AUTARQUIA ASSOCIADA À UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**PRODUÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE Gd_2O_3 E Er_2O_3
COMO RADIOSSENSIBILIZADORES EM FEIXES DE RADIOTERAPIA**

EDUARDO DE LIMA CORRÊA

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

Orientadora:

Profa. Dra. Maria da Penha A. Potiens

Coorientador:

Prof. Dr. Artur W. Carbonari

São Paulo

2017

INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES
Autarquia associada à Universidade de São Paulo

**PRODUÇÃO, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE Gd_2O_3 E Er_2O_3
COMO RADIOSSENSIBILIZADORES EM FEIXES DE RADIOTERAPIA**

EDUARDO DE LIMA CORRÊA

**Tese apresentada como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Doutor em Ciências na Área
de Tecnologia Nuclear - Aplicações**

Orientadora:
Profa. Dra. Maria da Penha A. Potiens

Coorientador:
Prof. Dr. Artur W. Carbonari

Versão Corrigida
Versão Original disponível no IPEN

São Paulo
2017

Nome: CORRÊA, Eduardo de Lima

Título: Produção, caracterização e aplicação de nanopartículas de Gd_2O_3 e Er_2O_3 como radiosensibilizadores em feixes de radioterapia.

Tese apresentada ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares como parte dos requisitos para obtenção do Grau de Doutor em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Aplicações.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). MARIA DA PENHA ALBUQUERQUE ROMEU

Instituição: IPEN-CNEN/SP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Luciano Fabiano Dias Pereira

Instituição: IPEN/CNEN-SP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Gabriel Adolfo Cabrera Pasca

Instituição: UFPA/ Belém - Pará

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). Regina Bitelli Medeiros

Instituição: UNIFESP

Julgamento: Aprovado

Prof(a). Dr(a). VITOR VIVOLLO

Instituição: IPEN-CNEN-SP

Julgamento: APROVADO.

*Dedico essa tese à minha esposa
Dra. Brianna Corrêa, e aos meus
pais Carlos e Suely*

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo agradeço à Dra. Brianna Corrêa, cuja ajuda foi essencial para a realização deste trabalho. Agradeço a paciência, a atenção, o apoio, o carinho e toda a dedicação que teve para comigo no desenvolvimento desta tese. Obrigado por nunca me deixar desistir e por sempre me ajudar a encontrar uma saída para os problemas que surgiram.

À Dra. Maria da Penha Potiens, pela orientação dedicada, pela amizade, pela compreensão quando decidi mudar meu projeto de doutorado e pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Dr. Artur Carbonari, pela co-orientação dedicada, por ter me recebido em seu grupo de pesquisa e por toda a ajuda no laboratório e nas discussões dos resultados.

Ao Dr. Vitor Vivolo, por todo apoio que sempre me deu, pelas dúvidas respondidas, e também pelas não respondidas, pela confiança e pela amizade.

À Dra. Letícia Rodrigues, por fornecer os dosímetros TL, por permitir que eu usasse os laboratórios de dosimetria e pelos conselhos na análise dos resultados.

Dr. Rafael Sá de Freitas, pelas medidas de magnetização, auxílio na análise dos resultados e por sempre estar disponível para dúvidas e discussões.

Dra. Mitiko Saiki, pelas medidas de concentração de gadolínio e érbio nas amostras, pelas dicas, conselhos e torcida.

Ao Dr. Orlando Rodrigues Jr., pelas dicas e ajudas com o Fricke, o espectrofotômetro e a análise dos resultados.

À Dra. Fernanda Nonato, pelas sugestões e ideias para esse plano de trabalho.

Ao Hospital Israelita Albert Einstein, e ao Dr. Roberto Sakuraba, pelas irradiações do dosímetro Fricke em feixe clínico.

Ao Eng.º Aldo Oliveira, pela inestimável ajuda com a utilização dos laboratórios de dosimetria, tanto na operação dos equipamentos quanto na confecção dos dosímetros Fricke e também pelas conversas e desabafos.

Ao amigo Dr. Glauco, por toda a ajuda com a impressora 3D, pelas dicas quanto aos dosímetro TL, pelas discussões e pela amizade.

À amiga Renata Bressane, por toda a ajuda na confecção dos dosímetros Fricke gel, na utilização do espectrofotômetro, na análise dos resultados, e pela amizade.

Aos amigos Dr. Fábio Cavalcante, Dr. Luciano Pereira, Dr. Fernando Effenberger, Dr. Gabriel Pasca, Dra. Cleidilane Sena, Natália Nascimento e Bruno Santos por toda a ajuda que prestaram, seja na confecção das nanopartículas, na análise dos resultados, pelas dicas, discussões, sugestões, pelos momentos de descontração e pela amizade.

Aos amigos Dra. Anastasia Burimova, Dr. Messias Costa, Me. Tatiane Nascimento, Me. Osmar Leite, Dr. Felipe Cintra, Me. Nathalia Costa, Lilian Kuahara, Danilo Sandalo, Beatriz Sciarreta, Dr. Robinson Santos, pela torcida, pelas risadas e pela amizade.

Aos técnicos Dr. Cláudio Domienikan e Me. Fábio Toledo, por sempre estarem dispostos a ajudar com os problemas técnicos.

À Eng.^a Elizabeth Somessari, pelas irradiações dos dosímetros TL e Fricke gel na gammacell, por sempre arrumar uma janela no horário apertado deles para realizar as irradiações, e pela amizade.

Ao técnico Me. Gelson dos Santos, pela ajuda na irradiação com ^{60}Co no LCI.

Aos meus pais Carlos e Suely, por sempre terem acreditado em mim, por me mostrarem a importância dos estudos, por me ensinar que comprar um bom livro nunca é um gasto, mas sim um investimento, por todo suporte emocional e pelo carinho.

Ao meu irmão Renato e à minha cunhada Francini, pelos momentos de descontração e risadas, pelo apoio, pela confiança e pelo carinho.

À minha tia Carmem Joyce Corrêa (em memória), por ter acreditado que eu chegaria aonde cheguei, e que eu iria mais longe.

Aos meus sogros Adimir dos Santos e Neusa Bosch dos Santos (em memória), por todo apoio e pelo carinho em todos os momentos.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro.

Ao IPEN, pela oportunidade de realizar esse trabalho.

*“A vida de um indivíduo só faz sentido
se ajuda a tornar a vida das demais
criaturas mais nobre e mais bela”*

- Albert Einstein

RESUMO

CORRÊA, Eduardo de Lima. **Produção, caracterização e aplicação de nanopartículas de Gd_2O_3 e Er_2O_3 como radiosensibilizadores em feixes de radioterapia.** 2017. 127 páginas. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear – Aplicações) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

Nesse trabalho foram produzidas nanopartículas (NPs) de Gd_2O_3 e Er_2O_3 para aplicação como radiosensibilizadores em feixes de radioterapia. Elas foram sintetizadas no Laboratório de Interações Hiperfinas do IPEN pelo método da decomposição térmica e caracterizadas utilizando difração de raios-X, para verificar a estrutura cristalina, microscopia eletrônica de transmissão, para obter informações sobre forma, tamanho e distribuição de tamanho, análise por ativação neutrônica, por meio da qual foi possível determinar a pureza das amostras e calcular a concentração de gadolínio e érbio. Medições de magnetização e de espectroscopia de correlação angular γ - γ perturbada (PAC) foram realizadas a fim de estudar o comportamento magnético e a interação quadrupolar das partículas, respectivamente. Os resultados da caracterização mostram a formação de uma estrutura cristalina do tipo bixbyite, com aproximadamente 5 nm de diâmetro e estreita distribuição de tamanho, para as amostras pós-síntese. A determinação da massa de terra-rara em cada amostra foi importante para realizar a normalização nas medições de susceptibilidade magnética, tornando possível a visualização de um grande aumento na magnetização abaixo de 30 K, nas amostras pós-síntese, o que não é observado em partículas maiores, além de um aumento no momento magnético efetivo das NPs em relação aos respectivos *bulks* e uma mudança na temperatura de ordenamento antiferromagnético para o Er_2O_3 . Os resultados da espectroscopia PAC evidenciam possíveis efeitos de superfície. A falta de uma frequência bem definida nas amostras de 5 nm indicam que a quantidade de $^{111}\text{In} (^{111}\text{Cd})$ na superfície da partícula é maior do que no interior da mesma, fazendo com que a interação hiperfina do núcleo de prova com o *host* não seja evidente. Já a união da técnica de difração de raios-X com a espectroscopia PAC foi fundamental para o entendimento do dano causado às partículas pela irradiação com ^{60}Co .

Quanto às medições de radiosensibilização a dosimetria Fricke gel foi fundamental para a verificação de um fator de aumento de dose (DEF) de até 1,67 e 1,09 para NPs de Gd_2O_3 irradiadas com ^{60}Co e 6MV, respectivamente. Nas mesmas condições, para as amostras de Er_2O_3 , foram encontrados valores de DEF de até 1,37 e 1,06. Isso comprova os efeitos radiosensibilizadores dessas NPs. Os resultados alcançados nesse trabalho não apenas fornecem dados importantes para o estudo de NPs de terra-rara na área de física da matéria condensada como também uma base sólida para a aplicação desses elementos como radiosensibilizadores em feixes de radioterapia, possibilitando a utilização da imagem por ressonância magnética para localizar e obter a concentração dessas NPs dentro do paciente, aumentando assim a eficiência do tratamento do câncer.

Palavras-chave: Nanopartículas. Óxidos de terra-rara. Decomposição térmica. Espectroscopia PAC. Radiosensibilização. Radioterapia.

ABSTRACT

CORRÊA, Eduardo de Lima. **Production, characterization and application of Gd_2O_3 and Er_2O_3 nanoparticles as radiosensitizers in radiotherapy beams.** 2017. 127 pages. Ph.D. Thesis (Graduate program in Nuclear Technology – Applications) – Energy and Nuclear Research Institute, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2017.

In this study Gd_2O_3 and Er_2O_3 nanoparticles were produced for application as radiosensitizers in radiotherapy beams. They were synthesized at the Hyperfine Interactions Laboratory, IPEN, using thermal decomposition method and characterized by X-ray diffraction, to verify crystalline structure, transmission electron microscopy, to obtain information about shape, size and size distribution, neutron activation analysis, whereby it was possible to determine samples purity and gadolinium and erbium concentration. Magnetization and perturbed γ - γ angular correlation (PAC) measurements were performed in order to study particles magnetic behavior and quadrupole interactions, respectively. Characterization results showed a bixbyite structure, 5 nm diameter post-synthesis particles with narrow size distribution. Rare-earth mass determination in each sample was important to perform normalization in magnetic susceptibility measurements, making possible the view of a high magnetization under 30 K for post-synthesis samples, what was not observed in larger particles, together with an effective magnetic moment enhancement for nanoparticles, not seen in bulk samples, and a change in the antiferromagnetic ordering temperature for Er_2O_3 . PAC spectroscopy results show possible surface effects. The absence of a well-defined frequency in 5 nm samples indicates the amount of $^{111}In(^{111}Cd)$ at particle surface is bigger than in the core, resulting in a non-evident hyperfine interaction between the probe nuclei and the host. The X-ray diffraction and PAC spectroscopy joint was vital to understand the particles structural damage caused by ^{60}Co irradiation. About radiosensitizer measurements a dose enhancement factor (DEF) of up to 1,67 and 1,09 for Gd_2O_3 nanoparticles under ^{60}Co and 6MV irradiation, respectively, were observed. Under same conditions DEF values of up to 1,37 and 1,06 were found for Er_2O_3 samples. Results reached in this study provide not only

important data for rare-earth oxides study in condensed matter physics but also a solid ground for the application of these elements as radiosensitizers in radiotherapy beams, allowing the use of magnetic resonance imaging to locate and obtain the concentration of these particles inside patient body, increasing cancer treatment efficiency.

Keywords: Nanoparticles. Rare-earth oxides. Thermal decomposition. PAC spectroscopy. Radiosensitization. Radiotherapy

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	28
CAPÍTULO 2 – MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	31
FIGURA 2.1 – Exemplos da curva de $1/\chi$ em função da temperatura para diferentes tipos de amostras. (a) Amostra diamagnética. (b) Amostras ferromagnética, com T abaixo da temperatura de ordenamento, e paramagnética. (c) Amostra que apresenta transição paramagnética-antiferromagnética (T_N).....	32
FIGURA 2.2 – Esquema representando a distribuição dos momentos em um sistema antiferromagnético.....	33
FIGURA 2.3 – Saturação observada na curva de magnetização em função do campo aplicado em um sistema superparamagnético.....	34
FIGURA 2.4 – Esquema simplificado do processo físico que ocorre quando a radiação eletromagnética interage com um material em um procedimento de caracterização por difração de raios X.....	35
FIGURA 2.5 – Exemplo do padrão de difração de raios-X de uma amostra de LaMn_2Ge_2	36
FIGURA 2.6 – Esquema de funcionamento de um microscópio eletrônico de transmissão.....	37
FIGURA 2.7 – Esquema do decaimento em cascata resultando na emissão de dois raios gama (γ_1 e γ_2).....	42
FIGURA 2.8 – Esquema mostrando o núcleo de prova, inserido na estrutura cristalina do material a ser estudado, emitindo os raios γ_1 e γ_2	42
FIGURA 2.9 – Após a detecção de γ_1 , a eletrônica seleciona os spins que apontam para o mesmo sentido do spin do núcleo que o emitiu.....	43
FIGURA 2.10 – Exemplo de um dos 12 espectros experimentais obtidos utilizando o núcleo de prova $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$	44
FIGURA 2.11 – Função perturbação de uma amostra de cádmio com o núcleo de prova $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$, que apresenta apenas frequência quadrupolar elétrica.....	45
CAPÍTULO 3 – PRINCÍPIOS DE DOSIMETRIA.....	47
FIGURA 3.1 – Probabilidade de ocorrência de um determinado efeito em função da energia do fóton incidente e do Z do material-alvo.....	47

FIGURA 3.2 – Esquema representando o efeito fotoelétrico, no qual radiação eletromagnética incidente interage com um elétron ligado a um átomo. O fóton incidente é totalmente absorvido e o elétron ejetado..... 48

FIGURA 3.3 – Esquema representando o espalhamento Compton, no qual parte da energia do fóton incidente é absorvida por um elétron ligado a um átomo. A radiação eletromagnética sofre um desvio φ em relação à sua trajetória inicial, e o elétron é arrancado..... 49

FIGURA 3.4 – Esquema representando o fenômeno da produção de pares, resultado da interação de um fóton com energia maior do que 1022 keV com um núcleo de elevado número atômico..... 50

FIGURA 3.5 – Esquema de funcionamento de um detector a base de gás. A radiação entra no volume sensível e ioniza o gás. As cargas geradas são coletas pelos eletrodos coletores e a corrente elétrica gerada é medida por um sistema eletrônico..... 53

FIGURA 3.6 – Câmaras de ionização utilizadas em radioterapia(A), radiodiagnóstico/radioproteção(B) e radioproteção(C)..... 54

FIGURA 3.7 – Exemplo da curva de emissão do LiF:Mg,Ti..... 55

FIGURA 3.8 – Cubetas de PMMA (polimetilmetacrilato) preenchidas com a solução Fricke gel. A mudança de cor é proporcional à dose à qual a solução é submetida..... 57

FIGURA 3.9 – Exemplos de curvas de absorbância para uma amostra não irradiada, apresentando maior concentração de íons Fe^{2+} , que apresentam uma banda de absorção em 441 nm (pontos pretos) e uma irradiada com 45 Gy, com maior concentração de íons Fe^{3+} , com uma banda de absorção em 585 nm (pontos azuis)..... 58

CAPÍTULO 4 – RADIOTERAPIA E RADIOSSENSIBILIZAÇÃO..... 61

FIGURA 4.1 – Placas de PMMA utilizadas em procedimentos de dosimetria e controle de qualidade em equipamentos clínicos..... 62

FIGURA 4.2 – Placas de água sólida utilizadas em procedimentos de dosimetria e controle de qualidade em equipamentos de radioterapia..... 63

FIGURA 4.3 – Placa de bolus, que pode ser utilizada tanto para compensar contornos irregulares do paciente quanto para obtenção do equilíbrio eletrônico..... 63

FIGURA 4.4 – Esquema representando a produção de radiação secundária quando um material de elevado número atômico é irradiado por um feixe de raios-X..... 65

FIGURA 4.5 – Esquema representando a distribuição de partículas *bulk* (acima) e nanopartículas (abaixo) próximo de células tumorais..... 66

CAPÍTULO 5 – PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS..... 67

FIGURA 5.1 – Esquema do aparato experimental utilizado na produção de NPs pelo método da decomposição térmica. Nesse trabalho foi utilizado fluxo de O₂..... 68

FIGURA 5.2 – Aparato experimental utilizado na síntese das nanopartículas por decomposição térmica..... 69

FIGURA 5.3 – Modelo de uma estrutura do tipo bixbyite. As esferas azuis e verdes representam átomos de terra-rara localizados, respectivamente, nos sítios assimétrico (C) e simétrico (D). As esferas vermelhas representam os átomos de oxigênio..... 70

FIGURA 5.4 – Em uma estrutura do tipo bixbyite a terra-rara pode ocupar o sítio D, com simetria axial, representado pela esfera verde (a), ou o sítio C, assimétrico, representado pela esfera azul (b). Em ambos os sítios a terra-rara está ligada a seis átomos de oxigênio..... 71

FIGURA 5.5 – Difrátogramas obtidos para as amostras de Gd₂O₃-NP sem tratamento (amostra 1), tratada a 873 K (amostra 2) e a 1273 K (amostra 3). São apresentados também os índices de Miller dos picos principais.....72

FIGURA 5.6 – Imagem de MET da amostra pós-síntese de Gd₂O₃-NP(a) e respectivo histograma(b) mostrando a distribuição de tamanho. Nesse caso o diâmetro médio das NPs é $d = 4,48$ nm, com desvio padrão $\sigma = 1,21$)..... 73

FIGURA 5.7 – Imagem de MET da amostra de Gd₂O₃-NP tratada a 873 K(a) e respectivo histograma(b), que apresenta polidispersão de tamanhos, com duas populações: a primeira com diâmetro médio $d = 9,24$ nm e desvio padrão $\sigma = 1,45$, e a segunda com $d = 14,64$ nm e $\sigma = 1,30$ 74

FIGURA 5.8 – Imagem de MET da amostra de Gd₂O₃-NP tratada a 1273 K(a) e respectivo histograma(b) que apresenta polidispersão de tamanhos, com duas populações: a primeira com $d = 24,32$ nm e $\sigma = 11,03$, e a segunda com $d = 56,38$ nm e $\sigma = 8,65$ 74

FIGURA 5.9 – Difrátogramas obtidos para as amostras de Er₂O₃-NP tratadas a 573 K (amostra 1) e a 873 K (amostra 2). São apresentados também os índices de Miller dos picos principais.....75

FIGURA 5.10 – Imagem de MET da amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 573 K(a) e respectivo histograma(b) com a distribuição de tamanhos. Nesse caso tem-se $d = 4,29 \text{ nm}$ e $\sigma = 1,10$).....	76
FIGURA 5.11 – Imagem de MET da amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 873 K(a) e respectivo histograma(b) com a distribuição de tamanhos ($d = 14,99 \text{ nm}$ e $\sigma = 2,88$).....	77
FIGURA 5.12 – Espectros obtidos da irradiação das amostras de Gd_2O_3 -NP(a) e Er_2O_3 -NP(b).....	78
FIGURA 5.13 – Susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras 1, 2 e 3 de Gd_2O_3 -NP. As curvas FC foram obtidas aplicando um campo de 100 Oe.....	79
FIGURA 5.14 - Magnetização em função do campo aplicado para as amostras de Gd_2O_3 -NP medida à temperatura de 2 K.....	80
FIGURE 5.15 – Inverso da susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras de Gd_2O_3 -NP. As retas vermelhas são os ajustes da lei de Curie-Weiss aos resultados de cada amostra.....	81
FIGURA 5.16 – Susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras 1, 2 e 3 de Er_2O_3 -NP. As curvas FC foram obtidas aplicando um campo de 100 Oe.....	82
FIGURA 5.17 – Curva $d(\chi T)/dT$ em função da temperatura, obtida a partir do gráfico ZFC apresentado na FIG. 3.16, próximo à temperatura de Néel para as amostras 2 e 3 de Er_2O_3 -NP.....	83
FIGURA 5.18 – Magnetização em função do campo aplicado para as amostras de Er_2O_3 -NP. Não se observa histerese nem saturação.....	84
FIGURA 5.19 – Inverso da susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras de Er_2O_3 -NP. As retas vermelhas são os ajustes da lei de Curie-Weiss aos resultados de cada amostra.....	85
FIGURA 5.20 – Esquema de decaimento do ^{111}In , por captura eletrônica, para o estado excitado do ^{111}Cd . A emissão de dois raios gama em cascata faz com que o ^{111}Cd atinja seu estado estável.....	86
FIGURA 5.21 – Espectrômetro com quatro detectores de BaF_2 utilizado nesse trabalho.....	87
FIGURA 5.22 – Espectro PAC da amostra 1 de Gd_2O_3 -NP medida à temperatura ambiente.....	87
FIGURA 5.23 - Espectros PAC da amostra 2 de Gd_2O_3 -NP medida a diferentes temperaturas.....	88

FIGURA 5.24 - Espectros PAC da amostra 3 de Gd_2O_3 -NP medida a diferentes temperaturas.....	88
FIGURA 5.25 - Parâmetros hiperfinos em função da temperatura. Os dados foram obtidos dos ajustes realizados nos espectros experimentais para a amostra 2 de Gd_2O_3 -NP.....	89
FIGURA 5.26 – Parâmetros hiperfinos em função da temperatura. Os dados foram obtidos dos ajustes realizados nos espectros experimentais para a amostra 3 de Gd_2O_3 -NP.....	90
FIGURA 5.27 – Espectros PAC da amostra 1 de Er_2O_3 -NP medida a temperatura ambiente.....	91
FIGURA 5.28 - Espectros PAC da amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 873 K.....	92
FIGURA 5.29 - Parâmetros hiperfinos obtidos dos ajustes realizados para os espectros experimentais para as nanopartículas de Er_2O_3 . Os valores de delta encontrados para o sítio C são zero.....	93
FIGURA 5.30 – Valores do parâmetro h em função da dose para a amostra de Gd_2O_3 -NP.....	95
FIGURA 5.31 – Deslocamento dos picos observado no difratograma das amostras de Gd_2O_3 -NP após irradiação com diferentes doses.....	95
FIGURA 5.32 - Valores do parâmetro h em função da dose para a amostra de Er_2O_3 -NP.....	97
FIGURA 5.33 - Deslocamento dos picos observado no difratograma das amostras de Er_2O_3 -NP após irradiação com diferentes doses.....	97
CAPÍTULO 6 – APLICAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS EM FEIXES DE RADIOTERAPIA.....	100
FIGURA 6.1 – Impressora 3D UP, modelo PLUS 2.....	100
FIGURA 6.2 – Sistema industrial de radiação X Pantak/Seifert pertencente ao Laboratório de Calibração de Instrumentos do IPEN.....	102
FIGURA 6.3 – Suporte desenvolvido em SolidWorks® e confeccionado na impressora 3D utilizado para posicionar as placas de ABS, PLA e PMMA....	103
FIGURA 6.4 - Sistema de medição utilizado nas qualidades de radioterapia. À esquerda câmara de ionização PTW 23344. À direita eletrômetro PTW UNIDOS E.....	103

FIGURA 6.5 – Sistema de medição utilizado nas qualidades de radiodiagnóstico. À esquerda câmara Radcal RC6. À direita eletrômetro Keithley 6517A.....	104
FIGURA 6.6 – Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-50(a) (50 kV e 2,41 mmAl).....	104
FIGURA 6.7 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-50(b) (50 kV e 1,08 mmAl).....	105
FIGURA 6.8 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-70 (70 kV e 2,23 mmAl).....	105
FIGURA 6.9 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-100 (100 kV e 4,62 mmAl).....	106
FIGURA 6.10 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-3 (50 kV e 1,78 mmAl).....	106
FIGURA 6.11 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-5 (70 kV e 2,58 mmAl).....	107
FIGURA 6.12 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-8 (100 kV e 3,97 mmAl).....	107
FIGURA 6.13 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-10 (150 kV e 6,57 mmAl).....	108
FIGURA 6.14 – Projeto do simulador desenvolvido em SolidWorks®(a) e o simulador impresso(b).....	110
FIGURA 6.15 – Simulador posicionado entre a câmara de ionização (C.I.) PTW 23344 e a fonte de raios-X para medição da radiação atenuada.....	111
FIGURA 6.16 – Câmara de ionização (C.I.) RC180 posicionada ao lado do simulador, fora do feixe proveniente do tubo, para medição da radiação espalhada.....	112
FIGURA 6.17 – Arranjo experimental utilizado nas medidas de atenuação e espalhamento com a fonte de ^{60}Co	112
FIGURA 6.18 – Dosímetros selados e posicionados no simulador.....	115
FIGURA 6.19 – Sistema utilizado na leitura do dosímetros termoluminescentes Harshaw TLD™ modelo 4500 conectada a um computador.....	115
FIGURA 6.20 – Espectrofotômetro Agilent Cary 5000 utilizado na leitura dos dosímetros Fricke gel.....	118

FIGURA 6.21 – Sistema gammacell pertencente ao CTR. Contém 35 fontes de ^{60}Co e apresenta uma taxa de dose de 817 Gy/h em setembro de 2016.....	119
FIGURA 6.22 – Dosímetros Fricke gel com $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP(a)}$ e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP(b)}$. Da esquerda para a direita, amostras do grupo 1 a 4.....	119
FIGURA 6.23 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$	120
FIGURA 6.24 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$	120
FIGURA 6.25 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-bulk}$	121
FIGURA 6.26 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-bulk}$	121
FIGURA 6.27 – Acelerador Varian, modelo 6EX, do hospital Albert Einstein.....	122
FIGURA 6.28 – Posicionamento dos dosímetros Fricke gel para irradiação no acelerador hospitalar. A água sólida e o bolus foram utilizados para a obtenção do equilíbrio eletrônico.....	122
FIGURA 6.29 – Esquema mostrando uma célula unitária de óxido de terrarara (à esquerda), com aproximadamente 1 nm de aresta, unindo-se a outras para formar uma NP de aproximadamente 5 nm (à direita).....	124

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	28
CAPÍTULO 2 – MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	31
CAPÍTULO 3 – PRINCÍPIOS DE DOSIMETRIA.....	47
CAPÍTULO 4 – RADIOTERAPIA E RADIOSSENSIBILIZAÇÃO.....	61
CAPÍTULO 5 – PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS.....	67
TABELA 5.1 – Valores obtidos a partir do gráfico χ^{-1} dos valores de C (constante de Curie), θ_{CW} (temperatura de Curie-Weiss) e μ_{eff} (momento magnético efetivo) para as amostras de Gd_2O_3-NP. O valor teórico de μ_{eff} para Gd^{3+} é 7,94 μ_B.....	82
TABELA 5.2 – Valores obtidos a partir do gráfico χ^{-1} dos valores de C (constante de Curie), θ_{CW} (temperatura de Curie-Weiss) e μ_{eff} (momento magnético efetivo) para as amostras de Er_2O_3-NP. O valor teórico de μ_{eff} para Er^{3+} é 9,58 μ_B	85
TABELA 5.3 – Comparação dos parâmetros hiperfinos encontrados neste trabalho com aqueles apresentados na literatura, para a amostra de Gd_2O_3-NP tratada a 873 K e medida à temperatura ambiente.....	90
TABELA 5.4 – Comparação dos parâmetros hiperfinos encontrados neste trabalho com aqueles apresentados na literatura, para a amostra de Gd_2O_3-NP tratada a 1273 K e medida à temperatura ambiente.....	91
TABELA 5.5 – Comparação dos parâmetros hiperfinos encontrados neste trabalho com aqueles apresentados na literatura, para a amostra de Er_2O_3-NP tratada a 873 K e medida à temperatura ambiente.....	94
TABELA 5.6 – Parâmetros de rede encontrados para as amostras de Gd_2O_3-NP irradiadas com diferentes valores de dose.....	96
TABELA 5.7 – Parâmetros de rede encontrados para as amostras de Er_2O_3-NP irradiadas com diferentes valores de dose.....	98

CAPÍTULO 6 – APLICAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS EM FEIXES DE RADIOTERAPIA..... 100

TABELA 6.1 – Qualidades de radioterapia de baixa energia (T) e radiodiagnóstico convencional (RQR) presentes no LCI, juntamente com os respectivos valores de tensão, camada semirredutora (CSR) e taxa de Kerma no ar ($\dot{K}$)..... 102

TABELA 6.2 – Coeficientes de atenuação (μ) obtidos para o ABS nas qualidades de radioterapia (T) e radiodiagnóstico (RQR)..... 108

TABELA 6.3 – Coeficientes de atenuação (μ) obtidos para o PLA nas qualidades de radioterapia (T) e radiodiagnóstico (RQR)..... 109

TABELA 6.4 – Valores de atenuação e espalhamento obtidos ao irradiar uma solução contendo Gd_2O_3 -NP. O sinal negativo indica que a radiação espalhada pela solução de NPs foi menor do que a espalhada pela solução de referência..... 113

TABELA 6.5 – Valores de atenuação e espalhamento obtidos ao irradiar uma solução contendo Er_2O_3 -NP. O sinal negativo indica que a radiação espalhada pela solução de NPs foi menor do que a espalhada pela solução de referência..... 113

TABELA 6.6 - Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Gd_2O_3 -NP irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar..... 123

TABELA 6.7 – Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Gd_2O_3 -*bulk* irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar..... 123

TABELA 6.8 – Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Er_2O_3 -NP irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar..... 123

TABELA 6.9 - Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Er_2O_3 -*bulk* irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar..... 123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

NPs	Nanopartículas
Gd ₂ O ₃ -NP	Nanopartículas de óxido de gadolínio
Er ₂ O ₃ -NP	Nanopartículas de óxido de érbio
AuNP	Nanopartículas de ouro
DRX	Difração de raios-X
Rp	Fator de perfil
MET	Microscopia Eletrônica de Transmissão
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
NAA	<i>Neutron Activation Analysis</i> (Análise por Ativação Neutrônica)
SQUID	<i>Superconducting Quantum Interference Device</i> (Dispositivo Supercondutor de Interferência Quântica)
FC	<i>Field cooling</i> (Resfriamento com Campo)
ZFC	<i>Zero-field cooling</i> (Resfriamento com Campo Nulo)
PAC	<i>Perturbed Angular Correlation</i> (Correlação Angular Perturbada)
GCE	Gradiente de Campo Elétrico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
PMMA	Polimetilmetacrilato
ABS	Acrilonitrila Butadieno Estireno
PLA	Ácido polilático
CSR	Camada semirredutora
DTL	Dosímetro termoluminescente
DEF	<i>Dose Enhancement Factor</i> (Fator de Aumento de Dose)

LISTA DE SÍMBOLOS

M	Resposta magnética
H	Campo magnético externo
χ	Susceptibilidade magnética
θ_{CW}	Temperatura de Curie-Weiss
C	Constante de Curie
T	Temperatura
T_N	Temperatura de Néel
μ_{eff}	Momento magnético efetivo
μ_B	Magneton de Bohr
λ	Comprimento de onda
Q	Momento de quadrupolo elétrico
e	Carga elementar
I	Momento angular do spin do núcleo
η	Parâmetro de assimetria
V_{ZZ}	Maior componente do potencial elétrico
H_{hf}	Hamiltoniana da interação hiperfina
H_{mag}	Componente magnética de H_{hf}
H_Q	Componente elétrica de H_{hf}
$R(t)$	Função perturbação
A_{kk}	Fator de anisotropia
G_{kk}	Fator perturbação
ω_L	Frequência de Larmor
μ_N	Momento magnético do núcleo
g	Fator giromagnético
B_{hf}	Campo magnético hiperfino
h	Constante de Plank
ν_Q	Frequência quadrupolar elétrica
Z	Número atômico
W	Energia de ligação do elétron
hf	Energia da onda eletromagnética

X	Exposição
D	Dose absorvida
K	Kerma
$F_{T,P}$	Fator de correção de temperatura e pressão
P	Pressão
$G(Fe^{3+})$	Rendimento químico de Fe^{3+}
ρ	Densidade
N_A	Número de Avogadro

SUMÁRIO

Folha de avaliação.....	iii
Dedicatória.....	iv
Agradecimentos.....	v
Epígrafe.....	viii
Resumo.....	ix
Abstract.....	xi
Lista de ilustrações.....	xiii
Lista de tabelas.....	xx
Lista de abreviaturas e siglas.....	xxii
Lista de símbolos.....	xxiii
Sumário.....	xxv
CAPÍTULO 1 – INTRODUÇÃO.....	28
CAPÍTULO 2 – MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	31
2.1 Propriedades magnéticas de um material.....	31
2.1.1 Diamagnetismo.....	32
2.1.2 Paramagnetismo.....	32
2.1.3 Antiferromagnetismo.....	33
2.1.4 Superparamagnetismo.....	34
2.2 Métodos de caracterização dos materiais estudados.....	35
2.2.1 Difração de raios-X.....	35
2.2.2 Microscopia eletrônica.....	36
2.2.3 Análise por ativação neutrônica.....	38
2.2.4 Medição de magnetização.....	38
2.2.5 Interações hiperfinas.....	39
2.2.5.1 Interação quadrupolar elétrica.....	40
2.2.5.2 Correlação angular γ - γ perturbada.....	41
CAPÍTULO 3 – PRINCÍPIOS DE DOSIMETRIA.....	47
3.1 Interação da radiação eletromagnética com a matéria.....	47

3.1.1 Efeito fotoelétrico.....	48
3.1.2 Espalhamento Compton.....	49
3.1.3 Produção de pares.....	50
3.2 Grandezas e unidades de proteção radiológica.....	50
3.2.1 Exposição.....	51
3.2.2 Dose absorvida.....	51
3.2.3 Kerma.....	52
3.3 Instrumentos medidores de radiação.....	52
3.3.1 Câmaras de ionização.....	53
3.3.2 Dosímetros termoluminescentes.....	55
3.3.3 Dosimetria química – Fricke gel.....	56
3.4 Estimativa de incertezas.....	58
CAPÍTULO 4 – RADIOTERAPIA E RADIOSSENSIBILIZAÇÃO.....	61
4.1 Radioterapia.....	61
4.2 Objetos simuladores em radioterapia.....	62
4.3 Radiossensibilidade.....	64
4.4 Radiossensibilização com nanopartículas.....	65
CAPÍTULO 5 – PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS.....	67
5.1 Síntese das nanopartículas.....	67
5.2 Caracterização das NPs.....	70
5.2.1 Difração de raios-X e microscopia eletrônica de transmissão.....	70
5.2.1.1 Nanopartículas de Gd_2O_3	71
5.2.1.2 Nanopartículas de Er_2O_3	75
5.2.2 Análise por ativação neutrônica.....	77
5.2.3 Magnetização.....	79
5.2.4 Espectroscopia de correlação angular γ - γ perturbada.....	86
5.2.5 Danos estruturais causados pela radiação.....	94
5.2.5.1 Nanopartículas de Gd_2O_3	94
5.2.5.2 Nanopartículas de Er_2O_3	96

5.3 Discussões.....	98
CAPÍTULO 6 – APLICAÇÕES DAS NANOPARTÍCULAS EM FEIXES DE RADIOTERAPIA.....	100
6.1 Desenvolvimento de um simulador em impressora 3D.....	100
6.2 Medição de atenuação e espalhamento.....	110
6.3 Dosímetros termoluminescentes.....	114
6.4 Dosímetro Fricke gel.....	116
6.4.1 Preparo do dosímetro Fricke gel.....	116
6.4.2 Dosímetro Fricke gel com nanopartículas e <i>bulk</i>	117
CAPÍTULO 7 – CONCLUSÕES.....	126
CAPÍTULO 8 – PERSPECTIVAS PARA TRABALHOS FUTUROS.....	128
Referências bibliográficas.....	129
Anexo I – Publicações e trabalhos apresentados.....	137

Capítulo 1

Introdução

Nos últimos anos, a nanotecnologia vem se destacando como uma área de pesquisa de rápido crescimento, com inúmeras aplicações na área tecnológica e médica, incluindo armazenamento de informações (ISSA, 2013), retirada de impurezas da água (VAKILI, 2014), carreamento de medicamentos (*drug delivery*) (HOLM, 2014; ULBRICH, 2016), imagens médicas (ATABAEV, 2014; AHN, 2013) e tratamento do câncer (HOLM, 2014; MEIDANCHI, 2015).

Ela envolve a manipulação e aplicação de partículas que possuem tamanho entre 1 nm e 100 nm (ASTM, 2012), podendo apresentar propriedades físicas diferentes daquelas observadas no mesmos materiais em dimensões mássicas, também chamados de *bulk* (SARFRAZ; NARANG, 2014).

O fato de nanopartículas (NPs) com dimensões menores do que 10 nm apresentarem uma razão área-volume elevada faz com que surjam os chamados efeitos de tamanho finito, como formação de monodomínios, fazendo com que elas exibam um comportamento superparamagnético (SARFRAZ; TADIC, 2014).

Da mesma maneira, efeitos resultantes da quebra de simetria da estrutura cristalina na superfície da partícula e do surgimento de vacâncias, como a redução da temperatura de ordenamento magnético, também se tornam evidentes (AMBROSE, 1996; TANG, 2003; ISSA, 2013; NARANG, 2014). Assim, a caracterização de NPs com essas dimensões, e que apresentem propriedades relacionadas a esses efeitos, são de grande destaque na literatura.

Além disso, as dimensões reduzidas das NPs e a integração da nanotecnologia com a biologia molecular oferecem um enorme potencial para aplicação na área de biologia celular, bioquímica, diagnóstico e terapia, podendo ser utilizada como sensores biológicos, além da detecção e tratamento de tumores (KWATRA; HERNÁNDEZ-PEDRO, 2013; BOUZIGUES, 2011). Nessa última, duas aplicações das NPs vêm se destacando: hipertermia e radiosensibilização utilizando materiais de alto número atômico (Z).

A hipertermia consiste em expor um determinado tecido tumoral a altas temperaturas (entre 40 °C e 44 °C), utilizando rádio frequência em NPs de ferrita (Fe_3O_4 -NP) fazendo-as vibrar e liberar energia (EFFENBERGER, 2012), causando a morte de células ou deixando-as mais sensíveis aos efeitos da

radiação ou de quimioterápicos (VAN DER ZEE, 2002). Já a radiosensibilização, nesse caso, tem como objetivo a aplicação, em tumores, de materiais com alto número atômico a fim de aumentar a probabilidade de ocorrência de ionizações dentro deste, levando a um aumento da energia depositada e destruindo-o (ALVES, 2012).

Por ser um material bastante inerte, altamente biocompatível (JEREMIC, 2013), e possuir elevado número atômico, NPs de ouro (AuNP) tem sido amplamente estudadas para esse fim (PINTO, 2013; BUTTERWORTH; MCQUAID, 2016). Porém, o ouro é um material diamagnético, e por essa razão não responde à aplicação de um campo magnético, o que impossibilitaria sua detecção dentro do corpo humano utilizando ressonância magnética (RM).

Assim, uma possível alternativa para se conseguir radiosensibilização de tecidos tumorais são os óxidos de terra-rara, por serem compostos altamente estáveis, possuir elevado número atômico e apresentarem comportamento paramagnético à temperatura ambiente, possibilitando assim a união da radioterapia com a RM (YANG, 2014). A aplicação de um campo magnético externo em NPs à base de gadolínio, por exemplo, forneceria informações precisas a respeito da localização e concentração dessas NPs no corpo antes da realização do procedimento radioterápico (LUX, 2015).

Mowat et.al.(2011) apresentou um estudo mostrando um aumento no índice de mortalidade de células que receberam NPs de óxido gadolínio antes da irradiação. Porém, apesar do trabalho de Mowat apresentar resultados promissores, ainda não existe um método dosimétrico padronizado para verificar o aumento de dose depositada em um determinado volume.

Assim, neste trabalho, optou-se por realizar um estudo de radiosensibilização utilizando procedimentos dosimétricos já bem estabelecidos, como a dosimetria termoluminescente e Fricke gel. Foram estudadas NPs de Gd_2O_3 , visto a já bem conhecida aplicabilidade do gadolínio como contraste em RM (BRIDOT, 2007), e Er_2O_3 , já que o érbio é a terra-rara que apresenta um dos maiores momentos magnéticos (JENSEN, 1991), fazendo dele um excelente candidato a aplicações em imagens de RM.

Para garantir a qualidade das NPs essas serão produzidas no próprio laboratório, utilizando o método da decomposição térmica, conhecido por produzir

partículas pequenas e homogêneas (EFFENBERGER, 2012), ideal para aplicações médicas (CHO, 2013).

Porém, como visto anteriormente, NPs muito pequenas podem apresentar efeitos não observados em partículas maiores, reforçando assim a necessidade de caracterizá-las. Portanto, esse trabalho seguirá em duas frentes: a primeira será o estudo das propriedades estruturais e físicas dessas NPs, visando obter mais informações sobre a física associada a esses materiais em escala nanométrica, não apenas para possíveis aplicações médicas, mas também tecnológicas. A segunda será dosimétrica, visando a aplicação dessas partículas como radiosensibilizadores em procedimentos de radioterapia.

A inovação deste trabalho está, portanto, em dois pontos principais: o primeiro é a caracterização dessas NPs, especialmente pela técnica de espectroscopia de correlação angular γ - γ perturbada (PAC), o que poderá fornecer informações importantes a respeito do comportamento do gadolínio e do érbio nas redes cristalinas de seus respectivos compostos. A segunda é o desenvolvimento e aplicação de uma metodologia dosimétrica, utilizando procedimentos e sistemas de referência, para a determinação, com maior precisão, da transferência de energia ao meio causada pela presença das NPs.

Capítulo 2

Métodos de caracterização

Neste capítulo será tratada, de maneira sucinta, as propriedades magnéticas dos materiais aqui estudados, além da teoria referente aos métodos utilizados para caracterizá-los, tais como difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de transmissão (MET), análise por ativação neutrônica (NAA), magnetização e espectroscopia de correlação angular γ - γ perturbada (PAC).

2.1 Propriedades magnéticas de um material

Em seu livro *Magnetism and Magnetic Resonance in Solids* Alberto Passos Guimarães (2009) apresenta 14 tipos diferentes comportamentos magnéticos possíveis de serem encontrados em materiais. Nesse tópico serão apresentados apenas os quatro que serão citados ao longo deste trabalho: diamagnetismo, paramagnetismo, antiferromagnetismo e superparamagnetismo.

Porém, é necessário antes de tudo tratar de um conceito que será de extrema importância para o bom entendimento das definições que serão apresentadas adiante: a susceptibilidade magnética, χ , que é definida como a medição da resposta magnética M de um meio sob a ação de um campo magnético externo H de baixa intensidade, normalmente da ordem de 100 Oe (GUIMARÃES, 2009). Assim:

$$\chi = \frac{M}{H} \quad (2.1)$$

O gráfico do inverso da susceptibilidade, $1/\chi$, em função da temperatura fornece informações importantes a respeito do comportamento magnético do material estudado como, por exemplo, a baixa e constante resposta magnética de materiais diamagnéticos em função da temperatura (FIG. 2.1a), comportamento paramagnético, ferromagnético (FIG. 2.1b), antiferromagnético e possíveis transições magnéticas (FIG. 2.1c).

FIGURA 2.1 – Exemplos da curva de $1/\chi$ em função da temperatura para diferentes tipos de amostras. (a) Amostra diamagnética. (b) Amostras ferromagnética, com T abaixo da temperatura de ordenamento, e paramagnética. (c) Amostra que apresenta transição paramagnética-antiferromagnética (T_N).

Fonte: Adaptado de GUIMARÃES, 2009.

2.1.1 Diamagnetismo

Os materiais diamagnéticos são aqueles que, quando submetidos a um campo magnético externo, apresentam momentos magnéticos alinhados no sentido contrário ao do campo aplicado. Nesse caso o inverso da susceptibilidade magnética é negativo e constante em relação à temperatura (GUIMARÃES, 2009). Todas as substâncias possuem uma susceptibilidade que apresenta uma componente diamagnética, que se origina do efeito de blindagem devido ao movimento dos elétrons atômicos. Porém, nos materiais diamagnéticos essa componente é dominante (GUIMARÃES, 2009).

2.1.2 Paramagnetismo

O paramagnetismo é uma característica de materiais que possuem átomos com momentos magnéticos que não interagem fortemente. Na ausência de um campo magnético externo os momentos magnéticos estão distribuídos de maneira aleatória. Aplicando um campo externo os momentos tendem a se alinhar, mas essa tendência é contrabalanceada pela agitação térmica das partículas do material, o que faz com que o momento dos átomos permaneça quase que sem alteração. Na presença de um campo magnético externo de alta intensidade a tendência de ocorrer o alinhamento é maior (GUIMARÃES, 2009).

Observando a curva $1/\chi$ em função da temperatura, em paramagneto, nota-se que essa é uma reta, e apresenta uma temperatura de Curie-Weiss (θ_{CW}) muito próximo de zero (ponto no qual a reta cruza o eixo X na FIG. 2.1b).

A susceptibilidade magnética da maioria dos paramagnetos segue a lei de Curie:

$$\chi = \frac{C}{T} \quad (2.2)$$

sendo C a constante de Curie e T a temperatura. Porém, para alguns paramagnetos metálicos, assim como quase todos os diamagnetos, c é independente da temperatura (COEY, 2009).

2.1.3 Antiferromagnetismo

Materiais antiferromagnéticos apresentam momentos atômicos alinhados antiparalelamente (FIG. 2.2), com magnetização resultante igual a zero. Acima da temperatura de ordenamento, conhecida como temperatura de Néel (T_N), o inverso da susceptibilidade segue uma tendência linear (GUIMARÃES, 2009).

FIGURA 2.2 – Esquema representando a distribuição dos momentos em um sistema antiferromagnético.

Fonte: Eduardo Corrêa

Na curva $1/\chi$ em função da temperatura um material antiferromagnético apresenta $\theta_{CW} < 0$.

2.1.4 Superparamagnetismo

Em 1949, Louis Néel propôs que cada partícula, ao atingir um tamanho crítico, normalmente menor do que 10 nm (COEY, 2009), é formada por momentos magnéticos rigidamente alinhados em seu interior (ALVES, 2012), os chamados monodomínios.

Nesse caso, os momentos magnéticos das partículas apresentam um comportamento análogo a um sistema paramagnético, porém com um momento magnético efetivo (μ_{eff}) que pode chegar a 10^5 magnetons de Bohr (GUIMARÃES, 2009).

Pequenas variações de temperatura podem ser suficientes para superar a barreira de energia, revertendo a magnetização, ao rotacionar os momentos magnéticos de uma direção de fácil magnetização para outra. Esse processo depende diretamente da propriedade denominada anisotropia magnética.

Um sistema superparamagnético apresenta saturação na curva de magnetização em função do campo aplicado, resultado do alinhamento dos monodomínios magnéticos presentes na amostra, além de ausência de histerese (FIG. 2.3).

FIGURA 2.3 – Saturação observada na curva de magnetização em função do campo aplicado em um sistema superparamagnético.

FONTE: GUIMARÃES, 2009

2.2 Métodos de caracterização dos materiais estudados

Nesse tópico será apresentada a teoria referente a cada um dos métodos de caracterização de materiais utilizados neste trabalho. São eles: difração de raios-X (DRX), microscopia eletrônica de transmissão (MET), análise por ativação neutrônica (NAA), magnetização e espectroscopia de correlação angular γ - γ perturbada (PAC).

2.2.1 Difração de raios-X

A técnica de DRX é muito importante no estudo de estruturas cristalinas. A forma como a difração ocorre depende do material e do comprimento de onda da radiação utilizada no procedimento. Para estudo em cristais, os fótons utilizados devem possuir energia no intervalo de 10 keV e 50 keV (KITTEL, 1978).

A difração de raios-X tornou-se possível através das experiências de Von Laue e as condições necessárias para a difração foram propostas por W. H. Bragg e W. L. Bragg (CULLITY, 1978).

Considerando planos paralelos em uma rede cristalina, separados por uma distância d , conforme mostrado na FIG. 2.4, e a radiação X incidindo sobre esse material em um ângulo θ , consegue-se determinar, por trigonometria, a diferença de caminho para raios refletidos pelos planos adjacentes.

FIGURA 2.4 – Esquema simplificado do processo físico que ocorre quando a radiação eletromagnética interage com um material em um procedimento de caracterização por difração de raios X.

Fonte: LIFSHIN, 1999

A interferência construtiva gerada pela radiação proveniente de planos sucessivos ocorre quando a diferença de caminho para raios refletidos for um número inteiro do comprimento λ de onda da radiação incidente, como mostra a lei de Bragg:

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad (2.3)$$

Conhecendo então o comprimento de onda da radiação incidente e o ângulo de incidência no qual ocorre a interferência construtiva (picos na FIG. 2.5), é possível estimar a distância entre os planos dentro de uma rede cristalina (CULLITY, 1978; LIFSHIN, 1999).

FIGURA 2.5 – Exemplo do padrão de difração de raios-X de uma amostra de LaMn_2Ge_2 .

Fonte: Adaptado de Bosch-Santos, 2015

O padrão de difração de raios-X fornece informações sobre o tipo de estrutura cristalina do material, parâmetro de rede, número de fases etc.

2.2.2 Microscopia eletrônica

A microscopia eletrônica é uma técnica e estudo de materiais que utiliza feixe de elétrons. A principal diferença entre a Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) e a de Varredura (MEV) é que, no primeiro caso, o feixe de elétrons passa

pelo material e é captado em uma tela ou chapa fotográfica, a partir da qual é formada a imagem da amostra. No segundo caso o feixe de elétrons varre a superfície do material a ser estudado, gerando elétrons secundários que são detectados e, assim, utilizados para formar a imagem (KESTENBACH, 1989).

A MET vem sendo desenvolvida e aperfeiçoada desde a década de 1930, e já no ano de 1939 atingiu uma resolução de 2 nm. Por ser de fácil utilização na identificação dos detalhes de microestruturas, por meio da técnica de difração (KESTENBACH, 1989), esse método é muito utilizado no estudo morfológico de nanopartículas, e por essa razão será tratada em mais detalhes.

O sistema utilizado na MET é formado por uma coluna na qual o feixe de elétrons é gerado e guiado até a amostra, interagindo com esta e atingindo a tela fluorescente (FIG. 2.6). As lentes eletrônicas presentes nessa região podem operar eletrostaticamente ou magneticamente, e atuam de maneira análoga às lentes ópticas em um microscópio óptico. Elas permitem que o feixe de elétrons converta, fazendo com que seja possível alterar a ampliação simplesmente modificando a corrente elétrica que passa por suas bobinas (KESTENBACH, 1989).

FIGURA 2.6 – Esquema de funcionamento de um microscópio eletrônico de transmissão.

Fonte: IFUSP, 2013

2.2.3 Análise por ativação neutrônica

A análise por ativação neutrônica (NAA, do inglês *Neutron Activation Analysis*) é uma técnica analítica utilizada não apenas para determinar a concentração de elementos em diferentes tipos de matrizes, tais como geológica, biológica e ambiental, mas principalmente para identificar os elementos presentes em uma amostra (DE SOETE, 1972). Ela consiste em irradiar uma amostra com nêutrons em um reator nuclear, sendo que os núcleos estáveis capturam um nêutron e se tornam radioativos. A identificação e determinação da concentração de um dado elemento são feitas medindo-se a radiação gama característica emitida por esse núcleo (RIBEIRO, 2015; SAIKI, 2014).

2.2.4 Medição de magnetização

A medição de magnetização é, essencialmente, uma medição da resposta do momento magnético μ de uma determinada amostra (BLUNDELL, 2001). Além disso, a partir desse procedimento pode-se obter a susceptibilidade magnética de um material em função da temperatura, o que fornece informações como, por exemplo, a temperatura na qual um material passa do comportamento paramagnético para um comportamento com ordenamento dos spins; antiferromagnético (temperatura de Néel) ou ferromagnético (temperatura de Curie) (ALVES, 2012).

A susceptibilidade magnética é obtida em duas etapas: primeiramente a amostra é resfriada em campo magnético nulo. A medição é então iniciada à baixa temperatura (por volta de 5 K) e termina à temperatura ambiente, obtendo-se a curva ZFC (do inglês *zero field cooling*). Em seguida, a amostra é novamente resfriada, porém na presença de um campo magnético de baixa intensidade (da ordem de 100 Oe). Nesse caso as medições são iniciadas à temperatura ambiente e terminam na temperatura desejada, resultando na curva FC (do inglês *field cooling*) (ALVES, 2012).

Outra medição importante é a da resposta magnética da amostra em função do campo aplicado, conhecida como curva de histerese, e que é utilizada como uma forma de definir o estado magnético no qual a amostra se encontra (ALVES, 2012). Nesse caso a temperatura é mantida constante e o campo aplicado H é aumentado

até um valor máximo (H_{MAX}) e depois diminuído até $H=0$ seguindo a sequência: $H=0 \rightarrow H_{MAX} \rightarrow H=0 \rightarrow -H_{MAX} \rightarrow H=0 \rightarrow H_{MAX}$ (ALVES, 2012).

Os métodos para a obtenção dessas informações são classificados em medições de circuito-fechado, normalmente utilizado em amostras que apresentem formato de um bloco ou cilindro com sessão de choque uniforme e faces paralelas, e de circuito aberto, usado para medir a magnetização de amostras pequenas (COEY, 2009).

Esse último é o mais fácil de ser realizado, e é dividido em dois grupos: método de força e de fluxo. No primeiro, basicamente, aplica-se um campo magnético na amostra, que está presa por um fio a uma balança sensível e, pela medição da força resultante é possível obter informações sobre certas propriedades magnéticas da mesma (COEY, 2009).

No segundo essas informações são obtidas medindo a variação do fluxo magnético produzido em uma bobina ao passar a amostra por dentro dela. Nesse caso a forma mais sensível de se medir a mudança de fluxo é pelo dispositivo supercondutor de interferência quântica (SQUID, do inglês *superconducting quantum interference device*). Apesar de extremamente sensível o SQUID precisa estar à baixa temperatura para operar (2 K) (COEY, 2009).

2.2.5 Interações hiperfinas

A espectroscopia de correlação angular gama-gama perturbada (PAC) é uma técnica de medição das interações hiperfinas, que são aquelas que ocorrem entre os núcleos e os campos eletromagnéticos externos a ele, gerados por elétrons e íons de sua vizinhança (BOSCH-SANTOS, 2015).

Para a realização dessa medição um núcleo de prova radioativo é inserido na estrutura cristalina da amostra, ocupando assim um de seus sítios cristalográficos, e a medição da perturbação causada pelas cargas e spins dos elétrons dos átomos do cristal na vizinhança desse sítio fornece informações sobre essa interação. Informações detalhadas sobre essa técnica serão fornecidas adiante.

A Hamiltoniana da interação hiperfina pode ser escrita como sendo a soma de uma componente magnética (H_{mag}) e outra elétrica (H_Q) (RINNEBERG, 1979):

$$H_{hf} = H_{mag} + H_Q \quad (2.4)$$

A componente magnética das amostras utilizadas neste trabalho não são mensuráveis pela técnica PAC. Por isso a única componente tratada nesse capítulo será a elétrica.

2.2.5.1 Interação quadrupolar elétrica

A interação quadrupolar elétrica ocorre quando há interação entre o momento de quadrupolo elétrico Q do núcleo de prova e o gradiente de campo elétrico (GCE) criado pelas cargas ao redor dele, e pode ser descrita pela Hamiltoniana (GUIMARÃES, 2009):

$$H_Q = \frac{e^2 q Q}{4I(2I-1)} [3I_z^2 - I^2 + \eta(I_x^2 - I_y^2)] \quad (2.5)$$

sendo I o momento angular do spin do núcleo, e suas respectivas componentes I_x , I_y e I_z e o parâmetro de assimetria η dado por (GUIMARÃES, 2009):

$$\eta = \frac{V_{XX} - V_{YY}}{V_{ZZ}} \quad (2.6)$$

Os eixos são escolhidos de tal maneira que os componentes do tensor (GCE) obedecem à relação:

$$|V_{zz}| \geq |V_{yy}| \geq |V_{xx}| \quad (2.7)$$

O parâmetro η descreve o quanto o GCE desvia da simetria axial (BOSCH-SANTOS, 2015). Em estruturas com essa simetria a direção de V_{zz} coincide com o eixo de simetria, tornando o tensor GCE diagonal e $V_{XX} = V_{YY}$, resultando em $\eta = 0$ (DOMIENIKAN, 2016). Em sistemas que apresentem sítios assimétricos o valor de η pode chegar a 1.

Dessa forma, apenas dois parâmetros são suficientes para descrever o tensor GCE: a sua maior componente, V_{zz} , e o parâmetro de assimetria η . Mais detalhes sobre o desenvolvimento matemático aqui apresentado pode ser encontrado em Siegbahn (1965).

2.2.5.2 Correlação angular γ - γ perturbada

A técnica PAC mede as interações hiperfinas que ocorrem entre os campos eletromagnéticos da matriz e os momentos elétricos e/ou magnéticos de um núcleo de prova, que é inserido artificialmente na estrutura cristalina do material a ser estudado. Essas interações provocam um desdobramento dos níveis de energia do núcleo em seus subníveis. A detecção das transições entre estes subníveis de energia fornece informações sobre os campos elétricos e magnéticos gerados na vizinhança do núcleo de prova (RINNEBERG, 1979).

O fato de os spins nucleares estarem posicionados aleatoriamente no espaço faz com que a emissão de um conjunto de núcleos radioativos seja isotrópica. Porém, para realizar as medições de correlação angular da radiação gama emitida por um determinado conjunto de átomos o padrão de emissão deve ser anisotrópico, ou seja, devem apresentar uma direção preferencial (SIEGBAHN, 1965).

Quando medido experimentalmente, esse padrão anisotrópico fornece informações sobre o gradiente de campo elétrico e o campo hiperfino magnético presentes no sítio do núcleo de prova (RINNEBERG, 1979).

A probabilidade de emissão de um fóton por um núcleo radioativo depende do ângulo entre o sentido da emissão e do spin nuclear. Assim, pode-se dizer que a emissão da radiação gama está diretamente ligada à orientação do spin do estado excitado do núcleo emissor (SIEGBAHN, 1965). A técnica PAC está baseada na conservação do momento angular (RINNEBERG, 1979), que por sua vez está relacionada com o fenômeno descrito acima.

Porém, para que seja apropriado para a realização da medição PAC, um núcleo de prova deve decair de seu estado excitado via emissão de dois raios gama (γ_1 e γ_2 , FIG. 2.7). O estado intermediário deve apresentar um tempo de meia-vida suficientemente longo para que núcleo de prova tenha tempo de interagir com os campos extra-nucleares (ZACATE, 2011).

FIGURA 2.7 – Esquema do decaimento em cascata resultando na emissão de dois raios gama (γ_1 e γ_2).

Fonte: Adaptado de UNIVERSITÄT BONN (versão em inglês)

Essas interações produzem uma precessão do spin nuclear em torno do eixo de simetria, fazendo com que γ_2 seja emitido com orientação de spin diferente do que seria caso não houvesse a interação, alterando assim a correlação entre γ_1 e γ_2 (DOMIENIKAN, 2016).

Assim, para que essa interação ocorra, e a espectroscopia PAC possa ser realizada, é necessário que o núcleo de prova esteja inserido na estrutura cristalina do material a ser estudado, como mostrado na FIG. 2.8.

FIGURA 2.8 – Esquema mostrando o núcleo de prova, inserido na estrutura cristalina do material a ser estudado, emitindo os raios γ_1 e γ_2 .

Fonte: UNIVERSITÄT BONN (versão em alemão)

No caso apresentado na FIG. 2.8 γ_1 e γ_2 são medidos utilizando quatro detectores, posicionados como na imagem, associados a uma eletrônica que varia de acordo com o sistema (DOMIENIKAN, 2016). Ao medir o primeiro γ (também

chamado de “gama start”) essa eletrônica seleciona os átomos com spins que apontam para um sentido específico, como mostrado na FIG. 2.9

FIGURA 2.9 – Após a detecção de γ_1 , a eletrônica seleciona os spins que apontam para o mesmo sentido do spin do núcleo que o emitiu.

Fonte: Brianna Bosch-Santos

O sistema então, dentre os diversos fótons detectados, elege apenas o γ_2 (também conhecido como “gama stop”) proveniente de um daqueles átomos previamente selecionados. A janela para detecção do γ_2 deve ficar aberta apenas por um curto intervalo de tempo (poucas vezes o tempo de meia-vida do estado intermediário). A probabilidade de ocorrer o decaimento de outro núcleo nesse intervalo de tempo deve ser mantida baixa, utilizando uma fonte de baixa atividade, de forma a evitar a detecção de fótons γ_1 e γ_2 provenientes de diferentes núcleos, o que descaracterizaria uma correlação (RINNEBERG, 1979).

A combinação de cada par “start-stop” origina 12 espectros de coincidências, em um espectrômetro contendo quatro detectores, sendo oito originados das combinações dos detectores posicionados a 90° e quatro daqueles que estão a 180° . Na FIG. 2.10 é apresentado um desses espectros.

FIGURA 2.10 – Exemplo de um dos 12 espectros experimentais obtidos utilizando o núcleo de prova $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$.

Fonte: BOSCH-SANTOS, 2015

O software TDPAC, desenvolvido pelo grupo do Laboratório de Interações Hiperfinas (LIH) do IPEN, foi utilizado neste trabalho para processar os espectros de coincidência e obter a função perturbação:

$$R(t) = A_{kk}G_{kk}(t) \quad (2.8)$$

onde A_{kk} é o fator de anisotropia e $G_{kk}(t)$ é o fator perturbação (RINNEBERG, 1979), sendo este definido como:

$$G_{kk} = s_{k0} \sum_n s_{kn} \cos(\omega_n t) \quad (2.9)$$

sendo ω_n as frequências relacionadas com as diferenças de energia entre os níveis hiperfinos no qual um estado nuclear é alterado por uma interação hiperfina e s_{kn} as amplitudes dessas frequências. No caso do núcleo de prova $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ foi utilizado $k = 2$.

Frequentemente, diversas frações do núcleo sujeitas a diferentes interações hiperfinas são encontradas nas amostras. Nesses casos o fator perturbação é dado por:

$$G_{kk}(t) = \sum_i f_i G_{kk}^i(t) \quad (2.10)$$

onde f_i é a intensidade relativa da i -ésima fração (CAVALCANTE, 2016).

Um exemplo da função perturbação é apresentado na FIG. 2.11.

FIGURA 2.11 – Função perturbação de uma amostra de cádmio com o núcleo de prova $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$, que apresenta apenas frequência quadrupolar elétrica.

Fonte: DOMIENIKAN, 2016

A função perturbação contém informações detalhadas a respeito da interação hiperfina. O ajuste teórico à essa função, que nesse trabalho foi realizado utilizando o programa PACFIT, desenvolvido no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF), e que se baseia em algoritmos de regressão não linear (BOSCH-SANTOS, 2015), permite a determinação da frequência de Larmor, ω_L , para interações de dipolo magnético, pela relação:

$$\omega_L = \frac{\mu_N g B_{hf}}{\hbar} \quad (2.11)$$

sendo μ_N o momento magnético do núcleo, g o fator- g (fator giromagnético, que relaciona o momento magnético de uma partícula com seu momento angular), $\hbar = h/2\pi$, onde h é a constante de Plank, e B_{hf} é o campo magnético hiperfinos.

A função perturbação também fornece o parâmetro η , visto anteriormente, e a frequência quadrupolar elétrica, ν_Q , pela relação:

$$\nu_Q = eQV_{zz}/h \quad (2.12)$$

Assim, $R(t)$ permite a determinação do GCE e do B_{hf} (BOSCH-SANTOS, 2015; DOMIENIKAN, 2016), além de fornecer dois parâmetros importantes: delta (δ), que é a medição da distribuição da frequência (BOSCH-SANTOS, 2010), e a fração (f) dos sítios que o núcleo de prova ocupa na amostra.

Capítulo 3

Princípios de dosimetria

3.1 Interação da radiação eletromagnética com a matéria

Ao incidir em um meio material a radiação eletromagnética pode interagir de várias formas diferentes. Porém, apenas três delas apresentam um papel importante na área de metrologia das radiações: efeito fotoelétrico, espalhamento Compton e produção de pares. Esses processos levam à transferência parcial ou total da energia do fóton para o meio (KNOLL, 2000).

A probabilidade de ocorrência de cada um deles depende da energia do fóton incidente e também do número atômico (Z) do material com o qual ele irá interagir, de acordo com o gráfico mostrado na FIG. 3.1.

FIGURA 3.1 – Probabilidade de ocorrência de um determinado efeito em função da energia do fóton incidente e do Z do material-alvo.

Fonte: Adaptado de KNOLL, 2000.

Na FIG. 3.1, a curva à esquerda representa a energia na qual a absorção fotoelétrica e espalhamento Compton são igualmente prováveis em função do número atômico do absorvedor. Já a curva à direita apresenta a energia na qual o espalhamento Compton e a produção de pares são igualmente possíveis (KNOLL, 2000).

Detalhes dos processos envolvidos em cada tipo de interação serão explicados adiante.

3.1.1 Efeito fotoelétrico

O efeito fotoelétrico, ou absorção fotoelétrica, foi explicado por Albert Einstein no início do século XX. Nesse fenômeno um fóton interage com um elétron presente na eletrosfera de um átomo e é totalmente absorvido (KNOLL, 2000). A energia E_e com a qual o elétron é ejetado é dada por:

$$E_e = hf - W \quad (3.1)$$

onde h é a constante de Plank, f é a frequência do fóton incidente e W é a energia de ligação do elétron na camada na qual este se encontrava antes da interação. Um esquema desse efeito é apresentado na FIG. 3.2.

FIGURA 3.2 – Esquema representando o efeito fotoelétrico, no qual radiação eletromagnética incidente interage com um elétron ligado a um átomo. O fóton incidente é totalmente absorvido e o elétron ejetado.

Fonte: DENDY, 1999.

Apesar de poder ocorrer com elétrons posicionados em qualquer camada da eletrosfera a maior probabilidade de ocorrência desse efeito está nos elétrons da camada K do átomo (KNOLL, 2000; DENDY, 1999). Conforme pode ser observado na FIG. 3.1, a probabilidade de ocorrência do efeito fotoelétrico é maior quando um fóton de baixa energia interage com um material de Z alto.

3.1.2 Espalhamento Compton

O efeito Compton, ou espalhamento Compton, ocorre quando um fóton, ao interagir com um elétron do átomo, sofre um desvio φ em relação à sua trajetória inicial, e parte de sua energia é depositada nesse elétron, arrancando-o (KNOLL, 2000; DENDY, 1999). Um esquema desse efeito é apresentado na FIG. 3.3.

FIGURA 3.3 – Esquema representando o espalhamento Compton, no qual parte da energia do fóton incidente é absorvida por um elétron ligado a um átomo. A radiação eletromagnética sofre um desvio φ em relação à sua trajetória inicial, e o elétron é arrancado.

Fonte: DENDY, 1999.

Todos os ângulos de espalhamento são possíveis, o que faz com que a quantidade de energia depositada varie muito. A relação entre a energia depositada no elétron e o espalhamento sofrido pelo fóton incidente é:

$$hf' = \frac{hf}{1 + \frac{hf}{(m_0c^2)}(1 - \cos \varphi)} \quad (3.2)$$

onde f' é a frequência do fóton após a colisão com o elétron e m_0c^2 é a energia de repouso do elétron (0,511 MeV) (KNOLL, 2000).

3.1.3 Produção de pares

Se o raio gama incidente exceder duas vezes a energia de repouso do elétron (1022 keV) e passar próximo de um núcleo com alto Z o processo de produção de pares é possível (FIG. 3.4) (KNOLL, 2000; DENDY, 1999).

FIGURA 3.4 – Esquema representando o fenômeno da produção de pares, resultado da interação de um fóton com energia maior do que 1022 keV com um núcleo de elevado número atômico.

Fonte: Adaptado de STABIN, 2008.

O valor de 1022 keV é apenas a energia necessária para formar o par pósitron-elétron. Qualquer energia adicional será transformada em energia cinética. Nesse caso o alcance do elétron dentro do meio dependerá de sua energia. Já o pósitron dissipará sua energia cinética até o momento em que encontrará um elétron do meio, sofrendo aniquilação e emitindo, em direções opostas, dois gamas de 511 keV cada (DENDY, 1999).

3.2 Grandezas e unidades de proteção radiológica

A proteção radiológica tem como principais objetivos proteger as pessoas e o meio ambiente dos efeitos nocivos das radiações ionizantes. Ao longo dos anos grandezas físicas foram estabelecidas para o estudo de efeitos biológicos e proteção dos indivíduos, tanto daqueles que utilizam a radiação em seu ambiente de trabalho quanto daqueles que se expõem eventualmente, como pacientes em hospitais (CORRÊA, 2010).

A seguir serão apresentadas as grandezas importantes para o entendimento deste trabalho.

3.2.1 Exposição

É a razão de dQ por dm , no qual dQ é o valor absoluto do total das cargas elétricas de todos os íons de um mesmo sinal produzidos num elemento de ar de massa dm quando todos os elétrons e pósitrons liberados pelos fótons são completamente freados (ICRU, 1998). A exposição X é dada por:

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad (3.3)$$

A unidade especial dessa grandeza é o Roentgen (R). No sistema internacional de unidades (SI) a unidade utilizada para exposição é o Coulomb/quilograma (C/kg). A relação entre essas unidades é $1 \text{ R} = 2,58 \times 10^{-4} \text{ C/kg}$ (OKUNO, 1982).

3.2.2 Dose absorvida

A dose absorvida D é o quociente de $d\varepsilon$ por dm , sendo $d\varepsilon$ a energia média depositada em uma material de massa dm (ICRU, 1998). É dada por:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (3.4)$$

sendo ε dado pela relação:

$$\varepsilon = R_{in} - R_{out} + \sum Q \quad (3.5)$$

onde R_{in} e R_{out} são, respectivamente, a energia da partícula ionizante incidente (excluindo a energia de repouso) e a soma das energias de todas as partículas ionizantes resultantes da interação, e $\sum Q$ é a soma de todas as mudanças na energia de repouso dos núcleos e das partículas elementares em qualquer transformação nuclear que ocorre no volume sensível (ICRU, 1998).

Essa grandeza é definida como a dose de radiação ionizante absorvida uniformemente por uma porção de matéria (BITELLI, 1982). É válida para qualquer tipo de radiação ionizante e para qualquer material absorvedor. Sua unidade é o Gy (Gray) e, no SI, $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J.kg}^{-1}$.

3.2.3 Kerma

O Kerma K é definido como a soma das energias cinéticas iniciais dE_{tr} de todas as partículas carregadas liberadas por partículas indiretamente ionizantes em um material com massa dm (BITELLI, 1982; ICRU, 1998). É válida somente para radiação indiretamente ionizante (nêutrons, gama e raios-X) e dada por:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (3.6)$$

Sua unidade também é o Gy.

3.3 Instrumentos medidores de radiação

Sabe-se que existem diversos tipos de radiação ionizante, sendo as mais comuns: alfa, beta, gama, raios-X e nêutrons. Assim como o tipo de radiação, sua energia também varia. Isso faz com que não seja possível utilizar o mesmo tipo de detector para medir a intensidade de diferentes tipos de radiação ionizante, com diferentes energias.

Por conta disso existem diversos tipos de equipamentos, cada um deles utilizando tecnologias e procedimentos diferentes para realizar a detecção da radiação.

Para a realização de testes de controle de qualidade em equipamentos médicos os instrumentos mais utilizados são as câmaras de ionização, pois possuem alta confiabilidade, reprodutibilidade e baixa dependência energética.

Dentro da dosimetria pessoal os detectores mais comuns são os dosímetros termoluminescentes (DTLs), no qual a radiação incidente excita elétrons que são armadilhados. Aquecendo-os, esses elétrons voltam ao seu estágio original,

emitindo luz que pode ser medida em uma fotomultiplicadora, fornecendo assim informação da dose depositada no dosímetro (KNOLL, 2000).

3.3.1 Câmaras de ionização

As câmaras de ionização são os equipamentos mais usados em procedimentos que exigem um alto nível de precisão nas medições, como a radioterapia (ATTIX, 1986).

Seu princípio de funcionamento baseia-se no efeito produzido quando partículas carregadas atravessam o gás que está em seu interior (KNOLL, 2000). Quando a radiação interage com o volume sensível desse detector o gás contido em seu interior é ionizado, liberando elétrons que causam avalanches de cargas. Eletrodos coletores produzem um campo elétrico que fazem com que essas cargas sejam atraídas (FIG. 3.5).

FIGURA 3.5 – Esquema de funcionamento de um detector a base de gás. A radiação entra no volume sensível e ioniza o gás. As cargas geradas são coletas pelos eletrodos coletores e a corrente elétrica gerada é medida por um sistema eletrônico.

Fonte: CORREA, 2010

A carga coletada é proporcional à radiação incidente no volume sensível. É importante destacar que a maioria das câmaras de ionização é aberta, ou seja, o ar contido dentro delas é o próprio ar atmosférico. Assim, antes de sua utilização é necessário que estejam estabilizadas por pelo menos duas horas (IAEA, 2007), para que o ar dentro delas fique com a mesma pressão e temperatura do ar ambiente.

Esse procedimento é importante para garantir maior confiabilidade nos resultados obtidos.

Além disso, para câmaras abertas, faz-se necessário realizar uma correção matemática na leitura realizada, multiplicando-a por um fator de correção de temperatura e pressão $F_{t,p}$, conforme equação a seguir:

$$F_{t,p} = \left(\frac{101,3}{P} \right) \cdot \left(\frac{(T+273,15)}{293,15} \right) \quad (3.7)$$

onde P é a pressão atmosférica, em kPa, no local onde a medição está sendo realizada, e T é a temperatura ambiente em °C, medida próximo à câmara. Não há a necessidade de se aplicar correções para a humidade do ar, desde que essa seja mantida entre 30 % e 80 % (IAEA, 2007).

Existem câmaras de ionização de diferentes volumes, dependendo da sua finalidade. Aquelas que possuem volume sensível menor, como por exemplo, 0,125 cm³, são usadas normalmente em feixes de alta dose, como os de radioterapia. As de volume intermediário (normalmente variando de 6 cm³ a 180 cm³) são usadas em radiodiagnóstico. Aquelas de volume maior, de até 1800 cm³, são usadas em radioproteção, pois são mais sensíveis e mais eficientes na detecção de baixos níveis de radiação. Na FIG. 3.6 são mostrados alguns modelos típicos de câmara de ionização.

FIGURA 3.6 – Câmaras de ionização utilizadas em radioterapia(A), radiodiagnóstico/radioproteção(B) e radioproteção(C).

Fonte: CORRÊA, 2010

3.3.2 Dosímetros termoluminescentes

Os materiais utilizados como DTLs são preparados com uma elevada concentração de armadilhas, que nada mais são do que vacâncias na estrutura do cristal. Quando esses materiais são submetidos à radiação, elétrons são ejetados da banda de valência e passam a migrar aleatoriamente na banda de condução, sendo que alguns acabam ficando presos nessas armadilhas. Paralelamente buracos também são criados (KNOLL, 2000).

Após a irradiação, na fase de leitura, os DTLs são gradativamente aquecidos (até aproximadamente 300 °C) para que os elétrons armadilhados sejam termicamente libertados. Os elétrons então passam a migrar na banda de condução até encontrar um buraco armadilhado e recombinar, emitindo um fóton de luz (KNOLL, 2000), que é detectado por um conjunto detector cintilador acoplado a uma fotomultiplicadora conectado a um computador. Um software constrói a curva de emissão (intensidade luminosa em função da temperatura) e fornece o valor da carga armazenada no dosímetro. Um exemplo da curva de emissão do dosímetro de LiF dopado com Mg e Ti (LiF:Mg,Ti), utilizado neste trabalho, é apresentado na FIG. 3.7.

FIGURA 3.7 – Exemplo da curva de emissão do LiF:Mg,Ti.

FONTE: Adaptado de MATSUSHIMA, 2015.

A principal vantagem da dosimetria termoluminescente (TL) é a possibilidade de medir doses em locais onde as câmaras de ionização não podem ser utilizadas. Pelo fato de apresentarem equivalência ao tecido humano, e de estarem disponíveis em diversos tamanhos e formatos, os DTLs são extremamente úteis para dosimetria em pacientes (“*in vivo*”), pois também podem ser inseridos diretamente dentro de tecidos ou cavidades corpóreas (MATSUSHIMA, 2015).

Cristais como o LiF:Mg,Ti e CaSO₄ dopado com Dy (CaSO₄:Dy) já foram amplamente estudados e aplicados em procedimentos clínicos, tornando-os DTLs de grande confiança (REED; MASSILLON-JL; TAKALE, 2014; PRADHAN, 2015)

3.3.3 Dosimetria química – Fricke gel

Na dosimetria química a dose é determinada a partir de mudanças químicas em um meio apropriado, que pode ser líquido, sólido ou gasoso (ATTIX, 1986). Nesse tópico será apresentado o princípio do dosímetro Fricke gel, utilizado nesse trabalho.

O Fricke gel consiste da mistura de sulfato ferroso amoniacal (Fe(NH₄)₂(SO₄)₂), ácido sulfúrico (H₂SO₄), cloreto de sódio (NaCl) e alaranjado de xilenol (C₃₁H₂₈N₂Na₄O₁₃S) com gelatina 270 *Bloom* e água tridestilada (OLSSON, 1989).

Quando a água é irradiada ocorre a quebra de sua molécula, produzindo radicais que reagem com íons ferrosos (Fe²⁺) presentes na solução, oxidando-os e formando íons férricos (Fe³⁺) (CAVINATO, 2009). Em pH ácido, de aproximadamente 1,0, as reações simplificadas são (GORE, 1984):

- $\text{Fe}^{2+} + \text{OH} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$
- $\text{H} + \text{O}_2 \rightarrow \text{HO}_2$
- $\text{Fe}^{2+} + \text{HO}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{HO}_2^-$
- $\text{HO}_2^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
- $\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH} + \text{OH}^-$

A quantidade de Fe^{3+} produzida na solução depende da dose de radiação, pela relação:

$$\Delta[Fe^{3+}] = \frac{D \cdot G(Fe^{3+}) \cdot 10\rho}{N_A \cdot e} \quad (3.8)$$

onde D é a dose em Gy, $G(Fe^{3+})$ é o rendimento químico de Fe^{3+} (expresso em íons produzidos por 100 eV), ρ é a densidade em kg/L, e é o número de Joules por eV e N_A é o número de Avogadro (SCHREINER, 2004).

Com a adição de alaranjado de xilenol é possível determinar, de maneira indireta, a quantidade de íons férricos produzidos na solução (SCHREINER, 2004), por meio da mudança de cor do dosímetro em função da dose (FIG. 3.8).

FIGURA 3.8 – Cubetas de PMMA (polimetilmetacrilato) preenchidas com a solução Fricke gel. A mudança de cor é proporcional à dose à qual a solução é submetida.

Fonte: Eduardo Corrêa e Renata Bressane

Essa mudança de cor pode ser facilmente estudada por meio da espectrofotometria, uma medida quantitativa das propriedades de reflexão e transmissão de um material em função do comprimento de onda (NIST, 2016). Ela consiste em incidir feixes de luz de comprimento de onda bem definido sobre uma determinada amostra e medir a intensidade do feixe de saída, obtendo-se assim a transmitância do material.

A solução Fricke gel apresenta duas bandas de absorção: uma em 441 nm, correspondente aos íons Fe^{2+} , inicialmente presentes na amostra, e outra em 585 nm, que corresponde aos íons Fe^{3+} , produzidos pela radiação com a radiação (CAVINATO, 2009). Na FIG. 3.9 são mostrados exemplos de curvas de absorbância.

FIGURA 3.9 – Exemplos de curvas de absorbância para uma amostra não irradiada, apresentando maior concentração de íons Fe^{2+} , que apresentam uma banda de absorção em 441 nm (pontos pretos) e uma irradiada com 45 Gy, com maior concentração de íons Fe^{3+} , com uma banda de absorção em 585 nm (pontos azuis).

Fonte: Eduardo Corrêa e Renata Bressane

Quanto maior a dose à qual o dosímetro é submetido mais a curva preta se aproxima da curva azul, pois os íons Fe^{2+} são consumidos, enquanto que íons Fe^{3+} são produzidos.

3.4 Estimativa de incertezas

Para se estimar as incertezas de medições realizadas em um laboratório são divididas em dois grupos: incertezas do tipo A e do tipo B. Detalhes sobre os cálculos que devem ser realizados e a maneira como os resultados devem ser tratados em diferentes situações são fornecidos pelo Guia para a Expressão da Incerteza de Medição, traduzido e adaptado pelo INMETRO (INMETRO, 2003).

Incetezas do tipo A são aquelas estimadas por meio de métodos estatísticos (VUOLO, 2000), como, por exemplo, o desvio padrão e o desvio padrão da média.

O desvio padrão u de n medições caracteriza a dispersão dos valores medidos, y_i , em torno de sua média, $\bar{y}$, (INMETRO, 2003) de uma série de medições. Assim:

$$u = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \quad (3.9)$$

O desvio padrão da média quantifica o quão bem $\bar{y}$ estima a esperança de y (INMETRO, 2003), ou seja, o quão distante a média das medições realizadas está do valor esperado. Ele é obtido dividindo-se o desvio padrão, calculado pela equação 3.8, por $\sqrt{n}$ (raiz quadrada do número de medições realizadas).

Já incertezas do tipo B são definidas como aquelas obtidas por outros métodos que não a análise estatística. Ela é avaliada baseando-se em todas as informações disponíveis sobre a possível variabilidade da grandeza de entrada. Essas informações podem incluir, por exemplo, resolução do equipamento, dados fornecidos em certificados de calibração etc (INMETRO, 2003).

As incertezas do tipo A e B fazem parte de distribuições de probabilidade que indicam a probabilidade de um determinado evento medido se encontrar nesse intervalo de incerteza (LUCENA, 2010). Elas podem ser correlacionadas por meio da chamada incerteza combinada (u_c), que se trata de um desvio padrão estimado, e caracteriza a dispersão dos valores que poderiam, razoavelmente, ser atribuídos ao mensurando (INMETRO, 2003). Ela pode ser obtida por meio da equação 3.9

$$u_c = \sqrt{\sum_{i=1}^n (u_i)^2} \quad (3.10)$$

onde $\sum_{i=1}^n (u_i)^2$ é o somatório de todas as incertezas associadas às medições realizadas.

A partir da incerteza combinada é possível estimar a incerteza expandida U , que fornece um intervalo, em torno do resultado da medição, no qual seria possível encontrar o valor medido.

A incerteza expandida U é obtida multiplicando-se a incerteza combinada por um fator de abrangência k :

$$U = u_c \times k \quad (3.11)$$

Para as incertezas do tipo A, na qual se tem um conjunto de medições em que y é uma variável aleatória normalmente distribuída, com esperança μ_y e $u(\bar{y})$ seu desvio padrão, então a distribuição da variável $t = (\bar{y} - \mu_y)/u(\bar{y})$ é a distribuição *t-student*, com $\nu = n - 1$ graus de liberdade (INMETRO, 2003).

Já para as incertezas do tipo B só é possível encontrar o valor de k quando se conhece a distribuição de probabilidade de cada grandeza de entrada e se estas distribuições forem combinadas para se obter a distribuição da grandeza de saída.

Capítulo 4

Radioterapia e radiosensibilização

4.1 Radioterapia

Tumores surgem quando uma célula sofre uma perturbação em seu mecanismo de proliferação e auto-eliminação, causada por uma mutação genética que pode ser resultado tanto de eventos aleatórios que ocorram durante o processo normal de replicação celular quanto de fatores externos, tais como exposição à radiação ou fumaça de cigarro (CHO, 2013).

Assim, o objetivo da radioterapia é a eliminação dessas células, que é conseguida por meio de danos causados a moléculas importantes, particularmente o ácido desoxirribonucleico (DNA) (CHO, 2013). Para isso é preciso submeter o paciente a elevadas doses de radiação, o que faz necessário seguir rigorosas normas internacionais (IAEA, 2000; IAEA, 2009) e desenvolver e executar um cuidadoso planejamento (KHAN, 2014).

Basicamente, o planejamento consiste, inicialmente, em determinar as variações planares e volumétricas de dose absorvida, por meio da curva de isodose. Essas curvas são normalmente desenhadas em intervalos regulares de dose absorvida e podem ser expressas em termos da porcentagem de dose em relação a um ponto de referência (KHAN, 2014).

Na segunda parte do planejamento é realizada a aquisição de informações a respeito do paciente a ser tratado, tais como contorno do corpo, densidade de estruturas internas que sejam relevantes ao tratamento e localização e extensão da região alvo. O objetivo é tornar possível a determinação de correções para, por exemplo, não homogeneidade dos tecidos e posicionamento do paciente (KHAN, 2014).

A terceira etapa do planejamento dirige a atenção a uma das maiores preocupações dentro da radioterapia: a proteção de órgãos vitais que estejam no campo de radiação. Essa etapa apresenta muitas dificuldades operacionais e inclui estudo aprofundado das curvas de isodose, medida de dose de entrada na pele, entre outros. A tecnologia por trás dos novos irradiadores também é um fator importante (KHAN, 2014).

4.2 Objetos simuladores em radioterapia

Curvas de isodose e procedimentos de dosimetria são realizados utilizando objetos simuladores. É recomendado que seja utilizada a água como meio de referência (IAEA, 2000). Porém, materiais com densidade próxima da do corpo humano (chamados materiais tecido equivalente) são também muito utilizados. Um dos mais comuns é o polimetilmetacrilato (PMMA), mostrado na FIG. 4.1, por apresentar densidade próxima da água e ser de fácil manuseio (CORRÊA, 2010).

FIGURA 4.1 – Placas de PMMA utilizadas em procedimentos de dosimetria e controle de qualidade em equipamentos clínicos.

Fonte: FRANK SHIELDS, [ca. 2006]

Outro material bastante utilizado como simulador em procedimentos de dosimetria é a água sólida (FIG. 4.2). Esse material é um sólido à base de resina epóxi e também é tecido equivalente (KHAN, 2014).

FIGURA 4.2 – Placas de água sólida utilizadas em procedimentos de dosimetria e controle de qualidade em equipamentos de radioterapia.

Fonte: LACO, [entre 2013 e 2017]

O terceiro e último material a ser apresentado aqui é o bolus (FIG. 4.3), material colocado diretamente na superfície da pele para compensar os contornos irregulares do paciente, e também obter o equilíbrio eletrônico (KHAN, 2014).

FIGURA 4.3 – Placa de bolus, que pode ser utilizada tanto para compensar contornos irregulares do paciente quanto para obtenção do equilíbrio eletrônico.

Fonte: RADIATION PRODUCTS DESIGN

4.3 Radiossensibilidade

Radiossensibilidade pode ser a expressão do estado de equilíbrio entre o número e a extensão dos danos às moléculas de DNA e a habilidade destas serem especificamente reparadas (FRIEDMAN, 1974).

Apesar das dificuldades em interpretar os dados obtidos, estudos indicam que a fase na qual a célula é mais suscetível a danos causados pela radiação é a da mitose (divisão celular) (FRIEDMAN, 1974). Porém, a resposta da célula à radiação é caracterizada por vários fatores, dentre eles as propriedades da radiação incidente e a capacidade regenerativa da célula (CHO, 2013).

Radiossensibilização de um tecido ou célula pode ser alcançado tanto com o uso de medicamentos, como por exemplo, dificultando a regeneração do DNA danificado pela radiação (FRIEDMAN, 1974), quanto por outros métodos, como a hipertermia, que consiste em expor um determinado tecido tumoral a altas temperaturas (entre 41 °C e 44 °C) (EFFENBERGER, 2012) causando sua morte ou deixando-o mais sensível aos efeitos da radiação ou de quimioterápicos (VAN DER ZEE, 2002).

Outro método de radiosensibilização que tem sido muito estudado é a aplicação de materiais de elevado número atômico próximo ou dentro de tecidos tumorais. Na realidade, esse procedimento visa aumentar a energia depositada nesses tecidos por meio do favorecimento da emissão de radiação secundária vinda de materiais presentes dentro do próprio tumor.

Radiossensibilização aumentada é observada em tecidos que receberam materiais de alto número atômico desde a década de 80 (MATSUDAIRA, 1980). Um estudo apresentado por Castillo et.al. (1988) mostrou que ao irradiar uma placa de prótese mandibular a dose nos tecidos ao redor dela é aumentada.

As NPs de materiais de elevado número atômico apresentam um grande potencial como radiosensibilizadores, por razões que serão apresentadas no tópico 4.4.

4.4 Radiossensibilização com nanopartículas

O aumento da dose em tecidos que receberam materiais de alto número atômico ocorre porque, ao irradiar esses materiais, radiação secundária é gerada, conforme mostrado na FIG. 4.4.

FIGURA 4.4 – Esquema representando a produção de radiação secundária quando um material de elevado número atômico é irradiado por um feixe de raios-X.

Fonte: Adaptado de CHIEN, 2007.

Esse fenômeno vem sendo estudado como uma forma de aumentar a dose na região de um tumor. Ao inserir NPs com essas características a radiação incidente (raios-X ou gama) pode gerar elétrons secundários, seja por espalhamento Compton, efeito fotoelétrico, produção de pares etc. Por possuírem carga, essas partículas transferem mais energia para o meio pelo qual se movem do que a radiação eletromagnética, transferindo mais energia.

Além disso, a grande vantagem de se utilizar NPs está em seu tamanho reduzido. Por possuir dimensões de alguns nanômetros elas podem facilmente penetrar em células tumorais, que apresentam um tamanho da ordem de micrometros (FIG. 4.5).

FIGURA 4.5 – Esquema representando a distribuição de partículas *bulk* (acima) e nanopartículas (abaixo) próximo a células tumorais.

Fonte: Adaptado de CHO, 2013

As dimensões reduzidas das NPs facilitam sua entrada nas células, aumentando a probabilidade de que os elétrons ejetados depositem energia em regiões vitais da célula, como núcleo, mitocôndria etc.

Um metal de alto número atômico que vem sendo amplamente estudado para essa aplicação é o ouro, devido a certas características que esse elemento apresenta que o torna uma excelente escolha para esse fim (bastante inerte, altamente biocompatível etc) (JEREMIC, 2013).

Em estudos de radiosensibilização é comum a utilização do fator de aumento de dose (DEF, do inglês *dose enhancement factor*), definido como (JEREMIC; CHO, 2013):

$$DEF = \frac{\text{Dose obtida com NPs}}{\text{Dose obtida sem NPs}} \quad (4.1)$$

Em alguns casos, dependendo do objetivo do trabalho, é utilizada a razão índice de mortalidade celular com e sem NPs para quantificar o DEF.

Capítulo 5

Produção e caracterização das nanopartículas

Nesse capítulo serão apresentados o processo de produção das NPs e os métodos e resultados dos procedimentos de caracterização realizados neste trabalho. Uma discussão abrangendo esses dois pontos será apresentada ao final do capítulo.

5.1 Síntese das nanopartículas

As NPs podem ser sintetizadas por várias técnicas. Dentre os métodos químicos existentes, tais como sol-gel, co-precipitação, decomposição térmica e microemulsão (EFFENBERGER, 2012), optou-se por sintetizar as nanopartículas pelo método de decomposição térmica, que é conhecido na literatura por produzir partículas pequenas e com estreita distribuição de tamanho (LU, 2007).

O método de decomposição térmica se baseia na redução de sais metálicos ou em sua decomposição com o uso de um solvente de alto ponto de ebulição na presença de aditivos (SUN, 2000, 2002). Esse método produz partículas uniformes, com alto grau de cristalinidade, controle de tamanho e forma, e quando depositadas em uma superfície se alinham formando filmes.

As NPs foram sintetizadas no Laboratório de Interações Hiperfinas (LIH) do IPEN utilizando o método acima apresentado. Para isso foram misturados, em um balão de três bocas de fundo redondo:

- 6 mmol de ácido oleico;
- 4 mmol de oleilamina;
- 10 mmol de 1,2 octanodiol;
- 20 mL de difenil éter;
- 2 mmol de acetato do metal a ser utilizado;

O balão, que deve estar conectado a um condensador, foi então colocado em uma manta térmica (FIG. 5.1) e a mistura mantida sob agitação constante, utilizando um agitador magnético. A temperatura foi aumentada gradativamente até 300 °C.

FIGURA 5.1 – Esquema do aparato experimental utilizado na produção de NPs pelo método da decomposição térmica. Nesse trabalho foi utilizado fluxo de O_2 .

FONTE: BECK JÚNIOR, 2011.

Trabalhos anteriores mostram que a formação de NPs de ferrita (Fe_3O_4 -NP) por esse método ocorre após aproximadamente 2 horas (LIMA, 2013; EFFENBERGER, 2016). Porém, no caso das NPs de óxido de gadolínio (Gd_2O_3 -NP), a síntese levou por volta de 30 horas. Na tentativa de acelerar a reação a mistura foi mantida sob atmosfera de O_2 , durante o processo de produção, e o tempo foi reduzido para 5 horas. Assim, esse método foi aplicado também na produção das NPs de óxido de érbio (Er_2O_3 -NP).

É importante destacar que a confecção das NPs, ao invés de adquiri-las comercialmente, foi de vital importância para preparar amostras com a inserção do núcleo de prova para as medições PAC, além de realizar as adaptações necessárias à técnica original a fim de produzir partículas de qualidade. Com isso o método da decomposição térmica pode agora ser aplicado para a produção de NPs de Gd_2O_3 e Er_2O_3 .

Uma foto do arranjo experimental é apresentada na FIG. 5.2.

FIGURA 5.2 - Aparato experimental utilizado na síntese das nanopartículas por decomposição térmica.

Após o resfriamento a mistura foi dividida em quatro tubos *falcon*. Essa solução possui NPs dispersas, sendo necessário precipitá-las, utilizando para isso etanol e metanol. Testes realizados variando a concentração desses álcoois mostraram que a melhor forma de precipitar as NPs é adicionando, a cada tubo, álcool etílico na proporção 1:2 e 5 mL de álcool metílico, e os tubos foram colocados em uma centrífuga por uma hora a aproximadamente 5000 RPM. Em alguns casos fez-se necessário a utilização de acetona para precipitar as NPs.

Após centrifugação o material sobrenadante foi retirado e o precipitado, lavado. Para isso foram acrescentados 5 mL de metanol em cada um dos tubos, que foram colocados em um equipamento de ultrassom por aproximadamente cinco minutos e, em seguida, centrifugados por mais 15 minutos. Esse processo foi repetido três vezes, e tem como objetivo retirar o excesso do material orgânico que recobre as NPs. O precipitado foi então colocado para secar em uma dissecadora, à pressão de aproximadamente 1 kPa, por 24 horas.

A amostra obtida logo após a secagem foi chamada de amostra pós-síntese. As NPs obtidas após novo processo de produção foram submetidas a diferentes tratamentos térmicos: as Gd_2O_3 -NP foram tratadas a 873 K e 1273 K, e as de Er_2O_3 -NP a 573 K e 873 K. O objetivo foi estudar possíveis alterações nas propriedades estruturais das NPs após serem submetidas a temperaturas elevadas.

5.2 Caracterização das NPs

5.2.1 Difração de raios-X e microscopia eletrônica de transmissão

A difração de raios X (DRX) foi realizada no Laboratório de Caracterização Tecnológica da Escola Politécnica da USP, em colaboração com o Prof. Dr. Henrique Khan. Para a análise do difratograma foi utilizado o software Rietica (HUNTER, 1998), que faz o ajuste dos picos pelo método de Rietveld (YOUNG, 1995).

Os resultados da DRX mostram também a formação de uma estrutura cúbica pertencente ao grupo espacial $Ia-3m$ (bixbyte, FIG. 5.3). A célula unitária dessa estrutura contém 48 átomos de oxigênio e 32 átomos de terra-rara ocupando dois sítios não equivalentes: um sítio simétrico D (simetria axial, FIG. 5.4a), ocupado por 8 átomos da terra-rara, e um sítio assimétrico C (FIG. 5.4b), ocupado por 24 átomos da terra-rara (SHITU, 1992).

FIGURA 5.3 – Modelo de uma estrutura do tipo bixbyte. As esferas azuis e verdes representam átomos de terra-rara localizados, respectivamente, nos sítios assimétrico (C) e simétrico (D). As esferas vermelhas representam os átomos de oxigênio.

FONTE: Cedido pelo Dr. Luciano Pereira

FIGURA 5.4 – Em uma estrutura do tipo bixbyite a terra-rara pode ocupar o sítio D, com simetria axial, representado pela esfera verde (a), ou o sítio C, assimétrico, representado pela esfera azul (b). Em ambos os sítios a terra-rara está ligada a seis átomos de oxigênio.

FONTE: SENA, 2015

A microscopia eletrônica de transmissão (MET) foi realizada no Centro de Ciência e Tecnologia de Materiais (CCTM-IPEN), na Faculdade de Medicina da USP (FMUSP), Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP (FMVZUSP) e na Central Analítica do Instituto de Química da USP (IQUSP). Com essa técnica é possível verificar a forma, o tamanho e a distribuição de tamanho das NPs.

5.2.1.1 Nanopartículas de Gd_2O_3

Na FIG. 5.5 são apresentados os difratogramas obtidos para as amostras de Gd_2O_3 -NP sem tratamento térmico (amostra 1), tratada a 873 K (amostra 2) e 1273 K (amostra 3).

FIGURA 5.5 – Difratogramas obtidos para as amostras de Gd_2O_3 -NP sem tratamento (amostra 1), tratada a 873 K (amostra 2) e a 1273 K (amostra 3). São apresentados também os índices de Miller dos picos principais.

O padrão de difração de raios-X para a amostra 1 mostra picos largos e pouco definidos, indicando que as NPs estão bem pequenas. Conforme o tamanho das partículas aumenta os picos ficam estreitos e mais bem definidos (amostras 2 e 3). Para as amostras 2 e 3 os parâmetros de rede encontrados foram, respectivamente, $a=b=c=10,804(2)$ Å e $a=b=c=10,805(3)$ Å, valores que estão bem próximos daqueles encontrados na literatura, $a=b=c=10,809(9)$ Å (SAIKI, 1985). Para verificar a qualidade do ajuste foi utilizado o fator de perfil (R_p). Quanto mais próximo de zero o R_p melhor o ajuste. Porém, como nesse caso o objetivo é apenas verificar se a estrutura encontrada é a esperada, valores de R_p abaixo de 10 já estão bastante adequados. Esse fator é usual do programa Rietica e da análise pelo método de Rietveld. Os valores de R_p para as amostras 2 e 3 são, respectivamente, 5,15 e 8,04. No caso dessas amostras observa-se a presença de pequenos picos próximos à região de $2\theta = 30^\circ$ (quadrados na FIG. 5.5), o que indica a presença de

satélites, provavelmente correspondentes à formação de outras fases do composto. Por serem muito pequenos a identificação dessas fases não foi possível.

As imagens obtidas na MET mostram que as amostras de Gd_2O_3 -NP sintetizadas pelo método da decomposição térmica apresentam um formato esférico, tamanho médio $d = 4,89 \text{ nm}$ e estreita distribuição de tamanho (FIG. 5.6).

FIGURA 5.6 – Imagem de MET da amostra pós-síntese de Gd_2O_3 -NP(a) e respectivo histograma(b) mostrando a distribuição de tamanho. Nesse caso o diâmetro médio das NPs é $d = 4,48 \text{ nm}$, com desvio padrão $\sigma = 1,21$.

No caso das amostras tratadas a 873 K observou-se um pequeno aumento no tamanho das NPs, assim como uma maior variação no formato das mesmas, conforme mostrado na FIG. 5.7. Nesse caso observou-se uma polidispersão de tamanhos, com duas populações: a primeira com diâmetro médio d de 9,24 nm e desvio padrão σ de 1,45, e a segunda com $d = 14,64 \text{ nm}$ e $\sigma = 1,30$.

FIGURA 5.7 – Imagem de MET da amostra de Gd_2O_3 -NP tratada a 873 K(a) e respectivo histograma(b), que apresenta polidispersão de tamanhos, com duas populações: a primeira com diâmetro médio $d = 9,24$ nm e desvio padrão $\sigma = 1,45$, e a segunda com $d = 14,64$ nm e $\sigma = 1,30$.

No caso da amostra tratada a 1273 K observou-se uma variação ainda maior no tamanho das NPs, uma grande mudança na sua forma, e novamente uma polidispersão de tamanhos com duas populações: a primeira com $d = 24,32$ nm e $\sigma = 11,03$, e a segunda com $d = 56,38$ nm e $\sigma = 8,65$ (FIG. 5.8).

FIGURA 5.8 – Imagem de MET da amostra de Gd_2O_3 -NP tratada a 1273 K(a) e respectivo histograma(b) que apresenta polidispersão de tamanhos, com duas populações: a primeira com $d = 24,32$ nm e $\sigma = 11,03$, e a segunda com $d = 56,38$ nm e $\sigma = 8,65$.

As amostras pós-síntese apresentam forma e tamanho condizentes com aqueles apresentados na literatura para esse método de produção. O tratamento térmico realizado a 873 K causou um pequeno aumento no tamanho das partículas e reduziu a uniformidade das mesmas. Já o tratamento térmico de 1273 K fez com que

o tamanho médio das partículas aumentasse em relação à amostra pós-síntese. Foi também observada uma não uniformidade no formato das mesmas.

5.2.1.2 Nanopartículas de Er_2O_3

Visto o aumento desordenado causado pelo tratamento térmico de 1273 K nas amostras de Gd_2O_3 -NP foram realizados, no caso das amostras de Er_2O_3 -NP, apenas dois tratamentos térmicos: um a 873 K e outro a 573 K. A realização deste último tratamento tem como objetivo apenas reduzir a quantidade de material orgânico na amostra sem aumentar o tamanho das NPs.

Na FIG. 5.9 são apresentados os difratogramas obtidos para as amostras de Er_2O_3 tratadas a 573 K (amostra 1) e a 873 K (amostra 2).

FIGURA 5.9 – Difratogramas obtidos para as amostras de Er_2O_3 -NP tratadas a 573 K (amostra 1) e a 873 K (amostra 2). São apresentados também os índices de Miller dos picos principais.

Na FIG. 5.9 pode-se observar que, assim como na amostra 1 de Gd_2O_3 -NP, a pequena dimensão das partículas fez com que a realização da análise do padrão de difração obtido para a amostra 1 de Er_2O_3 -NP pelo método de Rietveld não fosse

possível. Assim, apenas a análise pela identificação dos picos teóricos foi realizada. Porém, o tratamento térmico a 573 K resultou numa melhor definição dos picos nessa amostra. Os parâmetros de rede, obtidos a partir da análise da amostra 2, foram $a=b=c=10,531(5) \text{ \AA}$ e estão de acordo com aqueles encontrados em estudos anteriores, $a=b=c=10,536(1) \text{ \AA}$ (MALINOVSKII, 1991). Nesse caso obteve-se $R_p = 4,11$.

Uma imagem de MET da amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 573 K é mostrada na FIG. 5.10 juntamente com o histograma que mostra a respectiva distribuição de tamanho. É possível observar que o tratamento a 573 K não altera a forma, tamanho e distribuição de tamanho das partículas em relação ao esperado, podendo ser realizado visando apenas a retirada de material orgânico da amostra.

FIGURA 5.10 – Imagem de MET da amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 573 K(a) e respectivo histograma(b) com a distribuição de tamanhos. Nesse caso tem-se $d = 4,29 \text{ nm}$ e $\sigma = 1,10$.

Na FIG. 5.11 é apresentada a imagem de MET e respectivo histograma de distribuição de tamanho referente à amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 873 K.

FIGURA 5.11 – Imagem de MET da amostra de $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ tratada a 873 K(a) e respectivo histograma(b) com a distribuição de tamanhos ($d = 14,99$ nm e $\sigma = 2,88$).

Nas amostras de $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ também foi observado um aumento no tamanho das partículas após o tratamento térmico, porém a distribuição de tamanho não foi tão ampla quanto nas amostras de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$. Isso mostra que o crescimento das partículas por meio de um tratamento térmico não é reprodutível, e deve ser evitado.

5.2.2 Análise por ativação neutrônica

A análise por ativação neutrônica (NAA, do inglês *Neutron Activation Analysis*) foi realizada em parceria com a Profa. Dra. Mitiko Saiki, do Centro do Reator de Pesquisas (CRPq-IPEN). Para a realização desse procedimento aproximadamente 5 mg do material a ser analisado ($\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ ou $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$) foi colocada em um recipiente limpo de polietileno e então irradiada na estação pneumática 4 do reator IEA-R1. Uma amostra padrão do mesmo material é usada como referência. Ambas as amostras foram irradiadas em um fluxo de $6,6 \times 10^{12} \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ de nêutrons térmicos durante um minuto.

Passado um tempo adequado de decaimento (que varia de acordo com o material irradiado) o espectro de cada amostra foi obtido utilizando um detector de Ge hiperpuro, modelo GC1920, acoplado a um analisador digital de espectro DAS 1000, ambos da Canberra. Um exemplo dos espectros obtidos para as amostras de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ é mostrado na FIG. 5.12.

FIGURA 5.12 – Espectros obtidos da irradiação das amostras de Gd_2O_3 -NP(a) e Er_2O_3 -NP(b).

A porcentagem de gadolínio e érbio em uma amostra é calculada a partir da intensidade dos picos de energia 363,56 keV e 308,3 keV, respectivamente.

Essa técnica foi utilizada para determinar, com grande precisão, a quantidade de gadolínio e érbio nas amostras testadas, visto que a presença do material orgânico impossibilita a determinação da massa do metal utilizando apenas uma balança. Além disso, foi também possível verificar que, dentro do limite de detecção do método, não foram encontradas impurezas nas amostras.

Os resultados obtidos nesse teste foram importantes nas medidas de magnetização e na determinação da concentração desses metais nas medições realizadas em feixes de radioterapia, e serão apresentados nos respectivos capítulos.

5.2.3 Magnetização

As medidas de magnetização das amostras de Gd_2O_3 -NP e Er_2O_3 -NP foram realizadas no Instituto de Física da USP (IFUSP) em parceria com o Prof. Dr. Rafael Sá de Freitas. Nesse caso, foi utilizado um magnetômetro com dispositivo supercondutor de interferência quântica (SQUID).

A curva FC (*field-cooled*) foi obtida utilizando um campo aplicado $H = 100$ Oe, com a temperatura variando de 2 K a 300 K. A curva ZFC (*zero field-cooled*) foi obtida nesse mesmo intervalo. A magnetização em função do campo aplicado foi realizada a 2 K, com um campo variando de - 70 kOe a + 70 kOe para as Gd_2O_3 -NP.

Na FIG. 5.13 é apresentada a susceptibilidade magnética χ para as amostras 1, 2 e 3 contendo, respectivamente, $(17,2 \pm 0,4) \%$, $(90,1 \pm 1,4) \%$ e $(99,8 \pm 1,7) \%$ de Gd_2O_3 -NP.

FIGURA 5.13 – Susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras 1, 2 e 3 de Gd_2O_3 -NP. As curvas FC foram obtidas aplicando um campo de 100 Oe.

É possível observar que a amostra 1 tem um grande aumento na magnetização à temperaturas abaixo de 30 K.

Na FIG. 5.14 é apresentado o resultado da magnetização em função do campo aplicado, à temperatura de 2 K, para as amostras de Gd₂O₃-NP.

FIGURA 5.14 – Magnetização em função do campo aplicado para as amostras de Gd₂O₃-NP medida à temperatura de 2 K.

A curva M(H) para a amostra 1 apresenta um patamar, comportamento típico de um sistema superparamagnético. Assim, a aparente falta de uma temperatura de bloqueio na FIG. 5.13 pode significar que esta pode ser menor do que a temperatura mínima na qual o aparelho é capaz de medir.

Na FIG. 5.15 é apresentado o inverso da susceptibilidade magnética, juntamente com o ajuste linear que segue a lei de Curie-Weiss:

$$\chi = \frac{C}{T \pm \theta_{CW}} \quad (5.1)$$

onde C é a constante de Curie e θ_{CW} é a temperatura de Curie-Weiss.

FIGURA 5.15 – Inverso da susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras de Gd_2O_3 -NP. As retas vermelhas são os ajustes da lei de Curie-Weiss aos resultados de cada amostra.

Da equação 5.1 tem-se que o inverso da susceptibilidade é dado por:

$$\chi^{-1} = \frac{1}{C} T - \frac{\theta_{CW}}{C} \quad (5.2)$$

Relacionando os valores da equação χ^{-1} com os parâmetros obtidos das equações das retas ajustadas no gráfico da FIG. 5.13 é possível obter os valores de θ_{CW} (temperatura de Curie-Weiss) e C (constante de Curie). O momento magnético efetivo (μ_{eff}) é obtido da relação:

$$\mu_{eff} = 2,828 \times \sqrt{C \times MM} \mu_B \quad (5.3)$$

onde MM é a massa molar do composto ($MM_{Gd_2O_3} = 362,4982$ g/mol). Os resultados são apresentados na TAB. 5.1.

TABELA 5.1 – Valores obtidos a partir do gráfico χ^{-1} dos valores de C (constante de Curie), θ_{CW} (temperatura de Curie-Weiss) e μ_{eff} (momento magnético efetivo) para as amostras de Gd_2O_3 . O valor teórico de μ_{eff} para Gd^{3+} é $7,94 \mu_B$ (JENSEN, 1991).

Amostra	Diâmetro (nm)	C	θ_{CW} (K)	μ_{eff} (μ_B)
01	4,89	0,026	-0,03	8,64
02	11,85	0,025	-14,1	8,44
03	41,63	0,023	-30,6	8,14

A partir dos resultados apresentados na TAB. 5.1 fica clara a dependência do valor de μ_{eff} com o tamanho da partícula. O momento magnético efetivo para a amostra 3 é mais próximo daquele apresentado na literatura, de $7,94 \mu_B$ (JENSEN, 1991).

Na FIG. 5.16 é apresentada a susceptibilidade magnética para as amostras 1, 2 e 3 (*bulk* comercial de Er_2O_3 , utilizado como referência) contendo, respectivamente, $(22,1 \pm 0,5) \%$, $(89,8 \pm 1,6) \%$ e $(99,9 \pm 1,8) \%$ de Er_2O_3 -NP.

FIGURA 5.16 - Susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras 1, 2 e 3 de Er_2O_3 -NP. As curvas FC foram obtidas aplicando um campo de 100 Oe.

Na FIG. 5.16, além do grande aumento na magnetização da amostra 1 à temperatura abaixo de 20 K, observa-se também a ausência da transição paramagnético-antiferromagnético. Estudos anteriores mostram que a temperatura na qual esta transição ocorre (chamada de temperatura de Néel) depende do

tamanho da partícula (BLANUSA, 2007). Provavelmente, nesse caso, a temperatura de Néel (T_N) está em uma região abaixo de 2 K.

Para as amostras 2 e 3 a variação da T_N é mais visível. No entanto, uma determinação mais precisa desse valor pode ser obtida observando o ponto máximo na curva $d(\chi T)/dT$ (FIG. 5.17) uma vez que χT representa a energia magnética do sistema (FISHER, 1962).

FIGURE 5.17 – Curva $d(\chi T)/dT$ em função da temperatura, obtida a partir do gráfico ZFC apresentado na FIG. 3.16, próximo à temperatura de Néel para as amostras 2 e 3 de Er_2O_3 -NP.

Considerando o comportamento da curva $d(\chi T)/dT$ vs. T apresentada por Narang et.al. (NARANG, 2014) pode-se dizer que T_N está localizado entre 3 K e 3,5 K para a amostra 3, enquanto que para a amostra 2 está entre 2,5 K e 3 K, confirmando a dependência do valor de T_N com o tamanho da partícula.

Este fenômeno vem da desordem estrutural dos átomos presentes na superfície da partícula, um dos resultados do chamado “efeitos de superfície”, que se torna visível em partículas muito pequenas. Esses defeitos, presentes na forma de vacâncias de oxigênio, prejudicam a troca de informação magnética entre os átomos, fazendo com que o alinhamento antiparalelo (característica de materiais antiferromagnéticos) ocorra em temperaturas mais baixas, situação na qual os

átomos possuem menos energia de vibração e seus spins sejam mais facilmente alinhados (SARFRAZ, 2014).

Na FIG. 5.18 é apresentada a curva de magnetização em função do campo aplicado, medido a 2 K, com o campo externo variando de e de zero a + 70 kOe, no qual não é observada histerese.

FIGURA 5.18 – Magnetização em função do campo aplicado para as amostras de $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$. Não se observa histerese nem saturação.

Na FIG. 5.19 é apresentada a curva de χ^{-1} em função da temperatura para as amostras de $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$.

FIGURA 5.19 – Inverso da susceptibilidade magnética em função da temperatura para as amostras de Er_2O_3 -NP. As retas vermelhas são os ajustes da lei de Curie-Weiss aos resultados de cada amostra.

Utilizando as equações 5.2 e 5.3 têm-se o valor de μ_{eff} para as amostras de Er_2O_3 -NP, sendo $\text{MM}_{\text{Er}_2\text{O}_3} = 382,518 \text{ g/mol}$. Os resultados são apresentados na TAB. 5.2.

TABELA 5.2 – Valores obtidos a partir do gráfico χ^{-1} dos valores de C (constante de Curie), θ_{CW} (temperatura de Curie-Weiss) e μ_{eff} (momento magnético efetivo) para as amostras de Er_2O_3 . O valor teórico de μ_{eff} para Er^{3+} é $9,58 \mu_B$ (JENSEN, 1991).

Amostra	Diâmetro (nm)	C	θ_{CW} (K)	μ_{eff} (μ_B)
01	4,29	0,035	-6,64	10,41
02	14,99	0,034	-11,09	10,18
03	---	0,030	-13,03	9,62

A partir dos resultados da TAB. 5.2 é evidente a dependência do momento magnético efetivo com o tamanho da partícula. O momento magnético da amostra 3 (*bulk*) está de acordo com valores apresentados na literatura ($9,58 \mu_B$) (JENSEN, 1991). Por outro lado os valores obtidos para as NPs são maiores.

5.2.4 Espectroscopia de correlação angular γ - γ perturbada

Para a realização das medidas PAC novas amostras foram confeccionadas, porém com a adição de aproximadamente 25 μCi do núcleo de prova $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ à solução apresentada no item 3.1. Esse elemento foi escolhido nesse trabalho porque o índio apresenta maior afinidade química com as terras-raras estudadas, fazendo com que esse núcleo de prova substitua esse elemento em sua estrutura cristalina (BOSCH-SANTOS, 2015). O esquema de decaimento do ^{111}In é apresentado na FIG. 5.20.

FIGURA 5.20 – Esquema de decaimento do ^{111}In , por captura eletrônica, para o estado excitado do ^{111}Cd . A emissão de dois raios gama em cascata faz com que o ^{111}Cd atinja seu estado estável.

As medições foram realizadas em um espectrômetro com quatro detectores de BaF_2 , apresentado na FIG. 5.21.

FIGURA 5.21 – Espectrômetro com quatro detectores de BaF_2 utilizado nesse trabalho.

As amostras de Gd_2O_3 -NP foram divididas em três partes: a amostra 1 não recebeu tratamento térmico e foi medida somente à temperatura ambiente; a amostra 2 foi tratada a 873 K por 10 h e a temperatura de medição variou de 77 K a 873 K; a amostra 3 foi tratada a 1273 K, também por 10 h e a temperatura de medição variou de 77 K a 1073 K.

As medições a altas temperaturas foram realizadas utilizando um forno acoplado ao espectrômetro. Para as medições realizadas a 77 K foi utilizada uma garrafa térmica contendo nitrogênio líquido.

O espectro PAC obtido para a amostra 1 de Gd_2O_3 -NP, medido à temperatura ambiente, é apresentado na FIG. 5.22.

FIGURA 5.22 – Espectro PAC da amostra 1 de Gd_2O_3 -NP medida à temperatura ambiente.

Na FIG. 5.22 é possível observar a falta de uma frequência bem definida, o que impossibilitou a determinação dos parâmetros hiperfinos com precisão.

Os espectros PAC obtidos para as amostras 2 e 3, medidas em diferentes temperaturas, são apresentados nas FIG. 5.23 e 5.24, respectivamente. As linhas sólidas são os ajustes da função teórica aos dados experimentais.

FIGURA 5.23 – Espectros PAC da amostra 2 de Gd_2O_3 -NP medida a diferentes temperaturas

FIGURA 5.24 – Espectros PAC da amostra 3 de Gd_2O_3 -NP medida a diferentes temperaturas

Os espectros PAC das amostras de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ foram ajustados utilizando um modelo de interações quadrupolares elétricas puras, com o núcleo de prova ocupando dois sítios. O sítio D apresentou uma frequência quadrupolar $\nu_{Q1} = 145 \text{ MHz}$ e $\eta = 0$, e o sítio C $\nu_{Q1}=65 \text{ MHz}$ e $\eta = 0,95$ (amostra 2) e $\eta = 0,85$ (amostra 3) para medições realizadas à 295 K.

Os parâmetros encontrados estão em acordo com resultados PAC apresentados em estudos anteriores para amostras *bulk* de Gd_2O_3 (SHITU, 1992). Esses resultados mostram que as NPs apresentam boa cristalinidade apesar de seu tamanho bastante reduzido, da ordem de 15 nm para a amostra 2.

Os parâmetros hiperfinos obtidos dos ajustes realizados para os espectros experimentais são mostrados, respectivamente, nas FIG. 5.25 e 5.26

FIGURA 5.25 – Parâmetros hiperfinos em função da temperatura. Os dados foram obtidos dos ajustes realizados nos espectros experimentais para a amostra 2 de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$.

FIGURA 5.26 – Parâmetros hiperfinos em função da temperatura. Os dados foram obtidos dos ajustes realizados nos espectros experimentais para a amostra 3 de Gd_2O_3 -NP.

Para as duas amostras a frequência quadrupolar e parâmetros de assimetria variaram pouco com a temperatura e apresentam praticamente o mesmo comportamento. As frações dos sítios, apesar de no início não apresentarem exatamente a proporção esperada ($\sim 75\%$ para o sítio C e $\sim 25\%$ para o D) estão de acordo com os apresentados por SHITU (1992). As comparações dos parâmetros hiperfinos obtidos com os apresentados na literatura, para as amostras de Gd_2O_3 -NP tratada a 873 K e 1273 K, são apresentadas, respectivamente, nas TAB. 5.3 e 5.4.

TABELA 5.3 – Comparação dos parâmetros hiperfinos encontrados neste trabalho com aqueles apresentados na literatura, para a amostra de Gd_2O_3 -NP tratada a 873 K e medida à temperatura ambiente.

	Sítio C			Sítio D		
	ν_Q (MHz)	f(%)	η	ν_Q (MHz)	f(%)	η
Este trabalho	65	71,6	0,95	145	28,4	0,10
SHITU, 1992	63(3)	*	0,97(3)	145(4)	*	0

* O trabalho de SHITU (1992) apresenta um total de seis sítios, que não foram identificados neste estudo.

TABELA 5.4 – Comparação dos parâmetros hiperfinos encontrados neste trabalho com aqueles apresentados na literatura, para a amostra de Gd_2O_3 -NP tratada a 1273 K e medida à temperatura ambiente.

	Sítio C			Sítio D		
	ν_Q (MHz)	f(%)	η	ν_Q (MHz)	f(%)	η
Este trabalho	65	60,7	0,85	145	39,3	0,12
SHITU, 1992	63(3)	*	0,97(3)	145(4)	*	0

* O trabalho de SHITU (1992) apresenta um total de seis sítios, que não foram identificados neste estudo.

Para as medições PAC realizadas com Er_2O_3 -NP foram realizados os mesmos tratamentos térmicos apresentados anteriormente: 573 K (amostra 1), e 873 K (amostra 2), que foi então medida em temperaturas variando de 10 K a 400 K. As medições a baixa temperatura foram realizadas utilizando um sistema de resfriamento que consiste em um circuito fechado de gás hélio. Os espectros obtidos para as amostras 1 e 2 são apresentados, respectivamente, nas FIG. 5.27 e 5.28.

FIGURA 5.27 - Espectros PAC da amostra 1 de Er_2O_3 -NP medida a temperatura ambiente.

FIGURA 5.28 - Espectros PAC da amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 873 K.

Assim como no caso das amostras de Gd_2O_3 -NP aqui os espectros também foram ajustados utilizando um modelo de interações quadrupolares elétricas puras, com dois sítios. O sítio C possui uma frequência quadrupolar $\nu_{Q1} = 80$ MHz e $\eta = 0,9$, e o sítio D apresenta $\nu_{Q1} = 140$ MHz e $\eta = 0$, valores que também estão de acordo com resultados PAC apresentados em estudos anteriores para amostras *bulk* de Er_2O_3 (LUPASCU, 1994). Os parâmetros hiperfinos obtidos dos ajustes realizados para os espectros experimentais são mostrados na FIG. 5.29.

FIGURA 5.29 - Parâmetros hiperfinos obtidos dos ajustes realizados para os espectros experimentais para as nanopartículas de Er_2O_3 . Os valores de delta encontrados para o sítio C são zero.

Os espectros PAC foram ajustados com dois sítios que correspondem ao ^{111}In ocupando os sítios da estrutura cristalina esperada (C e D) para uma estrutura do tipo bixbyite, correspondente ao núcleo da nanopartículas.

De acordo com Lupascu et.al. (LUPASCU, 1994) medições de *bulk* de Er_2O_3 utilizando ^{111}In apresentam o sítio D sendo ocupado por 25 % dos núcleos de prova e o sítio C sendo ocupado por 75 %. A inversão nos valores das frações provavelmente ocorre devido ao método de síntese utilizado neste trabalho. A decomposição térmica é um método lento de produção de NPs, que favorece o núcleo de prova a substituir os átomos de érbio localizados no sítio com o qual ele tem preferência de ocupação (sítio simétrico) (CAVALCANTE, 2016). É provável que a realização de um tratamento térmico a uma temperatura mais elevada faça com que a ocupação dos núcleos de prova seja a esperada.

A comparação dos parâmetros hiperfinos obtidos com os apresentados na literatura, para as amostras de Er_2O_3 -NP tratada a 873 K, é apresentada na TAB. 5.5.

TABELA 5.5 – Comparação dos parâmetros hiperfinos encontrados neste trabalho com aqueles apresentados na literatura, para a amostra de Er_2O_3 -NP tratada a 873 K e medida à temperatura ambiente.

	Sítio C			Sítio D		
	ν_Q (MHz)	f(%)	η	ν_Q (MHz)	f(%)	η
Este trabalho	84	10,1	0,83	138	89,9	0,18
LUPASCU, 1994	82,0(5)	75	0,823(5)	148,6(5)	25	0

5.2.5 Danos estruturais causados pela radiação

O uso de NPs em procedimentos de radioterapia implica em submetê-las a doses relativamente altas de radiação (da ordem de Gray), podendo causar danos estruturais a esses materiais e, conseqüentemente, a liberação de material tóxico no organismo do paciente. Tendo como objetivo o estudo do efeito da radiação sobre os materiais aqui estudados as amostras de Gd_2O_3 -NP e Er_2O_3 -NP foram irradiadas utilizando uma fonte de ^{60}Co nas doses de 3 Gy, 5 Gy, 7 Gy e 20 Gy. Esses valores englobam as doses médias recebidas por pacientes em grande parte dos procedimentos de radioterapia e radiocirurgia (KHAN, 2014). Uma amostra não irradiada foi usada como referência.

As amostras foram preparadas com adição de ^{111}In (^{111}Cd) e tratadas a 873 K, para estudos utilizando espectroscopia PAC, e após o decaimento do núcleo de prova a estrutura cristalina das mesmas foi analisadas pela DRX.

5.2.5.1 Nanopartículas de Gd_2O_3

Os resultados PAC mostraram um aumento no valor do parâmetro η , como mostrado na FIG. 5.30, para as amostras irradiadas.

FIGURA 5.30 – Valores do parâmetro η em função da dose para a amostra de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$.

Na FIG. 5.31 é apresentado um destaque de dois dos picos principais da amostra de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ obtidos na DRX, no qual pode ser observada uma mudança no posicionamento nos picos das amostras irradiadas em relação à não irradiada.

FIGURA 5.31 – Deslocamento dos picos observado no difratograma das amostras de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ após irradiação com diferentes doses.

Realizando o ajuste dos difratogramas pelo método de Rietveld foi observada uma mudança no parâmetro de rede da estrutura cristalina das amostras irradiadas em relação à referência, como mostrado na TAB. 5.6.

TABELA 5.6 – Parâmetros de rede encontrados para as amostras de Gd_2O_3 -NP irradiadas com diferentes valores de dose.

Dose (Gy)	Parâmetro de rede (Å)	Rp
0	10,8366(6)	4,28
3	10,8210(7)	5,41
5	10,8128(7)	4,62
7	10,8158(7)	4,24
20	10,8121(7)	5,09

Unindo as informações obtidas nos dois testes acredita-se que a radiação tenha causado uma distorção no sítio D, resultando numa alteração do parâmetro de rede. Pode ser observado, com base nos resultados da DRX, que essa distorção aumenta com a dose até um valor próximo de 5 Gy, a partir do qual a estrutura não sofre mais nenhum dano perceptível.

5.2.5.2 Nanopartículas de Er_2O_3

Para as amostras de Er_2O_3 -NP é observado um valor de η diferente de zero para o sítio simétrico da amostra não irradiada (FIG. 5.32). Esse valor cai a zero na amostra irradiada a 5 Gy e volta a subir nas amostras que receberam doses maiores.

FIGURA 5.32 - Valores do parâmetro η em função da dose para a amostra de $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$.

A DRX mostrou uma mudança no posicionamento dos picos nas amostras submetidas a doses de 5 Gy e 20 Gy, o que não ocorre naquela não irradiada e nas que receberam doses de 3 Gy e 7 Gy (FIG. 5.33).

FIGURA 5.33 - Deslocamento dos picos observado no difratograma das amostras de $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ após irradiação com diferentes doses.

Analisando os padrões de difração é observada uma mudança no parâmetro de rede da estrutura cristalina das amostras, como mostrado na TAB. 5.7.

TABELA 5.7 – Parâmetros de rede encontrados para as amostras de Er_2O_3 -NP irradiadas com diferentes valores de dose.

Dose (Gy)	Parâmetro de rede (Å)	Rp
0	10,5511(11)	3,88
3	10,5468(9)	4,03
5	10,5590(9)	3,81
7	10,5439(9)	3,85
20	10,5740(9)	4,27

Assim como na amostra de Gd_2O_3 -NP aqui também é possível observar uma relação entre os resultados da medida PAC e da DRX. Porém, nesse caso, o sítio D apresenta uma pequena quebra de simetria desde a produção das NPs. Pelos resultados obtidos acredita-se que os danos causados no material devido à irradiação fez com que a simetria do sítio D fosse alcançada com uma dose de 5 Gy, e uma nova assimetria foi então gerada ao irradiá-lo com doses mais altas.

5.3 Discussões

Os resultados obtidos forneceram informações importantes a respeito de algumas das propriedades estruturais e magnéticas das NPs de Gd_2O_3 e Er_2O_3 produzidas pelo método da decomposição térmica, que podem ser de grande relevância em aplicações médicas ou tecnológicas.

As medições de magnetização mostram um grande aumento da susceptibilidade nas partículas pós-síntese abaixo de 20 K. Resultados apresentados em estudos anteriores mostram que existe uma relação entre vacâncias de oxigênio e aumento da magnetização (CHEN, 2010). Isso ocorre porque essas vacâncias aprisionam elétrons, que respondem à aplicação de um campo magnético externo e podem se acoplar com os íons magnéticos, contribuindo para a resposta magnética da amostra (CHEN, 2010). Esse fenômeno também é responsável pelo aumento dos momentos magnéticos em ambas as amostras.

Já as medições PAC para as amostras pós-síntese evidenciam possíveis efeitos de superfície.

Estudos mostram que, em uma partícula de 6 nm, aproximadamente 20 % de seus átomos estão presentes na superfície da mesma (ISSA, 2013).

Acredita-se que, devido à falta de uma frequência bem definida nos espectros PAC para as duas amostras pós-síntese, aliado ao tamanho reduzido das NPs produzidas, a quantidade de $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ presente na superfície da partícula é maior do que no interior da mesma, o que faz com que a interação hiperfina do núcleo de prova com os átomos da amostra (*host*) não seja evidente.

Isso, aliado à grande quantidade de material orgânico presente nas amostras, como mostrado na NAA, mascara o resultado da interação do momento de quadrupolo elétrico do $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ com o campo elétrico do *host*, fazendo com que o estudo dessas NPs por meio dessa técnica forneça resultados que não podem ser adequadamente analisados.

Já as amostras tratadas a 873 K apresentam menos material orgânico e maior dimensão, fazendo com que haja uma maior quantidade de $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ no interior da partícula e, dessa forma, aumenta a probabilidade de interação do núcleo de prova com o campo elétrico gerado pelos átomos ao seu redor, resultando na frequência vista nos espectros.

Além disso, pode ser observado também que $\eta \neq 0$ para o sítio simétrico. Unindo essa informação àquelas obtidas com a magnetização conclui-se que as amostras de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ possuem muitas vacâncias de oxigênio em sua estrutura, mostrando que essas não possuem muita cristalinidade.

Finalmente, considerando essas NPs para aplicação médica, os testes de caracterização mostraram que o método da decomposição térmica produz NPs com estruturas cristalinas que permanecem estáveis mesmo quando submetidas a elevadas temperaturas e doses de radiação utilizadas na radioterapia. As imagens de MET mostraram que um tratamento térmico a 873 K retira grande parte do material orgânico das amostras, mas não faz com que as partículas cresçam muito, mantendo-as com um tamanho adequado para aplicações na área médica. Além disso, as medições PAC mostraram que o $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ está inserido na estrutura cristalina das amostras termicamente tratadas, fornecendo fortes indícios que NPs produzidas pela decomposição térmica podem ser utilizadas como carreadores de marcadores biológicos.

Capítulo 6

Aplicação das nanopartículas em feixes de radioterapia

Os testes iniciais das NPs para aplicação em radioterapia foram realizados em condições laboratoriais controladas e sistemas de irradiação cuja qualidade é constantemente verificada, principalmente por serem utilizados na calibração de instrumentos medidores de radiação e na irradiação de amostras para aplicações tecnológicas e industriais.

6.1 Desenvolvimento de um simulador em impressora 3D

Para estudo da interação das radiações X e gama com a solução de NPs foi desenvolvido, em SolidWorks®, um simulador (também conhecido na literatura como *phantom*) para ser empregado em medições de atenuação, radiação espalhada e dose depositada utilizando câmaras de ionização e DTLs. O simulador foi projetado em SolidWorks® e confeccionado em uma impressora 3D UP, modelo PLUS 2 (FIG. 6.1).

FIGURA 6.1 – Impressora 3D UP, modelo PLUS 2.

O princípio de funcionamento dessa impressora é a modelagem por deposição de material fundido (FDM, do inglês *Fused Deposition Modeling*), criada por Scott Crump em 1980, e consiste em realizar a extrusão do material termoplástico fundido e depositá-lo linha a linha continuamente para formar a estrutura 3D (VENEZIANI, 2017).

A grande vantagem de se utilizar uma impressora 3D é a possibilidade de desenvolver simuladores em formato anatômico a um preço reduzido, resultando em procedimentos de dosimetria mais precisos. Um estudo realizado por Veneziani, por exemplo, apresentou um *phantom* veterinário, com a forma de um cão, desenvolvido em impressora 3D (VENEZIANI, 2017).

Por apresentarem um grande potencial no desenvolvimento de simuladores é importante conhecer certas propriedades dos materiais impressos, como por exemplo, os coeficientes de atenuação (μ).

Para a realização desse teste foram impressas placas de diferentes espessuras dos materiais mais comumente utilizados nesse tipo de impressora 3D; a acrilonitrila butadieno estireno (ABS), que apresenta densidade de 1060 kg/m³ a 1080 kg/m³ (MATBASE, entre 2003 e 2016a), e o ácido polilático (PLA), com uma densidade que varia de 1210 kg/m³ a 1430 kg/m³ (MATBASE, entre 2003 e 2016b).

As irradiações foram realizadas em um sistema industrial Pantak/Seifert, modelo ISOVOLT 160HS com alvo de tungstênio (FIG. 6.2). Esse equipamento trabalha com tensões de até 160 kV, e é o principal sistema utilizado pelo Laboratório de Calibração de Instrumentos (LCI) do IPEN para a calibração de instrumentos e irradiação de amostras nas qualidades de radioterapia de baixa energia (até 100 kV), radioproteção (60 kV a 150 kV), radiodiagnóstico convencional (50 kV a 150 kV), mamografia (25 kV a 35 kV) e tomografia computadorizada (100 kV a 150 kV).

FIGURA 6.2 – Sistema industrial de radiação X Pantak/Seifert pertencente ao Laboratório de Calibração de Instrumentos do IPEN.

Sabendo que o valor de μ varia com a energia do feixe de radiação optou-se por trabalhar com as qualidades de radioterapia de baixa energia (T) e também com as qualidades de radiodiagnóstico convencional (RQR). A determinação desses coeficientes em feixes de radiodiagnóstico, apesar de não estar relacionado com o objetivo principal deste trabalho, fornecerá informações importantes em estudos futuros e na confecção de objetos simuladores. As principais características dessas qualidades são apresentadas na TAB. 6.1.

TABELA 6.1 – Qualidades de radioterapia de baixa energia (T) e radiodiagnóstico convencional (RQR) presentes no LCI, juntamente com os respectivos valores de tensão, camada semirredutora (CSR) e taxa de Kerma no ar ($\dot{K}$).

Qualidade	Tensão (kV)	CSR (mmAl)	$\dot{K}$ (mGy/s)
T-50(a)	50	2,41	0,821
T-50(b)	50	1,08	4,027
T-70	70	2,23	0,439
T-100	100	4,62	0,857
RQR-3	50	1,78	0,373
RQR-5	70	2,58	0,643
RQR-8	100	3,97	1,155
RQR-10	150	6,57	1,917

As placas de ABS e PLA foram posicionadas à aproximadamente 50 cm do ponto focal, utilizando um suporte também confeccionado na impressora 3D (FIG. 6.3). Placas de Polimetilmetacrilato (PMMA), material muito utilizado na confecção de simuladores, foram usadas para fins de comparação.

FIGURA 6.3 – Suporte desenvolvido em SolidWorks® e confeccionado na impressora 3D utilizado para posicionar as placas de ABS, PLA e PMMA.

As câmaras de ionização utilizadas para medir a intensidade do feixe foram uma PTW 23344, conectada a um eletrômetro PTW UNIDOS E (FIG. 6.4), e uma Radcal RC6, conectada a um eletrômetro Keithley 6517A (FIG. 6.5), respectivamente para as qualidades de radioterapia e radiodiagnóstico.

FIGURA 6.4 – Sistema de medição utilizado nas qualidades de radioterapia. À esquerda câmara de ionização PTW 23344. À direita eletrômetro PTW UNIDOS E.

FIGURA 6.5 – Sistema de medição utilizado nas qualidades de radiodiagnóstico. À esquerda câmara Radcal RC6. À direita eletrômetro Keithley 6517A.

As leituras foram normalizadas e um ajuste exponencial do tipo $y = e^{-Ax}$, sendo y a intensidade do feixe, x a espessura de material atenuador e A o coeficiente de atenuação, foi realizado nos dados experimentais a fim de obter o valor de μ para cada material, em cada uma das qualidades utilizadas. Os resultados dos ajustes são apresentados nas FIG. 6.6 a 6.13.

FIGURA 6.6 – Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-50(a) (50 kV e 2,41 mmAl).

FIGURA 6.7 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-50(b) (50 kV e 1,08 mmAl).

FIGURA 6.8 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-70 (70 kV e 2,23 mmAl).

FIGURA 6.9 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radioterapia T-100 (100 kV e 4,62 mmAl).

FIGURA 6.10 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-3 (50 kV e 1,78 mmAl).

FIGURA 6.11 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-5 (70 kV e 2,58 mmAl).

FIGURA 6.12 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-8 (100 kV e 3,97 mmAl).

FIGURA 6.13 - Curva de atenuação e ajuste exponencial da qualidade de radiodiagnóstico RQR-10 (150 kV e 6,57 mmAl).

Os valores de μ para o ABS e o PLA são apresentados, respectivamente, nas TAB. 6.2 e 6.3.

TABELA 6.2 – Coeficientes de atenuação (μ) obtidos para o ABS nas qualidades de radioterapia (T) e radiodiagnóstico (RQR).

Qualidade	$\mu(\text{mm}^{-1})$
T-50(a)	0,019(1)
T-50(b)	0,025(1)
T-70	0,150(6)
T-100	0,031(1)
RQR-3	0,020(1)
RQR-5	0,018(1)
RQR-8	0,016(1)
RQR-10	0,014(1)

TABELA 6.3 – Coeficientes de atenuação (μ) obtidos para o PLA nas qualidades de radioterapia (T) e radiodiagnóstico (RQR).

Qualidade	μ (mm ⁻¹)
T-50(a)	0,025(1)
T-50(b)	0,039(1)
T-70	0,252(10)
T-100	0,046(2)
RQR-3	0,029(1)
RQR-5	0,024(1)
RQR-8	0,021(1)
RQR-10	0,017(1)

Como era esperado, tomando como base os valores de densidade dos materiais, os coeficientes de atenuação do PLA são maiores do que do ABS, o que significa que uma menor espessura de PLA causa uma maior atenuação no feixe, para as qualidades de radiação estudadas.

A partir desses resultados também é possível calcular a espessura necessária para se obter o equilíbrio eletrônico (JOHNS, 1983), comparando os valores de μ desses materiais com o do PMMA, que pode ser encontrado na página do National Institute of Standards and Technology (NIST, 2014).

Após a determinação dos coeficientes de atenuação foi necessário verificar se algum dos materiais impressos reage com a solução orgânica utilizada na produção das nanopartículas. Para isso foram confeccionados dois pequenos cubos, um de ABS e outro de PLA, que foram colocados em dois béqueres junto com a solução orgânica e deixados por dois dias. O cubo de ABS reagiu com o material orgânico, perdendo sua rigidez. Já o PLA manteve-se intacto, mostrando que esse material é o ideal para a produção do simulador, que foi então projetado no software SolidWork® (FIG. 6.14(a)), com um volume interno de 25 mL, o que faz com que uma única amostra produzida seja suficiente para completar o simulador. Uma base, utilizada para manter a estabilidade do simulador quando cheio de solução, também foi impressa (FIG. 6.14(b)).

FIGURA 6.14 – Projeto do simulador desenvolvido em SolidWorks®(a) e o simulador impresso(b).

Como a técnica de impressão de simuladores é relativamente nova, foi feito um teste de vazamento preenchendo o simulador com água e deixando por 24 horas. Não foi verificado vazamento. Isso mostrou que esse simulador, impresso na melhor qualidade que a impressora permite, é capaz de armazenar água em procedimentos de dosimetria.

6.2 Medição de atenuação e espalhamento

A proposta de se utilizar materiais de elevado número atômico como radiosensibilizadores se baseia, como apresentado anteriormente, em aumentar a energia depositada no tumor e, conseqüentemente, reduzir a dose recebida pelos tecidos saudáveis ao redor dele. Essa hipótese foi testada realizando a medição do quanto de radiação a solução de NPs atenua e espalha.

Para isso a solução de NPs foi colocada dentro do simulador e irradiada no sistema Pantak/Seifert nas qualidades de radioterapia de baixa energia e na fonte de ^{60}Co (taxa de Kerma no ar de $20,3 \text{ mGy/min}^1$), utilizada pelo LCI na calibração de câmaras de ionização usadas em feixes de radioterapia.

¹ Em maio de 2017

No equipamento de raios-X o simulador foi posicionado a 50 cm do ponto focal, e o feixe atenuado foi medido com o mesmo conjunto utilizado na determinação dos coeficientes de atenuação, sendo que a câmara de ionização foi colocada logo atrás do simulador (FIG. 6.15) e foram utilizadas as mesmas qualidades de radiação. O feixe espalhado foi medido com uma câmara de ionização Radcal, modelo RC180, posicionada ao lado do simulador, fora do feixe principal proveniente do tubo de raios-X (FIG. 6.16). Os resultados de atenuação e espalhamento de cada uma das amostras de NPs, com concentração de aproximadamente 10 mg/g, foram comparadas com aqueles obtidos com a solução de referência, isto é, sem NPs. Devido à impossibilidade de diluir as NPs na água esta não foi utilizada como fluido de referência.

O valor de 10 mg/g é a concentração observada na solução pós-síntese, segundo a NAA, e está em acordo com valores apresentados em estudo com AuNP (NGWA, 2010).

FIGURA 6.15 – Simulador posicionado entre a câmara de ionização (C.I.) PTW 23344 e a fonte de raios-X para medição da radiação atenuada.

FIGURA 6.16 – Câmara de ionização (C.I.) RC180 posicionada ao lado do simulador, fora do feixe proveniente do tubo, para medição da radiação espalhada.

Nas irradiações realizadas com a fonte de ^{60}Co , o feixe atenuado foi medido com uma câmara PTW TN 30002, conectada a um eletrômetro PTW UNIDOS 10002, e o feixe espalhado com uma câmara PTW 32002, conectada a um eletrômetro PTW 10010. Nesse caso o simulador foi posicionado a 110 cm da fonte. O arranjo experimental foi montado conforme mostrado na FIG. 6.17.

FIGURA 6.17 – Arranjo experimental utilizado nas medidas de atenuação e espalhamento com a fonte de ^{60}Co .

Os resultados obtidos nos dois sistemas, para as amostras de Gd_2O_3 -NP e Er_2O_3 -NP, são mostrados, respectivamente, nas TAB. 6.4 e 6.5.

TABELA 6.4 – Valores de atenuação e espalhamento obtidos ao irradiar uma solução contendo Gd_2O_3 -NP. O sinal negativo indica que a radiação espalhada pela solução de NPs foi menor do que a espalhada pela solução de referência.

Qualidade	Tensão (kV)	CSR (mmAl)	Atenuação (%)	Espalhamento (%)
T-50(a)	50	2,41	16,4(8)	-3,9(3)
T-50(b)	50	1,08	27(1)	-11,4(7)
T-70	70	2,23	35(1)	-6,1(3)
T-100	100	4,62	23,9(9)	-7,2(4)
^{60}Co	---	---	0,130(4)	-0,070(5)

TABELA 6.5 – Valores de atenuação e espalhamento obtidos ao irradiar uma solução contendo Er_2O_3 -NP. O sinal negativo indica que a radiação espalhada pela solução de NPs foi menor do que a espalhada pela solução de referência.

Qualidade	Tensão (kV)	CSR (mmAl)	Atenuação (%)	Espalhamento (%)
T-50(a)	50	2,41	21(1)	-5,8(4)
T-50(b)	50	1,08	35(1)	-28(2)
T-70	70	2,23	42(2)	-9,4(5)
T-100	100	4,62	28(1)	-7,0(4)
^{60}Co	---	---	0,240(8)	-0,180(12)

Os resultados observados para os feixes de baixa energia mostram claramente uma redução na dose depositada em regiões ao redor do simulador preenchido com NPs. Levando esses resultados para um ambiente clínico ter-se-ia a situação em que um órgão saudável localizado posteriormente a um tumor receberia aproximadamente 24 % menos radiação, no caso da qualidade T-100 e Gd_2O_3 -NP. Da mesma forma, um tecido ao lado receberia até 7 % menos dose.

Na prática, considerando um procedimento radioterápico no qual um tecido tumoral com a mesma espessura do simulador receba 1,5 Gy por sessão, durante 30 sessões, uma região saudável posterior a este receberia, no final de todo o procedimento, uma dose total de, aproximadamente, 20 Gy. Com a presença das Gd_2O_3 -NP essa dose seria reduzida para algo próximo de 15 Gy. Já com a

utilização das $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ a dose no tecido saudável seria de 14,5 Gy. A mesma lógica serve para tecidos saudáveis localizados ao redor do tumor.

A variação observada nesse teste mostra que, de fato, a energia da radiação incidente está sendo transferida para as NPs, produzindo assim radiação secundária com menor energia e, conseqüentemente, menor alcance. Esse resultado é promissor, pois sugere que uma maior dose está sendo depositada na solução, devido à presença das NPs. O próximo passo é quantificar esse aumento.

6.3 Dosímetros termoluminescentes

Visando medir o aumento da dose depositada na solução de NPs foram utilizados, primeiramente, dosímetros termoluminescentes (TL). Os dosímetros TL escolhidos para esse estudo foram os de fluoreto de lítio dopado com magnésio e titânio (LiF:Mg,Ti), por serem tecido-equivalente, possuírem baixa dependência energética e já terem sido amplamente estudados (NUNN, 2008; MATSUSHIMA, 2010; BRAVIM, 2015). Eles foram selecionados e calibrados seguindo procedimentos já bem estabelecidos (MATSUSHIMA, 2010), utilizando o sistema Pantak/Seifert nas qualidades de terapia de baixa energia.

Para a irradiação os dosímetros foram selados, posicionados no interior do simulador, conforme FIG. 6.18 e expostos à radiação em três situações diferentes:

- 1- Simulador preenchido com a solução orgânica, sem nanopartículas;
- 2- Simulador preenchido com $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ disperso na solução orgânica;
- 3- Simulador preenchido com $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ disperso na solução orgânica;

Os valores de Kerma acumulado nos dosímetros foram 0,2 Gy, 0,3 Gy, 2 Gy e 4 Gy.

FIGURA 6.18 – Dosímetros selados e posicionados no simulador

O simulador com os dosímetros foi posicionado a 50 cm do ponto focal do tubo de raios-X e irradiado nas qualidades de radioterapia de baixa energia, no sistema Pantak/Seifert. O objetivo de se irradiar os dosímetros TL em um ângulo de 90° em relação à radiação incidente é priorizar a detecção da radiação secundária, emitida pelas NPs. A leitura dos dosímetros foi realizada em um equipamento Harshaw TLD™ modelo 4500 (FIG. 6.19).

FIGURA 6.19 – Sistema utilizado na leitura do dosímetros termoluminescentes Harshaw TLD™ modelo 4500 conectada a um computador.

Os resultados da irradiação em feixes de radioterapia de baixa energia mostraram que não existe diferença na leitura dos dosímetros quando eles são irradiados dentro da solução orgânica com e sem a presença de NPs. Uma

possível explicação para isso considera o fato de que a energia do feixe é muito baixa, e tanto o gadolínio quanto o érbio possuem número atômico elevado, o que pode ter aumentado a probabilidade de ocorrência de efeito fotoelétrico, resultando na liberação de elétrons com pouca energia cinética que depositaram toda sua energia no meio, assim não interagindo com os dosímetros.

Para verificar a hipótese apresentada o mesmo procedimento foi realizado empregando a fonte de ^{60}Co do LCI. Porém, os resultados obtidos nesse teste foram semelhantes àqueles das irradiações em feixes de baixa energia, o que indica que a energia do feixe não é o problema. É provável que os elétrons ejetados dos átomos de terra-rara estão sendo absorvidos pela própria solução. Isso pode ser comprovado pelo fato de que os dosímetros inseridos na solução de referência apresentaram uma leitura, na média, 5 % maior do que aqueles inseridos nas soluções contendo NPs.

Assim, observando que os resultados obtidos com os dosímetros TL foram pouco promissores, optou-se por utilizar outro método para quantificar o aumento de dose causado pelas NPs.

6.4 Dosímetro Fricke gel

A vantagem da utilização de dosímetros Fricke gel nesse caso seria o fato de que os elétrons arrancados das terras-raras já estariam dentro do dosímetro, e qualquer variação na dose depositada nesse seria facilmente detectada.

6.4.1 Preparo do dosímetro Fricke gel

O dosímetro Fricke gel foi produzido utilizando:

- 1 mM de sulfato ferroso amoniacal (sal de Mohr), $[\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$;
- 1 mM de cloreto de sódio, NaCl ;
- 0,1 mM de alaranjado de xilenol (AX), $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{Na}_4\text{O}_{13}\text{S}$;
- 50 mM de ácido sulfúrico, H_2SO_4 ;
- 5 % de gelatina 270 *Bloom*;
- Água tridestilada;

Inicialmente, 75 % do volume total de água tridestilada é aquecido a 45 °C para a diluição da gelatina 270 Bloom. A mistura deve ser mantida sob agitação até completa dissolução e, ao final, resfriada até 35 °C. Em paralelo, nos 25 % de água tridestilada restantes, é adicionado o H₂SO₄. Por se tratar de uma reação exotérmica a temperatura dessa mistura aumentará, o que poderá acelerar a oxidação dos íons Fe²⁺ presentes no sulfato ferroso amoniacal. Por essa razão aconselha-se aguardar a redução da temperatura da solução antes de acrescentar os reagentes restantes (sal de Mohr e alaranjado de xilenol).

As duas soluções são então combinadas, obtendo-se assim 100 % do volume inicial de água tridestilada. A mistura é então distribuída em cubetas de PMMA e armazenada à temperatura de 4 °C até aproximadamente 30 minutos antes da irradiação.

Esse procedimento resulta no Fricke gel padrão, amplamente estudado e caracterizado, e que será usado, nesse trabalho, como referência nos testes com NPs e *bulks* de Gd₂O₃ e Er₂O₃.

6.4.2 Dosímetro Fricke gel com nanopartículas e *bulk*

Para a mistura com a solução apresentada no tópico 6.4.1 as amostras de NPs e *bulk* foram dispersas em tolueno, pois foi verificado que esse processo facilita a dispersão das partículas na solução do dosímetro Fricke gel. A mistura foi mantida sob agitação constante até que uma dispersão uniforme fosse alcançada. Foi utilizada a concentração de 0,1 mM, seguindo estudos realizados com AuNP (KHOSRAVI, 2015).

A solução foi então separada em cubetas de PMMA e mantidas a aproximadamente 4 °C e ao abrigo da luz. Cada conjunto de amostra (dosímetro de referência, Gd₂O₃-NP, Er₂O₃-NP, Gd₂O₃-*bulk* e Er₂O₃-*bulk*) foi então dividido em quatro grupos:

- Grupo 1: não irradiadas;
- Grupo 2: irradiadas com 3 Gy;
- Grupo 3: irradiadas com 5 Gy;
- Grupo 4: irradiadas com 7 Gy;

As cubetas foram lidas em um espectrofotômetro Agilent, modelo Cary 5000 (FIG. 6.20), presente no Laboratório de Dosimetria de Doses Altas (LDDA) da Gerência de Metrologia das Radiações.

FIGURA 6.20 – Espectrofotômetro Agilent Cary 5000 utilizado na leitura dos dosímetros Fricke gel.

As primeiras irradiações foram realizadas no sistema Pantak/Seifert, nas qualidades de radioterapia de baixa energia, e não foi observado nenhum aumento de dose. Mais uma vez a baixa energia dos feixes utilizados pode ter sido um fator determinante. É possível que a presença de NPs tenha formado mais íons Fe^{3+} do que na solução de referência, mas talvez esse número não tenha sido grande o suficiente a ponto de ser mensurável no espectrofotômetro.

Dessa forma optou-se por utilizar a fonte de ^{60}Co do LCI. Porém, estudos mostram que a dose mínima que pode ser detectada utilizando Fricke gel é de 500 mGy (CAVINATO, 2010). Isso, aliado ao fato de que esse dosímetro não pode ficar exposto, por muito tempo, à luminosidade e à temperatura ambiente, impossibilitou sua irradiação nessa fonte devido à baixa taxa de Kerma no ar. Por isso foi utilizada a fonte Gammacell (FIG. 6.21) do Centro de Tecnologia das Radiações (CTR). Esse sistema conta com 35 fontes de ^{60}Co distribuídas na forma de circunferência, estando a amostra posicionada no centro do arranjo. A taxa de dose desse sistema, em setembro de 2016, era de 817 Gy/h.

FIGURA 6.21 – Sistema gammacell pertencente ao CTR. Contém 35 fontes de ^{60}Co e apresenta uma taxa de dose de 817 Gy/h em setembro de 2016.

Nas FIG. 6.22 (a) e (b) são mostradas, respectivamente, as amostras de $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ após irradiação na gammacell. É possível observar os diferentes níveis de escurecimento do dosímetro em função da dose.

FIGURA 6.22 – Dosímetros Fricke gel com $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ (a) e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ (b). Da esquerda para a direita, amostras do grupo 1 a 4.

Para a análise dos resultados, os valores de absorbância obtidos na leitura das cubetas do grupo 1 foram subtraídos daqueles encontrados para grupos 2 a 4. As curvas de absorção óptica das amostras de referência, $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$ e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$ são mostradas na FIG. 6.23 e 6.24. Os resultados obtidos para as partículas *bulk* são mostrados na FIG. 6.25 e 6.26.

FIGURA 6.23 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e $\text{Gd}_2\text{O}_3\text{-NP}$.

FIGURA 6.24 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e $\text{Er}_2\text{O}_3\text{-NP}$.

FIGURA 6.25 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e Gd_2O_3 -bulk.

FIGURA 6.26 – Curvas de absorção óptica, para a irradiação no ^{60}Co , das amostras de referência e Er_2O_3 -bulk.

Visto que os testes realizados com ^{60}Co foram promissores, optou-se também por realizar a irradiação dos dosímetros Fricke gel em condições clínicas. Para isso foi utilizado um acelerador Varian, modelo 6EX, utilizado em procedimentos de radioterapia no Hospital Israelita Albert Einstein (FIG. 6.27).

FIGURA 6.27 – Acelerador Varian, modelo 6EX, do hospital Albert Einstein.

As doses utilizadas foram as mesmas apresentadas acima e a tensão foi de 6 MV. O tamanho do campo de irradiação foi de 20 x 20 cm² e o equilíbrio eletrônico foi alcançado com 5 cm de bolus, anterior às cubetas, e 5 cm de água sólida, posterior às mesmas (FIG. 6.28).

FIGURA 6.28 – Posicionamento dos dosímetros Fricke gel para irradiação no acelerador hospitalar. A água sólida e o bolus foram utilizados para a obtenção do equilíbrio eletrônico.

O procedimento de análise dos resultados foi o mesmo utilizado nos testes com ⁶⁰Co. Os valores médios dos fatores de aumento de dose (DEF) obtidos, para cada uma das irradiações realizadas em ambos os sistemas, para as amostras de NPs e de *bulk*, são apresentados nas TAB. 6.6 a TAB. 6.9.

TABELA 6.6 – Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Gd_2O_3 -NP irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar.

Equipamento	Gammacell			Acelerador 6 MV		
Dose (Gy)	3	5	7	3	5	7
DEF	1,67(6)	1,56(3)	1,24(1)	1,094(4)	1,070(4)	1,045(2)

TABELA 6.7 - Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Gd_2O_3 -*bulk* irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar.

Equipamento	Gammacell			Acelerador 6 MV		
Dose (Gy)	3	5	7	3	5	7
DEF	1,39(2)	1,20(1)	1,13(1)	1,056(3)	1,046(2)	1,030(2)

TABELA 6.8 – Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Er_2O_3 -NP irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar.

Equipamento	Gammacell			Acelerador 6 MV		
Dose (Gy)	3	5	7	3	5	7
DEF	1,37(7)	1,24(2)	1,19(2)	1,051(3)	1,042(2)	1,064(3)

TABELA 6.9 - Valores médios obtidos para o fator de aumento de dose (DEF) para as amostras de Er_2O_3 -*bulk* irradiadas na Gammacell e no acelerador hospitalar.

Equipamento	Gammacell			Acelerador 6 MV		
Dose (Gy)	3	5	7	3	5	7
DEF	1,37(2)	1,19(1)	1,12(1)	1,065(3)	1,036(2)	1,029(2)

Os resultados apresentados nas TAB. 6.5 a 6.8 mostram um DEF que varia de 1,19(2) a 1,67(6), para as amostras de NPs irradiadas na Gammacell, e de 1,12(1) a 1,39(2) para as amostras *bulk* na mesma condição. Já o DEF obtido nas amostras irradiadas no acelerador hospitalar variou de 1,042(2) a 1,094(4) para as NPs, enquanto que para as partículas *bulk* a variação foi de 1,029(2) a 1,065(3). Acredita-se que o aumento ocorra devido à presença dos elétrons arrancados do gadolínio e do érbio. Segundo Schreiner (2004) o rendimento na produção de íons férricos em um sistema Fricke gel é aumentado quando ocorre a adição de “caminhos” químicos para a conversão de íons Fe^{2+} em íons Fe^{3+} . Esses elétrons agem como novas vias que favorecem essa conversão, pois

interagem com as moléculas de água, aumentando a quantidade de radicais livres produzidos no dosímetro.

Em ambos os casos pode-se observar um aumento na dose depositada no Fricke gel, causado pela presença de um material de elevado número atômico. Porém as NPs proporcionaram um DEF maior do que as partículas *bulk*. Este resultado pode estar relacionado com o tamanho das partículas.

A DRX mostrou que esses compostos apresentam um parâmetro de rede de aproximadamente 10 Å, ou 1 nm. Além disso, pela MET, observou-se que as partículas apresentam tamanho médio da ordem de 5 nm. Correlacionando as duas informações, e considerando uma NP cúbica, ao invés de esférica, conclui-se que existem, aproximadamente, 5 células unitárias em cada um dos eixos x, y e z que constituem a NP, conforme FIG. 6.29.

FIGURA 6.29 – Esquema mostrando uma célula unitária de óxido de terra-rara (à esquerda), com aproximadamente 1 nm de aresta, unindo-se a outras para formar uma NP de aproximadamente 5 nm (à direita).

Um elétron arrancado de um átomo presente na região central do cubo deverá percorrer uma distância de até $2,5 \times \sqrt{3}$ nm (metade da diagonal do cubo), ou 2,5 nm (raio de uma esfera de 5 nm de diâmetro). Considerando uma partícula *bulk* esférica de aproximadamente 1 µm de diâmetro o caminho a ser percorrido por esse elétron seria de 500 nm. O número de interações que esse elétron realizará antes de atingir o dosímetro é muito maior do que na primeira

situação, depositando assim menos energia no dosímetro. Um estudo feito utilizando simulação de Monte Carlo mostrou que, em uma NP de 1,9 nm, irradiada em um feixe de 6 MV, cerca de 1 % das partículas ejetadas por ela são reabsorvidas. Já com NPs de 100 nm a reabsorção chega a 5 % (LECHTMAN, 2011). É possível que esse valor aumente ainda mais em partículas maiores.

No caso dessas partículas *bulk* estarem localizadas em um tumor os elétrons arrancados possuiriam menos energia para causar a quebra de ligações químicas importantes nas células tumorais próximas, resultando numa menor probabilidade de morte das mesmas. Essa informação reforça a importância de se utilizar NPs como radiosensibilizadores ao invés de *bulks*.

Outro ponto importante a ser destacado é que os valores aqui encontrados estão em acordo com aqueles obtidos em trabalhos realizados utilizando AuNP, em feixes de energia semelhantes (KHOSRAVI, 2015; HAINFELD, 2008). Isso não apenas valida os resultados aqui apresentados como também mostra que é possível realizar esse tipo de estudo com materiais de fácil obtenção, manuseio e confecção, como é o caso do dosímetro Fricke gel e do espectrofotômetro, ao invés de se utilizar um equipamento mais caro, como ressonância magnética.

Capítulo 7

Conclusão

A proposta deste trabalho foi realizar um estudo das nanopartículas de Gd_2O_3 e Er_2O_3 com o objetivo de conhecer melhor suas propriedades físicas e estruturais, além de verificar sua viabilidade como radiosensibilizadores em procedimentos de radioterapia. Primeiramente as NPs foram produzidas utilizando o método da decomposição térmica, e os procedimentos de caracterização utilizados mostraram que as NPs sintetizadas por meio deste método apresentam padrão adequado para sua aplicação na área médica.

Na parte de caracterização estrutural, a partir dos resultados obtidos na DRX observou-se a formação de uma já esperada estrutura cúbica pertencente ao grupo espacial $1a-3m$ (bixbyte). As imagens de MET mostraram que as partículas produzidas possuem um diâmetro médio de aproximadamente 5 nm e uma distribuição de tamanho bastante estreita, características adequadas para a aplicação desejada. Também foi possível observar que, ao realizar um tratamento térmico a altas temperaturas as NPs se agregam de maneira desordenada, perdendo sua homogeneidade em termos de forma e apresentando uma maior distribuição de tamanho.

A análise por ativação neutrônica forneceu a quantidade de gadolínio e érbio presente nas amostras, o que foi essencial tanto para as medições de magnetização quanto no preparo dos dosímetros Fricke gel com NPs. Além disso, dentro dos limites de detecção da técnica, nenhuma impureza foi observada.

Os resultados da magnetização mostraram que as NPs pós-síntese, para ambos os óxidos, apresentam um grande aumento na susceptibilidade abaixo de 30 K, o que levou a um aumento no momento magnético dessas amostras. Acredita-se que isso seja devido à presença de vacâncias de oxigênio na estrutura cristalina desses materiais, que acabam sendo ocupadas por elétrons, que aumentam a resposta magnética da amostra.

Além disso, também foi observada uma variação dependente do tamanho da partícula na temperatura de Néel da amostra de Er_2O_3 , também resultado do excesso de vacâncias de oxigênio, que prejudicam a troca de informação magnética entre os átomos de érbio.

Os resultados da espectroscopia PAC mostraram que amostras pós-síntese não apresentam boa cristalinidade, o que reforça a justificativa utilizada na análise dos resultados da magnetização. Estudos mostram que, em uma partícula de 6 nm, aproximadamente 20 % de seus átomos estão presentes na superfície da mesma. É possível que a concentração de $^{111}\text{In}(^{111}\text{Cd})$ na superfície da partícula tenha feito com que a interação hiperfina do núcleo de prova com o *host* não fosse evidente.

O estudo dos danos estruturais causados pela radiação mostrou o quão esclarecedor pode ser a união de diferentes técnicas no estudo desses efeitos. Essa mesma metodologia pode ser utilizada no estudo de materiais a serem aplicados como agentes de blindagem na medicina e indústria.

Os coeficientes de atenuação dos materiais utilizados na impressora 3D foram determinados para as qualidades mais utilizadas no LCI. Porém, a dosimetria realizada com o simulador impresso não apresentou resultados satisfatórios, uma vez que não foi possível observar aumento na leitura apresentada pelos DTLs.

Já os resultados obtidos utilizando dosímetros Fricke gel foram bastante promissores. Foram observados valores de DEF de até 1,67 nos dosímetros que continham NPs de Gd_2O_3 , e 1,37 naqueles com NPs de Er_2O_3 , para as irradiações realizadas no ^{60}Co , e de até 1,094 no feixe de 6 MV. Aumentos obtidos com partículas *bulk*, nessas mesmas condições, não foram tão satisfatórios. Isso se deve ao fato de essas partículas serem maiores, visto que um estudo feito utilizando simulação de Monte Carlo mostrou que a reabsorção da radiação secundária emitida pelas NPs chega a 5 %, e é dependente do tamanho. É possível que esse valor aumente ainda mais em partículas maiores.

Esse estudo forneceu informações importantes a respeito da síntese e caracterização de NPs de Gd_2O_3 e Er_2O_3 , além de comprovar seus efeitos radiosensibilizadores. O fato de essa característica ser encontrada em materiais paramagnéticos abre portas para uma futura junção da ressonância magnética e a radioterapia no combate ao câncer.

Capítulo 8

Perspectivas para trabalhos futuros

Os resultados obtidos nesse trabalho levantaram diversas possibilidades de estudo tanto na linha de caracterização das NPs quanto na sua aplicabilidade na área médica. Visto a importância de se trabalhar com materiais paramagnéticos, e toda a informação disponível na literatura a respeito da utilização de AuNP como radiosensibilizadores, a adaptação e utilização do método da decomposição térmica para a produção de AuNP dopadas com materiais que apresentem essa propriedade magnética pode ser de grande interesse.

Além disso, a realização das medições de magnetização e PAC a temperaturas menores do que 2 K poderão fornecer informações importantes sobre a temperatura de ordenamento magnético na amostra pós-síntese de Er_2O_3 -NP, e confirmar se tanto as Gd_2O_3 -NP quanto as Er_2O_3 -NP apresentam comportamento superparamagnético.

Ainda, um estudo sistemático do dano estrutural causado pela radiação nos compostos do tipo R_2O_3 (R = terra-rara) pode ajudar a esclarecer a relação entre a perda de simetria do sítio D e a mudança no parâmetro de rede dessas amostras.

Quanto ao estudo da radiosensibilização, o desenvolvimento de um modelo matemático que relacione o fator de aumento de dose com parâmetros como tamanho da NP, concentração, número atômico, dose de radiação e energia do feixe ajudará a definir quais materiais, e em quais condições, a radiosensibilização será mais eficiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN, S.; JUNG, S.Y.; LEE, S.J. Gold Nanoparticle Contrast Agents in Advanced X-ray Imaging Technologies. **Molecules**, v. 18, p. 5858-5890, 2013.

ALVES, W.A.(Ed.). **Química supramolecular e nanotecnologia**. Ed. Atheneu, 2012. 584 páginas.

AMBROSE, T.; CHIEN, C.L. Finite-Size effects and uncompensated magnetization in thin antiferromagnetic CoO layers. **Physical Review Letter**, v. 76, n. 10, p. 1743-1746, 1996.

ASTM INTERNATIONAL, Standard terminology relating to nanotechnology, E2456-06. **ASTM International**. West Conshohocken, 2012.

ATABAEV, T.S. et al. Ultrafine PEG-capped gadolinia nanoparticles: cytotoxicity and potential biomedical applications for MRI and luminescent imaging. **RSC Adv.**, v. 4, p. 34343–34349, 2014.

ATTIX, F. H. **Introduction to radiological physics and radiation dosimetry**. New York: Wiley, 1986. 607 páginas.

BECK JÚNIOR, W. **Nanopartículas metálicas recobertas com óxido de ferro: intensificação das propriedades magnéticas da nanopartícula e funcionalização para aplicação em biomedicina**. 2011. 97 páginas. Dissertação (mestrado) - Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo, São Carlos, 2011.

BERO, M.A. Dosimetric properties of a radiochromic gel detector for diagnostic X-rays **Nucl. Instr. and Meth. in Phys. Res.** v. 580, n. 1, p. 186-189, 2007.

BITELLI, T. **Dosimetria e Higiene das Radiações**. 1ª Edição. São Paulo: Editora do Grêmio Politécnico. 1982.

BLANUSA, J. et al. Particle size effect on Néel temperature in Er₂O₃ nanopowder synthesized by thermolysis of 2,4-pentadione complex. **Solid State Communications**. v. 144, p. 310–314, 2007.

BLUNDELL, S. **Magnetism in condensed matter**. Oxford University Press, 2001, 251 páginas;

BOSCH-SANTOS, B. **Investigação do magnetismo local em compostos intermetálicos do tipo RZn (R=Ce, Gd, Tb, Dy) e GdCu pela espectroscopia de correlação angular gama-gama perturbada**. 2010. 113 páginas. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

BOSCH-SANTOS, B. **Investigação das interações hiperfinas nos compostos ternários RMn₂Si₂ e RMn₂Ge₂ (R=La, Nd, Pr) pela espectroscopia de correlação angular γ-γ perturbada**. 2015. 159 páginas. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

BOUZIGUES, C.; GACON, T.; ALEXANDROU, A. Biological Applications of Rare-Earth Based Nanoparticles. **ACS Nano**, v. 5, n. 11, p. 8488–8505, 2011.

- BRAVIM, A. et al. OSL and TL response characterization of LiF:Mg,Ti microdosimeters to be applied to VMAT quality assurance. **Applied Radiation and Isotopes**. v. 105, p. 299-302, 2015.
- BRIDOT, J.L. et al. Hybrid Gadolinium Oxide Nanoparticles: Multimodal Contrast Agents for in Vivo Imaging. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, n. 16, p. 5076–5084, 2007.
- BUTTERWORTH, K.T. et al. Preclinical evaluation of gold-DTDTPA nanoparticles as theranostic agents in prostate cancer radiotherapy. **Nanomedicine (Lond.)** v. 11, n. 16, p. 2035–2047, 2016.
- CASTILLO, M. H. et al. Effects of Radiotherapy on Mandibular Reconstruction Plates, **The American Journal Of Surgery**. v. 156, n. 4, p. 261-263, 1988;
- CAVALCANTE, F.H.M. et al. Magnetic hyperfine interactions on Cd sites of the rare-earth cadmium compounds RCd (R=Ce, Pr, Nd, Sm, Gd, Tb, Dy, Ho, and Er), **Phys. Rev. B**. v. 94, p. 064417, 2016.
- CAVINATO, C.C. **Padronização do método de dosimetria Fricke gel e avaliação tridimensional de dose empregando a técnica de imageamento por ressonância magnética**. 2009. 127 páginas. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, 2009.
- CAVINATO, C.C.; Campos, L.L. Study of Fricke gel dosimeter response for different gel quality. **Journal of Physics: Conference Series**. v. 249, p. 012064, 2010.
- CHEN, S.Y. et al. Oxygen vacancy dependent magnetism of CeO₂ nanoparticles prepared by thermal decomposition method. **J Phys Chem C**. v. 114, n. 46, p. 19576–19581, 2010.
- CHIEN, C.C., et al. Synchrotron X-ray synthesized gold nanoparticles for tumor therapy. **Synchrotron Radiation Instruments, Pts 1 and 2**, v. 879, p. 1908-1911, 2007;
- CHO, S.H. (ed.); Krishnan, S. (ed.). **Cancer Nanotechnology – Principles and applications in radiation oncology**. Boca Raton: CRC Press, 2013, 281 páginas.
- COEY, J.M.D. **Magnetism and magnetic materials**. Cambridge University Press, 2009, 633 páginas.
- CORRÊA, E. L. **Metodologia de controle de qualidade e implantação de campos padrões de radiação X, nível mamografia, seguindo a norma IEC 61267**. 2010. 163 páginas. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010;
- CULLITY, B.D. **Elements of X-ray Diffraction**. Addison-Wesley, 1978. 555 páginas.
- DE SOETE, D.; GIJBELS, R. HOSTE, J. **Neutron activation analysis**. John Wiley & Sons Ltd, 1972, 856 páginas;
- DENDY, P. P.; HEATON, B. **Physics for Diagnostic Radiology**. 2ª edição. New York: Taylor & Francis Group, 1999. 445 páginas.
- DOMIENIKAN, C. **Desenvolvimento de um espectrômetro de correlação angular gama-gama perturbada com seis detectores de BaF₂ e estudo de interações hiperfinas em compostos intermetálicos LaMnSi₂**. 2016. 105 páginas. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

EFFENBERGER, F. B. **Nanomateriais magnéticos para aplicações em terapia e imagem**. 2012. 168 páginas. Tese (doutorado) - Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012;

EFFENBERGER, F.B.; CARBONARI, A.W.; ROSSI, L.M. The influence of 1,2-alkanediol on the crystallinity of magnetite nanoparticles, **J. Magn. Magn. Mater**, v. 417, p. 49-55, 2016.

FISHER, M.E. Relation between the specific heat and susceptibility of an antiferromagnet. **Philosophical Magazine**. v. 7, n. 82, p. 1731-1743, 1962.

FRANK SHIELDS. Mammography phantom. [ca. 2006]. Disponível em: <<http://www.frankshields.ae/mammography%20phantom.html>>. Acesso em: maio de 2017.

FRIEDMAN, M. (ed.) **Biological and clinical basis of radiosensitivity**. Springfield: Thomas, 1974. 665 páginas.

GORE, J.C.; KANG, Y.S.; SCHULZ, R.J. Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging. **Phys. Med. Biol.** v. 29, n. 10, p. 1189-1197, 1984.

GUIMARÃES, A.P.; OLIVEIRA, I.S. **Magnetismo e ressonância magnética em sólidos**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2009. 360 páginas.

HAINFELD, J.F. et al. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. **J Pharm Pharmacol**. v. 8, n. 60, p. 977-985, 2008

HERNÁNDEZ-PEDRO, N.Y. et al. Application of Nanoparticles on Diagnosis and Therapy in Gliomas. **BioMed Research International**. v. 2013, Article ID 351031, 2013.

HOLM, B.A. et al. Nanotechnology in Biomedical Applications, **Molecular Crystals and Liquid Crystals**, v. 374, n. 1, p. 589-598, 2014.

HUNTER, B. A.; HOWARD, C. J. **A computer Program for Rietveld Analysis of X-Ray and Neutron Powder Diffraction Patterns (Manual técnico)**, New Illawarr Road, Australian Nuclear Science and Technology Organization, 1998.

INSTITUTO DE FÍSICA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – Microscopia Eletrônica de Varredura. IFUSP. 2013. Disponível em: <<http://fap.if.usp.br/~nandast/mev.html>>. Acesso em: maio de 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL (INMETRO), **Guia para a expressão da incerteza de medição**. Rio de Janeiro, 2003.

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy - An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water**. IAEA, Vienna, 2000 (TECHNICAL REPORTS SERIES No. 398).

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Dosimetry in Diagnostic Radiology: An International Code of Practice**. IAEA, Vienna, 2007 (TECHNICAL REPORTS SERIES No. 457).

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Calibration of Reference Dosimeters for External Beam Radiotherapy**. IAEA, Vienna, 2009 (TECHNICAL REPORTS SERIES No. 469).

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS. ***Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation***. ICRU Report 60. Bethesda, MD 1998.

ISSA, B. et al. Magnetic Nanoparticles: Surface Effects and Properties Related to Biomedicine Applications. **Int. J. Mol. Sci.** v. 14, p. 21266-21305, 2013.

JENSEN, J.; MACKINTOSH, A.R. ***Rare Earth Magnetism – Structure and Excitations***. Clarendon Press – Oxford, 1991.

JEREMIC, B.; AGUERRI, A.R.; FILIPOVIC, N. Radiosensitization by gold nanoparticles. **Clin. Transl. Oncol.** v. 15, p. 593-601, 2013;

JOHNS, H.E.; CUNNINGHAM, J.R. ***The physics of radiology***. 4ª ed., Springfield, Illinois, 1983.

KESTENBACH, H.J.; BOTTA FILHO, W.J. ***Microscopia eletrônica de transmissão e varredura***. São Paulo: ABM, 1989. 104 páginas.

KHAN, F.M.; GIBBONS, J.P. ***The physics of radiation therapy***. 5ª ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, 2014. 584 páginas.

KHOSRAVI, H. et al. Effect of Gold Nanoparticles on Prostate Dose Distribution under Ir-192 Internal and 18 MV External Radiotherapy Procedures Using Gel Dosimetry and Monte Carlo Method. **J. Biomed. Phys. Eng.** v. 5, n. 1, p. 3-14, 2015.

KITTEL, C. ***Introdução à física do estado sólido***. Rio de Janeiro: Editora Guanabara S. A., 1978. 572 páginas.

KNOLL, G. F. ***Radiation detection and measurements***. 3rd edition. Hoboken, N.J.: John Wiley & Sons, 2000. 802 páginas

KWATRA, D.; VENUGOPAL, A.; ANANT, S. Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer. **Transl. Cancer Res.** v. 2, n. 4, p. 330-342, 2013;

LACO. Water equivalent phantoms: solid water. [Entre 2013 e 2017]. Disponível em: <<http://www.laconline.com/cgi-bin/laconline/00024.html>>. Acesso em: maio de 2017.

LECHTMAN, E. et al. Implications on clinical scenario of gold nanoparticle radiosensitization in regards to photon energy, nanoparticle size, concentration and location. **Phys. Med. Biol.** v. 56, p. 4631-4647, 2011.

LI, N.; ZHAO, P.; ASTRUC, D. Anisotropic Gold Nanoparticles: Synthesis, Properties, Applications, and Toxicity. **Angewandte Chemie – International Edition**, v. 53, n. 7, p. 1756–1789, 2014;

LIFSHIN, E. (Ed.). ***X-ray characterization of materials***. Weinheim - Wiley-VCH, 1999. 261 páginas.

LIMA Jr, E. et al. Heat generation in agglomerated ferrite nanoparticles in an alternating magnetic field, **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 46, n. 4, p. 045002, 2013.

LU, A. H.; SALABAS, E. L.; SCHÜTH, F. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization and application. **Angewandte Chemie – International Edition**, v. 46, n. 8, p. 1222-1244, 2007.

LUCENA, R.F. **Implantação de um programa de controle de qualidade em equipamentos de raios X por meio de medidores não invasivos**. 2010. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

LUPASCU, D. et al. Precision PAC measurements in Er_2O_3 and Ho_2O_3 single crystals and structure refinement. **Z. Phys. B**. n. 93, p. 441-447, 1994.

LUX, et al. Gadolinium-based nanoparticles for theranostic MRI-radiosensitization. **Nanomedicine (Lond.)** v. 10, n. 11, p. 1801–1815, 2015.

MALINOVSKII, Y.A.; BONDAREVA, O.S. Refined crystal structure of Er_2O_3 . **Kristallografiya**. v. 36, p. 1558-1560, 1991.

MASSILLON-JL, G. et al. Influence of phantom materials on the energy dependence of LiF:Mg,Ti thermoluminescent dosimeters exposed to 20–300 kV narrow x-ray spectra, ^{137}Cs and ^{60}Co photons. **Physics in Medicine and Biology**, v. 59, n. 15, p. 4149-4166, 2014.

MATBASE: ABS General Purpose. [Entre 2003 e 2016a]. Disponível em: <<http://www.matbase.com/material-categories/natural-and-synthetic-polymers/commodity-polymers/material-properties-of-acrylonitrile-butadiene-styrene-general-purpose-gp-abs.html#properties>>. Acesso em: maio de 2017.

MATBASE: PLA monomere (Polylactic Acid). [Entre 2003 e 2016b]. Disponível em <<http://www.matbase.com/material-categories/natural-and-synthetic-polymers/agro-based-polymers/material-properties-of-polylactic-acid-monomere-pla-m.html#general>>. Acesso em : maio de 2017.

MATSUDAIRA, H.; UENO, A. M.; FURUNO, I. Iodine contrast-medium sensitizes cultured mammalian-cells to x-rays but not to gamma-rays. **Radiation Research**. v. 84, n. 1, p. 144-148, 1980.

MATSUSHIMA, L.C. **Avaliação da resposta de detectores termoluminescentes na dosimetria de feixes clínicos utilizando diferentes objetos simuladores**. 2010. 96 páginas. Dissertação (mestrado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

MATSUSHIMA, L.C. **Determinação das curvas de isodose e confirmação do planejamento em Radioterapia de Intensidade Modulada – IMRT convencional empregando as técnicas de termoluminescência, luminescência opticamente estimulada e detectores semicondutores**. 2015. 156 páginas. Tese (Doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

MCQUAID, H.N. et al. Imaging and radiation effects of gold nanoparticles in tumour cells. **Sci. Rep.** v. 6, p. 19442, 2016.

MEIDANCHI, A. et al. ZnFe_2O_4 nanoparticles as radiosensitizers in radiotherapy of human prostate cancer cells. **Materials Science and Engineering C**. v. 46, p. 394–399, 2015.

MOWAT, P. et al. In Vitro Radiosensitizing Effects of Ultrasmall Gadolinium Based Particles on Tumour Cells. **J. Nanosci. Nanotechnol.** v. 11, p. 1-7, 2011.

NARANG, V.; KORAKAKIS, D.; SEEHRA, M.S. Nature of magnetism and magnetic-field-induced transitions in non-collinear antiferromagnet Er_2O_3 . **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 368, p. 353–359, 2014.

NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (NIST): Table of contents – Polymethyl Methacrylate. Atualizado em 2014. Disponível em: <<http://physics.nist.gov/PhysRefData/XrayMassCoef/ComTab/pmma.html>>. Acesso em: maio de 2017.

NATIONAL INSTITUTE OF STANDARDS AND TECHNOLOGY (NIST): Spectrophotometry. Atualizado em setembro de 2016. Disponível em: <<https://www.nist.gov/programs-projects/spectrophotometry>>. Acesso em: maio de 2017.

NGWA, W.; MAKRIGIORGOS, G.M.; BERBECO, R.I. Applying gold nanoparticles as tumor-vascular disrupting agents during brachytherapy: estimation of endothelial dose enhancement. **Physics in Medicine and Biology**, v. 55, p. 6533-6548, 2010.

NUNN, A.A.; DAVIS, S.D.; MICKA, J.A.; DEWERD, L.A. LiF:Mg,Ti TLD response as a function of photon energy for moderately filtered x-ray spectra in the range of 20–250 kVp relative to ^{60}Co . **Med. Phys.**, v. 35, n. 5, p. 1859-1869, 2008.

NUSSENZVEIG, H.M. **Curso de física básica – Eletromagnetismo**. 3ª reimpressão. Ed. Edgard Blücher LTDA. 2003.

OKUNO, E.; CALDAS, I. L.; CHOW, C.; **Física para ciências biológicas e biomédicas**. São Paulo: Ed. Harper & Row do Brasil, 1982.

OLSSON, L.E. et al. Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies. **Phys. Med. Biol.**, v. 34, n. 1, p. 43-52, 1989.

PINTO, T.M. **Nanopartículas de ouro para radioterapia com energia modulada**. 2013. 133 páginas. Tese (doutorado) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

PRADHAN, S.M.; et al. Development of a technique for improving coefficient of variation of $\text{CaSO}_4\text{:Dy}$ teflon-based TLD personnel monitoring system in low-dose region. **Radiat Prot Dosimetry**, v. 167, n. 4 p. 429-436, 2015.

RADIATION PRODUCTS DESIGN INC. Super-flex bolus with film(...) Disponível em: <<http://www.rpdinc.com/super-flex-bolus-with-film-bolx-i-05cm-thick-x-30cm-square-1710.html>>. Acesso em: maio de 2017.

REED, J.L. et al. Determination of the intrinsic energy dependence of LiF:Mg,Ti thermoluminescent dosimeters for ^{125}I and ^{103}Pd brachytherapy sources relative to ^{60}Co , **Medical Physics**, v. 41, n. 12, p. 122103, 2014.

RIBEIRO, I.S. et al. Samarium determination by neutron activation analysis in uranium-rich samples, **J. Radioanal. Nucl. Chem.**, v. 305, n. 1, p. 299-303, 2015.

RINNEBERG, H.H. Application of perturbed angular correlations to chemistry and related areas of solid state physics. **Atomic Energy Review**, v. 17, n. 2, 1979;

SAIKI, A. et al. Structural change of C-type rare earth oxides, ytterbium oxide and erbium oxide at high temperatures. **Journal of the Ceramic Assoc. of Japan**, v. 93, p. 649-654, 1985.

SAIKI, M. et al. Correlation study of air pollution and cardio-respiratory diseases through NAA of an atmospheric pollutant biomonitor, **J Radioanal. Nucl. Chem.** v. 299, n. 1, p. 773-779, 2014.

SARFRAZ, A.K.; HASANAIN, S.K. Size dependence of magnetic and optical properties of Co_3O_4 nanoparticles. **Acta Physica Polonica A**, v. 125, p. 139-144, 2014.

SCHREINER, L.J. Review of Fricke gel dosimeters. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 3, pp. 9-21, 2004.

SENA, C. et al. Charge distribution and hyperfine interactions in the vicinity of impurity sites in In_2O_3 doped with Fe, Co, and Ni. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 387, p. 165–178, 2015.

SHITU, J. et al. Electric-field gradients in Sm_2O_3 , Gd_2O_3 and Ho_2O_3 measured with perturbed-angular-correlation spectroscopy. **Phys. Rev. B**, v. 46, n. 13, p. 7987-7993, 1992.

SIEGBAHN, K. **Alpha-, beta- and gamma-ray spectroscopy**. Amsterdam: North Holland Publ, Volume 2. 1965. 1742 páginas;

STABIN, M. **Radiation Protection and Dosimetry: An Introduction to Health Physics**. 1ª edição. New York: Springer, 2008. 378 páginas.

SUN, S. et al. Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. **Science**, v. 287, n. 5460, p. 1989-1992, 2000.

SUN, S.; ZENG, H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 28, p. 8204-8205, 2002.

TADIC, M. et al. Magnetic properties of novel superparamagnetic iron oxide nanoclusters and their peculiarity under annealing treatment. **Applied Surface Science**, v. 322, p. 255–264, 2014.

TAKALE, R.A. et al. Optimizations of teflon embedded CaSO_4 : Dy based TLD for environmental monitoring applications. **J Radioanal Nucl Chem**, v. 302, p. 1405, 2014.

TANG, Y.J. et al. Finite size effects on the moment and ordering temperature in antiferromagnetic CoO layers. **Physical Review B**, v. 67, p. 054408, 2003.

ULBRICH, K. et al. Targeted Drug Delivery with Polymers and Magnetic Nanoparticles: Covalent and Noncovalent Approaches, Release Control, and Clinical Studies. **Chem. Rev.**, v. 116, p. 5338–5431, 2016.

UNIVERSITÄT BONN. Nukleare Festkörperphysik – Arbeitsgruppe Vianden. Gestörte Winkelkorrelation. Versão em alemão disponível em: <<https://tdpac.hiskp.uni-bonn.de/pac/tx-pac-de.html>>. Acesso em: maio de 2017.

UNIVERSITÄT BONN. Nukleare Festkörperphysik – Arbeitsgruppe Vianden. Gestörte Winkelkorrelation. Versão em inglês disponível em: <<https://tdpac.hiskp.uni-bonn.de/pac/tx-pac-en.html>>. Acesso em: maio de 2017.

VAKILI, M. et.al. Application of chitosan and its derivatives as adsorbents for dye removal from water and wastewater: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 113, p. 115–130, 2014.

VAN DER ZEE, J. Heating the patient: a promising approach? **Annals of Oncology**, v.13, n.8, p.1173-1184, 2002.

VENEZIANI, G.R. **Desenvolvimento de um objeto simulador *canis morphic* utilizando impressora 3D para aplicação em dosimetria na área de radioterapia veterinária**. 2017. 98 páginas. Tese (doutorado) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017;

VUOLO, J. H. **Fundamentos da Teoria de Erros**. 2ª Edição. Editora Edgard Blücher Ltda. São Paulo. 2000.

YANG, D.S. et al. The effectiveness of gadolinium MRI to improve target delineation for radiotherapy in hepatocellular carcinoma: A comparative study of rigid image registration techniques. **Physica Medica**, v. 30, n. 6, p. 676-681, (2014).

YOUNG, R.A. **The Rietveld Method**, Oxford University Press, 1995.

ZACATE, M.; JAEGER, H. Perturbed Angular Correlation Spectroscopy – A Tool for the Study of Defects and Diffusion at the Atomic Scale. **Defect and Diffusion Forum**. v. 311, p. 3-38, 2011.

Anexo I – Publicações e trabalhos apresentados

- Trabalhos publicados

Corrêa, E.L.; Bosch-Santos, B.; Cavalcante, F.H.M.; Corrêa, B.S.; Freitas, R.S.; Carbonari, A.W.; Potiens, M.P.A. Properties of Gd_2O_3 nanoparticles studied by hyperfine interactions and magnetization measurements. **AIP Advances**. v. 6, n. 5, p. 056112, 2016.

Veneziani, G. R.; Corrêa, E.L.; Potiens, M.P.A.; Campos, L.L. Attenuation coefficient determination of printed ABS and PLA samples in diagnostic radiology standard beams. **Journal of Physics: Conference Series (Online)**, v. 733, p. 012088, 2016.

- Trabalhos aceitos para apresentação em congresso

Corrêa, E.L.; Bosch-Santos, B.; Saiki, M.; Nascimento, N.M.; Effenberger, F.B.; Carbonari, A.W.; Potiens, M.P.A. **Determination of gadolinium and erbium in Gd_2O_3 and Er_2O_3 nanoparticles samples by neutron activation analysis**. 10th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications (IRRMA X). Chicago, 2017 (Poster).

Corrêa, E.L.; Bosch-Santos, B.; Pereira, L.F.D.; Carbonari, A.W.; Potiens, M.P.A. **^{60}Co irradiation effects in Gd_2O_3 and Er_2O_3 nanoparticles**. 10th International Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications (IRRMA X). Chicago, 2017 (Oral).