



CBPF
Centro Brasileiro
de Pesquisas Físicas

Celio Lucas Valente Rodrigues

**ESTUDO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA
APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Rio de Janeiro
Janeiro de 2024



CBPF
Centro Brasileiro
de Pesquisas Físicas

**ESTUDO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA
APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Celio Lucas Valente Rodrigues

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Física.

Orientador: Flávio Garcia

Coorientador: Richard Javier Caraballo Vivas

Rio de Janeiro
Janeiro de 2024

"ESTUDO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA
APLICAÇÕES BIOMÉDICAS"

CELIO LUCAS VALENTE RODRIGUES

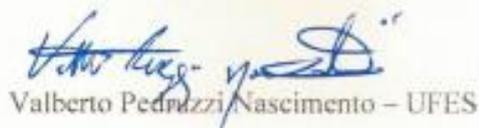
Tese de Doutorado em Física apresentada no
Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas do
Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação.
Fazendo parte da banca examinadora os seguintes
professores:


Flávio Garcia - Orientador/CBPF


Richard Javier Caraballo Vivas - Coorientador/UFF


Wallace Castro Nunes - UFF


Jefferson Ferraz Damasceno Felix Araújo - PUC-RIO


Valberto Pedruzzi Nascimento - UFES


Pedro Jorge Von Ranke Perligeiro - UERJ

Rio de Janeiro, 19 de janeiro de 2024.

Aos meus amados pais.

AGRADECIMENTOS

Cada palavra escrita neste trabalho carrega consigo o peso da saudade que sinto de casa, bem como a profunda gratidão que tenho pelos meus pais, Celio e Roseli. O apoio incansável e caloroso que recebo deles diariamente é inestimável. Apesar da distância física que nos separa hoje, reconheço que sem a base sólida, a educação e a perseverança que herdei de ambos, este trabalho não teria sido possível. Cada conquista, cada desafio superado, é uma maneira de honrar o legado que eles me deixaram. Eu amo vocês.

Gostaria de expressar meu sincero agradecimento ao meu orientador, Flávio Garcia, pela valiosa orientação ao longo da minha jornada acadêmica. Ao ingressar no grupo, adentrei um campo completamente novo. A confiança que ele depositou em mim e o apoio proporcionaram a segurança e autonomia necessárias para superar os desafios que surgiram. Reconheço profundamente o comprometimento e a responsabilidade que dedicou ao me orientar, e sou extremamente grato por tê-lo como mentor.

Ao CNPq, CAPES e FAPERJ pelo suporte financeiro e pelo investimento no avanço da pesquisa científica e no comprometimento contínuo com o desenvolvimento da ciência.

Ao meu irmão, Mario, cuja trajetória sempre serviu como fonte de inspiração, sempre me incentivando a buscar o melhor em mim. Agradeço também aos meus irmãos de alma, Flávia e Breno, pelo apoio contínuo e pela presença constante desde os tempos de graduação.

Ao meu coorientador Richard Caraballo, pelo suporte essencial quando o doutorado ainda era uma casa estranha cheia de desconhecidos, por me ajudar a dar os primeiros passos e a transformar essa casa em um lar.

Gostaria de expressar meu profundo agradecimento ao CBPF e a todos os que compõem esta instituição. Desde a equipe de limpeza até os técnicos, pesquisadores, alunos, secretários, seguranças e porteiros, cada um teve um papel fundamental na realização deste trabalho. Um reconhecimento especial é estendido ao Laboratório de Materiais Magnéticos Multifuncionais (L3M) e aos

colegas de jornada que se tornaram amigos. Destaco especialmente Wesley, Evelyn, Aryane, Bianca, Guilherme, Dugato, Torrão, Pablo e Vivian, pelo companheirismo, cafés e suporte. Além disso, gostaria de agradecer ao Crisostomo por sua disponibilidade e por realizar o processo de redução das minhas amostras no INT, e ao Surrender pelas valiosas colaborações que contribuíram significativamente para o desenvolvimento de meu trabalho.

Agradeço também à MAGtech pela oportunidade e pela confiança em minha capacidade profissional. Em especial, ao Marcel por acreditar em meu trabalho e proporcionar uma experiência de aprendizado enriquecedora. À Marla, minha gratidão por tornar a jornada de trabalho mais leve e por nossa parceria sólida ao longo deste último ano.

Durante minha estadia no Rio, meus amigos foram pilares fundamentais em minha vida, e é essencial mencionar esses quatro indivíduos incríveis. À Carini, minha companheira de casa, que foi meu refúgio e base, expressei minha profunda admiração. À Acássia, minha companheira desde o dia da entrevista para o doutorado, agradeço por ser essencial nessa conquista e por sua amizade ao longo dessa jornada. Ao Carlos, cuja presença constante foi um presente inestimável nesta cidade maravilhosa, agradeço de todo coração. E ao David, por sempre acreditar em mim, obrigado pelas orações e ligações.

Por fim, quero estender meu profundo agradecimento a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho, mesmo não tendo sido mencionados. À minha família, aos meus amigos, aos colegas de profissão e àqueles que compartilham o mesmo teto comigo no dia a dia, meu sincero reconhecimento. Cada dia apressado e cada noite pensativa foram mais leves e significativos graças à companhia e ao suporte de vocês. Seu apoio foi o alicerce que sustentou este percurso e transformou desafios em conquistas. A todos vocês, meu mais profundo e sincero obrigado.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi desenvolver sistemas nanoparticulados diversos para otimizar suas propriedades magnéticas, visando aprimorar sua eficácia em aplicações biomédicas. Abordamos duas dificuldades na hipertermia magnética (HM): (i) melhorar a eficiência de aquecimento e (ii) implementar sistemas de autorregulação térmica para reduzir danos celulares em tratamentos prolongados. Na busca por aprimorar a eficiência de aquecimento das nanopartículas magnéticas (NPMs), as VIPs (do inglês, *Vortex Iron Oxide Particles*) mostraram-se ideais devido à sua configuração magnética de vórtice, proporcionando uma resposta superior à HM em comparação com as tradicionais nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas (SPIONs). A estratégia envolveu a fabricação de sistemas magnéticos baseados em óxidos de ferro (magnetita ou maghemita) com uma forma específica de nanohexágonos, conferindo-lhes o comportamento magnético de vórtice. As NPMs foram sintetizadas controlando suas diagonais médias, variando entre 199 e 328 nm, e foram caracterizadas estrutural e morfológicamente. Em seguida, foram verificadas suas características magnéticas e, por meio de testes apropriados, foi explorado seu potencial para a HM. Os resultados mostraram excelentes valores da taxa de absorção específica (SAR), quando comparados com outros sistemas encontrados na literatura. Os valores encontrados são superiores a 300 W/g, indicando o potencial promissor desses sistemas para aplicações em HM. Paralelamente, implementamos sistemas autorregulados para controlar a temperatura durante o tratamento de HM, evitando assim o superaquecimento prejudicial aos tecidos saudáveis e solucionando a questão do controle interno de temperatura durante o procedimento, garantindo assim sua efetividade. A ideia desses sistemas é manter a temperatura de tratamento na faixa entre 42-46 °C. Para isso, o controle da temperatura de Curie (T_C) é fundamental, uma vez que para temperaturas acima de T_C , as NPMs encontram-se em estado paramagnético, desativando efetivamente o tratamento de HM e evitando o superaquecimento das células sadias. Dessa forma, foi desenvolvido um protocolo para HM com temperatura autorregulada, baseado em manganitas de lantânio dopadas com estrôncio $La_{1-x}Sr_xMnO_3$. Este protocolo envolveu a modificação da composição e do diâmetro das partículas, variando o teor de estrôncio ($0,2 \leq x \leq 0,3$) e a temperatura de tratamento térmico (600 °C, 700 °C e 800 °C). As manganitas foram escolhidas por sua capacidade de ajuste da T_C . Posteriormente, aplicamos esse protocolo às ferritas à base de Zn-Co com a composição $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$, obtendo um ajuste fino da T_C e, conseqüentemente, uma autorregulação eficaz da HM. A amostra com a composição $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ ($x = 0,4$) destacou-se como promissora, apresentando um SAR de 22 W/g, compatível com aplicações biomédicas, e uma T_{max} dentro da faixa segura para o tratamento de HM. Esse protocolo, inicialmente desenvolvido com manganitas, foi adaptado com sucesso nas ferritas à base de Zn-Co, representando um avanço significativo para aplicações práticas de HM autorregulada.

ABSTRACT

The aim of this work was to develop diverse nanoparticulate systems to optimize their magnetic properties, aiming to enhance their effectiveness in biomedical applications. We addressed two challenges in magnetic hyperthermia (MH): (i) improving heating efficiency and (ii) implementing self-regulating thermal systems to reduce cellular damage in prolonged treatments. In the pursuit of enhancing the heating efficiency of magnetic nanoparticles (MNPs), Vortex Iron Oxide Particles (VIPs) proved to be ideal due to their vortex magnetic configuration, providing a superior response to MH compared to traditional superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs). The strategy involved manufacturing magnetic systems based on iron oxides (magnetite or maghemite) with a specific hexagonal nanoscale shape, conferring vortex magnetic behavior. MNPs were synthesized by controlling their average diameters, ranging between 199 and 328 nm, and were structurally and morphologically characterized. Subsequently, their magnetic characteristics were verified, and their potential for MH was explored. The results showed excellent specific absorption rate (SAR) values compared to other systems in the literature, exceeding 300 W/g, indicating the promising potential of these systems for MH applications. Simultaneously, we implemented self-regulating systems to control the temperature during MH treatment, thus avoiding harmful overheating of healthy tissues and addressing the internal temperature control issue during the procedure, ensuring its effectiveness. The concept behind these systems is to maintain the treatment temperature in the range of 42-46 °C. For this purpose, control of the Curie temperature (T_c) is fundamental, as temperatures above T_c render MNPs in a paramagnetic state, effectively deactivating MH treatment and preventing overheating of healthy cells. Accordingly, we developed a protocol for self-regulated MH based on lanthanum-doped strontium manganites $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$. This protocol involved modifying the composition and diameter of particles by varying the strontium content ($0.2 \leq x \leq 0.3$) and the thermal treatment temperature (600 °C, 700 °C, and 800 °C). Manganites were chosen for their ability to adjust T_c . Subsequently, we applied this protocol to Zn-Co-based ferrites with the composition $\text{Zn}_{0.54}\text{Co}_{0.46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$, achieving fine-tuning of T_c and, consequently, effective self-regulation of MH. The sample with the composition $\text{Zn}_{0.54}\text{Co}_{0.46}\text{Cr}_{0.4}\text{Fe}_{1.6}\text{O}_4$ ($x = 0.4$) stood out as promising, exhibiting a SAR of 22 W/g, suitable for biomedical applications, and a T_{max} within the safe range for MH treatment. This protocol, initially developed with manganites, was successfully adapted to Zn-Co-based ferrites, representing a significant advancement for practical applications of self-regulated MH.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	iv
LISTA DE TABELAS	xii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Objetivos	7
1.1.1. Objetivo geral.....	7
1.1.2. Objetivos específicos.....	7
1.2. Estrutura da tese	9
2. ASPECTOS TEÓRICOS.....	10
2.1. Magnetismo na matéria.....	10
2.1.1. Interação de troca.....	12
2.1.2. Anisotropia Magnética	13
2.1.2.1. Anisotropia de forma	13
2.1.2.2. Anisotropia magnetocristalina	14
2.1.3. Domínios magnéticos	16
2.1.4. Paredes de Domínio.....	17
2.1.5. Classificação dos materiais magnéticos	19
2.1.6. Superparamagnetismo	23
2.1.7. Vórtices Magnéticos	27
2.2. Hipertermia magnética	30
2.2.1. Perdas por histerese.....	32
2.2.2. Perdas por susceptibilidade.....	33
3. ESTADO DA ARTE.....	35
3.1. Câncer: Uma Visão Geral	35

3.2.	Materiais de interesse	37
3.2.1.	Óxidos de Ferro	37
3.2.2.	Ferritas	39
3.2.3.	Manganitas	40
3.3.	Sistema de VIPs para aplicações biomédicas.....	41
3.4.	Controle das dimensões em nanodiscos e nanohexágonos de magnetita 45	
3.5.	Hipertermia magnética com temperatura autorregulada	48
3.5.1.	Sistemas de manganitas em HM autorregulada	49
3.5.2.	Sistemas de ferritas em HM autorregulada	50
4.	METODOLOGIA	53
4.1.	Fabricação dos nanohexágonos	53
4.1.1.	Síntese hidrotérmica dos nanohexágonos de hematita (α -Fe ₂ O ₃) assistida por micro-ondas	53
4.1.2.	Redução dos nanohexagonos	54
4.2.	Síntese pelo método sol-gel das manganitas La _{1-x} Sr _x MnO ₃	56
4.3.	Síntese por coprecipitação das ferritas Zn _{0,54} Co _{0,46} Cr _x Fe _{2-x} O ₄	57
4.4.	Caracterizações	59
4.4.1.	Difração de Raios X.....	59
4.4.2.	Fluorescência de Raios X.....	60
4.4.3.	Microscopia eletrônica	60
4.4.4.	Medidas magnéticas.....	62
4.4.5.	Simulações micromagnéticas	62
4.4.6.	Hipertermia magnética.....	64
5.	RESULTADOS	65

5.1.	Desenvolvimento de sistemas baseados em vórtices magnéticos para hipertermia magnética.....	65
5.1.1.	Caracterização dos nanohexágonos de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$)	65
5.1.1.1.	Análise estrutural e morfológica dos nanohexágonos de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 65	
5.1.2.	Caracterização dos nanohexágonos reduzidos	69
5.1.2.1.	Análise estrutural, morfológica e magnética dos nanohexágonos reduzidos 69	
5.1.3.	Hipertermia magnética nanohexágonos reduzidos.....	79
5.2.	Sistemas autorregulados para hipertermia magnética	81
5.2.1.	Manganitas para aplicações em HM autorregulada.....	81
5.2.1.1.	Caracterização composicional, estrutural, morfológica e magnética.....	82
5.2.2.	Hipertermia magnética manganitas	88
5.2.3.	Ferritas para aplicações em HM autorregulada.....	96
5.2.3.1.	Caracterização composicional, estrutural, morfológica e magnética.....	96
5.2.4.	Hipertermia magnética ferritas.....	102
6.	CONCLUSÕES.....	108
7.	PERSPECTIVAS	111
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	112
	APÊNDICE A	123
	APÊNDICE B	124
	APÊNDICE C	127
	APÊNDICE D	131

LISTA DE FIGURAS

- Figura 2.1:** Variação da magnetização em relação à orientação do plano cristalino no qual o campo magnético é aplicado. Adaptada da referência [51].
..... 15
- Figura 2.2:** Divisão de um único domínio magnético em múltiplos domínios para minimizar a energia magnetostática. As linhas tracejadas indicam as paredes de domínio. Adaptada da referência [59]. 16
- Figura 2.3:** Representação esquemática de uma reversão idealizada de 180° entre dois domínios magnéticos..... 17
- Figura 2.4:** Tipos de paredes de domínio: (a) Parede de Bloch, onde os momentos magnéticos giram perpendicularmente ao plano do domínio adjacente. (b) Parede de Néel, com os momentos magnéticos girando no plano dos domínios adjacentes. Retirada da referência [24]. 18
- Figura 2.5:** Representação de uma curva de histerese ferromagnética, destacando os a magnetização de remanência (M_R), magnetização de saturação (M_s) e campo coercivo (H_c) Retirada da referência [50]. 22
- Figura 2.6:** Ângulos de orientação do momento magnético da partícula e do campo magnético em relação ao eixo de anisotropia. Adaptada da referência [64]. 24
- Figura 2.7:** Variação da barreira de potencial em relação ao ângulo de orientação desta nanopartícula. Adaptada da referência [24]. 25
- Figura 2.8:** Curva de magnetização característica para nanopartículas superparamagnéticas. Retirada da referência [24]..... 27
- Figura 2.9:** Os quatro estados degenerados de um vórtice magnético com circulação $c = \pm 1$ e polarização $p = \pm 1$. As setas brancas indicam a direção de rotação do spin no plano de magnetização. A magnetização no centro aponta para fora do plano. Retirada da referência [74]. 28

Figura 2.10: Representação da histerese de um vórtice magnético. Retirada da referência [50].	29
Figura 3.1: Microscopia de fluorescência de tecido pulmonar contendo células tumorais. Retirada da referência [90].	36
Figura 3.2: Imagem de MEV de nanopartículas de óxido de ferro preparadas por síntese hidrotérmica por Dias et al. [25]: (a) VIP1 (partículas semelhantes a nanoanéis); (b) VIP3 (razão de aspecto próxima a 1); e (c) VIP6 (partícula semelhante a nanotubo).....	42
Figura 3.3: Curvas de HM obtidas por Dias et al. [25]......	43
Figura 3.4: Imagens de MEV mostram (a) nanoanéis de hematita e (b-d) nanoanéis com teores de ferro metálico de 5%, 10% e 70%, respectivamente, mantendo a estrutura em forma de anel com barras de escala de 200 nm. (e) Curva de magnetização versus campo magnético para as amostras, destacando o aumento da magnetização de saturação com o aumento do teor de ferro metálico. Adaptada da referência [26]......	44
Figura 3.5: (a) Estruturas cristalinas da fase não magnética de hematita (α - Fe_2O_3) convertidas em magnetita (Fe_3O_4) após redução. As imagens (b-f) representam os nanodiscos de hematita antes da redução, e as imagens (g-k) mostram os nanodiscos de magnetita após a redução. As porcentagens de H_2O (6% a 10%) referem-se à quantidade de água usada na síntese, afetando o tamanho e a forma dos nanodiscos. Retirada da referência [27].	46
Figura 3.6: Simulações e estudo experimental do estado de vórtice em nanodiscos de magnetita. (a-c) Configuração de magnetização resultante das simulações micromagnéticas de nanodiscos de magnetita com diâmetros de 226, 181 e 98 nm, respectivamente. (d-i) Holografia eletrônica aplicada aos nanodiscos, mostrando as linhas de campo magnético sobrepostas aos nanodiscos magnéticos de 226, 181 e 98 nm de diâmetro, respectivamente. Linhas azuis e vermelhas representam vórtices de direções opostas. (g-i)	

Magnetização correspondente das imagens superiores. Barras de escala = 100 nm. Retirada da referência [27]. 47

Figura 3.7: Variação da magnetização em função da temperatura para as manganitas $\text{La}_{0,77}\text{Sr}_{0,23}\text{MnO}_3$ com diferentes tamanhos de cristalitos, sob a influência de um campo magnético externo de 2,5 kOe. A inserção destaca a relação entre a T_C e o tamanho médio do cristalito. Retirada da referência [39]. 50

Figura 3.8: Curvas de temperatura dependentes do tempo das amostras $\text{Zn}_x\text{Co}_{1-x}\text{Cr}_{0,6}\text{Fe}_{1,4}\text{O}_4$ em campo magnético alternado (Linha sólida: 200 Oe; Linha pontilhada: 400 Oe) e frequência de 100 kHz. A amostra $x = 0,54$ com temperatura de Curie de $45,7^\circ\text{C}$ e coercividade de 174 Oe resulta em uma temperatura autorregulada da suspensão de nanopartículas na temperatura de hipertermia (em torno de 44°C). 51

Figura 5.1: Difratograma representativo da amostra 6% refinado pelo método Rietveld. As linhas verticais correspondem às reflexões tabeladas da hematita número 167 do ICSD, todas as amostras possuem apenas a fase $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ 66

Figura 5.2: Imagens de MEV dos nanodiscos $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, (a) 6%, (b) 7%, (c) 8% e (d) 10%. 67

Figura 5.3: A ilustração destaca a diagonal principal (D) medida entre vértices opostos e a espessura (t) do nanohexágono, exemplificando o protocolo adotado para a quantificação das dimensões. 68

Figura 5.4: Dimensões dos nanohexágonos em função do teor de água. É possível observar como diminui tanto a diagonal principal como a espessura das amostras com 6%, 7%, 8% e 10% de água. 68

Figura 5.5: Difratogramas dos nanohexágonos obtidos após o processo de redução, com picos experimentais (pontos vermelhos) e dados calculados pelo método Rietveld (linhas pretas), e índices de Miller indicando planos cristalinos. 70

Figura 5.6: Porcentagem das fases cristalinas de ferro metálico e óxidos de ferro formadas durante o processo de redução a 300 °C. As linhas são guias visuais para indicar tendências.	71
Figura 5.7: Imagens de MEV dos nanodiscos reduzidos, (a) R-6%, (b) R-7%, (c) R-8% e (d) R-10%.	72
Figura 5.8: Comparação da diagonal média dos nanohexágonos antes e após o processo de redução. Os dados indicam uma estabilidade dimensional, comprovando a eficiência do método de redução aplicado.....	73
Figura 5.9: Curvas de magnetização em função do campo magnético à temperatura ambiente dos nanohexágonos reduzidos.....	74
Figura 5.10: Valores teóricos da magnetização de saturação obtidos a partir das porcentagens das fases encontradas por DRX, em comparação com os valores experimentais obtidos por meio dos ciclos de histerese à temperatura ambiente. Os valores em vermelho, obtidos a partir da Equação 5.1, e em azul, calculados usando a Equação 5.2, são os resultados teóricos, enquanto os valores em preto representam os resultados obtidos experimentalmente.	75
Figura 5.11: Configurações iniciais de magnetização em nanohexágono: (a) no plano, (b) fora do plano e (c) estado de vórtice.	77
Figura 5.12: Diagrama de fases magnético com estados fundamentais para nanohexágonos em função da diagonal e espessura. Áreas em vermelho refletem a magnetização no plano, em azul a magnetização fora do plano e em preto o estado de vórtice magnético. Os hexágonos brancos representam as amostras investigadas neste estudo, localizando-se na região correspondente ao estado de vórtice magnético.....	78
Figura 5.13: Curvas de aquecimento das suspensões de NPMs em água a 2 mg/ml, expostas a um campo magnético alternado de 27 mT e frequência de 224 kHz por um período de 3 minutos.	79

- Figura 5.14:** Os pontos representam os resultados experimentais do conteúdo de lantânio (azul) e estrôncio (vermelho), obtidos por meio de análises de FRX em relação ao teor nominal de estrôncio, representado no eixo x. As linhas contínuas indicam o teor nominal de lantânio (linha azul) e estrôncio (linha vermelha). 82
- Figura 5.15:** Difratoograma representativo da amostra LSMO-0,200 tratada termicamente a 600 °C com pelo método Rietveld. 83
- Figura 5.16:** Imagens representativas das NPMs de LSMO-0,300 a 600 °C (a), 700 °C (b) e 800 °C. (d) Diâmetros médios das nanopartículas em função da temperatura de tratamento térmico para as composições nominais de $x = 0,200$ (pontos pretos), 0,250 (pontos vermelhos), 0,275 (pontos azuis) e 0,300 (pontos verdes). 84
- Figura 5.17:** (a) Magnetização em função da temperatura para as amostras LSMO-x com diferentes tamanhos de nanopartículas. (b) Magnetização em função do campo magnético aplicado para cada amostra. Observe que a faixa verde no eixo da temperatura representa a faixa de temperatura segura autorregulada, enquanto as setas apontando para baixo representam a temperatura máxima alcançada durante nossos ensaios de hipertermia magnética (T_{max}). 85
- Figura 5.18:** Variação da temperatura em função do tempo das amostras de LSMO-x medidas sob um campo magnético alternado aplicado de 200 Oe e 307 kHz. 89
- Figura 5.19:** Diagrama de fases de diâmetro pelo conteúdo de Sr das amostras LSMO-x-T (T é a temperatura de tratamento térmico) para uso em HM autorregulada. Os círculos coloridos representam os valores de SAR obtidos dos ensaios de hipertermia realizados sob um campo magnético alternado de 200 Oe de amplitude e com uma frequência de 307 kHz. As cores dos círculos indicam a intensidade do SAR e são referenciadas na barra de cores exibida no canto superior direito do gráfico. As três fases distintas presentes são representadas por: região cinza escuro - faixa de temperatura autorregulada -

para aplicações de HM; região preta - subaquecimento - aquelas amostras que mostram T_{max} abaixo da faixa autorregulada; e finalmente, cinza claro - fase de superaquecimento, as amostras que têm a T_{max} acima da faixa autorregulada e precisarão de um controlador de temperatura externo para uma aplicação segura da HM..... 95

Figura 5.20: Os pontos representam os conteúdos experimentais de zinco (preto), cobalto (vermelho), cromo (verde) e ferro (azul) obtidos por análise de FRX. As linhas sólidas representam o conteúdo nominal de zinco (linha preta), cobalto (linha vermelha), cromo (linha verde) e ferro (linha azul) utilizados na preparação das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$). 97

Figura 5.21: (a) Refinamento Rietveld de todos os padrões de difração de raios X para as cinco amostras analisadas. (b) Parâmetros de rede ($a = b = c$) graficados em função do teor de Cr^{3+} (pontos experimentais), a linha preta serve apenas como guia visual. 98

Figura 5.22: Imagens de MET das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$, (a) $x = 0,1$, (b) $x = 0,2$, (c) $x = 0,3$, (d) $x = 0,4$, (e) $x = 0,6$ e (f) a estimativa dos tamanhos médios de nanopartículas e cristalitos em função do teor de Cr. 99

Figura 5.23: (a) Magnetização em função da temperatura (FCs) para $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$). Note que a faixa destacada no eixo de temperatura representa a faixa segura de autorregulação de temperatura, enquanto as setas apontando para baixo representam a temperatura máxima (T_{max}) alcançada durante nossos ensaios de hipertermia magnética. (b) Temperatura de bloqueio (T_B), Temperatura de Curie (T_C), e temperatura máxima (T_{max}) alcançada nos ensaios de hipertermia magnética em função do teor de Cr. (c) Curvas de magnetização em função do campo magnético aplicado para $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ à temperatura ambiente. (d) Magnetização de saturação em função do teor de Cr, a linha azul é um ajuste linear como guia visual.... 101

Figura 5.24: Os ensaios de hipertermia magnética foram realizados utilizando campos de 27 mT com frequência de 224 kHz, durante um período de 30

minutos. A faixa azul delimita a zona de temperatura segura para a hipertermia, estabelecida entre 42 e 46°C. 103

Figura 5.25: (a) Os testes de hipertermia magnética das amostras de $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ com diferentes tamanhos foram realizados em campos de 27 mT com uma frequência de 224 kHz, durante um período de 30 minutos. (b) SAR das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ em função do tamanho, a linha vermelha é um ajuste linear como guia visual. 106

Figura A1: Difrátogramas das amostras 7%, 8% e 10%, obtidos antes da redução, com os planos cristalinos indexados de acordo com a referência [122], todas as amostras possuem apenas a fase da hematita. 123

Figura A2: Distribuição média de espessuras das amostras antes da redução, para as amostras 6% (a), 7% (b), 8% (c) e 10% (d). 123

Figura B1: Difrátogramas para todas as amostras (LMSO-x) com as respectivas reflexões de Bragg, para o grupo espacial R-3c (número 167 – ICSD). 124

Figura B2: Imagens representativas das nanopartículas de LSMO-x com suas respectivas distribuições de tamanho. 125

Figura B3: Curvas de magnetização em função da temperatura (ZFC/FC) para os sistemas LSMO-200 (a), LSMO-250 (b), LSMO-275 (c) e LSMO-300 (d). 126

Figura C1: Distribuição de tamanhos médios das ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ para todas as composições $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$)..... 127

Figura C2: Curvas de magnetização em função da temperatura (ZFC/FC) para as ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ de 5 a 400 K..... 127

Figura C3: Difrátogramas das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$, apresentando diferentes tamanhos médios, com os planos cristalinos indexados conforme a referência [123]. Todas as amostras exibem exclusivamente a fase da magnetita, confirmando a estrutura de espinélio, e não há presença de fases de impurezas. 128

Figura C4: Imagens de TEM das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ ($x = 0,4$), mostrando as diferentes distribuições de tamanho: (a) 17 nm, (b) 18 nm, (c) 20 nm, (d) 24 nm e (e) 25 nm. Os tamanhos médios aumentam com a duração do tratamento térmico, como indicado nos histogramas acima de cada imagem. Em 2 h de aquecimento, o tamanho médio das nanopartículas é de aproximadamente 17 ± 3 nm, enquanto em 6 h, 12 h, 24 h e 36 h, os tamanhos médios são, respectivamente, 18 ± 3 nm, 20 ± 4 nm, 24 ± 5 nm e 25 ± 4 nm. Um aumento de 47% no tamanho médio da amostra foi observado após 36 horas de tempo de tratamento térmico..... 129

Figura C5: Curvas de magnetização em função do campo magnético para os sistemas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ com diferentes tamanhos médios de partículas. 130

Figura C6: Curvas de magnetização em função da temperatura (FC) para os sistemas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ 130

LISTA DE TABELAS

Tabela 4.1: Nomenclatura das amostras baseada na quantidade de água (ml) usada na preparação, e porcentagem em relação ao volume total de etanol (60 ml).	54
Tabela 5.1: Valores de magnetização de saturação (M_S), remanência (M_R) e coercividade (H_C), junto com as porcentagens de ferro metálico (α) e magnetita/maghemita (β), e as magnetizações calculadas (M_{S1} e M_{S2}).	76
Tabela 5.2: Valores de SAR e ILP para os nanodiscos reduzidos.....	80
Tabela 5.3: Parâmetros de magnetização para $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ em sistemas distintos, com diferentes teores de Sr e tamanhos de nanopartículas (D). Aqui, M_S , M_R e H_C representam, respectivamente, a saturação magnética, a remanência e a coercividade a 300 K. As temperaturas T_B , T_C e T_{max} referem-se, às temperaturas de bloqueio, Curie e máxima de hipertermia.	87
Tabela 5.4: Parâmetros de HM para amostras de $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ obtidos a 200 Oe e 300 kHz. A temperatura máxima (T_{max}), o SAR e o ILP também estão listadas.	90
Tabela 5.5: Parâmetros magnéticos para as ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$: valores de M_S , M_R , H_C , T_B e T_C	102
Tabela 5.6: Valores de SAR, T_{max} e ILP para $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$	104
Tabela 5.7: Comparação do desempenho de diferentes amostras para HM. A tabela apresenta o SAR em W/g, a intensidade do campo magnético (H) em kA/m, a frequência (f) em kHz, e o ILP em nHm ² /kg.	107

1. INTRODUÇÃO

Uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo é o câncer [1,2], o que tem impulsionado a realização de diversos estudos e pesquisas para o desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e tratamento. Embora as terapias convencionais, tais como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, tenham melhorado progressivamente a sobrevida e qualidade de vida de pacientes com câncer, esses tratamentos muitas vezes apresentam efeitos colaterais significativos [3,4] e possuem limitações quanto à sua eficácia em casos de tumores avançados e metastáticos [5,6]. Diante dessa necessidade constante, é fundamental o desenvolvimento de terapias menos invasivas mais localizadas e eficazes. Nesse contexto, destaca-se a hipertermia magnética (HM), que vem despertando um crescente interesse como uma abordagem promissora para o tratamento de tumores, inclusive em casos que se mostram resistentes aos tratamentos convencionais [7,8].

A HM é uma técnica terapêutica que utiliza nanopartículas magnéticas (NPMs) para gerar calor localizado no interior das células cancerígenas sob a ação de um campo magnético alternado [9,10], o que resulta em sua destruição seletiva, uma vez que elas possuem menor resistência ao calor comparadas as células normais [11,12]. Essa técnica consiste em localizar as NPMs diretamente no local do tumor, seguida da exposição a um campo magnético alternado para induzir a dissipação de calor por meio dos mecanismos de perda de energia magnética. Esse efeito é impulsionado por dois mecanismos principais: as perdas por relaxação (relaxação de Brown e Néel) e a perda por histerese, que fornecem energia térmica ao meio no qual as NPMs estão inseridas. A vantagem da HM é a sua capacidade de alcançar tumores difíceis de serem tratados por outras técnicas, sem afetar o tecido saudável circundante. Além disso, é minimamente tóxica, o que pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes [13-15].

A eficiência de dissipação de energia destas partículas é determinada por uma grandeza denominada taxa de absorção específica (do inglês, *Specific Absorption Rate* - SAR) [16-18]. O SAR é uma medida que determina a potência

de aquecimento, em Watts (W), gerada por massa (em grama) das NPMs. Essencialmente, ela quantifica a capacidade das NPMs de converter energia absorvida em calor por unidade de massa [19].

As NPMs mais utilizadas para HM são os de óxido de ferro, como a magnetita (Fe_3O_4) ou a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), conhecidas como SPIONs (do inglês, *Superparamagnetic Iron Oxides Nanoparticles*) [20,21]. A escolha desses compostos para aplicações biomédicas baseia-se em suas propriedades físicas e químicas, que atendem aos requisitos específicos para sua aplicação em HM. Esses requisitos incluem a biocompatibilidade e baixa citotoxicidade, que são fundamentais para que as NPMs possam ser utilizadas em aplicações clínicas, sem gerar efeitos tóxicos no organismo [22]. Além disso, é necessário que as NPMs possuam baixas coercividade e remanência magnética, a fim de garantir que elas não permaneçam magnetizadas após a aplicação do campo magnético externo, reduzindo assim a possibilidade de danos aos tecidos saudáveis [23]. Embora as SPIONs sejam amplamente reconhecidas por sua eficácia em aplicações biomédicas, este trabalho propõe uma ampliação estratégica por meio da introdução das VIPs (do inglês, *Vortex Iron oxide Particles*), uma nova classe de nanopartículas. Essas partículas, que geralmente possuem a forma de nanodiscos, exibem um estado magnético peculiar chamado de vórtice. Uma das vantagens significativas das VIPs é a sua capacidade de proporcionar um alto SAR, ao mesmo tempo em que mantêm os requisitos necessários para aplicações biomédicas [24].

As VIPs apresentam uma variedade de morfologias, incluindo nanotubos [25], nanoanéis [26], nanodiscos [27], entre outras, e são conhecidas por apresentarem vantagens significativas para aplicações em HM em comparação com os SPIONs. Uma das principais vantagens das VIPs é o alto SAR, que pode ser atribuído aos mecanismos de perdas de energia magnética por susceptibilidade e histerese. Embora ambas as partículas, VIPs e SPIONs, apresentem perdas por susceptibilidade, o mecanismo de perda por histerese explorado pelo estado de vórtice magnético está presente apenas nas VIPs em um regime quase estático. Danijela Gregurec et al. verificaram em seu trabalho [27] que nanohexágonos de diferentes diâmetros podem apresentar o estado de

vórtice magnético. Neste trabalho, será explorado como as VIPs podem ser projetadas para maximizar o SAR, levando em consideração suas propriedades magnéticas relevantes.

Por outro lado, os SPIONs apresentam um desafio significativo para seu uso, dado seu potencial para gerar calor, elevando a altas temperaturas durante o tratamento. Isso pode dificultar o controle preciso da temperatura e resultar na redução do tempo de aplicação na HM, uma vez que o controle interno de temperatura é crucial nesse contexto [28]. O superaquecimento pode resultar em danos teciduais indesejáveis, tornando necessário o desenvolvimento de soluções eficientes e viáveis [29,30].

Nesse contexto, a abordagem de autorregulação de temperatura surge como uma alternativa promissora para contornar os desafios associados ao superaquecimento, permitindo manter a temperatura dentro da faixa terapêutica desejada (42 - 46 °C) durante o tratamento de HM [29,31]. Nesse cenário, tanto as manganitas quanto as ferritas têm se destacado como sistemas capazes de oferecer soluções inovadoras. Entretanto, a implementação desse método pode ser complexa, pois determinar com confiabilidade a temperatura dentro das células não é uma tarefa trivial. Uma alternativa para evitar o superaquecimento é o uso de NPMs que autorregulem a temperatura máxima de tratamento, “desligando” o aquecimento além desse ponto crítico. Essa estratégia visa garantir que o superaquecimento não prejudique gravemente as células saudáveis.

Uma possível solução reside em considerar um sistema magnético que permita ajustar a temperatura de Curie para coincidir com a temperatura segura de hipertermia [32,33]. Nesse cenário, um sistema desse tipo se aquecerá até atingir a T_C (o sistema está 'ligado'), e acima da T_C , o sistema não gerará mais calor (o sistema está 'desligado'). Nessa perspectiva, destacam-se as perovskitas de manganitas à base de lantânio-estrôncio (La-Sr) como excelentes candidatas para esse propósito. Além disso, as ferritas à base de zinco-cobalto (Zn-Co) também emergem como excelentes candidatas para esse tipo de aplicação.

As perovskitas, constituem uma vasta família de compostos, destacam-se por apresentar propriedades magnéticas e de transporte notáveis, despertando grande interesse tanto do ponto de vista fundamental quanto em aplicações práticas. Dentro desta família, as manganitas se destacam como um sistema versátil [34]. Por meio da manipulação da sua composição, é possível combinar propriedades magnéticas e de transporte relevantes nas manganitas, resultando em fenômenos notáveis, como a coexistência de fases magnéticas e o efeito magnetocalórico [35]. No contexto do desenvolvimento de um sistema de temperatura autorregulada, as manganitas se destacam, pois é simples ajustar as temperaturas críticas de acordo com o interesse específico. Além disso, esses compostos apresentam a vantagem de não exigir rotas de preparação complexas, sendo de fácil fabricação e economicamente viáveis. Vale ressaltar que, em geral, as manganitas não são tóxicas [35], proporcionando uma opção mais segura quando comparadas a outros materiais com características semelhantes [36].

O sistema $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ é um óxido com uma estrutura de perovskita (ABO_3) onde íons La^{3+} ou Sr^{2+} estão nos cátions do sítio A. A substituição de íons La^{3+} por íons Sr^{2+} induz uma mistura de valência com Mn^{3+} ou Mn^{4+} ocupando os cátions do sítio B. Essa substituição gera modificações em sua estrutura [35]. Assim, variando a concentração relativa de íons La^{3+} e Sr^{2+} , pode-se ajustar a transição magnética em uma ampla faixa de temperaturas, de acordo com a conveniência.

Em seu trabalho [37], McBride et al. avaliaram o sistema $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, com x variando de 0 a 0,4, para sua aplicação em HM. Eles observaram um aumento na temperatura de transição magnética conforme o teor de estrôncio aumentava. Contudo, o estudo se concentrou em NPMs maiores, com diâmetros acima de 60 nm, as quais não exibiam características superparamagnéticas desejáveis para aplicações biomédicas. Adicionalmente, o lantânio presente contribui para a diluição do momento magnético, implicando numa resposta magnética reduzida e, conseqüentemente, limitando sua eficácia na HM.

Estudos anteriores investigaram o impacto do tamanho das nanopartículas na temperatura de transição magnética [38-40]. Todos esses trabalhos concluíram que o tamanho das partículas influencia diretamente a temperatura de transição, diminuindo à medida que o tamanho diminui. Essas constatações foram atribuídas a efeitos de superfície, responsáveis por reduzir o acoplamento médio de troca e, conseqüentemente, diminuir a temperatura de ordenamento.

Com base nas considerações acima, podemos elaborar uma estratégia para desenvolver um sistema de autorregulação térmica, com o objetivo de garantir sua aplicação segura na HM. A busca por um composto adequado deve focar em uma temperatura de transição magnética apropriada para a HM segura, garantindo uma alta resposta magnética e mantendo-se na fase superparamagnética. Estas condições implicam na consideração de dois fatores principais: (i) a composição química do sistema; (ii) e o tamanho das nanopartículas.

Simultaneamente, as ferritas à base de zinco-cobalto (Zn-Co) têm assumido grande relevância, uma vez que é possível controlar a temperatura de transição magnética pelas substituições de composição, sem comprometer significativamente sua estrutura, por exemplo, substituindo íons Fe^{3+} por outros íons, como Cr^{3+} [31,41]. Portanto, é possível implementar o tratamento de HM sem controles externos de temperatura. As ferritas respondem ao campo magnético alternado, aquecendo conforme necessário. Quando a temperatura do sistema excede sua T_c , as NMPs tornam-se paramagnéticas [42], interrompendo o processo de aquecimento. As nanopartículas de ferrita à base de Zn-Co são atraentes para a HM devido às suas propriedades magnéticas e químicas favoráveis [43]. Além disso, o raio iônico do Cr^{3+} é bem próximo ao do Fe^{3+} , podendo ser substituídos sem destruir a integridade e a simetria da estrutura cristalina original [44,45]. A adição de Cr^{3+} à estrutura da ferrita à base de Zn-Co diminui sua T_c , dando a essas nanopartículas a possibilidade de autorregulação próximo à temperatura de tratamento [46].

Alguns estudos anteriores relataram a influência dos íons Cr^{3+} na composição das ferritas Zn-Co. Por exemplo, Wei Zhang et al. [47] descobriram que para conteúdos fixos de cromo e ferro e proporções diferentes de íons Zn^{2+} e Co^{2+} , a T_c pode ser ajustada de forma eficaz e, especificamente, para nanopartículas de $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,6}\text{Fe}_{1,4}\text{O}_4$, seu valor está dentro da faixa de tratamento de HM autorregulada. Por outro lado, Xiaogang Yu et al. [46], que fixaram os teores de Zn^{2+} e Co^{2+} variando a concentração de íons Fe^{3+} e Cr^{3+} , constataram que o material é ideal para HM sem controle externo de temperatura. Em outros trabalhos [44,46,47], é possível avaliar as consequências do efeito da alteração da composição das ferritas Zn-Co. No entanto, o ajuste entre composição e tamanho para esses tipos de amostras permanece pouco compreendido.

Este trabalho busca desenvolver sistemas destinados a aplicações em hipertermia magnética que atendam integralmente aos requisitos biomédicos de eficiência, segurança e durabilidade no tratamento.

1.1. Objetivos

1.1.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é desenvolver sistemas avançados e mais eficientes para aplicações em HM. Para alcançar isto, adotamos duas abordagens distintas e complementares, cada uma visando aperfeiçoar diferentes aspectos de tratamentos por hipertermia magnética.

Na primeira, focamos na investigação de nanopartículas com morfologia hexagonal, com o intuito de alcançar o comportamento magnético de vórtices. Essa abordagem é estratégica, pois visa potencializar a eficácia de aquecimento das NPMs.

A segunda abordagem, concentra-se no desenvolvimento de sistemas com propriedades de temperatura autorregulada.

1.1.2. Objetivos específicos

- Ajustar os parâmetros de síntese para a produção eficiente de nanohexágonos de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), com o objetivo de controlar as dimensões específicas, como a diagonal e espessura, com foco nas aplicações desejadas.
- Aperfeiçoar as condições de redução para transformar nanohexágonos de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ em $\text{Fe-Fe}_x\text{O}_y$, uma composição de fases de ferro metálico e óxidos de ferro, buscando aperfeiçoar os parâmetros para este processo.
- Realizar uma caracterização abrangente da estrutura, morfologia e propriedades magnéticas das nanopartículas, tanto antes quanto após o processo de redução.

- Realizar simulações micromagnéticas para desenvolver um diagrama de fase, mapeando os estados magnéticos fundamentais dos nanohexágonos, com base em suas dimensões. Utilizar esse diagrama para fabricar amostras com dimensões específicas, focando na obtenção do estado magnético de vórtices nos nanohexágonos.
- Estabelecer um protocolo específico para HM autorregulada, garantindo a segurança no tratamento, atendendo aos requisitos essenciais de aplicações biomédicas.
- Sintetizar NPMs de manganitas $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, variando o teor de estrôncio de 0,2 a 0,3, utilizando o método sol-gel. Em seguida, aplicar diferentes condições de tratamento térmico para ajustar o tamanho das nanopartículas.
- Avaliar detalhadamente as propriedades magnéticas nas manganitas, com foco na temperatura de transição, para compreender o comportamento magnético das NPMs e verificar a autorregulação térmica.
- Utilizar o protocolo desenvolvido na aplicação de HM com temperatura autorregulada em nanopartículas de ferritas $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$.
- Sintetizar ferritas a base de Zn-Co, realizando a substituição dos íons de Fe^{3+} por Cr^{3+} ; variando a composição e o tamanho das NPMs.
- Caracterizar as propriedades estruturais, morfológicas e magnéticas das ferritas $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$ e analisar a influência do cromo na redução da T_C , para evitar o superaquecimento.
- Avaliar a eficiência dos nanohexágonos, das manganitas $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ e das ferritas $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$ para geração de calor em aplicações de hipertermia magnética.

1.2. Estrutura da tese

Essa tese será estruturada da seguinte forma: No Capítulo 2, a atenção se volta para os aspectos teóricos. Aqui, são explorados alguns conceitos sobre magnetismo e nanomagnetismo, criando uma base teórica para compreender as propriedades fundamentais das NPMs. Adicionalmente, é introduzido o conceito de hipertermia magnética, ressaltando sua conexão com os princípios do magnetismo e suas aplicações específicas.

No Capítulo 3, a ênfase recai sobre o estado da arte, especialmente em relação às aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas. Adicionalmente, realiza-se uma revisão crítica das publicações impactantes na área, com um enfoque particular nas ferritas e manganitas voltadas para HM com temperatura autorregulada. A análise também abrange as partículas de óxido de ferro com estado de vórtice magnético, sublinhando sua grande importância no progresso das pesquisas em HM.

No Capítulo 4, é apresentada a metodologia utilizada, detalhando a fabricação das amostras e as técnicas de caracterização empregadas neste trabalho, abordando os procedimentos e equipamentos utilizados.

No Capítulo 5, os resultados são divididos em duas partes principais. A primeira parte discute os resultados relacionados aos nanohexágonos como potenciais candidatos para aplicações eficientes em HM. A segunda parte trata dos resultados referentes aos sistemas de temperatura autorregulada.

No Capítulo 6, são apresentadas as conclusões do estudo, sintetizando os principais achados e a relevância dos resultados obtidos. Por fim, no Capítulo 7, são oferecidas perspectivas para trabalhos futuros, indicando direções de pesquisa e possíveis aplicações dos resultados alcançados.

2. ASPECTOS TEÓRICOS

Neste capítulo, serão explorados os conceitos fundamentais sobre magnetismo, desde a sua manifestação em larga escala até os fenômenos que ocorrem na escala nanométrica. Adicionalmente, será apresentada a teoria necessária para o entendimento da hipertermia magnética em NPMs, destacando seu princípio básico e a importância desses conceitos de magnetismo e nanomagnetismo para essa aplicação específica.

2.1. Magnetismo na matéria

O estudo do magnetismo, particularmente em nanopartículas, tem emergido como uma das áreas científicas mais dinâmicas e interdisciplinares dos últimos tempos. Englobando campos tão diversificados quanto física, ciência dos materiais, biologia, medicina e biotecnologia. O magnetismo das nanopartículas não apenas reflete os avanços na compreensão fundamental da matéria, mas também desvenda oportunidades para aplicações revolucionárias em diversas áreas da ciência e tecnologia.

Em uma primeira aproximação, o magnetismo na matéria pode ter sua origem explicada através dos momentos magnéticos dos elétrons desemparelhados [48]. Uma maneira simples de pensar sobre isso é imaginar esses momentos magnéticos como pequenos ímãs, os quais interagem coletivamente, gerando ao material um estado magnético [24].

Um dos principais pilares na compreensão do magnetismo é o conceito de magnetização, denotada por \vec{M} . Em termos simples, a magnetização é uma medida da quantidade total de momento magnético ($\vec{\mu}$) por unidade de volume dentro de um material [49]. É definida como:

$$\vec{M} = \frac{\sum \vec{\mu}}{V} \quad (2.1)$$

Onde:

- μ representa o momento magnético, esse momento é composto por duas componentes essenciais: o momento magnético orbital (oriundo do movimento orbital dos elétrons em torno do núcleo atômico) e o momento magnético de spin dos elétrons [50]. A configuração e a dinâmica conjunta desses momentos definem o caráter magnético do material.
- V é o volume do material.

No Sistema Internacional (SI), a magnetização é representada em A/m (Ampere por metro) e, no sistema CGS (Centímetro-Grama-Segundo), é definida como emu/cm³ (unidade eletromagnética por centímetro cúbico) [51]. Em certos contextos (como no foco desta tese), é mais prático expressar a magnetização por unidade de massa do material em questão. Portanto, a magnetização por massa é descrita como:

$$\vec{M}' = \frac{\sum \vec{\mu}}{m} \quad (2.2)$$

As unidades correspondentes tornam-se Am²/kg no SI e emu/g no CGS. Apesar de introduzido como magnetização por massa \vec{M}' , para simplificar, neste estudo a notação \vec{M} será usada para representar essa medida, e M denotará a componente da magnetização na direção do campo aplicado.

A forma como os materiais respondem magneticamente, especificamente como a magnetização se comporta diante de um campo aplicado (\vec{H}), é expressa pela susceptibilidade magnética (χ). Em outras palavras, as características magnéticas de um material não são determinadas somente pelo valor da magnitude \vec{M} , mas também por como \vec{M} se altera em função de \vec{H} [48]. A relação entre eles é dada por:

$$\vec{M} = \chi \vec{H} \quad (2.3)$$

Os materiais magnéticos podem apresentar diversos regimes que são dependentes dos tipos de interação entre os momentos magnéticos, que serão descritos abaixo.

2.1.1. Interação de troca

A interação de troca envolve uma interação eletrostática entre momentos magnéticos dos átomos localizados a uma certa distância um do outro. Essa interação resulta em uma energia no sistema, denominada energia de troca, que, em muitos casos, é referida como energia de interação de Heisenberg. O princípio de exclusão de Pauli permitiu a Heisenberg a descrição dessa interação de troca por meio do Hamiltoniano a seguir [52]:

$$\mathcal{H}_{Troca} = -2J \sum_{i \neq j} \vec{S}_i \vec{S}_j \quad (2.4)$$

Nesta equação, \vec{S}_i e \vec{S}_j representam os momentos magnéticos dos átomos i e j , respectivamente, e J é a constante de troca. Essa interação é de curto alcance, e tem valores significativos apenas para pequenas distâncias. Na maioria dos sistemas onde essa energia é relevante, considera-se apenas a interação entre cada momento e seus vizinhos mais próximos, desconsiderando as demais interações, uma vez que seus efeitos são geralmente pouco significativos.

O valor de J é crucial para determinar o regime magnético do material. Quando $J > 0$, a energia é minimizada quando os vetores dos momentos magnéticos vizinhos estão alinhados paralelamente, ou seja, o material apresenta um comportamento ferromagnético [50]. No caso de $J < 0$ e quando os momentos vizinhos têm o mesmo módulo, $|\vec{S}_i| = |\vec{S}_j|$, a energia é minimizada quando esses momentos estão alinhados antiparalelamente, caracterizando o regime antiferromagnético.

Por outro lado, se os momentos magnéticos vizinhos tiverem módulos diferentes, $|\vec{S}_i| \neq |\vec{S}_j|$, o material exibirá um comportamento ferrimagnético [24]. Esses regimes serão discutidos brevemente mais adiante.

2.1.2. Anisotropia Magnética

A anisotropia magnética é a tendência dos momentos magnéticos de se alinharem em direções específicas, conhecidas como direções de fácil magnetização. Quando um sistema possui essa característica, os momentos magnéticos têm uma preferência por se alinharem em uma direção específica, e girá-los para outras direções requer energia adicional.

Materiais com diferentes níveis de anisotropia magnética, seja alta, média ou baixa, têm aplicações variadas em tecnologia. Esses materiais são empregados em diversas áreas, como na fabricação de ímãs permanentes, na criação de meios de armazenamento de informações, na construção de núcleos magnéticos para transformadores e na produção de cabeçotes para sistemas de gravação magnética. Um material pode estar sujeito a vários tipos de anisotropias magnéticas, como anisotropia magnetocristalina, de forma, de superfície e de tensão. Alguns desses tipos de anisotropias serão detalhados nas próximas seções.

2.1.2.1. Anisotropia de forma

A anisotropia magnética de um material pode ser influenciada pela sua geometria, o que é conhecido como anisotropia de forma. Essa anisotropia surge como resultado da própria magnetização do material e da quebra de simetria que ocorre nas extremidades de um objeto de tamanho finito. Ao configurar um objeto de dimensões limitadas e sujeitá-lo a um campo magnético orientado ao longo de um determinado eixo do objeto, surgem polos magnéticos descompensados em suas bordas, criando linhas de campo magnético no interior do objeto, em sentido contrário à magnetização. Esse campo magnético gerado pelas extremidades do objeto é chamado de campo desmagnetizante, representado como H_d [53]. Microscopicamente, podemos pensar nesse material como sendo composto por pequenos dipolos magnéticos, onde as regiões próximas às superfícies do objeto apresentam polos descompensados, contribuindo para a anisotropia magnética.

A energia magnetostática, denotada como E_m , representa a energia associada à magnetização em presença do campo desmagnetizante. Ela é definida pela seguinte equação [54]:

$$E_m = -\frac{\mu_0}{2} \int_V \vec{H}_d \cdot \vec{M} dV \quad (2.5)$$

A equação acima destaca a relação entre a magnetização e o campo desmagnetizante, a integração é realizada sobre o volume do material, representado como V , e μ_0 é a permeabilidade magnética do vácuo.

Para um objeto específico, um aumento no número de polos descompensados resulta em um campo desmagnetizante mais intenso, o que, por sua vez, eleva a energia magnetostática correspondente. No contexto da minimização da energia livre, a anisotropia de forma desempenha um papel crucial na determinação da orientação da magnetização deste objeto, priorizando a redução do campo H_d ao mínimo valor possível.

2.1.2.2. Anisotropia magnetocristalina

A energia de um material que exibe ordenamento magnético pode variar conforme a orientação da sua magnetização em relação à direção específica de sua estrutura cristalina. Essa variação é um fenômeno conhecido como anisotropia magnetocristalina, que é um dos tipos mais comuns de anisotropia magnética. A origem dessa anisotropia está na interação spin-órbita, e é caracterizada pela dependência das propriedades magnéticas do material em relação às direções cristalográficas do cristal.

Devido a essa dependência, surgem direções preferenciais para a magnetização. Sem a aplicação de um campo magnético externo, os momentos magnéticos atômicos tendem a se alinhar espontaneamente ao longo dessas direções, que são conhecidas como eixos de anisotropia ou de fácil magnetização. Essas são as direções que minimizam a energia do material.

Na Figura 2.1, é possível observar a curva de magnetização em relação ao campo magnético quando este é aplicado em diferentes direções cristalográficas dentro de um material que possui uma estrutura cristalina cúbica de face centrada.

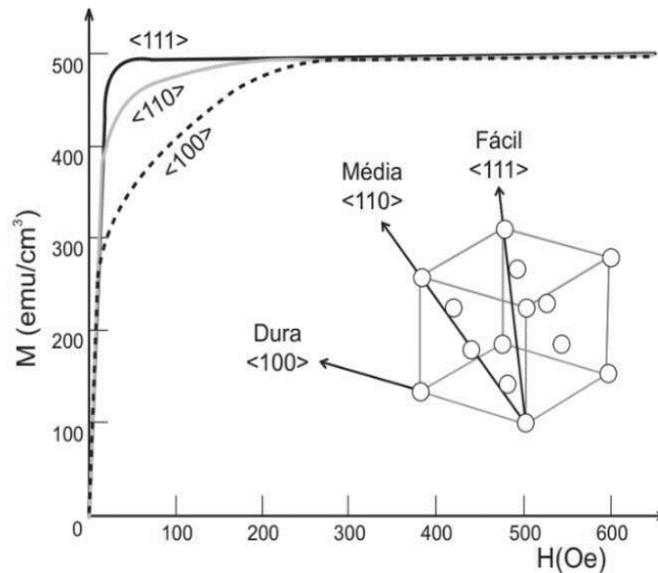


Figura 2.1: Variação da magnetização em relação à orientação do plano cristalino no qual o campo magnético é aplicado. Adaptada da referência [51].

Na direção cristalográfica $\langle 111 \rangle$ do material, a magnetização atinge a saturação com mais facilidade, ou seja, requer campos magnéticos mais baixos para esse processo, tornando-a um eixo de fácil magnetização. Por outro lado, na direção $\langle 100 \rangle$, a magnetização só atinge a saturação após a aplicação de campos magnéticos significativamente mais elevados, o que indica que essa é uma direção de difícil magnetização, muitas vezes referida como "dura" [55].

No cenário mais simples, temos um material com anisotropia uniaxial. Nesse caso, a energia anisotrópica pode ser representada em função da constante de anisotropia K e de θ , que é o ângulo entre \vec{M} e o eixo de anisotropia do cristal, da seguinte forma [56]:

$$E_k = KV \text{sen}^2 \theta \quad (2.6)$$

Onde V é o volume do material.

2.1.3. Domínios magnéticos

O conceito de domínios magnéticos foi introduzido por Weiss. Ele descobriu que os momentos magnéticos dos átomos se organizam em grupos dentro de um material magnético, formando domínios [57]. Dentro de cada domínio a magnetização é uniforme. Devido ao custo energético associado à energia magnetostática, materiais *bulk* tendem a se dividir em vários domínios magnéticos com orientações diferentes de magnetização. Essa divisão minimiza a energia magnetostática do sistema [58].

Uma forma de reduzir a formação de domínios magnéticos em uma amostra de seção retangular, como ilustrado na Figura 2.2, é que a segmentação da magnetização em domínios distintos reduz a quantidade de momentos magnéticos descompensados, diminuindo assim a energia magnetostática do sistema e minimizando a energia total.

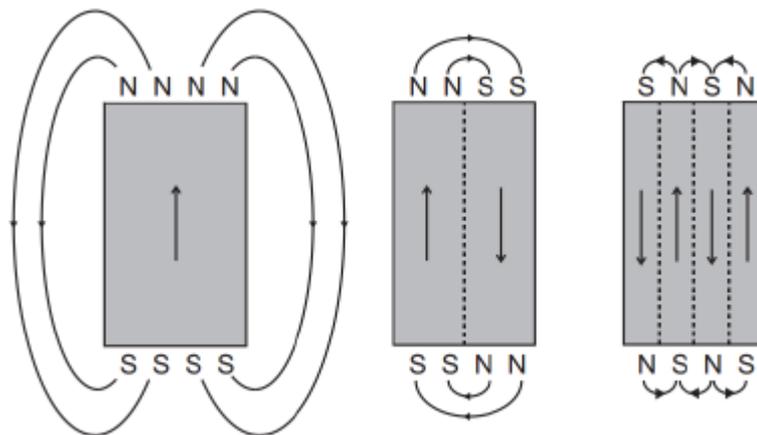


Figura 2.2: Divisão de um único domínio magnético em múltiplos domínios para minimizar a energia magnetostática. As linhas tracejadas indicam as paredes de domínio. Adaptada da referência [59].

2.1.4. Paredes de Domínio

Paredes de domínio são regiões de transição entre domínios magnéticos adjacentes com orientações de magnetização distintas. Inicialmente, pode-se imaginar a reversão da magnetização como uma transição abrupta, para uma parede de domínio de 180° , tal como indicado na Figura 2.3. Contudo, a realidade diverge desse cenário simplificado, que teria um elevado custo energético. Para minimizar a energia total, a interface entre domínios magnéticos é caracterizada por uma transição gradual, e a parede de domínio possui uma largura finita que é determinada pelas energias de troca e de anisotropia.

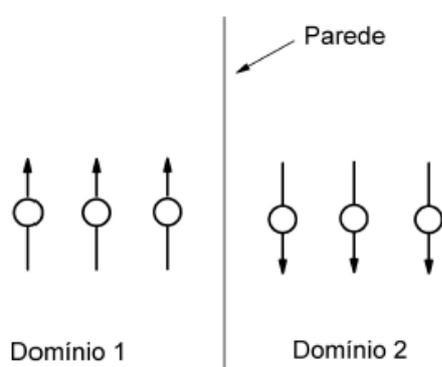


Figura 2.3: Representação esquemática de uma reversão idealizada de 180° entre dois domínios magnéticos.

Existem dois tipos principais de paredes de domínio, diferenciados pela maneira como os momentos magnéticos rotacionam dentro delas: as paredes de Bloch e as de Néel. Em uma parede de Bloch, os momentos magnéticos giram perpendicularmente ao plano da parede de domínio. Em contraste, na parede de Néel, os momentos magnéticos giram paralelamente ao plano da parede [60], como ilustrado na Figura 2.4.

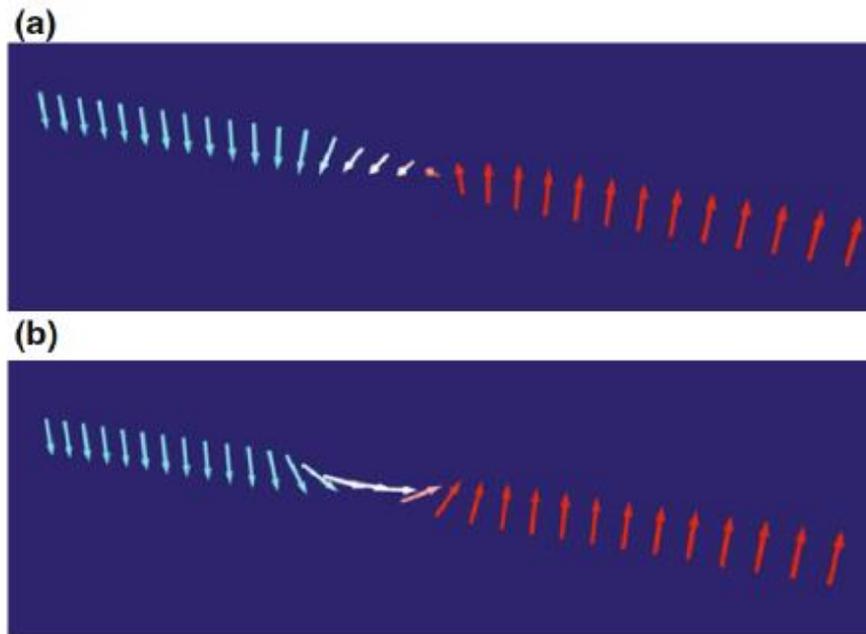


Figura 2.4: Tipos de paredes de domínio: (a) Parede de Bloch, onde os momentos magnéticos giram perpendicularmente ao plano do domínio adjacente. (b) Parede de Néel, com os momentos magnéticos girando no plano dos domínios adjacentes. Retirada da referência [24].

A espessura da parede de domínio magnético δ pode ser estimada levando em conta as dinâmicas de interação de troca e anisotropia. O balanço entre a energia de troca e a energia de anisotropia é que define a configuração de parede de menor energia [51].

A energia associada à formação da parede, no caso na de Bloch, é proporcional a $4\sqrt{AK}$, onde A é a constante de rigidez de troca, e K é a constante de anisotropia magnetocristalina uniaxial [50]. Assim, a energia das paredes de domínio aumenta de maneira proporcional tanto ao incremento da energia de troca quanto ao aumento da anisotropia.

A espessura da parede de domínio do tipo Bloch, δ , é definida como:

$$\delta = \pi \sqrt{\frac{A}{K}} \quad (2.7)$$

Da equação, observa-se que um valor elevado de A conduz a uma maior largura da parede de domínio, enquanto um valor elevado de K , atua no sentido de diminuir essa largura. Vale ressaltar que, em materiais cujas dimensões são inferiores a um valor crítico [58], a formação de uma parede de domínio torna-se desfavorável energeticamente. Portanto, partículas magnéticas em escala nanométrica frequentemente assumem configurações de monodomínio magnético, onde todos os momentos magnéticos se alinham na mesma direção [24]. Sendo assim, se o custo energético associado à formação de uma parede de domínio aumenta, a configuração de monodomínio torna-se mais favorável energeticamente.

2.1.5. Classificação dos materiais magnéticos

Dentre as várias formas de classificar os materiais magnéticos, a mais comum é através do tipo de ordenamento dos momentos quando submetidos a um campo magnético. Em outras palavras, podemos determinar o regime em que se encontra o material através da avaliação da sua susceptibilidade magnética. Por exemplo, materiais com a susceptibilidade menor que zero não apresentam ordenamento de longo alcance, sendo conhecidos como diamagnéticos.

Por outro lado, materiais com susceptibilidade maior que zero, podem ser paramagnéticos, ferromagnéticos, ferrimagnéticos, antiferromagnéticos, dentre outros [61,62]. Para entender os distintos comportamentos, será listada abaixo brevemente as principais características dos tipos de ordenamento com respeito a sua susceptibilidade magnética.

Diamagnetismo:

É uma propriedade inerente a todos os materiais, sendo um ordenamento fraco. Sob a ação de um campo magnético, os momentos se alinham na direção oposta ao campo. A suscetibilidade é negativa ($\chi < 0$), tem um valor tipicamente

baixo e independe da temperatura [63]. Devido à sua dimensão ser muito pequena em comparação com outros tipos de ordenamento magnético, essa propriedade ganha destaque especialmente em materiais não magnéticos.

Paramagnetismo:

Os materiais com propriedades paramagnéticas são caracterizados por não exibirem magnetização de maneira espontânea [64]. Os momentos magnéticos individuais nesses materiais tendem a assumir orientações aleatórias, resultando em uma magnetização nula. A resposta do material é dependente da temperatura e seus momentos tendem a se alinhar na direção do campo magnético externo, tendo sua susceptibilidade descrita pela Lei de Curie [65]:

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (2.8)$$

onde a constante de Curie C depende do material.

Ferromagnetismo:

O estado ferromagnético é conhecido pela forte interação entre os momentos magnéticos atômicos vizinhos culminando em um ordenamento de longo alcance [49]. Essas interações fazem com que esses momentos magnéticos se alinhem, mesmo na ausência de um campo magnético externo. Este ordenamento ocorre abaixo de uma determinada temperatura, conhecida como temperatura de Curie (T_C). Acima de T_C , o comportamento do material assemelha-se ao de um sistema paramagnético. Sua susceptibilidade é descrita pela Lei de Curie-Weiss [65,66]:

$$\chi = \frac{C}{T - \theta_p} \quad (2.9)$$

Onde θ_p é a temperatura paramagnética de Curie (no modelo de campo médio $\theta_p = T_c$). Para temperaturas maiores que T_c todo o sistema se encontra no regime paramagnético. Em geral, acima de T_c as flutuações térmicas são mais significativas, resultando na perda do alinhamento de longo alcance dos momentos magnéticos.

Quando um material ferromagnético é submetido a um campo magnético com intensidade suficientemente alta, conhecido como campo de saturação (H_s), a organização dos domínios magnéticos é desfeita. Nesse momento, todos os momentos magnéticos atômicos estão alinhados na mesma direção que o campo aplicado, alcançando o estado de magnetização de saturação (M_s), onde o material atinge a magnetização máxima [55].

Após reduzir o campo magnético a zero, normalmente permanece uma magnetização não nula, referida como magnetização remanescente (M_R) [50]. Se o campo é, então, aplicado em direção oposta, a magnetização é zerada em um valor específico de campo, denominado campo coercivo (H_c). À medida que o campo magnético é gradualmente reduzido, a magnetização do sistema retorna ao valor absoluto da magnetização de saturação, na direção oposta [55]. Esse comportamento da magnetização em relação ao campo magnético externo é conhecido como histerese magnética. A Figura 2.5 ilustra a curva de histerese de um material ferromagnético, destacando os parâmetros mencionados anteriormente. O estudo da temperatura de Curie e das propriedades de magnetização, como a magnetização de saturação, magnetização remanescente e campo coercivo, foi fundamental para a compreensão e o desenvolvimento deste trabalho.

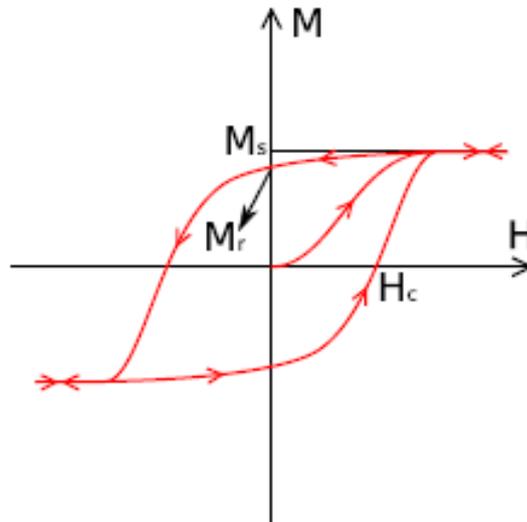


Figura 2.5: Representação de uma curva de histerese ferromagnética, destacando os a magnetização de remanência (M_R), magnetização de saturação (M_s) e campo coercivo (H_c) Retirada da referência [50].

Antiferromagnetismo:

Os materiais antiferromagnéticos não exibem uma magnetização macroscópica espontânea na ausência de um campo magnético externo [24,64]. Nesses materiais, os momentos magnéticos possuem magnitudes idênticas e estão alinhados antiparalelamente, ou seja, eles apontam em sentidos opostos, resultando em uma magnetização total nula. Acima da temperatura de ordenamento, conhecida como temperatura de Néel (T_N), a dependência do inverso da suscetibilidade é linear [24,64].

Ferrimagnetismo:

Materiais ferrimagnéticos são caracterizados pela disposição dos momentos magnéticos em sentidos antiparalelos, com magnitudes distintas. Isso permite a existência de uma magnetização mesmo na ausência de um campo magnético externo [48]. Além disso, esses materiais compartilham propriedades

semelhantes às observadas no ferromagnetismo, tais como coercividade, histerese e T_c [64]. Dentro da categoria de materiais ferrimagnéticos, destacam-se as ferritas, que foram o foco de estudo desta tese. [64,67].

2.1.6. Superparamagnetismo

Na abordagem inicial sobre magnetismo na matéria não foram consideradas as dimensões específicas dos materiais magnéticos. Assume-se que os objetos são muito maiores do que as interações magnéticas mencionadas. A seção atual introduzirá o superparamagnetismo, focando nas implicações de reduzir as dimensões dos materiais magnéticos para tamanhos comparáveis ou menores do que as paredes de domínio. Em escalas macroscópicas, prevalece a interação dipolar e leva à formação de domínios magnéticos, mas em escala nanométrica, a energia magnetostática torna-se menos significativa em comparação com outras energias como a de anisotropia e a interação de troca [50].

O superparamagnetismo manifesta-se em NPs ferromagnéticas ou ferrimagnéticas de tamanho tão reduzido que a energia magnetostática se torna insuficiente para formar e manter uma parede de domínio. Conseqüentemente, essas nanopartículas assumem uma configuração de domínio único, que se orienta de acordo com o eixo preferencial de anisotropia, representando um estado de equilíbrio energético mais estável nessa escala [50].

Nesse estado de monodomínio, vamos considerar que os momentos magnéticos atômicos no interior de uma partícula elipsoidal se movem de forma coerente a um campo externo aplicado, resultando em um momento magnético total que pode ser descrito como $\mu = \mu_{at}N$, onde N representa o número total de átomos magnéticos na partícula e μ_{at} é o momento magnético atômico do elemento da partícula [68]. A energia total dessa partícula é composta pela energia anisotrópica (E_K), e pela energia Zeeman, que surge devido à aplicação de um campo magnético externo. Matematicamente, a energia total pode ser expressa como [69]:

$$E = KV \sin^2 \theta - \mu_0 M H \cos(\theta - \varphi) \quad (2.10)$$

Onde θ é o ângulo entre o vetor de magnetização e o eixo de fácil magnetização, φ é o ângulo entre o eixo de fácil magnetização e o campo magnético externo, como ilustrado na Figura 2.6. E o termo KV representa a barreira de energia que separa dois estados de equilíbrio na ausência de um campo magnético externo.

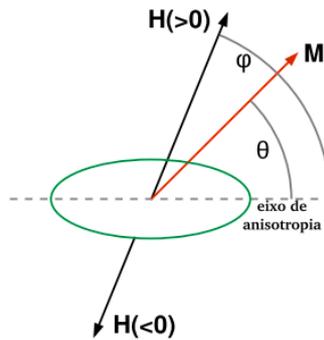


Figura 2.6: Ângulos de orientação do momento magnético da partícula e do campo magnético em relação ao eixo de anisotropia. Adaptada da referência [64].

A magnetização de uma partícula em estado monodomínio tende a se alinhar espontaneamente ao longo do eixo de anisotropia, assumindo orientações caracterizadas por ângulos $\theta = 0^\circ$ ou $\theta = 180^\circ$. Estes dois estados de energia mínima são separados por uma barreira de energia, que precisa ser superada para que a direção da magnetização seja invertida. Na ausência de um campo magnético externo ($H = 0$) [70], a altura desta barreira energética é igual a KV . A Figura 2.7, ilustra a variação da energia da partícula em função do ângulo θ .

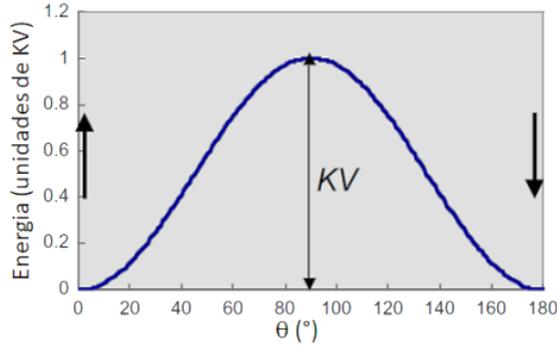


Figura 2.7: Variação da barreira de potencial em relação ao ângulo de orientação desta nanopartícula. Adaptada da referência [24].

Para partículas com um diâmetro de poucos nanômetros, o fenômeno da inversão da magnetização pode ocorrer mesmo a temperatura ambiente. Essa inversão é facilitada pela energia térmica, representada pela expressão $K_B T$, onde K_B é a constante de Boltzmann e T a temperatura. A condição para que a inversão ocorra é que a energia térmica seja igual ou superior à energia da barreira de energia, ou seja, $K_B T \geq KV$.

A variação da magnetização ao longo do tempo, devido a flutuações térmicas, é descrita pela equação:

$$\frac{dM}{dt} = -\frac{1}{\tau_0} M e^{-\frac{KV}{K_B T}} = -\frac{M}{\tau} \quad (2.11)$$

Onde τ representa o tempo de relaxação magnética da partícula e τ_0 é conhecido como o tempo de relaxação característico determinado experimentalmente, seu valor encontra na faixa de 10^{-10} a 10^{-9} segundos [70]. Da equação 2.11, temos que o tempo de relaxação magnética é dado por:

$$\tau = \tau_0 e^{\frac{KV}{K_B T}} \quad (2.12)$$

Essa equação é conhecida como a lei de Néel-Arrhenius [71,72]. Ela descreve como o tempo de relaxação magnética varia em função da barreira energética KV e da temperatura.

Quando as partículas apresentam um tempo de relaxação magnética τ , inferior ao tempo de medição da magnetização (t_m) do sistema, elas entram no estado superparamagnético, resultando em uma magnetização remanente nula. Por outro lado, se τ excede t_m , é considerado que as partículas estão no regime bloqueado, no qual uma magnetização remanente não nula é observada [24], [51]. Este comportamento reflete a influência da energia térmica e das características temporais da medição no estado magnético das partículas.

Utilizando a equação 2.12 e considerando um tempo de $t_m = 100$ s e $\tau_0 = 10^{-9}$ s, é possível estimar o volume crítico (V_{cr}) abaixo do qual um sistema de partículas exibe comportamento superparamagnético. Esta estimativa é dada pela equação:

$$V_{cr} \approx \frac{25K_B T}{K} \quad (2.13)$$

Com isso, o diâmetro crítico (D_{cr}) de uma partícula esférica que exibe comportamento superparamagnético pode ser calculado usando a equação:

$$D_{cr} = \left(\frac{6}{\pi} V_{cr} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.14)$$

A Figura 2.8 ilustra a curva de magnetização de um sistema composto por partículas superparamagnéticas. É notável que, nesse caso, tanto a remanência magnética quanto o campo coercitivo são nulos. Isso significa que, após a remoção do campo magnético aplicado, as partículas superparamagnéticas não mantêm interações magnéticas entre si, o que é de suma importância para diversas aplicações tecnológicas e médicas [73]. Em particular, destaca-se a aplicação em hipertermia magnética, que é o foco principal deste trabalho.

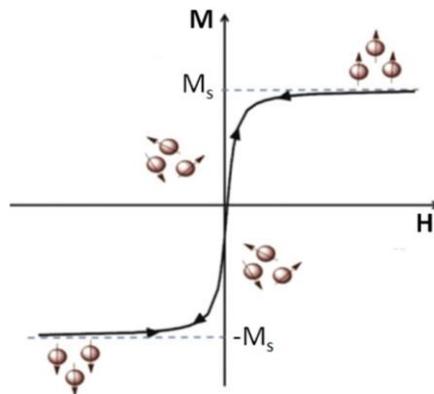


Figura 2.8: Curva de magnetização característica para nanopartículas superparamagnéticas. Retirada da referência [24].

2.1.7. Vórtices Magnéticos

As propriedades magnéticas das nanopartículas são fortemente influenciadas por suas dimensões. Em tamanhos menores que um determinado diâmetro crítico, as nanopartículas tendem a se comportar como monodomínios, representando um estado de energia mínima. Entretanto, ao ultrapassar este diâmetro crítico, as partículas podem transitar para um estado de multidomínio. O vórtice magnético representa um estado intermediário entre o monodomínio e o multidomínio.

Esse estado de vórtice magnético é comumente observado em estruturas como nanodiscos [27], nanohexágonos [27], nanoanéis [26] e em partículas com seções transversais circulares ou elípticas. Em um vórtice, os momentos magnéticos se alinham tangencialmente a círculos concêntricos no plano (x, y). Observa-se um aumento progressivo da inclinação desses momentos em relação ao plano à medida que se aproximam do centro do vórtice. Tal configuração resulta do equilíbrio entre as energias de troca e de anisotropia [58].

No centro do vórtice, localiza-se o núcleo, uma região onde os momentos magnéticos estão orientados perpendicularmente ao plano do disco. Esta orientação resulta da necessidade de minimizar a energia de troca: à medida

que se aproxima do centro, os raios dos círculos tangenciais tornam-se progressivamente menores, aumentando o ângulo entre momentos magnéticos adjacentes e, conseqüentemente, o custo energético da configuração tangencial. Para reduzir esse custo, os momentos magnéticos se reorientam para fora do plano no núcleo do vórtice.

A orientação da magnetização no centro (eixo z) define a polaridade p do vórtice: $p = 1$, para a magnetização apontando para cima e: $p = -1$, para a magnetização voltada para baixo. Além disso, o vórtice é caracterizado por sua circulação, que pode ser no sentido horário ($c = 1$) ou anti-horário ($c = -1$) [74]. Estas características e suas combinações podem ser observadas na Figura 2.9.

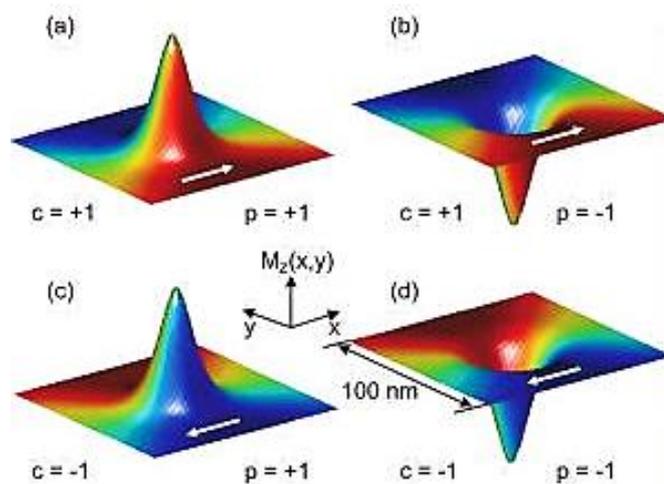


Figura 2.9: Os quatro estados degenerados de um vórtice magnético com circulação $c = \pm 1$ e polarização $p = \pm 1$. As setas brancas indicam a direção de rotação do spin no plano de magnetização. A magnetização no centro aponta para fora do plano. Retirada da referência [74].

A Figura 2.10 exibe uma curva típica de magnetização em função do campo magnético para um vórtice. Inicialmente, na ausência de um campo magnético externo ($H = 0$), o vórtice confina as linhas de campo dentro da partícula, resultando em uma magnetização líquida nula. Com o aumento do campo magnético, o núcleo do vórtice é deslocado perpendicularmente à direção do campo aplicado (no caso, $+x$), levando a um aumento linear da magnetização. Quando o núcleo alcança a borda da partícula, ocorre sua aniquilação, levando

a um salto abrupto na magnetização, o campo onde ocorre esse efeito é denominado campo de aniquilação (H_A). A partir deste ponto, os momentos magnéticos se alinham ao campo externo, atingindo a saturação. À medida que o campo é reduzido a partir da saturação, o núcleo do vórtice se forma novamente, causando outro salto na magnetização, nesse caso o campo é denominado por campo de nucleação (H_N). Após este ponto, o vórtice é reestabelecido e a magnetização retorna ao comportamento linear. Em campos menores, próximos de zero, a resposta magnética diminui linearmente e o sistema não apresenta coercividade, ou seja, em campo nulo, o núcleo retorna ao centro do vórtice, em um campo magnético no regime estático.

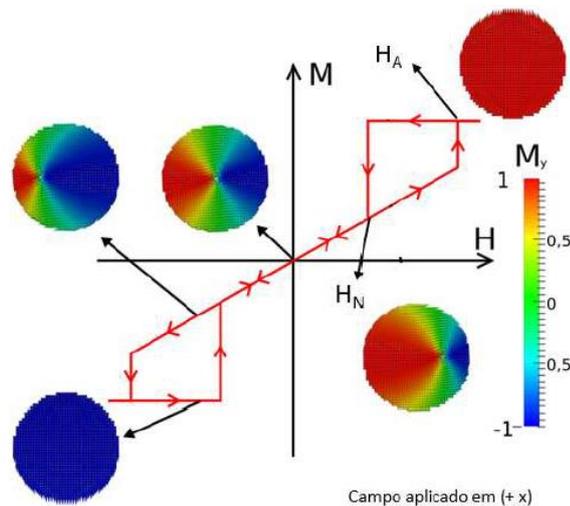


Figura 2.10: Representação da histerese de um vórtice magnético. Retirada da referência [50].

Curiosamente, não há um modelo analítico que descreva completamente a histerese apresentada na Figura 2.10, o que torna a simulação micromagnética uma ferramenta essencial para o estudo desse fenômeno [50].

Os vórtices com este tipo específico de curva de magnetização são particularmente adequados para tratamentos baseados em dissipação de calor, como a HM. Essa adequação se deve ao fato de apresentarem tanto campo coercivo quanto magnetização de remanência nulos. Estas características são essenciais para o uso eficaz e seguro de nanopartículas magnéticas em contextos biológicos. Detalhes adicionais sobre essas propriedades serão explorados nas seções seguintes.

2.2. Hipertermia magnética

A hipertermia consiste no aumento controlado e direcionado da temperatura em partes específicas do corpo ou em tecidos alvo. Por outro lado, a hipertermia magnética viabiliza a geração localizada de calor através das perdas de energia magnética em nanopartículas magnéticas quando submetidas a um campo magnético alternado. Essa abordagem explora a interação entre materiais magnéticos e campos magnéticos alternados para gerar calor [75]. Especificamente, NPMs são capazes de liberar energia em forma de calor, elevando a temperatura em regiões específicas do corpo onde essas partículas são direcionadas [76]. Isso ocorre por meio da ativação das NPMs por um campo magnético alternado controlado externamente.

O potencial terapêutico da HM é evidenciado pelo fato de que células tumorais são mais sensíveis ao aumento de temperatura em comparação com células saudáveis do mesmo tipo. A capacidade das células cancerosas de resistir a temperaturas de até 42 °C está intrinsecamente ligada à vascularização anormal presente no tumor, o que restringe a dissipação eficaz de calor. Em contrapartida, as células saudáveis são mais tolerantes e podem suportar temperaturas de até 46 °C [77]. Assim, um aquecimento controlado, dentro da faixa intermediária de 42 °C a 46 °C [78], é prospectado para induzir danos específicos às células cancerosas, minimizando efeitos adversos sobre as células saudáveis

Para a aplicabilidade das NPMs em tratamentos de hipertermia magnética, é necessário que elas atendam a determinados requisitos específicos, como:

- Baixa citotoxicidade e biocompatibilidade [79,80].
- Aplicação de campos magnéticos biocompatíveis. A aplicação segura e bem tolerada pelo paciente é assegurada quando a frequência e a intensidade do campo magnético aplicado atendem à relação estabelecida: $H \times f \leq 5 \times 10^9 \text{ A/ms}$ [81].

- Remanência magnética e coercividade nulas, evitando interações dipolares entre as partículas e, conseqüentemente, inibindo a agregação delas.

- Magnetização de saturação maximizada. Isso é fundamental para assegurar a máxima eficácia no processo de aquecimento das partículas quando expostas à ação do campo magnético oscilante.

A avaliação da eficácia de aquecimento das nanopartículas é realizada por meio da taxa de absorção específica, SAR. Esta grandeza é expressa em unidades de Watts por grama (W/g) e é descrita pela seguinte equação [19]:

$$SAR = \left(\frac{m_l C_l + m_{NP} C_{NP}}{m_{NP}} \right) \left(\frac{\Delta T}{\Delta t} \right) \quad (2.15)$$

Nesta equação m_l e m_{NP} representam a massa (em gramas, g), e C_l e C_{NP} a capacidade calorífica (em J/kgK) do líquido e das nanopartículas, respectivamente. Enquanto $(\Delta T/\Delta t)$ é a inclinação da curva da variação de temperatura (em K) no tempo (em s) em decorrência de um campo magnético aplicado.

Essa medida leva em consideração a massa das partículas, suas capacidades caloríficas e a variação de temperatura em relação ao tempo, mas não leva em consideração a magnitude (H) e a frequência (f) do campo magnético aplicado, resultando na impossibilidade de comparações entre medições efetuadas sob diferentes condições. Como resposta a essa limitação, é estabelecida a perda intrínseca de potência (do inglês, *Intrinsic Loss Power - ILP*), que é dada pela seguinte equação [82]:

$$ILP = \frac{SAR}{H^2 f} \quad (2.16)$$

A análise do ILP possibilita a comparação mais precisa da eficiência de aquecimento das NPMs em diferentes condições experimentais. A unidade de medida do ILP é nHm^2/kg .

A hipertermia magnética engloba dois mecanismos de perda de energia: perdas por histerese e perdas por susceptibilidade, subdivididas em relaxações de Néel e de Brown [83]. Esses mecanismos desempenham um papel fundamental na geração de calor durante o processo de hipertermia magnética e serão discutidos brevemente nas próximas subseções.

2.2.1. Perdas por histerese

Quando submetidas a um campo magnético alternado, as NPMs exibem mecanismos de dissipação de energia, destacando-se as perdas por histerese e relaxação. As perdas associadas à histerese decorrem de processos quase estáticos de inversão da magnetização, originando-se de propriedades intrínsecas dos materiais magnéticos [64]. A quantificação dessas perdas pode ser efetuada observando a área sob a curva de magnetização gerada ao longo de um ciclo completo [84]. Este processo de magnetização engloba mudanças na disposição dos domínios magnéticos, que incluem nucleação e aniquilação de paredes de domínio, bem como a movimentação das paredes que delimitam os domínios. É relevante notar que o diâmetro médio das partículas pode ter um impacto considerável nas perdas por histerese [85]. Partículas que exibem uma curva de histerese têm a quantidade de calor dissipado proporcional à área sob essa curva, expressa por:

$$\text{Área} = \oint H dM \quad (2.17)$$

Onde H representa a intensidade do campo magnético aplicado e M a magnetização do material. O SAR relaciona-se diretamente com a área da curva de histerese. Considerando μ_0 como a permeabilidade magnética do vácuo e f como a frequência do campo magnético alternado, o SAR é expresso por [86]:

$$SAR = \mu_0 f \oint H dM \quad (2.18)$$

A magnitude do SAR e, por extensão, a quantidade de calor liberado, é fortemente influenciada pela área sob a curva de histerese. Propriedades como magnetização de saturação, anisotropia do material, volume da partícula, frequência e amplitude do campo afetam a forma dessa curva e, conseqüentemente, o valor do SAR [64,87]. O entendimento correto dessas propriedades é crucial para otimizar o desempenho das partículas ferri ou ferromagnéticas em aplicações onde a regulação da liberação de calor é primordial.

2.2.2. Perdas por susceptibilidade

Em NPMs monodomínio, os momentos magnéticos se alinham em uma direção preferencial de magnetização. No estado superparamagnético, devido à ativação térmica, esses momentos, ou macrospins, oscilam entre diferentes estados magnéticos. Ao aplicar um campo magnético externo, os momentos tendem a se alinhar a este campo, sem que haja movimento físico da própria nanopartícula. Contudo, ao ser removido o campo, eles retornam ao seu estado original, liberando energia como calor [24]. Este processo de relaxação é conhecido como relaxação de Néel. O intervalo de tempo para esse processo é chamado de tempo de relaxação de Néel (τ_N), sendo representado pela equação [88]:

$$\tau_N = \frac{\tau_0}{2} \sqrt{\frac{\pi K_B T}{KV}} e^{\frac{kV}{K_B T}} \quad (2.19)$$

Onde kV é a barreira de energia, K_B é a constante de Boltzmann, T a temperatura, τ_0 é uma constante com valor aproximado de $\sim 10^{-9}$ s.

Em contraste com a relaxação de Néel, que envolve a reorientação do momento magnético das NPMs sem movimento físico delas, existe a relaxação de Brown, que descreve o movimento rotacional das NPMs em uma suspensão

líquida, que ocorre devido à agitação térmica. Quando um campo magnético alternado é aplicado, essas partículas tentam se alinhar com o campo, e esse movimento rotacional converte a energia magnética em calor. Esse aquecimento é resultado do atrito gerado entre as NPMs em rotação e o líquido circundante.

O tempo necessário para que essa reorientação ocorra é denominado tempo de relaxação de Brown, representado por t_B . Este tempo é influenciado por dois fatores: a viscosidade da solução (η), que oferece resistência ao movimento rotacional, e o volume hidrodinâmico da partícula (V_H), que está relacionado ao tamanho e à forma da nanopartícula. O tempo de relaxação de Brown pode ser expresso pela fórmula [69,88]:

$$\tau_B = \frac{3\eta V_H}{K_B T} \quad (2.20)$$

É importante notar que na realidade, os dois mecanismos de relaxação, tanto a relaxação de Brown quanto a relaxação de Néel, podem ocorrer simultaneamente. A contribuição de cada um depende da escala de tempo em que atuam. Quando esses mecanismos ocorrem em paralelo, o tempo de relaxação efetivo é representado por [84]:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_N} + \frac{1}{\tau_B} \quad (2.21)$$

Ao analisar essa equação, fica evidente que o tempo de relaxação efetivo é majoritariamente influenciado pelo mecanismo com o menor tempo de relaxação. Assim, a relaxação de Brown é predominante para partículas de grande volume em soluções de baixa viscosidade, enquanto a relaxação de Néel é mais relevante para partículas menores em soluções mais viscosas [24].

3. ESTADO DA ARTE

Neste capítulo, após uma breve contextualização sobre o câncer e apresentação dos materiais relevantes utilizados nesta tese, o foco recai sobre as partículas de óxido de ferro com estado de vórtice magnético, ressaltando seu papel crucial nas aplicações de HM. A atenção é então direcionada para o conceito inovador de HM com temperatura autorregulada, que é o tema principal desta tese. A complexidade e os desafios associados ao controle interno da temperatura representam um obstáculo significativo para a implementação eficaz da HM em larga escala.

3.1. Câncer: Uma Visão Geral

Conforme o mais recente relatório da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (2022), vinculada à Organização Mundial da Saúde, o câncer continua sendo uma das principais causas de doença e morte em todo o mundo. Em 2020, foram registrados cerca de 19,3 milhões de novos casos de câncer e 10 milhões de mortes atribuídas a esta doença globalmente (*World Health Organization, 2022*). No contexto brasileiro, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) prevê que, entre 2023 e 2025, o país enfrentará aproximadamente 704 mil novos casos de câncer anualmente. Os tipos mais comuns incluem câncer de pele não melanoma, mama, próstata, colorretal, pulmão e estômago [89].

A complexidade e a natureza insidiosa do câncer são evidenciadas em estudos aprofundados sobre a doença. A Figura 3.1 ilustra um exemplo notável dessa complexidade, mostrando que o tecido pulmonar saudável (colorido em vermelho) envolve células que exibem marcadores tanto de células cancerosas quanto saudáveis (verde e amarelo, respectivamente). A identificação dos núcleos celulares, em azul, reforça a complexidade da detecção e caracterização celular no microambiente tumoral.

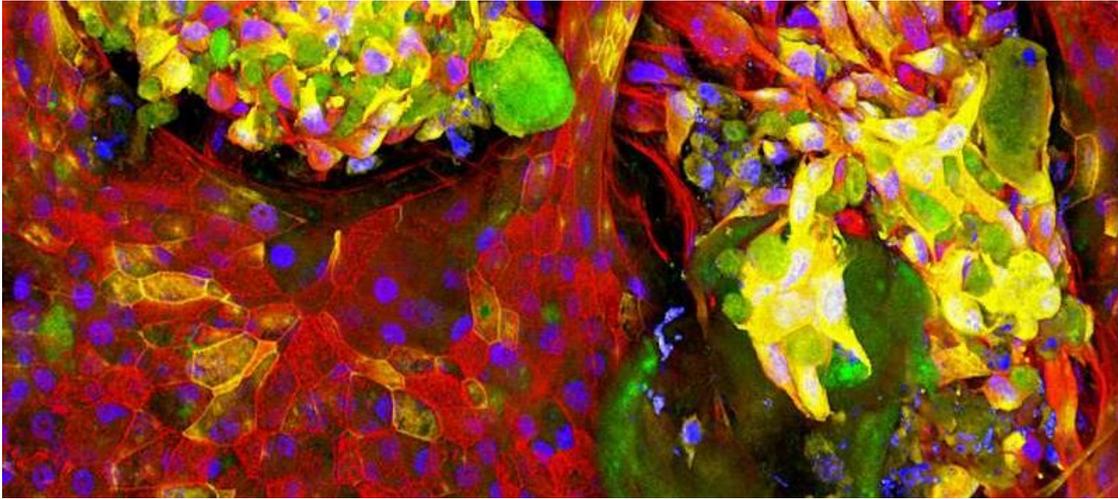


Figura 3.1: Microscopia de fluorescência de tecido pulmonar contendo células tumorais. Retirada da referência [90].

As características que fazem do câncer uma doença tão desafiadora incluem: (i) a capacidade de ser desencadeado por diversos fatores, incluindo infecções virais, exposição a substâncias químicas e mutações genéticas; (ii) a dificuldade em desenvolver tratamentos que seletivamente ataquem as células cancerosas sem afetar as saudáveis; (iii) a possibilidade de crescimento inativo do câncer por anos devido a mutações genéticas, sugerindo a existência de múltiplos agentes indutores; (iv) a habilidade do câncer de evadir o sistema imunológico, permitindo seu crescimento indetectável e descontrolado [90].

Nas últimas décadas, os métodos convencionais de tratamento do câncer consistiam em técnicas invasivas, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia, frequentemente associadas a diversos efeitos colaterais. No entanto, à medida que o entendimento da doença se expandiu e novas tecnologias surgiram, presenciamos uma revolução nos protocolos de tratamento oncológico. Atualmente, emergem abordagens inovadoras, tais como a imunoterapia, a aplicação da nanotecnologia e os princípios da medicina personalizada, os quais têm fornecido aos pacientes alternativas promissoras, particularmente àqueles que não se beneficiaram dos métodos tradicionais. Essas novas estratégias estão pavimentando o caminho para terapias mais direcionadas e menos

agressivas, com o objetivo de erradicar o câncer ou, ao menos, proporcionar uma extensão significativa e qualitativa da vida dos pacientes [90,91].

Dentro deste panorama de avanço terapêutico, a hipertermia magnética desponta como uma modalidade de tratamento promissora, que se alinha com a tendência de minimizar a agressividade dos procedimentos oncológicos. Esse tratamento pode potencializar os efeitos da radioterapia e quimioterapia, ou mesmo atuar de forma independente, enfraquecendo ou destruindo as células cancerígenas com menor incidência de efeitos colaterais [92,93].

3.2. Materiais de interesse

As nanopartículas magnéticas, devido às suas notáveis propriedades elétricas, ópticas e magnéticas, têm sido alvo de intensos estudos para uso em aplicações biomédicas, incluindo diagnóstico e HM [87,94,95]. Particularmente, as NPMs de óxido de ferro, atraem considerável atenção pelo seu baixo custo de produção, alta estabilidade química e física, biocompatibilidade favorável, e natureza não tóxica [96]. As manganitas, devido às suas propriedades magnéticas, também emergem como candidatas promissoras para diversas aplicações [37]. Ao longo desta seção, exploraremos os principais óxidos de ferro, bem como as manganitas e ferritas.

3.2.1. Óxidos de Ferro

O ferro é um elemento de grande abundância na Terra [50], encontrado em minerais e na crosta terrestre, e desempenha um papel essencial no desenvolvimento da vida, estando presente nas células dos mamíferos, bem como no sangue e tecidos [24]. O ferro metálico (Fe^0), pode existir em diferentes estruturas cristalinas, como a αFe , que é estável até 910 °C com uma estrutura de célula unitária cúbica de corpo centrado (bcc). Esta forma específica de ferro é relevante para este estudo, como veremos adiante. Quando analisamos as propriedades magnéticas do ferro, observamos que ele exibe um

comportamento ferromagnético com uma magnetização de saturação de 220 emu/g, com uma temperatura de Curie de 768 °C [24]. Prosseguiremos com uma descrição sucinta dos óxidos de ferro mais significativos para este trabalho.

A Hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) é a forma mais comum de óxido de ferro. Abundante em rochas e solo, a hematita tem uma coloração vermelha característica em pó, derivada da palavra grega '*haima*', que significa sangue [50]. Este óxido de ferro é notável por sua estabilidade e possui uma estrutura cristalina *corundum* ($\alpha\text{Al}_2\text{O}_3$), com uma célula unitária hexagonal [24,50].

A magnetita, de fórmula química Fe_3O_4 , é reconhecida por sua coloração preta e composta por ferro nos estados de oxidação Fe^{2+} e Fe^{3+} . Este óxido possui uma estrutura cristalina do tipo espinélio invertido, com uma célula unitária cúbica de face centrada [97]. A temperatura ambiente possui um ordenamento ferrimagnético e uma temperatura de Curie de 850 K, a magnetita é responsável pelas propriedades magnéticas de várias rochas. Notavelmente, partículas pequenas de magnetita, com diâmetros inferiores a um valor crítico (menores que aproximadamente 15 nm, conforme a equação 2.14), exibem propriedades superparamagnéticas à temperatura ambiente [98]. Além disso, sua magnetização de saturação é de cerca de 90 emu/g [24].

A maghemita, representada como $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, combina a estrutura cristalina da magnetita com a composição química da hematita, refletido em seu nome, que é uma junção de '*mag*' de magnetita e '*hemita*' de hematita. Este óxido exibe uma cor marrom e apresenta propriedades ferrimagnéticas à temperatura ambiente. Partículas pequenas de maghemita, com diâmetros menores que um diâmetro crítico especificado (conforme a equação 2.14), demonstram um comportamento superparamagnético. Além disso, a magnetização de saturação da maghemita é aproximadamente de 60 emu/g [24].

3.2.2. Ferritas

As ferritas, uma classe importante de materiais magnéticos, têm atraído a atenção significativa devido às suas aplicações variadas e propriedades magnéticas únicas. Esses materiais são tipicamente óxidos de ferro com estrutura cristalina do tipo espinélio, geralmente representados pela fórmula química geral AB_2O_4 [99]. Onde, A representa um cátion metálico divalente (como Fe^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} entre outros), e B representa o ferro na sua forma trivalente, Fe^{3+} , podendo ser substituído em partes por outros íons trivalentes, como por exemplo Cr^{3+} [47].

Na estrutura de espinélio, os íons metálicos ocupam dois tipos de sítios intersticiais: tetraédricos (A) e octaédricos (B) [100]. Dependendo da distribuição desses cátions entre os sítios tetraédricos e octaédricos, as ferritas podem ser classificadas em três categorias: espinélio normal, espinélio inverso e espinélio misto. No espinélio normal, os íons divalentes ocupam os sítios tetraédricos, enquanto os íons trivalentes ocupam os sítios octaédricos. No espinélio inverso, esta ocupação é invertida. O espinélio misto apresenta uma distribuição variada entre os dois sítios [60].

O magnetismo nas ferritas é predominantemente gerado por interações de troca e super troca. As interações de troca acontecem diretamente entre íons metálicos adjacentes. Já as interações de super troca são mais complexas e ocorrem indiretamente através de um átomo intermediário, geralmente um átomo de oxigênio. Esta interação é fundamental nas ferritas e é responsável pelo seu comportamento magnético característico [101].

Na super troca, os elétrons do oxigênio funcionam como uma ponte, permitindo a interação entre os momentos magnéticos dos cátions metálicos. Essas interações podem ser ferrimagnéticas, ferromagnéticas ou antiferromagnéticas, dependendo da orientação relativa dos momentos magnéticos dos cátions envolvidos. No caso das ferritas, essas interações geralmente levam a um comportamento ferrimagnético, onde os momentos dos

cátions em diferentes sítios se alinham de forma antiparalela, mas não se cancelam completamente devido à diferença nos seus números e magnitudes.

O magnetismo nas ferritas é, portanto, uma consequência direta da distribuição dos cátions nos sítios cristalinos e das interações de super troca. A natureza dessas interações determina as propriedades magnéticas, como a magnetização de saturação e a temperatura de Curie.

Além das características intrínsecas mencionadas, as ferritas oferecem a possibilidade de modificação das suas propriedades através de processos de dopagem. Essa técnica envolve a substituição de alguns dos íons metálicos na estrutura de espinélio por outros íons de valências semelhantes. Por exemplo, em ferritas, os íons de ferro trivalente (Fe^{3+}) podem ser substituídos por íons de cromo trivalente (Cr^{3+}) [44,47]. Este processo de substituição não altera a estrutura cristalina de espinélio das ferritas, mas pode ter um impacto significativo nas suas propriedades magnéticas.

A dopagem nas ferritas influencia as interações de troca e super troca, alterando significativamente tanto a M_s quanto a T_c . Essas modificações são fundamentais para o ajuste preciso das propriedades magnéticas, adequando as ferritas a aplicações específicas, como a HM que requer um controle preciso de temperatura.

3.2.3. Manganitas

As manganitas, uma classe de compostos pertencente à família de óxidos perovskitas com a fórmula geral ABO_3 , têm sido alvo de pesquisa devido às suas propriedades magnéticas e elétricas singulares [37]. Esses compostos possuem uma estrutura perovskita, onde o sítio A é ocupado por cátions maiores (que apresentam raios iônicos maiores), como metais alcalinos, alcalinos terrosos e terras raras, enquanto o sítio B é ocupado por cátions menores, geralmente metais de transição.

Ao realizar dopagem nas manganitas, introduzindo elementos adicionais, como o estrôncio, ocorrem alterações significativas em sua estrutura, impulsionando transformações dopagem nas propriedades magnéticas e de transporte desses materiais. No sistema $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, íons La^{3+} ou Sr^{2+} ocupam o sítio A. A substituição parcial de íons La^{3+} por Sr^{2+} desencadeia uma transição de valência de parte dos íons Mn^{3+} para Mn^{4+} , ocupando o sítio B. Esse rearranjo provoca distorções estruturais, alterando desde a geometria cúbica ideal até estruturas ortorrômbicas ou romboédricas [35].

A variação na concentração relativa dos íons La^{3+} e Sr^{2+} permite a definição da transição magnética em uma ampla faixa de temperaturas, de acordo com as necessidades específicas do estudo. Isso é exemplificado no diagrama de fases apresentado por Chmaisem et al. [102]. Portanto, a capacidade das manganitas $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ de serem ajustadas por meio de substituições controladas oferece uma ferramenta para modular suas propriedades magnéticas, proporcionando um controle preciso sobre as características estruturais e magnéticas do material, o que é essencial para aplicações específicas.

3.3. Sistema de VIPs para aplicações biomédicas

Com o intuito de obter materiais multifuncionais para aplicações em HM, Dias et al. [25] desenvolveram uma nova classe de partículas, denominada VIPs. Esta abordagem foi explorada como uma alternativa aos SPIONs para aplicações de HM. Os autores sintetizaram partículas de magnetita com uma morfologia peculiar de nanoanéis em diferentes dimensões, destacando-se três delas com diferentes razões de aspecto (definida como a altura pelo diâmetro da NPM): a) altura menor que o diâmetro externo, ou seja, razão de aspecto menor que 1, designada como VIP1; b) altura da ordem do diâmetro externo, ou seja, razão de aspecto da ordem de 1, chamada VIP3; e, por fim, c) onde a altura é maior que o diâmetro externo, resultando em uma razão de aspecto maior que

1, denominada VIP6. Conforme ilustrado na Figura 3.2, a VIP1 assemelha-se a um nanoanel, enquanto a VIP6 pode ser considerada um nanotubo.

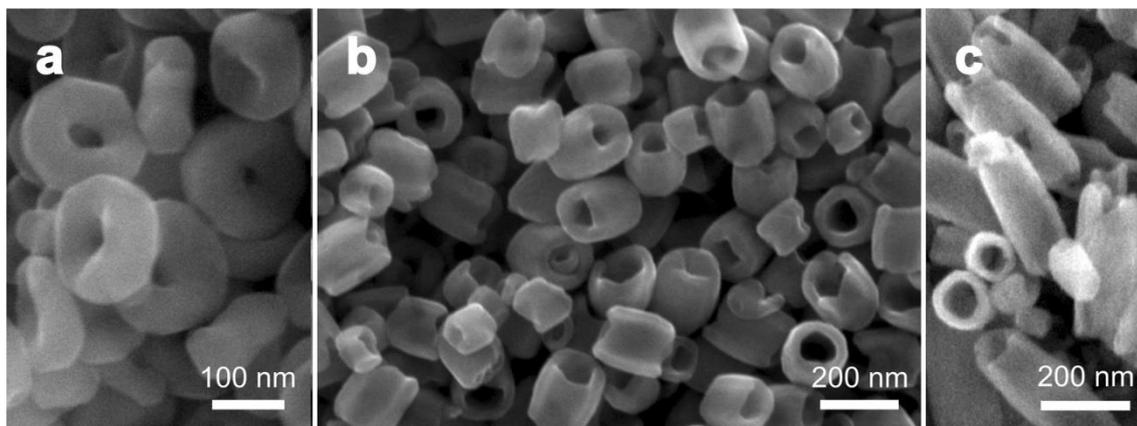


Figura 3.2: Imagem de MEV de nanopartículas de óxido de ferro preparadas por síntese hidrotérmica por Dias et al. [25]: (a) VIP1 (partículas semelhantes a nanoanéis); (b) VIP3 (razão de aspecto próxima a 1); e (c) VIP6 (partícula semelhante a nanotubo).

O potencial desses nanoanéis foi avaliado para aplicação em HM, submetendo suspensões de partículas em água a um campo magnético alternado com amplitude de 300 Oe e frequência de 313 kHz durante 150 s. A curva de aquecimento dessas partículas, juntamente com outras sintetizadas pelos autores [50], é apresentada na Figura 3.3. Para as partículas VIP1, VIP2 e VIP3, foram registrados valores de SAR de 1004, 831 e 804 W/g, respectivamente. Esses resultados são significativamente superiores aos valores tipicamente observados para os SPIONs e são atribuídos à configuração magnética de vórtice, diferentemente do comportamento superparamagnético das SPIONs, foi constatado pelos autores que, no caso de um vórtice, embora a curva de magnetização em função do campo magnético quase estático apresente coercividade e remanência nulas, essa curva também exibe uma expressiva histerese, conforme mostrado na. Este comportamento é consistente com simulações realizadas pelos autores para as partículas VIP1, VIP2 e VIP3.

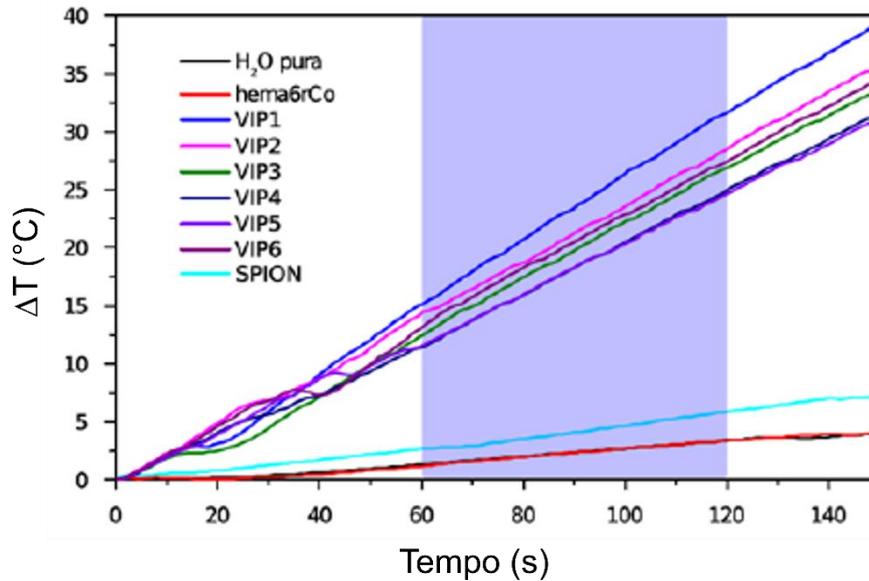


Figura 3.3: Curvas de HM obtidas por Dias et al. [25].

A pesquisa avançou para investigações *in vitro*, avaliando a citotoxicidade das VIPs, a ausência de efeitos citotóxicos significativos destaca o potencial dessas VIPs como agentes promissores para terapias específicas em nível celular.

Nesse contexto, na busca em aperfeiçoar esses sistemas de VIPs para aplicações biomédicas, Galeano-Villar et al. [26], apresentaram um sistema de nanoanéis *core@shell* ($\text{Fe}@\text{Fe}_x\text{O}_y$), que combina a alta saturação magnética de um núcleo de ferro metálico (220 emu/g) com a biocompatibilidade de uma casca de óxido de ferro. Essas nanoestruturas com morfologia de nanoanéis são fabricadas ajustando a quantidade de ferro metálico por meio de um processo de redução da hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) que se dá através de um tratamento térmico em uma atmosfera de hidrogênio H_2 . Esse processo resulta em diferentes teores de ferro metálico e, conseqüentemente, variadas magnetizações de saturação. Uma característica fundamental dos nanoanéis, como foi verificado por Dias et al. [25], é sua configuração de vórtice magnético.

Na Figura 3.4, são apresentados resultados obtidos por Galeano-Villar et al. [26]. A Figura 3.4 de a-d exibe imagens de microscopia eletrônica de

varredura, confirmando a morfologia de nanoanéis das nanopartículas. A imagem (a) mostra as partículas antes do processo de redução, enquanto as imagens (b-d) evidenciam as partículas após o processo de redução, mantendo a morfologia de nanoanéis. A Figura 3.4 (e) ilustra as curvas de magnetização em função do campo magnético aplicado, onde é possível observar uma correlação clara entre o conteúdo de ferro metálico nas partículas (δ) e a M_s . O gráfico é essencial para compreender o impacto do incremento de ferro metálico nas propriedades magnéticas das nanopartículas.

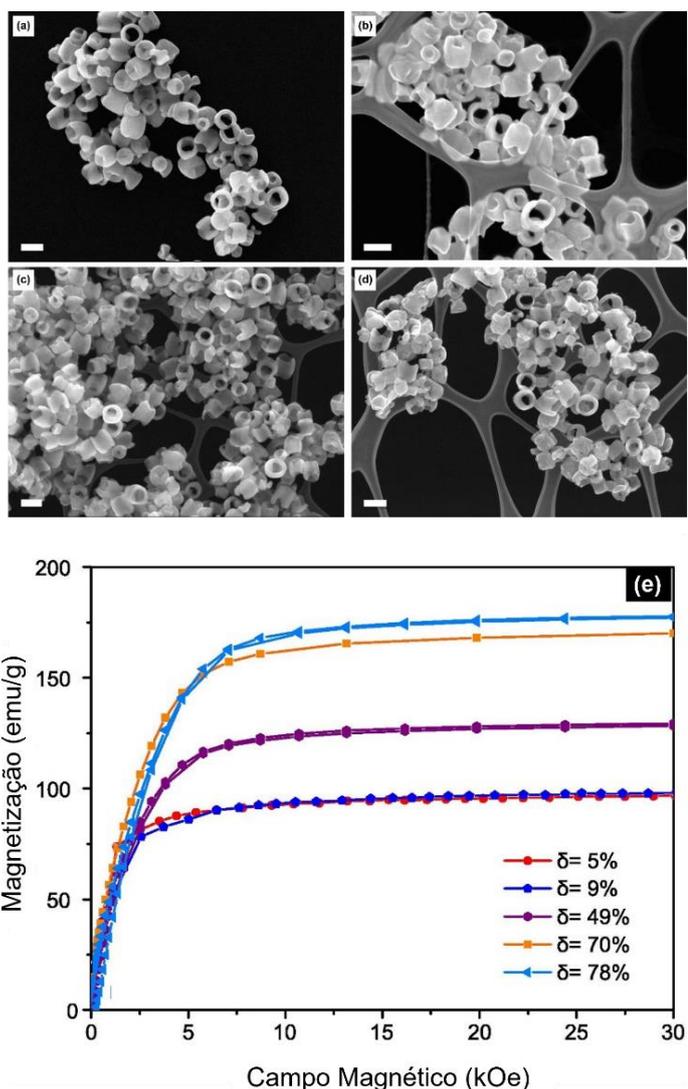


Figura 3.4: Imagens de MEV mostram (a) nanoanéis de hematita e (b-d) nanoanéis com teores de ferro metálico de 5%, 10% e 70%, respectivamente, mantendo a estrutura em forma de anel com barras de escala de 200 nm. (e) Curva de magnetização versus campo magnético para as amostras, destacando o aumento da magnetização de saturação com o aumento do teor de ferro metálico. Adaptada da referência [26].

As simulações micromagnéticas confirmam que os nanoanéis exibem um estado de vórtice magnético, o que os torna altamente adequados para uso em HM. Esta configuração, como mencionado anteriormente, permite um aquecimento direcionado sem remanência magnética ou coercividade, evitando assim efeitos magnéticos residuais indesejados. Adicionalmente, um aumento na magnetização de saturação, resultante de maiores teores de ferro metálico nas partículas, juntamente com a configuração de vórtice implicam em maiores valores de SAR, potencializando a eficiência de aquecimento.

3.4. Controle das dimensões em nanodiscos e nanohexágonos de magnetita

Em seu trabalho [27], Gregurec et al. descrevem uma abordagem para a síntese de nanodiscos hexagonais de magnetita e a investigação do seu estado de vórtice magnético, com implicações notáveis para aplicações biomédicas. O processo de síntese empregado foi uma reação solvotérmica em duas etapas, começando com a criação de nanodiscos de hematita com estrutura cristalina hexagonal. Esses nanodiscos foram então reduzidos em um ambiente de hidrogênio para converter a hematita não magnética em magnetita, preservando suas dimensões originais. Esta técnica resultou na produção de nanodiscos de magnetita com diâmetros que variam de 98 a 226 nm e espessuras entre 24 e 37 nm, todos capazes de sustentar um estado de vórtice magnético. Na Figura 3.5, são exibidas as imagens de MEV que ilustram os nanodiscos antes e após o processo de redução

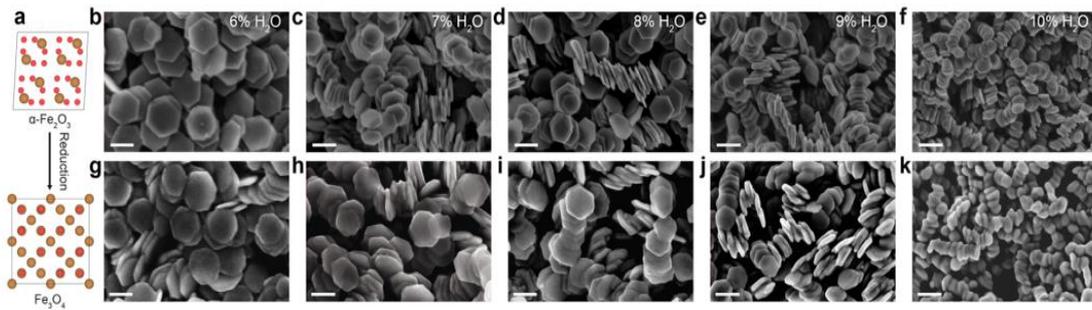


Figura 3.5: (a) Estruturas cristalinas da fase não magnética de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) convertidas em magnetita (Fe_3O_4) após redução. As imagens (b-f) representam os nanodiscos de hematita antes da redução, e as imagens (g-k) mostram os nanodiscos de magnetita após a redução. As porcentagens de H_2O (6% a 10%) referem-se à quantidade de água usada na síntese, afetando o tamanho e a forma dos nanodiscos. Retirada da referência [27].

Após a síntese e caracterização estrutural, foi realizada a investigação do estado de magnetização dos nanodiscos de magnetita. As simulações micromagnéticas (Figura 3.6 a-c) previram que os nanodiscos com diâmetros de 226 e 181 nm poderiam assumir um estado de vórtice, enquanto se esperava que os nanodiscos de 98 nm exibissem uma configuração de magnetização no plano. Contrariando as simulações, a holografia de elétrons (Figura 3.6 d-i) revelou que o estado de vórtice magnético estava presente não apenas nos nanodiscos de magnetita maiores, mas também nos menores de ~ 98 nm.

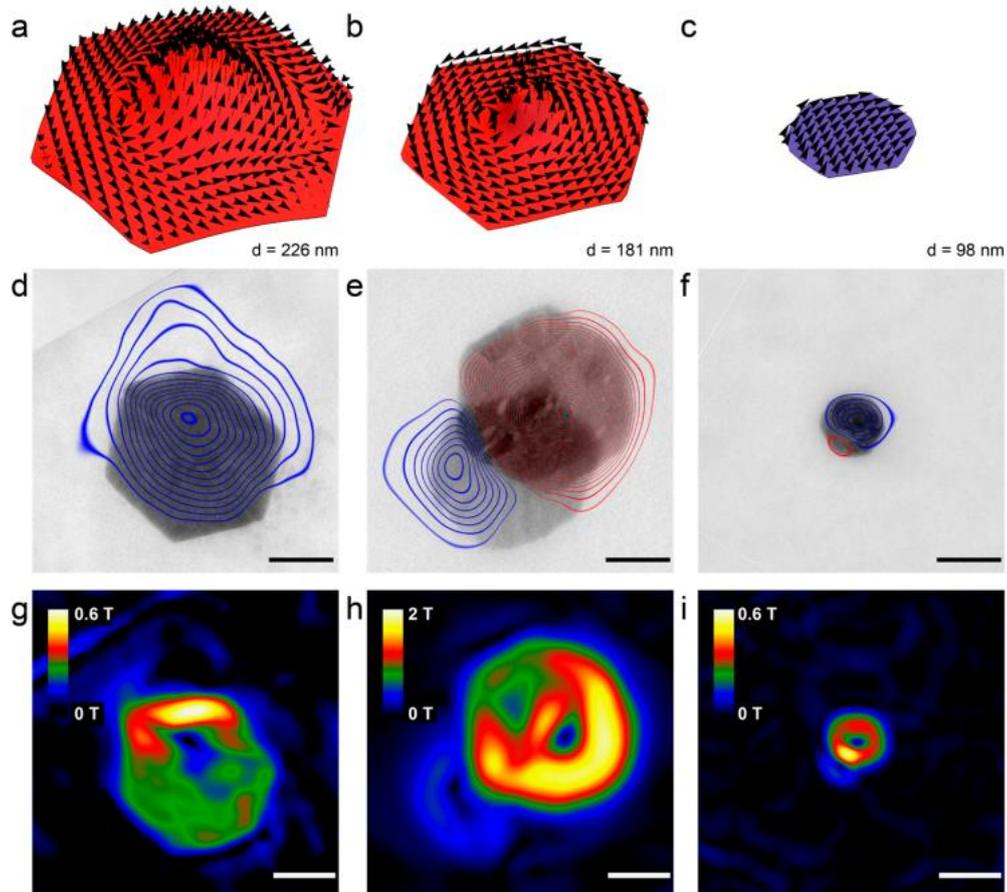


Figura 3.6: Simulações e estudo experimental do estado de vórtice em nanodiscos de magnetita. (a-c) Configuração de magnetização resultante das simulações micromagnéticas de nanodiscos de magnetita com diâmetros de 226, 181 e 98 nm, respectivamente. (d-i) Holografia eletrônica aplicada aos nanodiscos, mostrando as linhas de campo magnético sobrepostas aos nanodiscos magnéticos de 226, 181 e 98 nm de diâmetro, respectivamente. Linhas azuis e vermelhas representam vórtices de direções opostas. (g-i) Magnetização correspondente das imagens superiores. Barras de escala = 100 nm. Retirada da referência [27].

Em nosso trabalho, escolhemos utilizar nanohexágonos com estado de vórtice magnético para aplicações em HM. Pois como mencionado anteriormente, além de preencher os requisitos para aplicações biomédicas, esse estado de vórtice pode resultar em um aumento direto do SAR, implicando em uma melhor eficiência da HM.

3.5. Hipertermia magnética com temperatura autorregulada

Um dos principais obstáculos para a utilização eficiente da hipertermia magnética em larga escala é o controle da temperatura interna. Neste cenário, torna-se crucial o desenvolvimento de sistemas nanoparticulados com um controle da temperatura mediante o ajuste da temperatura de Curie no intervalo de 42 a 46 °C [29]. Essa é a faixa de temperatura segura para HM, onde o tratamento pode ser efetivo sem causar danos aos tecidos saudáveis circundantes. As NPMs projetadas com essa característica de temperatura autorregulada perdem seu ordenamento magnético quando a temperatura atinge esse ponto de Curie, interrompendo a geração de calor e prevenindo o superaquecimento [47]. Esse fenômeno de autorregulação é essencial para assegurar que a HM possa ser aplicada de forma controlada e autônoma, sem necessidade de supervisão externa constante para manter a temperatura dentro de limites seguros [35].

Os óxidos de ferro comumente utilizados na HM, como os SPIONs e as VIPs, geralmente maghemita e magnetita, apresentam temperaturas de Curie elevadas. Essa característica pode limitar sua aplicabilidade em tratamentos de HM, onde é crucial manter a temperatura dentro de uma faixa segura e eficaz sem prejudicar o tecido saudável circundante.

A T_c das NPMs pode ser ajustada através de modificações específicas em sua composição e estrutura. A introdução de diferentes íons metálicos nas NPMs é uma estratégia eficaz para alterar a T_c . Por exemplo, a incorporação de íons de Cromo em ferritas de Zn-Co pode reduzir esse ponto de Curie [46]. Além disso, variações no tamanho e na forma das NPMs também influenciam suas propriedades magnéticas e, conseqüentemente, a temperatura de Curie [28].

Além da importância do ajuste da T_c , o SAR deve ser otimizado, garantido uma melhor eficiência das NPMs durante o tratamento. Isso envolve calibrar a intensidade do campo magnético e a frequência de forma a maximizar a geração de calor, ao mesmo tempo em que se mantém dentro dos limites de segurança

biocompatíveis. As ferritas [46] e as manganitas [39] são materiais chave para aplicações de HM devido à sua habilidade de ter a T_c ajustada, permitindo uma autorregulação eficaz da geração de calor.

3.5.1. Sistemas de manganitas em HM autorregulada

Até recentemente, a maioria das NPMs exploradas para tratamento de HM era baseada em ferro, sendo biocompatíveis e exibindo elevados valores de SAR [103-105]. No entanto, materiais à base de ferro apresentam temperaturas críticas elevadas [106], aumentando o risco de superaquecimento do tecido local durante a aplicação de campos magnéticos. Para contornar esse problema, foram desenvolvidos novos materiais compósitos dopados buscando reduzir a T_c para a faixa terapêutica.

Nesse contexto, a aplicação de manganitas lantânio dopadas com estrôncio ($La_{1-x}Sr_xMnO_3$) para HM tem sido objeto de estudo, visando desenvolver sistemas eficientes e seguros para tratamentos biomédicos, devido à capacidade de ajustar suas propriedades magnéticas sem comprometer a estabilidade da fase perovskita. De acordo com McBride et al. [37], a temperatura de transição magnética nesses sistemas aumenta com o teor de estrôncio. No entanto, limitações foram identificadas quando se tratou de nanopartículas maiores, com aproximadamente 60 nm de diâmetro. Nessas condições, as manganitas encontram-se em estado bloqueado, caracterizado por um ciclo de histerese com valores elevados de coercividade, tornando-as inadequadas para aplicações biomédicas.

A influência do tamanho das nanopartículas na temperatura de transição magnética também foi investigada por Das et al. [39]. A conclusão desse trabalho indica que o tamanho médio das partículas afeta diretamente a temperatura de transição, observando-se uma diminuição desta à medida que o tamanho médio diminui, conforme ilustrado na Figura 3.7. Tais observações foram associadas a efeitos de superfície, que contribuem para a redução do acoplamento de troca médio e, por conseguinte, para a diminuição da temperatura de ordenamento.

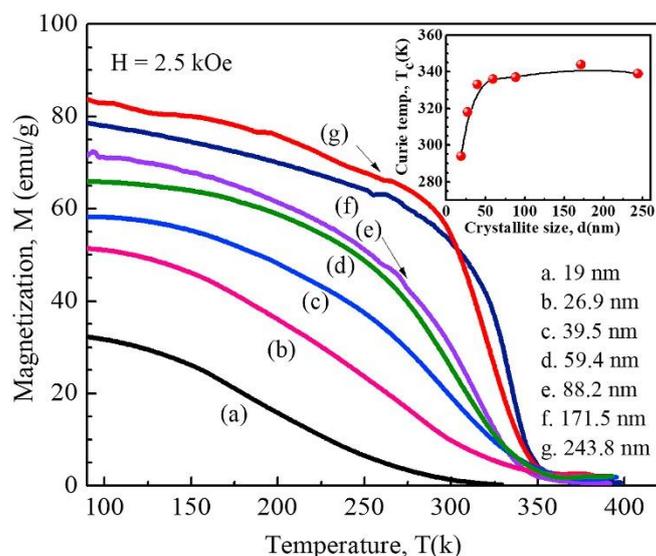


Figura 3.7: Variação da magnetização em função da temperatura para as manganitas $\text{La}_{0,77}\text{Sr}_{0,23}\text{MnO}_3$ com diferentes tamanhos de cristalitos, sob a influência de um campo magnético externo de 2,5 kOe. A inserção destaca a relação entre a T_c e o tamanho médio do cristalito. Retirada da referência [39].

Dessa forma, torna-se viável a otimização do tamanho das nanopartículas e o teor de estrôncio no sistema $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, buscando estabelecer uma metodologia eficiente e segura para aplicações em HM autorregulada.

3.5.2. Sistemas de ferritas em HM autorregulada

O estudo [47] conduzido por Zhang et al. teve um foco específico na síntese e caracterização de nanopartículas de ferritas de Zn-Co substituindo os íons de Fe^{3+} por Cr^{3+} , com um interesse particular em suas aplicações para HM autorregulada. As ferritas foram sintetizadas pelo método de coprecipitação com a fórmula química geral $\text{Zn}_x\text{Co}_{1-x}\text{Cr}_{0,6}\text{Fe}_{1,4}\text{O}_4$, onde o valor de x foi variado entre 0; 0,2; 0,4; 0,54 e 0,56, ajustando assim as proporções de zinco e cobalto, mantendo fixo o teor de cromo nas NPMs.

Entre as várias composições testadas, a amostra $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,6}Fe_{1,4}O_4$ se destacou, alcançando uma T_C ótima de $45,7^\circ$. Esse valor é particularmente relevante para a HM com temperatura autorregulada. Para os testes de HM, as ferritas foram dispersas em água deionizada com uma concentração uniforme de 112 mg/ml. Os testes foram realizados sob um campo magnético com frequência de 100 kHz e intensidade de 200 Oe, condições alinhadas com as utilizadas em tratamentos clínicos. A evolução temporal da temperatura das suspensões de nanopartículas é representada na Figura 3.8.

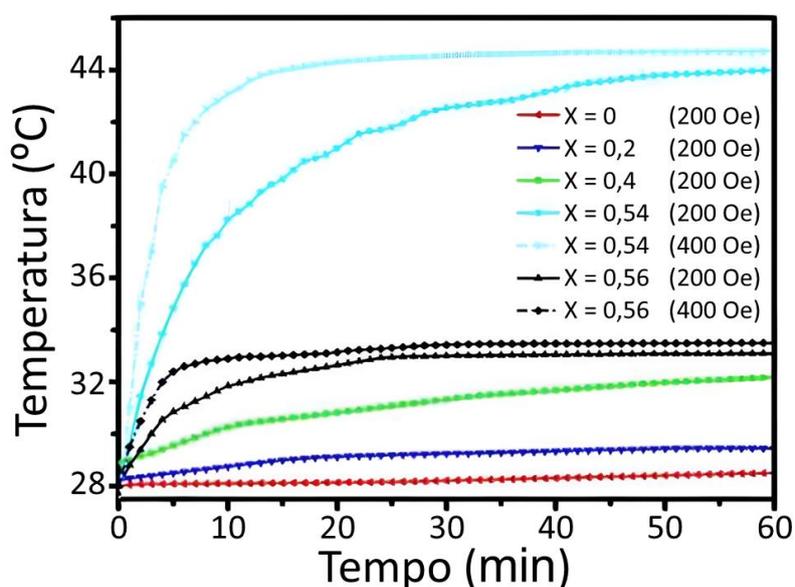


Figura 3.8: Curvas de temperatura dependentes do tempo das amostras $Zn_xCo_{1-x}Cr_{0,6}Fe_{1,4}O_4$ em campo magnético alternado (Linha sólida: 200 Oe; Linha pontilhada: 400 Oe) e frequência de 100 kHz. A amostra $x = 0,54$ com temperatura de Curie de $45,7^\circ C$ e coercividade de 174 Oe resulta em uma temperatura autorregulada da suspensão de nanopartículas na temperatura de hipertermia (em torno de $44^\circ C$).

Quanto ao SAR, a nanopartícula $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,6}Fe_{1,4}O_4$ alcançou um valor de 774 W/kg. No entanto, é crucial destacar que tais valores de SAR, embora aparentemente elevados, não são ideais para comparações diretas com outros sistemas de NPMs devido às variações nas condições experimentais. Para uma avaliação comparativa mais precisa com outros sistemas nanoparticulados, a seção 2.2 deste trabalho sugere que o cálculo do ILP é

essencial, pois oferece uma métrica para comparação entre diferentes sistemas. Em resumo, o trabalho demonstra como a manipulação da composição de Zn e Co em ferritas de Cr pode otimizar a T_C e a coercividade.

Em contrapartida, o estudo [46] de Yu, Xiaogang, et al. enfocou na variação do conteúdo de Cr^{3+} nas ferritas com a fórmula química geral $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$, mantendo fixas as quantidades de Zn e Co. Foi observado que, com o aumento do conteúdo de Cr^{3+} , a T_C diminuiu linearmente. A composição com menor teor de Cr ($x = 0,45$) apresentou uma T_C de $102,5\text{ }^\circ\text{C}$, enquanto a composição com maior teor de Cr ($x = 0,75$) teve uma T_C de $28,6\text{ }^\circ\text{C}$.

A composição $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,7}Fe_{1,3}O_4$, situando-se entre esses extremos, mostrou-se particularmente eficaz, alcançando um SAR de $21,8\text{ W/g}$ e uma capacidade de autorregulação da temperatura em $43,8\text{ }^\circ\text{C}$.

Neste contexto, o propósito deste trabalho é aprofundar as descobertas existentes, realizando ajustes específicos na composição e no tamanho médio das nanopartículas de manganitas e ferritas. O objetivo é aprimorar não apenas a autorregulação da temperatura, mas também otimizar o SAR, visando aperfeiçoar a eficácia das NPMs em respostas à HM. Busca-se desenvolver uma metodologia que tenha aplicabilidade em outros sistemas.

4. METODOLOGIA

4.1. Fabricação dos nanohexágonos

4.1.1. Síntese hidrotérmica dos nanohexágonos de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) assistida por micro-ondas

Para a síntese de nanopartículas de hematita, adaptamos o método [27] desenvolvido por Gregurec et al., a síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas Milestone FlexiWave das nanopartículas de hematita foi realizada no Laboratório de Materiais Magnéticos Multifuncionais (L3M) do CBPF. Foram preparadas misturas reacionais com variações na quantidade de água deionizada e etanol 99,5% ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$). Inicialmente, 4,80 g de acetato de sódio ($\text{C}_2\text{H}_3\text{NaO}_2$) foram dissolvidos em uma solução de água deionizada e etanol. Em seguida, 0,98 g de cloreto de ferro anidro (FeCl_3) foram adicionados à solução e solubilizados através de um banho ultrassônico.

Para investigar a influência da proporção água/etanol no tamanho médio das partículas, foram utilizadas soluções base contendo 60 ml de etanol para cada conjunto de amostras. Nessas soluções, a quantidade de água foi variada para criar diferentes condições de reação. Especificamente, quatro conjuntos de amostras foram preparados, cada um com um teor distinto de água em relação ao volume total de etanol. Os teores de água escolhidos foram de 6%, 7%, 8% e 10%. No estudo [27] de Gregurec et al., observou-se que a presença de moléculas de água na mistura reacional influencia a orientação do crescimento e, por conseguinte, o tamanho e a forma das nanopartículas. Especificamente, a água age como um agente de controle de crescimento, onde um maior teor de água tende a limitar o crescimento das partículas em determinadas direções cristalográficas, resultando em partículas menores.

Por fim, dois copos de teflon foram preenchidos com 35 ml da solução de reação e levados à cavidade de um forno micro-ondas para tratamento térmico. A temperatura foi elevada até 200 °C em 20 minutos e mantida por 2 horas. Concluída a síntese, o sistema foi despressurizado e deixado para esfriar até

atingir a temperatura ambiente. O produto sintetizado foi então lavado e centrifugado cinco vezes com água destilada e etanol. Após a lavagem, as amostras foram secas em uma estufa a 60 °C por 12 horas, resultando em 300 mg de um pó vermelho para cada copo de teflon utilizado.

Para padronizar a apresentação e a discussão dos resultados, adotou-se uma nomenclatura específica para cada amostra, com base na quantidade de água utilizada na preparação. A Tabela 4.1 mostra esta nomenclatura, juntamente com a quantidade de água em ml e a porcentagem correspondente em relação ao volume total de etanol (60 ml):

Tabela 4.1: Nomenclatura das amostras baseada na quantidade de água (ml) usada na preparação, e porcentagem em relação ao volume total de etanol (60 ml).

Nomenclatura da amostra	Quantidade de água (ml)	Teor de água (%)
6%	3,6	6
7%	4,2	7
8%	4,8	8
10%	6,0	10

4.1.2. Redução dos nanohexagonos

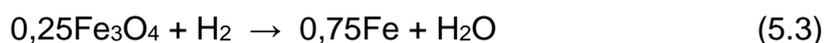
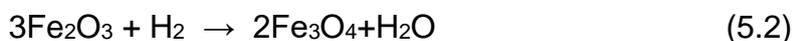
A hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) possui uma baixa magnetização de saturação e exibe um comportamento antiferromagnético [107], limitando sua aplicabilidade em campos que exigem materiais com alta capacidade de magnetização, como é o caso da HM. Para superar essa limitação, os nanohexágonos de hematita podem ser reduzidos a fases magnéticas com propriedades mais adequadas, como a magnetita (Fe_3O_4) e o ferro metálico (Fe), através de um tratamento térmico em atmosfera inerte.

A redução visa obter um sistema composto de um uma mistura em diferentes concentrações de ferro metálico com magnetita. Nesse processo, inicialmente, 30 mg das NPs de hematita sintetizadas são tratadas termicamente a 300 °C por 30 minutos sob um fluxo de gás de hidrogênio puro (H₂) a uma taxa de 50 ml/min. Este ambiente inerte garantiu que as partículas não fossem expostas em altas temperaturas à atmosfera oxidante, evitando assim a oxidação e mantendo a integridade da estrutura do material. Esse processo foi essencial para a redução da hematita e obtenção do sistema de magnetita- ferro metálico. Ao término do processo de redução, as partículas alteravam de cor passando do vermelho para o tom preto.

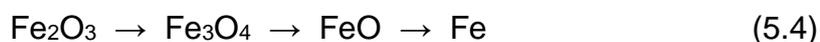
O processo de redução pode ocorrer por dois mecanismos distintos [24]. No primeiro cenário, um mecanismo em dois estágios é observado onde a hematita é inicialmente transformada em magnetita e, subseqüentemente, em ferro metálico:



Neste mecanismo, as reações ocorrem da seguinte forma:



A redução pode igualmente proceder através de um mecanismo de três etapas, no qual a wustita (FeO) serve como fase intermediária na transição da magnetita para o ferro metálico:



A realização de várias reduções sob diferentes condições, como a variação da temperatura e do tempo, permitirá determinar qual mecanismo de redução é predominante em cada condição reacional.

Para refletir a transformação das amostras após o processo de redução, uma nova nomenclatura será adotada. As amostras reduzidas serão identificadas por "R-Y%", onde "R" indica que a amostra passou pelo processo

de redução e "Y" representa o teor de água da amostra durante o processo de síntese antes da redução. Por exemplo, uma amostra de hematita com 6% de água que foi submetida à redução será denominada "R-6%".

4.2. Síntese pelo método sol-gel das manganitas



As manganitas $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ (LSMO-x), com concentração nominal de estrôncio variando entre $x = 0,2; 0,25; 0,275$ e $0,3$, foram sintetizadas por meio do método químico sol-gel, seguindo a abordagem proposta por Pechini [108].

Quantidades estequiométricas de nitrato de lantânio hexahidratado ($\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), carbonato de estrôncio (SrCO_3) e acetato de manganês tetra hidratado ($\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) foram dissolvidas em uma solução aquosa de ácido cítrico à temperatura ambiente e agitadas magneticamente por 30 minutos. Em seguida, um agente polimerizante, etilenoglicol, foi adicionado em uma única etapa a essa solução.

Posteriormente, a mistura reacional foi aquecida a $90\text{ }^\circ\text{C}$ por 2 horas para formar um gel e, após isso, foi seca em um forno a $120\text{ }^\circ\text{C}$ por 12 horas, resultando em pós de coloração marrom. Cada um dos quatro pós com diferentes concentrações de estrôncio foi dividido em três partes iguais. Cada uma das 12 porções foi calcinada individualmente a $300\text{ }^\circ\text{C}$ por 4 horas para eliminar solventes residuais e matéria orgânica. Por fim, as amostras foram submetidas a um tratamento térmico por 8 horas. Cada composto foi tratado termicamente a três temperaturas diferentes com o intuito de obter diferentes tamanhos de nanopartículas. As temperaturas de tratamento térmico escolhidas foram $600\text{ }^\circ\text{C}$, $700\text{ }^\circ\text{C}$ e $800\text{ }^\circ\text{C}$.

Dessa forma, obtivemos quatro compostos com diferentes teores de estrôncio, cada um com três tamanhos de nanopartículas diferentes. Para identificar nossos sistemas, denominamos as amostras utilizando a seguinte nomenclatura: LSMO-x-T, onde x representa a concentração de estrôncio e T

representa a temperatura de tratamento térmico. Essa nomenclatura será empregada na apresentação dos resultados que se seguirá.

4.3. Síntese por coprecipitação das ferritas



Com base no método desenvolvido por Zhang et al. em seu trabalho [47], foram sintetizadas nanopartículas de ferrita $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$ através de uma metodologia que integra coprecipitação e síntese hidrotérmica. A solução precursora foi obtida pela dissolução de 2,97 mmol de nitrato de zinco hexahidratado ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), 2,53 mmol de nitrato de cobalto hexahidratado ($\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e 11,0 mmol de uma mistura molar variada de cloreto de ferro hexahidratado ($\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) e cloreto de ferro hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) em 80 ml de água deionizada. A homogeneização dos precursores foi assegurada pelo uso de um banho ultrassônico.

Adicionou-se, posteriormente, 150 ml de hidróxido de sódio (NaOH) 0,5 mol/l à solução precursora de forma gradual e sob agitação magnética durante 30 minutos, promovendo a coprecipitação e a formação do precursor sólido. Este foi transferido para copos revestidos de Teflon e submetido a um tratamento térmico numa autoclave de aço inoxidável. A temperatura foi aumentada até 250 °C a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min e mantida por 2 horas, resultando em pós de coloração marrom.

Para avaliar o impacto do tamanho médio das nanopartículas no estudo em questão, foram sintetizadas amostras de $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,4}\text{Fe}_{1,6}\text{O}_4$ com variadas distribuições de tamanho. Isso foi alcançado variando a duração do tratamento térmico de 2 a 36 horas, seguindo rigorosamente os procedimentos anteriormente descritos.

Para a nomenclatura das ferritas sintetizadas, foram preparadas cinco amostras distintas, cada uma com diferentes teores de cromo. As amostras são identificadas de acordo com o teor de cromo, representado por 'x', que varia nos

seguintes valores: $x = 0,1$; $x = 0,2$; $x = 0,3$; $x = 0,4$; e $x = 0,6$. Em particular, as amostras com $x = 0,4$ foram preparadas utilizando cinco diferentes tempos de tratamento térmico (2, 6, 12, 24 e 36 horas) e os resultados serão apresentados em função de seus tamanhos médios, que foram determinados através de microscopia eletrônica de transmissão.

4.4. Caracterizações

4.4.1. Difração de Raios X

Todas as amostras produzidas para esta tese, incluindo nanohexágonos (antes e depois do processo de redução), manganitas e ferritas, foram submetidas à análise estrutural por difração de raios X (DRX). Inicialmente, as medições foram realizadas utilizando o equipamento Empyrean 3ª geração da Panalytical, disponível no Laboratório Multiusuário de Raios X do CBPF (LabX), operando na geometria Bragg-Brentano. Este equipamento utiliza uma fonte de raios X proveniente de um tubo de cobre com comprimento de onda $K\alpha = 1,54184 \text{ \AA}$ e conta com um detector 2D híbrido de estado sólido, segmentado em pixels, modelo PIXcel3D. As amostras, todas na forma de pó, foram preparadas sobre substrato de silício de baixo ruído (*background zero*) e as medidas foram realizadas varrendo 2θ de 10° a 90° , com passo de $0,0263^\circ$.

Contudo, devido à falta de um monocromador no equipamento Empyrean, realizou-se uma mudança para o difratômetro de pó da Panalytical, modelo X'PERT Pro, também localizado no LabX. Este segundo difratômetro, operando na configuração Bragg-Brentano, também possui um tubo de cobre como fonte de raios X. A óptica do difratômetro possui um monocromador de carbono que desempenha um papel fundamental na redução da maior parte da radiação de *background* originada pelo tubo de cobre. Este monocromador também é eficaz na eliminação da interferência causada pela fluorescência do ferro. Os padrões de difração foram coletados sob as mesmas condições operacionais do primeiro equipamento.

Os padrões de difração das fases de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), magnetita (Fe_3O_4) e ferro metálico (Fe), disponíveis na base de dados de estrutura cristalina inorgânica (do inglês, *Inorganic Crystal Structure Database - ICSD*), foram utilizados para refinar os difratogramas pelo método Rietveld, utilizando o pacote aberto *Full Prof Suite Toolbar* [109]. É importante destacar que os óxidos de ferro magnetita e maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) possuem parâmetros de rede semelhantes, impossibilitando a sua diferenciação através da técnica de difração de raios X.

4.4.2. Fluorescência de Raios X

As amostras de composição $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ e $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$ foram analisadas utilizando a técnica de espectrometria de fluorescência de raios X (FRX), com o objetivo de quantificar precisamente a concentração dos elementos constituintes. Para esta análise, empregamos um espectrômetro WDXRF, modelo Axios MAX, da Marvel Panalytical. Este equipamento opera com uma potência de 3,0 kW. Além disso, está equipado com um tubo de Raios X que utiliza um alvo de Ródio (Rh), e conta com dois tipos de detectores (fluxo e cintilador). A definição das linhas espectrais correspondentes aos elementos químicos é realizada por meio de quatro cristais analisadores (LiF 200, PE002, Ge e PX1), enquanto três colimadores (200, 500 e 700 nm) e quatro filtros são utilizados para otimizar os resultados das medições.

O equipamento está disponível no LabX do CBPF, onde as análises foram realizadas. Para o processamento e interpretação dos dados, foi utilizado o *software SuperQ Omnion*, notável pela sua capacidade de calibração utilizando padrões fornecidos pelo fabricante do equipamento.

Na preparação das amostras, empregou-se a técnica da pastilha fundida. Esta técnica envolveu o uso de uma mistura de tetraborato e metaborato de lítio na proporção de 66/34, respectivamente, fundidos em um forno automático da marca Claisse. O forno alcança temperaturas de 1100° C. Para cada análise, utilizou-se 0,03 g da amostra e 7,0 g do fundente.

4.4.3. Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica é uma técnica avançada que utiliza uma fonte de elétrons para a obtenção de imagens. Existem dois tipos principais desses microscópios eletrônicos: o Microscópio eletrônico de varredura (MEV) e o microscópio eletrônico de transmissão (MET). Ambos diferem principalmente na maneira como os elétrons interagem com a amostra, resultando em diferentes capacidades e resoluções de imagem.

Para a caracterização morfológica dos nanohexágonos antes e após o processo de redução, com o intuito de verificar se a redução altera a morfologia da amostra, utilizamos o MEV de alta resolução Jeol 7100. Esse equipamento é capaz de gerar imagens com alta resolução da superfície de materiais. O MEV foi operado a 15 kV e equipado com um detector de elétrons retroespalhados da Oxford. As amostras foram preparadas por diluição em etanol e dispersas em banho ultrassônico durante 15 min. Uma gota dessa diluição foi colocada sobre um substrato de silício e analisadas no MEV.

Por outro lado, para a caracterização das manganitas ($\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$) e das ferritas ($\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$), que possuem tamanhos menores, exigindo maior resolução, o MET Jeol 2100F foi empregado. Esse microscópio, equipado com uma câmera CCD de 11 megapixels da GATAN Orius e um detector de fluorescência de Raios X por energia dispersiva da Oxford, é capaz de gerar imagens de alta resolução de seções ultrafinas de materiais e identificar elementos químicos presentes nas amostras. As ferritas foram diluídas em etanol, dispersas em banho ultrassônico por 15 minutos e depositadas em grades de cobre para análise no MET.

É importante destacar que para ambas as técnicas, as amostras foram preparadas com antecedência de um dia da análise nos microscópios, visando garantir a estabilidade do vácuo dos equipamentos disponíveis no laboratório de nanotecnologia (LABNANO) do CBPF.

Para a determinação da distribuição de tamanhos das nanopartículas, foi realizada a contagem de aproximadamente 200 nanopartículas utilizando o software ImageJ. Os dados obtidos foram posteriormente utilizados para construir histogramas com o software Origin, onde foram ajustados por meio de uma curva gaussiana.

4.4.4. Medidas magnéticas

As medições de magnetização foram realizadas utilizando o equipamento *Physical Property Measurement System* (PPMS) DynaCool da Quantum Design. Este aparelho é capaz de operar em campos magnéticos de até ± 9 T e em temperaturas entre 2 e 400 K.

Para os nanohexágonos reduzidos, focamos exclusivamente nas medidas de magnetização em função do campo magnético aplicado ($M \times H$) à temperatura ambiente. Por outro lado, para as manganitas e ferritas, realizamos medições mais detalhadas, além das medidas de magnetização em função do campo aplicado, conduzimos experimentos de *zero field cooled* (ZFC) e *field cooled* (FC). Esses experimentos foram essenciais para determinar as temperaturas de bloqueio e de Curie das ferritas, coletando os dados de ZFC e FC enquanto as amostras eram aquecidas sob um campo magnético de $H = 20$ mT. Adicionalmente, foram realizadas medições de $M \times H$ à temperatura ambiente, em campos aplicados de até 3 T.

No que se refere à preparação das amostras, as massas em pó foram determinadas usando uma balança analítica Mettler Toledo modelo AB204-S. Após a pesagem, as amostras foram cuidadosamente envolvidas em fita de teflon e posicionadas no porta amostras de latão do PPMS.

4.4.5. Simulações micromagnéticas

Neste estudo, recorreremos às simulações micromagnéticas para analisar e compreender o comportamento magnético dos nanohexágonos reduzidos. Para tal, utilizamos o software MuMax3, desenvolvido pelo grupo DyNaMat na Universidade de Ghent, na Bélgica. O MuMax3 é um programa *open-source* (em português, fonte aberta), que exige o uso de uma GPU NVIDIA. O software opera com base na linguagem de programação Go, proporcionando flexibilidade na simulação de nanoestruturas através da definição de parâmetros físicos em células ortorrômbicas 2D ou 3D.

As simulações micromagnéticas fundamentam-se no Método de Diferenças Finitas (MDF). Este método matemático permite a conversão de derivadas espaciais em quocientes de diferenças finitas, um processo denominado discretização. Conseqüentemente, a resolução das equações ocorre através de cálculos numéricos iterativos.

Para simplificar o uso do software, o MuMax3 trabalha com scripts que incluem funções pré-definidas, como '*relax()*' ou '*minimize()*'. Essas funções têm o objetivo de encontrar o estado de mínima energia das partículas simuladas [110].

No contexto deste trabalho, os parâmetros principais analisados foram partículas hexagonais com diâmetros variando de 32 a 512 nm e espessuras de 4 a 64 nm. O objetivo foi construir um diagrama de fases para determinar as configurações magnéticas de diferentes dimensões de nanohexágonos. Associamos a cada partícula duas energias de anisotropia magnetocristalina, em conformidade com o esperado para partículas de magnetita. As partículas foram então simuladas partindo de três estados iniciais: (I) momentos magnéticos no plano; (II) momentos magnéticos fora do plano; e (III) estado de vórtice magnético. Elas foram permitidas relaxar na ausência de campos magnéticos externos até atingir o estado de menor energia.

4.4.6. Hipertermia magnética

Para avaliar o potencial de aquecimento das NPMs em água destilada, foram conduzidos testes de hipertermia magnética, adotando diferentes condições experimentais para cada material. No caso dos nanohexágonos e ferritas, os experimentos foram realizados utilizando o sistema de indução Easy Heat EH 3542 LI da Ambrell. Esse sistema gera corrente elétrica alternada com frequência de 224 kHz e intensidade variável de 1 a 600 A. A corrente é conduzida por uma bobina, gerando um campo magnético induzido.

As NPMs foram dispersas em água destilada e, posteriormente, colocadas em frascos de vidro isolados termicamente com isopor, posicionados no centro da bobina. Todas as medidas foram conduzidas com uma intensidade de corrente de 93 A, resultando em uma intensidade de campo magnético de 275 Oe. A temperatura do sistema foi monitorada com um termômetro de fibra ótica inserido no centro dos frascos.

Para as amostras de manganitas, os experimentos foram conduzidos no Nanoscale Biomagnetics DM2-s53, equipado com uma sonda de temperatura de fibra ótica e isolamento térmico em ambiente de vácuo. A escolha desse equipamento ocorreu em virtude da disponibilidade na época, uma vez que não tínhamos acesso ao equipamento utilizado para as ferritas e nanohexágonos. A dispersão das manganitas em água destilada foi realizada a uma concentração de 10 mg/ml, com o campo magnético aplicado a 200 Oe e frequência de 307 kHz, sendo as amostras expostas ao campo magnético por 10 minutos.

No caso dos nanohexágonos, foi utilizada uma concentração de 2 mg/ml, sendo expostos ao campo magnético alternado por 3 minutos. Quanto às suspensões das ferritas, a exposição ao mesmo campo magnético ocorreu por 30 minutos, mantendo uma concentração de 20 mg/ml. O aumento no tempo de exposição visou verificar a temperatura máxima em que o sistema atinge estabilidade antes de "desligar".

5. RESULTADOS

5.1. Desenvolvimento de sistemas baseados em vórtices magnéticos para hipertermia magnética

Em capítulos anteriores, destacamos a importância de aprimorar o poder de aquecimento de sistemas nanoparticulados para sua aplicação em HM, especificamente, com o uso de perdas histeréticas por meio dos vórtices magnéticos. Neste capítulo, vamos descrever detalhadamente a fabricação e caracterização de sistemas de nanohexágonos, que apresentam o fenômeno mencionado anteriormente. Além disso, discutiremos nossas investigações sobre o potencial desses sistemas para hipertermia magnética e outras aplicações biomédicas.

5.1.1. Caracterização dos nanohexágonos de hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$)

Nesta seção, discutiremos os resultados obtidos para as amostras antes do processo de redução, focando especialmente na caracterização de suas propriedades estruturais e morfológicas. Antes de iniciar a discussão dos resultados, é relevante enfatizar que as amostras serão apresentadas e nomeadas conforme suas respectivas porcentagens de água em relação ao volume total de etanol empregado no processo de síntese, conforme detalhado na seção 4.1.1. Além disso, para garantir uma maior fluidez e clareza do texto, alguns resultados serão disponibilizados nos apêndices desta tese, proporcionando uma organização mais eficiente das informações e facilitando a consulta de dados específicos pelos leitores.

5.1.1.1. Análise estrutural e morfológica dos nanohexágonos de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$

Inicialmente, todas as amostras foram submetidas à difração de raios X (DRX) para análise estrutural, seguidas pelo refinamento dos difratogramas pelo

método Rietveld por meio do *software FullProf Suite Toolbar* [109]. A Figura 5.1 apresenta um difratograma representativo da amostra 6%, demonstrando que todas as amostras exibem a fase da hematita exclusivamente, que possui uma estrutura cristalina tipo *Corundum* [106], grupo espacial R-3c. Esta fase, foi consistentemente observada em todas as amostras, reforçando a pureza e uniformidade do material sintetizado. Vale ressaltar que os difratogramas das amostras com 7%, 8% e 10% de concentração podem ser encontrados no Apêndice A para consulta detalhada.

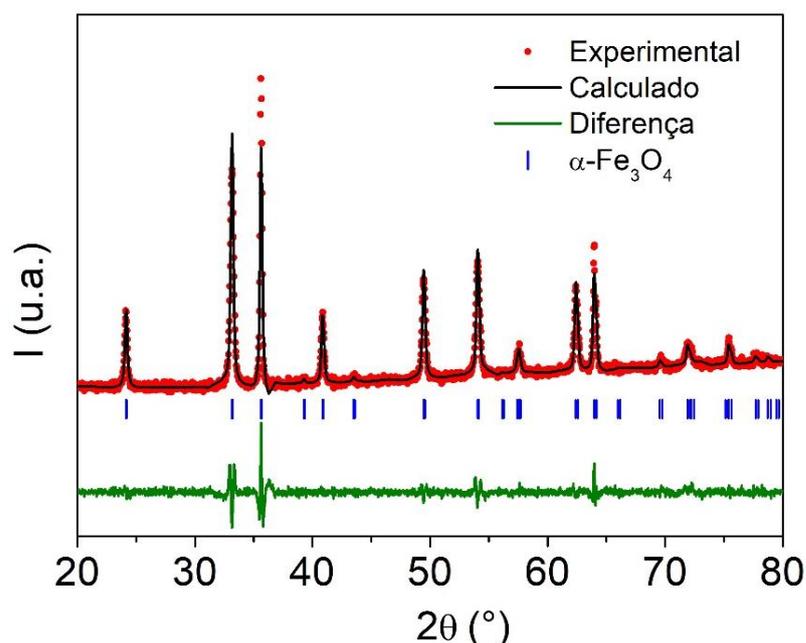


Figura 5.1: Difratograma representativo da amostra 6% refinado pelo método Rietveld. As linhas verticais correspondem às reflexões tabeladas da hematita número 167 do ICSD, todas as amostras possuem apenas a fase $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

A morfologia e a distribuição de tamanho dos nanohexágonos foram investigadas utilizando microscopia eletrônica de varredura (MEV). A Figura 5.2 apresenta imagens com as características morfológicas das amostras, confirmando o formato hexagonal em todas as amostras analisadas. A Figura 5.2 (a) exhibe a amostra 6%, enquanto as Figura 5.2 (b), (c) e (d) apresentam as amostras 7%, 8% e 10%, respectivamente.

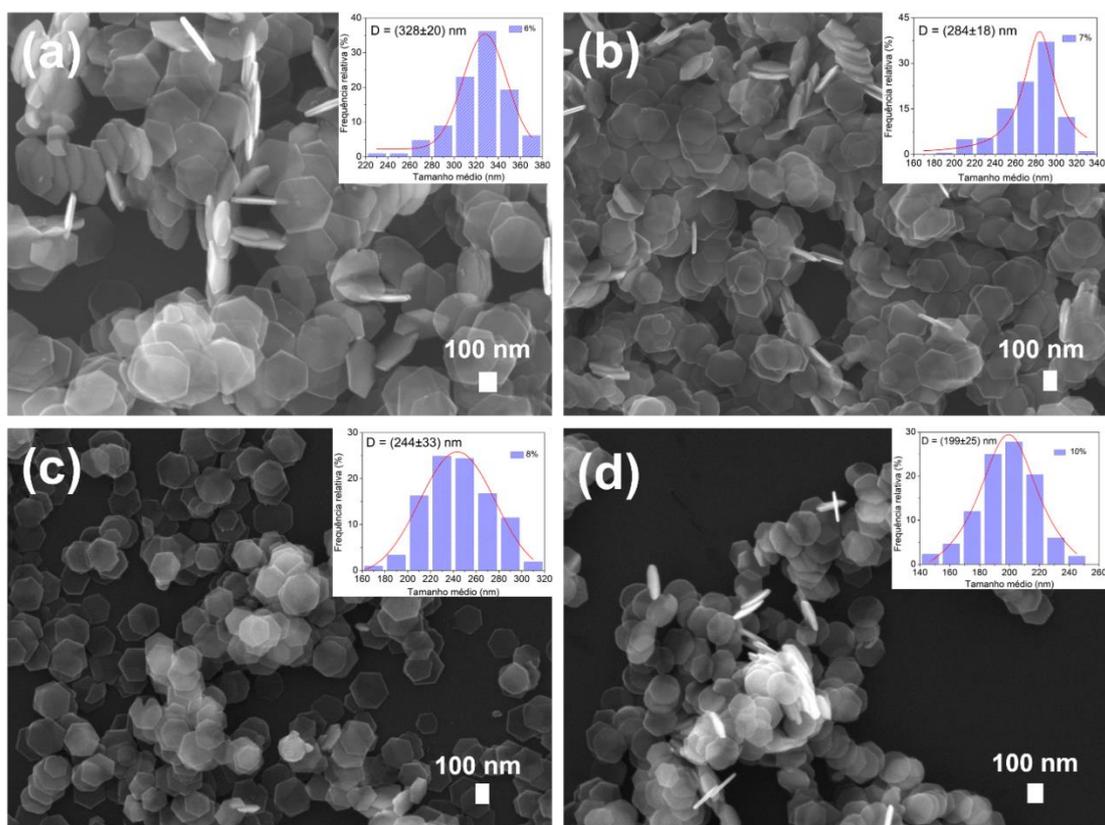


Figura 5.2: Imagens de MEV dos nanodiscos $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, (a) 6%, (b) 7%, (c) 8% e (d) 10%.

Analisando as imagens obtidas, determinamos as dimensões médias dos nanohexágonos, obtendo a diagonal principal (D), definida como a distância entre vértices opostos passando pelo centro do hexágono, e a espessura (t) dos nanohexágonos, conforme ilustrado no esquema da Figura 5.3. Em cada conjunto de imagens, foram contabilizadas aproximadamente 200 nanopartículas. Com base nesses dados, construímos histogramas e aplicamos ajustes de curvas gaussianas para calcular as dimensões médias. Os histogramas das diagonais estão posicionados na parte superior direita de cada imagem de MEV da Figura 5.2, enquanto os histogramas das espessuras podem ser encontrados no Apêndice A.

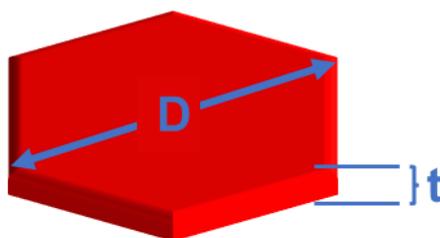


Figura 5.3: A ilustração destaca a diagonal principal (D) medida entre vértices opostos e a espessura (t) do nanohexágono, exemplificando o protocolo adotado para a quantificação das dimensões.

Para a amostra 6%, a distribuição de tamanhos médios da diagonal principal dos nanohexágonos resultou em (328 ± 20) nm, enquanto nas demais amostras foram: (284 ± 18) nm para 7%, (244 ± 33) nm para 8% e (199 ± 25) nm para 10%. Quanto à espessura, a amostra 6% apresentou (24 ± 5) nm, enquanto as amostras 7%, 8% e 10% exibiram espessuras de (22 ± 3) nm, (19 ± 4) nm e (19 ± 2) nm, respectivamente. Esses dados estão sumarizados na Figura 5.4, a qual apresenta um gráfico correlacionando as dimensões dos nanohexágonos com o respectivo teor de água.

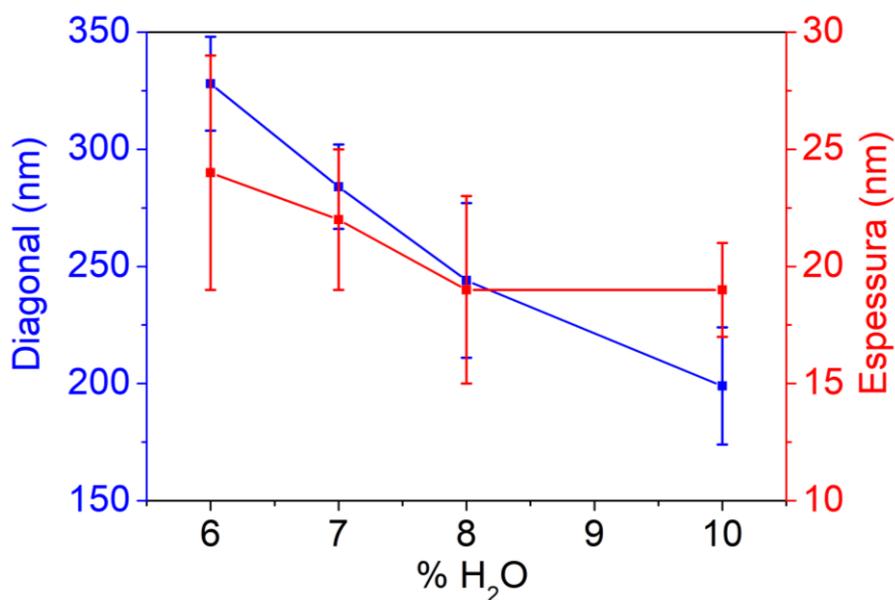


Figura 5.4: Dimensões dos nanohexágonos em função do teor de água. É possível observar como diminui tanto a diagonal principal como a espessura das amostras com 6%, 7%, 8% e 10% de água.

Observou-se uma redução na diagonal dos nanohexágonos à medida que a proporção de água em relação ao volume de etanol aumentou. Isso pode ser atribuído ao fato de que as moléculas de água formam ligações de hidrogênio com os átomos de oxigênio no plano basal [001] da hematita, restringindo o crescimento do cristal nessa direção. Como resultado, o aumento da água na solução leva à formação de nanohexágonos menores, como evidenciado na amostra 10%.

5.1.2. Caracterização dos nanohexágonos reduzidos

Os nanohexágonos $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, com diferentes tamanhos, foram submetidos a um processo de redução para obter as fases da magnetita/maghemita e ferro metálico, conforme detalhado na seção 4.1.2. Esta etapa de redução foi essencial para desenvolver propriedades magnéticas adequadas para a aplicação dos nanohexágonos em HM, foco principal deste estudo.

5.1.2.1. Análise estrutural, morfológica e magnética dos nanohexágonos reduzidos

As NPMs reduzidas foram analisadas por DRX para identificar e quantificar mediante refinamento Rietveld as fases presentes após a redução, como mostrado na Figura 5.5. Aqui, as linhas verticais estão associadas às posições dos planos cristalográficos das fases da hematita (indicadas em rosa), magnetita/maghemita (em azul) e ferro metálico (em verde). A primeira observação é a ausência completa de picos de hematita nos difratogramas pós-redução, isso sugere que as amostras foram inteiramente reduzidas a fases de magnetita/maghemita e ferro metálico (família de planos (110)) para todos os tamanhos de partículas analisados.

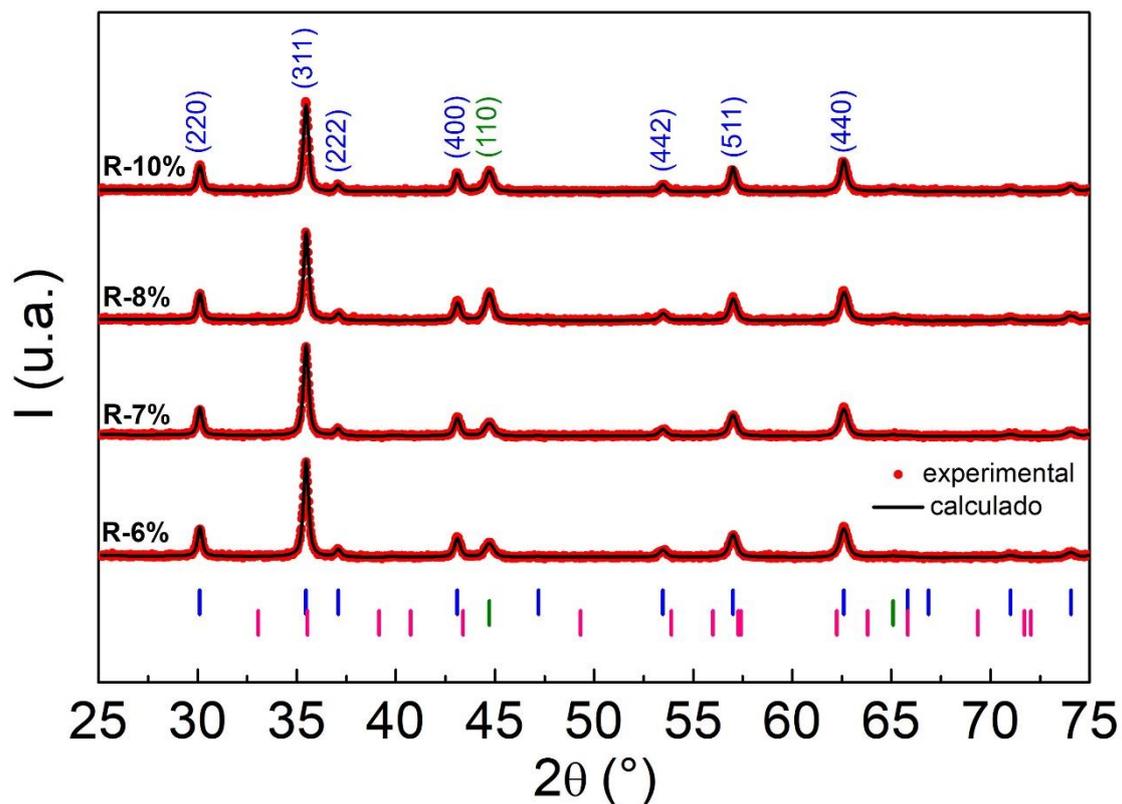


Figura 5.5: Difratomogramas dos nanohexágonos obtidos após o processo de redução, com picos experimentais (pontos vermelhos) e dados calculados pelo método Rietveld (linhas pretas), e índices de Miller indicando planos cristalinos.

Na Figura 5.6, a composição percentual das fases nas amostras reduzidas revela exclusivamente a presença de fases cristalinas de magnetita/maghemita e ferro metálico. O refinamento dos difratogramas possibilitou a quantificação da porcentagem dessas fases distintas, evidenciando as mudanças ocorridas após o processo de redução.

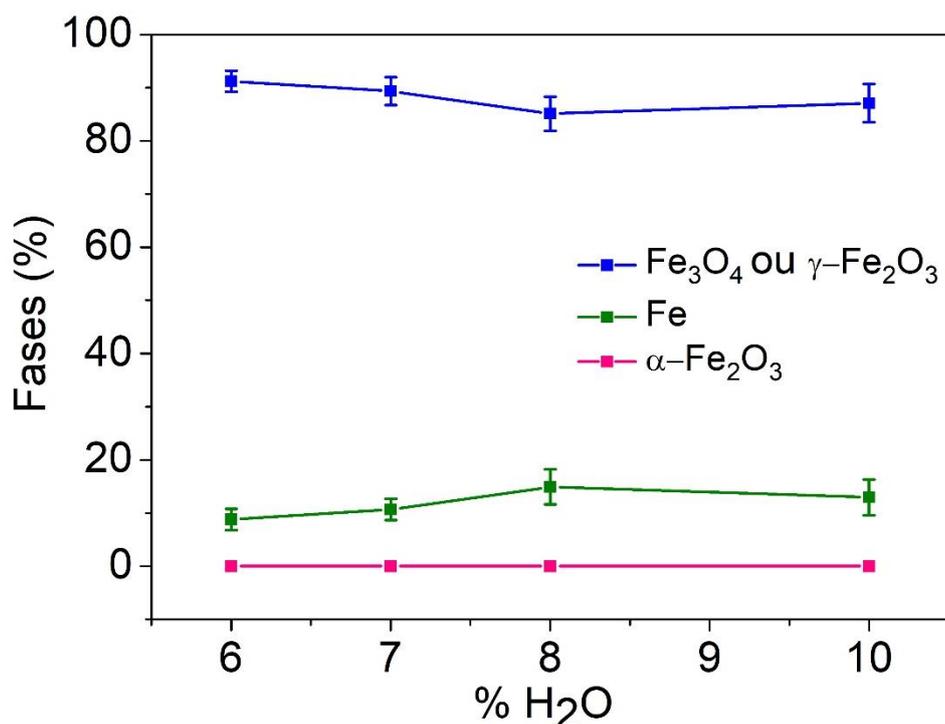


Figura 5.6: Porcentagem das fases cristalinas de ferro metálico e óxidos de ferro formadas durante o processo de redução a 300 °C. As linhas são guias visuais para indicar tendências.

Neste trabalho, alcançamos a redução dos nanohexágonos resultando na formação parcial de ferro metálico, um diferencial em relação aos resultados reportados na literatura [27], onde a morfologia foi mantida, mas a fase de ferro metálico não foi observada.

Realizamos a caracterização morfológica por MEV com o intuito de verificar se a morfologia foi preservada após o processo de redução. Para isso, foi realizado o mesmo procedimento experimental que o utilizado para as amostras sem reduzir, confirmamos a integridade morfológica dos nanohexágonos pós-redução, como pode ser observado nas imagens detalhadas na Figura 5.7. Portanto, pode-se afirmar que a morfologia das amostras se conserva, com uma distribuição homogênea de partículas, concluindo que o processo de redução não causa alterações significativas na forma das amostras.

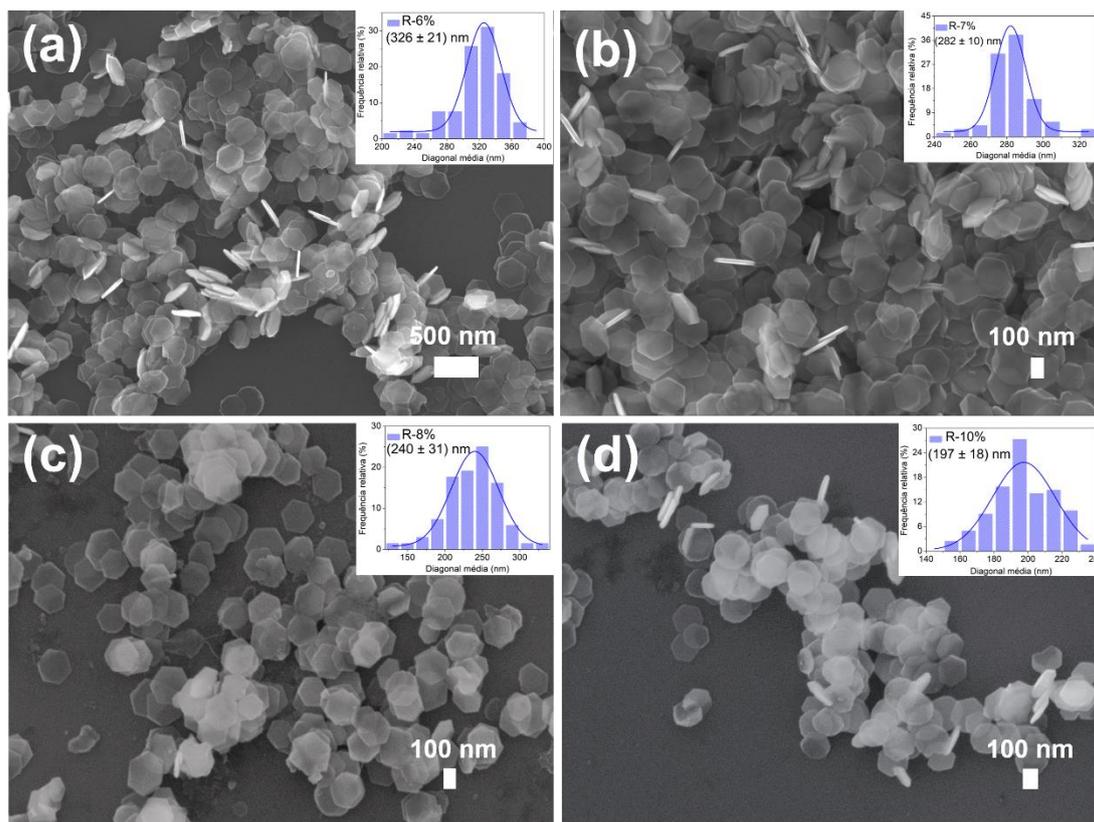


Figura 5.7: Imagens de MEV dos nanodiscos reduzidos, (a) R-6%, (b) R-7%, (c) R-8% e (d) R-10%.

Para ilustrar essa discussão, na Figura 5.8 é apresentado um gráfico comparativo com o diagonal média dos nanohexágonos antes e após o processo de redução.

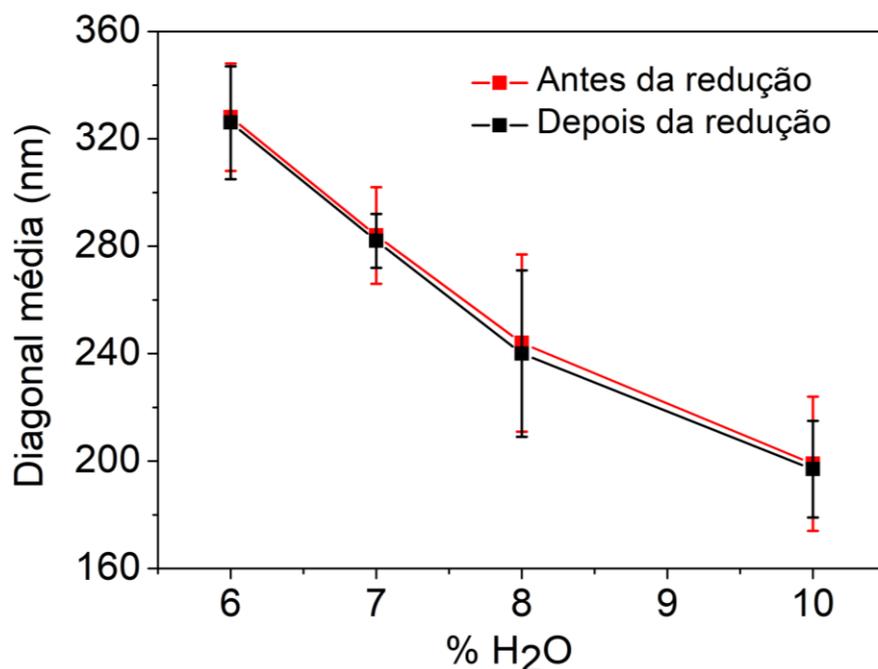


Figura 5.8: Comparação da diagonal média dos nanohexágonos antes e após o processo de redução. Os dados indicam uma estabilidade dimensional, comprovando a eficiência do método de redução aplicado.

Após a verificação da morfologia das amostras submetidas ao processo de redução, procedemos à caracterização das propriedades magnéticas do sistema. Essa análise foi motivada por estudos anteriores [27] que relataram o comportamento de vórtice magnético em amostras com morfologia semelhante às produzidas neste trabalho. Inicialmente, realizamos cálculos para estimar a contribuição das fases do ferro metálico e da magnetita, as quais foram identificadas por meio do refinamento Rietveld dos difratogramas correspondentes. Utilizando os valores de magnetização de saturação previamente reportados na literatura, adotamos $M_s^{Fe} = 220 \text{ emu/g}$ para o ferro metálico *bulk* [107], $M_s^{Fe_3O_4} = 90 \text{ emu/g}$ para a magnetita [111], e $M_s^{\gamma-Fe_2O_3} = 60 \text{ emu/g}$ para a maghemita [112,113]. Com base nas porcentagens de cada fase, é possível estimar a magnetização de saturação total, que corresponde à soma das contribuições individuais de cada fase. Para isso, utilizamos as seguintes equações:

$$M_{S1} = \frac{\alpha M_S^{Fe} + \beta M_S^{Fe_3O_4}}{100} \text{ emu/g} \quad (5.1)$$

Onde α e β são as porcentagens de ferro metálico e da magnetita/maghemita, respectivamente, obtidas por DRX. Se considerarmos a fase da maghemita ao invés da fase da magnetita, temos:

$$M_{S2} = \frac{\alpha M_S^{Fe} + \beta M_S^{\gamma-Fe_2O_3}}{100} \text{ emu/g} \quad (5.2)$$

Na Figura 5.9, são apresentadas as curvas de magnetização em função do campo magnético à temperatura ambiente para as amostras reduzidas. Essas curvas representam a resposta magnética das amostras sob diferentes intensidades de campo magnético.

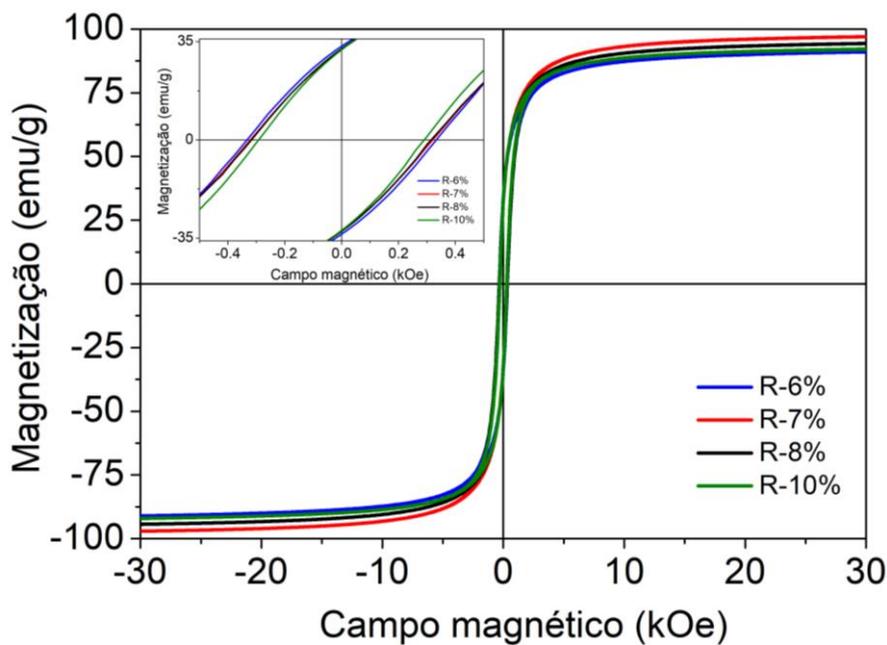


Figura 5.9: Curvas de magnetização em função do campo magnético à temperatura ambiente dos nanohexágonos reduzidos.

No gráfico da Figura 5.10, são exibidos os valores teóricos da magnetização de saturação, obtidos por meio das equações 5.1 e 5.2,

juntamente com os valores experimentais. Ao comparar os dados obtidos por DRX com os valores experimentais da magnetização de saturação, é possível concluir que as amostras consistem em uma combinação de ferro metálico com a fase da magnetita/maghemita.

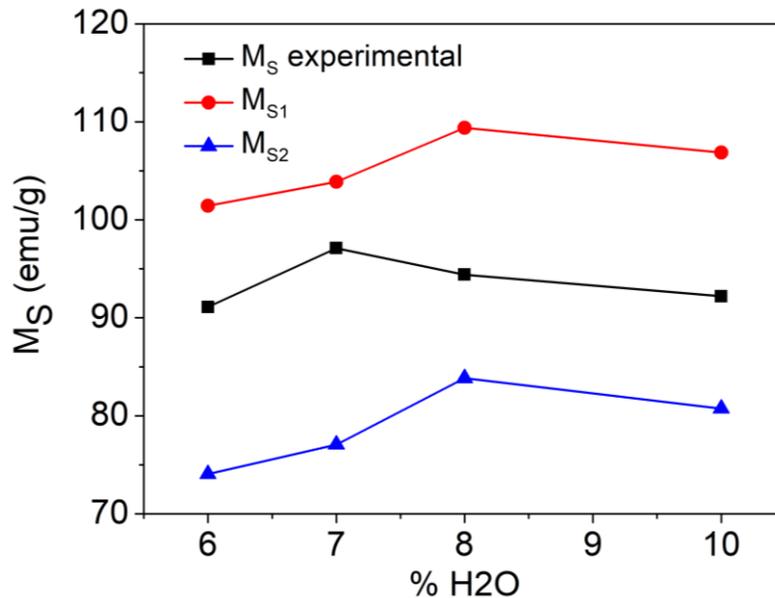


Figura 5.10: Valores teóricos da magnetização de saturação obtidos a partir das porcentagens das fases encontradas por DRX, em comparação com os valores experimentais obtidos por meio dos ciclos de histerese à temperatura ambiente. Os valores em vermelho, obtidos a partir da Equação 5.1, e em azul, calculados usando a Equação 5.2, são os resultados teóricos, enquanto os valores em preto representam os resultados obtidos experimentalmente.

Na Tabela 5.1, são apresentados os valores experimentais da magnetização de saturação (M_S), remanência (M_R) e coercividade (H_c), obtidos dos ciclos de histerese ilustrados na Figura 5.9. A tabela também inclui as porcentagens quantitativas das fases de ferro metálico (α) e magnetita/maghemita (β), determinados por DRX, assim como os valores calculados de magnetização de saturação utilizando as equações 5.1 e 5.2 (M_{S1} e M_{S2}).

Tabela 5.1: Valores de magnetização de saturação (M_S), remanência (M_R) e coercividade (H_C), junto com as porcentagens de ferro metálico (α) e magnetita/maghemita (β), e as magnetizações calculadas (M_{S1} e M_{S2}).

Amostras	M_S (emu/g)	M_R (emu/g)	H_C (Oe)	M_{S1} (emu/g)	M_{S2} (emu/g)	α (%)	β (%)
6%	91,1	33,6	332,0	101,4	74,1	8,8	91,2
7%	97,1	32,4	321,2	103,9	77,1	10,7	89,3
8%	94,4	32,6	317,2	109,4	83,8	14,9	85,1
10%	92,2	32,6	292,4	106,8	80,7	13,0	87,0

Os valores experimentais de M_S e H_C obtidos para os nanohexágonos foram consideravelmente elevados, resultando em curvas de histerese típicas de materiais ferri ou ferromagnéticos. No entanto, apesar das evidências teóricas sugerirem a possibilidade de formação de vórtices magnéticos nos nanohexágonos, não foi possível obter uma curva de histerese característica desse estado. Isso se deve ao alinhamento aleatório das partículas na preparação das amostras para as medições, que impede a formação uniforme de um vórtice magnético, essencial para a obtenção de uma curva de histerese característica desse estado. Em consequência, as curvas obtidas representam uma média da resposta magnética das partículas com orientações variadas, em vez de indicar a presença de um vórtice magnético.

Para contornar essa limitação, realizamos simulações micromagnéticas, elas nos permitiram explorar a configuração magnética dos nanohexágonos, permitindo a identificação indireta de estados de vórtice magnético. Para isso, foram realizadas uma série de simulações micromagnéticas, variando tanto a espessura (de 4 a 64 nm, em incrementos de 4 nm) quanto o tamanho da diagonal principal (de 32 a 512 nm, em incrementos de 16 nm). Em cada combinação de tamanho e espessura, o nanohexágono foi submetido a três diferentes configurações iniciais de magnetização: magnetização no plano (Figura 5.11 (a)), onde os momentos magnéticos são paralelos ao plano do

nanohexágono; magnetização fora do plano (Figura 5.11 (b)), com momentos magnéticos uniformes e perpendiculares ao plano, direção z; e o estado de vórtice (Figura 5.11 (c)), caracterizado por um arranjo circular dos momentos magnéticos. Estes estados representam as configurações magnéticas fundamentais mais prováveis para os tamanhos de nanohexágonos em estudo.

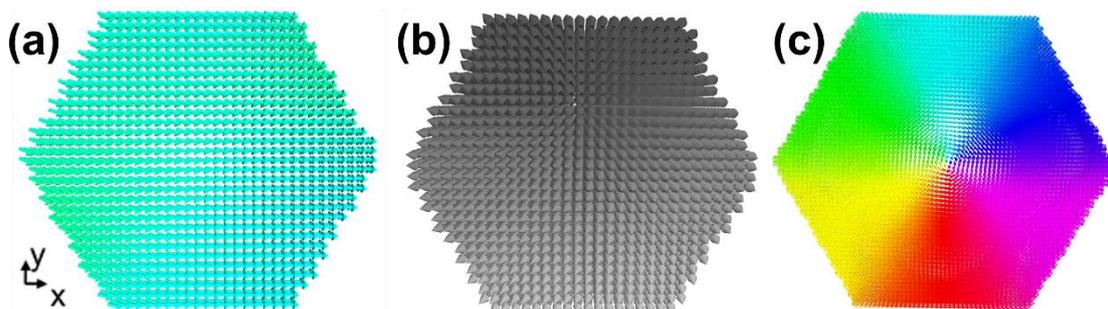


Figura 5.11: Configurações iniciais de magnetização em nanohexágono: (a) no plano, (b) fora do plano e (c) estado de vórtice.

Para determinar qual estado é o mais estável (estado fundamental) para cada tamanho e espessura específicos, comparamos as energias dos mínimos locais obtidos para cada configuração de magnetização. O estado com a menor energia dentre os três foi identificado como o estado fundamental do nanohexágono em questão.

Com base nestes resultados, construímos um diagrama de fases detalhado, representado na Figura 5.12, que mapeia a relação entre o tamanho e a espessura dos nanohexágonos e seu estado magnético fundamental. É importante destacar que os diâmetros e espessuras das quatro amostras (R-6%, R-7%, R-8% e R-10%) analisadas nesse trabalho estão localizadas dentro da região do diagrama que indica a presença do estado de vórtice. A fronteira entre diferentes regiões do diagrama foi estimada pela extrapolação das energias dos mínimos locais de cada configuração de magnetização inicial.

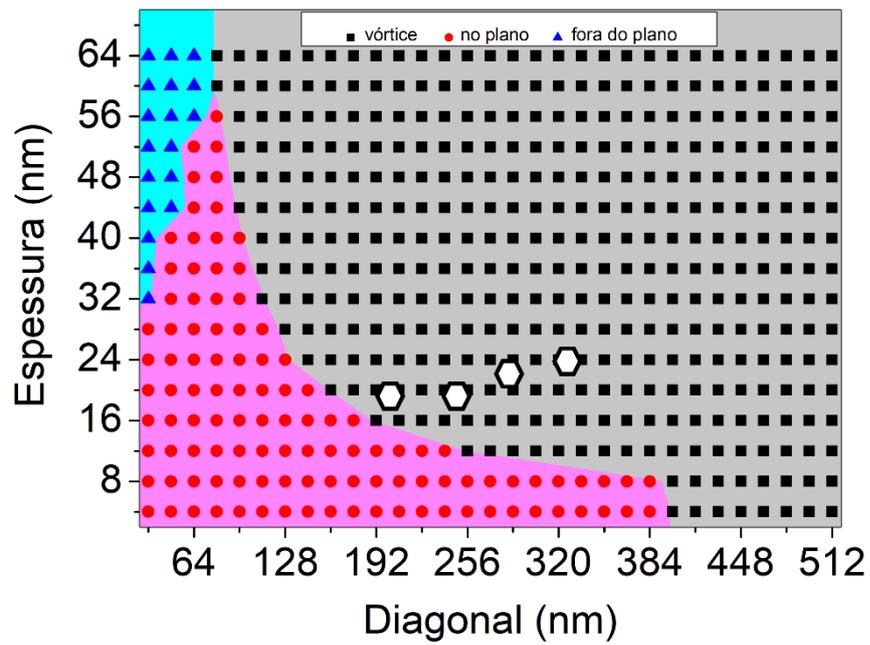


Figura 5.12: Diagrama de fases magnético com estados fundamentais para nanohexágonos em função da diagonal e espessura. Áreas em vermelho refletem a magnetização no plano, em azul a magnetização fora do plano e em preto o estado de vórtice magnético. Os hexágonos brancos representam as amostras investigadas neste estudo, localizando-se na região correspondente ao estado de vórtice magnético.

5.1.3. Hipertermia magnética nanohexágonos reduzidos

A configuração dos nanohexágonos, que demonstram um provável estado de vórtice magnético, alinha-se com os critérios estabelecidos para aplicações de HM descritos na Seção 2.2. Este estado favorece um aumento no SAR, potencializando o desempenho dessas partículas nas aplicações terapêuticas de hipertermia, tornando-os assim candidatos promissores para tal aplicação.

A Figura 5.13 apresenta as curvas de aquecimento em função do tempo para suspensões aquosas de NPMs a uma concentração de 2 mg/ml, submetidas a um campo magnético alternado com intensidade de 27 mT e frequência de 224 kHz. Este regime de campo magnético está em conformidade com os padrões de segurança biológica, mantendo o produto da intensidade do campo pela frequência dentro do limite recomendado ($H \times f = 5 \times 10^9$ A/ms) [81].

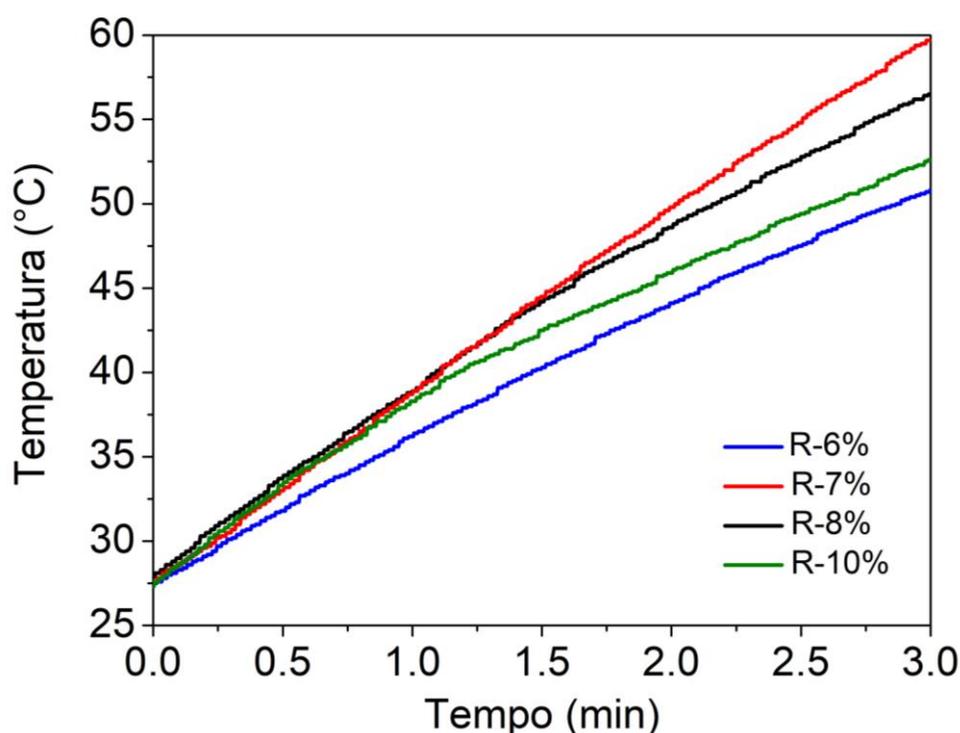


Figura 5.13: Curvas de aquecimento das suspensões de NPMs em água a 2 mg/ml, expostas a um campo magnético alternado de 27 mT e frequência de 224 kHz por um período de 3 minutos.

Analisamos a eficiência dos nanohexágonos reduzidos como agentes de aquecimento para hipertermia magnética. Utilizando as curvas de aquecimento obtidas nos experimentos, os valores de SAR foram calculados com base na equação 2.15. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 5.2. Observamos que todas as amostras exibiram valores ótimos de SAR, destacando sua eficácia na geração de calor e indicando que são excelentes candidatas para aplicações de hipertermia magnética.

Os nanohexágonos demonstraram uma notável eficiência na conversão de energia magnética em calor quando comparados com os SPIONs [19], revelando um vasto potencial em aplicações que vão além da hipertermia magnética em tratamentos clínicos. Esta habilidade de gerar calor de forma eficiente os torna candidatos ideais para inovações em nanotecnologia, particularmente em dispositivos que se beneficiam do calor em escala nanométrica. No campo médico, a geração controlada de calor por esses nanomateriais pode revolucionar a entrega de medicamentos, atuando como um gatilho para a liberação direcionada de fármacos.

Tabela 5.2: Valores de SAR e ILP para os nanodiscos reduzidos.

Amostras	SAR (W/g)	ILP (nHm²/kg)
R-6%	306	2,85
R-7%	394	3,67
R-8%	377	3,51
R-10%	354	3,30

5.2. Sistemas autorregulados para hipertermia magnética

Um desafio significativo persiste para aplicações em HM, que é o controle preciso da temperatura gerada pelos sistemas nanoparticulados durante o tratamento. Superar essa barreira para maximizar a aplicabilidade e obter um controle térmico mais preciso é essencial para garantir tratamentos seguros e eficazes, minimizando os riscos de efeitos colaterais e maximizando os benefícios. Nesse contexto, desenvolvemos diferentes sistemas nanoparticulados com o intuito de criar sistemas para tratamentos autorregulados. Para isso, fabricamos duas séries distintas de materiais: as manganitas à base de lantânio-estrôncio ($\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$) e as ferritas de zinco-cobalto dopadas com cromo ($\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$). O foco principal reside na capacidade de ajustar a temperatura de Curie desses materiais por meio da modificação de suas composições e do tamanho médio das nanopartículas.

5.2.1. Manganitas para aplicações em HM autorregulada

Nesta seção, exploramos os resultados provenientes da aplicação de manganitas de lantânio dopadas com estrôncio para o desenvolvimento de um sistema de HM autorregulada. Através de análises composicionais, estruturais, morfológicas e magnéticas das manganitas do tipo $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0,2 \leq x \leq 0,3$), estabelecemos uma metodologia experimental que permitiu um ajuste preciso entre a composição e o tamanho das nanopartículas. Esse enfoque culminou na elaboração de um diagrama de fase, evidenciando as amostras mais promissoras para a aplicação de HM autorregulada, com os resultados significativos desse estudo já publicados pelo nosso grupo.

A seguir, discutiremos os resultados dessa construção de protocolo, proporcionando uma compreensão mais aprofundada do potencial desses compostos. Destaca-se que esse protocolo, desenvolvido para ajustes de composição e tamanho, possui aplicabilidade em outros tipos de compostos, ampliando suas possíveis utilizações em tratamentos similares.

5.2.1.1. Caracterização composicional, estrutural, morfológica e magnética

Foi realizada uma análise de espectrometria de fluorescência de raios X (FRX) para determinar as concentrações reais de estrôncio (Sr) e lantânio (La). As concentrações molares medidas de íons Sr foram $x = 0,20 \pm 0,02$, $0,25 \pm 0,02$, $0,27 \pm 0,02$ e $0,30 \pm 0,02$, mostrando excelente concordância com as respectivas composições nominais Figura 5.14. Devido à proximidade dos valores nominais aos experimentais, as amostras foram denominadas a partir de suas concentrações nominais, ou seja, LSMO-x-T, onde x representa a concentração nominal de estrôncio ($x = 0,200$; $0,250$; $0,275$ e $0,300$), e T a temperatura de tratamento térmico ($T = 600 \text{ }^\circ\text{C}$, $700 \text{ }^\circ\text{C}$ e $800 \text{ }^\circ\text{C}$).

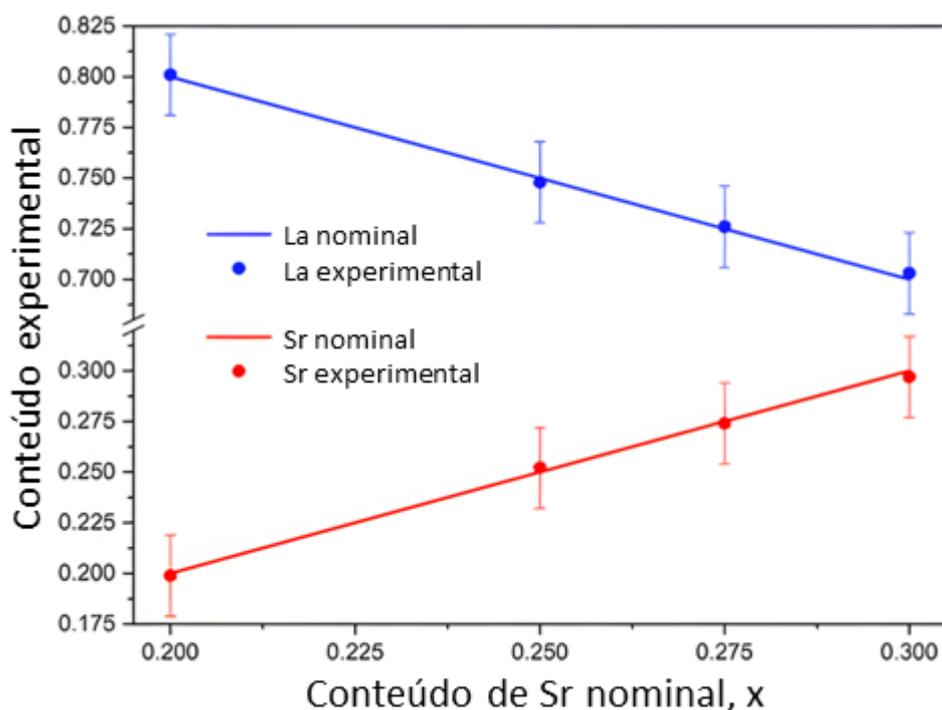


Figura 5.14: Os pontos representam os resultados experimentais do conteúdo de lantânio (azul) e estrôncio (vermelho), obtidos por meio de análises de FRX em relação ao teor nominal de estrôncio, representado no eixo x. As linhas contínuas indicam o teor nominal de lantânio (linha azul) e estrôncio (linha vermelha).

O refinamento Rietveld foi utilizado para determinar a estrutura cristalina e os parâmetros de rede por meio do *software FullProf Suite Toolbar* [109]. Todas as composições em diferentes temperaturas de tratamento térmico cristalizam em uma estrutura romboédrica com o grupo espacial $R\bar{3}c$. A Figura 5.15 apresenta um padrão representativo de DRX para a amostra LSMO-0,200 tratada termicamente a 600 °C, juntamente com o respectivo refinamento. Os demais padrões de DRX para todas as composições e temperaturas de tratamento térmico estão disponíveis no Apêndice B.

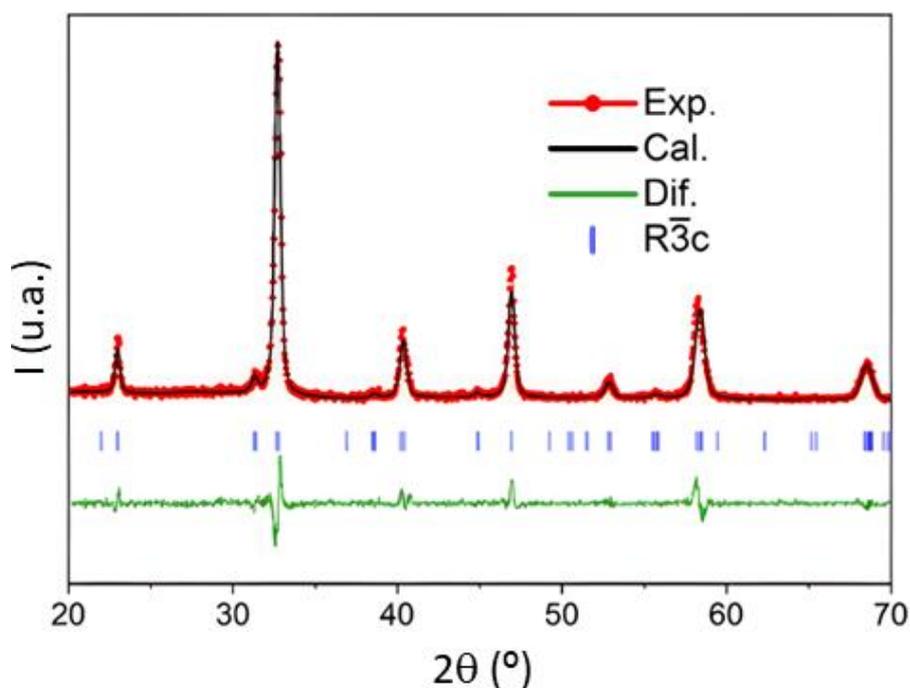


Figura 5.15: Difratograma representativo da amostra LSMO-0,200 tratada termicamente a 600 °C com pelo método Rietveld.

A análise da morfologia e distribuição de tamanhos do sistema LSMO-x foi determinada por TEM. A Figura 5.16 apresenta imagens representativas da composição LSMO-0,300, tratada termicamente em diferentes temperaturas: 600 °C (a), 700 °C (b) e 800 °C (c), destacando as diferenças observadas nos tamanhos e na morfologia das nanopartículas. Imagens adicionais de todas as amostras podem ser encontradas no Apêndice B. As distribuições de tamanho

das nanopartículas foram determinadas por meio de um ajuste gaussiano dos diâmetros medidos de aproximadamente 200 nanopartículas para cada amostra.

O comportamento geral dos tamanhos das nanopartículas em relação à temperatura de tratamento térmico é resumido na Figura 5.16 (d). Conforme evidenciado, à medida que a temperatura de tratamento térmico aumenta, os tamanhos das nanopartículas também aumentam, em concordância com estudos prévios [114,115]. Para nanopartículas tratadas termicamente a 600 °C, o diâmetro médio para todas as composições é aproximadamente 18 nm. Ao aumentar a temperatura para 700 °C, observa-se um aumento no tamanho, atingindo cerca de 20 nm. Finalmente, a uma temperatura de tratamento térmico de 800 °C, há um aumento adicional no diâmetro das nanopartículas, atingindo aproximadamente 25 nm, conforme mostrado na Figura 5.16 (d).

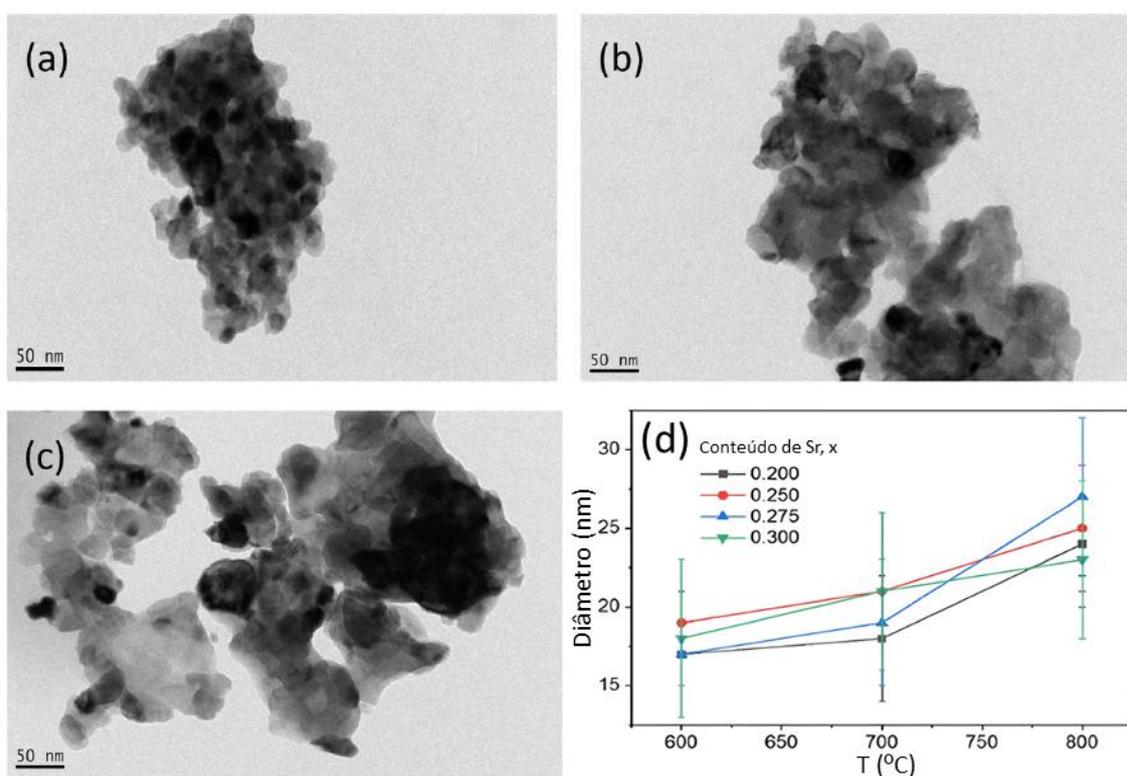


Figura 5.16: Imagens representativas das NPMs de LSMO-0,300 a 600 °C (a), 700 °C (b) e 800 °C. (d) Diâmetros médios das nanopartículas em função da temperatura de tratamento térmico para as composições nominais de $x = 0,200$ (pontos pretos), $0,250$ (pontos vermelhos), $0,275$ (pontos azuis) e $0,300$ (pontos verdes).

Para investigar as temperaturas de transição magnética (temperaturas de bloqueio e de Curie) dos sistemas LSMO-x, conduzimos medidas de magnetização em função da temperatura. O objetivo dessas medições é examinar a influência da composição e do tamanho das nanopartículas nas temperaturas de transição magnética, conforme ilustrado na Figura 5.17 (a). Para garantir a viabilidade de aplicação biomédica, é essencial que as amostras estejam em um estado superparamagnético ou com baixa remanência, além de possuírem uma T_c que evite o superaquecimento. Dessa forma, buscamos identificar a amostra mais adequada para utilização em HM autorregulada.

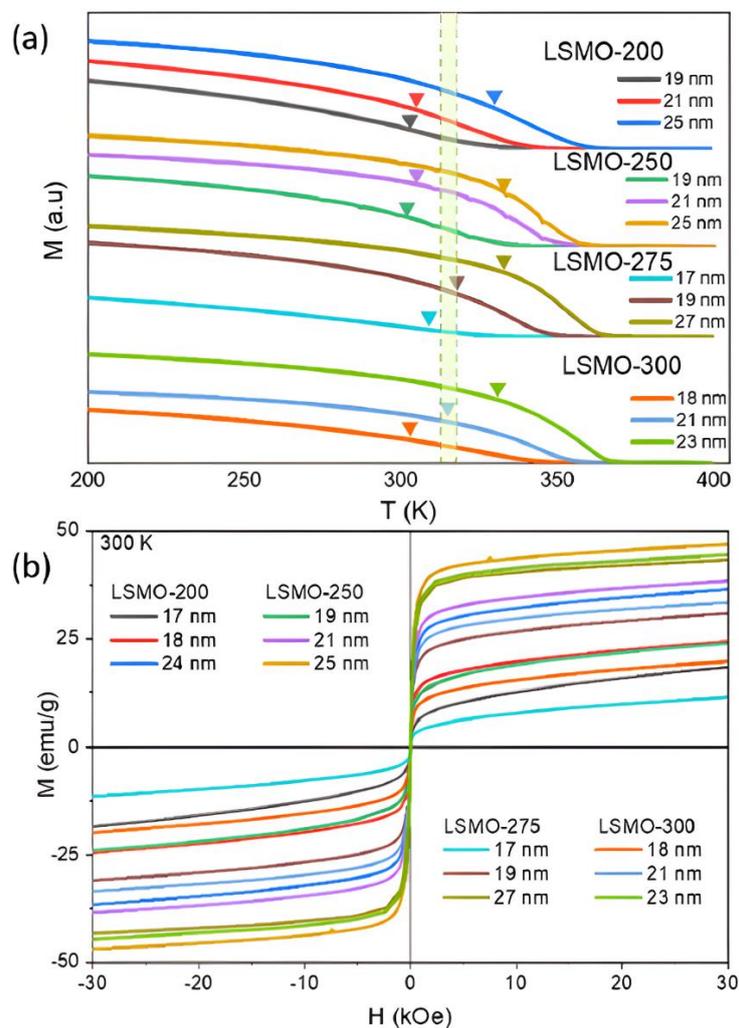


Figura 5.17: (a) Magnetização em função da temperatura para as amostras LSMO-x com diferentes tamanhos de nanopartículas. (b) Magnetização em função do campo magnético aplicado para cada amostra. Observe que a faixa verde no eixo da temperatura representa a faixa de temperatura segura autorregulada, enquanto as setas apontando para baixo representam a temperatura máxima alcançada durante nossos ensaios de hipertermia magnética (T_{max}).

Assim, realizamos uma análise das propriedades magnéticas para determinar as temperaturas de bloqueio e de Curie das amostras. As medições, seguindo protocolos de resfriamento com campo zero (do inglês, *zero field cooling* - ZFC) e resfriamento com campo (do inglês, *field cooling* - FC), são apresentadas no Apêndice B. Comportamentos magnéticos distintos são observados para cada amostra, o que era esperado dada a dependência das propriedades magnéticas em relação ao tamanho das nanopartículas. Em ambas as medições, as temperaturas de Curie, T_C , foram determinadas como o máximo da primeira derivada das curvas de magnetização *versus* temperatura. Para obter a temperatura de bloqueio das amostras, usamos a primeira derivada da diferença entre as curvas ZFC e FC ($d[M_{ZFC} - M_{FC}]/dT$ vs. T). As temperaturas de bloqueio obtidas a partir dessas medições aumentam à medida que o diâmetro das nanopartículas aumenta para todas as concentrações de Sr, como mostrado na Tabela 5.3 [114,115].

No entanto, vale destacar que todas as amostras apresentam temperaturas de bloqueio abaixo da faixa segura para hipertermia (42 °C). Isso nos garante que, durante o tratamento de hipertermia a 42 °C, todas as amostras estudadas exibem uma remanência insignificante. Para reforçar essa constatação, realizamos também a medição do ciclo de histerese dessas amostras a temperatura ambiente, conforme ilustrado na Figura 5.17 (b). Apesar de T_B estar consistentemente abaixo da temperatura ambiente, observamos pequenos valores de coercividade a partir das curvas M *versus* H , conforme resumido na Tabela 5.3. Essa pequena remanência provavelmente pode ser atribuída às partículas maiores que ainda podem estar em um estado bloqueado, uma vez que este sistema apresenta uma distribuição de tamanho mais ampla (Apêndice B). Mesmo que uma magnetização remanescente não nula tenha sido obtida, esses valores são pequenos o suficiente para evitar uma interação dipolar expressiva entre as partículas.

Tabela 5.3: Parâmetros de magnetização para $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ em sistemas distintos, com diferentes teores de Sr e tamanhos de nanopartículas (D). Aqui, M_s , M_R e H_C representam, respectivamente, a saturação magnética, a remanência e a coercividade a 300 K. As temperaturas T_B , T_C e T_{\max} referem-se, às temperaturas de bloqueio, Curie e máxima de hipertermia.

LSMO - x	D (nm)	M_s (emu/g)	M_R (emu/g)	H_C (Oe)	T_B (K)	T_C (K)	T_{\max} (K)
X = 0,200	17 ± 4	8	0	1	200	308	303
	18 ± 4	17	0	36	253	324	305
	24 ± 4	28	2	23	256	343	330
X = 0,250	19 ± 4	16	2	20	208	312	302
	21 ± 5	33	2	13	260	337	303
	25 ± 4	43	1	7	302	345	333
X = 0,275	17 ± 6	5	0	0	213	306	309
	19 ± 4	25	1	7	265	336	318
	27 ± 5	38	3	27	302	355	333
X = 0,300	18 ± 4	13	0	7	190	323	303
	21 ± 5	28	1	8	270	346	315
	23 ± 5	37	3	21	290	360	331

Adicionalmente, calculamos a magnetização de saturação das amostras a 300 K, para explorar o estado superparamagnético das amostras. A M_s é um parâmetro relevante, uma vez que se espera obter a resposta mais expressiva de hipertermia para valores mais elevados de M_s . Observamos uma relação direta entre M_s e o tamanho das nanopartículas, conforme detalhado na Tabela 5.3. A partir dessa análise, pode-se inferir que nanopartículas de maior tamanho proporcionam uma resposta magnética mais intensa. Assim, as amostras com partículas maiores tendem a ser mais eficientes em termos de aquecimento.

As T_C medidas das amostras foram determinadas como explicado anteriormente, a partir das curvas M versus T , e os valores correspondentes estão listados na Tabela 5.3. Desses resultados, destacamos algumas informações importantes: (i) o aumento do teor de estrôncio está associado a um aumento na T_C , o que é esperado para a faixa de concentração estudada ($0.2 \leq x \leq 0.3$) [116]; (ii) a influência do tamanho das nanopartículas é notável, pois a T_C aumenta com esse parâmetro, considerando cada composição individualmente; e (iii) o teor de estrôncio também desempenha um papel significativo na M_s . Por exemplo, LSMO-0,200-800, com um diâmetro de 24 nm, apresenta uma T_C de 343 K (70 °C), mesmo com uma concentração inferior de Sr, em comparação com o LSMO-0,300-600, com um diâmetro de 18 nm, que possui uma T_C de 323 K (50 °C) e mais que o dobro da M_s . Portanto, é crucial considerar a combinação adequada dessas variáveis ao projetar um sistema otimizado para aplicação em HM.

5.2.2. Hipertermia magnética manganitas

As curvas de temperatura em relação ao tempo são apresentadas na Figura 5.18 para todas as amostras, as quais foram submetidas a testes de HM após serem dispersas em água a uma concentração de 10 mg/ml. Essas suspensões foram colocadas no centro de uma bobina para a aplicação de um campo magnético alternado, com frequência de 307 kHz e amplitude de 200 Oe. Esses parâmetros de campo foram mantidos abaixo do limite de segurança estabelecido para aplicações biológicas ($H \times f = 5 \times 10^9$ A/ms).

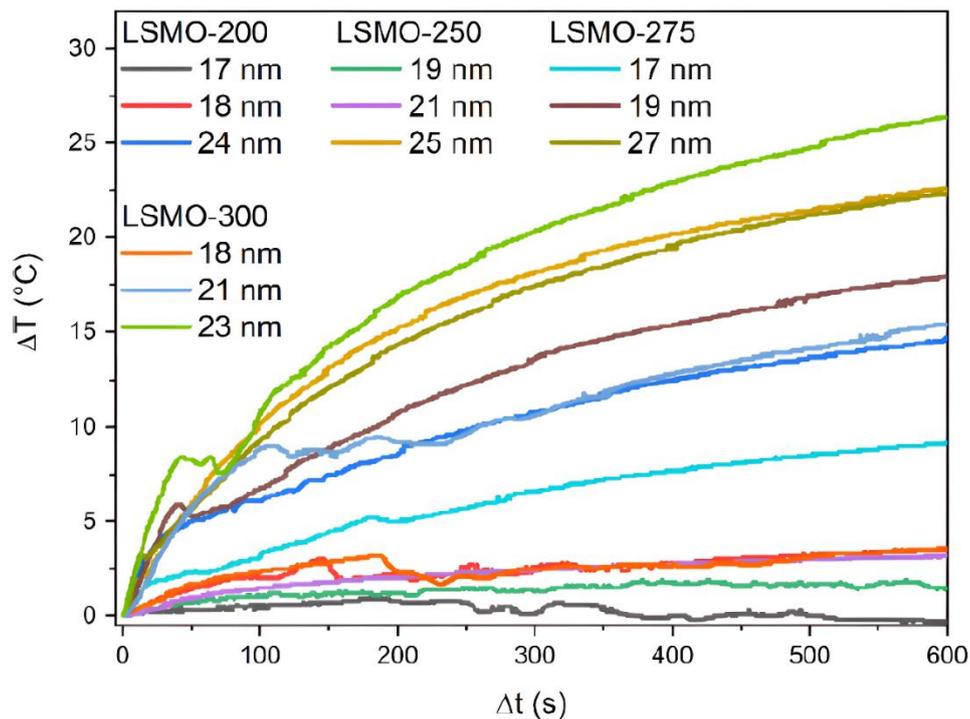


Figura 5.18: Variação da temperatura em função do tempo das amostras de LSMO-x medidas sob um campo magnético alternado aplicado de 200 Oe e 307 kHz.

Posteriormente, utilizando a equação 2.15, calculamos o SAR para cada amostra. Além disso, apresentamos o ILP (equação 2.16) como um parâmetro mais conveniente, pois são independente dos parâmetros extrínsecos, como frequência e amplitude do campo. Os valores de ILP estão detalhados na Tabela 5.4.

Tabela 5.4: Parâmetros de HM para amostras de $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ obtidos a 200 Oe e 300 kHz. A temperatura máxima (T_{max}), o SAR e o ILP também estão listadas.

LSMO - x	D (nm)	T_{max} (°C)	SAR (W/g)	ILP (nHm²/kg)
X = 0,200	17 ± 4	30	3,3	0,043
	18 ± 4	32	16,4	0,211
	24 ± 4	57	129	1,66
X = 0,250	19 ± 4	29	10,2	0,130
	21 ± 5	30	10,4	0,134
	25 ± 4	60	78,7	1,012
X = 0,275	17 ± 6	36	60,1	0,772
	19 ± 4	45	112	1,44
	27 ± 5	60	231	2,97
X = 0,300	18 ± 4	30	21,7	0,284
	21 ± 5	42	74,7	0,961
	23 ± 5	58	169	2,17

Para a análise realizada, levamos em consideração a influência do tamanho das NPMs, a composição e o comportamento magnético nos resultados de SAR. No entanto, optamos por não considerar as perdas de histerese como um mecanismo de aquecimento. Isso se justifica pelo fato de que as medições de magnetização em função do campo magnético não revelaram coercividade magnética significativa em comparação com outros sistemas, como partículas de ferro com vórtice magnético [25,26]. Uma vez que todas as amostras exibem temperatura de bloqueio abaixo do limiar de interesse para o tratamento, ou seja, em torno de 40 °C. Consideramos que a remanência em todas as amostras é desprezível à temperatura ambiente.

Os efeitos composicionais das manganitas no SAR estão diretamente vinculados às suas propriedades magnéticas. Como discutido anteriormente, a T_C aumenta com o teor de estrôncio. Portanto, podemos inferir que, quando o tamanho das nanopartículas é mantido constante, os valores de SAR crescem com o aumento de x . Essa tendência já foi observada por Apostolov et al. [116]. Além disso, a magnetização de saturação desempenha um papel relevante no SAR, visto que, conforme observamos, o SAR medido aumenta à medida que a saturação magnética se eleva.

Garantir uma condição segura e autorregulada para um sistema de HM é crucial para evitar qualquer risco de superaquecimento. Portanto, submetemos as amostras a um campo magnético alternado por um período prolongado (10 minutos) para verificar a temperatura máxima alcançada (T_{max}). Esse parâmetro é essencialmente extrínseco ao sistema de nanopartículas, pois depende de condições experimentais como viscosidade do meio, capacidade térmica e adiabaticidade do equipamento de hipertermia, entre outros. Além disso, várias variáveis ambientais precisam ser consideradas para aplicações *in vivo*, onde as NPMs são administradas a um organismo. A troca de calor entre as nanopartículas e o tecido tumoral, bem como a internalização das NPMs nas células, são exemplos dessas considerações. No entanto, é importante ressaltar que a temperatura máxima alcançada geralmente não corresponderá à T_C . Portanto, é essencial desenvolver uma metodologia experimental que leve em conta a T_{max} em vez de T_C , pois este é o parâmetro relevante para o desenvolvimento de um sistema de autorregulação de temperatura preciso.

Os valores estimados de T_{max} estão indicados pelas setas descendentes na Figura 5.17 (a) e listados na Tabela 5.4. Como já mencionado anteriormente, abaixo de T_C , o sistema deve estar 'ligado', e acima deve estar 'desligado'. Assim, como T_{max} segue o mesmo comportamento que T_C , ou seja, aumenta à medida que tanto o teor de estrôncio quanto o tamanho das partículas aumentam. No entanto, T_{max} é sempre inferior a T_C . Esse comportamento pode ser atribuído à diminuição da magnetização à medida que a temperatura se aproxima de T_C . Como o SAR é proporcional à resposta magnética das nanopartículas, uma menor magnetização implica um SAR mais baixo.

Em um sistema superparamagnético, ou com remanência insignificante (como o presente caso, considerando um regime quase estático), a HM está intimamente relacionada às relaxações de Néel e Brown. Neste caso específico, o SAR depende do mecanismo de relaxação dominante [88], ou seja, o menor entre o tempo de relaxação de Néel e Brown. Vale ressaltar que ambas as relaxações dependem diretamente do tamanho das NPMs. A relaxação de Néel contribui significativamente para a HM de nanopartículas pequenas. À medida que o diâmetro das nanopartículas aumenta, a relaxação de Brown torna-se mais relevante e começa a dominar para tamanhos ainda maiores de nanopartículas [88]. Espera-se que o SAR atinja um máximo onde ambos os mecanismos (Néel e Brown) apresentam a mesma importância. Portanto, não apenas T_c e M_s dependem do tamanho das nanopartículas, mas o tamanho das nanopartículas também desempenha um papel crucial no SAR.

Consequentemente, para encontrar a melhor amostra para HM autorregulada segura, que seja confiável, apresentando alto grau de segurança em um tratamento, devemos procurar uma amostra com SAR máximo, o que implica a maior concentração de Sr para potencializar M_s e com um tamanho de nanopartícula que, ao mesmo tempo, maximize o SAR (equilibrando os mecanismos de Néel e Brown) e M_s . Fazendo tudo isso e mantendo a T_{max} na faixa de temperatura de autorregulação. Devemos salientar que, mesmo que T_{max} seja um parâmetro extrínseco, como mencionado anteriormente, essa metodologia deve ser aplicada para garantir uma temperatura de aquecimento ideal, ou seja, alcançar uma temperatura mínima para destruir o tecido tumoral e evitar o superaquecimento. Idealmente, para determinar uma T_{max} precisa, as condições laboratoriais devem mimetizar o ambiente *in vivo*.

Em geral, os valores medidos de SAR (ILP) aumentam monotonamente à medida que o tamanho das nanopartículas aumenta para todas as composições. Esse efeito pode estar relacionado, como discutido anteriormente, tanto à saturação magnética quanto aos mecanismos de relaxação. Para tamanhos menores, a relaxação de Néel deve dominar. À medida que o tamanho da nanopartícula aumenta, a relaxação de Brown também aumenta, aumentando assim o SAR.

Em sistemas com concentrações mais baixas, como $x = 0,20$ e $0,25$, onde os comportamentos magnéticos são mais fracos, os valores de SAR medidos não são significativos para amostras com tamanho inferior a 22 nm. Essas amostras apresentam um T_{max} (sob essas condições específicas) abaixo da faixa de tratamento (42 a 46 °C). Por outro lado, em amostras com as mesmas concentrações de Sr, mas tamanhos superiores a 24 nm, o SAR observado é adequado para a HM. No entanto, o T_{max} está fora da faixa para HM autorregulada, conforme mostrado na Tabela 5.4. Portanto, controles externos de temperatura serão necessários para usar algumas dessas amostras em aplicações de HM.

Nas amostras com propriedades magnéticas mais acentuadas, aquelas com a maior concentração de Sr ($x = 0,275$ e $0,300$), observa-se um comportamento semelhante às amostras com menor concentração (discutidas no parágrafo anterior). Para NPMs menores ($D < 19$ nm), o SAR não atinge valores significativos para a HM, e o T_{max} está abaixo da faixa de temperatura autorregulada. No entanto, em amostras com NPMs maiores que 19 nm, o SAR é adequado para aplicações de HM nessas concentrações. Além disso, destaca-se uma tendência clara nos resultados de SAR, independentemente da concentração de Sr, o SAR aumenta à medida que os tamanhos das nanopartículas aumentam. Essa tendência indica que o tamanho das nanopartículas desempenha um papel central no comportamento do SAR em relação à concentração de Sr e, conseqüentemente, às propriedades magnéticas. No entanto, é crucial considerar não apenas o aumento da potência entregue pelas nanopartículas, mas também o T_{max} , que deve estar na faixa de temperatura autorregulada para a HM.

Em termos de T_{max} , independentemente da concentração de Sr, as amostras com tamanhos grandes ($D > 23$ nm), apesar de apresentarem um SAR considerável, alcançam uma temperatura durante a hipertermia mais alta do que a faixa de tratamento. Portanto, essas amostras exigirão controles externos de temperatura para aplicações seguras de HM. No entanto, conseguimos encontrar combinações adequadas para HM autorregulada na faixa de concentrações mais elevadas ($x = 0,275$ e $0,300$) e diâmetros intermediários de

nanopartículas. Amostras com $x = 0,275$ e $0,300$, com diâmetros de nanopartículas de 19 nm e 21 nm, respectivamente, apresentam T_{\max} de 45 °C e 42 °C, adequadas para aplicações de HM autorregulada. Além disso, ambas as amostras apresentam valores significativos de SAR, sendo 112 W/g e 75 W/g para 200 Oe e 307 kHz. Da mesma forma, os valores de ILP para LSMO-0,275-700 e LSMO-0,3-700, nos campos mencionados acima, são 1,44 e 0,96 nHm²/Kg.

Um diagrama de fase nos permite identificar o sistema que deve ser desenvolvido para obter um sistema autorregulado para aplicações de HM com propriedades otimizadas (SAR, M_s , T_C , T_B , T_{\max} , D , etc.). Para nosso conjunto de amostras, a combinação mais adequada para esse propósito parece ser $x = 0,275$ e $D = 19$ nm, pois está na faixa de temperatura adequada e possui um SAR significativo.

Essas informações estão resumidas no diagrama de fase mostrado na Figura 5.19, onde os valores de SAR (círculos coloridos) para cada amostra são exibidos em um gráfico do diâmetro das nanopartículas (D) em relação à concentração de Sr (x). A cor dos círculos de SAR representa a intensidade de acordo com a barra de cores exibida no canto superior direito do gráfico. Este diagrama de fase apresenta três regiões distintas, a saber, a faixa de temperatura autorregulada para aplicações de HM (região cinza escuro); subaquecimento (região preta), aquelas amostras que mostram T_{\max} abaixo da faixa autorregulada, e, finalmente, a fase de superaquecimento (cinza claro), onde as amostras que se encontram nessa região têm T_{\max} acima da faixa autorregulada e precisarão de um controlador de temperatura externo para uma aplicação segura de hipertermia magnética.

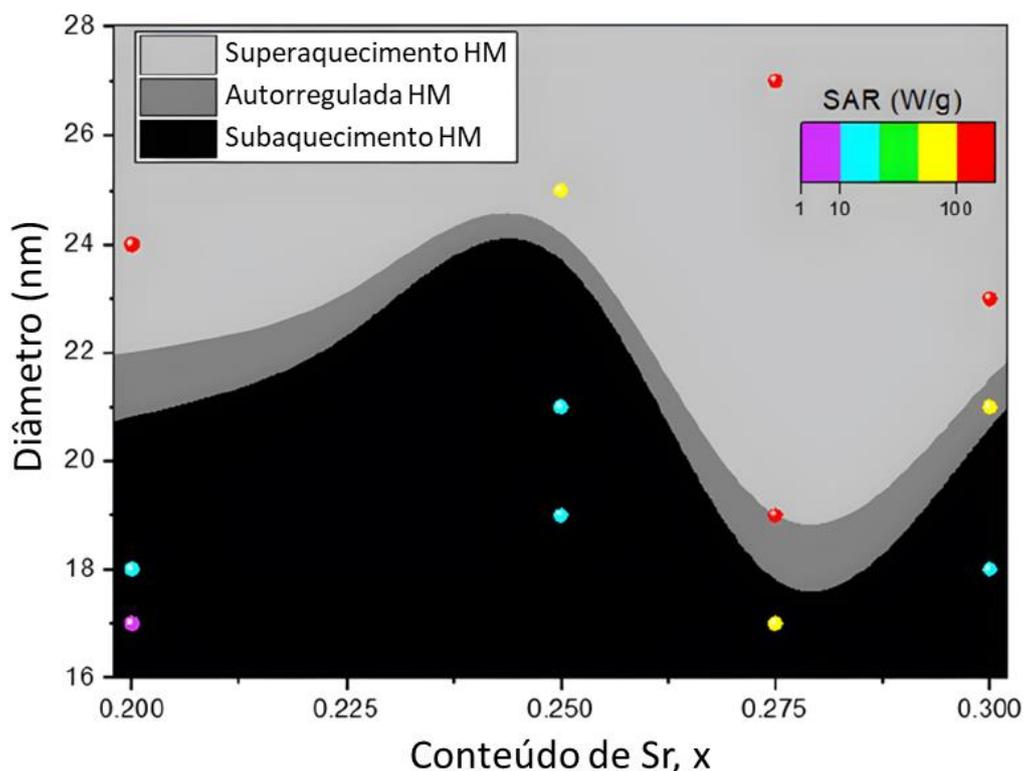


Figura 5.19: Diagrama de fases de diâmetro pelo conteúdo de Sr das amostras LSMO-x-T (T é a temperatura de tratamento térmico) para uso em HM autorregulada. Os círculos coloridos representam os valores de SAR obtidos dos ensaios de hipertermia realizados sob um campo magnético alternado de 200 Oe de amplitude e com uma frequência de 307 kHz. As cores dos círculos indicam a intensidade do SAR e são referenciadas na barra de cores exibida no canto superior direito do gráfico. As três fases distintas presentes são representadas por: região cinza escuro - faixa de temperatura autorregulada - para aplicações de HM; região preta - subaquecimento - aquelas amostras que mostram T_{max} abaixo da faixa autorregulada; e finalmente, cinza claro - fase de superaquecimento, as amostras que têm a T_{max} acima da faixa autorregulada e precisarão de um controlador de temperatura externo para uma aplicação segura da HM.

Nossos resultados ressaltam a relevância de um ajuste cuidadoso entre a composição química e o tamanho médio das nanopartículas, visando atingir simultaneamente a autorregulação eficiente da temperatura e SAR otimizado. Essa abordagem equilibrada é fundamental para avançar no uso da hipertermia magnética autorregulada, e utilizar essa metodologia para outros sistemas, como sistemas baseados em ferritas, apresentando contribuições significativas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros.

5.2.3. Ferritas para aplicações em HM autorregulada

Avançando para a segunda etapa da discussão, aplicamos a metodologia desenvolvida na seção anterior, a um sistema de ferritas de Zn-Co dopadas com Cr. Nesta fase, abordaremos os resultados específicos dessa aplicação, seguindo a nomenclatura estabelecida na seção 4.3. Para garantir clareza e organização, alguns resultados complementares serão apresentados no Apêndice C, permitindo uma leitura mais fluída do texto. Este enfoque sistemático, fundamentado em nosso protocolo, proporciona uma análise abrangente das propriedades relevantes para a hipertermia magnética autorregulada, contribuindo para a compreensão e otimização desses sistemas para futuras aplicações clínicas.

5.2.3.1. Caracterização composicional, estrutural, morfológica e magnética

Da mesma forma que se realizou com as manganitas, foram realizadas medidas de espectrometria de fluorescência de raios X (FRX) para determinar as composições químicas das amostras de $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$). Como desejado, as composições experimentais concordaram com as concentrações nominais dos elementos constituintes, como pode ser observado na Figura 5.20. Esse resultado é interessante, uma vez que mesmo pequenas variações na composição podem alterar significativamente as propriedades estruturais, morfológicas e magnéticas das ferritas.

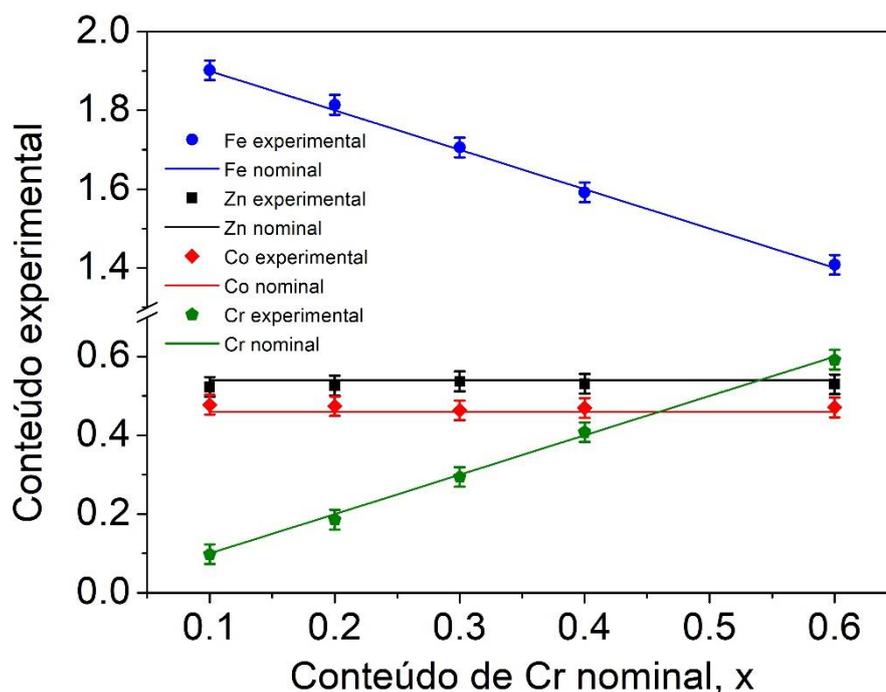


Figura 5.20: Os pontos representam os conteúdos experimentais de zinco (preto), cobalto (vermelho), cromo (verde) e ferro (azul) obtidos por análise de FRX. As linhas sólidas representam o conteúdo nominal de zinco (linha preta), cobalto (linha vermelha), cromo (linha verde) e ferro (linha azul) utilizados na preparação das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$).

A estrutura cristalina e os parâmetros de rede das ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$) foram calculados a partir do refinamento Rietveld dos padrões de difração de raios X, usando o *software FullProf Suite Toolbar* [109]. Todas as amostras avaliadas nesta etapa do estudo cristalizaram na estrutura do tipo espinélio cúbico, com grupo espacial Fd-3m. Todos os padrões de difração de raios X juntamente com seus respectivos refinamentos Rietveld são apresentados na Figura 5.21 (a). Os parâmetros de rede encontrados para a série $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$), em função do teor de Cr, estão dispostos na Figura 5.21 (b). É possível notar uma diminuição no valor dos parâmetros de rede com o aumento da concentração de Cr^{3+} . Esse efeito é atribuído ao menor raio iônico do Cr^{3+} (0,64 Å) em comparação ao Fe^{3+} (0,67 Å) [117,118], o que resulta em células unitárias mais compactas à medida que a concentração de Cr^{3+} aumenta, exibindo um parâmetro de rede menor.

Adicionalmente, os tamanhos dos cristalitos foram determinados usando a fórmula de Scherrer, e são apresentados na Figura 5.22 (f), juntamente com o tamanho médio das partículas determinado a partir de imagens de microscopia eletrônica de transmissão (Figura 5.22 (a-e)).

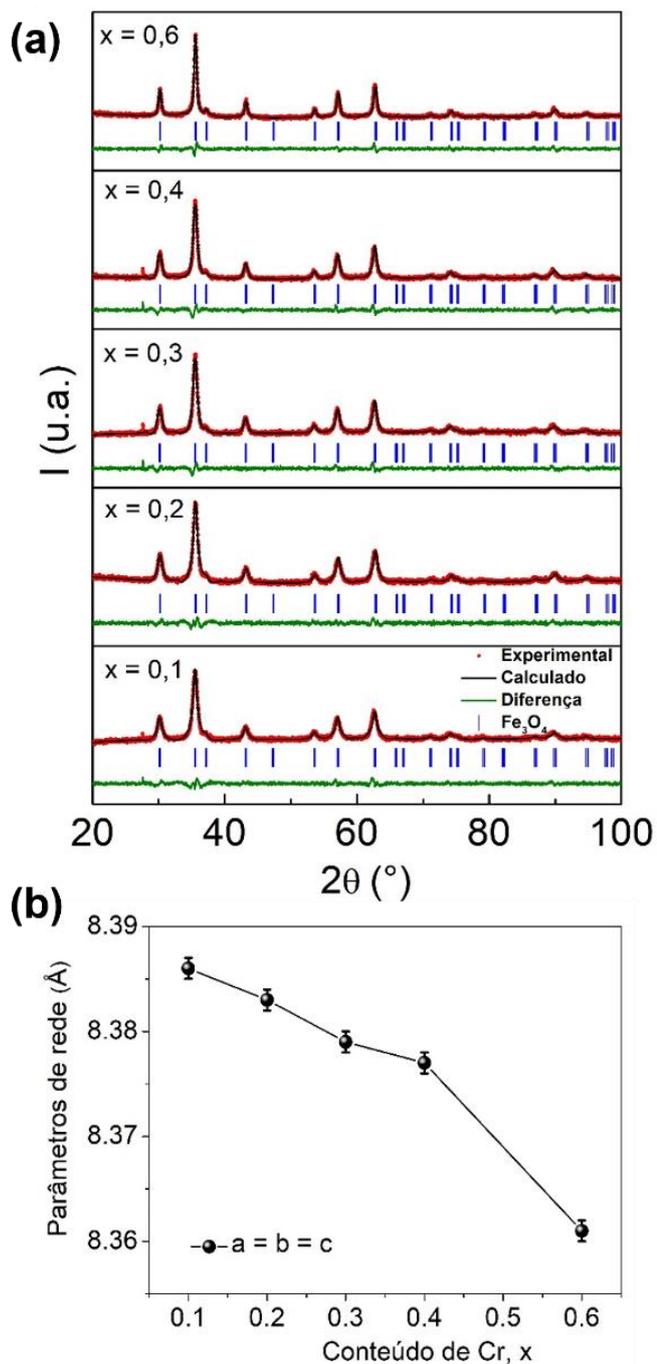


Figura 5.21: (a) Refinamento Rietveld de todos os padrões de difração de raios X para as cinco amostras analisadas. (b) Parâmetros de rede ($a = b = c$) graficados em função do teor de Cr^{3+} (pontos experimentais), a linha preta serve apenas como guia visual.

As distribuições de tamanho de cada amostra foram obtidas através de um ajuste gaussiano dos tamanhos medidos, a partir de imagens de TEM, de aproximadamente 200 NPMs. Observou-se um crescimento monotônico dos tamanhos médios em função da concentração de Cr nas amostras. O diâmetro médio das NPMs foi de aproximadamente 11 ± 2 nm para a amostra com $x = 0,1$ (Figura 5.22 (a)), aumentando continuamente, 13 ± 2 nm para $x = 0,2$ (Figura 5.22 (b)), 15 ± 3 nm para $x = 0,3$ (Figura 5.22 (c)), 17 ± 3 nm no caso da amostra $x = 0,4$ (Figura 5.22 (d)), chegando a 25 ± 4 nm quando $x = 0,6$ (Figura 5.22 (e)). Evidenciou-se, portanto, que o teor de Cr^{3+} influencia diretamente e aumenta os tamanhos médios das nanopartículas (Figura 5.22 (f)). Dessa forma, observou-se que o tamanho médio das NPMs e o tamanho do cristalito apresentam comportamentos semelhantes, ou seja, apresentam a mesma tendência de crescimento com o aumento do conteúdo de Cr, o que é consistente com estudos prévios [31].

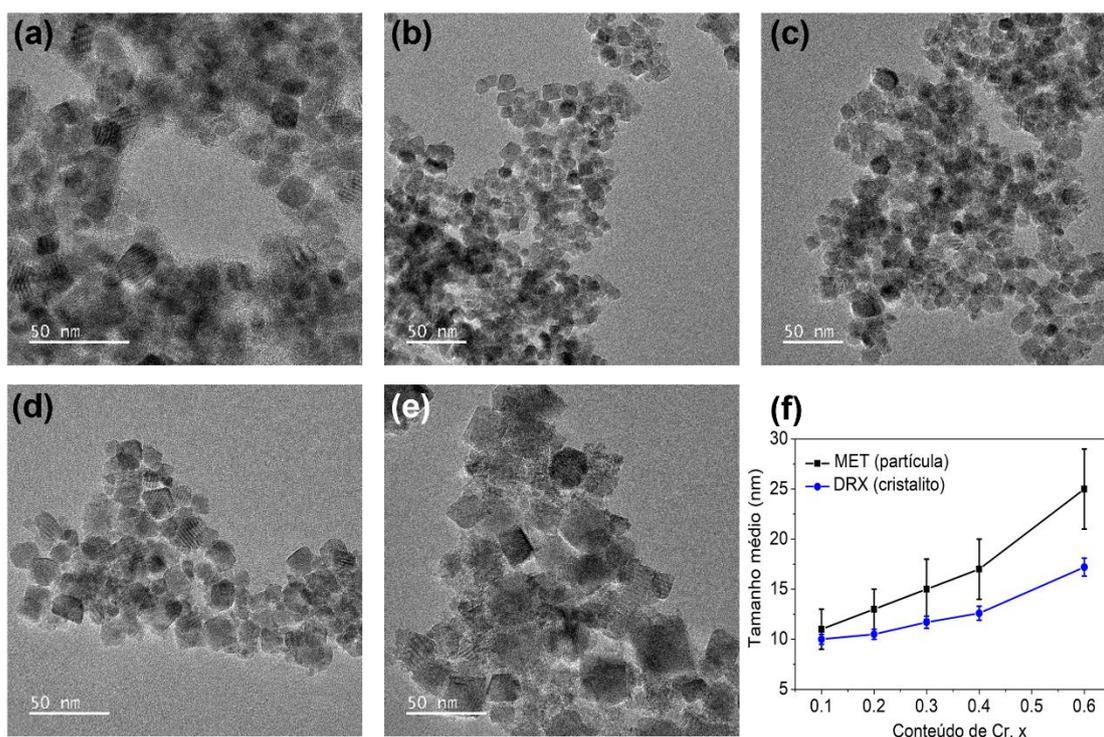


Figura 5.22: Imagens de MET das amostras $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$, (a) $x = 0,1$, (b) $x = 0,2$, (c) $x = 0,3$, (d) $x = 0,4$, (e) $x = 0,6$ e (f) a estimativa dos tamanhos médios de nanopartículas e cristalitos em função do teor de Cr.

Medidas de magnetização em função da temperatura foram realizadas para investigar as temperaturas de transição magnética e determinar as temperaturas de bloqueio e Curie para as ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$. A partir dessas temperaturas, pode-se determinar uma composição adequada para uso em HM autorregulada, evitando o superaquecimento. As temperaturas de Curie e de bloqueio são determinadas usando as curvas de magnetização *versus* temperatura medidas nos protocolos ZFC e FC. As curvas ZFC/FC foram obtidas na faixa de temperatura de 5 a 400 K (essas curvas estão apresentadas no Apêndice C). Tanto os dados ZFC quanto FC foram coletados enquanto eram aquecidas as amostras sob um campo magnético $H = 20$ mT. Claramente, é possível observar que a T_C é afetada pela substituição de íons Fe^{3+} por íons Cr^{3+} . A ferrita $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ possui uma estrutura de espinélio que contém dois tipos de sítios catiônicos, o sítio A tetraédrico e o sítio B octaédrico [47]. Na estrutura da ferrita, os íons Fe^{3+} e Cr^{3+} ocupam preferencialmente o sítio B [46]. As propriedades magnéticas das ferritas de espinélio são explicadas pelas fortes interações de troca entre os cátions localizados nos sítios A e B, conhecidas como interações de supertroca [46]. Quando os íons Fe^{3+} são substituídos por íons Cr^{3+} , o momento magnético do sítio B diminui, enfraquecendo as interações de supertroca entre os sítios A e B, levando a uma diminuição na T_C . Essa redução ocorre devido à forte afinidade dos íons Cr^{3+} pelo sítio B e seu menor momento magnético em comparação com os íons Fe^{3+} [45,46]. Embora pequenas alterações nos valores de T_B possam ocorrer para as diferentes composições, como ilustrado na Figura 5.23 (b), todos os valores permanecem abaixo da temperatura ambiente, o que garante que nosso sistema tenha uma remanência desprezível.

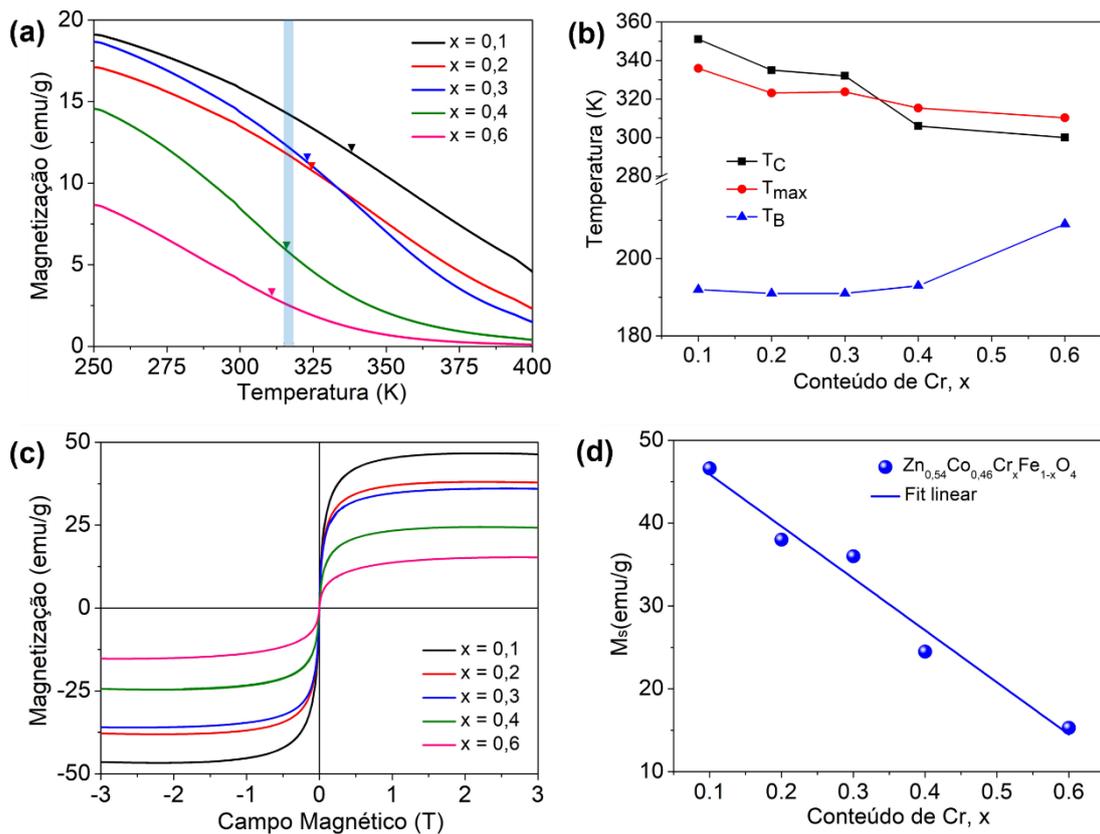


Figura 5.23: (a) Magnetização em função da temperatura (FCs) para $Zn_{0.54}Co_{0.46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$). Note que a faixa destacada no eixo de temperatura representa a faixa segura de autorregulação de temperatura, enquanto as setas apontando para baixo representam a temperatura máxima (T_{max}) alcançada durante nossos ensaios de hipertermia magnética. (b) Temperatura de bloqueio (T_B), Temperatura de Curie (T_C), e temperatura máxima (T_{max}) alcançada nos ensaios de hipertermia magnética em função do teor de Cr. (c) Curvas de magnetização em função do campo magnético aplicado para $Zn_{0.54}Co_{0.46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ à temperatura ambiente. (d) Magnetização de saturação em função do teor de Cr, a linha azul é um ajuste linear como guia visual.

A Figura 5.23 (c) exibe as curvas de histerese magnética a temperatura ambiente, enquanto a Tabela 5.5 apresenta os valores do campo coercivo, M_s e M_R para todas as amostras. Evidencia-se uma redução significativa na magnetização de saturação com o aumento do conteúdo de íons de cromo. A Figura 5.23 (d) mostra o comportamento da magnetização de saturação em função do teor de cromo, que apresenta uma diminuição linear. Esse comportamento é atribuído ao fato da substituição de Fe por Cr promover uma

diluição magnética, uma vez que os íons Cr^{3+} possuem momento magnético menor do que os íons Fe^{3+} [119], como mencionado anteriormente. No entanto, é importante destacar que todas as amostras apresentaram T_B abaixo da temperatura ambiente, o que garante que a remanência das amostras é praticamente nula durante os testes de HM. Essas observações também foram corroboradas pelas curvas de histerese magnética obtidas a 300 K, que não mostram nenhuma remanência magnética e coercividade significativas. Portanto, consideramos que nossas amostras atendem a todos os requisitos para uma hipertermia magnética eficiente e segura.

Tabela 5.5: Parâmetros magnéticos para as ferritas $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$: valores de M_s , M_R , H_c , T_B e T_c .

	M_s (emu/g)	M_R (emu/g)	H_c (T)	T_B (K)	T_c (K)
$x = 0,1$	46,6	0,3	$2,4 \times 10^{-4}$	192	351
$x = 0,2$	38,0	0,4	$3,4 \times 10^{-4}$	191	335
$x = 0,3$	36,0	0,3	$2,8 \times 10^{-4}$	191	332
$x = 0,4$	24,5	0,1	$1,8 \times 10^{-4}$	193	306
$x = 0,6$	15,3	0,05	$0,5 \times 10^{-4}$	209	300

5.2.4. Hipertermia magnética ferritas

A Figura 5.24 mostra as curvas de temperatura *versus* tempo das suspensões de NPMs em água. As amostras foram dispersas em água na concentração de 20 mg/ml e colocadas no centro de uma bobina, onde um campo magnético alternado de intensidade de 27 mT e uma frequência de 224 kHz, valores dentro do limite de segurança biológica ($H \times f = 5 \times 10^9$ A/ms)

[81,120]. Observa-se que a temperatura das suspensões (água e NPMs) aumentou com o decorrer do tempo de ensaio até atingir o equilíbrio.

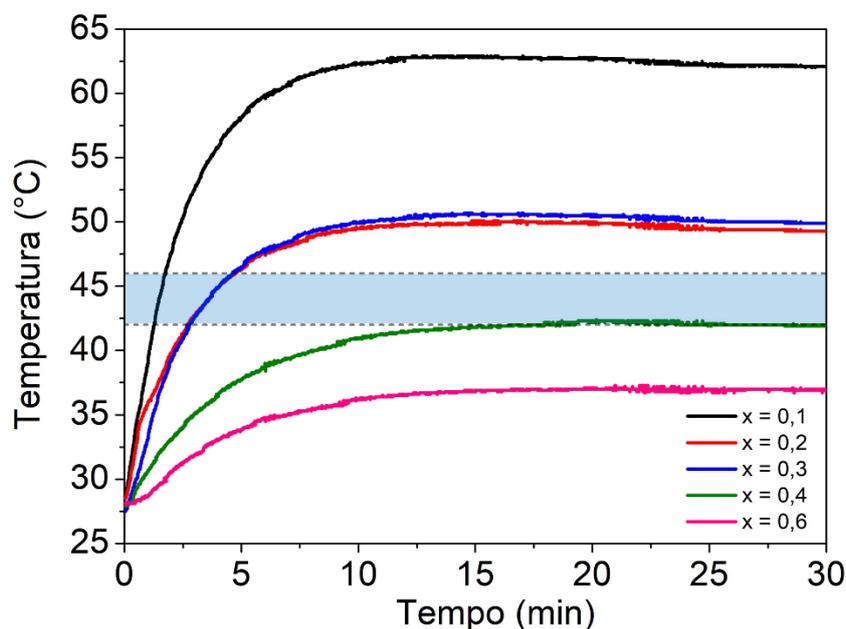


Figura 5.24: Os ensaios de hipertermia magnética foram realizados utilizando campos de 27 mT com frequência de 224 kHz, durante um período de 30 minutos. A faixa azul delimita a zona de temperatura segura para a hipertermia, estabelecida entre 42 e 46°C.

A temperatura das suspensões aumenta devido à interação das ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ com o campo magnético alternado, até que o equilíbrio térmico seja atingido. As amostras foram submetidas a um campo magnético alternado por 30 minutos e verificamos que a temperatura máxima (T_{max}) foi alcançada, esta é definida como a temperatura em que o sistema se estabiliza e "desliga" sem nenhum controle externo. É importante ressaltar que optamos por focar na testagem da capacidade das NPMs em autorregular a temperatura em um ambiente controlado, realizando testes em suspensões de NPMs e água.

Uma outra observação dos nossos ensaios de HM é que o comportamento de T_{max} é semelhante ao de T_c (ver Figura 5.23 (b)), assim como constatado para o sistema anterior, nesse caso, T_{max} diminui à medida que o teor de cromo aumenta. Entretanto, é importante ressaltar que o valor de T_{max} é inferior ao valor de T_c para as amostras com $x = 0,1$, $x = 0,2$ e $x = 0,3$. Esse fenômeno pode ser

explicado pela diminuição da magnetização à medida que a temperatura se aproxima de T_C . Para $x = 0,4$ e $x = 0,6$ os valores de T_{max} são $42,3\text{ }^\circ\text{C}$ e $37,3\text{ }^\circ\text{C}$ respectivamente, esses valores são superiores a T_C , como observado em outros trabalhos [46,121]. Como a T_C das NPMs pode variar dependendo da distribuição de tamanho médio, uma fração das NPMs pode apresentar uma T_C mais elevada do que a medida, resultando em uma T_{max} que ultrapassa a T_C [121].

A partir da equação 2.15, foram realizados cálculos para obtenção do SAR de todas as amostras. É importante ressaltar que o SAR está intimamente relacionado à resposta magnética das NPMs, ou seja, uma menor magnetização de saturação resulta em um SAR reduzido. Como mencionado acima, um aumento no teor de cromo diminui a saturação magnética de nossas amostras, resultando em uma redução no SAR medido. Um valor de SAR mais elevado é excepcionalmente desejável para manter a temperatura de tratamento entre $42 - 46\text{ }^\circ\text{C}$, usando a menor dose possível de NPMs para mitigar quaisquer efeitos colaterais.

Tabela 5.6: Valores de SAR, T_{max} e ILP para $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$.

	SAR (W/g)	T_{max} ($^\circ\text{C}$)	ILP (nHm²/kg)
$x = 0,1$	38	62,9	0,354
$x = 0,2$	26	50,1	0,242
$x = 0,3$	21	50,7	0,196
$x = 0,4$	10	42,3	0,093
$x = 0,6$	7	37,3	0,065

Em termos de T_{max} , as amostras $x = 0,1$, $x = 0,2$ e $x = 0,3$, apesar de possuírem maiores valores de SAR quando comparadas as com as de maior teor de cromo, ou seja, $x = 0,4$ e $x = 0,6$, a temperatura alcançada durante os testes de hipertermia excede a faixa de tratamento seguro. Portanto, essas amostras

exigirão controles externos de temperatura para aplicações seguras de hipertermia. No entanto, a amostra $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,4}\text{Fe}_{1,6}\text{O}_4$ ($x = 0,4$), com tamanho médio de nanopartícula de 17 nm, apresenta uma T_{max} de 42,3 °C, adequada para aplicações de HM autorregulada. Além disso, a amostra possui um valor de SAR significativo, 10 W/g para 27 mT e 224 kHz. Porém, com o intuito de melhorar ainda mais a eficiência das NPMs, avaliamos a influência da distribuição de tamanho para $x = 0,4$. Para isso, fixamos o teor de cromo, mas alteramos o tempo de tratamento térmico durante a síntese para obter diferentes tamanhos médios de nanopartículas para a amostra $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,4}\text{Fe}_{1,6}\text{O}_4$. Assim, otimizamos um sistema ideal que combina a composição e o tamanho das MNPs e permite a regulação de temperatura sem controles externos. Os efeitos de tamanho serão discutidos a seguir. As caracterizações das amostras mencionadas a seguir podem ser encontradas no Apêndice C.

A Figura 5.25 (a) exibe as curvas de temperatura *versus* tempo para $x = 0,4$ com tamanhos médios de 17 ± 3 nm, 18 ± 3 nm, 20 ± 4 nm, 24 ± 5 nm e 25 ± 4 nm obtidos por diferentes tempos de tratamento térmico. É possível observar que as amostras $x = 0,4$ com os três menores tamanhos médios (17 ± 3 nm, 18 ± 3 nm e 20 ± 4 nm) atingem uma T_{max} , em uma faixa considerada segura para HM autorregulada (42 - 46 °C). Esses resultados sugerem que essas amostras podem ser usadas com segurança em aplicações clínicas de HM, evitando o risco de superaquecimento e sem controle externo de temperatura. Além disso, os resultados indicam que o tamanho médio das partículas pode influenciar a eficiência de aquecimento, uma vez que não foram observadas diferenças significativas tanto na magnetização de saturação (conforme Apêndice C) quanto na composição das amostras estudadas.

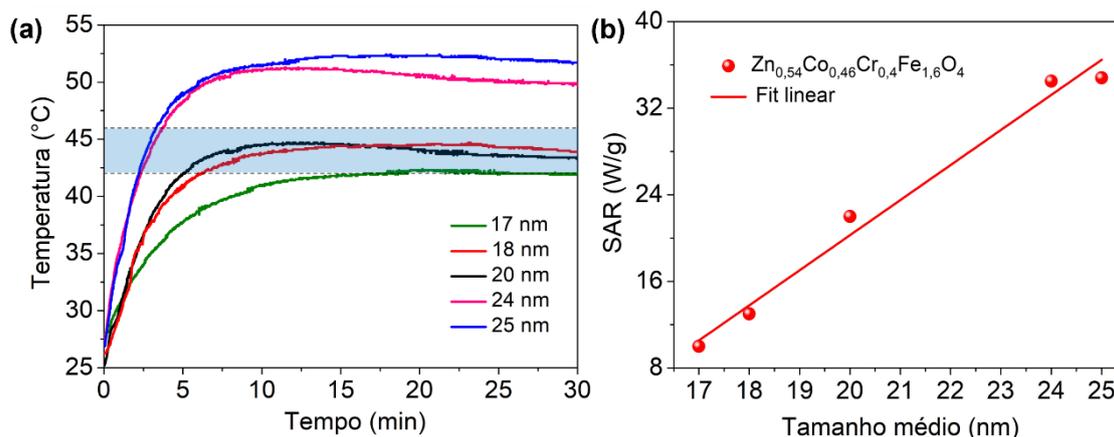


Figura 5.25: (a) Os testes de hipertermia magnética das amostras de $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,4}\text{Fe}_{1,6}\text{O}_4$ com diferentes tamanhos foram realizados em campos de 27 mT com uma frequência de 224 kHz, durante um período de 30 minutos. (b) SAR das amostras $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,4}\text{Fe}_{1,6}\text{O}_4$ em função do tamanho, a linha vermelha é um ajuste linear como guia visual.

Os valores de SAR em função do tamanho médio das ferritas $\text{Zn}_{0,54}\text{Co}_{0,46}\text{Cr}_{0,4}\text{Fe}_{1,6}\text{O}_4$ são graficados na Figura 5.25 (b). Observou-se que o SAR aumenta linearmente com o aumento do tamanho médio das NPMs. Isso pode ser explicado pelo fato de que todas as NPMs não possuem uma remanência significativa e possuem valores similares de M_s , portanto, a HM está intimamente relacionada às relaxações de Néel e Brown.

Assim, notamos que a relaxação de Néel é o principal mecanismo de aquecimento em NPMs menores, enquanto a relaxação de Brown domina em NPMs maiores em meios com baixa viscosidade. O SAR é proporcional ao tamanho médio de distribuição das NPMs, que está diretamente relacionado ao mecanismo de relaxação predominante e pode estar associado à contribuição de Brown [88]. Portanto, esses resultados revelam que o tamanho médio das nanopartículas é um fator determinante para a eficiência de aquecimento em sistemas de hipertermia magnética autorreguláveis. Isso corrobora nossos resultados, nos quais observamos que, para tamanhos maiores de NPMs, o SAR aumenta consistentemente para a mesma composição. Notavelmente, verificamos um aumento significativo de 250% no valor de SAR ao comparar o menor tamanho médio (17 nm) com o maior tamanho médio (25 nm).

Além disso, é importante destacar que, embora o SAR (equação 2.15) não seja uma medida direta de comparação entre diferentes sistemas de HM, como já discutido na seção 2.2, ele pode ser contextualizado através do cálculo do ILP. Para uma análise mais aprofundada, o ILP foi calculado conforme a equação 2.16 para três estudos distintos [46,47,121], e os resultados são apresentados na Tabela 5.7. Esta tabela compara amostras identificadas como ideais para HM com temperatura autorregulada em diversas pesquisas, incluindo a nossa. Nesse estudo, a amostra com composição $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ e tamanho médio de aproximadamente 20 nm foi destacada. Essa amostra apresentou um valor de SAR de 22 W/g.

Tabela 5.7: Comparação do desempenho de diferentes amostras para HM. A tabela apresenta o SAR em W/g, a intensidade do campo magnético (H) em kA/m, a frequência (f) em kHz, e o ILP em nHm²/kg.

Amostras	SAR (W/g)	H (kA/m)	f (kHz)	ILP (nHm²/kg)	Referência
$Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$	22	21,9	224	0,205	Trabalho atual
$Mg_{1+x}Fe_{2-2x}Ti_xO_4$	3,9	29,6	104	0,163	[121]
$Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,6}Fe_{1,4}O_4$	0,774	15,9	100	0,031	[47]
$Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,7}Fe_{1,3}O_4$	21,8	36,0	100	0,168	[46]

Por fim, conclui-se que, que a amostra $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ apresenta um desempenho notável com o mais alto ILP de 0,205 nHm²/kg, como ilustrado na Tabela 5.7. Este valor é significativamente superior ao de outros estudos analisados no campo da HM autorregulada, marcando um avanço distinto em eficiência e potencial terapêutico. Além disso sua T_{max} é de 44,7 °C, tornando-a um candidato potencial para o sistema de hipertermia magnética autorregulável sem controles de temperatura externos.

6. CONCLUSÕES

Na primeira etapa deste trabalho, conclui-se que o processo de síntese dos nanohexágonos de hematita assistida por micro-ondas é um procedimento fácil e reprodutível, permitindo a obtenção consistente dessas estruturas. A variação da concentração de água e etanol durante a síntese revelou-se crucial para o controle das dimensões dos nanohexágonos, oferecendo flexibilidade na manipulação das propriedades desejadas.

As análises de difração de raios X revelaram que todas as amostras, antes da etapa de redução, cristalizam na estrutura da hematita, o que confirma a formação bem-sucedida desse material. No entanto, após a redução, as amostras apresentam a presença de duas fases cristalinas distintas, sugerindo uma transformação estrutural durante esse processo. Essa mudança na estrutura cristalina tem impacto significativo nas propriedades magnéticas e térmicas das amostras. As simulações micromagnéticas sugerem a presença de um possível estado magnético de vórtice em todas as amostras. Além disso, exibiram valores elevados de SAR, qualificando-as como excelentes candidatas para aplicações em HM.

Na segunda fase do trabalho, um sistema composto por manganita $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$, com x variando entre 0,2 e 0,3, foi fabricado com sucesso. A manipulação dos tamanhos médios das nanopartículas, foi alcançada por meio do controle da temperatura de tratamento térmico. As amostras foram submetidas a uma caracterização magnética em função da temperatura. Todas as amostras apresentaram temperaturas de bloqueio abaixo da faixa autorregulada, indicando remanência desprezível, tornando o sistema apropriado para aplicações em HM. O aumento das temperaturas de transição magnética foi observado com o aumento do diâmetro das nanopartículas e do teor de estrôncio.

O potencial de hipertermia magnética das amostras LSMO- x foi explorado, juntamente com o desenvolvimento de uma metodologia que leva em consideração a temperatura máxima alcançada quando o sistema é submetido

a um campo magnético alternado. Embora T_{max} seja um parâmetro extrínseco suscetível à influência de diversas condições experimentais e, muitas vezes, diferencie-se de T_C , sua relevância é crucial na construção de um sistema de temperatura autorregulada seguro para aplicação em HM.

Os principais resultados derivados da aplicação desta metodologia estão resumidos no diagrama de fase, apresentado na Figura 5.19. As nanopartículas com dimensões inferiores a 20 nm demonstram eficiência limitada de aquecimento para tratamentos de HM. Isso se deve às temperaturas máximas atingidas durante os testes de hipertermia que se situam abaixo da faixa autorregulada, ou apresentam baixa saturação magnética, resultando em valores baixos de SAR.

Em contraste com essa observação, as amostras LSMO-0,275 com 19 nm e LSMO-0,300 com 21 nm mostraram-se adequadas para HM autorregulada, pois seus valores de T_{max} estão dentro da faixa desejada, e os valores de SAR são significativos. Assim, este estudo não apenas ressalta a aplicação das manganitas de lantânio-estrôncio em HM autorregulada, mas também introduz um diagrama de fase como uma abordagem inovadora para projetar o sistema otimizado para esse propósito.

Na continuação deste estudo, a metodologia inicialmente desenvolvida para as manganitas foi aplicada às NPMs de ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$. Os resultados obtidos demonstraram que a dopagem com Cr^{3+} se revelou uma estratégia eficaz, com diferentes temperaturas de transição magnética. A substituição de íons Fe^{3+} por íons Cr^{3+} resultou em uma diminuição na T_C . Portanto, é possível modular as propriedades magnéticas das nanopartículas de ferrita $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ajustando a quantidade de Cr^{3+} .

Embora todas as amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$) sejam potenciais candidatas para terapia de hipertermia magnética, as amostras com $x = 0,1$, $0,2$ e $0,3$ requerem o uso de controles externos, enquanto a amostra com $x = 0,4$ é mais promissora para a autorregulação na faixa de temperatura desejada.

Os resultados também indicaram que a amostra $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$, com um tamanho médio de 20 nm, apresentou a combinação mais adequada entre composição e tamanho para a HM autorregulada, exibindo o maior valor de SAR, 22 W/g, e a maior T_{max} , 44,7 °C, dentro da faixa de tratamento térmico seguro.

Em resumo, os resultados deste estudo evidenciam o significativo potencial dos nanohexágonos de Fe- Fe_3O_4 , as NPMs de manganitas $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ e ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ para aplicações em HM. Ao focar inicialmente nos nanohexágonos de Fe- Fe_3O_4 , destaca-se seu possível comportamento de vórtice magnético, sugerindo uma eficácia notável para aplicações em HM. Paralelamente, as NPMs de manganitas $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ revelaram um potencial expressivo, especialmente quando consideramos a aplicação da metodologia de autorregulação de temperatura. As ferritas dopadas com Cr^{3+} se destacaram ao apresentar características que possibilitam o controle das suas propriedades magnéticas em diferentes faixas de temperatura. Esses sistemas oferecem perspectivas promissoras para o avanço de terapias mais eficazes e direcionadas no tratamento por meio da HM.

7. PERSPECTIVAS

Em trabalho futuros, pretende-se explorar diferentes parâmetros de redução para obter diferentes porcentagens de ferro metálico, permitindo ajustar as propriedades magnéticas dos materiais.

Uma outra abordagem é o recobrimento dos nanohexágonos com sílica antes da redução. Essa estratégia visa preservar ainda mais a morfologia dos nanohexágonos, além disso o recobrimento com sílica torna as partículas de magnetita mais compatíveis com o ambiente biológico, reduzindo a resposta imunológica e aumentando a segurança e a tolerância do sistema no corpo.

A perspectiva final é desenvolver um sistema de temperatura autorregulada com configurações de vórtice magnético para a HM. Essa abordagem visa alcançar um sistema de temperatura seguro e altamente eficiente, permitindo um controle preciso do aquecimento terapêutico. Com a combinação dessas estratégias, espera-se obter sistemas de HM com propriedades magnéticas otimizadas, proporcionando terapias mais eficazes e direcionadas para aplicações diversas.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Brustugun, O. T., Møller, B., & Helland, Å. (2014). Years of life lost as a measure of cancer burden on a national level. *British journal of cancer*, 111(5), 1014-1020.
- [2] Cao, W., Chen, H. D., Yu, Y. W., Li, N., & Chen, W. Q. (2021). Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chinese medical journal*, 134(07), 783-791.
- [3] Schirrmacher, V. (2019). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment. *International journal of oncology*, 54(2), 407-419.
- [4] Bakhshi, B., Enayati, M. H., & Labbaf, S. (2022). Synthesis, characterization, and optimization of Co-, Mn-, and Zn-substituted ferrite nanoparticles and nanoclusters for cancer theranostic applications. *Applied Nanoscience*, 12(6), 1977-1991.
- [5] Liu, Y. Q., Wang, X. L., He, D. H., & Cheng, Y. X. (2021). Protection against chemotherapy-and radiotherapy-induced side effects: A review based on the mechanisms and therapeutic opportunities of phytochemicals. *Phytomedicine*, 80, 153402.
- [6] Zhang, Q. Y., Wang, F. X., Jia, K. K., & Kong, L. D. (2018). Natural product interventions for chemotherapy and radiotherapy-induced side effects. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1253.
- [7] Latorre, M., & Rinaldi, C. (2009). Applications of magnetic nanoparticles in medicine: magnetic fluid hyperthermia. *Puerto Rico health sciences journal*, 28(3).
- [8] Włodarczyk, A., Gorgoń, S., Radoń, A., & Bajdak-Rusinek, K. (2022). Magnetite nanoparticles in magnetic hyperthermia and cancer therapies: Challenges and perspectives. *Nanomaterials*, 12(11), 1807.
- [9] Bañobre-López, M., Teijeiro, A., & Rivas, J. (2013). Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 18(6), 397-400.
- [10] Jose, J., Kumar, R., Harilal, S., Mathew, G. E., Parambi, D. G. T., Prabhu, A., ... & Mathew, B. (2020). Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool. *Environmental Science and Pollution Research*, 27, 19214-19225.
- [11] Storm, F. K., Harrison, W. H., Elliott, R. S., & Morton, D. L. (1979). Normal tissue and solid tumor effects of hyperthermia in animal models and clinical trials. *Cancer research*, 39(6_Part_2), 2245-2251.

- [12] Gholami, A., Mousavi, S. M., Hashemi, S. A., Ghasemi, Y., Chiang, W. H., & Parvin, N. (2020). Current trends in chemical modifications of magnetic nanoparticles for targeted drug delivery in cancer chemotherapy. *Drug metabolism reviews*, 52(1), 205-224.
- [13] Johannsen, M., Gneveckow, U., Eckelt, L., Feussner, A., Waldöfner, N., Scholz, R., ... & Jordan, A. (2005). Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique. *International journal of hyperthermia*, 21(7), 637-647.
- [14] Li, L., Zhang, X., Zhou, J., Zhang, L., Xue, J., & Tao, W. (2022). Non-invasive thermal therapy for tissue engineering and regenerative medicine. *Small*, 18(36), 2107705.
- [15] Kargozar, S., Mozafari, M., Hamzehlou, S., Kim, H. W., & Baino, F. (2019). Mesoporous bioactive glasses (MBGs) in cancer therapy: Full of hope and promise. *Materials Letters*, 251, 241-246.
- [16] Mehdaoui, B., Meffre, A., Lacroix, L. M., Carrey, J., Lachaize, S., Gougeon, M., ... & Chaudret, B. (2010). Large specific absorption rates in the magnetic hyperthermia properties of metallic iron nanocubes. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 322(19), L49-L52.
- [17] Wildeboer, R. R., Southern, P., & Pankhurst, Q. A. (2014). On the reliable measurement of specific absorption rates and intrinsic loss parameters in magnetic hyperthermia materials. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 47(49), 495003.
- [18] Garaio, E., Collantes, J. M., Garcia, J. A., Plazaola, F., Mornet, S., Couillaud, F., & Sandre, O. (2014). A wide-frequency range AC magnetometer to measure the specific absorption rate in nanoparticles for magnetic hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 368, 432-437.
- [19] Santos, E. C. D. S., Watanabe, A., Vargas, M. D., Tanaka, M. N., Garcia, F., & Ronconi, C. M. (2018). AMF-responsive doxorubicin loaded β -cyclodextrin-decorated superparamagnetic nanoparticles. *New Journal of Chemistry*, 42(1), 671-680.
- [20] Healy, S., Bakuzis, A. F., Goodwill, P. W., Attaluri, A., Bulte, J. W., & Ivkov, R. (2022). Clinical magnetic hyperthermia requires integrated magnetic particle imaging. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 14(3), e1779.
- [21] Armijo, L. M., Brandt, Y. I., Mathew, D., Yadav, S., Maestas, S., Rivera, A. C., ... & Osiński, M. (2012). Iron oxide nanocrystals for magnetic hyperthermia applications. *Nanomaterials*, 2(2), 134-146.
- [22] Lewinski, N., Colvin, V., & Drezek, R. (2008). Cytotoxicity of nanoparticles. *small*, 4(1), 26-49.

- [23] Silva, V. A. J., Andrade, P. L., Silva, M. P. C., Valladares, L. D. L. S., & Aguiar, J. A. (2013). Synthesis and characterization of Fe₃O₄ nanoparticles coated with fucan polysaccharides. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 343, 138-143.
- [24] Galeano-Villar, B. M. (2019). Estudo de vórtices magnéticos em nanoanéis de Fe@Fe₃O₄ recobertos por SiO₂.
- [25] Dias, C. S., Hanchuk, T. D., Wender, H., Shigeyosi, W. T., Kobarg, J., Rossi, A. L., ... & Garcia, F. (2017). Shape tailored magnetic nanorings for intracellular hyperthermia cancer therapy. *Scientific reports*, 7(1), 14843.
- [26] Galeano-Villar, B. M., Caraballo-Vivas, R. J., Santos, E. C., Rabelo-Neto, R. C., Gemini-Piperni, S., Finotelli, P. V., ... & Garcia, F. (2022). Core-shell Fe@ Fe_xO_y nanoring system: a versatile platform for biomedical applications. *Materials & Design*, 213, 110303.
- [27] Gregurec, D., Senko, A. W., Chuvilin, A., Reddy, P. D., Sankararaman, A., Rosenfeld, D., ... & Anikeeva, P. (2020). Magnetic vortex nanodiscs enable remote magnetomechanical neural stimulation. *ACS nano*, 14(7), 8036-8045.
- [28] Niraula, G., Wu, C., Yu, X., Malik, S., Verma, D. S., Yang, R., ... & Sharma, S. K. (2023). The Curie temperature: a key playmaker in self-regulated temperature hyperthermia. *Journal of Materials Chemistry B*.
- [29] Zhang, W., Wu, C., & Silva, S. R. P. (2018). Proposed use of self-regulating temperature nanoparticles for cancer therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 18(8), 723-725.
- [30] Johannsen, M., Gneveckow, U., Eckelt, L., Feussner, A., Waldöfner, N., Scholz, R., ... & Jordan, A. (2005). Clinical hyperthermia of prostate cancer using magnetic nanoparticles: presentation of a new interstitial technique. *International journal of hyperthermia*, 21(7), 637-647.
- [31] Rao, P. A., Rao, K. S., Raju, T. P., Kapusetti, G., Choppadandi, M., Varma, M. C., & Rao, K. H. (2019). A systematic study of cobalt-zinc ferrite nanoparticles for self-regulated magnetic hyperthermia. *Journal of Alloys and Compounds*, 794, 60-67.
- [32] Jadhav, S. V., Kim, B. M., Lee, H. Y., Im, I. C., Rokade, A. A., Park, S. S., ... & Lee, S. H. (2018). Induction heating and in vitro cytotoxicity studies of MnZnFe₂O₄ nanoparticles for self-controlled magnetic particle hyperthermia. *Journal of Alloys and Compounds*, 745, 282-291.
- [33] Shaterabadi, Z., Nabiyouni, G., & Soleymani, M. (2018). Physics responsible for heating efficiency and self-controlled temperature rise of magnetic nanoparticles in magnetic hyperthermia therapy. *Progress in biophysics and molecular biology*, 133, 9-19.

- [34] Ferro, J. D. S. (2022). Desenvolvimento e caracterização de scaffolds magnéticos à base de quitosana-hidroxiapatita com inclusão de manganita de lantânio dopada com estrôncio para uso na engenharia tecidual óssea.
- [35] Caraballo-Vivas, R. J., Santos, E. C. S., Valente-Rodrigues, C. L., Checca, N. R., & Garcia, F. (2023). Tuning between composition and nanoparticle size of manganites for self-regulated magnetic hyperthermia applications. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 56(25), 255001.
- [36] Pandey, S., Quetz, A., Aryal, A., Dubenko, I., Mazumdar, D., Stadler, S., & Ali, N. (2017). Thermosensitive Ni-based magnetic particles for self-controlled hyperthermia applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 427, 200-205.
- [37] McBride, K., Cook, J., Gray, S., Felton, S., Stella, L., & Poulidi, D. (2016). Evaluation of $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ ($0 \leq x < 0.4$) synthesised via a modified sol-gel method as mediators for magnetic fluid hyperthermia. *CrystEngComm*, 18(3), 407-416.
- [38] Roy, S., Dubenko, I., Edoth, D. D., & Ali, N. (2004). Size induced variations in structural and magnetic properties of double exchange $\text{La}_{0.8}\text{Sr}_{0.2}\text{MnO}_{3-\delta}$ nano-ferromagnet. *Journal of applied physics*, 96(2), 1202-1208.
- [39] Das, H., Inukai, A., Debnath, N., Kawaguchi, T., Sakamoto, N., Hoque, S. M., ... & Wakiya, N. (2018). Influence of crystallite size on the magnetic and heat generation properties of $\text{La}_{0.77}\text{Sr}_{0.23}\text{MnO}_3$ nanoparticles for hyperthermia applications. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 112, 179-184.
- [40] Ferreira, M. C., Pimentel, B., Andrade, V., Zverev, V., Gimaev, R. R., Pomorov, A. S., ... & Reis, M. S. (2021). Understanding the dependence of nanoparticles magnetothermal properties on their size for hyperthermia applications: A case study for La-Sr manganites. *Nanomaterials*, 11(7), 1826.
- [41] Zhang, W., Yu, X., Li, H., Dong, D., Zuo, X., & Wu, C. W. (2019). Magnetic nanoparticles with low Curie temperature and high heating efficiency for self-regulating temperature hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 489, 165382.
- [42] Fabian, K., Shcherbakov, V. P., & McEnroe, S. A. (2013). Measuring the Curie temperature. *Geochemistry, Geophysics, Geosystems*, 14(4), 947-961.
- [43] Yang, R., Yu, X., Li, H., Wang, C., Wu, C., Zhang, W., & Guo, W. (2021). Effect of Mg doping on magnetic induction heating of Zn-Co ferrite nanoparticles. *Journal of Alloys and Compounds*, 851, 156907.

- [44] Zhang, W., Zuo, X., Zhang, D., Wu, C., & Silva, S. R. P. (2016). Cr³⁺ substituted spinel ferrite nanoparticles with high coercivity. *Nanotechnology*, 27(24), 245707.
- [45] Birajdar, A. A., Shirsath, S. E., Kadam, R. H., Patange, S. M., Lohar, K. S., Mane, D. R., & Shitre, A. R. (2012). Role of Cr³⁺ ions on the microstructure development, and magnetic phase evolution of Ni_{0.7}Zn_{0.3}Fe₂O₄ ferrite nanoparticles. *Journal of alloys and compounds*, 512(1), 316-322.
- [46] Yu, X., Yang, R., Wu, C., & Zhang, W. (2020). Effect of chromium ion substitution of ZnCo ferrites on magnetic induction heating. *Journal of Alloys and Compounds*, 830, 154724.
- [47] Zhang, W., Zuo, X., Niu, Y., Wu, C., Wang, S., Guan, S., & Silva, S. R. P. (2017). Novel nanoparticles with Cr³⁺ substituted ferrite for self-regulating temperature hyperthermia. *Nanoscale*, 9(37), 13929-13937.
- [48] Guimarães, A. P., & Oliveira, I. S. (1998). Magnetism and magnetic resonance in solids. (No Title).
- [49] Reis, M. (2013). *Fundamentals of magnetism*. Elsevier.
- [50] Dias, C. S. B. (2014). Estudo de vórtice magnético em nanopartículas para aplicações em hipertermia magnética.
- [51] Guimaraes, A. P. (2009). *Principles of nanomagnetism* (Vol. 7). Berlin: Springer.
- [52] Papaefthymiou, G. C. (2009). Nanoparticle magnetism. *Nano Today*, 4(5), 438-447.
- [53] Cruz, A. D. S. E. D. (2017). Anisotropia magnética induzida por tensão em nanopartículas de Ni embebidas em filme de carbono amorfo.
- [54] Blundell, S. & Thouless, D. (2003). Magnetism in Condensed Matter, *Am J Phys*, 71(1), 94–95.
- [55] Concas, G. C. (2021). Nanoplateformas multifuncionais para aplicações em terapias térmicas: Nanopartículas de óxido de ferro decoradas com ouro.
- [56] Coey, J. M. (2010). *Magnetism and magnetic materials*. Cambridge university press.
- [57] Carara, M. A. (2001). Dinâmica de paredes de domínios magnéticos: um estudo através da impedanciometria*.
- [58] Fonseca, W. B. J. (2018). Sistemas modelo para aplicações biomédicas.
- [59] Ferreira, V. A. (2013). Estudo da dinâmica da parede de domínio transversal em nanofios magnéticos.

- [60] Beck, F. (2013). Dinâmica de paredes de domínios sob efeito de correntes elétricas.
- [61] Kolhatkar, A. G., Jamison, A. C., Litvinov, D., Willson, R. C., & Lee, T. R. (2013). Tuning the magnetic properties of nanoparticles. *International journal of molecular sciences*, 14(8), 15977-16009.
- [62] Jeong, U., Teng, X., Wang, Y., Yang, H., & Xia, Y. (2007). Superparamagnetic colloids: controlled synthesis and niche applications. *Advanced Materials*, 19(1), 33-60.
- [63] Cornell, R. M., & Schwertmann, U. (2003). *The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences, and uses* (Vol. 664). Weinheim: Wiley-vch.
- [64] Araújo, J. C. R. (2018). Mecanismos de perdas em nanopartículas magnéticas em regime bloqueado e desbloqueado sob ação de um campo magnético oscilante.
- [65] Castro, A. R. (2001). Textura cristalográfica e avaliação de domínios magnéticos em imãs de PrFeB.
- [66] Jiles, D. (2015). *Introduction to magnetism and magnetic materials*. CRC press.
- [67] Kittel, C. (2005). *Introduction to solid state physics*. John Wiley & sons, inc.
- [68] Knobel, M., Nunes, W. C., Socolovsky, L. M., De Biasi, E., Vargas, J. M., & Denardin, J. C. (2008). Superparamagnetism and other magnetic features in granular materials: a review on ideal and real systems. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 8(6), 2836-2857.
- [69] Félix, L. L. (2017). Síntese e caracterização de nanopartículas de magnetita com e sem recobrimento de ouro para aplicações em hipertermia magnética.
- [70] Souza, N. M. (2015). Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de Co e Ni com aplicação em magneto hipertermia.
- [71] Batlle, X., & Labarta, A. (2002). Finite-size effects in fine particles: magnetic and transport properties. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 35(6), 201.
- [72] Petravic, O. (2010). Superparamagnetic nanoparticle ensembles. *Superlattices and Microstructures*, 47(5), 569-578.
- [73] Neuberger, T., Schöpf, B., Hofmann, H., Hofmann, M., & Von Rechenberg, B. (2005). Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: Possibilities and limitations of a new drug delivery system. *Journal of Magnetism and Magnetic materials*, 293(1), 483-496.

- [74] Bohlens, S., Krüger, B., Drews, A., Bolte, M., Meier, G., & Pfannkuche, D. (2008). Current controlled random-access memory based on magnetic vortex handedness. *Applied Physics Letters*, 93(14).
- [75] Somvanshi, S. B., Jadhav, S. A., Gawali, S. S., Zakde, K., & Jadhav, K. M. (2023). Core-shell structured superparamagnetic Zn-Mg ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia applications. *Journal of Alloys and Compounds*, 947, 169574.
- [76] Gu, Y., Piñol, R., Moreno-Loshuertos, R., Brites, C. D., Zeler, J., Martínez, A., ... & Millán, A. (2023). Local Temperature Increments and Induced Cell Death in Intracellular Magnetic Hyperthermia. *ACS nano*, 17(7), 6822-6832.
- [77] Suriyanto, E. Y. K. Ng, and S. D. Kumar, "Physical mechanism and modeling of heat generation and transfer in magnetic fluid hyperthermia through Néelian and Brownian relaxation: a review," *Biomedical engineering online*, vol. 16, no. 1. p. 36, Mar. 23, 2017. doi: 10.1186/s12938-017-0327-x.
- [78] Brollo, M. E. F., Orozco-Henao, J. M., López-Ruiz, R., Muraca, D., Dias, C. S. B., Pirota, K. R., & Knobel, M. J. J. O. M. (2016). Magnetic hyperthermia in brick-like Ag@Fe₃O₄ core-shell nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 397, 20-27.
- [79] Ito, A., Shinkai, M., Honda, H., & Kobayashi, T. (2005). Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of bioscience and bioengineering*, 100(1), 1-11.
- [80] Adam, A., & Mertz, D. (2023). Iron oxide@ mesoporous silica Core-Shell nanoparticles as multimodal platforms for magnetic resonance imaging, magnetic hyperthermia, near-infrared light photothermia, and drug delivery. *Nanomaterials*, 13(8), 1342.
- [81] Guardia, P., Di Corato, R., Lartigue, L., Wilhelm, C., Espinosa, A., Garcia-Hernandez, M., ... & Pellegrino, T. (2012). Water-soluble iron oxide nanocubes with high values of specific absorption rate for cancer cell hyperthermia treatment. *ACS nano*, 6(4), 3080-3091.
- [82] Kallumadil, M., Tada, M., Nakagawa, T., Abe, M., Southern, P., & Pankhurst, Q. A. (2009). Suitability of commercial colloids for magnetic hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321(10), 1509-1513.
- [83] Vijayakanth, V., & Chintagumpala, K. (2023). A review on an effect of dispersant type and medium viscosity on magnetic hyperthermia of nanoparticles. *Polymer Bulletin*, 80(5), 4737-4781.

- [84] Zhang, L. Y., Gu, H. C., & Wang, X. M. (2007). Magnetite ferrofluid with high specific absorption rate for application in hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1), 228-233.
- [85] Dutz, S., Hergt, R., Mürbe, J., Müller, R., Zeisberger, M., Andrä, W., ... & Bellemann, M. E. (2007). Hysteresis losses of magnetic nanoparticle powders in the single domain size range. *Journal of Magnetism and magnetic materials*, 308(2), 305-312.
- [86] Myrovali, E., Papadopoulos, K., Charalampous, G., Kesapidou, P., Vourlias, G., Kehagias, T., ... & Wiedwald, U. (2023). Toward the Separation of Different Heating Mechanisms in Magnetic Particle Hyperthermia. *ACS omega*, 8(14), 12955-12967.
- [87] Laurent, S., Dutz, S., Häfeli, U. O., & Mahmoudi, M. (2011). Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Advances in colloid and interface science*, 166(1-2), 8-23.
- [88] Deatsch, A. E., & Evans, B. A. (2014). Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. *Journal of Magnetism and magnetic Materials*, 354, 163-172.
- [89] Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (2023).
- [90] Brownell, L. (2019). Harnessing nature to beat cancer. *The Harvard Gazette*.
- [91] von Roemeling, C., Jiang, W., Chan, C. K., Weissman, I. L., & Kim, B. Y. (2017). Breaking down the barriers to precision cancer nanomedicine. *Trends in biotechnology*, 35(2), 159-171.
- [92] Oei, A. L., Korangath, P., Mulka, K., Helenius, M., Coulter, J. B., Stewart, J., ... & Ivkov, R. (2019). Enhancing the abscopal effect of radiation and immune checkpoint inhibitor therapies with magnetic nanoparticle hyperthermia in a model of metastatic breast cancer. *International Journal of Hyperthermia*, 36(sup1), 47-63.
- [93] Johannsen, M., Thiesen, B., Wust, P., & Jordan, A. (2010). Magnetic nanoparticle hyperthermia for prostate cancer. *International Journal of Hyperthermia*, 26(8), 790-795.
- [94] Lee, N., & Hyeon, T. (2012). Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chemical Society Reviews*, 41(7), 2575-2589.
- [95] Liu, X. L., & Fan, H. M. (2014). Innovative magnetic nanoparticle platform for magnetic resonance imaging and magnetic fluid hyperthermia applications. *Current Opinion in Chemical Engineering*, 4, 38-46.

- [96] Lu, A. H., Salabas, E. E., & Schüth, F. (2007). Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(8), 1222-1244.
- [97] Lavorato, G. C., de Almeida, A. A., Vericat, C., & Fonticelli, M. H. (2023). Redox phase transformations in magnetite nanoparticles: impact on their composition, structure and biomedical applications. *Nanotechnology*, 34(19), 192001.
- [98] Yamaura, M., Camilo, R. L., Sampaio, L. C., Macêdo, M. A., Nakamura, M., & Toma, H. E. (2004). Preparation and characterization of (3-aminopropyl) triethoxysilane-coated magnetite nanoparticles. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 279(2-3), 210-217.
- [99] Nakagomi, F. (2013). Efeitos da distribuição de cátions nas propriedades estruturais de nanopartículas quaternárias de $Zn_xMg_{1-x}Fe_2O_4$ e $Zn_xCo_{1-x}Fe_2O_4$.
- [100] Andersen, H. L., Saura-Múzquiz, M., Granados-Mirallas, C., Canévet, E., Lock, N., & Christensen, M. (2018). Crystalline and magnetic structure–property relationship in spinel ferrite nanoparticles. *Nanoscale*, 10(31), 14902-14914.
- [101] Springer Proceedings in Physics. (n.d.). Retrieved from <http://www.springer.com/series/361>
- [102] Chmaissem, O., Dabrowski, B., Kolesnik, S., Mais, J., Jorgensen, J. D., & Short, S. (2003). Structural and magnetic phase diagrams of $La_{1-x}Sr_xMnO_3$ and $Pr_{1-y}Sr_yMnO_3$. *Physical Review B*, 67(9), 094431.
- [103] Di Corato, R., Espinosa, A., Lartigue, L., Tharaud, M., Chat, S., Pellegrino, T., ... & Wilhelm, C. (2014). Magnetic hyperthermia efficiency in the cellular environment for different nanoparticle designs. *Biomaterials*, 35(24), 6400-6411.
- [104] Suto, M., Hirota, Y., Mamiya, H., Fujita, A., Kasuya, R., Tohji, K., & Jeyadevan, B. (2009). Heat dissipation mechanism of magnetite nanoparticles in magnetic fluid hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321(10), 1493-1496.
- [105] Tomitaka, A., Hirukawa, A., Yamada, T., Morishita, S., & Takemura, Y. (2009). Biocompatibility of various ferrite nanoparticles evaluated by in vitro cytotoxicity assays using HeLa cells. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 321(10), 1482-1484.
- [106] Teja, A. S., & Koh, P. Y. (2009). Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Progress in crystal growth and characterization of materials*, 55(1-2), 22-45.
- [107] Winsett, J., Moilanen, A., Paudel, K., Kamali, S., Ding, K., Cribb, W., ... & Neupane, S. (2019). Quantitative determination of magnetite and

- maghemite in iron oxide nanoparticles using Mössbauer spectroscopy. *SN Applied Sciences*, 1, 1-8.
- [108] Caraballo-Vivas, R. J. (2018). Magnetism from intermetallics and perovskite oxides.
- [109] Rodriguez-Carvajal, J. (1990). Fullprof: a program for Rietveld refinement and pattern matching analysis, in satellite meeting on powder diffraction of the XV congress of the 10 IUCr, Vol. 127 (Toulouse, France:[sn]).
- [110] Vansteenkiste, A., Leliaert, J., Dvornik, M., Helsen, M., Garcia-Sanchez, F., & Van Waeyenberge, B. (2014). The design and verification of MuMax3. *AIP advances*, 4(10).
- [111] Aali, H., Mollazadeh, S., & Khaki, J. V. (2018). Single-phase magnetite with high saturation magnetization synthesized via modified solution combustion synthesis procedure. *Ceramics International*, 44(16), 20267-20274.
- [112] Zeb, F., Nadeem, K., Shah, S. K. A., Kamran, M., Gul, I. H., & Ali, L. (2017). Surface spins disorder in uncoated and SiO₂ coated maghemite nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 429, 270-275.
- [113] Park, H., Ayala, P., Deshusses, M. A., Mulchandani, A., Choi, H., & Myung, N. V. (2008). Electrodeposition of maghemite (γ -Fe₂O₃) nanoparticles. *Chemical Engineering Journal*, 139(1), 208-212.
- [114] Andrade, V. M., Caraballo-Vivas, R. J., Costas-Soares, T., Pedro, S. S., Rocco, D. L., Reis, M. S., ... & Coelho, A. A. (2014). Magnetic and structural investigations on La_{0.6}Sr_{0.4}MnO₃ nanostructured manganite: Evidence of a ferrimagnetic shell. *Journal of Solid State Chemistry*, 219, 87-92.
- [115] Pimentel, B., Caraballo-Vivas, R. J., Checca, N. R., Zverev, V. I., Salakhova, R. T., Makarova, L. A., ... & Reis, M. S. (2018). Threshold heating temperature for magnetic hyperthermia: Controlling the heat exchange with the blocking temperature of magnetic nanoparticles. *Journal of Solid State Chemistry*, 260, 34-38.
- [116] Apostolov, A. T., Apostolova, I. N., & Wesselinowa, J. M. (2018). La_{1-x}Sr_xMnO₃ nanoparticles for magnetic hyperthermia. *physica status solidi (b)*, 255(6), 1700587.
- [117] Hashim, M., Kumar, S., Shirsath, S. E., Kotnala, R. K., Chung, H., & Kumar, R. (2012). Structural properties and magnetic interactions in Ni_{0.5}Mg_{0.5}Fe_{2-x}Cr_xO₄ (0 ≤ x ≤ 1) ferrite nanoparticles. *Powder technology*, 229, 37-44.
- [118] SHINDE, B., & LOHAR, K. Cation Distribution Study of Chromium Substituted Copper Nickel Zinc Ferrite.

- [119] Albanese, G., Watts, B. E., Leccabue, F., & Castañón, S. D. (1998). Mössbauer and magnetic studies of $\text{PbFe}_{12-x}\text{Cr}_x\text{O}_{19}$ hexagonal ferrites. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 184(3), 337-343.
- [120] Hergt, R., & Dutz, S. (2007). Magnetic particle hyperthermia—biophysical limitations of a visionary tumour therapy. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 311(1), 187-192.
- [121] Ferik, G., Drofenik, M., Lisjak, D., Hamler, A., Jagličić, Z., & Makovec, D. (2014). Synthesis and characterization of $\text{Mg}_{1+x}\text{Fe}_{2-2x}\text{Ti}_x\text{O}_4$ nanoparticles with an adjustable Curie point. *Journal of magnetism and magnetic materials*, 350, 124-128.
- [122] Sorescu, M., Diamandescu, L., Tarabasanu-Mihaila, D., Teodorescu, V. S., & Howard, B. H. (2004). Hydrothermal synthesis and structural characterization of $(1-x)\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-}x\text{SnO}_2$ nanoparticles. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 65(5), 1021-1029.
- [123] Wright, J. P., Bell, A. M., & Attfield, J. P. (2000). Variable temperature powder neutron diffraction study of the Verwey transition in magnetite Fe_3O_4 . *Solid state sciences*, 2(8), 747-753.

APÊNDICE A

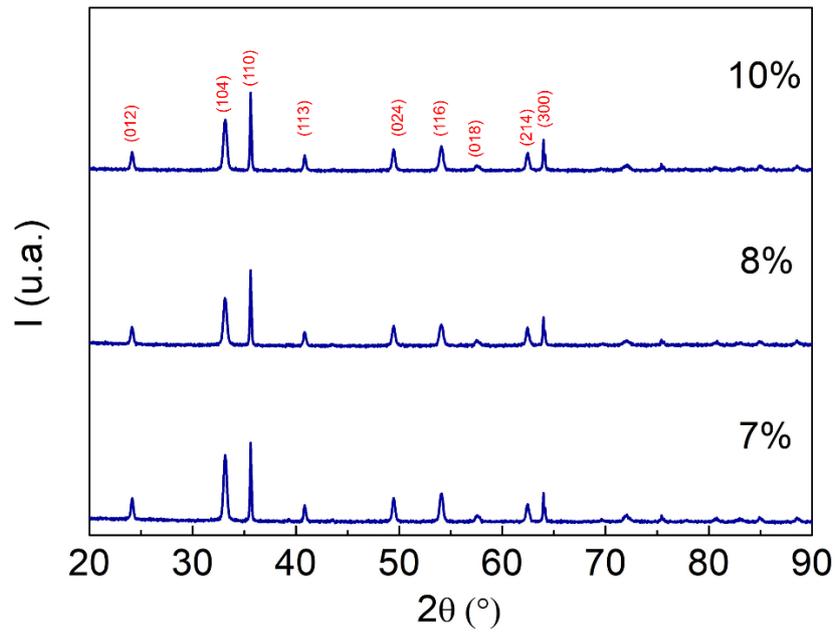


Figura A1: Difratogramas das amostras 7%, 8% e 10%, obtidos antes da redução, com os planos cristalinos indexados de acordo com a referência [122], todas as amostras possuem apenas a fase da hematita.

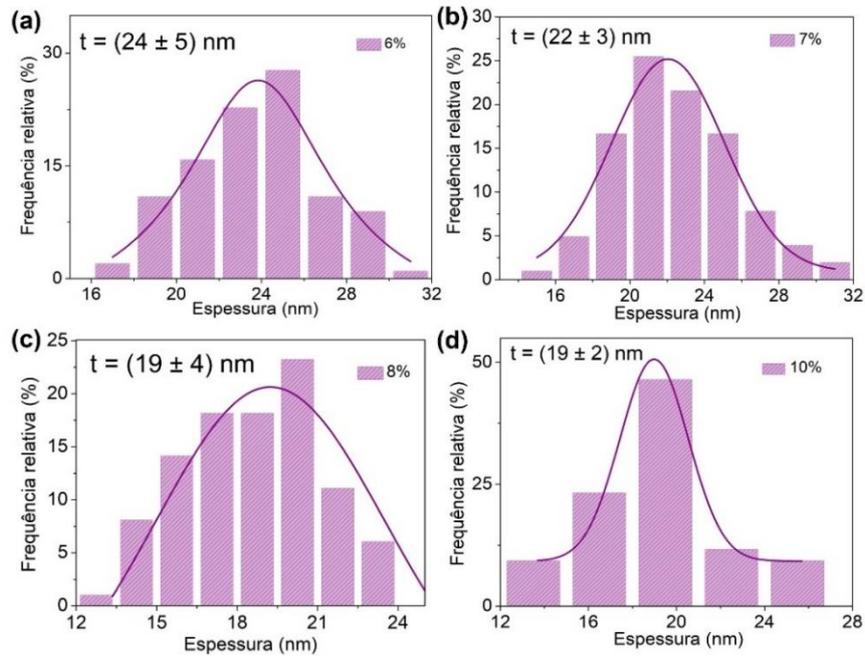


Figura A2: Distribuição média de espessuras das amostras antes da redução, para as amostras 6% (a), 7% (b), 8% (c) e 10% (d).

APÊNDICE B

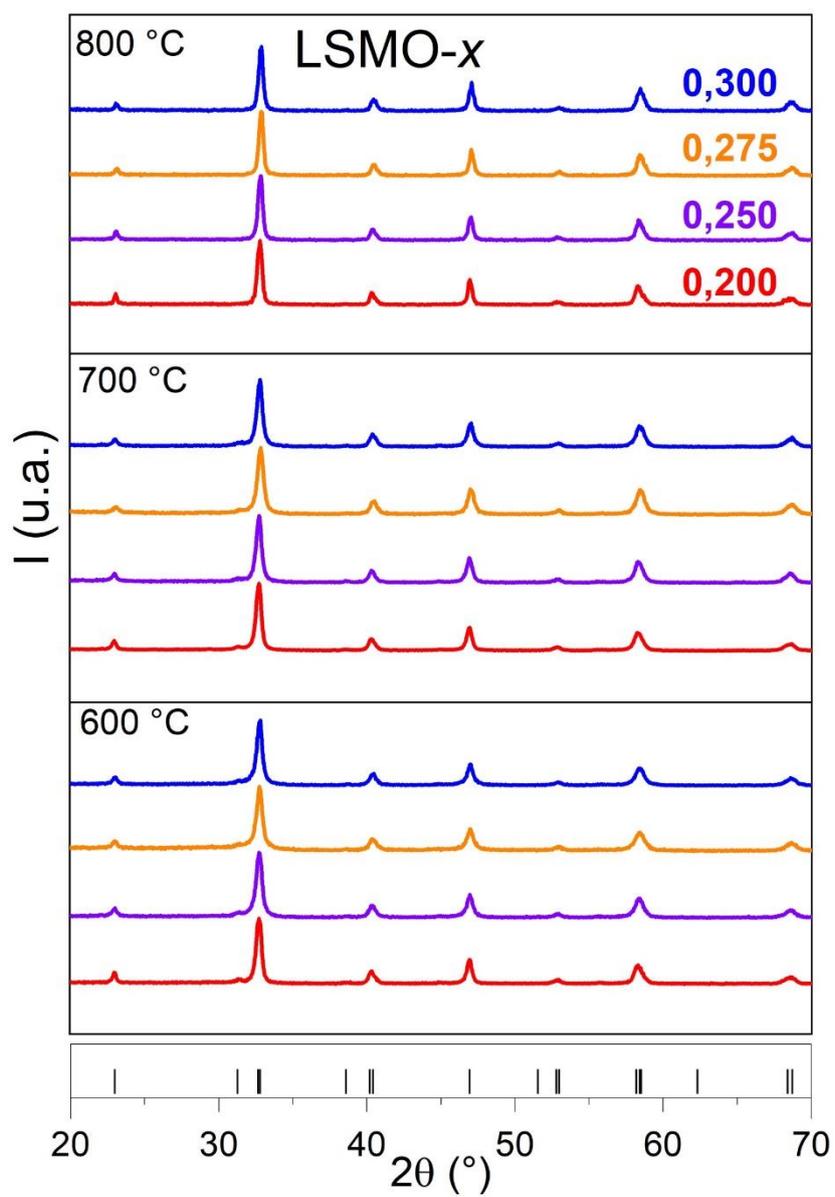


Figura B1: Difratogramas para todas as amostras (LSMO-x) com as respectivas reflexões de Bragg, para o grupo espacial R-3c (número 167 – ICSD).

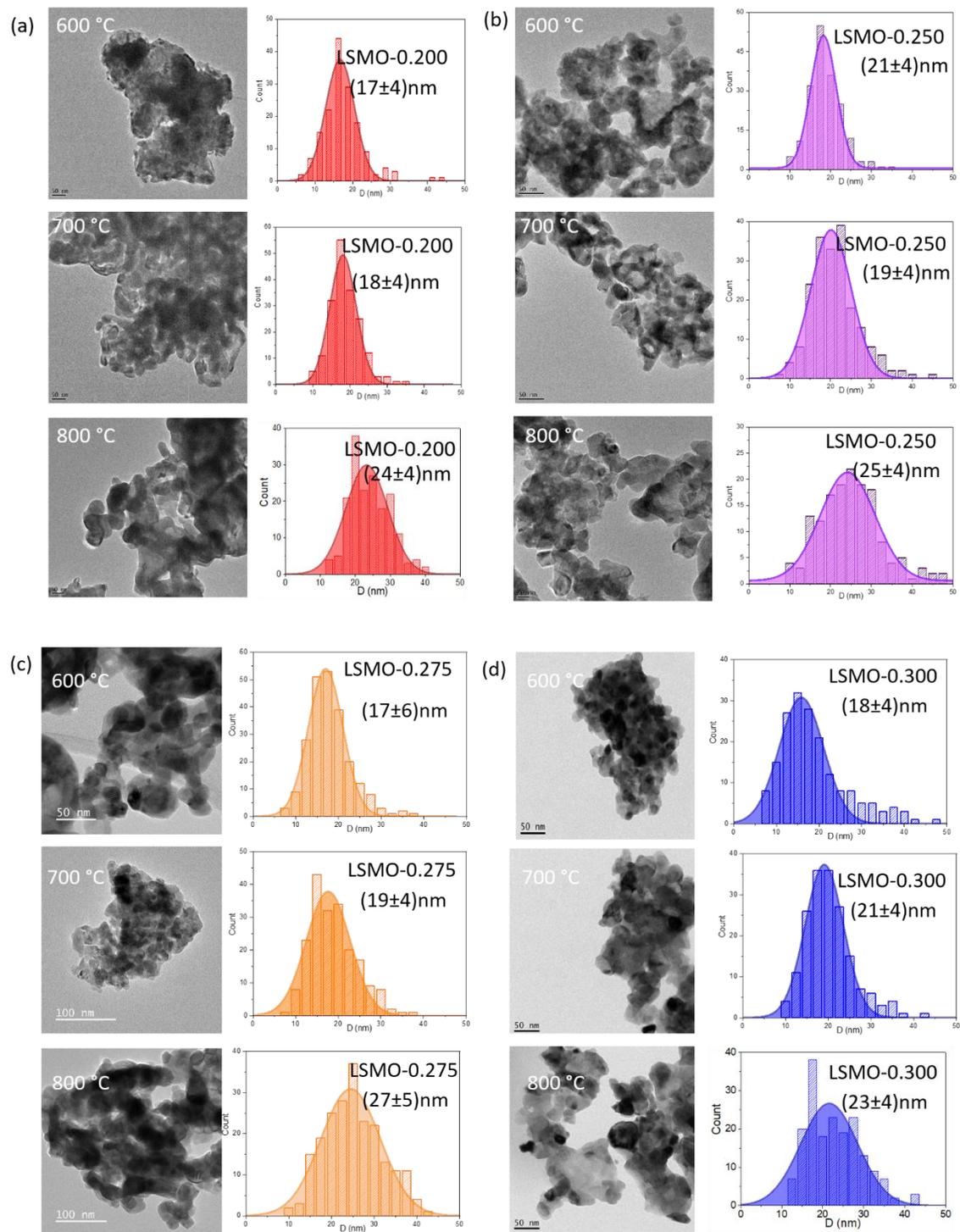


Figura B2: Imagens representativas das nanopartículas de LSMO-x com suas respectivas distribuições de tamanho.

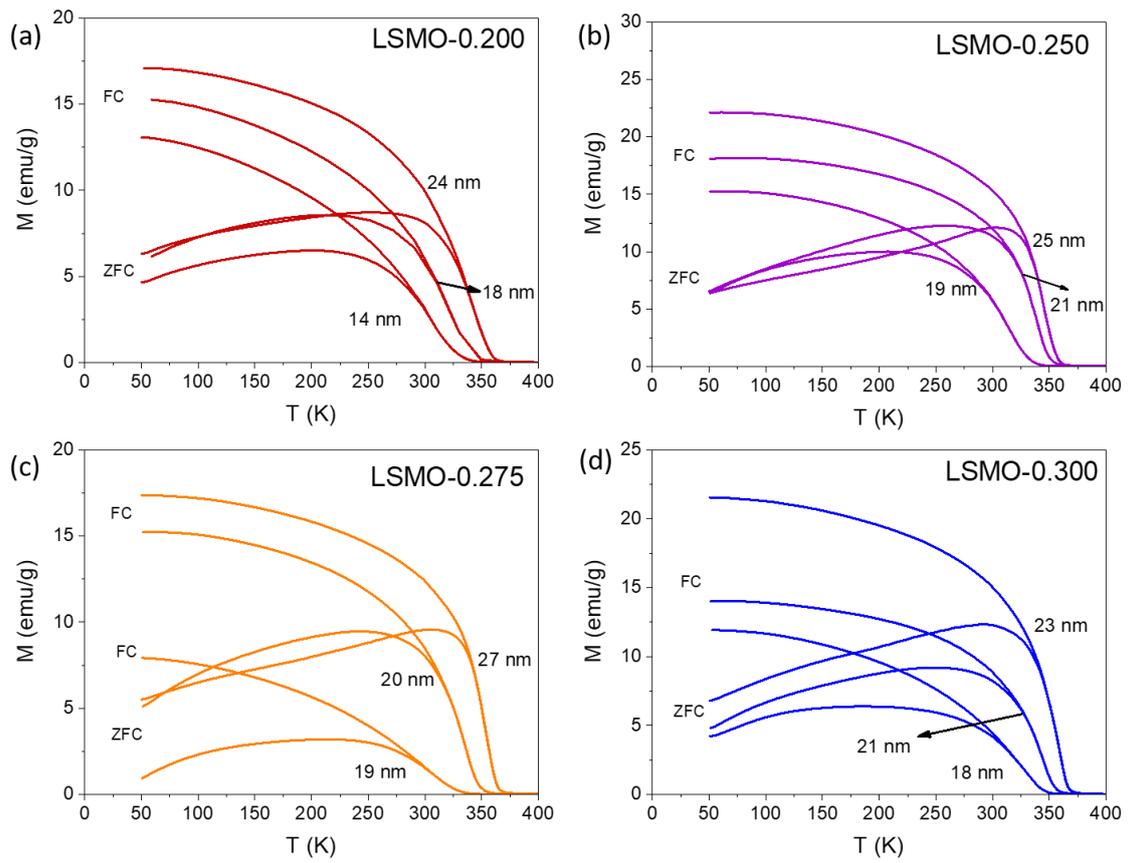


Figura B3: Curvas de magnetização em função da temperatura (ZFC/FC) para os sistemas LSMO-200 (a), LSMO-250 (b), LSMO-275 (c) e LSMO-300 (d).

APÊNDICE C

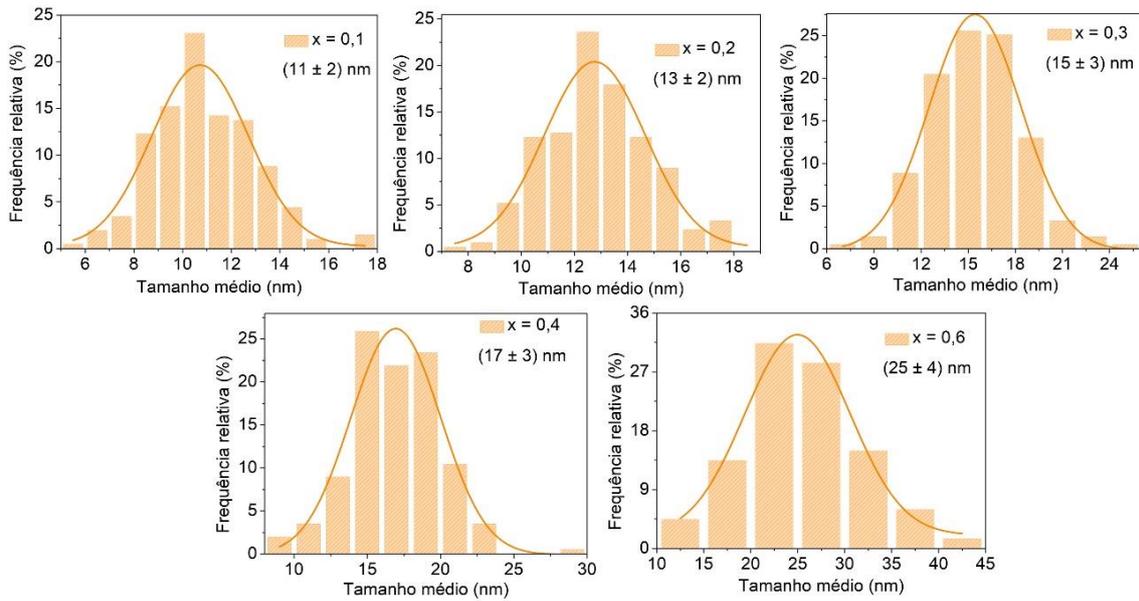


Figura C1: Distribuição de tamanhos médios das ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ para todas as composições $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ ($0,1 \leq x \leq 0,6$).

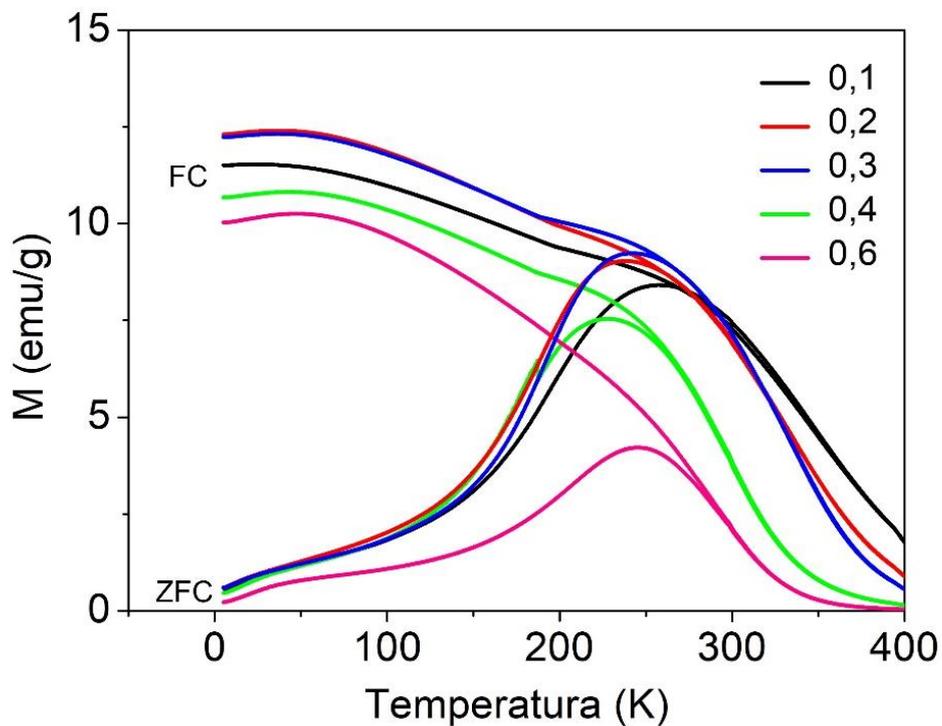


Figura C2: Curvas de magnetização em função da temperatura (ZFC/FC) para as ferritas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_xFe_{2-x}O_4$ de 5 a 400 K.

Os tamanhos das NPMs $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ foram obtidos a partir de cinco diferentes tempos de tratamento térmico (2 h, 6 h, 12 h, 24 h e 36 h). Observou-se que um tempo de aquecimento mais longo aumentou o tamanho das MNPs. A composição da ferrita foi fixada ($x = 0,4$), e o tempo de tratamento térmico foi o único parâmetro de síntese variado, mantendo uma temperatura constante de 250 °C.

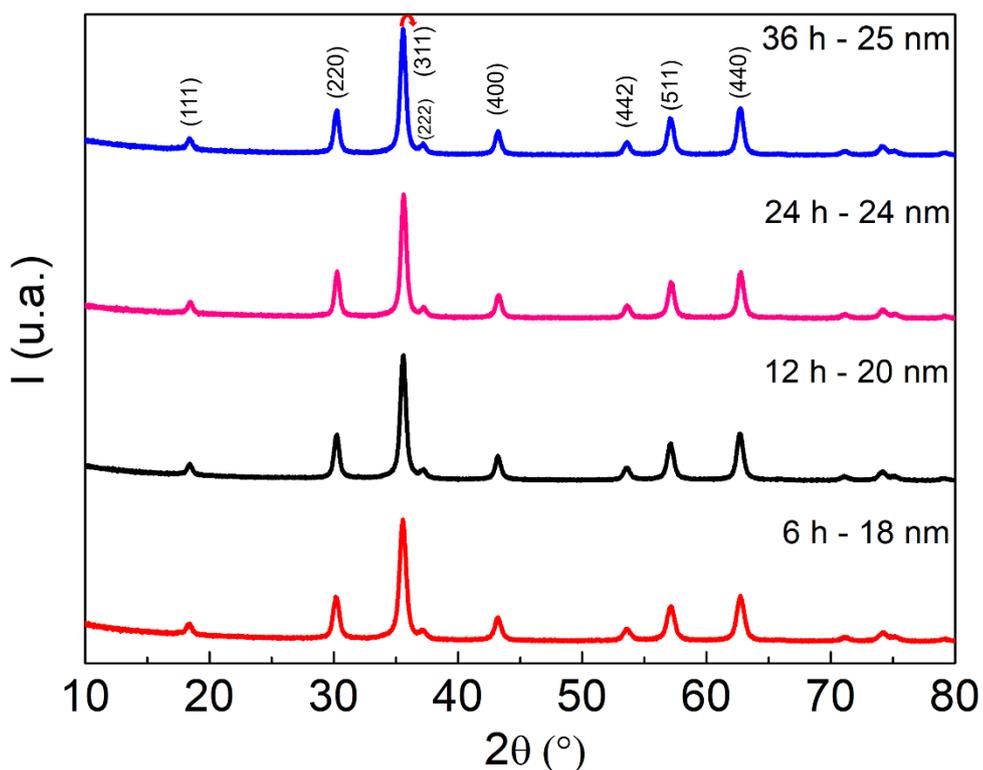


Figura C3: Difrátogramas das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$, apresentando diferentes tamanhos médios, com os planos cristalinos indexados conforme a referência [123]. Todas as amostras exibem exclusivamente a fase da magnetita, confirmando a estrutura de espinélio, e não há presença de fases de impurezas.

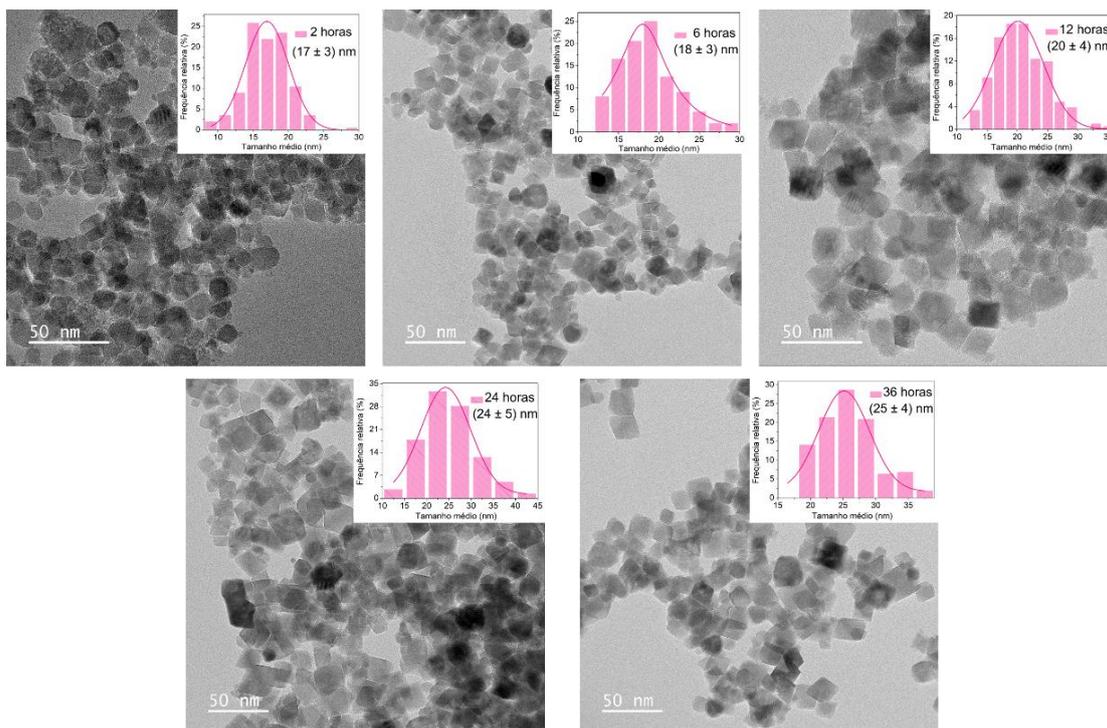


Figura C4: Imagens de TEM das amostras $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ ($x = 0,4$), mostrando as diferentes distribuições de tamanho: (a) 17 nm, (b) 18 nm, (c) 20 nm, (d) 24 nm e (e) 25 nm. Os tamanhos médios aumentam com a duração do tratamento térmico, como indicado nos histogramas acima de cada imagem. Em 2 h de aquecimento, o tamanho médio das nanopartículas é de aproximadamente 17 ± 3 nm, enquanto em 6 h, 12 h, 24 h e 36 h, os tamanhos médios são, respectivamente, 18 ± 3 nm, 20 ± 4 nm, 24 ± 5 nm e 25 ± 4 nm. Um aumento de 47% no tamanho médio da amostra foi observado após 36 horas de tempo de tratamento térmico.

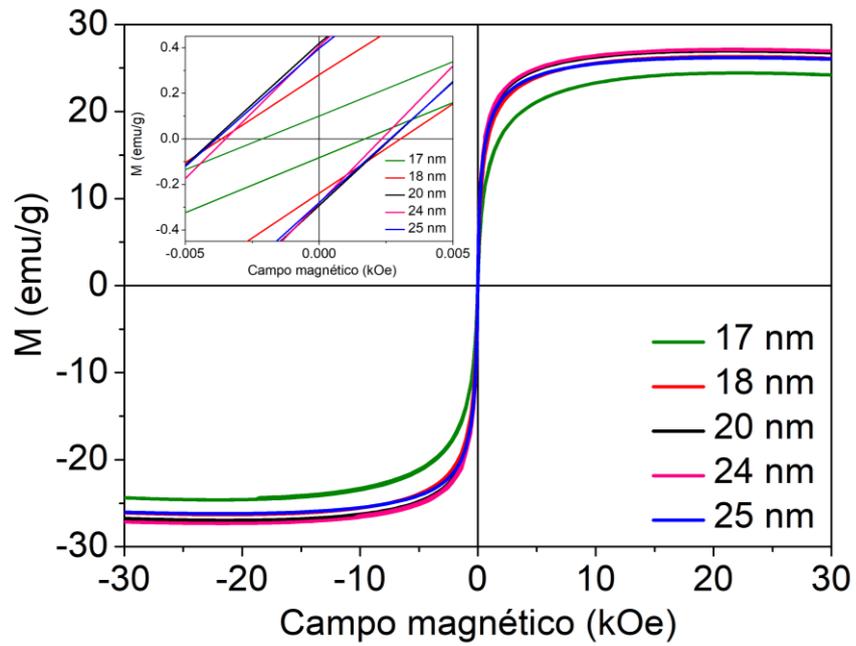


Figura C5: Curvas de magnetização em função do campo magnético para os sistemas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$ com diferentes tamanhos médios de partículas.

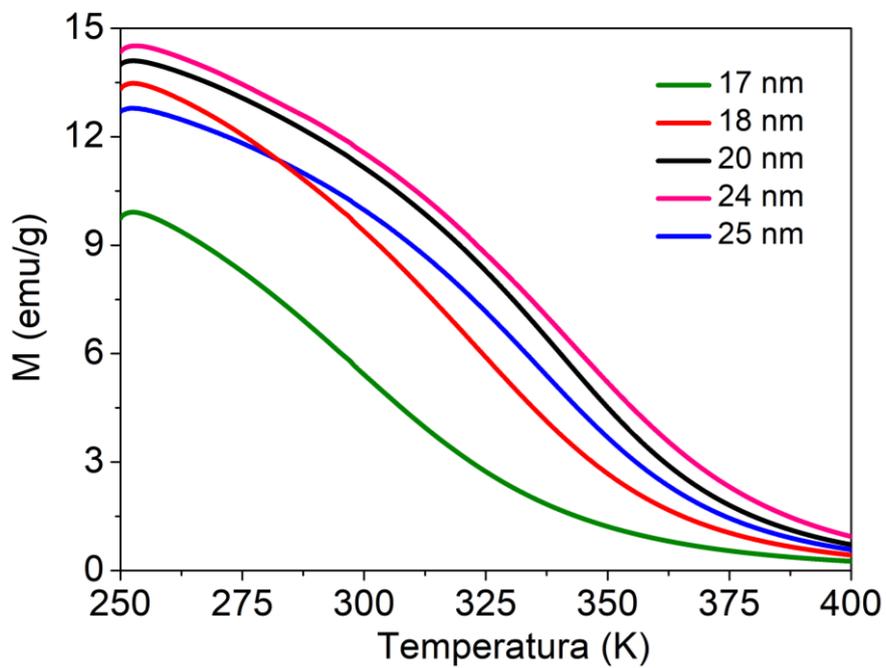


Figura C6: Curvas de magnetização em função da temperatura (FC) para os sistemas $Zn_{0,54}Co_{0,46}Cr_{0,4}Fe_{1,6}O_4$.

APÊNDICE D

➤ Artigos publicados dentro do escopo da tese



PAPER

Investigation of Cr³⁺ doped Zn-Co nanoferrites as potential candidate for self-regulated magnetic hyperthermia applications

C L Valente-Rodrigues¹ , Richard J Caraballo-Vivas² , Evelyne CS Santos³, Surender K Sharma⁴ and Flávio Garcia¹

¹ Brazilian Center for Research in Physics, R. Dr Xavier Sigaud 150, 22290-180, Rio de Janeiro-RJ, Brazil

² Institute of Physics, Federal Fluminense University, Av. Gal. Milton Tavares de Souza s/n, 24210-346 Niterói, RJ, Brazil

³ Institute of Chemistry, Federal University of Rio de Janeiro, 21941-909, Rio de Janeiro-RJ, Brazil

⁴ Department of Physics, Central University of Punjab, Bathinda 151 401, India

E-mail: flavio.cbp@gmail.com

Keywords: magnetic hyperthermia, magnetic nanoparticles, self-regulated magnetic hyperthermia, ferrites, biomedical applications

Supplementary material for this article is available online

RECEIVED

26 June 2023

REVISED

14 July 2023

ACCEPTED FOR PUBLICATION

27 July 2023

PUBLISHED

9 August 2023

Abstract

Controlling the Curie temperature (T_C) in the range from 42 °C–46 °C in magnetic hyperthermia (MH) therapy is an essential research topic because overheating can cause irreversible damage to healthy tissue. When T_C is in the above temperature range, the magnetic nanoparticles reach a paramagnetic state, effectively turning off the MH treatment. In this work, we synthesized Zn-Co nanoparticles of representative composition $Zn_{0.54}Co_{0.46}Cr_xFe_{2-x}O_4$, where the Fe^{3+} cations are carefully replaced by Cr^{3+} ions, which allow a precise tuning of T_C and hence the self-regulation of MH. The x-ray diffraction analysis of the prepared nanoparticles confirms the formation of a single-phase cubic spinel structure. The average crystallite of the nanoparticles increases with Cr^{3+} doping, while the T_C and saturation magnetization decrease considerably from 78 °C ($x = 0.1$) to 27 °C ($x = 0.6$) and 46.6 $emu\ g^{-1}$ ($x = 0.1$) to 15.3 $emu\ g^{-1}$ ($x = 0.6$), respectively. Besides MH potential of the investigated samples as revealed from specific absorption rate (SAR) assays and the maximum temperature reach (T_{max}), vary from 7 $W\ g^{-1}$ and 37.3 °C, for $x = 0.6$, to 38 $W\ g^{-1}$ and 62.9 °C, for $x = 0.1$, we found that the composition $Zn_{0.54}Co_{0.46}Cr_{0.4}Fe_{1.6}O_4$ is more promising with SAR of 22 $W\ g^{-1}$ and $T_{max} = 42.3$ °C, which is precisely lies in the safe temperature range to automatically activate the self-regulation during the magnetic hyperthermia treatment. The results reveal an excellent combination between size distribution and Cr^{3+} content in Zn-Co-based ferrite, which has a great potential for self-regulated magnetic hyperthermia applications.

Tuning between composition and nanoparticle size of manganites for self-regulated magnetic hyperthermia applications

R J Caraballo-Vivas , E C S Santos, C L Valente-Rodrigues, N R Checca and F Garcia* 

Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, R. Dr Xavier Sigaud 150, 22290-180 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

E-mail: fgarcia@cbpf.br

Received 31 January 2023, revised 21 March 2023

Accepted for publication 13 April 2023

Published 20 April 2023



CrossMark

Abstract

Self-regulated magnetic hyperthermia is a promising alternative for cancer treatment based on tumor annihilation by heating using appropriate Curie temperature (T_C) as an internal temperature controller. We successfully prepared strontium-doped lanthanum manganite nanoparticles (LSMO- x) using the sol-gel method. The T_C can be adjusted by modifying both the composition and diameter of the particles, that is, varying the Sr content ($0.2 \leq x \leq 0.3$) and the annealing temperature (600 °C, 700 °C, and 800 °C). Structural, morphological, chemical, and magnetic properties were investigated. The samples exhibit the structure of perovskites with average particle sizes ranging from 17 nm to 27 nm, depending on the annealing temperature. This diameter range ensures that all samples investigated have negligible remanence at room temperature. Magnetization studies show that T_C increases as Sr content and particle size increase, indicating that the T_C is governed by both. Thus T_C can be adjusted by combining these two parameters for self-regulated magnetic hyperthermia. Magnetic hyperthermia measurements showed that samples with larger particle sizes (≥ 19 nm) were more efficient in promoting heat, that is, presenting a higher specific absorption rate (SAR), probably due to the adequate balance between the Néel and Brownian relaxations behavior. We figure out that the SAR value is essential for this specific finality, but it should also consider the maximum temperature reached during the hyperthermia essays. Finally, we build up a nanoparticle diameter vs. Sr concentration phase diagram, where the SAR values are displayed, which allows for predicting the best sample for the self-regulated hyperthermia.

Supplementary material for this article is available [online](#)

Keywords: manganites, magnetic hyperthermia, self-regulated, perovskites, magnetic transition

Strain-mediated magnetoelectricity probed by Raman spectroscopy in h -ErMnO₃

A. Correa¹, D. A. B. Barbosa², A. S. de Menezes¹, C. L. Valente-Rodrigues³,
Surender Kumar Sharma^{4,1} and C. C. Santos^{1,*}

¹*Departamento de Física, Universidade Federal do Maranhão, 65080-805 São Luís, Maranhão, Brazil*

²*Coordenação de Licenciatura em Ciências Naturais - Física, Universidade Federal do Maranhão, 65418-000 Bacabal, Maranhão, Brazil*

³*Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, 22290-180 Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil*

⁴*Department of Physics, Central University of Punjab, 151 401 Bathinda, India*

 (Received 12 December 2022; revised 24 May 2023; accepted 8 June 2023; published 5 July 2023)

We show the role of strain in magnetoelectric effect through coupling between order parameters and their interplay using infrared/Raman-active optical phonons in hexagonal manganite (h -ErMnO₃). The magnetoelectric coupling is arbitrated through strain from infrared-active phonons, which by symmetry are also Raman active. The identification of the primitive order parameters by spin-phonon coupling opens a promising avenue to realize the strategy based on coupling of spins, optical phonons, and strain to create magnetoelectrics with strain-mediated interaction through spin-lattice coupling in bulk inducing a ferromagnetic-ferroelectric state in an antiferromagnetic-paraelectric phase.

DOI: [10.1103/PhysRevB.108.014101](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.108.014101)