

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

**COMPÓSITO MAGNÉTICO DE MATRIZ VÍTREA BIOATIVA PARA  
HIPERTERMIA**

Geovana Lira Santana

São Carlos-SP

2020



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E  
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

**COMPÓSITO MAGNÉTICO DE MATRIZ VÍTREA BIOATIVA PARA  
HIPERTERMIA**

**Geovana Lira Santana**

Dissertação apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciência e  
Engenharia de Materiais como requisito  
parcial à obtenção do título de MESTRA EM  
ENGENHARIA DE MATERIAIS.

Orientador: Prof. Dr. Edgar Dutra Zanotto

Co-orientador: Prof. Dr. Murilo Camuri Crovace

Agência Financiadora: CAPES – Processo 88882.332702/2019-01

São Carlos-SP

2020



## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família, em especial aos meus pais e irmã, cujo encontro apoio e forças. Neles está o meu coração e meu maior tesouro.

VITAE

Bacharel em Engenharia de Materiais pela UFPB (2017)





**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia  
Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais

---

**Folha de Aprovação**

---

Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a Defesa de Dissertação de Mestrado da candidata Geovana Lira Santana, realizada em 19/03/2020:

---

Prof. Dr. Edgar Dutra Zanotto  
UFSCar

---

Prof. Dr. Adilson Jesus Aparecido de Oliveira  
UFSCar

---

Profa. Dra. Viviane Oliveira Soares  
UEM





## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela força motivadora que me impulsionou a chegar até aqui; A minha família, pelo apoio diário e incentivo, mesmo na distância.

Aos amigos de João Pessoa, que torcem pelas minhas vitórias e foram presença constante nessa caminhada;

Aos amigos e apoiadores de São Carlos, que me acolheram com carinho, contribuindo para que eu construísse aqui parte positiva da minha história;

A minha amiga Camila, e família, que me impulsionaram e me incentivaram nessa trajetória desde os primeiros passos. Família que aprendi a amar como minha.

Ao Professor Dr. Edgar Dutra Zanotto, pelos seus ensinamentos valiosos que nortearam tanto as minhas escolhas quanto a construção desse trabalho.

Ao Professor Dr. Murilo Camuri Crovace, pelo seu apoio e participação nesse percurso.

A todos amigos do LaMaV, que fizeram parte do desenvolvimento diário deste trabalho ao compartilhar ensinamentos e momentos juntos.

Aos Professores Dr. Adilson J. A. de Oliveira e Professor Dr. Alexandre J. Galdi por me auxiliar nessa empreitada em uma nova área;

Ao Professor Dr. Felipe Bohn e ao Carlos Iglesias pela solicitude, disponibilizando recursos e compartilhando conhecimentos importantes na construção desse trabalho;

Ao Professor Dr. Theo Pavan e ao Ernesto Mazón que não mediram esforços para que eu pudesse obter resultados importantes;

Ao Professor Dr. Anselmo Boschi, pelos conselhos e força nos momentos difíceis dessa jornada e a todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para à concretização deste projeto;

À CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo apoio financeiro para realização desse trabalho com bolsa de estudos, processo nº 88882.332702/2019-01.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

*“Tudo na vida é questão de escolhas” (Autor desconhecido)*



## RESUMO

O câncer ósseo é um tipo de neoplasia rara, porém com altas taxas de novos casos anualmente. Mesmo com diversas terapias disponíveis para essa patologia, a técnica de hipertermia controlada se apresenta bastante promissora. Esta técnica consiste na resposta de um material magnético a um campo magnético alternado externo para gerar calor e elevar a temperatura das células tumorais, causando sua destruição sem prejudicar as células saudáveis vizinhas. Dentre os materiais utilizados, destacam-se as nanopartículas superparamagnéticas e ferromagnéticas de magnetita. No entanto, a magnetita apresenta elevada Temperatura de Curie ( $T_c \sim 580^\circ\text{C}$ ) e sua utilização exige um controle externo rigoroso da temperatura para evitar um superaquecimento local. Por isto, a manganita de lantânio dopada com estrôncio (LSM20), além de apresentar propriedades magnéticas capazes de substituir a magnetita, exibe uma  $T_c$  dentro da faixa de aplicação da técnica ( $42\text{-}45^\circ\text{C}$ ), podendo autorregular o aquecimento. No presente trabalho buscou-se o desenvolvimento de um compósito com propriedades magnéticas e bioativas capazes de serem aplicados em hipertermia de câncer ósseo. A matriz vítrea foi formada pelo vidro bioativo F18, com a incorporação de diferentes concentrações de LSM20 (5, 10, 20 e 30% em peso). Os resultados indicaram o aquecimento dos biocompósitos em resposta a um campo magnético externo para todas as composições estudadas, destacando-se aquelas contendo 20% e 30% de LSM20, que obtiveram um incremento na temperatura até próximo a  $T_c$ . Embora a presença da manganita tenha retardado o tempo de início para a formação de hidroxicarbonato apatita (HCA), nos ensaios in-vitro as composições mostraram-se bioativas, havendo a formação de HCA em até 7 dias. Essa combinação de propriedades magnéticas e bioativas tornam os compósitos desenvolvidos de grande potencial para o tratamento de câncer ósseo por hipertermia com a possibilidade de otimização a partir da estequiometria da fase LSM associado a capacidade de manter as partículas magnéticas fixas ao local de tratamento através da biocompatibilidade da matriz de vidro bioativo F18 com o tecido ósseo.

**Palavras-chave:** Câncer Ósseo; Hipertermia; LSM; biovidro; compósito magnético.



## ABSTRACT

### MAGNETIC COMPOSITE OF BIOACTIVE VITREOUS MATRIX FOR HYPERTHERMIA

Bone cancer is a rare type of neoplasm, but with high rates of new cases annually. With several therapies available for this pathology, a controlled hyperthermia technique is promising. This technique uses the response of a magnetic material to an external magnetic field to generate heat and increase the temperature of the tumor cells, destroying the tumor without killing the neighboring healthy cells. Among the materials used, highlighted as superparamagnetic and ferromagnetic nanoparticles of magnetite. However, magnetite has a high Curie temperature ( $T_c \sim 580 \text{ }^\circ\text{C}$ ) and its use, it is required a rigorous external temperature control to avoid the local superheating. For this case, a strontium-doped lanthanum manganite (LSM20) has properties capable of replacing magnetite and it shows a  $T_c$  within the range of technical application ( $42\text{-}45 \text{ }^\circ\text{C}$ ) being able to self-regulate the temperature. In the present work, we seek to develop a magnetic and bioactive composite with properties capable of being used in bone cancer hyperthermia. The bioactive glass F18 formed a glass matrix with the incorporation of different LSM20 concentrations (5, 10, 20, and 30% by weight). Then, the composites were characterized by magnetic behavior and bioactivity. The results indicate the heating of biocomposites in response to an external magnetic field for all studied compositions, especially those containing 20% and 30% of LSM20, which obtains a temperature increase until close to  $T_c$ . Although the presence of LSM20 delayed starting the formation of hydroxycarbonate apatite (HCA), the composites showed bioactive behavior with the creation of HCA in up to 7 days. These magnetic properties and bioactivity of the composites become of great potential for the bone cancer treatment by hyperthermia due to the possible heating control from the stoichiometry of the LSM phase, in the same time, which can keep the magnetic particles fixed to the treatment site through the biocompatibility of the F18 bioactive glass matrix with bone tissue.

**Keywords:** Bone Cancer, Hyperthermia; LSM; bioglass; magnetic composite





## PUBLICAÇÕES

SANTANA, Geovana Lira; ZANOTTO, Edgar Dutra; CROVACE, Murilo Camuri; OLIVEIRA, Adilson Jesus Aparecido de. **Compósito magnético de matriz vítrea bioativa para hipertermia de tumores ósseos e processo de obtenção**. Titular: Universidade Federal de São Carlos. BR n.10 2021 007715 8. Depósito: 22 abr. 2021.

MARIN, Claudia P. *et al.* Effect of bioactive Biosilicate®/F18 glass scaffolds on osteogenic differentiation of human adipose stem cells. **Journal Of Biomedical Materials Research - Part A**. São Carlos, p. 1-16. out. 2020.



## SUMÁRIO

FOLHA DE APROVAÇÃO.....	i
AGRADECIMENTOS.....	iii
RESUMO.....	vii
ABSTRACT.....	ix
SUMÁRIO.....	xiii
ÍNDICE DE TABELAS.....	xv
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xvii
SÍMBOLOS E ABREVIATURAS.....	xxi
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1 Hipertermia.....	3
2.1.1 Hipertermia Local.....	5
2.2 Hipertermia Magnética (MHT).....	5
2.3 Materiais Magnéticos usados na MHT.....	7
2.3.1 As nanopartículas representam a única solução?.....	14
2.3.1 Manganita de lantânio dopada com estrôncio (LSM).....	15
2.4 Biovidros.....	18
2.4.1. Biovidro F18.....	20
2.5 Compósito Magnético Bioativo.....	21
2.6 Compósito Magnetita/Biovidro F18.....	22
2.6 Originalidade desta pesquisa.....	23
3 Objetivos.....	25
3.1 Objetivos específicos.....	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	27
4.1 ETAPA 1: Obtenção do LSM20.....	28
4.2 ETAPA 2: Obtenção do compósito.....	29
4.2.1 Obtenção do biovidro F18.....	30
4.2.2 Estudo da influência do LSM20 na sinterabilidade do biovidro F18.....	31
4.2.3 Preparação do compósito.....	32
4.3 ETAPA 3: Caracterização dos compósitos.....	33
4.3.1 Difração de Raios X (DRX).....	33

4.3.2 Distribuição de Tamanho de Partículas (DTP) .....	34
4.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura .....	35
4.3.4 Caracterização das propriedades magnéticas .....	35
4.3.4.1 Magnetometria de Amostra Vibrante (MAV).....	36
4.3.4.2 Medidas de Calorimetria por campo alternado.....	37
4.3.5 Caracterização da Bioatividade.....	39
4.3.5.1 Testes de Bioatividade “ <i>in vitro</i> ” (SBF-K9) .....	39
4.3.5.2 Espctroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)41	
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
5.1 Caracterização microestrutural da fase magnética LSM20 .....	43
5.1.1 Difração de Raios-X .....	43
5.1.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier .....	45
5.1.3 Distribuição do Tamanho de Partículas e Microscopia Eletrônica de Varredura.....	46
5.2 Caracterização magnética do LSM20 .....	47
5.3 Obtenção dos compósitos.....	51
5.3.1 Influência do LSM20 na sinterabilidade do biovidro F18. ....	51
5.4 Caracterização Magnética dos Compósitos .....	58
5.4.1 Magnetização em função do campo magnético (MxH) .....	58
5.4.2 Magnetização em função da temperatura (MxT) – ZFC/FC .....	60
5.4.3 Medidas de Calorimetria .....	63
3.1 Teste de Bioatividade SBF-K9 .....	67
6 CONCLUSÕES .....	73
7 SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS .....	75
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	77
APÊNDICE A.....	89
APÊNDICE B.....	91

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1 - Composições de vidros bioativos [56].....	21
Tabela 4.4.1 - Reagentes utilizados na síntese do LSM20.....	28
Tabela 4.4.2 - Composições dos compósitos em estudo.....	30
Tabela 4.3 - Concentração iônica nominal do plasma sanguíneo humano e do SBF (mM) [87].....	39
Tabela 4.4 - Ordem, reagentes e quantidades utilizados na preparação de 1000 ml de SBF-K9 [87].....	40
Tabela 5.1 - Parâmetros da estrutura cristalina do composto LSM20.....	45
Tabela 5.2 - Parâmetros extraídos dos gráficos de histerese para LSM20 (sensibilidade $10^{-8}$ emu).....	48
Tabela 5.3 - Temperatura de início de sinterização ( $T_s$ ), Temperatura de amolecimento ( $T_a$ ) e temperatura de máxima densificação ( $T_{máx}$ ).....	53
Tabela 5.4 - Parâmetros magnéticos obtidos pelas curvas de histerese a temperatura ambiente dos compósitos em estudo.....	58
Tabela 5.5 - Valores de taxa de absorção específica SAR, condutância $\alpha$ e parâmetros estatísticos obtidos pelo ajuste dos dados experimentais de calorimetria a equação 2.1 para os compósitos em estudo.....	64
Tabela 5.6 - Valores térmicos obtidos pela medida de calorimetria.....	65



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.1 - Esquema do arranjo dos dipolos magnéticos de materiais ferromagnéticos, ferrimagnéticos e antiferromagnéticos na ausência de um campo magnético externo (H). Adaptado de [30].....	8
Figura 2.2 - Estrutura da parede de domínio representada pela orientação dos momentos magnéticos. Adaptado de [34].....	9
Figura 2.3 - Curva de histerese para um material ferromagnético [36].....	10
Figura 2.4 - Estrutura cristalina do LSM (perovskita cúbica ideal) [5].....	16
Figura 2.5 - Estrutura de simetria romboédrica (a) e ortorrômbica (b) [52].....	16
Figura 2.6 - Diagrama de fases eletrônicas e magnéticas para o composto $\text{La}_{(1-x)}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$ em função da concentração de Sr. As regiões formadas são denominadas antiferromagnética “canted” (CI), paramagnética isolante (PI), ferromagnética isolante (FI), ferromagnética metálica (FM), paramagnética metálica (PM) e antiferromagnética metálica (AFM), e as temperaturas marcadas, temperatura de Néel (TN), temperatura crítica (TC) [54].....	17
Figura 4.4.1 - Fluxograma do procedimento experimental.....	27
Figura 4.4.2 - Esquema do Magnetômetro MPMS3 VSM SQUID [81].....	36
Figura 4.3 - a) Desing da bobina utilizada no sistema experimental. b) Esquema do sistema utilizado nas medidas de calorimetria por campo alternado [84].....	38
Figura 5.1 - Difratoograma de raios X do LSM20 após tratamento isotérmico para obtenção da fase a 1300°C por 3 horas.....	43
Figura 5.2 - Padrão de DRX refinado pelo método de Rietveld para a fase LSM20. Padrão experimental (Yobs) e calculado (Ycalc), curva da diferença (linha inferior) e reflexões Bragg (traço vertical).....	44
Figura 5.3 - Espectro de Infravermelho da amostra de LSM20 sinterizado.....	46
Figura 5.4 - Distribuição do tamanho de partículas do LSM20.....	46
Figura 5.5 - Micrografias para LSM20 com elétrons SE:(a) ampliação x5000 e (b) ampliação x15000.....	47
Figura 5.6 - Curva de Magnetização em função do campo magnético para a amostra LSM20 realizada em diferente temperaturas: 250 K (azul), 300 K (verde), 350 K (vermelho).....	48

Figura 5.7 - Curvas de Magnetização em função da temperatura (Curvas ZFC/FC) da amostra de LSM20 para diferentes valores de campo magnético. a) 100Oe; b)1kOe; c)5kOe.....	50
Figura 5.8 - Distribuição dos tamanhos de partículas do biovidro F18 e da fase LSM20 utilizado na fabricação dos compósitos.....	51
Figura 5.9 - Curvas de sinterização das composições em estudo. a) Variação da área da amostra em função da temperatura (Curva de retração). b) Máxima taxa de densificação das amostras em função da temperatura.....	53
Figura 5.10 - Ensaio de microscopia de aquecimento para amostras em pó dos compósitos em estudo; Padrão de imagem para os compósitos em estudo.....	53
Figura 5.11 - Densidade relativa em função da temperatura para as composições em estudo com temperatura máxima de 660°C e taxa de aquecimento de 10°C/min.....	54
Figura 5.12 - Difratogramas das composições em estudo.....	55
Figura 5.13 - Micrografias dos compósitos em estudo em modo BSE. a) 5%LSM20; b)10%LSM20; c)20%LSM20; d)30%LSM20. Mapeamento de EDS – Si (amarelo), La (verde), Mn (azul), Sr (lilás).....	58
Figura 5.14 - Curva de magnetização em função do campo magnético aplicado para os compósitos F18/LSM20 a 300 K.....	58
Figura 5.15 - Curvas de magnetização em função do campo magnético dos compósitos em estudo a 300 K normalizadas pela massa de LSM20.....	59
Figura 5.16 - Curvas ZFC/FC da amostra de 20%LSM20 para diferentes valores de campo magnético. a) 5kOe; b)1kOe; c)100Oe.....	62
Figura 5.17 - Curvas experimentais e teóricas da variação térmica das amostras em função do tempo.....	63
Figura 5.18 - Valores de SAR obtidos pelo ajuste dos dados experimentais obtidos através das medidas de calorimetria por campo alternado utilizando a equação 2.3. 1) Valores normalizados pela massa do LSM20 no compósito em estudo; 2) Valores considerando a massa do compósito F18+LSM20.....	65
Figura 5.19 - Comportamento térmico do compósito 20%LSM20 sob influência do campo magnético de 100 Oe em torno da T <sub>c</sub> representados na curva ZFC e medida de calorimetria.....	66



Figura 5.20 - Espectroscopia de Infravermelho após ensaios de imersão em SBF-K9 para períodos de 24 horas a 7 dias.....	70
Figura 5.21 - Micrografias dos compósitos em estudo após a imersão em solução SBF-K9 por a) 5%LSM20 (48 horas), b) 10%LSM20 (72 horas), c) 20%LSM20 (120 horas), d) 30%LSM20 (15 dias).....	71



**SÍMBOLOS E ABREVIATURAS**

<b>DRX</b>	Difração de Raios X
<b>FC</b>	Field Cooling
<b>FTIR</b>	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
<b>HA</b>	Hidroxiapatita
<b>HCA</b>	Hidroxicarbonato apatita
<b>H<sub>c</sub></b>	Campo Coercivo
<b>HT</b>	Hipertermia
<b>LSM</b>	Manganita de Lantânio dopada com estrôncio
<b>MAV</b>	Magnetômetro de amostra vibrante
<b>MEV</b>	Microscopia eletrônica de Varredura
<b>MHT</b>	Hipertermia Magnética
<b>M<sub>r</sub></b>	Magnetização Remanente
<b>M<sub>s</sub></b>	Magnetização de Saturação
<b>SAR</b>	Taxa de absorção específica
<b>SBF-K9</b>	Simulated Body Fluid K-9 (Plasma sanguíneo artificial)
<b>SLP</b>	Potência de perda específica
<b>T<sub>c</sub></b>	Temperatura de Curie
<b>Tirr.</b>	Temperatura de Irreversibilidade
<b>ZFC</b>	Zero field Cooling



## 1 INTRODUÇÃO

O câncer é a segunda causa de morte no mundo sendo considerada uma epidemia global da atualidade. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), a estimativa aponta que apenas no Brasil para cada ano do triênio 2020-2022 ocorrerão 450 mil novos casos de câncer, destacando-se com maior incidência os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina, cólon e reto. Dentre esses, o câncer ósseo caracteriza-se por um tumor maligno que se origina a partir da cicatrização anormal de uma lesão ou por doenças hereditárias. O tumor primário, que se desenvolve no próprio osso, é o menos comum, de forma que a sua maior ocorrência acontece em situação de metástase das neoplasias de maior incidência [1].

Dentre os inúmeros desafios e possíveis tratamentos existentes, a hipertermia (HT) é uma modalidade terapêutica que trouxe perspectivas promissoras para o tratamento do câncer destacando-se por seus efeitos colaterais reduzidos. Este procedimento consiste na elevação da temperatura do tumor até 42°C causando danos às células doentes, sem prejudicar o tecido saudável. Como vertente da HT, surge a hipertermia magnética (MHT) que consiste no uso de materiais magnéticos biocompatíveis como gerador de calor a partir da interação com um campo magnético alternado aplicado externamente [2,3].

Com o surgimento da MHT como potencial tratamento para o câncer, o estabelecimento de novos materiais e dispositivos foi abordado como esforço contínuo ao longo dos últimos anos. Em meio aos materiais utilizados para hipertermia, destacam-se as partículas superparamagnéticas e ferromagnéticas de óxido de ferro capazes de reorientar os momentos magnéticos na direção do campo magnético externo. A energia de magnetização é dissipada através do movimento contínuo dos momentos magnéticos e convertida em energia térmica por meio de mecanismos de perda, aumentando a temperatura local [3,4,5].

Uma classe relativamente nova de partículas magnéticas compostas pela fase manganita de lantânio dopada com estrôncio (LSM) foram recentemente estudadas para uso em MHT por apresentar baixa temperatura de Curie ( $T_c$ ) comparado com os óxidos de ferro. Esta característica possibilita a obtenção de

um aquecimento “auto-controlado” na faixa desejável do tratamento de hipertermia utilizando a transição das partículas do estado ferromagnético para o estado paramagnético como controle. Este fato modifica a resposta das partículas ao campo magnético externo e conseqüentemente a geração de calor.

Solopan et.al. [6-7] pesquisaram o potencial do LSM disperso como fluido magnético para hipertermia. Foi observado que a composição e a microestrutura do LSM (forma, tamanho e distribuição de partículas) obtido a partir de síntese sol-gel e reação do estado sólido influenciavam na temperatura de Curie. Esses efeitos permitem que o controle da estequiometria e microestrutura da fase LSM conduza a uma  $T_c$  dentro da faixa de aplicação terapêutica evitando um superaquecimento local. Além disso, foi detectado que o material não apresenta toxicidade aguda ou efeitos colaterais em animais saudáveis ou com tumores transplantados, possibilitando seu uso em HT.

Os vidros e vitrocerâmicas bioativas também têm chamado a atenção para um potencial uso em HT na compatibilização da superfície das partículas magnéticas. Estes materiais apresentam alta bioatividade com a capacidade de se ligar quimicamente a tecidos vivos através da formação de uma camada bioativa de hidroxicarbonato apatita, além de estimular o crescimento de um novo tecido resultando na regeneração de lesões [8].

Considerando, então, a união das propriedades magnéticas do LSM com a capacidade de se ligar quimicamente ao tecido ósseo dos vidros bioativos, leva-se a possibilidade da formação de um material compósito. Os sistemas são combinados de forma criteriosa de modo a obter um melhor ajuste de propriedades que leve ao desenvolvimento de um novo material com capacidade de aplicação em MHT para câncer ósseo.

O presente trabalho avalia a possibilidade de obtenção de um biocompósito magnético de matriz vítrea bioativa contendo uma fase magnética dispersa formada por partículas de LSM onde suas propriedades microestruturais, magnéticas e bioatividade serão caracterizadas.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Hipertermia

O câncer é uma doença que apresenta alta taxa de mortalidade, sendo responsável por cerca de 9,6 milhões de mortes no mundo no ano de 2018. Apresentando mais de 100 tipos diferentes, este surge da transformação de células normais em células tumorais devido a anormalidades na divisão e crescimento celular. Por este motivo, vários pesquisadores buscam o desenvolvimento de novos materiais e tratamentos mais efetivos para esta doença potencialmente fatal, causando o mínimo de efeitos colaterais ao paciente [9,10,11].

Diferentes formas de terapia tumoral são empregadas no tratamento do câncer, tais como cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hipertermia e imunoterapia. No entanto, nenhuma delas consegue a erradicação total do tumor maligno de forma isolada, sendo necessário a combinação destas modalidades para um tratamento mais efetivo [12].

A hipertermia (HT) é um procedimento terapêutico no qual o tecido tumoral é aquecido por agentes externos a uma temperatura de 42°C mantida por um tempo específico. É um processo que normalmente contribui para melhorar a resposta clínica e reduzir as toxicidades de outras terapias como a radioterapia e quimioterapia. Contudo, o aquecimento deve ser controlado pois o calor pode apresentar efeito citotóxico aos tecidos saudáveis dependendo do valor da temperatura e do tempo de exposição [13,14].

Apesar do grande número de alterações celulares devido ao aumento da temperatura, o mecanismo exato de morte celular induzida pela hipertermia permanece desconhecida, sendo considerado uma combinação de necrose induzida por calor e inativação de proteínas (por exemplo, enzimas de reparo, DNA), sendo estas o alvo principal na faixa de temperatura clinicamente relevante. A hipertermia induz a apoptose (morte celular programada) e inibe a angiogênese tumoral (formação de novos vasos sanguíneos). Além disso, o tratamento térmico induz a expressão das proteínas “heat-shock” presentes na membrana celular, que passam a funcionar como receptores para as principais células de defesa imunológica contra o câncer [15].

Estudos in vivo mostraram que temperaturas na faixa de 40-44°C causam mais danos seletivos às células tumorais do que nas células saudáveis [16]. Acredita-se que as diferenças fisiológicas básicas entre a vascularização tecidual cancerosa e a vascularização do tecido normal seja o responsável por esta condição. Os tecidos sadios apresentam um sistema vascular rico e homogêneo e devido a isto a dissipação de calor ocorre de maneira mais rápida do que no tecido tumoral que exhibe uma distribuição da vasculatura e do fluxo sanguíneo bastante heterogênea e menos eficaz na troca de calor. Dessa forma, a temperatura do tumor aumenta mais do que a do tecido normal, e o ambiente intratumoral torna-se ácido, hipóxico e nutricionalmente deficiente durante o aquecimento [15,16].

Em condição de hipóxia, a eficácia da radioterapia é reduzida devido à baixa oxigenação das células tumorais que exibem cerca de três vezes mais radioresistência que células em condições normais de oxigenação. Com a elevação da temperatura por HT ocorre o aumento do fluxo sanguíneo no tecido aquecido, acompanhado pela dilatação dos vasos e um aumento da permeabilidade da parede vascular, isso permite um aumento da concentração de oxigênio, resultando em um crescimento temporário na radiosensibilidade das células tumorais. Em geral, essa característica induz o uso combinado da hipertermia e radioterapia no tratamento do câncer.

Já na quimioterapia, o aumento da perfusão sanguínea permite que agentes terapêuticos atinjam o alvo a ser tratado devido a maior permeabilidade dos vasos sanguíneos. Isso ocorre preferencialmente em tumores onde a vasculatura tende a ser estruturalmente incompleta e no qual a demanda de oxigênio no tecido é reduzida [17,18,19].

A aplicação clínica da HT divide-se em três métodos que podem ser distinguidos como local, regional e de corpo inteiro. Também é importante estabelecer um sistema de fornecimento de calor para gerar o aquecimento dos tecidos. Atualmente são usados o micro-ondas, ultrassom e radiofrequência para atingir a temperatura desejada nestas aplicações. A seção a seguir apresenta um breve resumo sobre a técnica de hipertermia local sendo esta abordada nesta pesquisa [17,20].



### **2.1.1 Hipertermia Local**

Técnica que aquece o tumor de forma seletiva através de um dispositivo de aquecimento físico. O processo ocorre por meio de um contato na superfície do tumor, onde este é aquecido por antenas ou aplicadores que emitem ondas eletromagnéticas ou de ultrassom [21].

A ablação por radiofrequência (RFA) é um procedimento de hipertermia local comumente usados no tratamento de tumores que não podem ser removidos com cirurgia, ou para pacientes que não podem passar pelo estresse cirúrgico. Consiste no uso de uma sonda fina semelhante à uma agulha que é inserida no tumor por um curto período de tempo, e em seguida a ponta da sonda libera energia que aquece o tecido ao seu redor, destruindo as células dentro da área de aplicação. A RFA usa ondas de rádio de alta energia para o tratamento [22].

### **2.2 Hipertermia Magnética (MHT)**

Como uma abordagem complementar ao tratamento de hipertermia, foi proposto na década de 1950, a hipertermia magnética (MHT). Esta terapia utiliza partículas magnéticas como mediadoras do aquecimento e envolve a geração de calor por indução magnética através da resposta do material magnético ao campo magnético alternado. Este material é capaz de produzir uma variação de temperatura no tecido doente que resulta na necrose das células cancerígenas, sem danificar o tecido normal circundante, o que torna o tratamento mais eficiente [4,23].

Embora a HT clássica tenha sido incorporada à prática clínica para tratar múltiplos tipos de câncer, atualmente, nas condições de tumores localizados, a MHT apresenta algumas vantagens fundamentais sobre esta, tais como: (i) a profundidade de penetração do campo magnético alternado é maior do que em qualquer outro mecanismo de ativação (ondas eletromagnéticas ou acústicas), permitindo o alcance de tecidos mais profundos; (ii) a capacidade de geração de calor direcionada, homogênea e controlada visando especificamente as células tumorais vasculadas/hipóxicas do tumor; (iii) controle do tamanho e morfologia das partículas magnéticas relacionadas a capacidade de aquecimento; (iv)

modificação da superfície das partículas com o intuito de possibilitar a biocompatibilidade, fornecendo grupos químicos para a fixação de biomoléculas, e minimizando a adsorção de proteínas sanguíneas [4,24].

Os primeiros estudos clínicos de MHT foram realizados através do aquecimento de nanopartículas magnéticas implantadas em pacientes humanos. Em 2007, o grupo do Hospital Charité de Berlim, liderado por Andreas Jordan, avaliou a viabilidade da termoterapia no tratamento do glioblastoma multiforme recorrente, um tipo particularmente grave de câncer no cérebro. Quatorze pacientes receberam uma injeção intratumoral guiada por imagem tridimensional de um fluido magnético constituído por nanopartículas de óxido de ferro revestidas com aminosilano, e em seguida foram expostos a um campo magnético alternado para induzir o aquecimento das partículas. A escolha dos locais de injeção e a quantidade de fluido foram planejados por um software de planejamento de tratamento denominado NanoPlan® baseando-se nos dados de uma série de ressonâncias magnéticas do crânio.

Com o auxílio da tomografia computadorizada e medidas reproduzíveis da temperatura, foi confirmado que depósitos pequenos (0,1 ml) do fluido magnético podem ser depositados com precisão dentro da área alvo, sendo estáveis por várias semanas. A terapia foi tolerada por todos os pacientes com efeitos colaterais mínimos ou inexistentes, gerando resultados clínicos promissores para o estudo da MHT [25,26].

Mesmo com os avanços da ciência em relação a MHT, alguns desafios ainda estão sendo discutidos pela comunidade científica em relação a sua aplicação em seres vivos tais como: (i) o aquecimento efetivo, de modo que se obtenha uma maior liberação de calor com a menor massa de partículas magnéticas; (ii) a frequência do campo suficientemente baixa para minimizar a produção de correntes parasitas e o aquecimento dielétrico nos tecidos, gerando uma resposta nervosa e muscular indesejada; (iii) As partículas preferencialmente usadas no interior de um suporte biologicamente inerte (líquido ou sólido), facilitando a inserção e transporte dentro do corpo; (iv) As MNPs fornecerem uma exposição térmica intratumoral confiável e precisamente controlada. Dessa forma, sendo um potencial tratamento para o câncer, a MHT

desperta o interesse de pesquisadores e cientistas para estabelecer novos materiais e dispositivos que permitam o uso da técnica de forma segura e eficaz [4,27].

Na próxima seção serão abordados os materiais magnéticos usados na MHT e as propriedades magnéticas que permitem sua aplicação.

### **2.3 Materiais Magnéticos usados na MHT**

O comportamento magnético de materiais ocorre devido as interações entre as componentes do momento angular orbital e de spin dos elétrons, levando a formação de momentos magnéticos. De uma maneira geral este comportamento pode ser classificado em cinco categorias principais: diamagnéticos, paramagnéticos, antiferromagnéticos, ferromagnéticos e ferrimagnéticos. Dentre estes, os materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos são aplicados em hipertermia magnética (Figura 2.1) [28,29].

Os materiais ferromagnéticos possuem momentos magnéticos permanentes mesmo na ausência de um campo magnético externo. Esta característica é devida ao acoplamento e interações entre os momentos magnéticos vizinhos que tende a mantê-los alinhados paralelamente, gerando regiões denominadas de domínios magnéticos que apresentam magnetização espontânea mesmo quando não há campo magnético aplicado [30,31]. Essa magnetização espontânea diminui com o aumento da temperatura e cai precipitadamente a zero acima de uma determinada temperatura, denominada temperatura de Curie ( $T_c$ ), no qual ocorre uma transição de fase, onde o parâmetro de ordem  $M_s$  (magnetização espontânea) se torna nulo uma vez que a energia de acoplamento magnético se torna menor do que a energia térmica fazendo com que os momentos magnéticos não exibam ordem de longo alcance. Essa fase não ordenada, denominada de paramagnética, somente apresenta magnetização não nula quando se aplica um campo magnético externo (paramagnetismo) [28,31].

Outras ordens magnéticas importantes são a antiferromagnética e a ferrimagnética nas quais os momentos magnéticos se alinham antiparalelamente. Na fase antiferrimagnética ocorre a formação de uma rede

antiparalela de momentos magnéticos iguais, fazendo com que no limite de  $T=0$  K a magnetização espontânea seja nula. Na fase ferrimagnética, os momentos magnéticos das sub-redes possuem magnitudes diferentes, e mesmo com o ordenamento antiparalelo, a magnetização espontânea é diferente de zero [28,30,31].

Uma classe de materiais que apresenta ordem ferrimagnética muito importante para fins de aplicações em MHT são as ferrites. As ferrites ou ferritas, possuem estrutura cristalina semelhante ao spinel natural ( $MgAl_2O_4$ ), e são extensivamente estudadas devido as suas propriedades magnéticas relacionadas a existência de íons magnéticos, como Fe, Ni, Co, Mn ou terras raras, em substituição do Mg ou Al. A complexidade da estrutura origina a distribuição de spins opostos uns aos outros, conferindo-lhe propriedades semelhante aos ferromagnetos, tais como uma rápida resposta a magnetização. A magnetita ( $Fe_3O_4$ ), a ferrita de cobalto ( $CoFe_2O_4$ ) e a ferrita de manganês ( $MnFe_2O_4$ ) são bastante estudadas devido a sua aplicação potencial na nanomedicina, na forma de nanopartículas magnéticas para tratamento de hipertermia [31,32].

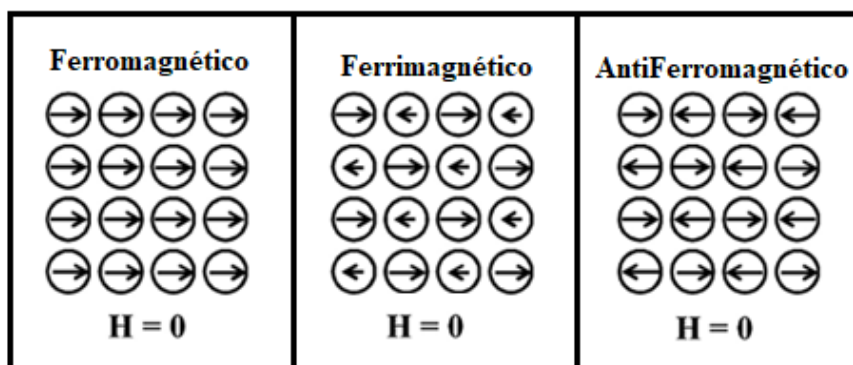


Figura 2.1 - Esquema do arranjo dos dipolos magnéticos de materiais ferromagnéticos, ferrimagnéticos e antiferromagnéticos na ausência de um campo magnético externo ( $H$ ). Adaptado de [30].

Nos materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos, em temperaturas abaixo de  $T_c$ , os momentos magnéticos resultantes tendem a se alinhar na mesma direção mesmo na ausência de um campo magnético externo devido a energia

de troca. Esta energia é resultante do grau de alinhamento dos momentos magnéticos em uma região específica do cristal formando os chamados domínios magnéticos. Com o aumento da temperatura, há uma competição entre a energia térmica e a energia de troca no sistema. A energia térmica rotaciona os momentos magnéticos, desalinhando-os, minimizando a componente da energia de troca. A forma e o tamanho dos domínios são definidos espontaneamente para minimizar a energia total do sistema. A fronteira que separa dois domínios é denominada parede de domínio no qual é formada pela mudança gradual na orientação dos momentos de um domínio a outro (Figura 2.2) [31,33].

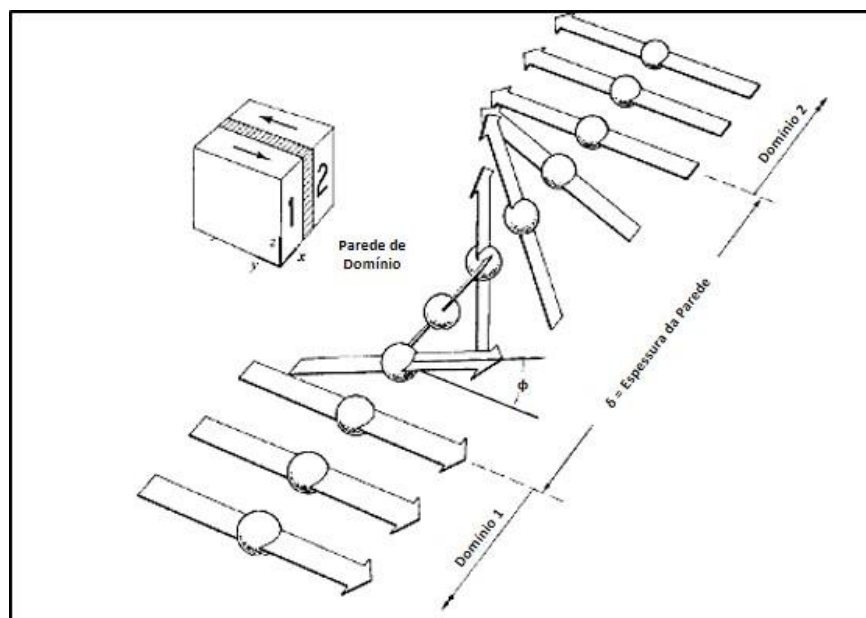


Figura 2.2 - Estrutura da parede de domínio representada pela orientação dos momentos magnéticos. Adaptado de [34].

O comportamento dos domínios sob a influência de um campo magnético externo define a forma da curva de magnetização em função do campo aplicado, conhecida como histerese magnética. Esta curva fornece informações importantes sobre as propriedades magnéticas dos materiais definindo sua possível aplicação em MHT. As propriedades magnéticas são geralmente classificadas em intrínsecas e extrínsecas. As propriedades intrínsecas independem da microestrutura e incluem a magnetização de saturação ( $M_s$ ) e a

$T_c$ . Por outro lado, as propriedades extrínsecas dependem dos fatores microestruturais, destacando-se o campo coercitivo ( $H_c$ ) e a magnetização remanescente ( $M_r$ ) [28].

Quando um campo magnético externo é aplicado sobre o material que apresenta ordem magnética, as paredes de domínio se movimentam com o aumento do número de momentos magnéticos orientados na mesma direção do campo. Para pequenos valores de campo este deslocamento é reversível, ou seja, se o campo for retirado, os domínios retornam a sua configuração inicial. Com o aumento do campo, a magnetização aumenta, e o deslocamento dos domínios torna-se irreversível devido as imperfeições do material. A movimentação dos domínios em função do aumento do campo se dá até a saturação completa da magnetização em todo o material caracterizando  $M_s$  [31,35].

A Figura 2.3 exibe a magnetização ( $M$ ) com a variação do campo ( $H$ ) até a saturação do material.

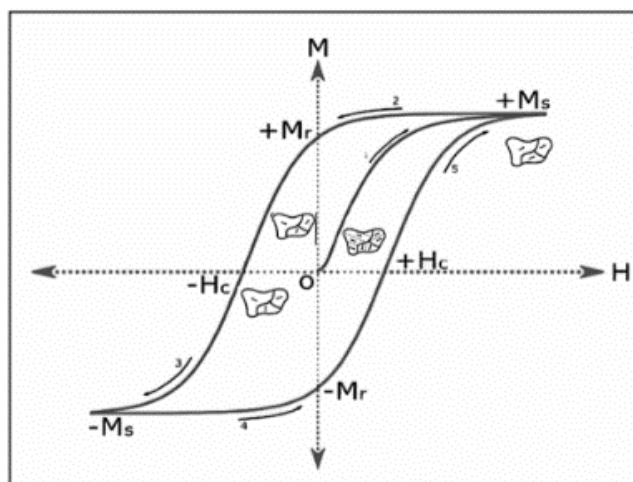


Figura 2.3 - Curva de histerese para um material ferromagnético [36].

No sentido contrário, quando o campo magnético externo diminui, a magnetização do material não retorna ao estágio inicial, devido as rotações e deslocamentos irreversíveis dos domínios. No ponto em que o campo é nulo, há um valor finito da magnetização, denominada magnetização remanescente ( $M_r$ ).

Se o campo magnético for aplicado no sentido oposto, a magnetização diminui gradualmente até ser anulada, em um determinado valor de campo

chamado coercitivo ( $H_c$ ), no qual através do seu valor é possível classificar os materiais magnéticos como duros (alto valor de  $H_c$ ) e moles (baixo valor de  $H_c$ ) [31,38,39].

Além das propriedades magnéticas definidas pela curva de histerese, as partículas magnéticas aplicadas em hipertermia devem dissipar energia térmica como resposta a um campo magnético alternado externo através dos processos de perda que estão relacionados aos mecanismos de relaxação e propriedades intrínsecas dos materiais. Dentre eles, destacam-se: a) corrente parasita (partículas magnéticas com tamanho  $> 1 \mu\text{m}$ ); b) perdas por histerese (partículas magnéticas no estado multidomínio com tamanho  $> 1 \mu\text{m}$ ); c) perdas por relaxação (nanopartículas – monodomínio); e d) perdas por atrito (suspensão viscosa).

As correntes de Foucault ou corrente parasita são correntes elétricas geradas em um material condutor quando sujeito a um campo magnético alternado. A maioria das partículas magnéticas aplicadas em MHT possuem alta resistividade elétrica resultando em uma baixa perda magnética por este mecanismo, porém, a condutividade elétrica do tecido biológico é relativamente alta em relação as partículas o que pode gerar o aquecimento não seletivo do tecido saudável [24,28].

A perda por histerese é o principal processo de perda atribuído às partículas ferromagnéticas acima do seu diâmetro crítico, ou seja, é a principal fonte de calor em materiais magnéticos com estrutura multidomínio sendo relacionada a área de histerese ao longo de um ciclo completo de magnetização que ocorre devido a fatores como defeitos na estrutura cristalina, movimentos de paredes de domínios, anisotropia, como também a frequência do campo magnético alternado [28,38,40]. Em geral, estes mecanismos transformam a energia magnética em energia térmica sob a influência de um campo magnético alternado e sua eficiência é medida em termos da taxa de absorção específica (SAR), que em alguns trabalhos também é chamada de potência específica de perda (SLP) [24].

A SAR pode ser definida como a quantidade de calor liberado por unidade de tempo e unidade de massa do material magnético, para um campo magnético

alternado com intensidade e frequência conhecida sendo determinada pela seguinte equação:

$$SAR = \frac{1}{m_{np}} C_{susp} \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (2.1)$$

Onde,  $m_{np}$  equivale a massa de nanopartículas,  $\Delta T$  é a variação da temperatura em um determinado intervalo de tempo ( $\Delta t$ ) e  $C_{susp}$  é a capacidade térmica da suspensão que pode ser expressa de forma geral como:

$$C_{susp} = \sum_j m_j c_j \quad (2.2)$$

Onde  $m_j$  e  $c_j$  são as massas e calores específicos dos constituintes da suspensão, respectivamente.

Uma das maneiras de se obter experimentalmente a taxa de absorção específica baseia-se no método calorimétrico no qual a amostra é submetida a um campo magnético alternado durante um curto período de tempo, na qual sua variação térmica é medida. Este método considera o processo aproximadamente adiabático levando em conta a taxa de variação na energia interna da suspensão que tem como fonte os processos de perdas devido à interação com o campo oscilante.

Iglesias [41] propôs uma adaptação a equação 2.1 com o intuito de reduzir o erro relativo relacionado a consideração de um sistema perfeitamente adiabático. Com isso, construiu uma expressão com o objetivo de descrever um processo que não se restrinja a curtos intervalos de tempo e que relacione parâmetros associados aos fluxos energéticos entre sistemas vizinhos.

A partir da Lei de conservação de energia e considerando o sistema vizinho (porta amostra) como um reservatório térmico infinito, pode-se escrever uma expressão que descreve a variação térmica de uma suspensão de partículas dispersas em uma matriz não magnética sob ação de um campo magnético oscilante, sendo esta usada para ajustar os dados experimentais de calorimetria e determinar o valor de SAR para amostras em estudo.

$$T(t) = T_0 + m_{np} \frac{SAR}{\alpha} \left( 1 - e^{\frac{-\alpha t}{C_{susp}}} \right) \quad (2.3)$$



Por conveniência, as temperaturas  $T$  e  $T_0$  são expressas em K, a massa das partículas em g, a capacidade térmica da suspensão  $C_{\text{susp}}$  em J/K, a taxa de absorção específica em W/g,  $\alpha$  em W/K e o tempo em s.

Para a construção desse modelo foram necessárias algumas suposições. Foi considerado que a taxa de energia sob forma de calor entre a suspensão e o reservatório térmico infinito seja uma função linear da diferença de temperatura entre os sistemas vizinhos a partir da Lei de Fourier e que não ocorre gradiente térmico entre a suspensão e as paredes laterais e inferiores do porta-amostra, sendo o fluxo energético sempre perpendicular à superfície da amostra. A constante  $\alpha$  é um parâmetro que mede a intensidade da interação entre os sistemas vizinhos, neste caso, composto pelo ar. Adota-se para esta constante a designação de condutância já que esta apresenta dependência da condutividade térmica e da geometria do limite de interação entre sistemas

O valor de SAR e a concentração do agente mediador de calor no tumor define a eficácia do aquecimento na hipertermia. Além dos parâmetros de campo (amplitude e frequência), o SAR é fortemente dependente da microestrutura do material (tamanho e distribuição de partículas, forma das partículas, estrutura cristalina) e das propriedades magnéticas (anisotropia magnética, magnetização de saturação e modificação da superfície) [24,30,42].

Embora os parâmetros de campo ainda não tenham sido extensivamente investigados, existe um critério descrito pelo produto da amplitude de campo ( $H_0$ ) e a frequência do campo ( $f$ ) para especificar o limite superior do campo magnético que pode ser aplicado ao corpo humano, evitando o aquecimento indesejável por corrente parasita. A faixa apropriada relatada corresponde a valores de  $H_0$  variando de  $4,85 \text{ kAm}^{-1}$  (60 Oe) e  $50 \text{ kAm}^{-1}$  (625 Oe) quando a frequência é de 100 kHz [40]. Outros estudos mostraram que uma  $H_0$  superior a  $80 \text{ kAm}^{-1}$  (1000 Oe) a uma frequência de 150 kHz afetou seriamente o corpo do animal em estudo [43]. Além disso, a falta de compreensão teórica dos resultados experimentais ainda é um grande obstáculo no desenvolvimento de materiais mais efetivos para hipertermia e dificulta a predição de parâmetros de campo e valores de SLP útil, embora haja uma estimativa de  $10 \text{ kWg}^{-1}$  aproximadamente [44].

Em geral, a funcionalidade adequada dos materiais magnéticos para hipertermia depende de suas propriedades magnéticas intrínsecas e extrínsecas, propriedades biofísicas (não toxicidade, estabilidade coloidal, biocompatibilidade) e a taxa de absorção específica (SAR ou potência de perda específica) sob condições de pH fisiológico, de forma a superar as limitações das técnicas atuais de hipertermia tais como o posicionamento preciso das partículas magnéticas e o controle de equilíbrio de temperatura [45].

### **2.3.1 As nanopartículas representam a única solução?**

Os materiais comumente usados nas aplicações de MHT são nanopartículas magnéticas de óxido de ferro na forma de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) e maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) devido as suas características como: baixa toxicidade, relativa facilidade de funcionalização e não retêm magnetização após a remoção do campo magnético. Estas nanopartículas apresentam tamanhos menores que 15 nm com comportamento superparamagnético em temperatura ambiente quando submetida a um campo magnético alternado [46,47].

Uma das razões pelas quais as nanopartículas são atrativas para aplicações em HTM é a possibilidade de injetá-las de forma intravenosa minimamente invasiva. No entanto, algumas limitações acompanham a sua aplicação, como por exemplo, as suas complexas rotas de fabricação e alta tendência a aglomeração. Outro fator limitante é a implantação das nanopartículas e a manutenção destas em um local específico do corpo durante o tratamento [36].

Além destes fatores, a efetividade das nanopartículas na eliminação do tumor é questionável por alguns autores. Estudos indicam que é preciso um volume considerável de material para atingir a quantidade de calor necessária para afetar o tumor sendo alcançado apenas com uma quantidade significativa de nanopartículas ou uma quantidade menor de partículas maiores (na escala microm ou submicrom) [48].

Mesmo com a habilidade de aquecimento gerado pela interação com um campo magnético externo, as nanopartículas não possuem a capacidade de regenerar o tecido ausente. Dependendo do tipo de tumor ósseo, um possível

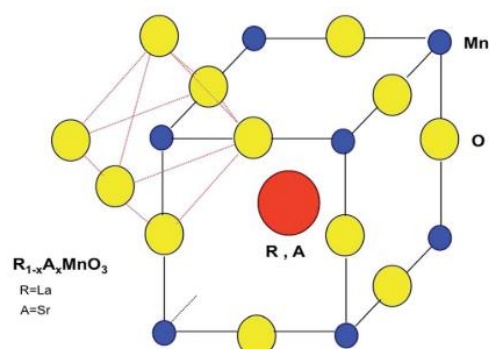
tratamento é a sua retirada a partir do procedimento de curetagem. Esta estratégia causa um grande vazio local e conseqüente enfraquecimento ósseo. Além disso, pode ocorrer a reincidência da neoplasia devido a permanência de células malignas ao redor do local tratado. Neste caso, a combinação das propriedades bioativas dos vidros com as propriedades magnetocalóricas das partículas magnéticas permitem um processo de reaquecimento quando necessário para evitar a recorrência do tumor associado ao desenvolvimento de um novo tecido ósseo local [36].

### **2.3.1 Manganita de lantânio dopada com estrôncio (LSM)**

Atualmente, uma nova classe de partículas magnéticas vem sendo explorada como possível mediador no tratamento de hipertermia. Os manganitos dopados com terras raras são investigados principalmente por suas notáveis propriedades elétricas e magnéticas.

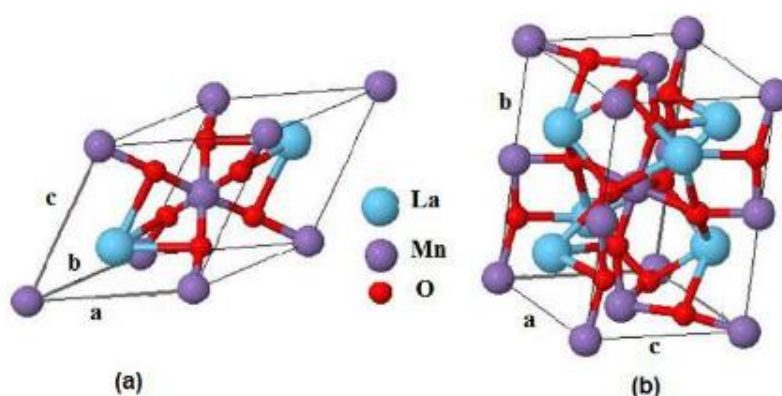
Com o intuito de limitar a temperatura de aplicação e evitar o superaquecimento e, conseqüente, destruição dos tecidos saudáveis, buscam-se materiais que apresentem  $T_c$  dentro da faixa de temperatura de interesse da MHT. Na temperatura de transição de fase ( $T_c$ ), o material com o comportamento ferromagnético metálico passa para o estado paramagnético. Acima desta temperatura a energia térmica do material se torna suficientemente alta e evita qualquer ordem magnética, impedindo que o aquecimento baseado na reversão da magnetização (perda por histerese) ocorra acima de  $T_c$ . Diferente da magnetita, principal partícula magnética utilizada em hipertermia, que possui um alto valor de  $T_c$  ( $\approx 580^\circ\text{C}$ ), a manganita de lantânio dopada com estrôncio (LSM) se torna particularmente promissora pois permite ajustar a  $T_c$  dentro da faixa de aplicação a partir da variação da sua composição (dopagem), com o intuito de controlar a temperatura sem dispositivos termorregulativos adicionais [45,49,50].

A manganita de lantânio dopada com estrôncio (LSM) é um composto baseado em óxido de manganês (manganitas) com a fórmula  $R_{1-x}A_x\text{MnO}_3$ , onde o R equivale ao metal de terras raras – lantânio e o A é substituído por estrôncio, que se classifica como um metal alcalinoterroso divalente (Figura 2.4) [5].



**Figura 2.4** - Estrutura cristalina do LSM (perovskita cúbica ideal) [5].

O composto precursor do LSM tem fórmula  $ABO_3$  ( $LaMnO_3$ ) e são chamadas manganitas perovskitas, com o lantânio ocupando o sítio A e o manganês, o sítio B. Mesmo com a nomenclatura perovskita, poucos tem precisamente a simetria cúbica apresentada na Figura 2.5, os deslocamentos dos átomos das suas posições ideais ocasionados por distorções na rede cristalina resultam em uma estrutura ortorrômbica à temperatura ambiente e propriedades antiferromagnéticas. A partir da introdução de um segundo cátion (dopagem) no sítio A ou B, essa configuração pode sofrer modificações e afetar as propriedades elétricas e magnéticas do material [51].



**Figura 2.5** - Estrutura de simetria romboédrica (a) e ortorrômbica (b) [52].

Cátions com raio iônico maior, como o Ca e Sr, substituem preferencialmente os sítios A. A substituição parcial do  $La^{3+}$  (íon trivalente) por  $Sr^{2+}$  (íon divalente) leva a transição de valência de parte dos íons manganês de  $Mn^{3+}$  para  $Mn^{4+}$ , uma vez que estes cátions de manganês ocupam posições

iguais na rede cristalina, uma transferência de elétrons ocorre através de orbitais 2p do ânion  $O^{2-}$  a partir do cátion  $Mn^{3+}$  para  $Mn^{4+}$ . Este mecanismo de dupla troca fornece a  $La_{(1-x)}Sr_xMnO_3$  propriedades ferromagnéticas [51,53].

De acordo, com o diagrama de fases eletrônicas e magnéticas do  $La_{(1-x)}Sr_xMnO_3$  é possível visualizar a relação entre as propriedades magnéticas e de transporte com a temperatura e a concentração de Sr (Figura 2.6), no qual destaca-se o composto  $La_{0,8}Sr_{0,2}MnO_3$  que possui características ferromagnéticas e  $T_c$  ( $\approx 310K$ ) [29,51].

É importante destacar que já existem estudos “*in vivo*” do sistema LSM onde este não exibe citotoxicidade, como também não possui biocompatibilidade. Processos de modificação da superfície das partículas com polímeros ou sílica é uma alternativa para melhorar a compatibilização destas com o meio biológico [7,45].

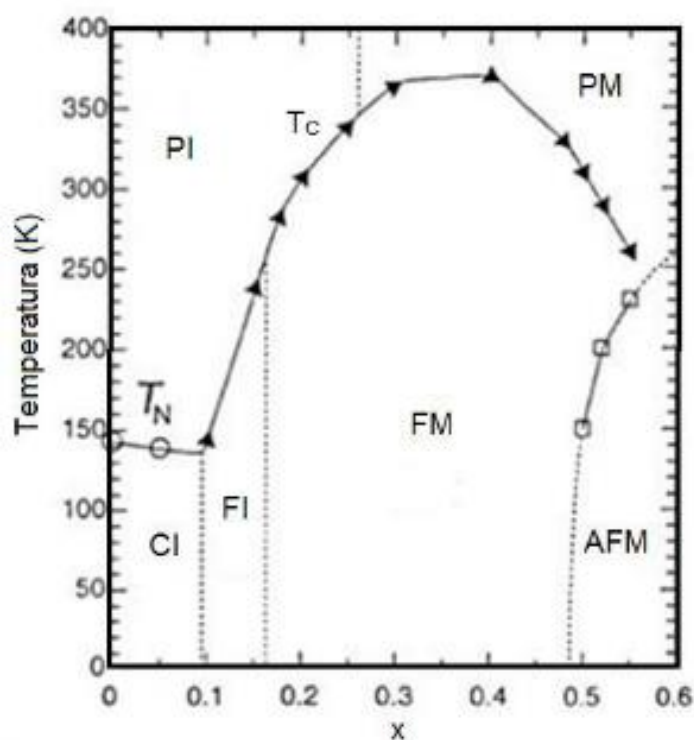


Figura 2.6 - Diagrama de fases eletrônicas e magnéticas para o composto  $La_{(1-x)}Sr_xMnO_3$  em função da concentração de Sr. As regiões formadas são denominadas antiferromagnética “canted” (CI), paramagnética isolante (PI), ferromagnética isolante (FI), ferromagnética metálica (FM), paramagnética

metálica (PM) e antiferromagnética metálica (AFM), e as temperaturas marcadas, temperatura de Néel (TN), temperatura crítica (TC) [54].

## 2.4 Biovidros

O avanço da tecnologia permitiu que os materiais utilizados na substituição de tecidos se tornassem inertes, compatíveis e atualmente regenerativos. Alguns materiais mais promissores na aplicação em engenharia de tecidos ósseo são as biocerâmicas, como hidroxiapatita (HA), fosfatos de cálcio, vidros bioativos e materiais compósitos relacionados [55,56].

Estes materiais são bioativos e foram projetados para induzir uma atividade biológica específica. São capazes de reagir com fluidos biológicos promovendo uma ligação ao osso através da formação de camadas de hidroxicarbonato apatita (HCA), resultando em uma interação biológica efetiva e a fixação do tecido ósseo ao material [56,57].

As biocerâmicas são geralmente constituídas por fosfatos de cálcio, o principal constituinte do osso, onde existem vários tipos amplamente utilizados em implantes ortopédicos, dentários e enxertos ósseos, como hidroxiapatita (HA) e fosfato tricálcico (TCP) [57,58]. Os vidros bioativos silicatos, por sua vez, são formados por uma rede tridimensional de  $\text{SiO}_2$ , modificada pela incorporação de  $\text{Na}_2\text{O}$ ,  $\text{CaO}$  e  $\text{P}_2\text{O}_5$  e diferenciado dos vidros tradicionais de soda-cal devido aos menores teores de sílica, maiores teores dos modificadores  $\text{Na}_2\text{O}$  e  $\text{CaO}$  e maior relação Ca:P [56,57].

O primeiro biovidro foi desenvolvido, em 1969, por um grupo de pesquisadores liderados pelo professor Larry Hench, na Universidade da Flórida. Eles observaram que vidros e vitrocerâmicas à base de silicatos contendo quantidades críticas de íons Ca e P não causavam rejeição óssea. Esta hipótese foi testada pelo professor de cirurgia ortopédica Ted Greenlee, que os implantou em fêmures de ratos e percebeu que o osso se ligava quimicamente ao vidro, esta descoberta, posteriormente, levou ao desenvolvimento da clássica composição 45S5 Bioglass® [56,58,59]. Mais tarde, essa composição foi ligeiramente modificada, e por meio de tratamentos térmicos controlados tornou-se a primeira vitrocerâmica altamente bioativa desenvolvida

O biovidro se liga rapidamente ao tecido ósseo devido a formação de uma camada de hidroxicarbonato apatita (HCA) gerada através da sua dissolução em meio aquoso. Este material é semelhante ao mineral ósseo e interage com as fibras de colágeno para se integrar ao osso hospedeiro. A formação da camada de HCA na superfície do biovidro se dá em um mecanismo químico envolvendo cinco fases. No primeiro estágio ocorre uma rápida troca de íons  $\text{Na}^+$  da superfície do vidro com os íons  $\text{H}^+$  e  $\text{H}_3\text{O}^+$  da solução, criando ligações silanol ( $\text{Si-OH}$ ) em sua superfície, e aumentando o pH da solução. No segundo estágio, o aumento do pH leva ao ataque da sílica por grupos  $\text{OH}^-$  que quebram as ligações siloxano ( $\text{O-Si-O}$ ). A sílica solúvel é, então, liberada para a solução na forma de  $\text{Si(OH)}_4$ , deixando ligações silanol na interface vidro-solução. O terceiro estágio é caracterizado pela policondensação dos grupos silanol formando uma camada de sílica porosa (sílica gel) na superfície do biovidro deficiente de cátions alcalinos e alcalino-terrosos. No estágio seguinte, ocorre a migração dos grupos  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{PO}_3^{+4}$  da solução para a camada de sílica gel, formando um filme um filme rico em  $\text{CaO-P}_2\text{O}_6$  que cresce de forma amorfa pela incorporação adicional de cálcio solúvel e fosfatos da solução fisiológica. Por fim, no último estágio ocorre a incorporação de grupos hidroxilas e carbonatos oriundos da solução, que cristalizam a HCA a partir do fosfato amorfo localizado na superfície (Figura 2.6) [60,61].

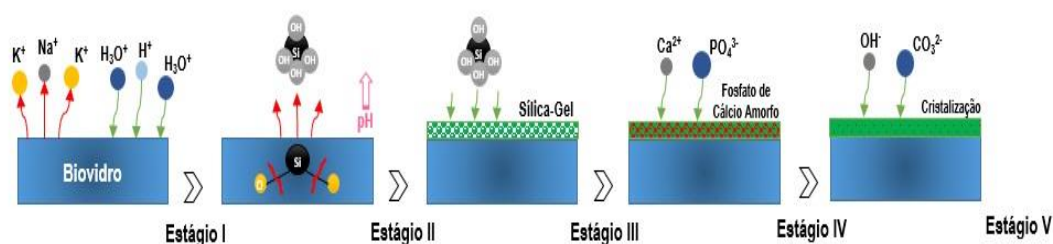


Figura 2.6 - Esquema simplificado do mecanismo químico relacionado a formação da camada de hidroxicarbonato apatita. Adaptado de [62].

Os biovidros apresentam grandes vantagens em relação as biovitrocerâmicas por apresentarem as propriedades de osteocondução e

osteoindução. A osteocondução consiste na compatibilidade biológica que permite a migração do tecido ósseo na interface material/tecido. Já a osteoindução é o processo no qual o material estimula a osteogênese ou o crescimento das células ósseas em locais ectópicos (não ósseos). Acredita-se que estas propriedades ocorram devido ao acúmulo de produtos de dissolução, tais como os íons solúveis de sílica e cálcio, fazendo com que a composição química e o pH do meio mudem e proporcione locais superficiais favoráveis a nucleação de HCA. Esta camada de HCA estimula células osteogênicas a produzir matriz óssea por meio de sua capacidade de diferenciação, além de fornecer uma superfície adequada para sua fixação e multiplicação. Além disto, os biovidros apresentam efeito bactericida em consequência do aumento do pH causado pela liberação de cátions durante a sua dissolução [8,61].

Na forma de scaffolds (estruturas porosas), os biovidros possuem a capacidade de estimular a formação de vasos sanguíneos para nutrir o novo tecido ósseo em formação. Este processo é denominado de angiogênese e ocorre através do incentivo as células, proporcionado pelos scaffolds, para secretar os fatores de crescimento, como por exemplo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Estudos in vitro sugerem que os produtos de dissolução de vidro bioativos podem estimular os fibroblastos a secretarem VEGF e, com isto, proliferar células endoteliais [56,61].

#### **2.4.1. Biovidro F18**

Existem inúmeros tipos de vidros bioativos baseados em silicatos, fosfatos e boratos, onde suas propriedades físico-químicas dependem dos vários elementos incorporados em sua composição. A maioria destas composições não permitem tratamentos térmicos prolongados, pois geralmente ocasionam uma cristalização descontrolada, deteriorando as propriedades mecânicas, trabalhabilidade, e a bioatividade destes materiais.

Conforme apresentado na Tabela 2.1, os biovidros apresentam quantidades de sílica consideravelmente menor (45–53%) do que a maioria dos vidros comerciais de silicato (não bioativos) (70–80%). O teor reduzido de sílica, e a alta presença de óxidos tais como sódio, cálcio e potássio, criam unidades



estruturais menores na matriz vítrea o que favorece a devitrificação durante os processos de trabalho na faixa de temperatura entre a transição vítrea e a temperatura *liquidus* [63,64].

Com base nestas informações, uma nova composição de vidro altamente reativa (F18) pertencente ao sistema  $\text{SiO}_2 - \text{Na}_2\text{O} - \text{K}_2\text{O} - \text{CaO} - \text{MgO} - \text{P}_2\text{O}_5$  e aditivos menores foi desenvolvida no Laboratório de Materiais Vítreos (LaMaV-UFSCar) e licenciada para a empresa *start-up* VETRA. Este material apresenta uma maior faixa de trabalhabilidade associado a uma alta bioatividade, sendo estes aspectos obtidos através de melhorias no seu processamento, adaptando as composições e formulações a fim de reduzir os problemas relacionados com a tendência à cristalização. Tais características permitem um amplo desenvolvimento de inúmeros dispositivos médicos utilizando este novo material [64].

Tabela 2.1 - Composições de vidros bioativos [56]

<b>Bioactive Glass</b>	<b>SiO<sub>2</sub></b>	<b>P<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	<b>CaO</b>	<b>CaF<sub>2</sub></b>	<b>Na<sub>2</sub>O</b>
<b>42S5.6</b>	42,1	2,6	29,0	-	26,3
<b>46S5.2</b>	46,1	2,6	26,9	-	24,4
<b>49S4.9</b>	49,1	2,6	25,3	-	23,8
<b>52S4.6</b>	52,1	2,6	23,8	-	21,5
<b>60S3.8</b>	60,1	2,6	19,6	-	17,7
<b>4SS5</b>	45	6	24,5	-	24,5
<b>45S5F</b>	45	6	12,25	12,25	24,5
<b>45S5.4F</b>	45	6	14,7	9,8	24,5
<b>52S4.6</b>	52	6	21		21

## 2.5 Compósito Magnético Bioativo

Durante as últimas décadas, vários tipos de vitrocerâmicas e vidros bioativos foram desenvolvidos para aplicações clínicas. As propriedades magnéticas das vitrocerâmicas são obtidas a partir da cristalização de fases magnéticas por tratamentos térmicos. No caso, dos vidros bioativos, materiais

magnéticos são incorporados na matriz vítrea a partir da mistura dos materiais, e posterior tratamento térmico [65].

Leenakul et al. misturou diferentes quantidades (5 a 40% em peso) de ferrita de bário ( $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ ) sintetizada por reação no estado sólido no biovidro 45S5. Os resultados apontam um aumento na magnetização de saturação com o aumento dos teores de  $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ . Já a coercividade apresentou comportamento contrário. Na investigação da bioatividade *in vitro*, a camada de HCA foi encontrada na superfície de todas as composições após 14 dias em solução SBF, e que está aumentou com o aumento do teor da ferrita [66].

Em uma pesquisa similar, Abbasi et al. [67] adicionaram ferrita de estrôncio ( $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ ) ao biovidro 45S5 em proporções de 5-20% em peso. As amostras foram sinterizadas por métodos convencionais e suas características estruturais e magnéticas, como também a bioatividade foram examinadas. Com o aumento do teor de  $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$  na composição, o tamanho do cristalito, a magnetização de saturação, a magnetização de remanência e os valores das forças coercitivas aumentaram. Para os testes de bioatividade, foi utilizado o teste *in vitro* da solução de Hanks, que permitiu a formação da camada de HCA em 7 dias para as amostras sem a adição de  $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ , e 14 dias para as amostras contendo ferrita de estrôncio. Os autores concluíram que a adição de ferrita de estrôncio ao biovidro 45S5 poderia reduzir sua bioatividade, visto que a razão entre a fase bioativa e a fase não bioativa (fase magnética) aumenta.

O desenvolvimento de compósitos magnéticos bioativos permite obter uma ligação química entre o vidro bioativo e o tecido ósseo e, ao mesmo tempo, possibilita o aumento da temperatura local quando um campo magnético alternado externo é aplicado.

## **2.6 Compósito Magnetita/Biovidro F18**

Compósitos de matriz vítrea F18 com magnetita como fase dispersa foram estudados por Velasco [68] no qual foram avaliados suas propriedades magnéticas e bioatividade. As composições variavam de 5% a 40% em massa de  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  sendo obtidos por rota de sinterização a vácuo em temperatura de  $580^\circ\text{C}$  por 2 horas. Os parâmetros magnéticos obtidos pelas curvas de histerese

apresentaram valores de  $M_s$  variando de 2,24 a 16,26 emu/g proporcionalmente ao aumento da concentração de  $Fe_2O_3$ . Os valores de  $H_c$  foram equivalentes a 160 Oe para todas as amostras em estudo e a  $M_r$  apresentou valores baixos entre 0,34 e 3,1 emu/g.

O estudo de bioatividade foi realizado a partir da imersão das amostras em SBF-K9 e todas as composições apresentaram a formação de HCA após 7 dias, sendo mais evidente essa formação nas amostras com menor concentração de magnetita.

## **2.6 Originalidade desta pesquisa**

A terapia de hipertermia “self controlled” é altamente cobiçada pelos pesquisadores devido ao possível controle da temperatura de interesse, com o uso de materiais que possuem temperatura de Curie dentro da faixa de temperatura terapêutica, evitando o superaquecimento dos tecidos humanos. As partículas magnéticas aquecem ao serem submetidas a um campo magnético alternado. Contudo, quando atingem  $T_c$ , estas se tornam paramagnéticas, e o aquecimento gerado devido as perdas por histerese é interrompido. A Temperatura de Curie do LSM pode ser ajustada para o interior da faixa de aplicação através da concentração de estrôncio presente em sua composição. Estes fatores associados com as características de osteocondução e osteoindução presentes no biovidro F18, permitem a obtenção de um compósito com propriedades magnéticas de hipertermia e um alto poder de regeneração óssea, sendo sua aplicação ideal para tratamentos de câncer ósseo.



### 3 OBJETIVOS

Este projeto tem como objetivo principal desenvolver um biocompósito magnético de matriz vítrea, contendo diferentes teores de manganita de lantânio dopada com estrôncio ( $\text{La}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{MnO}_3$ ) como fase magnética para aplicação em hipertermia.

#### 3.1 Objetivos específicos

- Análise da influência do  $\text{La}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{MnO}_3$  na sinterabilidade do biovidro F18;
- Avaliar a microestrutura (fases, tamanho e distribuição de partículas, forma das partículas) e sua influência na aplicabilidade do biocompósito;
- Verificar as propriedades e parâmetros magnéticos do biocompósito que viabilizem sua aplicação em hipertermia;
- Caracterizar o material em relação a sua bioatividade a partir de teste *in vitro* e espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier;



#### 4 MATERIAIS E MÉTODOS

Na Figura 4.4.1 pode se observar o fluxograma com as principais atividades a realizar para o desenvolvimento do presente trabalho.

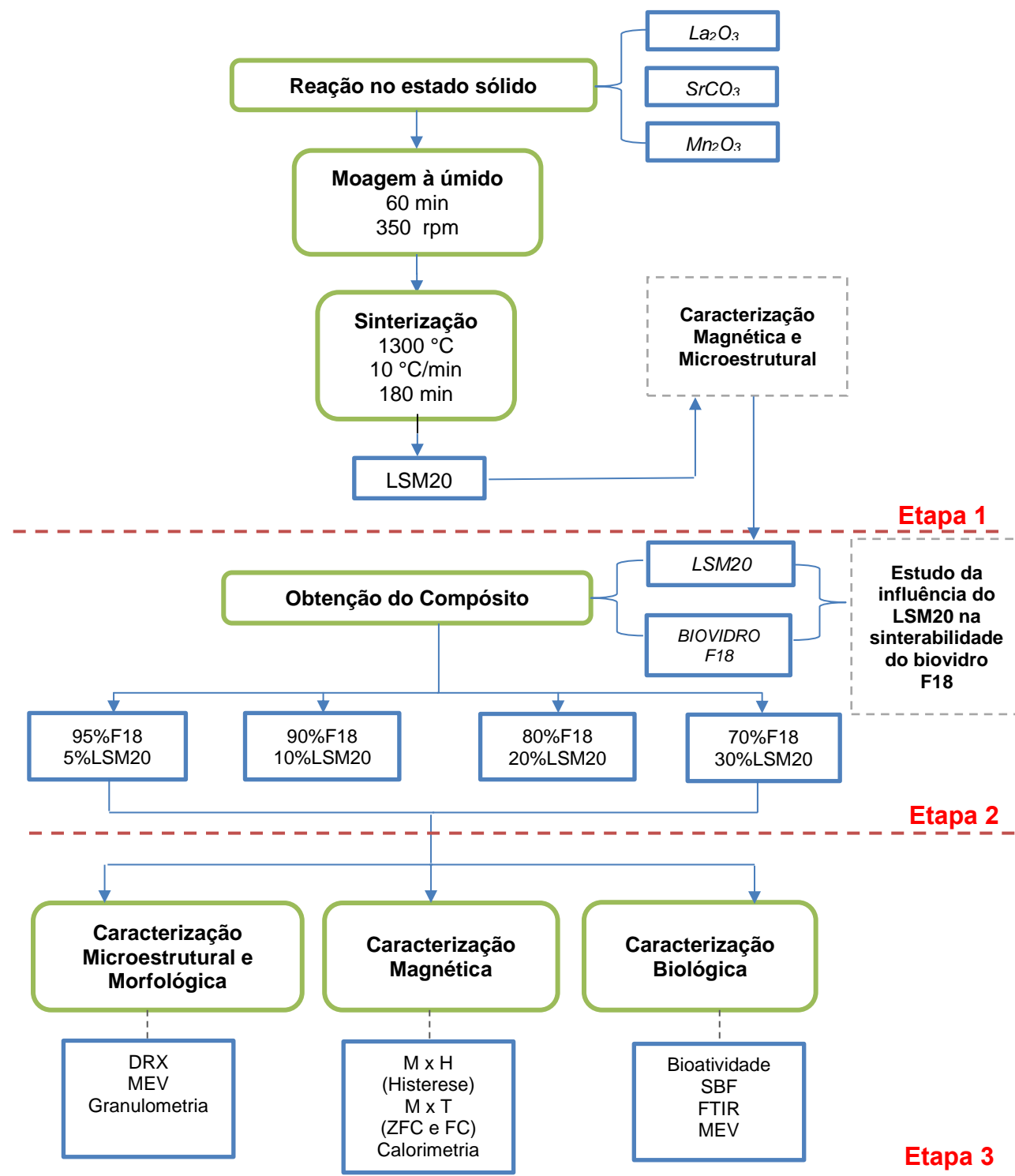


Figura 4.4.1 - Fluxograma do procedimento experimental

O presente trabalho divide-se em três etapas. A etapa 1 corresponde a obtenção e caracterização da fase magnética LSM20 com dopagem de 0,2mol de estrôncio; a etapa 2 consiste na obtenção do biocompósito magnético com diferentes concentrações em massa de LSM20; e na etapa 3 ocorre a realização da caracterização estrutural e morfológica através das técnicas de difração de raios X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV) e análise granulométrica a laser, caracterização magnética, a partir das medidas de magnetização em função do campo magnético ( $M \times H$ ) e em função da temperatura ( $M \times T$ ), nos modos conhecidos como zero field cooled (ZFC) e field cooled (FC) e através da calorimetria por efeito de campo alternado, além da caracterização biológica, através do teste de bioatividade *“in vitro”*, análise por FTIR e Microscopia eletrônica de varredura para a confirmação da formação da camada de hidroxicarbonato apatita (HCA). A seguir, as etapas mencionadas serão descritas com mais detalhes.

#### 4.1 ETAPA 1: Obtenção do LSM20

Para a obtenção do  $\text{La}_{(x-1)}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$  com  $x=0,20$  (LSM20) foram empregados os seguintes reagentes: óxido de lantânio III ( $\text{La}_2\text{O}_3$ ), carbonato de estrôncio ( $\text{SrCO}_3$ ) e óxido de manganês III ( $\text{Mn}_2\text{O}_3$ ), cujo detalhes estão apresentados na Tabela 4.4.1.

Tabela 4.4.1- Reagentes utilizados na síntese do LSM20

REAGENTE	MARCA	PUREZA (%)	MM(g/mol)
$\text{La}_2\text{O}_3$	Sigma- Aldrich	99,99%	325,801
$\text{SrCO}_3$	Sigma- Aldrich	99,9%	147,628
$\text{Mn}_2\text{O}_3$	Sigma- Aldrich	99%	157,873

O LSM20 foi preparado utilizando reação no estado sólido. Os reagentes foram secos em estufa de 120°C por 24 horas e o  $\text{La}_2\text{O}_3$  foi pré-calcinado a 1000°C por 10 horas para que não houvesse presença de  $\text{La}(\text{OH})_3$  residual. Com base em estudos anteriores [69,70,71,72], os reagentes foram pesados segundo a estequiometria desejada e o processo de mistura foi realizado por via úmida



com álcool isopropílico em um moinho planetário (Pulverisette 6 – FRITSCH) com jarro de polietileno (60ml) contendo 19 bolas de nitreto de silício de 10mm de diâmetro, equivalentes a uma relação 1:3 em massa do material, respeitando o volume livre de 2/3 do jarro para este tipo de moagem. A moagem foi realizada por 60 min a uma rotação de 350 rpm. Após o processo, a barbotina formada seguiu para estufa com temperatura de 120°C por 24 horas até a completa evaporação do álcool.

O pó obtido foi desaglomerado com o auxílio de almofariz e pistilo de ágata, a conformação foi realizada em prensa hidráulica com a utilização de molde cilíndrico de aço de 10 mm de diâmetro exercendo uma pressão uniaxial efetiva de 196 MPa, obtendo-se pastilhas com aproximadamente 4 mm de espessura. Utilizou-se 2% peso de álcool isopropílico, como lubrificante, misturado ao pó. Na matriz foi utilizada ácido oleico para reduzir o atrito entre o pó cerâmico e as paredes da matriz, facilitando a extração do compacto e evitando danos a superfície da matriz. Após esta etapa, as pastilhas foram sinterizadas no forno elétrico (KEITH, modelo KKSK 8 8 11-3000), em temperatura máxima de 1300°C, taxa de aquecimento de 10°C/min e patamar de 180 min.

Buscando maximizar o empacotamento entre as partículas de LSM20 e a matriz vítrea, a granulometria do pó foi corrigida por um processo de moagem. As pastilhas sinterizadas foram fragmentadas com a ajuda de almofariz e pistilo de ágata até que todas as partículas fossem passantes na peneira de 1mm, em seguida, realizou-se a moagem do pó via úmido com álcool isopropílico em um moinho planetário (Pulverisette 6 – FRITSCH) com jarro de polietileno (60ml) contendo 9 g de bolas de ZrO com 3mm de diâmetro, equivalentes a uma relação 1:9 em massa do material durante 30 min a uma rotação de 350 rpm.

#### **4.2 ETAPA 2: Obtenção do compósito**

A obtenção do biocompósito magnético foi realizado através da mistura do biovidro F18 com diferentes concentrações em peso do LSM20, de acordo com a Tabela 4.4.2 abaixo.

Tabela 4.4.2 - Composições dos compósitos em estudo

<b>NOME</b>	<b>COMPOSIÇÃO</b>
5%LSM20	95% F18 + 5% LSM20
10%LSM20	90% F18 + 10% LSM20
20%LSM20	80% F18 + 20% LSM20
30%LSM20	70% F18 + 30% LSM20

#### 4.2.1 Obtenção do biovidro F18

O biovidro F18 utilizado neste estudo foi cedido pela empresa Vetra que detém a licença da patente. Este passou por um processo de moagem em moinho planetário (Pulverisette 6 – FRITSCH) com jarro e meios de moagem de ágata para minimizar a contaminação, uma vez que a sílica já se apresenta em sua composição.

Estudos anteriores realizados no Laboratório de Materiais Vítreos (LaMaV- UFSCar) mostraram que a variação no tamanho dos meios de moagem juntamente com o tempo de moagem influenciam no tamanho e distribuição de tamanho das partículas, obtendo-se pós mais finos, e com distribuição relativamente larga [73]. Estas características são desejáveis para melhoria do empacotamento e na densificação dos compósitos durante a sinterização. Desta forma, foi utilizado o seguinte procedimento para moagem do biovidro F18.

1. Moagem inicial a 450 rpm por 70 min com 3 esferas de ágata de 30mm de diâmetro;
2. Moagem a 450 rpm por 70 min com 10 esferas de ágata de 20mm de diâmetro
3. Moagem a 550 rpm por 130 min com 50 esferas de 10mm de diâmetro.
4. Moagem a 550 rpm por 60 min com 100 esferas de 10mm de diâmetro.

Para obter maior redução do tamanho médio de partículas do biovidro F18 (partículas com diâmetro médio menor que 5  $\mu\text{m}$ ) foi adicionado a etapa 4 ao procedimento acima. O pó obtido pela metodologia acima foi utilizado em todo o desenvolvimento do estudo.

#### 4.2.2 Estudo da influência do LSM20 na sinterabilidade do biovidro

##### F18.

O estudo da influência do LSM20 na sinterabilidade do biovidro F18 foi realizado através da técnica de microscopia de aquecimento. Tradicionalmente, esta técnica é aplicada para avaliar o comportamento térmico de cerâmicas e vidros, particularmente o amolecimento e fusão dos materiais. Porém, também é bastante utilizada para investigações de cinética de sinterização devido à ausência de um elemento de medição externo em contato com a amostra como ocorre em dilatômetros convencionais.

A sinterização é capturada em termos da retração através da variação de área da amostra obtida por imagem. O equipamento é formado por três unidades principais: uma fonte de luz, um forno tubular horizontal, e um sistema de medição ótica de duplo feixe, com duas lentes acopladas ao dispositivo de captura de imagens. O microscópio projeta a imagem da amostra, ampliada em aproximadamente 5x, em uma tela e dispositivo de gravação. Todo o conjunto é acoplado a um computador com o software específico Misura Thermal Analysis, responsável por adquirir e armazenar as imagens da amostra submetida a um perfil térmico, em intervalos de tempo ou temperatura predeterminados [74,75].

Os experimentos foram realizados em atmosfera ambiente com uma taxa de aquecimento de 10°C/min. Foram utilizadas amostras cilíndricas de aproximadamente 3 mm de altura e 3 mm de diâmetro, conformadas por prensagem uniaxial e posicionadas em uma placa de alumina. A densidade relativa à verde das amostras foi de aproximadamente 55%. Os ensaios foram realizados no Laboratório de Materiais Vítreos LaMaV–UFSCar) com o auxílio do microscópio de aquecimento (MISURA HSM ODHT 1400 – Expert System Solutions. Esta técnica é extremamente útil para a determinação de alguns parâmetros tais como: a temperatura do início e da máxima taxa de densificação, a máxima retração térmica linear e a temperatura na qual esta foi atingida, a temperatura de expansão e etc. Estas informações são importantes para o controle da microestrutura do material e de suas propriedades finais para uma determinada aplicação [76].

O comportamento de sinterização foi verificado pela variação da área ( $A_r$ ) e altura ( $h_r$ ) das amostras em função da temperatura e a variação da densidade relativa em função da temperatura foi obtida pela expressão:

$$\rho = \frac{h_r}{A_r^2} \rho_0 \quad (2.4)$$

onde  $\rho_0$  é a densidade relativa à verde do compacto,  $h_r$  e  $A_r$  correspondem a altura da amostra em uma determinada temperatura relativa à sua altura inicial ( $h/h_0$ ) e a área da amostra para cada temperatura relativa a sua área inicial ( $A/A_0$ ), respectivamente [77].

A densidade teórica dos compósitos foi calculada pela regra das misturas. Nesta equação, os valores de percentual em peso e densidade da fase  $i$  são  $w_i$  e  $\rho_i$ , respectivamente. O percentual em peso varia de acordo com a composição do compósito em estudo e as densidades do biovidro F18 e da fase magnética LSM20 são  $2,6 \text{ g/cm}^3$  e  $6,5 \text{ g/cm}^3$ , respectivamente.

$$\rho_0 = \frac{1}{\sum_i \frac{w_i}{\rho_i}} \quad (2.5)$$

### 4.2.3 Preparação do compósito

A adição do LSM20 ao vidro bioativo em diferentes concentrações (Tabela 4.4.2) foi realizada nas seguintes etapas:

- Pesagem do LSM20 de acordo com a concentração em massa do compósito a ser obtido;
- Homogeneização dos pós com o auxílio do moinho Mono Mill, Pulverisette 6, em baixa rotação (150rpm por 30min), via úmido com álcool isopropílico, e secagem em estufa a  $110^\circ \text{C}$ .
- Para o teste de bioatividade *in vitro* e FTIR, as amostras foram conformadas por prensagem uniaxial em prensa hidráulica com a utilização de molde cilíndrico de aço de 10 mm de diâmetro e pressão efetiva de 196MPa, obtendo-se pastilhas com 3mm de espessura em média.

- As amostras destinadas a caracterização magnética foram conformadas por prensagem uniaxial em prensa hidráulica com a utilização de molde cilíndrico de aço de 5 mm de diâmetro e pressão efetiva de 390 MPa, obtendo-se pastilhas com espessura entre 1-1,5mm.
- As pastilhas foram sinterizadas em forno elétrico horizontal, desenvolvido no LaMaV-UFSCar, que possui excelente controle de temperatura (variação de aproximadamente 1°C) e pode atingir temperaturas próximas de 1000°C. Estas foram sinterizadas a 660°C com taxa de aquecimento de 10°C/min após estudo de sinterização.

### **4.3 ETAPA 3: Caracterização dos compósitos**

Nesta etapa as amostras obtidas descritas na Tabela 4.4.2 foram caracterizadas estruturalmente por difração de raios X, morfologicamente, através da Microscopia Eletrônica de Varredura e análise de distribuição de partículas. As propriedades magnéticas foram avaliadas por meio das medidas de magnetização em função do campo magnético ( $M \times H$ ) e em função da temperatura ( $M \times T$ ), nos modos, conhecidos como zero field cooled (ZFC) e field cooled (FC) e pela calorimetria por efeito de campo alternado. A caracterização biológica foi obtida através do teste de bioatividade “in vitro”, onde a cristalização da hidroxicarbonato apatita (HCA) na superfície das amostras foi acompanhada pela técnica de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

#### **4.3.1 Difração de Raios X (DRX)**

A difração de raios X é uma técnica de caracterização não destrutiva utilizada na determinação das fases cristalinas presente nos materiais e os parâmetros de rede da estrutura. Baseia-se nas interações entre um feixe de raios X monocromático com o material cristalino. A incidência do feixe produz interações destrutivas e construtivas com a amostra quando os raios X são difratados por seus planos cristalinos. Esta técnica foi aplicada na caracterização

do LSM20, a fim de identificar se a fase desejada foi formada e se houve a ocorrência de fases secundárias. O equipamento utilizado foi o difratômetro Ultima IV, da Rigaku, disponível no Laboratório de Materiais Vítreos (LaMaV-UFSCar). Os espectros de difração foram obtidos a temperatura ambiente, no intervalo angular de 20 a 80° em modo step scan com um passo de 0,02 e um tempo de contagem de 1s.

O refinamento da difração de raios X da fase magnética foi feito usando o método de Rietveld utilizando-se o software Highscore Plus. Com este método é possível fazer o ajuste da curva experimental a partir do uso do método dos mínimos quadrados para diminuir a diferença entre a curva experimental e a curva calculada com intuito de retirar informações da rede cristalina, tais como: parâmetro de rede, tamanho dos cristais, quantidades de fases, fração de fases, composição estequiométrica, entre outros [78].

#### **4.3.2 Distribuição de Tamanho de Partículas (DTP)**

Diversos fatores são responsáveis por modificar as reações em estado sólido tais como a distribuição do tamanho de partículas e o seu empacotamento no qual definem a natureza e os pontos de contato entre essas partículas. A força motriz para a sinterização é a redução da energia pela diminuição da área superficial das partículas, com isso, o uso de partículas finas fornece uma maior área superficial, e, portanto, uma maior força motriz para o processo. No entanto, partículas muito finas possuem tendência a aglomeração o que compromete o contato entre as partículas dos reagentes que participam da reação. Na reação no estado sólido, as partículas estão fixas em um determinado local na amostra, e o processo dependerá da extensão do contato inicial entre os reagentes, e conseqüentemente do processo de mistura e empacotamento dos componentes [79].

Este ensaio visa à seleção e compatibilização do tamanho médio das partículas e sua distribuição para ambos os materiais formadores do compósito em estudo, visando o maior controle da síntese da fase magnética e do encapsulamento das partículas de LSM20 pela matriz vítrea.

As medidas da distribuição e do tamanho de partículas dos pós de LSM20 e do biovidro F18 foram realizadas no equipamento HORIBA (LA-930), no (LaMaV-UFSCar). Para isso, o pó foi disperso em álcool isopropílico absoluto (P.A. – 99,5%), sem a utilização de defloculante. O equipamento foi alimentado com a solução contendo as partículas dispersas.

#### **4.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura**

Na técnica de microscopia eletrônica de varredura foi utilizado o microscópio Philips XL30 FEG que pertence ao Laboratório de Caracterização Estrutural (LCE - UFSCar) para diversas análises tais como:

- Observação das características morfológicas das partículas de LSM20 e F18;
- Avaliação da distribuição das partículas de LSM20 no interior da matriz vítrea, com o auxílio da técnica de mapeamento da composição química por EDS;
- Verificação da formação da camada de HCA nos compósitos em estudo após o teste de bioatividade SBF;

Para a observação da homogeneidade das partículas de LSM20 no interior da matriz vítrea, as amostras foram desbastadas em lixa de carvão de silício nas granas 350, 400, 600 e 1200, polida com óxido de cério e sofreram ataque químico em solução de 70%HF/30%HCl. Por fim, estas foram metalizadas com Au por 90s. Para a observação da presença da camada de HCA na superfície dos compósitos após o teste de bioatividade SBF, as amostras foram apenas metalizadas com Au por 90s.

#### **4.3.4 Caracterização das propriedades magnéticas**

Para caracterizar as propriedades magnéticas e eficiência térmica dos compósitos em estudo foram utilizados essencialmente duas técnicas distintas: magnetometria de amostra vibrante (MAV) e a calorimetria por campo magnético alternado.

#### 4.3.4.1 Magnetometria de Amostra Vibrante (MAV)

O princípio do magnetômetro de amostra vibrante é a medida da força eletromotriz induzida quando uma amostra com momento magnético está vibrando, a uma frequência constante sob a presença de um campo magnético estático dc, gerado pelas bobinas de um eletroímã (Figura 4.4.2). A medida de magnetização é obtida pelo deslocamento da amostra que induz uma tensão alternada nas bobinas de detecção com a mesma frequência sendo detectada pelo sensor SQUID (Dispositivo Superconductor de Interferência Quântica) [80]. O equipamento utilizado foi o magnetômetro Magnetic Property Measurement System (MPMS®3-SQUID/VSM), localizado no Laboratório Interdisciplinar de Eletroquímica e Cerâmica (LIEC-UFSCar), com sensibilidade de  $\leq 10^{-8}$  emu. Esse equipamento tem a capacidade de produzir campos magnéticos de até 7 T e opera de 1.8 K a 400 K, podendo também realizar medidas de 400 a 1.000 K com acoplamento de um sistema de aquecimento com estabilidade da temperatura da ordem de 0,5 K. Foram realizadas medidas de magnetização em função do campo magnético ( $M \times H$ ) e em função da temperatura ( $M \times T$ ) em dois modos, conhecidos como Zero Field Cooled (ZFC) e Field Cooled (FC) para a fase LSM20 e o compósito 20%LSM20.

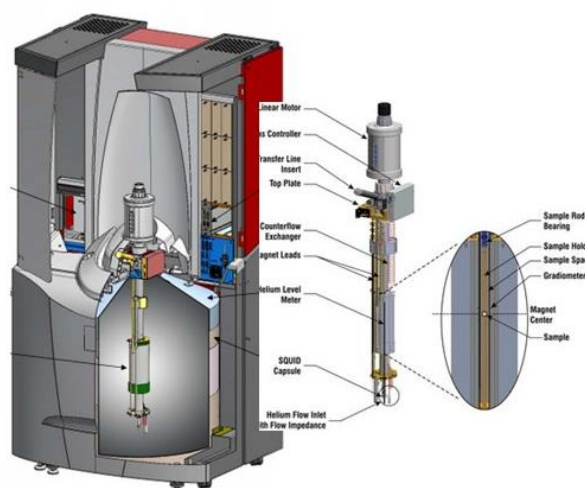


Figura 4.4.2 - Esquema do Magnetômetro MPMS3 VSM SQUID [81].

As medidas ZFC/FC são sensíveis à distribuição de tamanhos de partículas, interações magnéticas e mudança de fase. Inicialmente, a amostra



deve estar desmagnetizada. Na medida do tipo ZFC, a amostra foi resfriada sem aplicação de campo magnético a temperatura de 200K, na qual foi aplicado um campo magnético constante. Em seguida, a magnetização é medida com o aumento da temperatura, gerando a curva ZFC até a temperatura de 350 K, com a taxa de 2 K/min. Em seguida, no protocolo FC, é feita a medida da magnetização com a diminuição da temperatura sob o mesmo campo aplicado. Estas medidas permitem determinar com precisão a Temperatura de Curie ( $T_C$ ) e a Temperatura de bloqueio ( $T_B$ ) das amostras [51,82,83].

Para os compósitos em estudo foram realizadas medidas de magnetização em função do campo magnético com o auxílio de um magnetômetro VSM com detector convencional formado por bobinas sensoras que são induzidas pelo campo produzido pela amostra magnetizada gerando uma tensão entre os seus terminais. Este equipamento permite aplicar campos magnéticos de até 1 T e realizar medidas à temperatura ambiente.

#### **4.3.4.2 Medidas de Calorimetria por campo alternado**

A caracterização da resposta térmica dos materiais magnéticos sob ação de um campo magnético alternado pode ser realizada por meio da calorimetria por campo alternado através de um sistema experimental constituído basicamente por um porta amostras posicionado no interior de um solenoide alimentado por uma fonte de tensão alternada e um dispositivo termométrico para obtenção da variação de temperatura do material analisado em um sistema fechado.

O sistema foi desenvolvido pelo Grupo de Inovação e Instrumentação Médica e Ultrassom (GIIMUS), do Departamento de Física na Universidade de São Paulo (USP), campus Ribeirão Preto. Foram estudadas quatro tipos de bobinas diferentes que podem ser utilizadas no sistema garantindo versatilidade, sendo possível atingir 18 frequências de operação diferentes na faixa de 63–530 kHz, com intensidades de campo de até 27,2 kA /m [84]. As medidas foram realizadas na bobina S1, submetidas a um campo magnético alternado de 100 Oe e uma frequência de 135,05kHz (Figura 4.3). As amostras em formato de pastilha com dimensões de aproximadamente  $\varnothing 5 \times 1$ mm foram inseridas em um

tubo de eppendorf isolado por uma espuma de poliestireno com uma massa de água conhecida e temperatura inicial estabilizada em 24°C.

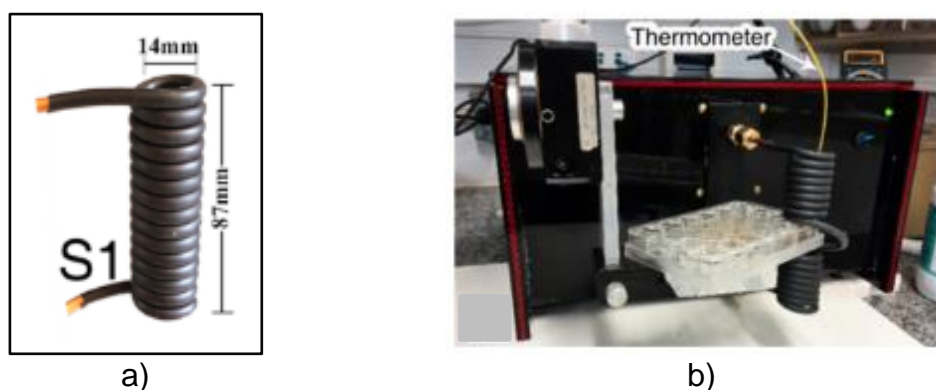


Figura 4.3 - a) Desing da bobina utilizada no sistema experimental. b) Esquema do sistema utilizado nas medidas de calorimetria por campo alternado [84].

A duração do ensaio foi de 480s sendo realizado uma medida de background (sem a amostra) para correção das curvas, visto que a água pode aquecer por condução de calor proveniente do contato com a bobina, mesmo com o isolamento térmico utilizado. A obtenção da variação térmica do sistema foi realizada usando um termômetro de fibra ótica (Qualitrol NOMAD-Touch Portable Fiber Optic Monitor) com precisão  $\pm 0.1$  °C. Este sistema de medição está detalhado em [84].

Neste tipo de experimento, o processo de mudança da temperatura é descrito por segundo [85]:

$$T(t) = T_0 + \Delta T_{M\acute{A}X} \left( 1 - e^{-\frac{t}{\tau}} \right) \quad (2.6)$$

Onde  $\Delta T_{M\acute{A}X}$  é a mudança de temperatura do estágio inicial para um valor máximo constante, que ocorre durante um tempo suficientemente grande, ou maior que o tempo experimental. É denominada de temperatura de saturação do processo ou simplesmente temperatura de platô e foi avaliada a partir do ajuste dos dados experimentais obtidos.

### 4.3.5 Caracterização da Bioatividade

#### 4.3.5.1 Testes de Bioatividade “*in vitro*” (SBF-K9)

Os testes de bioatividade “*in vitro*” fornecem informações indiretas sobre a bioatividade dos materiais através velocidade da formação de HCA na superfície das amostras em estudo. São testes mais práticos e rápidos que antecedem testes mais definitivos *in vivo*, os quais envolvem altos custos e profissionais especializados [8,86].

Estes testes consistem na exposição do material em uma solução que mimetiza o plasma sanguíneo, ou seja, consiste na porção acelular do tecido sanguíneo, sendo denominada genericamente de fluido corpóreo simulado (SBF – “Simulated Body Fluid”) desenvolvida por Kokubo et al. [87]. Na Tabela 4.3, é possível visualizar as concentrações iônicas do SBF-K9 comparadas com o plasma sanguíneo humano.

Tabela 4.3 - Concentração iônica nominal do plasma sanguíneo humano e do SBF (mM) [87].

ÍON	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	(HCO <sub>3</sub> ) <sup>-</sup>	(HPO <sub>4</sub> ) <sup>2-</sup>	(SO <sub>4</sub> ) <sup>2-</sup>	pH
<b>PLASMA HUMANO</b>	142,0	5,0	1,5	2,5	103,0	27,0	1,0	0,5	7,2-7,4
<b>SBF-K9</b>	142,0	5,0	1,5	2,5	147,8	4,2	1,0	0,5	7,4

Nota-se que a diferença entre os fluidos na concentração do íon (HCO<sub>3</sub>)<sup>-</sup> se justifica pelo favorecimento da nucleação de hidroxiapatita no meio. Períodos curtos para a nucleação de hidroxiapatita na solução correspondem a períodos curtos para a osseointegração com os tecidos vivos [86,87].

A preparação da solução SBF-K9 para os testes de bioatividade é um processo delicado e deve seguir uma sequência rigorosa, caso contrário pode haver a precipitação de sais na solução, o que a torna inutilizável. A preparação desta solução deve seguir os seguintes passos:

1. Lavar todos os frascos e utensílios utilizados em solução 1N de HCl, detergente neutro e água deionizada, nesta ordem;
2. Secar os utensílios em estufa;

3. Colocar 500ml de água deionizada em béquer de 1L e cobrir com vidro de relógio;
4. Manter a água do béquer sob constante agitação através de um agitador magnético e adicionar os reagentes na água, um a um e na mesma ordem apresentada na Tabela 4.4. Somente adicionar o próximo reagente quando o anterior estiver completamente dissolvido.
5. Ajustar a temperatura da solução contida no béquer a 36,5°C;
6. Ajustar o pH da solução para 7,25 através da adição da solução HCl 1N. Em seguida, retirar o eletrodo do pH, adicionando à solução a água deionizada empregada na sua lavagem;
7. Após o resfriamento da solução até a temperatura ambiente, transferir a solução do béquer para um balão volumétrico de 1L.
8. Adicionar ao balão volumétrico a água utilizada na lavagem do béquer.
9. Ajustar o volume total da solução para 1L, adicionando água deionizada.
10. Transferir a solução para um frasco de polietileno ou polipropileno e armazená-la em refrigerador entre 5-10°C. Caso alguma substância precipite na solução durante o armazenamento, esta deve ser descartada.

Tabela 4.4 - Ordem, reagentes e quantidades utilizados na preparação de 1000 ml de SBF-K9 [87].

ORDEM	REAGENTES	QUANTIDADE (G)
1	NaCl	7,996
2	NaHCO <sub>3</sub>	0,35
3	KCl	0,224
4	K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .3H <sub>2</sub> O	0,228
5	MgCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	0,305
6	HCl 1N	40ml (aproximadamente 90% da quantidade total a ser adicionada)
7	CaCl <sub>2</sub>	0,278
8	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0,071

9	$\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$	6,057
---	---	-------

Para a realização dos testes foram utilizadas amostras dos compósitos na forma de pastilhas com aproximadamente  $\varnothing 10 \times 3 \text{mm}$ . Estes discos foram desbastados em lixas de carvão de silício até a grana 400, com a utilização de álcool isopropílico.

Os discos foram limpos em álcool isopropílico absoluto (QHEMIS – P.A.), permanecendo em limpador ultrasônico por 1 minuto. Em seguida, estes foram secos, amarrados com um fio de náilon de 0,10mm, e suspensos no interior de frascos de polipropileno contendo a solução SBF-K9. A razão entre a área superficial das pastilhas e o volume da solução SBF (SA/V) foi padronizada em  $0,1 \text{ cm}^{-1}$ , pois um aumento desta razão leva a um aumento excessivo da velocidade das reações devido ao aumento do pH da solução durante a precipitação da HCA [88]. Os frascos contendo os discos suspensos e a solução SBF-K9 foram colocados em banho-maria a uma temperatura de  $36,7^\circ\text{C}$ , simulando a temperatura do corpo humano, onde permaneceram por tempos variando entre 24 horas e 15 dias. Para tal finalidade, foi utilizado o banho-maria Nova Técnica modelo CT 269 com controle rigoroso de temperatura (controlador Gefran 500), em que a variação de temperatura é de somente  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ .

Após decorrido o tempo do ensaio, as amostras foram retiradas dos frascos com a solução SBF, lavadas com acetona para a paralisação das reações, e em seguida, secas. As superfícies foram então analisadas através de Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) com o equipamento Perkin Elmer, modelo Spectrum GX-DE, localizado no LaMaV - UFSCar e Microscopia Eletrônica de Varredura.

#### **4.3.5.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

Esta técnica permite a identificação e acompanhamento das reações químicas ocorridas na superfície do compósito durante o ensaio de bioatividade para determinar a formação da camada de HCA. Esta baseia-se na identificação

das vibrações específicas dos átomos e moléculas. Durante o ensaio, um feixe de radiação eletromagnética na faixa do infravermelho incide sobre a amostra e a partir do feixe refletido ou transmitido é possível determinar qual fração da radiação incidente foi absorvida em um determinado comprimento de onda. O comprimento de onda no qual surge um pico de absorção corresponde à frequência de vibração de uma parte da molécula. As pastilhas foram analisadas pelo equipamento de infravermelho, Perkin Elmer, modelo Spectrum GX-DE.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Caracterização microestrutural da fase magnética LSM20

#### 5.1.1 Difração de Raios-X

Após a mistura de pós, conformação da pastilha e tratamento térmico descritos no item 4.1, as amostras sinterizadas foram moídas manualmente em almofariz de ágata e analisadas por DRX para comprovar a formação da fase magnética LSM20 obtida via reação do estado sólido. O difratograma obtido encontra-se na Figura 5.1.

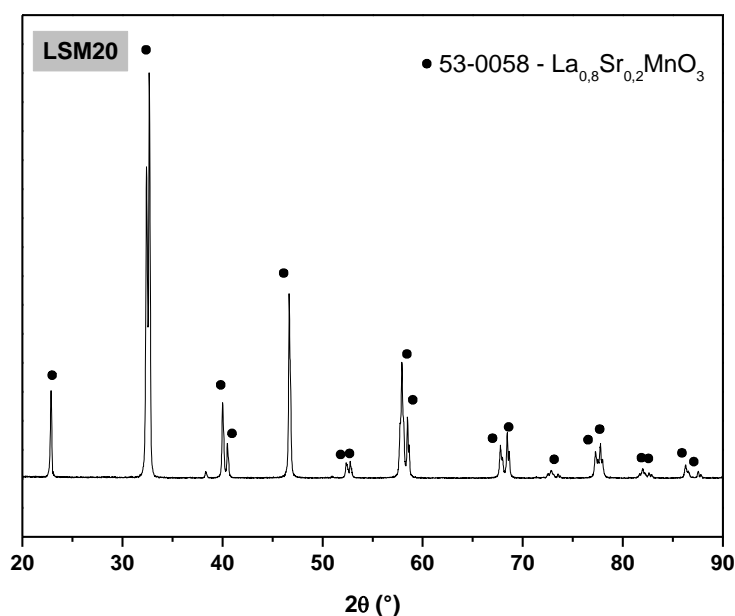


Figura 5.1 - Difratograma de raios X do LSM20 após tratamento isotérmico para obtenção da fase a 1300°C por 3 horas.

Essa análise comprovou que a fase perovskita La<sub>0,8</sub>Sr<sub>0,2</sub>MnO<sub>3</sub> foi realmente formada, tendo em vista que os picos característicos da amostra condizem com o difratograma desta fase segundo a ficha padrão (JCPDS 53-0058), identificado com o auxílio do software HighScore Plus. Com o mesmo software, a estrutura cristalina e os parâmetros da célula unitária foram avaliados através do refinamento Rietveld e relacionados aos dados da carta cristalográfica da fase LSM20 (ICSD 51655) descritos na Tabela 5.1.

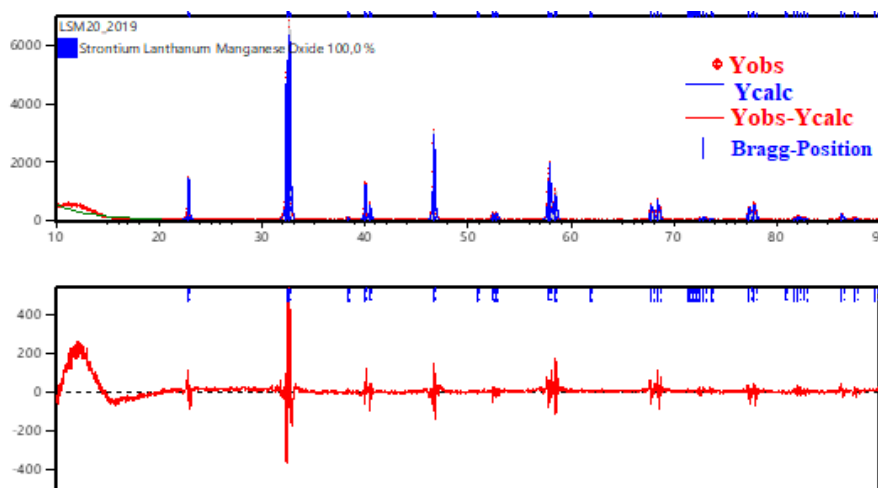


Figura 5.2 - Padrão de DRX refinado pelo método de Rietveld para a fase LSM20. Padrão experimental (Yobs) e calculado (Ycalc), curva da diferença (linha inferior) e reflexões Bragg (traço vertical).

Os ajustes realizados pelo refinamento estão identificados na Figura 5.2 com a curva de linha azul sobre o espectro experimental (linha vermelha). A linha vermelha no gráfico inferior apresenta a diferença entre os dados experimentais e seus respectivos ajustes. A qualidade do refinamento é observada com o auxílio dos índices R's, destes o parâmetro  $R_{wp}$  indica a relação entre as intensidades calculadas matematicamente e as intensidades observadas no difratograma experimental, ou seja, o resíduo gerado durante o refinamento. Os valores deste índice são considerados satisfatórios em um bom refinamento quando variam entre 10 e 20%. Outro fator que deve ser levado em consideração é chamado de "goodness of fit" (S) e este deve estar próximo da unidade ao final do refinamento significando que o  $R_{wp}$  atingiu o valor máximo representativo para os dados de difração medidos. Dessa forma, foi possível refinar os parâmetros de rede da célula unitária (a e c) e confirmar seus valores com base nos índices de qualidade conforme apresentado na Tabela 5.1. O composto LSM20 apresenta estrutura perovskita com distorção romboédrica (grupo espacial R3c) devido a substituição dos íons de La por íons de Sr [89].



Tabela 5.1 - Parâmetros da estrutura cristalina da fase magnética LSM20

Parâmetros de rede	Rietveld	ICSD 51655 [90]
D(g/cm <sup>3</sup> )	6,52	6,56
a (nm)	0,5526	0,5518
c (nm)	1,3362	1,3344
V (nm <sup>-3</sup> )	0,35335	0,35180
R <sub>wp</sub> (%)	11,35	-
S	1,68	-

### 5.1.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A análise de espectroscopia de infravermelho foi realizada com o objetivo de complementar as informações obtidas pela técnica de DRX e verificar a presença de fases não desejadas. O espectro de infravermelho obtido para as partículas de LSM20 apresenta uma banda de reflexão característica por volta de 600cm<sup>-1</sup>. Esta equivale ao modo de alongamento, ligado ao movimento interno durante mudança nos comprimentos da ligação Mn-O-Mn associados ao octaedro MnO<sub>6</sub> da estrutura perovskita do tipo ABO<sub>3</sub>. A distorção da estrutura perovskita devido a substituição do La por Sr ocorre através da rotação dos octaedros em torno do eixo ternário, no qual o grau de distorção diminui à medida que o conteúdo de estrôncio aumenta. Estes resultados corroboram com as análises de difração de raios X para as partículas de LSM20 [91,92].

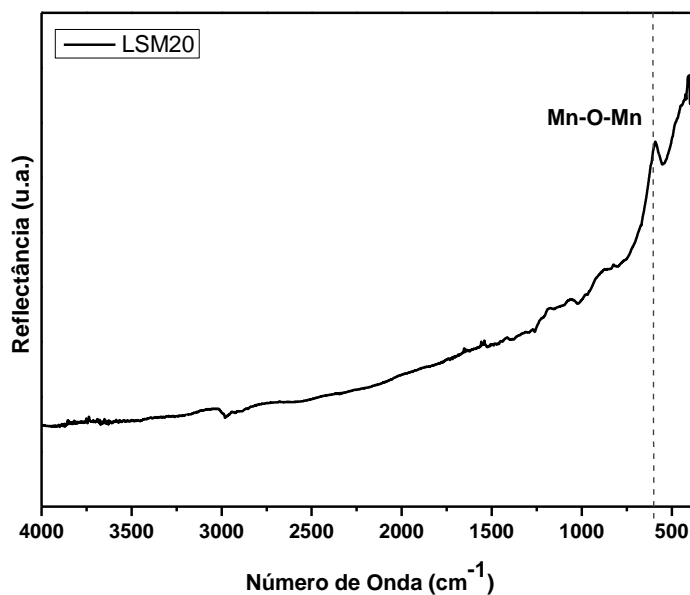


Figura 5.3 - Espectro de Infravermelho da amostra de LSM20 sinterizado.

### 5.1.3 Distribuição do Tamanho de Partículas e Microscopia Eletrônica de Varredura

A distribuição do tamanho de partículas de LSM20 foi obtido por difração a laser no analisador de partículas (Horiba LA-930) e sua morfologia analisada por microscopia eletrônica de varredura após o procedimento de moagem descrito no item 4.1.

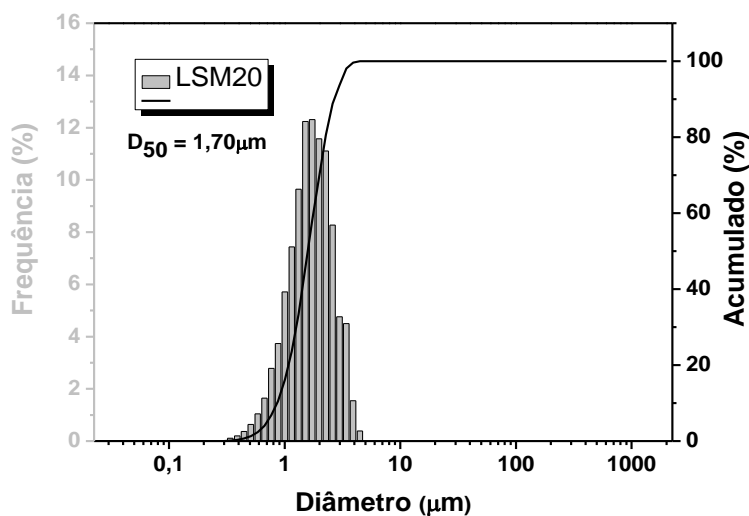


Figura 5.4 - Distribuição do tamanho de partículas do LSM20.

De acordo com a Figura 5.4, as partículas de LSM20 apresentam uma distribuição de tamanho de partículas monomodal variando entre 0,3 e 5  $\mu\text{m}$ , com tamanho médio de 1,70  $\mu\text{m}$ . Quanto a morfologia, as partículas apresentam formas irregulares e grandes aglomerados correspondente ao processo de moagem a qual foram submetidas como esta apresentado na Figura 5.5. A distribuição de tamanho das partículas visualizado nas imagens de MEV estão de acordo com os resultados obtidos por difração a laser. Este pó foi utilizado na confecção dos compósitos magnéticos de matriz vítrea.

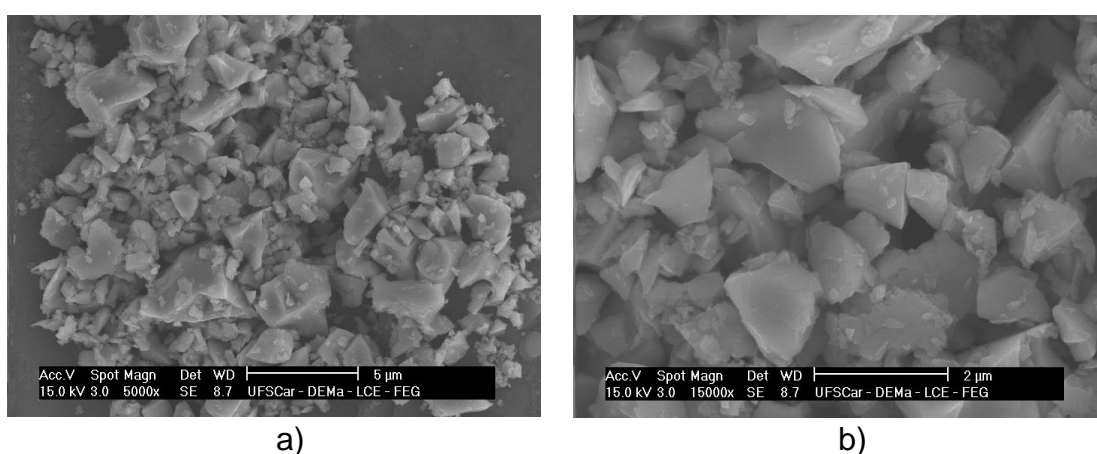


Figura 5.5 - Micrografias para LSM20 com elétrons SE:(a) ampliação x5000 e (b) ampliação x15000.

## 5.2 Caracterização magnética do LSM20

As propriedades magnéticas do pó LSM20 foram avaliadas por meio da magnetometria de amostra vibrante (MAV), obtendo-se curvas de magnetização em função do campo magnético (curvas de histerese) nas temperaturas de 250 K, 300 K e 350 K, bem como curvas de magnetização em função da temperatura (ZFC/FC), nas quais foi possível determinar a temperatura de Curie ( $T_c$ ).

As curvas de histerese obtidas nas temperaturas de 250, 300 e 350 K são apresentadas na Figura 5.6, no qual a partir destas foram obtidos os parâmetros magnéticos como campo coercitivo ( $H_c$ ), remanência ( $M_r$ ), magnetização de saturação ( $M_s$ ) e a razão  $M_s/M_r$  resumidos na Tabela 5.2. Através da análise do comportamento das curvas, observa-se que a amostra apresenta um laço de

histerese estreito característico de materiais ferromagnéticos macios, apresentando baixa coercividade e magnetização remanente em temperatura ambiente como pode ser visualizado na ampliação do gráfico exibido na Figura 5.6. Além disso, a curva em 350 K apresenta o comportamento paramagnético sem a observação de campo coercitivo.

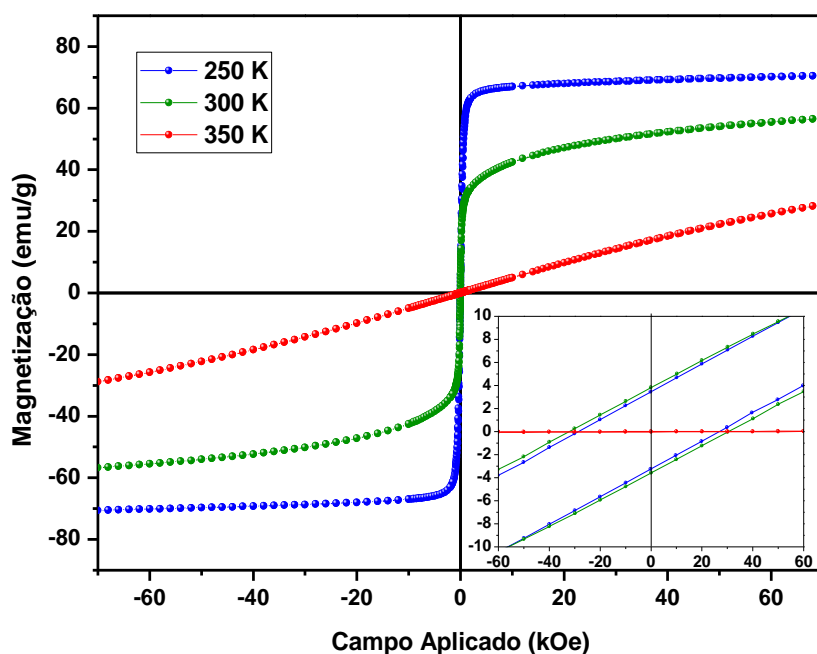


Figura 5.6 - Curva de Magnetização em função do campo magnético para a amostra LSM20 realizada em diferentes temperaturas: 250 K (azul), 300 K (verde), 350 K (vermelho)

Tabela 5.2 - Parâmetros extraídos dos gráficos de histerese para LSM20 (sensibilidade  $10^{-8}$  emu)

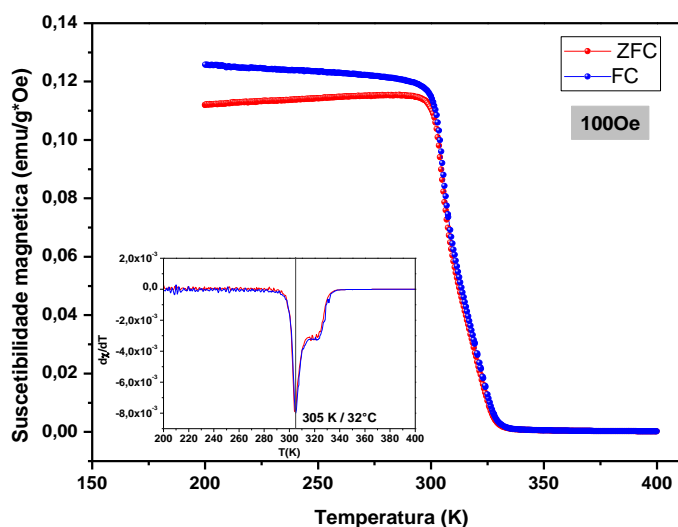
T (K)	$M_s$ (emu/g)	$M_r$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r/M_s$
250	70,6	3,4	~30	0,05
300	56,7	3,8	~30	0,08
350	-	-	-	-

Comparando estes valores com os reportados na literatura (Apêndice A) para alguns sistemas de LSM e magnetita pura, a fase LSM20 obtida apresenta resultados que coincidem com os desenvolvidos por vários outros autores, principalmente quanto a magnetização de saturação. As variações nos valores

de  $H_c$  observados são devidas as diferenças microestruturas dos materiais, visto que  $H_c$  é uma propriedade magnética extrínseca.

A Figura 5.7 apresenta as medidas de magnetização em função da temperatura realizadas com o protocolo ZFC/FC com aplicação de diferentes campos magnéticos: 0.1, 1.0 e 5.0 kOe. É possível observar que na Figura 5.7(a) que as curvas ZFC e FC se separam em uma temperatura crítica, denominada de temperatura de irreversibilidade ( $T_{irr}$ ), gerando uma irreversibilidade termomagnética decorrente da competição entre a anisotropia magnetocristalina e o processo de magnetização como resultado do movimento das paredes de domínio. Para campos maiores, a energia de magnetização é maior que a influência da temperatura sob amostra o que não permite a visualização desta separação entre as curvas [93,94].

O valor da temperatura de Curie foi determinado como o ponto de inflexão nas curvas  $M \times T$  obtido a partir da derivada das curvas ZFC/FC. A amostra LSM20 exhibe uma transição ferromagnético-paramagnético (FM-PM) na temperatura de Curie em 305K (32°C). Este valor está de acordo com o apresentado pelo diagrama de fase exposto na Figura 2.6 para presença de  $x=0,2$  de estrôncio, sendo mais uma indicação que a fase desejada foi obtida. No entanto, há uma variação deste valor dependendo da magnitude do campo aplicado. Este fato é resultante da falta de homogeneidade das fases estruturais e magnéticas que afeta a orientação dos momentos com aplicação do campo magnético [95].



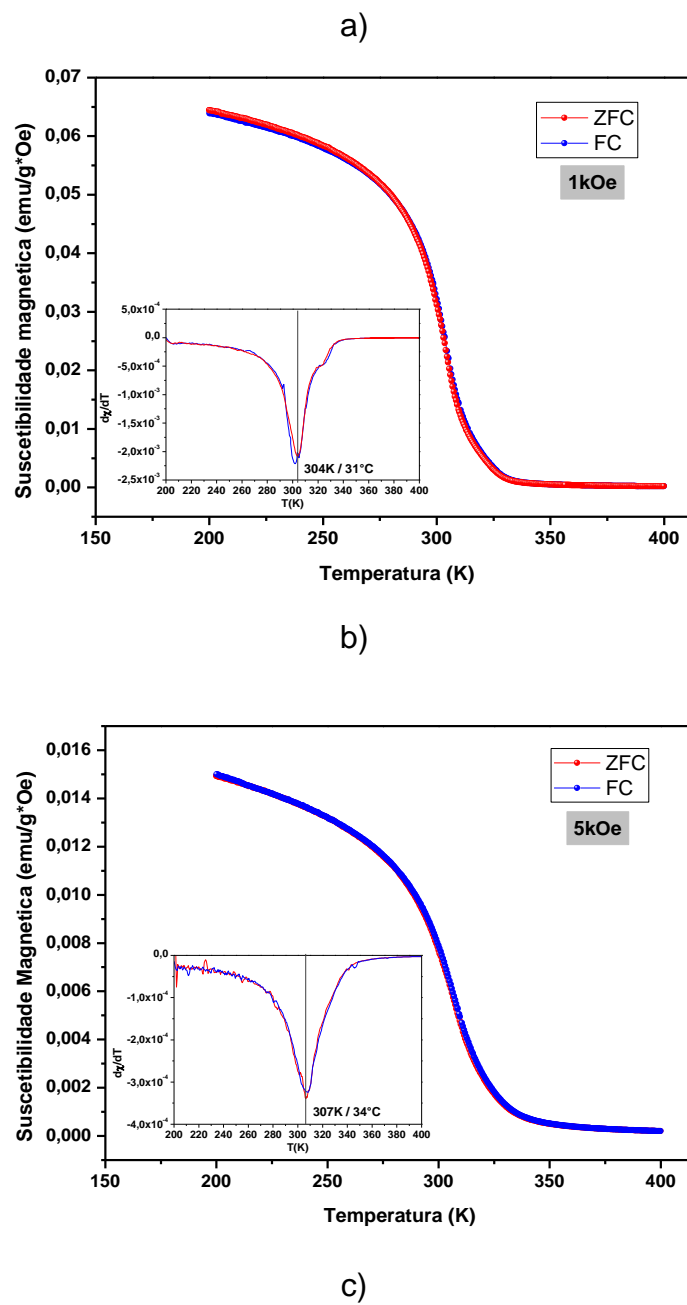


Figura 5.7 - Curvas de Magnetização em função da temperatura (Curvas ZFC/FC) da amostra de LSM20 para diferentes valores de campo magnético. a) 100Oe; b)1kOe; c)5kOe;

### 5.3 Obtenção dos compósitos

#### 5.3.1 Influência do LSM20 na sinterabilidade do biovidro F18.

Segundo Prado & Zanotto [96], os processos físicos que controlam a cinética de densificação dos corpos de vidro porosos são bem conhecidos, de modo que a energia superficial das partículas é a força motriz, enquanto o escoamento viscoso é o caminho cinético através do qual a área superficial é minimizada. O biovidro F18 é uma composição que apresenta uma combinação muito favorável de propriedades: alta bioatividade, alta sinterabilidade (via escoamento viscoso) e baixa tendência à cristalização [64]. Como já descrito no item 4.2.2, a influência do LSM na sinterabilidade do biovidro F18 foi analisada através da técnica de microscopia de aquecimento.

A Figura 5.8 mostra comparativamente o tamanho médio das partículas dos pós moídos conforme os itens 4.1 e 4.2.1. Os pós apresentam elevada área superficial com tamanho médio das partículas de LSM20 menores que da matriz vítrea de F18. Esta diferença tem como finalidade o encapsulamento das partículas de LSM20 pela matriz vítrea durante o processo de sinterização por fluxo viscoso.

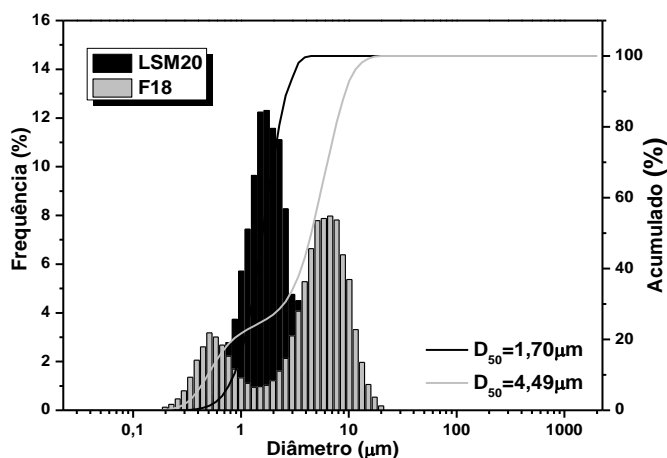


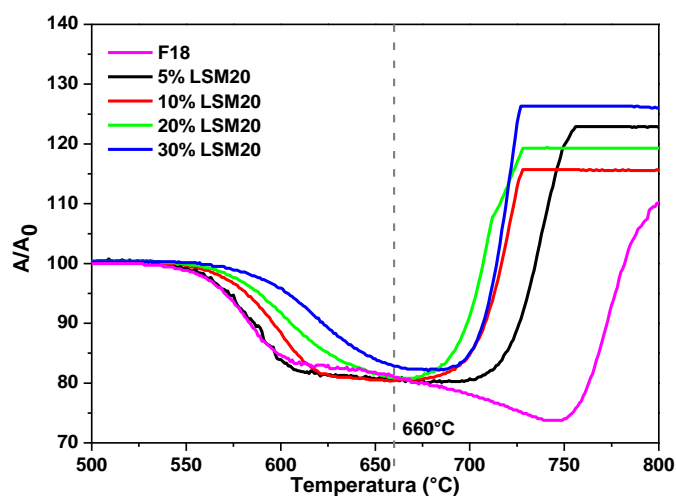
Figura 5.8 - Distribuição dos tamanhos de partículas do biovidro F18 e da fase LSM20 utilizado na fabricação dos compósitos.

Após a determinação do tamanho médio e distribuição dos tamanhos de partículas dos pós, ensaios de microscopia de aquecimento foram realizados com o intuito de determinar os parâmetros de sinterização dos compósitos e a

influência do LSM20 na sinterabilidade do biovidro. As curvas são apresentadas na Figura 5.9, no qual foi usado uma taxa de  $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$  e temperatura máxima de  $900^{\circ}\text{C}$  para o tratamento térmico, não foram utilizados tempos de patamar na máxima temperatura de sinterização, o forno foi resfriado após ser atingida a temperatura final. Estes resultados permitem a obtenção das temperaturas características para os compósitos tais como a sinterização, amolecimento, expansão e a fusão que são indispensáveis na manufatura de cerâmicas.

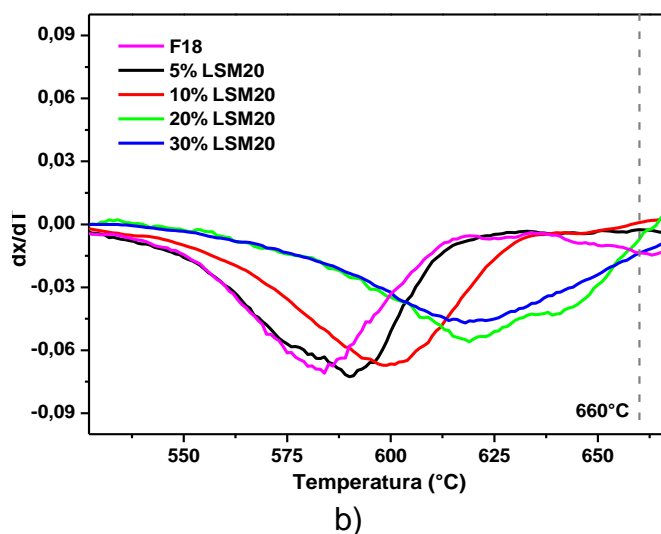
A Figura 5.9 a) mostra a retração da amostra em função da temperatura. A retração é avaliada através da razão entre altura inicial da amostra (antes do aquecimento) e a altura final (a cada acréscimo da temperatura). É possível observar que o aumento da concentração de LSM20 desloca a curva para temperaturas maiores de sinterização, o que já era esperado visto que a fase magnética apresenta elevada estabilidade térmica em relação a fase vítrea. Plotando a derivada desta curva (Figura 5.9-b)) pode-se avaliar a temperatura no qual o mecanismo de densificação é favorecido. Este valor também se desloca para temperaturas maiores conforme ocorre o aumento da concentração de LSM20 nas amostras seguindo o comportamento esperado.

Considerando a pequena variação entre as temperaturas de sinterização das diferentes composições em estudo optou-se por fixar a temperatura de  $660^{\circ}\text{C}$  para a sinterização das amostras. Nesta condição, todas as amostras passam pela temperatura de máxima densificação e estão presentes no patamar de máxima retração.



a)





b)  
 Figura 5.9 - Curvas de sinterização das composições em estudo. a) Variação da área da amostra em função da temperatura (Curva de retração). b) Máxima taxa de densificação das amostras em função da temperatura.

A Figura 5.10 apresenta as imagens das amostras relacionadas as temperaturas características, 1) sinterização, 2) amolecimento, 3) máxima retração e 4) expansão e os valores estão descritos na Tabela 5.3. O estágio da expansão ocorre devido a liberação de gases provenientes da matriz vítrea que são aprendidos durante seu processamento, dessa forma, à medida que a temperatura aumenta, a viscosidade da fase vítrea diminui e os gases se expandem, com isso há a formação de bolhas e destruição do formato original da amostra.



Figura 5.10 - Ensaio de microscopia de aquecimento para amostras em pó dos compósitos em estudo; Padrão de imagem para os compósitos em estudo.

Tabela 5.3 - Temperatura de início de sinterização ( $T_s$ ), Temperatura de amolecimento ( $T_a$ ) e temperatura de máxima densificação ( $T_{m\acute{a}x}$ ).

Composição	$T_s$ ( $^{\circ}C$ )	$T_a$ ( $^{\circ}C$ )	$T_{m\acute{a}x}$ ( $^{\circ}C$ )
F18	571	571	650
5%LSM20	574	574	650

<b>10%LSM20</b>	582	582	655
<b>20%LSM20</b>	602	616	658
<b>30%LSM20</b>	603	605	660

A Figura 5.11 mostra a curva de densidade relativa para as composições em estudo. Nota-se a presença de um único estágio de retração da amostra, ocorrendo a temperaturas abaixo de 610°C, como foi observado nos resultados apresentados anteriormente. Todas as amostras apresentaram cinética de densificação elevada, caracterizada pela acentuada retração em um pequeno intervalo de tempo e que é resultado da sinterização por fluxo viscoso. Após este estágio é observado que as composições de 5%LSM20 e 10%LSM20 apresentaram densificação máxima, mesmo com a curva padrão (F18 puro) não apresentando este comportamento. Isto pode ser atribuído à redução da viscosidade do sistema que leva ao amolecimento da amostra, e conseqüentes mudanças em sua geometria o que dá a falsa ideia de retração por sinterização [97].

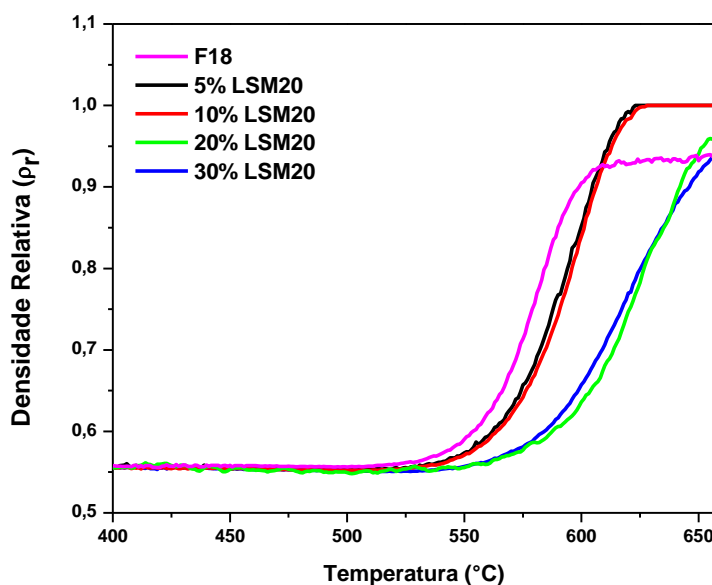


Figura 5.11 - Densidade relativa em função da temperatura para as composições em estudo com temperatura máxima de 660°C e taxa de aquecimento de 10°C/min.

Em alguns sistemas vítreos, concomitantemente a sinterização, ocorre um processo concorrente no qual há a cristalização na superfície das partículas do

vidro. Estes cristais formados na superfície não fluem o que reduz a cinética de sinterização e poderia acarretar na baixa densificação dos compósitos. No entanto, segundo Sousa [62], a formulação F18 apresenta maior estabilidade e menor tendência a cristalização em comparação aos biovidros comerciais permitindo que o processo de sinterização ocorra sem a formação de cristais superficiais. Na Figura 5.12 é possível confirmar apenas a presença da fase magnética LSM20 na obtenção dos compósitos. É observado a presença de sílica proveniente da contaminação pelo almofariz de ágata.

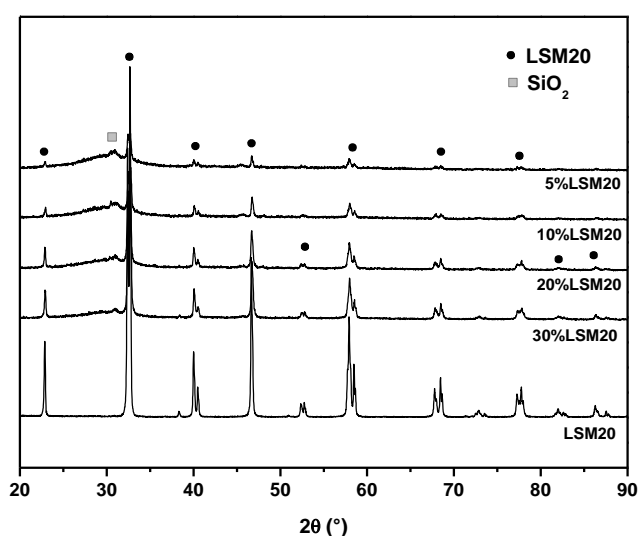
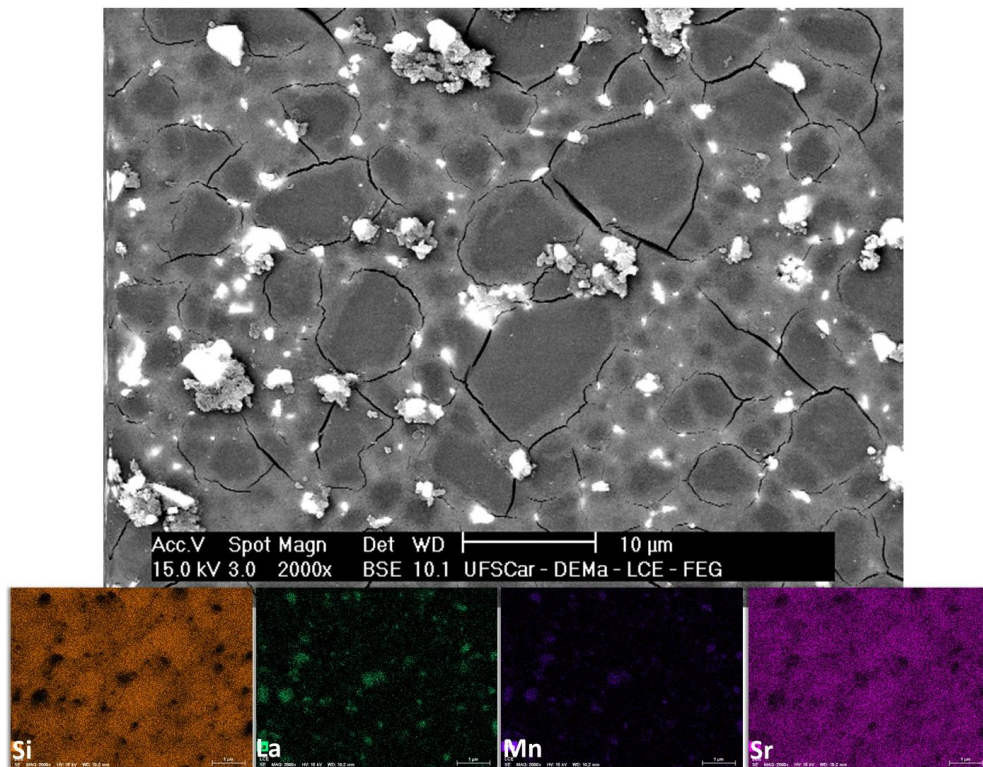
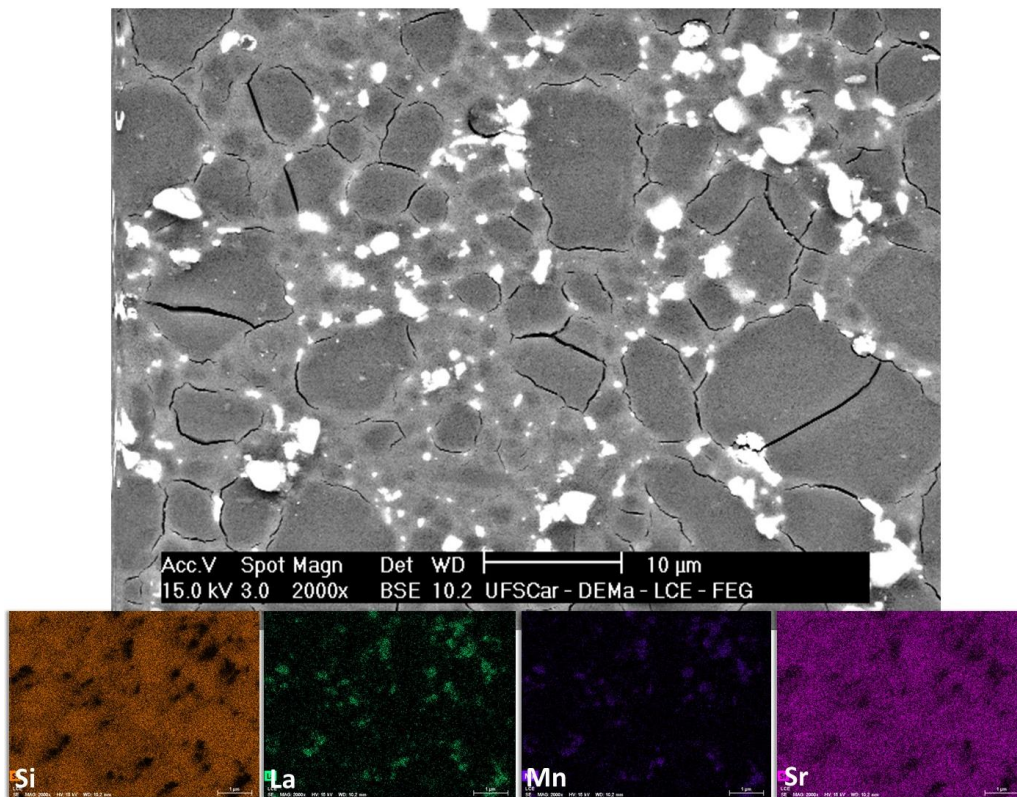


Figura 5.12 - Difratogramas das composições em estudo.

A Figura 5.13 mostra as micrografias obtidas da superfície dos compósitos em estudo com diferentes concentrações em massa de LSM20 seguindo o procedimento descrito no item 4.3.3. As partículas de LSM20 apresentam uma dispersão homogênea na matriz vítrea concentrando-se nos contornos de grão e, geralmente na forma de pequenos aglomerados. Estes resultados foram confirmados pelo mapeamento químico por EDS no qual é possível visualizar as posições dos principais elementos químicos presentes, destacando-se a matriz vítrea rica em silício (em amarelo) e as partículas de LSM20 caracterizadas pelo lantânio (em verde) e o manganês (em roxo), já o estrôncio (em lilás) apresenta-se em maior destaque na matriz vítrea visto que sua concentração é mais alta na matriz em relação a fase LSM20.

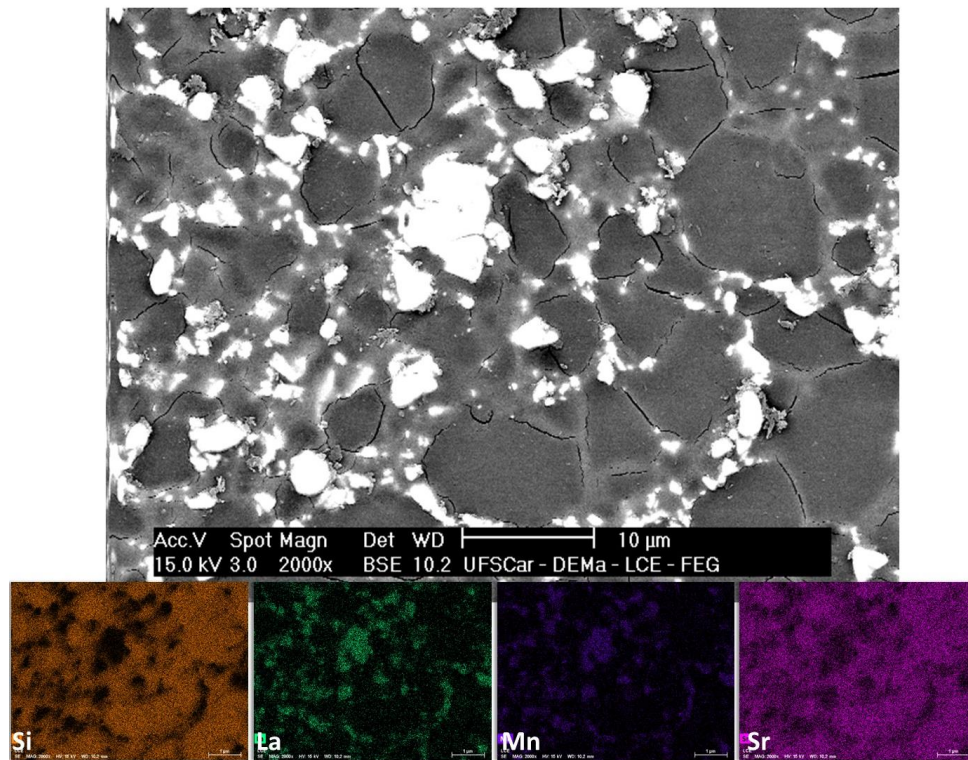


a)

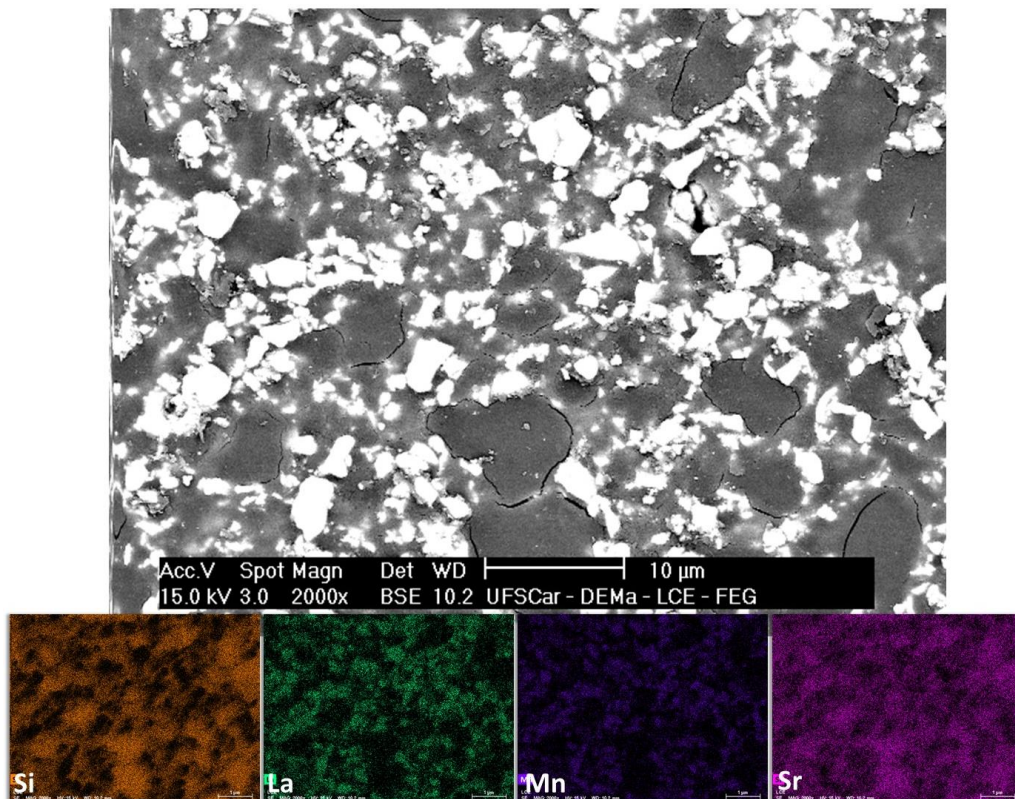


b)





c)



d)

Figura 5.13 - Micrografias dos compósitos em estudo em modo BSE. a) 5%LSM20; b)10%LSM20; c)20%LSM20; d)30%LSM20. Mapeamento de EDS – Si (amarelo), La (verde), Mn (azul), Sr (lilás).

## 5.4 Caracterização Magnética dos Compósitos

### 5.4.1 Magnetização em função do campo magnético (MxH)

Na Figura 5.14 são apresentadas as curvas da magnetização em função do campo magnético aplicado para as diferentes composições realizadas a 300 K conforme descrito no item 4.3.4.1. As curvas seguem o comportamento de um material ferromagnético macio do mesmo modo que que a fase magnética LSM20 pura. Os parâmetros magnéticos obtidos a partir das curvas foram detalhados na Tabela 5.4.

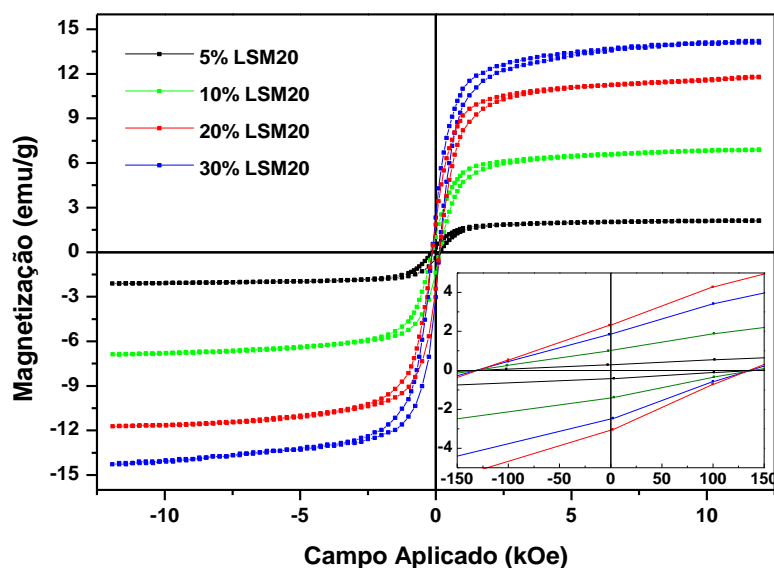


Figura 5.14 - Curva de magnetização em função do campo magnético aplicado para os compósitos F18/LSM20 a 300 K.

Tabela 5.4 - Parâmetros magnéticos obtidos pelas curvas de histerese a temperatura ambiente dos compósitos em estudo.

Amostra	$M_s$ (emu/g)	$M_r$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r/M_s$
5%LSM20	2,1	0,3	100	0,14
10%LSM20	6,8	1,0	100	0,14

<b>20%LSM20</b>	11,8	1,8	100	0,15
<b>30%LSM20</b>	14,1	2,3	100	0,16
<b>100%LSM20</b>	56,7	3,8	>30	0,07

Como esperado, o valor da magnetização de saturação cresce com o aumento da concentração da fase magnética nas amostras em estudo. A matriz vítrea não contribui para as propriedades magnéticas do compósito como é possível visualizar na Figura 5-15, onde as curvas de histerese foram normalizadas levando em consideração apenas o percentual de massa do LSM20 [98].

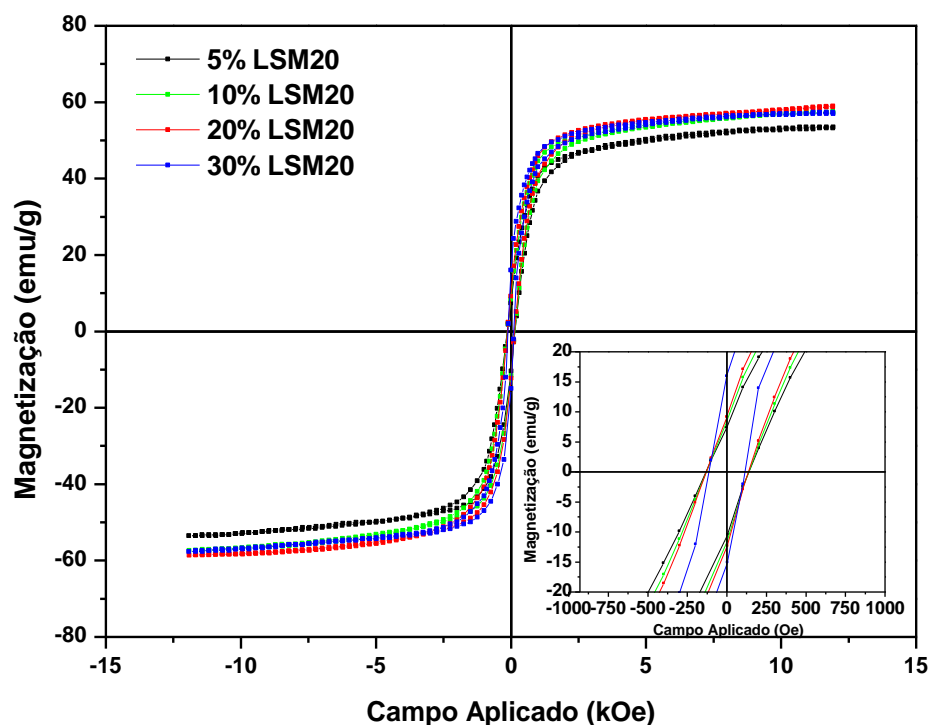


Figura 5-15 - Curvas de magnetização em função do campo magnético dos compósitos em estudo a 300 K normalizadas pela massa de LSM20.

Os compósitos apresentam baixos valores de remanência e coercividade como apresentado na Tabela 5.4 - Parâmetros magnéticos obtidos pelas curvas de histerese a temperatura ambiente dos compósitos em estudo.. Tanto o  $M_r$  quanto o  $H_c$  são parâmetros magnéticos extrínsecos, ou seja, dependem fortemente do tamanho e distribuição de tamanho das partículas, defeitos cristalinos e anisotropia magnetocristalina da fase magnética.

Materiais ferromagnéticos macios podem ser desmagnetizados com baixa magnitude de campo, o que requer baixa energia coercitiva para a sua desmagnetização tornando os compósitos candidatos apropriados para o tratamento de hipertermia, visto que materiais para esta aplicação necessitam de processos de magnetização frequentes [28-99]. Para reforçar a capacidade desses materiais na utilização em HT, estudos anteriores realizados com magnetita como fase magnética em compósitos de matriz vítrea F18 apresentaram valores semelhantes de  $M_s$ , porém valores mais altos de  $H_c$  quando comparados aos compósitos de LSM20.

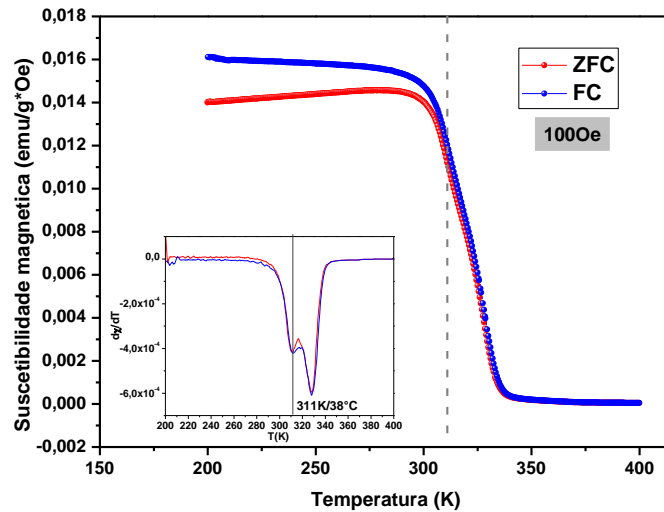
#### **5.4.2 Magnetização em função da temperatura (MxT) – ZFC/FC**

A Figura 5-16 mostra as medidas de magnetização ZFC e FC realizadas para a composição 20%LSM20. Do mesmo modo que foi apresentado nas curvas ZFC/FC da fase LSM20 pura, a amostra apresenta uma temperatura de irreversibilidade para campos magnéticos baixos. É importante destacar a redução dos valores da susceptibilidade magnética para o compósito em relação a fase magnética pura, devido a presença da matriz vítrea em elevada porcentagem de massa que não apresenta resposta ao campo magnético.

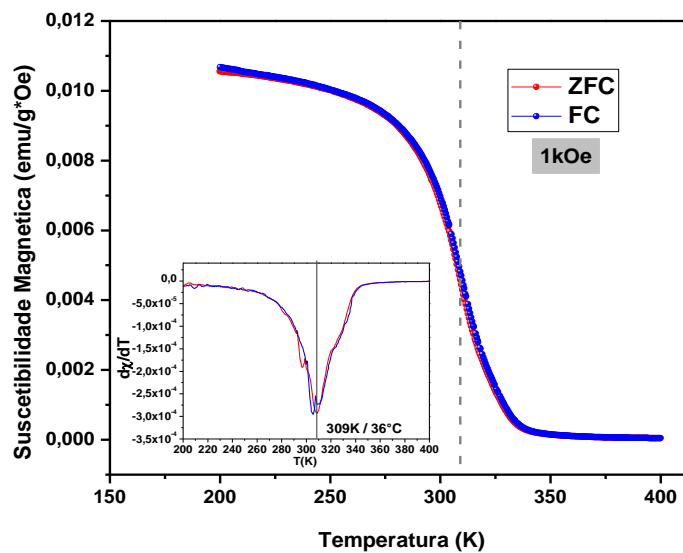
O valor da temperatura de Curie foi determinado como o ponto de inflexão nas curvas MxT obtido a partir da derivada das curvas ZFC/FC. A amostra 20%LSM20 exibe uma transição ferromagnético-paramagnético (FM-PM) na temperatura de Curie em 311K (38°C), sendo este valor acima do encontrado para a fase LSM20 pura. Alguns autores relatam a variação do  $T_c$  como resultado de tensões residuais sofridas pelas partículas magnéticas, sendo neste caso geradas durante o tratamento térmico de sinterização devido as diferenças na constante de expansão térmica (CTE) dos constituintes. O CTE da matriz F18 e da fase magnética LSM20 são, respectivamente,  $15,1 \times 10^{-6}/^{\circ}\text{C}$  e  $11,4 \times 10^{-6}/\text{K}$  [100,101,102]. Também é possível notar a presença de duas pequenas inflexões em cada gráfico sendo está confirmado pelo duplo pico que surge ao plotar a derivada das curvas. Isso indica que a amostra contém mais de uma fase magnética presente, possivelmente resultante das fases cristalinas iniciais



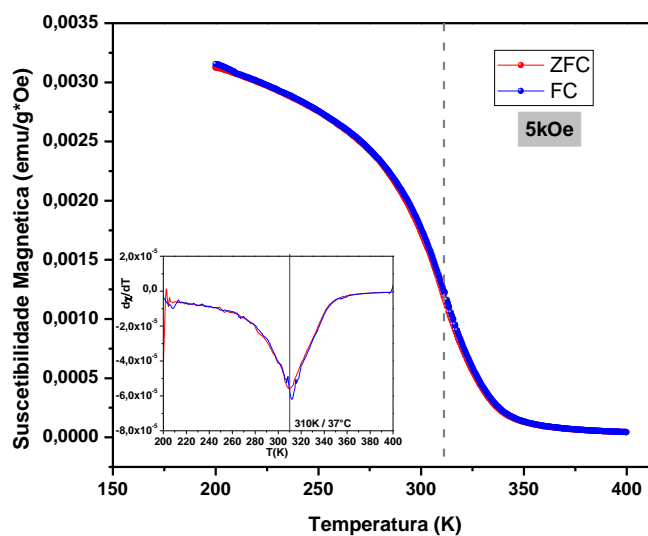
que não reagiram durante o tratamento térmico para formação do LSM20, possivelmente  $Mn_2O_3$  e  $SrMnO_3$ . Estas fases secundárias potenciais possivelmente estão presentes em quantidades menores que a resolução das técnicas de DRX e FTIR, pois não foram detectadas. Resultados similares foram encontrados em [103].



a)



b)



c)

Figura 5-16 - Curvas ZFC/FC da amostra de 20%LSM20 para diferentes valores de campo magnético. a) 5kOe; b)1kOe; c)100Oe;

A linha tracejada nas curvas ZFC/FC corresponde a  $T_c$  da amostra. Considera-se que acima desta temperatura não ocorre o aquecimento do material pois este não apresenta histerese magnética, no entanto, para temperaturas acima de  $T_c$  nota-se que o material apresenta alguma susceptibilidade magnética devida a fase paramagnética, ou seja, ocorre resposta magnética do material ao campo externo mesmo após a transição pois ainda persistem os momentos magnéticos, mas estes não estão mais alinhados. Quando o campo magnético externo é aplicado, existe uma tendência para cada momento magnético se alinhar na direção do campo. No entanto, devido a agitação térmica, o sistema sofre uma tendência a se desordenar, resultando em um alinhamento parcial dos momentos na direção do campo, e conseqüentemente uma pequena susceptibilidade positiva [104]. Esta movimentação dos momentos magnéticos sob a ação de um campo magnético externo mesmo no estado paramagnético, geram perdas magnéticas na forma de calor, e provável aquecimento acima de  $T_c$ , como pode ser visto na Figura 5-16.

### 5.4.3 Medidas de Calorimetria

Para analisar a resposta térmica dos compósitos produzidos neste trabalho foram feitas medidas de calorimetria com o sistema composto pela amostra em meio aquoso. As curvas experimentais da variação térmica em função do tempo são apresentadas na Figura 5.17.

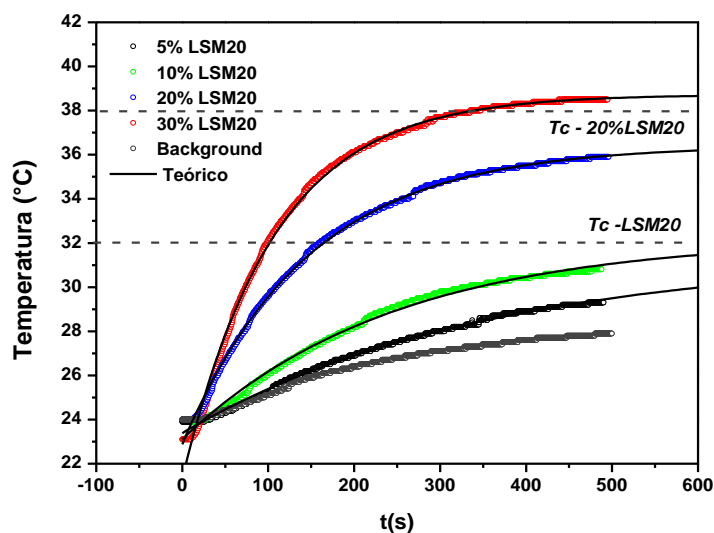


Figura 5.17 - Curvas experimentais e teóricas da variação térmica das amostras em função do tempo sob a ação de um campo magnético alternado de 100Oe.

É possível observar que as amostras sofrem um incremento abrupto na temperatura inicial após a ativação do campo magnético externo e atingem a saturação em  $T_{máx}$ , próximo ao  $T_c$  correspondente.

Os valores de SAR e os parâmetros obtidos por meio do ajuste dos dados experimentais pela expressão (2.3) são apresentadas na Tabela 5.5. Para obtenção destes foi necessário conhecer os valores de capacidade térmica da amostra  $C_{susp}$  e a massa das partículas  $m_{np}$ . O cálculo da capacidade térmica dos compósitos foi obtido por meio da expressão (2.2), no qual os valores foram adquiridos considerando o  $C_p$  da fase LSM20 de 0,66 J/g K e o  $C_p$  da água equivalente a 4,18 J/g K. Já a matriz vítrea do compósito formada pelo biovidro F18 não apresenta valores de  $C_p$  descritos na literatura, dessa forma foi utilizado uma aproximação para efeito de cálculo, considerando o  $C_p$  do vidro borossilicato equivalente a 0,85 J/g K

Tabela 5.5 - Valores de taxa de absorção específica SAR, condutância  $\alpha$  e parâmetros estatísticos obtidos pelo ajuste dos dados experimentais de calorimetria a equação 2.3 para os compósitos em estudo.

<b>Amostra</b>	<b>SAR (W/g)</b>	<b><math>\alpha</math> (W/g)</b>	<b>R<sup>2</sup></b>	<b>X<sup>2</sup></b>
5% LSM20	3,67	0,002	0,9962	0,011
10% LSM20	3,00	0,003	0,9933	0,033
20% LSM20	3,44	0,005	0,9983	0,020
30% LSM20	3,51	0,006	0,9974	0,048

Os valores de SAR descritos na Tabela 5.5 estão normalizados pela massa do LSM20 do compósito em estudo e apresentados na Figura 5.18, considerando que as medidas do SAR são calculadas pela massa de material magnético, obtendo-se um valor médio de 3,5W/g LSM20. As flutuações entre os valores obtidos para as composições são decorrentes das imprecisões nas concentrações em massa do LSM20 durante a fabricação dos compósitos. Para os dados representados por estrela é considerado a massa total do compósito, neste caso o aumento do SAR ocorre proporcionalmente ao aumento da concentração de LSM20 como esperado.

No Apêndice B pode-se observar os valores de SAR obtidos por outros autores para o sistema LSM20 e magnetita, no entanto é difícil relacionar os valores obtidos neste trabalho com outros materiais utilizados em hipertermia, pois este varia com a massa das partículas e os parâmetros de campo utilizado experimentalmente.

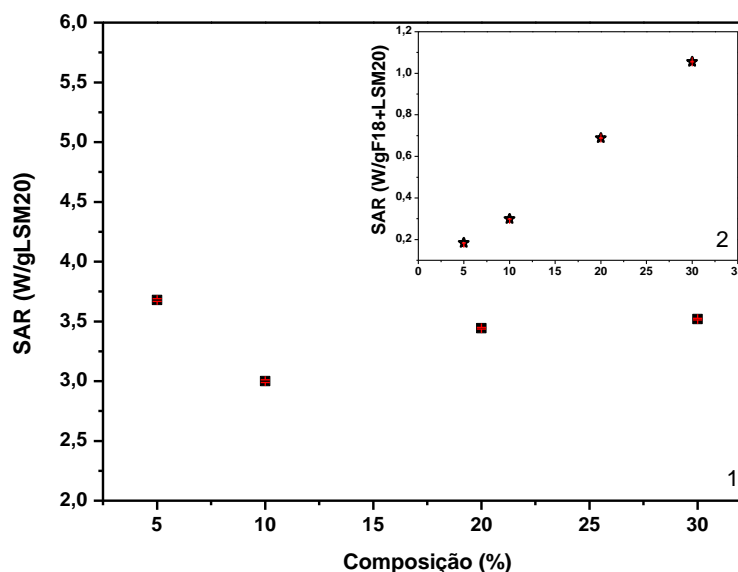


Figura 5.18 - Valores de SAR obtidos pelo ajuste dos dados experimentais obtidos através das medidas de calorimetria por campo alternado utilizando a equação 2.3. 1) Valores normalizados pela massa do LSM20 no compósito em estudo; 2) Valores considerando a massa do compósito F18+LSM20.

Mesmo com o valor de SAR semelhante, a temperatura máxima alcançada durante o ensaio de calorimetria é distinta para os compósitos em estudo como mostra a Tabela 5.6. Esta temperatura aumenta com o crescimento da concentração da fase LSM20 pois este comportamento está relacionado a área de interação entre os sistemas constituintes LSM20-matriz. Com a elevação da concentração da fase magnética, as partículas interagem entre si com aplicação do campo e a transferência de calor se torna mais efetiva devido a maior área de contato com a matriz.

Tabela 5.6 - Valores térmicos obtidos pela medida de calorimetria.

Amostra	$T_0$ (°C)	$T_{máx}$ (°C)	$\Delta T_{máx}$
5%LSM20	24	29,3	8,0
10%LSM20	24	30,8	9,1
20%LSM20	24	35,9	13,6
30%LSM20	24	38,5	17,6

Os valores de  $\Delta T_{\text{máx}}$  foram obtidos a partir do ajuste dos dados experimentais com a equação 2.7 e permitem inferir a temperatura máxima alcançada pelos compósitos considerando um tempo suficientemente grande ou maior que o tempo experimental.

Shlapa et. al. [53] comparou os valores de  $T_{\text{máx}}$  e  $T_c$  de nanopartículas do sistema LSM dopada com  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  e observou que os valores de ambos eram bem próximos, mas não exatamente iguais devido a dependência do  $T_{\text{máx}}$  as características de troca de calor com o meio e influência pela dispersão dos parâmetros magnéticos das partículas. Quando estas foram submetidas a um campo magnético externo, o aquecimento efetivo ocorreu até temperaturas mais baixas que  $T_c$  e continuou após a transição para o estado paramagnético de forma reduzida. Este comportamento também é observado para os compósitos em estudo nos resultados de calorimetria, mesmo utilizando parâmetros de campo diferentes dos abordados no artigo. É importante destacar, que tanto o SAR quanto a  $T_{\text{máx}}$  dependem da massa das partículas no sistema e dos parâmetros de campo, porém o  $T_{\text{máx}}$  permite analisar o comportamento efetivo do material na aplicação em hipertermia, este, por sua vez, pode apresentar o valor acima ou abaixo  $T_c$  o que dificulta o controle desse parâmetro em função do controle de  $T_c$ .

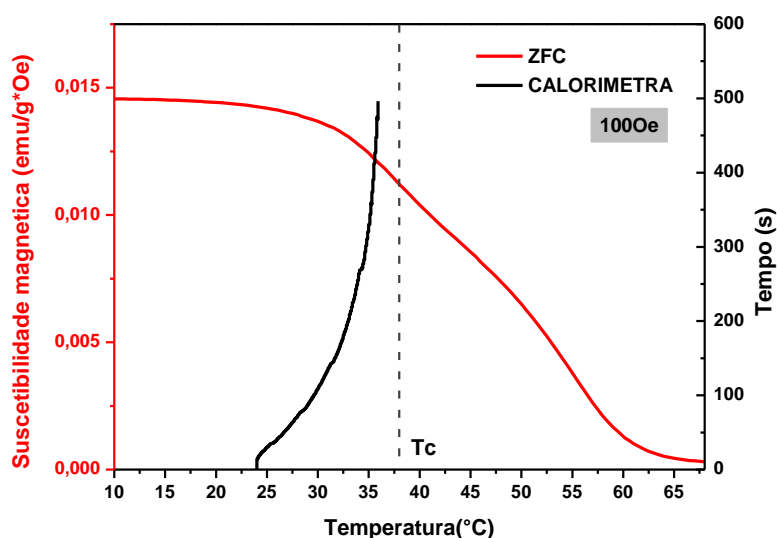


Figura 5.19 - Comportamento térmico do compósito 20%LSM20 sob influência do campo magnético de 100 Oe em torno da  $T_c$  representados na curva ZFC e medida de calorimetria.

Na Figura 5.19 é possível observar a relação entre a susceptibilidade magnética sob um campo magnético de 100Oe e o comportamento magnetocalórico em função da temperatura para o compósito 20%LSM20. Sob ação de um campo magnético alternado externo ocorre um incremento na temperatura da amostra até próximo de  $T_c$ , após este ponto a susceptibilidade magnética, ou seja, a resposta magnética das partículas ao campo tende a diminuir drasticamente com o aumento da temperatura, sendo este fenômeno muito mais sensível e influente nas aplicações onde é necessário o aquecimento próximo a  $T_c$ . Esta influência é reduzida em materiais com  $T_c$  elevado, como no caso da magnetita, porém devido a este fator ocorre a dificuldade no controle da temperatura durante a aplicação do campo magnético.

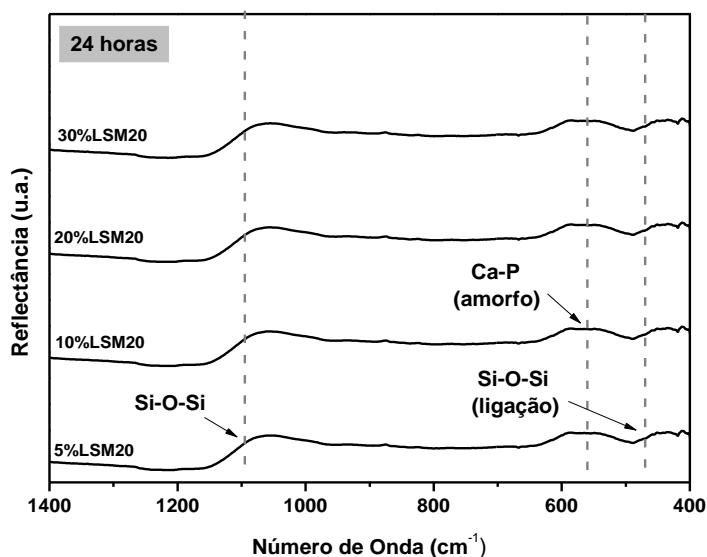
### 3.1 Teste de Bioatividade SBF-K9

Os ensaios de bioatividade in vitro foram realizados com a imersão dos compósitos sinterizados em solução de SBF-K9 entre os períodos de 24 horas a 15 dias. Os espectros de FTIR (Figura 5.20) mostram a evolução das reações superficiais em função do tempo de exposição ao SBF que ocorreram nos compósitos. Não houve a formação dos picos que indicam a presença da hidroxicarbonatoapatita ( $560$  e  $610\text{ cm}^{-1}$ ) nas primeiras 24 horas para nenhuma das composições, no entanto, após 7 dias as composições 5%,10% e 20%LSM20 apresentaram a formação da camada de HCA, já a composição 30%LSM20 a camada foi formada após 15 dias em exposição ao SBF. Estes resultados indicam a capacidade dos compósitos de se ligar quimicamente com o tecido ósseo hospedeiro independente da composição em estudo. A camada rica em  $\text{SiO}_2$  formada pelo biovidro é reduzida com o tempo de exposição devido a repolimerização sendo confirmada pelo estreitamento do pico correspondente a ligação Si-O a  $470\text{ cm}^{-1}$  nas primeiras 24 horas do ensaio. Neste mesmo período, ocorre a formação de um filme rico em fosfato de cálcio amorfo que pode ser observada por um pico largo a  $560\text{ cm}^{-1}$ . Este pico se torna mais agudo conforme o tempo de reação aumenta, dividindo-se em dois modos, a  $602$  e  $560\text{ cm}^{-1}$ , que são característicos da cristalização da HCA. Simultaneamente, a formação da HCA cristalina na superfície das amostras produz um pico relativo

ao estiramento da ligação P-O a  $1050\text{ cm}^{-1}$ . Os picos atribuídos à camada rica em sílica são gradualmente cobertos até desaparecer.

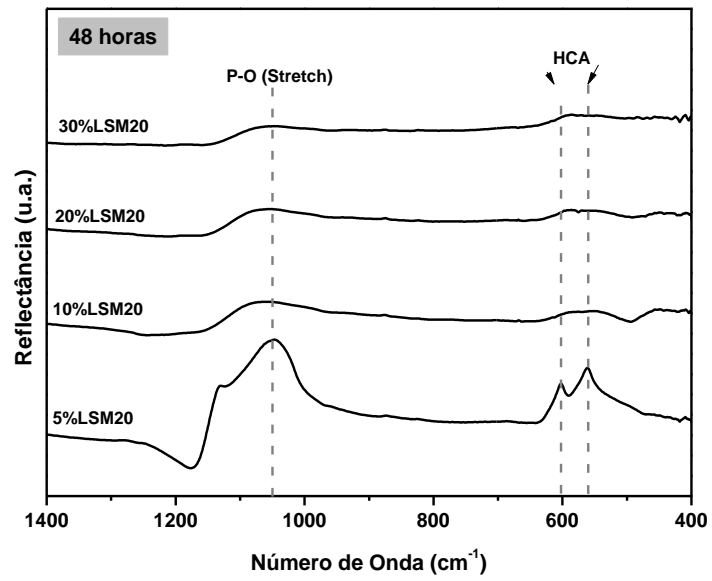
Em geral, o aumento da concentração do LSM20 desloca o início da cristalização da HCA para tempos maiores em relação ao F18 puro que ocorre nas primeiras 12 horas. Este comportamento já era esperado visto que com o aumento da concentração da fase magnética ocorre a redução da área do vidro na superfície do compósito em contato com a solução, reduzindo a lixiviação dos íons necessária para a formação da camada de HCA.

De acordo com a classificação de bioatividade por Hench [105], mesmo com a adição da fase magnética, os compósitos se mantem na classificação de materiais bioativos classe A, tal como o biovidro 45S5. Estes conseguem então provocar uma resposta biológica específica na interface do material que resulta na formação de uma ligação entre os tecidos e o material dentro de no máximo 50 dias. Dessa forma, é possível manter as partículas magnéticas na área desejada durante o tratamento, concomitantemente ao crescimento da camada de HCA.

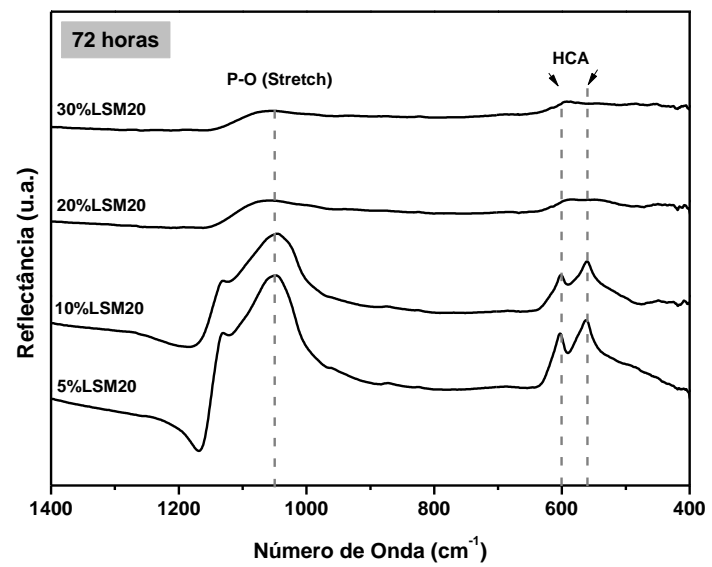


a)

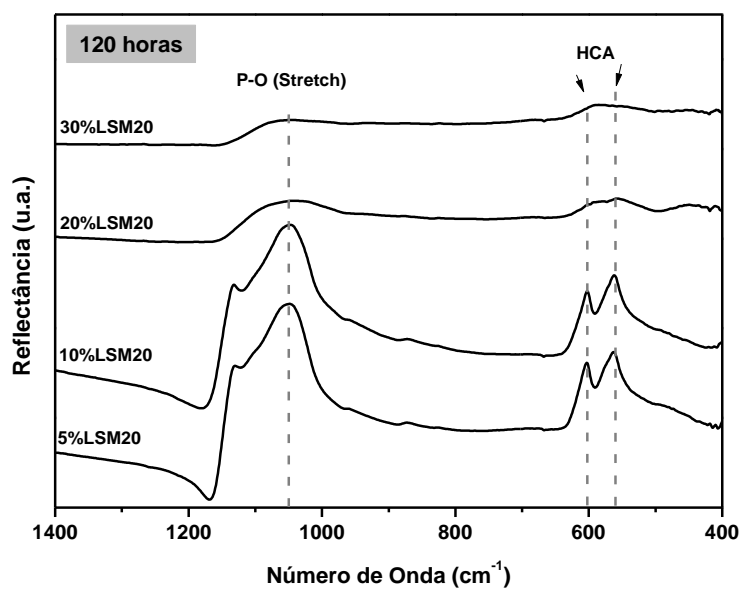




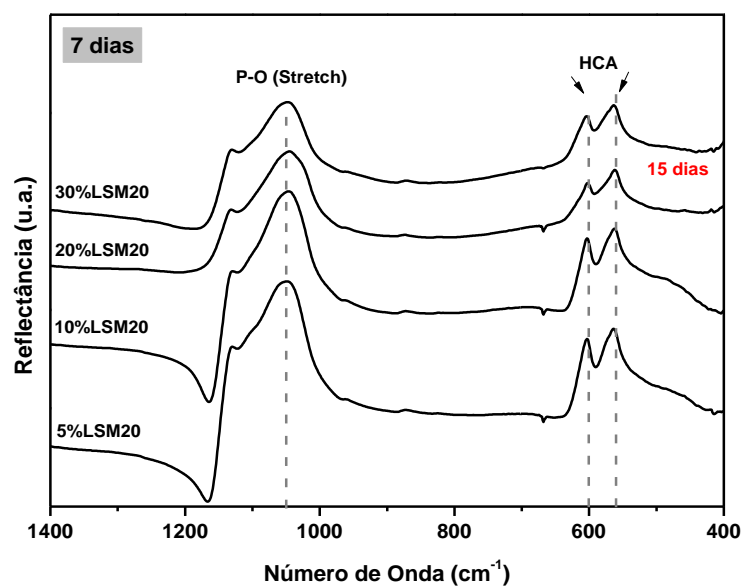
b)



c)



d)



e)

Figura 5.20 - Espectroscopia de Infravermelho após ensaios de imersão em SBF-K9 para períodos de 24 horas a 7 dias.

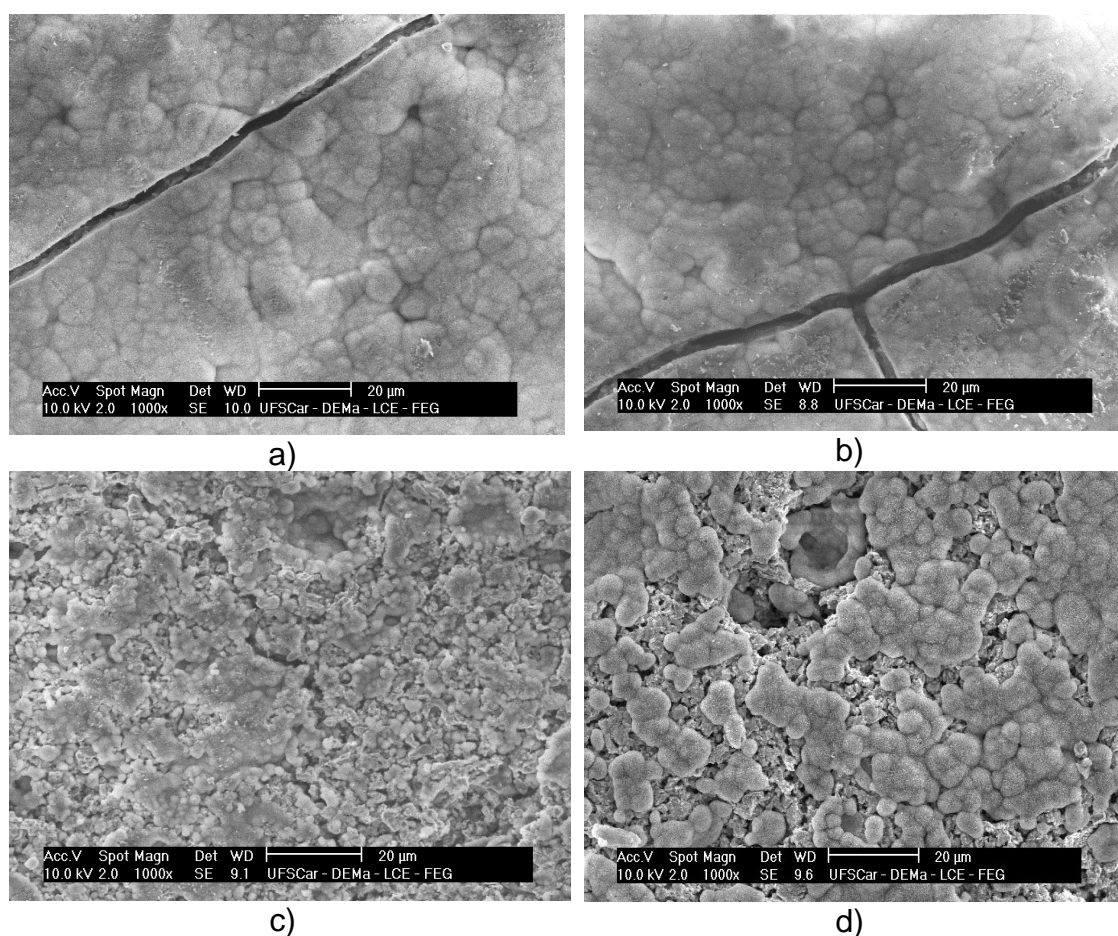


Figura 5.21 - Micrografias dos compósitos em estudo após a imersão em solução SBF-K9 por 7 dias a) 5%LSM20, b) 10%LSM20, c) 20%LSM20 e 15 dias para d) 30%LSM20.

As imagens de MEV (Figura 5.21) confirmam a formação da camada de HCA na superfície dos compósitos em estudo. As formações globulares são características da fase e já estão presentes em um volume considerável. Segundo Souza [62], com o aumento do tempo de exposição do biovidro à solução SBF-K9 vê-se o aumento na quantidade desta fase sob sua superfície.

De forma geral, os resultados desta pesquisa permitem inferir que os compósitos em estudo apresentaram uma resposta térmica quando submetidos a um campo magnético alternado externo, sendo este aquecimento dependente da massa das partículas magnéticas e dos parâmetros de campo utilizados. O aumento da temperatura consiste até uma  $T_{\text{máx}}$  que geralmente está localizada abaixo da  $T_c$ , podendo ser controlada para obtenção da  $T_{\text{máx}}$  no interior da faixa

de aplicação da hipertermia. A matriz vítrea, por sua vez, não responde ao campo magnético aplicado, no entanto, a presença desta fase não magnética reduz a resposta térmica do compósito ao campo sendo este comportamento diretamente proporcional ao aumento da concentração da fase LSM20. Por sua vez, a bioatividade da matriz manteve-se capaz de permitir a formação da camada de HCA em 7 dias para os compósitos com até 20%LSM20, favorecendo a ligação do material ao tecido ósseo danificado. Esta ligação fixa as partículas magnéticas ao local de tratamento desejado como também permitem processos de magnetização contínuos para o aquecimento futuro, sendo este material bastante promissor na aplicação em MHT para câncer ósseo.

## 6 CONCLUSÕES

Os resultados desta pesquisa permitem inferir que o biocompósito desenvolvido apresenta propriedades bioativas e magnéticas promissoras, no qual é possível a geração de calor sob a ação de um campo magnético externo, como também promove a regeneração do tecido ósseo danificado.

A fase magnética  $\text{La}_{0,8}\text{Sr}_{0,2}\text{MnO}_3$  foi sintetizada via reação de estado sólido de forma eficiente obtendo-se partículas de 1,7  $\mu\text{m}$  em média. Estas apresentam comportamento ferromagnético em temperatura ambiente, com baixo campo coercivo e magnetização remanescente características fundamentais para materiais aplicados em hipertermia.

No processamento dos biocompósitos, o processo de moagem a úmido permitiu uma mistura homogênea dos materiais constituintes. O aumento da concentração da fase magnética na matriz vítrea elevou a temperatura de sinterização do biovidro F18 puro, como também sua temperatura de máxima densificação.

As propriedades magnéticas dos biocompósitos foram equivalentes as da fase magnética pura indicando que a presença da matriz vítrea F18 não as influenciaram. A fase LSM20 apresentou comportamento ferromagnético macio, baixo campo coercivo e magnetização remanente. Por sua vez, a magnetização de saturação cresce com o aumento da concentração de LSM20.

As medidas de calorimetria confirmaram a elevação da temperatura dos biocompósitos estudados a temperaturas máximas próximas da  $T_c$  para as composições com 20% e 30% de LSM20 (considerando um campo magnético de 100 Oe e frequência de 135.05 Hz).

O teste de bioatividade em SBF-K9 mostrou a formação da camada de HCA para a maioria das composições em estudo no intervalo de 7 dias. Dessa forma, esses compósitos conseguem provocar uma resposta biológica na interface do material que resulta na formação de uma ligação entre os tecidos e o material, mantendo as partículas magnéticas na área desejada durante o tratamento o que permite processos de reaquecimento futuros.

De forma geral, os novos biocompósitos magnéticos mostraram-se bastante promissores como material “self controlled” para hipertermia, visto que o aquecimento efetivo ocorre apenas até uma temperatura máxima próxima a  $T_c$  e que esta temperatura varia de acordo com a estequiometria da fase LSM. A associação a uma matriz vítrea bioativa, que permite a ligação com o tecido ósseo que se mantiveram após a introdução da fase magnética.

## 7 SUGESTÕES PARA FUTUROS TRABALHOS

- Realizar modificações na estequiometria da fase LSM buscando alcançar uma temperatura de Curie de 45°C.
- Estudar a relação entre  $T_c$  e  $T_{máx}$  com o intuito de prevê o aumento da temperatura em função do campo magnético externo.
- Realizar medidas de calorimetria após a formação da camada de HCA.
- Avaliar a toxicidade dos biocompósitos desenvolvidos em cultura de células.





## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva, *Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2017.
- [2] Z. Shaterabadi, G. Nabiyouni, and M. Soleymani, "Physics responsible for heating efficiency and self-controlled temperature rise of magnetic nanoparticles in magnetic hyperthermia therapy," *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, vol. 133, pp. 9–19, Mar. 2018.
- [3] N. Shankhwar *et al.*, "Evolution of Magnetic and Bone Mineral Phases in Heat-Treated Bioactive Glass Containing Zinc and Iron Oxides," *Int. J. Appl. Glas. Sci.*, vol. 12, pp. 1–12, 2016.
- [4] E. A. Périgo *et al.*, "Fundamentals and advances in magnetic hyperthermia," *Appl. Phys. Rev.*, vol. 2, pp. 041302-1-041302-36, 2015.
- [5] V. M. Kulkarni, D. Bodas, and K. M. Paknikar, "Lanthanum strontium manganese oxide (LSMO) nanoparticles: a versatile platform for anticancer therapy," *RSC Adv.*, vol. 5, pp. 60254–60263, 2015.
- [6] S. Solopan *et al.*, "Nanohyperthermia of Malignant Tumors. I. Lanthanum-Strontium Manganite Magnetic Fluid as Potential Inducer of Tumor Hyperthermia," *Exp. Oncol.*, vol. 33, pp. 130–135, 2011.
- [7] L. Bubnovskaya *et al.*, "Nanohyperthermia of Malignant Tumors. II. In vivo Tumor Heating with Manganese Perovskite Nanoparticles," *Exp. Oncol.*, vol. 34, pp. 336–339, 2012.
- [8] M. C. Crovace, "Obtenção de Estruturas Porosas Altamente Bioativas via Sinterização do Biosilicato ®," Universidade Federal de São Carlos, 2009.
- [9] V. Terrasse, "Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed," *Int. Agency Res. Cancer, World Heal. Organ.*, no.

December, pp. 2012–2014, 2013.

- [10] R. Argentina Jasso-Terán, D. A. Cortés-Hernández, H. J. Sánchez-Fuentes, P. Y. Reyes-Rodríguez, and L. Elena De León-Prado, “Nanopartículas magnéticas de zinc y calcio para aplicaciones en hipertermia magnética Magnetic,” *Fac. Ing.*, vol. 25, no. 42, pp. 89–98, 2016.
- [11] Instituto Nacional de Câncer (Brasil), *ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer*. Rio de Janeiro, 2011.
- [12] J. de F. Junior, “Câncer: Tratamento com Hipertermia por Radio Freqüência e Oxidação Sistêmica,” *Associação Brasileira de Medicina Biomolecular e Nutrigenômica*, Campo Belo, p. 10, 2007.
- [13] S. Silva, T. Melo, V. Arruda, and A. Barros, “Tratamento do câncer por hipertermia,” *Ciências Biológicas e da saúde*, vol. 2, no. 3, Recife, pp. 87–98, 2016.
- [14] S. Jha, P. Kumar Sharma, and R. Malviya, “Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment,” *Achiev. Life Sci.*, vol. 10, pp. 161–167, 2016.
- [15] M. Mallory, E. Gogineni, G. C. Jones, L. Greer, and C. B. Simone II, “Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming,” *Crit. Rev. Oncol. / Hematol.*, vol. 97, pp. 56–64, 2016.
- [16] J. Van Der Zee, “Heating the patient: a promising approach?,” *Ann. Oncol.*, vol. 13, pp. 1173–1184, 2002.
- [17] D. Bahadur and J. Giri, “Biomaterials and magnetism,” *Sadhana*, vol. 28, no. 4, pp. 639–656, 2003.
- [18] J. C. Peeken, P. Vaupel, and S. E. Combs, “Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?,” *Front. Oncol.*, vol. 7, p. 132, 2017.
- [19] M. R. Horsman and J. Overgaard, “Hyperthermia: a Potent Enhancer of

- Radiotherapy," *Clin. Oncol.*, vol. 19, pp. 418–426, 2007.
- [20] W. P. *et al.*, "Hyperthermia in combined treatment of cancer," *Lancet Oncol.*, vol. 3, no. 8, pp. 487–497, 2002.
- [21] S. Gao, M. Zheng, X. Ren, Y. Tang, and X. Liang, "Local hyperthermia in head and neck cancer: mechanism, application and advance," *Oncotarget*, vol. 7, no. 35, pp. 57367–57378, 2016.
- [22] American Cancer Society, "Hyperthermia to Treat Cancer," *American Cancer Society*, 2016. [Online]. Available: <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/hyperthermia.html>.
- [23] N. Shetake, M. . Balla, A. Kumar, and B. Pandey, "Magnetic hyperthermia therapy: An emerging modality of cancer treatment in combination with radiotherapy," *J. Radiat. Cancer Res.*, vol. 7, no. 1, pp. 13–17, 2016.
- [24] C. S. S. R. Kumar and F. Mohammad, "Magnetic nanomaterials for hyperthermia-based therapy and controlled drug delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 63, pp. 789–808, 2011.
- [25] A. Jordan, P. Wust, H. Fähling, W. John, A. Hinz, and R. Felix, "Inductive heating of ferrimagnetic particles and magnetic fluids: physical evaluation of their potential for hyperthermia.," *Int. J. Hyperthermia*, vol. 9, no. 1, pp. 51–68, 2007.
- [26] Q. Pankhurst, S. Jones, and J. Dobson, "Progress in applications of magnetic nanoparticles in biomedicine," *J. Phys. D Appl. Phys.*, vol. 42, pp. 224001-1-224001–15, 2009.
- [27] R. W. Rand, H. D. Snow, D. G. Elliott, and G. M. Haskins, "Induction Heating Method for use in causing necrosis of neoplasm," 4.545.368, 1985.
- [28] Z. Hedayatnasab, F. Abnisa, and W. M. A. W. Daud, "Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application," *Mater. Des.*, vol. 123, pp. 174–196, Jun. 2017.

- [29] H. S. C. Marks, “Efeitos da Anisotropia do Hopping na Fase Ferromagnética em Manganitas Dopadas,” Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2007.
- [30] P. Das, M. Colombo, and D. Prospero, “Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy,” *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 174, pp. 42–55, Feb. 2019.
- [31] S. M. Rezende, *Materiais e dispositivos eletrônicos*, 3rd ed. São Paulo : Livraria da Física , 2012.
- [32] M. M. Cruz *et al.*, “Enhanced magnetic hyperthermia of  $\text{CoFe}_2\text{O}_4$  and  $\text{MnFe}_2\text{O}_4$  nanoparticles,” *J. Alloys Compd.*, vol. 703, pp. 370–380, 2017.
- [33] A. P. Guimarães, “Propriedades Magnéticas de Sistemas Granulares,” *Rev. Bras. Ensino Física*, vol. 22, no. 3, pp. 382–386, 2000.
- [34] B. D. Cullity and C. H. Graham, *Introduction to Magnetic Materials*, 2nd ed. New Jersey : John Wiley & Sons, 2009.
- [35] V. S. Leite and W. Figueiredo, “Determinação de curvas de histerese,” *Rev. Bras. Ensino Física*, vol. 29, no. 1, pp. 53–56, 2007.
- [36] M. V Velasco, M. T. Souza, M. C. Crovace, A. J. Aparecido De Oliveira, and E. D. Zanotto, “Bioactive magnetic glass-ceramics for cancer treatment,” *Biomed. Glas.*, vol. 5, pp. 148–177, 2019.
- [37] H. W. . Sung and C. Rudowicz, “Physics behind the magnetic hysteresis loop—a survey of misconceptions in magnetism literature,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 260, no. 1–2, pp. 250–260, Mar. 2003.
- [38] R. Hergt, S. Dutz, and M. Röder, “Effects of size distribution on hysteresis losses of magnetic nanoparticles for hyperthermia,” *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 20, pp. 385214-1-385214–12, 2008.
- [39] G. Bertotti, “Magnetic Hysteresis,” in *Hysteresis in Magnetism*, Academic Press, 1998, pp. 3–30.

- [40] E. Kita *et al.*, “Ferromagnetic nanoparticles for magnetic hyperthermia and thermoablation therapy,” *J. Phys. D. Appl. Phys.*, vol. 43, pp. 474011-1-474011-9, 2010.
- [41] C. A. de M. Iglesias, “Comportamento térmico em regime não-adiabático de nanopartículas superparamagnéticas sob ação de um campo magnético oscilante,” Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2018.
- [42] N. Nizam-Uddin and I. Elshafiey, “SAR optimization for wideband hyperthermia treatment system,” in *ICIT 2017 - 8th International Conference on Information Technology, Proceedings*, 2017.
- [43] R. Ivkov *et al.*, “Application of high amplitude alternating magnetic fields for heat induction of nanoparticles localized in cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 11, pp. 7093–7103, 2005.
- [44] R. Hergt and S. Dutz, “Magnetic particle hyperthermia-biophysical limitations of a visionary tumour therapy,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 311, pp. 187–192, 2007.
- [45] E. Natividad *et al.*, “New insights into the heating mechanisms and self-regulating abilities of manganite perovskite nanoparticles suitable for magnetic fluid hyperthermia,” *Nanoscale*, vol. 4, pp. 3954–3962, 2012.
- [46] A. P. Khandhar, R. M. Ferguson, and K. M. Krishnan, “Monodispersed magnetite nanoparticles optimized for magnetic fluid hyperthermia: Implications in biological systems,” *J. Appl. Phys.*, vol. 109, pp. 7–310, 2011.
- [47] S. Gil and J. F. Mano, “Magnetic composite biomaterials for tissue engineering,” *Biomater. Sci.*, vol. 2, pp. 812–818, 2014.
- [48] Y. Rabin, “Is intracellular hyperthermia superior to extracellular hyperthermia in the thermal sense?,” *INT. J. Hyperth.*, vol. 18, no. 3, pp. 194–202, 2002.
- [49] K. Navin and R. Kurchania, “The effect of particle size on structural,

- magnetic and transport properties of La<sub>0.7</sub>Sr<sub>0.3</sub>MnO<sub>3</sub> nanoparticles,” *Ceram. Int.*, vol. 44, no. 5, pp. 4973–4980, Apr. 2018.
- [50] Y. Shlapa, S. Solopan, A. Belous, and A. Tovstolytkin, “Effect of Synthesis Method of La<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>MnO<sub>3</sub> Manganite Nanoparticles on Their Properties,” *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 13, no. 13, pp. 1–7, 2018.
- [51] V. Ivison Mariano de Paulo, “Influência do Método de Preparação sobre as Propriedades Magnéticas de Manganitas La<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>MnO<sub>3</sub>,” Universidade Federal de Pernambuco, 2014.
- [52] Y. Tokura, “Critical features of colossal magnetoresistive manganites,” *Prog. Phys. Rep. Prog. Phys.*, vol. 69, pp. 797–851, 2006.
- [53] Y. Shlapa *et al.*, “Iron-Doped (La,Sr)MnO<sub>3</sub> Manganites as Promising Mediators of Self-Controlled Magnetic Nanohyperthermia,” *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 11, no. 1, pp. 24-1-24–8, Dec. 2016.
- [54] H. et al FUJISHIRO, “Phase transition to antiferromagnetic state in La<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>MnO<sub>3</sub> (x = 0,5),” *Journal Phys. Soc. Japan*, vol. 67, no. 5, pp. 1799–1800, 1998.
- [55] V. Krishnan and T. Lakshmi, “Bioglass: A novel biocompatible innovation,” *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, vol. 4, no. 2, pp. 78–83, 2013.
- [56] X. Chatzistavrou, P. Newby, and A. R. Boccaccini, “Bioactive glass and glass-ceramic scaffolds for bone tissue engineering,” *Materials (Basel)*, vol. 3, pp. 3867–3910, 2010.
- [57] J. Huang, “Design and Development of Ceramics and Glasses,” in *Biology and Engineering of Stem Cell Niches*, 2017.
- [58] Buddy D. Ratner, “A History of Biomaterials,” in *Biomaterials Science*, 3rd ed., Buddy D. Ratner, Allan S. Hoffman, Frederick J. Schoen, and Jack E. Lemons, Eds. Academic Press, 2013.

- [59] L. L. Hench, "The story of Bioglass®," *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 17, pp. 967–978, 2006.
- [60] A. Luiza, R. Pires, A. C. K. Bierhalz, and Â. M. Moraes, "BIOMATERIAIS: TIPOS, APLICAÇÕES E MERCADO," *Quim. Nov.*, vol. 38, no. 7, pp. 957–971, 2015.
- [61] Julian R. Jones, "Review of bioactive glass: From Hench to hybrids," *Acta Biomater.*, vol. 9, pp. 4457–4486, 2013.
- [62] Marina Trevelin Souza, "Desenvolvimento e Caracterização de tecidos vítreos flexíveis altamente bioativos.," Universidade Federal de São Carlos, 2015.
- [63] H. Arstila, E. Vedel, L. Hupa, and M. Hupa, "Factors affecting crystallization of bioactive glasses," *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 27, pp. 1543–1546, 2007.
- [64] M. T. Souza, A. C. M. Rennó, O. Peitl, and E. D. Zanotto, "New highly bioactive crystallization-resistant glass for tissue engineering applications," *Transl. Mater. Res.*, vol. 4, pp. 4014002-1-4014002–13, 2017.
- [65] M. Miola *et al.*, "Glass-ceramics for cancer treatment: So close, or yet so far?," *Acta Biomater.*, vol. 83, pp. 55–70, 2019.
- [66] W. Leenakul, J. Ruangsuriya, P. Jantaratana, and K. Pengpat, "Fabrication and characterization of ferrimagnetic bioactive glass-ceramic containing BaFe<sub>12</sub>O<sub>19</sub>," *Ceram. Int.*, vol. 39, pp. S201–S205, 2013.
- [67] M. Abbasi, B. Hashemi, and H. Shokrollahi, "Investigating in vitro bioactivity and magnetic properties of the ferrimagnetic bioactive glass-ceramic fabricated using soda-lime-silica waste glass," *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 356, pp. 5–11, 2014.
- [68] M. L. V. Velasco, "Obtenção de um compósito vitrocerâmico magnético e bioativo para o tratamento de câncer por hipertermia," UFSCar, 2017.
- [69] V. Uskoković, A. Košak, and M. Drogenik, "Preparation of Silica-Coated

- Lanthanum- Strontium Manganite Particles with Designable Curie Point, for Application in Hyperthermia Treatments,” *Int. J. Appl. Ceram. Technol.*, vol. 3, pp. 134–143, 2006.
- [70] Q. Shu, J. Zhang, J. Liu, and M. Zhang, “Solid-state reaction for preparation of lanthanum manganite,” *High Temp. Mater. Process.*, 2005.
- [71] A. G. Belous, O. I. V’yunov, E. V. Pashkova, O. Z. Yanchevskii, A. I. Tovstolytkin, and A. M. Pogorelyi, “Effects of Chemical Composition and Sintering Temperature on the Structure of  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3 \pm g$  Solid Solutions,” *Inorg. Mater.*, vol. 39, no. 2, pp. 212–222, 2003.
- [72] V. S. Reddy Channu, R. Holze, and E. H. Walker, “Synthesis and Characterization of  $\text{La}_{0.8}\text{Sr}_{0.2}\text{MnO}_{3-\delta}$  Nanostructures for Solid Oxide Fuel Cells,” *New J. Glas. Ceram.*, vol. 3, pp. 29–33, 2013.
- [73] V. O. Soares, “Vidrocerâmicas do sistema  $\text{Li}_2\text{O}-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{SiO}_2$  (LAS) via sinterização com cristalização concorrente,” Universidade Federal de São Carlos, 2007.
- [74] A. R. Boccaccini and B. Hamann, “In Situ high-temperature optical microscopy,” *J. Mater. Sci.*, vol. 34, pp. 5419 – 5436, 1999.
- [75] T. K. Sandeep Kumar, N. Nurni Viswanathan, H. M. Ahmed, C. Andersson, B. O. Bjo̅rkman, and B. Bjo̅rkman, “Estimation of Sintering Kinetics of Oxidized Magnetite Pellet Using Optical Dilatometer,” *Metall. Mater. Trans. B*, vol. 46, pp. 635–643, 2015.
- [76] O. R. K. Montedo, H. F. Rosa, G. C. Nascimento, F. J. Floriano, F. M. Bertan, and A. P. N. Oliveira, “Técnicas para Avaliação da Sinterabilidade de Materiais Cerâmicos: Um Estudo Comparativo,” *Cerâmica Ind.*, vol. 12, no. 4, pp. 28–30, 2007.
- [77] M. J. Pascual, A. Duran, M. Oscar, P. Centro, and A. Bariloche, “A new method for determining fixed viscosity points of glasses,” *Phys. Chem. Glas.*, vol. 46, no. 5, pp. 512–520, 2005.



- [78] H. M. Rietveld, "A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures," *J. Appl. Cryst.*, vol. 2, p. 65, 1969.
- [79] M. D. Cabrelon, R. T. Zauberas, and A. O. Boschi, "Influência da temperatura e do método de mistura na formação do  $ZrSiO_4$  via reação em estado sólido," *Cerâmica*, vol. 53, pp. 83–88, 2007.
- [80] L. C. Sampaio, F. Avio Garcia, G. R. C. Cernicchiaro, and A. Y. Takeuchi, "Técnicas de Magnetometria," *Rev. Bras. Ensino Fis.*, vol. 22, no. 3, 2000.
- [81] "Product Description MPMS® SQUID VSM."
- [82] E. D. dos P. Passos, "Síntese e Caracterização de Microesferas Ferromagnéticas para Utilização em Hipertermia," Universidade Federal de Itajubá, 2006.
- [83] S. G. Simões, "Análise das propriedades magnéticas e estudo de hipertermia de nanopartículas de  $Fe_3O_4$ ," 2013.
- [84] Y. Hadadian, M. Azimbagirad, E. A. Navas, and T. Z. Pavan, "A versatile induction heating system for magnetic hyperthermia studies under different experimental conditions," *Rev. Sci. Instrum.*, vol. 90, no. 7, Jul. 2019.
- [85] M. Beković and A. Hamler, "Determination of the heating effect of magnetic fluid in alternating magnetic field," *IEEE Trans. Magn.*, vol. 46, no. 2, pp. 552–555, Feb. 2010.
- [86] G. B. DE SOUZA, "Caracterizações físicas, químicas e de bioatividade de superfícies de titânio modificadas para aplicação biomédica," Universidade Federal do Paraná, 2010.
- [87] T. Kokubo and H. Takadama, "How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity?," *Biomaterials*, vol. 27, pp. 2907–2915, 2006.
- [88] T. Kokubo, H. Kushitani, S. Sakka, T. Kitsugi, and T. Yamamuro, "Solutions able to reproduce in vivo surface-structure changes in bioactive glass-ceramic A-W3," *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 24, pp. 721–734, 1990.

- [89] E. Hernández, V. Sagredo, and G. E. Delgado, "Synthesis and magnetic characterization of LaMnO<sub>3</sub> nanoparticles," *Rev. Mex. Física*, vol. 61, pp. 166–169, 2015.
- [90] S.-G. Eriksson *et al.*, "A Neutron Powder Diffraction and Inelastic Light Scattering Study of (La,Sr)MnO<sub>3+δ</sub>," *Mater. Sci. Forum*, vol. 378–381, pp. 505–510, Oct. 2001.
- [91] R. Millini, M. F. Gagliardi, and G. Piro, "Structure, stoichiometry and phase purity of strontium-doped lanthanum manganite powders," *J. Mater. Sci.*, vol. 29, pp. 4065–4069, 1994.
- [92] A. A. Rabelo, M. C. De MacEdo, D. M. De Araújo Melo, C. A. Paskocimas, A. E. Martinelli, and R. M. Do Nascimento, "Synthesis and characterization of La<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>MnO<sub>3 ±δ</sub> powders obtained by the polymeric precursor route," *Mater. Res.*, vol. 14, no. 1, pp. 91–96, Jan. 2011.
- [93] D. De Mestrado and I. Mariano De Paulo, "Influência do Método de Preparação sobre as Propriedades Magnéticas de Manganitas La<sub>1-x</sub>Sr<sub>x</sub>MnO<sub>3</sub>," UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO-UFPE, 2014.
- [94] D. P. Rojas, L. Fernández Barquín, J. Rodríguez Fernández, J. I. Espeso, and J. C. Gómez Sal, "Size effects in the magnetic behaviour of TbAl<sub>2</sub> milled alloys," *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 19, no. 18, May 2007.
- [95] I. O. Troyanchuk, D. Karpinsky, V. Efimov, V. Sikolenko, O. Prokhnenko, and M. Bartkowiak, "Ferromagnetic interactions in Mn<sup>3+</sup> based perovskites," *J. Phys. Condens. Matter*, vol. 26, no. 39, Oct. 2014.
- [96] M. Oscar Prado and E. Dutra Zanotto, "Glass sintering with concurrent crystallization," *C. R. Chim.*, vol. 5, pp. 773–786, 2002.
- [97] V. O. Soares, "Sinterização, cristalização, desenvolvimento e caracterização de vitrocerâmicas de baixo coeficiente de expansão térmica do sistema Li<sub>2</sub>O-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> (LAS)," Universidade Federal de São Carlos, 2010.

- [98] A. Staneva, E. Gattef, Y. Dimitriev, M. Mikhov, and J. Geshev, "Magnetic materials containing LaSr manganite phase," *Solid State Sci.*, vol. 6, pp. 47–51, 2004.
- [99] J. C. R. Araújo, "Mecanismos de perdas em nanopartículas magnéticas em regime bloqueado e desbloqueado sob ação de um campo magnético oscilante," Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2018.
- [100] B. M. Moskowitz, "High-temperature magnetostriction of magnetite and titanomagnetites," *J. Geophys. Res.*, vol. 98, no. B1, pp. 359–371, 1993.
- [101] D. Bellucci, V. Cannillo, and A. Sola, "Coefficient of thermal expansion of bioactive glasses: Available literature data and analytical equation estimates," *Ceram. Int.*, vol. 37, no. 8, pp. 2963–2972, Dec. 2011.
- [102] M. Mori, Y. Hiei, N. M. Sammes, and G. A. Tompsett, "Thermal-Expansion Behaviors and Mechanisms for Ca- or Sr-Doped Lanthanum Manganite Perovskites under Oxidizing Atmospheres," *J. Electrochem. Soc.*, vol. 147, no. 4, pp. 1295–1302, 2000.
- [103] K. McBride, J. Cook, S. Gray, S. Felton, L. Stella, and D. Poulidi, "Evaluation of  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$  ( $0 \leq x \leq 0.4$ ) synthesised via a modified sol-gel method as mediators for magnetic fluid hyperthermia," *CrystEngComm*, vol. 18, p. 407, 2016.
- [104] B. D. Cullity and C. D. Graham, *Introduction to Magnetic Materials*, 2nd ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009.
- [105] L. L. Hench, "Bioceramics: From Concept to Clinic," *J. Am. Ceram. Soc.*, vol. 74, no. 7, pp. 1487–1510, 1991.
- [106] Y. Shlapa *et al.*, "Effect of Synthesis Temperature on Structure and Magnetic Properties of  $(\text{La,Nd})_{0.7}\text{Sr}_{0.3}\text{MnO}_3$  Nanoparticles," *Nanoscale Res. Lett.*, vol. 12, pp. 100-1 100-7, 2017.
- [107] A. U. Rashid, A. Ahmed, S. N. Ahmad, S. A. Shaheen, and S. Manzoor, "Study of specific absorption rate of strontium doped lanthanum manganite

- nanoparticles for self-controlled hyperthermia applications,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 347, pp. 39–44, 2013.
- [108] S. Vasseur *et al.*, “Lanthanum manganese perovskite nanoparticles as possible in vivo mediators for magnetic hyperthermia,” *J. Magn. Magn. Mater.*, vol. 302, pp. 315–320, 2006.
- [109] K. McBride, J. Cook, S. Gray, S. Felton, L. Stella, and D. Poulidi, “Evaluation of  $\text{La}_{1-x}\text{Sr}_x\text{MnO}_3$  ( $0 \leq x < 0.4$ ) synthesised via a modified sol-gel method as mediators for magnetic fluid hyperthermia,” *CrystEngComm*, vol. 18, no. 3, pp. 407–416, 2016.
- [110] S. Keshri, V. Kumar, P. Wiśniewski, and A. S. Kamzin, “Synthesis and characterization of LSMO manganite-based biocomposite,” *Phase Transitions*, vol. 87, no. 5, pp. 468–476, May 2014.
- [111] Z. Li, M. Kawashita, N. Araki, M. Mitsumori, M. Hiraoka, and M. Doi, “Magnetite nanoparticles with high heating efficiencies for application in the hyperthermia of cancer,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 30, no. 7, pp. 990–996, Aug. 2010.

## APÊNDICE A

Sistema	$M_s$ (emu/g)	$H_c$ (Oe)	$M_r$ (Oe)	T(K)*	Tamanho da partícula (nm)
$La_{(0.7-x)}Nd_xSr_{0.3}MnO_3$ [106]	X=0.00:55 X=0.01:54 X=0.02:52 X=0.04:50 X=0.06:48 X=0.08:45 X=0.1: 40	X=0.00:45 X=0.01:48 X=0.02:49 X=0.04:49 X=0.06:49 X=0.08:44 X=0.1: 40	-	295	-
$La_{(1-x)}Sr_xMnO_3$ (x=0,20) [107]	23	-	-	300	~35
$La_{0.75}Sr_{0.25}MnO_3$ [108]	42	60	3,6	300	52
$La_{(1-x)}Sr_xMnO_3$ (LSMO) ( $0 < x < 0,4$ ) [109]	45	X = 0.25: 25 X = 0.35: 75 X = 0.40: 50	-	-	45-82,4
$La_{0.67}Sr_{0.33}MnO_3$ com HA [110]	26	60	-	100	300-600
$La_{0.67}Sr_{0.33}MnO_3$ [110]	60,2	200	-	100	60-80
$Fe_2O_3$ [111]	79,3	175		300	100

\* Temperatura no qual foi realizada as curvas de histerese



## APÊNDICE B

Sistema	SAR(W/g)	Campo (Oe)	Freq. (kHz)	T <sub>c</sub> (K)	T <sub>max</sub> (K)
La <sub>(0.7-x)</sub> Nd <sub>x</sub> Sr <sub>0.3</sub> MnO <sub>3</sub> [106]	X=0.00:37,5 X=0.01:24 X=0.02:20 X=0.04:15 X=0.06:12.5 X=0.08:8 X=0.1: 7	116	300	X=0.00:380 X=0.01:370 X=0.02:368 X=0.04:365 X=0.06:362 X=0.08:360 X=0.1: 355	X=0.00:356 X=0.01:340 X=0.02:330 X=0.04:325 X=0.06:315 X=0.08:312 X=0.1: 310
La <sub>(1-x)</sub> Sr <sub>x</sub> MnO <sub>3</sub> (x=0,20) [107]	1	10	214	320	326
La <sub>0.75</sub> Sr <sub>0.25</sub> MnO <sub>3</sub> [108]	37,53	880	108	352	330
La <sub>(1-x)</sub> Sr <sub>x</sub> MnO <sub>3</sub> (LSMO) (0<x<0,4) [109]	X(0,2)=53,6 X(0,25)= 47,9  X(0,3)=53,1 X(0,40)=53,8 **	137,6	175	X(0,25)= 346  X(0,3)=362 X(0,40)=35 2	X(0,2)= 308,6  X(0,25)= 308,1  X(0,3)=307,6 X(0,40)=308, 9
La <sub>0,67</sub> Sr <sub>0,33</sub> MnO <sub>3</sub> com HA [110]	-	-	-	230	-
La <sub>0,67</sub> Sr <sub>0,33</sub> MnO <sub>3</sub> [110]	-	-	-	360	-
Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub> [111]	1,3*	120	100	-	305
La <sub>0.77</sub> Sr <sub>0.23</sub> Mn <sub>(1-y)</sub> Fe <sub>y</sub> O <sub>3</sub> [53]	y=0.00:37 y=0.02:11 y=0.04:5 y=0.06:4 y=0.08:2 y=0.1: 1	119	400	y=0.00:347 y=0.02:326 y=0.04:304 y=0.06:283 y=0.08:253 y=0.1: 231	-

--	--	--	--	--	--

\* Valor obtido por massa de Fe.

\*\* Valores obtidos por massa de Mn.