo ΔE na equação (2.9) e fazendo $H = H_c$ é possível calcular o campo coercitivo para monodomínios. Logo:

$$t_m = \tau_0 \exp\left[\left(1 - \frac{H_c}{H_K}\right)^2 \frac{K_{ef} V}{K_B T}\right]. \quad (2.14)$$

Então:

$$\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) = \left(1 - \frac{H_c}{H_K}\right)^2 \frac{K_{ef}V}{K_B T}, \quad (2.15)$$

ou seja pode-se escrever o campo coercitivo como $H_c = H_K \left(1 - \kappa^{\frac{1}{2}}\right)$, com $\kappa = \frac{K_B T}{K_{ef}V} \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)$. O caso descrito até o momento é o caso longitudinal, onde o campo magnético é aplicado na direção do eixo de anisotropia. Para o caso da orientação randômica dos eixos de anisotropia $H_c = 0,48H_K(1 - \kappa^{\frac{3}{4}})$. Note que como no caso superparamagnético $H_c = 0$, o que implica em $\kappa = 1$, o volume superparamagnético pode ser definido como:

$$V_{sp} = \frac{K_B T}{K_{ef}} \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right). \quad (2.16)$$

De posse da equação (2.16) podemos calcular o diâmetro superparamagnético como:

$$D_{sp} = \left[\frac{6}{\pi} \frac{K_B T}{K_{ef}} \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) \right]^{1/3}. \quad (2.17)$$

Então o campo coercitivo também pode ser escrito como:

$$H_c = H_K \left[1 - \left(\frac{D_{sp}}{D}\right)^{3/2} \right], \quad (2.18)$$

Quando $D \leq D_{sp}$, diz-se que a nanopartícula está no regime superparamagnético, ou seja, a partícula não apresenta histerese sendo denominada superparamagnética. Conforme o interesse desse trabalho podemos ainda utilizar um estudo feito por J. Carrey et al. [53], onde faz-se uma consideração sobre o campo coercitivo quando aplicado um campo magnético alternado. Nesse estudo a consideração feita sobre o campo coercitivo remete a um trabalho escrito por Usov et al em 2009 [80], que argumenta que o tempo de medida é dado por:

$$t_m = \frac{K_B T}{4\mu_0 H_{max} M_S V f}. \quad (2.19)$$

Logo,

$$\kappa = \frac{K_B T}{K_{ef}V} \ln\left(\frac{K_B T}{4\mu_0 H_{max} M_S V_p f \tau_0}\right) \quad (2.20)$$

sendo κ um parâmetro adimensional, H_{max} é a amplitude máxima do campo magnético AC, V_p é o volume da partícula, M_S é a magnetização de saturação da partícula, f a frequência do campo alternado aplicado, e τ_0 o tempo característico. Assim a partir da equação (2.20) podemos obter o volume superparamagnético para o caso AC:

$$V_{sp} = \frac{K_B T}{K_{ef}} \ln \left(\frac{K_B T}{4\mu_0 H_{max} M_S V_p f \tau_0} \right), \quad (2.21)$$

note que o volume superparamagnético depende dos inversos da frequência f , da amplitude do campo magnético AC H_{max} , e da constante efetiva de anisotropia K_{ef} . Ou seja, a medida que os valores citados anteriormente aumentam o volume superparamagnético diminui.

Além das informações anteriores podemos ainda calcular a resposta da magnetização com relação ao campo, e a susceptibilidade magnética DC. Para tal observamos o fato do comportamento superparamagnético se assemelhar com o comportamento paramagnético. No tratamento matemático a seguir será considerado que, as projeções dos momentos magnéticos na direção do campo serão contínuas. Isso porque, no regime superparamagnético, o momento magnético da partícula toda atua como um momento magnético atômico gigante, ou seja, todos os spins atômicos atuam de forma conjunta (coerentemente), tornando o número de projeções muito grande, tendendo a infinito. Neste caso [75]:

$$\mu_z = \vec{\mu} \cdot \vec{k} = m \cos(\theta'), \quad (2.22)$$

onde o ângulo θ' entre o momento magnético e o campo magnético pode assumir qualquer valor entre 0 e π . Considerando que todas as orientações do momento magnético de uma nanopartícula, em relação a um campo magnético aplicado \vec{B} , tem probabilidades iguais. A probabilidade $p(\theta) d\theta$ deste momento se encontrar em um ângulo entre θ e $\theta + d\theta$, é igual à razão entre a área de um anel infinitesimal de raio $\text{sen}\theta$ e espessura $d\theta$, e a área da superfície de uma esfera de raio um. Portanto:

$$p(\theta) d\theta = \frac{2\pi \text{sen}\theta}{4\pi (1)^2} = \frac{\text{sen}\theta}{2}. \quad (2.23)$$

Porém quando submetido a um campo magnético o momento magnético tende a alinhar de acordo com este campo, de forma a minimizar a energia Zeeman. Então os ângulos deixam de ter probabilidades iguais. Para haver uma compensação dessa condição o fator de Boltzmann é acrescentado na função $p(\theta)$. Então:

$$p(\theta) d\theta \propto \exp(-E/K_B T) \frac{\text{sen}\theta}{2} d\theta, \quad (2.24)$$

indicando que $p(\theta) d\theta$ deve ser normalizada em todos os espaços de configurações possíveis em θ . Com E sendo a energia de interação dos momentos com o campo magnético.

O valor esperado para o momento de dipolo magnético do sistema de N partículas será dado por:

$$\langle \mu_z \rangle_T = \frac{\int_0^\pi \mu \cos\theta p(\theta) d\theta}{\int_0^\pi p(\theta) d\theta} = \frac{\int_0^\pi \mu \cos\theta \exp(\mu B \cos\theta / K_B T) \text{sen}\theta d\theta}{\int_0^\pi \exp(\mu B \cos\theta / K_B T) \text{sen}\theta d\theta}. \quad (2.25)$$

Fazendo uma mudança de variáveis:

$$\langle \mu_z \rangle_T = \frac{\mu \int_{-x}^x u e^u du}{x - \int_{-x}^x e^u du}. \quad (2.26)$$

Integrando as funções tem-se:

$$\langle \mu_z \rangle_T = \frac{\mu (x \cosh x - \text{sen}hx)}{x \text{sen}hx} = \mu \left(\coth x - \frac{1}{x} \right), \quad (2.27)$$

onde $x = \mu B / K_B T$. Definindo a função de Langevin $L(x)$:

$$L(x) = \coth x - \frac{1}{x}, \quad (2.28)$$

encontra-se o momento magnético médio para o modelo superparamagnético:

$$\langle \mu_z \rangle_T = \mu L(x). \quad (2.29)$$

Em fluidos magnéticos é importante lembrar que existem diferenças entre a magnetização das nanopartículas e a magnetização do fluido. Para encontrar a magnetização de um fluido, M_{fluido} , multiplica-se os dois lados da equação (2.29) por N/V_{fluido} , onde N é o número de nanopartículas no fluido e V_{fluido} , é o volume do fluido:

$$\frac{N \langle \mu_z \rangle_T}{V_{fluido}} = M_{fluido} = \frac{N}{V_{fluido}} \mu L(x). \quad (2.30)$$

Multiplicando e dividindo o lado direito da equação pelo volume da nanopartícula V_p , temos:

$$M_{fluido} = \frac{NV_p}{V_{fluido}} \frac{\mu}{V_p} L(x) = \phi M_s L(x), \quad (2.31)$$

onde $M_s = \mu/V_p$, é a magnetização da nanopartícula e $\phi = NV_p/V_{fluido}$ é a fração volumétrica de nanopartículas no fluido.

Logo, através das curvas de magnetização pode-se encontrar a fração volumétrica. Para tal utilizamos da magnetização de saturação onde o campo é muito grande, ou seja, $B \rightarrow \infty$, e $L(x) \rightarrow 1$. Então obtêm-se:

$$\phi = \frac{M_{med}}{M_s}, \quad (2.32)$$

onde M_{med} , e M_s são respectivamente a magnetização medida e a magnetização de saturação.

Podemos ainda utilizando do regime de baixo campo ($x \ll 1$), ou seja:

$$L(x) \approx \frac{x}{3}. \quad (2.33)$$

calcular a susceptibilidade magnética inicial, substituindo na equação da magnetização temos:

$$M = M_s \frac{x}{3}. \quad (2.34)$$

Utilizando a definição de susceptibilidade magnética e substituindo x na equação (2.34), temos:

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H} = \frac{\mu_0 M_s^2 V_p}{3K_B T}. \quad (2.35)$$

2.3 Susceptibilidade de Bloqueio

2.3.1 Susceptibilidade DC

Conforme utilizado na seção anterior sabemos que:

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H}, \quad (2.36)$$

essa equação representa a susceptibilidade magnética, que nos mostra como a magnetização responde ao campo magnético.

Sabemos da seção anterior, equação (2.35), que:

$$\chi = \frac{\mu_0 M_S^2 V_p}{3K_B T}, \quad (2.37)$$

que é a susceptibilidade de partículas superparamagnéticas, também conhecida como susceptibilidade de Langevin.

Porém, para um sistema sob ação de campo magnético, na magnetização não existe apenas a contribuição de partículas superparamagnéticas. Há também a contribuição das partículas chamadas bloqueadas. Quando sujeita a campo magnético, uma partícula bloqueada tem seu momento magnético alinhado em uma posição intermediária ao campo e ao eixo de anisotropia. Assim, a magnetização ao longo da direção do campo fica da seguinte forma:

$$M = M_S \cos(\varphi - \theta), \quad (2.38)$$

onde φ é o ângulo entre o campo magnético e o eixo de anisotropia e θ é a posição de equilíbrio da magnetização. Essa posição é obtida minimizando a densidade de energia através da equação:

$$\varepsilon = \frac{E}{V} = K_{ef} \sin^2 \theta - \mu_0 M_S H \cos(\varphi - \theta). \quad (2.39)$$

A condição de minimização é dada por:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \theta} = 0, \quad e \quad \frac{\partial^2 \varepsilon}{\partial \theta^2} > 0. \quad (2.40)$$

O que nos dá:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \theta} = K_{ef} \sin(2\theta) - \mu_0 M_S H \sin(\varphi - \theta) = 0, \quad (2.41)$$

e,

$$\frac{\partial^2 \varepsilon}{\partial \theta^2} = 2K_{ef} \cos(2\theta) + \mu_0 M_S H \cos(\varphi - \theta) > 0. \quad (2.42)$$

Quando $H < H_K = 2K_{ef}/\mu_0 M_S$, a posição de equilíbrio do momento magnético da partícula está próximo ao eixo de anisotropia, então podemos fazer: $\text{sen}(2\theta) \approx 2\theta$ e $\text{sen}(\varphi - \theta) \approx \text{sen}\varphi$. Substituindo as relações anteriores na equação (2.41) obtemos:

$$\theta = \frac{\mu_0 M_S H}{2K_{ef}} \text{sen}\varphi. \quad (2.43)$$

Logo, através das equações (2.36), (2.38), e (2.43) podemos calcular a susceptibilidade:

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H} = \mu_0 M_S \text{sen}(\varphi - \theta) \frac{\partial \theta}{\partial H} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{ef}} \text{sen}^2 \varphi. \quad (2.44)$$

Para um sistema com eixos de anisotropia orientados randomicamente, a susceptibilidade das partículas bloqueadas é calculada fazendo a média de todas as orientações possíveis. Assim:

$$\chi_{bl} = \frac{1}{4\pi} \int_0^{2\pi} \int_0^\pi \left(\frac{\mu_0 M_S^2}{2K_{ef}} \text{sen}^2 \varphi \right) \text{sen}\varphi d\varphi d\phi = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{ef}}. \quad (2.45)$$

Em um sistema polidisperso e com distribuição $P(V)$, a susceptibilidade possui contribuições bloqueada e superparamagnética. Para um sistema inicialmente sem campo, define-se uma susceptibilidade (χ_{ZFC}), usando que:

$$\chi = \chi_{SP} + \chi_{bl}, \quad (2.46)$$

$$\chi_{ZFC} = \int_0^{V_{SP}} \chi_{SP} P(V) dV + \int_{V_{SP}}^\infty \chi_{bl} P(V) dV. \quad (2.47)$$

Com a ação do campo magnético a susceptibilidade será [81]:

$$\chi_{FC} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_B} \int_0^\infty \frac{V}{T} P(V) dV = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_B T} \int_0^{V_{SP}} V P(V) dV + \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_B} \int_{V_{SP}}^\infty \frac{V}{T_{bl}} P(V) dV, \quad (2.48)$$

onde $T_{bl} = K_{ef}V/K_B \ln(t_m/\tau_0)$, logo substituindo T_{bl} :

$$\chi_{FC} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{BT}} \int_0^{V_{SP}} VP(V) dV + \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{ef}} \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) \int_{V_{SP}}^{\infty} P(V) dV. \quad (2.49)$$

Para o caso de uma medida quasi estática, o que contempla a técnica de magnetometria vibrante utilizada nesse trabalho, temos $\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) \approx 25$.

Quando consideramos o caso onde o volume superparamagnético depende da frequência, equação (2.21), temos que:

$$V_{sp} = \frac{K_{BT}}{K_{ef}} \ln\left(\frac{K_{BT}}{4\mu_0 H_{max} M_S V_p f \tau_0}\right), \quad (2.50)$$

logo nas equações (2.47) e (2.49) têm-se:

$$\chi_{ZFC} = \int_0^{V_{SP}} \chi_{SP} P(V) dV + \int_{V_{SP}}^{\infty} \chi_{bl} P(V) dV, \quad (2.51)$$

$$\chi_{FC} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{BT}} \int_0^{V_{SP}} VP(V) dV + \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{ef}} \int_{V_{SP}}^{\infty} \ln\left(\frac{K_{BT}}{4\mu_0 H_{max} M_S V_p f \tau_0}\right) P(V) dV. \quad (2.52)$$

2.3.2 Susceptibilidade AC

Para o cálculo da susceptibilidade AC, vamos supor que as partículas estão sob ação de um campo magnético alternado com a seguinte forma:

$$H(t) = H_0 + h(t) = H_0 + h_0 \cos(\omega t), \quad (2.53)$$

onde H_0 é o campo estático. A magnetização pode ser escrita como:

$$M(t) = M_0 + m(t) = M_0 + m_0 \cos(\omega t - \varphi), \quad (2.54)$$

onde M_0 é a magnetização de equilíbrio, e φ é o ângulo de fase entre a magnetização e o campo magnético. Escrevendo as equações acima na forma complexa temos:

$$H(t) = H_0 + h(t) = H_0 + h_0 e^{i\omega t}, \quad (2.55)$$

e

$$M(t) = M_0 + \frac{m_0}{h_0} e^{-i\varphi} h(t). \quad (2.56)$$

De posse da magnetização na equação (2.56), podemos escrever a susceptibilidade como:

$$\chi = \frac{m_0}{h_0} e^{-i\varphi} = \chi' - i\chi''. \quad (2.57)$$

Vamos supor que inicialmente não haja campo magnético, a barreira para mudar o estado é a barreira da energia de anisotropia ($K_{ef}V$). E ainda N_+ é o número de partículas alinhadas na direção $O_{z'}$ conforme podemos observar na figura (2.4). Logo, o número de partículas alinhadas na direção do eixo O_z é, $N_- = N - N_+$. Podemos escrever o número de partículas na direção $O_{z'}$ através da equação mestra:

$$dN_+ = \frac{N - N_+}{\tau_-} dt - \frac{N_+}{\tau_+} dt. \quad (2.58)$$

Como o campo magnético é nulo, $\tau_+ = \tau_- = \tau$, logo:

$$dN_+ = \frac{dt}{\tau} (N - 2N_+) \Rightarrow \frac{dN_+}{2N_+ - N} = -\frac{dt}{\tau}. \quad (2.59)$$

Integrando a equação (2.59) obtemos:

$$N_+(t) = \frac{N}{2} + \left(N_+(0) - \frac{N}{2} \right) e^{-\frac{2t}{\tau}}, \quad (2.60)$$

portanto:

$$N_-(t) = N - N_+(t) = \frac{N}{2} - \left(N_+(0) - \frac{N}{2} \right) e^{-\frac{2t}{\tau}}. \quad (2.61)$$

A magnetização no eixo $O_{z'}$ pode ser escrita como:

$$M_{\pm} = \frac{M_S N_{\pm}(t)}{N} = \frac{M_S}{N} \left[N^{eq} \pm \left(N_+^0 - N^{eq} \right) e^{-\frac{2t}{\tau}} \right], \quad (2.62)$$

onde $N^{eq} = N/2$. Observando as expressões acima, pode-se ver que no limite em que $t \gg \tau/2$, ou $N_+^0 = N^{eq}$, o equilíbrio é alcançado e teremos $N/2$ partículas com momentos alinhados na direção $O_{z'}$, e $N/2$ partículas na direção O_z . Neste caso, a magnetização total é zero.

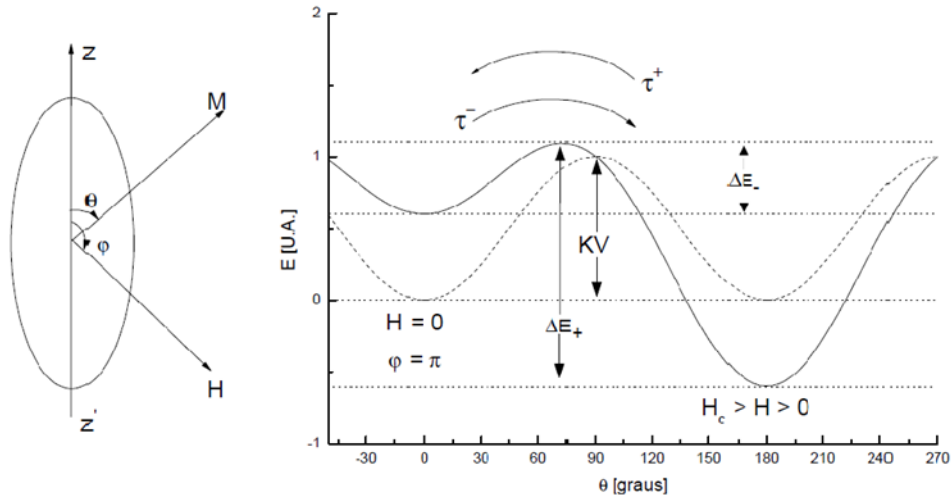


Figura 2.4: Dependência da energia com ângulo θ com campo nulo e com campo \vec{H} na direção do campo aplicado $\varphi = \pi$.

Considere agora que o sistema está sob ação de um campo magnético, isso implica em $\tau_+ \neq \tau_-$. Logo:

$$dN_+ = \frac{N - N_+}{\tau_-} dt - \frac{N_+}{\tau_+} dt, \quad (2.63)$$

onde,

$$\tau_{\pm} = \tau_0 e^{\frac{\Delta E_{\pm}}{K_B T}}, \quad \frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_+} + \frac{1}{\tau_-}. \quad (2.64)$$

Os termos de variação de energia são:

$$\Delta E_{\pm} = K_e f V \left(1 \pm \frac{H}{H_K} \right)^2. \quad (2.65)$$

Logo,

$$dN_+ = dt \left(\frac{N - N_+}{\tau_-} - \frac{N_+}{\tau_+} \right) = dt \left[\frac{\tau_+(N - N_+) - \tau_- N_+}{\tau_+ \tau_-} \right] \quad (2.66)$$

$$\frac{dN_+}{\frac{N}{\tau_-} - \frac{N_+}{\tau}} = dt. \quad (2.67)$$

Integrando a equação (2.67) temos:

$$N_+ = \frac{N\tau}{\tau_-} + \left[N_+(0) - \frac{N\tau}{\tau_-} \right] e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad (2.68)$$

podemos fazer então, $N_+^{eq} = N\tau/\tau_- = N\tau_+ / (\tau_+ + \tau_-)$, substituindo na equação acima temos:

$$N_+ = N_+^{eq} + \left[N_+^0 - N_+^{eq} \right] e^{-\frac{t}{\tau}}. \quad (2.69)$$

Então a magnetização será:

$$M = \frac{M_S}{N} \left[N_+^{eq} + \left(N_+^0 - N_+^{eq} \right) e^{-\frac{t}{\tau}} \right]. \quad (2.70)$$

Identificando os termos da equação acima como:

$$h_0 \chi_{sp} = \frac{M_S N_+^{eq}}{N}, \quad (2.71)$$

e,

$$h_0 \chi_{bl} = \frac{M_S N_+^0}{N}. \quad (2.72)$$

Reescrevendo a magnetização temos:

$$M = h_0 \left[\chi_{sp} + (\chi_{bl} - \chi_{sp}) e^{-\frac{t}{\tau}} \right], \quad (2.73)$$

onde χ_{sp} é a susceptibilidade das partículas superparamagnéticas e χ_{bl} é susceptibilidade de partículas bloqueadas. Podemos ainda escrever a susceptibilidade em função da frequência de oscilação do campo magnético, para tal basta aplicar a transformada de Fourier na equação (2.73):

$$M(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} h_0 \left[\chi_{sp} + (\chi_{bl} - \chi_{sp}) e^{\frac{-t}{\tau}} \right] e^{i\omega t} dt. \quad (2.74)$$

Resultando em,

$$\chi(\omega) = \frac{\chi_{sp} + i\omega\tau\chi_{bl}}{1 + i\omega\tau} = \frac{\chi_{sp} + \omega^2\tau^2\chi_{bl}}{1 + \omega^2\tau^2} - i \frac{[(\chi_{sp} - \chi_{bl})\omega\tau]}{1 + \omega^2\tau^2} = \chi' - i\chi'', \quad (2.75)$$

logo as susceptibilidades real e imaginária serão:

$$\chi' = \frac{\chi_{sp} + \omega^2\tau^2\chi_{bl}}{1 + \omega^2\tau^2}, \quad (2.76)$$

e,

$$\chi'' = \frac{(\chi_{sp} - \chi_{bl})\omega\tau}{1 + \omega^2\tau^2}. \quad (2.77)$$

Onde as susceptibilidades χ_{sp} e χ_{bl} são calculadas como as médias:

$$\chi_{sp} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{BT}} \int_0^{V_{sp}} V P(V) dV \quad (2.78)$$

$$\chi_{bl} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{ef}} \int_{V_{sp}}^{\infty} P(V) dV. \quad (2.79)$$

2.4 Magnetohipertermia

Magnetohipertermia é o fenômeno de aumento de temperatura de um material magnético devido a interação do campo magnético alternado com os momentos magnéticos das nanopartículas. Nesta seção revisitaremos a teoria do regime linear. Entretanto, primeiramente iremos avaliar o teorema de Poynting e identificar os diferentes mecanismos de geração de calor por meio eletromagnético. Entao iremos trabalhar com o termo de histerese magnética e utilizar a teoria de regime linear, assim como correlacionar com o modelo de dipolos rígidos, ou seja modelo de Debye. A teoria do regime linear permite a

descrição da dissipação de calor com a magnetização respondendo linearmente para baixos valores de campo magnético.

Para um melhor entendimento sobre a magnetohipertermia, é necessário saber como a radiação eletromagnética interage com a matéria. Para tal é necessário descrever a energia carregada por um campo magnético, essa energia é descrita através do vetor de Poynting [82],

$$\vec{S} = \frac{1}{\mu} \vec{E} \times \vec{B}. \quad (2.80)$$

Este possui dimensão de energia sob área por tempo, portanto, pode-se interpretar o vetor de Poynting como a taxa de fluxo de energia. Assim, integrando sobre uma superfície fechada que encerre uma configuração de cargas livres e correntes elétricas, obtêm-se o trabalho realizado pelo campo por unidade de tempo:

$$\frac{\Delta W}{\Delta t} = \oint_A \vec{S} \cdot \hat{n} da. \quad (2.81)$$

Aplicando o Teorema do Divergente a equação anterior

$$\frac{\Delta W}{\Delta t} = \int_V \vec{\nabla} \cdot \vec{S} dv = \int_V (\vec{E} \times \vec{H}) dv, \quad (2.82)$$

usando a identidade vetorial

$$\vec{\nabla} \cdot (\vec{E} \times \vec{H}) = \vec{H} \cdot (\vec{\nabla} \times \vec{E}) - \vec{E} \cdot (\vec{\nabla} \times \vec{H}), \quad (2.83)$$

e as equações de Maxwell

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad \text{e} \quad \vec{\nabla} \times \vec{H} = \vec{J}_f + \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}, \quad (2.84)$$

podemos escrever

$$\vec{\nabla} \cdot (\vec{E} \times \vec{H}) = -\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} - \vec{E} \cdot \vec{J}_f - \vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t}. \quad (2.85)$$

Logo,

$$\int_V \vec{\nabla} \cdot (\vec{E} \times \vec{H}) dv = \int_V \left(-\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} - \vec{E} \cdot \vec{J}_f - \vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} \right). \quad (2.86)$$

Analisando o primeiro termo da integral, temos que:

$$\frac{\partial}{\partial t} (\vec{H} \cdot \vec{B}) = \vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} + \vec{B} \cdot \frac{\partial \vec{H}}{\partial t}. \quad (2.87)$$

Multiplicando os dois lados da equação (2.87) por 1/2, e somando em ambos os lados os termos:

$$\frac{1}{2} \vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \quad \text{e} \quad -\frac{1}{2} \vec{B} \cdot \frac{\partial \vec{H}}{\partial t}, \quad (2.88)$$

obtemos:

$$\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} = \frac{1}{2} \left(\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} - \vec{B} \cdot \frac{\partial \vec{H}}{\partial t} \right) + \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial t} (\vec{H} \cdot \vec{B}). \quad (2.89)$$

De modo análogo,

$$\vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} = \frac{1}{2} \left(\vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} - \vec{D} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right) + \frac{1}{2} \frac{\partial}{\partial t} (\vec{E} \cdot \vec{D}). \quad (2.90)$$

Assim,

$$\begin{aligned} - \int_V \vec{\nabla} \cdot (\vec{E} \times \vec{H}) dv &= \int_V \frac{1}{2} \left[\frac{\partial}{\partial t} (\vec{H} \cdot \vec{B}) + \frac{\partial}{\partial t} (\vec{E} \cdot \vec{D}) \right] dv + \int_V \vec{E} \cdot \vec{J}_f dv + \\ &+ \int_V \frac{1}{2} \left(\vec{E} \cdot \frac{\partial \vec{D}}{\partial t} - \vec{D} \cdot \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \right) dv + \int_V \frac{1}{2} \left(\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} - \vec{B} \cdot \frac{\partial \vec{H}}{\partial t} \right) dv. \end{aligned} \quad (2.91)$$

Podemos interpretar a equação acima da seguinte maneira: o primeiro termo ao lado direito descreve o trabalho realizado pelo campo eletromagnético ao modificar seus próprios valores, ou seja, é o termo de auto-energia. Esta interpretação é devido a escrevermos este termo como a derivada temporal de grandezas proporcionais ao módulo ao quadrado dos campos elétrico e magnético, exatamente como aparece nos termos de auto energia. O segundo termo representa o efeito Joule, e também conhecido por

dissipação indutiva. O terceiro termo é conhecido como dissipação dielétrica, este está relacionado com a interação do campo elétrico com dipolos elétricos. Analogamente ao terceiro, o quarto e último termo é o termo de dissipação magnética, este está relacionado a interação do campo magnético com os dipolos magnéticos, também denominada histerese magnética.

Assumindo para o sistema de interesse que não há correntes livres, e que o termo dielétrico é desprezível, sobra apenas o termo magnético. Logo a equação (2.86), que representa o trabalho por unidade de tempo, fica:

$$\int_V \vec{\nabla} \cdot (\vec{E} \times \vec{H}) dv = \int_V \left(-\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \right) dv = \frac{\Delta W}{\Delta t}. \quad (2.92)$$

Ao considerar que o campo auxiliar e o campo magnético possuem a mesma direção (analogamente ao caso isotrópico), podemos abandonar a notação vetorial. Sabemos também, que para o caso geral,

$$\frac{d}{dt} = \frac{\partial}{\partial t} + (\vec{v} \cdot \vec{\nabla}), \quad (2.93)$$

porém vamos considerar que as fontes de campo magnético estão em repouso ($\vec{v} = 0$). O que resulta em:

$$\frac{\Delta W}{\Delta V} = - \int_t \left(\vec{H} \cdot \frac{\partial \vec{B}}{\partial t} \right) dt = - \int_t \left(\vec{H} \cdot \frac{d\vec{B}}{dt} \right) dt = - \int_B H dB. \quad (2.94)$$

Note na equação acima que a integral no tempo equivale a uma integral de linha no campo magnético, visto que tanto B como H dependem do mesmo parâmetro t . Logo podemos escrever:

$$\frac{dW}{dV} = -HdB. \quad (2.95)$$

Aqui utilizamos a convenção que dW é o trabalho realizado por um sistema. Como o sistema a ser utilizado é um material magnético encerrado num volume, e até agora o objeto de estudo foi o campo eletromagnético a equação (2.95) será interpretada como o trabalho realizado sobre um material magnético sob ação de um campo eletromagnético. Quando mudamos o foco para o material que sofre a ação do campo, precisamos ter mais atenção com a expressão acima. A mesma descreve todo o trabalho relacionado a magnetização do material pelo campo, porém este trabalho inclui mais de uma contribuição. Como o campo magnético (\vec{B}) não é uma variável exclusivamente do sistema,

nos convêm desenvolver:

$$\frac{dW}{dV} = -HdB = -\mu_0 H d(H + M) = -\mu_0 H dH - \mu_0 H dM. \quad (2.96)$$

Observe que o primeiro termo da equação representa o trabalho para introduzir o campo no vácuo, ou seja, independe da presença de um material magnético. O segundo termo representa o trabalho de magnetização, que é o que interessa para o nosso estudo. Logo, podemos escrever o trabalho realizado por um sistema magnético ao se magnetizar sob ação de um campo externo como:

$$\frac{dW}{dV} = -\mu_0 H dM. \quad (2.97)$$

De posse do trabalho podemos então recorrer a primeira lei da termodinâmica:

$$\frac{dU}{dV} = \frac{dQ}{dV} - \frac{dW}{dV} = \frac{dQ}{dV} + \mu_0 H dM. \quad (2.98)$$

Observe que a primeira lei foi escrita em termos das densidades volumétricas de energia. Para descobrirmos o calor dissipado em um ciclo histerético fazemos:

$$\oint_{\text{ciclo}} \frac{dU}{dV} = \oint_{\text{ciclo}} \frac{dQ}{dV} + \oint_{\text{ciclo}} \mu_0 H dM. \quad (2.99)$$

A energia interna em um ciclo é zero, logo:

$$-\oint_{\text{ciclo}} \frac{dQ}{dV} = \oint_{\text{ciclo}} \mu_0 H dM, \quad (2.100)$$

observe o sinal negativo no lado esquerdo da equação, este indica a perda de calor no ciclo.

Então com um campo da seguinte forma:

$$H = H_0 \cos(\omega t), \quad (2.101)$$

e uma magnetização:

$$M = M_0 \cos(\omega t - \varphi), \quad (2.102)$$

observa-se que a magnetização está deslocada em relação ao campo o que caracteriza o regime linear. Substituindo as equações do campo, da magnetização, e calculando o trabalho, obtém-se:

$$\oint_{\text{ciclo}} \mu_0 H dM = -\mu_0 \int_0^{\frac{2\pi}{\omega}} H_0 \cos(\omega t) \omega M_0 [\text{sen}(\omega t) \cos\varphi - \cos(\omega t) \text{sen}\varphi] dt, \quad (2.103)$$

o que resulta:

$$\oint_{\text{ciclo}} \mu_0 H dM = \mu_0 \omega M_0 H_0 \text{sen}\varphi \int_0^{\frac{2\pi}{\omega}} \cos^2(\omega t) dt = \mu_0 \pi M_0 H_0 \text{sen}\varphi. \quad (2.104)$$

Podemos ainda escrever [53]:

$$M_0 = |\chi| H_0, \quad (2.105)$$

como a susceptibilidade magnética pode ser escrita na forma complexa, temos:

$$\chi = \chi' - i\chi'' \quad (2.106)$$

e

$$\chi = |\chi| (\cos\varphi - i\text{sen}\varphi), \quad (2.107)$$

então:

$$\cos\varphi = \frac{\chi'}{|\chi|} \quad \text{e} \quad \text{sen}\varphi = \frac{\chi''}{|\chi|}. \quad (2.108)$$

Substituindo, o seno das equações (2.108) e a equação (2.105) na equação (2.104), encontramos:

$$\oint_{\text{ciclo}} \mu_0 H dM = \mu_0 \pi H_0^2 \chi'', \quad (2.109)$$

quando multiplicamos pela frequência cíclica $f = \omega/2\pi$ obtêm-se uma expressão para a potência dissipada por volume, o que resulta em:

$$P = \mu_0\pi\chi'' f H_0^2. \quad (2.110)$$

Para fazer uso deste resultado, χ'' deve estar relacionado aos parâmetros do material. Partindo da equação de relaxação e utilizando o modelo de Debye, assim como feito por Rosensweig em um trabalho de 2002 [69], temos:

$$\frac{\partial M(t)}{\partial t} = \frac{1}{\tau} (M_0(t) - M(t)), \quad (2.111)$$

onde τ é a relaxação no tempo, $M_0(t) = \chi_0 H_0 \cos(\omega t - \varphi)$ é a magnetização de equilíbrio, e χ_0 é a susceptibilidade de equilíbrio. Substituindo a representação complexa de M_0 e M na equação (2.111) temos:

$$\chi(\omega) = \frac{\chi_0}{1 + i\omega\tau}. \quad (2.112)$$

Resultando numa dependência da susceptibilidade com a frequência. Note que este valor é complexo, podemos então escrever as componentes da seguinte maneira:

$$\chi'(\omega) = \frac{\chi_0}{1 + (\omega\tau)^2} \quad \text{e} \quad \chi''(\omega) = \frac{\omega\tau}{1 + (\omega\tau)^2} \chi_0. \quad (2.113)$$

De posse das informações anteriores podemos substituir o χ'' da equação (2.113), na equação (2.110) e obter a seguinte expressão para a potência dissipada:

$$P = \mu_0\pi\chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f\tau}{1 + (2\pi f\tau)^2}. \quad (2.114)$$

Note que encontramos uma expressão para potência dissipada por unidade de volume. Porém a título de compararmos nossos resultados experimentais com a teoria, faremos uma mudança nas unidades e na forma como representamos a potência dissipada. Nos utilizaremos da nomenclatura SLP (Specific Loss Power) como é encontrada usualmente na literatura, o SLP é apresentado em W/g ou seja unidade de potência por unidade de massa no cgs. Devido a maior facilidade de escrevermos nossos dados no cgs, deveremos fazer uma conversão na potência de erg/s para Watt (J/s), para tal basta multiplicarmos a equação (2.114) por 10^{-7} e encontramos:

$$P = 10^{-7} \mu_0 \pi \chi_0 H_0^2 f \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}. \quad (2.115)$$

Feita a mudança nas unidades de medida, agora dividiremos a equação da potência pela densidade do material magnético (ρ_p) e então encontraremos a equação para o SLP teórico,

$$SLP = \frac{P}{\rho_p} = 10^{-7} \frac{\mu_0 \pi \chi_0 H_0^2 f}{\rho_p} \frac{2\pi f \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}. \quad (2.116)$$

Observe que o SLP depende do tempo de relaxação (τ), esse tempo de relaxação basicamente é descrito por duas contribuições [69]. Essas contribuições são a relaxação browniana e a relaxação de Nèel-Brown já abordada na seção (2.2) (equação 2.8). A relaxação browniana é relacionada ao tempo que a nanopartícula gasta para alinhar-se ao campo aplicado, o movimento acontece devido a rotação da nanopartícula, assim a magnetização permanece estática em relação a rede cristalina. Quando esse movimento ocorre, o τ é descrito pela relaxação browniana, dada pela seguinte equação:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{K_B T}. \quad (2.117)$$

Onde η é o coeficiente de viscosidade do líquido carreador, T a temperatura, K_B a constante de Boltzmann, e V_H é o volume hidrodinâmico. Este volume hidrodinâmico é maior que o volume da partícula (V_p), e é descrito por $V_H = (1+\delta/R)^3 V_p$, onde δ é a espessura da camada de cobertura adsorvida a superfície da nanopartícula.

Entretanto, existem casos em que os dois processos de relaxação ocorrem ao mesmo tempo, para esse caso nos utilizamos de uma combinação entre as equações (2.117) e (2.8). Combinação descrita pela equação seguinte:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N}. \quad (2.118)$$

A equação acima permite estudarmos como a relaxação se comporta em termos das relaxações de Neel e browniana.

O SLP também depende de χ_0 , este, quando não há partículas bloqueadas, é assumido como a susceptibilidade de Langevin (equação 2.35). Porém na presença de partículas bloqueadas, a susceptibilidade passa a ser escrita como a equação (2.46) ($\chi_0 = \chi_{sp} - \chi_{bl}$) onde, χ_{sp} é dado pela equação (2.78), e χ_{bl} é dado pela equação (2.79) da subseção (2.3.2).

2.5 Efeito da Interação no Mecanismo de Relaxação

Na seção anterior observamos na equação (2.116) que existe uma dependência do SLP com a relaxação e que o mesmo pode variar de acordo com o tipo de relaxação. Nesta seção, abordaremos como a interação dipolar interfere no mecanismo de relaxação, e as consequências da mesma.

Para melhor compreender o que ocorre escreveremos a energia como [83]:

$$E = -KV (\hat{n} \cdot \hat{\mu})^2 - \mu_0 \vec{H}_{ef} \cdot \vec{\mu}, \quad (2.119)$$

onde, K é a constante de anisotropia, V é o volume da partícula, \hat{n} é o vetor que indica o eixo de anisotropia, $\vec{\mu}$ é o momento magnético, e \vec{H}_{ef} é o campo magnético efetivo, que inclui o campo aplicado e o campo da interação dipolar e pode ser escrito da seguinte forma:

$$\vec{H}_{ef} = \vec{H}_a + \frac{\mu}{d^3} \sum_{i \neq j} \frac{3(\hat{\mu}_i \cdot \hat{r}_{ij}) \hat{r}_{ij} - \hat{\mu}_i}{(r_{ij}/d)^3}. \quad (2.120)$$

Note que conforme dito anteriormente o campo efetivo possui uma contribuição que é em função do campo magnético aplicado (\vec{H}_a) e uma contribuição que é devida ao efeito dipolar entre as partículas, e também encontramos a distância entre primeiros vizinhos (d), e o vetor que nos informa a distância entre as partículas i e j ($r_{ij} \hat{r}_{ij}$) conforme podemos notar na figura (2.5).

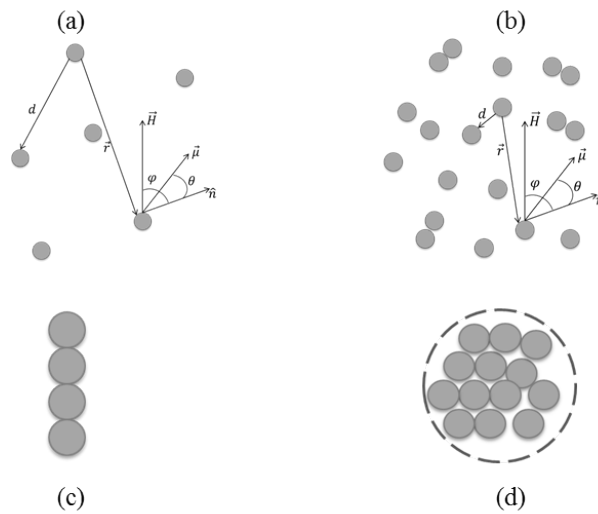


Figura 2.5: Representação esquemática das distribuições de partículas em um fluido magnético: (a) partículas dispersas em um fluido diluído, (b) partículas dispersas em um fluido concentrado, (c) partículas aglomeradas em forma de cadeia, e (d) partículas aglomeradas em formato esférico.

2.5.1 Modelo de Shtrikman - Wolfarth

De posse da energia podemos então analisar o que acontece com a relaxação quando efeitos de interação são considerados. Em 1981 Shtrikman e Wolfarth [70], motivados por uma descoberta de J.L. Tholence [84], constataram que a interação dipolar pode afetar a relaxação de Néel,

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{K_B T}\right), \quad (2.121)$$

e mudar a mesma para uma equação do tipo lei de Vogel-Fulcher:

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{K_B (T - T_0)}\right). \quad (2.122)$$

Shtrikman e Wohlfarth são um dos primeiros autores a correlacionarem a lei de Vogel-Fulcher, para o caso de relaxação da magnetização de nanopartículas magnéticas, com a interação dipolar entre as mesmas. Os autores assumem no termo de energia, além da anisotropia um termo tipo Zeeman referente a interação dipolar entre nanopartículas. Curiosamente os autores não demonstram que a simetria uniaxial é válida para a interação dipolar entre partículas. Basicamente, os autores testaram dois limites de T_0 , onde compararam T_0 com um T_K , com $T_K = KV/K_B$. O primeiro limite foi chamado de regime de acoplamento forte, onde $T_0 \gg T_K$, e o segundo e de maior importância para este trabalho, regime acoplamento fraco, onde $T_0 \ll T_K$. Quando compararam com resultados da literatura identificaram que ambos os limites são satisfeitos, porém o regime fraco se mostrou aplicado em uma grande quantidade de amostras. O que para nós torna o modelo muito interessante, visto que desejamos nos utilizar do acoplamento fraco.

Shtrikman e Wholfarth, então, obtiveram a lei de Vogel - Fulcher para o acoplamento fraco da seguinte maneira. Partindo da teoria de Néel, os autores assumem que pode-se escrever a relaxação como:

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{KV + MVH_i}{K_B T}\right). \quad (2.123)$$

Onde, V é o volume da partícula, K é a constante de anisotropia, M a magnetização, e H_i é o campo de interação. De posse dessa informação, e devido a complexidade de se construir a interação entre todas as partículas, foi sugerido uma média estatística para H_i que para um sistema de dois níveis pode ser escrito como:

$$\bar{H}_i = H_i \tanh\left(\frac{H_i MV}{K_B T}\right) \simeq \frac{H_i^2 MV}{K_B T}. \quad (2.124)$$

Note que, o lado direito da equação, é devido ao fato de estarmos no regime de acoplamento fraco. Então, substituindo \bar{H}_i na equação (2.123), chega-se ao seguinte:

$$\tau_N \simeq \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{K_B \left(T - \left(K_B^{-1} E_i^2 / E_k\right)\right)}\right), \quad (2.125)$$

sendo $E_i = H_i MV$, e $E_K = KV = K_B T_K$. Podemos observar que a equação (2.125) é semelhante a equação (2.122), logo podemos inferir que para interações com regime de acoplamento fraco a lei de Vogel - Fulcher é válida e:

$$T_0 = \frac{1}{K_B} \frac{E_i^2}{E_K}. \quad (2.126)$$

Entretanto até agora apenas nos utilizamos de uma correção na relaxação de Nèel. O que nos leva a perguntar, será que a interação dipolar entre as partículas nos fornece uma mudança na relaxação browniana? A resposta para tal pergunta está em um trabalho de Jinlong Zhang e Weili Luo de 1996 [85]. No trabalho, os autores realizaram estudos em amostras de fluidos magnéticos com relação a concentração, e demonstraram que a mudança na relaxação browniana ocorre devido a uma mudança na viscosidade (também de acordo com uma lei de Vogel-Fulcher). E também que, a relaxação de Nèel pode-se aplicar a lei de Vogel-Fulcher de forma semelhante a vidros de spin (spin glasses) como visto por Shtrikman e Wolfarth. Para tal os autores identificaram dois picos na susceptibilidade AC. Um pico devido a relaxação browniana, termo este que não depende fortemente da concentração, o que os autores esperavam já que o mesmo se fundamenta em interações hidrodinâmicas. E o outro pico, devido a relaxação de Nèel onde o termo é fortemente dependente da concentração seguindo a lei do tipo Vogel-Fulcher (equação 2.122), com o T_0 dependente da concentração da seguinte forma, $T_0 = a\phi^{0,8}$ onde $a = 8 \times 10^2 K$.

Com o entendimento de como a interação dipolar interfere na relaxação de Nèel, podemos agora analisar como podemos descrever essa interação. Para tal, serão apresentados três modelos de interação dipolar.

2.5.2 Modelo DBF (Dormann - Bessais - Fiorani)

O primeiro modelo a ser apresentado foi construído por Dormann, Bessais, e Fiorani no ano de 1988 [71], os cálculos a seguir são baseados neste trabalho e em um

trabalho de Hansen e Mørup de 1998 onde o modelo é discutido e comparado ao modelo de Mørup -Tronc [86].

Durante a construção de tal modelo, foi assumido que a anisotropia é uniaxial, e a energia de anisotropia é:

$$E_K(\theta) = -KV \cos^2 \theta. \quad (2.127)$$

Para descrever a interação dipolar, os autores partem da interação dipolo-dipolo entre duas partículas magnéticas vizinhas, que receberam os índices i e j .

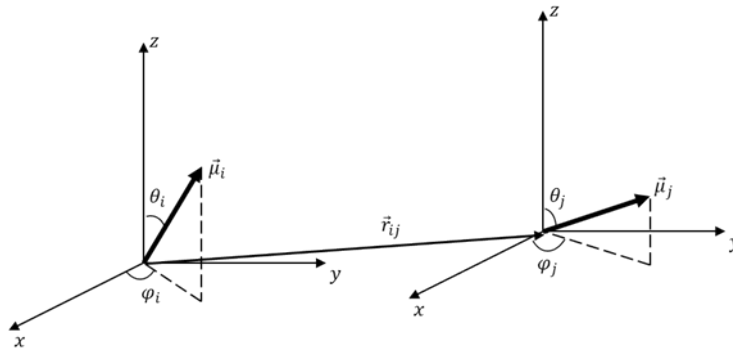


Figura 2.6: Representação vetorial de duas partículas e seus momentos magnéticos.

De acordo com a figura (2.6) a energia de interação será:

$$E_{ij} = \varepsilon [\hat{\mu}_i \cdot \hat{\mu}_j - 3(\hat{\mu}_i \cdot \hat{r}_{ij})(\hat{\mu}_j \cdot \hat{r}_{ij})], \quad (2.128)$$

onde, $\varepsilon \equiv \frac{\mu_0 \mu_i \mu_j}{4\pi r_{ij}^3}$, os termos $\hat{\mu}_i$, $\hat{\mu}_j$, e \hat{r}_{ij} são as direções de i e j e a direção do vetor que liga o centro das partículas, respectivamente.

A direção de fácil magnetização da partícula i será ao longo do eixo z , logo a equação (2.128) pode ser escrita como:

$$E_{ij} = -\vec{\mu}_i \cdot \vec{B}_{ij}. \quad (2.129)$$

Introduzindo $\vec{r}_{ij} = r_{ij}(x, y, z)$ e $\vec{B}_{ij} = \frac{\varepsilon}{\mu_i}(B_x, B_y, B_z)$, pode-se encontrar:

$$\begin{aligned} B_x &= (3x^2 - 1) \sin\theta_j \cos\varphi_j + 3xy \sin\theta_j \sin\varphi_j + 3xz \cos\theta_j \\ B_y &= 3xy \sin\theta_j \cos\varphi_j + (3y^2 - 1) \sin\theta_j \sin\varphi_j + 3yz \cos\theta_j \\ B_z &= 3xz \sin\theta_j \cos\varphi_j + 3yz \sin\theta_j \sin\varphi_j + (3z^2 - 1) \cos\theta_j \end{aligned} \quad (2.130)$$

De posse do grupo de equações (2.130) pode-se escrever agora a energia magnética da partícula i durante a reversão de sua magnetização. Para simplificar os cálculos será assumido que as probabilidades de se encontrar a partícula j em (θ_j, φ_j) e $(\theta_j, \varphi_j + \pi)$ são iguais e então pode-se substituir \vec{B}_{ij} pelo valor médio $\vec{B}_{ij}(\theta_j) = \frac{1}{2} [\vec{B}_{ij}(\theta_j, \varphi_j) + \vec{B}_{ij}(\theta_j, \varphi_j + \pi)]$. Feito isso obtêm-se:

$$\vec{B}_{ij} = \frac{\varepsilon}{\mu_i} \vec{v}_{ij} \cos\theta_j, \quad (2.131)$$

com $\vec{v}_{ij} = (3xz, 3yz, 3z^2 - 1)$.

Quando faz-se a comparação entre a equação (2.131) e o grupo de equações (2.130) nota-se que fazer as considerações anteriores equivale a fazer uma média em torno de φ_j . Agora a energia de interação assume a forma:

$$E_{ij} = -\varepsilon \left[3xz \text{sen}\theta_i \cos\varphi_i + 3yz \text{sen}\theta_i \text{sen}\varphi_i + (3z^2 - 1) \cos\theta_i \right] \cos\theta_j. \quad (2.132)$$

Utilizando para a partícula i , a mesma hipótese que foi assumida para a partícula j , têm-se que as probabilidades de se encontrar a partícula i em (θ_i, φ_i) e $(\theta_i, \varphi_i + \pi)$ são iguais, e então pode-se fazer uma média em torno de φ_i e a energia passa a ser:

$$E_{ij} = -\varepsilon (3z^2 - 1) \cos\theta_i \cos\theta_j. \quad (2.133)$$

Agora será considerado que a partícula j relaxa muito mais rápido que a partícula i . Para um valor fixo de θ_i e negligenciando a anisotropia da partícula j , substitui-se $\cos\theta_j$ na equação (2.133) pela sua média de Boltzmann $\langle \cos\theta_j \rangle$ e então:

$$E_{ij} = -\varepsilon (3z^2 - 1) \cos\theta_i L \left[\frac{\varepsilon (3z^2 - 1) \cos\theta_i}{K_B T} \right]. \quad (2.134)$$

Onde, L é a função de Langevin, para pequenos valores de $x \equiv \varepsilon (3z^2 - 1) / K_B T$ têm-se que $L[x \cos\theta] \approx \frac{x}{3} \cos\theta \approx L[x] \cos\theta$. Para interações fracas em comparação com excitações térmicas ($x < 1$), utiliza-se essa aproximação duas vezes, logo pode-se reescrever a energia como:

$$E_{ij} \approx -E_{Bi,j} \cos^2\theta_i, \quad (2.135)$$

onde,

$$E_{Bi,j} = \varepsilon (3z^2 - 1) L \left[\frac{\varepsilon (3z^2 - 1)}{K_B T} \right]. \quad (2.136)$$

Esta energia tem a mesma simetria que a energia de anisotropia uniaxial (equação 2.127), e $E_{Bi,j}$ pode ser considerada como a anisotropia da partícula i , induzida, pela partícula j . A energia total para a partícula i foi encontrada ao se assumir, as contribuições de todas as partículas vizinhas j , e adicionar a energia de anisotropia.

$$E_i \approx - (E_{Bi} + KV) \cos^2 \theta_i, \quad (2.137)$$

onde, $E_{Bi} = \sum_j E_{Bi,j}$. As equações (2.135) e (2.137) foram utilizadas para todas as formas de interação, independentemente se estas foram obtidas a partir da aproximação para baixo campo da função de Langevin (equações 2.135 e 2.136). De acordo com Dormann et al, a aproximação não introduz erros significativos, uma vez que a altura e as posições da barreira dos mínimos e máximos de energia são inalterados pela aproximação. Para aplicações a anisotropia de interação foi calculada para uma disposição regular de partículas idênticas e então foi obtido:

$$E_{Bi} = n_1 \varepsilon (3z^2 - 1) L \left[\frac{\varepsilon (3z^2 - 1)}{K_B T} \right], \quad (2.138)$$

com n_1 sendo o número de primeiros vizinhos, e ε e z dependem do arranjo geométrico.

O tempo de relaxação utilizando a equação (2.137) e assumindo τ_0 constante é:

$$\tau_N = \tau_0 \exp \left(\frac{KV}{K_B T} + \frac{E_{Bi}}{K_B T} \right). \quad (2.139)$$

Para partículas com interações fracas ($x \ll 1$), usando $L[x] \approx x/3$ na equação (2.138), e substituindo na equação (2.139), obtêm-se:

$$\tau_N = \tau_0 \exp \left(\frac{KV}{K_B T} + \frac{n_1 \varepsilon^2 (3z^2 - 1)^2}{3K_B^2 T^2} \right), \quad (2.140)$$

e para partículas com interações fortes ($x \gg 2$), usando $L[x] \approx 1 - 1/x$ na equação (2.138), e substituindo na equação (2.139), obtêm-se:

$$\tau_N = \tau_0 \exp(-n_1) \exp\left(\frac{KV}{K_B T} + \frac{n_1 \varepsilon (3z^2 - 1)}{K_B T}\right). \quad (2.141)$$

Observe que há um acréscimo na barreira de energia, e que o fator τ_0 deve ser efetivamente reduzido por um valor $\exp(-n_1)$, isto está de acordo com valores de τ_0 muito baixos (não físicos) por vezes encontrados usando plots do tipo Ahrrenius [87].

2.5.3 Modelo de Mørup-Tronc

O segundo modelo a ser apresentado é o Modelo de Mørup-Tronc concebido em 1994 para explicar resultados de medidas de espectroscopia Mössbauer realizadas em amostras de $\gamma - Fe_2O_3$ [72]. O modelo será apresentado a partir de um trabalho de Hansen e Mørup de 1998 onde o modelo em questão foi comparado com o modelo DBF apresentado na seção anterior [86].

Para construir seu modelo, Mørup-Tronc consideraram uma partícula de momento magnético $\vec{\mu}_i$ sob ação de um campo \vec{B}_i originado pelas partículas circundantes. O campo \vec{B}_i forma um ângulo ψ com a direção de fácil magnetização, que define a direção z. A direção x foi escolhida para estar no plano definido entre \vec{B}_i e a direção z. O ângulo de projeção de $\vec{\mu}_i$ em x-y é o ângulo φ . Essa definições podem facilmente serem vistas na figura (2.7).

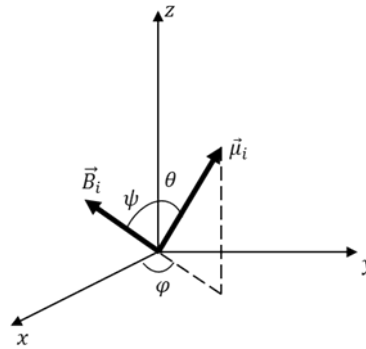


Figura 2.7: Representação vetorial de uma partícula e seu momento magnético na presença de um campo magnético.

Logo, a energia magnética pode ser escrita como:

$$E = KV \text{sen}^2 \theta - \vec{\mu}_i \cdot \vec{B}_i = KV \text{sen}^2 \theta - \mu_i B_i (\text{sen} \theta \cos \varphi \text{sen} \psi + \cos \psi \cos \theta). \quad (2.142)$$

O próximo passo foi encontrar o mínimo global, e o máximo local de energia, para o limite de interações fracas $h \equiv \mu_i B_i / 2KV \ll 1$. Neste limite, a energia mínima

e a energia máxima são encontradas para $\theta = 0$ e $\theta = 90^\circ$ respectivamente. O valor correspondente a φ para o mínimo de energia é zero. Para encontrar o valor para a energia mínima foi feita uma diferenciação da equação (2.142) com respeito a θ e calculada para primeira ordem em h foi obtido de $\text{sen}\theta \approx h\text{sen}\psi$. O resultado da energia mínima global retorna para um h em segunda ordem.

$$E_{min} \approx -KV \left[h^2 \text{sen}^2\psi + 2h\text{cos}\psi \right]. \quad (2.143)$$

O máximo local de energia para um valor fixo de φ foi encontrado de modo similar, usando a transformação para $\theta_0 \equiv \theta + 90^\circ$ e que $\theta_0 \approx 0$ no máximo. O máximo local foi encontrado para $\text{cos}\theta = -\text{sen}\theta_0 \approx -h\text{cos}\psi$, e a energia :

$$E_{max} \approx KV \left[1 + h^2 \text{cos}^2\psi - 2h\text{cos}\varphi\text{sen}\psi \right]. \quad (2.144)$$

De posse das energias mínima global e máxima local, a barreira de é:

$$\Delta E(\psi, \varphi) \approx KV \left[1 + h^2 + 2h(\text{cos}\psi - \text{cos}\varphi\text{sen}\psi) \right]. \quad (2.145)$$

Note que, para um dado valor de ψ , a barreira de energia depende de φ . O procedimento adotado para se levar em consideração a variação da altura barreira de energia, com relação a φ , na frequência de relaxação foi: assumir que a probabilidade de transição por unidade de tempo, $f(\psi, \varphi)$, para uma transição ao longo de um caminho específico através da barreira, definida pelo angulo φ , é dada por:

$$f(\psi, \varphi) = (2\pi\tau_0)^{-1} \exp\left(\frac{-\Delta E(\psi, \varphi)}{K_B T}\right). \quad (2.146)$$

Pelo fato de se considerar apenas interações fracas, τ_0 , será negligenciado (mantendo-o constante). Devido ao vasto número de partículas, o campo de interação dipolar terá flutuações, em seu tamanho e direção, com relação ao tempo. Entretanto, devido as energias de interação serem pequenas quando comparadas com a energia de anisotropia, as direções dos momentos serão determinadas pelo eixo de anisotropia. Logo a direção do campo dipolar será determinada pela orientação aleatória e disposição geométrica dos vizinhos mais próximos. Para se levar em conta diferentes arranjos e magnitudes de campo, uma média é realizada. E uma vez que o campo de interação não possui direção preferida, os autores acharam razoável assumir a mesma probabilidade para todas as direções.

Então foi assumido que \vec{B}_i não flutua no tempo durante o processo de reversão da magnetização. Como assumiu-se que \vec{B}_i possui todas direções igualmente prováveis e que $|\vec{B}_i|$ possui uma distribuição Gaussiana, a probabilidade de transição total τ^{-1} foi encontrada integrando $f(\psi, \varphi)$ em todos os valores de φ , correspondendo aos diferentes caminhos através da barreira. Logo pode-se realizar a integral em todas as direções de \vec{B}_i e em todos os valores de $|\vec{B}_i|$. Porém primeiramente a equação (2.145) será reescrita:

$$\frac{\Delta E(\psi, \varphi)}{K_B T} = \sigma (1 + h^2) + \beta (\cos\psi - \cos\varphi \sin\psi), \quad (2.147)$$

onde, $\sigma = KV/K_B T$, e $\beta = \mu_i B_i / K_B T$.

Para o caso em que $\beta \ll 1$ pode-se escrever a probabilidade de transição como:

$$f(\psi, \varphi) = (2\pi\tau_0)^{-1} \exp \left[-\sigma (1 + h^2) \right] \left[1 - \beta (\cos\psi - \cos\varphi \sin\psi) + \frac{1}{2} \beta^2 (\cos\psi - \cos\varphi \sin\psi) \right], \quad (2.148)$$

a integração sobre φ retorna:

$$f(\psi) \approx \tau_0^{-1} \exp \left[-\sigma (1 + h^2) \right] \left[1 - \beta \cos\psi + \frac{1}{2} \beta^2 (1 + \cos^2\psi) \right], \quad (2.149)$$

e após a integração em todas as direções de \vec{B}_i e realizar a média sobre $|\vec{B}_i|$:

$$\tau_N^{-1} = \tau_0^{-1} \exp \left[-\sigma (1 + h^2) \right] \left[1 + \frac{1}{3} \langle \beta^2 \rangle \right]. \quad (2.150)$$

Utilizando novamente $\beta \ll 1$ e as definições de β , σ , e h , os autores obtiveram:

$$\tau_N = \tau_0 \exp \left[\frac{KV}{K_B T} - \frac{\mu^2 \langle B_i^2 \rangle}{3K_B^2 T^2} \left(1 - \frac{3K_B T}{4KV} \right) \right]. \quad (2.151)$$

Observe que para o modelo de Mørup-Tronc a inclusão da interação diminui o tempo de relaxação. Porém o resultado é válido para $h \ll 1$ e $\beta \ll 1$. Para grandes valores de h Mørup propõe que as interações levem a um estado congelado ordenado dos momentos magnéticos. E esse ordenamento seria semelhante a uma lei de Vogel-Fulcher onde há uma temperatura de ordenamento que está relacionada a T_0 .

Podemos observar que os modelos DBF e Mørup-Tronc, lidam de formas distintas com a interação dipolar. Porém o modelo DBF apesar de, segundo Hansen e Mørup, assumir hipóteses não físicas, se mostra melhor em termos de ajustes experimentais para

variadas amostras. Enquanto o modelo de Mørup-Tronc, que segundo Hansen e Mørup, faz considerações mais próximas a realidade se mostrou eficiente apenas para amostras de $\gamma - Fe_2O_3$.

2.5.4 Modelo de Formação de Cadeias Lineares

O terceiro modelo de interação dipolar abordado nesta seção, é o modelo de formação de cadeias. Este modelo foi desenvolvido por Bakuzis et al [65], para estudar a formação de cadeias e o efeito do tempo na formação de agregados em ferrofluidos biocompatíveis, e utilizado por Branquinho et al. [62] para explicar a influência da interação dipolar na eficiência do processo de aquecimento por hipertermia magnética de nanopartículas voltadas a utilização para tratamento de câncer. Para desenvolver o modelo nos apoiaremos nos trabalhos de, Bakuzis et al, e Branquinho et al citados anteriormente, e na tese de doutorado de Branquinho [64].

Em seu trabalho Bakuzis et al, fazem um estudo da formação de cadeias via ressonância magnética eletrônica e comparam com simulações de Monte Carlo e medidas de birrefringência magnética. O procedimento adotado foi partir da condição de ressonância e da minimização da densidade de energia livre magnética, onde foi incluído o termo de interação dipolar. Ao substituir a densidade energia livre magnética mínima, na condição de ressonância, Bakuzis et al encontraram que o campo de ressonância efetivo para uma cadeia é o campo de ressonância de um monômero menos o campo de ressonância da interação dipolar. Já Branquinho et al, em seus estudos de hipertermia magnética, utilizou-se da interação dipolar formando cadeias para explicar a influência na relaxação de Néel e conseqüentemente na eficiência térmica das mesmas. Para facilitar os cálculos partiremos da energia dipolar de um dímero e depois generalizaremos para a cadeia. Também serão considerados os casos de rotações: coerente e fanning (figura 2.8).

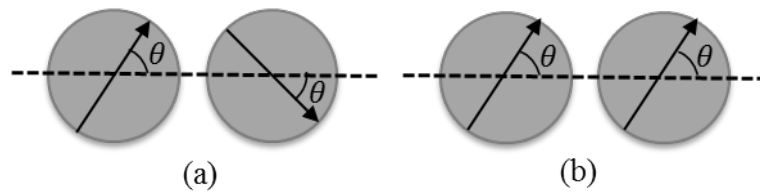


Figura 2.8: Diagrama ilustrando as rotações dos momentos magnéticos: (a) fanning e (b) coerente.

2.5.4.1 Rotação Fanning dos Momentos Magnéticos

Consideremos um dímero com os momentos magnéticos girando em sentidos contrários (vide figura 2.8). A energia dipolar de duas partículas com momentos idênticos pode ser escrita como:

$$E_{fan} = -\frac{\mu_0 \vec{\mu}_1}{4\pi r^3} \cdot [3(\vec{\mu}_2 \cdot \hat{r})\hat{r} - \vec{\mu}_2] = -\frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi r^3} [3\cos^2\theta - \cos(2\theta)], \quad (2.152)$$

onde \hat{r} é um versor que aponta na direção do eixo que une as duas partículas e θ o ângulo entre o momento magnético e \hat{r} . Agora substitui-se $r = (D + d_{ss})$, onde D é o diâmetro da partícula e d_{ss} é a distância entre as superfícies das partículas. Logo a energia fica:

$$E_{fan} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{\mu^2}{(D + d_{ss})^3} \text{sen}^2\theta - \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{2\mu^2}{(D + d_{ss})^3}. \quad (2.153)$$

Pode-se agora escrever a densidade de energia livre de interação, para tal basta dividir a equação (2.153) pelo volume do dímero ($2V$), portanto obtêm-se:

$$F_{fan} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} (\text{sen}^2\theta - 2) \quad (2.154)$$

Generalizando para uma cadeia com N partículas a energia retorna:

$$F_{fan} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} (\text{sen}^2\theta - 2) \left[\sum_{i=\text{impar}}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} + 3 \sum_{i=\text{par}}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} \right]. \quad (2.155)$$

Agora podemos escrever a densidade de energia livre magnética:

$$F_T = F_{fan} - K \text{sen}^2\theta - 2\pi M_S^2 (N_{\perp} - N_{\parallel}) \text{sen}^2\theta - M_s H \text{sen}\theta. \quad (2.156)$$

Note que a contribuição de interação da energia livre depende de $\text{sen}^2\theta$, assim como a de anisotropia uniaxial, podemos então considerar o caso em que as partículas são esféricas ($(N_{\perp} - N_{\parallel}) = 0$) e então escrever, $\frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D+d_{ss})^3} \left[\sum_{i=\text{impar}}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} + 3 \sum_{i=\text{par}}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} \right]$, como um termo adicional da constante de anisotropia, aonde teremos uma constante de anisotropia efetiva:

$$K_{ef}^{fan} = K + \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} \left[\sum_{i=\text{impar}}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} + 3 \sum_{i=\text{par}}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} \right]. \quad (2.157)$$

2.5.4.2 Rotação Coerente dos Momentos Magnéticos

O método utilizado para se calcular a rotação coerente é análogo ao da rotação fanning. Porém assumiu-se que os momentos magnéticos rotacionam no mesmo sentido,

podemos escrever a energia dipolar como:

$$E_{coe} = -\frac{\mu_0 \vec{\mu}_1}{4\pi r^3} [3(\vec{\mu}_2 \cdot \hat{r}) \hat{r} - \vec{\mu}_2] = -\frac{\mu_0 \mu^2}{4\pi r^3} [3\cos^2\theta - 1], \quad (2.158)$$

substituindo r como feito anteriormente temos:

$$E_{coe} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{3\mu^2}{(D + d_{ss})^3} \text{sen}^2\theta - \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{2\mu^2}{(D + d_{ss})^3}. \quad (2.159)$$

Analogamente a seção anterior, dividindo por $2V$, obtêm-se:

$$F_{coe} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} (3\text{sen}^2\theta - 2). \quad (2.160)$$

Generalizando p/ N partículas, a densidade de energia livre será então:

$$F_{coe} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} (3\text{sen}^2\theta - 2) \left[\sum_i^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} \right]. \quad (2.161)$$

A densidade de energia livre magnética total será:

$$F_T = F_{coe} - K \text{sen}^2\theta - 2\pi M_S^2 (N_{\perp} - N_{\parallel}) \text{sen}^2\theta - M_s H \text{sen}\theta. \quad (2.162)$$

Observe que como no caso da rotação fanning aqui o termo de interação dipolar também depende de $\text{sen}^2\theta$ logo para partículas esféricas podemos escrever uma constante de anisotropia efetiva:

$$K_{ef}^{coe} = K + \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{3VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} \left[\sum_i^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} \right]. \quad (2.163)$$

2.5.4.3 Modelo de Formação de Cadeia Linear e a Flutuação Térmica

Agora que foi possível descrever a interação dipolar, podemos observar como a mesma interfere na relaxação mediante uma flutuação térmica. Podemos observar nas seções anteriores que descrevemos uma constante de anisotropia efetiva, onde a interação dipolar devido a formação de cadeias foi incluída. Portanto para escrever a relaxação de Nèel podemos substituir o termo de anisotropia da partícula isolada, por este termo de anisotropia efetiva.

Logo a equação (2.121) se torna:

$$\tau_N = \tau_0 \exp\left(\frac{K_{ef}V}{K_B T}\right), \quad (2.164)$$

onde K_{ef} pode ser tanto K_{ef}^{fan} quanto K_{ef}^{coe} , dependendo do tipo de rotação dos momentos magnéticos. Note que o termo dipolar acrescentado na constante de anisotropia soma-se ao termo de partícula isolada fazendo assim a relaxação aumentar (assim como no modelo DBF). Podemos ainda observar que esse modelo difere dos anteriores pelo fato de não considerar um campo médio, e sim o campo do dipolo numa cadeia. Essa foi a primeira vez que este tipo de modelo foi utilizado para descrever a influência de formação de cadeias na eficiência de hipertermia magnética. Porém, já vem sendo utilizado para estudos de campo coercitivo desde 1955 [88, 89], analogamente ao modelo apresentado nesses estudos realizados para o caso coerente percebe-se que a rotação equivale a uma rotação de dipolo rígido. O mesmo pode ser considerado para o caso fanning, visto que o modelo foi construído para uma configuração dipolar congelada.

Agora que sabemos como a interação dipolar por formação de cadeias interfere na relaxação, podemos analisar se ela se encaixa apenas para descrição do tipo lei de Arrhenius ou se encaixa na lei de Vogel-Fulcher. Para tal precisamos revisitar o modelo de Shtrikman e Wholfarth apresentado anteriormente.

No modelo de Shtrikman e Wholfarth uma média do campo de interação é feita, equação (2.124). Para compararmos com o modelo de cadeia linear, vamos tomar uma média semelhante

$$K_{int} = K_{int} \tanh\left(\frac{K_{int}V}{K_B T}\right). \quad (2.165)$$

Assim como feito anteriormente, será utilizado o regime de acoplamento fraco, logo:

$$\tau_N^{cadeia} = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{K_B (T - T_0)}\right), \quad (2.166)$$

onde,

$$T_0 = T_{dd} \frac{K_{fan}}{K}. \quad (2.167)$$

Aqui para facilitar a discussão utilizamos apenas o caso fanning, porém o mesmo pode ser aplicado para o coerente. Observe que nossa energia de interação foi escrita como a contribuição dipolar na anisotropia, e a energia de anisotropia manteve-se. Também foi escrita a contribuição da interação dipolar por partícula T_{dd} , onde $T_{dd} = \frac{E_{int}}{K_B} = \frac{K_{fan}V}{K_B}$.

Para um melhor entendimento podemos observar em resultados da tese de Branquinho como é o comportamento da temperatura de ordenamento e compará-lo com a temperatura de ordenamento dipolar T_{dd} , e também como a interação dipolar interfere na relaxação em comparação para o modelo de cadeia, com o modelo de cadeia com campo médio e o modelo de Shtrikman e Wholfarth utilizado para o caso de cadeia (lei de Vogel-Fulcher).

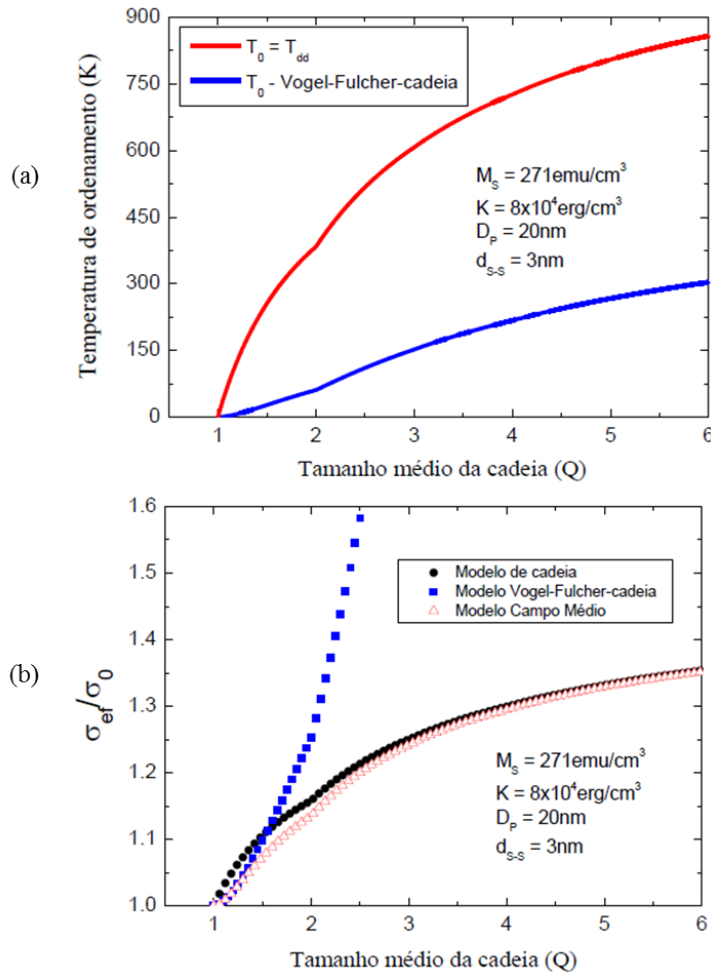


Figura 2.9: (a) Temperatura de ordenamento por tamanho da cadeia e (b) Anisotropia adimensional efetiva dividida por anisotropia adimensional em função do tamanho da cadeia. Adaptado de Branquinho [64].

Ao observar os gráficos (figura 2.9), pode-se ver que quando $T_0 = T_{dd}$ experimentalmente deveriam ser observadas temperaturas altas. Porém, quando observamos os resultados experimentais de Jinlong Zhang e Weili Luo [85] e Taketomi [90], estes indicam temperaturas menores que 100 K. Quando calculamos o modelo de formação de cadeia observamos que há um acréscimo na relaxação, algo parecido com o que acontece em Vogel-Fulcher, podemos observar na figura 2.9 (b) um aumento da anisotropia adimensional (σ_{ef}/σ_0) para os dois casos. Porém no caso do modelo de Shtrikman e Wolfarth a barreira de energia tem um aumento significativo, o que sugere que tal modelo seja apli-

cado apenas para cadeias pequenas. Já no caso do modelo de formação de cadeias para um certo tamanho de cadeia a anisotropia adimensional satura, algo semelhante acontece com o caso do campo médio. Os resultados de Branquinho sugerem uma diferença de 3% apenas entre o modelo de campo médio e o modelo de formação de cadeia linear. E ainda ao comparar o modelo de cadeia com o modelo de Shtrikman e Wolfarth (considere na figura (2.9) (a) T_0 -Vogel-Fulcher-cadeia) observa-se T_0 abaixo de 100K conforme dito antes, isso está de acordo com a literatura [85, 90] o que sugere a formação de cadeias e não um ordenamento superferromagnético. Portanto os resultados de Jinlong Zhang et al e Taketomi podem indicar a formação de cadeias em amostras mais concentradas.

2.5.5 Resumo dos Modelos de Interação Dipolar

Foi possível observar que a interação dipolar altera a relaxação de Néel, podemos então observar como a mesma é alterada com base nos modelos apresentados. Logo a seguir apresentaremos um breve resumo dos modelos até então apresentados:

- Modelo de Shtrikman-Wolfarth: Este modelo sugere que a relaxação de Néel sofre uma mudança do tipo lei de Arrhenius, para uma lei do tipo Vogel-Fulcher, onde a relaxação assume a forma da equação (2.121) onde o campo de interação é da forma da equação (2.124) e T_0 é descrito pela equação (2.126).
- Modelo DBF: Tal modelo apresenta a hipótese que a interação dipolar promove um acréscimo na relaxação de Néel. E a mesma pode ser escrita como a equação (2.140) para interações fracas e a equação (2.141) para interações fortes.
- Modelo de Mørup-Tronc: O modelo mostra que a interação dipolar promove uma diminuição da relaxação de Néel segundo a equação (2.151), porém o modelo consegue apenas explicar o comportamento de algumas amostras de $\gamma - Fe_2O_3$.
- Modelo de Formação de Cadeias Lineares: Este modelo foi utilizado para explicar a formação de cadeias, o efeito do tempo e a influência da interação dipolar na hipertermia magnética em fluidos magnéticos. O mesmo mostra um aumento na relaxação de Néel, onde a partir da mudança provocada na energia de anisotropia (onde há um acréscimo na constante de anisotropia pela a interação dipolar formando cadeias), pode-se escrever a constante de anisotropia como a equação (2.157) para uma rotação tipo fanning dos momentos magnéticos e a equação (2.163) para uma rotação do tipo coerente.

Agora que sabemos como a interação dipolar influencia na relaxação de Néel, podemos nos concentrar em como podemos descrever a anisotropia para um conjunto de partículas dispostas randomicamente e a partir dos modelos de interação dipolar e do modelo de anisotropia randômica, como pode-se descrever um regime coletivo mediado pela interação dipolar.

2.5.6 Modelo de Anisotropia Randômica

No decorrer dessa seção apresentamos variadas formas de calcular interações dipolares e suas influências na relaxação. Porém até agora todos os casos foram apresentados em presença da mesma simetria de anisotropia uniaxial. Porém não necessariamente as partículas estarão com a mesma simetria uniaxial. Nessa seção apresentaremos com base nos trabalhos de Alben et al [73], e Herzer [74] como pode-se considerar o termo de energia para um arranjo randômico dos eixos de anisotropia (figura 2.10). Primeiramente iremos desenvolver o modelo baseado numa interação de troca entre nanopartículas, como classicamente é representado o modelo de anisotropia randômica. Posteriormente iremos indicar como tal modelo pode ser utilizado para o caso de um comprimento de correlação de origem dipolar magnética.

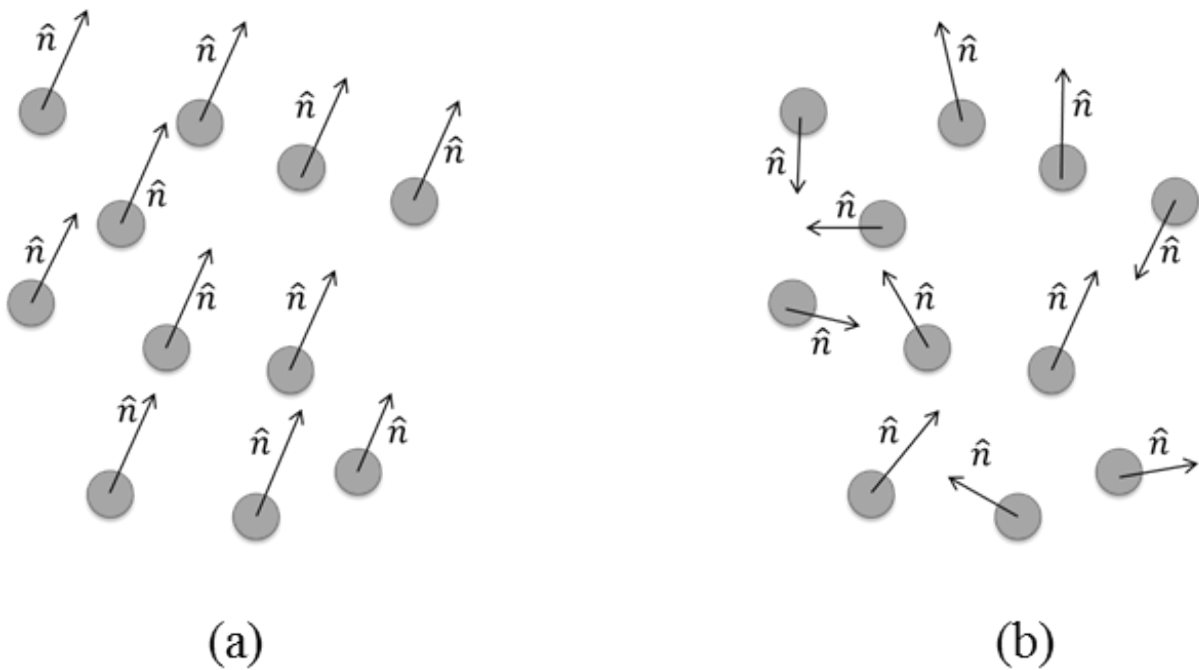


Figura 2.10: Representação esquemática da simetria dos eixos de anisotropia: (a) todos os eixos orientados na mesma direção e (b) orientação randômica dos eixos.

Esse modelo foi descrito na primeira vez por Alben et al, para explicar a anisotropia de ferromagnetos do tipo alloy. Para tal foi escrita a hamiltoniana do sistema:

$$H = -J \sum_{i,j} \vec{S}_i \cdot \vec{S}_j - D \sum_i \left[(\hat{n}_i \cdot \vec{S}_i)^2 - \frac{1}{3} \right] - g\mu_B\mu_0 H^{ext} \cdot \sum_i \vec{S}_i, \quad (2.168)$$

onde J é o termo de troca, D é o parâmetro de anisotropia e \hat{n}_i é um vetor unitário escolhido aleatoriamente que indica a direção do eixo fácil local. O primeiro somatório é com relação a pares de vizinhos próximos e o segundo é sobre as rotações individuais,

H^{ext} é o campo magnético aplicado. Este modelo é construído com base nas variações de J e D , visto que em seu trabalho Alben et al estavam trabalhando com magnetos duros. Para magnetos macios (caso desse trabalho) a interação dipolar deve ser levada em consideração. De posse da hamiltoniana pode-se escrever a densidade de energia local na posição \vec{r} :

$$F(\vec{r}) = A \left[\frac{\vec{\nabla} \cdot \vec{M}(\vec{r})}{M_0} \right]^2 - K_1 \left\{ \frac{(\vec{M}(\vec{r}) \cdot \hat{n}(\vec{r}))^2}{M_0^2} - \frac{1}{3} \right\}. \quad (2.169)$$

Onde $\vec{M}(\vec{r})$ é o vetor da magnetização local, M_0 é a magnitude da magnetização, A é uma constante relacionada ao termo de troca, K_1 é o valor da constante de anisotropia local uniaxial e $\hat{n}(\vec{r})$ é o vetor unitário que determina a direção do eixo fácil. Para melhor entender pode-se escrever a energia como Herzer escreveu em seu trabalho de 2005:

$$F = A \sum_{i=x,y,z} (\vec{\nabla} \hat{m}_i)^2 + \phi_K (\hat{n} \cdot \hat{m}), \quad (2.170)$$

onde m é a direção do vetor de magnetização, e ϕ_K é a densidade de energia de anisotropia. Para o caso de simetria uniaxial a energia será igual a equação (2.169). Por convenção, a escala de energia absoluta será transferida de tal forma que a energia de anisotropia média desaparece para um sistema magnetizado uniformemente com eixo de anisotropia orientado aleatoriamente. Isto foi feito para evitar manter constantes aditivas irrelevantes nos termos de energia. Para o tratamento analítico do problema, o vetor de magnetização (\hat{m}) e o eixo de anisotropia (\hat{n}), estão em um plano. Entretanto o eixo de anisotropia ainda pode flutuar ao longo da coordenada perpendicular ao plano, o que mantém o modelo tridimensional. Essa abordagem é verificada em amostras em formato de fita. Com as considerações anteriores pode-se escrever a densidade de energia como:

$$F = A (\nabla \varphi)^2 - \frac{K_u}{2} \cos 2\varphi - \frac{K_1}{2} \cos 2(\varphi - \theta) + \dots \quad (2.171)$$

onde, φ é o ângulo da magnetização com relação ao eixo fácil de anisotropia uniforme K_u , K_1 e θ são respectivamente a magnitude e a orientação da flutuação da anisotropia randômica.

Para o caso geral, onde se utilizam o conjunto completo de ângulos esféricos tanto para magnetização quanto para o eixo de simetria, Herzer completou os cálculos numericamente. Para tal, obteve-se numericamente a energia de anisotropia para N eixos de anisotropia \hat{n} randomicamente orientados, mantendo a direção da magnetização

constante. Foram escolhidos até um milhão de eixos aleatórios em um volume de troca, lembrando que até aqui foram tratados materiais alloys (magnetos duros), onde a contribuição é em decorrência da interação de troca, e Herzer otimizou-o para magnetos macios. A constante de anisotropia K_N para N grãos foi calculada a partir do eixo de fácil magnetização e do eixo de difícil magnetização. O procedimento foi repetido para vários milhares de conjuntos estatisticamente independentes de N unidades orientadas randomicamente. A constante de anisotropia média ($\langle K \rangle$) foi então calculada sobre os resultados para os conjuntos individuais com N grãos. Este conjunto estatístico é equivalente ao volume da amostra, que é formado por uma grande quantidade de regiões de troca.

O modelo de anisotropia randômica vem sendo baseado em análises de escala da densidade de energia livre média, quando a interação de troca prevalece. o que força a magnetização a alinhar-se paralelamente em uma escala de comprimento denominado L_{ex} maior que o comprimento de correlação estrutural D . A constante de anisotropia efetiva $\langle K_1 \rangle$ relevante para o processo de magnetização resulta da média sobre as unidades $N = (L_{ex}/D)^3$ dentro do volume $V_{ex} = L_{ex}^3$ definido pelo comprimento de correlação de troca (L_{ex}). Quando o número de grãos é finito haverá uma direção fácil determinada pelas flutuações estatísticas. Desse modo, a constante de anisotropia média é determinada pela amplitude da flutuação quadrática média das energias de anisotropia de N grãos, logo:

$$\langle K_1 \rangle = \frac{|K_1|}{\sqrt{N}} = |K_1| \left(\frac{D}{L_{ex}} \right)^{\frac{3}{2}}. \quad (2.172)$$

Portanto para uma partícula onde a predominância é da interação de troca, caso dos magnetos duros, a equação (2.172) descreve a anisotropia para um sistema com eixos de anisotropia randômicos. Porém para o caso de magnetos macios é necessária a inclusão do termo dipolar.

No caso de magnetos duros pode-se assumir que para cada unidade de troca acoplada a magnetização alinha-se paralela ao eixo fácil correspondente. Então a energia de interação de troca escala com, $(\nabla m)^2 \approx (\alpha/L_{ex})^2$, onde α é um angulo médio efetivo entre as direções fáceis das unidades de troca acopladas. Como consequência a energia livre total média do estado fundamental escala com,

$$\langle F \rangle \approx A \left(\frac{\alpha}{L_{ex}} \right)^2 - \frac{1}{2} \beta |K_1| \left(\frac{D}{L_{ex}} \right)^{\frac{3}{2}}, \quad (2.173)$$

onde β é uma constante basicamente relacionada com a simetria e a distribuição dos eixos randômicos de anisotropia. Minimizando a energia livre com relação a L_{ex} :

$$L_{ex} = \varphi_0 \sqrt{\frac{A}{\langle K_1 \rangle}} = L_0 \left(\frac{L_0}{D} \right)^3, \quad (2.174)$$

onde, $\varphi_0 = \alpha \sqrt{\frac{8}{3\beta}}$ é um pré-fator do comprimento de troca e L_0 é chamado por Herzer de comprimento básico de troca. porém na literatura (livros de magnetismo) encontramos este termo com o nome de comprimento de parede de domínio [76]. Combinando as equações (2.172) e (2.174) pode-se escrever a constante de anisotropia como:

$$\langle K_1 \rangle = \frac{|K_1|}{\sqrt{N}} = |K_1| \left(\frac{D}{L_0} \right)^6. \quad (2.175)$$

Observe que os pré-fatores α e β são racionalizados em L_0 através do pré-fator φ_0 . O que faz de L_0 o único parâmetro aberto dentro da análise de escala. Portanto torna-se mais apropriado apresentar os resultados de $\langle K_1 \rangle$ e de L_{ex} em uma forma racionalizada envolvendo a relação entre D e L_0 em vez de apresentar a forma explícita (envolvendo todos os parâmetros individuais de cada material) conforme Alben et al apresentam em seu trabalho [Alben1978], pois evita-se a inclusão de pré-fatores mais ou menos arbitrários. De posse da equação (2.175) Herzer comparou o seu resultado com resultados experimentais e observou que o campo coercitivo ($H_c = 2K/M_s$) é proporcional a D^6 assim como podemos notar na constante de anisotropia média.

Os resultados acima são baseados em conceitos estatísticos aplicados enquanto o número médio de grãos acoplados,

$$N = \phi_v \left(\frac{L_{ex}}{D} \right)^3 > 1, \quad (2.176)$$

é maior que um para cada fase individual. Esse acoplamento específica que a magnetização é paralela dentro de um volume determinado por L_{ex}^3 .

Porém como foi ressaltado algumas vezes neste texto, todos os cálculos são válidos para magnetos duros onde a interação de troca é dominante. Para o caso de magnetos moles temos que levar em consideração que a interação que predomina é a interação dipolar e então deve-se reescrever a equação (2.172) como:

$$\langle K_1 \rangle = \frac{|K_1|}{\sqrt{N}} = |K_1| \left(\frac{D}{L_{mag}} \right)^{\frac{3}{2}}, \quad (2.177)$$

onde L_{mag} , que é o comprimento onde é válida a interação dipolar, passa a substituir o comprimento chamado de comprimento de troca (exchange). Então passamos a ter uma

condição para o número de grãos ou partículas com uma diferença:

$$N = \phi_v \left(\frac{L_{mag}}{D} \right)^3 > 1. \quad (2.178)$$

Para o caso do nanocarreador desta tese, que se trata de um aglomerado esférico de partículas magnéticas, a equação (2.178) sofre uma pequena alteração:

$$N = \frac{6}{\pi} \phi_v \left(\frac{L_{mag}}{D} \right)^3 > 1, \quad (2.179)$$

onde ϕ_v que era a fração volumétrica de uma estrutura de fase individual, torna-se a fração volumétrica de partículas no nanocarreador.

Portanto o acoplamento não necessariamente precisar ser via interação de troca. Podendo ser um acoplamento via interação dipolar, onde teríamos um comprimento de correlação magnético (L_{mag}) que seria devido a interação dipolar, o que modificaria a equação (2.172) para a equação (2.177). Porém Herzer comenta que identificar L_{mag} pode ainda não estar claro na literatura. O que não impede o modelo de ser utilizado e aplicado como feito por Gonçalves et al [91], que obtiveram experimentalmente um comprimento de correlação entre 25 e 40 nm.

2.5.7 Modelo de Regime Coletivo Mediado por Interação Dipolar

Até agora as interações dipolares descritas no texto foram sempre visando o regime de partícula isolada. Porém neste trabalho será necessário também compreender como a interação dipolar interfere em um regime coletivo de partículas. O regime coletivo permite três possibilidades (figura 2.11): os eixos de anisotropia distribuídos randomicamente e os momentos magnéticos ordenados, eixos de anisotropia alinhados e momentos randômicos, e ambos distribuídos randomicamente.

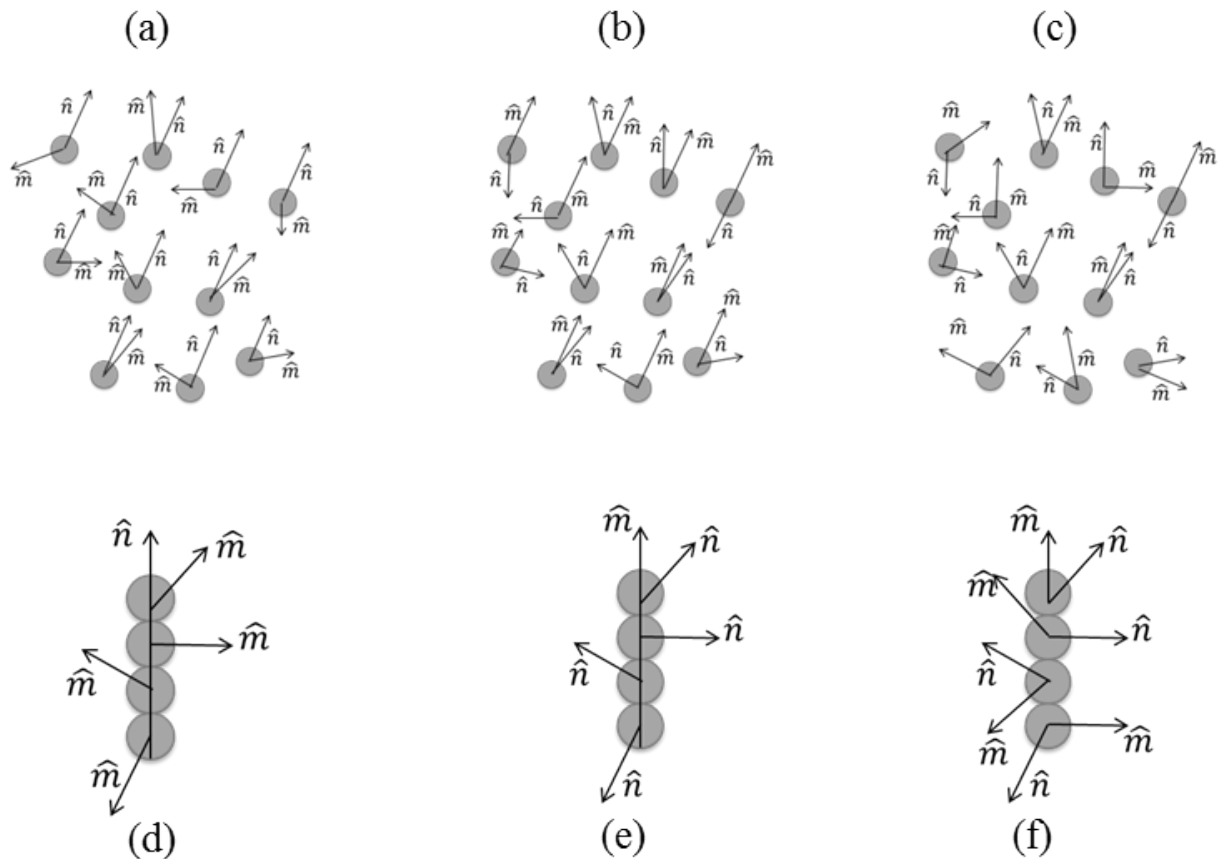


Figura 2.11: Representação das possibilidades de efeito coletivo para um aglomerado esférico: (a) eixos de anisotropia alinhados e momentos randômicos, (b) eixos de anisotropia randômicos e momentos alinhados, e (c) eixos de anisotropia e momentos randômicos. E para uma cadeia: (d) eixos de anisotropia alinhados e momentos randômicos, (e) eixos de anisotropia randômicos e momentos alinhados, e (f) eixos de anisotropia e momentos randômicos.

2.5.7.1 Modelo de Shtrikman Wolfarth Aplicado ao Regime Coletivo

O regime coletivo nos permite utilizar o modelo de anisotropia randômica conforme mostrado por Shtrikman e Wolfarth em seu trabalho, já citado anteriormente, de 1981 [70].

Neste trabalho, Shtrikman e Wolfarth, levantam a hipótese de alterações na relaxação de Néel, onde seria considerado um volume efetivo que denota da interação dipolar entre partículas formando aglomerados. Para descrever esse volume a seguinte função de correlação foi utilizada,

$$F(r) = f\left(\frac{r}{\xi}\right) \left(\frac{r}{\xi_0}\right)^{-1}, \quad (2.180)$$

onde, $\xi = \xi_0 [(T - T_0)/T_0]^{-1/2}$. O volume efetivo foi escrito como:

$$v_{ef} = 4\pi \int r^2 f\left(\frac{r}{\xi}\right) \left(\frac{r}{\xi_0}\right)^{-1} dr = 4\pi\xi_0\xi^2 \int X f(X) dX = \alpha\xi_0\xi^2 = \alpha\xi_0^3 [(T - T_0)/T_0]^{-1}, \quad (2.181)$$

onde α é uma constante de ordem 1. Pode-se ainda escrever:

$$v_{ef} = v_0 [(T - T_0)/T_0]^{-1}, \quad (2.182)$$

com v_0 possuindo a ordem de v_p/ϕ , onde v_p é o volume da partícula e ϕ é a fração volumétrica.

De posse do volume efetivo, Shtrikman e Wolfarth escreveram a constante de anisotropia para uma distribuição randômica de eixos de anisotropia,

$$K_{ef} = \phi \frac{K}{\sqrt{n}} = \phi K \left(\frac{v_p}{\phi v_{ef}}\right)^{\frac{1}{2}} = \phi K \left[\frac{(T - T_0)}{T_0}\right]^{\frac{1}{2}}. \quad (2.183)$$

De posse do volume efetivo e da constante de anisotropia efetiva pode-se escrever a relaxação de Nèel como:

$$\tau_N = \tau_0 \exp \left[\frac{1}{K_B T} K v_p \left(\frac{T - T_0}{T_0}\right)^{-\frac{1}{2}} \right] = \tau_0 \exp \left[\frac{K v_p}{K_B T_0 g(T/T_0)} \right], \quad (2.184)$$

onde, $g\left(\frac{T}{T_0}\right) = \frac{T}{T_0} \left(\frac{T}{T_0} - 1\right)^{\frac{1}{2}}$. Observe que quando v_{ef} se torna menor que v_p/ϕ a teoria não se aplica mais. Na faixa de temperatura correspondente a $\frac{T}{T_0} \gtrsim 2$ o processo de relaxação é em grande parte não cooperativo e é descrito pela lei de Arrhenius. Logo, a equação (2.184) é válida para, $1 < \frac{T}{T_0} \lesssim 2$.

Ao analisar a função $g\left(\frac{T}{T_0}\right)$ observa-se que para um intervalo prolongado de $\left(\frac{T}{T_0}\right)$ a variação de g é linear. Além do mais, devido a transição para a relaxação de Nèel ser gradual e os desvios da equação (2.184) e da relaxação de Nèel da lei de Vogel-Fulcher efetiva estarem em direções opostas a lei linear pode se estender a um limite maior que o previsto para a função g . Devemos nos atentar para o fato que as considerações feitas para o volume efetivo são feitas para a aproximação de campo médio, para o casos os demais casos devemos nos atentar para a forma geral da função de correlação [92],

$$F(r) \approx \frac{1}{r^{d-2+\eta}} e^{-\frac{r}{\xi}} = \left(\frac{\xi_0}{r}\right)^{d-2+\eta} e^{-\frac{r}{\xi}}, \quad (2.185)$$

onde, $\xi \propto [T - T_0]^{-\nu}$, η e ν são expoentes críticos e d é o parâmetro de ordem. Para os demais modelos podemos observar na tabela (2.1) os valores para os expoentes críticos e o parâmetro de ordem, para diferentes classes universais.

Tabela 2.1: Classes universais, expoentes críticos e parâmetro de ordem [92].

Classe Universal	Simetria do Parâmetro de ordem (d)	ν	η
2D - Ising	2 - componente escalar	1	1/4
3D - Ising	2 - componente escalar	0,63	0,04
3D - X-Y	2 - vetor dimensional	0,66	0,04
3D - Heisenberg	3 - vetor dimensional	0,71	0,04
Campo Médio	3 - componente escalar	1/2	0
2D - Potts, $q = 3$	q - componente escalar	5/6	4/15
$q = 4$		2/3	1/4

2.5.7.2 Modelo de Allia - Knobel

Outra abordagem sobre o efeito coletivo foi feita por Allia et al [68], ao invés de se utilizar um campo efetivo, utiliza-se uma temperatura aparente $T_a = T + T^* > T$, que substitui a temperatura na equação da magnetização para o superparamagnetismo. Os autores argumentam que tal situação pode ser justificada por melhor representar a influencia das flutuações térmicas para a amostra investigada (alloy de $Cu_{90}Co_{10}$). Onde T^* está relacionada a interação dipolar da seguinte forma:

$$K_B T^* = \varepsilon_d = \frac{\alpha \mu^2}{d^3}, \quad (2.186)$$

com α sendo uma constante de proporcionalidade derivada da soma de todas as contribuições da energia dipolar e d a distancia média entre partículas. Considerando todas as partículas dispostas em um cubo (como se estivessem em uma caixa) pode-se afirmar que, $Nd^3 = 1$, e sabendo que $M_s = N\mu$, obtêm-se que:

$$T^* = \frac{\alpha \mu^2}{K_B d^3} = \frac{\alpha}{K_B} N \mu^2 = \frac{\alpha}{K_B} \frac{M_s^2}{N}. \quad (2.187)$$

Logo a magnetização resulta em:

$$M = N \mu L \left[\frac{\mu H}{K_B (T + T^*)} \right], \quad (2.188)$$

essa magnetização descreve um regime diferente de sistema magnético, onde a interação dipolar não é desprezada nem negligenciada. Esse regime foi chamado por Allia et al de superparamagnético interagente (ISP). Quando observa-se os parâmetros experimentais a equação (2.187) pode ser escrita na seguinte forma:

$$T^* = \frac{\alpha}{K_B} M_S^2 \langle v \rangle \phi, \quad (2.189)$$

onde, $\langle \mu \rangle = M_s \langle v \rangle$, $\langle d \rangle^3 = \langle v \rangle / \phi$, $\langle v \rangle$ é o volume médio das partículas e ϕ é a fração volumétrica.

Ao introduzir T^* como parâmetro para descrever as interações dipolares os autores perceberam que algumas consequências simples podem ser notadas e então construíram um diagrama de regime magnético. Para tal, primeiramente foram apresentados três volumes críticos.

O primeiro volume a ser apresentado foi o volume de bloqueio de partícula isolada (v_{BS}), aqui obtido anteriormente quando calculávamos o volume superparamagnético no regime de campo contínuo, logo:

$$v_{BS} = \frac{K_B}{K_{ef}} \ln \left(\frac{t_m}{\tau_0} \right) T. \quad (2.190)$$

onde, t_m é o tempo de medida e K_{ef} é a constante de anisotropia, v_{BS} diverge quando T se aproxima de T_c pois $K_{ef} \rightarrow 0$. O segundo volume apresentado foi o volume de limite de interação superparamagnética de partícula isolada (v_{ISP}) definido a cada temperatura como o volume de partículas o qual T^* equivale a T ($T^* = T$), logo:

$$v_{ISP} = \frac{K_B}{\alpha \phi} \left(\frac{T}{M_S^2} \right). \quad (2.191)$$

Em cada temperatura, o sistema se comporta como um superparamagneto interagente quando $\langle v \rangle > v_{ISP}$ e como partícula isolada quando $\langle v \rangle < v_{ISP}$, v_{ISP} diverge quando T se aproxima de T_c devido a M_S^{-2} .

O terceiro e ultimo volume crítico apresentado, foi o volume de bloqueio coletivo (v_{BC}), definido como o volume em que o tempo necessário para os momentos superarem a barreira de energia para o bloqueio coletivo, ε_D , é o tempo de medida t_m , então:

$$t_m = \tau_0^! e^{\frac{\varepsilon_D}{K_B T}} = \tau_0^! e^{T^*/T}, \quad (2.192)$$

onde, $\tau_0^!$ é uma constante pré-exponencial. Agora utilizando a equação (2.189) obtêm-se:

$$v_{BC} = \frac{K_B}{\alpha\phi} \ln \left(\frac{t_m}{\tau_0} \right) \left(\frac{T}{M_S^2} \right), \quad (2.193)$$

a cada temperatura, o sistema sofre bloqueio coletivo quando $\langle v \rangle > v_{BC}$ e se comporta como partícula isolada quando $\langle v \rangle < v_{BC}$, v_{BC} diverge quando T se aproxima de T_c devido a M_S^{-2} . Utilizando os parâmetros de sua amostra ($\text{Cu}_{90}\text{Co}_{10}$) e considerando $\tau_0' \approx \tau_0 \approx 10^{-9}$ s e $t_m \approx 10^2$ s, Allia et al construíram o diagrama de regime magnético a seguir (vide figura 2.12).

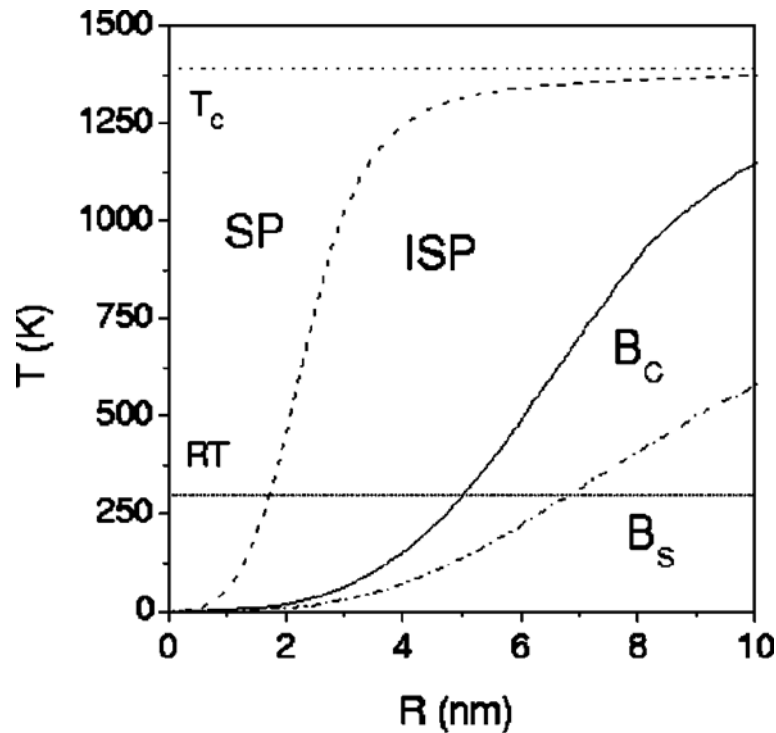


Figura 2.12: Diagrama construído por Allia et al de temperatura em função do raio das partículas, contendo os regimes magnéticos [68].

Observando o diagrama, para o raio das partículas, partindo de temperaturas abaixo de T_c , quando a temperatura é reduzida continuamente, primeiro as partículas passam pelo regime superparamagnético (SP), e então o regime superparamagnético interagente (ISP) emerge, depois surge o regime de bloqueio coletivo, e por último, em temperaturas ainda mais baixas, o regime de bloqueio de partícula isolada. Portanto, esse diagrama de fase indica que não existe apenas a transição do regime superparamagnético para o regime bloqueado (de partícula simples). Devido a interação dipolar é possível que surjam ainda mais dois regimes, um associado a relaxação de partícula individual, mas com influencia da interação dipolar, denominado pelos autores como ISP, e outro devido a relaxação coletiva denominado BC.

Os autores ainda fizeram comparações entre as temperaturas de bloqueio coletivo e de bloqueio de partícula isolada, e constataram que existe uma competição entre os regimes de bloqueio coletivo e bloqueio de partícula isolada para partículas pequenas e que para as demais prevalece o regime de bloqueio coletivo.

O modelo foi construído com base em amostras de um material alloy, na construção da teoria e do diagrama, o material foi considerado com estrutura cúbica de face centrada. Para o caso deste trabalho será considerado um aglomerado esférico de partículas magnéticas. Logo, a expressão para T^* sofre uma pequena alteração:

$$T^* = \frac{\alpha \mu^2}{K_B d^3} = \frac{\alpha M_S^2 \left(\frac{\pi}{6}\right)^2 (D^3)^2}{K_B (D+s)^3} = \frac{\pi \alpha M_S^2 \left(\frac{\pi}{6} D^3\right)}{6 K_B \left(1 + \frac{s}{D}\right)^3}, \quad (2.194)$$

onde, D é o diâmetro da partícula e s é a distância entre a superfície das partículas. Observe que a mudança em T^* implica em uma mudança em v_{ISP} e em v_{BC} , isso será discutido mais profundamente no capítulo 6.

MATERIAIS E MÉTODOS

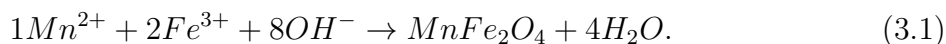
Para conhecermos melhor as amostras, além das medidas de hipertermia, precisamos realizar caracterizações que nos dão informações importantes sobre a amostra, como diâmetro, magnetização, entre outros. Por isso, para elucidar melhor o trabalho, neste capítulo serão mostradas e descritas além da síntese do fluido magnético, as técnicas de caracterização utilizadas para os dois tipos de amostras utilizadas (nanocarreador e fluido magnético) e uma descrição sobre as medidas de magnetohipertermia.

3.1 Síntese do Fluido Magnético

Neste trabalho, apesar da existência de outros métodos de síntese, será utilizado o método de coprecipitação. Este método consiste em dois processos, a nucleação, etapa onde são formados os centros de cristalização, e o crescimento das partículas. A relação entre as duas etapas determina a polidispersão e o tamanho médio das nanopartículas. Se a etapa de nucleação for predominante, o resultado é um número de partículas com diâmetros pequenos. Esses sistemas em geral são os que apresentam uma menor polidispersão. Se a etapa predominante for a de crescimento formam-se menos partículas, mas com diâmetro maior e provável polidispersão maior. Portanto, o controle do tamanho médio das nanopartículas depende da relação de duração dessas etapas, podendo ser associado diretamente a velocidade de agitação da solução durante a precipitação. O processo de coprecipitação resulta na formação de sólidos, amorfos ou cristalinos, cujas propriedades magnéticas dependem fortemente das condições nas quais foram formadas. É importante controlar variáveis como o pH da solução de precipitação, o tipo do íon, a concentração dos metais, a ordem de adição dos reagentes, a temperatura de precipitação, velocidade e tempo de agitação, já que essas variáveis afetam a homogeneidade, o tamanho e o caráter magnético das partículas do fluido resultante.

3.1.1 Síntese da Ferrita de Manganês

A formação da ferrita de manganês, segue a seguinte equação de reação:



A partir da estequiometria da reação foram calculadas as massas dos reagentes a serem utilizados nessa síntese. O meio utilizado foi a metilamina (CH_3NH_2 , Sigma-Aldrich), para a síntese foram diluídos 90 ml de CH_3NH_2 em 400 ml de água destilada. Feito a solução de metilamina esta é mantida sob agitação, aquecida até entrar em ebulição, e mantida sob aquecimento. Os íons Mn^{2+} e Fe^{3+} serão fornecidos respectivamente de soluções de 0,5 mol/L cloreto de manganês tetrahidratado ($MnCl_2 \cdot 4H_2O$, Sigma-Aldrich) e 1 mol/L de cloreto férrico hexahidratado ($FeCl_3 \cdot 6H_2O$, Sigma-Aldrich).

As soluções foram previamente preparadas. Para a solução de Mn^{2+} foi utilizado 98,95 g de $MnCl_2 \cdot 4H_2O$ e diluído em 50 ml de ácido clorídrico (HCl , Qhemis) e ainda diluído em 950 ml de água. Já para a solução de Fe^{3+} foi utilizado 270,30 g de $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ e então utilizou-se 50 ml de HCl para diluir o sal e depois essa solução foi diluída em 950 ml de água. Feito as soluções de Mn e Fe, foram utilizados 50 ml de cada solução e essas foram misturadas em um béquer e então são despejadas sobre a solução de CH_3NH_2 aquecida e sob agitação controlada.

Nesse processo será formado um precipitado de cor bem escura. Depois disso deixamos sob agitação controlada e esperamos a solução entrar em ebulição. Após entrar em ebulição, ainda em agitação controlada, esperamos durante um tempo de trinta minutos. Passado o tempo de agitação, as partículas são separadas magneticamente e então é lavado três vezes com água destilada. Após esta etapa o fluido está pronto para ser passivado ou receber a camada de cobertura.

3.1.2 Passivação

A passivação é realizada afim de proteger a superfície da nanopartícula. Para realizar o processo de passivação após a lavagem com água, as partículas foram separadas magneticamente e a água foi retirada. Após a separação, lavou-se com uma solução de ácido nítrico (HNO_3 , Cromoline). Para lavar as partículas com HNO_3 foi feita uma solução de 0,5 mol/L e então 50 ml dessa solução foram despejados sobre as nanopartículas e colocados sob agitação.

Após a agitação, as partículas foram separadas magneticamente e o sobrenadante retirado restando apenas as partículas. Posteriormente foi acrescentado 50 ml de uma solução de 0,5 mol/L de nitrato de ferro ($Fe(NO_3)_3$, Vetec), previamente preparada, e então foi colocado em agitação e aquecimento. A solução foi aquecida até entrar em

ebulição, e permaneceu em agitação e ebulição, durante 30 minutos e depois foi colocada para esfriar. Após esta etapa separou-se magneticamente mais uma vez e retirou-se o sobrenadante. Após retirado o sobrenadante a amostra foi lavada com acetona três vezes. Feito o procedimento de lavagem, espera-se a acetona evaporar, agora pode-se acrescentar água para obter o fluido (fluido iônico).

3.1.3 Camada de Cobertura

Para recobrir as partículas do fluido foi utilizado o citrato de sódio ($Na_3C_6H_5O_7$, Cromoline). O procedimento de recobrimento começa diluindo-se as partículas em água. Depois adiciona-se o citrato de sódio em uma proporção de 1 mol de citrato de sódio para 10 mol de Fe presente na amostra. Ao acrescentar o citrato nota-se que a amostra ficará turva e amarronzada. Após acrescentado o citrato a amostra é aquecida até 80°C e mantida nesta temperatura sob agitação durante dez minutos. Posteriormente, aguarda-se a amostra esfriar e, então separa-se a mesma magneticamente.

Feito isso o sobrenadante é descartado, e a amostra lavada com acetona três vezes. Após lavar as partículas é acrescentada água esperando a acetona evaporar. O fluido magnético, então, está pronto, caracterizando-se como uma solução coloidal ultraestável.

3.2 Soro Albumina Bovina (BSA)

Albuminas são uma classe de proteínas globulares. Estas consistem de proteínas solúveis em água, e moderadamente solúveis em soluções salinas concentradas. Estas também são desnaturadas em presença de calor. As mais comuns são as serum albuminas ou soroalbuminas. Esta é a proteína mais abundante no plasma sanguíneo e tem como principal função regular a pressão osmótica coloidal do sangue. Produzida no fígado compõe cerca de 50% do plasma sanguíneo humano. Pode ser utilizada como carreador devido a facilidade de se ligar a água e moléculas apolares, driblando o caráter hidrofóbico das mesmas [93]. Este fato é de extrema utilidade neste trabalho, visto que, o fluoróforo a ser utilizado na composição do nanocarreador é hidrofóbico. Para tal foi utilizada a soroalbumina bovina (BSA – Bovine Serum Albumin, Sigma-Aldrich). A utilização da mesma é devido a sua importância médica, abundância, baixo custo, fácil purificação e sua grande aceitação na indústria farmacêutica [94].

3.3 IR 780 iodide

Cianinas orgânicas são largamente utilizadas como corantes para aplicações em infravermelho próximo. Destes, a heptametina vem se destacando devido a seu forte

potencial como ferramenta para diagnóstico de tumores in vivo e aplicações terapêuticas [27]. Neste trabalho utilizamos o IR 780 iodide (Sigma-Aldrich), o mesmo possui fórmula química, $C_{36}H_{44}ClIN_2$, peso molecular 667,11 g/mol, absorção em comprimento de onda de 780 nm, além de caráter hidrofóbico.

3.4 Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)

No espalhamento dinâmico de luz (DLS), o feixe proveniente de um laser passa pela amostra, e ao interagir com as nanoestruturas ocorre o espalhamento da radiação eletromagnética. As partículas que estão em um movimento browniano, se difundem com velocidades diferentes, velocidades estas relacionadas ao seu diâmetro (partículas menores são mais velozes).

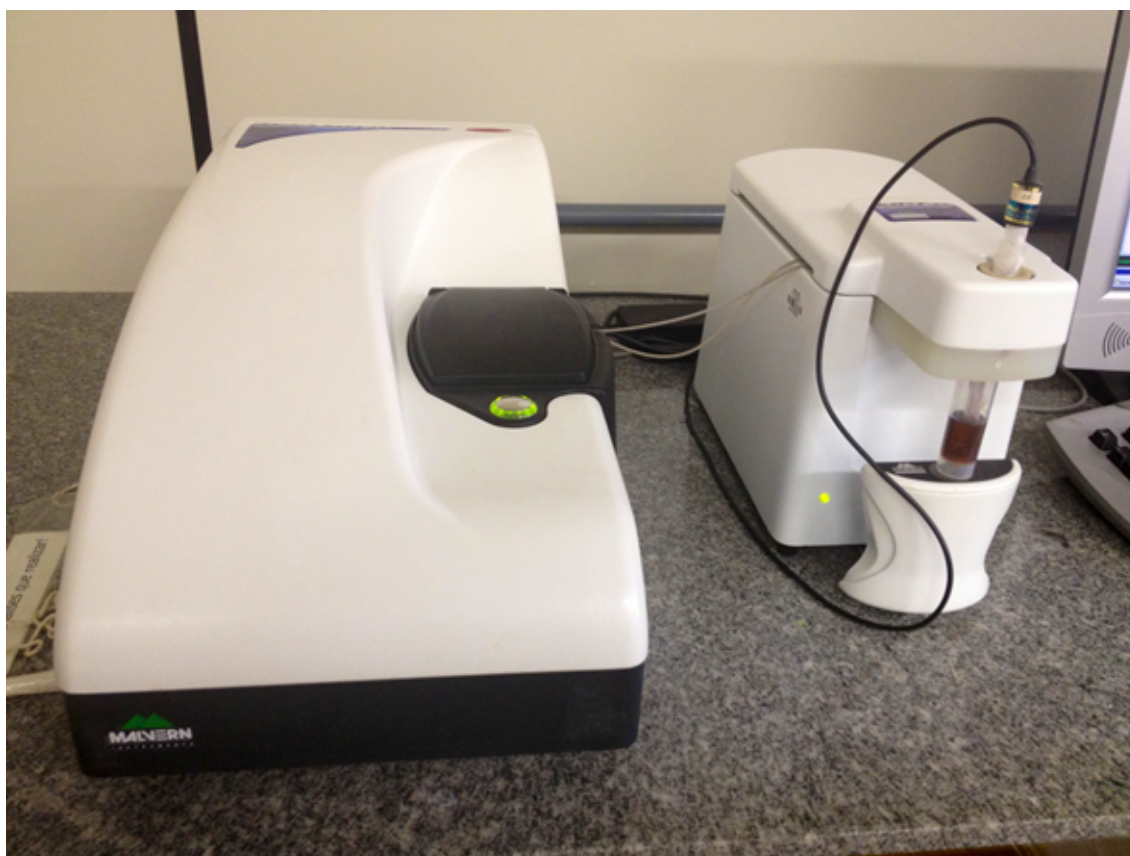


Figura 3.1: Fotografia do equipamento utilizado para as medidas de DLS na Central Analítica do Instituto de Química da UFG.

Para determinar essa velocidade de difusão, um detector capta a intensidade da luz espalhada. Essa intensidade de luz espalhada captada, em um ângulo específico, comporta-se como uma flutuação em função do tempo. Então um correlator analisa as mudanças de intensidade, e através do software do equipamento, é possível, obter a distribuição, e o valor médio do diâmetro hidrodinâmico.

3.5 Microscopia Eletrônica

A técnica de microscopia eletrônica consiste em incidir com um feixe de elétrons a amostra. Para focalizar os elétrons e então obter as imagens, bobinas são utilizadas, essas bobinas são chamadas de lentes eletromagnéticas.

Existem tipos diferentes de microscopia, a diferença entre esses tipos varia devido a forma e a energia com que os elétrons são enviados até a amostra. Porém também podemos utilizar da técnica para analisarmos características composicionais da amostra.

3.5.1 Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

Quando a detecção de elétrons ocorrem com aqueles que possuem energia suficiente para atravessar a amostra, essa técnica é chamada de microscopia eletrônica de transmissão (MET). Neste trabalho esta técnica foi utilizada para obtermos imagens das nanopartículas presentes no fluido magnético, e assim obter o diâmetro médio. Para tal, a partir das imagens obtivemos os diâmetros das nanopartículas e criamos um histograma, a partir deste histograma faz-se um ajuste log-normal.

$$P(D) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_D D} \exp\left[-\frac{\ln^2(D/D_0)}{2\sigma_D^2}\right], \quad (3.2)$$

onde σ_D é a dispersão, e D_0 é o diâmetro mediano. Para obtermos o diâmetro médio utilizamos:

$$D_m = D_0 e^{\frac{\sigma_D^2}{2}}, \quad (3.3)$$

e o desvio padrão é dado por:

$$\delta D = D_m \sqrt{e^{\sigma_D^2} - 1}. \quad (3.4)$$

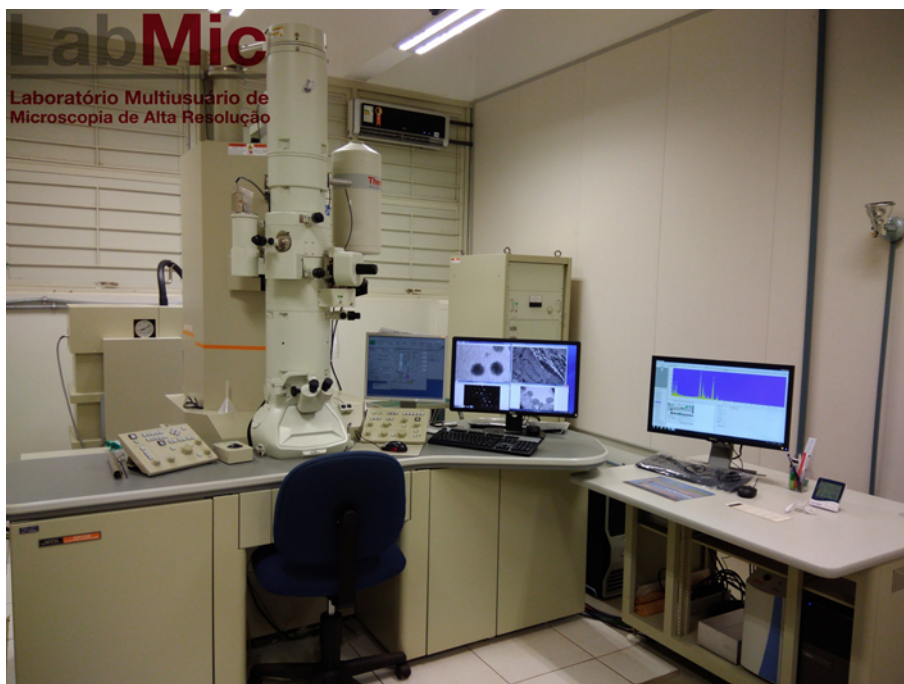


Figura 3.2: Fotografia do microscópio de transmissão no LabMic.

Para obter as micrografias, foi utilizado o microscópio de transmissão do laboratório multiusuário de microscopia de alta resolução (LabMic), modelo Jeol, JEM-2100 (Figura 3.2), que está instalado no Instituto de Física da UFG. Para fazer a análise das imagens foi utilizado o software Image J.

Para determinar as características composicionais das nanopartículas nos utilizamos da espectroscopia de energia dispersiva (EDS). A técnica consiste em incidir um feixe de elétrons sobre a amostra, excitando os elétrons dos átomos e íons da mesma, com os elétrons excitados ocorre uma mudança de nível energético. Quando os elétrons retornam a seu nível original, energia é emitida em forma de raios-X. A energia associada aos elétrons é característica, assim nos permitindo saber quais átomos estão presentes na amostra. Para as medidas de EDS foi utilizado o TEM, presente no LabMic e equipado com EDS Thermo scientific NSS Spectral Imaging.

3.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura por Canhão de Emissão de Campo (FEG)

Quando os elétrons incidem na amostra e não possuem energia para atravessá-la, estes interagem com a amostra. Dessa interação, surgem elétrons possíveis de serem detectados próximo a superfície da amostra, possibilitando assim a microscopia eletrônica de varredura (MEV). Existe uma técnica de microscopia de varredura chamada canhão de emissão de campo (FEG). Essa técnica difere basicamente na geração e emissão dos elétrons permitindo a geração e emissão de elétrons com mais energia.

Neste trabalho a microscopia de varredura foi utilizada apenas para caracterização do nanocarreador. No caso utilizamos o FEG para analisarmos o diâmetro, visto que, esta técnica por possuir maior energia nos permite enxergar partículas abaixo de 50 nm.



Figura 3.3: Fotografia do microscópio de varredura (FEG) utilizado neste trabalho e instalado no Crti.

Na determinação do diâmetro médio para o nanocarreador as micrografias foram obtidas em um equipamento Jeol, modelo JSM-7100F (Figura 3.3), presente no centro regional para o desenvolvimento tecnológico e inovação (CRTI). A análise foi feita de forma idêntica as nanopartículas do fluido magnético as partículas do nanocarreador tiveram os diâmetros medidos a partir do software Image J e então a partir do histograma foi feito um ajuste log-normal (equação 3.2) e o diâmetro médio e seu desvio padrão foram obtidos respectivamente através das equações (3.3) e (3.4).

3.6 Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM)

O magnetômetro de amostra vibrante foi desenvolvido por S. Foner em 1955 [95]. Devido a um custo mais baixo, e a sua funcionalidade, é uma das técnicas mais utilizadas para medidas de magnetização. A técnica consiste em uma haste rígida e fixa colocada entre dois eletroímãs. A haste vibra perpendicularmente ao campo. Se a amostra possuir um momento magnético uma indução de corrente em um conjunto de bobinas detectoras, posicionadas em torno da amostra, é capaz de quantificar tal propriedade (Figura 3.4).

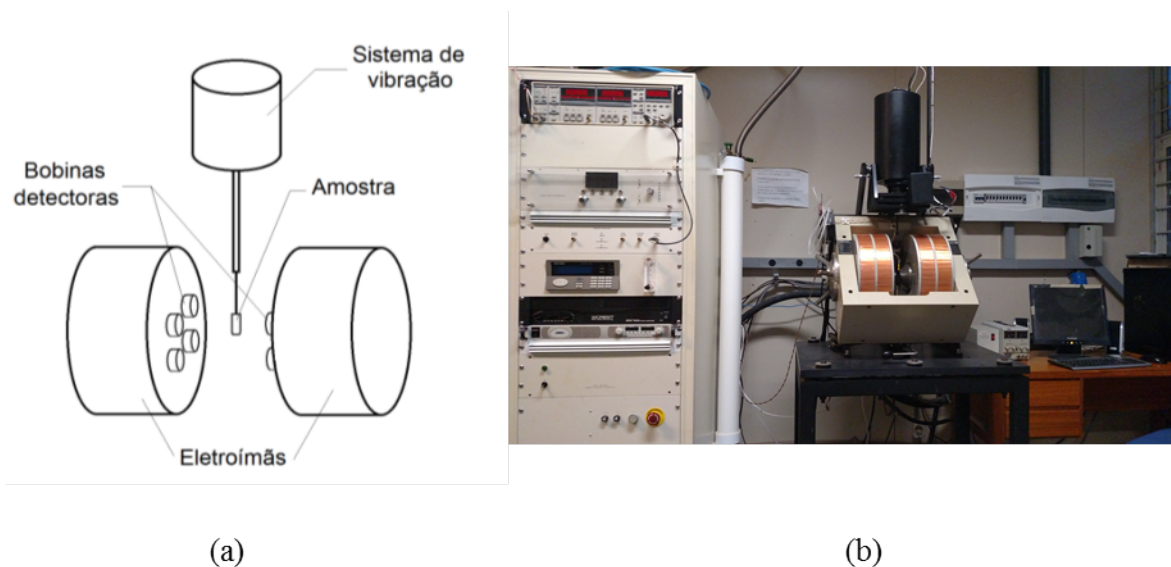


Figura 3.4: (a) esquema representativo de um VSM e (b) fotografia do equipamento de VSM utilizado no laboratório de magnetometria e magneto transporte presente no Instituto de Física da UFG.

A voltagem produzida nas bobinas é dada por [95]:

$$V = 2\pi\mu Gf A \cos(2\pi ft), \quad (3.5)$$

onde f é a frequência com que a amostra vibra, A é a amplitude de vibração da amostra, G é uma função que depende da geometria das bobinas, e μ é o momento magnético da amostra. Neste trabalho a técnica foi utilizada para obter-se as magnetizações de fluido, de pó (partículas magnéticas), e a fração volumétrica de nanopartículas nos fluidos e nos nanocarreadores de acordo com o modelo superparamagnético. Os dados foram adquiridos em um equipamento da ADE-MAGNETICS modelo EV-9 (Figura 3.4 (b)).

3.7 Tomografia por Fluorescência Molecular

Para a verificação da fluorescência da amostra será utilizado um tomografo de fluorescência no infravermelho próximo, de fabricação da Perkin-Elmer modelo FMT 4000 (figura 3.5). O aparato consiste de uma câmara escura onde a amostra ou animal é inserido através de um cassete, este é extremamente importante principalmente na utilização de animais. Visto que ele os imobiliza de forma adequada, contribuindo junto a anestesia previamente administrada. Ainda estão dispostos quatro lasers, um do canal de 750 nm, um do canal de 680 nm, um do canal 630 nm e um último do canal de 790 nm. A potência dos lasers é de 80mW. Há também detectores na base próximo ao laser que medem a reflectância afim de gerar uma imagem de referência. E por fim um filtro e uma câmera

ccd para captação da imagem final. O aparato é ligado a um computador que através de um software do equipamento é possível obter as imagens já quantificadas e com escala de cores.



Figura 3.5: Fotografia do tomografo instalado no Laboratório de Tomografia por Fluorescência Molecular do Instituto de Física da UFG.

3.8 Magnetohipertermia

Para submeter as amostras a hipertermia é necessário um campo magnético alternado. Para este trabalho foram utilizadas amplitudes de campo de 60 Oe, 80 Oe, 100 Oe, 130 Oe, e 200 Oe, com frequências de aproximadamente 174 kHz, 262 kHz, 333,8 kHz, 522,8 kHz, 741,8 kHz e 988,4 kHz . Na realização das medidas, o aparato utilizado foi: uma fonte que gera uma corrente alternada e permite a variação do valor da corrente e voltagens aplicadas, uma bobina ligada a fonte para gerar o campo magnético onde a amostra foi colocada, um osciloscópio para identificar a ressonância do sistema, e um sistema de medida de temperatura através de fibra óptica.



Figura 3.6: Fotografia do equipamento de magnetohipertermia instalado no laboratório de magnetohipertermia do Instituto de Física da UFG.

Este aparato é ligado a um computador e com um software específico é possível obter a temperatura e o instante em que tal temperatura foi obtida. De posse da variação da temperatura com o tempo e demais informações obtidas com as técnicas descritas anteriormente é possível obter o SLP da amostra [96]:

$$SLP = c \left(\frac{M_{amostra}}{m_T} \right) \left(\frac{dT}{dt} \right)_{t \rightarrow 0}. \quad (3.6)$$

Onde c é o calor específico da amostra, $M_{amostra}$ é a massa de amostra, m_T é a massa total de partículas magnéticas presente na amostra, e $(dT/dt)_{t \rightarrow 0}$ é a taxa de aumento da temperatura com relação ao tempo, este último podendo ser estimado como a inclinação inicial da curva de temperatura pelo tempo. Podemos ainda reescrever a fração $(M_{amostra}/m_t)$, escrevendo $M_{amostra} = \rho_{amostra} V_{amostra}$, e sabendo que, $\rho_p = m_T / N_T V_p$, temos que:

$$\frac{M_{amostra}}{m_T} = \left(\frac{V_{amostra}}{N_T V_p} \right) \frac{\rho_{amostra}}{\rho_p} = \frac{1}{\phi} \frac{\rho_{amostra}}{\rho_p}. \quad (3.7)$$

Com $\phi = \frac{N_T V_p}{V_{amostra}}$, portanto podemos escrever o SLP como:

$$SLP = \frac{c}{\phi} \left(\frac{\rho_{amostra}}{\rho_p} \right) \left(\frac{dT}{dt} \right)_{t \rightarrow 0}. \quad (3.8)$$

O equipamento utilizado para as medidas de hipertermia é um magneTherm 1.5 AC fabricado pela nanoTherics (Figura 3.6). O monitoramento da temperatura ocorreu durante 30 segundos, após o campo magnético ser acionado, e foi feito por um termômetro de sonda óptica LUXTRON 3300m fabricado pela LumaSense Technologies. A variação da frequência foi feita através da troca de bancos de capacitores que fazem parte do equipamento. Essa troca nos permite mudar a frequência de ressonância do circuito e então variar a frequência das medidas. Para os valores de SLP será considerado um erro de 9 % baseado em medidas realizadas em um experimento realizado em triplicata que indicaram tal diferença nas medidas.

CONSTRUÇÃO DO NANOCARREADOR MULTIFUNCIONAL

Este capítulo tem como objetivo provar que tivemos sucesso no desenvolvimento de um nanocarreador multifuncional, capaz de ser utilizado tanto para o diagnóstico (via fluorescência no infravermelho próximo), quanto para a terapia (por hipertermia magnética).

Neste capítulo apresentamos na seção (4.1) o método de preparação do nanocarreador. Posteriormente, em 4.2, apresentamos diversas técnicas de caracterização, entre elas o DLS, o VSM, o TEM e o MEV/FEG, comparando as amostras de fluidos magnéticos e nanocarreador magnético a base de albumina. Em (4.3), resultados preliminares de hipertermia magnética são apresentados, mostrando claramente a viabilidade da utilização desse nanocarreador na terapia térmica. Adicionalmente, na seção (4.4), dados obtidos por colaboradores usando as técnicas de Biosusceptometria de Campo Alternado (BAC) e Tomografia por Fluorescência Molecular (FMT) são adicionados. No BAC é demonstrado que o recobrimento com albumina aumenta o tempo de circulação dos nanocarreadores, quando comparados com o fluido magnético contendo as mesmas nanopartículas magnéticas recobertas com citrato. Enquanto que o FMT demonstra, para o caso de modelo tumoral murino EAT, o acúmulo do nanocarreador na região tumoral devido, possivelmente, ao efeito EPR.

Como discutido anteriormente no capítulo 1, o nanocarreador idealizado nesta tese consiste em nanopartículas magnéticas e IR 780 iodide (motivados por suas aplicações teranósticas [[27]], tanto na fluorescência na primeira janela biológica, quanto na possibilidade de aplicações futuras nas terapias fotodinâmica e fototérmica) revestidos de albumina. Neste trabalho serão preparados dois tipos desse nanocarreador: um contendo partículas magnéticas e o IR 780, e outro contendo apenas partículas magnéticas. Construiremos o nanocarreador apenas com partículas magnéticas e albumina para podermos nos aprofundar nos estudos de hipertermia, visto que o IR 780 não possui caráter

magnético.

4.1 Preparação dos nanocarreadores

A preparação do nanocarreador é realizada da forma descrita a seguir. Uma solução com concentração de 25 mg/ml de BSA (soro albumina bovina) e água destilada é preparada. A cada 1ml de solução de albumina colocamos 250 microlitros de fluido magnético, enquanto para o caso do nanocarreador fluorescente (contendo IR 780 iodide) acrescenta-se 1mg de IR 780 para cada 10mg de BSA. Após colocar a solução de BSA em agitação, acrescentamos o fluido magnético (ainda em agitação), assim que obtemos uma solução uniforme de BSA e fluido magnético ligamos a chapa aquecedora (cuja temperatura na superfície chega até 250 °C) e acrescentamos o IR 780 iodide (caso seja a síntese do nanocarreador fluorescente). Aquecemos a solução até atingir a temperatura de 40° C e então a mesma é mantida no calor da chapa e agitação durante 15 minutos conforme demonstrado na figura (4.1). Note que a chapa transfere calor para a solução de maneira não uniforme. Mas obviamente a temperatura na solução é muito diferente da temperatura superficial da chapa.

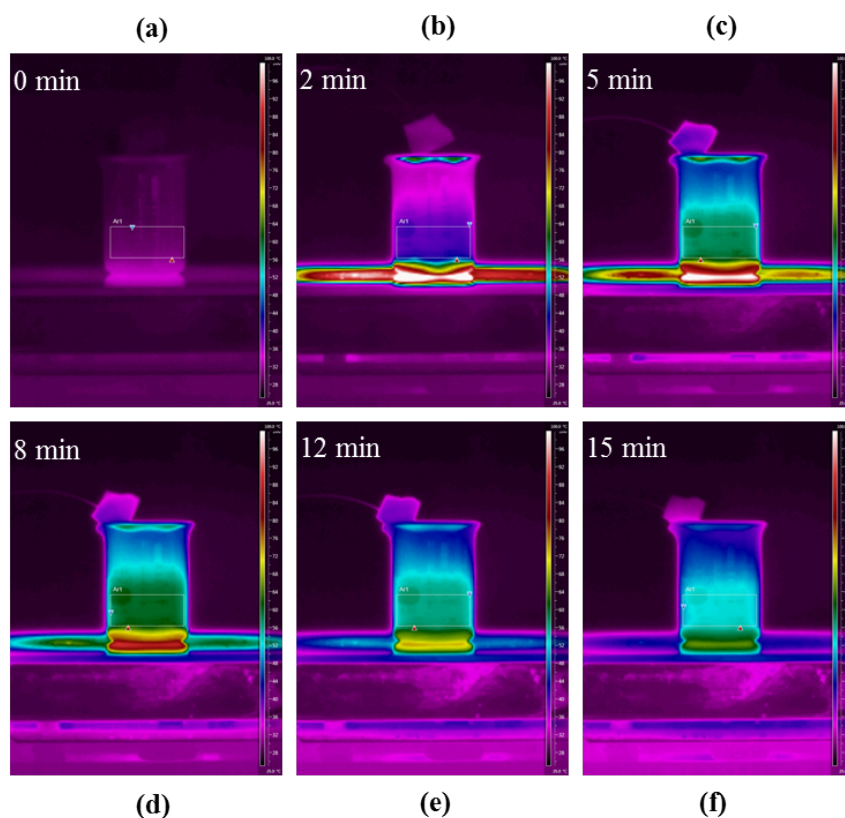


Figura 4.1: Imagens obtidas pela câmera térmica da síntese de um nanocarreador para os tempos: (a) 0 min, (b) 2min, (c) 5 min, (d) 8min, (e) 12 min, e (f) 15min.

A temperatura na solução foi monitorada de duas maneiras, câmera térmica e com uma sonda de fibra óptica colocada no centro da solução. A figura (4.2), mostra a variação da temperatura medida pelas duas técnicas. Note no caso da câmera térmica, que o software permite escolher uma região na imagem (neste caso foi selecionado um retângulo - vide figura 4.1) e avaliar sua temperatura média, mínima e máxima. Na figura (4.2) apresenta-se apenas o valor máximo. Portanto, o processo de preparação do nanocarreador conta com uma rampa de aquecimento. Este procedimento é diferente de outros da literatura que fazem o recobrimento do BSA apenas via uma agitação a temperatura ambiente [17]. De fato a idéia aqui foi aquecer por pouco tempo a solução de forma a desnovelear a proteína a partir de uma dada temperatura e permitir o acesso de mais sítios a superfície da nanopartícula. Além é claro de aumentar a probabilidade de adsorção. Note que neste processo estas temperaturas mais altas não são submetidas por muito tempo, e portanto não devem afetar significativamente a qualidade da proteína e sua funcionalidade para o recobrimento da superfície das nanopartículas magnéticas.

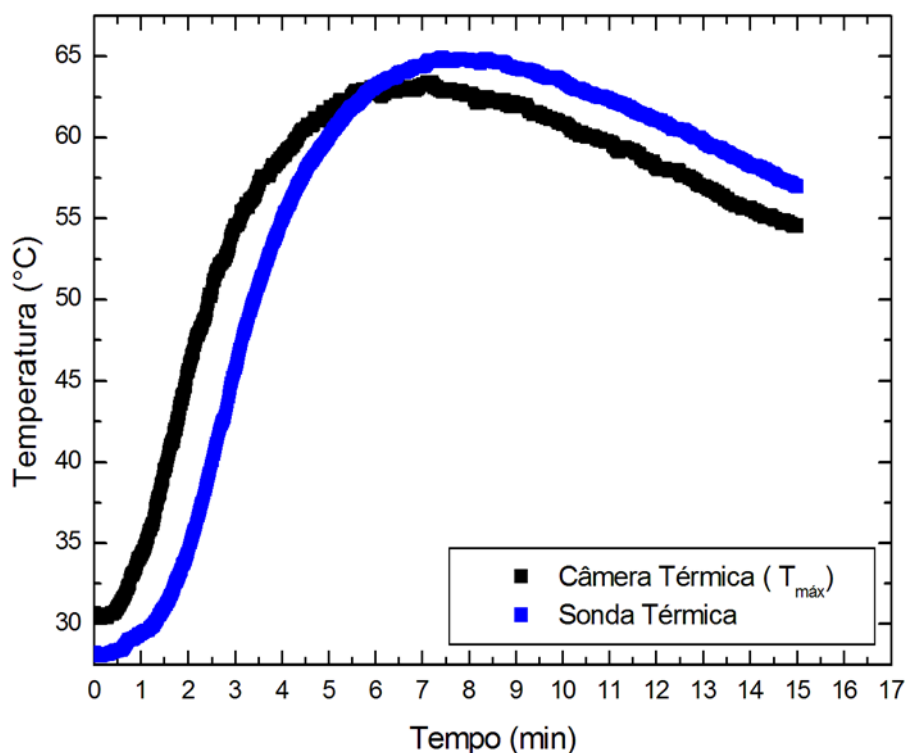


Figura 4.2: Temperaturas da síntese aferidas pela câmera térmica e pela sonda óptica em função do tempo.

Após passados os quinze minutos, retiramos a solução da chapa e colocamos em separação magnética lateral durante vinte dias. Feita a separação magnética, suspende-se as partículas que foram separadas em água destilada e então a síntese (construção) do nanocarreador está finalizada. A seguir a figura (4.3), com a representação esquemática da preparação do nanocarreador.

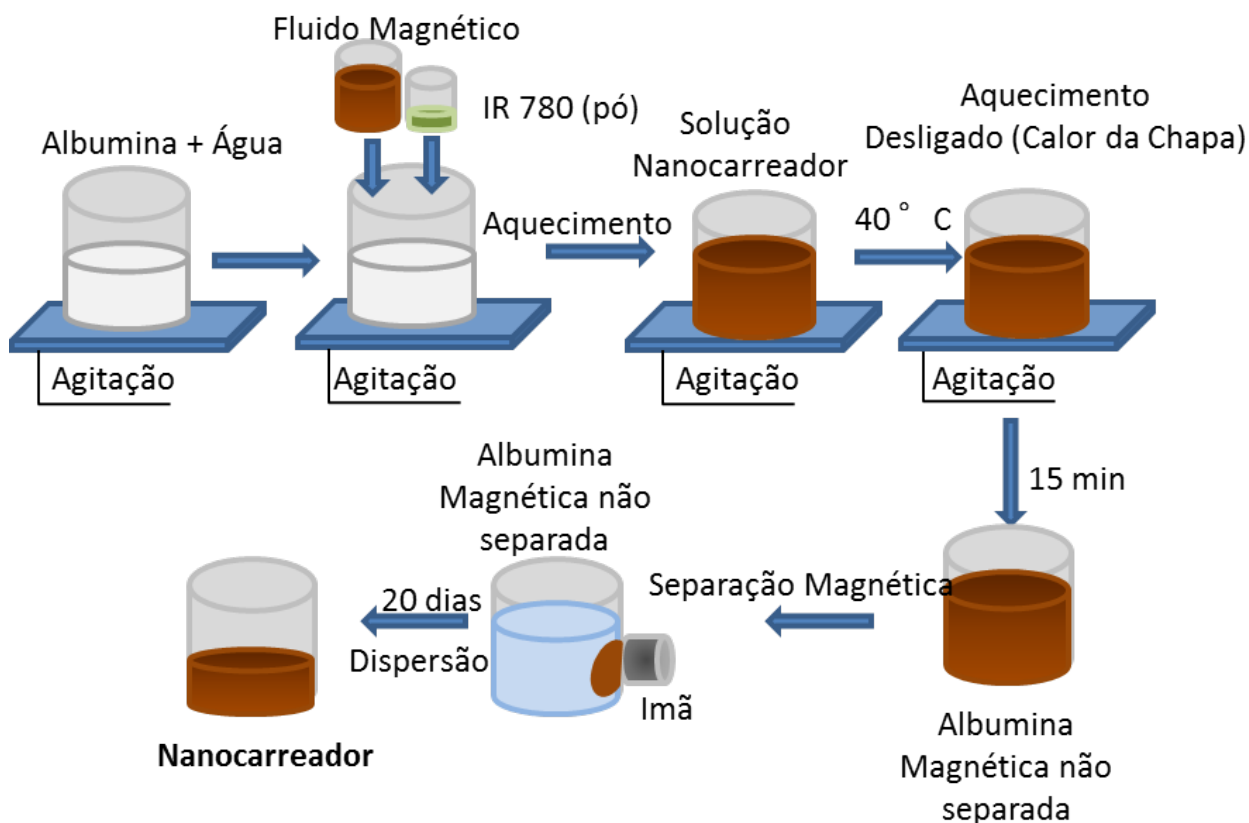


Figura 4.3: Representação esquemática da preparação do nanocarreador multifuncional.

4.2 Caracterização do Nanocarreador Multifuncional

Após a preparação dos nanocarreadores multifuncionais, foram feitos nanocarreadores sem o fluoróforo (IR 780 iodide) afim de confirmarmos que a fluorescência venha exclusivamente do IR780 iodide. Para tal nos utilizamos do tomógrafo de fluorescência molecular (FMT) aonde as imagens foram obtidas. Foi utilizado o modo 2D com excitação em 790nm. A figura (4.4) mostra imagens de fluorescência de 4 amostras, BSA+FM CIT, BSA+FI, BSA+FM CIT+IR780, e BSA+FI+IR780. Note que amostras que não possuíam IR-780 não fluorescem, como esperado, enquanto o oposto ocorre com as outras. Este resultado demonstra que o nanocarreador multifuncional possui aplicação diagnóstica com excitação na primeira janela biológica.

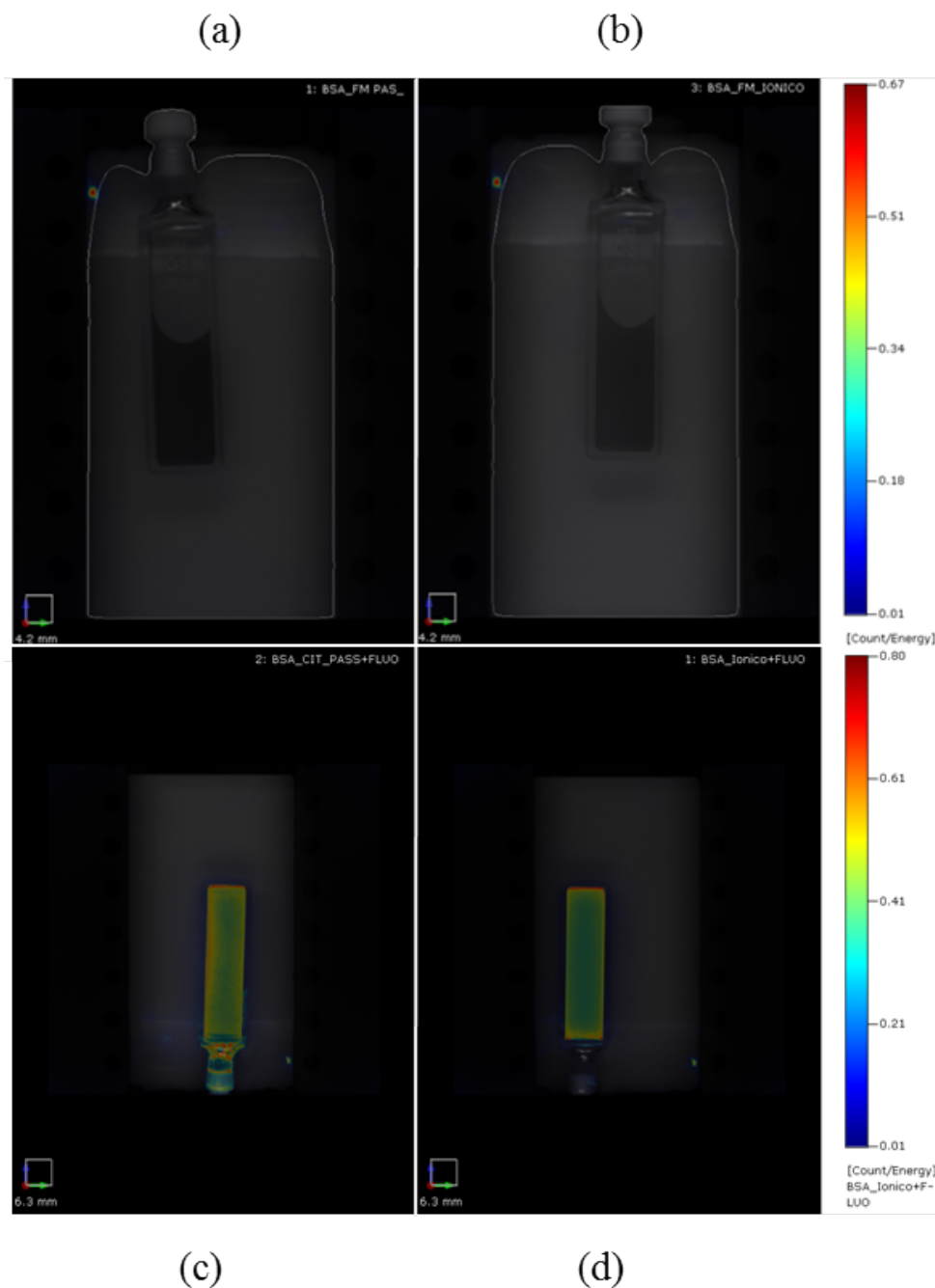


Figura 4.4: Figura de tomografia de fluorescência 2D das amostras: (a) BSA+FM CIT, (b) BSA+FI, (c) BSA+FM CIT+IR780, (d) BSA+FI+IR780.

De posse da fluorescência fizemos então as medidas de DLS dos fluidos magnéticos e dos nanocarreadores. Para as medidas diluímos $10 \mu\text{l}$ de amostra em 1 ml de água destilada. A figura (4.5) (a) mostra os dados de DLS das amostras de fluido magnético e nanocarreador a base de nanopartículas recobertas com citrato, enquanto a figura (4.5) (b) apresentam os dados das amostras de fluido magnético e nanocarreador a base de nanopartículas iônicas. Note que em ambos os sistemas, quando acontece o recobrimento por BSA há um deslocamento do diâmetro hidrodinâmico para valores maiores sugerindo

o acoplamento a superfície das nanopartículas.

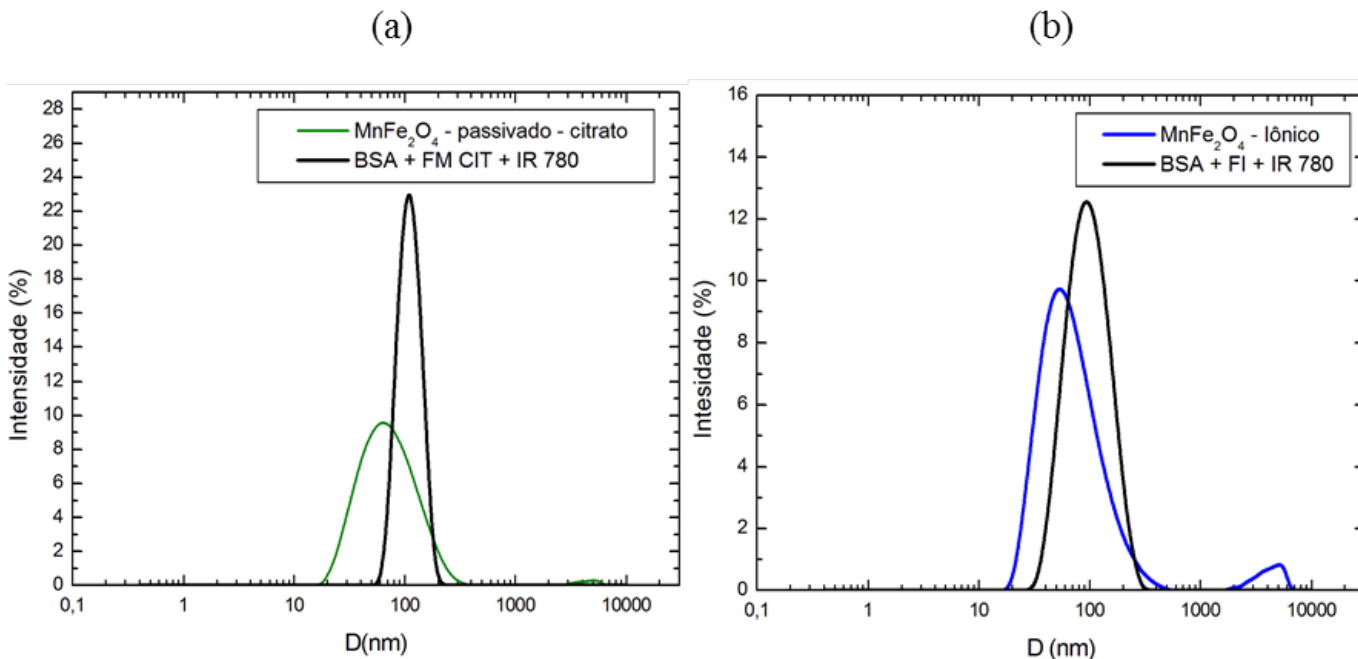


Figura 4.5: Intensidade por diâmetro obtidas a partir de medidas de DLS : (a) Nanocarreador e Fluido magnético com partículas de FM CIT e (b) Nanocarreador e Fluido Magnético com partículas de FI.

Com as medidas de DLS obtivemos as informações do diâmetro médio de DLS e da polidispersão.

Tabela 4.1: Valores de diâmetro médio e polidispersão obtidos através das medidas de DLS.

Amostra	D (nm)	polidispersão
FM CIT	61,75	0,23
BSA FM CIT IR780	127,4	0,24
FI	61,35	0,26
BSA FI IR 780	87,62	0,15

De posse da fluorescência e das medidas de DLS dos fluidos magnéticos e dos nanocarreadores, realizamos então as medidas de magnetização. Para tal, colocamos as amostras para secar em uma estufa a 50°C, e então obtivemos pó tanto das nanopartículas magnéticas como do nanocarreador, fizemos ainda medidas dos fluidos para analisarmos a fração volumétrica e a concentração de partículas magnéticas presentes nas amostras. A figura (4.6) apresenta as curvas de magnetização das amostras a base de nanopartículas recobertas com citrato preparadas após a evaporação do líquido carreador. Enquanto no inset os dados de magnetização para as amostras como preparadas são apresentados. Note primeiro, que amostras suspensas no líquido carreador, obviamente possuem sinal de

magnetização menor já que o sinal é proporcional a fração volumétrica de nanopartículas magnéticas em solução. Por outro lado, na figura (4.6) os dados referem-se a amostra em pó, portanto mais próximas das medidas de magnetização da nanoestrutura magnética. Os dados com quadrados referem-se a magnetização das nanopartículas magnéticas recobertas com citrato (note que não fizemos aqui a correção da massa de citrato, portanto o valor real pode ser ainda maior). Enquanto que os dados em triângulos abertos são dos nanocarreadores. Estes possuem o BSA ainda, e permitem aferir a fração volumétrica magnética no nanocarreador. A mesma análise foi feita na figura (4.7) para amostras usando nanopartículas sem recobrimento molecular, ou seja aquelas provenientes do fluido magnético iônico. Análises no regime de alto campo permitiram obter os valores da magnetização de saturação das amostras, que são apresentados na tabela (4.2). Note que as nanopartículas a base de ferrita de Mn possuem um valor considerável de M_s , o que torna este material interessante para algumas aplicações tecnológicas.

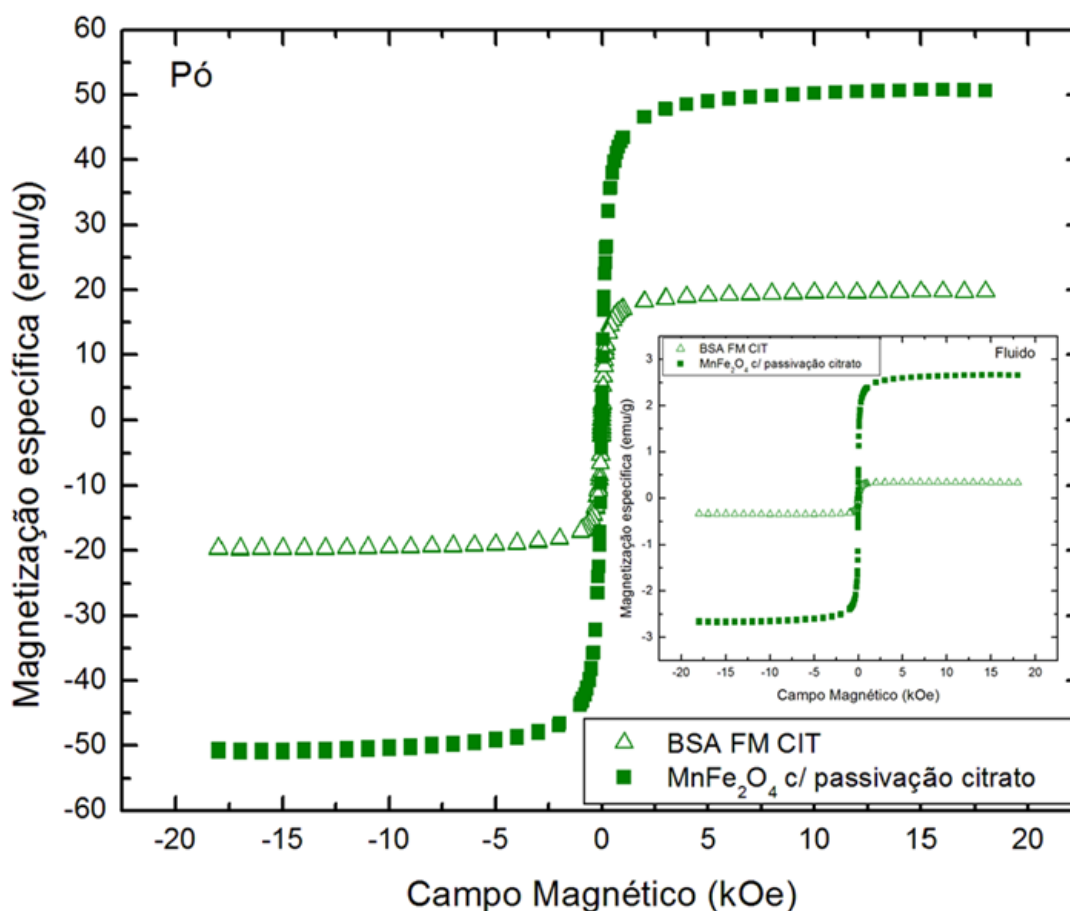


Figura 4.6: Magnetização específica por campo magnético, nanocarreador e fluido magnético com partículas de FM CIT. O gráfico maior é para a medida de pó e o inseto para fluido.

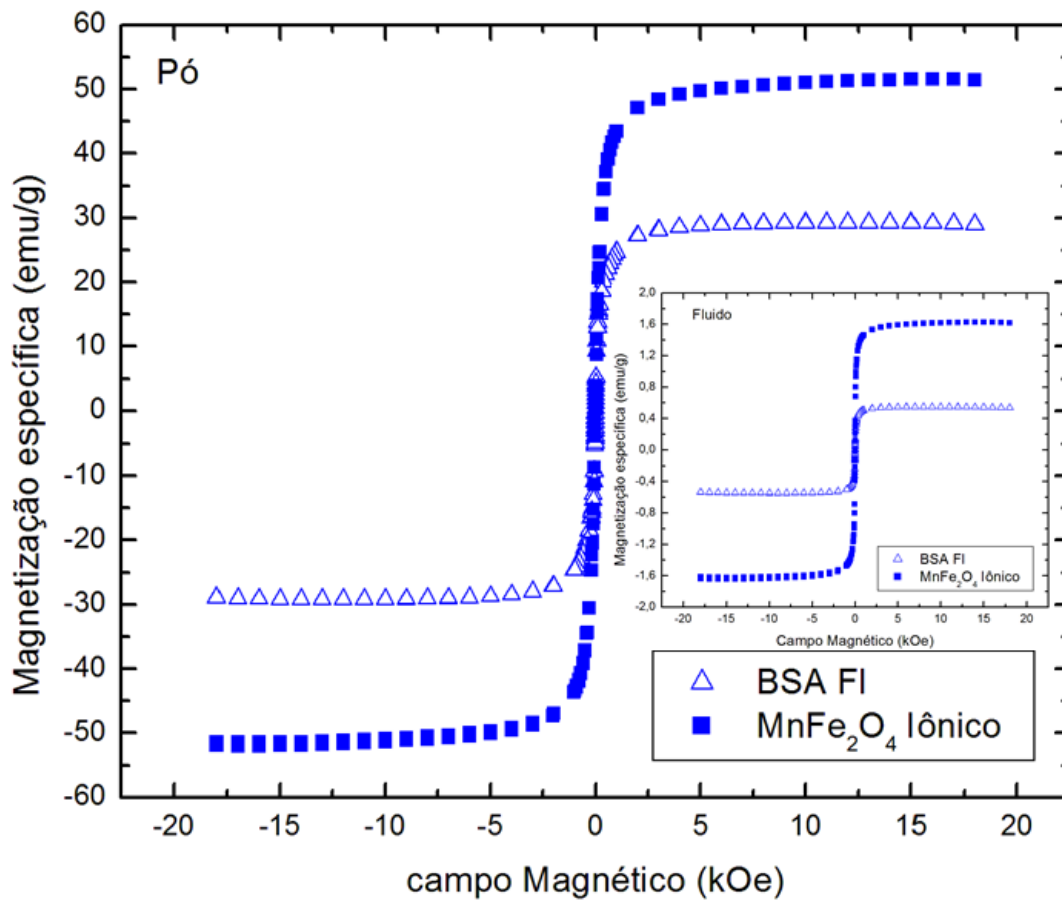


Figura 4.7: Magnetização específica por campo magnético, nanocarreador e fluido Magnético com partículas de FI. O gráfico maior é para a medida de pó e o inset para fluido.

De posse das magnetizações pudemos então calcular as frações volumétricas de partículas magnéticas no fluido e de partículas do nanocarreador dispersas no coloide, a partir da equação (2.32).

Tabela 4.2: Valores de magnetização de saturação do pó (M_{sp}), magnetização de saturação do fluido (M_{sf}), e fração volumétrica de partículas presentes nos coloides.

Amostra	M_{sp} (emu/g)	M_{sf} (emu/g)	ϕ
FM CIT	50,8	2,7	0,0105
BSA FM CIT IR780	19,7	0,3	0,0034
FI	51,6	1,6	0,0063
BSA FI IR 780	29,2	0,5	0,0037

Pudemos ainda calcular a fração de partículas magnéticas no nanocarreador e ainda a fração volumétrica e a concentração de partículas magnéticas no coloide dos nanocarreadores. Para calcular a fração volumétrica de partículas no nanocarreador nos utilizamos da equação seguinte:

$$\phi_p = \frac{\rho_{BSA} \cdot M_{spnc}}{[\rho_p \cdot (M_{sp} - M_{spnc}) + (\rho_{BSA} \cdot M_{spnc})]}, \quad (4.1)$$

onde ρ_{BSA} é a densidade de BSA, M_{spnc} é a magnetização de saturação do pó do nanocarreador, M_{sp} é a magnetização de saturação das partículas magnéticas e ρ_p é a densidade das partículas magnéticas. E para calcular a concentração de partículas calculamos a fração volumétrica de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador e então multiplicamos pela densidade das partículas magnéticas. Os valores das densidades são: $\rho_{BSA} = 1,32 \text{ g/cm}^3$ e $\rho_p = 5,0 \text{ g/cm}^3$. A tabela (4.3) apresenta um resumo dos dados obtidos. Note que nestas amostras o empacotamento de nanopartículas magnéticas no nanocarreador foi de 26% para o caso iônico e 14% para o caso em que as nanopartículas são recobertas com citrato. Este resultado era de certa forma esperado já que no caso iônico não ha nenhum recobrimento molecular.

Tabela 4.3: Valores de magnetização de saturação de pó da partícula magnética, do nanocarreador de pó e fluido, fração volumétrica de partículas magnéticas no nanocarreador, e concentração de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador.

amostra	M_{sp}	M_{spnc}	ϕ_p	M_{sfnc}	$c \text{ (mg/ml)}$
BSA FM CIT IR780	50,8	19,7	0,14	0,3	5,9
BSA FI IR 780	51,6	29,2	0,26	0,5	9,6

Após obtermos os dados das medidas de magnetização, fizemos análises de microscopia para uma amostra de nanocarreador que continha as partículas magnéticas recobertas com citrato, essa amostra foi nomeada de Malbir. Foram obtidas micrografias via MET (LabMic) para as partículas magnéticas e via FEG (CRTI) para o nanocarreador. A partir das micrografias fizemos as contagens de partículas, e medimos seus diâmetros, o que nos permitiu a partir da equação (3.2) fazer o ajuste log-normal. A partir das equações (3.3) e (3.4) obtivemos, respectivamente, os diâmetros médios e os desvios padrões das amostras. Também foram feitas medidas de DLS dessas amostras para compararmos os comportamentos dos diâmetros do fluido magnético com relação ao nanocarreador.

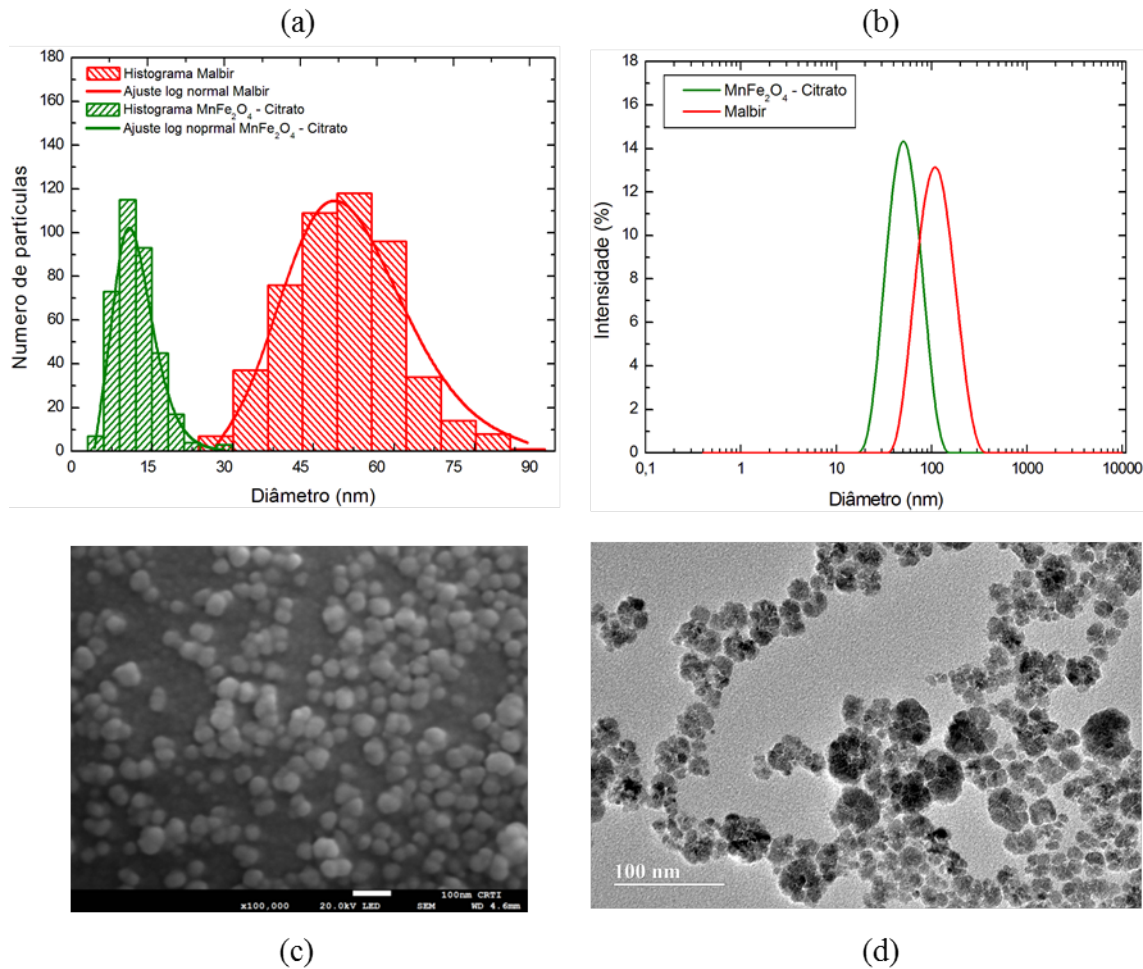


Figura 4.8: Caracterizações de partículas com relação a diâmetro: (a) histogramas obtidos através de MET e FEG, (b) medidas de DLS para comparação de comportamento de diâmetros, (c) micrografia obtida através de FEG no Crti onde podemos visualizar as partículas do nanocarreador, e (d) micrografia obtida através de MET no LabMic onde podemos visualizar as partículas do fluido magnético.

Após realizarmos as medidas da figura (4.8), conforme dito anteriormente, podemos então obter os valores de diâmetro médio, desvio padrão, e também de diâmetro médio de DLS.

Tabela 4.4: Valores de diâmetro médio (D_m), desvio padrão, obtidos por microscopia eletrônica, e diâmetro médio obtido por DLS (D_{DLS}) e polidispersão da medida de DLS (PDI).

Amostra	FEG e TEM		DLS	
	D_m (nm)	desvio padrão (nm)	D_{DLS} (nm)	PDI
Malbir	55	12	101,6	0,160
MnFe ₂ O ₄ -Citrate	12	4	47,83	0,115

Quando observamos a tabela e os gráficos, fica evidente a diferença entre os

diâmetros das nanopartículas tanto do fluido quanto do nanocarreador. Também podemos observar ao olhar para as micrografias uma certa diferença nas partículas apesar de ambas possuírem forma esferoide.

Após caracterizarmos nossos nanocarreadores multifuncionais partimos para a hipertermia dos mesmos. Para tal um sistema constituído de apenas nanopartículas magnéticas e albumina foi construído, visto que o fluoróforo não possui ação magnética. Para tal realizamos medidas de magnetização e DLS dessa amostra de nanocarreador para identificarmos as semelhanças com os nanocarreadores preparados anteriormente e obtermos a concentração de partículas magnéticas nas amostras.

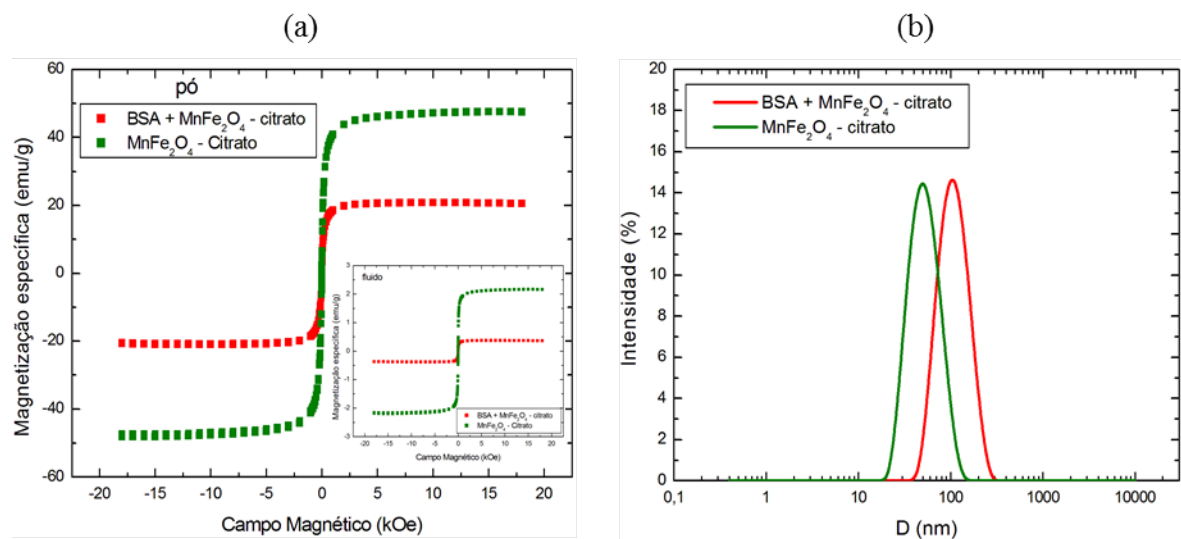


Figura 4.9: (a) Magnetização específica (em inset magnetização do fluido), e (b) Intensidade em função do diâmetro na medida de DLS.

Quando olhamos para a tabela (4.5), observamos que o nanocarreador construído para o estudo de hipertermia está condizente com os dados anteriores (tabelas 4.1 e 4.2). Podemos então iniciar os estudos de magnetohipertermia.

Tabela 4.5: Valores obtidos através das medidas de VSM e DLS (figura 4.9), na tabela temos: magnetização de saturação do pó (M_{sp}), magnetização de saturação do fluido (M_{sf}), concentração de partículas magnéticas (c_{pm}), diâmetro obtido por DLS (D_{DLS}), e polidispersão das medidas de DLS (PDI).

Amostra	VSM			DLS	
	M_{sp} (emu/g)	M_{sf} (emu/g)	c_{pm} (mg/ml)	D_{DLS} (nm)	PDI
MnFe ₂ O ₄ -Citrato	47,6	2,00	42,0	48,1	0,120
BSA+MnFe ₂ O ₄ -Citrato	20,8	0,37	7,7	100,1	0,110

4.3 Magnetohipertermia do nanocarreador multifuncional

A intensão desse nanocarreador é ser um agente teranóstico ou seja ele deve servir como um traçador fluorescente e como um agente aquecedor ao aplicarmos campo magnético. Para verificarmos a eficiência térmica do mesmo, um primeiro experimento foi realizado. Neste primeiro experimento fizemos medidas de hipertermia no fluido magnético com citrato e em um nanocarreador preparado a partir da partícula citada anteriormente. Fizemos então as medidas com variação de campo e frequência, e utilizamos a mesma concentração de partículas magnéticas tanto para o fluido magnético quanto para o nanocarreador. A concentração utilizada é de 7,5 mg/ml de partículas magnéticas, para as medidas nos utilizamos de 1 ml de amostra.

Foram realizadas medidas de temperatura, durante trinta segundos, e uma curva de temperatura por tempo foi obtida. A partir desta curva, a parte linear da mesma foi considerada, e um ajuste linear foi feito e então obteve-se $\left(\frac{dT}{dt}\right)_{t \rightarrow 0}$. De posse de $\left(\frac{dT}{dt}\right)_{t \rightarrow 0}$, a equação (3.8) foi utilizada para obter o SLP. A seguir, na figura (4.10), uma das curvas utilizadas para o cálculo do SLP para o fluido magnético.

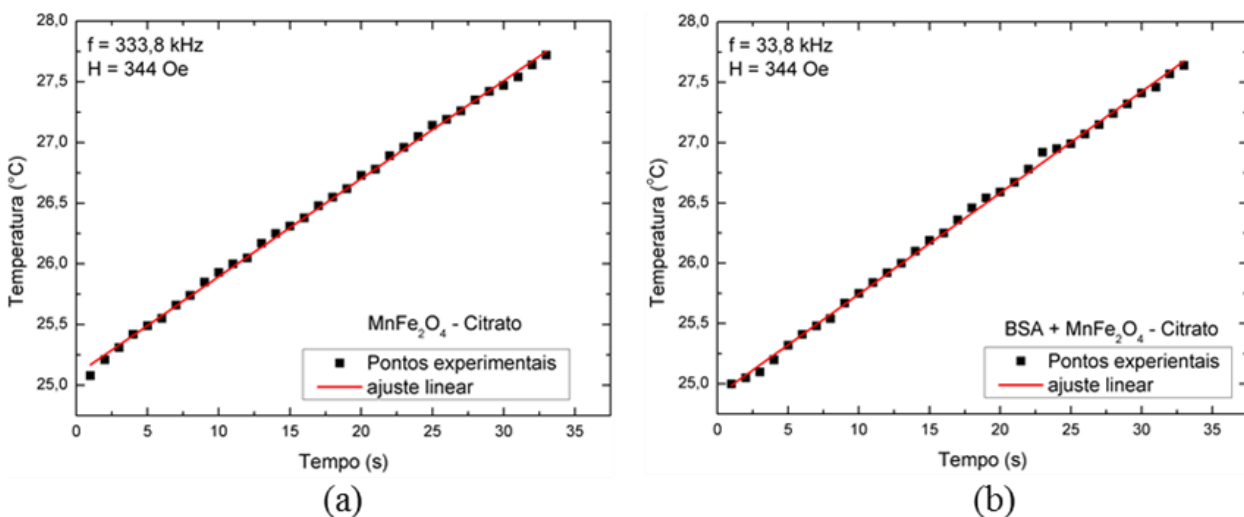


Figura 4.10: Variação de Temperatura pelo tempo utilizada para calcular o SLP para as amostras: (a) do fluido magnético e (b) do nanocarreador.

Pelos gráficos nas figuras (4.11), (4.12), (4.13), (4.14), e (4.15), podemos observar que os valores de SLP do nanocarreador se equivalem aos valores do fluido magnético. Os valores não estão entre os maiores da literatura [41, 63, 66, 67, 97]. Entretanto, nosso grupo tem interesse em utilizar estes materiais no regime de baixa amplitude de campo magnético. O motivo é que somente neste caso é possível aplicação clínica, já que valores altos de campo magnético geram correntes parasitas provenientes de íons em tecidos biológicos e calor em tecidos não-específicos (vide discussão em Carrião et al. [57]). De acordo com estudos in vivo do grupo [60, 61] os valores de SLP do nanocarreador multifuncional são competitivos para terapia térmica. Adicionalmente, o nanocarreador parece ser uma alternativa muito interessante, visto que o tempo de circulação do mesmo é maior que o das partículas magnéticas recobertas apenas com citrato (conforme será apresentado na seção a seguir).

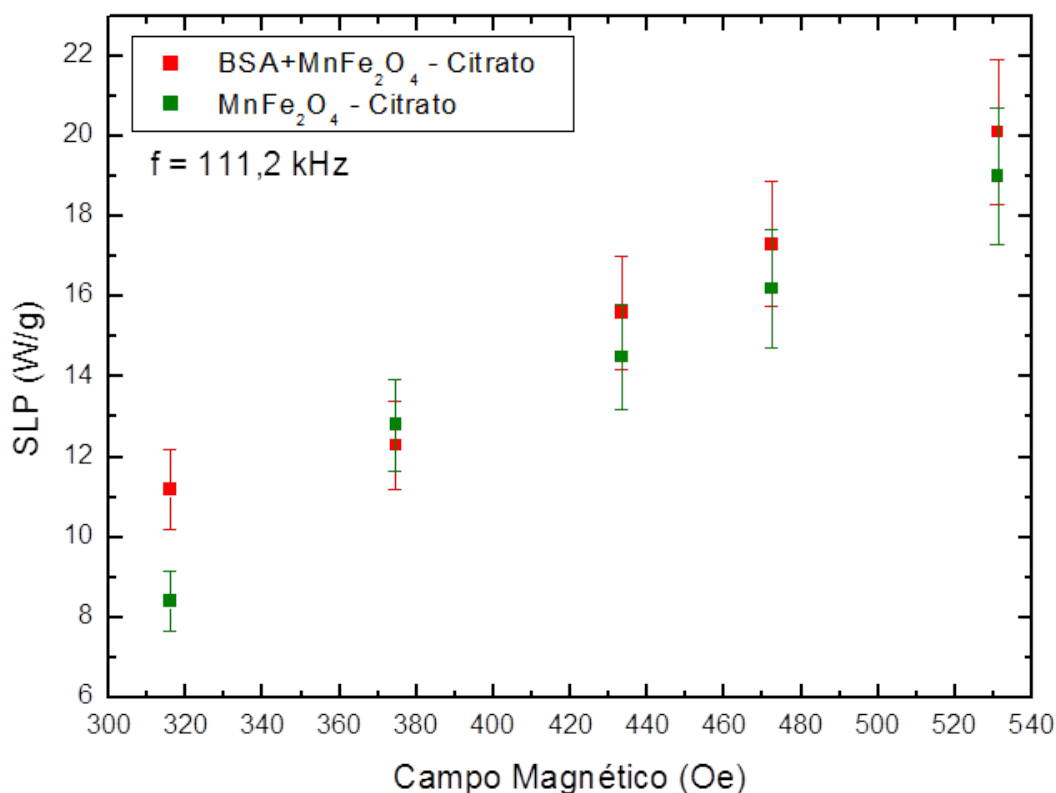


Figura 4.11: SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 111,2 kHz.

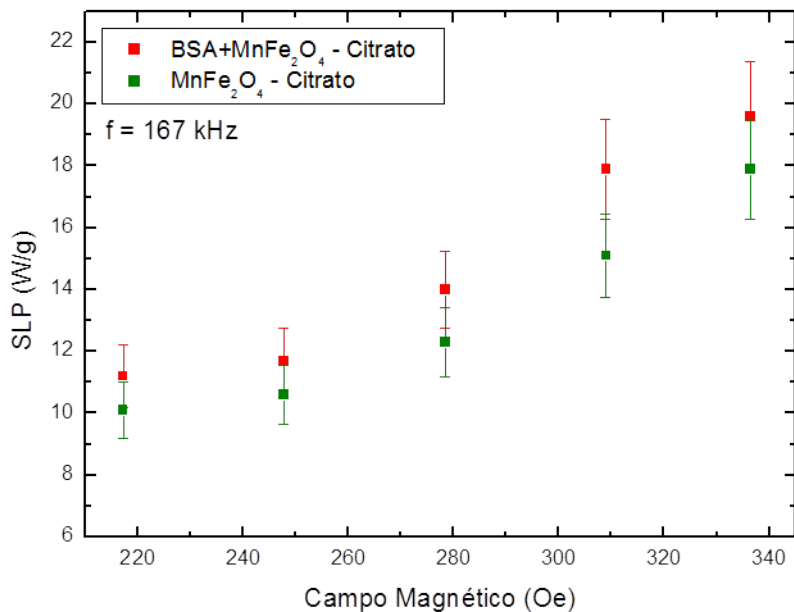


Figura 4.12: SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 167 kHz.

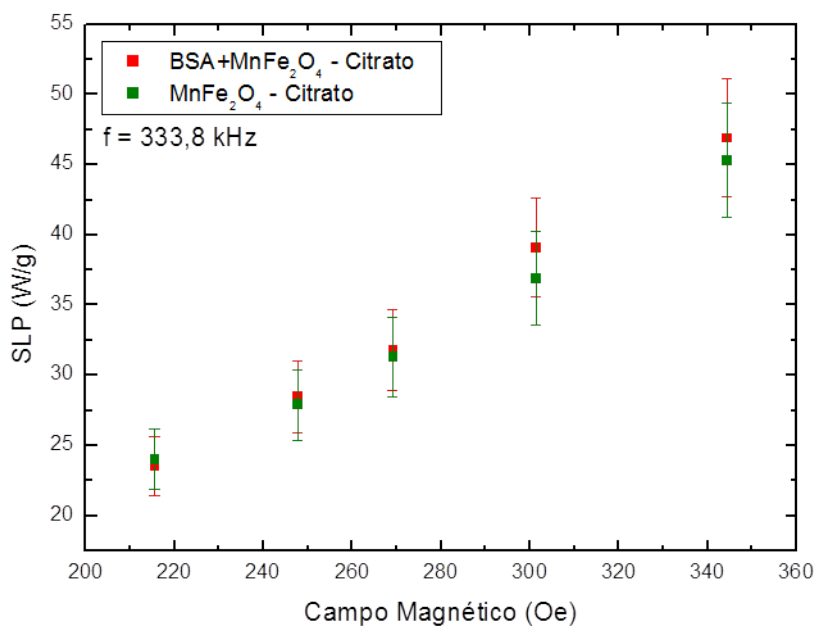


Figura 4.13: SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 333,8 kHz.

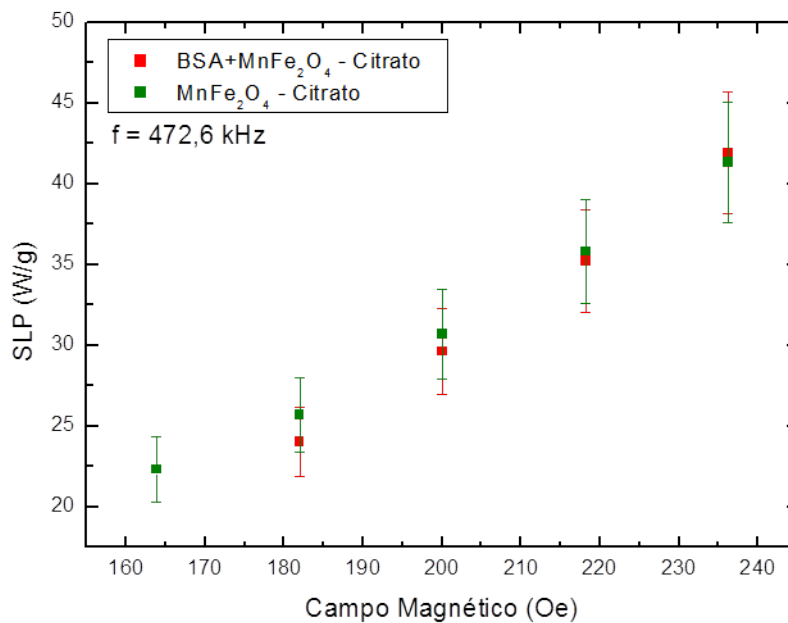


Figura 4.14: SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 472,6 kHz.

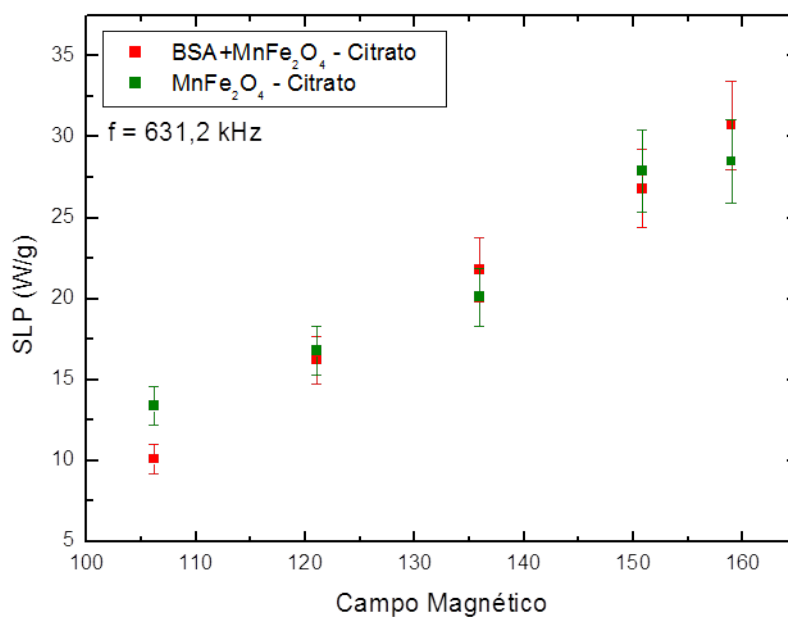


Figura 4.15: SLP por campo magnético de amostra do nanocarreador com partículas magnéticas recobertas com citrato, para a frequência de 631,2 kHz.

4.4 Experimentos *In Vivo* do Nanocarreador Multifuncional

4.4.1 Experimento de Biosusceptometria AC

Nesta seção apresentaremos dois resultados *in vivo* com os nanocarreadores multifuncionais. O primeiro resultado foi obtido a partir da técnica de Biosusceptometria AC (BAC) por colaboradores pertencentes ao grupo do professor Dr. José Ricardo Miranda do Departamento de Física e Biofísica do Instituto de Biociências da Unesp campus de Botucatu. Esta técnica tem sido usada para monitorar as nanopartículas (traçadores) magnéticos *in vivo* e *ex vivo*. Em particular, há estudos com foco na determinação do tempo de circulação de nanopartículas no sangue de ratos [98], e também na biodistribuição dessas nanopartículas nos órgãos dos animais [99]. Colaboração esta que vem estudando o tempo de circulação de nanopartículas magnéticas no sangue de ratos [98] e a biodistribuição dessas nanopartículas nos diversos órgãos de ratos wistar e camundongos swiss mice [99].

Recentemente, o grupo do Dr. Miranda também iniciou estudos com o nanocarreador desenvolvido nesta tese. O resultado a ser mostrado na figura (4.16) é uma medida de sinal de BAC por tempo, a qual permite a obtenção do $T_{1/2}$ que é o tempo de meia vida de circulação no sangue do animal.

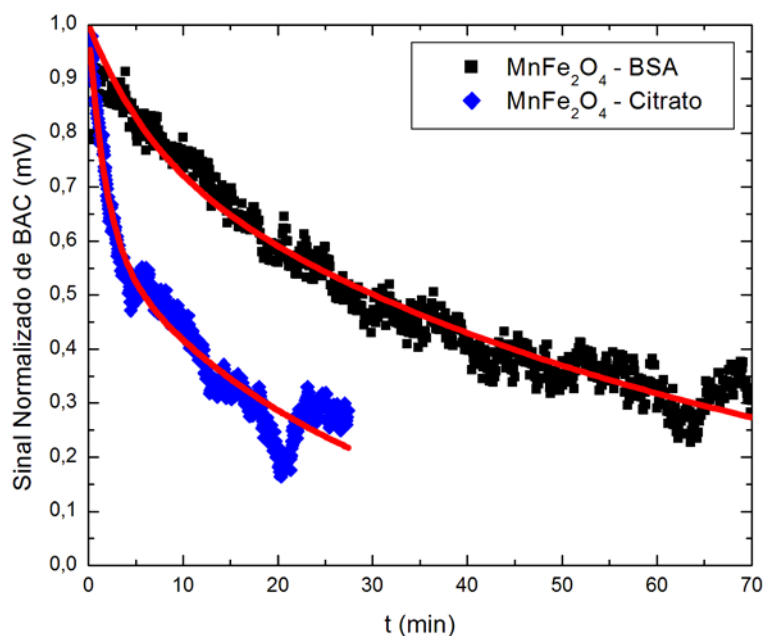


Figura 4.16: Sinal normalizado de BAC pelo tempo, as linhas vermelhas são um ajuste que identificam um comportamento de exponencial de decaimento.

Observando o gráfico na figura (4.16), podemos notar que há um decréscimo do sinal BAC (normalizado) mais rápido das nanopartículas recobertas com citrato, onde

$T_{1/2} = 18 \text{ min}$, enquanto que as partículas do nanocarreador ($\text{MnFe}_2\text{O}_4\text{-BSA}$) decaem mais lentamente com um $T_{1/2} = 49 \text{ min}$, o que indica um maior tempo de circulação. Portanto, estes resultados preliminares sugerem que o nanocarreador permanece mais tempo em circulação, o que aumenta a probabilidade de chegada das partículas no tumor. Note que este experimento foi feito em animais saudáveis.

4.4.2 Experimento de Tomografia por Fluorescência Molecular (FMT)

O segundo experimento *in vivo*, foi de tomografia por fluorescência (FMT), obtido no Laboratório de Tomografia por Fluorescência Molecular do Instituto de Física. Os dados foram obtidos por um aluno de doutorado do grupo, Gustavo Capistrano, que utiliza em sua tese este nanocarreador para aplicações *in vivo*, em colaboração com o grupo da professora Dra. Elisângela de Paula Silveira do Instituto de Ciências Biológicas da UFG, que é responsável pelas linhagens tumorais.

No experimento, obteve-se tomografias 2D de camundongos, em diferentes tempos, para demonstrar qualitativamente a chegada do nanocarreador multifuncional desenvolvido nesta tese (MalbIR) no tumor. O resultado a ser apresentado consiste em três tomografias, a primeira consiste de uma imagem fotográfica (normal) do animal sem a injeção do nanocarreador, a segunda no instante após a injeção do nanocarreador, e a última 24 horas após a injeção do nanocarreador. A inoculação do nanocarreador foi feita via retro-orbital e o tumor está nas costas do camundongo.

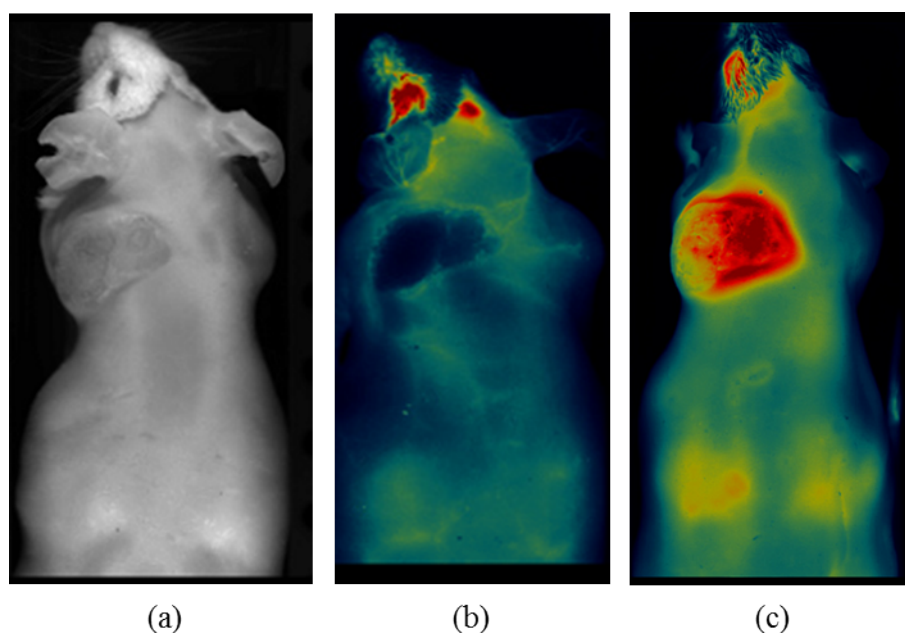


Figura 4.17: Tomografias de um camundongo em diferentes tempos de inoculação: (a) antes da inoculação, (b) no instante após a inoculação, e (c) 24 horas após inoculação.

A figura (4.17) (c) mostra que 24 horas após a inoculação a maior parte do nanocarreador se acumulou no tumor. Este resultado nos fornece fortes indícios da funcionalidade do nanocarreador, no que diz respeito ao acúmulo tumoral. O dado também sugere que o nanocarreador multifuncional possa estar se beneficiando do efeito EPR e, portanto, pode também possuir interessantes aplicações biomédicas via a entrega seletiva de agentes terapêuticos.

Esses dados *in vivo* serão mais detalhados em trabalhos futuros do grupo do professor Dr. José Ricardo Miranda da Unesp de Botucatu (caso do tempo de circulação, figura 4.16), e na tese do aluno de doutorado do grupo, Gustavo Capistrano (caso da medida de fluorescência que identificou o acúmulo de nanocarreadores no tumor, figura 4.17).

4.5 Conclusões Parciais

De posse das informações apresentadas neste capítulo podemos concluir que, construímos um nanocarreador multifuncional que possui ação fluorescente (no infravermelho próximo) e aplicação em hipertermia no regime de baixa amplitude de campo magnético. Nas condições utilizadas para o experimento de hipertermia, o nanocarreador mostrou eficiência semelhante a obtida pelo fluido magnético. Também foram realizados experimentos *in vivo* em parceria com colaboradores, e esses experimentos mostraram um maior tempo de circulação do nanocarreador, e um considerável acúmulo de nanocarreador no tumor.

OTIMIZAÇÃO DA HIPERTERMIA MAGNÉTICA DO NANOCARREADOR MULTIFUNCIONAL

No capítulo anterior foi verificado que a eficiência magnetotérmica do nanocarreador era semelhante à obtida para o fluido magnético. Entretanto, resultados preliminares, não divulgados na tese, as vezes indicavam significativas diferenças. Como a discussão do efeito da interação dipolar no SLP continua bastante ativa [62, 63, 66, 67], e ainda devido a importância e necessidade da otimização da propriedade magnetotérmica para aplicações pré-clínicas (in vivo), foi decidido fazer um estudo detalhado da influencia da interação partícula-partícula na hipertermia magnética. Para tanto, decidimos comparar de maneira detalhada fluidos magnéticos e nanocarreadores contendo a mesma concentração de partículas, mas estando as mesmas organizadas de forma diferente. Em alguns casos formando pequenas cadeias lineares (fluidos magnéticos), enquanto em outros, formando agregados aproximadamente esféricos (nanocarreadores). O tamanho desses agregados foi controlado afetando a estabilidade coloidal de fluidos iônicos, ou seja, via mudança da força iônica. Então, para o estudo do efeito da interação dipolar e organização das nanopartículas, foram preparados nanocarreadores apenas com partículas magnéticas.

5.1 Força Iônica e o Estado de Agregação das Nanopartículas

Anteriormente na seção (2.1) vimos que a estabilidade coloidal é obtida por meio do equilíbrio entre forças repulsivas e atrativas. No caso do fluido magnético iônico temos que a repulsão eletrostática é dada pela equação (2.3). Note que a interação decai exponencialmente de forma proporcional a κ_D , conhecido como o inverso do comprimento de Debye. Todavia κ_D depende da força iônica da seguinte forma :

$$\kappa_D \propto \frac{F}{\sqrt{\varepsilon RT}} \sqrt{I}, \quad (5.1)$$

onde, F é constante de Faraday, ε é a permissividade elétrica do meio. Por sua vez, a força iônica (I) é definida como:

$$I = \frac{1}{2} \sum_i c_i z_i^2, \quad (5.2)$$

onde, c_i é a concentração de íons em solução, e z_i é a valência do íon. Note que um aumento da força iônica também aumenta κ_D , o que resulta numa diminuição da repulsão eletrostática entre nanopartículas. Consequentemente, isto favorece a formação de agregados maiores. Para alterarmos a repulsão eletrostática devemos alterar a força iônica que está relacionada ao inverso do comprimento de Debye, κ_D . Essa relação aparece na solução da equação de Poisson-Boltzmann, obtida a partir do modelo de Gouy-Chapman (vide apêndice A).

Observando a equação da força iônica e do inverso comprimento de Debye, nota-se que quanto maior a força iônica, menor o comprimento de Debye, logo menor a camada de cargas na superfície. Sabemos que o potencial zeta está relacionado a quantidade de cargas na superfície das partículas, ou seja, quando alteramos a quantidade de íons em solução e consequentemente a concentração dos mesmos alterando a força iônica, também alteramos o potencial zeta. Ou seja, o que será alterado em nosso fluido será a força iônica que irá alterar a contribuição de repulsão eletrostática, visto que a mesma depende do inverso do comprimento de Debye e do potencial zeta.

Para alterarmos a contribuição de repulsão eletrostática duas soluções de NaOH, uma de 0,1 M e outra de 0,5 M, foram utilizadas. A partir da adição dessas soluções alteramos a força iônica, e consequentemente o pH do fluido magnético. Isto afeta a distribuição de cargas na superfície das nanopartículas (altera o potencial zeta), o que faz com que o tamanho do aglomerado de nanopartículas em suspensão no fluido mude. Para demonstrar tal efeito realizamos medidas de DLS, que avaliam o diâmetro hidrodinâmico (assumido como sendo proporcional ao tamanho do aglomerado).

Primeiramente caracterizamos as nanopartículas do fluido magnético iônico. Dados de MET foram obtidos e o histograma revelou o diâmetro médio e sua polidispersão, conforme apresentado na figura (5.1). O diâmetro médio encontrado foi de 13 ± 4 nm. Este dado está sendo apresentado como $D = \langle D \rangle \pm \delta D$ (vide equações 3.3e 3.4).

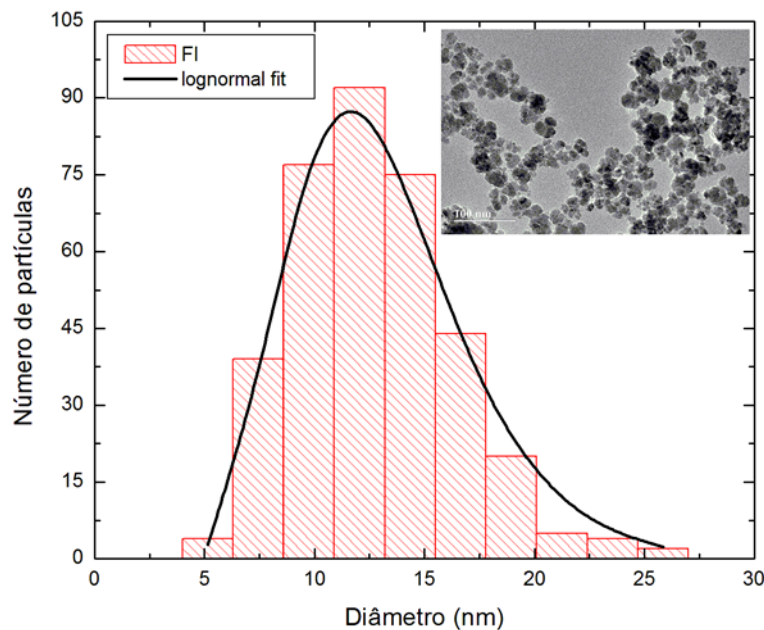


Figura 5.1: Histograma obtido a partir da medida de MET do fluido iônico em inseto uma micrografia.

As nanopartículas passaram por um processo de passivação, por meio do enriquecimento de sua superfície com Fe^{3+} (vide subseção 3.1.2). Nesta síntese acredita-se que a nanopartícula forma uma estrutura do tipo casca-carço ("core-shell"). De fato, partículas caracterizadas via o mesmo procedimento [98], revelaram que a porcentagem de manganês é $25,6 \pm 2,6\%$ e de ferro é $74,4 \pm 2,6\%$, o que dá uma razão de ferro para manganês de aproximadamente 3 para 1. Note que essa proporção é resultado da passivação, que favorece a formação de óxido de ferro na casca superficial da nanopartícula [100]. Medidas de difração de raios-x (DRX) não foram realizadas. Porém como o método de síntese das nanopartículas magnéticas é um método bem estabelecido, e os valores obtidos no EDS estão de acordo com as proporções de uma ferrita. Podemos assumir que se trata de uma ferrita, visto que, medidas de DRX já foram realizadas em nanopartículas semelhantes em trabalhos anteriores comprovando a estrutura da ferrita [61]. Agora que conhecemos o diâmetro médio das nanopartículas magnéticas podemos então fazer a variação de pH e fazer as medidas de DLS.

5.2 Controle do Diâmetro Hidrodinâmico Via pH

Foram feitas duas variações de pH, uma a partir de um fluido com diâmetro de aglomerado (DLS) de 103,2 nm e outra bateria a partir de um diâmetro de 49,2 nm. Essas duas baterias de experimento foram chamadas de VarAglo 1 e VarAglo 2. No experimento VarAglo 1 os pHs utilizados foram: 2,04; 3,98; 4,33; 4,56; e 4,76. A partir desses fluidos com pH alterado preparamos os nanocarreadores e então fizemos as caracterizações dos mesmos. As figs. 5.2, 5.3, 5.4, 5.5 e 5.6 apresentam os resultados de DLS para as amostras de

fluido magnético iônico (FI) e para os nanocarreadores contendo as mesmas nanopartículas magnéticas, mas recobertas com BSA (BSA-FI). Note que, em geral, há não somente um tamanho do diâmetro hidrodinâmico para o nanocarreador, mas também uma significativa alteração na distribuição de tamanhos aumentando o pH desta amostra. Na verdade tal efeito era esperado já que sabe-se que fluidos magnéticos iônicos são estáveis em pH baixo, e sua carga diminui com o pH tendendo para o valor fisiológico (pH=7,4) [100]. Cabe aqui ressaltar, que nem todos os resultados obtidos pelo DLS passaram pelo critério de exigência do equipamento. Mesmo assim, incluímos tais dados pois corroboram com a hipótese de alteração do estado de agregação das nanopartículas, tanto para a amostra FI quanto o nanocarreador (BSA-FI).

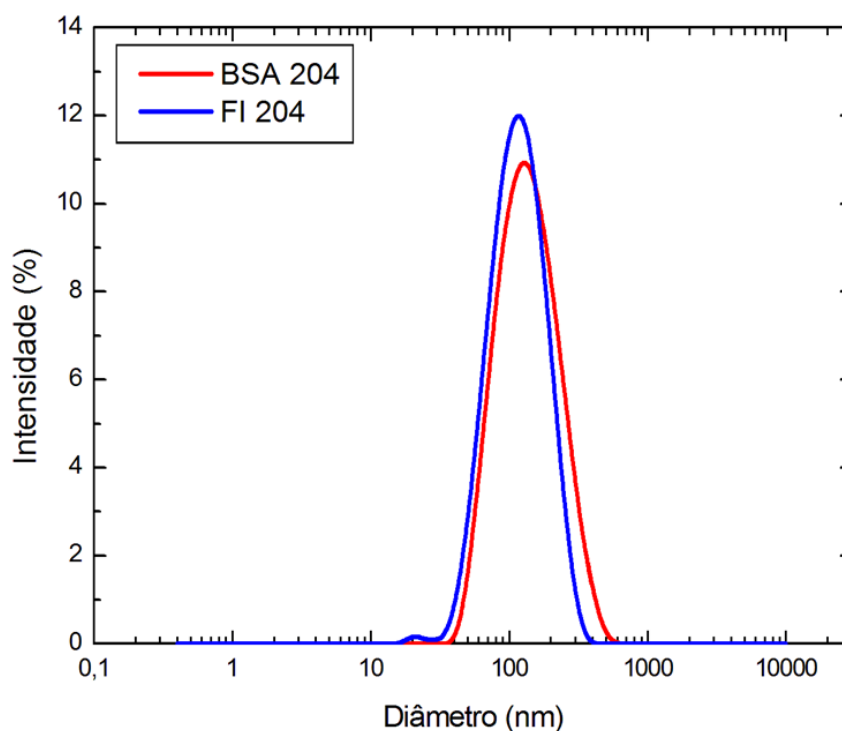


Figura 5.2: DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 2,04.

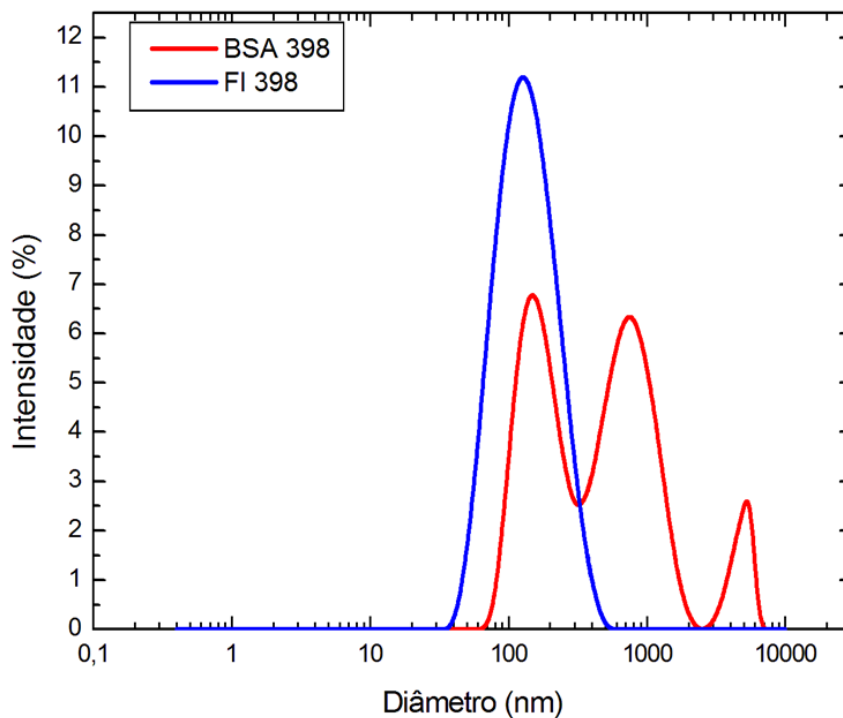


Figura 5.3: DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 3,98.

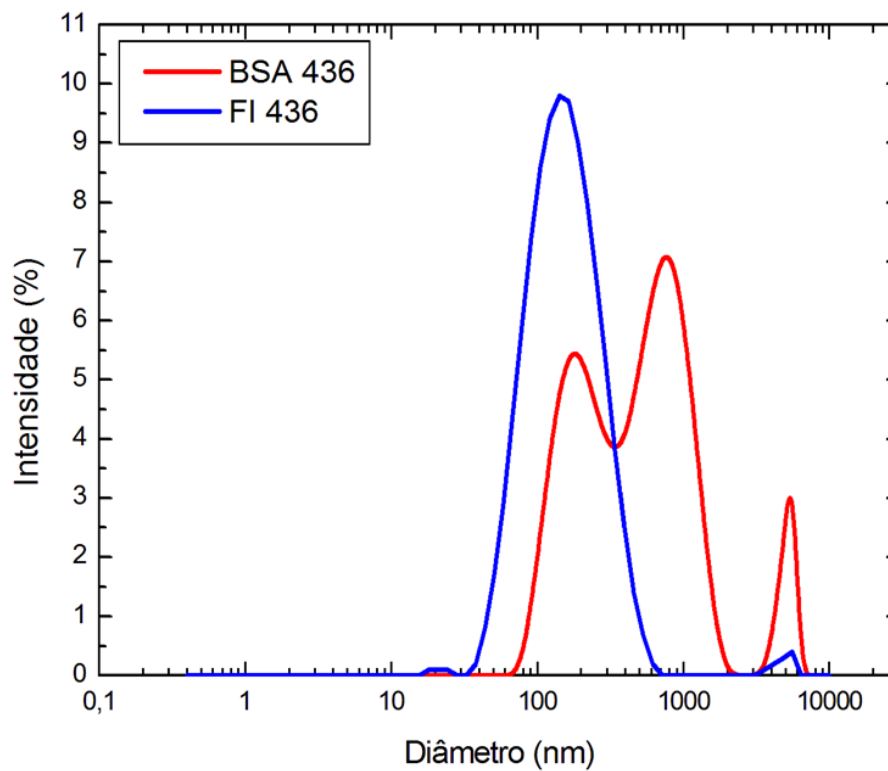


Figura 5.4: DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 4,36.

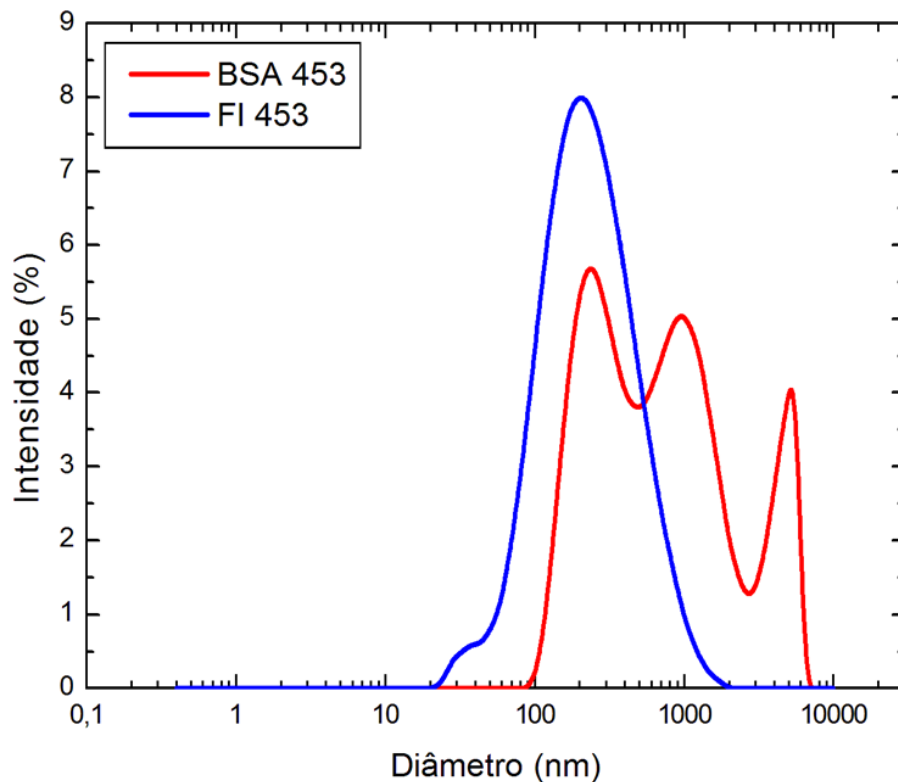


Figura 5.5: DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 4,53.

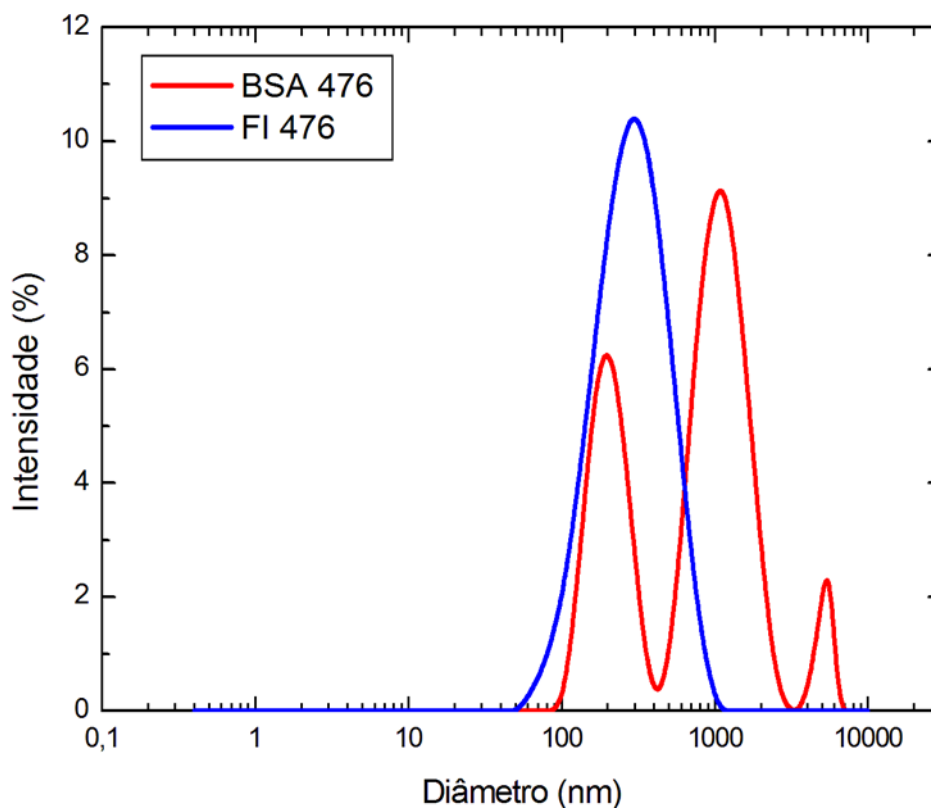


Figura 5.6: DLS do fluido e nanocarreador para o fluido e nanocarreador para o pH = 4,76.

A tabela (5.1) apresenta os dados de DLS para as amostras investigadas. Note que aumentando o pH há um deslocamento do diâmetro hidrodinâmico para valores maiores. Além disso, para o caso do nanocarreador as amostras revelaram mais de um pico na intensidade de luz espalhada, o que indica a formação de complexas estruturas contendo agregados de tamanhos distintos.

Tabela 5.1: Valores de diâmetro médio e polidispersão da medida de DLS para o experimento VarAglo 1.

Amostra	VarAglo 1	
	D (nm)	polidispersão
FI 204	103,2	0,166
FI 398	121,4	0,189
FI 436	132,4	0,238
FI 453	181,2	0,292
FI 476	253,1	0,237
BSA 204	123,4	0,194
BSA 398	308,3	0,643
BSA 436	362,5	0,686
BSA 453	459,8	0,773
BSA 476	533,0	0,556

Observando a tabela nota-se que o objetivo de alterar o diâmetro de aglomerado foi alcançado. Podemos notar que a partir da mudança do pH do fluido magnético obtivemos uma mudança no diâmetro detectado pela medida de DLS e conseqüentemente conseguimos alterar o diâmetro de aglomerado dos nanocarreadores conforme desejado.

5.3 Caracterização Magnética

Após as medidas de DLS, fizemos medidas de VSM, e obtivemos as magnetizações e concentração de partículas magnéticas nas amostras. As figuras, (5.7), (5.8), (5.9), (5.10), e (5.11), apresentam as curvas de magnetização das nanopartículas provenientes da secagem do fluido magnético (FI) e do nanocarreador (BSA). Os insets apresentam as curvas de magnetização de ambas as amostras na suspensão coloidal. Tal medida permite aferir a concentração de nanopartículas em solução da amostra mãe. Isso é importante, já que no estudo de hipertermia todas as amostras são investigadas na mesma concentração de partículas magnéticas. A curva de magnetização não apresenta significativo campo coercitivo ou magnetização remanente. Isto sugere que as nanopartículas estão no regime superparamagnético, pelo menos nesta condição quasi-estática (VSM usa uma frequência de 70Hz, muito baixa, é praticamente uma medida DC).

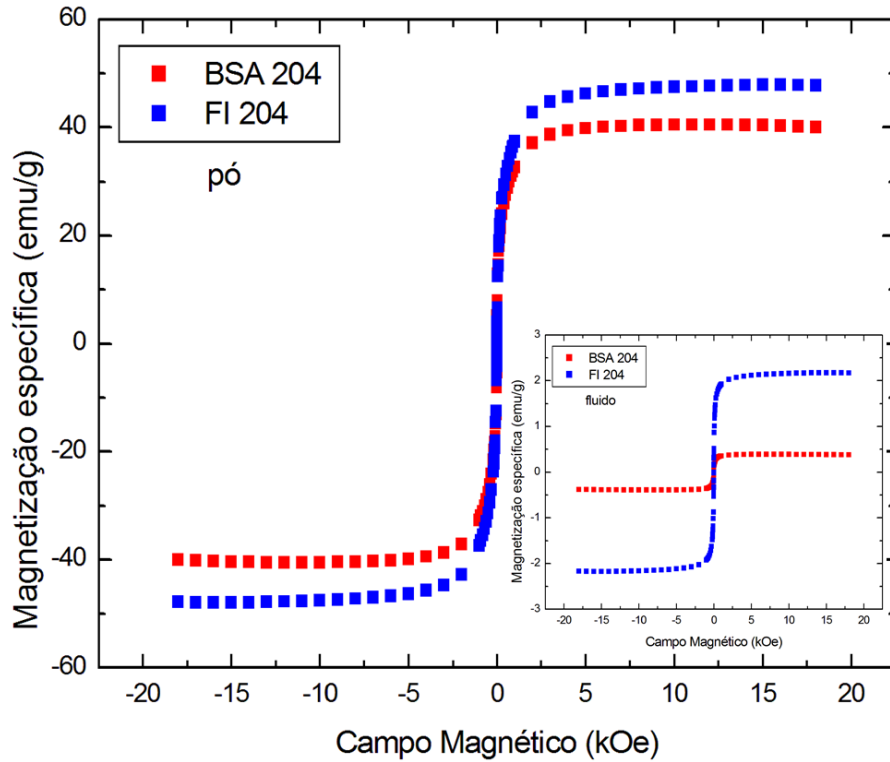


Figura 5.7: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH = 2,04 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

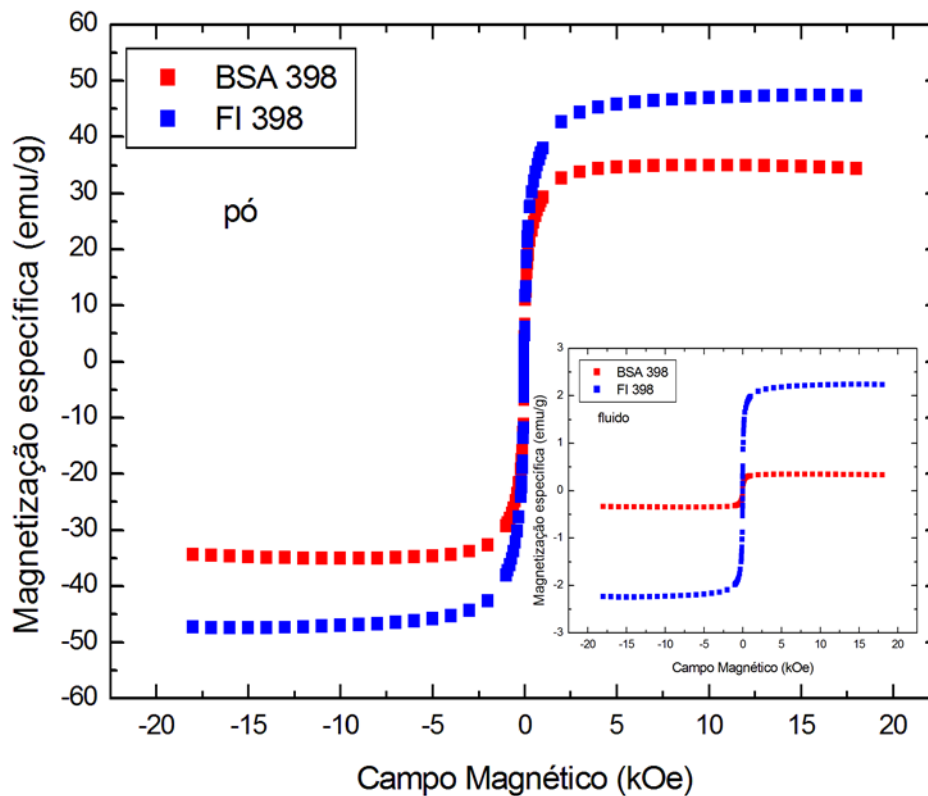


Figura 5.8: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH = 3,98 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

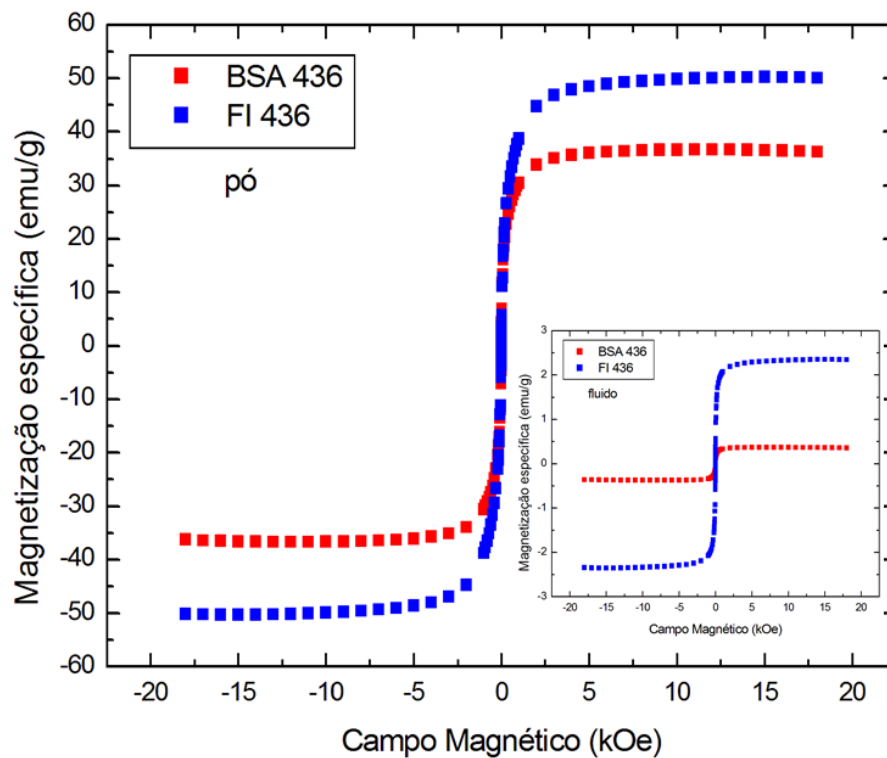


Figura 5.9: Magnetização específica: do fluido e nanocarreador para o pH = 4,36 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

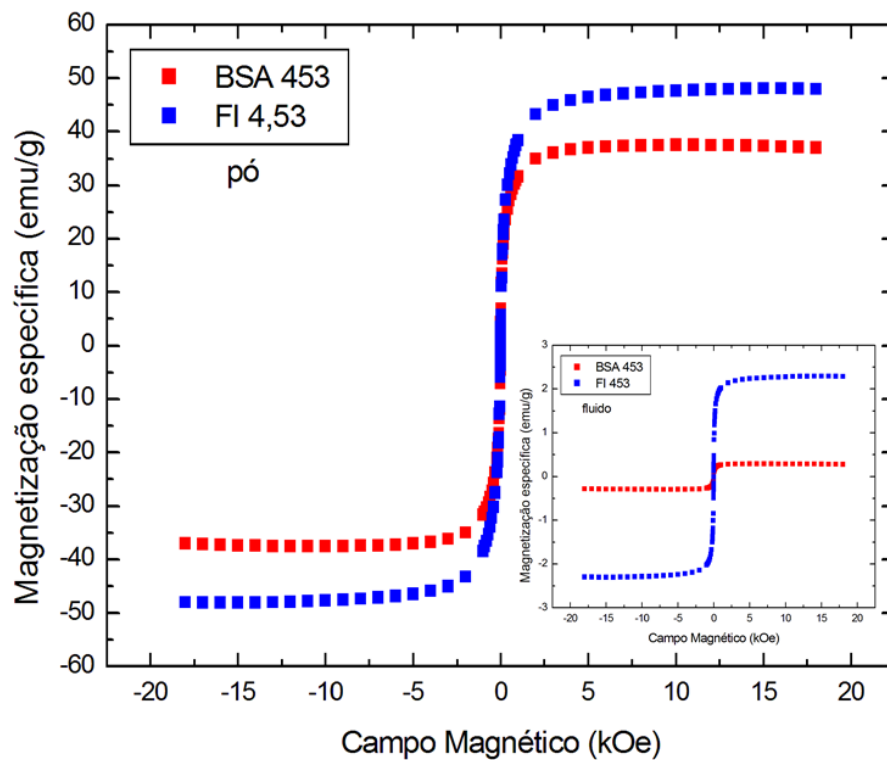


Figura 5.10: Magnetização específica: do fluido e nanocarreador para o pH = 4,53 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

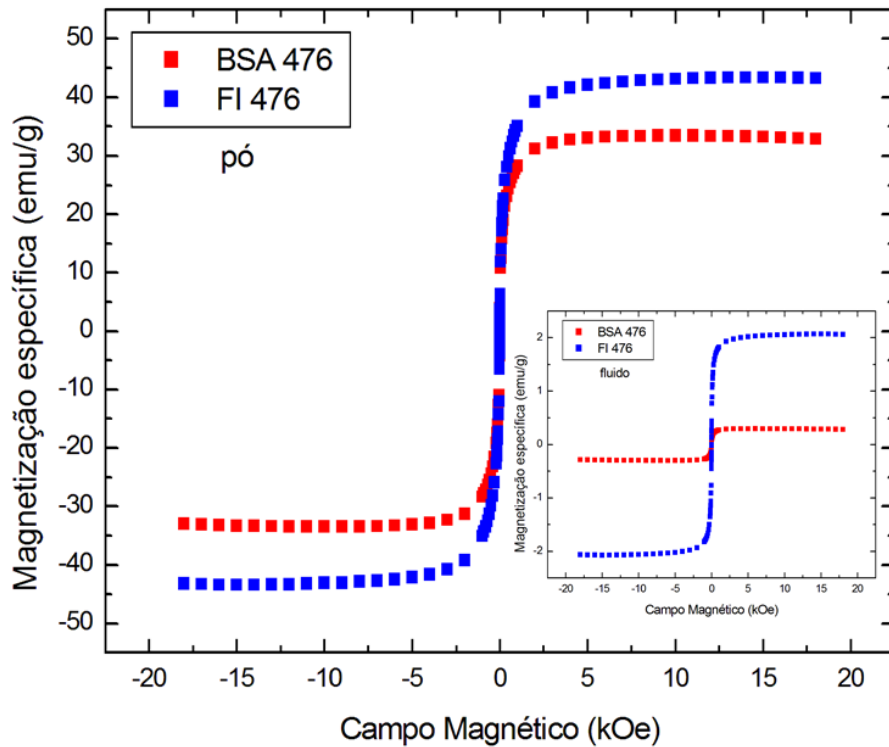


Figura 5.11: Magnetização específica: do fluido e nanocarreador para o pH = 4,76 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

A seguir, a tabela (5.2), com os valores de magnetização específica e a fração volumétrica da amostra.

Tabela 5.2: Valores de magnetização específica para o pó para o fluido e fração volumétrica.

VarAglo 1			
Amostra	M_{sp} (emu/g)	M_{sf} (emu/g)	ϕ
FI 204	47,9	2,2	0,0092
FI 398	47,4	2,2	0,0093
FI 436	50,2	2,3	0,0092
FI 453	48,1	2,3	0,0096
FI 476	43,3	2,1	0,0097
BSA 204	40,5	0,39	0,0028
BSA 398	35,0	0,35	0,0035
BSA 436	36,7	0,37	0,0035
BSA 453	37,5	0,29	0,0025
BSA 476	33,5	0,30	0,0029

Também foi calculada a fração volumétrica de partículas magnéticas nos nanocarreadores, a partir da equação (4.1), os valores estão na tabela (5.3).

Tabela 5.3: Valores de magnetização de saturação de pó obtido a partir do fluido magnético, do nanocarreador de pó e fluido, fração volumétrica de partículas magnéticas no nanocarreador, e concentração de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador, para o experimento VarAglo1.

VarAglo 1					
Amostra	M_{sp} (emu/g)	M_{spnc} (emu/g)	ϕ_p	M_{sfnc} (emu/g)	c (mg/ml)
BSA 204	47,9	40,5	0,59	0,39	8,1
BSA 398	47,4	35,0	0,43	0,35	7,4
BSA 436	50,2	36,7	0,42	0,37	7,4
BSA 453	48,1	37,5	0,48	0,29	6,0
BSA 476	43,3	33,5	0,47	0,30	6,9

5.4 Avaliação da Eficiência Magnetotérmica

De posse da concentração de partículas nos nanocarreadores pudemos então realizar as medidas de hipertermia magnética. Para tal as amostras de nanocarreador e fluido magnético foram colocadas em uma concentração de partículas magnéticas de 24 mg/ml. As medidas foram realizadas com 1ml de cada amostra.

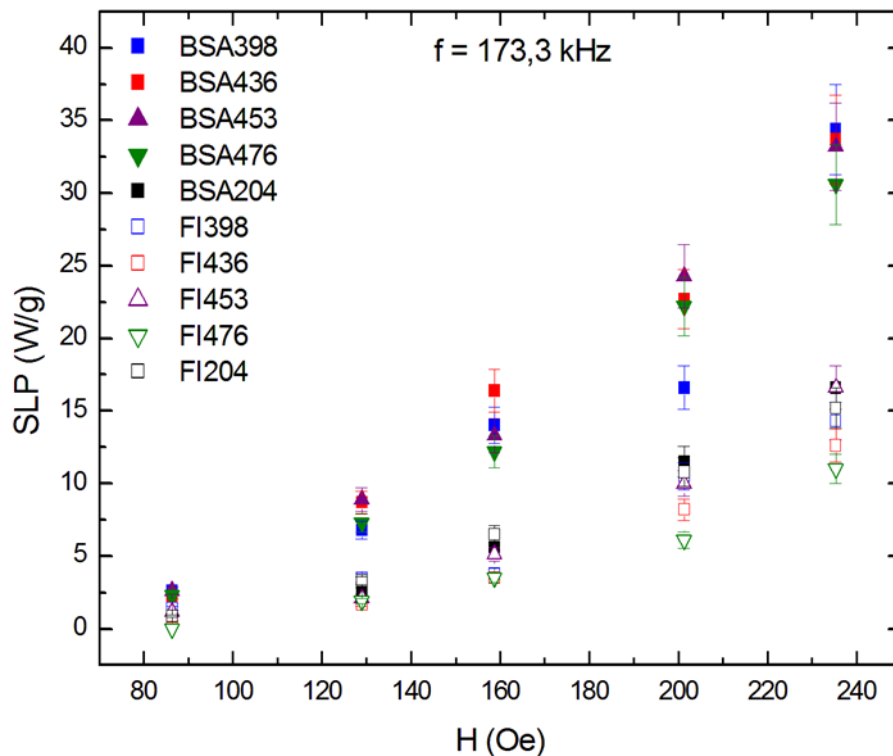


Figura 5.12: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência 173,3 kHz.

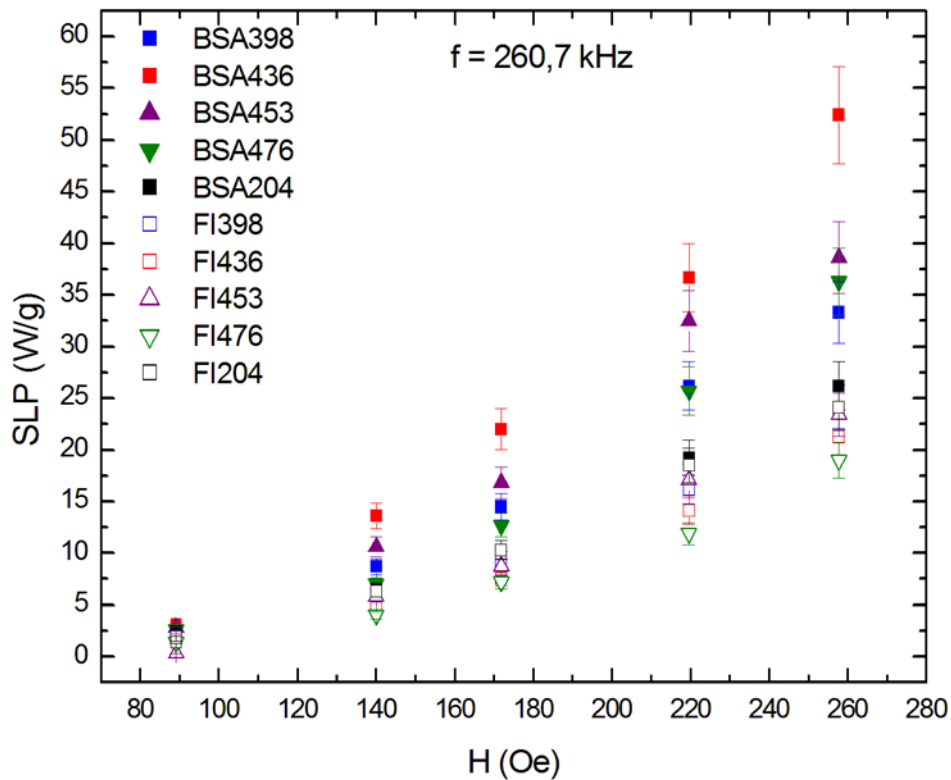


Figura 5.13: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 260,7 kHz.

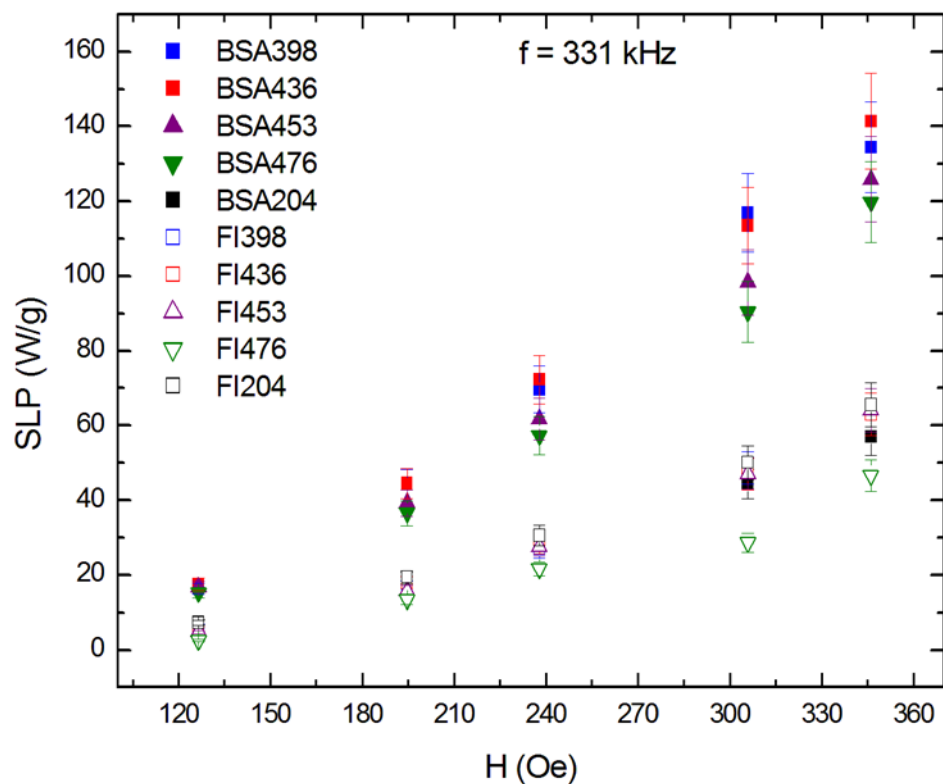


Figura 5.14: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 331kHz.

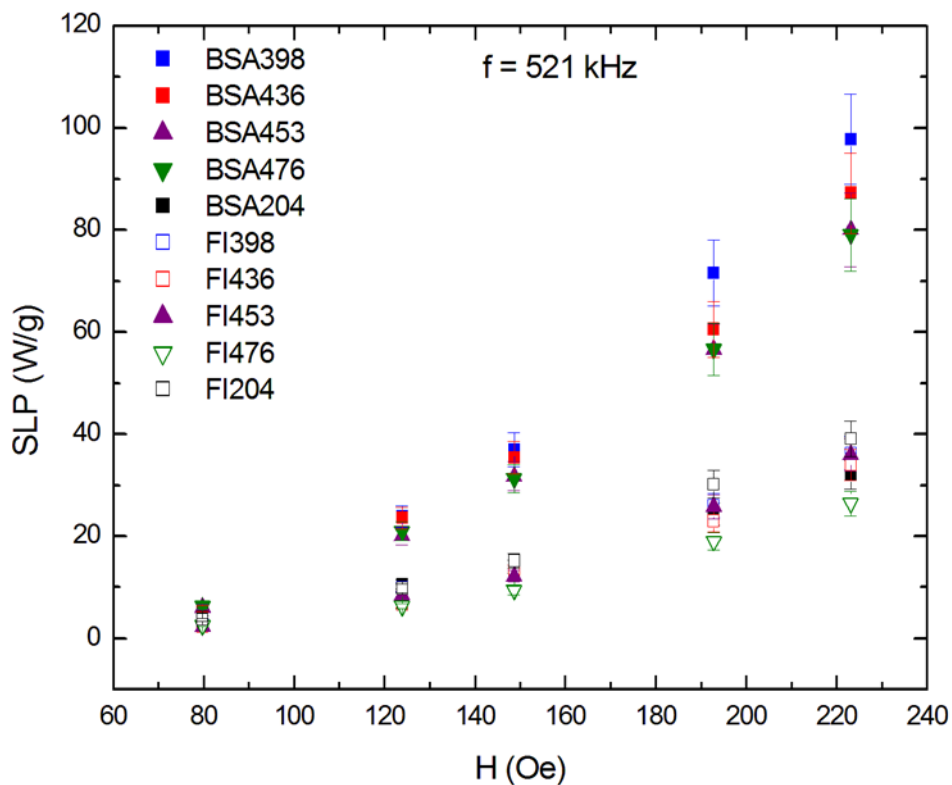


Figura 5.15: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 521 kHz.

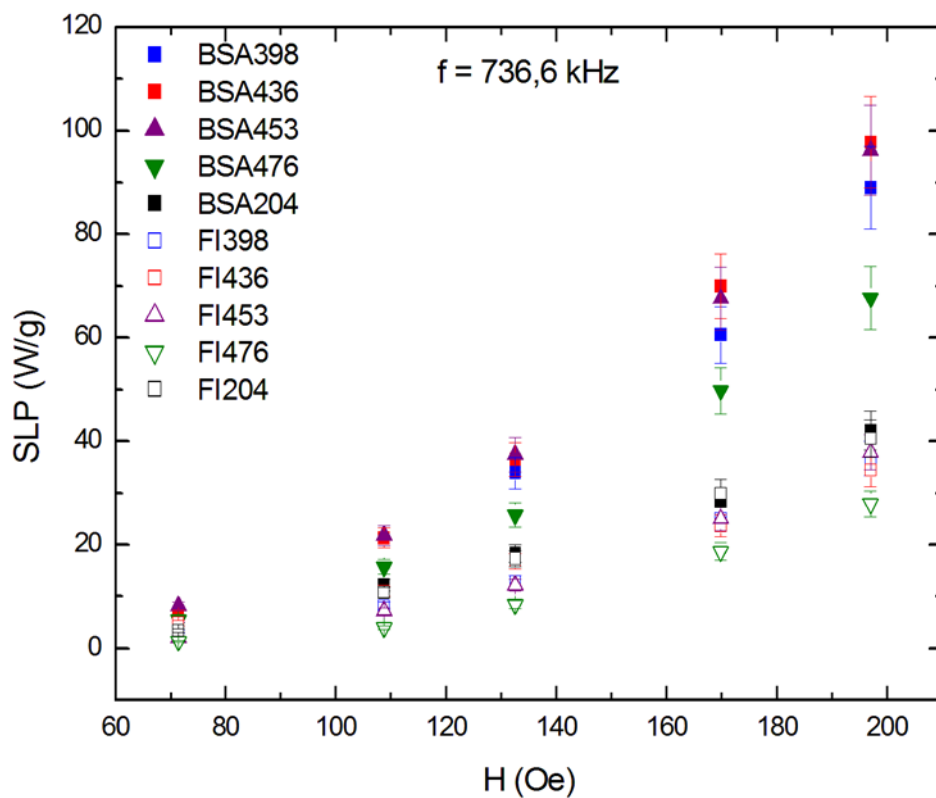


Figura 5.16: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 1, no gráfico está presente a frequência de 736,6 kHz.

De posse das medidas de hipertermia foram obtidos os valores de SLP para diferentes campos e frequências como mostrado na figuras (5.12), (5.13), (5.14), (5.15), e (5.16). A seguir as tabelas (tabelas 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, e 5.8) com os valores de SLP e campo medidos para as variadas frequências.

Tabela 5.4: Valores de SLP para variados campos na frequência de 173,3 kHz.

VarAglo 1										
f = 173,3 kHz										
	BSA204	BSA398	BSA436	BSA453	BSA476	FI204	FI398	FI436	FI453	FI476
H (Oe)	SLP (W/g)									
86,4	1,0	2,6	1,9	2,6	2,3	0,9	1,4	0,5	1,2	0,0
128,9	2,6	6,8	8,7	8,9	7,3	3,3	3,5	1,7	2,1	1,9
158,7	5,6	14	16,4	13,3	12,2	6,5	3,8	3,5	5,1	3,5
201,3	11,5	16,6	22,7	24,3	22,2	10,8	10,5	6,1	10,0	6,1
235,3	16,6	34,4	33,7	33,2	30,6	15,2	14,3	12,6	16,6	11,0

Tabela 5.5: Valores de SLP para variados campos na frequência de 260,7 kHz.

VarAglo 1										
f = 260,7 kHz										
	BSA204	BSA398	BSA436	BSA453	BSA476	FI204	FI398	FI436	FI453	FI476
H (Oe)	SLP (W/g)									
89,2	2,4	1,9	3,1	2,8	2,6	1,4	1,9	1,6	0,3	1,4
140,1	6,5	8,7	13,6	10,6	7,0	6,3	5,4	4,9	5,8	4,0
171,9	10,3	14,5	22,0	16,8	12,7	10,3	9,3	7,5	8,7	7,2
219,6	19,2	26,2	36,7	32,5	25,7	18,5	16,2	14,1	17,1	11,9
257,8	26,2	33,3	52,4	38,6	36,3	24,1	21,5	21,3	23,4	19,0

Tabela 5.6: Valores de SLP para variados campos na frequência de 331 kHz.

VarAglo 1										
f = 331 kHz										
	BSA204	BSA398	BSA436	BSA453	BSA476	FI204	FI398	FI436	FI453	FI476
H (Oe)	SLP (W/g)									
126,5	7,5	16,4	17,5	16,8	15,2	7,3	6,5	5,6	4,9	2,6
194,6	19,0	44,3	44,5	39,3	36,5	19,4	16,9	18,0	15,7	13,4
237,9	29,2	69,7	72,3	61,8	57,3	30,6	26,9	28,1	27,6	21,6
305,9	44,3	117,0	113,5	98,3	90,4	50,1	48,7	47,0	47,1	28,6
346,1	57,1	134,4	141,4	125,9	119,8	65,6	65,6	63,0	64,1	46,6

Tabela 5.7: Valores de SLP para variados campos na frequência de 521 kHz.

VarAglo 1										
f = 521 kHz										
	BSA204	BSA398	BSA436	BSA453	BSA476	FI204	FI398	FI436	FI453	FI476
H (Oe)	SLP (W/g)									
79,8	4,2	5,8	5,8	6,1	6,3	3,7	3,5	2,4	2,3	2,6
123,9	10,6	23,9	23,6	20,1	21,0	9,8	10,0	6,6	8,4	6,3
148,7	14,0	37,0	35,4	31,8	31,3	15,2	12,2	13,1	12,2	9,4
192,8	24,3	71,6	60,6	56,6	56,7	30,2	26,0	23,0	25,8	19,0
223,1	32,1	97,8	87,3	80,1	79,1	39,1	36,3	34,0	36,0	26,4

Tabela 5.8: Valores de SLP para variados campos na frequência de 736,6 kHz.

VarAglo 1										
f = 736,6 kHz										
	BSA204	BSA398	BSA436	BSA453	BSA476	FI204	FI398	FI436	FI453	FI476
H (Oe)	SLP (W/g)									
71,4	3,5	5,6	6,8	8,2	5,4	3,5	3,3	4,9	2,1	1,4
108,8	12,2	21,3	21,3	21,8	15,7	10,8	8,2	11,0	7,2	4,0
132,5	18,3	33,9	36,5	37,4	25,8	17,3	12,9	16,8	12,2	8,4
169,9	28,3	60,6	70,0	67,6	49,8	29,9	25,0	23,7	25,0	18,7
197,0	42,1	89,0	97,8	96,2	67,7	36,7	34,4	37,9	27,9	40,5

A partir dessas medidas foi possível, então, analisar o comportamento do SLP com o diâmetro hidrodinâmico. Lembre que todas as medidas foram feitas considerando a mesma concentração de partículas magnéticas em solução, mas cada amostra possuía um diâmetro hidrodinâmico (tamanho de aglomerado) diferente. As figuras, (5.17), (5.18), (5.19), e (5.20), apresentam o SLP em função do diâmetro hidrodinâmico para as amostras FI e BSA-FI para uma amplitude de campo de 130Oe e respectivamente as seguintes frequências, 173,3 kHz, 331kHz, 521kHz, e 736,6 kHz. Este valor de campo foi escolhido por dois motivos. Primeiramente, todas as medidas foram feitas neste campo, apesar do campo máximo de cada uma ser diferente. E em segundo lugar, porque de acordo com análises teóricas, acredita-se que em baixa amplitude de campo a teoria do regime linear possa ser aplicada (vide capítulo 6). Logo obtivemos os gráficos a seguir.

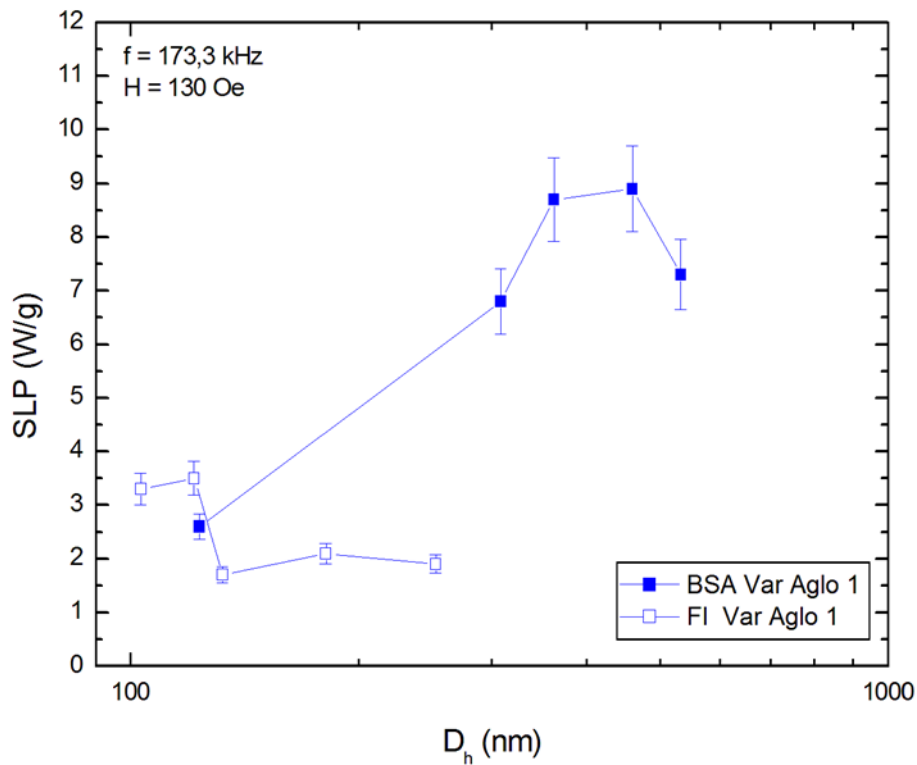


Figura 5.17: SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 173,3 kHz e campo de 130 Oe .

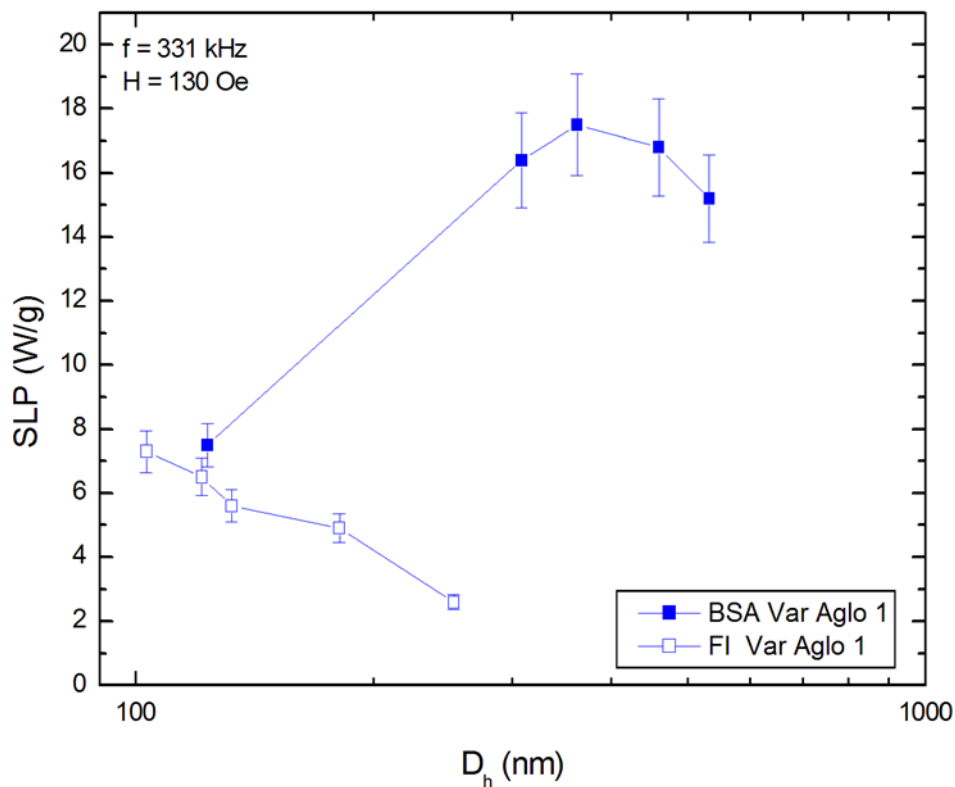


Figura 5.18: SLP por diâmetro hidrodinâmico para a frequência de 331 kHz e campo de 130 Oe.

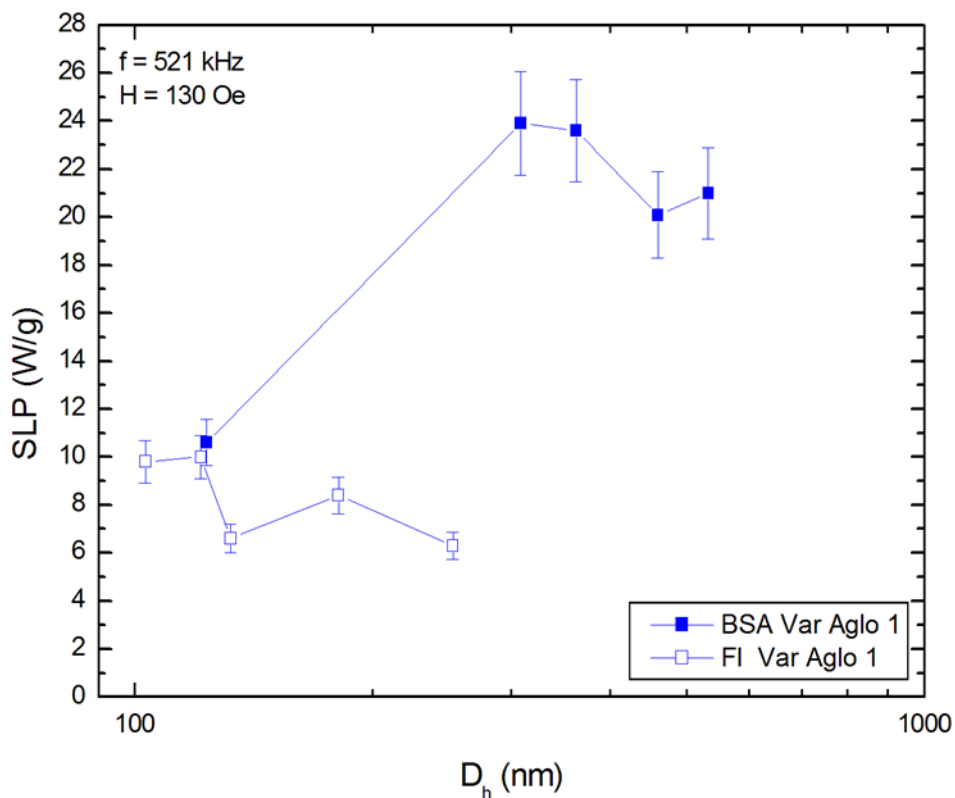


Figura 5.19: SLP por diâmetro hidrodinâmico para a frequência de 521 kHz e campo de 130 Oe.

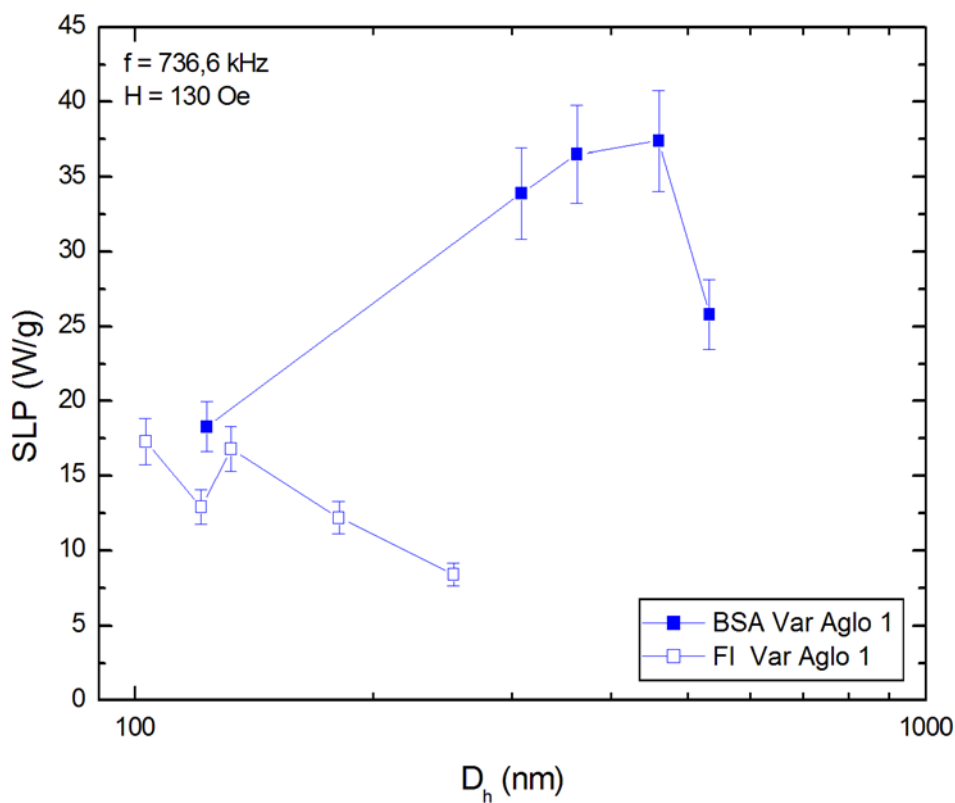


Figura 5.20: SLP por diâmetro hidrodinâmico para a frequência de 736,6 kHz e campo 130 Oe.

A análise das figuras (5.17) a (5.20), revelam alguns comportamentos característicos, são eles: (i) O SLP dos fluidos magnéticos decresce com o diâmetro hidrodinâmico; (ii) O SLP dos nanocarreadores cresce até um valor ótimo e depois passa a diminuir com o aumento do diâmetro hidrodinâmico (tamanho do agregado). Isto sugere que há um SLP ótimo para o nanocarreador; (iii) O nanocarreador pode ser construído de forma a ter um valor de SLP maior que o fluido magnético. Note que esses dados foram obtidos com amostras preparadas de forma a ter a mesma concentração de partículas por unidade de volume na solução mãe. Logo, a única diferença entre as mesmas decorre do arranjo das nanopartículas, tanto no fluido magnético como no nanocarreador.

5.5 Contra-Prova do Efeito de Agregação - Amostra VarAglo 2

Os experimentos na seção anterior são muito interessantes e é fundamental ter certeza que sejam verdadeiros. Pensando nisso um novo experimento (contra-prova) foi realizado no intuito de confirmar tais resultados. Neste segundo experimento as amostras são identificadas por VarAglo 2.

5.5.1 Controle do Diâmetro Hidrodinâmico

Portanto, novamente variamos o pH de uma amostra de fluido magnético iônico (feita sobre as mesmas condições anteriores). A partir dessa variação obtivemos amostras com tamanho variável de diâmetro hidrodinâmico, de forma similar ao experimento VarAglo 1.

Para o experimento VarAglo 2 partimos de uma partícula com diâmetro hidrodinâmico de 49,2 nm e pH 1,95 e variamos seu pH para os pHs: 3,98; 4,33; 4,51; e 4,76. Devido a impossibilidade de realizar-se medidas de TEM, pela realização de modificações técnicas no laboratório de microscopia (LabMic), e a reprodutividade do método de síntese. Para este experimento, assumiremos o diâmetro médio das partículas, idêntico ao das partículas do experimento anterior. Após variarmos o pH, e prepararmos os nanocarreadores, foram feitas as medidas de DLS. As figuras (5.21), (5.22), (5.23), (5.24) e (5.25) apresentam os dados de DLS para as amostras FI e BSA-FI em diferentes pHs (1,95, 3,98, 4,33, 4,51 e 4,76).

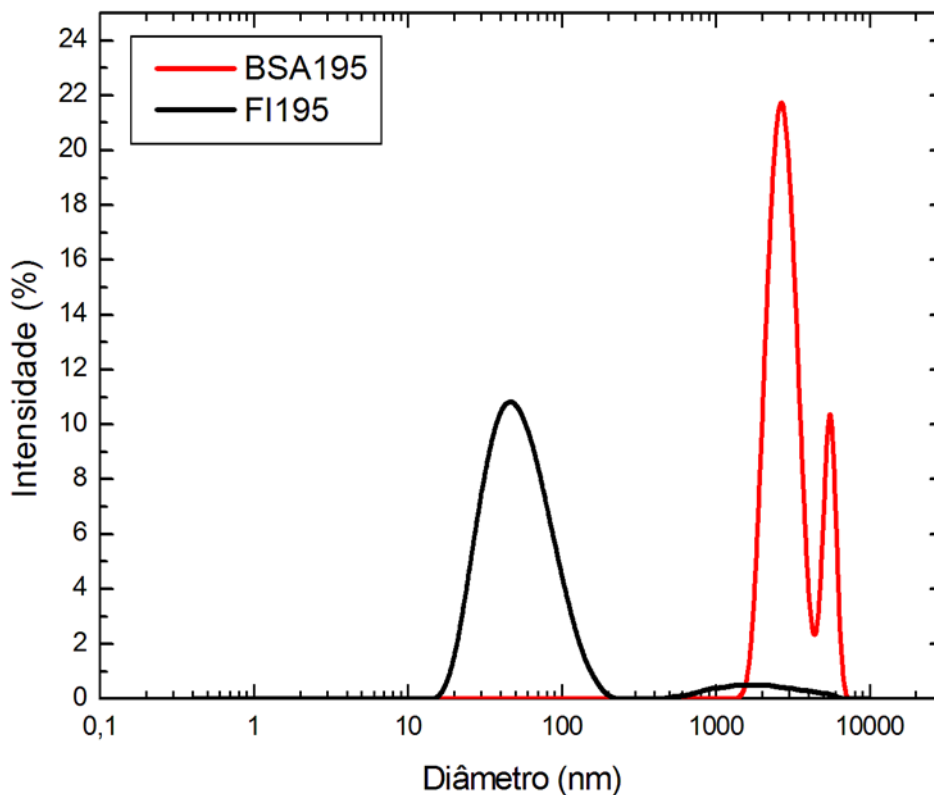


Figura 5.21: DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 1,95.

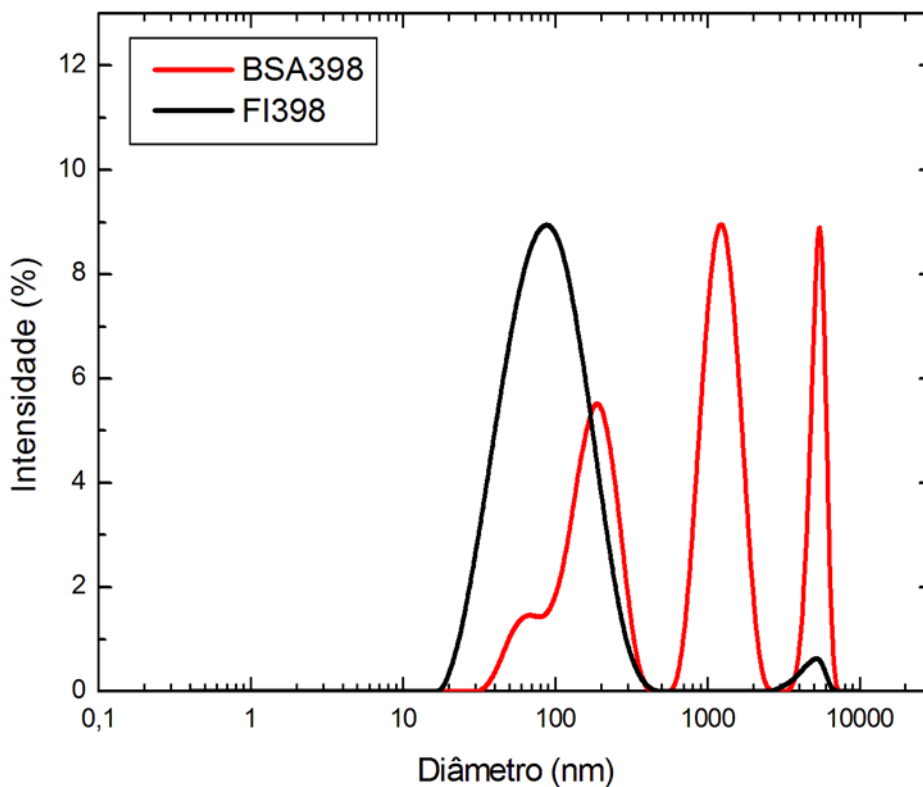


Figura 5.22: DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 3,98.

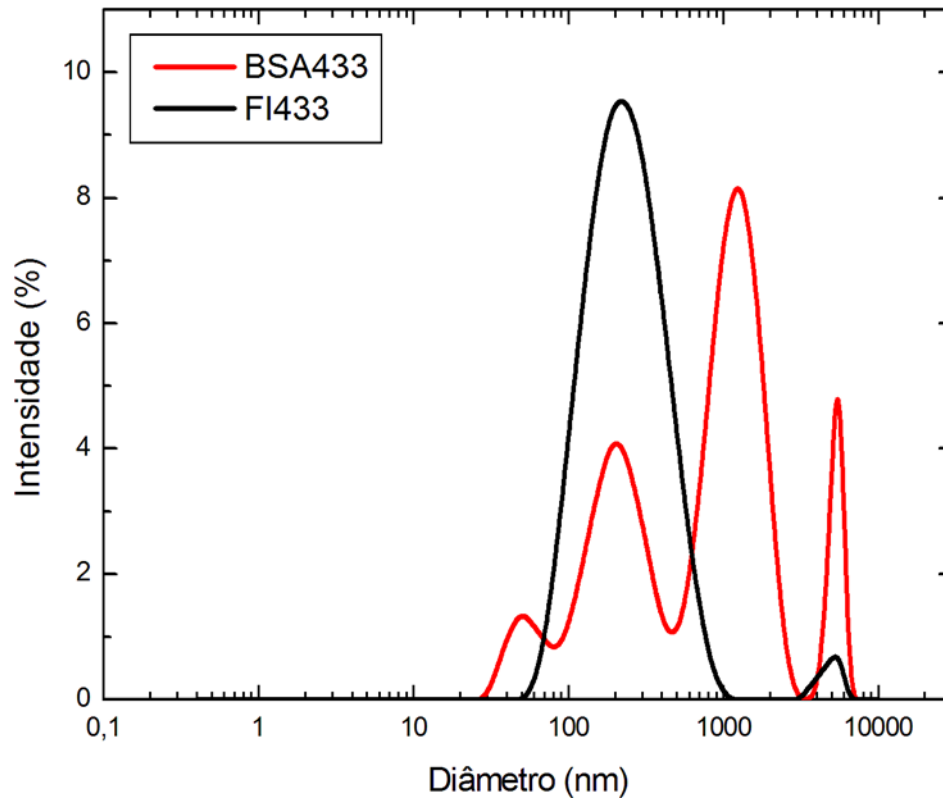


Figura 5.23: DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 4,33.

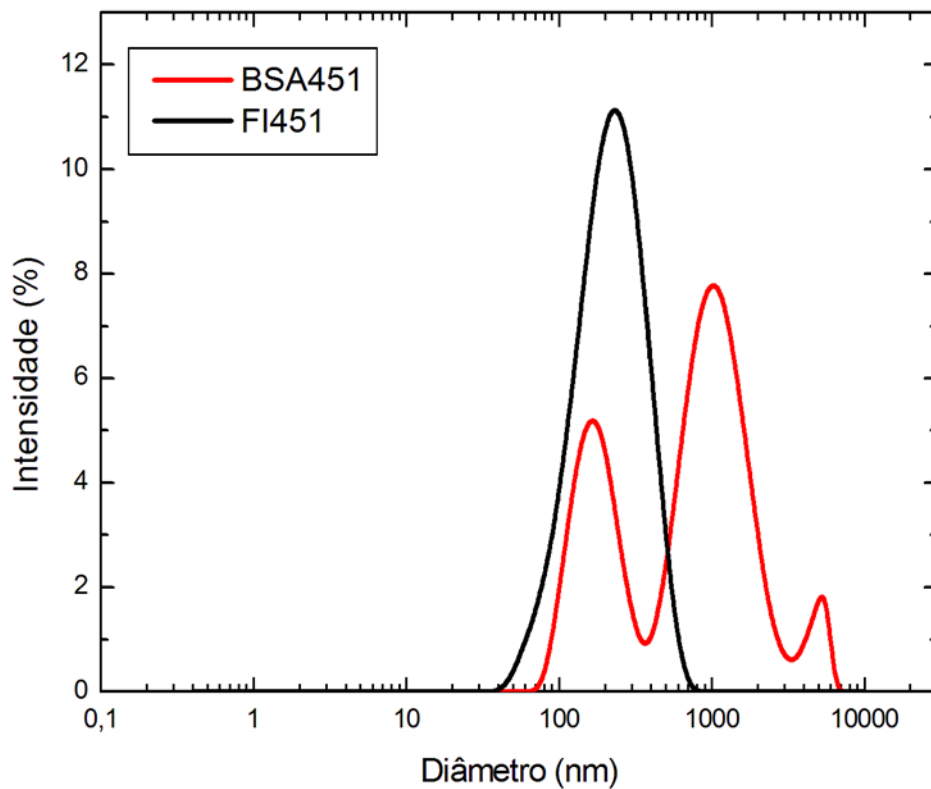


Figura 5.24: DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 4,51.

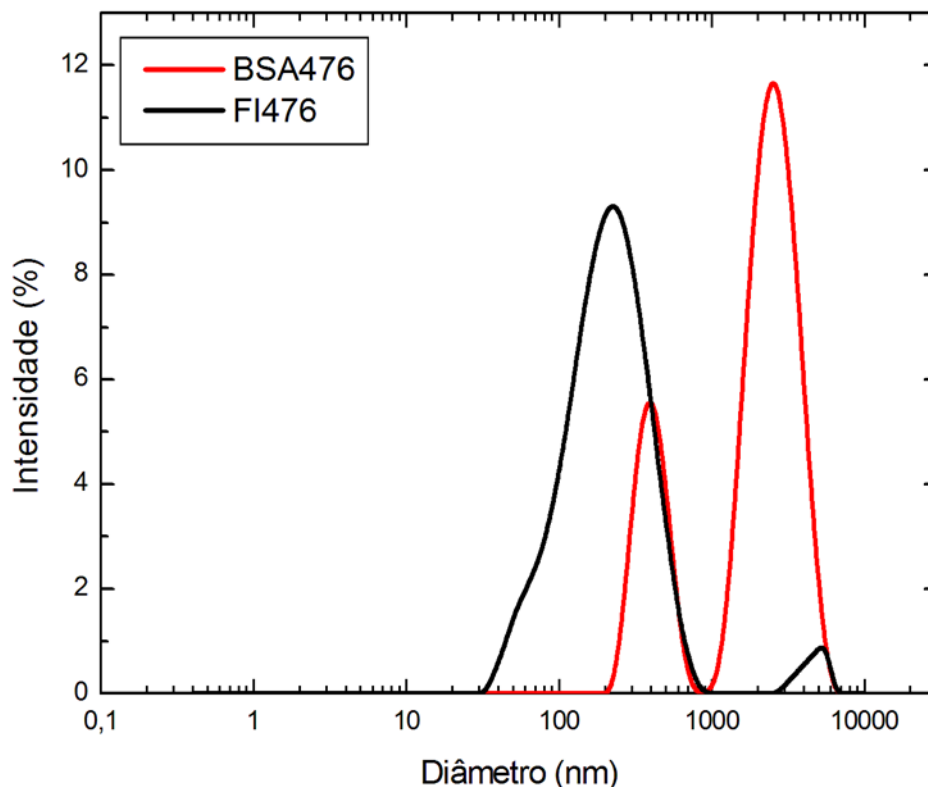


Figura 5.25: DLS do fluido e nanocarreador para o pH = 4,76.

Assim como no experimento VarAglo 1 nota-se um deslocamento nos picos e a formação de mais picos para as amostras de nanocarreadores. A tabela (5.9) apresenta informações sobre diâmetro hidrodinâmico e polidispersão.

Tabela 5.9: Valores de diâmetro e polidispersão da medida de DLS para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2		
Amostra	D (nm)	polidispersão
FI 195	49,2	0,230
FI 398	76,3	0,257
FI 433	201,7	0,271
FI 451	192,5	0,218
FI 476	176,7	0,332
BSA 195	5014,0	0,283
BSA 398	686,7	1,000
BSA 433	616,4	1,000
BSA 451	366,5	0,858
BSA 476	1076,0	0,583

Podemos notar que obtivemos uma maior variação nos diâmetros hidrodinâmicos do que no caso anterior (VarAglo 1). Mesmo assim o objetivo principal que diz respeito ao

controle do diâmetro hidrodinâmico das amostras também foi obtido aqui. Logo medidas com estes nanocarreadores podem ser utilizadas para complementar (ou confirmar) os resultados anteriores.

5.5.2 Caracterização Magnética

As figuras (5.26), (5.27), (5.28), (5.29) e (5.30) apresentam as curvas de magnetização das nanopartículas provenientes da secagem do líquido carreador (pó) do fluido magnético (FI) e do nanocarreador (BSA). Os insets apresentam as curvas de magnetização de ambas as amostras na suspensão coloidal. Como dito anteriormente, tal medida permite aferir a concentração de nanopartículas em solução da amostra mãe. Isso é importante, já que no estudo de hipertermia todas as amostras são investigadas na mesma concentração de partículas magnéticas. De forma similar aos resultados anteriores, a curva de magnetização não apresenta significativo campo coercitivo ou magnetização remanente. Isto sugere que as nanopartículas estão no regime superparamagnético, pelo menos nesta condição quasi-estática (VSM usa uma frequência de 70Hz, muito baixa e praticamente uma medida DC).

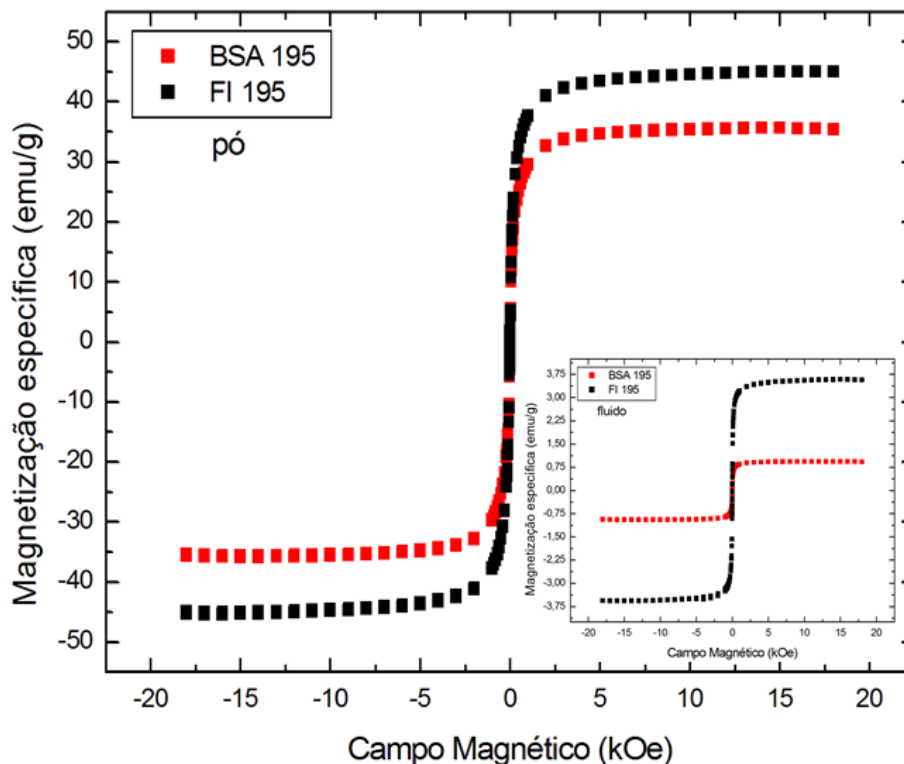


Figura 5.26: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 1,95 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

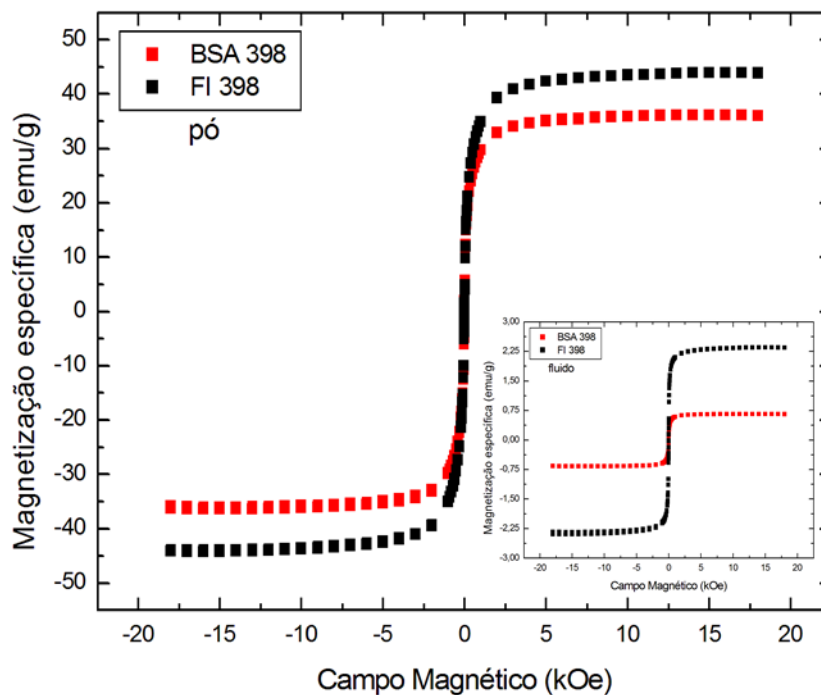


Figura 5.27: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 3,98 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

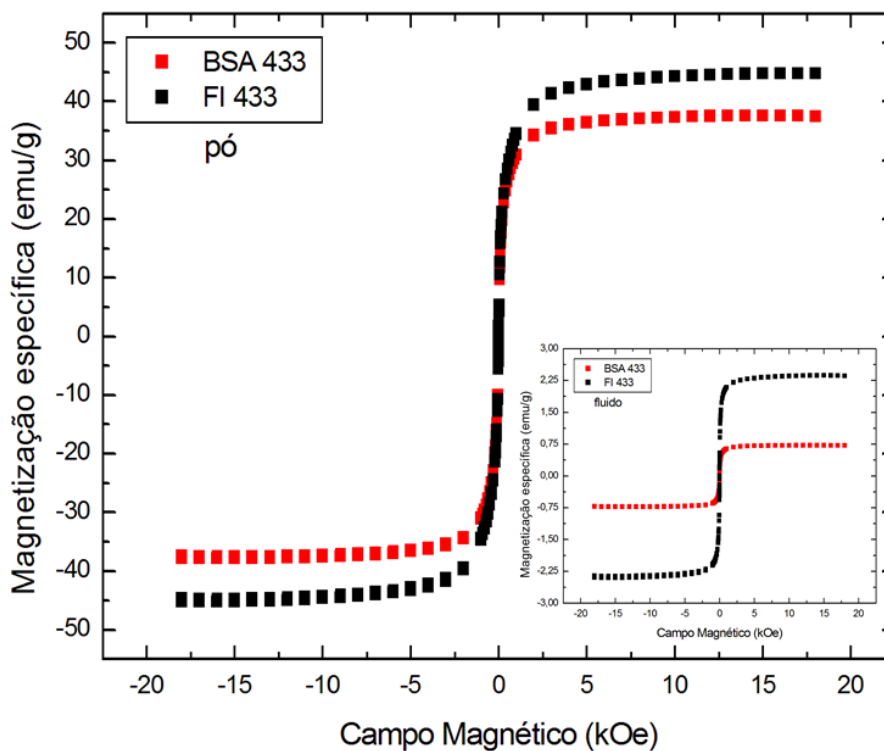


Figura 5.28: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 4,33 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

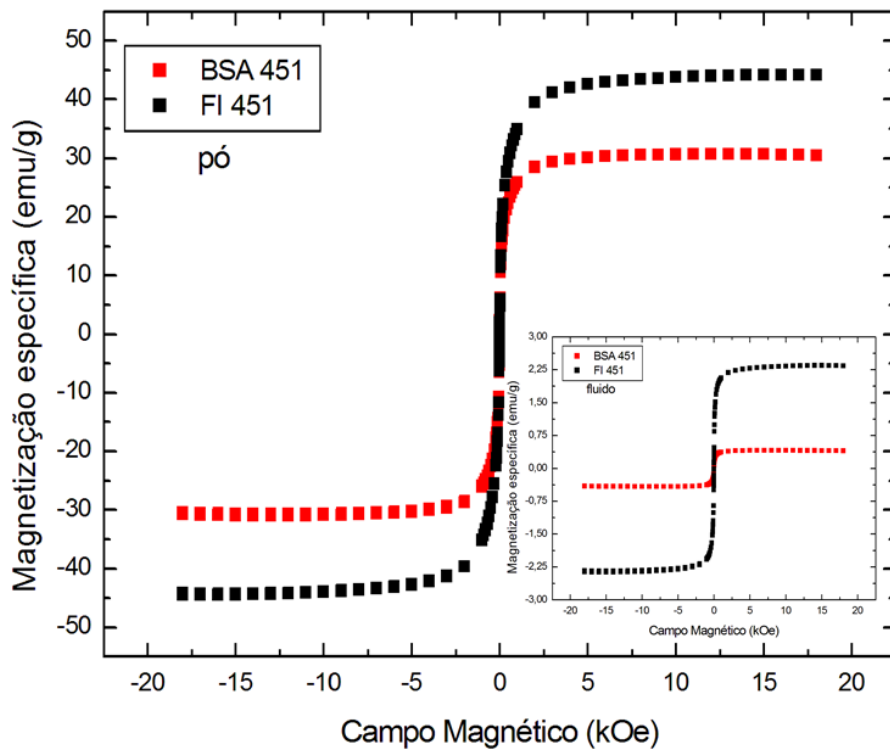


Figura 5.29: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 4,51 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

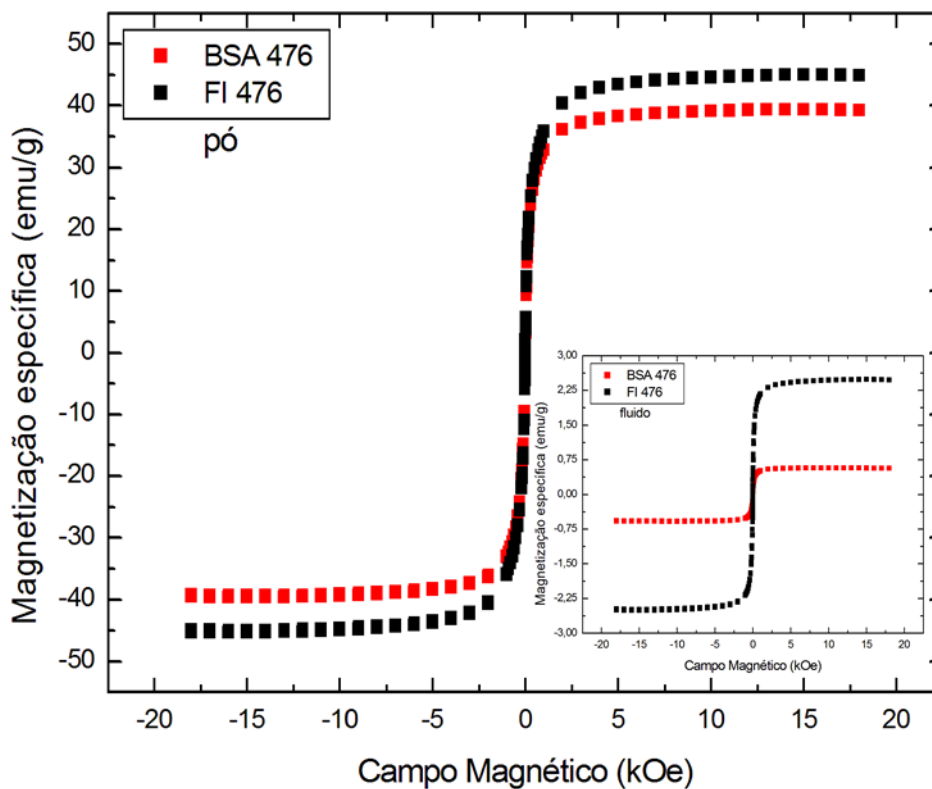


Figura 5.30: Magnetização específica do fluido e nanocarreador para o pH= 4,76 (Em inset magnetização específica do fluido para as respectivas amostras).

A tabela (5.10) apresenta os valores de magnetização específica e a fração volumétrica de amostra obtidos a partir da análise dos dados das figuras anteriores.

Tabela 5.10: Valores de magnetização específica para o pó para o fluido e fração volumétrica para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2			
Amostra	M_{sp} (emu/g)	M_{sf} (emu/g)	ϕ
FI 195	45,1	3,6	0,016
FI 398	44,0	2,3	0,010
FI 436	44,8	2,4	0,011
FI 453	44,2	2,3	0,010
FI 476	45,0	2,5	0,011
BSA 195	35,6	0,9	0,008
BSA 398	36,2	0,7	0,006
BSA 436	37,6	0,7	0,005
BSA 453	30,7	0,4	0,005
BSA 476	39,4	0,6	0,004

Conforme fizemos anteriormente também calculamos a fração volumétrica de partículas magnéticas e a concentração das mesmas presente no coloide do nanocarreador. A tabela (5.11) apresenta um resumo dos dados obtidos para os nanocarreadores. Note que nesta amostra, a fração volumétrica (ϕ_p) das nanopartículas no agregado a base de albumina foi diferente quando comparado com o experimento anterior (vide tabela 5.3). Mesmo assim dentro do esperado teoricamente para o empacotamento de partículas esféricas [101].

Tabela 5.11: Valores de magnetização de saturação de pó obtido a partir do fluido magnético, do nanocarreador de pó e fluido, fração volumétrica de partículas magnéticas no nanocarreador, e concentração de partículas magnéticas no coloide do nanocarreador, para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2					
Amostra	M_{sp} (emu/g)	M_{spnc} (emu/g)	ϕ_p	M_{sfnc} (emu/g)	c (mg/ml)
BSA 195	45,1	35,6	0,50	0,9	20,0
BSA 398	44,0	36,2	0,55	0,7	15,9
BSA 433	44,8	37,6	0,58	0,7	15,6
BSA 451	44,2	30,7	0,37	0,4	9,0
BSA 476	45,0	39,4	0,65	0,6	13,3

5.5.3 Avaliação da Eficiência Magnetotérmica - VarAglo 2

De maneira análoga ao que foi feito no experimento VarAglo 1, colocamos tanto nanocarreadores quanto fluido magnético numa concentração de 24 mg/ml de partículas magnéticas. E então realizamos os experimentos de hipertermia com 1ml de amostra em cada medida. As figuras (5.31), (5.32), (5.33), (5.34), (5.35), e (5.36) apresentam os dados obtidos da eficiência magnetotérmica SLP em função do campo magnético aplicado para as respectivas frequências, 174,8 kHz, 262,9 kHz, 332,5 kHz, 525,3 kHz, 742,9 kHz, e 992,4kHz. Os gráficos apresentam dados de todas as amostras. Como esperado, em todos os casos, o aumento da amplitude de campo magnético resulta num valor de SLP mais alto. Aqui também observamos (como visto na seção 5.3) que há amostras de BSA-FI com eficiência magnetotérmica maior que o fluido magnético.

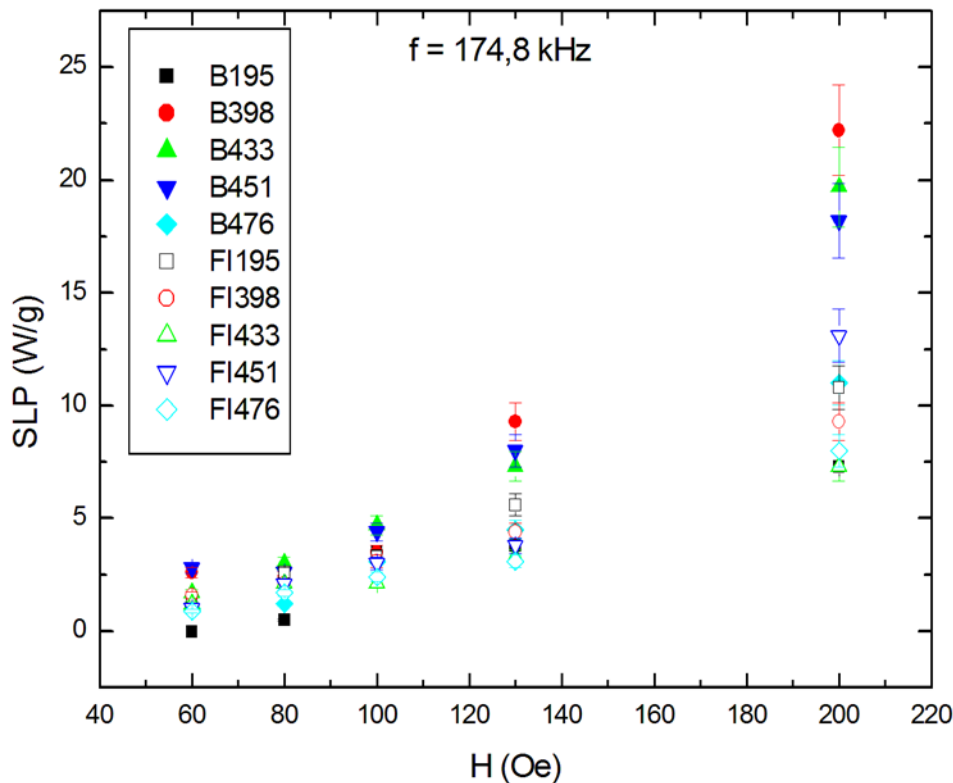


Figura 5.31: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 174,8 kHz.

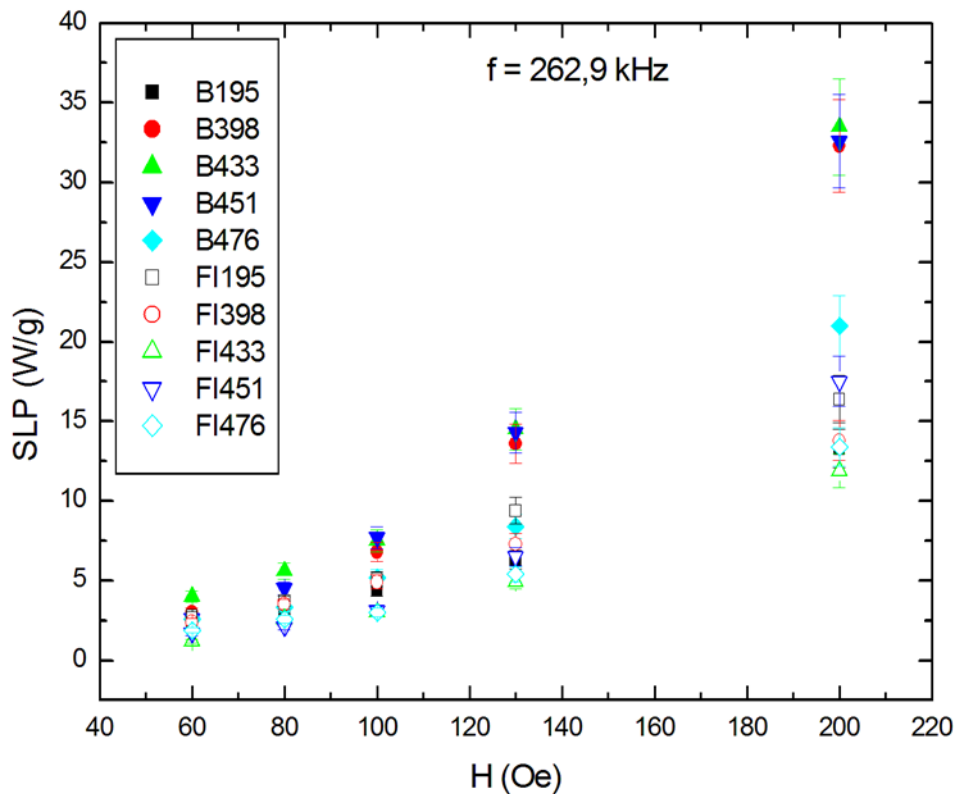


Figura 5.32: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 262,9 kHz.

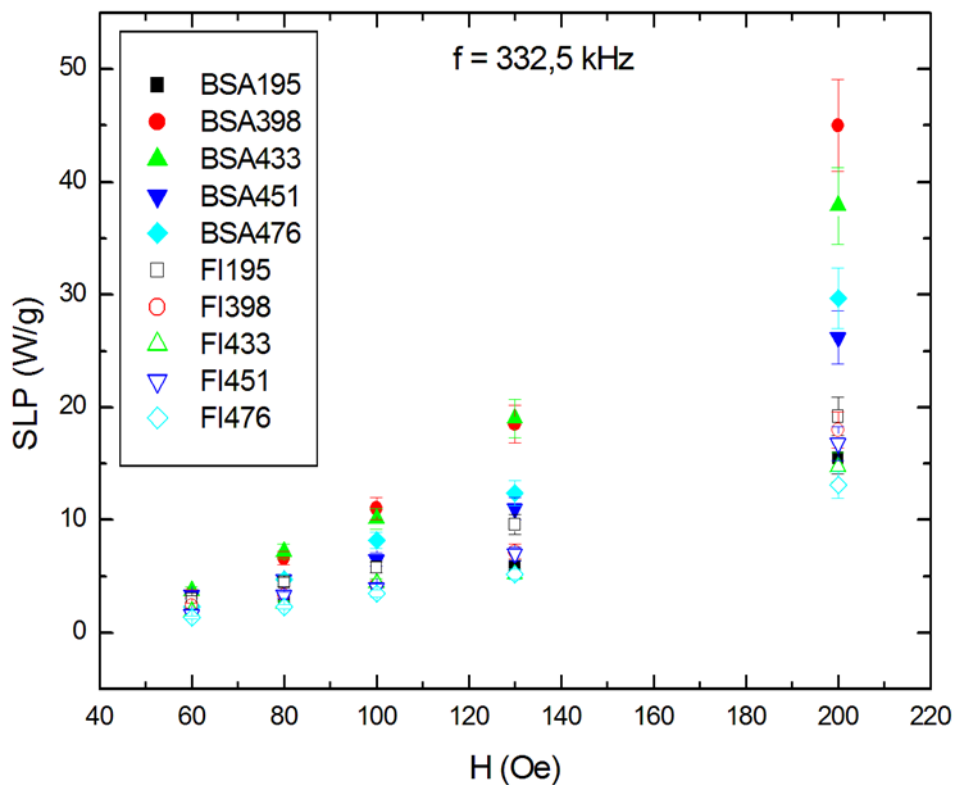


Figura 5.33: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 332,5 kHz.

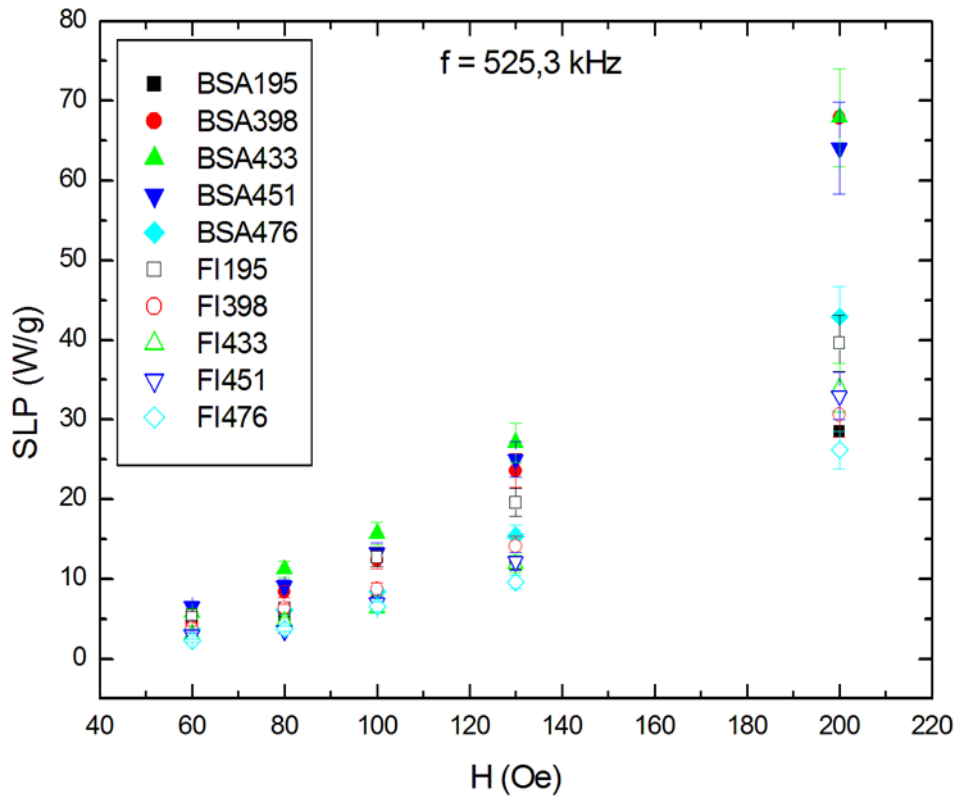


Figura 5.34: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 525,3 kHz.

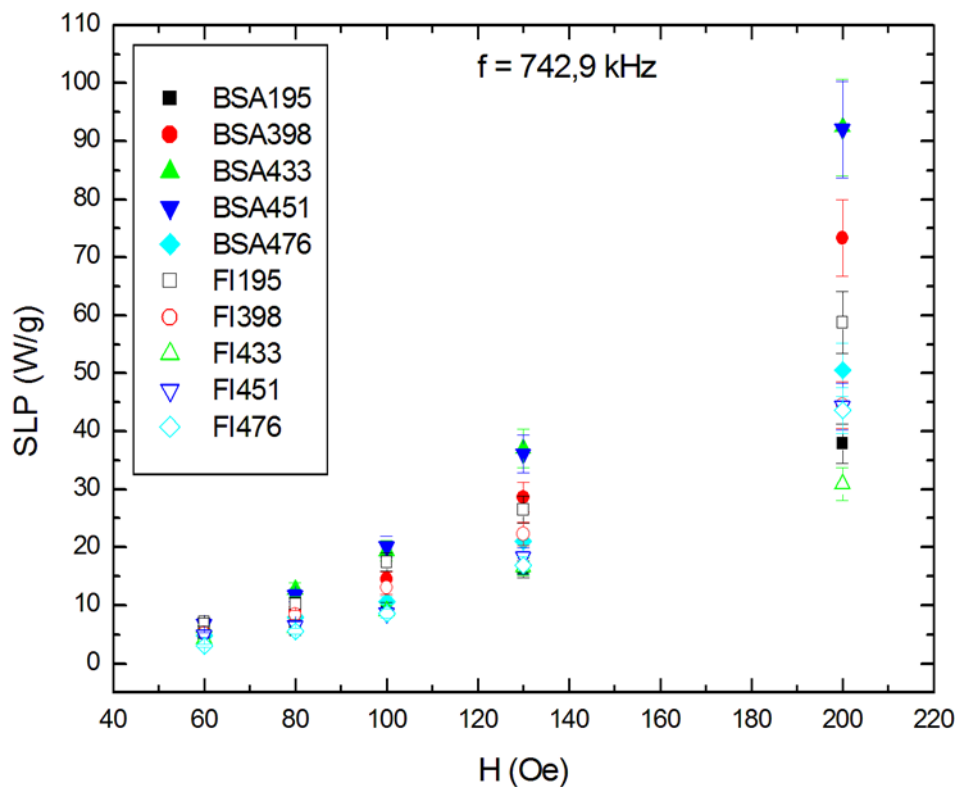


Figura 5.35: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 742,9 kHz.

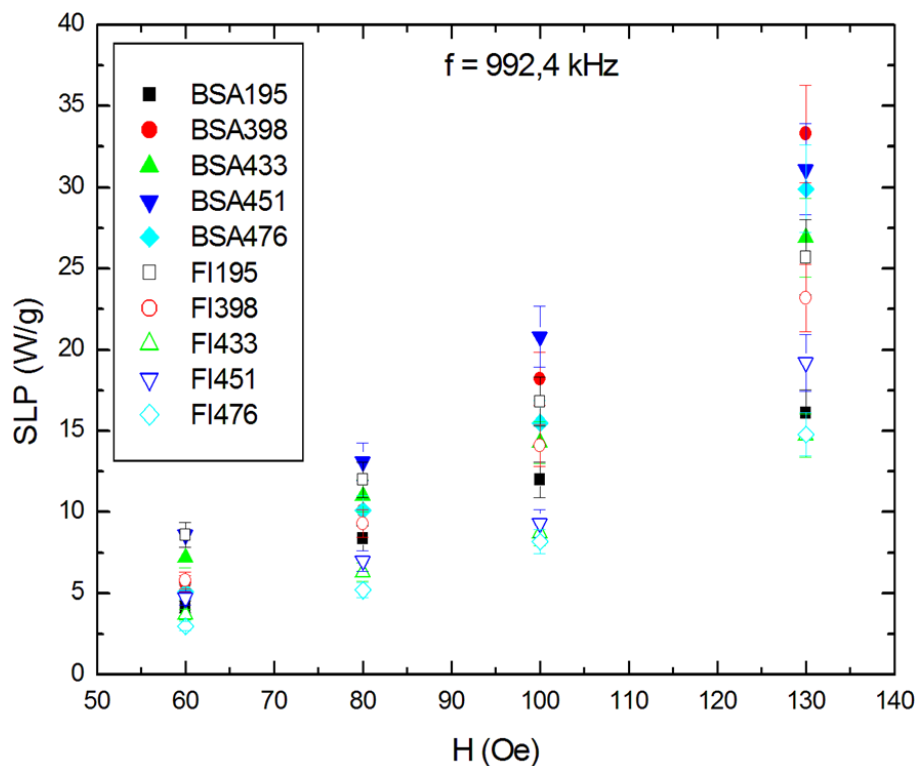


Figura 5.36: SLP por campo magnético para as amostras do experimento VarAglo 2, para a frequência de 992,4 kHz.

Uma frequência adicional foi feita para obtermos informações adicionais sobre o processo de aquecimento das amostras. Um resumo dos dados obtidos são apresentados nas tabelas (5.12) a (5.17) considerando todos os campos e frequência medidos.

Analogamente ao experimento VarAglo 1, podemos então observar o comportamento do SLP de acordo com a variação do diâmetro hidrodinâmico (DLS). Utilizaremos o campo de 130 Oe para podermos comparar com os resultados obtidos em VarAglo1.

Tabela 5.12: Valores de SLP para variados campos na frequência de 174,8 kHz.

VarAglo 2										
f = 174,8 kHz										
H(Oe)	BSA195	BSA398	BSA433	BSA451	BSA476	FI195	FI398	FI433	FI451	FI476
60	0,0	2,6	1,7	2,8	1,0	1,4	1,6	1,2	1,0	0,9
80	0,5	2,4	3,0	2,6	1,2	2,6	2,1	2,1	2,1	1,7
100	3,5	3,5	4,7	4,4	3,1	3,3	3,1	2,1	3,0	2,4
130	3,8	9,3	7,3	8,0	4,5	5,6	4,4	3,3	3,8	3,1
200	7,3	22,2	19,7	18,2	11,0	10,8	9,3	7,3	13,1	8,0

Tabela 5.13: Valores de SLP para variados campos na frequência de 262,9 kHz.

VarAglo 2										
f = 262,9 kHz										
H(Oe)	BSA195	BSA398	BSA433	BSA451	BSA476	FI195	FI398	FI433	FI451	FI476
SLP (W/g)										
60	2,3	3,0	4,0	2,6	2,6	2,8	2,4	1,2	1,7	1,9
80	3,1	3,7	5,6	4,5	3,3	3,7	3,5	2,6	2,1	2,6
100	4,4	6,8	7,5	7,7	5,2	5,1	4,9	3,0	3,1	3,0
130	6,3	13,6	14,5	14,3	8,4	9,4	7,3	4,9	6,5	5,4
200	13,3	32,3	33,5	32,6	21,0	16,4	13,8	11,9	17,5	13,4

Tabela 5.14: Valores de SLP para variados campos na frequência de 332,9 kHz.

VarAglo 2										
f = 332,9 kHz										
H(Oe)	BSA195	BSA398	BSA433	BSA451	BSA476	FI195	FI398	FI433	FI451	FI476
SLP (W/g)										
60	1,7	3,5	3,7	3,3	2,3	3,0	2,4	1,9	1,6	1,4
80	3,1	6,6	7,2	4,7	4,7	4,5	3,3	2,6	3,3	2,3
100	4,0	11,0	10,1	6,5	8,2	5,8	4,2	4,4	4,0	3,5
130	5,9	18,5	19,0	11,0	12,4	9,6	7,2	5,2	7,0	5,2
200	15,5	45,0	37,9	26,2	29,7	19,2	18,0	14,7	16,8	13,1

Tabela 5.15: Valores de SLP para variados campos na frequência de 525,3 kHz.

VarAglo 2										
f = 525,3 kHz										
H(Oe)	BSA195	BSA398	BSA433	BSA451	BSA476	FI195	FI398	FI433	FI451	FI476
SLP (W/g)										
60	2,6	4,5	5,8	6,5	3,7	5,4	3,8	3,1	3,0	2,3
80	4,9	8,4	11,2	9,1	6,1	6,3	6,3	4,7	3,5	3,8
100	7,9	12,4	15,7	13,3	8,4	12,7	8,7	6,3	7,0	6,5
130	11,9	23,6	27,1	25,0	15,4	19,6	14,1	11,9	12,2	9,6
200	28,5	67,9	67,9	64,1	42,9	39,6	30,6	34,0	33,0	26,2

Tabela 5.16: Valores de SLP para variados campos na frequência de 742,9 kHz.

VarAglo 2										
f = 742,9 kHz										
H(Oe)	BSA195	BSA398	BSA433	BSA451	BSA476	FI195	FI398	FI433	FI451	FI476
SLP (W/g)										
60	4,0	5,6	6,1	6,8	4,9	7,2	5,2	4,2	4,9	3,1
80	5,8	8,9	12,7	11,7	8,0	10,3	8,4	6,1	6,6	5,6
100	9,6	14,5	19,4	20,1	10,6	17,5	13,1	9,1	8,7	8,6
130	16,2	28,6	37,0	36,1	21,1	26,5	22,3	16,6	18,3	16,9
200	37,9	73,3	92,4	92,0	50,6	58,8	44,5	30,9	44,3	43,6

Tabela 5.17: Valores de SLP para variados campos na frequência de 992,4 kHz.

VarAglo 2										
f = 992,4 kHz										
H(Oe)	BSA195	BSA398	BSA433	BSA451	BSA476	FI195	FI398	FI433	FI451	FI476
SLP (W/g)										
60	4,2	5,6	7,2	8,6	5,1	8,6	5,8	3,7	4,7	3,0
80	8,4	10,1	11,0	13,1	10,1	12,0	9,3	6,3	7,0	5,2
100	12,0	18,2	14,3	20,8	15,5	16,8	14,1	8,7	9,3	8,2
130	16,1	33,3	26,9	31,1	29,9	25,7	23,2	14,7	19,2	14,8

Analogamente ao experimento VarAglo 1, podemos então observar o comportamento do SLP de acordo com a variação do diâmetro hidrodinâmico (DLS). Utilizaremos o campo de 130 Oe para podermos comparar com os resultados obtidos em VarAglo1.

Para podermos observar melhor, vamos unir os gráficos de SLP por diâmetro hidrodinâmico de ambos os experimentos, e descobrir o comportamento das amostras. Podemos fazer isso, pois nos utilizamos das mesmas condições de medida, e conforme descrito anteriormente o equipamento de magnetohipertermia varia a frequência mudando o banco de capacitores. Lembrando que os bancos de capacitores utilizados foram os mesmos, aonde a pequena variação no valor da frequência para um mesmo banco de capacitores, se dá devido a possíveis oscilações (instabilidades) na rede elétrica. As figuras (5.37), (5.38), (5.39), e (5.40), apresentam os dados de SLP em função dos diâmetros hidrodinâmicos para ambas as amostras (FI e BSA-FI) obtidos para uma amplitude de campo de 130Oe e, respectivamente, as seguintes frequências, 174 kHz, 330 kHz, 520 kHz, e 740 kHz.

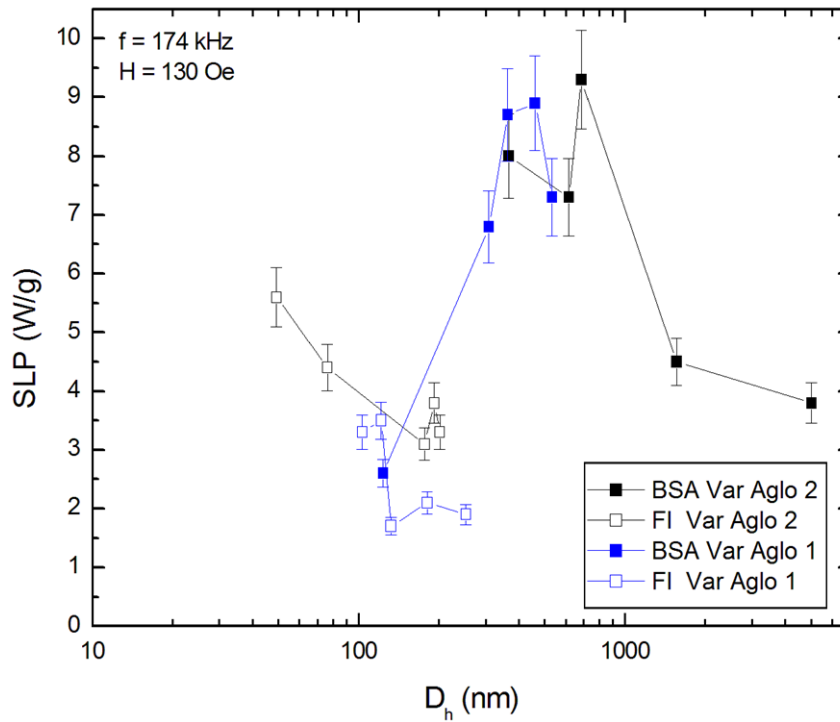


Figura 5.37: SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 174 kHz e campo de 130 Oe.

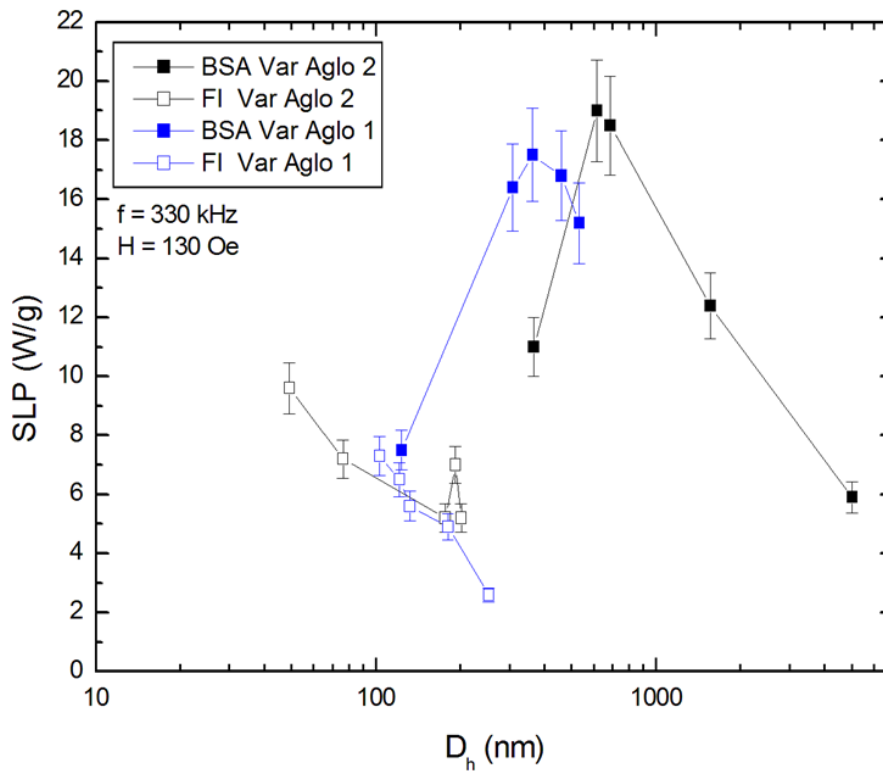


Figura 5.38: SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 330 kHz e campo de 130 Oe.

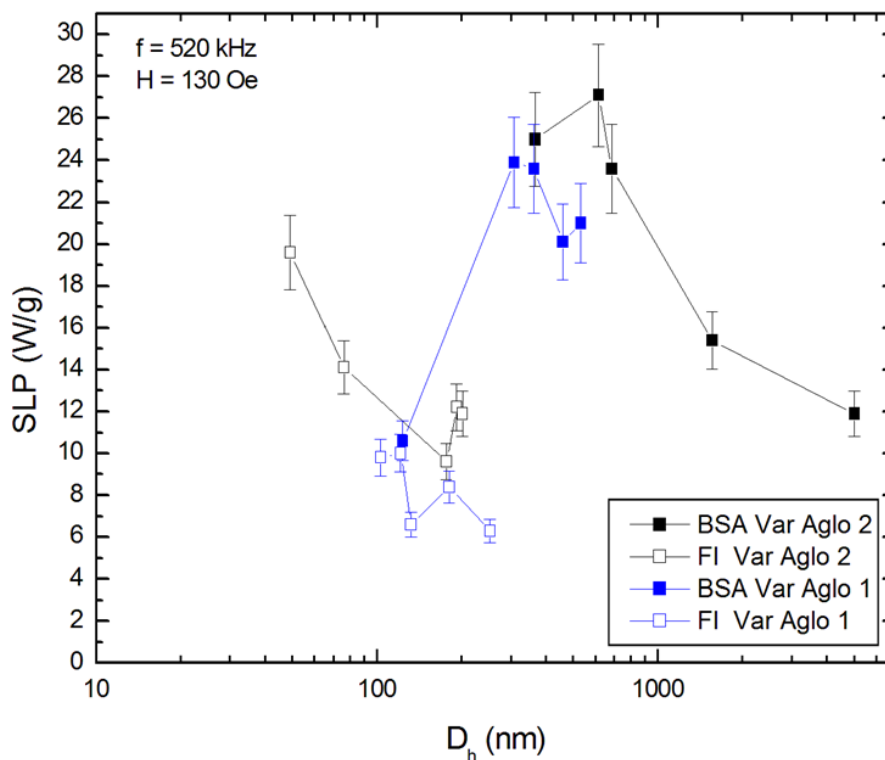


Figura 5.39: SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 520 kHz e campo de 130 Oe.

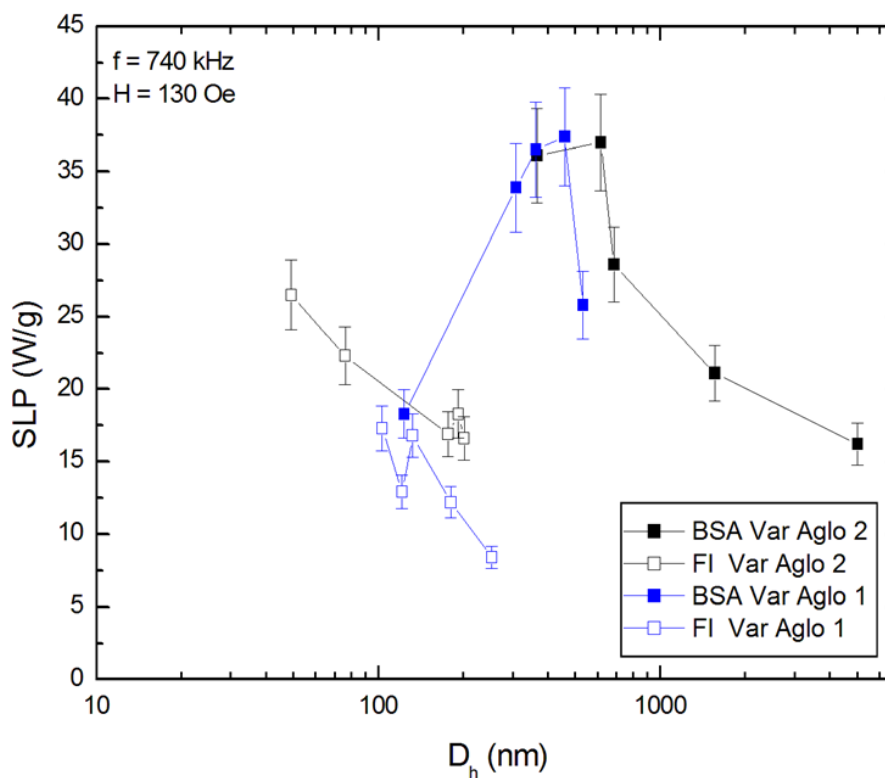


Figura 5.40: SLP por diâmetro hidrodinâmico (DLS) para a frequência de 740 kHz e campo de 130 Oe.

Quando analisamos os gráficos das figuras (5.37), (5.38), (5.39), e (5.40) confirmamos a hipótese anterior. O comportamento do SLP do fluido magnético é decrescente com o aumento do diâmetro hidrodinâmico, e para o nanocarreador observamos um máximo e valores de SLP maiores que para o fluido magnético. De posse desses resultados podemos agora, com embasamento na literatura, explicarmos essa maior eficiência do nanocarreador e o motivo de obtermos um máximo de SLP quando variamos o tamanho do aglomerado. Para tal argumentação reservaremos o próximo capítulo.

5.6 Conclusões Parciais

A variação da força iônica tornou possível a mudança no tamanho dos aglomerados do fluido iônico. A partir dos fluidos iônicos com tamanhos de aglomerado diferentes, foi possível construir nanocarreadores com tamanhos de aglomerados distintos. De posse de amostras com tamanhos de aglomerados diferentes (FI e BSA FI), foi possível, a partir de dois experimentos (VarAglo 1 e VarAglo 2), verificar as implicações de tal mudança no efeito magnetotérmico. Porém, antes de tal análise, caracterizações para verificar os diâmetro das nanopartículas (TEM na amostra Var Aglo1), o tamanho dos aglomerados (medidas de DLS em ambos experimentos), e caracterização magnética (medidas de VSM em ambos experimentos), foram realizados. A partir das medidas de VSM, foi possível, conhecer os valores de magnetização, e controlar a concentração de nanopartículas nas amostras de fluidos magnéticos e nanocarreadores. Partindo da mesma concentração de partículas, realizamos as medidas de hipertermia magnética para ambos experimentos.

Analisando os resultados com relação aos diâmetros hidrodinâmicos, foi possível, detectar dois comportamentos distintos para os dois tipos de amostra diferentes. Para as amostras de fluido magnético, observamos que, o SLP diminui a medida que o diâmetro hidrodinâmico aumenta. Para as amostras do nanocarreador, observamos um máximo de SLP, e valores que superam os do fluido magnético. De posse das informações obtidas nesse capítulo, analisaremos, com base nas teorias apresentadas anteriormente, as possíveis causas de tal comportamento.

AVALIAÇÃO TEÓRICA DA EFICIÊNCIA MAGNETOTÉRMICA DO NANOCARREADOR MULTIFUNCIONAL

Primeiramente, ficou claro pelos capítulos anteriores que o SLP do nanocarreador multifuncional é maior, portanto possui melhor eficiência magnetotérmica, que o do fluido magnético, constituído pelas mesmas nanopartículas. Tal resultado parece estar associado a organização (arranjo espacial) das nanopartículas. A figura (6.1) mostra uma representação esquemática de como imaginamos estarem organizadas as nanopartículas nos dois casos (onde \hat{n} é direção do eixo de anisotropia e \hat{m} a direção da magnetização).

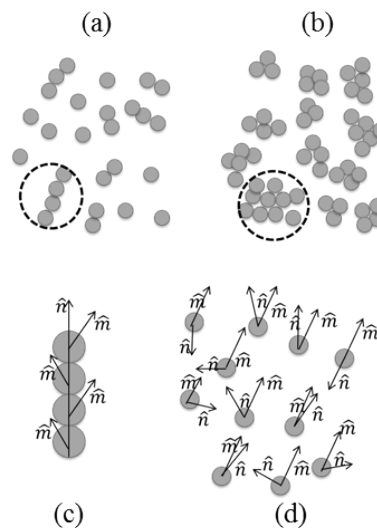


Figura 6.1: Representação das distribuições dos eixos de anisotropia para os dois tipos de amostras deste trabalho, onde: (a) partículas em um fluido magnético, (b) partículas do nanocarreador, (c) partículas em um fluido magnético se organizando como uma cadeia com eixo de anisotropia longitudinal, e (d) partículas do nanocarreador distribuídas de forma esférica com eixos de anisotropia randomicos.

Note, como bem estabelecido na literatura por meio da investigação de propriedades magneto-ópticas [102, 103, 104, 105, 106, 107] e simulação de Monte-Carlo [65, 108, 109, 110, 111, 112] que o aumento da concentração de partículas em fluidos magnéticos resulta no aparecimento de pequenas cadeias lineares. Aqui, assumimos, talvez inspirados no caso de "magnetotactic bacteria" [113], que os eixos de anisotropia nesta configuração tendem ao caso longitudinal. Portanto, espera-se uma maior orientação dos eixos de anisotropia ao longo da cadeia linear de nanopartículas. Por outro lado, o caso do nanocarreador multifuncional, se caracteriza, de acordo com as imagens FEG-MEV (figura 4.8 (c)), como sendo constituído de agregados praticamente esféricos (como na figura 6.1 (d)). Neste caso, parece razoável assumir que os eixos de anisotropia estejam aleatoriamente orientados, como apresentado na figura (6.1) (d). Obviamente, se lembrarmos da discussão de diversos modelos teóricos sobre a influência da interação dipolar no processo de relaxação de Néel (seção 2.5), fica claro que nanopartículas organizadas de maneira distinta não devem ter a mesma resposta magnetotérmica.

Neste capítulo iremos apresentar uma profunda discussão teórica sobre os nossos resultados experimentais e, a partir desta análise, sugerir que apenas uma fração das partículas formando agregados é que está contribuindo para a geração de calor. Tal fenômeno aparenta ocorrer em ambas as amostras, fluidos magnéticos e nanocarreador multifuncional. No entanto, o nanocarreador multifuncional possui uma fração maior de partículas agregadas contribuindo para a hipertermia. Além disso, e talvez mais importante, a análise indica que a geração de calor acontece por um mecanismo de relaxação coletivo (tipo Néel), e não efeitos de interação na relaxação individual da magnetização de cada partícula (Néel), ou ainda relaxação browniana. Na seção (6.1) iremos apresentar nossos dados experimentais em função do quadrado da amplitude do campo magnético. Tal resultado indica que podemos utilizar a Teoria do Regime Linear (TRL) para descrever o SLP em função da frequência do campo (seção 6.2) dentro de uma faixa de campo magnético. Neste caso o ajuste dos dados com TRL permitiram obter a susceptibilidade de equilíbrio e a relaxação efetiva. Na seção (6.3), subseção (6.3.1) confrontamos este resultado com o mecanismo de aquecimento devido à relaxação browniana. Na subseção (6.3.2.2) analisamos a susceptibilidade de equilíbrio e discutimos seu resultado em termos do modelo de Allia-Knobel, além de sugerir um novo modelo contendo partículas bloqueadas. Finalmente, na seção (6.4) revisitamos o diagrama de fase dinâmico do modelo de Allia-Knobel e apresentamos condições para que exista uma relaxação coletiva. Nossa análise teórica, diferentemente do artigo de Allia-Knobel [68], permite aferir as condições necessárias para a existência do mecanismo de relaxação coletivo. Tal resultado é de fundamental importância, pois permite não somente explicar os dados experimentais, mas ainda sugerir estratégias para otimizar, ainda mais, a hipertermia magnética.

6.1 Limite de Baixo Campo e a Teoria do Regime Linear

A Teoria do Regime Linear (TRL) tem sido motivo de muitas críticas recentes [63, 97, 114]. No entanto, em muitos casos, tais discussões são feitas fora do regime de validade da TRL. Por exemplo, alguns autores argumentam (ou esperam) que a TRL seja válida para qualquer amplitude de campo magnético. De fato, poucos artigos comentam sobre o limite de validade da TRL, entre eles Carrey et al. [53], Verde et al. [56] e Carrião et al. [57]. Nestes artigos fica claro que a TRL é válida apenas no regime de baixa amplitude de campo magnético. Note que o baixo aqui depende do material, já que o campo deve ser menor que o campo de anisotropia do material que constitui a nanopartícula. Isso é de certa forma óbvio, se lembrarmos que a relaxação de Néel refere-se a mecanismos de relaxação entre duas orientações possíveis. Tais mínimos só existem se o campo for menor que um valor crítico, caso contrário o termo Zeemann domina sob a anisotropia e apenas a orientação do momento magnético na direção do campo passa a ser relevante.

As figuras (6.2) à (6.12) apresentam SLP em função do quadrado da amplitude do campo (H^2) para todas as amostras em diferentes frequências. Fica claro que existe uma região de baixo campo que escala linearmente com o quadrado da amplitude de campo magnético. Pode-se observar uma fuga do regime linear em alta amplitude de campo para algumas amostras. Tal fenômeno, pode ser explicado usando o modelo de Regime Não-Linear, de Carrião et al. [57], o que não é o foco desta tese.

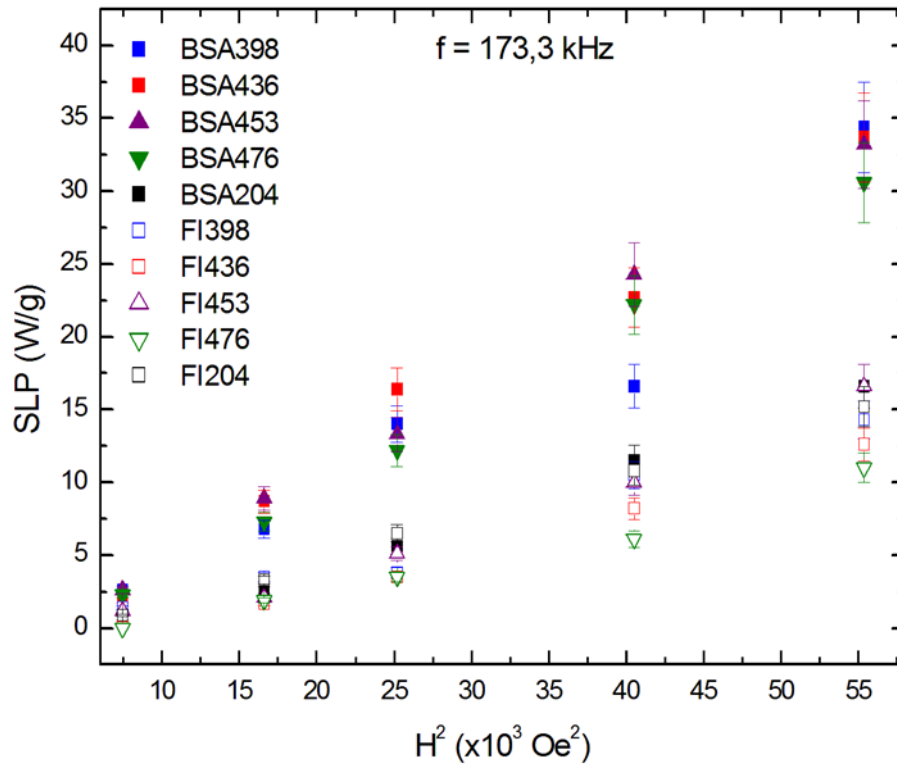


Figura 6.2: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 173,3 kHz.

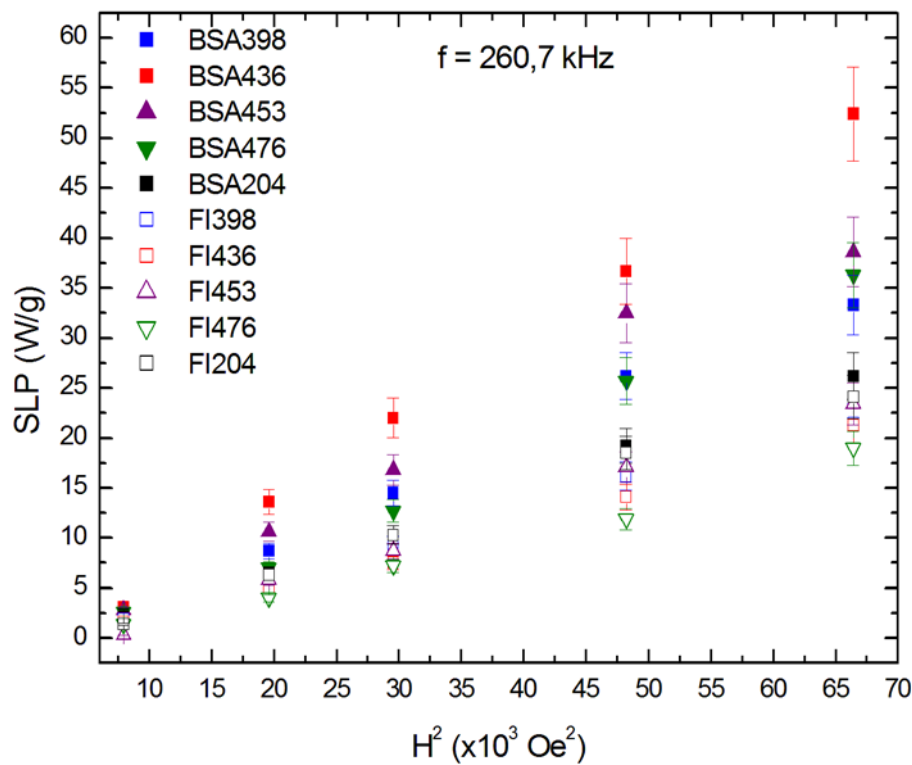


Figura 6.3: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 260,7 kHz.

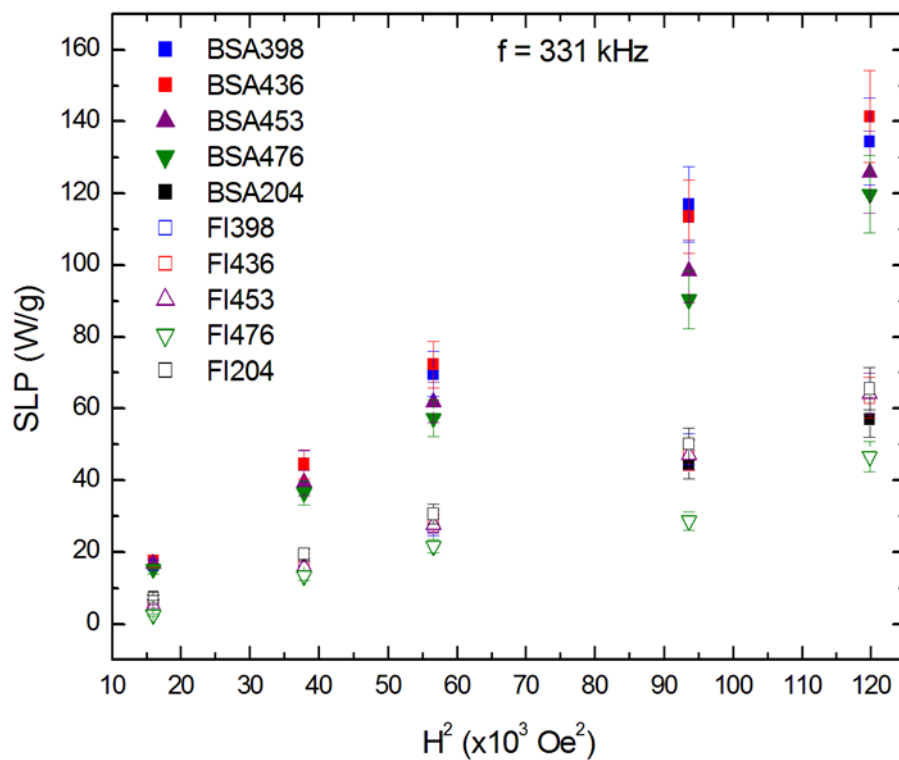


Figura 6.4: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAgl01, na frequência de 331 kHz.

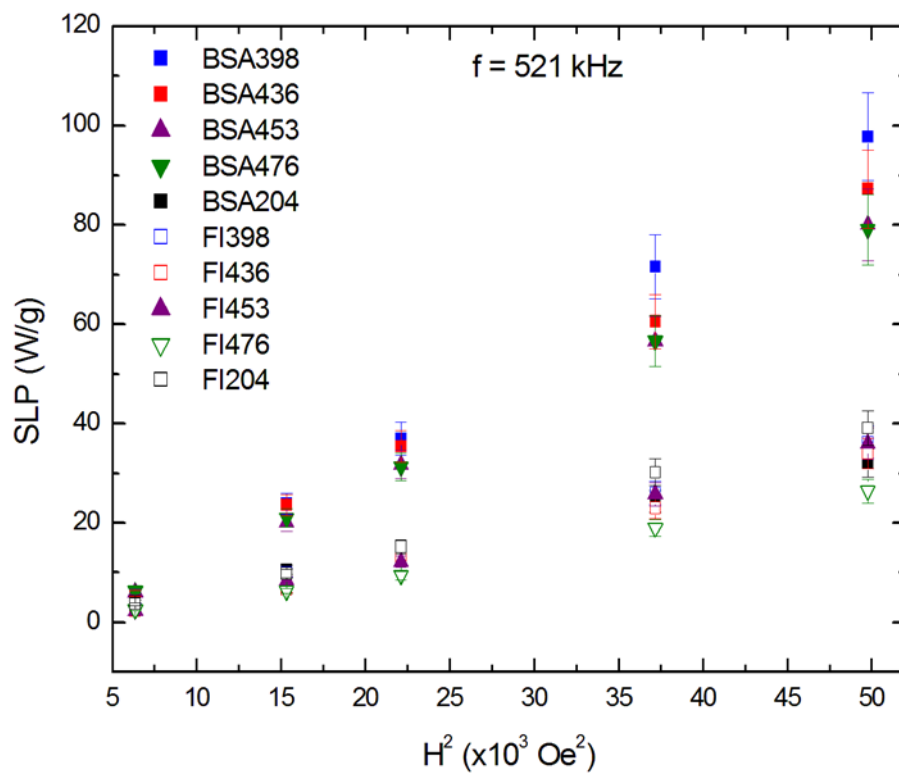


Figura 6.5: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAgl01, na frequência de 521 kHz.

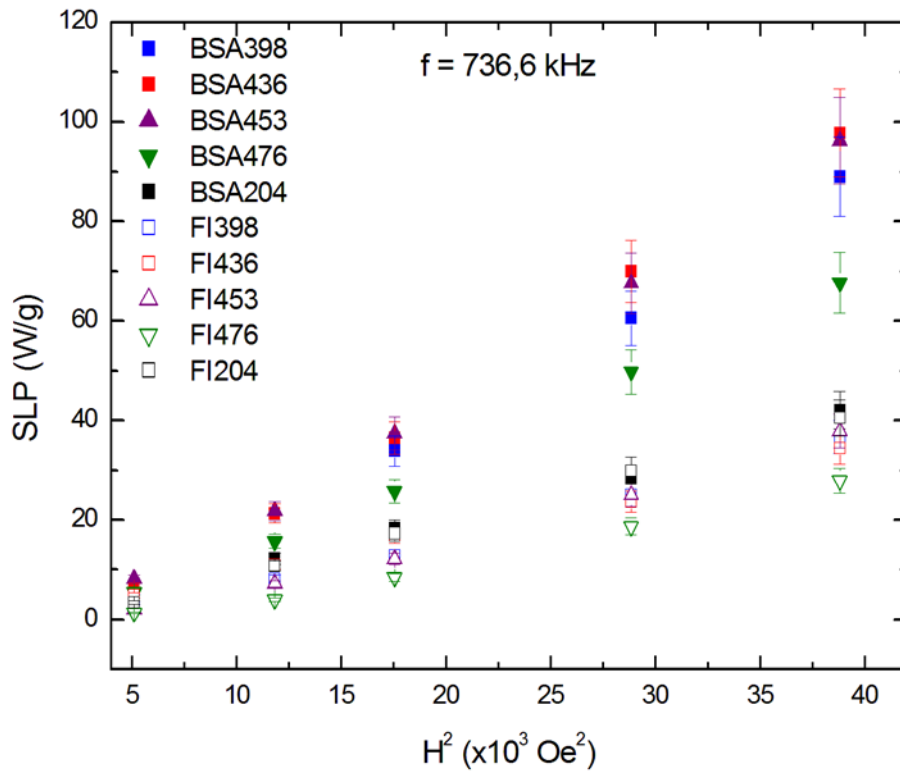


Figura 6.6: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo1, na frequência de 736,6 kHz.

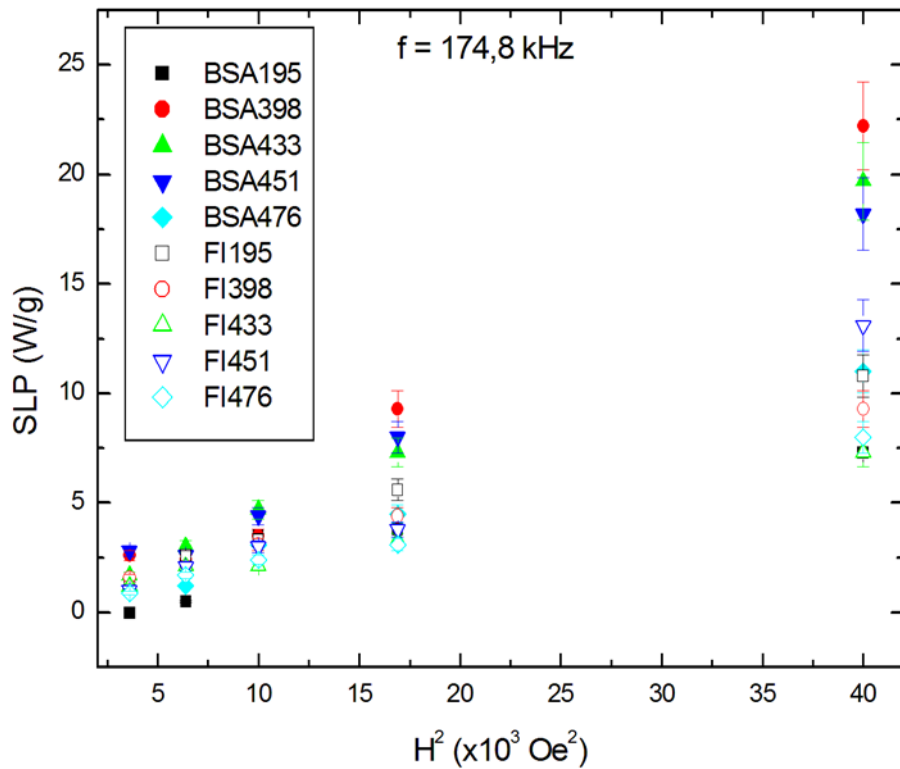


Figura 6.7: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 174,8 kHz.

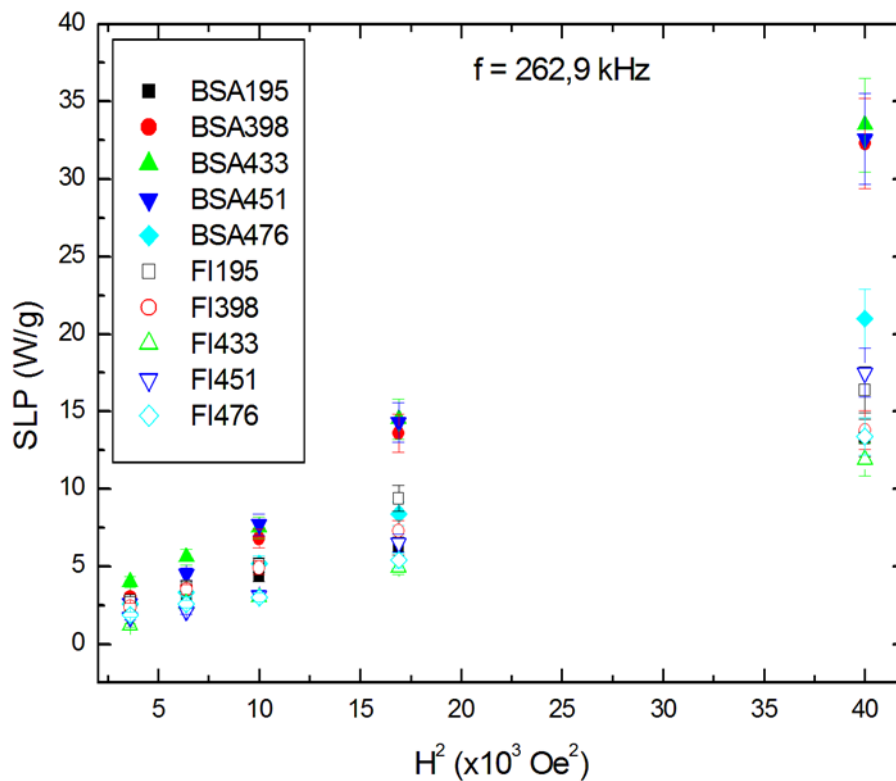


Figura 6.8: SLP $\times H^2$ para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 262,9 kHz.

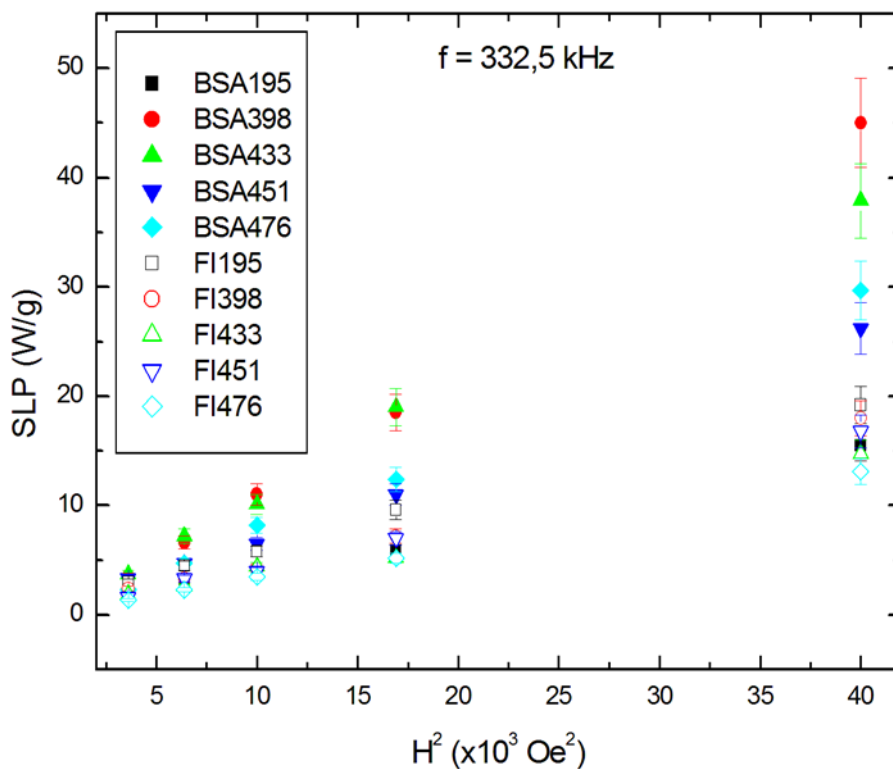


Figura 6.9: SLP $\times H^2$ para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 332,5 kHz.

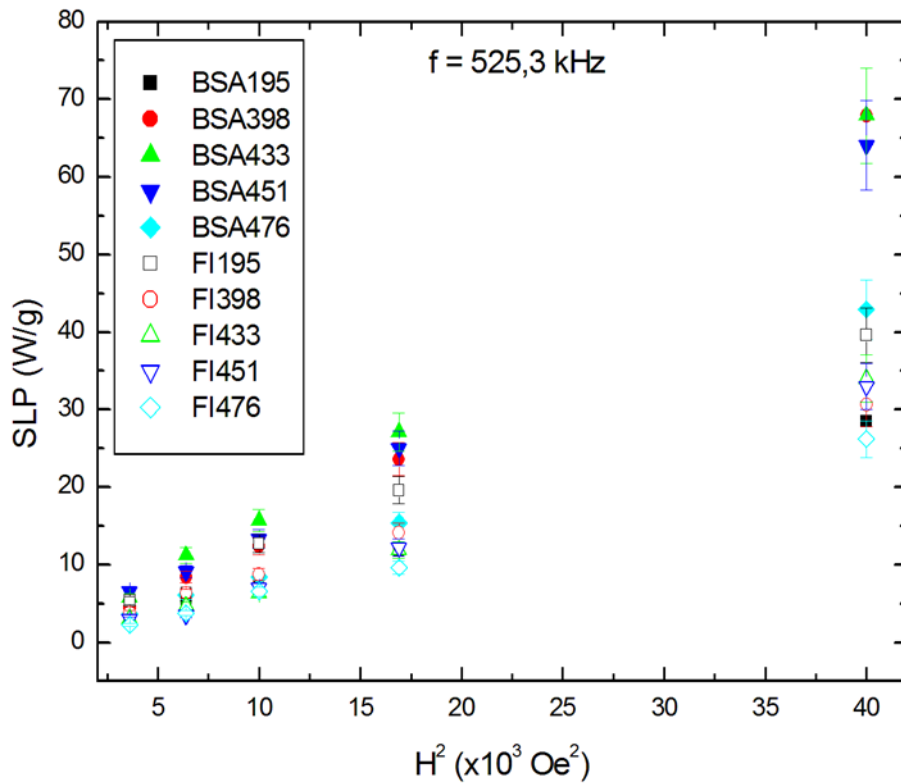


Figura 6.10: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 525,3 kHz.

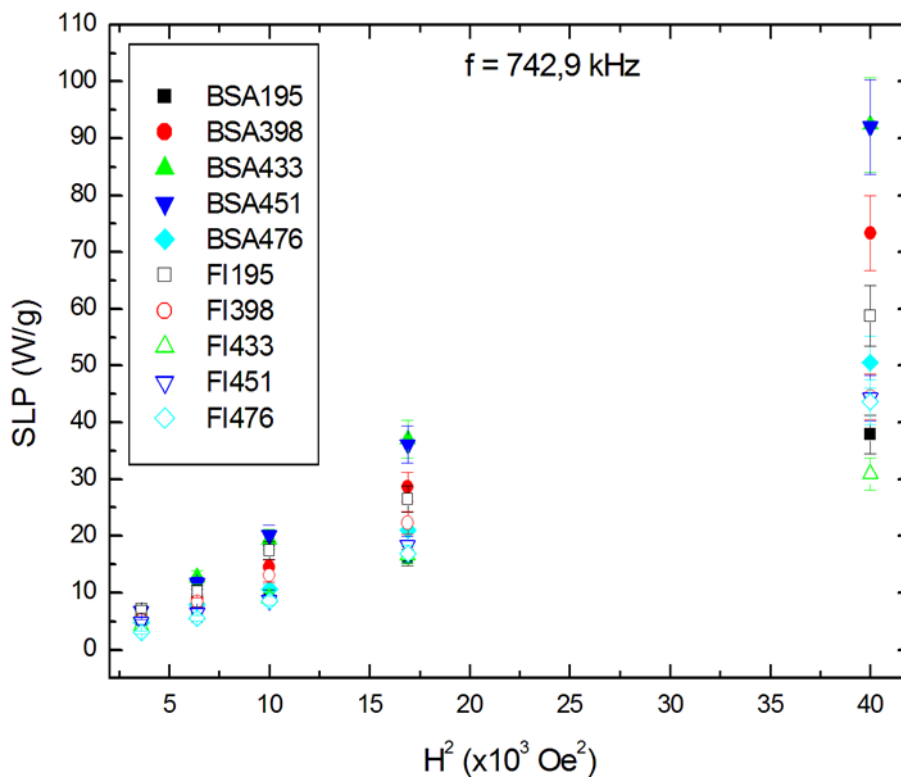


Figura 6.11: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 742,9 kHz.

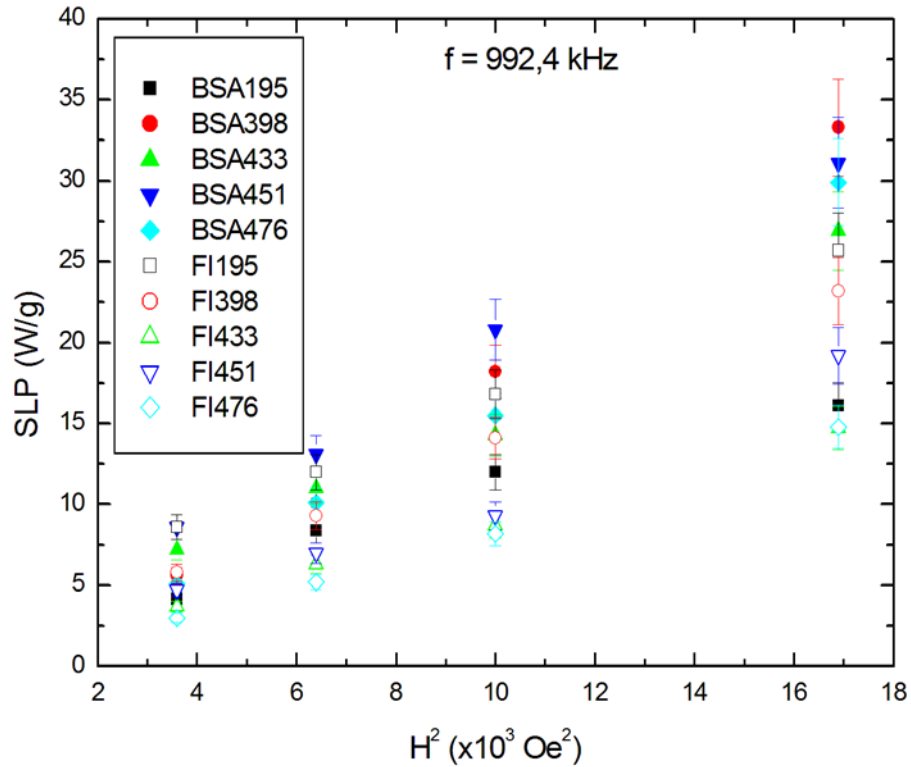


Figura 6.12: SLP x H^2 para as amostras do experimento VarAglo2, na frequência de 992,4 kHz.

Note que para $H \leq 130$ Oe todas amostras apresentam comportamento linear em todas as frequências. Visto que para as frequências menores (aproximadamente 170kHz e 260 kHz) os dois experimentos ainda apresentam linearidade para campos maiores, porém para as frequências maiores a partir de 330 kHz as amplitudes de campo medidas com valores acima de 130 Oe apresentam comportamento não linear. Portanto, tal resultado sugere que estas amostras podem ser descritas por este modelo teórico, desde que $H \leq 130$ Oe.

Cabe aqui lembrar que no modelo linear a eficiência magnetotérmica (SLP) é descrita por:

$$SLP = A \frac{f^2 \tau}{1 + (2\pi f \tau)^2}, \quad (6.1)$$

onde

$$A = 10^{-7} \frac{\mu_0 2\pi^2 \chi_0 H_0^2}{\rho_p}. \quad (6.2)$$

Note que A tem unidade de J/g.

Para entender melhor a geração de calor nestas amostras, fluidos magnéticos e

nanocarreador multifuncional, decidimos analisar o SLP em função da frequência para campo dentro do regime de validade da TRL. Portanto, nos gráficos a seguir, o campo utilizado foi de 130 Oe.

6.2 Hipertermia Magnética em Função da Frequência do Campo Alternado

As figuras (6.13) e (6.14) apresentam o SLP em função da frequência para uma amplitude de campo de 130 Oe para diferentes amostras (FI e BSA-FI). Símbolos representam os dados experimentais, enquanto as linhas sólidas são o melhor ajuste usando a TRL (equação (6.1)). Note que, em geral, a TRL consegue descrever de forma satisfatória a dependência na frequência do SLP. Além disso, como investigamos uma faixa de frequência razoável (100-800 kHz) foi possível observar que há a tendência de algumas amostras atingirem um valor de saturação. Note que tal comportamento está de acordo com a TRL, e não está em contradição com outros resultados da literatura [115, 114] que observam SLP escalando linearmente com a frequência, mas apenas analisaram suas amostras numa faixa de frequência menor (<400 kHz). Em particular, o ajuste conta apenas com 2 parâmetros livres, são eles A e τ . Por outro lado, a partir do valor de A pode-se calcular também χ_0 .

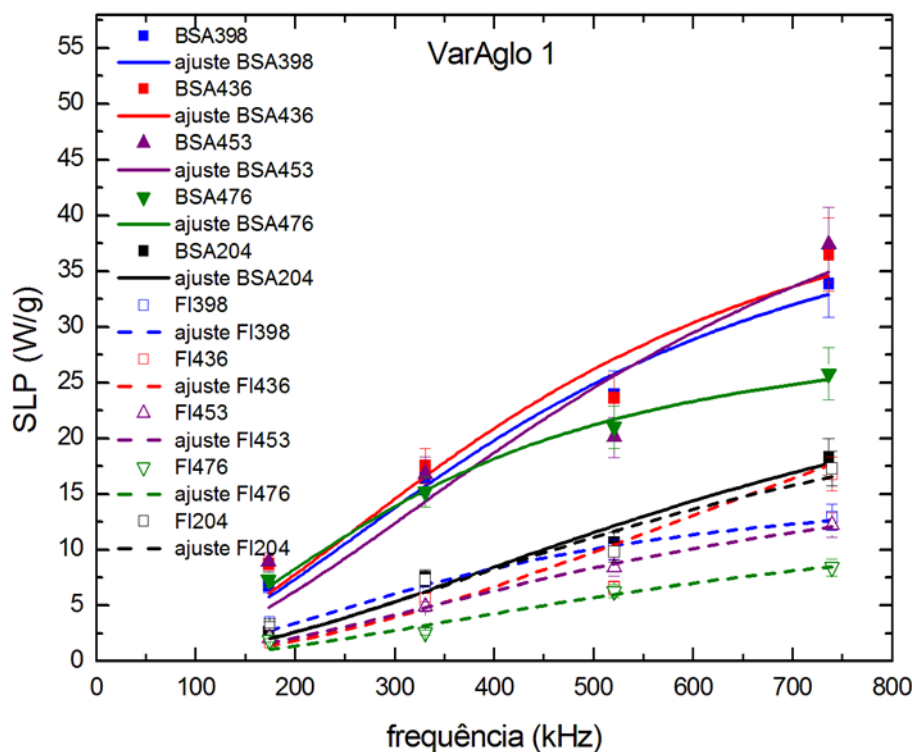


Figura 6.13: Ajustes de SLP pela frequência para as amostras do experimento VarAglo 1.

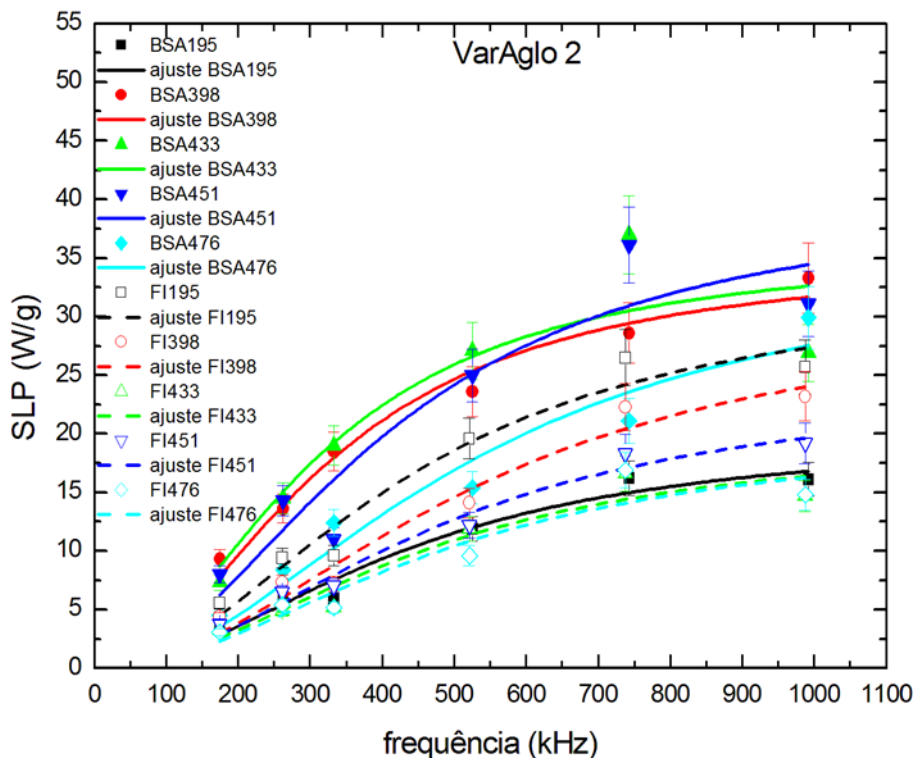


Figura 6.14: Ajustes de SLP pela frequência para as amostras do experimento VarAglo 2.

As Tabelas (6.1) e (6.2) apresentam os valores dos parâmetros relevantes obtidos para as amostras do experimento VarAglo 1 e VarAglo 2, respectivamente.

Tabela 6.1: Valores obtidos a partir do ajuste de SLP por frequência (equação 6.1) e valor de susceptibilidade magnética obtida através da equação (6.2) para o experimento VarAglo 1.

VarAglo 1			
Amostra	A (J/g)	χ_0	τ (10^{-7} s)
BSA398	0,00063	0,10	3,5
BSA436	0,00066	0,10	3,5
BSA453	0,00062	0,10	3,0
BSA476	0,00058	0,09	4,9
BSA204	0,00030	0,05	2,3
FI398	0,00026	0,04	4,1
FI436	0,00030	0,05	1,5
FI453	0,00021	0,03	2,8
FI476	0,00015	0,02	2,6
FI204	0,00029	0,04	2,6

Tabela 6.2: Valores obtidos a partir do ajuste de SLP por frequência (equação 6.1) e valor de susceptibilidade magnética obtida através da equação (6.2) para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2			
Amostra	A (J/g)	χ_0	τ (10^{-7} s)
BSA195	0,00029	0,04	3,7
BSA398	0,00068	0,10	4,9
BSA433	0,00070	0,10	5,0
BSA451	0,00062	0,09	3,9
BSA476	0,00043	0,06	3,1
FI195	0,00047	0,07	3,7
FI398	0,00037	0,06	3,0
FI433	0,00028	0,04	3,5
FI451	0,00032	0,05	3,3
FI476	0,00026	0,04	3,3

De posse dos valores dos ajustes agora verificaremos se os valores de relaxação obtidos são em consequência de uma mistura entre os tempos de relaxação de Nèel e browniana ou se há outro motivo. Para verificarmos os tempos de relaxação de Nèel nos utilizaremos da equação (2.8):

$$\tau_N = \tau_0 (e^\sigma - 1) \left[2^{-\sigma} + \frac{2\sigma^{3/2}}{\sqrt{\pi}(1 + \sigma)} \right]^{-1}. \quad (6.3)$$

Onde,

$$\tau_0 = \frac{1}{2} \frac{M_S(1 + \varrho^2)}{\varrho\gamma K_{ef}}, \quad (6.4)$$

e, ϱ é o fator de amortecimento, $\sigma = \frac{K_{ef}V_p}{K_B T}$, γ é a razão giromagnética, e K_{ef} é a constante de anisotropia efetiva. Para o cálculo da relaxação de Nèel os valores utilizados serão $\varrho = 0,04$ e $K_{ef} = 3,0 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$ que são os valores de anisotropia do bulk, e o maior valor encontrado para o fator de amortecimento por Branquinho et al em uma amostra semelhante [62].

Para calcular a relaxação browniana nos utilizamos da equação (2.117),

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{K_B T}, \quad (6.5)$$

onde η é o coeficiente de viscosidade do líquido carreador, T a temperatura, K_B a constante de Boltzmann, e V_H é o volume hidrodinâmico. Este volume hidrodinâmico é maior que o volume da partícula (V_p). Na primeira abordagem teórica assumimos que $V_H = (1+2\delta/D)^3 V_p$, onde δ é a espessura da camada de cobertura adsorvida a superfície da nanopartícula. Os valores utilizados no cálculo foram $\eta = 0,01002 \text{ erg}\cdot\text{s}/\text{cm}^3$, $2\delta = 1,1 \text{ nm}$ (valor estimado por meio da estimativa do comprimento de Debye para esta amostra), e para ambos os casos Nèel e Brown $T = 300\text{K}$. Na segunda análise teórica avaliamos a relaxação browniana considerando o diâmetro hidrodinâmico obtido através das medidas de DLS, para tal devemos calcular $V_H = \frac{\pi}{6} D_{DLS}^3$. No primeiro caso a relaxação browniana é denominada $\tau_B \text{ calc}$, enquanto o segundo chamamos de $\tau_B \text{ exp}$.

Tabela 6.3: Valores calculados das relaxações de Nèel e browniana, relaxação efetiva, e relaxação obtida através do ajuste de SLP por frequência. Além de K_{ef} para partícula isolada obtida a partir de τ_{fit} , para o experimento VarAglo 1.

VarAglo 1							
Amostra	τ_N	τ_B	τ_{ef}	τ_B	τ_{fit}	K_{ef}	K_s
	($\times 10^{-9}$ s)	($\times 10^{-6}$ s)	($\times 10^{-9}$ s)	(s)	($\times 10^{-7}$ s)	($\times 10^5 \text{ erg}/\text{cm}^3$)	($\times 10^{-2} \text{ erg}/\text{cm}^2$)
	calc.	calc.	calc.	exp.	exp.	calc.	calc.
BSA 398	7,1	1,1	7,1	$1,1 \cdot 10^{-2}$	3,5	2,62	5,03
BSA 436	7,5	1,1	7,4	$1,8 \cdot 10^{-2}$	3,5	2,60	4,98
BSA 453	7,2	1,1	7,2	$3,7 \cdot 10^{-2}$	3,0	2,54	4,85
BSA 476	6,5	1,1	6,5	$5,8 \cdot 10^{-2}$	4,9	2,82	5,46
BSA 204	7,2	1,1	7,2	$7,1 \cdot 10^{-4}$	2,3	2,42	4,59
FI 398	7,1	1,1	7,1	$6,8 \cdot 10^{-4}$	4,1	2,70	5,20
FI 436	7,5	1,1	7,4	$8,8 \cdot 10^{-4}$	1,5	2,19	4,10
FI 453	7,2	1,1	7,2	$2,3 \cdot 10^{-3}$	2,8	2,51	4,79
FI 476	6,5	1,1	6,5	$6,2 \cdot 10^{-3}$	2,6	2,53	4,83
FI204	7,2	1,1	7,2	$4,2 \cdot 10^{-4}$	2,6	2,48	4,72

Tabela 6.4: Valores calculados das relaxações de Nèel e browniana, relaxação efetiva, e relaxação obtida através do ajuste de SLP por frequência. Além de K_{ef} para partícula isolada obtida a partir de τ_{fit} , para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2							
Amostra	τ_N ($\times 10^{-9}$ s)	τ_B ($\times 10^{-6}$ s)	τ_{ef} ($\times 10^{-9}$ s)	τ_B (s)	τ_{fit} ($\times 10^{-7}$ s)	K_{ef} ($\times 10^5$ erg/cm ³)	K_s ($\times 10^{-2}$ erg/cm ²)
	calc.	calc.	calc.	exp.	exp.	calc.	calc.
BSA195	6,8	1,1	6,8	47,9	3,7	2,67	5,14
BSA 398	6,6	1,1	6,6	$1,2 \cdot 10^{-1}$	4,9	2,81	5,44
BSA 433	6,7	1,1	6,7	$8,9 \cdot 10^{-2}$	5,0	2,81	5,44
BSA 451	6,6	1,1	6,6	$1,9 \cdot 10^{-2}$	3,9	2,70	5,20
BSA 476	6,7	1,1	6,7	$4,7 \cdot 10^{-1}$	3,1	2,59	4,96
FI195	6,8	1,1	6,8	$4,5 \cdot 10^{-5}$	3,7	2,67	5,14
FI 398	6,6	1,1	6,6	$1,7 \cdot 10^{-4}$	3,0	2,59	4,96
FI 433	6,7	1,1	6,7	$3,1 \cdot 10^{-3}$	3,5	2,65	5,09
FI 451	6,6	1,1	6,6	$2,7 \cdot 10^{-3}$	3,3	2,63	5,05
FI 476	6,7	1,1	6,7	$2,1 \cdot 10^{-3}$	3,3	2,62	5,03

As tabelas (6.3) e (6.4) apresentam os dados de relaxação calculados para cada amostra considerando os mecanismos de partícula isolada, tanto de Nèel (τ_N calc) quanto browniana (τ_B calc - caso 1), inclusive estimando seu tempo efetivo (τ_{ef} calc). Além do tempo de relaxação browniana considerando o resultado experimental do diâmetro hidrodinâmico usando a técnica de DLS (τ_B exp - caso 2). Esses parâmetros podem ser comparados com aquele obtido do ajuste τ_{fit} , que como dito anteriormente está na faixa de 10^{-7} s. Note que, como todas as amostras possuem partículas de mesmo tamanho, os valores de τ_B calc são iguais para cada amostra. E os valores τ_N são bem próximos, porém, devido a uma diferença na magnetização, há uma pequena mudança. O τ_N de partícula isolada foi calculado como sendo da ordem de 10^{-9} s, enquanto o τ_B calculado foi de 10^{-6} s. O tempo de relaxação efetivo é dominado por aquele mais rápido. Neste caso o τ_N . Quando comparamos esta análise de partícula isolada com os valores obtidos do ajuste experimental aonde τ_{fit} é 10^{-7} s, fica claro que tais valores não aparentam estar em concordância com o esperado teoricamente. Em seguida, reavaliamos a relaxação browniana agora considerando o diâmetro hidrodinâmico obtido experimentalmente por DLS. Os valores encontrados para τ_B exp estão na faixa de $10^{-1} - 10^{-3}$ s. Novamente este valor está completamente em desacordo com o obtido pelo ajuste. Na nossa opinião, isto claramente indica que o mecanismo de rotação da partícula no fluido, relaxação browniana, não é responsável pela geração de calor medida em nossos experimentos.

Adicionalmente, decidimos avaliar se a relaxação de Nèel não estaria sendo estimada erradamente, já que usamos parâmetros de amostra bulk. Portanto, assumimos

que $\tau_{fit} = \tau_N$ e encontramos, para o caso de relaxação de partícula isolada, o valor de K_{ef} que representaria nossos dados experimentais. Note nas tabelas (6.3) e (6.4) que o valor encontrado para K_{ef} neste caso foi da ordem de 10^5 erg/cm^3 . Se assumirmos que $K_{ef} = K_{bulk} + 6K_s/D_p$ estimamos K_s como sendo da ordem de 10^{-2} erg/cm^2 para estas amostras. Apesar destes valores estarem na faixa de alguns resultados experimentais da literatura, medidas recentes do grupo indicam que a anisotropia de partícula isolada à temperatura ambiente não assume valores com ordens superiores a 10^4 erg/cm^3 . Além disso, uma análise anterior do grupo feita em Branquinho et al., sugere que um valor de anisotropia (para o caso de cadeias lineares) maior que o bulk pode ser devido a contribuição dipolar, como visto no capítulo 2, subseção (2.5.4.1). Entretanto, como será visto na próxima seção, o aumento da anisotropia efetiva devido a contribuição dipolar é ainda significativamente menor que o valor estimado na Tabela 6.3. Em particular, para o caso fanning estimamos um valor máximo (cadeia infinita) de $K_{ef} = 7 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$ supondo uma distância superfície-superfície de 1.1 nm, que aumenta para $K_{ef} = 8 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$ se as partículas se tocarem na cadeia. Note que apesar de estar em acordo qualitativo com um maior valor de anisotropia, este valor ainda é bem menor que o $2,5 \cdot 10^5 \text{ erg/cm}^3$, e além disso o processo de relaxação de partícula isolada fornece um τ de magnitude 10^{-8} s , que é bem diferente do τ_{fit} . Logo a explicação para este valor de τ_{fit} deve estar associado a outro mecanismo. De fato, nossa análise teórica sugere que a geração de calor está associada a partículas agregadas via mecanismo de relaxação coletivo.

6.3 Modelo de Relaxação Coletivo

Nesta seção iremos discutir como modelar nossos resultados experimentais usando o mecanismo de relaxação coletivo. Primeiramente, na subseção (6.3.1), iremos avaliar o efeito da interação dipolar no modelo coletivo de cadeias lineares e do nanocarreador multifuncional, o qual consiste de um agregado esférico randômico. Na outra subseção (6.3.2) analisamos o valor da susceptibilidade de equilíbrio dentro do contexto do modelo de Allia-Knobel (aqui estimamos os parâmetros T^* e α) e uma nova proposta que além de incluir o termo de susceptibilidade de bloqueio, também é capaz de estimar a fração de agregados participando de forma efetiva na geração de calor. Finalmente, em (6.4), apresentamos um novo diagrama de fase dinâmico, na nossa opinião mais completo que o modelo de Allia-Knobel, por permitir aferir as condições necessárias para o surgimento de um estado bloqueado coletivo.

Porém primeiramente devemos analisar o caso de partícula isolada com mais cuidado. Na seção anterior, vimos que, para os tempos de relaxação obtidos no ajuste do SLP com a frequência, teríamos que ter um valor de anisotropia da magnitude de 10^5 erg/cm^3 . Vimos também, que o valor máximo que se pode alcançar para a constante de anisotropia efetiva da cadeia, é $K_{ef} = 8 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$. Porém, a descrição da interação

dipolar é diferente para o nanocarreador (agregado esférico). O que altera a constante de anisotropia de forma diferente. Para tal utilizamos o modelo DBF, e a constante de anisotropia, passa a ser escrita como, $K_{ef} = K_{bulk} + \frac{n_p a^2 M_S^4 V}{3 K_B T}$. Onde V é o volume da partícula, K_{bulk} é a constante de anisotropia do bulk de valor $3 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$, n_p é o número de primeiros vizinhos aonde assumiremos o valor 6 [101], a é um parâmetro que depende da orientação dos momentos magnéticos e terá valor $\frac{\pi}{6}$ [116]. Podemos então verificar, que o maior valor da constante de anisotropia, será para o maior valor de magnetização de saturação. Que no nosso caso, é o valor correspondente a amostra FI 436 do experimento VarAglo1. Para tal valor de magnetização ($M_s = 251 \text{ emu/cm}^3$), temos, $K_{ef} = 9 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$. Este valor de anisotropia, implicaria numa relaxação com valor $\tau = 1,5 \cdot 10^{-8} \text{ s}$.

6.3.1 Anisotropia Magnética e a Interação Dipolar

Na seção anterior ficou claro que o mecanismo de relaxação de partícula isolada não parece representar adequadamente os dados experimentais. Também foi possível aferir que não existe uma contribuição por parte da relaxação browniana. Logo, discutimos aqui a influência no processo de relaxação de Néel para o caso coletivo nos dois arranjos de nanopartículas, modelos coletivos de cadeia linear e agregado esférico randômico. Esta análise permitirá obter tanto o número N de partículas relaxando coletivamente, quanto a anisotropia efetiva média K_{ef} das nanopartículas neste processo relaxacional. Na nossa análise usamos o tempo de relaxação de Néel descrito por Coffey e Kalmykov [79],

$$\tau_{fit} = \tau_0 (e^\sigma - 1) \left[2^{-\sigma} + \frac{2\sigma^{3/2}}{\sqrt{\pi}(1 + \sigma)} \right]^{-1}, \quad (6.6)$$

pois esta equação é válida para qualquer valor de σ , onde $\sigma = K_{ef} V_{ef} / K_B T$ e τ_0 é calculado pela equação (6.4). Isto se torna necessário pois neste trabalho usamos nanopartículas à base de ferrita de manganês, que se trata de um material magnético mole.

Para o cálculo de K_{ef} do nanocarreador foi utilizada uma combinação entre a equação para o modelo de anisotropia randômica [73] e o modelo DBF que descreve interações dipolares [116], tal que:

$$K_{ef} = \frac{1}{\sqrt{N}} \left(K_{bulk} + \frac{n_p a^2 M_S^4 V}{3 K_B T} \right), \quad (6.7)$$

onde, V é o volume da partícula, K_{bulk} é a constante de anisotropia do bulk de valor $3 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$, n_p é o número de primeiros vizinhos aonde assumiremos o valor 6 [101], a é um parâmetro que depende da orientação dos momentos magnéticos e terá valor $\frac{\pi}{6}$ [116].

Para calcular K_{ef} e N , o valor de K_{ef} foi substituído na equação (6.6) e então a partir do valor de τ_{fit} foi encontrado o valor de N assumindo $V_{ef} = NV$. Note que foi utilizado o caso para interações fracas visto que $\frac{aM_s^2V}{K_B T} < 1$ para as nanopartículas de ferrita de manganês deste trabalho.

Para o caso do fluido, anteriormente vimos que as partículas tendem a se alinhar de forma a constituir cadeias, conforme estudado por Branquinho et al [62]. Logo nos utilizaremos da teoria de formação de cadeias lineares e aplicaremos o modelo de regime coletivo. Portanto a constante de anisotropia passa a ser escrita como:

$$K_{ef}^{fan} = K_{bulk} + \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{VM_S^2}{2(D + d_{ss})^3} \left[\sum_{i=ímpar}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} + 3 \sum_{i=par}^N \frac{(N-i)}{N(i)^3} \right]. \quad (6.8)$$

Observe que esta é a equação da anisotropia para o caso de rotação fanning no modelo de cadeia linear. Esta escolha foi feita devido ao fato de esta conformação possuir menor energia e conseqüentemente ser o caso mais provável. Onde N além de ser o número de partículas na cadeia é o número de partículas responsáveis pelo aquecimento, portanto o volume ainda é escrito como, $V_{ef} = NV$.

Porém, para encontrarmos o valor da constante de anisotropia e o número de partículas responsáveis pelo aquecimento deve-se encontrar os valores de constante de anisotropia para diversos números de partículas. A partir da relaxação encontrada no ajuste, calculamos a anisotropia variando o N e utilizando a equação (6.6). Posteriormente, comparamos com a anisotropia encontrada a partir do cálculo da equação (6.8) para diversos N . E então, construímos os gráficos de K_{ef} por N para os dois casos. A partir da intersecção das curvas obtêm-se o valor de K_{ef} e N para a amostra, o procedimento é mostrado nas figuras (6.15) e (6.16).

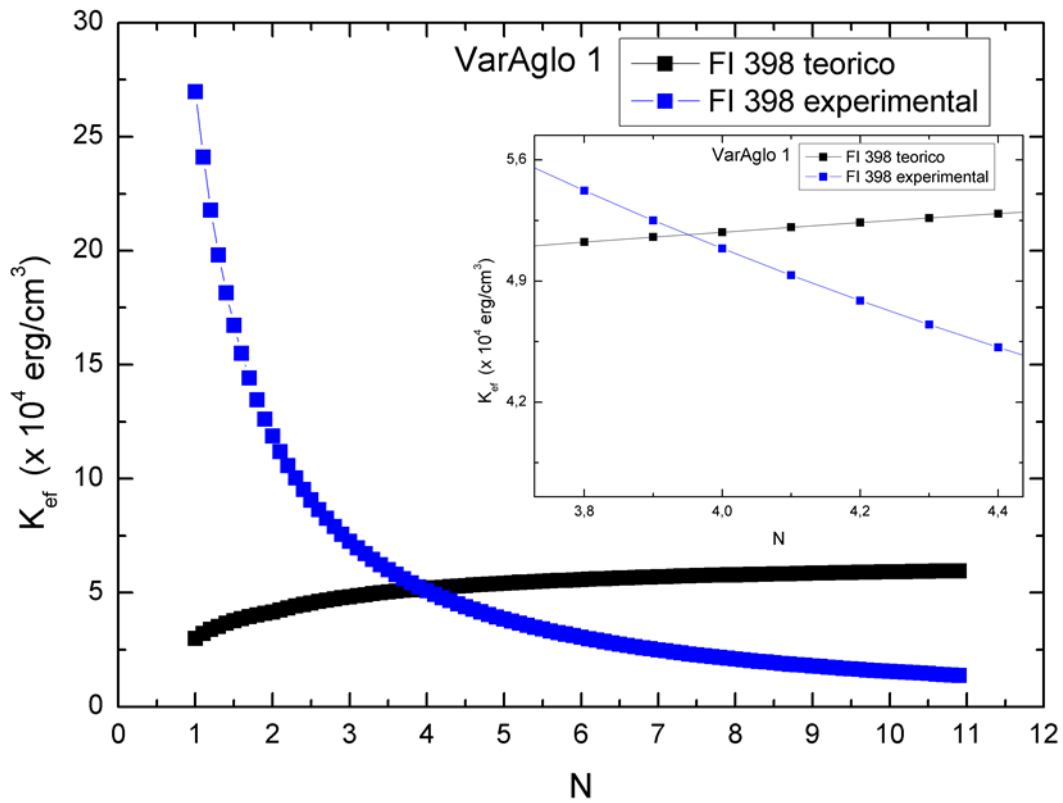


Figura 6.15: Interseção entre as curvas teórica e experimental para a amostra FI398 do experimento VarAglo 1.

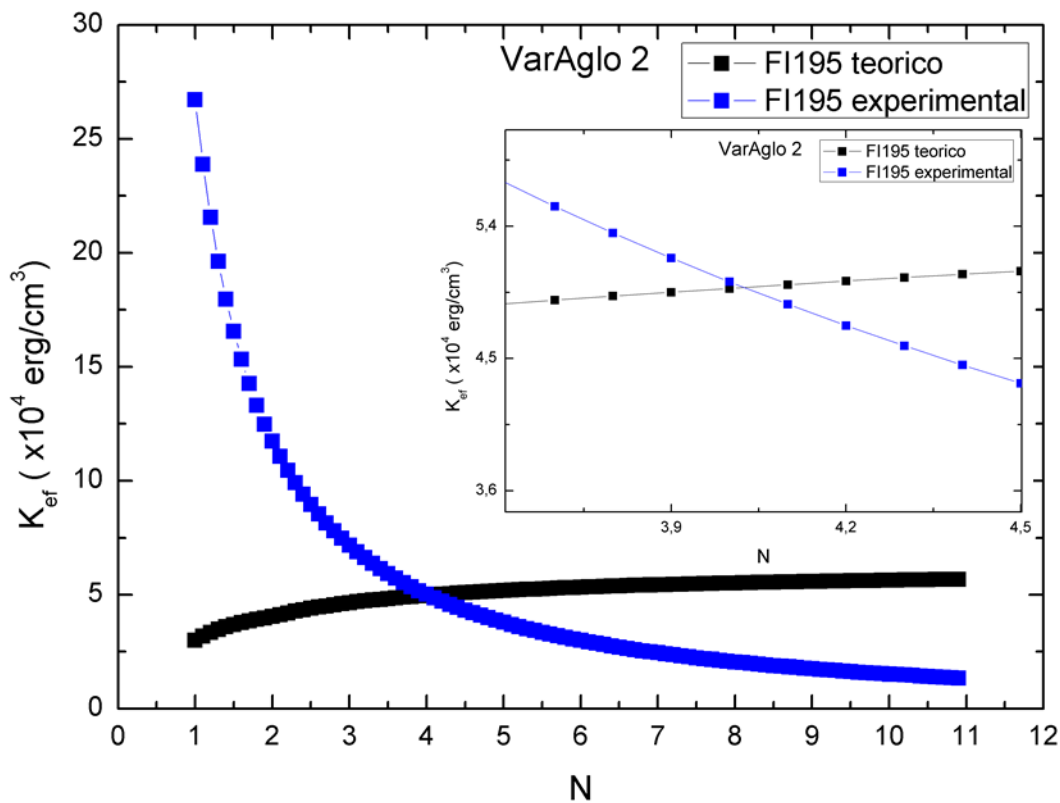


Figura 6.16: Interseção entre as curvas teórica e experimental para a amostra FI195 do experimento VarAglo 2.

As Tabelas (6.5) e (6.6), apresentam os valores de K_{ef} e N para as amostras FI (modelo coletivo de cadeia linear) e BSA-FI (modelo coletivo de agregado esférico randômico). Note que os valores obtidos para K_{ef} estão próximos do valor do bulk, e a pequena diferença pode estar associada a uma contribuição de anisotropia de superfície. Por outro lado, e talvez mais importante, ambos os modelos prevêem um número de partículas no agregado. No caso da cadeia linear o número variou de 3 a 5 partículas com um valor médio de 3,92. Enquanto que no caso do nanocarreador multifuncional o número de partículas relaxando no modo coletivo variou de 4 a 8, com valor médio de 6,14 partículas.

Em particular, para o caso do nanocarreador multifuncional, por exemplo a amostra BSA204, usando o valor do seu diâmetro hidrodinâmico e assumindo um empacotamento esférico com $f_p = 0,59$ podemos encontrar que o seu agregado esférico contém 505 partículas. Logo, nossos resultados sugerem que dentro deste agregado existem vários sub-agregados formados por 6-8 partículas que estão rodando coerentemente por um mecanismo de relaxação coletivo. Isso lembra muito um pseudo-domínio magnético, mas agora formado por um conjunto de partículas monodomínio. Essa ideia, apresentada como resultado da nossa modelagem teórica, lembra muito o argumento recentemente usado por Dennis et al. para explicar a hipertermia magnética de nanoestruturas auto-organizadas a base de magnetita [97]. Estes autores chegam em conclusões semelhantes (rotação coletiva do momento magnético de nanopartículas) via análise numérica da equação de Landau-Lifshitz, para qualquer amplitude de campo, usando o software OOMMF.

Tabela 6.5: Valores da relaxação obtidos através do ajuste com a frequência, do número de partículas que são efetivas para o aquecimento calculadas a partir de τ_{fit} , e a constante de anisotropia efetiva obtida a partir de τ_{fit} para o experimento VarAglo 1.

VarAglo 1			
Amostra	τ_{fit} ($\times 10^{-7} s$)	N	K_{ef} ($\times 10^4 erg/cm^3$)
BSA 398	3,5	5,35	3,38
BSA 436	3,5	4,20	4,41
BSA 453	3,0	4,80	3,70
BSA 476	4,9	8,07	2,25
BSA204	2,3	4,40	3,82
FI 398	4,1	3,95	5,17
FI 436	1,5	3,15	5,10
FI 453	2,8	3,65	5,14
FI 476	2,6	3,88	4,80
FI204	2,6	3,61	5,12

Tabela 6.6: Valores da relaxação obtidos através do ajuste com a frequência, do número de partículas que são efetivas para o aquecimento calculadas a partir de τ_{fit} , e a constante de anisotropia efetiva obtida a partir de τ_{fit} para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2			
Amostra	τ_{fit} ($\times 10^{-7} s$)	N	K_{ef} ($\times 10^4 erg/cm^3$)
BSA195	3,7	6,45	2,73
BSA 398	4,9	7,74	2,36
BSA 433	5,0	7,36	2,52
BSA 451	3,9	7,01	2,51
BSA 476	3,1	6,07	2,80
FI195	3,7	4,02	4,99
FI 398	3,0	3,95	4,87
FI 433	3,5	4,01	4,95
FI 451	3,3	4,00	4,90
FI 476	3,3	4,95	4,95

Podemos observar que a mudança do arranjo das nanopartículas causa uma mudança na constante de anisotropia, conforme já prevíamos de acordo com teorias aqui utilizadas e abordadas no capítulo 2. No entanto, essa mudança também ocasiona uma mudança no número de partículas que contribuem para o aquecimento, e observamos que esse número é maior para as amostras do nanocarreador, o que corrobora com uma maior eficiência do mesmo.

6.3.2 Susceptibilidade de Equilíbrio

Nesta seção será apresentado um estudo feito para a susceptibilidade de equilíbrio, a qual observamos que possui um valor menor que o da Susceptibilidade de Langevin (χ_L). Para explicarmos tal ocorrido, nos utilizaremos de duas hipóteses, primeiramente nos utilizaremos do modelo de Allia-Knobel (subseção 6.3.2.1), o qual sugere uma susceptibilidade de Langevin modificada, aonde T é substituído por um $T_a = T + T^*$, com T^* um termo devido a interação dipolar. Em seguida (subseção 6.3.2.2) apresentaremos um modelo teórico que explica, na nossa opinião de maneira mais adequada, o menor valor da susceptibilidade encontrado para o nosso ajuste.

6.3.2.1 Modelo de Allia-Knobel

Anteriormente, quando apresentamos o modelo na subseção (2.5.7.2), Allia et al assumiram que, devido a interação dipolar, podemos escrever a magnetização como:

$$M = N\mu L \left[\frac{\mu H}{K_B (T + T^*)} \right]. \quad (6.9)$$

Como consequência podemos escrever a susceptibilidade como:

$$\chi_0 = \frac{\chi_L}{\left(1 + \frac{T^*}{T}\right)}. \quad (6.10)$$

Utilizando a equação (6.10) podemos obter a razão $\frac{T^*}{T}$, e considerando que, o valor obtido para χ_0 no ajuste de SLP pela frequência foi para uma temperatura de 300 K, podemos então encontrar T^* . A partir de T^* , utilizando a equação:

$$T^* = \frac{\pi \alpha M_s^2 V}{6 K_B}, \quad (6.11)$$

podemos calcular α . Ainda conseguimos calcular o valor de τ_0^l utilizando a equação:

$$\tau = \tau_0^l e^{\frac{\varepsilon_D}{K_B T}} = \tau_0^l e^{\frac{T^*}{T}}. \quad (6.12)$$

Isto pode ser feito fazendo $\tau = \tau_{fit}$. A tabela (6.7) apresenta os dados obtidos para os parâmetros usando este modelo, ou seja τ_0^l , T^* e α , enquanto N e τ_{fit} foram obtidos da análise do SLP em função da frequência. Os valores de T^* estão da ordem dos obtidos por Allia et al. em nanopartículas de $Cu_{90}Co_{10}$. O valor de α também está em acordo com esta referência, e como será apresentado na seção (6.4), sugere que as nanopartículas estejam no regime de relaxação coletivo. Adicionalmente, nossas estimativas para o processo de relaxação coletivo indicam valores físicos para τ_0^l , apesar de estar no limite dos valores aceitos pela comunidade científica ($10^{-8} - 10^{-12}$ s). Entretanto, esta seção, tem seu foco no valor da susceptibilidade de equilíbrio. Dentro deste contexto, este modelo parece ser capaz de explicar o valor menor para χ_0 , quando comparado a χ_L , como sendo devido as interações dipolares entre partículas formando agregados. De posse de tal hipótese decidimos avaliar nossas curvas de magnetização DC, à temperatura ambiente, e checar se os valores para a susceptibilidade inicial são compatíveis com os obtidos para χ_0 . Obviamente o modelo de Allia-Knobel caso correto prevê o mesmo valor para a susceptibilidade.

Tabela 6.7: Valores calculados para a construção dos diagramas de Allia-Knobel.

Arranjo	N	$\tau_{fit} (\times 10^{-7} s)$	$\tau_0 (\times 10^{-9} s)$	$\tau_0^l (s)$	$T^*(K)$	α
Aglomerado Esférico	6,14	4,63	4,67	$8,94 \times 10^{-10}$	1875	6,10
Cadeia Linear	3,92	5,39	2,92	$5,46 \times 10^{-12}$	3450	11,23

Podemos calcular a susceptibilidade para as partículas magnéticas a partir das curvas de magnetização, já que $\chi = \frac{\partial M}{\partial H}$. Note que no nosso caso a amostra forma um cilindro no porta amostra, com a altura na mesma ordem de tamanho do raio, logo, o fator de desmagnetização no cgs é 3,39 [117]. Por outro lado, infelizmente as medidas de magnetização das amostras, fluido magnético e nanocarreador multifuncional, não foram realizadas na mesma concentração de partículas. Mas como a susceptibilidade é proporcional a fração volumétrica magnética, podemos comparar as amostras. As tabelas (6.8) e (6.9) apresentam os resultados obtidos para as amostras investigadas. Note para todas as amostras que o valor obtido pela curva de magnetização DC é sempre maior que o valor estimado pela análise da hipertermia com a frequência. Onde os valores de susceptibilidade obtidos a partir do ajuste de SLP estão entre 1% e 4% dos valores obtidos a partir das curvas de magnetização. Isso sugere que o modelo de Allia-Knobel não é adequado para explicar os valores de susceptibilidade obtidos a partir do ajuste de SLP pela frequência. Portanto na subseção seguinte apresentaremos um modelo que na nossa opinião, explica de maneira adequada os valores de χ_0 .

Tabela 6.8: Valores da susceptibilidade obtida a partir do ajuste de SLP por frequência nas medidas de hipertermia, e da susceptibilidade obtida através das curvas de magnetização (baixo campo), para o experimento VarAglo 1.

VarAglo 1		
Amostra	χ DC exp.	χ_0 fit
BSA398	4,59	0,10
BSA436	3,05	0,10
BSA453	3,75	0,10
BSA476	2,09	0,09
BSA204	3,30	0,05
FI398	3,23	0,04
FI436	3,99	0,05
FI453	2,85	0,03
FI476	2,60	0,02
FI204	3,34	0,04

Tabela 6.9: Valores, da susceptibilidade obtida a partir do ajuste de SLP por frequência nas medidas de hipertermia, e da susceptibilidade obtida através das curvas de magnetização (baixo campo), para o experimento VarAglo 2.

VarAglo 2		
Amostra	χ DC exp.	χ_0 fit
BSA195	3,70	0,04
BSA398	3,94	0,10
BSA433	2,33	0,10
BSA451	2,14	0,09
BSA476	1,44	0,06
FI195	3,36	0,07
FI398	3,07	0,06
FI433	2,97	0,04
FI451	2,61	0,05
FI476	1,96	0,04

6.3.2.2 Modelo de Fração de Agregados

Como discutido anteriormente, o valor da susceptibilidade de equilíbrio obtida do ajuste é menor que o valor da susceptibilidade obtida pelas curvas de magnetização. Na verdade, vimos na subsecção (2.3.2), que a susceptibilidade imaginária possui uma

susceptibilidade de equilíbrio dada pela diferença entre a susceptibilidade de Langevin e a susceptibilidade de bloqueio (equação 2.77). O cálculo desses termos depende do valor do diâmetro superparamagnético. Este por sua vez, vide seção (2.2) é dado por:

$$D_{sp} = \sqrt[3]{\frac{K_B T}{K_{ef}} \ln \left(\frac{K_B T}{4\mu_0 H_{max} M_S V f \tau_0} \right)}. \quad (6.13)$$

Tal expressão é obtida assumindo que o tempo de medida (de acordo com Usov) é dado por

$$t_m = \frac{K_B T}{4\mu_0 H_{max} M_S V f}. \quad (6.14)$$

Podemos então fazer um gráfico do tempo de medida para observarmos como o mesmo varia com a frequência. Para tal vamos utilizar um valor médio da magnetização das nossas amostras, ou seja $M_S = 230 \text{ emu/cm}^3$, o volume da nanopartícula considerando o diâmetro médio de 13 nm, o campo de 130 Oe (como utilizado no SLP versus frequência), e a temperatura a de 300K. A figura (6.17) apresenta o tempo de medida (t_m) em função da frequência para diferentes amplitudes de campo magnético. Podemos observar no gráfico que os tempos de medida estão na faixa de 10^{-6} e 10^{-7} segundos e, conforme esperávamos, os mesmos diminuem de acordo com o aumento da intensidade do campo magnético e da frequência do mesmo.

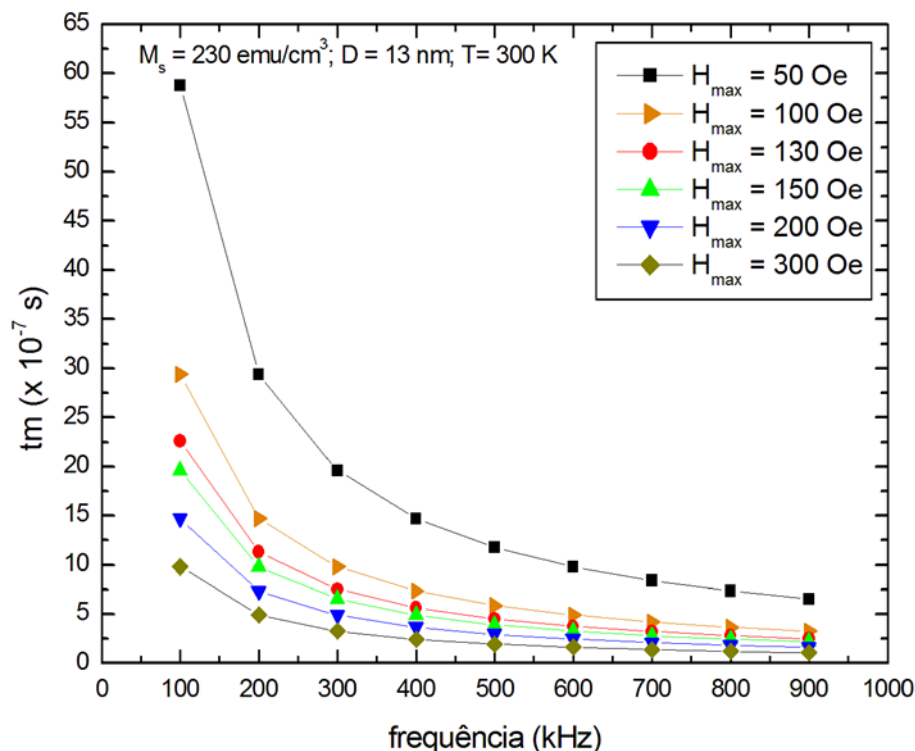


Figura 6.17: Tempo de medida pela frequência para diferentes campos.

Da equação (6.13) podemos observar que o diâmetro superparamagnético pode alterar de acordo com a frequência do campo e ainda com a constante de anisotropia, o que para nosso caso denota em comportamentos diferentes, pois temos dois modelos distintos para descrever a anisotropia de nossas amostras. Onde no nanocarreador descrevemos como um arranjo randômico (equação 6.7) e no caso do fluido escrevemos a anisotropia de uma cadeia linear (equação 6.8).

As figuras (6.18) (a) e (b) apresentam o comportamento do diâmetro superparamagnético em função da frequência para partículas contendo diferente número N em seu agregado. Em ambos os casos o aumento da frequência diminui o D_{sp} . Isso indica que uma partícula superparamagnética no regime quasi-estático, pode em função da frequência ir para o regime bloqueado. Note também que no caso da cadeia linear (fluido magnético) o D_{sp} cai com N aumentando. Portanto a formação de cadeias pode gerar o bloqueio dessas nanopartículas quando organizadas nesta conformação. Por outro lado, no caso do nanocarreador multifuncional, um comportamento contrário é observado. Ou seja, o D_{sp} aumenta com o número de partículas no agregado esférico randômico. Esse comportamento pode aumentar a fração de partículas que são capazes de rodarem seu momento magnético coerentemente e coletivamente sob ação de campo magnético alternado. Os valores utilizados para a construção dos gráficos foram, $M_s = 230 \text{ emu/cm}^3$, $\rho = 0,04$, $T = 300 \text{ K}$, o diâmetro da partícula $D = 13 \text{ nm}$, $d_{SS} = 1,1 \text{ nm}$ e $H_{max} = 130 \text{ Oe}$.

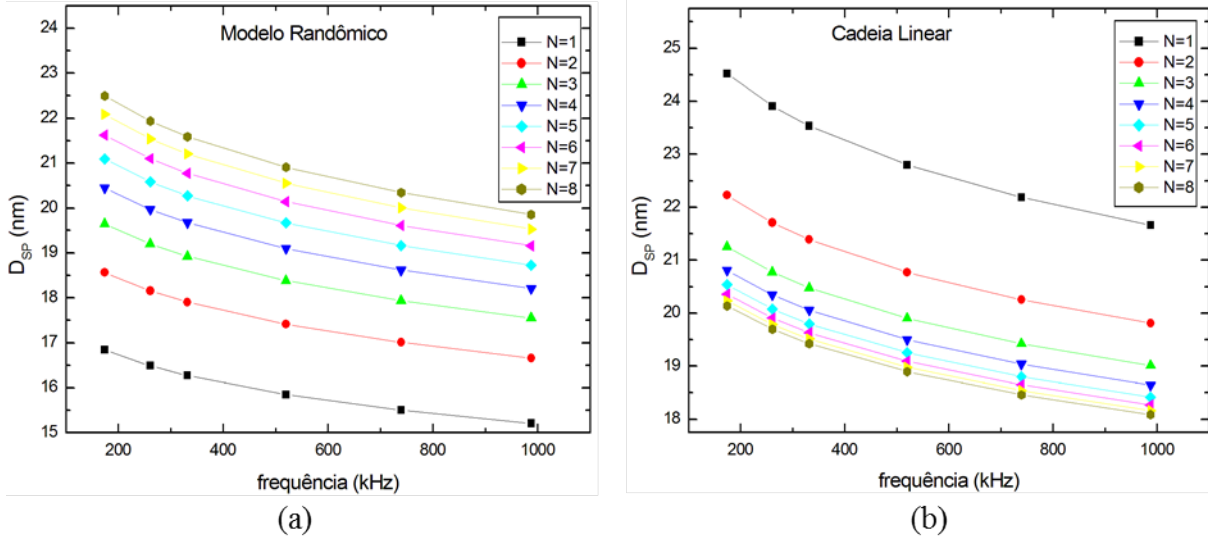


Figura 6.18: Diâmetro superparamagnético pela frequência, para diferentes números de partículas no agregado: (a) modelo de anisotropia randômica, e (b) modelo de formação de cadeia linear.

Se calcularmos, além da susceptibilidade de Langevin, a susceptibilidade de bloqueio, chegamos na conclusão que apesar desse valor ser menor que χ_L , este ainda é incapaz de explicar o χ_0 obtido do ajuste dos dados experimentais. Portanto, lembrando que a distribuição de tamanho de partículas não representa a distribuição de aglomerados em solução, construímos um modelo aonde assumimos que a susceptibilidade é dada por:

$$\chi_0 = f_v (\chi_{sp} - \chi_{bl}), \quad (6.15)$$

onde f_v representa a fração de partículas que contribuem para o aquecimento, e:

$$\chi_{sp} = \frac{\mu_0 M_S^2 \pi}{3K_B T} \int_0^{D_{sp}} D^3 P(D) dD, \quad (6.16)$$

e,

$$\chi_{bl} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3K_{ef}} \int_{D_{sp}}^{\infty} P(D) dD. \quad (6.17)$$

Utilizando os parâmetros das amostras e calculando χ_{sp} e χ_{bl} podemos encontrar os valores de f_v e fazer um gráfico de f_v em função da frequência. A figura (6.19) (a) e as tabelas (6.10) à (6.13) apresentam o comportamento da fração de partículas que aquecem em função da frequência do campo magnético alternado para o experimento VarAglo 1. É

possível observar, que para a maior parte das amostras, o nanocarreador possui uma fração maior que o fluido magnético. A figura (6.19) (b) e as tabelas (6.14) à (6.19) apresentam o comportamento da fração de partículas que aquecem em função da frequência do campo magnético alternado para o experimento VarAglo 2. Neste experimento três amostras de nanocarreador possuem fração maior que o fluido magnético. As duas amostras que não apresentaram comportamento maior são as amostras de diâmetro hidrodinâmico elevado. Na figura (6.19) (c) temos todas as amostras presentes no gráfico, o que demonstra na comparação que na maior parte das amostras o nanocarreador possui uma fração de partículas que aquecem de forma mais significativa. Porém, podemos observar que, uma amostra do nanocarreador de menor diâmetro hidrodinâmico e duas amostras de nanocarreador com diâmetros hidrodinâmicos elevados possuem uma fração menor. Isso sugere a existência de um SLP máximo, conforme observado experimentalmente nas figuras (5.37) à (5.40), ou seja deve haver um SLP ótimo em função do diâmetro hidrodinâmico. Note que de acordo com nossa abordagem teórica, essa fração é proveniente somente de agregados que utilizam-se do mecanismo de relaxação coletivo.

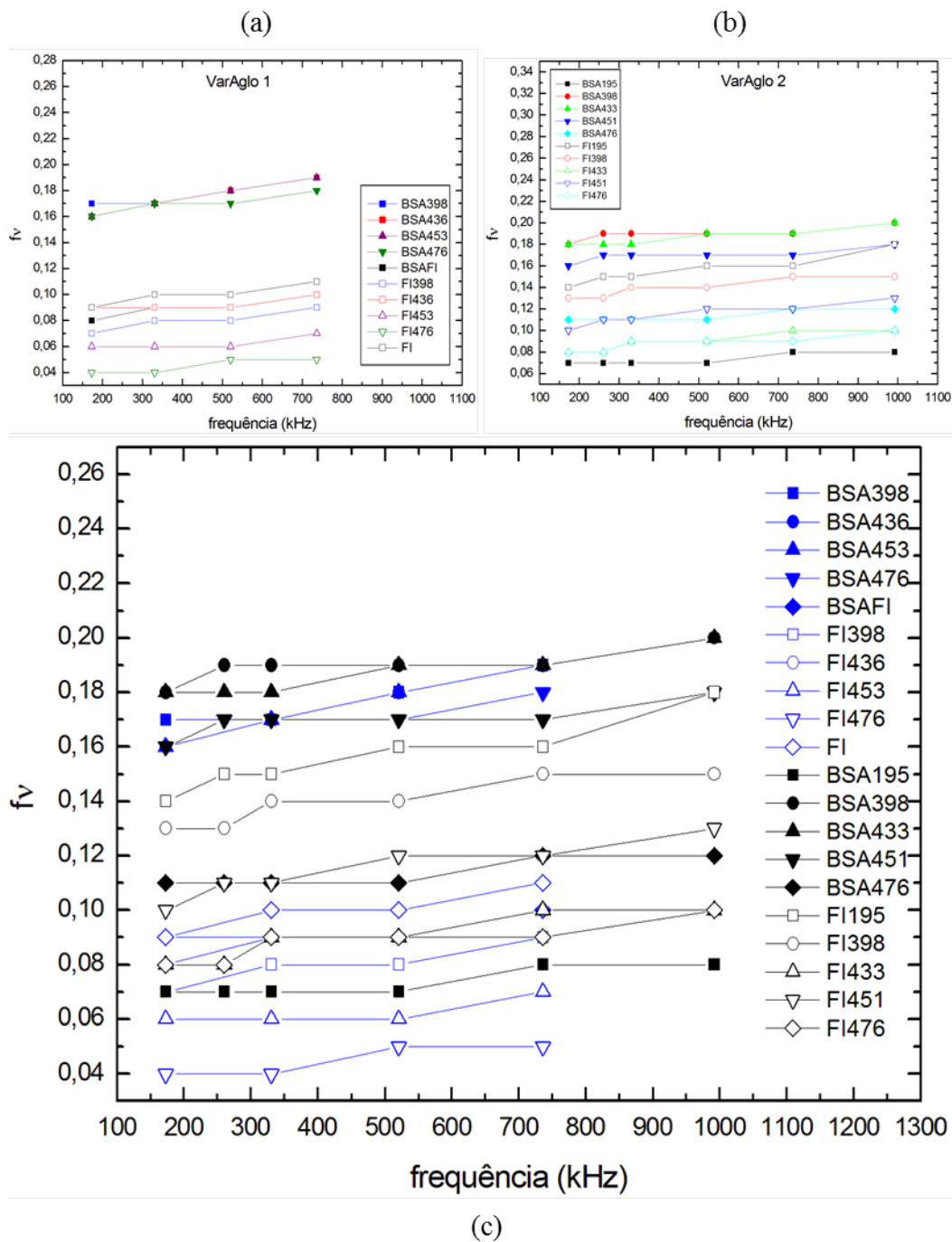


Figura 6.19: Fração de partículas que contribuem para o aquecimento com relação a frequência, na figura: (a) amostras do experimento VarAglo1, (b) amostras do experimento VarAglo2, e (c) todas as amostras dos experimentos VarAglo1 e VarAglo2.

Tabela 6.10: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 173,3 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.

VarAglo 1						
f = 173,3 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA398	308,3	23,5	0,61	0,010	0,10	0,17
BSA436	362,5	21,7	0,64	0,016	0,10	0,16
BSA453	459,8	22,9	0,62	0,011	0,10	0,16
BSA476	533,0	26,5	0,55	0,004	0,09	0,16
BSAFI	123,4	22,7	0,61	0,011	0,05	0,08
FI398	121,4	20,9	0,55	0,016	0,04	0,07
FI436	132,4	20,8	0,60	0,018	0,05	0,09
FI453	181,2	20,9	0,56	0,016	0,03	0,06
FI476	253,1	21,5	0,48	0,011	0,02	0,04
FI	103,2	20,9	0,56	0,016	0,04	0,09

Tabela 6.11: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 331 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.

VarAglo 1						
f = 331 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA398	308,3	22,5	0,59	0,014	0,10	0,17
BSA436	362,5	20,8	0,61	0,021	0,10	0,17
BSA453	459,8	22,0	0,60	0,016	0,10	0,17
BSA476	533,0	25,4	0,54	0,006	0,09	0,17
BSAFI	123,4	21,8	0,59	0,016	0,05	0,09
FI398	121,4	20,1	0,52	0,020	0,04	0,08
FI436	132,4	20,0	0,58	0,024	0,05	0,09
FI453	181,2	20,1	0,54	0,021	0,03	0,06
FI476	253,1	20,8	0,46	0,015	0,02	0,04
FI	103,2	20,1	0,53	0,021	0,04	0,10

Tabela 6.12: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 521 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.

VarAglo 1						
f = 521 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA398	308,3	21,8	0,58	0,017	0,10	0,18
BSA436	362,5	20,2	0,59	0,026	0,10	0,18
BSA453	459,8	21,3	0,58	0,020	0,10	0,18
BSA476	533,0	24,6	0,53	0,008	0,09	0,17
BSAFI	123,4	21,1	0,57	0,020	0,05	0,09
FI398	121,4	19,5	0,50	0,025	0,04	0,08
FI436	132,4	19,4	0,56	0,029	0,05	0,09
FI453	181,2	19,5	0,51	0,026	0,03	0,06
FI476	253,1	20,2	0,44	0,018	0,02	0,05
FI	103,2	19,6	0,51	0,025	0,04	0,10

Tabela 6.13: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 736,6 kHz para as amostras do experimento VarAglo 1.

VarAglo 1						
f = 736,6 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA398	308,3	21,3	0,56	0,021	0,10	0,19
BSA436	362,5	19,7	0,57	0,030	0,10	0,19
BSA453	459,8	20,7	0,56	0,024	0,10	0,19
BSA476	533,0	23,9	0,52	0,011	0,09	0,18
BSAFI	123,4	20,6	0,55	0,024	0,05	0,10
FI398	121,4	19,1	0,48	0,029	0,04	0,09
FI436	132,4	19,0	0,53	0,034	0,05	0,10
FI453	181,2	19,0	0,49	0,030	0,03	0,07
FI476	253,1	19,7	0,42	0,021	0,02	0,05
FI	103,2	19,0	0,49	0,030	0,04	0,11

Tabela 6.14: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp}, χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 174,8 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.

VarAglo 2						
f = 174,8 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA195	5014,0	25,0	0,58	0,010	0,04	0,07
BSA398	686,7	26,1	0,56	0,005	0,10	0,18
BSA433	616,4	25,6	0,58	0,010	0,10	0,18
BSA451	366,5	25,7	0,56	0,005	0,09	0,16
BSA476	1076,0	24,9	0,57	0,010	0,06	0,11
FI195	49,2	21,2	0,51	0,010	0,07	0,14
FI398	76,3	21,4	0,49	0,010	0,06	0,13
FI433	201,7	21,3	0,50	0,010	0,04	0,08
FI451	192,5	21,4	0,49	0,010	0,05	0,10
FI476	176,7	21,2	0,50	0,010	0,04	0,08

Tabela 6.15: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp}, χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 262,9 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.

VarAglo 2						
f = 262,9 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA195	5014,0	24,4	0,57	0,010	0,04	0,07
BSA398	686,7	25,4	0,55	0,010	0,10	0,19
BSA433	616,4	24,9	0,57	0,010	0,10	0,18
BSA451	366,5	25,0	0,55	0,010	0,09	0,17
BSA476	1076,0	24,2	0,56	0,010	0,06	0,11
FI195	49,2	20,7	0,49	0,020	0,07	0,15
FI398	76,3	20,9	0,47	0,010	0,06	0,13
FI433	201,7	20,7	0,49	0,010	0,04	0,08
FI451	192,5	20,7	0,48	0,010	0,05	0,11
FI476	176,7	20,8	0,49	0,010	0,04	0,08

Tabela 6.16: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 332,5 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.

VarAglo 2						
f = 332,5 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA195	5014,0	24,0	0,56	0,010	0,04	0,07
BSA398	686,7	25,0	0,55	0,010	0,10	0,19
BSA433	616,4	24,5	0,56	0,010	0,10	0,18
BSA451	366,5	24,6	0,55	0,010	0,09	0,17
BSA476	1076,0	23,8	0,56	0,010	0,06	0,11
FI195	49,2	20,4	0,48	0,020	0,07	0,15
FI398	76,3	20,6	0,46	0,020	0,06	0,14
FI433	201,7	20,5	0,48	0,020	0,04	0,09
FI451	192,5	20,6	0,47	0,020	0,05	0,11
FI476	176,7	20,5	0,48	0,020	0,04	0,09

Tabela 6.17: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 525,3 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.

VarAglo 2						
f = 525,3 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA195	5014,0	23,2	0,55	0,010	0,04	0,07
BSA398	686,7	24,2	0,54	0,010	0,10	0,19
BSA433	616,4	23,7	0,55	0,010	0,10	0,19
BSA451	366,5	23,8	0,54	0,010	0,09	0,17
BSA476	1076,0	23,1	0,55	0,010	0,06	0,11
FI195	49,2	19,8	0,46	0,020	0,07	0,16
FI398	76,3	20,0	0,45	0,020	0,06	0,14
FI433	201,7	19,9	0,46	0,020	0,04	0,09
FI451	192,5	20,0	0,45	0,020	0,05	0,12
FI476	176,7	19,9	0,46	0,020	0,04	0,09

Tabela 6.18: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 742,9 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.

f = 742,9 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA195	5014,0	22,6	0,54	0,010	0,04	0,08
BSA398	686,7	23,5	0,53	0,010	0,10	0,19
BSA433	616,4	23,0	0,54	0,010	0,10	0,19
BSA451	366,5	23,1	0,53	0,010	0,09	0,17
BSA476	1076,0	22,4	0,53	0,010	0,06	0,12
FI195	49,2	19,3	0,45	0,020	0,07	0,16
FI398	76,3	19,5	0,43	0,020	0,06	0,15
FI433	201,7	19,4	0,44	0,020	0,04	0,10
FI451	192,5	19,5	0,43	0,020	0,05	0,12
FI476	176,7	19,4	0,45	0,020	0,04	0,09

Tabela 6.19: Valores de, D_H , D_{sp} , χ_{sp} , χ_{bl} , χ_0 , e f_v , na frequência de 992,4 kHz para as amostras do experimento VarAglo 2.

VarAglo 2						
f = 992,4 kHz						
Amostra	D_H (nm)	D_{sp} (nm)	χ_{sp}	χ_{bl}	χ_0	f_v
BSA195	5014,0	22,0	0,53	0,020	0,04	0,08
BSA398	686,7	22,9	0,52	0,010	0,10	0,20
BSA433	616,4	22,5	0,53	0,020	0,10	0,20
BSA451	366,5	22,5	0,52	0,020	0,09	0,18
BSA476	1076,0	21,9	0,52	0,020	0,06	0,12
FI195	49,2	18,9	0,43	0,030	0,07	0,18
FI398	76,3	19,1	0,42	0,030	0,06	0,15
FI433	201,7	19,0	0,43	0,030	0,04	0,10
FI451	192,5	19,1	0,42	0,030	0,05	0,13
FI476	176,7	19,0	0,043	0,030	0,04	0,10

6.4 Diagrama de Fase Dinâmico

Nesta seção iremos apresentar nossos argumentos teóricos para explicar a hipertermia magnética de nossas amostras, os quais corroboram com um mecanismo de relaxação coletivo. Entretanto, primeiramente, talvez seja interessante revisitar o efeito da interação dipolar no processo de relaxação de partícula isolada. Vamos focar nosso argumento neste momento na cadeia linear, já que Branquinho et al. investigaram em detalhe tal arranjo de nanopartículas. Posteriormente, revisitamos o modelo de Allia-Knobel e mostramos, de acordo com nossa modelagem, que existe um parâmetro dipolar crítico (α_c) que separa os regimes de partícula isolada e coletivo. Tal contribuição teórica faz parte da análise dessa tese, já que não foi percebida por Allia et al. Iremos enfatizar o que denominamos de diagrama de fase dinâmico. Aqui a palavra dinâmico foi ressaltada para não confundirmos com diagramas de fase termodinâmico. Este último, para o caso da ferrita de manganês, estabelece em baixas temperaturas um regime ferrimagnético com uma transição para o paramagnético acima de T_c . Por outro lado, o diagrama de fase dinâmico, aqui relatado, está abaixo de T_c , portanto todas as nanopartículas estão no estado ferrimagnético. Entretanto as nanopartículas podem aparecer em regimes dinâmicos distintos, entre eles, superparamagnético (SP) de partícula isolada, interagente superparamagnético (ISP) de partícula isolada, bloqueado de partícula isolada (BS), e finalmente bloqueado em regime coletivo (BC).

6.4.1 Relaxação de Partícula Isolada e o Efeito da Interação Dipolar

O tempo de relaxação de Néel pode ser escrito como

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{K_{ef}V}{K_B T}}, \quad (6.18)$$

para o caso em que $\frac{K_{ef}V}{K_B T} < 2$. Sabe-se há muito tempo que podemos separar 2 regimes relevantes, o superparamagnético (SP) e bloqueado (BS). Estes dependem do diâmetro e da temperatura. Para encontrar a temperatura de bloqueio faremos $\tau_N = t_m$. Logo a equação para a temperatura de bloqueio será:

$$T_{BS} = \frac{K_{ef}V}{K_B \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}, \quad (6.19)$$

onde, t_m é o tempo de medida calculado a partir da equação (6.14). Essa temperatura nos diz que se $T > T_{BS}$ estamos no regime superparamagnético partícula simples e que se

$T < T_{BS}$ estamos no regime bloqueado de partícula simples. A figura (6.20) (a) mostra um diagrama de fase dinâmico para este caso ($N=1$). Aqui usamos a lei de Bloch onde escrevemos a magnetização como,

$$M_s = M_0 \left[1 - \left(\frac{T}{T_c} \right)^{\frac{3}{2}} \right]. \quad (6.20)$$

A dependência na temperatura da anisotropia do bulk utiliza a equação de Callen et al [118], onde a anisotropia uniaxial pode ser escrita como:

$$K_{Bulk} = K_0 \left[1 - \left(\frac{T}{T_c} \right)^{\frac{3}{2}} \right]^3. \quad (6.21)$$

Consideramos $\tau_0 = 2,92 \cdot 10^{-9}$ s (vide tabela 6.7), e o diâmetro médio de 13 nm. Utilizando $T = 300$ K, $T_c = 575$ K, $M_s = 230$ emu/cm³, e $K_{Bulk} = 3 \cdot 10^4$ erg/cm³, foi possível encontrar $M_0 = 369,10$ emu/cm³ e $K_0 = 1,24 \cdot 10^5$ erg/cm³.

Nota-se que em altas temperaturas as nanopartículas tendem para o regime SP, enquanto em baixas temperaturas estão em BS. Fica óbvio também que tal regime SP aparece em temperaturas menores para partículas com diâmetro menor. Branquinho et al. propuseram, a partir da análise da energia livre de uma cadeia de nanopartículas interagentes [65], que no caso longitudinal a interação dipolar resultaria num aumento da anisotropia efetiva. A figura (6.20) (b) mostra o efeito do tamanho da cadeia neste diagrama de fase dinâmico. De fato se imaginarmos uma distribuição de partículas observamos que o aumento da interação dipolar resulta em um deslocamento do D_{sp} . Portanto, tal efeito diminui a susceptibilidade de equilíbrio com o aumento da interação o que resulta num decréscimo do SLP com a concentração, fenômeno observado por vários autores [66, 67, 63, 62]. Este resultado está em concordância qualitativa com diversas observações experimentais, mas como discutido anteriormente (seção 6.2) não explica o valor do tempo de relaxação obtido experimentalmente. Torna-se necessário então avaliar de forma mais profunda as consequências da interação dipolar na relaxação coletiva.

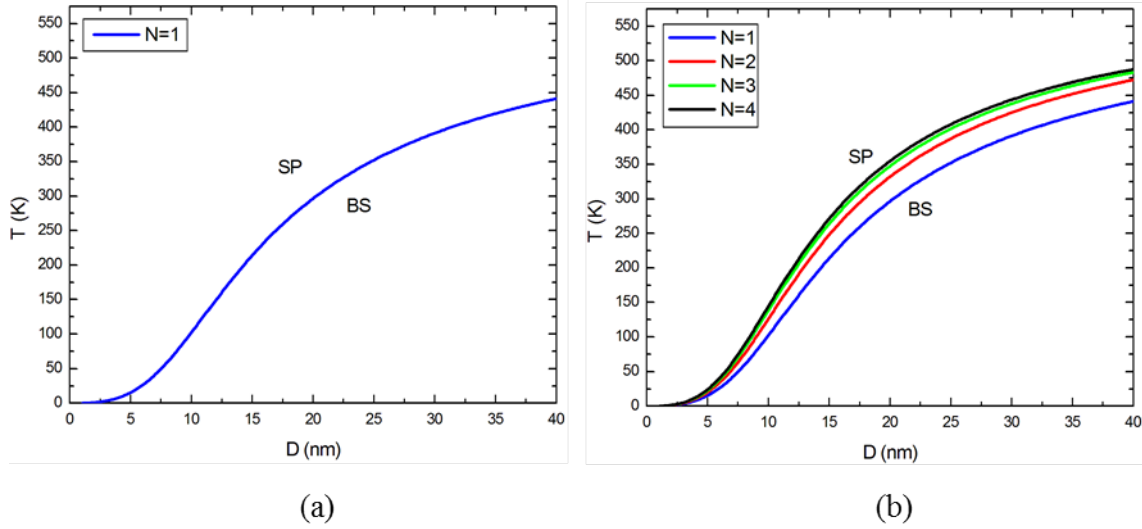


Figura 6.20: Diagramas dinâmicos de temperatura por diâmetro para o regime de partícula isolada: (a) para uma partícula, e (b) para diferentes números de partículas numa cadeia linear.

6.4.2 Relaxação Coletiva e a Hipertermia Magnética

Primeiramente para o nosso tipo de amostra havia sido proposta uma mudança na equação para T^* , onde se escreveria a mesma de acordo com a equação:

$$T^* = \frac{\pi \alpha M_S^2 \left(\frac{\pi}{6} D^3\right)}{6 K_B \left(1 + \frac{s}{D}\right)^3}, \quad (6.22)$$

e também dissemos que haveriam mudanças para os diferentes volumes, logo o volume para um sistema de partícula simples interagente seria:

$$v_{ISP} = \frac{6 K_B T^* \left(1 + \frac{s}{D}\right)^3}{\pi \alpha M_S^2}. \quad (6.23)$$

Fazendo $\lim_{s \rightarrow 0} v_{ISP}$ e $T^* \equiv T$ obtemos:

$$v_{ISP} = \frac{6 K_B T}{\pi \alpha M_S^2}. \quad (6.24)$$

Se observarmos a subseção 2.5.7.2 podemos notar que $v_{BC} = v_{ISP} \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)$. Logo para nossa amostra temos que:

$$v_{BC} = \frac{6K_B T}{\pi \alpha M_S^2} \ln \left(\frac{t_m}{\tau_0} \right). \quad (6.25)$$

De posse dos volumes v_{BS} , v_{ISP} e v_{BC} podemos agora verificar algumas condições que possam vir a mudar o diagrama de fases do modelo de Allia-Knobel. Para verificarmos é mais útil apresentar estas equações não em termos do volume, mas sim da temperatura. Neste caso além de T_{BS} (definido anteriormente) temos que:

$$T_{ISP} = \frac{\pi \alpha M_S^2 V}{6K_B}, \quad (6.26)$$

aonde $T > T_{ISP}$ as partículas se encontram no regime superparamagnético de partícula simples. Do mesmo modo para o regime coletivo bloqueado:

$$T_{BC} = \frac{\pi \alpha M_S^2 V}{6K_B \ln \left(\frac{t_m}{\tau_0} \right)}, \quad (6.27)$$

tal que quando $T < T_{BC}$, as partículas se encontram no regime bloqueado coletivo. Utilizando os parâmetros encontrados na tabela (6.7) podemos então construir os diagramas de Allia-Knobel para nossas amostras.

Usando os mesmos parâmetros obtidos da seção anterior, e considerando o α obtido pela análise de Allia-Knobel (tabela 6.7), refizemos o diagrama de fase dinâmico, agora considerando não somente T_{BS} mas também T_{ISP} e T_{BC} . As figuras (6.21) (a) e (b), mostram os diagramas para os dois tipos de amostras abordados neste trabalho. Observando os gráficos, podemos notar que nossas amostras estão no regime bloqueado coletivo (BC) de acordo com os parâmetros obtidos via modelo de Allia-Knobel. Porém, cabem aqui algumas observações acerca do modelo. Primeiro, como discutido anteriormente, é possível descrever analiticamente os termos dipolares para os sistemas magnéticos investigados. Neste caso o parâmetro α passa a ter um valor diferente do apresentado na tabela (6.7). Isto, por sua vez, pode alterar um pouco o diagrama abaixo. Antes de fazermos tal análise cabem algumas importantes observações.

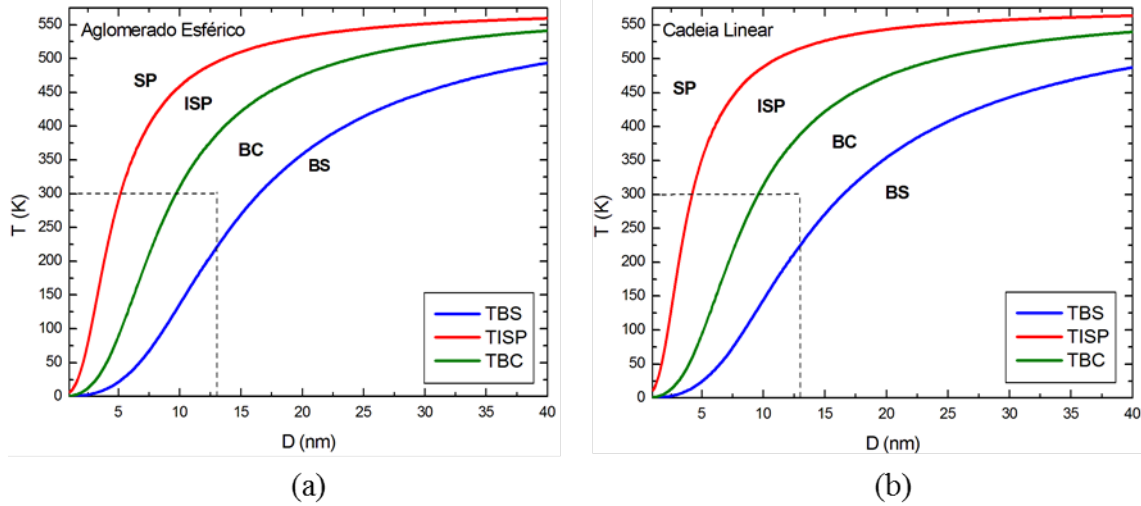


Figura 6.21: Diagramas de Allia-Knobel para os tipos de amostras utilizadas neste trabalho, as linhas tracejadas indicam a temperatura de 300 K e o diâmetro de 13 nm. Na figura: (a) Diagrama para os aglomerados esféricos, e (b) para a cadeia linear.

Primeiramente, comparando os regimes coletivo bloqueado e bloqueado de partícula isolada, obtemos:

$$\frac{T_{BS}}{T_{BC}} = \frac{\frac{K_{ef}V}{K_B \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}}{\frac{\pi\alpha M_S^2 V}{K_B \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}} = \frac{6K_{ef} \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}{\pi\alpha M_S^2 \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)} = \frac{3H_K}{\pi\alpha M_S} \frac{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)} = \frac{\alpha_c}{\alpha}, \quad (6.28)$$

aonde obviamente,

$$\alpha_c = \frac{\mu_0 3H_K}{\pi M_S} \frac{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}. \quad (6.29)$$

Note que $H_K = 2 \frac{K_{ef}}{\mu_0 M_S}$ e $\mu_0 = 1$ (permeabilidade no sistema cgs).

Fisicamente espera-se que T_{BS} seja menor que T_{BC} . Logo a existência de um efeito coletivo parece estar vinculada a condição $\alpha > \alpha_c$. Fica claro então que se $\alpha < \alpha_c$ (caso não discutido por Allia et al.), temos $T_{BS} > T_{BC}$, o que implica na inexistência do regime coletivo. Enquanto que o caso $\alpha > \alpha_c$, temos $T_{BS} < T_{BC}$ e a possibilidade do aparecimento do regime coletivo (como aconteceu nas figuras 6.21 (a) e (b)).

Podemos ainda fazer análise semelhante para o caso interagente de partícula simples, fazendo o procedimento análogo, temos:

$$\frac{T_{BS}}{T_{ISP}} = \frac{\frac{K_{ef}V}{K_B \ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}}{\frac{\pi\alpha M_S^2 V}{6K_B}} = \frac{\mu_0 3H_K}{\pi\alpha M_S} \frac{1}{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)} = \frac{\alpha_c}{\alpha} \frac{1}{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)}, \quad (6.30)$$

$$T_{BS} = \frac{\alpha_c}{\alpha} \frac{1}{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right)} T_{ISP} = \frac{\alpha_c^!}{\alpha} T_{ISP}. \quad (6.31)$$

Podemos agora analisar a temperatura de bloqueio coletivo com relação a temperatura de regime de partícula simples interagente, aonde fica claro que podemos escrever::

$$T_{BC} = \frac{T_{ISP}}{\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0^!}\right)}. \quad (6.32)$$

Portanto se $\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0}\right) > 1$, $T_{BC} < T_{ISP}$ que também é um resultado físico. Agora podemos analisar todos os casos com base em α , α_c , e $\alpha_c^!$. A partir dos valores encontrados na subseção (6.3.2.1) calculamos o α_c , para o naocarreador (aglomerado esférico) aonde obtivemos $\alpha_c = 1,03$ e para o fluido magnético (cadeia linear) $\alpha_c = 4,38$. Observe que ambos os valores de α_c são menores que os valores respectivos de α (vide tabela 6.7), o que reforça o fato de nossa amostra estar no regime bloqueado coletivo. Os diagramas resultantes das análises a seguir (figuras 6.22 e 6.23), serão feitos para o caso de cadeia linear. Para fazer os diagramas, será variado o α , visto que os valores de α_c e $\alpha_c^!$ são calculados com base nas características da amostra, e têm valores $\alpha_c = 4,38$ e $\alpha_c^! = 0,38$.

Quando $\alpha < \alpha_c$, e $\alpha < \alpha_c^!$, temos que $T_{BS} > T_{ISP} > T_{BC}$, portanto neste caso temos apenas os regimes SP e BS. Podemos fazer um diagrama representando tal situação. A figura (6.22) apresenta tal caso considerando $\alpha = 0,15$. A linha sólida representa T_{BS} , enquanto as tracejadas são T_{ISP} e T_{BC} . Como discutido anteriormente tais casos são não-físicos. Esta condição é exatamente aquela discutida anteriormente na subseção (6.4.1) e modelada por Branquinho et al.. Ao incluir o efeito da interação na constante de anisotropia haverá uma mudança na posição de T_{BS} , e portanto na fração de partículas SP e bloqueadas. No entanto, como vimos anteriormente na seção (6.3), a interação dipolar no processo de relaxação de partícula individual não é capaz de explicar nossos resultados experimentais. Pelo menos os dados de SLP em função da frequência ficam comprometidos. Logo deve haver um regime diferente deste.

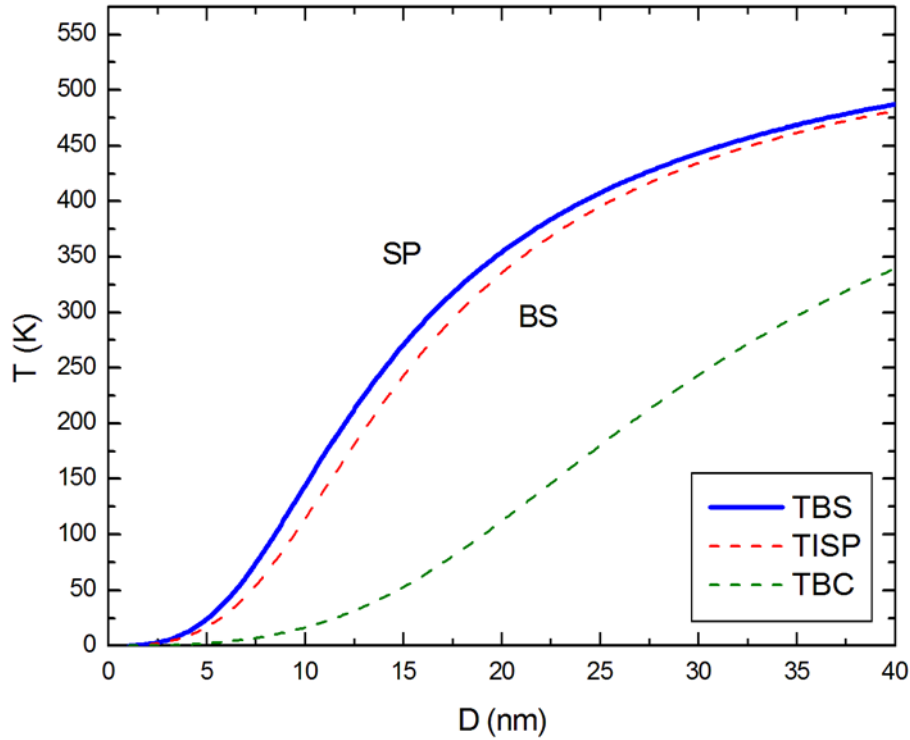


Figura 6.22: Diagrama de Allia-Knobel para $\alpha < \alpha_c$, e $\alpha < \alpha_c^l$, as linhas tracejadas indicam os regimes de T_{ISP} e T_{BC} , que não existem nessa condição.

Outro caso possível é aquele em que $\alpha < \alpha_c$, e $\alpha > \alpha_c^l$ que fornece $T_{ISP} > T_{BS} > T_{BC}$. Neste caso temos um diagrama com o regime superparamagnético de partícula simples ($T > T_{ISP}$), em seguida o regime interagente de partícula simples ($T_{ISP} > T > T_{BS}$), e após temos o regime superparamagnético bloqueado de partícula isolada ($T_{BS} > T > T_{BC}$). Na figura (6.23), apresentamos o diagrama para o caso descrito, para obtermos tal diagrama nós utilizamos, $\alpha = 1$. A linha tracejada representa o valor não-físico de T_{BC} .

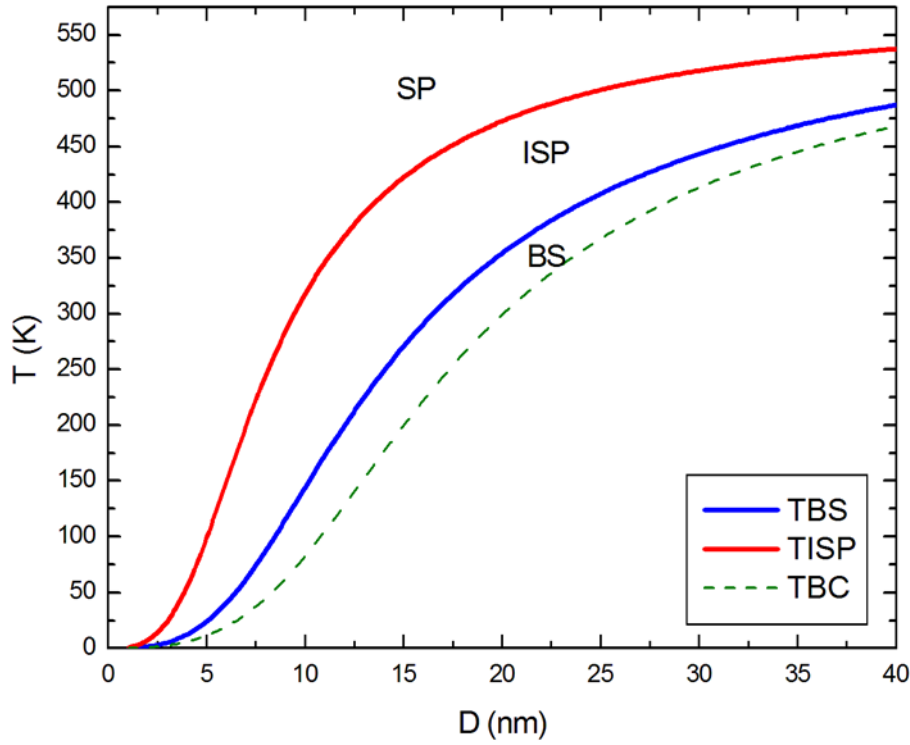


Figura 6.23: Diagrama de Allia-Knobel para $\alpha < \alpha_c$, e $\alpha > \alpha'_c$, as linha tracejada indica o regime de T_{BC} , que não existe nessa condição.

Outra opção seria $\alpha > \alpha_c$ e $\alpha < \alpha'_c$ aonde encontramos $T_{BS} < T_{BC}$ e $T_{BS} > T_{ISP}$. Portanto não existiria o regime ISP, mas poderia em princípio aparecer BS, BC e SP. Esse diagrama no entanto implicaria $\alpha_c < \alpha < \alpha'_c$, e portanto τ_0^l precisaria assumir valores acima de 10^{-7} s. Isto não acontece em nossas amostras e possivelmente é não físico.

No último caso, temos que $\alpha > \alpha_c$ e $\alpha > \alpha'_c$ que nos retorna $T_{ISP} > T_{BC} > T_{BS}$ nesse caso temos que analisar $\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0^l}\right)$. Se $\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0^l}\right) > 1$, então retornamos ao diagrama de Allia-Knobel presente na figura (6.21). Caso $\ln\left(\frac{t_m}{\tau_0^l}\right) < 1$, então temos um caso não físico, portanto não existe diagrama. Pois, seria necessário, τ_0^l possuir valores acima da ordem de 10^{-7} s.

Após essa análise fica claro que podemos ter mais de um diagrama para o modelo de Allia-Knobel, isso apenas depende de características da amostra e das condições de medida. Note então que o valor de α_c passa a ser determinante também na possibilidade de existir um regime coletivo. Apenas para discussão assumindo $\tau_0 = \tau_0^l$ podemos estimar α_c em diversos casos experimentais. Por exemplo, a figura (6.24) (a) apresenta α_c em termos da anisotropia magnética. Aqui consideramos os parâmetros da amostra investigada, a exceção de K_{ef} , que foi variado. Podemos interpretar esta análise como pertencente a um material dopado por um elemento que aumenta K_{ef} . Por exemplo se dopamos a ferrita de manganês com átomos de cobalto temos um aumento de K_{ef} . Assumindo que M_s ainda é o mesmo vemos claramente que K_{ef} crescendo resulta em um α_c maior. A figura (6.24)(b) mostra α_c calculado para diversas ferritas ($MnFe_2O_4$, $\gamma\text{-}Fe_2O_3$ e Fe_3O_4). Em todos os casos

usamos os valores bulk para os parâmetros dessas amostras [119], tal que a magnetita tinha $M_s = 480 \text{ emu/cm}^3$ e $K_{ef} = 13 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$, o que forneceu um $\alpha_c = 1,08$. A maguemita tem $M_s = 430 \text{ emu/cm}^3$, $K_{ef} = 5 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$ e um $\alpha_c = 0,53$. A ferrita de manganês consideramos $M_s = 500 \text{ emu/cm}^3$, $K_{ef} = 3 \cdot 10^4 \text{ erg/cm}^3$ o que apresentou um valor de $\alpha_c = 0,23$ (esse valor de α_c é diferente do nanopartícula basicamente por causa de uma diferente magnetização). Finalmente a ferrita de cobalto (não apresentada na figura 6.24 (b)) forneceu $\alpha_c = 27,35$. Fica claro por esses valores de α_c que quanto mais macio for o material magnético menor é o valor de α_c . Portanto nossa análise teórica indica para uma mesma configuração de nanopartículas (com mesmo M_s), que é mais fácil atingir o regime de relaxação coletivo quanto menor for a anisotropia magnética do material.

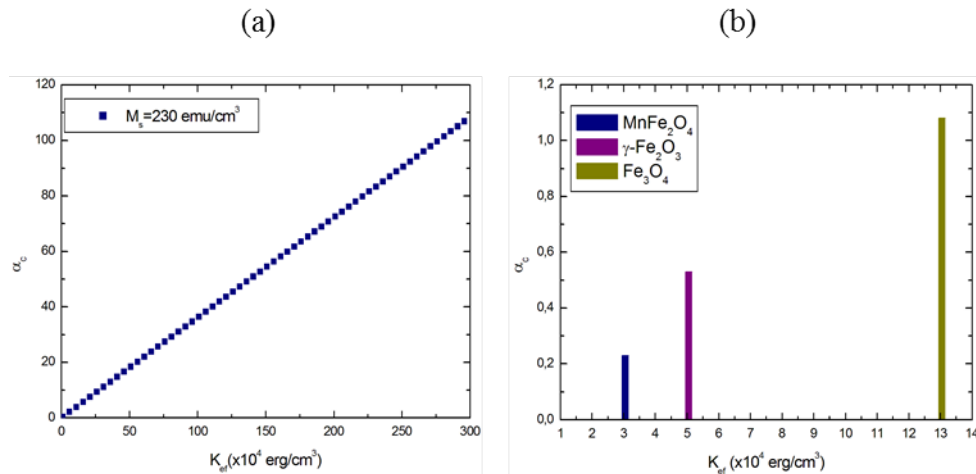


Figura 6.24: α_c por K_{ef} : (a) amostra com magnetização fixa, e (b) diferentes amostras com magnetizações diferentes.

6.4.3 Relaxação Coletiva e a Interação Dipolar

Até o presente momento nossa discussão baseou-se no modelo de Allia-Knobel. Entretanto, nosso modelo teórico é capaz de explicitamente determinar (ou pelo menos estimar) a energia dipolar de maneira muito clara para cada configuração de nanopartículas. Partindo da proposição inicial do modelo de Allia-Knobel, temos que, $K_B T^* = \varepsilon_D$. Porém para o caso de nossas amostras podemos escrever a interação dipolar como sendo $\varepsilon_D = K_{dip} \cdot V_{ef}$, logo:

$$T^* = \frac{K_{dip} \cdot V_{ef}}{K_B}. \quad (6.33)$$

Portanto a partir da contribuição dipolar da constante de anisotropia, e do volume de correlação efetivo ($V_{ef} = NV$) podemos calcular o valor de α , assumindo que:

$$\frac{K_{dip} \cdot V_{ef}}{K_B} = \frac{\pi \alpha M_S^2 V}{K_B}. \quad (6.34)$$

Podemos também calcular o valor de $\tau_0^!$. Aqui, diferentemente do modelo de Allia-Knobel, consideramos todos os termos de energia na relaxação. De tal forma que no limite de ε_D tendendo a zero retornamos no caso de partícula simples. Neste caso temos que τ é dado por:

$$\tau = \tau_0^! \exp\left(\frac{K_{ef} \cdot V_{ef}}{K_B T}\right). \quad (6.35)$$

Note que K_{ef} possui a contribuição magnetocristalina e a dipolar (K_{dip}). Fazendo $\tau_{fit} = \tau$ da equação (6.35), e como sabemos quem é K_{ef} e V_{ef} , obtemos o valor de $\tau_0^!$. A metodologia para obter os parâmetros relevantes é o mesmo adotado anteriormente para o caso de partícula simples. Porém ao invés de considerar apenas a interação dipolar, consideramos toda a energia.

Como o intuito é descrever o regime bloqueado coletivo, devemos levar em consideração o $\tau_0^!$ e o volume de correlação efetivo. A tabela (6.20) apresenta os novos dados usando o novo modelo teórico. Note que agora todos os $\tau_0^!$ (e τ_0) estão da ordem de 10^{-9} s. Os valores de T^* e α também reduziram em comparação com o modelo de Allia-Knobel (vide tabela 6.7), mas ambos são maiores que o α_c . Isto sugere a possibilidade de existência de regime coletivo.

Tabela 6.20: Valores calculados para a construção dos diagramas de Allia-Knobel a partir da nossa consideração.

Arranjo	N	τ ($\times 10^{-7}$ s)	τ_0 ($\times 10^{-9}$ s)	$\tau_0^!$ (s)	T^* (K)	α	α_c
Aglomerado Esférico	6,14	4,63	4,67	$3,02 \cdot 10^{-9}$	684,13	2,23	0,84
Cadeia Linear	3,92	5,39	2,92	$1,60 \cdot 10^{-10}$	1130,81	3,68	3,11

O novo diagrama utiliza as equações (6.20) e (6.21), só que agora temos que:

$$T_{ISP} = \frac{K_{dip} \cdot V_{ef}}{K_B}, \quad (6.36)$$

$$T_{BS} = \frac{K_{ef} \cdot V}{K_B \ln\left(\frac{tm}{\tau_0}\right)}, \quad (6.37)$$

e

$$T_{BC} = \frac{K_{ef} \cdot V_{ef}}{K_B \ln\left(\frac{tm}{\tau_0}\right)}. \quad (6.38)$$

Agora podemos construir os diagramas para nossos dois tipos de amostras. Para o agregado esférico, utilizaremos a equação (6.7) onde o termo advindo do modelo DBF representa K_{dip} , enquanto que para a cadeia linear utilizaremos a equação (6.8) onde o termo de interação para a cadeia será αK_{dip} . Em ambos os casos o volume de correlação será $V_{ef} = NV$.

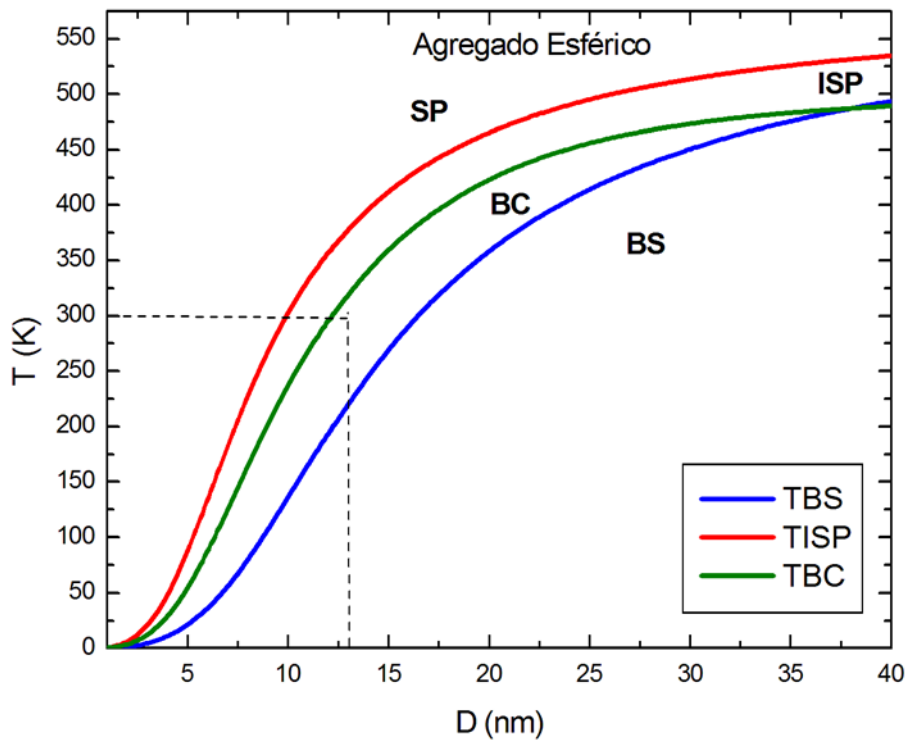


Figura 6.25: Diagrama da Temperatura pelo diâmetro, as linhas pontilhadas indicam 300K e 13nm, para a amostra do nanocarreador.

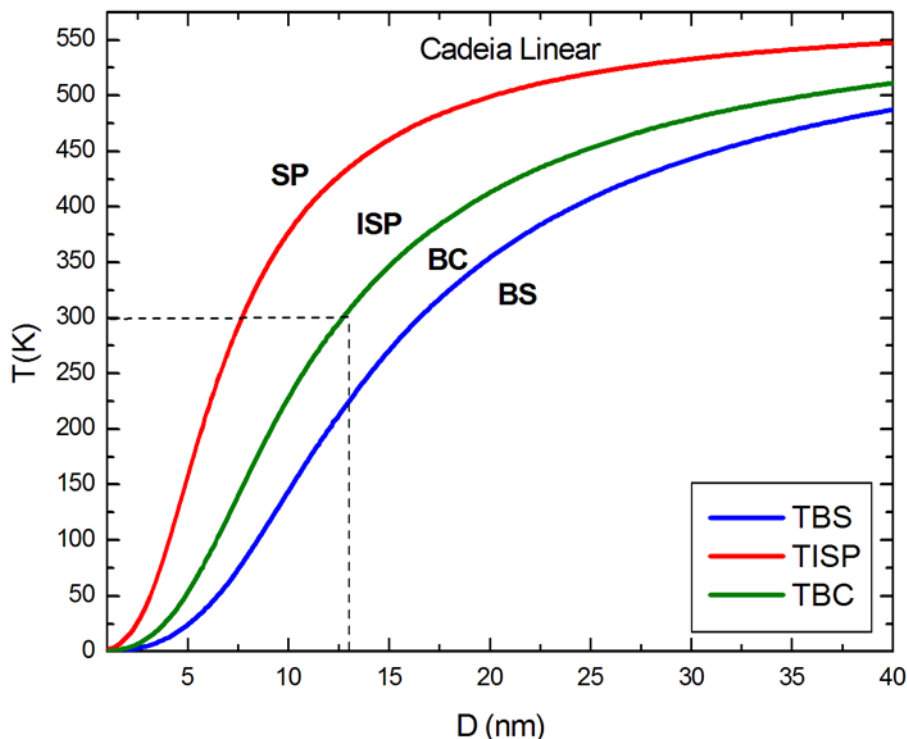


Figura 6.26: Diagrama da Temperatura pelo diâmetro, as linhas pontilhadas indicam 300K e 13 nm, para a amostra de fluido magnético.

As figuras (6.25) e (6.26) apresentam o diagrama de fase dinâmico para o agregado esférico (randômico) e a cadeia linear (longitudinal), respectivamente. Nestes diagramas apresentamos as curvas de T_{BS} , T_{BC} e T_{ISP} em função do diâmetro das nanopartículas. Assim como no artigo de Allia et al., observamos uma saturação para altos diâmetros tendendo a temperatura crítica do material. Uma linha tracejada foi introduzida para fácil identificação da temperatura ambiente. Na nossa amostra o diâmetro é de 13nm. Portanto, podemos notar que de acordo com esse diagrama nossas amostras aparentam estar no regime de relaxação coletivo. Adicionalmente o novo modelo teórico permite ainda avaliar teoricamente como o diagrama é influenciado pelo número de partículas no agregado. As figuras (6.27) e (6.28) apresentam este diagrama para os casos do agregado esférico e cadeia linear, respectivamente. Note primeiramente que o comportamento de T_{BS} desses nanocarreadores é diferente, pois a dependência da constante de anisotropia com N é diferente para os dois casos. No agregado esférico K_{ef} cai, enquanto que na cadeia aumenta com N subindo. T_{BC} e T_{ISP} também são influenciados por causa do comportamento da anisotropia. Os símbolos nessas figuras correspondem as amostras investigadas. Em ambos os casos, a quase totalidade das amostras encontra-se, de acordo com o diagrama teórico baseado na valor médio dos parâmetros experimentais, no regime coletivo.

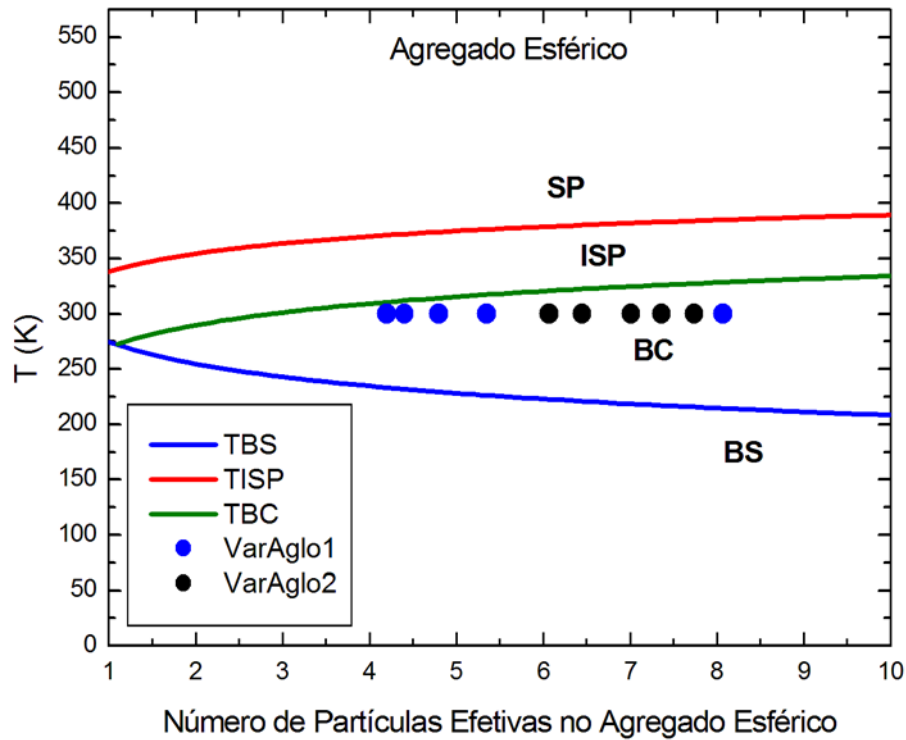


Figura 6.27: Diagrama da temperatura pelo número de partículas efetivas no agregado esférico. No gráfico estão apresentados os diagramas e os pontos experimentais deste trabalho.

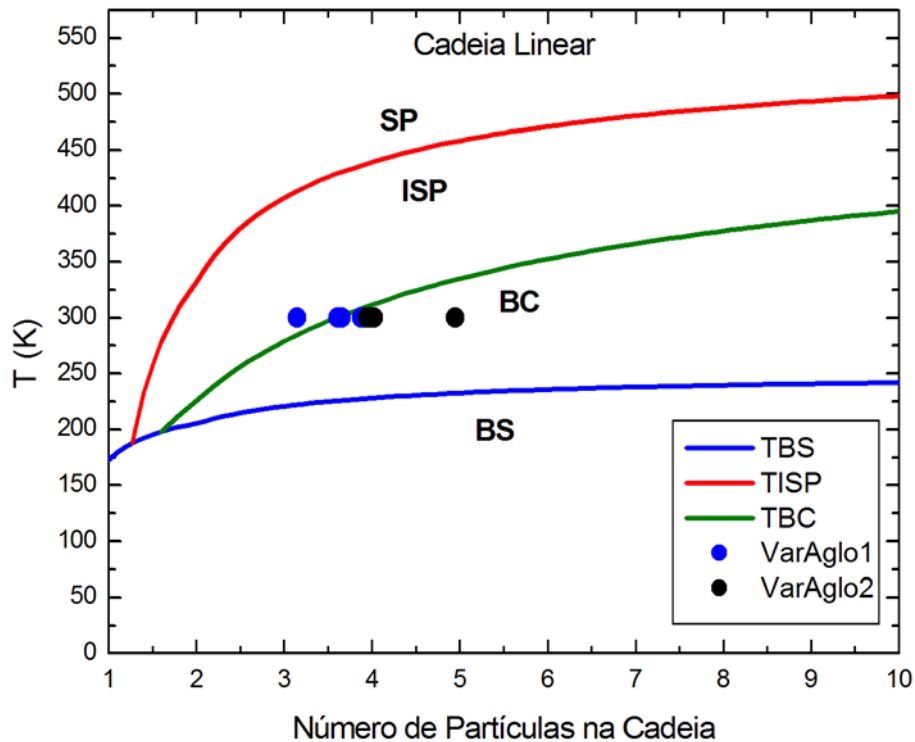


Figura 6.28: Diagrama da temperatura pelo número de partículas efetivas na cadeia. No gráfico estão apresentados os diagramas e os pontos experimentais deste trabalho.

Em resumo, neste capítulo identificamos, por meio da análise do SLP em função da frequência em baixa amplitude de campo, que o tempo de relaxação efetivo e a susceptibilidade de equilíbrio podem ser explicadas pelo regime de relaxação coletiva. De fato um novo modelo teórico baseado em Allia et al. foi desenvolvido e regimes de relaxação por partícula individual (simples) e coletivo foram analiticamente apresentados e estimados experimentalmente. Em particular, concluiu-se que conjuntos de partículas formando agregados, esférico ou cadeia linear, são responsáveis pela geração de calor quando submetidas a campo alternado na região de radiofrequência (100-900 kHz). Apenas a relaxação de Néel no regime coletivo é capaz de explicar os dados experimentais, já que os tempos de relaxação browniano estimados experimentalmente (usando dados de DLS) indicam valores completamente fora da faixa observada. Notamos, ainda, que a explicação para uma susceptibilidade de equilíbrio nos dados de hipertermia bem menores que a estimativa por magnetização em regime DC (quasi-estático), ocorre porque apenas uma fração das partículas do fluido magnético ou do nanocarreador multifuncional parecem estar colaborando para o aumento de temperatura. Ainda, de acordo com este modelo, o nanocarreador multifuncional apresentou maior eficiência magnetotérmica, porque a fração de partículas agregadas é maior que no caso de fluidos magnéticos.

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

7.1 Conclusões

Neste trabalho desenvolvemos um nanocarreador multifuncional, que pode ser utilizado para tratamento oncológico via o processo de hipertermia magnética, o qual consiste no aumento da temperatura local de nanopartículas quando seus momentos magnéticos interagem com campo magnético alternado na faixa de radiofrequência (100-900 kHz). O nanocompósito também possui aplicação diagnóstica como traçador magnetofluorescente na faixa do infravermelho próximo.

O nanocarreador contém nanopartículas magnéticas à base de ferrita de Mn, molécula fluorescente na faixa do infravermelho próximo pertencente as indocianinas IR-780 iodide, sendo recobertas por proteínas de albumina (BSA). A associação das proteínas às partículas magnéticas é garantida via um processo de separação magnética durante a síntese do nanomaterial. Imagens de microscopia eletrônica de varredura por canhão de emissão de campo (MEV-FEG) do nanocarreador comprovam o recobrimento e formação de um agregado esférico com diâmetro hidrodinâmico (determinado por DLS) maior que o fluido magnético utilizado durante sua preparação. Dados de FMT demonstram que o nanocarreador é fluorescente com excitação em 780nm. Provamos também, usando um modelo murino tumoral e a técnica de FMT, que o nanocarreador é capaz de acumular no tumor, provavelmente por causa do efeito EPR. Dados preliminares de um colaborador revelaram ainda que a amostra possui um maior tempo de circulação sanguínea quando comparadas com as mesmas nanopartículas sem o recobrimento por BSA. Ao passo que as propriedades magnetotérmicas são comparáveis as dos fluidos magnéticos.

Desenvolvemos uma metodologia para otimizar a eficiência de hipertermia magnética do nanocarreador, a qual é mediada pela organização de nanopartículas. Este arranjo de nanoestruturas formando agregados foi controlado alterando a força iônica do meio, o que resulta em um novo balanço entre os termos de energia atrativos (interação dipolar e van der Waals) e repulsivo (interação eletrostática). O tamanho do agregado foi

monitorado pela técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS). Dados de magnetometria indicaram um comportamento superparamagnético no regime quasi-estático (DC), e foram utilizados para determinar a concentração de partículas no meio.

Estudos comparativos de hipertermia magnética entre fluidos magnéticos e nanocarreadores foram feitos usando sempre a mesma concentração de partículas magnéticas no líquido carreador, mas alterando o diâmetro hidrodinâmico (tamanho dos agregados). Neste caso foram feitas medidas em diferentes faixas de amplitude (60 à 260 Oe) e frequência (170 à 990 kHz) do campo magnético. A eficiência magnetotérmica, doravante determinada pelo parâmetro SLP (“Specific Loss Power” – perda de potência específica), revelou para os fluidos magnéticos, que o SLP diminui aumentando o diâmetro hidrodinâmico. Enquanto que para o nanocarreador, o SLP apresentou um máximo, indicando uma hipertermia otimizada e mais eficiente que o fluido magnético.

Análise teórica dos dados de hipertermia magnética foram feitas dentro do regime de baixa amplitude de campo magnético (≤ 130 Oe), ou seja dentro da Teoria de Regime Linear (TRL). A partir do ajuste dos dados do SLP em função da frequência, usando o modelo TRL, foi possível determinar o tempo de relaxação da magnetização efetivo (τ_{fit}) e a susceptibilidade de equilíbrio de cada amostra. O τ_{fit} variou de 1×10^{-7} a 5×10^{-7} s, enquanto a susceptibilidade de equilíbrio variou de 0,02 à 0,10. Estes valores são bem menores que os estimados para a susceptibilidade de Langevin. Estimativas do tempo de relaxação browniano, a partir dos dados de diâmetro hidrodinâmico, indicam que este tempo de relaxação não pode ser explicado por esta contribuição. Adicionalmente, o mecanismo de relaxação de Néel para partícula isolada também não é capaz de explicar o τ_{fit} , já que tal mecanismo resulta numa relaxação da ordem de 10^{-9} s.

A avaliação teórica do SLP foi feita considerando o efeito dipolar de nanopartículas organizadas de forma distinta. No caso do fluido magnético consideramos que o mesmo contém cadeias lineares, tal que seus eixos de anisotropia estão organizados na direção de crescimento da cadeia, ou seja, na configuração longitudinal. Por outro lado, os nanocarreadores consistiram de agregados esféricos com eixos de anisotropia organizados de forma randômica. Primeiramente avaliamos o efeito da interação dipolar no mecanismo de relaxação de partícula simples. Demonstramos que neste caso o τ_{fit} ainda não é adequado variando de 10^{-9} a 10^{-8} s. Posteriormente analisamos a possibilidade do mecanismo de relaxação coletivo, mediado pela interação dipolar entre nanopartículas formando agregados.

O modelo teórico desenvolvido é uma extensão do modelo de Allia-Knobel, e revelou que existe uma transição entre o regime de relaxação de partícula isolada (simples, mesmo interagente) para o regime coletivo, apenas se a interação dipolar da configuração do agregado magnético for maior que um valor crítico. Este, por sua vez, depende de parâmetros como campo de anisotropia e magnetização de saturação das nanopartículas. A teoria indica que a transição ocorre mais facilmente para amostras magnéticas moles,

sugerindo maior potencial magnetotérmico para estes materiais.

Adicionalmente, o modelo levou em conta explicitamente o efeito da interação dipolar na anisotropia efetiva considerando as 2 configurações de nanopartículas, cadeia linear e agregado esférico. Por meio desta análise foi possível determinar o número de partículas nos agregados. No caso do fluido magnético o valor médio de partículas foi de 3,92, enquanto que no nanocarreador foi 6,14. A análise indicou ainda que somente uma fração de partículas dos colóides, formando agregados específicos, é responsável pelo aquecimento. Em particular, a maior eficiência magnetotérmica do nanocarreador em relação ao fluido magnético está associado a uma maior fração de partículas formando agregados.

Finalmente, apresentamos um diagrama de fase dinâmico, que avalia em função do diâmetro, do número de partículas no agregado e da temperatura os regimes superparamagnético SP (partícula simples), interagente superparamagnético ISP (partícula simples), bloqueado BS (partícula simples), e bloqueado em regime coletivo BC. A análise dos dados experimentais de hipertermia neste diagrama revelam que as partículas que estão aquecendo encontram-se no regime bloqueado coletivo, ou seja BC.

7.2 Perspectivas

Entre os futuros estudos estão:

- A verificação deste nanocarreador como um agente fototérmico.
- Criação a partir do nanocarreador existente, um nanocarreador para targeting ativo, ligando-se foleato a albumina, visto que algumas células tumorais tem afinidade por este grupo funcional [120].
- Desenvolvimento do nanocarreador a partir de nanopartículas com formatos diferentes do esférico.
- Aplicação do modelo desenvolvido nesta tese para amostras de ferritas dopadas (mistas).
- Construção do nanocarreador com ferritas mistas e verificação quanto as alterações na interação dipolar das mesmas.
- E ainda o refinamento do modelo de regime coletivo para hipertermia que incluía arranjos diferentes de partículas, e não apenas arranjos esféricos e cadeias, onde se incluía arranjos quasi-fractais [66, 67].

APÊNDICES

MODELO DE GOUY-CHAPMAN

O modelo propõe, que a carga numa superfície metálica influencia a distribuição de íons na solução eletrolítica, de forma que os íons de sinais opostos formam camadas (equipotenciais) próximas a superfície do objeto. O potencial eletrostático (ψ), para qualquer ponto próximo a superfície está relacionado a densidade de cargas (ρ).

Desprezando as flutuações, o problema se torna um problema de eletrostática, onde:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{E} = \frac{\rho}{\varepsilon}, \quad (\text{A.1})$$

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = 0, \quad (\text{A.2})$$

$$\vec{E} = -\vec{\nabla}\psi, \quad (\text{A.3})$$

e

$$\nabla^2\psi = -\frac{\rho}{\varepsilon}, \quad (\text{A.4})$$

onde ε_r é a permeabilidade relativa.

Supondo uma placa infinita, temos:

$$\nabla^2\psi = \frac{d^2\psi}{dx^2} = -\frac{\rho(x)}{\varepsilon}. \quad (\text{A.5})$$

A densidade de carga, $\rho(x)$, é obtida mudando a concentração de íon por unidade de volume,

$$\rho(x) = \sum_i n_i z_i e, \quad (\text{A.6})$$

onde, z_i é a valência do íon, n_i é o número de íons por unidade de volume, e e é a carga elétrica. O número de íons por unidade de volume, é obtido pela equação de Boltzmann:

$$n_i = n_i^0 \exp\left(-\frac{W_i}{K_B T}\right), \quad (\text{A.7})$$

sendo, n_i^0 o número de íons por unidade de volume, na solução bem afastada da superfície, e W_i o trabalho para colocar a carga na posição x . Onde,

$$W_i = z_i e \psi(x), \quad (\text{A.8})$$

com $\psi(x = \infty) = 0$.

A consequência de tais considerações, é que íons com mesmo sinal de carga superficial, serão repelidos da interface do objeto, enquanto íons de carga oposta serão atraídos, logo:

$$\rho(x) = \sum_i n_i^0 z_i e \exp\left(-\frac{z_i e \psi(x)}{K_B T}\right). \quad (\text{A.9})$$

Logo podemos escrever a equação de Poisson-Boltzmann como:

$$\frac{d^2 \psi(x)}{dx^2} = -\frac{1}{\epsilon} \sum_i n_i^0 z_i e \exp\left(-\frac{z_i e \psi(x)}{K_B T}\right). \quad (\text{A.10})$$

A equação (A.10) ,pode ser resolvida. Porém, a título de demonstrar onde a força iônica aparece, vamos considerar a aproximação de Debye-Huckel. Tal aproximação consiste em dizer que $|z_i e \psi(x)| \ll K_B T$, logo podemos expandir a densidade de cargas, e escrever a equação (A.5) como:

$$\frac{d^2 \psi}{dx^2} = -\frac{1}{\epsilon} \left[\sum_i n_i^0 z_i e \left(1 - \frac{z_i e \psi(x)}{K_B T} + \dots \right) \right] = -\frac{1}{\epsilon} \left[\sum_i n_i^0 z_i e - \sum_i \frac{n_i^0 z_i^2 e^2 \psi(x)}{K_B T} + \dots \right]. \quad (\text{A.11})$$

$$2 \frac{d\psi}{dx} \left(\frac{d^2\psi}{dx^2} \right) = \frac{4n_0ze}{\varepsilon} \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi}{K_B T} \right) \frac{d\psi}{dx}, \quad (\text{A.17})$$

lembrando que, $\frac{d}{dx} \left(\frac{d\psi}{dx} \right)^2 = 2 \frac{d\psi}{dx} \frac{d^2\psi}{dx^2}$, podemos reescrever a equação (A.17):

$$\frac{d}{dx} \left(\frac{d\psi}{dx} \right)^2 = \frac{4n_0ze}{\varepsilon} \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi}{K_B T} \right) \frac{d\psi}{dx}. \quad (\text{A.18})$$

Integrando a equação (A.18) temos:

$$\left(\frac{d\psi}{dx} \right)^2 = \int_{\psi=0}^{\psi=\psi(x)} \frac{4n_0ze}{\varepsilon} \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi}{K_B T} \right) \frac{d\psi}{dx} = \frac{4n_0K_B T}{\varepsilon} \left[\cosh \left(\frac{ze\psi(x)}{K_B T} \right) - 1 \right], \quad (\text{A.19})$$

lembrando que $\cosh y = 2\operatorname{senh}^2 \left(\frac{y}{2} \right) + 1$, logo:

$$\left(\frac{d\psi}{dx} \right)^2 = \frac{4n_0K_B T}{\varepsilon} \left[2\operatorname{senh}^2 \left(\frac{ze\psi(x)}{2K_B T} \right) \right], \quad (\text{A.20})$$

$$\frac{d\psi}{dx} = - \left(\frac{8n_0K_B T}{\varepsilon} \right)^{\frac{1}{2}} \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi(x)}{2K_B T} \right). \quad (\text{A.21})$$

O sinal negativo foi escolhido, de forma a garantir que $\frac{d\psi}{dx}$, é sempre negativo para $\psi > 0$, e positivo para $\psi < 0$. Tal consideração, garante que, $|\psi|$, sempre decresça aumentando a a distância da superfície. Lembrando que definimos o inverso do comprimento de Debye, k , logo:

$$\kappa_D = k = \left(\sum_i \frac{n_i^0 z_i^2 e^2}{\varepsilon K_B T} \right)^{\frac{1}{2}} = \left(\frac{2e^2 n_0 z^2}{\varepsilon K_B T} \right)^{\frac{1}{2}}, \quad (\text{A.22})$$

então,

$$\frac{n_0}{\varepsilon} = \frac{K_B T \kappa_D^2}{2e^2 z^2}. \quad (\text{A.23})$$

Substituindo a equação (A.23), na equação (A.21), temos:

$$\frac{d\psi}{dx} = -2 \frac{K_B T}{ez} \kappa_D \operatorname{senh} \left(\frac{ze\psi(x)}{2K_B T} \right). \quad (\text{A.24})$$

Integrando a equação (A.24):

$$\int_{\psi(x)}^{\psi(d)} \frac{d\psi}{\operatorname{senh}(a\psi)} = -\frac{1}{a} [\ln(\exp(a\psi) + 1) - \ln(1 - \exp(a\psi))] = \frac{1}{a} \ln \left(\frac{1 - \exp(a\psi)}{\exp(a\psi) + 1} \right), \quad (\text{A.25})$$

note que, $\tanh \left(\frac{a\psi}{2} \right) = \frac{\exp(a\psi) - 1}{\exp(a\psi) + 1}$.

Ao integrar a equação (A.25), de uma região no ponto x , até uma distância d da superfície do metal, aonde assumimos que de é o ponto aonde a camada difusa se inicia com $\psi = \psi_d$, temos:

$$\tanh \left(\frac{ze\psi}{4K_B T} \right) = \tanh \left(\frac{ze\psi_d}{4K_B T} \right) \exp(-\kappa_D(x - d)). \quad (\text{A.26})$$

Observe que, se os potenciais forem muito pequenos, temos, $\tanh y \simeq y$, logo:

$$\psi = \psi_d \exp(-\kappa_D(x - d)), \quad (\text{A.27})$$

que é a aproximação de Debye-Huckel.

B.3 Artigos publicados não relacionados à tese

Por ordem cronológica:

1. H. F. Rodrigues, F. M. Mello, L. C. Branquinho, N. Zufelato, E. P. Silveira-Lacerda, e A. F. Bakuzis. "Real-time infrared thermography detection of magnetic nanoparticle hyperthermia in a murine model under a non-uniform field configuration." *International Journal of Hyperthermia* 29(8), 752–767 (2013). DOI: 10.3109/02656736.2013.839056.
2. A. Nunes, L. Ramalho, A. Souza, E. Mendes, D. Colugnati, N. Zufelato, M. Sousa, A. Bakuzis e C.H. Castro. "Manganese ferrite-based nanoparticles induce ex vivo, but not in vivo, cardiovascular effects." *International Journal of Nanomedicine* 9(1), 3299-3312 (2014). DOI: 10.2147/IJN.S64254.
3. C. C. Quini, J. F. Matos, A. G. Próspero, M. F. F. Calabresi, N. Zufelato, A. F. Bakuzis, O. Baffa e J. R. A. Miranda. "Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic nanoparticles." *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 380, 2-6 (2015). DOI: 10.1016/j.jmmm.2014.09.073.
4. A. G. Próspero, C. C. Quini, A. F. Bakuzis, P. Fidelis-de-Oliveira, G. M. Moretto, F. P. F. Mello, M. F. F. Calabresi, R. V. R. Matos, E. A. Zandoná, N. Zufelato, R. B. Oliveira e J. R. A. Miranda. "Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry." *Journal of Nanobiotechnology* 15(1) (2017). DOI: 10.1186/s12951-017-0257-6.
5. C.C. Quini, A. G. Próspero, M. F. F. Calabresi, G.M. Moretto, N. Zufelato, S. Krishnan, D. R. Pina, R. B. Oliveira, O. Baffa, A. F. Bakuzis e J. R. A. Miranda. "Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry." *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 13(4), 1519-1529 (2017). DOI: 10.1016/j.nano.2017.02.005.
6. E. A. H. Ladino, N. Zufelato, A. F. Bakuzis, A. A. Oliveira Carneiro, D. T. Covas e O. Baffa. "Detection of magnetic nanoparticles with a large scale AC superconducting susceptometer." *Superconductor Science and Technology* 30(8) 084007 (2017). DOI: 10.1088/1361-6668/aa7666.

- [11] BHUSHAN, B. et al. Impact of albumin based approaches in nanomedicine: Imaging, targeting and drug delivery. **Advances in Colloid and Interface Science**, Elsevier BV, v. 246, p. 13–39, aug 2017. Citado na página 3.
- [12] ZHU, G. et al. Albumin/vaccine nanocomplexes that assemble in vivo for combination cancer immunotherapy. **Nature Communications**, Springer Nature, v. 8, n. 1, dec 2017. Citado na página 3.
- [13] ANVISA. **Abraxane**. Site. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovado-novo-medicamento-para-cancer-de-pancreas/219201>. Citado na página 3.
- [14] BENEDETTI, E. et al. Nucleolin antagonist triggers autophagic cell death in human glioblastoma primary cells and decreased in vivo/i tumor growth in orthotopic brain tumor model. **Oncotarget**, Impact Journals, LLC, v. 6, n. 39, nov 2015. Citado na página 3.
- [15] DESTOUCHES, D. et al. Implication of NPM1 phosphorylation and preclinical evaluation of the nucleoprotein antagonist n6l in prostate cancer. **Oncotarget**, Impact Journals, LLC, v. 7, n. 43, mar 2016. Citado na página 3.
- [16] GILLES, M.-E. et al. Nucleolin targeting impairs the progression of pancreatic cancer and promotes the normalization of tumor vasculature. **Cancer Research**, American Association for Cancer Research (AACR), v. 76, n. 24, p. 7181–7193, oct 2016. Citado na página 3.
- [17] AIRES, A. et al. An experimental and computational framework for engineering multifunctional nanoparticles: designing selective anticancer therapies. **Nanoscale**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 9, n. 36, p. 13760–13771, 2017. Citado 2 vezes nas páginas 4 e 75.
- [18] WEISSLEDER, R.; NAHRENDORF, M.; PITTET, M. J. Imaging macrophages with nanoparticles. **Nature Materials**, Springer Nature, v. 13, n. 2, p. 125–138, feb 2014. Citado na página 4.
- [19] TEDESCO, A. C. et al. Determination of binding constant kb of biocompatible, ferrite-based magnetic fluids to serum albumin. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 93, n. 10, p. 6704–6706, may 2003. Citado na página 5.
- [20] MACAROFF, P. et al. The effect of bovine serum albumin on the binding constant and stoichiometry of biocompatible magnetic fluids. **IEEE Transactions on Magnetics**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 40, n. 4, p. 3027–3029, jul 2004. Citado na página 5.
- [21] XIA, J. et al. Novel aqueous magnetic fluids stabilized by albumin for biological application. **Materials Research Bulletin**, Elsevier BV, v. 43, n. 8-9, p. 2213–2219, aug 2008. Citado na página 5.
- [22] FRANCHINI, M. C. et al. Bovine serum albumin-based magnetic nanocarrier for MRI diagnosis and hyperthermic therapy: A potential theranostic approach against cancer. **Small**, Wiley-Blackwell, v. 6, n. 3, p. 366–370, feb 2010. Citado na página 5.

- [23] LUO, S. et al. A review of NIR dyes in cancer targeting and imaging. **Biomaterials**, Elsevier BV, v. 32, n. 29, p. 7127–7138, oct 2011. Citado 2 vezes nas páginas 5 e 6.
- [24] WEISSLEDER, R.; PITTET, M. J. Imaging in the era of molecular oncology. **Nature**, Springer Nature, v. 452, n. 7187, p. 580–589, apr 2008. Citado na página 5.
- [25] ZHANG, C. et al. A near-infrared fluorescent heptamethine indocyanine dye with preferential tumor accumulation for in vivo imaging. **Biomaterials**, Elsevier BV, v. 31, n. 25, p. 6612–6617, sep 2010. Citado na página 6.
- [26] PENG, C.-L. et al. Multimodal image-guided photothermal therapy mediated by 188Re-labeled micelles containing a cyanine-type photosensitizer. **ACS Nano**, American Chemical Society (ACS), v. 5, n. 7, p. 5594–5607, jul 2011. Citado na página 6.
- [27] TAN, X. et al. A NIR heptamethine dye with intrinsic cancer targeting, imaging and photosensitizing properties. **Biomaterials**, Elsevier BV, v. 33, n. 7, p. 2230–2239, mar 2012. Citado 3 vezes nas páginas 6, 66 e 73.
- [28] YUE, C. et al. IR-780 dye loaded tumor targeting theranostic nanoparticles for NIR imaging and photothermal therapy. **Biomaterials**, Elsevier BV, v. 34, n. 28, p. 6853–6861, sep 2013. Citado na página 6.
- [29] ZHANG, E. et al. Mechanistic study of IR-780 dye as a potential tumor targeting and drug delivery agent. **Biomaterials**, Elsevier BV, v. 35, n. 2, p. 771–778, jan 2014. Citado na página 6.
- [30] JIANG, C. et al. Hydrophobic IR780 encapsulated in biodegradable human serum albumin nanoparticles for photothermal and photodynamic therapy. **Acta Biomaterialia**, Elsevier BV, v. 14, p. 61–69, mar 2015. Citado na página 6.
- [31] DOMEY, J. et al. Long-term prevalence of NIRF-labeled magnetic nanoparticles for the diagnostic and intraoperative imaging of inflammation. **Nanotoxicology**, Informa UK Limited, p. 1–12, feb 2015. Citado na página 6.
- [32] WANG, K. et al. Self-assembled IR780-loaded transferrin nanoparticles as an imaging, targeting and PDT/PTT agent for cancer therapy. **Scientific Reports**, Springer Nature, v. 6, n. 1, jun 2016. Citado na página 6.
- [33] LEE, S. et al. Near-infrared heptamethine cyanine based iron oxide nanoparticles for tumor targeted multimodal imaging and photothermal therapy. **Scientific Reports**, Springer Nature, v. 7, n. 1, may 2017. Citado na página 6.
- [34] LI, S. et al. Near infrared fluorescent imaging of brain tumor with IR780 dye incorporated phospholipid nanoparticles. **Journal of Translational Medicine**, Springer Nature, v. 15, n. 1, jan 2017. Citado na página 6.
- [35] GILCHRIST, R. K. et al. Selective inductive heating of lymph nodes. **Annals of Surgery**, v. 146, n. 4, p. 596–606, out. 1957. Citado na página 6.
- [36] JORDAN, A. et al. Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: Physical evaluation of their potential for hyperthermia. **International Journal of Hyperthermia**, Informa UK Limited, v. 9, n. 1, p. 51–68, jan 1993. Citado na página 7.

- [37] JORDAN, A. et al. Effects of magnetic fluid hyperthermia (MFH) on c3h mammary carcinomains vivo. **International Journal of Hyperthermia**, Informa UK Limited, v. 13, n. 6, p. 587–605, jan 1997. Citado na página 7.
- [38] ITO, A.; HONDA, H.; KOBAYASHI, T. Cancer immunotherapy based on intracellular hyperthermia using magnetite nanoparticles: a novel concept of “heat-controlled necrosis” with heat shock protein expression. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, Springer Nature, v. 55, n. 3, p. 320–328, aug 2005. Citado na página 7.
- [39] ANDRÄ, W. et al. Temperature distribution as function of time around a small spherical heat source of local magnetic hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 194, n. 1-3, p. 197–203, apr 1999. Citado na página 7.
- [40] HILGER, I.; KAISER, W. A. Iron oxide-based nanostructures for MRI and magnetic hyperthermia. **Nanomedicine**, Future Medicine Ltd, v. 7, n. 9, p. 1443–1459, sep 2012. Citado na página 7.
- [41] DENNIS, C. L. et al. Nearly complete regression of tumors via collective behavior of magnetic nanoparticles in hyperthermia. **Nanotechnology**, IOP Publishing, v. 20, n. 39, p. 395103, sep 2009. Citado 2 vezes nas páginas 7 e 85.
- [42] JORDAN, A. 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**, Elsevier BV, v. 225, n. 1-2, p. 118–126, jan 2001. Citado na página 7.
- [43] GNEVECKOW, U. et al. Description and characterization of the novel hyperthermia- and thermoablation-system MFH@300f for clinical magnetic fluid hyperthermia. **Medical Physics**, Wiley-Blackwell, v. 31, n. 6, p. 1444–1451, may 2004. Citado na página 7.
- [44] THIESEN, B.; JORDAN, A. Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. **International Journal of Hyperthermia**, Informa UK Limited, v. 24, n. 6, p. 467–474, jan 2008. Citado na página 7.
- [45] JOHANNSEN, M. et al. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: Results of a prospective phase i trial. **International Journal of Hyperthermia**, Informa UK Limited, v. 23, n. 3, p. 315–323, jan 2007. Citado na página 7.
- [46] MAGFORCE. **Using advanced nanomedicine for innovative therapies**. Site. Disponível em: <<http://www.magforce.de/en/unternehmen/ueber-uns.html>>. Citado na página 7.
- [47] MAIER-HAUFF, K. 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**, Springer Nature, v. 103, n. 2, p. 317–324, sep 2010. Citado na página 7.
- [48] GUEDES, M. et al. Proposal of a magnetohyperthermia system: preliminary biological tests. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 272-276, p. 2406–2407, may 2004. Citado na página 7.

- [49] GUEDES, M. H. A. et al. Effects of AC magnetic field and carboxymethyl-dextran-coated magnetite nanoparticles on mice peritoneal cells. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 293, n. 1, p. 283–286, may 2005. Citado na página 7.
- [50] CANDIDO, N. M. et al. High efficacy in hyperthermia-associated with polyphosphate magnetic nanoparticles for oral cancer treatment. **Journal of Nanomedicine & Nanotechnology**, OMICS Publishing Group, v. 05, n. 03, 2014. Citado na página 7.
- [51] RODRIGUES, H. F. **Hipertermia magnética in vivo com nanopartículas de MnFe₂O₄ no tratamento de tumores sólidos e subcutâneos de Sarcoma 180**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Goiás, 2017. Citado na página 8.
- [52] HILDEBRANDT, B. et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Elsevier BV, v. 43, n. 1, p. 33–56, jul 2002. Citado na página 8.
- [53] CARREY, J.; MEHDAOUI, B.; RESPAUD, M. Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 109, n. 8, p. 083921, apr 2011. Citado 4 vezes nas páginas 8, 19, 34 e 127.
- [54] VERDE, E. L. **Hipertermia magnética em nanopartículas: Da instrumentação biomédica in vitro ao estudo das propriedades magneto-térmicas de diferentes ferritas**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Goiás, 2012. Citado na página 8.
- [55] VERDE, E. L. et al. Magnetic hyperthermia investigation of cobalt ferrite nanoparticles: Comparison between experiment, linear response theory, and dynamic hysteresis simulations. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 111, n. 12, p. 123902, jun 2012. Citado na página 8.
- [56] VERDE, E. L. 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**, AIP Publishing, v. 2, n. 3, p. 032120, sep 2012. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 127.
- [57] CARRIÃO, M. S. et al. Giant-spin nonlinear response theory of magnetic nanoparticle hyperthermia: A field dependence study. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 121, n. 17, p. 173901, may 2017. Citado 3 vezes nas páginas 8, 85 e 127.
- [58] CARRIÃO, M. S.; BAKUZIS, A. F. Mean-field and linear regime approach to magnetic hyperthermia of core-shell nanoparticles: can tiny nanostructures fight cancer? **Nanoscale**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 8, n. 15, p. 8363–8377, 2016. Citado na página 8.
- [59] CARRIÃO, M. S.; NETO, K. S.; BAKUZIS, A. F. Mass magnetophoretic experiment applied to the separation of biocompatible magnetic nanoparticles with potential for magnetohyperthermia. **Journal of Physics D: Applied Physics**, IOP Publishing, v. 47, n. 2, p. 025003, dec 2013. Citado na página 8.

- [60] RODRIGUES, H. F. 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**, Informa UK Limited, v. 29, n. 8, p. 752–767, oct 2013. Citado 2 vezes nas páginas 8 e 85.
- [61] RODRIGUES, H. F. et al. Precise determination of the heat delivery during in vivo magnetic nanoparticle hyperthermia with infrared thermography. **Physics in Medicine and Biology**, IOP Publishing, v. 62, n. 10, p. 4062–4082, apr 2017. Citado 3 vezes nas páginas 8, 85 e 93.
- [62] BRANQUINHO, L. C. et al. Effect of magnetic dipolar interactions on nanoparticle heating efficiency: Implications for cancer hyperthermia. **Scientific Reports**, Springer Nature, v. 3, n. 1, oct 2013. Citado 7 vezes nas páginas 8, 13, 46, 91, 136, 141 e 159.
- [63] SERANTES, D. et al. Multiplying magnetic hyperthermia response by nanoparticle assembling. **The Journal of Physical Chemistry C**, American Chemical Society (ACS), v. 118, n. 11, p. 5927–5934, mar 2014. Citado 5 vezes nas páginas 9, 85, 91, 127 e 159.
- [64] BRANQUINHO, L. C. **Efeito da interação dipolar magnética na eficiência de aquecimento de nanopartículas: Implicações para magnetohipertermia**. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Goiás, 2014. Citado 2 vezes nas páginas 9 e 46.
- [65] BAKUZIS, A. F. et al. Chain formation and aging process in biocompatible poly-disperse ferrofluids: Experimental investigation and monte carlo simulations. **Advances in Colloid and Interface Science**, Elsevier BV, v. 191-192, p. 1–21, may 2013. Citado 6 vezes nas páginas 9, 13, 15, 46, 126 e 159.
- [66] ETHERIDGE, M. L. et al. Accounting for biological aggregation in heating and imaging of magnetic nanoparticles. **TECHNOLOGY**, World Scientific Pub Co Pte Lt, v. 02, n. 03, p. 214–228, sep 2014. Citado 5 vezes nas páginas 9, 85, 91, 159 e 175.
- [67] JEON, S. et al. Quantifying intra- and extracellular aggregation of iron oxide nanoparticles and its influence on specific absorption rate. **Nanoscale**, Royal Society of Chemistry (RSC), v. 8, n. 35, p. 16053–16064, 2016. Citado 6 vezes nas páginas 9, 10, 85, 91, 159 e 175.
- [68] ALLIA, P. et al. Granular cu-co alloys as interacting superparamagnets. **Physical Review B**, American Physical Society (APS), v. 64, n. 14, sep 2001. Citado 4 vezes nas páginas 11, 14, 59 e 126.
- [69] ROSENSWEIG, R. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 252, p. 370–374, nov 2002. Citado 3 vezes nas páginas 13, 35 e 36.
- [70] SHTRIKMAN, S.; WOHLFARTH, E. The theory of the vogel-fulcher law of spin glasses. **Physics Letters A**, Elsevier BV, v. 85, n. 8-9, p. 467–470, oct 1981. Citado 3 vezes nas páginas 13, 38 e 57.
- [71] DORMANN, J. L.; BESSAIS, L.; FIORANI, D. A dynamic study of small interacting particles: superparamagnetic model and spin-glass laws. **Journal of Physics C: Solid State Physics**, IOP Publishing, v. 21, n. 10, p. 2015–2034, apr 1988. Citado 2 vezes nas páginas 13 e 39.

- [86] HANSEN, M.; MØRUP, S. Models for the dynamics of interacting magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 184, n. 3, p. L262–274, may 1998. Citado 2 vezes nas páginas [40](#) e [43](#).
- [87] LANDI, G. T. et al. AC susceptibility as a tool to probe the dipolar interaction in magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 421, p. 138–151, jan 2017. Citado na página [43](#).
- [88] CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. **Introduction to Magnetic Materials**. [S.l.]: Wiley-IEEE Press, 2008. ISBN 978-0-471-47741-9. Citado na página [49](#).
- [89] JACOBS, I. S.; BEAN, C. P. An approach to elongated fine-particle magnets. **Physical Review**, American Physical Society (APS), v. 100, n. 4, p. 1060–1067, nov 1955. Citado na página [49](#).
- [90] TAKETOMI, S. Spin-glass-like complex susceptibility of frozen magnetic fluids. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 57, n. 3, p. 3073–3087, mar 1998. Citado 2 vezes nas páginas [50](#) e [51](#).
- [91] GONÇALVES, E. S. et al. Magnetic and structural study of electric double-layered ferrofluid with MnFe₂O₄@-Fe₂O₃ nanoparticles of different mean diameters: Determination of the magnetic correlation distance. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 91, n. 4, apr 2015. Citado na página [56](#).
- [92] YEOMANS, J. M. **Statistical Mechanics of Phase Transitions (Oxford Science Publications)**. [S.l.]: Clarendon Press, 1992. ISBN 978-0198517306. Citado na página [58](#).
- [93] FARRUGIA, A. Albumin usage in clinical medicine: Tradition or therapeutic? **Transfusion Medicine Reviews**, Elsevier BV, v. 24, n. 1, p. 53–63, jan 2010. Citado na página [65](#).
- [94] ELZOGHBY, A. O.; SAMY, W. M.; ELGINDY, N. A. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. **Journal of Controlled Release**, Elsevier BV, v. 157, n. 2, p. 168–182, jan 2012. Citado na página [65](#).
- [95] FONER, S. The vibrating sample magnetometer: Experiences of a volunteer (invited). **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 79, n. 8, p. 4740, 1996. Citado 2 vezes nas páginas [69](#) e [70](#).
- [96] NATIVIDAD, E.; CASTRO, M.; MEDIANO, A. Accurate measurement of the specific absorption rate using a suitable adiabatic magnetothermal setup. **Applied Physics Letters**, AIP Publishing, v. 92, n. 9, p. 093116, mar 2008. Citado na página [72](#).
- [97] DENNIS, C. L. et al. Internal magnetic structure of nanoparticles dominates time-dependent relaxation processes in a magnetic field. **Advanced Functional Materials**, Wiley-Blackwell, v. 25, n. 27, p. 4300–4311, jun 2015. Citado 3 vezes nas páginas [85](#), [127](#) e [143](#).
- [98] PRÓSPERO, A. G. et al. Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry. **Journal of Nanobiotechnology**, Springer Nature, v. 15, n. 1, mar 2017. Citado 2 vezes nas páginas [88](#) e [93](#).

- [99] QUINI, C. C. et al. Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, Elsevier BV, v. 13, n. 4, p. 1519–1529, may 2017. Citado na página [88](#).
- [100] SOUSA, M. H. et al. Chemical analysis of size-tailored magnetic colloids using slurry nebulization in ICP-OES. **Microchemical Journal**, Elsevier BV, v. 97, n. 2, p. 182–187, mar 2011. Citado 2 vezes nas páginas [93](#) e [94](#).
- [101] DONEV, A. et al. Improving the density of jammed disordered packings using ellipsoids. **Science**, American Association for the Advancement of Science (AAAS), v. 303, n. 5660, p. 990–993, feb 2004. Citado 2 vezes nas páginas [115](#) e [140](#).
- [102] SCHOLTEN, P. The origin of magnetic birefringence and dichroism in magnetic fluids. **IEEE Transactions on Magnetics**, Institute of Electrical and Electronics Engineers (IEEE), v. 16, n. 2, p. 221–225, mar 1980. Citado na página [126](#).
- [103] TAKETOMI, S. et al. Magneto-optical effects of magnetic fluid. **Journal of the Physical Society of Japan**, Physical Society of Japan, v. 56, n. 9, p. 3362–3374, sep 1987. Citado na página [126](#).
- [104] CINTRA, E. R. et al. Nanoparticle agglomerates in magnetoliposomes. **Nanotechnology**, IOP Publishing, v. 20, n. 4, p. 045103, dec 2008. Citado na página [126](#).
- [105] XU, M.; RIDLER, P. J. Linear dichroism and birefringence effects in magnetic fluids. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 82, n. 1, p. 326–332, jul 1997. Citado na página [126](#).
- [106] BAKUZIS, A. F. et al. Zero-field birefringence in magnetic fluids: Temperature, particle size, and concentration dependence. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 87, n. 5, p. 2497–2502, mar 2000. Citado na página [126](#).
- [107] ELOI, M. T. A. et al. Field-induced columnar transition of biocompatible magnetic colloids: An aging study by magnetotransmissivity. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 82, n. 2, aug 2010. Citado na página [126](#).
- [108] CASTRO, L. et al. Aggregate formation on polydisperse ferrofluids: A monte carlo analysis. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier BV, v. 293, n. 1, p. 553–558, may 2005. Citado na página [126](#).
- [109] CASTRO, L. L. et al. Role of surfactant molecules in magnetic fluid: Comparison of monte carlo simulation and electron magnetic resonance. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 78, n. 6, dec 2008. Citado na página [126](#).
- [110] SALVADOR, M. A. et al. Characterization, nanoparticle self-organization, and monte carlo simulation of magnetoliposomes. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 93, n. 2, feb 2016. Citado na página [126](#).
- [111] KRISTÓF, T.; SZALAI, I. Magnetic properties and structure of polydisperse ferrofluid models. **Physical Review E**, American Physical Society (APS), v. 68, n. 4, oct 2003. Citado na página [126](#).

- [112] KRUSE, T.; SPANOUDAKI, A.; PELSTER, R. Monte carlo simulations of polydisperse ferrofluids: Cluster formation and field-dependent microstructure. **Physical Review B**, American Physical Society (APS), v. 68, n. 5, aug 2003. Citado na página [126](#).
- [113] ALPHANDÉRY, E. et al. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy. **ACS Nano**, American Chemical Society (ACS), v. 5, n. 8, p. 6279–6296, aug 2011. Citado na página [126](#).
- [114] SOETAERT, F. et al. Experimental estimation and analysis of variance of the measured loss power of magnetic nanoparticles. **Scientific Reports**, Springer Nature, v. 7, n. 1, jul 2017. Citado 2 vezes nas páginas [127](#) e [134](#).
- [115] SHUBITIDZE, F. et al. Magnetic nanoparticles with high specific absorption rate of electromagnetic energy at low field strength for hyperthermia therapy. **Journal of Applied Physics**, AIP Publishing, v. 117, n. 9, p. 094302, mar 2015. Citado na página [134](#).
- [116] DORMANN, J. L. et al. Thermal variation of the relaxation time of the magnetic moment of Fe_2O_3 nanoparticles with interparticle interactions of various strengths. **Physical Review B**, American Physical Society (APS), v. 53, n. 21, p. 14291–14297, jun 1996. Citado na página [140](#).
- [117] JILES, D. **Introduction to Magnetism and Magnetic Materials**. [S.l.]: Springer, 1990. ISBN 978-0-412-38640-4. Citado na página [146](#).
- [118] CALLEN, H.; CALLEN, E. The present status of the temperature dependence of magnetocrystalline anisotropy, and the power law. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, Elsevier BV, v. 27, n. 8, p. 1271–1285, aug 1966. Citado na página [159](#).
- [119] COEY, J. M. D. **Magnetism and Magnetic Materials**. [S.l.]: Cambridge University Press, 2010. ISBN 978-0-521-81614-4. Citado na página [166](#).
- [120] REN, D.; KRATZ, F.; WANG, S.-W. Engineered drug-protein nanoparticle complexes for folate receptor targeting. **Biochemical Engineering Journal**, Elsevier BV, v. 89, p. 33–41, aug 2014. Citado na página [175](#).