



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

**Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de  $^{198}\text{Au}$  para aplicação em braquiterapia**

**BEATRIZ RIBEIRO NOGUEIRA**

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

**Orientadora:  
Profa. Dra. Maria Elisa Chuery Martins Rostelato**

**São Paulo  
2022**

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

**Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de  $^{198}\text{Au}$  para  
aplicação em braquiterapia**

**Versão Corrigida**

**Versão Original disponível no IPEN**

**BEATRIZ RIBEIRO NOGUEIRA**

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

**Orientadora:  
Profa. Dra. Maria Elisa Chuery Martins  
Rostelato**

**São Paulo  
2022**

Fonte de Financiamento: CNPq (Processo 140143/2018-1)

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Como citar:

RIBEIRO NOGUEIRA, B. ***Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de 198-Au para aplicação em braquiterapia***. 2022. 75 f. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear), Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, IPEN-CNEN, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/>> (data de consulta no formato: dd/mm/aaaa)

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de geração automática da Biblioteca IPEN,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Ribeiro Nogueira, Beatriz

Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de 198-Au para aplicação em braquiterapia / Beatriz Ribeiro Nogueira; orientador Maria Elisa Chuery Martins Rostelato. -- São Paulo, 2022.

75 f.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear (Aplicações) -- Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 2022.

1. nanopartículas de ouro. 2. AuNPs. 3. nanobraquiterapia. 4. dosimetria. I. Chuery Martins Rostelato, Maria Elisa, orient. II. Título.

## FOLHA DE APROVAÇÃO

Autor: Beatriz Ribeiro Nogueira

Título: Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de  $^{198}\text{Au}$  para aplicação em braquiterapia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia Nuclear da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Data: 29/04/2022

### Banca Examinadora

Professor Dra.: Maria Elisa Chuery Martins Rostelato

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Julgamento: Aprovada

Professor Dra.: Carla Daruich de Souza

Instituição: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

Julgamento: Aprovada

Professor Dr.: Valtencir Zucolotto

Instituição: Instituto de Física de São Carlos

Julgamento: Aprovada

Professor Dr.: Marcelo Yudi Icimoto

Instituição: Universidade Federal de São Paulo

Julgamento: Aprovada

A todos os meus professores, que me  
guiaram ao longo desta trajetória.

## **AGRADECIMENTOS**

À minha orientadora, Doutora Maria Elisa Chuery Martins Rostelato por todo o empenho a mim dedicados.

Ao Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN/CNEN –SP), em especial ao Centro de Tecnologia das Radiações (CETER) por ter disponibilizado suas instalações para o desenvolvimento deste trabalho.

À Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida.

Ao grupo de braquiterapia do IPEN: Dr. Carlos Zeituni, Dr. Anselmo Feher, Dr. João, Moura, Dra. Daiane Cristini Barbosa de Souza, Msc. Wilmmmer Alexander Arcos Rosero, Msc. Camila Primo e, em especial a Msc. Hamona Novaes, Msc. Rodrigo Teixeira, Msc. Lucas Angelocci, Msc. José Tiago Silva pelo companheirismo, e ainda a Dra. Carla Daruich de Souza, pelo caminhos abertos e parceria nesta jornada.

A Dra. Célia Marina Napolitano pelo conhecimento dividido comigo ao longo de todos estes anos e que foi de grande importância a este trabalho.

A engenheira Elizabeth S. R. Somessari pela realização dos ensaios de irradiação dos dosímetros.

Ao Dr. Tufic Madi Filho por nos doar parte dos primeiros insumos usados quando iniciamos o desenvolvimento das nanopartículas.

A Dra. Patrícia Varela Calais pela ajuda nas correções do texto e conhecimento compartilhado.

Ao meu marido, Dr. Diego Vergaças de Sousa Carvalho por todo o auxílio, carinho e apoio.

Aos demais amigos e colegas do Centro de Tecnologia das Radiações pelo apoio durante o desenvolvimento deste trabalho, e ensinamentos científicos e de vida.

*“Seja prático, assim como generoso em seus ideais. Mantenha seus olhos nas estrelas, mas lembre-se de manter os pés no chão.”*

**Theodore Roosevelt**

## RESUMO

NOGUEIRA, Beatriz R. ***Desenvolvimento e abordagem dosimétrica de nanopartículas de 198-Au para aplicação em braquiterapia.*** 2022. 75 f. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

O câncer é um grande problema de saúde pública mundial, e por este motivo o desenvolvimento de novas metodologias para o tratamento de câncer é de grande importância. Os estudos na área de nanotecnologia estão em amplo crescimento, inclusive para o tratamento de neoplasias malignas. Com isso, uma nova modalidade de braquiterapia com uso de nanopartículas (NPs) vem sendo estudada. O objetivo deste trabalho foi realizar o desenvolvimento de uma síntese para a obtenção de nanopartículas de ouro radioativo ( $^{198}\text{AuNPs}$ ), e caracterização dosimétrica para o uso em braquiterapia de câncer de próstata. Para este trabalho, foi necessário a realização de uma síntese inédita, partindo do ouro metálico radioativo até a obtenção das  $^{198}\text{AuNPs}$  já recobertas, e para fins de comparação, foi realizada também a mesma síntese com o ouro não radioativo. O diâmetro hidrodinâmico das  $^{198}\text{AuNPs}$  logo após a reação foi de  $46,86 \text{ nm} \pm 7,17 \text{ nm}$ , e o índice de polidispersão foi de  $29,38 \% \pm 0,35 \%$ . Os núcleos das nanopartículas produzidas apresentaram diâmetro médio de  $7,6 \text{ nm} \pm 3,4 \text{ nm}$ . Para a realização da dosimetria TLD, um objeto simulador, manufaturado por impressão 3D foi produzido. Para validar a geometria deste objeto simulador, foi realizada uma simulação com o código MCNP4C (*Monte Carlo N-Particle Transport Code v. 4C*). O resultado da dosimetria experimental com as  $^{198}\text{AuNPs}$  foi também validado o código MCNP4C. A simulação por Monte Carlo demonstrou que para pontos maiores que 20 mm, as taxas de dose são inferiores a 0,005 cGy/h e tendem a zero. Os dados experimentais e *in silico* apresentaram comportamentos semelhantes. As taxas de dose obtidas para a distância de 10 mm a partir do centro da fonte de 0,0320 cGy/h. Estes resultados apontam que a braquiterapia com  $^{198}\text{AuNPs}$  é promissora, pois poderá entregar a dose focada na região de interesse.

Palavras-chave: nanopartículas de ouro, AuNPs, nanobraquiterapia, dosimetria



## ABSTRACT

NOGUEIRA, Beatriz R. **Dosimetric approach and development of 198-Au nanoparticles for brachytherapy application.** 2022. 75 f. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear) – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN/SP. São Paulo.

Cancer is a major public health problem worldwide, and for its new methodologies for cancer treatment of cancer has a major importance. Nanotechnology studies are increasing widely, including for malignant neoplasms treatment. Thus, a new modality of brachytherapy using nanoparticles (NPs) has been studied. The aim of this work was to develop a synthesis for obtaining radioactive gold nanoparticles ( $^{198}\text{AuNPs}$ ), and its dosimetric characterization for prostate cancer brachytherapy. For this work, a new synthesis, starting from radioactive metallic gold until obtaining the coated  $^{198}\text{AuNPs}$  was performed. This synthesis was also carried out with non-radioactive gold for comparison purposes.  $^{198}\text{AuNPs}$  hydrodynamic diameter (right after the reaction) was  $46.86 \text{ nm} \pm 7.17 \text{ nm}$ , and its polydispersity index was  $29.38 \% \pm 0.35\%$ . The nanoparticle nuclei presented a  $7,6 \text{ nm} \pm 3,4 \text{ nm}$  diameter size. For TLD dosimetry, a 3D printed phantom was produced. To validate the phantom geometry, a MCNP4C (*Monte Carlo N-Particle Transport Code v. 4C*) simulation was performed. Experimental dosimetry of  $^{198}\text{AuNPs}$  was also validated by MCNP4C. Monte Carlo simulation showed that for distances greater than 20 mm, dose rates are less than 0.005 cGy/h and tends to zero with the increase of the distance from the source. A 0.0320 cGy/h dose rate was obtained for 10 mm from the center of the source. These results indicate that  $^{198}\text{AuNPs}$  brachytherapy is a promising technique, as it can deliver the dose focused on the region of interest.

Keywords: gold nanoparticles, AuNPs, nanobrachytherapy, dosimetry

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	10
1.1 Braquiterapia e as nanopartículas .....	11
2 OBJETIVO .....	13
2.1 Aspectos de originalidade .....	13
2.2 Objetivos Específicos .....	13
3 REVISÃO DA LITERATURA .....	15
3.1 O câncer .....	15
3.1.1 Câncer de Próstata .....	16
3.1.2 Braquiterapia e o câncer de próstata.....	18
3.1.3 Braquiterapia com nanopartículas .....	20
3.2 Nanopartículas .....	21
3.2.1 Nanopartículas de ouro .....	21
3.2.2 <sup>198</sup> Au e as nanopartículas.....	23
3.3 Dosimetria das radiações .....	24
3.3.1. Dosimetria Termoluminescente .....	26
4. METODOLOGIA.....	28
4.1 Nanopartículas de ouro .....	28
4.1.1 Materiais .....	28
4.1.2 Ativação do ouro .....	29
4.1.3 Dissolução do ouro .....	29
4.1.4 Síntese das AuNPs .....	30
4.1.4.1 Avaliação do recobrimento .....	30
4.1.4.2 Síntese para produção de <sup>198</sup> AuNPs .....	31
4.1.5 Caracterização das nanopartículas .....	31

4.2. Dosimetria das nanopartículas .....	34
4.2.1 Materiais .....	34
4.2.2 Desenvolvimento do objeto simulador .....	35
4.2.3 Aferição da atividade das 198-AuNPs .....	35
4.2.4 Espectrometria gama do 198-Au por detecção no germânio hiperpuro .....	36
4.2.5 Dosimetria Termoluminescente .....	37
4.2.6 Irradiação dos TLDs com as NPs e leitura dos dosímetros .....	40
4.2.7 Dosimetria por Monte Carlo.....	41
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	44
5.1 Síntese e caracterização das nanopartículas .....	44
5.1.1 Seleção do recobrimento .....	44
5.1.2 Síntese das AuNPs .....	45
5.1.3 Morfologia e análise cristalográfica das AuNPs.....	47
5.1.3 Tamanho e estabilidade .....	51
5.2 Dosimetria das nanopartículas .....	55
5.2.1 Desenvolvimento do objeto simulador .....	55
5.2.2 Aferição da atividade das 198-AuNPs.....	58
5.2.2 Espectrometria gama do 198-Au.....	58
5.2.3 Dosimetria.....	60
6. CONCLUSÕES .....	64
7. SUGESTÕES PARA TRABALHO FUTUROS .....	66
REFERÊNCIAS.....	67

## 1 INTRODUÇÃO

Câncer é um hiperônimo para um grupo de doenças que são caracterizadas pela ausência da apoptose celular e crescimento não controlado das células. As neoplasias ou tumores cancerosos podem ser malignos, o que significa que eles possuem células distintas dos tecidos normais e podem se espalhar ou infiltrar tecidos próximos. Em geral os cânceres são denominados em função do órgão ou tecido no qual se formam [1,2,3].

Considerado um grande problema de saúde pública, o câncer corresponde a quase 15% das ocorrências de morte em todo o mundo. O número de mortes decorrentes de câncer é maior do que os casos ocasionados pela HIV/AIDS, tuberculose e malária juntas, sendo uma das principais causas de mortes antes do 70 anos [2,3,4,5].

No ano de 2018 em todo o mundo, foram diagnosticados 17 milhões de casos de câncer e 9,5 milhões de óbitos (sem contabilizar casos de câncer de pele não melanoma). A Agência Internacional de Pesquisa de Câncer (IARC) estima que devido ao crescimento e ao envelhecimento da população no ano de 2030, o número de novos casos de câncer chegue a 21,7 milhões e o número de mortes ocasionadas sejam de 13 milhões [2,4,5]. Dentre os diversos tipos de cânceres, o câncer de próstata é o quarto tipo de câncer com maior incidência no mundo, e na população masculina, o câncer de próstata é o segundo mais frequente, com uma incidência de 13,5 % [2,6,7].

O tratamento do câncer deve considerar fatores como o tipo de câncer e o estágio em que se encontra. Para o câncer de próstata, dentre as técnicas para tratamento destacam-se a cirurgia e o uso de radiação (teleterapia e braquiterapia). A braquiterapia é uma modalidade de radioterapia em que uma

fonte radioativa é posicionada bem próxima ou até em contato com a área a ser tratada. Atualmente uma das modalidades para o tratamento do câncer de próstata é o implante permanente de sementes milimétricas de iodo-125 ou de paládio-103 [8,9,10].

As pesquisas em nanotecnologia estão em amplo crescimento em diversos setores em todo o mundo inclusive no Brasil. O uso das nanopartículas (NPs) para aplicações médicas das mais diversas formas, inclusive para o uso de NPs radioativas ao invés das tradicionais sementes para a braquiterapia, vem sendo estudada [11,12,13,14].

### **1.1 Braquiterapia e as nanopartículas**

Braquiterapia é uma modalidade de radioterapia que consiste em uma terapia de curta distância, em que uma fonte radioativa encapsulada é posicionada bem próxima ou até em contato com a área a ser tratada. Atualmente, para o câncer de próstata o tratamento pode ser realizado com o implante de sementes de iodo-125 ou de paládio-103. A literatura reporta um índice de sobrevivência de até 98% dos pacientes após 10 anos do tratamento [15,16,17].

Para o tratamento do câncer de próstata por braquiterapia podem ser usadas centenas de sementes radioativas, que são posicionadas geralmente ao redor da região de interesse [8]. Para a realização deste procedimento é necessário a internação do paciente, e apesar de apresentar vantagens sobre outros tipos de tratamento, a braquiterapia ainda pode vir a trazer desconfortos. Visando a otimização da braquiterapia e mitigar os seus efeitos indesejados, uma nova abordagem com nanopartículas, ao invés das tradicionais sementes milimétricas vem sendo estudado por alguns grupos de pesquisa [11,12,18].

As nanopartículas de ouro (AuNPs) são biocompatíveis e apresentam baixa toxicidade, podem ter tamanho e afinidade inerente à vasculatura tumoral, além de possuir propriedades radiológicas adequadas para o uso em braquiterapia

[14,19,20]. Contudo, o uso de nanopartículas radioativas para aplicação em tratamento de câncer, ainda requer amplo estudo sobre suas características, e sobretudo, por se tratar de uma fonte radioativa, é necessário estudos acerca de seu comportamento dosimétrico.

O momento histórico é favorável a essa linha de pesquisa, sobretudo no Brasil, pois as soluções dessa aplicação ainda estão na fase inicial. A viabilização de pesquisas para a braquiterapia com nanopartículas possibilitará os pesquisadores envolvidos integrar à vanguarda do desenvolvimento da nanotecnologia para braquiterapia. Perder a perspectiva do atual momento poderá impor aos brasileiros novamente a posição de compradores de recursos para este tipo de tratamento.

## 2 OBJETIVO

Desenvolvimento de uma síntese para a obtenção de nanopartículas de  $^{198}\text{Au}$  (radioativa), para posterior realização de caracterização dosimétrica para o uso em braquiterapia de câncer de próstata.

### 2.1 Aspectos de originalidade

A originalidade do projeto está na avaliação de nanopartículas de ouro como fontes para braquiterapia, realizando uma caracterização dosimétrica desta nova fonte. Para tal, neste trabalho foi desenvolvida uma síntese para a obtenção das nanopartículas de ouro prevendo o trabalho com o material radioativo, e também foi desenvolvido e produzido um objeto simulador específico para acomodar as nanopartículas para a realização da dosimetria relativa por termoluminescência, contribuindo assim para o processo de desenvolvimento da nanobraquiterapia pelo IPEN. A aplicação de NPs para braquiterapia vem sendo estudada por poucos grupos no mundo, e estas NPs já possuem uma finalidade prática, contudo para que seu uso na prática clínica possa ser consolidado, é necessário realizar diversos estudos, entre estes sua caracterização dosimétrica.

### 2.2 Objetivos Específicos

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Desenvolvimento de método para a síntese de nanopartículas de  $^{198}\text{Au}$  (radioativa) e  $^{197}\text{Au}$  (não radioativa);
- Seleção e aplicação de método para recobrimento das nanopartículas;
- Caracterização físico-química e morfológica das de nanopartículas de ouro não radioativa;
- Desenvolvimento de método para dosimetria relativa e definição da configuração experimental;

- Seleção e calibração dos dosímetros termoluminescente (TLDs): avaliação da reprodutibilidade e avaliação da linearidade;
- Planejamento, desenvolvimento e produção de um objeto simulador (phantom) específico para a realização da dosimetria relativa por termoluminescência de NPs;
- Avaliação da atividade das NPs em uma câmara de ionização tipo poço;
- Caracterização dosimétrica relativa das  $^{198}\text{Au}$ NPs, e avaliação dos resultados obtidos pela microdosimetria relativa experimental.



### 3 REVISÃO DA LITERATURA

#### 3.1 O câncer

De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa de Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*) cerca de 15 % das mortes em todo mundo são causadas pelo câncer, o que representa um total maior que a AIDS, tuberculose e malária somadas. A IARC ainda estimou para o ano de 2020 um total de 19 milhões de novos casos de câncer, e 10 milhões de mortes devido ao câncer, o que corresponde somente para o ano de 2012, cerca de 27.397 mortes por dia. Com estes números, o câncer se destaca como um grande problema de saúde pública em todo o mundo [2,4,21].

Para o ano 2030, a IARC estimou que devido ao crescimento e envelhecimento da população mundial haverá cerca de 73 milhões de pessoas vivas com a doença, serão descobertos aproximadamente 21,7 milhões de novos casos, e ocorrerão 13,2 milhões de mortes devido ao câncer (considerando-se o câncer de pele não melanoma). Atualmente devido ao avanço da tecnologia e da medicina, é possível a obtenção de diagnósticos cada vez mais precoces, com exames cada vez menos invasivos, possibilitando um número maior de descoberta da doença, principalmente nos estágios iniciais [5,7].

Para o Brasil, no biênio 2020-2022, estimou-se a ocorrência de cerca de 625 mil casos novos de câncer, sendo que 450 mil destes casos não são relacionados ao câncer de pele não melanoma . O perfil epidemiológico de câncer no Brasil assemelha-se aos observados em países da América Latina e Caribe, nos quais os cânceres de próstata em homens e de mama em mulheres serão os mais frequentes [6,7].

Até o ano de 2021, grande parte dos casos de câncer no Brasil é administrado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), e o Estatuto da Pessoa com Câncer (LEI Nº 14.238) instituiu em 19 de novembro de 2021 de

acordo com o Art. 12 a obrigatoriedade de atendimento integral à saúde da pessoa com câncer por intermédio do SUS [22].

Sendo um dos maiores e mais complexos sistemas de saúde pública do mundo, o SUS abrange atendimentos de baixa, média e alta complexidade, e garante acesso gratuito para toda a população do Brasil [23]. Por este motivo é de grande importância a continuidade em investimentos no desenvolvimento de ações abrangentes para o controle do câncer, em diferentes níveis de atuação, como: na promoção da saúde, na detecção precoce, na assistência aos pacientes, na vigilância, na formação de recursos humanos, na comunicação e mobilização social, na pesquisa e na gestão do SUS [7]. Neste contexto, torna-se de grande importância o desenvolvimento de tratamentos produzidos no Brasil, que possam apresentar baixo custo e simplificar a logística de distribuição, aumentando abrangência de tratamentos para a população.

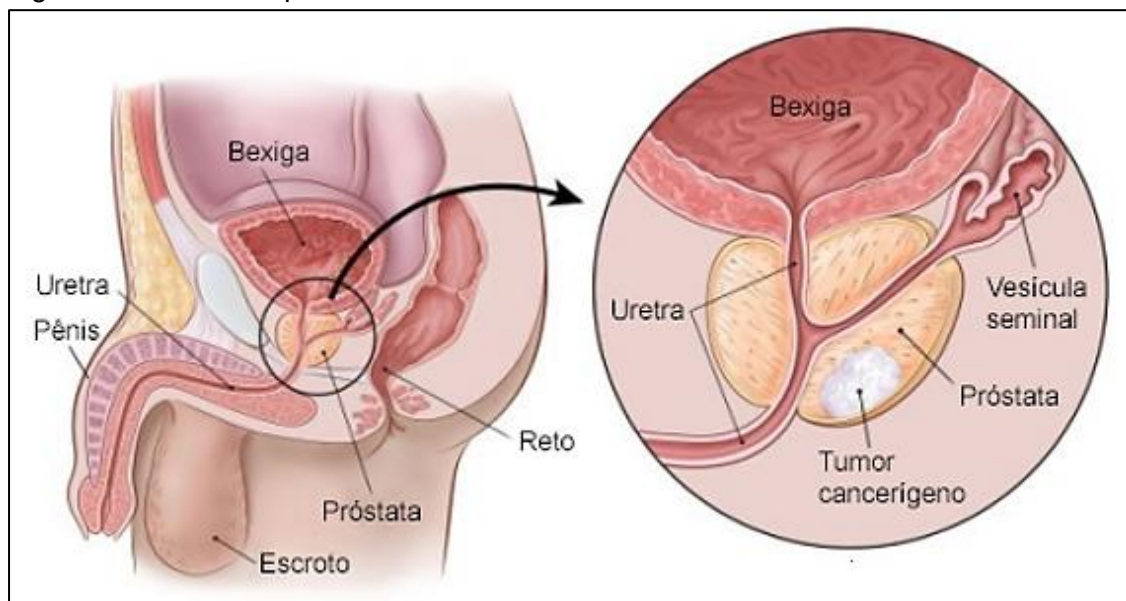
### **3.1.1 Câncer de Próstata**

A próstata é uma glândula que está presente somente nos homens e que em homens jovens possui as dimensões parecidas com uma noz (4 cm de largura x 3 cm de altura x 2 cm de profundidade), podendo aumentar de tamanho conforme o envelhecimento. Esta glândula se localiza na parte baixa do abdômen próximo ao canal uretral, logo abaixo da bexiga e à frente do reto. A função primária da próstata é a produção do sêmen [8,24,25]. Na Figura 1 é apresentado de forma simplificada o sistema reprodutor masculino, com destaque para a posição da próstata, e um exemplo de câncer na próstata.

O câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais comum entre os homens, e apresentou incidência 1,3 milhão de casos em 2018 em todo o mundo. Estima-se que 8% dos homens sejam diagnosticados com câncer de próstata ao longo da vida. A incidência do câncer de próstata aumenta com o passar dos anos, aproximadamente 75% dos casos ocorrem em pacientes com 65 anos ou mais,

sendo que para os homens abaixo de 45 anos o registro desta doença é esporádico [6,7,24,26,27].

Figura 1 – Sistema reprodutor masculino



Fonte: American Câncer Society, 2019 apud Oncoguia, 2020 [28,29].

No Brasil o aumento das taxas de incidência deste câncer ao longo dos anos pode ser associado ao aumento da expectativa de vida do brasileiro. Sem considerar o câncer de pele não melanoma, o câncer de próstata já é o mais incidente na população de homens no Brasil [7]. Na grande maioria dos casos, o câncer de próstata pode apresentar um crescimento lento, podendo demorar até 15 anos para atingir um volume de 1 cm<sup>3</sup>, contudo, aproximadamente 50% dos casos podem desenvolver metástases [24,27].

Assim como outros tipos de câncer, a abordagem para o tratamento do câncer de próstata deve considerar diversos fatores tais como: tamanho e extensão do tumor, agressividade aparente (características patológicas), o resultado do PSA (antígeno prostático específico), idade, efeitos colaterais do tratamento, outros problemas médicos coexistentes, além das preferências do paciente [8,30]. Entre as opções de tratamento, para alguns cânceres, pode-se citar a cirurgia (prostatectomia radical), quimioterapia, hormonioterapia, imunoterapia e a radioterapia (teleterapia ou braquiterapia) [8,9,10,24,31].

Para a grande parcela da população brasileira, as alternativas para o tratamento do câncer de próstata são a cirurgia e/ou a radioterapia (teleterapia). No método cirúrgico (prostatectomia radical), a próstata e os demais tecidos adjacentes são removidos, os principais efeitos colaterais normalmente relatados são a incontinência urinária e a impotência sexual. A teleterapia, que atualmente é o tratamento mais utilizado, que consiste no uso de um feixe de radiação externo, neste tratamento a próstata e os tecidos vizinhos são tratados por um feixe de radiação gerado em um acelerador linear de elétrons, o que também podem causar efeitos colaterais indesejados [8,31].

### **3.1.2 Braquiterapia e o câncer de próstata**

A braquiterapia é uma modalidade da radioterapia que consiste em uma terapia de curta distância, ou seja, em que a fonte de radiação, é posicionada próxima ou em contato com a região a ser tratada. No tratamento com braquiterapia a dose é liberada de forma contínua, durante um curto período de tempo (implantes temporários) ou durante todo o período de decaimento da fonte (implantes permanentes) [15,16,32].

A braquiterapia, sobretudo com implantes permanentes (sementes), pode ser aplicada para o tratamento de diversos cânceres. As sementes podem ser utilizadas para tratamento de retinoblastoma (câncer na retina), gliomas (tumor no sistema nervoso central) e câncer na próstata [16,33]. Diversos fatores devem ser considerados para o uso de implantes permanentes tais como a escolha do radionuclídeo, a técnica de planejamento, a dose total prescrita, entre outros fatores [16]. Os implantes com sementes são considerados procedimentos de baixo impacto e semi cirúrgicos. No geral, após um a três dias do procedimento, a grande maioria dos pacientes pode retornar à atividade normal, com pequena ou até nenhuma dor [8,34].

Atualmente, para o câncer de próstata o uso de implantes permanentes de pequenas fontes radioativas é frequentemente utilizado como tratamento

primário com finalidade curativa, o tratamento pode ser realizado com o implante permanente de sementes radioativas. Estas sementes são posicionadas com o auxílio de um aplicador específico que possui uma agulha de grande calibre. Para o tratamento de braquiterapia com o implante de sementes permanentes, de dezenas a centenas de sementes podem ser usadas, e para que todas as sementes sejam posicionadas é necessário um grande número de injeções [8,10,16,35].

De acordo com a literatura, o tratamento com a cirurgia de prostatectomia radical chega a apresentar 45% de paciente com impotência sexual e até 22% para incontinência, para a braquiterapia estes números são de apenas 15% dos pacientes apresentam alteração da atividade sexual e menos de 1% apresentaram incontinência urinária [8,34,36]. Os resultados do tratamento com braquiterapia após 10 anos para pacientes de baixo risco, apresentaram um índice de sobrevivência de 98% [17,37].

Este tratamento pode ser considerado um método menos invasivo (quando comparado ao método cirúrgico), uma vez que os tecidos saudáveis adjacentes são menos afetados pelo efeito da radiação (quando comparado a teleterapia) e com isso a ocorrência de efeitos colaterais é menor em relação a outros procedimentos. Contudo, as sementes aplicadas são implantes permanentes e não são removidas posteriormente. Outro problema desta técnica é que as sementes podem irradiar os tecidos próximos à região de interesse [8,13].

No Brasil as sementes para implante permanente estão na fase final de desenvolvimento, e a aquisição de sementes importadas apresenta custo elevado, o que inviabiliza seu uso em uma escala mais abrangente [8,34,36]. Além disso o procedimento de inserção das fontes utiliza agulhas que atravessam o peritônio até atingirem a próstata, e para este procedimento é necessária a internação do paciente. Inflamação e desconforto são comumente relatados [15,16,17]. Outra desvantagem que a braquiterapia com implantes permanentes apresenta é que

estas sementes geralmente produzem artefatos em exames de imagem, o que acaba impedindo a delimitação de cânceres recorrentes [8,36].

### **3.1.3 Braquiterapia com nanopartículas**

A nanotecnologia é um campo de estudo relativamente novo e que ainda está em pleno desenvolvimento em todo o mundo. No Brasil o Ministério de Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) em agosto de 2013 lançou a Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia (IBN), com o intuito de criar, integrar e fortalecer atividades relacionadas à nanotecnologia a fim de promover o desenvolvimento científico e tecnológico deste setor [38].

As pesquisas e uso de NPs em áreas médicas também estão em amplo crescimento, e em particular para o tratamento de câncer, as pesquisas em nanotecnologia e o uso de nanopartículas (NPs) estão em voga. Uma nova técnica utilizando NPs radioativas ao invés das tradicionais sementes para a braquiterapia que vem sendo estudada por alguns grupos pelo mundo [11,12,39].

A premissa da braquiterapia com NPs é a possibilidade de se tratar o tumor de forma minimizar a entrega de dose de radiação aos tecidos adjacentes sadios, em um procedimento menos invasivo, uma vez que elas poderiam ser inseridas diretamente no tumor, evitando assim os efeitos indesejados do tratamento com radiação e diminuindo o desconforto aos pacientes [14,19,20]. Para este tratamento a injeção das NPs poderia ocorrer uma única vez diretamente no tumor, e o tamanho diminuto das partículas possibilitaria a difusão no tumor, criando assim uma distribuição homogênea das NPs e por consequência uma distribuição uniforme da radiação. É importante ressaltar que a literatura evidenciou que a braquiterapia com NPs é efetiva para inibir o crescimento tumoral, como o demonstrado por Chanda et al (2010), que observou uma redução de mais de 80% do volume tumoral em testes in vivo realizados em ratos [14,18,19,20].

## 3.2 Nanopartículas

O prefixo “nano” indica que a(s) dimensão(s) de uma determinada entidade estrutural está na ordem de nanômetros, ou  $10^{-9}$  metros. Existem diversas maneiras para se definir uma nanopartícula. Quando consider-se apenas o tamanho uma nanopartícula pode ser definida como um material com menos que 100 nanômetros em ao menos uma de suas dimensões. Outra definição leva em consideração a distribuição de tamanho das partículas, e considera que um nanomaterial deve possuir ao menos 50% de partículas em que ao menos uma dimensão é menor ou igual a 100 nm [11,40,41].

Em diversos campos da ciência, o uso da nanotecnologia tem sido amplamente estudado a fim de desenvolver novos materiais, novos produtos e processos a partir da manipulação átomos e moléculas, os materiais em tamanho nanométrico podem apresentar características diferentes quando comparados aos mesmos materiais em escala macrométrica [11,39,40].

As possibilidades de áreas de aplicação para os nanomateriais são amplas e, portanto existem vários tipos de NPs. Os nanomateriais e dispositivos, podem ser classificados de acordo com as suas nanopartículas portadoras como as lipossomas, micelas poliméricas, dendrímeros, nano-cantilevers, nanotubos de carbono, quantum dots, nanopartículas magnéticas e AuNPs. A literatura aponta algumas NPs que vêm sendo estudadas para o uso em braquiterapia tais como  $^{198}\text{-Au}$ ,  $^{103}\text{-Pd}$  e  $^{177}\text{-Lu}$  [18,19,20,42,43,44] .

### 3.2.1 Nanopartículas de ouro

As AuNPs podem apresentar, em função do tamanho da partícula, diversas propriedades tais como a fluorescência, ponto de fusão, condutividade elétrica, permeabilidade magnética e reatividade química e coloração diferente da habitual. As diferentes propriedades que estas nanopartículas podem apresentar, possibilita o seu uso nas mais diversas áreas e possibilidades de aplicações como

por exemplo nos campos da biologia/medicina, (com o uso de marcadores biológicos, como carreadores de drogas, ou para a separação/purificação de moléculas, entre outros) nas ciências ambiental (para detectores e monitoramento microbiano, por exemplo) e em aplicações industriais e eletrônicas (como para a produção de painéis solares mais eficientes, ou embalagens alimentícias com agente antimicrobiano, entre outras) [11,39,45,46,47,48].

As AuNPs ainda podem ser confeccionadas em diferentes geometrias (esférico, cúbico e cilíndrico, por exemplo), e já são utilizadas, por exemplo, para carregar nucleotídeos, anticorpos e proteínas, além de outras aplicações biotecnológicas [20,43].

As nanopartículas de ouro, dentre as NPs metálicas, destacam-se pela possibilidade de apresentar boas propriedades para o fins terapêuticos (compatibilidade biológica, baixa toxicidade, boas propriedades ópticas e eletrônicas), e para a aplicação em braquiterapia as AuNPs podem apresentar tamanho e afinidade inerente à vasculatura tumoral, além de propriedades radioquímicas favoráveis [14,19,20].

Os espaços existentes nos vasos tumorais podem variar de 100 nm a 2 µm, e as AuNPs podem apresentar tamanhos menores que 50nm, com isso as nanopartículas, sobretudo as AuNPs, facilmente podem penetrar a rede vascular do tumor, adentrarem e permanecerem nas células tumorais. O efeito de permeabilidade e retenção aumentados (EPR), e a matriz extracelular desordenada e ausência de sistema linfático do tumor favorecem a permanência das NPs dentro do tumor, maximizando o tratamento e reduzindo o efeito nos tecidos saudáveis [13,14,18,49]. A literatura ainda reporta que o alcance da penetração das nanopartículas (até 11 mm no tecido), é extenso suficiente para destruir as células do tumor prostático, mas curto o bastante para não atingir os tecidos saudáveis adjacentes [19,50].

Os métodos para a obtenção de AuNPs por redução química possuem duas etapas principais, a redução e a estabilização. Os agentes de redução

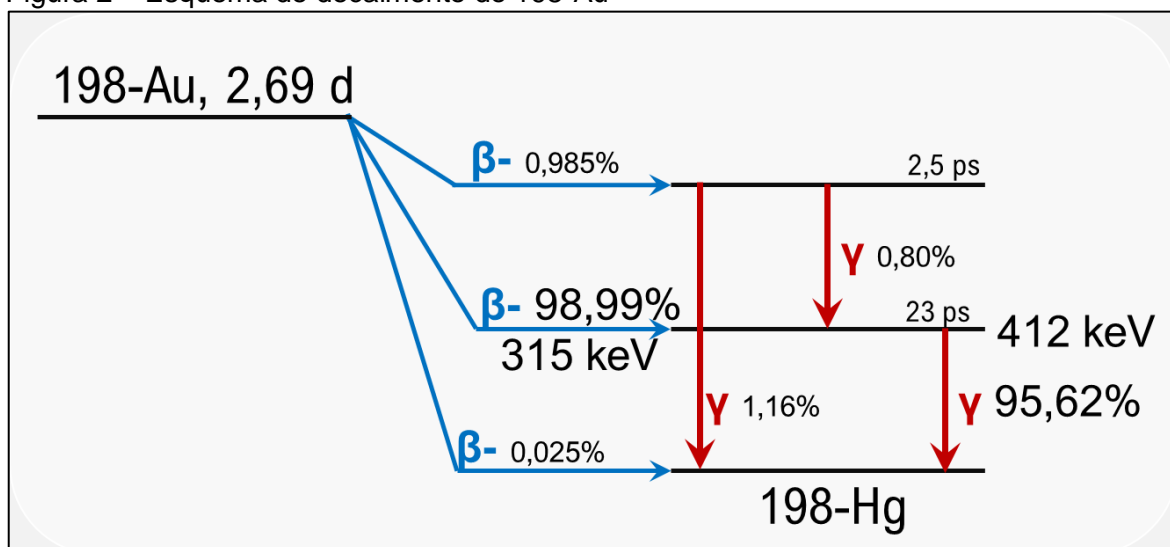


fornecem elétrons ao  $\text{Au}^{3+}$  (proveniente do  $\text{HAuCl}_4$ ) possibilitando a sua redução para  $\text{Au}^{1+}$  e então para  $\text{Au}^0$ , que é o estado de ionização estável que permite a obtenção das nanopartículas. Os agentes de estabilização por sua vez evitam a agregação das nanopartículas, atribuindo a elas uma força de repulsão que pode controlar características como taxa de crescimento, tamanho, geometria [51,52].

### 3.2.2 198-Au e as nanopartículas

O  $^{198}\text{Au}$  possui meia-vida de 2,69 dias, e em sua desintegração há a emissão de um  $\beta^-$  0,315 MeV (98,99 %), e então um  $\gamma$  de 0,412 MeV (95,62%) para então chegar na forma estável do  $^{198}\text{Hg}$ . O ouro natural apresenta seção de choque para nêutrons de 100 Barns, tornando a produção de  $^{198}\text{Au}$  relativamente fácil. Na Figura 2 apresenta-se o esquema de decaimento do  $^{198}\text{Au}$  [53].

Figura 2 – Esquema de decaimento do  $^{198}\text{Au}$



Fonte: Adaptado de Huang, 2016 pela autora da tese [53].

Estes parâmetros são de interesse para o tratamento de câncer da próstata, e apesar de o  $^{198}\text{Au}$  decair para  $^{198}\text{Hg}$ , já foi relatado na literatura que as quantidades utilizadas de ouro terapêutico (picogramas a nanogramas) estão bem abaixo dos níveis de toxicidade química, o que é indicador da viabilidade de

desenvolvimento de NPs fazendo o uso do ouro radioativo ( $^{198}\text{AuNPs}$ ) para o uso terapêutico [16,50,54,55].

Estes dados corroboram com a ideia de utilizar as  $^{198}\text{AuNPs}$  no tratamento do câncer de próstata, contudo, antes de se cogitar uma aplicação clínica, há de se avaliar a dificuldade prática para a produção destas NPs radioativas, além de avaliar as suas propriedades físico-químicas, dosimétricas (por objeto simulador, Monte Carlo, *in-vitro* e *in-vivo*), além de testes *in-vitro* e *in-vivo*.

A caracterização dosimétrica das  $^{198}\text{AuNPs}$  apresenta grande importância, uma vez que irá possibilitar a obtenção dos dados dosimétricos relativos das  $^{198}\text{AuNPs}$  além da obtenção dos valores de atividade. Estes dados demonstrarão o potencial das NPs como fontes braquiterápicas.

### **3.3 Dosimetria das radiações**

Atualmente a radiação ionizante é empregada em vários setores como na ciência, medicina, indústria, geração de energia, entre outros. No campo da medicina, a radiação ionizante é utilizada para o diagnóstico de doenças, bem como no tratamento de algumas doenças usando raios x de alta energia, elétrons, e partículas pesadas carregadas [56].

O termo dosimetria das radiações, em geral, refere-se ao ato de mensurar a quantidade e qualidade de radiação ionizante, e ao que tange o campo da física médica pode ser considerado o aspecto mais importante, pois garante que a dose entregue ao paciente é aquela desejada [56]. O início das experimentações em dosimetria data dos primeiros anos de 1900, e com o passar do tempo diversas metodologias foram abordadas, porém com o advento dos computadores, novos métodos foram desenvolvidos. Em 1995, como sugestão para normalizar as práticas dosimétricas nesta modalidade, surgiu a TG-43. Atualmente o TG-43 U1 (versão atualizada do TG-43), é o protocolo adotado para

cálculo de dose em braquiterapia da *American Association of Physicists in Medicine* (AAPM) [57,58].

Para este trabalho a norma dosimétrica considerada será, portanto, a TG-43 U1. Este modelo permite duas diferentes abordagens para o cálculo de dose: 2D (para uma fonte linear com simetria cilíndrica, como as sementes, por exemplo) 1D (para fonte pontual, como por exemplos NPs). Este protocolo define que fonte é qualquer material radioativo que seja passível de uso para braquiterapia, e define ainda que não há restrições de tamanho ou simetria [57,59].

Para este trabalho adequa-se o conceito de fonte pontual, que pode ser definida como uma aproximação onde uma fonte pode ser considerada como um ponto sem dimensões, e esta sujeita a lei do inverso do quadrado da distância. Pode-se tratar a fonte como sendo pontual caso as dimensões da fonte sejam desprezíveis quando comparadas às dimensões do problema analisado (tamanho das NPs comparado ao tamanho do tumor prostático) [59].

A dose ( $D$ ) é definida como energia absorvida ( $E$ ) em um volume por unidade de massa ( $m$ ) do meio absorvedor, como pode ser observado na Equação 1. A unidade de dose de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI) é o gray (Gy), 1 Gy equivale a  $1 \text{ J.kg}^{-1}$  [56] .

$$D \text{ (Gy)} = \frac{E \text{ (J)}}{m \text{ (kg)}} \quad (1)$$

O formalismo para o cálculo da dose que será aplicado requer dados de entrada das taxas de dose de uma fonte real em um objeto simulador, também conhecido como Phantom, que é equivalente ao tecido. Tradicionalmente, a taxa de dose  $D(r)$  a uma distância  $r$  de uma fonte de braquiterapia intersticial é calculada utilizando a aproximação da fonte pontual [59].

### 3.3.1. Dosimetria Termoluminescente

São inúmeros os registros acerca do fenômeno da termoluminescência, tendo sido descrito, em 1663, por Robert Boyle à *Royal Society*, que notou a emissão de luz a partir de um diamante quando aquecido no escuro [60].

De forma simplificada, o fenômeno de termoluminescência é um fenômeno físico que ocorre quando um material emite luz ao ser exposto a uma fonte de calor (energia térmica). Um dosímetro termoluminescente (TLD) é um material que, após ser irradiado, e quando submetido a uma fonte de calor, emite uma quantidade de fótons de luz proporcional à quantidade de radiação absorvida [60,61,62,63].

A configuração eletrônica de um átomo isolado representa o arranjo dos elétrons dentro dos estados permitidos. Cada átomo pode ser considerado independente de todos os outros quando em distâncias de separação relativamente grandes, neste caso ele apresentará níveis de energia atômica e configuração de elétrons como átomos isolados. Contudo, ao se considerar uma rede cristalina, estes átomos que inicialmente estavam separados, na medida em que um átomo se aproxima do outro, os elétrons são perturbados pelos elétrons e núcleos dos átomos adjacentes. Esta “perturbação” no sólido, gera uma série de elétrons espaçados entre si, formando assim uma banda de energia (permitida e proibida) [64,65,66].

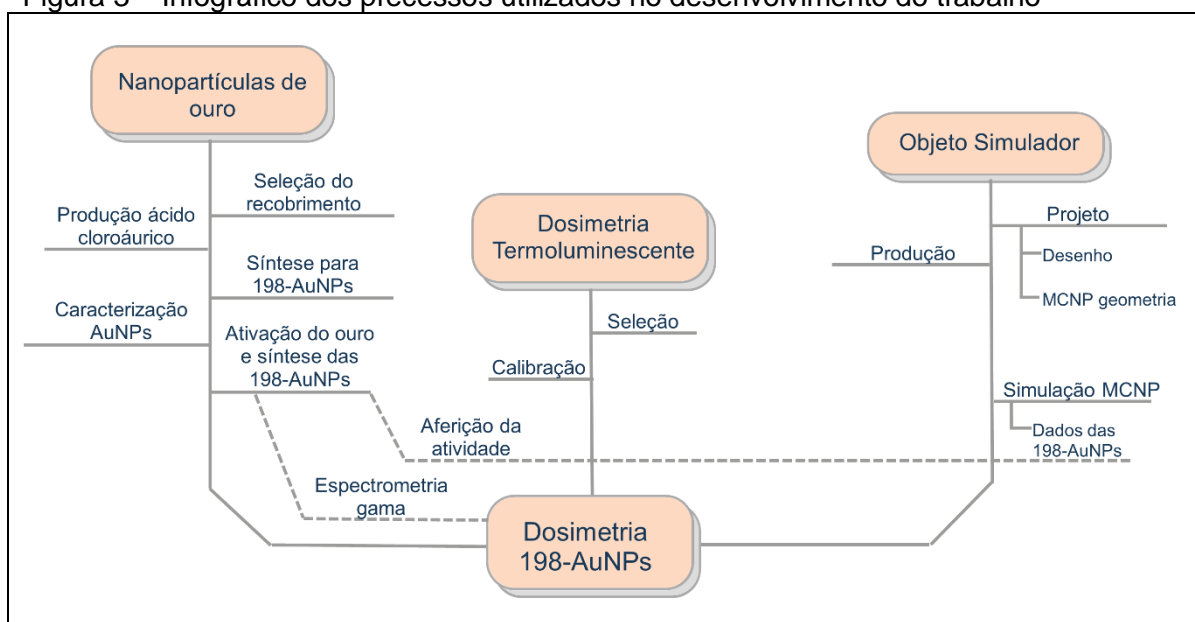
Em cristais isolantes iônicos, as bandas de valência (BV) são repletas de elétrons e as bandas de condução (BC) estão vazias (elétrons lacunas), estas bandas são separadas por uma faixa de energia denominada banda proibida (band gap). Em materiais com alto teor de pureza, não são permitidos estados energéticos na banda proibida. Quando este material é irradiado, há a formação de pares de elétron-lacuna, e então os elétrons migram pelo cristal da BC para a BV até que se recombinem ou até que sejam capturados por espécies de armadilhas. O fornecimento de energia térmica aos elétrons que foram presos nestas

armadilhas pode ser o suficiente para que eles escapem e o material retorne ao seu estado inicial, o que pode ocasionar então a emissão de luz [64,65].

## 4. METODOLOGIA

Para que fosse possível realizar a dosimetria das 198-AuNPs, foram necessárias a realização de diversas etapas. Na Figura 3 é apresentado um infográfico dos processos necessários até a realização da dosimetria. As etapas ainda são divididas em três pontos principais: nanopartículas de ouro, objeto simulador e dosimetria termoluminescente.

Figura 3 – Infográfico dos processos utilizados no desenvolvimento do trabalho



Fonte: autora da tese.

As etapas desenvolvidas neste trabalho são apresentadas em detalhe nos tópicos seguintes.

### 4.1 Nanopartículas de ouro

#### 4.1.1 Materiais

Para a síntese das nanopartículas de ouro, bem como o seu recobrimento, foram utilizados os seguintes reagentes:

- Ouro (197-Au) pureza mínima de 99,999% (Ourominas);

- Cloreto de Ouro (III) tri-hidratado (Sigma-Aldrich);
- Ácido clorídrico 37%;
- Ácido nítrico 65%;
- Citrato de sódio tribásico dihidrato (EMSURE Merck);
- Ácido L-ascórbico 99,0% (Sigma Aldrich);
- Água Ultrapura Tipo I (Millipore, 18.2 MΩ);
- Polietilenoglicol 5000 (NH<sub>2</sub>-PEG-SH), Mw 5000 (Laysan BIO);
- Polietilenoglicol 2000 (NH<sub>2</sub>-PEG-SH), Mw 2000 (Laysan BIO);
- Goma Arábica (Synth).

#### 4.1.2 Ativação do ouro

O <sup>198</sup>Au foi obtido por uma reação de captura de nêutron (Equação 2) no reator nuclear IEA-R1 do Centro do Reator Nuclear de Pesquisas do IPEN. O Au-197 possui seção de choque de captura de nêutrons de 98,65 ± 0,3 barns o que indica que a probabilidade de obtenção do <sup>198</sup>Au é alta [67,68].



O IEA-R1 opera com potência de 3,5 MW, e irradiação ocorreu a um fluxo de nêutrons térmicos foi de 4,26 x10<sup>13</sup> n.cm<sup>2</sup>/s<sup>-1</sup>. Foram irradiados 0,0498 g de <sup>197</sup>Au e o tempo total de irradiação foi de 32 horas.

#### 4.1.3 Dissolução do ouro

O processo de obtenção do Ácido cloroáurico foi realizado com a dissolução sob aquecimento do ouro em uma solução de água régia (4 HCl + 1 HNO<sub>3</sub>) seguindo a reação estequiométrica apresentada na Equação 3.



A remoção do ácido nítrico residual é realizada por uma sequência de repetições de adição de ácido clorídrico e aquecimento, até a redução da solução final de ácido cloroáurico.

#### 4.1.4 Síntese das AuNPs

Para realizar a síntese das nanopartículas toda a vidraria e barras magnéticas foram previamente limpas com solução de água régia ( $\text{HNO}_3$  (aq) +  $3\text{HCl}$  (aq)) seguida de uma lavagem com água Ultrapura Tipo I.

Neste trabalho foram realizadas duas sínteses distintas: a primeira para a seleção do agente de recobrimento, a segunda síntese foi usada para a produção das 198-AuNPs e para a análise das nanopartículas com o agente de recobrimento já selecionado. Ambas as sínteses (descritas a seguir) foram realizadas pela de redução do ouro, em releitura do método clássico descrito por Turkevich em 1951 [69,70,71].

##### 4.1.4.1 Avaliação do recobrimento

Para realizar a seleção do agente de recobrimento, optou-se por realizar uma síntese que é uma releitura do método clássico descrito por Turkevich em 1951, devido a possibilidade de também avaliar as AuNPs sem a adição de agente de recobrimento. As AuNPs obtidas para por esta metodologia tendem a possuir boa estabilidade coloidal pois o equilíbrio eletroestático aumenta conforme as partículas chegam a um tamanho ótimo, ou seja, são pequenas o suficiente para não precipitar devido a ação das forças gravitacionais e posuir uma alta barreira a agregação [51,71,72,73].

Para esta reação, foi montado um sistema com um balão de fundo redondo de 250 mL e com três bocas, com condensador tipo Allihn e termômetro acoplado, em banho de silicone e agitador magnético com aquecimento. No balão foi adicionado 50 mL de ácido cloroáurico a 0,1 mM esta solução foi aquecida a temperatura de ebulição ( $96\text{ }^\circ\text{C} \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$ ), e sob agitação constante 5 mL de citrato de sódio a 34 mM foi rapidamente adicionado. A solução mudou gradualmente até atingir uma coloração vinho, e após 15 minutos todo o sistema foi desligado, e na solução foi adicionado uma quantidade água suficiente para completar 100 mL. Para a avaliação do recobrimento, 0,01 mM do agente foi adicionado na proporção



de 1:1 (v/v). A solução sem recobrimento também foi avaliada. Para estas reações foram avaliados os tamanho das partículas por DLS e UV-Vis e índice de polidispersão por DLS.

#### **4.1.4.2 Síntese para produção de $^{198}\text{-AuNPs}$**

Pensando na síntese com o ouro radioativo, foi desenvolvido uma nova metodologia para este trabalho. Neste método 3 mL de uma solução de 1:100 (v/v) de ácido ascórbico 1 M e citrato de sódio 34 mM é aquecida a 60 °C sob agitação constante a 850 RPM  $\pm$  50 RPM, em seguida é adicionado 590  $\mu\text{l}$  de ácido cloroáurico a 5,79 mM e logo em seguida é adicionado 2,97 ml do agente de recobrimento a 0,01 mM de PEG 5000. A reação é então trazida a temperatura ambiente.

Para a reação desenvolvida foram produzidas nanopartículas não radioativas ( $^{197}\text{-AuNPs@PEG 5000}$ ) e radioativas ( $^{198}\text{-AuNPs@PEG 5000}$ ), para cada uma destas a reação foi repetida três vezes. Para as soluções obtidas por este método foi avaliado os tamanho das partículas por DLS e UV-Vis, índice de polidispersão por DLS, e avaliou-se a estabilidade por potencial zeta. Após o desenvolvimento desta metodologia também foi possível prosseguir para a avaliação dosimétrica das  $^{198}\text{-AuNPs}$ .

#### **4.1.5 Caracterização das nanopartículas**

##### **4.1.5.1 Espalhamento de luz dinâmico (DLS) e potencial Zeta**

O DLS utiliza um laser monocromático e coerente que incide nas nanopartículas espalhando a luz em todas as direções (espalhamento Rayleigh). O espalhamento apresenta uma variação devido o movimento aleatório das partículas resultante da colisão com as demais partículas do meio (movimento browniano), resultando em interferência construtiva ou destrutiva. Essa informação permite a quantificação da flutuação resultando no perfil de distribuição do

tamanho das partículas. O sistema de potencial Zeta mede a estabilidade da partícula por meio da magnitude das forças de repulsão e atração entre elas [74,75].

As medidas de espalhamento de luz dinâmico, conhecido como DLS (Dynamic Light Scattering) e de potencial zeta foram realizadas no analisador Litesizer 500 da Anton Paar. As amostras tiveram a temperatura equilibrada a 25 °C por 1 minuto antes da realização das medidas.

Para a medida do diâmetro das nanopartículas, as medidas no DLS foram realizadas 0,5 hora, 24 horas e 10 dias após a produção das AuNPs não ativadas e ativadas. As medidas foram realizadas com nanopartículas já recobertas.

Com a técnica de DLS também foi avaliado do índice de polidispersão, que fornece informações sobre a homogeneidade da distribuição dos tamanhos das nanopartículas desenvolvidas.

A estabilidade das AuNPs não ativadas foi aferida utilizando o sistema de potencial Zeta do equipamento Litesizer 500 da Anton Paar utilizando-se uma cubeta do tipo Ômega Z da Anton Paar, 0,5 hora após a produção das AuNPs. As medidas foram realizadas com nanopartículas já recobertas e para complementar a análise o pH das amostras foi aferido utilizando-se fita indicadora universal (pH 0 a 14) da Merck.

#### **4.1.5.3 Espectroscopia de absorção no ultravioleta e visível (UV-Vis)**

O espectro de absorção no UV-Vis realiza a medida de absorbância na região do espectro ultravioleta (100 - 400 nm) e visível (400 – 800 nm) dos materiais. Nessas faixas de energia as moléculas sofrem transições eletrônicas moleculares que são características do material analisado. A quantidade de luz é absorvida pelo material depende da sua concentração, do coeficiente de absorção

molar e do percurso óptico da radiação. Com isso esta técnica permite determinar, por exemplo, curvas de titulação, substâncias químicas e biológicas quantitativamente, grau de pureza de compostos entre outros [74,75,76].

Para avaliação do espectro UV-visível das nanopartículas de ouro foi realizado uma varredura de 300 nm a 800 nm no espectrofotômetro Shimadzu UV-1600, pertencente ao CETER do IPEN utilizando-se uma cubeta de 10 mm de poliestireno. As medidas foram realizadas com nanopartículas já recobertas.

O espectro UV-visível de absorbância da ressonância da superfície plasmônica das AuNPs pode ser usado para estimar o tamanho do núcleo das NPs com base na interação da luz com este núcleo de ouro utilizando-se a Equação 4:

$$d = \exp\left(B_1 \frac{A_{spr}}{A_{450}} - B_2\right) \quad (4)$$

Onde  $B_1 = 3,55$  e  $B_2 = 3,11$ ,  $A_{spr}$  é a absorbância das AuNPs no pico de ressonância da superfície plasmônica e  $A_{450}$  é a absorbância a 450 nm [77].

#### 4.1.5.4 Análises microscópicas (MET, EDS, HRTEM e SAED)

Avaliação da distribuição de tamanho e morfologia dos núcleos das AuNPs foi realizada utilizando-se microscopia eletrônica de transmissão (MET). Para esta análise, 5 uL da suspensão de 197-AuNPs@PEG 5000, sem pré tratamento, foi seca em uma grade de cobre recoberta com carbono e formvar (TEM-FCF400CU) da Sigma-Aldrich.

As imagens foram obtidas utilizando se o microscópio eletrônico de transmissão FEI/Tecnai G<sup>2</sup> F20 HRTEM que opera com 200 kV e pertencente ao laboratório de caracterização estrutural da Universidade Federal de São Carlos (LCE/DEMa/UFSCar).

Além da obtenção das imagens convencionais de MET, foi obtido o padrão de difração de elétrons de área selecionada (SAED) da amostra e imagens de alta resolução (HRTEM), o que permite mensurar as distâncias interplanares da amostra e por sua vez confirmar a estrutura cristalina da amostra.

As medidas do diâmetro médio e distância interplanar das AuNPs foram realizadas utilizando-se o programa ImageJ desenvolvido pelo *National Institutes of Health* (NIH) [78]. Para a medida do diâmetro médio das AuNPs foi realizada a medida de 1007 partículas, em 10 capturas de imagem, na magnificação de 130.000 X. Para a obtenção dos valores de distância interplanar, utilizou-se a imagem do padrão de difração da amostra e as imagens de MET de alta resolução.

O microscópio utilizado possui acoplado detectores para espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDS), o que permite a caracterização qualitativa dos elementos presentes nas amostras. Esta caracterização foi realizada sobre as AuNPs e na região que circunda as AuNPs.

## **4.2. Dosimetria das nanopartículas**

### **4.2.1 Materiais**

Para a dosimetria das nanopartículas foram utilizados os seguintes materiais:

- 198-AuNPs (produzida neste trabalho);
- Filamentos de Acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS) premium MG-94 para impressão em 3D, em cor natural com diâmetro de 1,75 mm e densidade aproximada de 1,04 g/cm<sup>2</sup> (National 3D) [79];
- Objeto simulador para fontes não encapsuladas, como as AuNPs (desenvolvido neste trabalho);
- TLD-100 (chip), da Thermo Scientific™, composto de LiF:Mg,Ti (Fluoreto de Lítio dopado com Magnésio e Titânio) com dimensões de 3,2 x 3,2 x 0,89 mm [80,81].

#### 4.2.2 Desenvolvimento do objeto simulador

Para realizar a dosimetria termoluminescente, foi necessária a produção de um objeto simulador específico para o uso de nanopartículas, uma vez que os objetos simuladores existentes em geral contemplam fontes sólidas e encapsuladas. Foram realizadas as etapas a seguir descritas para representar um meio espalhador tecido-equivalente, conforme sugerido pelo TG-43 U1 [59]:

a – Planejamento da geometria a ser utilizada usando como base modelos já existentes, considerando a teoria da cavidade e a disponibilidade de dosímetros TLDs;

b – Simulação em MCNP4C, do *Los Alamos National Laboratory*, da entrega de dose em função da geometria do suporte para as AuNPs;

c – Desenho assistido por computador (CAD) em 3D, da geometria do objeto simulador utilizando o software Autodesk *Inventor* 2019;

d – A Produção do objeto simulador foi realizada em uma impressora 3D ANET A8 Plus com sistema fechado e saída de ar. Foram utilizados filamentos de ABS devido a sua densidade ser próxima à da água. As impressões 3D foram realizadas com preenchimento de 100 %, em mesa aquecida a 100 °C e temperatura do bico foi de 235 °C, não foi usado o sistema de resfriamento.

#### 4.2.3 Aferição da atividade das 198-AuNPs

As câmaras de ionização tipo poço utilizam meios gasosos como detectores. Este sistema consiste basicamente de uma câmara (recipiente) de material condutor e preenchida por ar, em seu interior há um eletrodo coletor. Quando uma radiação ionizante atravessa as paredes da câmara e ioniza os átomos do gás em seu interior, pares de cargas produzidos. Ao aplicar uma

diferença de potencial entre as paredes da câmara onde fica o anodo e para onde os elétrons são guiados e o eletrodo coletor que é um contado no interior da câmara que é o catodo para onde são guiados os íons, um campo elétrico é criado dentro do volume da câmara. As cargas geradas deslocam-se de acordo com a polaridade, originando uma corrente elétrica, a intensidade desta corrente elétrica está associada à quantidade de ionizações dentro do volume de gás da câmara, que por sua vez está associada à quantidade de radiação que incidiu naquele volume [61,64,82,83].

Para a aferição da atividade das  $^{198}\text{Au}$ NPs foi utilizado a câmara de ionização tipo poço da marca Capintec modelo CRC<sup>®</sup>-15W que pertence ao CETER do IPEN.

Foram aferidas as atividades do ouro metálico ativado (antes da síntese das AuNPs), da  $^{198}\text{Au}$ NPs (logo após a síntese) e as  $^{198}\text{Au}$ NPs colocadas no centro do objeto simulador antes e após a dosimetria. Para evitar contaminação do poço, tanto o  $^{198}\text{Au}$  (ouro metálico), quanto as  $^{198}\text{Au}$ NPs foram alocadas em um frasco de vidro NPL-P6, e este recipiente foi colocado em um invólucro de filme plástico.

#### **4.2.4 Espectrometria gama do $^{198}\text{Au}$ por detecção no germânio hiperpuro**

O detector de Germânio Hiperpuro (HPGe) faz uso de um cristal semicondutor, que quando sofre a incidência de um fóton, faz com que ocorra uma cascata de elétrons entre as bandas de valência para a de condução, gerando assim um sinal de corrente elétrica que possibilita definir a energia característica do fóton incidente [64].

Para realizar a espectrometria gama utilizou-se o HPGe modelo GEM-C5970-B conectado ao sistema de resfriamento LN2 *dewar* Möbius da marca ORTEC, que pertence ao CETER do IPEN. A caracterização espectral foi realizada usando o software MAESTRO 7 *Multichannel Analyzer Emulation Software* da AMETEK, e a literatura de referência [84].

O detector foi calibrado com fontes de calibração de  $^{137}\text{Cs}$  (césio) e  $^{133}\text{Ba}$  (bário) ambas de 10  $\mu\text{Ci}$  da marca Amershan. A medida do  $^{198}\text{Au}$  metálico foi realizado antes da realização da síntese das NPs para a confirmação da presença do radioisótopo desejado. O espectro das  $^{198}\text{AuNPs}$  obtidas também foi avaliado, este logo após a realização da síntese.

#### **4.2.5 Dosimetria Termoluminescente**

Para a realização da dosimetria das  $^{198}\text{AuNPs}$ , os dosímetros termoluminescentes (TLDs) foram previamente selecionados e calibrados, para então serem irradiados e posteriormente lidos.

##### **4.2.5.1 Seleção dos dosímetros TLDs**

Para viabilizar o uso dos TLDs, foram selecionados os dosímetros que apresentaram melhor reprodutibilidade e avaliação da linearidade da resposta termoluminescente, seguindo as etapas descritas abaixo:

- a - Avaliação microscópica da superfície e bordas dos dosímetros. Foi utilizado o microscópio Zeiss Axio Imager Z1, e esta avaliação auxiliou a segregar os dosímetros que já apresentavam defeitos indesejados, como trincas e bordas lascadas;
- b - Medida da massa dos dosímetros, em balança analítica, para possibilitar a segregação dos dosímetros que apresentarem um valor de massa que se destaque do conjunto;
- c - Tratamento térmico em forno tubular da marca Grion, seguindo os padrões de temperatura descritos na literatura que consistem no aquecimento a 400 °C por 1 hora, resfriamento até 100 °C e manutenção desta temperatura por 2 horas seguido de resfriamento até a temperatura ambiente.

d – Irradiação dos dosímetros (inicialmente 118), no irradiador panorâmico de  $^{60}\text{Co}$ , pertencente ao CETER. Para esta etapa os dosímetros foram posicionados a uma distância de 50 cm da fonte em um suporte de acrílico específico para esta aplicação. A taxa de dose foi de 11,72 cGy/min, e o tempo de irradiação foi 512 segundos, a fim de entregar uma dose total de 1 Gy;

e - Leitura dos TLDs, na leitora TL Harshaw 3500 marca Thermo Scientific™, em sala com temperatura mantida a 20 °C e umidade controlada com o auxílio de um desumidificador, após 24 horas da irradiação dos dosímetros. A leitora de TLD realiza a cada 10 leituras uma leitura do *background* (BG), ou seja, do ruído do equipamento, o que garante a constância no tubo fotomultiplicador do aparelho, utilizando uma luz de referência.

Cada ciclo, do tratamento térmico a leitura dos TLDs, foi repetido três vezes. Para a obtenção do valor de carga líquida coletada no dosímetro, de cada leitura, subtraiu-se média das leituras de BG. Calculada a carga média dos dosímetros (7,5 mC  $\pm$  1,5 mC), obteve-se média e desvio padrão ( $\sigma$ ) das três leituras de cada dosímetro.

Foram retirados de uso os dosímetros com  $\sigma > 3\%$  (21 TLDs), restando ao final da seleção, 97 dosímetros para realizar a calibração e o experimento.

#### **4.2.5.2 Calibração do sistema dosimétrico termoluminescente**

Após a seleção dos dosímetros calculou-se o fator de sensibilidade intrínseco (iSF) de cada dosímetro, dividindo a resposta individual de sua leitura pela média das leituras de todos os dosímetros. O iSF permite que o dosímetro seja tratado como um sistema único, e possibilitando avaliar a variação de cada dosímetro individualmente em relação a todo o conjunto lote. O iSF médio foi de  $1,03 \pm 0,14$ .



Para a calibração os 90 dosímetros com melhor reprodutibilidade foram divididos em dez grupos, e os sobressalentes foram guardados como reservas.

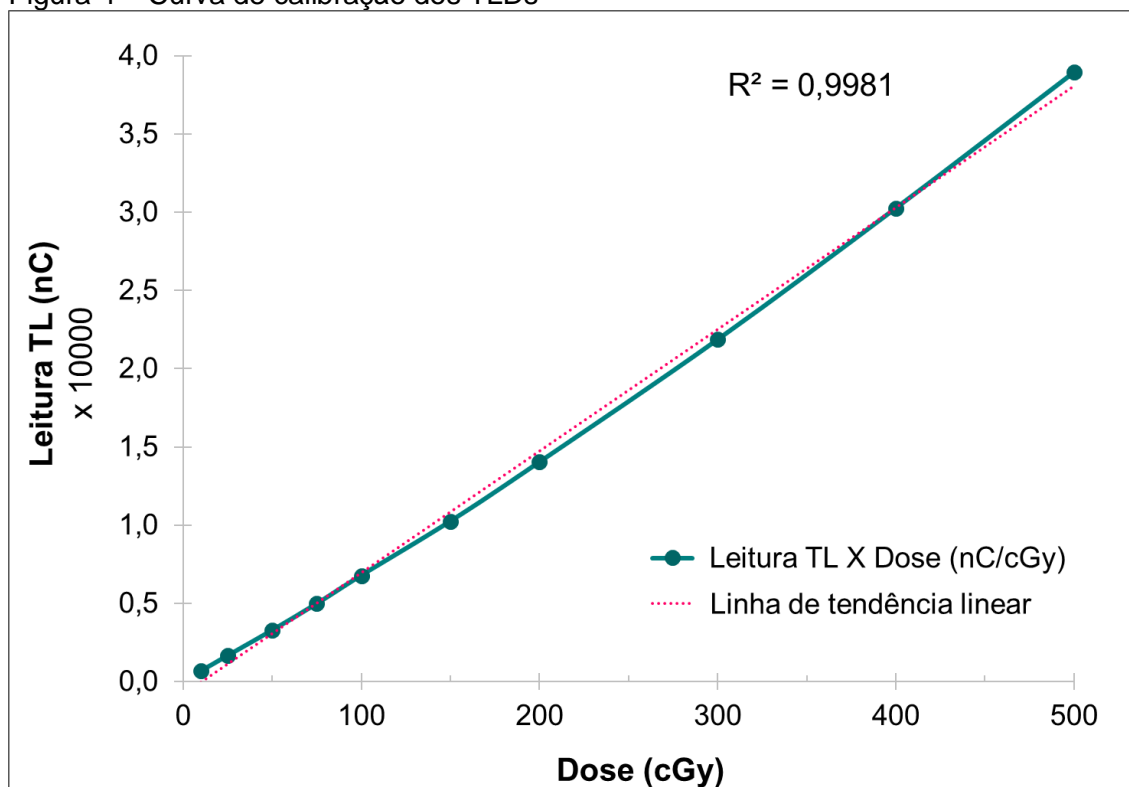
Para definir as doses da curva de calibração, levou-se em conta as limitações do TLD-100, e do irradiador panorâmico de  $^{60}\text{Co}$  (dose mínima de 10 cGy, com taxa de dose de 11,72 cGy/min), e os demais projetos do grupo de pesquisa. É importante ressaltar que o fabricante dos TLDs especifica que o range para medidas é de 10 pGy a 10 Gy, e que o range de linearidade de 10  $\mu\text{Gy}$  a 1 Gy, porém a literatura revela que os TLD-100 podem apresentar linearidade em doses até 10 Gy [80,81,85,86].

Definiu-se então os pontos da curva (10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400 e 500 cGy), e cada grupo foi irradiado com uma das doses pretendidas.

O valor da resposta corrigida de cada TLD obteve-se pelo produto da resposta obtida subtraindo o BG, por um fator de sensibilidade da fotomultiplicadora da leitora (razão da média dos valores da luz de referência no dia de calibração e no dia de leitura) e iSF individual de cada dosímetro. Depois, foi calculada a média e o desvio padrão entre os TLDs irradiados para cada dose.

A curva de calibração, apresentada na Figura 4, foi calculada utilizando o método dos mínimos quadrados por regressão linear. A curva foi considerada linear ( $R^2=0,9981$ ), uma vez que os valores de dose utilizados estão dentro da região de linearidade na dose-resposta deste tipo de dosímetro [87,88].

Figura 4 – Curva de calibração dos TLDs



Fonte: autora da tese

Assim, obteve-se  $A = 69,67 \frac{nC}{cGy}$  e  $\sigma A = 0,38 \%$ , seguindo a Equação 5:

$$TL [nC] = A \cdot D [cGy] \quad (5)$$

#### 4.2.6 Irradiação dos TLDs com as NPs e leitura dos dosímetros

Os dosímetros já calibrados foram utilizados na irradiação com a <sup>198</sup>AuNPs, utilizando objeto simulador desenvolvido. Os dosímetros foram irradiados por 17 dias 1 hora e 19 minutos, e a leitura dos dosímetros deu-se após 24 horas do final da irradiação e foi realizada na leitora TL Harshaw 3500. Irradiou-se o grupo controle no irradiador panorâmico na dose pré-estabelecida de 1 Gy, no momento em que se encerrou a irradiação dos dosímetros pelas AuNPs (24 horas antes da leitura). A fonte teve a sua atividade aferida antes da irradiação (97 µCi) e logo após a irradiação dos TLDs (1,53 µCi). Foi realizada a irradiação de dosímetros nas distâncias de 10 mm, 20 mm e 30 mm a partir do centro da fonte. Para cada distância foram usados 5 dosímetros.

#### 4.2.7 Dosimetria por Monte Carlo

Para realizar as simulações de Monte Carlo, neste trabalho foi utilizado o código MCNP4C (*Monte Carlo N-particle*) do *Los Alamos National Laboratory*. Para fazer os arquivos de entrada do código MCNP, coletou-se os dados da composição e estequiometria dos materiais utilizados (AuNPs, objeto simulador, TLDs), conforme apresentado na Tabela 1, e o espectro de emissão do Au-198, este último foi obtido no banco de dados do NNDC-BNL (*National Nuclear Data Center – Brookhaven National Laboratory*) [89].

Tabela 1 - Composição dos materiais utilizados na simulação de Monte Carlo

Material	Composição		Densidade (g/cm <sup>3</sup> )	Fonte
	Elemento	Concentração (%)		
<b>AuNPs@PEG 5000</b>	198-Au	14,96	1,00	autora da tese <sup>a</sup>
	O	65,82		
	Cl	10,63		
	H	8,28		
	C	0,18		
	Na	0,13		
	S	2,00 x 10 <sup>-5</sup>		
	N	1,00 x 10 <sup>-5</sup>		
<b>Objeto simulador</b>	H	50,41	1,04	[79]
	C	47,11		
	N	2,48		
<b>TLD-100</b>	Li	50	1,11	[80,81]
	F	50		

<sup>a</sup> Estimado em função da composição e estequiometria dos reagentes utilizados

Fonte: autora da tese

Neste trabalho foram realizadas três grupos de simulações e os parâmetros gerais usados nas simulações de Monte Carlo realizadas para este trabalho estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Dados dos parâmetros usados para as simulações de Monte Carlo

Item	Descrição	Fonte
Software	MCNP4C (Monte Carlo N-particle)	[90]
Hardware	Computador de uso pessoal com AMD Quad Core A12-9700P com 16 GB de memória RAM e velocidade de clock de 3,4 GHz.	autora da tese
Tempo de Simulação	Cerca de 92,5 horas	autora da tese
Fonte	Para cada uma das simulações realizadas, foi utilizado um total de $10^7$ histórias de cada partícula. Os espectros de emissão Gama e Beta para o 198-Au foi obtido na literatura. A fonte foi considerada como uniforme em todo o seu volume.	autora da tese, [89]
Bibliotecas	Foram utilizadas as bibliotecas padrão de seção de choque do MCNP4C massa de partícula. As energias de <i>cutoffs</i> foram mantidas sem alteração.	autora da tese, [90,91]
Incertezas	As incertezas do tipo A variaram entre 0,2 % e 3,32% para as emissões de fótons. Para elétrons o erro associado a 0,6 cm de distância foi de 0,63 %.	autora da tese
Análises	Os dados de energia média depositada foram obtidos como dose (em jerks/g, que é equivalente a J/Kg ou Gy) por partícula, usando-se o tally *F6. Foram utilizados os valores de atividade da fonte obtidos experimentalmente (97 $\mu$ Ci ou $3,589 \times 10^6$ Bq). O resultado obtido foi multiplicado pelo número de partículas emitidas.	autora da tese, [91,92]

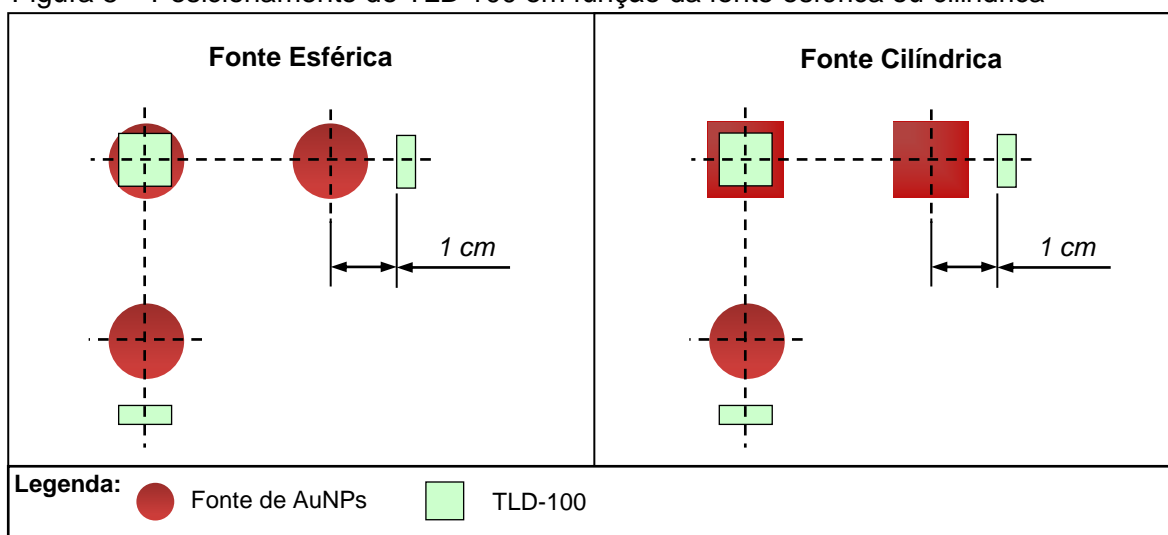
Fonte: autora da tese

#### 4.2.7.1 Simulações para o desenvolvimento do objeto simulador

O primeiro grupo de simulações de Monte Carlo foram realizadas para auxiliar no projeto e desenvolvimento do objeto simulador a ser usado experimentalmente neste trabalho.

Foram realizadas simulações distintas de duas geometrias, cilíndrica e esférica, para (acomodar) a fonte, variando-se o diâmetro das geometrias de 0,2 a 1,2 cm. Foi avaliada a energia de fótons depositada em um TLD posicionado a 1 cm do centro da fonte, na Figura 5 apresenta-se um exemplo (fora de escala) do posicionamento da fonte e do TLD.

Figura 5 – Posicionamento do TLD 100 em função da fonte esférica ou cilíndrica



Fonte: autora da tese

#### 4.2.7.2 Simulações para comparação com os resultados experimentais

Para estas simulações, reproduziu-se a concentração de ouro contidas no coloide obtido experimentalmente (14,96 %), contido em um volume cilíndrico de 0,45 cm de altura e diâmetro de 1,2 cm.

Nesta etapa foi realizada a avaliação da entrega de dose em um dosímetro TLD em função da distância (6 mm a 100 mm) e em função das radiações  $\beta$ - (elétrons) e gama (fótons) emitidas pelas 198-AuNPs.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese e caracterização das nanopartículas

#### 5.1.1 Seleção do recobrimento

A seleção de um agente de recobrimento tem grande importância, uma vez que literatura reporta que as AuNPs não recobertas, ou com recobrimentos não adequados, podem ser rapidamente expelidas do corpo, este problema pode ser contornado ao se incorporar propriedades furtivas (de longa circulação). Esta propriedade pode ser alcançada com o uso de um polímero hidrofílico, gerando um mecanismo de estabilização estérica e inibindo o acesso e ligação das opsoninas na superfície da AuNPs, e permitindo o seu acúmulo em outros tecidos ou órgãos. Este direcionamento passivo, conhecido como efeito de permeabilidade e retenção aumentados (EPR) é de grande interesse para o tratamento de tumores [49,93].

Para selecionar um agente de recobrimento, além da pesquisa na literatura, foram realizadas medidas por DLS e espectrometria UV-visível. Na Tabela 3 são apresentados os dados referente ao tamanho hidrodinâmico das nanopartículas (DLS) e tamanho calculado do núcleo das AuNPs (espectro UV-visível), para as AuNPs sem recobrimento (citrato@AuNPs) e com recobrimento.

Tabela 3 - Comparação do diâmetro de AuNPs com diferentes agentes de recobrimento

Análise	UV-Visível	DLS		$\frac{(DLS - UV-Vis)}{2}$
	Diâmetro núcleo (nm)	Diâmetro Total (nm)	Índice de polidispersão (%)	Espessura de recobrimento (nm)
<b>Amostra</b>				
AuNPs@citrato	12,68	76,28	18,90	18,90
AuNPs@Goma Arábica	54,05	144,26	18,30	18,30
AuNPs@PEG 2000	26,34	92,06	20,80	20,80
AuNPs@PEG 5000	15,49	100,34	20,40	20,40

Fonte: autora da tese

Como pôde ser observado, para os resultados obtidos por DLS, as AuNPs com PEG apresentaram menor diferença de tamanho hidrodinâmico (até

31% maior) do que a recoberta com goma arábica (cerca de 89% maior) quando comparadas as AuNPs com citrato (sem recobrimento). O diâmetro estimado do núcleo também seguiu o mesmo comportamento e as AuNPs com goma arábica e apresentaram um diâmetro cerca de 4 vezes maior que a AuNPs sem recobrimento, que também foi superior aos resultados obtidos das nanopartículas recobertas com PEG. O tamanho observado nas AuNPs com goma arábica pode estar relacionado ao seu peso molecular ( $M_w=250.000$ ), que é bem superior aos dos PEG utilizados neste trabalho.

Com base nos resultados obtidos, para o desenvolvimento das AuNPs neste trabalho optou-se pelo uso do PEG 5000, que quando comparado ao PEG 2000 apresentou menor espessura relativa do recobrimento, e apresentou diâmetro estimado do núcleo bem próximo ao das AuNPs sem recobrimento. O PEG 5000 possui uma molécula 2,5 vezes maior que o PEG 2000, o fato de a espessura do PEG 5000 ser apenas 1,3 vezes maior que a do PEG 2000 pode ser indício de que o PEG 2000 esteja ligando em si mesmo, o que diminuiria a quantidade de finalizações em tiol (-SH) para futuras funcionalizações.

Outro fator que colaborou para a escolha deste agente de recobrimento, é a possibilidade de realizar funcionalização no grupo amina, presente no final deste polímero, possibilitando também (para o desenvolvimento de trabalhos futuros) o direcionamento ativo das AuNPs.

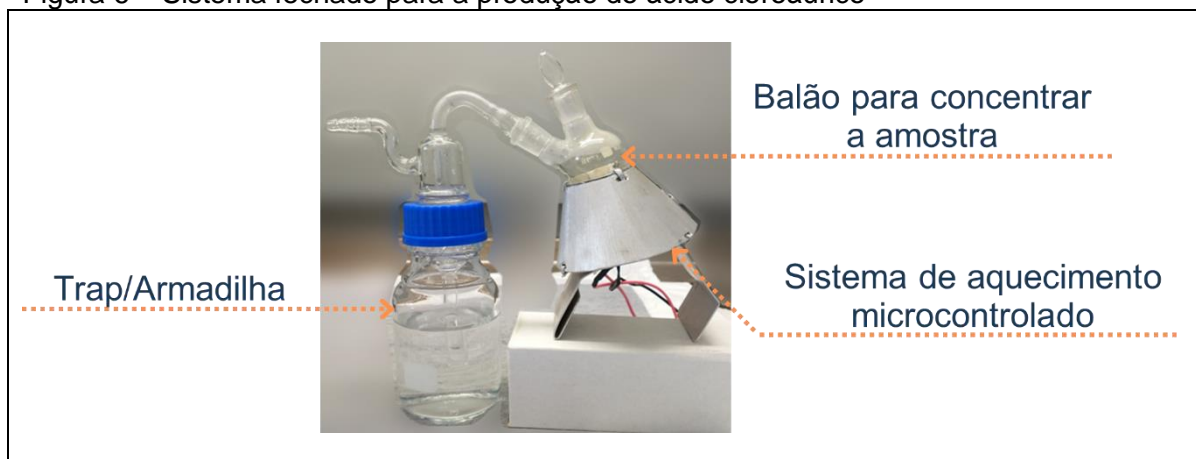
### **5.1.2 Síntese das AuNPs**

O processo para a produção das nanopartículas a serem usadas neste trabalho, foi desenvolvido levando-se em consideração a síntese com o material radioativo. Os procedimentos para a síntese foram esquematizados de modo a mitigar o impacto ambiental, riscos ocupacionais e toxicidade para o ser humano durante o processo.

A primeira etapa necessária para a síntese nas AuNPs foi a produção do ácido cloroáurico, e para esta etapa foi desenvolvido um sistema fechado

(Figura 6) de aquecimento com balão tipo pera acoplado a um sistema de armadilha (*trap*) de gás, para impedir que os gases gerados pela evaporação do ácido clorídrico e ácido nítrico fossem liberados no ambiente juntamente com possíveis particulados de material radioativo.

Figura 6 – Sistema fechado para a produção do ácido cloroáurico



Fonte: autora da tese

Após a produção do ácido cloroáurico este foi avolumado para uma concentração de 5,79 mM e seguiu-se para a reação de redução do ouro e obtenção das NPs. O uso de dois agentes de redutores permitiu o uso de temperatura de aquecimento inferior a temperatura de ebulição, não necessitando sistema de condensação para reter vapores, e a redução do ouro ocorre quase que instantaneamente (cerca de 1 segundo) o que minimiza a exposição do operador a radiação.

O ácido ascórbico favorece o início da reação a temperaturas mais baixas e uma maior concentração deste agente tende a gerar partículas mais esféricas, enquanto isso o a presença do citrato permite uma maior estabilização das partículas menores [52,72].

Após a adição do ouro e do PEG 5000, conforme pode ser observado na Figura 7 a solução passa rapidamente de uma coloração transparente, vinho escuro (#510D1A), preto (#040000) e parando em uma coloração vermelho rubi (#430304). A Figura 7 apresenta as Imagem extraídas dos frames da filmagem da



reação (A) e o gradiente de cores (B) obtido com o auxílio do *software online Adobe Color* [94].

Figura 7 – Gradiente de mudança de coloração ao longo da reação para a produção de AuNPs



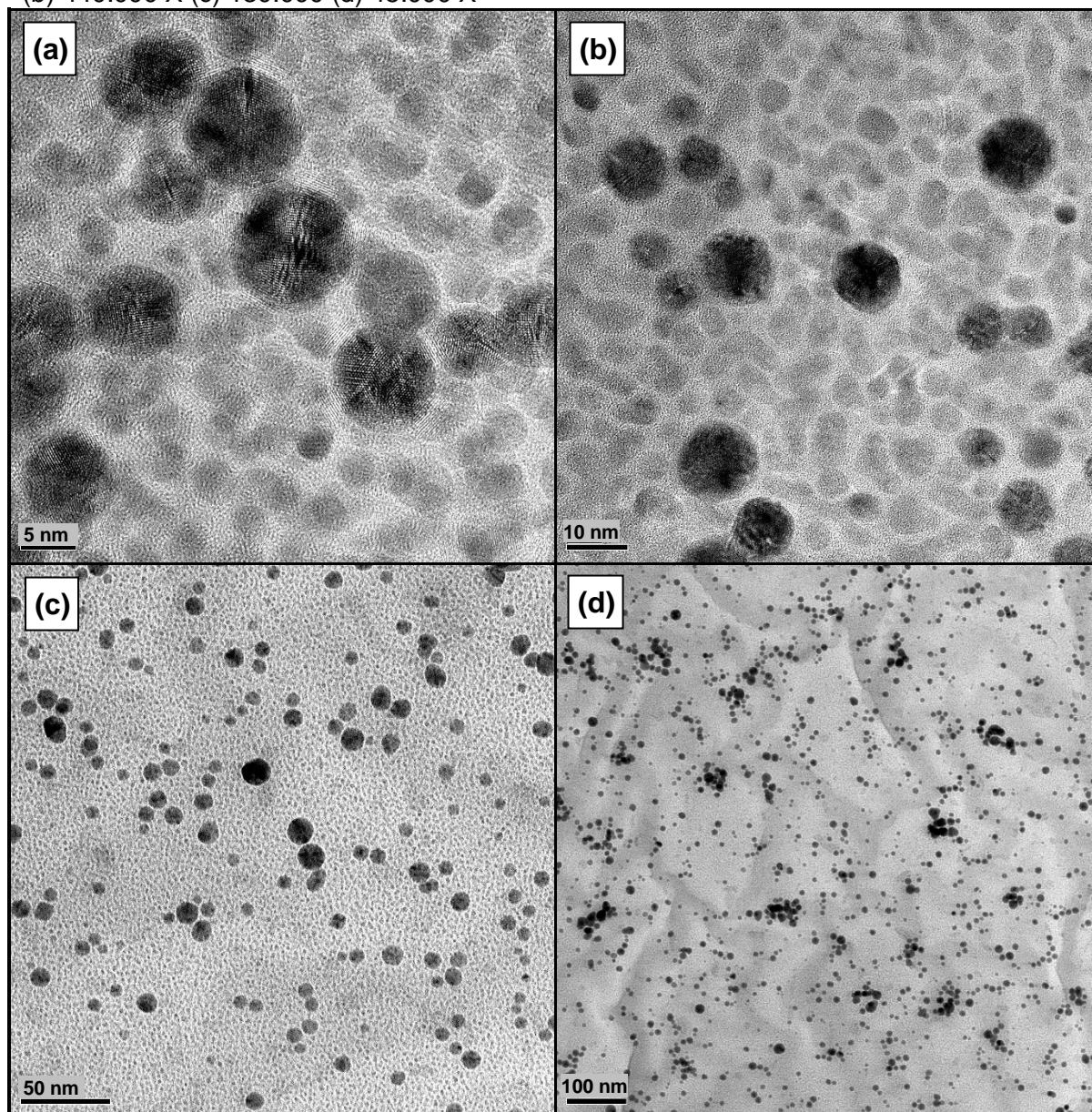
Fonte: autora da tese

A alta concentração de ouro das soluções utilizadas neste trabalho faz com que as nanopartículas produzidas não sejam estáveis sem um agente de recobrimento devido à grande quantidade de íons de ouro na suspensão, o que faz com que a suspensão se aglutine após poucos minutos da reação, e por este motivo o agente de recobrimento (SH-PEG-NH<sub>2</sub>) é adicionado logo após o início da reação. A forma como são produzidas as 197-AuNPs, impossibilitou a realização de medidas de DLS e potencial Zeta da NPs sem recobrimento. O grupo tiol (SH) presente no agente de recobrimento utilizado possui alta afinidade com o ouro, formando uma ligação covalente, o que em geral resulta em soluções coloidais mais estáveis [51,52,95].

### 5.1.3 Morfologia e análise cristalográfica das AuNPs

Para avaliar a forma e tamanho das nanopartículas de ouro produzidas pela síntese desenvolvida neste trabalho, foi feita a análise por MET das 197-AuNPs@PEG 5000. Na Figura 8 são apresentadas as micrografias obtidas em diferentes magnificações.

Figura 8 – Micrografias nas 197-AuNPs@PEG 5000 nas magnificações de (a) 800.000 X (b) 440.000 X (c) 130.000 X (d) 45.000 X

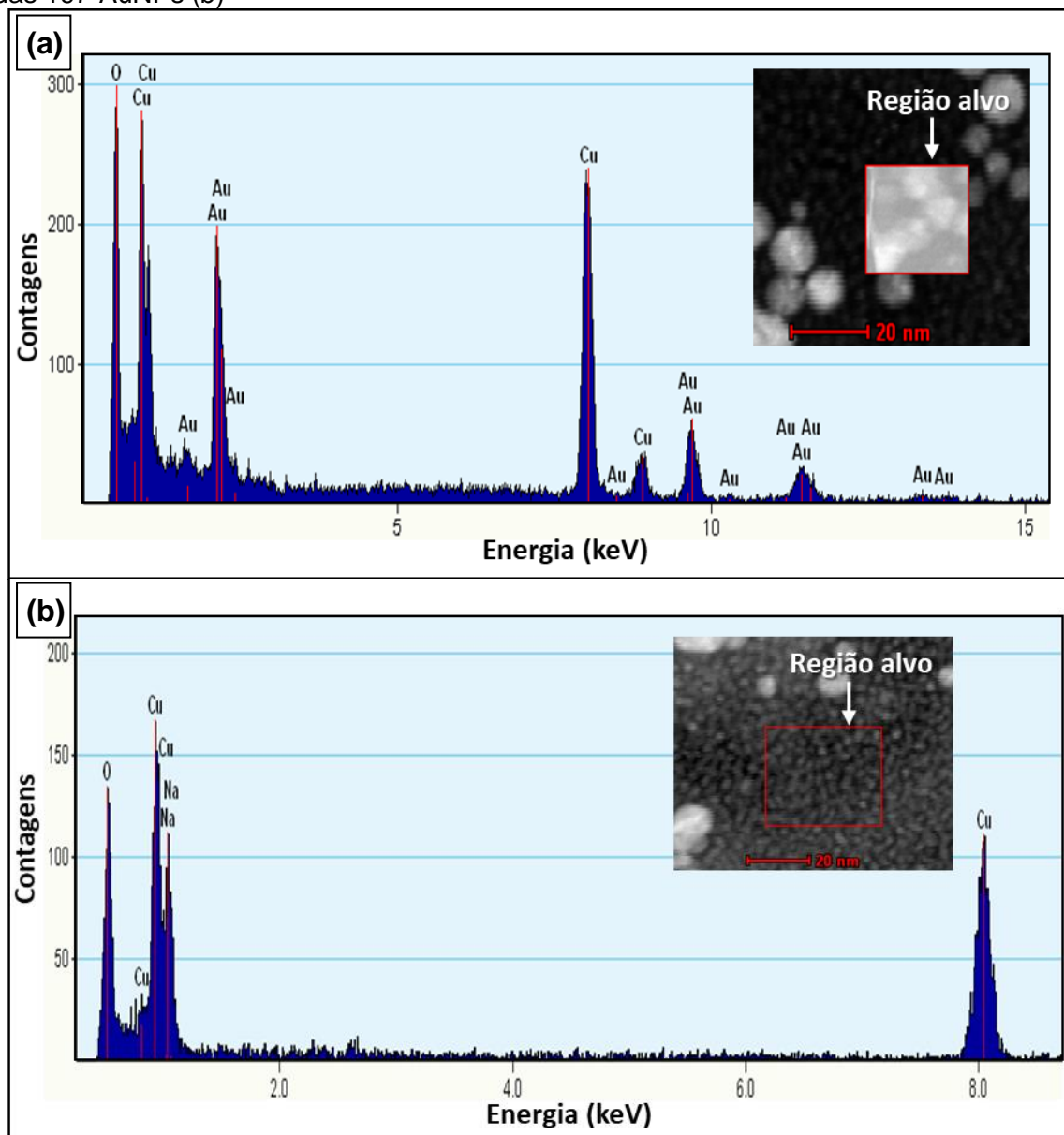


Fonte: autora da tese

As micrografias apresentas na Figura 8, revelaram que as nanopartículas possuem formato esférico, e não apresentam grandes pontos de aglomerações de partículas, o que indica boa dispersão na suspensão de AuNPs. Foram observados poucos acumulados de matéria orgânica, o que pode indicar que não houve excesso de recobrimento nas 197-AuNPs.

Foi possível observar também a presença de pequenos particulados ao redor das AuNPs. Foi realizada a análise por EDX sobre a região com AuNPs e na região ao redor das AuNPs, os espectros obtidos podem ser observados na Figura 9, e os dados obtidos estão apresentados na Tabela 4.

Figura 9 – Espectros obtidos por EDX para as 197AuNPs (a) e para as regiões ao redor das 197-AuNPs (b)



Fonte: autora da tese

A análise elemental por EDX (Tabela 4) evidenciou a presença do ouro (49,5% em massa) quando a região analisada foi sobre as partículas, confirmando então que realmente se obteve AuNPs. Nesta mesma região ainda foi observada a

presença de 0,2% em massa de Cloro (Cl). O Cloro encontrado é parte componente do que compõe o Ácido Cloroáurico ( $\text{HauCl}_4$ ) preparado para a produção das AuNPs.

Tabela 4 - Quantificação dos elementos detectados por EDX

Região alvo	Elemento	Quantidade em Massa (%)	Quantidade atômica (%)	Incerteza (%)
<b>AuNPs</b>	Au	49,5	8,0	1,2
	O	36,9	73,3	0,8
	Na	13,4	18,6	0,4
	Cl	0,2	0,1	0,1
<b>Ao redor das AuNPs</b>	O	65,0	72,7	2,1
	Na	35,0	27,3	1,2

Fonte: autora da tese

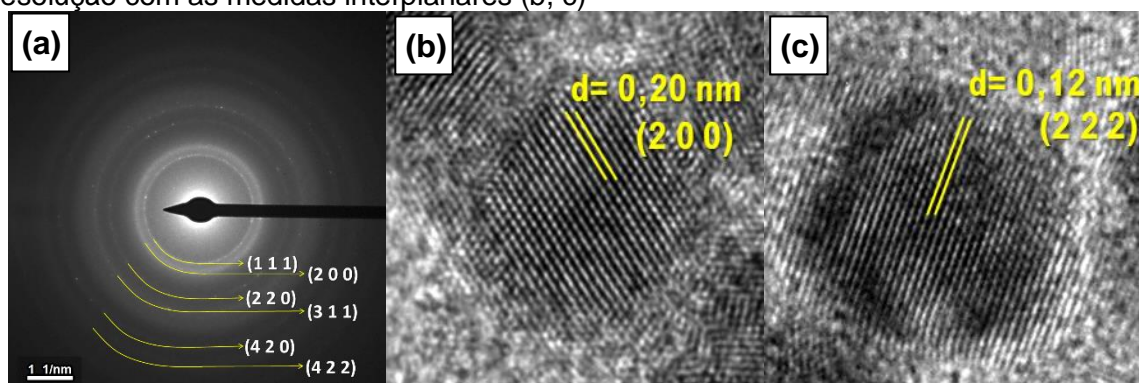
Na região que circunda as AuNPs e sobre as partículas, foi revelada a presença de Sódio (Na), respectivamente 35,0% e 13,4% em massa, que é proveniente do agente de redução Citrato de Sódio ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ ). A detecção desta alta quantidade de Sódio deve-se ao fato de que as AuNPs não foram previamente tratadas para a realização da MET.

A técnica de EDX apresenta como desvantagem a limitação de detecção de alguns elementos como por exemplo o Nitrogênio (N) ou Hidrogênio (H), que estão presentes em várias etapas da produção das AuNPs, mas para esta técnica, por possuírem número atômico baixo não são detectados. Outra desvantagem da técnica é o fato de ela fazer somente uma leitura da superfície da amostra, produzindo quantificações imprecisas e por este motivo deve ser usada como uma técnica qualitativa [96,97].

Outro elemento que não está descrito na tabela de elementos é o que compõem a grade de cobre utilizada (Cu), e que não foi considerado para esta análise por não ser elemento componente das AuNPs produzidas.

A análise das micrografias de alta resolução (HRTEM) e o padrão cristalográfico obtido por SAED, estão apresentados na Figura 10.

Figura 10 – Imagem do padrão cristalográfico as 197-AuNPs (a) e micrografias de alta resolução com as medidas interplanares (b, c)



Fonte: autora da tese

Os padrões cristalográficos obtidos para as 197-AuNps permitiu mensurar as distâncias interplanares (*d-spacing*) e então correlacioná-las com os índices de Miller. As distâncias interplanares encontradas foram 2,35 Å (1 1 1); 2,01 Å (2 0 0); 1,43 Å (2 2 0); 1,22 Å (3 1 1); 0,91 Å (4 2 0) e 0,82 Å (4 2 2). Ainda foi possível verificar as distâncias interplanares 2,0 Å (2 0 0) e 1,2 Å (2 2 2) nas micrografias de alta resolução. Estes resultados indicam que a estrutura das AuNPs é cúbica de face centrada (CFC) e coincidem com os dados do padrão para o ouro (JCPDS nº 04-0784) reportados pelo Comitê da Junta de Padrões de Difração de Pós (JCPDS), e com outros dados encontrados na literatura [96,98,99].

### 5.1.3 Tamanho e estabilidade

O tamanho hidrodinâmico das 197-AuNPs e 198-AuNPs e respectivos índices de polidispersão ao longo do tempo estão apresentados na Tabela 5.

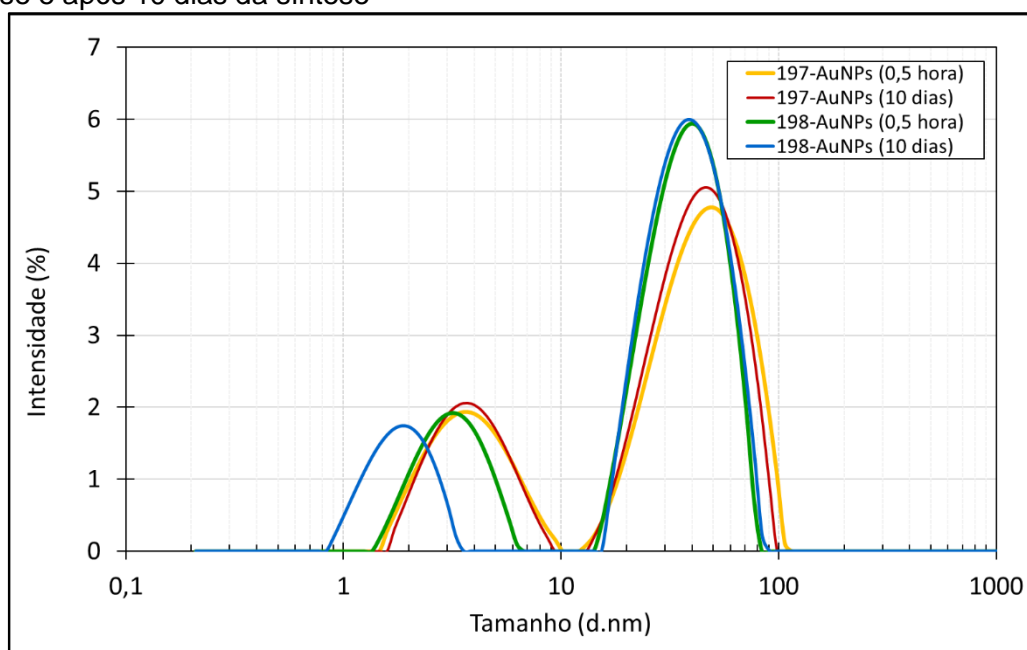
Tabela 5 - Comparação do diâmetro de AuNPs radioativas e não radioativas ao longo do tempo

	Tempo após a reação	Diâmetro Total (nm)	Desvio Padrão (nm)	Índice de polidispersão (%)	Desvio Padrão (%)
<b>197-AuNPs</b> (não radioativa)	0,5 hora	53,02	4,84	27,26	2,99
	24 horas	55,49	7,74	27,60	2,64
	10 dias	43,84	3,19	27,18	3,71
<b>198-AuNPs</b> (radioativa)	0,5 hora	46,86	7,17	29,38	0,35
	24 horas	46,39	4,79	27,68	3,23
	10 dias	39,41	1,15	31,25	1,16

Fonte: autora da tese

Quando comparados os valores do diâmetro e respectivos índices de polidispersão das nanopartículas não ativas (197-Au) e ativas (198-Au) não apresentam diferenças significativas entre si ( $p > 0,05$ ). Como pode ser observado na Figura 11 e na Tabela 5, as 197-AuNPs mantiveram o mesmo tamanho e índice de polidispersão ao longo do tempo. O aumento da polidispersão e diminuição do diâmetro total nas 198-AuNPs após 10 dias da reação não foram significativos ( $p > 0,05$ ) quando comparados aos valores de 0,5 hora e 24 horas.

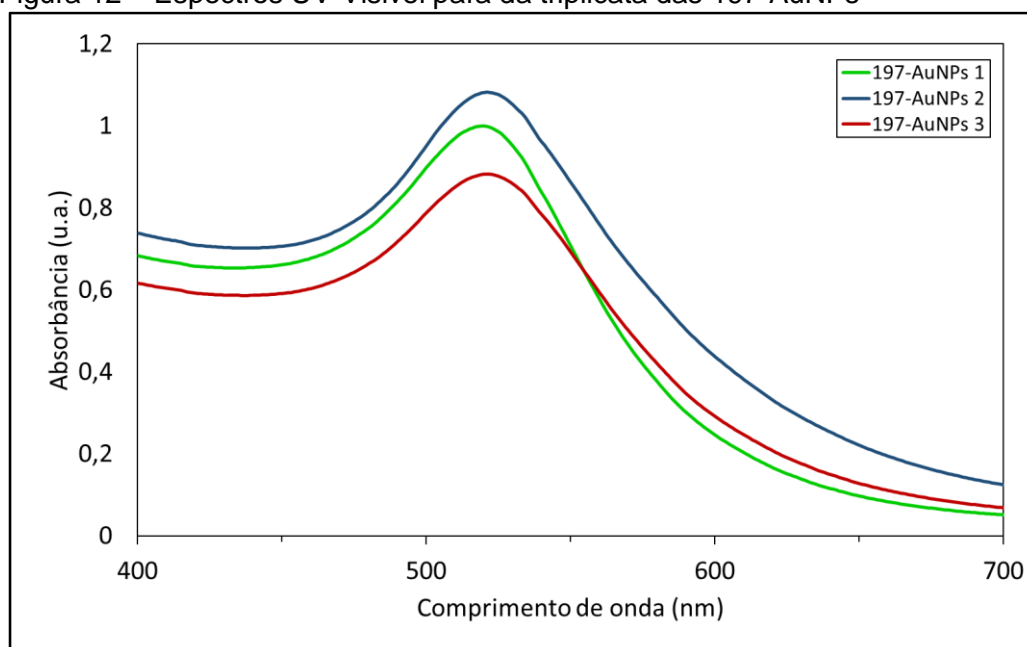
Figura 11 – Distribuição do diâmetro das 197-AuNPs e 198-AuNPs após 0,5 hora da síntese e após 10 dias da síntese



Fonte: autora da tese

Na Figura 12 é apresentado os espectros UV-Visível obtidos para as 197-AuNPs. Os resultados mostraram que as 197-AuNPs apresentaram um pico de absorbância médio de 521 nm, e o tamanho calculado do núcleo das nanopartículas foi de 12,57 nm  $\pm$  2,44 nm. A espectroscopia UV-Visível e bem como as medidas de potencial zeta foram realizadas somentes nas 197-AuNPs para evitar contaminação dos instrumentos e laboratórios com o material ativado.

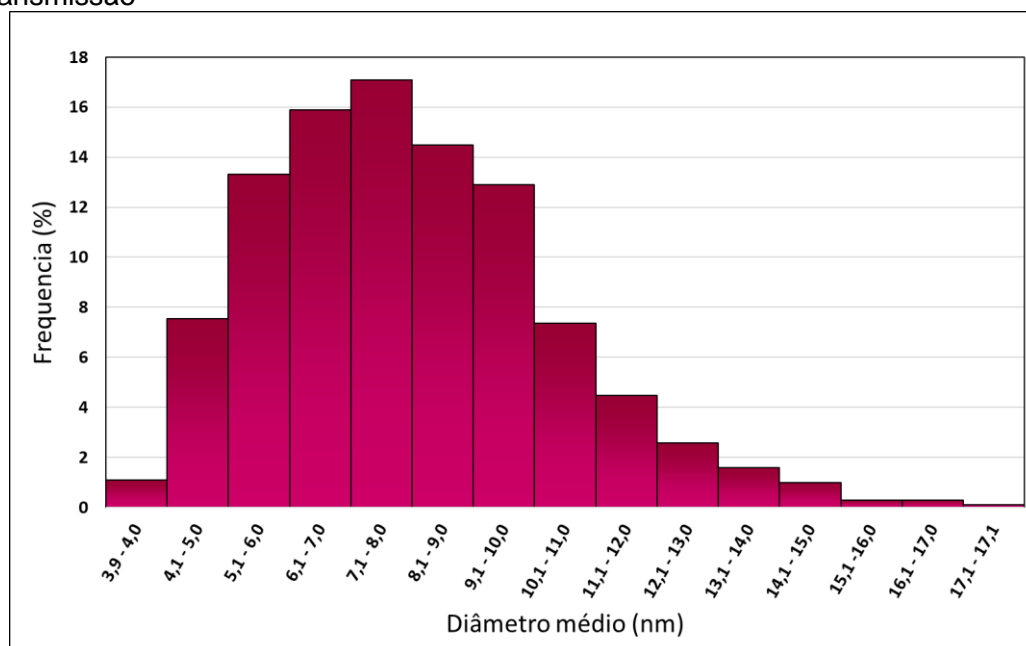
Figura 12 – Espectros UV-Visível para da triplicata das 197-AuNPs



Fonte: autora da tese

A análise da distribuição de tamanho das 197-AuNPs pelas micrografias (Figura 13) revelou que o diâmetro médio das NPs foi de 8,00 nm  $\pm$  2,36 nm, a diferença entre os dois métodos é esperada, pois o valor obtido calculado utilizando-se os espectros de UV-Vis é somente uma estimativa, contudo considerando as margens inferiores e superiores do valor calculado por UV-Vis (15,01 nm a 10,13 nm) e a dos valores para as micrografias (10,36 nm a 5,34 nm) é possível notar que os valores se interseccionam.

Figura 13 – Distribuição de tamanho das 197-AuNPs obtido pelas imagens de microscopia de transmissão



Fonte: autora da tese

Na Figura 13 ainda é possível observar que a maior frequência do diâmetro das 197-AuNPs (17,1%) está entre 7,1 nm a 8,0 nm com, e sendo que 88,6% das nanopartículas analisadas possuíam entre 4,1 nm a 11 nm, ou seja, um diâmetro médio de  $7,96 \text{ nm} \pm 2,36 \text{ nm}$ .

O potencial zeta médio das 197-AuNPs foi de  $-0,61 \text{ mV} \pm 0,87 \text{ mV}$ , este resultado pode ser explicado pelo fato de que o recobrimento com PEG que é eletricamente neutro, acaba por atenuar as cargas negativas dos redutores (citrato de sódio e ácido ascórbico), uma vez que a medida é realizada na superfície das NPs [95,100]. A literatura ainda indica que a alteração no potencial zeta pode indicar forte interação do PEG com a AuNPs, este resultado é corroborado com a manutenção do tamanho hidrodinâmico das AuNPs ao longo do tempo como foi evidenciado [95].



## 5.2 Dosimetria das nanopartículas

### 5.2.1 Desenvolvimento do objeto simulador

O desenvolvimento do objeto simulador além da literatura e modelos já existentes, considerou também a natureza da fonte a ser utilizada (suspensão de nanopartículas de ouro), tipo de dosímetro a ser utilizado TLD-100 (chip), e minimizar as incertezas da medição [61,82]. Outro ponto que foi considerado para o desenvolvimento do objeto simulador foi possibilitar o uso em aplicações com outras fontes.

A geometria para acomodar as AuNPs foi definida com o auxílio da simulação por Monte Carlo, para tanto comparou-se dois tipos de geometria (cilíndrica e esférica), em tamanhos diversos que possibilitassem o posicionamento dos dosímetros a uma distância mínima de 1 cm do centro da fonte. Para a altura da geometria cilíndrica definiu-se uma altura de 0,45 cm, este tamanho levou em consideração o tamanho dos TLDs e a otimização de produção do objeto simulador. A Tabela 6 apresenta os resultados obtidos na simulação.

Tabela 6 - Comparação dos valores obtidos por simulação por Monte Carlo de dose absorvida em TLDs a 1 cm do centro da fonte de 198-AuNPs acomodada em forma cilíndrica e esférica

Esfera			Cilindro (altura = 0,45 cm)	
Diâmetro (cm)	Volume (cm <sup>3</sup> )	Dose por emissão (Gy)	Volume (cm <sup>3</sup> )	Dose por emissão (Gy)
0,2	0,004	Indeterminado <sup>1</sup>	0,014	1,26E-25
0,4	0,033	1,28E-25	0,056	1,27E-25
0,6	0,113	1,28E-25	0,127	1,31E-25
0,8	0,268	1,34E-25	0,226	1,34E-25
1,0	0,523	1,39E-25	0,353	1,40E-25
1,2	0,904	1,48E-25	0,509	1,49E-25

<sup>1</sup> Não foi possível determinar a dose para este volume de fonte no MCNP.

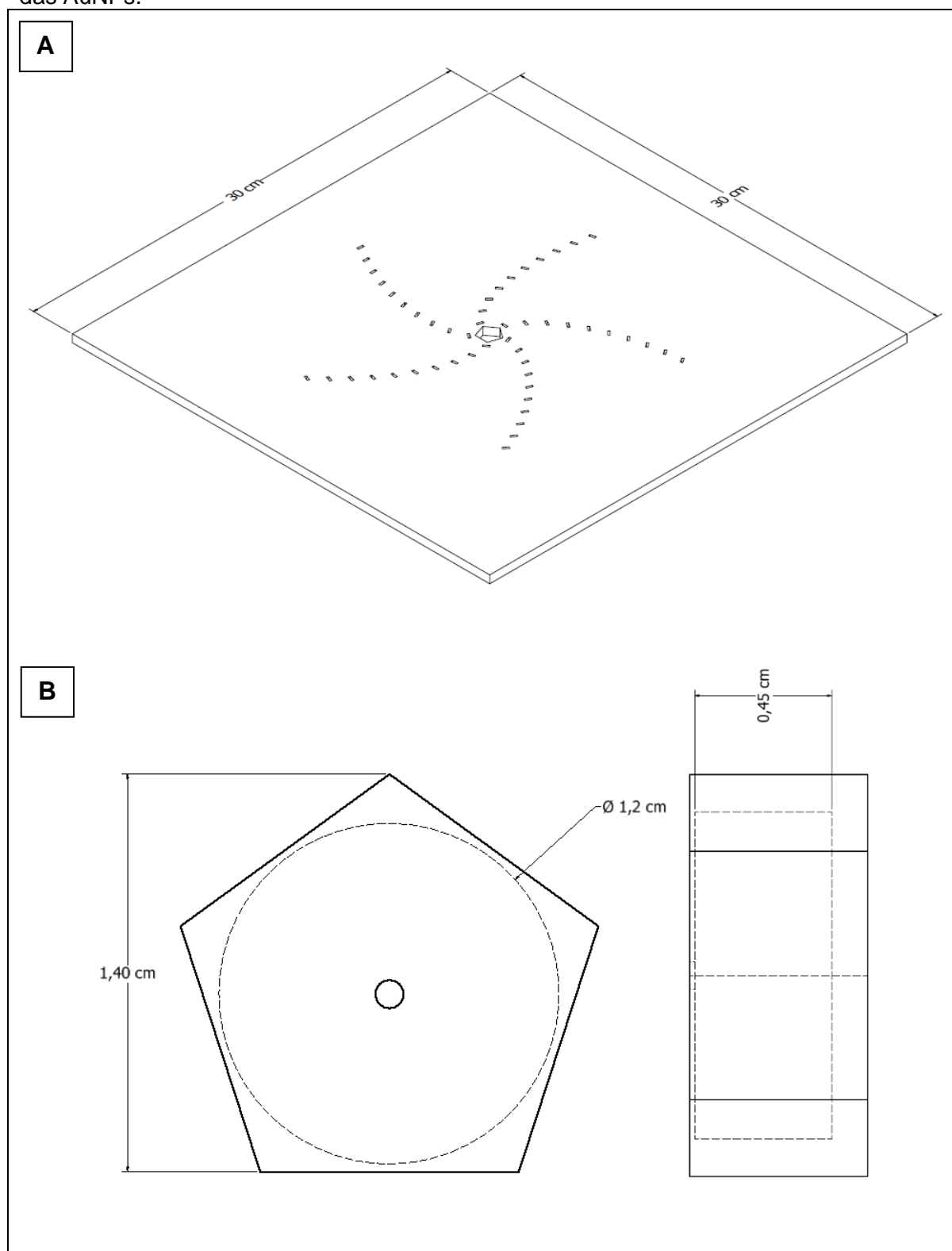
Fonte: autora da tese

O resultado da simulação por MCNP demonstrou que para a aplicação com TLDs, uma fonte com geometria esférica ou cilíndrica apresentaria uma diferença de 0,67% (diâmetro de 1,2 cm) a 2,34% (diâmetro de 0,6 cm). Visando uma maior entrega de dose e a facilidade de manufatura do objeto simulador, optou-se por produzir um espaço para a fonte em formato cilíndrico e com diâmetro de 1,2 cm, correspondendo a um volume de 0,5 mL.

O fato de a fonte usada neste trabalho não ser selada, e ser líquida, foi a razão para o desenvolvimento de um novo objeto simulador. Nos objetos simuladores convencionais, a fonte é, em geral posicionada no centro, em local apropriado para acondicionar a geometria da fonte, e ao redor os dosímetros. Ao final da dosimetria a fonte é retirada do objeto simulador, encerrando a entrega de dose aos dosímetros. Este modelo de objeto simulador comporta somente uma geometria de fonte, e portanto, não seria adequado as necessidades de trabalho com uma fonte líquida, uma vez que a geometria da fonte seria restrita ao formato de uma fonte selada, mas ainda que se colocasse a fonte neste objeto simulador, a retirada da fonte não seria simples e certamente haveria contaminação do objeto simulador. Para resolver esta questão, para este trabalho, foi desenvolvido um objeto simulador (Figura 14 A) com centro intercambiável, o que possibilita a colocação/retirada da fonte rapidamente e sem contaminar o restante do objeto simulador.

A fonte de  $^{198}\text{Au}$  pode ser inserida no centro intercambiável (Figura 14 B) com o auxílio de uma seringa. Após acomodada a fonte pode ser posicionada ao centro do objeto simulador para o início da dosimetria com os TLDs, e retirada facilmente ao término.

Figura 14 – Objeto simulador com centro intercambiável. (A) O objeto simulador tecido equivalente para posicionamento dos TLDs e fonte; (B) centro intercambiável para suporte das AuNPs.



Fonte: autora da tese

O centro intercambiável ainda pode ser produzido para atender a geometria de outras fontes, como por exemplo as sementes, ampliando a gama de aplicações de um único objeto simulador.

### **5.2.2 Aferição da atividade das 198-AuNPs**

As reações para a obtenção das 198-AuNPs apresentaram atividade de  $791 \mu\text{Ci} \pm 5 \mu\text{Ci}$ , (para um volume final de cada reação de 3,025 mL), o valor da atividade esperado para as reações, baseada na atividade do ouro dissolvido seria de  $805 \mu\text{Ci}$ , a diferença entre o valor teórico e o valor experimental foi de 1,74%. Este resultado demonstra, juntamente com as medidas do diâmetro hidrodinâmico, que a síntese realizada apresentou boa reprodutibilidade.

O centro do objeto simulador, com a fonte de AuNPs já inserida, apresentou atividade de  $97 \mu\text{Ci}$ , a atividade teórica esperada para um volume de 0,5 mL de 198-AuNPs era de  $106 \mu\text{Ci}$ , representando uma diferença de 8,49%. Ao final da dosimetria (400 horas e 42 minutos) a atividade foi de  $1,53 \mu\text{Ci}$ .

### **5.2.2 Espectrometria gama do 198-Au**

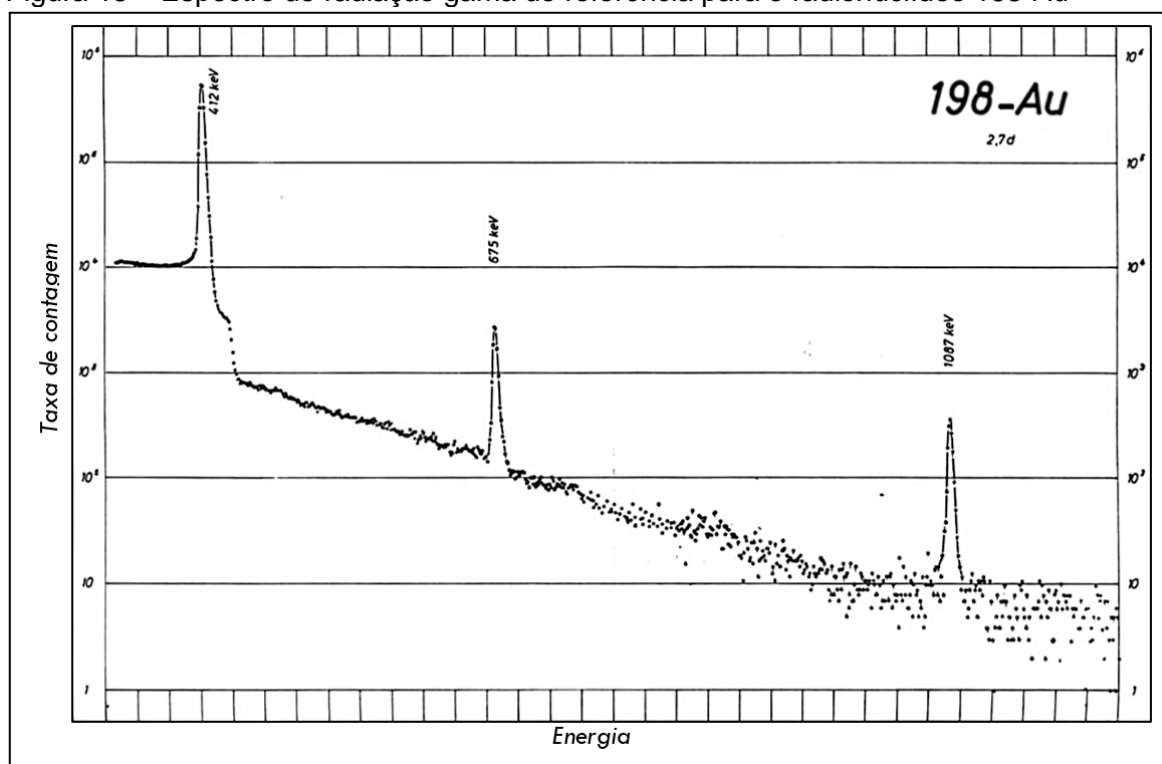
Após a ativação do  $^{197}\text{Au}$  em  $^{198}\text{Au}$ , confirmou-se a pureza do radionuclídeo com a espectrometria gama realizada com um detector HPGe, antes da realização das sínteses das AuNPs. A atividade do  $^{198}\text{Au}$  no momento inicial desta medida estava relativamente alta ( $45,4 \text{ mCi}$ ), não permitindo a leitura adequada devido ao alto tempo morto.

O alto tempo morto pode afetar a eficiência na separação de contagem no sistema de detecção, ocasionando uma sobrecarga na leitura e aumentando a probabilidade de que um evento verdadeiro seja perdido [64].

Então, em um primeiro momento fez-se somente a checagem dos picos característicos do  $^{198}\text{Au}$ , com o radionuclídeo a uma distância de 1 metro do detector, para minimizar o tempo morto, e poder confirmar a inexistência de

impurezas. Posteriormente, após a passagem de 6 meia-vidas (16 dias), realizou-se a espectrometria gama com um fragmento do  $^{198}\text{Au}$  metálico (746  $\mu\text{Ci}$ ) para a obtenção de seu espectro. Na Figura 15 é apresentado um espectro de referência do  $^{198}\text{Au}$  obtido na literatura [84].

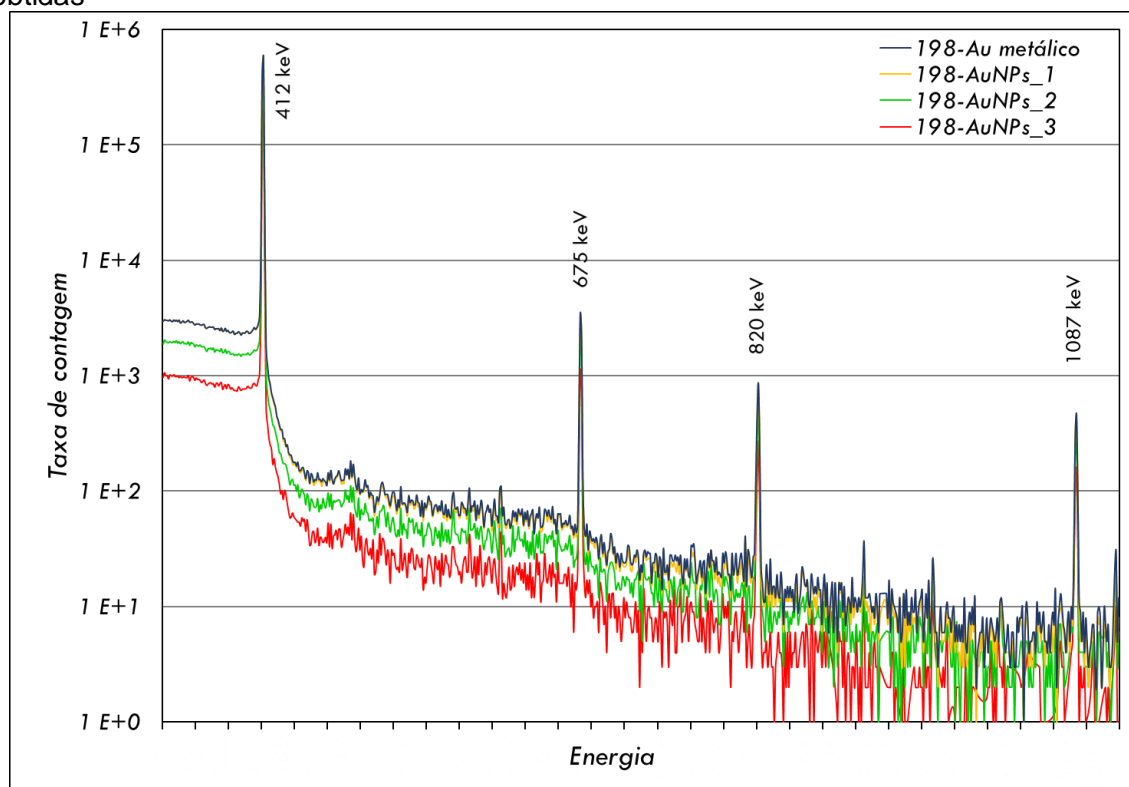
Figura 15 – Espectro de radiação gama de referência para o radionuclídeo  $^{198}\text{Au}$



Fonte: adaptado de Zaddach, 1979 [84].

Após a realização das sínteses para a obtenção das  $^{198}\text{AuNPs}$ , realizou-se espectrometria gama, com as três amostras obtidas. A atividade média das AuNPs ( $791 \mu\text{Ci} \pm 5 \mu\text{Ci}$ ) possibilitou a leitura da amostra posicionada junto ao detector. O tempo de leitura para cada amostra, foi de 120 segundos. Os espectros obtidos do ouro metálico e das AuNPs estão apresentados na Figura 16.

Figura 16 – Espectro de radiação gama obtidos do  $^{198}\text{Au}$  metálico e das  $^{198}\text{AuNPs}$  obtidas



Fonte: autora da tese

Como pode ser observado, tanto no espectro do ouro metálico, como nos espectros da AuNPs é possível verificar a presença dos picos característicos do  $^{198}\text{Au}$ , confirmando-se assim, que tanto o ouro metálico foi ativado, bem como as AuNPs obtidas permaneceram com os picos característicos do  $^{198}\text{Au}$ .

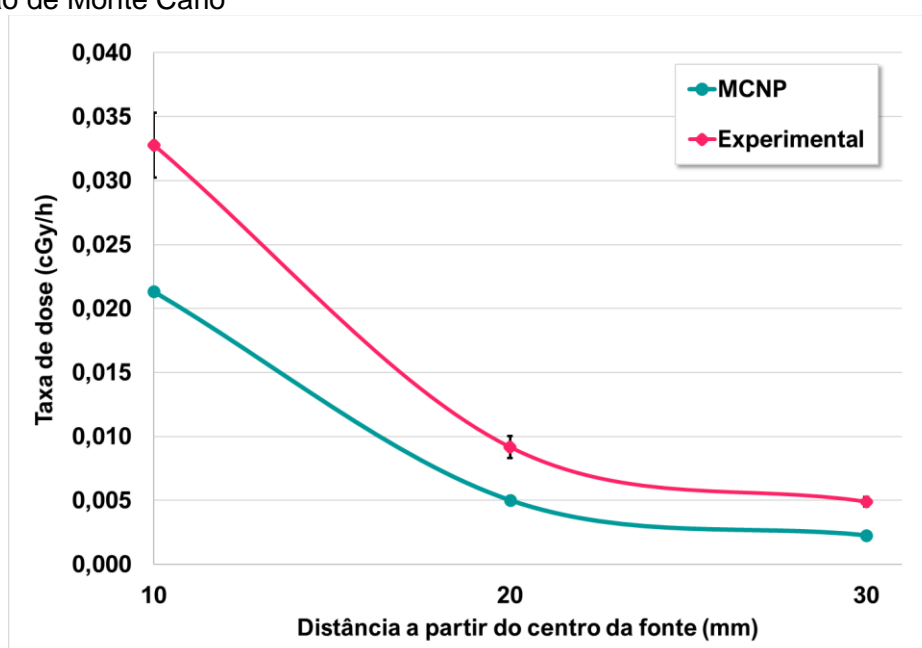
Foi observada a presença de um pico em 820 keV, que não se correlaciona com nenhum espectro de radionuclídeo conhecido, o que sugere que este pico foi causado por alguma interferência desconhecida, sendo desconsiderado para a caracterização do material.

### 5.2.3 Dosimetria

A Figura 17 apresenta a curva de taxa de dose em função da distância do centro da fonte, obtidos como resultado da leitura dos TLDs e por simulação de Monte Carlo para as distâncias de 10 mm, 20 mm e 30 mm.

A curva modelada por Monte Carlo da fonte de  $^{198}\text{AuNPs}$  apresentou em geral taxa de dose menor do que aquelas aferidas experimentalmente, porém é possível notar que ambas as curvas apresentam comportamento semelhante, e a diferença na dose experimental pode estar relacionada com o fato de que as doses obtidas na leitura dos dosímetros estar ou no limite interior da curva de calibração, para a distância de 10 mm foi obtido  $12,84 \text{ cGy} \pm 0,98 \text{ cGy}$ , ou até fora da curva de calibração  $3,59 \text{ cGy} \pm 0,33 \text{ cGy}$  e  $1,92 \text{ cGy} \pm 0,15 \text{ cGy}$  para 20 mm e 30 mm respectivamente.

Figura 17 – Comparação das curvas de taxa de dose obtidas experimentalmente e por simulação de Monte Carlo

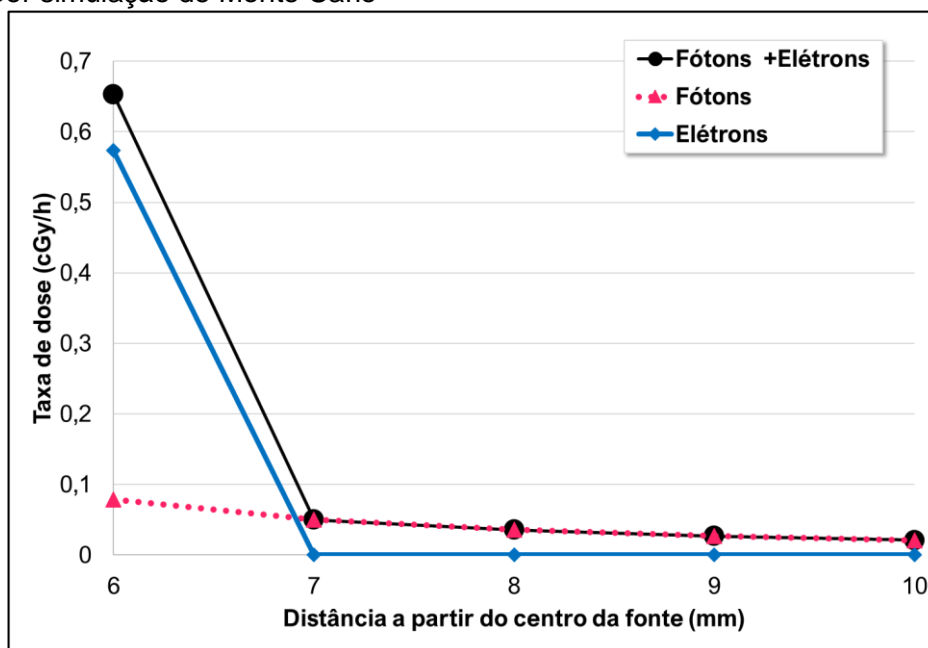


Fonte: autora da tese

Com a simulação por Monte Carlo ainda foi observado distâncias menores que 10 mm (Figura 18) até 100 mm (Figura 19), além da observação da dose absorvida em função da partícula emitida.

Na distância de 6 mm a partir do centro da fonte, é notável a influência da dose proveniente de elétrons, que é 7 vezes superior à obtida por fótons, respectivamente  $0,574 \text{ cGy/h}$  e  $0,079 \text{ cGy/h}$ . Esta taxa de dose superior do elétrons que provém majoritariamente (98,99 %) da emissão de partículas  $\beta^-$  de energia 314,78 keV.

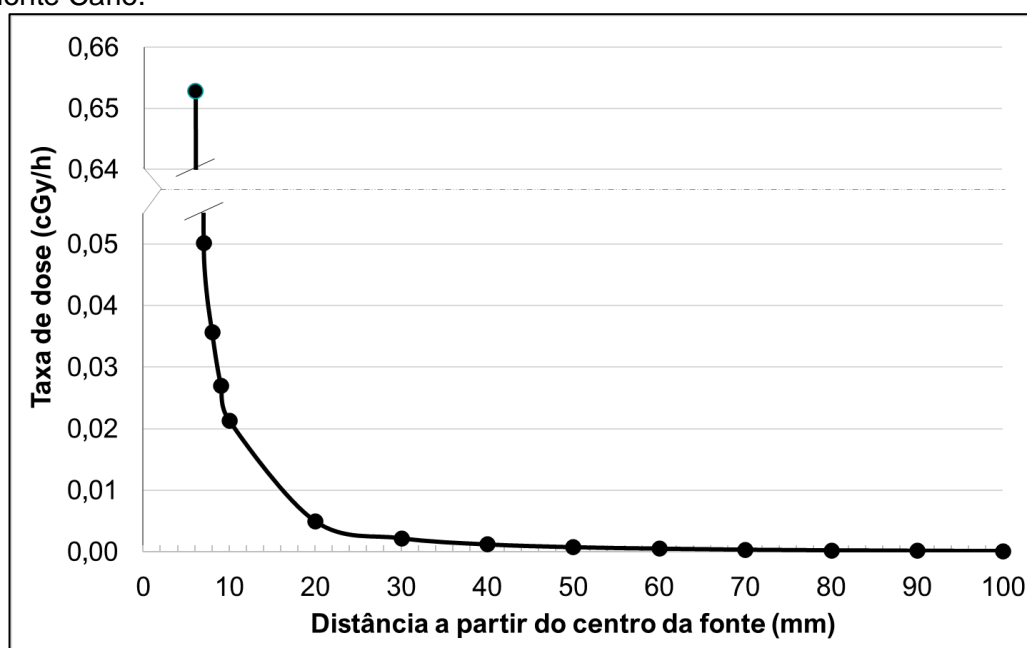
Figura 18 – Comparação das curvas de taxa de dose em função da partícula emitida obtidas por simulação de Monte Carlo



Fonte: autora da tese

Como pode ser observado na Figura 19, nos pontos mais distantes em relação ao centro da fonte (maiores que 20 mm), as taxas de dose são inferiores a 0,005 cGy/h e apresentam tendência a zero conforme o aumento da distância.

Figura 19 – Curvas de taxa de dose em função da distância da fonte obtida por simulação de Monte Carlo.



Fonte: autora da tese



Estes resultados reforçam a ideia de que o uso de nanopartículas de ouro para o tratamento de câncer de próstata por braquiterapia é promissor. Os resultados mostraram que grande parte da dose será entregue aos somente tecidos de interesse, minimizando a radiação em tecidos adjacentes, o que possibilita preservar regiões mais radiosensíveis e também diminuir a ocorrência de efeitos colaterais indesejados.

## 6. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi desenvolvida uma síntese específica para a produção de nanopartículas de ouro, prevendo a necessidade do trabalho com o material radioativo, e desta forma tentando mitigar o risco de contaminação dos operadores e da área de trabalho.

Foi realizada a avaliação de métodos de recobrimento, a fim de mimetizar uma fonte que pudesse ser aplicada em um uso final. Para tanto neste trabalho optou-se por utilizar o PEG com funcionalização de tiol (-SH) e amina (-NH<sub>2</sub>), o que permitirá em trabalhos futuros a adição de agentes de interesse, como biomarcadores ou fármacos.

As micrografias de alta resolução e o padrão cristalográfico obtido por SAED, indicaram a presença de uma estrutura cúbica de face centrada e com distâncias interplanares correspondentes ao ouro. O MET revelou ainda que as <sup>197</sup>AuNPs produzidas para este trabalho possuem formato esférico, e sugerem boa dispersão na suspensão de AuNPs, sem excesso de agente de recobrimento.

A caracterização das AuNPs, radioativas e não radioativas, por DLS revelou que as nanopartículas obtidas possuem um tamanho hidrodinâmico médio de 47 nm ± 8 nm, e este tamanho se manteve ao longo do tempo para ambos os tipos de NPs. Além de apresentar um tamanho hidrodinâmico desejável, a estabilidade apresentada das AuNPs, são fatores favoráveis a aplicações biomédicas.

Os resultados da distribuição de tamanho dos núcleos das <sup>197</sup>AuNPs obtido pelas imagens de microscopia de transmissão indicaram mais de 80% das <sup>197</sup>AuNPs possuíam núcleos com diâmetros de 7,6 nm ± 3,4 nm.

O objeto simulador desenvolvido possibilitou a realização da dosimetria com a fonte líquida e aberta, e os resultados da dosimetria TLD foram similares aos observados na simulação por Monte Carlo.

Os resultados da simulação por Monte Carlo ainda mostraram que as maiores taxas de dose ocorrem nas regiões mais próximas a fonte (distâncias menores que 20 mm do centro da fonte), este resultado é de grande importância para validar esta fonte para o uso em braquiterapia, uma vez que irá entregar a maior parte da dose nos tecidos de interesse.

## 7. SUGESTÕES PARA TRABALHO FUTUROS

Para a continuidade no desenvolvimento das nanopartículas de ouro para braquiterapia sugere-se como trabalhos futuros:

- ❖ Realizar simulação em Monte Carlo em um modelo computacional de um homem;
- ❖ Realizar a dosimetria para outros tipos de cânceres, incluindo o câncer de mama;
- ❖ Otimizar a síntese das nanopartículas, para obter um perfil de tamanho das AuNPs menos abrangente;
- ❖ Realizar testes *in vitro* e posteriormente testes *in vivo*;
- ❖ Otimizar a produção das nanopartículas, implantando sistemas automatizados para minimizar o contato com o material radioativo.

## REFERÊNCIAS

1. NATIONAL CANCER INSTITUTE. What is cancer? **National cancer institute**, 2015. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>>. Acesso em: 18 dez. 2018.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2018**. American Cancer Society. Atlanta. 2018.
3. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. ABC do Câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. **INCA**, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//livro-abc-6-edicao-2020.pdf>>. Acesso em: 01 ago. 2021.
4. SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 66, n. 1, Jan. 2016. 7-30. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21332/full>>.
5. AMERICAN CANCER SOCIETY. **Global Cancer Facts & Figures**. Atlanta. 2015.
6. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. [S.l.]. 2020.
7. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. [S.l.]. 2016.
8. ROSTELATO, M. E. C. M. **Estudo e desenvolvimento de uma nova metodologia para confecção de sementes de Iodo-125 para aplicação em braquiterapia**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP). São Paulo. 2005.
9. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Como tratar? Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=92](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=92)>. Acesso em: 19 Junho 2017.
10. FERREIRA, A. S. S. **Implante permanente de sementes de Iodo 125 e prostatectomia radical em portadores de câncer de próstata: Análise comparativa de uma coorte de base hospitalar**. Universidade Federal de Juiz de Fora. Juiz de Fora. 2010.

11. BROWN, A.; HONDOW, N. **Frontiers of Nanoscience**. [S.l.]: Elsevier, v. 5, 2013. 95-120 p.
12. MESBAHI, A. A review on gold nanoparticles radiosensitization effect in radiation therapy of cancer. **Reports of Practical Oncology & Radiotherapy**, v. 15, n. 6, p. 176-180, Nov. - Dez. 2010.
13. COOK, B. E. **The Use of Radioactive Nanoparticles for the Diagnosis and Treatment of Cancer**. Alfred. 2014.
14. ZHANG,. Gold Nanoparticles: Recent Advances in the Biomedical Applications. **Cell Biochemistry and Biophysics**, v. 72, n. 3, p. 771–775, 2015.
15. GUNDERSON, L. L.; TEPPER, J. E. **Clinical Radiation Oncology**. Philadelphia: Elsevier, 2012.
16. PODGORŠAK, E. B. **Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students**. Vienna: IAEA, 2005.
17. CHODAK, G. Prostate Brachytherapy Has Good Longterm Outcomes, 17 Outubro 2014. Disponível em: <<http://www.medscape.com/viewarticle/833145>>. Acesso em: 01 Jun. 2017.
18. CHANDA, N. et al. Radioactive gold nanoparticles in cancer therapy: therapeutic efficacy studies of GA-198AuNP nanoconstruct in prostate tumor-bearing mice. **Nanomedicine**, v. 6, p. 201-209, 2010.
19. SHUKLA, R. et al. Laminin receptor specific therapeutic gold nanoparticles (198AuNP-EGCg) show efficacy in treating prostate cancer. **PNAS**, v. 109, n. 31, p. 12426–12431, 2012.
20. ALAM, F. et al. Unique roles of nanotechnology in medicine and cancer. **Indian Journal of Cancer**, n. 51, 2014. 506-510. <http://www.indianjcancer.com/text.asp?2014/51/4/506/175320>.
21. SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, 71, 2021. 209–249.
22. BRASIL. **Estatuto da Pessoa com Câncer**. Poder Legislativo. Brasília. 2021.
23. BRASIL. Sistema Único de Saúde (SUS): estrutura, princípios e como funciona. **Ministério da Saúde**. Disponível em: <<https://antigo.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude>>. Acesso em: 05 dez. 2021.

24. BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Tipos de Câncer: Próstata. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata>>. Acesso em: 05 Julho 2019.
25. STANDRING, S. **Gray's Anatomia**: A base anatômica da prática clínica. 40. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 3825 p.
26. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 04 Julho 2017.
27. VIEIRA, L. J. E. D. S. et al. Prevenção do câncer de próstata na ótica do usuário portador de hipertensão e diabetes. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, n. 1, p. 145-152, 2008.
28. AMERICAN CANCER SOCIETY. What Is Prostate Cancer? **Cancer**, 2019. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/about/what-is-prostate-cancer.html>>. Acesso em: 19 jan. 2022.
29. ONCOGUIA. A Próstata. **Oncoguia**, 2020. Disponível em: <<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/a-prostata/770/149/>>. Acesso em: 19 jan. 2022.
30. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Prostate Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. **National Cancer Institute**. Disponível em: <[https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq#cit/section\\_1.1](https://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq#cit/section_1.1)>. Acesso em: 08 jan. 2019.
31. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. **NCCN Guidelines for Patients**. 1. ed. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network, 2016.
32. SOUZA, C. D. **Comparação entre métodos de fixação do iodo radioativo em substrato de prata para confecção de fontes utilizadas em Braquiterapia**. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN-CNEN/SP). São Paulo. 2012.
33. SOUZA, C. D. **Parâmetros para produção de fontes de iodo-125 utilizadas em Braquiterapia**. São Paulo. 2016.
34. KHAN, F. M. **The physics of radiation therapy**. 3<sup>a</sup>. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
35. BATTERMANN, J. J.; BOON, T. A.; MOERLAND, M. A. Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. **Radiotherapy and Oncology**, v. 71, p. 23–28, 2004.

36. RAGDE, H.; GRADO, L.; NADIR, B. S. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer. **Archivos Españoles de Urología**, v. 7, n. 57, p. 739-747, 2001.
37. WEIGANG, Y. et al. Long-term outcome of early stage prostate cancer treated with brachytherapy analysis after a mean follow-up of 7 years. **SpringerPlus**, v. 3, n. 357, 2014.
38. AGÊNCIA GESTÃO CT&I. MCTI lança Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia com investimentos de R\$ 400 milhões. **Agência ABIPTI**, 22 Agosto 2013. Disponível em: [http://www.agenciacti.com.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=4394:mcti-lanca-iniciativa-brasileira-de-nanotecnologia-com-investimentos-de-r-400-milhoes&catid=144:noticias](http://www.agenciacti.com.br/index.php?option=com_content&view=article&id=4394:mcti-lanca-iniciativa-brasileira-de-nanotecnologia-com-investimentos-de-r-400-milhoes&catid=144:noticias). Acesso em: 16 Julho 2017.
39. FERREIRA, M. et al. **Técnicas de Nanocaracterização**. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, v. 3, 2015. ISBN 978-85-352-8091-3.
40. CALLISTER JR., W. D. **Materials Science and Engineering: An Introduction**. 7ª. ed. New York: John Wiley & Sons, 2007.
41. ROEBBEN, G.; RAUSCHER, H. **Towards a review of the EC Recommendation for a definition of the term “nanomaterial”, Part 2: Assessment of collected information concerning the experience with the definition**. JRC Scientific and Policy Reports. Luxembourg. 2014.
42. YOOK, S. et al. Intratumorally Injected <sup>177</sup>Lu-Labeled Gold Nanoparticles: Gold Nanoseed Brachytherapy with Application for Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Breast Cancer. **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 57, n. 6, p. 936-942, 2016.
43. JAIN, ; JOSHI, S. Nanomedicine : A Promising Tool for the Treatment of Cancer. **Pharmacologyonline**, n. 3, 2009. 574-590.
44. SAHA, M. Nanomedicine: Promising Tiny Machine for the Healthcare in Future-A Review. **Oman Medical Journal**, 24, n. 4, Outubro 2009. 242-247.
45. DANIEL, M.-C.; ASTRUC, D. Gold Nanoparticles: Assembly, Supramolecular Chemistry, Quantum-Size-Related Properties, and Applications toward Biology, Catalysis, and Nanotechnology. **Chemical Reviews**, v. 104, p. 293–346, 2004.
46. STARK, W. et al. Industrial Applications of Nanoparticles. **Chemical Society Reviews**, n. 16, 11 Fevereiro 2015.



47. LIU, W.-T. Nanoparticles and their biological and environmental applications. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, 102, n. 1, Julho 2006. 1-7.
48. SALATA, O. V. Applications of nanoparticles in biology and medicine. **Journal of Nanobiotechnology**, n. 2, 30 Abril 2004.
49. IMMORDINO, M. L.; DOSIO, F.; CATTEL, L. Stealth liposomes: review of the basic science, rationale, and clinical applications, existing and potential. **International Journal of Nanomedicine** 2006, 1, n. 3, 2006. 297–315.
50. ACTON, Q. A. **Prostate Cancer: New Insights for the Healthcare Professional**. Atlanta: ScholarlyEditions, 2013.
51. SOUZA, C. D. D.; NOGUEIRA, B. R.; ROSTELATO, M. E. C. M. Review of the methodologies used in the synthesis gold nanoparticles, n. 798, p. 714-740, 2019.
52. KIMLING, J. et al. Turkevich Method for Gold Nanoparticle Synthesis Revisited. **The Journal of Physical Chemistry B**, 32, n. 110, 2006. 15700-15707.
53. HUANG, X.; KANG, M. Nuclear Data Sheets for A=198. **Nuclear Data Sheets**, 133, 2016. 221-416.
54. LOCK, et al. Brachytherapy with permanent gold grain seeds for squamous cell carcinoma of the lip. **Radiotherapy and Oncology**, v. 98, n. 3, p. 352-356.
55. JONES, D. W. Exposure or Absorption and the Crucial Question of Limits for Mercury. **Journal of the Canadian Dental Association**, n. 65, p. 42-46, 1999; 65:42-6.
56. PODGORŠAK, E. B. **Radiation physics for medical physicists**. 3. ed. Montreal: Springer, 2016.
57. RIVARD, M. J.; COURSEY, B. M.; DEWERD, L. A. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. **Medical Physics**, v. 31, n. 3, p. 633-674, 2004.
58. KASE, K. R.; BJÄRNGARD, B. E.; ATTIX, F. H. **The Dosimetry of Ionizing Radiation**. San Diego: CA: Academic, v. III, 1990.
59. RAVINDER, N.; ANDERSON, L. L.; LUXTON, G. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. **Medical Physics**, v. 22, n. 2, p. 209-234, 1995.

60. BULL, R. K. Thermoluminescence and its applications: An introduction. **Journal of Radiation Applications and Instrumentation. Part D. Nuclear Tracks and Radiation Measurements**, 11, n. 1-2, 1986. 105–113.
61. MOURA, E. S. **Desenvolvimento de um objeto simulador para investigação de heterogeneidades em braquiterapia de alta taxa de dose**. São Paulo. 2015.
62. MATSUSHIMA, L. C. **Avaliação da resposta de detectores de termoluminescentes na dosimetria de feixes clínicos utilizando diferentes objetos simuladores**. São Paulo. 2010.
63. RIVERA, T. Thermoluminescence in medical dosimetry. **Applied Radiation and Isotopes**, v. 71, p. 30-34, 2012.
64. KNOLL, G. F. **Radiation Detection and Measurement**. 3<sup>a</sup>. ed. New York: John Wiley & Sons, 2002.
65. KAPLAN, I. **Nuclear Physics**. Massachusetts: Addison-Wesley Publishing Company, 1956.
66. EVANS, R. D. **The atomic nucleus**. New Delhi: Tata McGraw-Hill, 1979.
67. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. **Handbook on Nuclear Activation Cross-sections**. International Atomic Energy Agency. Vienna. 1974.
68. ZAMBONI, C. B. **Fundamentos da física de nêutrons**. São Paulo: Livraria da Física, 2007.
69. LENG, W.; PATI, P.; VIKESLAND, J. Room temperature seed mediated growth of gold nanoparticles: mechanistic investigations and life cycle assessment. **Environmental Science: Nano**, v. 2, p. 440-453, 2015.
70. BAILAR, J. C. **Inorganic Syntheses**. [S.I.]: McGraw-Hill Book Company, v. 4, 1953.
71. TURKEVICH, J.; STEVENSON, P.; HILLIER, J. A Study of the Nucleation and Growth Process in the Synthesis of Colloidal Gold. **Discussions of the Faraday Society**, v. 11, p. 55, 1951.
72. POLTE, J. Fundamental growth principles of colloidal metal nanoparticles – a new perspective. **CrystEngComm**, n. 17, 2015. 6809-6830.
73. MAMANI, J. B. **Estrutura e propriedades de nanopartículas preparadas via sol-gel**. São Paulo. 2009.

74. RÓZ, A. L. et al. **Técnicas de nanocaracterização**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
75. LENG, Y. **Materials Characterization**. [S.l.]: Wiley, 2013.
76. MARTINHO, J. M. G. Espectroscopia de Absorção no Ultravioleta e Visível. **Química**, v. 52, p. 44-48, 1994.
77. HAISS, W. et al. Determination of Size and Concentration of Gold Nanoparticles from UV-Vis Spectra. **Analytical Chemistry**, 79, n. 11, 2007. 4215–4221.
78. SCHNEIDER, C. A.; RASBAND, W. S.; ELICEIRI, K. W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. **Nature Methods**, n. 9, 28 Junho 2012. 671-675.
79. NATIONAL 3D. Filamento ABS Premium MG-94 | NATURAL | 1,75mm | 1kg. **National 3D**. Disponível em: <<https://www.lojanational3d.com.br/filamentoabspremiummg-94natural175mm1kg/prod-7387498/>>. Acesso em: 06 dez. 2021.
80. THERMO FISHER. TLD-100™ Thermoluminescent Dosimetry Material. Disponível em: <<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SNO10106>>. Acesso em: 14 jul. 2017.
81. TLD-100™ Thermoluminescent Dosimetry Material. Disponível em: <<https://www.thermofisher.com/order/catalog/product/SNO10106>>. Acesso em: 14 jul. 2017.
82. ZEITUNI, C. A. **Dosimetria de fontes de iodo-125 aplicadas em braquiterapia**. São Paulo. 2008.
83. CHUNG, K. C. **Introdução à física nuclear**. Rio de Janeiro: Ed UERJ, 2001.
84. ZADDACH, G. **Katalog von Ge (Li)-y-Spektren: Band 2**. Kernforschungsanlage Jülich. Jülich, p. 294. 1979.
85. LIUZZI, R. et al. Dose–Response of TLD-100 in the Dose Range Useful for Hypofractionated Radiotherapy. **Dose-Response: An International Journal**, 2020.
86. MOAFI, M.; GERALY, G.; SHIRAZI, A. R. Comparison of thermoluminescent dosimeter calibration irradiated in gamma knife and <sup>60</sup>Co instruments. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, 15, n. 8, 2019. 123-126.

87. HOROWITZ, Y. S.; OSTER, L.; DATZ, H. The thermoluminescence dose-response and other characteristics of the high-temperature TL in LiF:Mg,Ti (TLD-100). **Radiation Protection Dosimetry**, 124, 2007. 191-205.
88. LIUZZI, R. et al. Dose–Response of TLD-100 in the Dose Range Useful for Hypofractionated Radiotherapy. **Dose Response**, 19, 2020.
89. NATIONAL NUCLEAR DATA CENTER. National Nuclear Data Center. **NuDat 2**. Disponível em: <<https://www.nndc.bnl.gov/nudat2/>>. Acesso em: 05 set. 2019.
90. BRIESMEISTER, J. F. **MCNP – A general Monte Carlo N–particle transport code, version 4C**. Los Alamos National Laboratory. Los Alamos. 2000.
91. SHULTIS, J. K.; FAW, R. E. **An MCNP Primer**. Manhattan: Kansas State University, 2011.
92. BEAULIEU, L. et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: Current status and recommendations for clinical implementation. **Medical Physics**, v. 39, n. 10, p. 6208-6236, 2012.
93. HASSANI, A. et al. Preparation, characterization and therapeutic properties of gum arabic-stabilized gallic acid nanoparticles. **Scientific Reports**, 10, n. 17808, 2020.
94. ADOBE. Adobe Color. Disponível em: <<https://color.adobe.com/>>. Acesso em: 13 fev. 2022.
95. RAHME, K. et al. PEGylated gold nanoparticles: polymer quantification as a function of PEG lengths and nanoparticle dimensions. **RSC Advances**, n. 3, 6085, 2013.
96. LIAO, Y. **Practical Electron Microscopy and Database: An Online Book**. 2<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: [s.n.], 2006. Disponível em: <<https://www.globalsino.com/EM/>>. Acesso em: 25 mar. 2022.
97. CANEVAROLO JR., S. V. **Técnicas de Caracterização de Polímeros**. 1<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: Artiber, 2004.
98. VIJAYAKUMAR, V. Eco-friendly synthesis of gold nanoparticles using fruit extracts and in vitro anticancer studies. **Journal of Saudi Chemical Society**, 23, n. 6, Setembro 2019. 753-761.

99. NAKAMURA, T.; MOCHIDZUKI, Y.; SATO, S. Fabrication of gold nanoparticles in intense optical field by femtosecond laser irradiation of aqueous solution. **Journal of Materials Research**, 23, n. 4, Maio 2008. 968-974.
- 100 WANG, Y. et al. Enhanced dispersion stability of gold nanoparticles by the physisorption of cyclic poly(ethylene glycol). **Nature Communications**, n. 11, 6089, 2020. 1-12.

---

---

**INSTITUTO DE PESQUISAS ENERGÉTICAS E NUCLEARES**  
Diretoria de Pesquisa, Desenvolvimento e Ensino  
Av. Prof. Lineu Prestes, 2242 – Cidade Universitária CEP: 05508-000  
Fone/Fax(0XX11) 3133-8908  
SÃO PAULO – São Paulo – Brasil  
<http://www.ipen.br>

O IPEN é uma Autarquia vinculada à Secretaria de Desenvolvimento, associada à Universidade de São Paulo e gerida técnica e administrativamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear, órgão do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações.

---

---

---