

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS
CURSO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

GABRIELA DE ASSIS VELOSO

**DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS ENCAPSULADAS
EM BIOVIDRO CONTENDO SAMÁRIO PARA POTENCIAL APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER POR BRAQUITERAPIA E HIPERTERMIA.**

BELO HORIZONTE

2018

GABRIELA DE ASSIS VELOSO

**DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS ENCAPSULADAS
EM BIOVIDRO CONTENDO SAMÁRIO PARA POTENCIAL APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER POR BRAQUITERAPIA E HIPERTERMIA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Graduação em Engenharia de Materiais de Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientadora: Prof. Dra. Roberta Viana Ferreira

Co-orientador: Prof. Dr. Wanderley dos Santos

Roberto

BELO HORIZONTE

2018

GABRIELA DE ASSIS VELOSO

**DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS ENCAPSULADAS
EM BIOVIDRO CONTENDO SAMÁRIO PARA POTENCIAL APLICAÇÃO NO
TRATAMENTO DE CÂNCER POR BRAQUITERAPIA E HIPERTERMIA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no Curso de Graduação em Engenharia de Materiais de Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Aprovado em 04 / 12 / 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Roberta Viana Ferreira - Orientadora

Prof. Wanderley dos Santos Roberto

Prof. Sidney Nicodemos da Silva

AGRADECIMENTOS

À Deus, pela vida.

Aos meus pais, pelo apoio e investimento de uma vida em meu crescimento e conhecimento.

Ao meu filho Benício, por ser o maior dos incentivos ao meu progresso e evolução contínua enquanto ser humano e profissional.

Ao professor Wanderley, pelos os anos de trabalho, pela oportunidade de trabalho enquanto aluna de Iniciação Científica e, também, a oportunidade de ser orientada neste Trabalho de Conclusão de Curso.

Ao professor Tarcísio Passos Ribeiro de Campos pela disponibilidade, troca de informações, conhecimento e fornecimento de materiais para a realização deste trabalho.

À professora Roberta Viana, pela disponibilidade, atenção e disposição em passar conhecimento. Pela paciência e confiança após tantos intempéries ao longo do caminho de realização deste trabalho.

RESUMO

A hipertermia magnética é uma técnica inovadora no tratamento de câncer baseado no aumento da temperatura do tumor ou células tumorais por meio do calor dissipado por nanopartículas magnéticas submetidas a um campo magnético alternado. Outro tipo não canônico de tratamento de câncer é a braquiterapia, em que uma fonte radioativa é alocada dentro ou junto à área lesionada que necessita de tratamento oncológico. No presente trabalho foi desenvolvido biovidro atuando como carreador de nanopartículas magnéticas e de samário natural para potencial aplicação no tratamento combinado do câncer por hipertermia e braquiterapia. O samário natural tem sido utilizado para tratamento de câncer via braquiterapia devido a sua meia-vida curta, valores de energia emitida a determinadas distâncias interessantes quando comparado a outros elementos. As nanopartículas magnéticas produzidas por co-precipitação foram revestidas com material cerâmico utilizando o método Stober modificado. O material obtido foi caracterizado por Espectroscopia de Infravermelho (FTIR), Termogravimetria (TG) / Análise Térmica Diferencial (DTA), Análise de Área Superficial pelo Método BET, Fluorescência de Raios X (FRX) e Difração de Raios X (DRX). Os resultados obtidos comprovam a formação do material cerâmico contendo samário em torno das nanopartículas magnéticas. As técnicas de DRX, FTIR e FRX mostram que houve formação do material cerâmico. A técnica de FRX indicou um índice de cristalinidade de 87,81% para a amostra de biovidro incorporado com Samário (BV-SM), e 77,5% para a amostra de biovidro incorporado com samário e magnetita (BV-SM-MAG). A análise de TG relaciona o aumento da temperatura a perda de água adsorvida numa faixa entre 25 e 160°C, eliminação de nitratos e reações de condensação numa faixa entre 160 e 700°C. A massa residual após análise indicou 82,99% de massa para amostra BV e 77,94% para a amostra BV-SM-MAG. A análise BET mostra que houve um aumento da área superficial das esferas de cerâmicas após a adição das nanopartículas magnéticas e samário ao sistema. Todas as amostras apresentam isotermas do tipo IV, característica de material mesoporoso.

Palavras-chave: hipertermia, braquiterapia, biovidro, câncer, samário, nanopartícula magnética.

ABSTRACT

Magnetic hyperthermia is an innovative technique in the treatment of cancer based on the increase of the temperature of the tumor or tumor cells by the heat dissipated by magnetic nanoparticles submitted to an alternating magnetic field. Another non-canonical type of cancer treatment is brachytherapy, in which a radioactive source is placed in or near the injured area that requires oncological treatment. In the present work, active glass were developed, acting as a carrier of magnetic nanoparticles and natural samarium for potential application in the combined treatment of cancer by hyperthermia and brachytherapy. Natural samarium has been used to treat cancer via brachytherapy because of its short half-life, energy values emitted at certain interesting distances when compared to other elements. The magnetic nanoparticles produced by co-precipitation were coated with ceramic material using the modified Stober method. The obtained material was characterized by Infrared Spectroscopy (FTIR), Thermogravimetry (TG) / Differential Thermal Analysis (DTA), Surface Area Analysis by BET Method, X-Ray Fluorescence (FRX) and X-Ray Diffraction (XRD). The results obtained confirm the formation of the samarium-containing ceramic material around the magnetic nanoparticles. The XRD, FTIR and FRX techniques show that the ceramic material has formed. The FRX technique indicated a crystallinity index of 87.81% for the sample of bioglass incorporated with Samarium (BV-SM) and 77.5% for the bioglass sample incorporated with samarium and magnetite (BV-SM-MAG). The TG analysis relates to temperature increase the loss of adsorbed water in a range between 25 and 160 ° C, elimination of nitrates and condensation reactions in a range between 160 and 700 ° C. The residual mass after analysis indicated 82.99% mass for BG sample and 77.94% for BV-SM-MAG sample. The BET analysis shows that there was an increase in the surface area of the ceramic beads after the addition of the nanoparticles and samarium to the system. All samples present type IV isotherms, characteristic of mesoporous material.

Keywords: hyperthermia, brachytherapy, active glass, cancer, samarium, magnetic nanoparticle

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Reprodução de semente de iodo para implantes permanentes em próstatas	16
Figura 2 - Esquema de preparo da Biovidro (BV) no dia 1.	22
Figura 3 - Esquema de preparo do Biovidro (BV) no dia 2.....	23
Figura 4 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com samário (BV-SM) no dia 1.....	23
Figura 5 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com samário (BV-SM) no dia 2.....	24
Figura 6 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) no dia 1.....	24
Figura 7 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) no dia 2.....	25
Figura 8 - Difratoograma de raios-X das amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG.....	27
Figura 9 - Espectro no infravermelho das amostras de biovidros.....	30
Figura 10 - Análise térmica da amostra BV.....	31
Figura 11 - Análise térmica da amostra BV-SM-MAG.....	32
Figura 12 - Isoterma da amostra BV.....	32
Figura 13 - Isoterma da amostra BV-SM.....	33
Figura 14 - Isoterma da amostra BV-SM-MAG.....	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Porcentagens de massa esperada para óxidos produzidos na amostra de BV.....	23
Tabela 2 - Porcentagens de massa esperada para óxidos produzidos na amostra de BV-SM..	24
Tabela 3 - Porcentagens de massa esperada para óxidos produzidos na amostra de BV-SM-MAG	25
Tabela 4 -Análise química semiquantitativa elementar das amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG.....	28
Tabela 5 - Dados de área superficial específica, volume de poros e raio dos poros para as amostras de biovidros.....	34

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	11
3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	12
Nanotecnologia Aplicada ao tratamento do câncer.....	12
Tratamento do Câncer por braquiterapia.....	13
Microesferas e sementes radioativas.....	14
Tratamento do câncer por hipertermia.....	16
Nanopartículas magnéticas biocompatíveis.....	17
Biovidros.....	17
Método Sol-Gel.....	18
Sementes Radioativas e Biovidros Magnéticas.....	20
Nanopartículas do tipo Core/Shell.....	21
4 MATERIAIS E MÉTODOS	22
4.1 Preparação da Biovidro (BV).....	22
4.2 Preparação da Biovidro incorporado com Samário (BV-SM).....	23
4.3 Preparação da Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG).....	24
4.4 Caracterizações.....	25
4.4.1 Difração de raios X.....	25
4.4.2 Fluorescência de raios X.....	25
4.4.3 Termogravimetria.....	25
4.4.4 Análise de Área Superficial.....	26
4.4.5 Espectroscopia Raman.....	26
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	26
5.1 Difração de raios X.....	26
5. 2 Fluorescência.....	27
5. 3 FTIR.....	29
5.4 Termogravimetria.....	30
5. 6 Área superficial pelo método BET.....	32
6 CONCLUSÕES	36
7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	37
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das principais causas de mortalidade do mundo. De acordo com a Sociedade Americana do Câncer, trata-se do maior problema de saúde pública dos Estados Unidos com expectativa de superar as doenças cardíacas e de ser a principal causa de morte naquele país (SIEGEL, MILLER, JERNAL, 2015). No Brasil, é incontestável o fato de que hoje o câncer é um problema de saúde pública. O Ministério da Saúde prevê cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer e 13,2 milhões de mortes relacionadas com a doença em 2030, dado que determinou a elaboração de Programas de Controle e Prevenção do câncer no país (INCA,2015).

Atualmente busca-se tratar o câncer de forma mais específica e menos invasiva, buscando poupar o tecido sadio. As alternativas para tratamento incluem técnicas como braquiterapia e hipertermia magnética.

A braquiterapia é um tipo de radioterapia interna na qual um material radioativo é inserido dentro ou próximo ao órgão a ser tratado. Para isto são utilizadas fontes radioativas específicas e de diferentes formas por meio de guias chamados de cateteres ou sondas. A braquiterapia tem como objetivo alcançar alta precisão, utilizando planejamento de tratamento computadorizado avançado e sistemas guiados por imagem para atingir as células cancerosas do órgão, enquanto os órgãos adjacentes são poupados para minimizar potenciais toxicidades. Quando comparada com a radioterapia e prostatectomia radical, a braquiterapia promove o controle do câncer e taxas de sobrevivência a longo prazo similares. (GRIMM et al., 2012; FERRER et al., 2008; SYLVESTER et al., 2011).

Nos últimos anos tem surgido a síntese de biomateriais incorporados com radioisótopos não biodegradáveis usados para radioembolização (yttrium-90 e fósforo-32 em matriz vítrea), e braquiterapia (samário-153). Os elementos são incorporados durante a síntese e posteriormente submetidos a um feixe de neutros para serem ativados. Vantagens foram apresentadas na utilização de biovidros contendo Sm^{153} sintetizados através do método Sol-Gel (SG) para o tratamento de câncer de próstata via braquiterapia. O Sm^{153} foi escolhido pela sua meia-vida curta de, aproximadamente, 46 horas, fazendo com que a dose absorvida fique praticamente restrita ao tumor quando comparado com outros radioisótopos (ROBERTO; PEREIRA; CAMPOS, 2002).

O tratamento de câncer por hipertermia está baseado na observação de que células tumorais são menos resistentes ao aumento da temperatura quando comparadas com uma

célula saudável. Temperaturas em torno de 41 a 45 graus Celsius enfraquecem as células tumorais sem causar danos às células normais. (ANDRÄ et al., 1999; HERGT; ANDRÄ, 2007). O tratamento denominado hipertermia magnética surge a partir de uma importante propriedade de partículas magnéticas, que é a capacidade de gerar calor na presença do campo magnético alternado. (HERGET; ANDRÄ, 2007; HERGT et al., 2006). As nanopartículas mais estudadas para esta aplicação são a magnetita e a maghemita devido às suas propriedades magnéticas adequadas combinadas com a compatibilidade biológica (MAHMOUDI et al., 2011; ROSENSWEIG, 2002).

A grande vantagem do uso da combinação dos procedimentos terapêuticos de braquiterapia e hipertermia em relação a outros tratamentos de câncer, tendo em vista que, não raro, uma técnica sozinha não consegue erradicar um tumor maligno, é a maior especificidade do tratamento. A hipertermia afetará predominantemente as células tumorais, preservando as células saudáveis, e a braquiterapia terá conjuntamente sua ação localizada, uma vez que utilizando o Samário-153 como radioisótopo, ocasionará uma dose de radiação restrita a distância benéfica ao paciente e aos profissionais envolvidos com a execução da técnica.

Neste trabalho, foram produzidas vitrocerâmicas incorporadas com nanopartículas magnéticas e samário para potencial aplicação em tratamento de câncer por hipertermia e braquiterapia. As nanopartículas foram produzidas por método sol-gel e caracterizadas por FTIR), TG/DTA, análise de área superficial pelo método BET, FRX e DRX.

Os resultados obtidos indicaram que houve formação de matriz cerâmica e incorporação das nanopartículas magnéticas, e de samário.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Desenvolver nanopartículas magnéticas encapsuladas em biovidro contendo samário para potencial aplicação em tratamento de câncer por hipertermia e braquiterapia.

2.2 Objetivos específicos

Produzir três composições de biovidro pelo método Sol-Gel:

- Biovidro – com porcentagens de massa esperadas de 48% de CaO e 52% SiO₂.
- Biovidro incorporado com samário – com porcentagens de massa esperadas de 19,3% de CaO, 20,7% SiO₂ e 60% de Sm₂O₃.
- Biovidro incorporado com samário e nanopartículas magnéticas – com porcentagens de massa esperadas de 12,4% de CaO, 13,3% SiO₂, 38,7% de Sm₂O₃ e 35,6 de Fe₂O₃.
- Caracterizar os materiais por FTIR, TG/DTA, BET, FRX, DRX.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nanotecnologia Aplicada ao tratamento do câncer

A nanociência e a nanotecnologia são áreas do conhecimento que despertam considerável interesse da comunidade científica e do setor tecnológico, tanto devido aos desafios relacionados à compreensão de suas propriedades físicas e químicas, quanto às diversas possibilidades de aplicações tecnológicas que esses materiais apresentam. Tamanho interesse no estudo e desenvolvimento destes materiais reside no fato de apresentarem propriedades físicas e químicas diferentes das observadas nos materiais macroscópicos. (BATLLE; LABARTA, 2002)

Destaque é dado para as nanopartículas (NPs) magnéticas, que têm sido amplamente estudadas e cujas aplicações estão gerando novas fronteiras para o desenvolvimento tecnológico. Os materiais nanométricos, ou nanomateriais, podem possuir variadas morfologias abrangendo filmes finos, com apenas uma dimensão nanométrica, nanofios, possuindo duas dimensões nanométricas e nanopartículas, estas com três dimensões nanométricas. (FALLEIROS; BRANDL; FONSECA, 2011).

O estudo dos sistemas magnéticos nanoestruturados é importante tanto do ponto de vista da ciência básica quanto do desenvolvimento de aplicações tecnológicas. Diversas aplicações tecnológicas são amplamente pesquisadas nos últimos anos como, por exemplo, na indústria da informática, novos métodos de armazenamento de dados, leitura e gravação de informação em mídias magnéticas, na produção de ímãs permanentes mais fortes e de micro-sensores magnéticos, nas indústrias têxteis e de tintas, dentre várias outras. Uma área de aplicação das NPs magnéticas que requer destaque é a biomedicina, que tem recebido investimentos massivos e crescentes ao longo dos últimos 50 anos. (BARRAT, 2003).

O fato de as NPs apresentarem tamanhos comparáveis aos de entidades biológicas, como células, vírus, moléculas, proteínas e até mesmo genes, as torna adequadas às aplicações biomédicas. A nanotecnologia dedicada à terapia oncológica permite a detecção rápida e sensível de células malignas em estágios iniciais e seu controle de forma não invasiva. (KNOBEL; GOYA, 2004; TARTAJ et al., 2003; PANKHURST et al., 2003).

As aplicações oncológicas das NPs biocompatíveis são baseadas nos seguintes princípios físicos (GOYA; GRAZU; IBARRA, 2008): (i) a aplicação de um gradiente de campo magnético permite posicionar remotamente as NPs no interior de órgãos ou tecidos; (ii) a utilização do momento magnético das NPs permite provocar perturbações na

ressonância nuclear de prótons e (iii) as perdas de calor das NPs submersas em fluidos magnéticos podem ser aproveitadas para a termocitolise de tumores. Além disso, a grande superfície relativa das NPs pode ser apropriadamente modificada, ou funcionalizada, para receber agentes biológicos, moléculas orgânicas, vitaminas, antibióticos, peptídeos ou recobrimento polimérico com a finalidade de alterar suas propriedades ou programá-las para se acumular especificamente em células “alvo”.

Combinando a funcionalização das NPs com as propriedades físicas envolvidas em suas aplicações biomédicas, é possível perceber que tais sistemas apresentam um número enorme de aplicações tanto *in vitro* como *in vivo*, diagnósticas ou terapêuticas. Como envolvem várias áreas do conhecimento, as aplicações biomédicas da nanotecnologia requerem a formação de equipes multidisciplinares para seu desenvolvimento.

Tratamento do Câncer por braquiterapia

A braquiterapia é uma técnica moderna e extremamente eficaz na luta contra um câncer. Trata-se de uma forma de radioterapia onde uma fonte de radiação é alocada dentro ou junto à área que necessita de tratamento, por isso, o método também é conhecido por radioterapia interna. São implantados materiais radioativos em formas de pequenas sementes encapsuladas geralmente com titânio ou aço inoxidável. (HAERTEL,2007). Foram publicados trabalhos relatando a incorporação de elementos radioativos em microsferas a base de materiais poliméricos, resinas, plásticos, cerâmicas e vidros para tratamento de câncer e artrites reumáticas.(EHRHARDT, 1987; HÄFELI, 2001; KAWASHITA, 1995; CAMPBELL, 1988; MANTRAVADI, 1982). As sementes são colocadas no local através de agulhas, tubos ou cateteres, guiadas por ultrassom ou tomografia computadorizada, geralmente são usados os isótopos iodo-125, que tem a meia-vida de 60 dias em média e o paládio-103, que a meia-vida é de 17 dias aproximadamente.

Existem duas formas de braquiterapia: permanente e temporária. A permanente é quando as sementes são colocadas e não são retiradas do organismo, tem baixa taxa de dose que permite ao paciente uma vida quase sem restrições após o implante, é feita sem a necessidade de internação. Já a temporária, as sementes são fixadas e após um período pré-definido são retiradas, possuem um tempo de meia-vida médio que varia de dias até anos, e normalmente são reutilizadas em outros pacientes enquanto possuem poder de tratamento; tem uma alta taxa de dose e geralmente se usa uma fonte modificada de irídio-192 e o afterload, que é o processo automatizado de implantação da fonte junto ao tecido tumoral.

A retirada da fonte e armazenagem em recipiente blindado é também feita de modo automático. Nesse processo, um aplicador é posicionado e a fonte é introduzida no interior do aplicador junto ao tecido tumoral por um equipamento automatizado, sem a presença de outros indivíduos que não o paciente (MOURÃO; OLIVEIRA, 2009).

Nos anos 80, surgiu um renovado interesse em todas as formas de braquiterapia, isolada ou associada com outras modalidades terapêuticas. Surgiram novos radioisótopos, alguns de baixa energia; uma dosimetria refinada com melhor distribuição de dose, a utilização de computadores, da tomografia computadorizada e a utilização da ressonância magnética, melhorando a exatidão da braquiterapia. Novos métodos de tratamento foram criados, inclusive com o uso maior da tecnologia *afterloading* com consequente eliminação da radiação de exposição para a maioria da equipe de saúde e melhora nos cuidados dos pacientes. (DENARDI *et al.*, 2008)

Com a braquiterapia é possível atingir um grau muito maior de precisão, pois a radiação afeta diretamente o local do tumor, reduzindo a exposição de tecidos saudáveis aos raios-x, como às vezes ocorre na radioterapia de raios externos. Assim, o tumor pode ser tratado com doses mais elevadas de radiação localizada, pois reduz a probabilidade de danos desnecessários aos tecidos saudáveis mais próximos. Outra vantagem fundamental da braquiterapia é a redução do ciclo de tratamento, o que contribui para evitar que as células cancerosas sobreviventes se dividam e cresçam no intervalo entre cada tratamento. Trata de um procedimento minimamente invasivo, muitas vezes é possível realizar o tratamento em regime ambulatorial, sem a necessidade de internação, o que o torna mais acessível e conveniente para os pacientes.

A braquiterapia é uma opção eficaz para muitos tipos de câncer, como os de colo do útero, de próstata, mama e pele. O resultado do tratamento da braquiterapia é comparável ao resultado de cirurgias e radioterapias externas, ou ainda melhores quando estas técnicas são associadas. Com esse procedimento é possível, realmente, diferenciar o tumor dos tecidos sadios e prescrever a dose exata de radiação onde ainda há doença. Com isso há uma maior integração e quantificação da dose recebida pelo paciente durante a radioterapia externa e braquiterapia, minimizando consideravelmente os efeitos colaterais.

Microesferas e sementes radioativas

Implantes de sementes radioativas são um dos métodos de tratamento de câncer, dentre estes, o de próstata. O implante de sementes ou fios de metais radioativos é colocado

em locais precisos dentro da glândula da próstata. A dose de radiação no tumor é máxima em comparação aos órgãos vizinhos, que estarão recebendo consideravelmente baixa radiação. Os estudos envolvendo implantes de sementes radioativas para o tratamento de câncer de próstata em estágio precoce da doença sugerem serem estes mais eficazes do que o uso de feixe de radiação externa. Por braquiterapia, minúsculas sementes de material radioativo são injetadas na próstata. Pacientes tratados com este método reduzem o risco de incontinência urinária ou impotência sexual (ROBERTO; PEREIRA; CAMPOS, 2003).

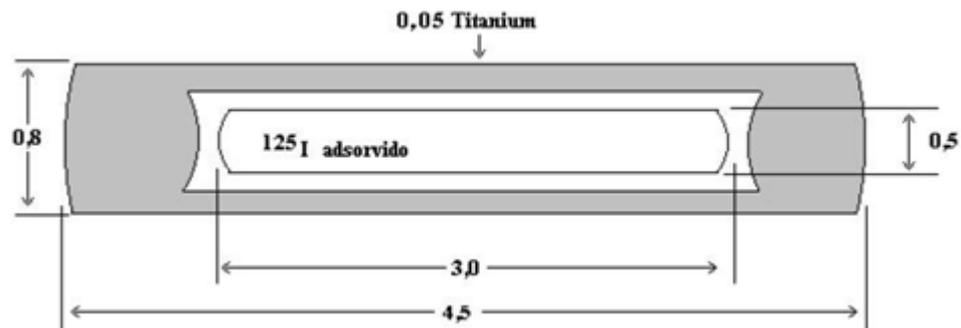
Sementes radioativas de Iodo são uma escolha para tratamento de pacientes com certos tipos de câncer de próstata. Este tratamento é somente indicado para pacientes cujo Antígeno Prostático (PSA) é menor que 10, aquele que tem um tumor descrito como de grau 6 ou menor. Para pacientes com alto grau (de 7 a 10, ou maior) a resposta ao tratamento no controle do tumor não é boa.

A vantagem no implante de sementes é que não há necessidade de internação hospitalar, o desconforto é mínimo, e a capacidade de manter a ereção é provavelmente mantida. Oitenta e cinco por cento dos pacientes cuidadosamente selecionados para este tipo de tratamento não demonstraram ter progressão da doença por um período superior a 10 anos. (ROBERTO; PEREIRA; CAMPOS, 2003)

A desvantagem do implante de sementes é que a técnica não pode ser usada em tumores mais agressivos, que causam maior parte de morte por câncer de próstata. Após o tratamento o nível do PSA, o qual é usado para medir os resultados de todos os tratamentos, raramente cai para 0 (zero), que é um nível que assegura cura para a doença. Sucessos são frequentemente descritos com eventual nível de PSA alcançado em torno de 0,5.

As sementes de Iodo-125 atualmente comercializadas são de dimensões não muito variadas, chegando a aproximadamente 3 mm de comprimento por 1 mm de diâmetro, onde o iodo radioativo é adsorvido em um material especial e envolvido por uma capsula de titânio (Figura 1) (ROBERTO, 2005).

Figura 1 - Reprodução de semente de iodo para implantes permanentes em próstatas



Fonte: Roberto *et al.* (2005).

Tratamento do câncer por hipertermia

A hipertermia magnética é assim chamada quando nanopartículas magnéticas são empregadas no procedimento terapêutico. O método envolve a geração de calor por nanopartículas ferromagnéticas ou superparamagnéticas por meio da aplicação externa de um campo magnético de corrente alternada (AC), e consiste em: (i) injetar as nanopartículas magnéticas na forma de um fluído estável no organismo; (ii) conduzir as nanopartículas até a região do tumor através da ação de um campo magnético externo ou pela ação de agentes sítio específicos acoplados às nanopartículas magnéticas; (iii) aplicar o campo magnético alternado promovendo o aquecimento da região até a temperatura de hipertermia. (HERGT *et al.*, 2006)

. A hipertermia tem o intuito de causar a lise, a dissolução da membrana plasmática, o que leva à morte da célula, no caso preterido, das células cancerosas. O funcionamento da técnica de hipertermia baseia-se no fato de que temperaturas acima de 41 graus Celsius (geralmente, de 41 a 46 graus Celsius) tem o efeito de causar a lise das células cancerosas, uma vez que estas são menos resistentes a aumentos de temperatura do que as células sadias circunvizinhas (TARTAJ *et al.*, 2003). A termoablação consiste em aumentar a temperatura do tumor até pelo menos 50 graus Celsius, levando o tecido à necrose. (HERGT; ANDRÄ, 2007)

A grande vantagem do uso deste procedimento em relação a outros tratamentos de câncer é a maior especificidade, já que a hipertermia afeta mais as células tumorais e o uso das nanopartículas permite que o aquecimento seja localizado na região do tumor. Além disso, a hipertermia pode ser aplicada junto com outros tratamentos, como radioterapia e a

quimioterapia, potencializando os efeitos dos antitumorais e da radiação (HERGT; ANDRÄ, 2007).

Nanopartículas magnéticas biocompatíveis

As nanopartículas utilizadas como agentes indutores de hipertermia devem possuir algumas propriedades como biocompatibilidade, alto nível de acumulação no tumor alvo e efetiva absorção de energia do campo magnético alternado para sua utilização com agentes indutores de hipertermia (ITO *et al.*, 2005). Para injeção no organismo também é importante que as nanopartículas estejam dispersas em um fluido na forma de uma suspensão estável (LAURENT *et al.*, 2008). As partículas utilizadas para o tratamento por hipertermia devem ser ferromagnéticas ou superparamagnéticas, sendo que cada tipo oferece vantagens e desvantagens em relação ao tratamento de câncer por hipertermia devido aos diferentes mecanismos de aquecimento. As nanopartículas ferromagnéticas geram calor através da reversão da magnetização (dissipação por histerese), enquanto que as nanopartículas superparamagnéticas geram calor através dos mecanismos de relaxação. As nanopartículas mais estudadas para esta aplicação são a magnetita e a maghemita devido às suas propriedades magnéticas adequadas combinadas com a compatibilidade biológica (ROSENSWEIG, 2002).

O sucesso do tratamento está baseado na escolha de partículas magnéticas com alta capacidade de responder ao campo magnético externo aplicado, além do controle da intensidade e frequência do campo magnético externo usado para gerar o calor. O uso de campos magnéticos de altas intensidades e frequências é limitado por estimular os músculos periféricos, esqueléticos e cardíacos ou ainda aquecimento do tecido não desejado (HERGT; ANDRÄ, 2007). Um dos desafios do tratamento é a obtenção da quantidade adequada de partículas magnéticas que aqueçam suficientemente os tecidos tumorais usando um campo magnético alternado em condições clinicamente aceitáveis.

Biovidros

No final da década de 60, um novo advento proporcionou mudanças significativas no conceito das aplicações dos biovidros, o surgimento de vidros bioativos. Esta descoberta pioneira surgiu com Larry Hench que definiu um biomaterial como sendo: "um material bioativo capaz de eliciar uma resposta específica na interface do material resultando na

formação de uma ligação entre este e o tecido circundante” para fins biomédicos (HENCH, 2006). Hench foi o pioneiro na produção de biovidros, culminando o que hoje é conhecido como Bioglass. (HENCH; WILSON, 1993)

Os biomateriais sintéticos, como o Bioglass, apresentam propriedades físico-químicas controladas, sendo uma alternativa aos enxertos e implantes. Estes materiais devem garantir a formação de ligações estáveis, bem como a biocompatibilidade, uma vez que possuem uma elevada semelhança química com a região implantada. Devem possuir estruturas porosas, facilitando as infiltrações de células e favorecendo o crescimento do tecido adjacente.

Segundo Bellantone e Hench (2001), vidros bioativos são vidros específicos contendo composição de Si, Ca e P para o qual outros componentes podem ser adicionados. No entanto, segundo eles, a introdução de novos componentes nos sistemas de vidros bioativos pode influenciar na bioatividade, sendo que a presença de cátions multivalentes causa um decréscimo na bioatividade, tornando necessário avaliar as propriedades da bioatividade sempre que outro sistema de vidro é produzido. Mas segundo Bellantone e Hench (2001), a bioatividade não é determinada somente pela composição química, mas largamente influenciada pela textura do material. Recentemente pesquisas sobre vidros bioativos com alta área específica derivados do processo SG tem exibido propriedades com alta osteocondutividade assim como alta degradabilidade.

Recentes publicações citam a flexibilidade, baixo custo, alta pureza e homogeneidade de vidros obtidos pelo processo sol-gel, com diversas aplicações, tanto na área industrial, como também com aplicações na medicina e incorporação de rejeitos radioativos, tornaram este processo de obtenção de biovidros interessantes para a ideia do trabalho aqui proposto (KORTESUO *et al.*, 2000).

Método Sol-Gel

Atualmente, dentre os processamentos pesquisados para as chamadas cerâmicas avançadas, destaca-se o processo denominado sol-gel (SG), o qual consiste num método físico-químico de síntese de óxidos cerâmicos, a partir da evolução de um sol (dispersão líquida de partículas coloidais de diâmetro inferior a 100 nm) para um material poroso, onde partículas maiores interconectam-se para formar uma rede sólida similar a uma esponja, gel. Este método é em geral baseado na polimerização de alcóxidos metálicos diluídos em um solvente, geralmente um álcool com mesmo radical do composto, sujeitos a

fenômenos de hidrólise e policondensação na presença de água, que ocorrem simultaneamente, provocando um aumento na viscosidade do sol e a gelificação da solução. O gel úmido obtido é formado por um esqueleto de partículas impregnado pelo solvente (NASSAR; MESSADDEQ; RIBEIRO, 2002).

A partir deste método pode-se obter materiais diversos como pós cerâmicos, vidros monolíticos, vitrocerâmicas, fibras e materiais porosos, dependendo somente da rota utilizada no tratamento deste gel. O encapsulamento de drogas, biomoléculas, moléculas orgânicas ou materiais radioativos pode ser obtido seguindo-se rotas específicas, variando-se o uso de precursores, catalisadores ou dopantes. Durante o processo pode-se controlar os parâmetros mais importantes como pH, concentração do sol, viscosidade, temperatura e tempo de tratamento térmico. O material obtido deverá ser caracterizado morfológica e estruturalmente, para depois serem caracterizados quanto a suas propriedades específicas, dependendo da aplicação desejada (NASSAR; MESSADDEQ; RIBEIRO, 2002).

A grande vantagem do processo SG está na possibilidade de obtenção de materiais altamente puros e homogêneos, com o controle da nanoestrutura e das propriedades reológicas do sol, envolvendo temperaturas bem menores que as utilizadas nos processamentos convencionais. Dentre as dificuldades encontradas, as mais significativas estão relacionadas a problemas químicos tais como a solubilidade e controle da cinética de hidrólise (especialmente quando objetiva-se a produção de géis multicomponentes), fenômeno como a formação de trincas durante a secagem e densificação dos géis e grande redução de volume que ocorre durante o processo.

Em termos de mecanismo químico, o processamento sol-gel pode ser dividido em duas áreas distintas, chamadas de rota aquosa e rota do alcóxido. Ambos envolvem a criação de uma rede tridimensional interconectada, o ponto gel, através da suspensão de pequenas partículas coloidais, sol.

O processamento de géis obtidos através da rota aquosa emprega os princípios da química dos colóides para gerar partículas coloidais reunidas a partir de espécies iônicas em um meio aquoso. Esse processamento envolve temperaturas de gelação mais elevadas e, usualmente apresenta dificuldades de incorporação de um segundo elemento de forma homogênea. Devido a isso, o outro método (rota do alcóxido) acaba sendo mais atraente. A chamada rota alcóxido é caracterizada pela formação de cadeias poliméricas as quais crescem e se interconectam. A conversão de precursores organometálicos monoméricos em géis é caracterizada por uma reação de hidrólise seguida de uma reação de condensação (NASSAR; MESSADDEQ; RIBEIRO, 2002).

O processo sol-gel encontra aplicação nos mais diferentes ramos da tecnologia moderna como produção de fibras óticas, membranas de separação, combustíveis nucleares, dentre outros. Recentemente, este método tem sido muito utilizado para a obtenção de uma nova geração de biomateriais utilizados em implantes cirúrgicos (HUANG, 2000). Este processo é muito importante, pois proporciona maior facilidade no controle da porosidade, da estrutura cristalina e do tamanho das partículas, que são fatores que influenciam diretamente as propriedades do produto final. Os materiais assim obtidos permitem a substituição dos tradicionais com características diferenciadas e abrem caminho para avanços tecnológicos na área de biomateriais (PEREIRA; CLARK; HENCH, 2002).

A facilidade de manipulação e a possibilidade de obtenção de materiais com composição e estrutura controlada tornam este processo potencialmente interessante para o encapsulamento de materiais radioativos para aplicações terapêuticas. O avanço na tecnologia de biovidros tem promovido destaque na qualidade de vida de milhões de pessoas a partir do uso de biovidros incorporados com elementos radioativos para o tratamento de câncer.

Sementes radioativas e biovidros magnéticos

Roberto (2005) propôs a produção de sementes sintetizadas pelo processo sol-gel, incorporados com samário natural, contendo o isótopo ^{152}Sm para ser ativado em ^{153}Sm , como alternativa para tratamento de câncer de próstata. As análises de composição realizadas demonstraram que foi possível incorporar o elemento Sm nas amostras sintetizadas. Resultados indicaram que as mesmas são amorfas, apresentando alta área superficial. Os estudos de dissolução *in vitro*, apresentaram um aparente aumento da concentração de Si , Ca e Sm nas primeiras horas, mantendo um nível relativamente constante após 24 horas em solução. O estudo *in vivo*, realizado através de um estudo piloto, foi capaz de demonstrar que, os vidros produzidos não apresentam nível de toxicidade.

A inclusão de agregados magnéticos em vidros e vidros-cerâmicos no sistema SiO_2 – CaO – P_2O_5 foram estudados por Arcos et al. (2002), onde é proposto o uso da combinação Si – Ca – Fe sintetizados via rota sol-gel para tratamento de câncer via hipertermia. Um material bifásico, bioativo e magnético foi obtido. Em meio de cultura, uma camada de apatita nanocristalina cresce sobre a superfície e, portanto, uma boa integração óssea é esperada quando implantada. Considerando que seu comportamento bioativo é devido fundamentalmente ao vidro derivado de sol-gel, a presença de Fe incluído na fase

vitrocerâmica forneceu propriedades magnéticas para o material bifásico, sendo útil para o tratamento de hipertermia do câncer. Esses materiais bifásicos (vidro derivado de sol-gel e vidro magnético-cerâmica) fornecem muitas possibilidades para o tratamento do câncer.

Estudos desenvolvidos visando a combinação do tratamento do câncer por braquiterapia, utilizando o radioisótopo Samário e hipertermia, utilizando nanopartículas magnéticas em matriz cerâmica não foram encontrados na literatura.

Nanopartículas do tipo Core/Shell

Com o advento da nanotecnologia podemos citar as nanopartículas do tipo core/shell, que consistem em um núcleo interno e um revestimento externo com diferentes composições químicas. Estes sistemas multicomponentes têm atraído cada vez mais interesse, pois permitem que múltiplas funcionalidades possam ser incorporadas em um único nanosistema para aplicações específicas, através da combinação de dois ou mais materiais diferentes. Além disso, a estreita ligação entre os diferentes componentes em nanoescala pode melhorar significativamente o desempenho geral do sistema e ainda, gerar novas propriedades sinérgicas que são irrealizáveis nos componentes individuais. Dentre as propriedades, que podem ser manipuladas, estão propriedades magnéticas e ópticas, calor de fusão, calor específico e reatividade de superfície (QI,2012).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a obtenção do biovidro pelo processo sol-gel foram utilizados os seguintes materiais:

- Álcool etílico – C_2H_5OH (ÊXODO) $PM = 46,07$ g/mol.
- Tetraetil ortosilicato – $Si(OC_2H_5)_4$ TEOS (ALDRICH - 131903) $PM = 208,33$ g/mol.
- Cloreto de cálcio tetrahidratado – $CaCl_2$ (VETEC) $PM = 147,01$ g/mol.
- Hidróxido de amônio – NH_4OH 28-30% P.A. (NEON) $PM = 35,05$ g/mol.
- Nitrato de samário hexahidratado – $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (ALDRICH - 298123) $PM = 444,47$ g/mol.
- Óxido de ferro – Fe_2O_3 $PM = 159,69$ g/mol.

4.1 Preparação do Biovidro (BV)

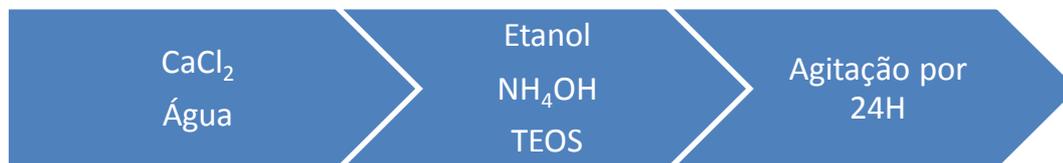
Foram dissolvidos 0,5g de cloreto de cálcio anidro em 40mL de água. A esta solução foram adicionados 160mL de etanol, 5mL de hidróxido de amônio e 1mL de TEOS. A solução foi submetida à agitação por 24 horas.

Após as 24 horas, a solução foi retirada da agitação e lavada com água até atingir pH neutro. Foi mantida em atmosfera úmida por 12 horas e seca utilizando o liofilizador (Terroni – LT600). Essa amostra foi denominado Biovidro (BV).

Foi adotada a quantidade de 1 mL de TEOS como ponto de partida para o cálculo das demais quantidades de reagentes tomando-se por base a síntese de nanopartículas revestidas de sílica realizada por Ferreira, 2010.

As figuras 2 e 3 ilustram o procedimento realizado.

Figura 2 - Esquema de preparo da Biovidro (BV) no dia 1.



Fonte: próprio autor.

Figura 3 - Esquema de preparo da Biovidro (BV) no dia 2.



Fonte: próprio autor.

4.2 Preparação do Biovidro incorporado com Samário (BV-SM)

Foram dissolvidos 0,5g de cloreto de cálcio anidro e 0,04g de nitrato de samário em 40mL de água. A esta solução foram adicionados 160mL de etanol, 5mL de hidróxido de amônio e 1mL de TEOS. A solução foi submetida à agitação por 24 horas.

Após as 24 horas, a solução foi retirada da agitação e lavada com água até atingir pH neutro. Foi mantida em atmosfera úmida por 12 horas e seca utilizando o liofilizador (Terroni – LT600). Essa amostra foi denominada Biovidro incorporado com Samário (BC-SM).

As figuras 4 e 5 ilustram o procedimento realizado.

Figura 4 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com samário (BV-SM) no dia 1.



Fonte: próprio autor.

Figura 5 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com samário (BV-SM) no dia 2.



Fonte: próprio autor.

4.3 Preparação do Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG)

Foram dissolvidos 0,5g de cloreto de cálcio anidro, 0,04g de nitrato de samário e 0,04g de magnetita em 40mL de água. A esta solução foram adicionados 160mL de etanol, 5mL de hidróxido de amônio e 1mL de TEOS. A solução foi submetida à agitação por 24 horas.

Após as 24 horas, a solução foi retirada da agitação e lavada com água até atingir pH neutro. Foi mantida em atmosfera úmida por 12 horas e seca utilizando o liofilizador (Terroni – LT600). Essa amostra foi denominada Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG).

As figuras 6 e 7 ilustram o procedimento realizado.

Figura 6 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) no dia 1.



Fonte: próprio autor.

Figura 7 - Esquema de preparo do Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) no dia 2.



Fonte: próprio autor.

4.4 Caracterizações

4.4.1 Difração de raios X (DRX)

As amostras foram caracterizadas por DRX utilizando o difratômetro Shimadzu XRD – 7000 operando nas seguintes condições: radiação $\text{CuK}\alpha$ (35 KV/ 40 mA), velocidade do goniômetro $0,02^\circ$ em 2θ por passo, com tempo de contagem de 5 segundos por passo e coletados de 5° a 80° em 2θ . Os dados foram comparados com padrões contidos no banco de dados PDF 02 (ICDD, 2003), do software X-Powder.

4.4.2 Fluorescência de raios X (FRX)

A composição química das amostras foi obtida por fluorescência de raios X, utilizando o equipamento Shimadzu EDX-720. As análises foram realizadas sob vácuo. Os espectros de FTIR foram utilizados para comparar as diferenças de padrões das amostras, por meio do equipamento Shimadzu, modelo IRPrestige-21 operando em modo ATR na faixa de comprimento de onda de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

4.4.3 Termogravimetria (TG/DTA)

O ensaio de termogravimetria (TG/DTA) ocorreu no analisador térmico Shimadzu DTG – 60H. Os parâmetros de ensaio foram: taxa de aquecimento $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$, temperatura máxima 900°C , atmosfera inerte com nitrogênio e fluxo de gás de $50\text{ml}/\text{min}$.

4.4.4 Análise de Área Superficial (BET)

As análises de área superficial, volume e raio de poros foram feitas no Analisador de Área Superficial (Quantachrome NovaWin) sob as seguintes condições: tratamento térmico de 200°C por 12 horas e análise em atmosfera inerte (nitrogênio), com uma varredura de 30 pontos.

4.4.5 Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

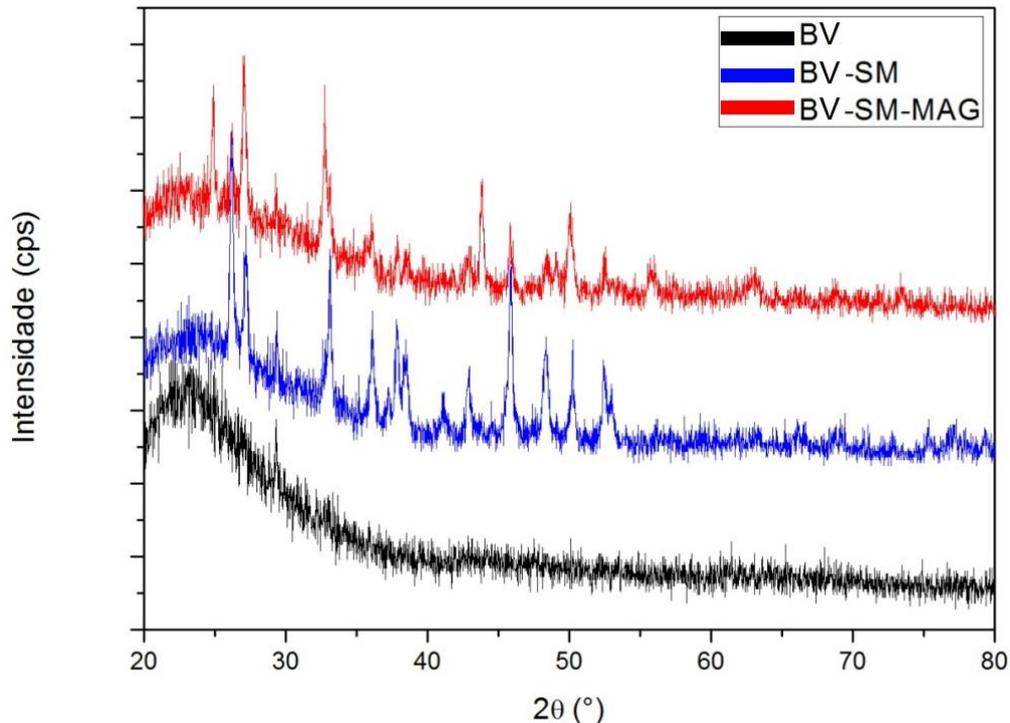
A composição química foi analisada por meio da Espectroscopia na região do Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR). Para isso foi utilizado o equipamento Shimadzu, modelo IRPrestige-21 operado em modo ATR na faixa de comprimento de onda de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} .

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 Difração de raios X

Os difratogramas de raios-X obtidos para as amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG são exibidos na Figura 8.

Figura 8 - Difratograma de raios-X das amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG.



Fonte: próprio autor.

A amostra de Biovidro (BV) apresentou difratograma característico de material aproximadamente 100% amorfo. A amostra de Biovidro incorporado com Samário (BV-SM) apresentou grau de cristalinidade de 87,81%. A amostra de Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) apresentou grau de cristalinidade de 77,95%. Os valores foram obtidos através do software XRD7000.

As amostras de Biovidro incorporada com Samário (BV-SM) e Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) exibiram difratogramas de vidros semicristalino devido ao surgimento da fase Aragonita (CaCO_3 – CARD 05-0453).

Observa-se que na amostra BC houve reação completa de síntese de vidro, uma vez que esta possui difratograma de material amorfo característico de vidros bioativos, como mostram os resultados apresentados por Santos (2014).

A amostra BV-SM apresenta picos semicristalinos, característicos da fase Aragonita (CaCO_3). A Aragonita é um composto inorgânico utilizado em biomateriais. O difratograma da amostra BV-SM-MAG é semelhante ao da amostra BV-SM, ocorrendo deslocamento de picos e também a presença da fase Aragonita. Não foi possível identificar nenhuma fase de óxido de ferro no difratograma daquelas amostras, possivelmente pelo fato de ter-se utilizado muito pequena quantidade do material.

Sugere-se, portanto, para o fato de existirem picos cristalinos nos difratogramas BV-SM e BV-SM-MAG, que nem todo o cálcio reagiu formando vidro nas amostras, havendo, entretanto a formação da fase Aragonita (CaCO_3) evidenciada pelos picos. Isto pode ter ocorrido devido à adição de nitrato de samário e de magnetita, que podem ter atuado como retardadores do processo de síntese do vidro.

5. 2 Fluorescência de raios X

As tabelas 1,2 e 3 a seguir estimam os valores percentuais das massas esperadas na síntese da amostra a partir de cálculos estequiométricos.

Tabela 1 – Porcentagens de massa esperada para óxidos produzidos na amostra de BV.

Óxidos	Porcentagem de massa de óxido para amostra BV
CaO	48 %
SiO ₂	52 %

Fonte: próprio autor.

Tabela 2 – Porcentagens de massa esperada para óxidos produzidos na amostra de BV-SM.

Óxidos	Porcentagem de massa de óxido para amostra BV-SM
CaO	19,3 %
SiO ₂	20,7 %
Sm ₂ O ₃	60,0%

Fonte: próprio autor.

Tabela 3 – Porcentagens de massa esperada para óxidos produzidos na amostra de BV-SM-MAG.

Óxidos	Porcentagem de massa de óxido para amostra BV-SM-MAG
CaO	12,4 %
SiO ₂	13,3 %
Sm ₂ O ₃	38,7%
Fe ₂ O ₃	35,6%

Fonte: próprio autor.

A Tabela 4 mostra os resultados de análise química semiquantitativos obtidos por fluorescência de raios X para a amostra BV, BV-SM e BV-SM-MAG.

Tabela 4 - Análise química semiquantitativa elementar das amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG.

Óxidos	Resultado amostra BV	Resultado amostra BV-SM	Resultado amostra BV-SM-MAG
CaO	8.88 %	40.18 %	37.81 %
SiO ₂	91.04 %	56.06 %	49.49 %
SmO ₃	-	3.69 %	3.69 %
Fe ₂ O ₃	-	-	8.81 %
SrO	0.02 %	0.04 %	0.1 %
Tm ₂ O ₃	-	0.03 %	-
K ₂ O	0.06 %	-	-
CuO	0.01 %	-	-

Fonte: próprio autor.

A partir do resultado da análise química por fluorescência para a amostra de BV é possível observar que a amostra BV é composta predominantemente por óxido de silício e que o cálcio foi incorporado ao sistema na forma de óxido, como esperado. Entretanto, os valores percentuais de massa esperados de acordo com a Tabela 1, que seriam de 52% de CaO e 48% de SiO₂, foram divergentes em relação aos valores obtidos na síntese. Este fato também poderia ser esperado, pois a rota utilizada para a síntese do biovidro, método Sol-Gel, favorece a formação de SiO₂. Os elementos incorporados serão tratados como modificadores de rede da matriz de sílica.

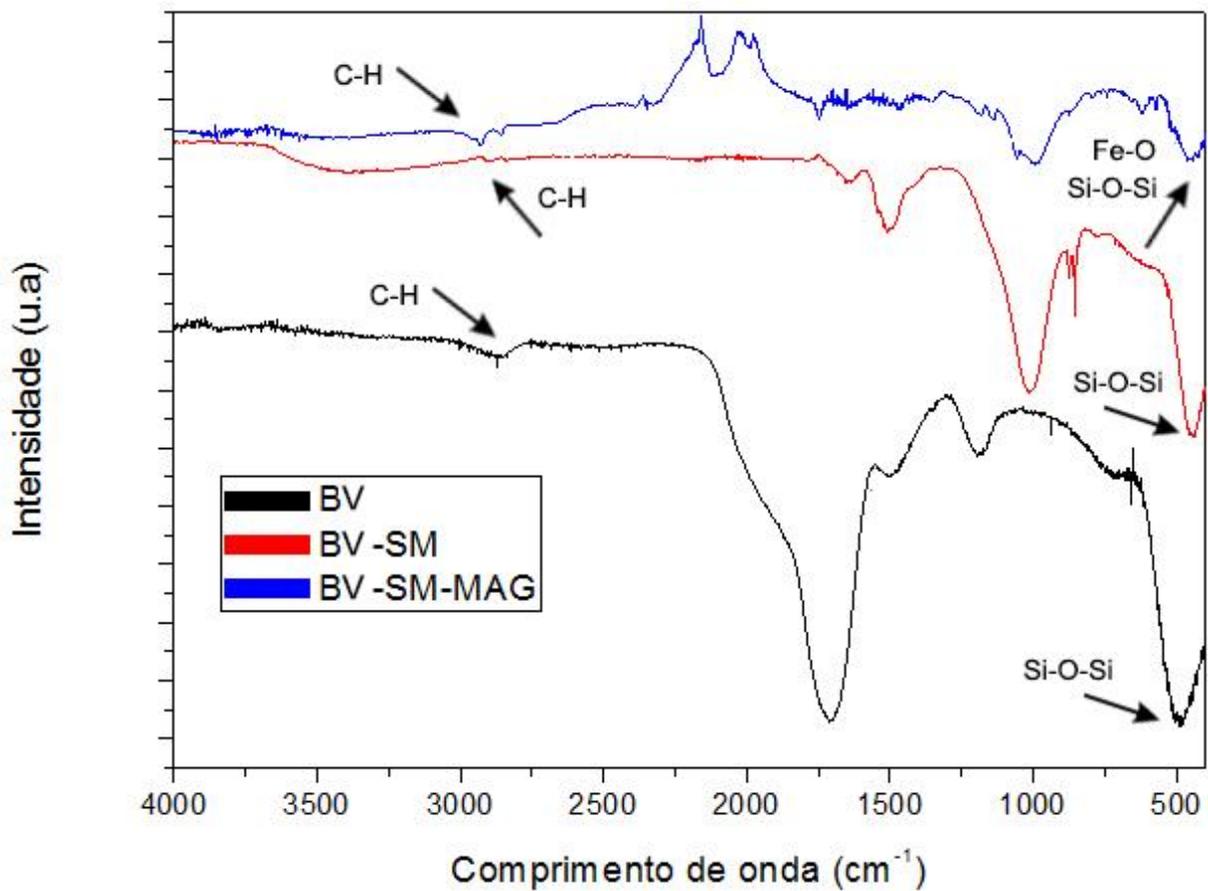
A Tabela 4 também confirma a incorporação de cálcio e samário na amostra BV-SM. Os valores percentuais de massa obtidos pela técnica de fluorescência estão distantes dos valores esperados listados na Tabela 1, valores estes de 60% de Sm₂O₃, 19,3% de CaO e 20,7% de SiO₂ em massa. A incorporação do samário e das nanopartículas magnéticas é evidenciada na Tabela 4 para a amostra BV-SM-MAG. Os valores esperados e obtidos encontram-se também distantes nesta amostra. Este fato que se repete para ambas as amostras, pode ser interpretado sob o ponto de vista de que ocorreu uma síntese que se assemelha ao processo Core-Shell, onde há inicialmente uma nucleação de samário, e posteriormente de magnetita, seguida de um encapsulamento vítreo. Desta forma, para fins da caracterização via método de Fluorescência de raios X, as partículas nucleadas podem não ter aparecido nesta varredura, sendo então apontado pela técnica, um baixo percentual em massa de samário e magnetita.

É possível notar que a inserção do óxido de ferro não afeta a incorporação do samário, mostrando que o método é adequado para a elaboração de um sistema visando à combinação de ambos os materiais.

5.3 FTIR

Os espectros obtidos para as amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG são exibidos na Figura 9.

Figura 9- Espectro no infravermelho das amostras de biovidro.



Fonte: próprio autor.

A análise do espectro de FTIR da amostra BV indica pela banda centrada em 950 cm^{-1} está relacionada com o estiramento SiO-H dos grupos silanois superficiais que fazem ligação de hidrogênio com as moléculas de água e correspondem às vibrações de estiramento dos grupos hidroxila. As bandas em 1691 cm^{-1} e 1649 cm^{-1} da ligação O-H são referentes ao modo de deformação das moléculas de água adsorvidas. Existem também bandas na região do número de onda característico das ligações Si-O-Si, estiramento de 460 cm^{-1} , 800 cm^{-1} e 1188 cm^{-1} (FERREIRA et al., 2010). A inclinação de cerca de 930 cm^{-1} está associada ao modo de vibração Si-O-Ca. (PEREIRA, 2014). As bandas na faixa de 2850 cm^{-1} a 3300 cm^{-1}

correspondem a ligações do tipo C-H segundo Celino (2016), dando indício de resíduos de TEOS ou álcool utilizados na síntese do biovidro.

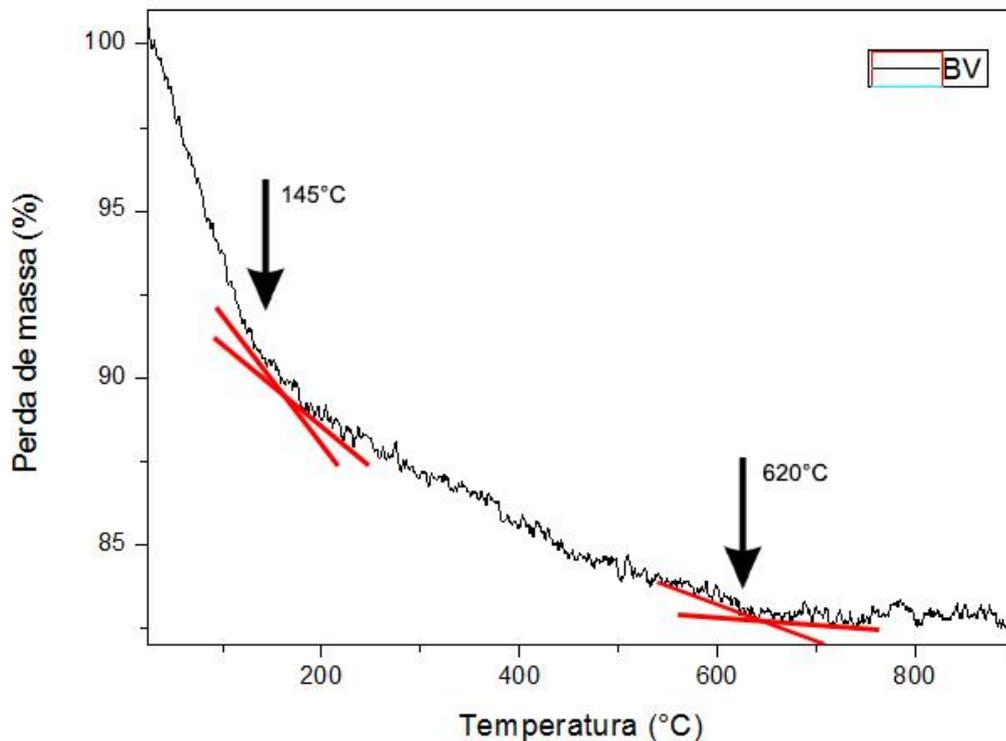
A análise do espectro de FTIR da amostra BV-SM sugere, de acordo com Fernandes (2010), que a incorporação de samário no sistema dá a este elemento a função de elemento modificador de rede, atuando também no deslocamento das bandas para regiões de maior comprimento de onda. Os elementos modificadores de rede são aqueles que apresentam ligações iônicas com ânions da rede vítrea.

A análise do espectro de FTIR da amostra BV-SM-MAG indica pelo pico observado em 511 cm^{-1} a confirmação da inserção do óxido de ferro na amostra BV-SM-MAG (FERREIRA et al., 2010). Houve uma sobreposição deste pico com o pico da ligação Si-O-Si (460 cm^{-1}). Sob o mesmo ponto de vista abordado para a amostra de BC-SM, inferimos que o óxido de ferro adicionado na síntese também atua como elemento modificador de rede.

5.4 Termogavimetria

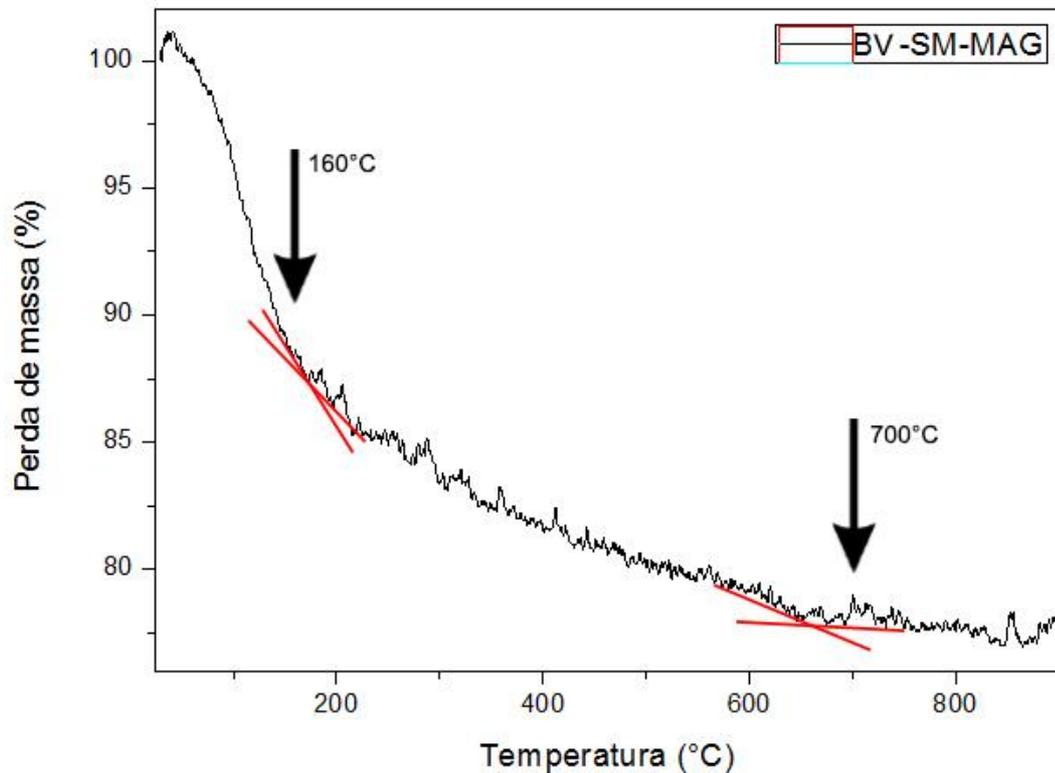
As curvas obtidas para as amostras BV e BV-SM-MAG são exibidas na Figura 10 e Figura 11.

Figura 10 - Análise térmica da amostra BV



Fonte: próprio autor.

Figura 11 - Análise térmica da amostra BV-SM-MAG



Fonte: próprio autor.

Através da figura 10 é possível perceber dois eventos relacionados à perda de massa na amostra BV. O primeiro evento ocorre entre 25°C e 145°C e pode ser atribuído à liberação de água fisicamente adsorvida na superfície do biovidro e licor de poros (subproduto de água e álcool das reações de condensação) que não foram removidas durante a secagem, indicando uma perda de massa de 9,66%. O segundo evento ocorre entre 145°C e 620°C) apresenta uma perda de massa de 7,35% e pode estar relacionado à eliminação dos nitratos residuais e à condensação de grupos silanol, como mostram os resultados apresentados por Mukundan et al (2013). A porcentagem de passa residual para a amostra BC é de 82,99%.

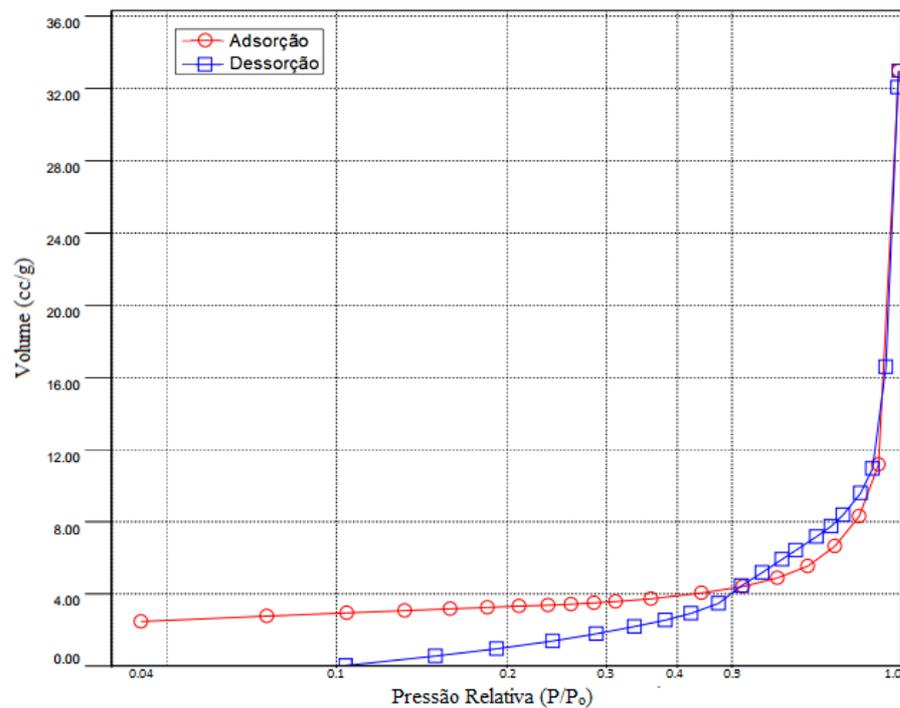
A Figura 11 mostra dois patamares relacionados à perda de massa na amostra BV-SM-MAG. O primeiro patamar existente entre 25°C e 160°C ocorre também devido à liberação de água fisicamente adsorvida na superfície do biovidro e licor de poros (subproduto de água e álcool das reações de condensação) que não foram removidas durante a secagem, indicando uma perda de massa de 11,66%. O segundo patamar (de 160°C até cerca de 700°C) apresenta uma perda de massa de 10,49% e pode estar relacionado à eliminação dos nitratos residuais e à condensação de grupos silanol, como mostram os resultados apresentados por Mukundan et al (2013). A porcentagem de passa residual para a amostra BV-SM-MAG é de 77,94%.

O comportamento da amostra BV-SM foi inesperado, por isto decidiu-se não apresentar o gráfico obtido nesta discussão.

5. 6 Área superficial pelo método BET

As isotermas obtidas para as amostras BV, BV-SM e BV-SM-MAG são exibidas na Figura 12, 13 e 14.

Figura 12 - Isoterma da amostra BV



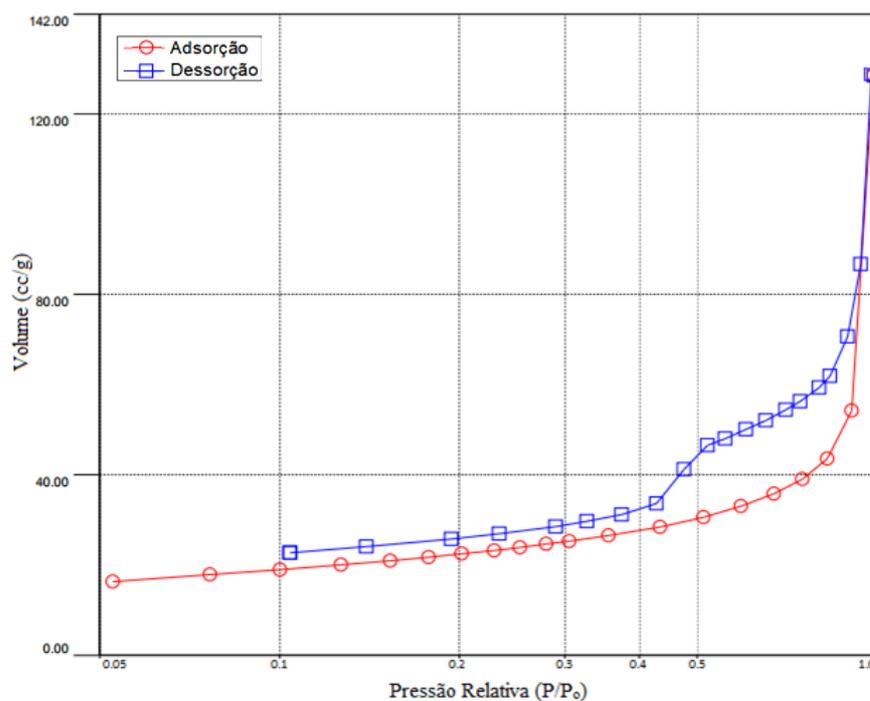
Fonte: próprio autor.

A análise de área superficial pelo método BET (Figura 8) mostrou que amostra BV apresenta uma área superficial de 11 m²/g obtida pela isoterma de adsorção. A amostra apresenta isoterma do tipo IV, típicos de materiais mesoporosos.

Isotermas do tipo IV são obtidas com adsorbentes mesoporosos. Esta isoterma, na maioria dos casos, exibe uma proeminente região na qual a pressão relativa varia pouco e o volume adsorvido aumenta bruscamente. Sua posição determina o tamanho do poro característico do material e dá indícios do volume de poro. Quanto menor sua inclinação mais homogênea é a distribuição de tamanho de poros (AMGARTEN,2006). A estrutura mesoporosa é característica de materiais obtidos por processo sol-gel e é desejável quando se trata de biomateriais por possuírem elevada área superficial, resultando em alta bioatividade e elevada tendência a biorreabsorção. (SANTOS, 2014).As curvas de adsorção e dessorção, quando representadas em um mesmo gráfico, podem mostrar o fenômeno de histerese. O

fenômeno é definido como a diferença existente entre as duas curvas. A isoterma de dessorção não se sobrepõe à de adsorção. Verifica-se que em um dado valor de atividade de água, o conteúdo de umidade da mostra é maior durante a dessorção do que durante a adsorção. A intensidade da histerese varia em função de fatores como natureza do material, mudanças físicas que ele sofre durante a hidratação ou desidratação, velocidade de dessorção etc. A temperatura, também, exerce forte influência (RIBEIRO, SERAVALLI, 2007). A classificação da IUPAC para isotermas de adsorção engloba quatro tipos de histerese, designados como H1, H2, H3 e H4. O Biovidro (BV), apresentando estrutura mesoporosa, possui histerese tipo H1, que é representativo de um adsorvente com uma estreita distribuição de poros relativamente uniforme (AMGARTEN,2006).

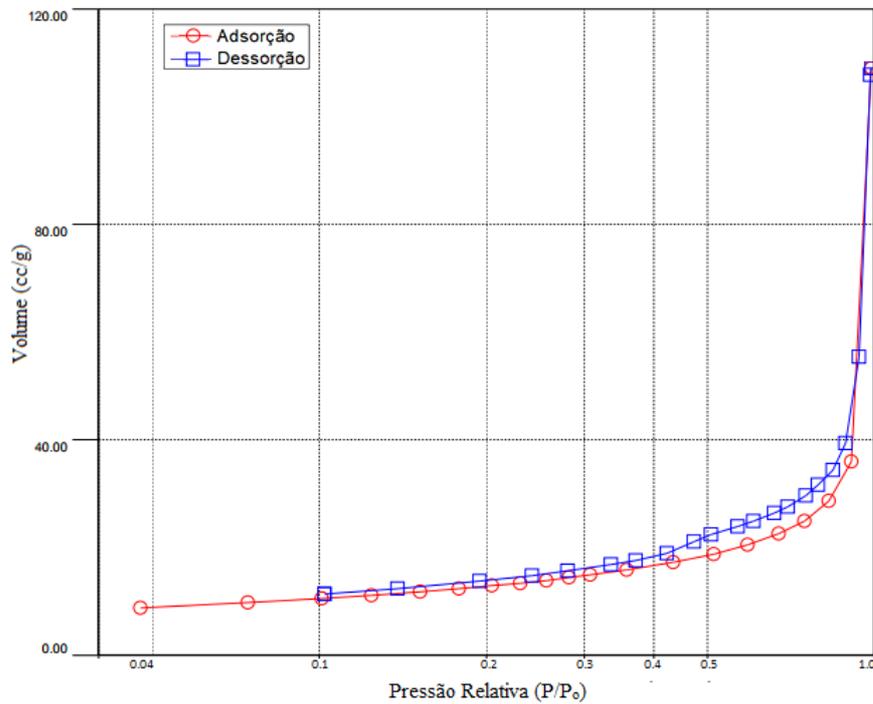
Figura 13 - Isotherma da amostra BC-SM



Fonte: próprio autor.

A análise de área superficial pelo método BET mostrou que amostra BV-SM apresenta uma área superficial de 79 m²/g. A amostra também apresenta isoterma do tipo IV (Figura 9), típica de materiais mesoporosos.

O Biovidro incorporado com Samário (BV-SM), apresentando estrutura mesoporosa, possui histerese tipo H1, que é representativo de um adsorvente com uma estreita distribuição de poros relativamente uniforme (AMGARTEN,2006).

Figura 14 - Isoterma da amostra BV-SM-MAG

Fonte: próprio autor.

A análise de área superficial pelo método BET mostrou que amostra BV-SM-MAG apresenta uma área superficial de 47 m²/g. A amostra também apresenta isoterma do tipo IV, características de materiais mesoporosos.

O Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG), apresentando estrutura mesoporosa, possui histerese tipo H1, que é representativo de um adsorvente com uma estreita distribuição de poros relativamente uniforme (AMGARTEN,2006).

Os valores de área superficial específica, volume e raio dos poros foram obtidos através da curva de adsorção do método BET. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 - Dados de área superficial específica, volume de poros e raio dos poros para as amostras de biovidros.

Amostra	Área Superficial Específica [m ² /g]	Volume dos poros [cc/g]	Raio do poro [nm]
BV	11	0,05	4
BV-SM	79	0,2	2
BV-SM-MAG	47	0,2	2

Fonte: próprio autor.

O aumento da área superficial observado nos resultados de Área Superficial Específica do Biovidro (BV) para o Biovidro com Samário (BV-SM) e Biovidro com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) é confirmado pelo aumento do volume de poros em função da diminuição do raio do poro. O acréscimo de Samário e de Samário e nanopartículas, fez com que o poro reduzisse de tamanho, conseqüentemente havendo um aumento do volume de poros. O aumento quando comparado à amostra BV pode ser relacionado à presença do samário na matriz cerâmica (ROCHA, 2005). A área superficial depende dos tamanhos e das formas das partículas e a presença das partículas de samário influencia no valor da área, aumentando assim o valor para a amostra BV-SM e reduzindo o volume de poros (PAIVA, 2005).

6 CONCLUSÕES

Foi possível produzir um sistema constituído basicamente de sílica e adicionar elementos nos quais desejou-se avaliar o comportamento. O Biovidro, o Biovidro a com samário e o Biovidro com samário e nanopartículas magnéticas obtidas pelo método sol-gel foram sintetizadas com êxito.

A caracterização do pó de biovidro mostrou que o material produzido é composto de partículas finas, em escala próxima a nanométrica. O valor da área superficial observado para a amostra BV (7.199 m²/g) está abaixo do esperado, porém pode ser explicado pelo colapso dos poros durante o processo de liofilização. Na amostra BV, com o aumento da temperatura ocorre uma acentuada perda de massa próxima entre 145 e 620 °C.

A caracterização da amostra BV-SM mostrou que a amostra apresenta fase Aragonita (CaCO₃), indicando cristalinidade na amostra. O valor de área superficial observado para a amostra BV-SM (33.352 m²/g) está relacionado com a presença do samário, que possui forma e tamanho de partículas diferente do biovidro, influenciando na área superficial. A presença do samário na amostra é confirmada pela análise de fluorescência de raios X. Ocorreu um fenômeno típico ao que ocorre no processo Core-Shell, onde houve inicialmente uma nucleação de samário, e posteriormente de magnetita, seguida de um encapsulamento vítreo. A amostra de Biovidro (BV) apresentou difratograma característico de material aproximadamente 100% amorfo. A amostra de Biovidro incorporado com Samário (BV-SM) apresentou grau de cristalinidade de 87,81%. A amostra de Biovidro incorporado com Samário e Magnetita (BV-SM-MAG) apresentou grau de cristalinidade de 77,95%. Os valores foram obtidos através do software XRD7000.

Para o biovidro BV-SM-MAG, a caracterização mostrou que o pó produzido é formado pela fases do biovidro, samário e magnetita e os resultados de difração de raios X indicam também a presença da fase aragonita. A diminuição da área superficial (25.254 m²/g) comparada a amostra BV-SM, pode ser justificada pela presença das nanopartículas magnéticas, que apresentam grande quantidade de macroporos e de mesoporos acima de 100 Å, diminuindo a área superficial. Foi observada uma maior perda de massa próxima entre 160 e 700 °C para essa amostra devido à eliminação dos nitratos residuais e à condensação de grupos silanol.

Comparando as três amostras, a amostra BV apresenta maior pureza e menor área superficial. Entretanto, os biovidros incorporadas apresentam formação de aragonita e maior área superficial. Todas as amostras apresentam isotermas do tipo IV, característica de material mesoporoso.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Para atividades futuras para a continuidade do presente trabalho, sugere-se os estudos abaixo relacionados:

- a) Aperfeiçoar os parâmetros de síntese, bem como:
 - a. Ajustar proporções em massa de elementos;
 - b. Variar o tempo de preparo de forma a investigar se o um tempo maior estaria relacionado com o fornecimento de condições para a total síntese de material amorfo, ou se a presença dos materiais a serem incorporados de fato contribuem para a cristalinidade do biovidro.
 - c. Sob o ponto de vista de uma investigação mais criteriosa, avaliar o comportamento individual de cada material adicionado.
- b) Avaliar a citotoxicidade do biovidro produzido, bem como a biocompatibilidade do mesmo.
- c) Avaliar a absorção de energia do campo magnético alternado da biovidro contendo biovidro, samário e magnetita.
- d) Avaliar a capacidade de produção de calor das sementes contendo biovidro, samário e magnetita.
- e) Realizar ensaios para dosar a quantidade eficaz de biomaterial para sua aplicação médica.
- f) Avaliar os contaminantes dosimétricos a partir dos materiais que foram utilizados na síntese do biovidro de forma a garantir que apenas o elemento samário torne-se radioativo no biomaterial dentro das faixas de tempo e radiação esperados.
- g) Realizar testes de dissolução em fluidos corpóreos para avaliar os parâmetros de comportamento do biovidro juntamente com as células humanas.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMGARTEN, Dione Rodrigues. **Determinação do Volume Específico de Poros de Sílicas Cromatográficas Por Dessorção de Líquidos em Excesso**. 2006. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Estadual de Campinas, Belo Horizonte, 2006.

ANDRÄ, W.; D'AMBLY, C.; HERGT, R.; HILGER, I.; KAISER, W. Temperature distribution as function of time around a small spherical heat source of local magnetic hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Elsevier, v. 194, n. 1, p. 197–203, 1999.

ARCOS D., del REAL R. P., and VALLET-REGÍ M. **A novel bioactive and magnetic biphasic material**. *Biomaterials*, V. 23:p. 2151–2158, 2002.

BARRAT, G. Colloidal drug carriers: achievements and perspectives. **Cellular and Molecular Life Sciences**, 60, p. 21-37, 2003.

BATLLE, X.; LABARTA, A. Finite-size effects in fine particles: magnetic and transport properties. **Journal of Physics D: Applied Physics**, IOP Publishing, v. 35, n. 6, p. R15, 2002.

BUDÄUS, L.; BOLLA, M.; BOSSI, A.; COZZARINI, C.; CROOK, J.; WIDMARK, A.; WIEGEL, T. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. **European urology**, Elsevier, v. 61, n. 1, p. 112–127, 2012.

CAMPBELL A. M., BAILEY I. H., and BURTON M. A. **Analysis of the distribution of intra-arterial microspheres in human liver following hepatic yttrium-90 microsphere therapy**. *Phys Med Biol*, V. 45(4):p. 1023–1033, 1988.

CARVALHO, Raquel Guilherme de. **Propriedades fotocatalítica e fotoluminescente de ZnO:Smx obtidos a partir das sínteses hidrotermal por micro-ondas e precursores poliméricos**. 2016. 100f. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Centro de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

CELINO, Karoline Nóbrega. **Síntese e Caracterização de Copolímeros Poli(N-isopropilacrilamida-co-6-O-viniladipoil-D-glicose)**. 2016. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rio Grande do Norte, 2016.

DENARDI, U. A.; MATSUBARA, M.; BICUDO, F.; OKANE, E.; MARTINS, C.; MOSCA-TELLO, E. **Enfermagem em radioterapia**. São Paulo: Lemar, 2008.

EHRHARDT G. J. and DAY D. E. **Therapeutic use of ^{90}Y microspheres**. *Int J Rad Appl Instrum B*, V. 14:p. 233–242, 1987.

FALLEIROS, J. P. B.; BRANDL A. L.; FONSECA, A.R.A. Aplicações da Nanotecnologia no Diagnóstico e Tratamento de Câncer. **Nucleus**, Fundação Educacional de Ituverava, v8, n.1, p. 151 – 152, 2011.

FERNANDES, G. R.; **Síntese e caracterização de vidros transparentes contendo metais pesados para aplicação em fotônica**. 43f. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Física, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, 2010.

FERREIRA, R.; PEREIRA, I.; CAVALCANTE, L.; GAMARRA, L.; CARNEIRO, S.; JR, E. A.; FABRIS, J.; DOMINGUES, R.; ANDRADE, A. **Synthesis and characterization of silica-coated nanoparticles of magnetite**. *Hyperfine Interactions*, Springer, v. 195, n. 1-3, p. 265–274, 2010.

FERRER, M.; SUÁREZ, J. F.; GUEDEA, F.; FERNÁNDEZ, P.; MACÍAS, V.; MARIÑO, A.; HERVAS, A.; HERRUZO, I.; ORTIZ, M. J.; VILLAVICENCIO, H. et al. **Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer**. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, Elsevier, v. 72, n. 2, p. 421–432, 2008.

FIGUEIREDO, K. C. S.; ALVES, T. L. M.; BORGES, C. P. Poly(vinyl alcohol) films crosslinked by glutaraldehyde under mild conditions. **Journal of applied polymer science**, v. 111, p. 3074–3080, 2009.

GOYA, G.; GRAZU, V.; IBARRA, M. **Magnetic nanoparticles for cancer therapy**. Current Nanoscience, Bentham Science Publishers, v. 4, n. 1, p. 1–16, 2008.

GRIMM, P.; BILLIET, I.; BOSTWICK, D.; DICKER, A. P.; FRANK, S.; IMMERZEEL, J.; KEYES, M.; KUPELIAN, P.; LEE, W. R.; MACHTENS, S. et al. **Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. results from the prostate cancer results study group**. BJU international, Wiley Online Library, v. 109, n. s1, p. 22–29, 2012.

HAERTEL, M. E. M. **Estudo do Protocolo de Cálculos Dosimétricos em Braquiterapia com Sementes Implantáveis**. 2007. 39 f. Projeto de Pesquisa - Curso de Física, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2007.

HÄFELI U. O., ROBERTS W. K., PAUER G. J., KRAEFT S., and MACKLIS R. M. **Stability of biodegradable radioactive rhenium (re-186 and re-188) microspheres after neutron-activation**. Applied Radiation and Isotopes, V. 27(10):p. 869–879, 2001.

HARRIS, L. A. **Polymer stabilized magnetite nanoparticles and poly (propylene oxide) modified styrene-dimethacrylate networks**. Virginia Tech, 2002.

HEIDENREICH, A.; BELLMUNT, J.; BOLLA, M.; JONIAU, S.; MASON, M.; MATVEEV, V.; MOTTET, N.; SCHMID, H.-P.; KWAST, T. van der; WIEGEL, T. et al. **Eau guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease**. European urology, Elsevier, v. 59, n. 1, p. 61–71, 2011.

HERGT, R.; ANDRÄ, W. Magnetic hyperthermia and thermoablation. **Magnetism in Medicine: A Handbook**, Second Edition, Wiley Online Library, p. 550–570, 2007.

HERGT, R.; DUTZ, S.; MÜLLER, R.; ZEISBERGER, M. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. **Journal of Physics: Condensed Matter**, IOP Publishing, v. 18, n. 38, p. S2919, 2006.

HUANG M. H., SOYEZ H. M., DUNN B. S., and ZINK J. I. **In Situ Fluorescence Probing of Molecular Mobility and Chemical Changes during Formation of Dip - Coated Sol-Gel Silica Thin Films**. *Chem. Mater.*, v. 12, p. 231–235, 2000.

Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

ITO, A.; SHINKAI, M.; HONDA, H.; KOBAYASHI, T. **Medical application of functionalized magnetic nanoparticles**. *Journal of bioscience and bioengineering*, Elsevier, v. 100, n. 1, p.1–11, 2005.

KAMALIAN, R. et al. **Synthesis and characterization of bioactive glass/forsterite nanocomposites for bone and dental implants**. *Original Papers*, Tehran, v. 4, n. 56, p.331-340, out. 2012.

KAWASHITA M., YAO T., MIYAJI F., KOKUBO T., and TAKAOKA G. H. **Preparation of Glasses for Radiotherapy by ion Implantation**. *Radiat. Phys. Chem.*, V. 46(2):p. 269–274, 1995.

KNOBEL, M.; GOYA, G. F. **Ferramentas magnéticas na escala do átomo**. *Scientific American Brasil*, 31, p. 58-66, 2004.

LEE, Ester Mi Ryoung. **Análise in vitro da morfologia superficial de uma nova formulação de biovidro associado ao laser de Nd:YAG e laser de CO2 sobre dentina humana**. 2017. 107 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

MAGALHÃES, Fabiano. **Síntese e Caracterização de Óxidos de Ferro e Compósitos para Aplicações no Tratamento Redox de Efluentes Aquosos**. 2008. 215 f. Tese (Doutorado) - Curso de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

MAHMOUDI, M.; SANT, S.; WANG, B.; LAURENT, S.; SEN, T. **Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (spions): development, surface modification and applications in chemotherapy**. *Advanced drug delivery reviews*, Elsevier, v. 63, n. 1, p. 24–46, 2011.

MANTRAVADI R.V., SPIGOS D. G., TAN W. S., and FELIX E. L. **Intraarterial yttrium 90 in the treatment of hepatic malignancy**. *Radiology*, V. 142:p. 783–786, 1982.

MOURÃO, A. P.; OLIVEIRA, F. A. d. **Fundamentos de radiologia e imagem**. São Caetano do Sul: Difusão, 2009.

MUKUNDAN, Lakshmi M. et al. A new synthesis route to high surface area sol gel bioactive glass through alcohol washing. **Biomatter**, Online, v. 3, n. 2, mar. 2013.

NASSAR, E. J.; MESSADDEQ, Y.; RIBEIRO, S. J. L.; **Base And Acid Catalysis In The Preparation Of Functionalized Silica Obtain By Sol-Gel Method**. *Quim. Nova* p; 25-27, 2002.

PANKHURST, Q. A. et al. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, 36, p. 167-181, 2003.

PEREIRA, Rafaela do V. et al. **Scaffolds of PDLA/Bioglass 58S Produced via Selective Laser Sintering**. *Materials Research*, 17, p. 33-38, 2014.

QI, W. et al. **Core-Shell Nanostructures: Modeling, Fabrication, Properties, and Applications**. *Journal of Nanomaterials*, 2012.

RIBEIRO, Eliana Paula; SEVARALLI, Elisena A. G. **Química de Alimentos**. 2ª ed. São Paulo: Blucher, 2007.

ROBERTO, Wanderley dos Santos. **Desenvolvimento e Análises de Sementes Sintetizadas Através da Rota Sol-Gel para Implantes em Tumores de Próstata**. 2005. 147 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Metalúrgica e de Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2005.

ROBERTO, W.; PEREIRA, M.; CAMPOS, T. **Dosimetric analysis and characterisation of radioactive seeds produced by the sol-gel method.** TRANS TECH PUBL. Key Engineering Materials. [S.l.], 2002. v. 240, p. 579–582.

ROCHA, Soraya Maria Rizzo da. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE PRECURSORES PARA CATALISADORES TERMICAMENTE ESTÁVEIS À BASE DE LANTANÍDEOS PELO MÉTODO SOL - GEL.** 2005. 118 f. Tese (Doutorado) - Curso de Tecnologia Nuclear - Materiais, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005

ROSENSWEIG, R. E. Heating magnetic fluid with alternating magnetic field. **Journal of magnetism and magnetic materials**, Elsevier, v. 252, p. 370–374, 2002.

SANTOS, Alessandra Nogueira. **Síntese, caracterização e avaliação citotóxica de vidro bioativo com adição de diferentes proporções de cério.** 2014. 83 f. Tese (Doutorado) - Curso de Engenharia Metalúrgica e de Minas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2014.

SIEGEL R. L., MILLER K. D. JERNAL, A. **A cancer journal for clinicians.** Cancer Statistics. v 65(1), p. 5-29, 2015.

SYLVESTER, J. E.; GRIMM, P. D.; WONG, J.; GALBREATH, R. W.; MERRICK, G.; BLASKO, J. C. **Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I 125 prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience.** International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, Elsevier, v. 81, n. 2, p. 376–381, 2011.

TARTAJ, P.; MORALES, M. del P.; VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S.; GONZÁLEZ-CARREÑO, T.; SERNA, C. J. **The preparation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine.** Journal of Physics D: Applied Physics, IOP Publishing, v. 36, n. 13, p. R182, 2003.