

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
CURSO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA**

GEOVANA JÉSSICA AMORIM

**MAGNETISMO E SUAS APLICAÇÕES BIOMÉDICAS: VETORIZAÇÃO DE
FÁRMACOS E HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

**NATAL
2016**

GEOVANA JÉSSICA AMORIM

**MAGNETISMO E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS: VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS
E HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Monografia apresentada à Universidade do Estado do Rio Grande do Norte – UERN - como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Ciência e Tecnologia.

ORIENTADORA: Profa. Dra. Ana
Lúcia Dantas

NATAL

2016

**Catálogo da Publicação na Fonte.
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.**

Amorim, Geovana Jéssica

Magnetismo e aplicações biomédicas: vetorização de fármacos e hipertermia magnética. / Geovana Jéssica Amorim. - Natal - RN, 2016.

39 p.

Orientador(a): Prof. Dr. Ana Lúcia Dantas

Monografia (Bacharel em Ciência e Tecnologia). Universidade do Estado do Rio Grande do Norte.

1.Magnetismo - Aplicações biomédicas. 2. Nanopartículas magnéticas. 3.Vetorização de fármacos. Hipertermia magnética. I. Dantas, Ana Lúcia. II. Universidade do Estado do Rio Grande do Norte. III. Título.

UERN / BC

CDD 536.7

Bibliotecária: Jocelania Marinho Maia de Oliveira CRB 15 / 319

GEOVANA JÉSSICA AMORIM

**MAGNETISMO E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS: VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS
E HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Aprovada em _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Lúcia Dantas - Orientador
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Profa. Dra. Andrea Jane da Silva
Universidade do Estado do Rio Grande do Norte

Leonardo Linhares Oliveira
Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Dedico este trabalho aos meus pais, Francisco Damião e Gizélia Maria; ao meu irmão Geovany, meus avós maternos, José Fernandes e Joana Gomes (in memoriam) e paternos, Raimundo e Maria de Joana; a todos meus familiares e amigos que com muito carinho, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa da minha vida

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus por ter me dado força para vencer todo e qualquer obstáculo. . .

Aos meus pais pelo amor, carinho, incentivo e o apoio incondicional, se não fosse por eles eu não estaria concluindo essa etapa tão esperada da minha vida. . .

A minha orientadora Profa. Dra. Ana Lúcia Dantas, pelo tempo dedicado as orientações, pelas correções e incentivos.

A Universidade do Estado do Rio Grande do Norte - UERN, seu corpo docente, direção e administração que sempre estiveram presentes prontos a ajudar no que estivesse ao alcance.

Aos meus familiares que estiveram comigo o tempo todo me ajudando no que eu precisei.

As minhas amigas, irmãs, colegas de classe Luana e Zaira que foram joias preciosas que Deus colocou em meu caminho para juntas vencermos os obstáculos do curso e da vida.

Aos meus colegas que durante esse curso somaram comigo para que pudéssemos alcançar nossos objetivos.

Aos meus amigos que estiveram sempre prontos para me ouvir e dar uma palavra de apoio, com certeza a colaboração deles foi essencial para que eu não abandonasse minha luta.

E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

A área do magnetismo tem se mostrado bastante promissora em diversas aplicações devido a sua capacidade de atração à distância. O Magnetismo e suas aplicações tem ganhado destaque cada dia mais após o avanço da nanotecnologia, possibilitando a utilização de nanopartículas magnéticas. A utilização de nanopartículas magnéticas em aplicações biomédicas mostrou-se bastante promissora e inovadora. Sendo assim, é considerada uma área interdisciplinar que envolve conhecimentos de Física, Biologia, Química, Engenharia, dentre outras áreas de conhecimento. No nosso trabalho, temos como foco principal o magnetismo e aplicações biomédicas, enfatizando duas técnicas que vêm sendo utilizadas no tratamento de doenças oncológicas: a técnica de vetorização magnética de fármacos e da hipertermia magnética. Objetivo do nosso trabalho é analisar as técnicas de vetorização magnética de fármacos e de hipertermia magnéticas em detrimento de outras técnicas alternativas utilizadas no tratamento câncer. Nós utilizamos a metodologia da pesquisa bibliográfica, sendo feita a partir de materiais já elaborados, como livros, artigos, teses. As duas técnicas são técnicas consideradas menos invasivas e são capazes de minimizar os efeitos colaterais causados pelas técnicas convencionais, sendo consideradas mais seletivas e em alguns casos até possuem efeitos mais rápidos, visto que os medicamentos utilizados irão agir diretamente no local a ser tratado. Tanto a comunidade acadêmica como a indústria farmacêutica tem investido tempo de pesquisa científica e tecnológica, bem como recursos financeiros para o desenvolvimento de técnicas terapêuticas magnéticas.

Palavras-chave: Magnetismo. Aplicações biomédicas. Nanopartículas magnéticas. Vetorização de fármacos. Hipertermia magnética.

ABSTRACT

The area of magnetism has been shown very promising in various applications, due to its capacity to attraction at distance. Magnetism and its applications have gained prominence every day more after the advancement of nanotechnology, allowing the use of magnetic nanoparticles. The use of magnetic nanoparticles for biomedical applications, proved very promising and innovative, so is considered an interdisciplinary area that involves knowledge of Physics, Biology, Chemistry, Engineering and from other areas of knowledge. In our work we have focused primarily on magnetism and biomedical applications, emphasizing two techniques that have been used in the treatment of oncological diseases, being the magnetic targeting drug delivery and magnetic hyperthermia. Objective of this paper and analyze techniques magnetic targeting drug delivery and magnetic hyperthermia over other alternative techniques used in cancer treatment. We used the methodology of literature, being made from materials already prepared, such as books, articles, theses. The two techniques are considered less invasive techniques and are able to minimize side effects caused by conventional techniques, is considered more selective and in some cases have more rapid effects seen that drugs used will act directly on the site to be treated. Both the academic community and the pharmaceutical industry has invested time to scientific and technological research as well as financial resources for the development of magnetic therapy techniques.

Keywords: Magnetism. Biomedical applications. Magnetic nanoparticles. Vectorization of drugs. Magnetic hyperthermia.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. NANOMAGNETISMO	13
2.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE O MAGNETISMO	13
2.2. CLASSIFICAÇÃO DOS MATERIAIS.....	15
2.2.1. Materiais Ferromagnéticos	15
2.2.2. Materiais Antiferromagnéticos	16
2.2.3. Materiais Ferrimagnéticos	17
2.3. PROPRIEDADES DE PARTÍCULAS MAGNÉTICAS.....	19
2.4. NANOTECNOLOGIA	21
3. MAGNETISMO E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS	23
3.1. VETORIZAÇÃO MAGNÉTICA DE FÁRMACOS	26
3.2. HIPERTERMIA MAGNÉTICA.....	30
4. CONCLUSÕES	36
5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

1. INTRODUÇÃO

Nosso trabalho consiste numa revisão da literatura de área de magnetismo, com ênfase em aplicações magnéticas em sistemas biomédicos. Entre as várias aplicações biomédicas, focamos em duas técnicas de tratamentos alternativos: a vetorização magnética de fármacos e hipertermia magnética.

A técnica de vetorização magnética de fármacos consiste no fato de que o medicamento acompanhado de partículas magnéticas é guiado até chegar na área de atuação onde, então, deve ser liberado o fármaco. Enquanto que a hipertermia magnética consiste no aquecimento do tecido local a ser tratado, como por exemplo, o tecido canceroso, devido a oscilação do momento magnético de nanopartículas magnéticas por ação de um campo magnético oscilante.

Se combinadas as duas técnicas a região do tumor é tratada pelo fármaco e tratada pelo aquecimento promovido pela oscilação do momento magnético da partícula. O uso combinado dessas duas técnicas pode aumentar muito a eficiência do tratamento. Além disso, o aumento da eficiência do tratamento, promove diminuição dos efeitos colaterais, já que a ação é localizada e, conseqüentemente, menos fármaco será utilizado. Essas técnicas são consideradas menos invasivas e extremamente promissoras.

Em ambas as técnicas, há que se acompanhar as várias propriedades das partículas magnéticas que são usadas no ferrofluido, fluido a base de partículas de óxidos de ferro, que são magnéticas e devem ser biocompatíveis para serem utilizadas nessas duas técnicas. O controle das propriedades desse ferrofluido é complexo, mas é superimportante para o sucesso das aplicações magnéticas em sistemas biomédicos.

Como é de conhecimento comum, todos sabem que ímãs se atraem, ou se repele. Portanto, considerando que os vasos sanguíneos são extremamente estreitos, com seção reta com áreas de alguns centímetros quadrados, o magnetismo dessas partículas, que serão injetadas através de um ferrofluido em seres vivos, deve ter propriedades especiais que impeçam a aglomeração de partículas que, como consequência, podem promover infartos dos vasos sanguíneos. Sendo assim, levando em consideração essa afirmação, as partículas magnéticas que serão utilizadas devem ter propriedades especiais, de modo que o

magnetismo delas só aparece na presença de um campo magnético externo aplicado.

Os seres vivos são capazes de gerar campos magnéticos e também são sensíveis a campos magnéticos, esses efeitos dão origem ao que chamamos de biomagnetismo (GONÇALVES, 2009). A partir desses efeitos torna-se possível encontrar novas informações que são úteis para entendimento de sistemas biofísicos, desde diagnósticos clínicos até a terapia.

O Magnetismo, principalmente no contexto de desenvolvimento de técnicas de tratamento contra algumas doenças, é de grande relevância para o desenvolvimento e qualidade de vida da humanidade. O tratamento contra o câncer tem sido um dos principais focos da pesquisa científica das ciências da saúde. Embora a técnica de vetorização magnética de fármacos possa alcançar uma diversidade muito maior de tratamentos, não sendo exclusivo do câncer, pode auxiliar muito o tratamento no câncer se combinada com a técnica de hipertermia magnética, visto que essa enfermidade é silenciosa e tem se destacado como o mal do século.

O Magnetismo e suas aplicações biomédicas são temáticas que têm se desenvolvido muito mais pelo caráter interdisciplinar do que pelo caráter especializado de uma única área. Esse tema está contemplado na Física, na Medicina, na Biologia, na Química, na Farmácia, nas Engenharias, entre outras ciências.

O estudo de aplicações magnéticas em sistemas biomédicos é importante tanto do ponto de vista da Ciência Básica quanto do desenvolvimento de aplicações tecnológicas. As aplicações tecnológicas e a pesquisa científica se auto alimentam, uma evolui demandada pela outra e vice-versa.

Do ponto de vista de biomagnetismo e das aplicações biomédicas, há uma grande demanda da sociedade por técnicas de terapia não invasivas, que possam diminuir os riscos da fatalidade e os efeitos colaterais das técnicas disponíveis atualmente.

O objetivo geral do nosso trabalho é analisar sistemas magnéticos em técnicas de tratamentos alternativos por meio de pesquisas bibliográficas. Através dessa análise, buscaremos também analisar as vantagens e desvantagens da utilização das duas técnicas: a vetorização de fármacos e hipertermia magnética e

fazer comparações entre a técnica de hipertermia magnética em detrimentos de outras técnicas que são consideradas mais agressivas, ou seja, apresentam mais efeitos colaterais, no tratamento de doenças, em destaque as doenças oncológicas. Para o desenvolvimento do nosso trabalho, optamos por pesquisa bibliográfica. Por meio desta, faremos um estudo comparativo de técnicas de tratamentos, utilizando estudos publicados, analisando as suas várias contribuições científicas. Portanto, nossa pesquisa será baseada em materiais já elaborados, constituídos principalmente de livros e artigos científicos.

Há um amplo leque de pesquisa básica e aplicada envolvidas nessa área, o que despertou nosso interesse para o desenvolvimento deste trabalho, visto que é uma área interdisciplinar que contempla várias áreas do conhecimento como a Física, Química, Biologia, Engenharia, entre outras. Lavando em consideração que cada dia mais a sociedade vêm buscando técnicas de terapia não invasivas, que possam diminuir os riscos da fatalidade e os efeitos colaterais das técnicas disponíveis atualmente.

Além da Introdução e das Conclusões, este estudo está constituído de duas seções. Inicialmente, na seção referente ao item 2, fazemos um breve relato sobre o histórico do magnetismo, os tipos de materiais, bem como as propriedades de nanopartículas magnéticas para aplicações biomédicas. Ademais, apresentamos novas técnicas de tratamento a partir do desenvolvimento da nanotecnologia, que tem sido destaque nos dias atuais por ser de caráter promissor possibilitando aplicações não biomédicas, como também na indústria de gravação magnética.

Na seção seguinte, item 3, descrevemos técnicas de aplicações biomédicas e mostramos detalhadamente as duas técnicas: vetorização de fármacos e hipertermia magnética, que são foco do nosso trabalho. Além disso, apresentamos os principais desafios para utilização, importância das mesmas para o diagnóstico e tratamentos de doenças.

Após essas abordagens, faremos um apanhado geral da nossa pesquisa, os resultados obtidos através da mesma e as discussões.

1. NANOMAGNETISMO

1.1. BREVE HISTÓRICO SOBRE O MAGNETISMO

Há muitas décadas observou-se que certos corpos têm a propriedade de atrair ferro. Esses corpos foram chamados de ímãs. O magnetismo sempre foi algo fascinante observado pelo homem, como por exemplo, o comportamento dos ímãs e alguns aparelhos que são produzidos baseados em suas propriedades que encantam desde as crianças até os pesquisadores mais experientes. Há relatos que o nome magnetismo se deu pelo fato de ter sido encontrado um óxido de ferro (Fe_3O_4 - magnetita) com propriedades de atrair outros minerais à base de ferro em uma região chamada Magnésia (EPAMINO, 2012). A primeira grande aplicação tecnológica do magnetismo foi a bússola, que foi fundamental na época das grandes descobertas.

O magnetismo teve grande destaque por causa da sua capacidade de atração à distância, essa propriedade de atração despertou interesse em muitos pensadores ao longo dos séculos.

O magnetismo ganhou uma dimensão maior no início do século XIX pela sua correlação com a eletricidade, mostrada pelo Físico dinamarquês Hans-Christian Oersted (1777-1851), sendo investigada detalhadamente pelos físicos: o francês André Marie Ampère (1775-1836) e o inglês Michael Faraday (1791-1867), em que mostraram a relação do campo magnético com a corrente elétrica. Não parou por aí, logo em seguida a essa relação entre o campo magnético e a corrente elétrica foi elucidada teoricamente pelo escocês James Clerk Maxwell (1831 - 1879) (PEDROSA, 2013, p.6).

Para EPAMINO (2012), no século XX, destacou-se a teoria da Mecânica Quântica, que contou com contribuições de diversos cientistas, como Bohr, Schroedinger, Heisenberg e outros colaboradores.

A mecânica quântica possibilitou uma expansão na compreensão do magnetismo. Explicação dos momentos magnéticos atômicos e o estabelecimento da unidade fundamental o momento magnético, o magnéton de Bohr a descrição do spin do elétron o ferromagnetismo e a origem do campo Weiss com a famosa interação de troca. (EPAMINO, 2012, p. 28).

Por meio do entendimento teórico dos fenômenos magnéticos deram-se os avanços da área. Foram identificadas propriedades a partir das quais se classificou

os materiais magnéticos. Como por exemplo, a partir da energia de troca entre átomos vizinhos pode-se identificar se os materiais eram ferromagnéticos, ferrimagnéticos ou antiferromagnéticos. Também a partir de sua resposta a parâmetros externos, como um campo magnético externo aplicado, pode-se identificar se os materiais são paramagnéticos, quando a magnetização responde na mesma direção e sentido do campo externo aplicado, ou diamagnéticos, quando a magnetização responde na mesma direção, mas no sentido oposto ao do campo externo aplicado.

Sendo assim, o amplo entendimento do magnetismo, em conjunto com o desenvolvimento de técnicas de crescimento de materiais e de caracterização ampliou o leque de aplicações magnéticas.

Por meio das propriedades magnéticas dos materiais, podemos saber qual material será mais adequado para determinadas aplicações, sejam biomédicas, onde se requer uma instabilidade térmica, ou gravações magnéticas, que requer partículas altamente estáveis termicamente.

Os pesquisadores continuaram buscando inovações tecnológicas a partir do nanomagnetismo. O desafio das novas investigações era atingir dimensões menores, a conhecida atualmente escala nanométrica. Um nanômetro vale 1×10^{-9} metros ou um milionésimo de milímetro. O nanomagnetismo se desenvolveu junto com o advento da nanotecnologia que permitiu o crescimento, manipulação e caracterização de materiais nanomagnéticos.

“O nanomagnetismo trata-se do estudo de propriedades em escala de nanômetro (1×10^{-9}), possibilitando aplicações de nanopartículas, nanofios, filmes finos, nanodots e multicamadas magnéticas.” (MILLS apud PEDROSA, 2013, p.7)

A aplicação de maior sucesso e teve destaque nas últimas décadas foi à gravação magnética, pois através do desenvolvimento de sistemas nanoestruturados proporcionou uma maior capacidade de armazenamento em discos rígidos magnéticos. (PEDROSA, 2013, p.26).

Com base nos estudos sobre as técnicas de crescimento de materiais magnéticos nanométricos, surgiu um novo leque de aplicações. Em um estudo investigativo sobre o nanomagnetismo e suas possíveis aplicações, percebeu-se o surgimento de novas propriedades magnéticas, que só apareciam em sistemas com dimensões da ordem de nanômetros (10^{-9} m).

1.2. CLASSIFICAÇÃO DOS MATERIAIS

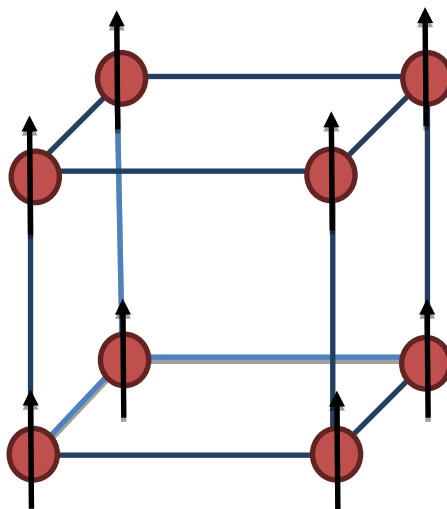
1.2.1. Materiais Ferromagnéticos

Materiais ferromagnéticos apresentam um fenômeno de ordenamento magnético, de modo que a partir de uma interação eletrônica entre os átomos vizinhos, onde os momentos magnéticos associados a seus átomos se orientam paralelamente entre si.

Para Drumond (2012, p.10-11), “No ferromagnetismo os momentos magnéticos dos diferentes átomos estão alinhados paralelamente entre si. Esses materiais apresentam um momento magnético resultante e uma alta e positiva susceptibilidade magnética.”

Na Figura 1, mostramos uma célula magnética unitária do tipo cúbica simples, esquemática, onde a interação eletrônica de átomos vizinhos favorece um alinhamento paralelo dos momentos magnéticos, também chamado ordenamento ferromagnético (KITTEL, 2006).

Figura 1 - Representação do alinhamento paralelo dos momentos magnéticos em um material ferromagnético

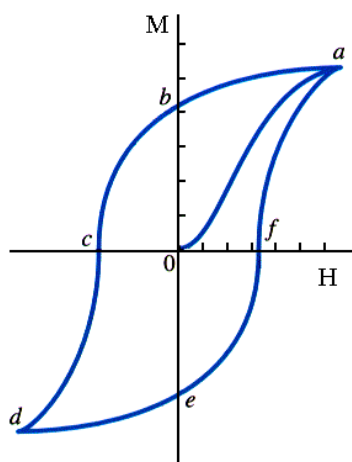


Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Alguns exemplos de materiais ferromagnéticos são: ferro, cobalto e níquel. As propriedades magnéticas de materiais ferromagnéticos são bem características. Na Figura 2, mostramos uma curva de magnetização versus campo magnético externo aplicado. A curva mostra que originalmente, quando nenhum campo magnético foi aplicado, a magnetização é nula. Então, quando se aplica um campo externo a

magnetização começa a crescer com a intensidade do campo até a saturação (no ponto a). A partir desse ponto, se o campo continuar crescente a magnetização não se altera mais. Sendo assim, para fechar o ciclo, começa-se a diminuir o campo. Voltando a $H=0$, a magnetização não volta para zero. Ao contrário, exibe uma magnetização diferente de zero (no ponto b) que é chamada de magnetização remanente. Invertendo a direção do campo, indo para o eixo de campo negativo, há um valor de campo magnético onde a magnetização volta a ser nula (ponto c), a esse campo se dá o nome de campo coercivo. Continuando a aumentar o campo em sentido contrário, a magnetização é novamente saturada na direção do campo aplicado negativamente (ponto d). O que podemos ver é que a volta do campo externo aplicado para fechar o ciclo do campo externo aplicado, a magnetização volta por outro caminho. É esse fenômeno que dá origem ao nome ciclo de histerese.

Figura 2 – Histerese magnética de um material ferromagnético



Fonte: Halliday, 2004.

1.2.2. Materiais Antiferromagnéticos

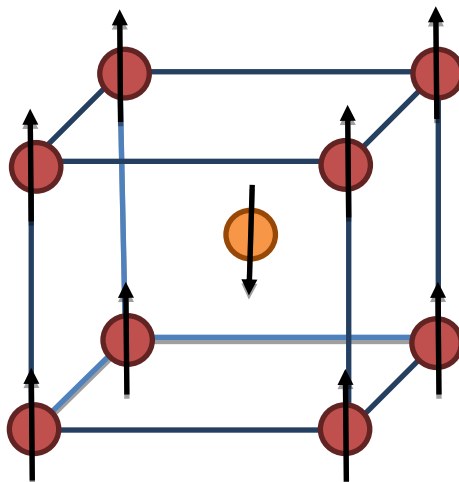
Os materiais antiferromagnéticos são característicos por exibirem uma ordem magnética, onde ao mesmo tempo a magnetização líquida é nula.

A interação magnética entre os átomos magnéticos (por exemplo: Fe, Co e Ni) é mediada por átomos não magnéticos e dão origem a uma interação cujos momentos magnéticos dos átomos vizinhos favorecem um ordenamento antiparalelo.

“No Antiferromagnetismo os momentos magnéticos de igual magnitude dos diferentes átomos estão alinhados antiparalelamente entre si, de modo que se anulam e o momento magnético resultante do material é zero.” (DRUMMOND, 2012, p.11).

Na Figura 3, apresentamos uma representação esquemática de uma célula magnética unitária onde se observa um alinhamento antiparalelo com relação ao momento magnético de átomos vizinhos. Em geral, a interação entre os átomos magnéticos é feita via átomos de oxigênio, no caso do monóxidos, ou de flúor, no caso dos difluoretos. Esse ordenamento, embora com magnetização efetiva nula, é o que chamamos de antiferromagnetismo.

Figura 3 - Representação do alinhamento antiparalelo do momento magnéticos em um material antiferromagnético.



Fonte: Elaborada pelo próprio autor

Alguns exemplos de materiais antiferromagnéticos são: óxido de ferro (FeO), óxido de cobalto (CoO), óxido de níquel (NiO), difluoreto de ferro (FeF₂) e difluoreto de manganês (MnF₂).

1.2.3. Materiais Ferrimagnéticos

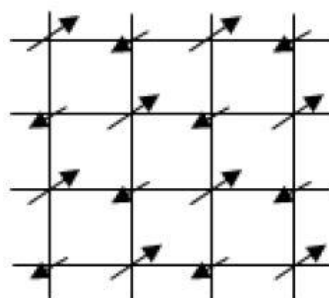
Os materiais ferrimagnéticos também apresentam ordem magnética onde os momentos magnéticos de átomos se alinham antiparalelamente. Todavia, considerando que nesse caso os materiais são constituídos de átomos de materiais magnéticos diferentes (por exemplo, materiais constituídos de cobalto e ferro,

manganês e ferro, etc), os momentos magnéticos exibem módulos diferentes. Como consequência, apesar de serem antiparalelos, exibem uma magnetização efetiva diferente de zero.

“No Ferrimagnetismo, os momentos magnéticos dos diferentes átomos estão alinhados antiparalelamente entre si. A magnitude desses diferentes momentos magnéticos é desigual, levando a um momento magnético resultante diferente de zero.” (DRUMMOND, 2012, p.11).

Embora a célula unitária de um material ferrimagnético seja mais complexa, por envolver materiais diferentes, a Figura 4 mostra uma representação esquemática da organização dos momentos magnéticos dos átomos, onde exibe um alinhamento antiparalelo e uma alternância entre os módulos dos momentos magnéticos de átomos vizinhos.

Figura 4 - Representação do alinhamento antiparalelo dos momentos magnéticos em um material ferrimagnético



Fonte: DRUMMOND, 2012

Alguns exemplos de materiais ferrimagnéticos são: ferrita de cobalto (CoFe_2O_4), ferrita de manganês (MnFe_2O_4), além de várias ligas magnéticas (FeNi , FeMn , CoFe).

Cada material é escolhido de acordo com a aplicação, no caso das aplicações biomédicas, os materiais devem ser superparamagnéticos, ou seja, devem ser utilizadas nanopartículas superparamagnéticas, pois como o seu magnetismo só aparece na presença de um campo externo e como as partículas magnéticas serão introduzidas nos vasos sanguíneos, deve-se evitar que ocorra acúmulos de partículas evitando assim o infarto dos vasos sanguíneos, o que acarretaria problemas extras.

1.3. PROPRIEDADES DE PARTÍCULAS MAGNÉTICAS

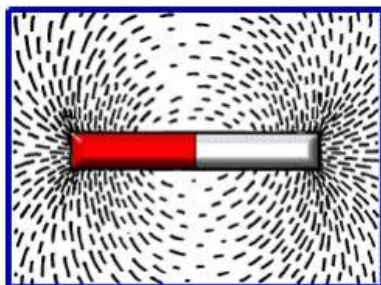
Como o presente trabalho trata-se de aplicações biomédicas que se utilizam de partículas magnéticas, em especial as nanopartículas, que são partículas magnéticas de dimensões nanométricas, ou seja, muito pequenas, torna-se necessário conhecer as propriedades dessas partículas, pois através delas podemos entender o comportamento de cada partícula e qual será mais adequada para determinadas aplicações.

Quando um ímã é dividido em duas partes permanentemente, nenhuma das duas partes perderá o magnetismo, nem irá se tornar um polo isolado, pois cada parte irá se formar um novo ímã, e assim sucessivamente. Se esse novo ímã fosse cortado mais uma vez, iria continuar sendo um ímã com tamanhos menores obviamente, porém com as mesmas propriedades de quando passou pela primeira divisão, ou seja, quando estava em seu estado original.

Para entender as propriedades magnéticas das partículas, é necessário compreender o que é um campo magnético.

Campo magnético é uma região que foi modificada pela presença de um ímã. A sua possível visualização se dá quando limalhas de material ferromagnéticos são pulverizadas sobre um ímã. Tais limalhas, que são partículas de metal, se comportam como minúsculos ímãs e vão se alinhando na direção do campo magnético, formando as chamadas linhas de indução ou linhas de fluxo, essas linhas de indução são sempre contínuas e são capazes de mostrar com clareza a forma do campo magnético. (ANDREUCCI, 2002)

Figura 5- Imagem representativa da forma de um campo magnético.



Fonte: ANDREUCCI, 2002

As propriedades magnéticas de cada partícula irão depender de qual material será utilizado, pois cada um apresentam momentos magnéticos diferentes na

presença de um campo magnético externo. (FARIA; LIMA apud FALLEIROS et al, 2013). Os materiais podem ser divididos em: Diamagnéticos, paramagnéticos ou superparamagnéticos, ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos.

“O diamagnetismo trata-se de um fenômeno que ocorre em todos os materiais, porém tem seu efeito encoberto por outros mais fortes como o paramagnetismo e o ferromagnetismo.” (FALLEIROS et al, 2013, p.4). O diamagnetismo é característico de materiais que se alinham opostos em um campo magnético aplicado.

[...] sob ação de um campo magnético exterior, os átomos de um material sofrem ligeiras perturbações nos electrons em órbita que originam pequenos dipólos magnéticos nos átomos, os quais se opõem ao campo aplicado. Esta interação produz um efeito magnético negativo conhecido como diamagnetismo (PINHO, 2009, p.6).

Nos materiais paramagnéticos, o magnetismo só aparece com a presença de um campo magnético externo, ao remover o campo magnético o efeito paramagnético do material desaparece. O efeito paramagnético, se dá pela agitação térmica dos átomos que perturba o alinhamento dos dipolos, provocando o aumento da temperatura e conseqüentemente o aumento da magnetização. Segundo Pinho (2009, p.6), “O paramagnetismo resulta do alinhamento dos dipolos magnéticos individuais de átomos ou moléculas num campo aplicado.”

Uma das características mais importantes dos materiais paramagnéticos é a ausência do ciclo de histerese. Em outras palavras, a resposta da magnetização a um campo magnético aplicado é imediata. A qualquer instante de uma medida a magnetização está, em média, na direção do campo aplicado.

O superparamagnetismo é um efeito de tamanho, de nanopartículas de materiais originalmente ferromagnéticos ou ferrimagnéticos, sobre a ordem magnética. Existe um tamanho limiar, abaixo do qual a nanopartícula exibe um comportamento superparamagnético que significa que a curva de magnetização não exibe mais histerese e, assim como materiais paramagnéticos, a magnetização se orienta sempre com a direção do campo aplicado.

“Nos materiais superparamagnéticos as partículas ficam sob a presença de um campo magnético oscilante, tornando assim poderosas fontes de aquecimento para transformação da energia do campo magnético em calor” (CHASTELLAIN et al. apud SOUZA, 2012, p.1).

O superparamagnetismo é uma das principais características requeridas a partículas magnéticas para serem utilizadas em aplicações biomédicas. O ferrofluido, fluido com partículas de óxido de ferro, usado para aplicações biomédicas deve ter partículas pequenas. Além disso, deve ter um magnetismo desligado naturalmente para não atrair outras partículas e promover o infarto dos vasos sanguíneos.

1.4. NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia tem promovido amplo desenvolvimento da pesquisa científica, bem como revolução tecnológica em várias áreas do conhecimento, como a física, biologia, química, etc. Devido a seu enorme potencial inovador permitiu ampliar o desenvolvimento industrial, econômico e até social, possibilitando melhorias em vários setores.

“Nanotecnologia é a habilidade de manipular átomos e moléculas individualmente para produzir materiais nanoestruturados e micro-objetos com aplicações no mundo real” (MILLER, 2005 apud BASTOS, 2006, p.4).

Os estudos sobre a nanotecnologia considerada uma área nova da Física, possui um caráter bastante promissor, o número de pesquisas nessa área só tende a aumentar.

(...) é uma área que envolve produção e aplicação de sistemas físicos, químicos e também biológicos em escalas que variam de um átomo individual a moléculas de cerca de 100 nanômetros, assim como o uso das nanoestruturas que resultam em sistemas mais complexos (BASTOS, 2006, p.4).

As mudanças muitas vezes ocorrem de acordo com as necessidades, a nanotecnologia tem sua colaboração nessas constantes mudanças.

Muito se tem discutido sobre a tendência de miniaturização que abrange desde computadores e periféricos a máquinas responsáveis pela produção dos mais diversos itens. Entretanto, um aspecto que tem inquietado o meio acadêmico nos últimos anos, relaciona-se a miniaturização de uma forma surpreendentemente diferente, não mais se restringindo a miniaturizar máquinas e equipamentos mas em fabricá-los em escala atômica, ou melhor dizendo, em escala nanométrica. (PINA et al, 2005. p.4282).

Algumas das possíveis aplicações da nanotecnologia para a década atual são: Indústria automobilística e aeronáutica, Indústria eletrônica e de comunicações

Indústria química e de materiais, Indústria farmacêutica, biotecnológica e biomédica, Setor de fabricação, Setor energético, Meio-ambiente, Defesa. (PINA et al, 2005).

Como citado acima, são possíveis aplicações, não necessariamente todas já utilizam a nanotecnologia, mas ela se torna promissora nesses setores. Para tais aplicações, tornam-se necessários profissionais qualificados nessa área e muito investimento.

Considerando a demanda da sociedade por guardar cada vez mais informações em áreas cada vez menores, como já havíamos mencionado anteriormente, a gravação magnética teve destaque como uma das aplicações de maior sucesso, pois o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados proporcionou uma maior capacidade de armazenamento de dados em discos rígidos magnéticos. Porém, o foco principal do nosso trabalho são as aplicações biomédicas, a nanotecnologia aplicada em técnicas de tratamentos.

Segundo Toledo e Soares (2016, p. 340),

Bionanotecnologia é a aplicação da nanotecnologia nas ciências da vida, onde a matéria prima para obtenção de nanopartículas é de origem biológica. Esta ciência tem despertado grande interesse por ser de fontes renováveis, pela possibilidade de obtenção de novas propriedades dos materiais, que em dimensão nano, são totalmente modificadas, pela maior possibilidade de biocompatibilidade com o organismo humano, pelo auxílio em tratamentos mais eficazes de doenças (liberação controlada de fármacos), bem como no diagnóstico preventivo na área da saúde (agentes de imagem) e no controle de qualidade dos produtos da agroindústria (biossensores).

Na área biomédica, a nanotecnologia tem se destacado tão promissora quanto em outras áreas. A nanotecnologia tem despertado o interesse de pesquisadores e tem ampliado muito o potencial de aplicações biomédicas. Essa tecnologia, junto com a nanociência, tem mudado a filosofia de algumas técnicas de tratamento, permitindo o uso de técnicas cada vez menos invasivas, ou seja, menos agressivas possibilitando a redução dos efeitos colaterais, aumentando a qualidade de vida do paciente.

2. MAGNETISMO E APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

O magnetismo vem sendo estudado e utilizado em aplicações na Medicina desde a antiguidade, porém com os avanços científicos e tecnológicos, possibilitaram aplicações mais sofisticadas na Medicina na atualidade graças à nanociência e a nanotecnologia, como as técnicas terapêuticas, técnicas de diagnóstico e imagem, o direcionamento e controle de fármacos entre outras aplicações. O aperfeiçoamento dos tratamentos e diagnósticos de doenças através das aplicações magnéticas na área biomédica tem causado grande impacto positivo por se mostrarem eficazes e promissoras.

As pesquisas voltadas para a área da Biomedicina nos últimos anos tem buscado a utilização de nanopartículas magnéticas em aplicações biomédicas, no tratamento de doenças oncológicas e entre outras doenças, como as gastrointestinais (SILVA, 2010). Por apresentarem tamanhos de ordem nanométricas (10^{-9} m) elas possibilitam a utilização em várias aplicações biomédicas, mas é necessário que sejam manipuladas, pois como serão utilizadas em aplicações em humanos elas necessitam ser biocompatíveis para que não ocorram danos extras ao paciente.

A nanotecnologia promoveu avanços significativos em todas as áreas do conhecimento. Sua contribuição tem sido especial para o aumento da qualidade de vida, de um modo geral.

A busca da humanidade por qualidade de vida tem pautado a pesquisa científica. No contexto de bio-nanomagnetismo o potencial tecnológico do magnetismo da medicina e na indústria farmacêutica tem se ampliado e viabilizado grandes avanços.

Um significativo problema na área de ciências da saúde tem sido os efeitos colaterais em técnicas de tratamento, principalmente, no caso do câncer. Nesse caso, as técnicas mais utilizadas têm sido a quimioterapia e a radioterapia.

A quimioterapia consiste em introduzir na circulação sanguínea compostos químicos, que são os chamados agentes quimioterápicos. Esses quimioterápicos são injetados nas veias dos pacientes, nos músculos, no tecido subcutâneo, como também podem ser administrados via oral, por meio de cápsulas e pílulas.

A quimioterapia é utilizada para eliminar as células cancerígenas, que crescem rapidamente. Essa técnica pode ser: curativa, destruindo totalmente o tumor; adjuvante, como forma de prevenção, impedindo a formação de metástases, uma vez o paciente diagnosticado com câncer o tumor pode se espalhar e se localizar em outro local do corpo, portanto a quimioterapia adjuvante busca evitar que isso ocorra; prévia ou neoadjuvante, causando a redução do tumor até a cirurgia, ou outro procedimento e por último ela pode ser paliativa, reduzindo os sintomas causados pelo tumor o que causa uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes (AZEVEDO et al, 2004).

[...] os pacientes oncológicos são constantemente submetidos a inúmeros procedimentos invasivos, às toxicidades da quimioterapia e, às crises álgicas ocasionadas pela doença. A partir disto, começa uma luta incansável para minimizar ou até mesmo evitar estes acontecimentos, surgindo então, a necessidade de aderir a práticas complementares associadas ao tratamento médico tradicional, a fim de aumentar a qualidade de vida destas pessoas. (JACONODINO et al, 2008, p. 64).

A radioterapia consiste em raios ionizantes que bloqueiam a divisão celular ou promover a destruição completa do tumor. A técnica da radioterapia é semelhante a quimioterapia no sentido de buscar a interferências nas moléculas do DNA. A radioterapia é considerada mais seletiva do que a quimioterapia, visto que é aplicada localmente, ou seja, é aplicada no local que existe o tumor, porém não está livre dos efeitos colaterais, mas seus efeitos tóxicos se limitam apenas a área que está sendo tratada. Os efeitos colaterais causam desconfortos nos pacientes, chegando a dificultar ou limitá-los de praticar suas atividades normais.

(...) os principais efeitos colaterais da radioterapia, sua influência na qualidade de vida e descobrir que os domínios físicos mais afetados estão relacionados à produção de saliva e problemas na alimentação, além dos aspectos emocionais como depressão e ansiedade. (SAWADA, 2004, p.327).

Os efeitos colaterais nas técnicas de quimioterapia e radioterapia existem e não são poucos, os principais efeitos colaterais na quimioterapia são: “hematológicas, gastrointestinais, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, neurotoxicidade, disfunção reprodutiva, toxicidade vesical e renal, alterações metabólicas, toxicidade dermatológicas, reações alérgicas e anafilaxia”

(UNTURA; REZENDE, 2012, p. 258), por mais seletivas que sejam consideradas a quimioterapia e a radioterapia, há uma biodistribuição do medicamento em todo o organismo, fazendo com que as células saudáveis sejam afetadas, acarretando muitos efeitos colaterais e até mesmo a morte de células saudáveis.

Sendo assim, a comunidade acadêmica e industrial passou a investir no desenvolvimento de técnicas de tratamento não invasivas e eficientes, no sentido de que uma quantidade menor de medicamento possa ser usada, com garantias de que essa quantidade chegue ao tecido doente, visando tratar o paciente e diminuir os efeitos colaterais.

As técnicas magnéticas, como a vetorização magnética de fármacos e hipertermia magnética, estimulação magnética transcraniana, ou técnicas diagnósticas como imagens de ressonância magnética.

A técnica magnética de diagnóstico é ressonância magnética. Essa técnica consiste em obter imagens através de ondas de radiofrequência e um campo magnético forte para que sejam obtidas as informações necessárias através das imagens dos órgãos e tecidos que se encontram internamente em nosso corpo.

A ressonância magnética é a propriedade física exibida por núcleos de determinados elementos que, quando submetidos a um campo magnético forte e excitados por ondas de rádio em determinada frequência (Frequência de Larmor), emitem rádio sinal, o qual pode ser captado por uma antena e transformado em imagem. (HAGE; IWASAKI, 2008, p.1287)

A ressonância magnética nuclear é utilizada para diagnosticar tumores no cérebro, visualizar ligamentos rompidos no joelho, tornozelo, pulso e outras lesões, através dela é possível avaliar tumores ósseos, hérnias de disco e entre outros problemas. A técnica de ressonância magnética apresenta um potencial diagnóstico muito grande e tem se tornado cada vez mais eficaz devido o uso de nanopartículas (NPs) magnéticas utilizadas para possibilitar um melhor contraste das imagens de ressonância magnética.

[...] NPs magnéticas são funcionalizadas para se acumularem em uma entidade, um órgão ou um tecido “alvo”. A aglomeração das partículas em torno do “alvo” gera um gradiente de campo magnético que permite a visualização, por exemplo, apenas de células “marcadas” – que podem ser as células cancerígenas. (FALLEIROS; BRANDL; FONSECA, 2011)

A técnica magnética de estimulação transcraniana, com fins muito específicos, consiste no procedimento médico utilizando estimulação magnética para retomar o funcionamento normal do cérebro. Ela pode ser utilizada no tratamento da depressão, esquizofrenia, dores crônicas, distúrbios bipolares, entre outras complicações.

A estimulação magnética transcraniana (EMT) é técnica não invasiva de investigação e modulação da excitabilidade cortical em humanos. Alterações de excitabilidade cortical em circunstâncias fisiológicas e patológicas podem ser avaliadas através de medidas como limiar motor, potencial evocado motor, curvas de recrutamento, inibição e facilitação intracorticais. O tempo de condução motora central pode estimar a transmissão de impulsos neurais em vias motoras. (CONFORTO et al 2003, p.146)

Nesse contexto, o Bio-nanomanetismo tem dado enorme contribuições. Duas técnicas que já estão em uso e tem tido significativo sucesso são: vetorização magnética e hipertermia magnética.

2.1. VETORIZAÇÃO MAGNÉTICA DE FÁRMACOS

A tecnologia tem possibilitado a criação de novos sistemas terapêuticos na área biomédica. A técnica vetorização de fármacos tem se destacado muito promissora no campo da tecnologia farmacêutica, com o desenvolvimento de dispositivos que possibilitam o transporte de fármacos e conseqüentemente a entrega seletiva desses fármacos em um determinado local do corpo que necessita ser tratado, esses dispositivos são constituídos de nanopartículas magnéticas.

A busca atual das indústrias farmacêuticas tem sido pela diminuição da toxicidade e a potencialidade dos efeitos terapêuticos. A fim de impedir que o fármaco se espalhe por todo o organismo causando a biodistribuição e acarretando problemas extras.

Na vetorização de fármacos as nanopartículas são utilizadas como carreadores que levam os medicamentos até os sítios de ação específica, permitindo que o processo seja mais rápido e possibilite que a dosagem a ser aplicada chegue diretamente no local sem se distribuir por todo o organismo.

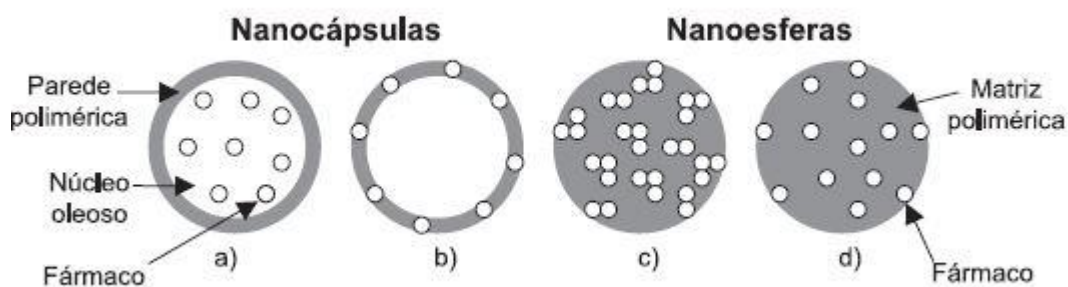
As nanopartículas utilizadas na técnica de vetorização de fármacos são constituídas de polímeros biodegradáveis (GUTERRES; POHLMANN, 2003), ou

seja, não é necessário procedimento cirúrgico para a remoção dos mesmos, caso contrário o uso de polímeros não biodegradáveis no corpo humano seria necessário a realização de uma cirurgia para a remoção, o que aumentaria o risco de vida do paciente e tornaria o procedimento mais caro (FINOTELLI, 2006 apud BEDÊ 2010). Os polímeros biodegradáveis se fragmentam em pedaços, não são tóxicos e são excretados facilmente do corpo.

Quando nos referimos ao termo nanopartículas, incluímos as nanocápsulas e as nanoesferas, uma difere da outra na sua conformação e organização estrutural (SCHAFFAZICK et al 2003).

As nanocápsulas são constituídas por um invólucro polimérico disposto ao redor de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste núcleo e/ou adsorvido à parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, que não apresentam óleo em sua composição, são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou adsorvido. (SCHAFFAZICK et al 2003, p. 726)

Figura 6- Representação esquemática de nanoesferas e nanocápsulas



- a) O fármaco dissolvido no núcleo oleoso das nanocápsulas; b) O fármaco adsorvido à parede polimérica das nanocápsulas; c) fármaco retido na matriz polimérica das nanoesferas; d) fármaco adsorvido ou disperso molecularmente na matriz polimérica das nanoesferas.

Fonte: GUTERRES; POHLMANN, 2003.

Na técnica de vetorização de fármacos os vetores podem ser biológicos ou físico-químicos. Como o nosso trabalho trata da vetorização magnética de fármacos, nosso foco são os vetores físico-químicos (Murilo ME, S. et al apud SILVA, 2010), pois são os sistemas que incluem os lipossomos, micropartículas,

nanopartículas e outros, são considerados vetores de alto potencial. Já os vetores biológicos que são eritrócitos, bactérias e vírus, não são tão viáveis quanto os físico-químicos, por se apresentarem inconveniente a heterogeneidade e custo de processamento elevado (SILVA, 2010, p.5)

O transporte de fármacos através da vetorização magnética utilizando nanopartículas tem se mostrado bastante promissor no tratamento das doenças oncológicas, tem se observado que ao optar por quimioterapia os efeitos colaterais são muitos, visto que a quantidade de medicamento utilizada nesse método se distribui por todo o organismo de forma não seletiva, o que afeta não somente as células doentes, como as sadias. Essa técnica tem se destacado pelas vantagens de diminuição da quantidade da droga administrada, sendo assim um tratamento menos tóxico, proteção das células sadias, diminuição na resistência as drogas.

Quando os anticancerígenos agem sobre as células sadias ocorrem os problemas extras, o mais conhecido por todos é a queda de cabelo, que é um dos efeitos mais temidos pelos pacientes, pois o que remete que ele está acometido pelo câncer, o que causa muito desconforto. Os anticancerígenos por serem medicamentos muito fortes apresentam uma alta toxicidade, o que pode afetar o organismo causando distúrbios gastrointestinais se administrados oralmente, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, visto que os problemas não são apenas esses, porém são os mais observados comumente.

A vetorização magnética de fármacos ocorre quando o sistema de carreamento de fármacos é envolto em nanopartículas magnéticas, essa nanopartículas devem ser modificadas, tornando-se nanopartículas poliméricas biocompatíveis e biodegradáveis, elas devem ser nanopartículas biocompatíveis pois como trata-se de aplicações em seres vivos, os materiais utilizados devem ser compatíveis com os tecidos vivos, neste caso, o corpo humano. Essa biocompatibilidade evita que ocorra os problemas de toxidade causada pelo material utilizado e outras complicações. As nanopartículas devem ser biodegradáveis para que sejam excretadas do corpo humano com facilidade, já que elas se fragmentam facilmente, como se tratam de nanopartículas, por si só elas já possuem tamanhos muito pequenos, pois são de ordem nanométrica, facilitando mais ainda a sua excreção do corpo humano.

A técnica de vetorização magnética consiste de um ferrofluido, com fármacos agregados às nanopartículas magnéticas de óxido de ferro, que é injetado via um cateter na corrente sanguínea, próximo ao tecido doente. Um eletroímã próximo a região do tecido doente, atrai as nanopartículas magnéticas da corrente sanguínea para o tecido. Sendo assim, todo o fármaco alcança e age no tecido doente.

A técnica de direcionamento magnético de fármacos possui grande destaque pela sua capacidade de aplicação em uma determinada região do corpo humano, podendo ser aplicadas grandes quantidades de medicamento de forma seletiva, o que possibilita a minimização dos efeitos colaterais, pois ao utilizar essa técnica tem-se como objetivo atingir apenas as células tumorais, sem danificar as saudáveis.

A seletividade da técnica de vetorização magnética possibilita inúmeras vantagens. Dentre essas vantagens podemos citar as principais, como sendo a maior eficácia terapêutica, por se tratar do direcionamento a alvos específicos, o que causa a diminuição da toxicidade como consequência aumenta o tempo de permanência no organismo e também possibilita uma administração de medicamentos com maior segurança, podendo incluir maiores dosagens de medicamentos sem receios que ela possa acarretar outros problemas, pois será administrado no local que se deseja tratar. (SOUSA, 2014).

A técnica de vetorização magnética já tem sido usada com sucesso para situação em que o tecido doente está próximo de vaso que pode ser facilmente acessado por um cateter. Todavia, um dos principais desafios da técnica de vetorização magnética é desenvolver métodos, físicos, químicos ou biológicos, que permitam a vetorização dos fármacos a órgãos mais internos.

Como todas as técnicas a vetorização magnética de fármacos apresenta limitações, os desafios no tratamento oncológico requer o desenvolvimento de moléculas direcionadoras mais específicas que são capazes de alcançar apenas as células alvo, sem que sejam eliminadas pelo sistema de defesa do organismo. Como serão utilizadas em humanos, deve haver um planejamento bem detalhado sobre como essas moléculas que serão direcionadas irão reagir estando em contato com outras. Também outra questão que deve ser bastante planejada e que ainda é considerado um desafio é a forma como o quimioterápico é acoplado à nanopartícula sem que haja alteração em suas propriedades magnéticas e de biocompatibilidade (FALLEIROS, 2013).

Porém isso já vem sendo estudado, a síntese de nanopartículas biocompatíveis sem que sejam alteradas as propriedades magnéticas e que não sejam tóxicas, pois como se tratam de aplicações em humanos é necessário que seja avaliada a sua toxicidade.

2.2. HIPERTERMIA MAGNÉTICA

A hipertermia é causada pelo aumento da temperatura, esse aumento da temperatura como, por exemplo, temperatura do corpo através de banho térmico, é um método terapêutico usado há muito tempo.

Segundo Perecin et al (2014, p.2703-2704),

O princípio da hipertermia magnética (HT) consiste na administração de um fluido magnético em um tumor com a subsequente aplicação de um campo magnético alternado, que irá promover o aquecimento nanopartículas poliméricas magnéticas possam ser eventualmente empregadas no tratamento de câncer por hipertermia, através de administração intravenosa e aplicação de campo magnético alternado.

Existem várias técnicas de aquecimento de tumores, o tratamento por água quente, radiação infravermelha, ultrassom e micro-ondas, mas essas técnicas não alcançam tumores que se localizam nas partes mais profundas do corpo (Kawashita, et al. 2005 apud SOUZA, 2011) são técnicas que não se mostram seletivas, o aquecimento não ocorre apenas no local a ser tratado, sendo assim o aquecimento pode causar a morte da célula sadia. Portanto viu-se a necessidade desenvolverem técnicas que atingissem principalmente as células tumorais, sem que houvesse morte das células saudias.

O câncer tem sido uma doença que mais tem causado morte no decorrer dos anos, por esse motivo os cientistas especialistas em pesquisas na área da saúde, junto com os físicos, químicos, passaram realizar pesquisas voltadas para a busca de melhorias no tratamento do câncer, visto que atualmente já existem alguns métodos utilizados comumente, como a cirurgia, radiação, quimioterapia. Porém são métodos que tem se destacado muito agressivos, por apresentarem muitos efeitos colaterais e em alguns casos considerados invasivos, causando morte das células saudáveis. A cada dia que passa mais se tem aumentado a preocupação na busca da minimização desses efeitos colaterais e a vetorização magnética, junto com a

hipertermia magnética tem se destacado bastante promissora, mas vale salientar que o a utilização dessas técnicas magnéticas não são de uso exclusivo do câncer.

Segundo Souza (p.30, 2011),

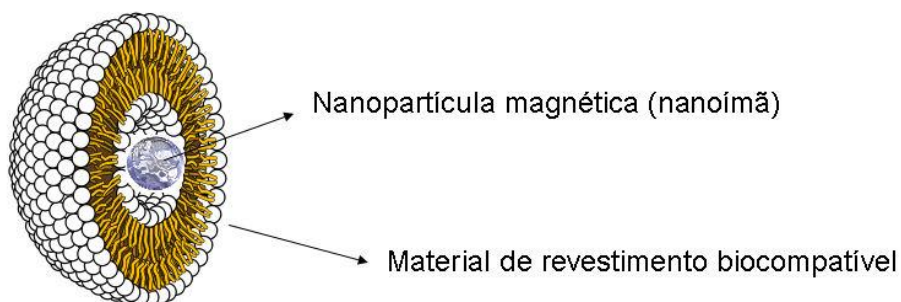
Alguns pesquisadores propuseram o conceito de hipertermia intracelular e vêm desenvolvendo partículas submicrométricas para induzir a hipertermia. Esse conceito é baseado no princípio de que sob um campo alternado (AMF), partículas podem gerar calor através da perda de energia por histerese.

A hipertermia magnética surgiu com a necessidade de aquecer e causar a morte apenas as células malignas, sem danificar as sadias e que fosse capaz de alcançar tecidos que até então eram inalcançáveis pelo aquecimento convencional, ou seja, com maior seletividade melhores resultados seriam obtidos, como citado acima, a hipertermia magnética é considerada, hipertermia intracelular, o termo intracelular, que ocorre dentro das células, ocorrendo o aquecimento dentro da célula que necessita ser tratada, é possível obter maior eficácia, pois o aquecimento ocorrerá no local e conseqüentemente são preservados os tecidos sadios.

A terapia por hipertermia é um tipo de tratamento no qual o corpo ou uma determinada região do corpo é exposto a altas temperaturas. Sua atividade é baseada no fato de que um aumento de temperatura até 42 °C pode induzir a morte de células tumorais [2], ou torná-las mais sensíveis aos efeitos da radiação ou fármacos antitumorais [3], visto que elas são menos resistentes a aumentos bruscos de temperatura do que as células normais ao redor. (PERECIN et al, p.2703, 2014).

A partir daí, percebeu-se que as nanopartículas magnéticas eram de caráter promissor por serem de tamanhos muito pequenos e na presença de um campo magnético oscilante produzem o aquecimento de tecidos mais internos sem causar tantos danos às células saudáveis. Partindo da observação de que o calor produzido por nanopartículas magnéticas poderiam provocar certos efeitos em células e tecido do corpo humano foi desenvolvido a técnica de terapêutica de hipertermia magnética

Figura 7 – Nanopartícula magnética revestida com material biocompatível



Fonte: POLLETO, 2009.

A figura acima é uma imagem representativa de nanopartículas magnéticas revestidas em um material biocompatível, as nanopartículas são acopladas nos lipossomas. Lipossomos “são vesículas constituídas de uma ou mais bicamadas fosfolipídicas orientadas concentricamente em torno de um compartimento aquoso e servem como carreadores de fármacos, biomoléculas ou agentes de diagnóstico” (BATISTA et al, p.167, 2007).

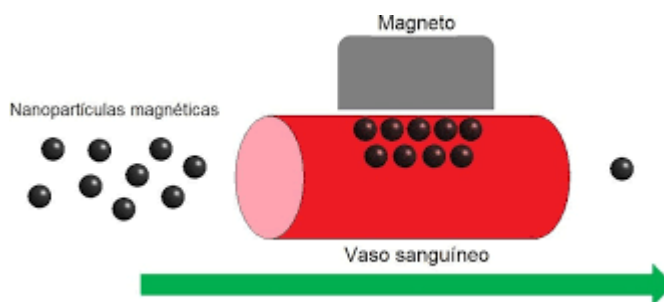
Na técnica de hipertermia magnética, podendo ser chamada também de hipertermia intracelular, é possível controlar o aquecimento apenas do local em que deseja ser tratado, utilizando nanopartículas superparamagnéticas, pois nanopartículas apresentam magnetismo apenas na presença de um campo magnético, na presença de um campo magnético externo elas respondem a esse campo se comportando como nanoímãs. Sendo assim, começaram a ser utilizadas no tratamento do câncer. As nanopartículas utilizadas nessa técnica geralmente são de magnetita, como vimos acima elas são revestidas em um material biocompatível, possibilitando a aceitação dessas nanopartículas no organismo. Obviamente existe todo um processo bioquímico, como irão ocorrer às interações no organismo, como irão se comportar o que pode causar de danos extras, após passar por essas várias fases elas poderão ser injetadas no corpo humano.

Ocorre à injeção de nanopartículas na veia do paciente, essas nanopartículas que serão injetadas, devem ser biocompatíveis e superparamagnéticas, nas superfícies das mesmas são fixados anticorpos que são capazes de se ligar apenas na região do tumor, possibilitando que as nanopartículas não sejam presas a outras regiões do corpo, garantindo que não irá ocorrer falha no procedimento e apenas a região que será tratada, ou seja, a região do tumor seja afetada pela temperatura.

Quando injetadas as nanopartículas, o campo magnético externo de frequência alternada é aplicado, fazendo com que as nanopartículas magnéticas que estão presas às células tumorais cancerosas sofram vibrações, essas vibrações irão causar um atrito, fazendo com que ocorra o aumento da temperatura, como as células doentes necessitam de uma menor temperatura, elas irão morrer e não ocorrerá prejuízo às células saudáveis.

Para que ocorra todo o processo da técnica de hipertermia o ferrofluido é injetado através de um cateter na corrente sanguínea próximo ao tumor sólido. Um eletroímã puxa as nanopartículas magnéticas, da corrente sanguínea, para o tecido do tumor sólido (conforme figura esquemática).

Fig. 7. Direcionamento de nanopartículas magnéticas a uma região específica do corpo através da aplicação de campo magnético



Fonte: OLHAR NANO, 2016.

É conhecido na literatura que células tumorais são menos resistentes à temperatura do que células saudáveis. As células tumorais são destruídas em temperatura de 46°C. Sendo assim, depois que as nanopartículas magnéticas chegam ao tumor sólido, é colocado um campo alternado eletromagnético, com a frequência de oscilação de centenas de kHz (quilo Hertz). Esse campo alternado provoca a oscilação dos momentos magnéticos das nanopartículas, bem como a rotação das próprias nanopartículas. A combinação da oscilação do momento magnético e da própria nanopartícula promove um aquecimento local que ao alcançar 46°C.

Os estudos voltados para as nanopartículas magnéticas permitem mostrar o seu potencial promissor em aplicações biomédicas, seja na vetorização magnética de fármacos, na hipertermia magnética e entre outras técnicas, pois vem sendo

exploradas duas importantes vantagens das nanopartículas magnéticas de óxidos de ferros que são: baixa toxicidade em *in vivo* e a possibilidade de controle na magnetização dessas partículas (He et al., 2005 apud SOUZA, 2011), como já abordamos no decorrer do trabalho, as nanopartículas utilizadas em aplicações biomédicas devem ser partículas que possuam propriedades superparamagnéticas, ou seja, seu magnetismo só aparece na presença de um campo magnético.

Hoje, a hipertermia magnética, com o auxílio de ferrofluidos, é tida como uma técnica alternativa para a eliminação de tumores sólidos. A hipertermia tem se destacado desde os tempos passados, no tratamento de câncer, provocando a elevação da temperatura entre 41° a 45°C, por ser considerada bastante eficaz clinicamente, sendo capaz de minimizar os efeitos locais e possibilitar a destruição seletiva de tumores malignos, sejam eles localizados, enraizados. (Bae et al., 2009, apud SOUZA, 2011). As células cancerosas necessitam de uma menor temperatura para que ocorra sua morte do que as células saudáveis, pois sua fonte de oxigênio via vasos sanguíneos não é suficiente (SOUZA, 2011, p.29).

Assim como o ferrofluido usado na vetorização magnética, o ferrofluido usado na hipertermia magnética deve possuir propriedades especiais. Primeiramente, as partículas devem ser de ordem nanométricas para evitar infarto de vasos sanguíneos. Segundo, devem ser superparamagnéticas. O magnetismo delas só deve aparecer na presença de um campo magnético, para evitar que aconteça um aglomerado de partículas, como é natural em partículas magnéticas. E por último, devem ser biocompatíveis e biodegradáveis, em geral são considerados óxidos de ferro, para evitar danos bioquímicos ao paciente. As nanopartículas utilizadas nessa técnica devem possuir altos valores de magnetização para obter altos valores de energia térmica, para que o aquecimento seja suficiente para obtenção de êxito em sua aplicação.

Por causa de suas superfícies hidrofóbicas e a grande área superficial em relação ao volume, na utilização *in vivo* de nanopartículas magnéticas, estas tendem a se aglomerar e serem liberadas rapidamente pela circulação. Evitar esses obstáculos é possível se a superfície das nanopartículas for modificada por um polímero biocompatível. (BEDÉ, 2010, p.27).

É necessário que ocorra sínteses de nanocompósitos para que as nanopartículas não sejam tão agressivas ao organismo hospedeiro, de maneira que irá diminuir a toxicidade e entre outros problemas extras. É de total importância

quando ocorre a síntese desses nanocompósitos que as suas características magnéticas sejam preservadas para que não haja interferência ao ser utilizada na técnica de vetorização de fármacos e/ou hipertermia magnética.

A eficiência dessa técnica depende da frequência do campo oscilante, depende da susceptibilidade magnética, resposta da magnetização com relação ao campo oscilante, da densidade do ferrofluido e da densidade do tumor sólido.

As técnicas terapêuticas magnéticas descritas aqui, como a vetorização magnética e a hipertermia magnética tem como vantagens os seguintes fatos:

- São técnicas não invasivas;
- No caso da vetorização magnética, como a medicação é direcionada ao tecido doente, é possível usar uma quantidade menor de medicamento e garantir sua eficiência. Conseqüentemente, diminui os efeitos colaterais; e
- No caso da hipertermia magnética, o tumor pode ser necrosado sem o uso de medicamento, basta que a técnica terapêutica alcance a temperatura de 46°C.

A única desvantagem é a dificuldade de direcionar as partículas magnéticas a órgãos mais internos.

3. CONCLUSÕES

Apresentamos um estudo bibliográfico sobre o estado da arte do magnetismo e suas aplicações biomédicas. Embora a área de aplicações biomédicas seja ampla, focamos em duas técnicas terapêuticas: vetorização magnética de fármacos e hipertermia magnética.

As técnicas de vetorização magnética e de hipertermia magnética têm grandes vantagens sobre as técnicas convencionais. Podemos tomar como exemplo, as técnicas de tratamento de tumores cancerígenos. Entre as técnicas tradicionais de tratamento, nesse caso, destacamos três: a quimioterapia, radioterapia e a cirurgia para a retirada do tumor. No caso da quimioterapia, uma dose de fármacos com grandes efeitos colaterais é adicionada de forma sistêmica na corrente sanguínea do paciente, que distribuída por todo o seu corpo destruindo parte das células doentes, mas também células saudáveis. No caso da radioterapia, é semelhante à quimioterapia no sentido de buscar a interferências nos tumores sólidos. A radioterapia é considerada mais seletiva do que a quimioterapia, visto que é aplicada localmente, ou seja, é aplicada no local que existe o tumor, porém não está livre dos efeitos colaterais, pois não alcançam os locais mais internos o que pode causar danos as células saudáveis e no caso da cirurgia, como toda e qualquer técnica invasiva sempre apresenta maiores riscos para o paciente.

Sendo assim, a comunidade científica e da indústria farmacêutica continua em busca de um espectro, cada vez mais amplo, de técnicas terapêuticas não invasivas e que garantam uma ação localizada. Desse ponto de vista, as técnicas de vetorização de fármacos tem sido objeto de pesquisa científica, tecnológica e de inovação. A vetorização magnética de fármacos consiste em um ferrofluido com nanopartículas magnéticas rodeadas por fármacos que são direcionadas por campo magnético para o local onde o fármaco deve agir. Essas nanopartículas magnéticas são essencialmente óxidos de ferro, de forma que há uma biocompatibilidade e não há toxicidade.

A hipertermia magnética tem sido muito eficiente no tratamento de tumores sólidos. Na hipertermia magnética também é usado um ferrofluido que é aplicado via um cateter próximo à região do tumor. Por ação de um campo magnético atrativo, as partículas são retiradas da circulação sanguínea para o tecido doente. Depois, é

aplicado um campo magnético alternado que permite o aquecimento do tecido, devido às oscilações dos momentos magnéticos, bem como oscilações das nanopartículas magnéticas. Ao atingir a temperatura de 46°C, as células doentes são necrosadas sem que as células saudáveis sofram nenhuma consequência. O tempo de aquecimento é função da intensidade do campo alternado aplicado, da frequência de oscilação, bem como dos tamanhos da nanopartículas.

A única desvantagem aparente dessa técnica, com relação às técnicas tradicionais, tem sido o acesso a tumores sólidos em regiões mais internas do paciente. Nesse caso, há a dificuldade de acesso, bem como para colocar o campo magnético oscilante no local na área do tumor.

Ficou claro que técnicas de tratamento baseadas na vetorização magnética tem a grande vantagem do fármaco poder ser entregue ao tecido doente. Com a garantia de que o medicamento alcançará o alvo pretendido pode-se economizar na quantidade de fármacos e no tempo. Sendo assim, é evitada a distribuição sistêmica do medicamento na corrente sanguínea que pode trazer danos às células saudáveis.

Sendo assim, considerando as demandas atuais da sociedade brasileira, essa área de pesquisa científica continuará sendo de grande interesse da comunidade científica no sentido de ampliar o leque de aplicações e que barreiras, como direcionar as partículas magnéticas até órgãos mais internos, possam ser vencidas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREUCCI, Ricardo. **Ensaio de Partículas Magnéticas**. 2.ed. São Paulo, ABENDE, 2002.

Disponível em:

<<http://www.aendur.ancap.com.uy/boletin/ensaioporparticulasmagneticas.pdf>>

Acesso em: 30 de Maio de 2016.

AZEVEDO, Deleuse Russi et al. **PSICOONCOLOGIA E INTERDISCIPLINARIDADE: Uma experiência na Educação a Distância**. EDIPURS, Porto Alegre, 2004. p. 380. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=ptBR&lr=&id=M9uG0qtd5ZQC&oi=fnd&pg=PA59&dq=quimioterapia+curativa,+adjuvante&ots=TyBIGlhje_&sig=Bomh2TwX64EjBv3JKH3_zU0Vlg#v=onepage&q&f=false>

Acesso em: 30 de Maio de 2016.

BASTOS, Ricardo Martins de Paiva. **Nanotecnologia: uma Revolução No Desenvolvimento De Novos Produtos**. Monografia - Universidade Federal de Juiz de Fora, Coordenação de Curso de Engenharia de Produção. Juiz de Fora – MG, 2006. Disponível em: <http://www.ufjf.br/ep/files/2014/07/2006_1_Ricardo.pdf> Acesso em: 19 de março de 2016

BATISTA, Cinthia Meireles et al. **Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. vol. 43, n. 2, abr./jun., 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v43n2/02.pdf>> Acesso em: 30 de maio de 2016.

DRUMMOND, Adriana Linhares. **Desenvolvimento De Sistemas Magnéticos Nanoestruturados Para Aplicações Biomédicas**. Universidade de Brasília – UnB, Instituto de Química – IQ, Programa de Pós-Graduação em Química – PPGQ. Brasília, 2012.

EPAMINO, Ulisses Condomitti. **Desenvolvimento de Métodos Magnetoelotroquímicos para Sensoriamento, Remediação Ambiental e Nanohidrometalurgia Magnética**. Universidade de São Paulo. Instituto de Química. Programa de pós-graduação em Química. São Paulo, 2012.

FALLEIROS, João Paulo Barbosa et al. **APLICAÇÕES DA NANOTECNOLOGIA NO DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE CÂNCER**. Nucleus, ISSN-e 1982-2278, Vol. 8, Nº. 1, 2011, págs. 1-20. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4039448>> Acesso em: 30 de maio de 2016.

GONÇALVES, Carlos Geraldo Barreto. **Influência do campo magnético artificial sobre o comportamento do camarão – *litopenaeus vannamei* (peneidade) e captura de peixes na pesca com covos**. Universidade Federal do Pernambuco-UFPE. Centro de Tecnologia e Geociências. Dissertação de mestrado. Recife, 2009.

HAGE, Maria Cristina Ferrarini Nunes Soares; IWASAKI, Masao. **Imagem por ressonância magnética: princípios básicos**. Ciência Rural, Santa Maria, v.39, n.4, p.1287-1295, jul, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v39n4/a147cr1097>> Acesso em: 30 de maio de 2016.

JACONODINO, Camila Bittencourt et al. **A UTILIZAÇÃO DE TERAPIAS ALTERNATIVAS POR PACIENTES EM TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO**. Cogitare Enferm 2008 Jan/Mar; 13(1):61-6. Disponível em: <<http://docplayer.com.br/8798281-A-utilizacao-de-terapias-alternativas-por-pacientes-em-tratamento-quimioterapico-alternative-therapies-for-patients-undergoing-chemotherapy.html>> Acesso em: 30 de maio de 2016.

KITTEL, Charle. Introdução à Física do Estado Sólido. 8. ed. Rio de Janeiro: Editora LTC, 2006.

OLHAR NANO. **Como as nanopartículas magnéticas podem ser aplicadas na Medicina?** Disponível: <<http://www.olharnano.com/text.jsp?p=32002&c=4001>> Acesso: 13 maio 2016.

PEDROSA, Silas Sarmiento. **Sistema Magnético com Absorção Específica Gigante para uso em Hipertermia**. Programa de pós-graduação em Física. Departamento de Física. Mossoró, 2013. Disponível em: <<http://www.portaldalnova.cao.org/pi/detalhe/784>> Acesso em: 30 de maio de 2016

PERECIN, C. J. et al. **NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS ENCAPSULADAS COM POLÍMEROS PARA APLICAÇÃO NO TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA**. XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica – CBEB 2014. Disponível em: <http://www.canal6.com.br/cbeb/2014/Artigos/cbeb2014_submission_792.pdf> Acesso em: 30 de maio de 2016.

POLLETO, Fernando. **Saiba o que é hipertermia magnética**. 2 de jun de 2009. Disponível em: <<http://scienceblogs.com.br/balamagica/2009/06/saiba-o-que-e-hipertermia-magnetica/>> Acesso em: 30 de maio de 2016.

PINHO, Luís Carlos Almeida Bastos de. **Materiais Magnéticos e suas aplicações**. Faculdade de Engenharia Universidade do Porto – FEUP. Dissertação de Mestrado Integrado em Engenharia Electrotécnica e de Computadores Major Energia, 2009. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/59887/1/000135917.pdf>> Acesso em: 14 de março de 2016.

PINA, Kleber Vieira et al. **Nanotecnologia e nanobiotecnologia: estado da arte, perspectivas de inovação e investimentos**. XXV Encontro Nac. de Eng. de Produção, Porto Alegre – RS, 2005. Disponível em: <http://www.abepro.org.br/biblioteca/enegep2_005_enegep0802_1178.pdf> Acesso em: 19 de março de 2016

SOUZA, Karynne Cristina de. **Síntese e caracterização de nanopartículas e nanocompositos magnéticos para aplicações biomédicas**. Tese doutorado – Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas. Belo Horizonte, 2011.

SCHAFFAZICK et al. **CARACTERIZAÇÃO E ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE SISTEMAS POLIMÉRICOS NANOPARTICULADOS PARA ADMINISTRAÇÃO DE FÁRMACOS**. *Quim. Nova*, Vol. 26, No. 5, 726-737, 2003. Disponível em: <<http://www.nanobiotec.iqm.unicamp.br/download/guterres-paper-Quim-Nova.pdf>> Acesso em: 30 de maio de 2016.

SOUSA, Francisca Jucileuda Da Silva. **SISTEMA MAGNÉTICO PARA USO NA VETORIZAÇÃO DE FÁRMACOS E HIPERTERMIA**. Universidade Do Estado Do Rio Grande Do Norte (UERN) Programa De Pós-Graduação Em Física (Ppgf). Mestrado Em Física, Mossoró-RN, 2014. Disponível em: <http://www.uern.br/controladepaginas/ppgf-dissertacoes/arquivos/0825francisca_jucileuda_dissertaa%C2%A7a%C2%A3o.pdf> Acesso em: 29 de maio de 2016.

TOLEDO, A. M. N, SOARES, L. A. S. **Bionanopartículas: Principais Aspectos E Aplicações Da Matéria Orgânica Em Escala Nanométrica**. Universidade Federal do Rio Grande (FURG)/RS. “ Artigo científico. Artigo submetido em junho/2014 e aceito em julho/2015 DOI: 10.15628/holos.2016.2209” Disponível em: <<http://www2.ifrn.edu.br/ojs/index.php/HOLOS/article/view/2209/1396>> Acesso em: 19 de março de 2016.

UNTURA, Lindsay Pâmela; REZENDE, Laura Ferreira de. **A Função Cognitiva em Pacientes Submetidos à Quimioterapia: uma Revisão Integrativa**. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; 58(2): 257-265. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_58/v02/pdf/16_revisao_funcao_cognitiva_pacientes_submetidos_quimioterapia_revisao_integrativa.pdf> Acesso em: 30 de maio em 2016.