

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL**

DIOGO LINS ALVES E SILVA

**Avaliação das propriedades ótica e relaxométrica de *quantum dots*
de CdTe contendo íons gadolínio.**

RECIFE

2014

DIOGO LINS ALVES E SILVA

Avaliação das propriedades ótica e relaxométrica de *quantum dots* de CdTe contendo íons gadolínio.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientação: Prof^ª Dr^ª. Giovannia Araújo de Lima Pereira.

Co-orientação: Prof^ª Dr^ª Beate Saegesser Santos

RECIFE

2014

Catálogo na fonte

Bibliotecária Joana D’Arc Leão Salvador CRB4-532

S586a Silva, Diogo Lins Alves e.

Avaliação das propriedades ótica e relaxiométrica de quantum dots de CdTe contendo íons gadolínio / Diogo Lins Alves e Silva. – Recife: O Autor, 2014.

75 f.: il., fig., tab.

Orientadora: Giovannia Araújo de Lima Pereira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química, 2014.

Inclui referências.

1. Físico-Química. 2. Nanotecnologia. 4. I. Pereira, Giovannia Araújo de Lima (Orientadora). II. Título.

541.3

CDD (22. ed.)

UFPE-FQ 2014-51

Universidade Federal de Pernambuco

Recife-PE-Brasil

20 de Agosto de 2014

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

Prof^{ra}: Giovannia Araújo de Lima Pereira

(Orientadora)

Departamento de Química Fundamental

Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Fernando Hallwas

Departamento de Química Fundamental

Universidade Federal de Pernambuco

Dr. Euzébio Skovronski

Departamento de Química Fundamental

Universidade Federal de Pernambuco

Avaliação das propriedades ótica e relaxiométrica de *quantum dots* de CdTe contendo íons gadolínio.

Por

Diogo Lins Alves e Silva

Departamento de Química Fundamental

Centro de Ciências Exatas e da Natureza

***Faça o que você pode, com o que você tem, no
lugar onde você está!***

Theodore Roosevelt

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais pelo amor, carinho e oportunidades proporcionadas a mim durante a minha vida.

À minha orientadora prof Dr^a Giovannia Pereira e Co-orientadora Dr^a Beate Santos, pelos ensinamentos e oportunidade de realização desse trabalho.

À minha namorada Isabelle Vidal Kassar, pelo carinho, força, apoio e compreensão.

Aos amigos e colegas de laboratório, em especial Thiago Gomes, Antônio Castro, Paulo Euzébio, Anna Livia e Goreti Pereira que me ajudaram muito na realização desse trabalho.

À todos os meus amigos, professores e funcionários do DQF.

Aos meus alunos por me proporcionarem a alegria de transmitir conhecimento e aprender com eles também.

RESUMO

Neste trabalho foram sintetizados *quantum dots* de CdTe e CdTe:Gd³⁺ tendo o ácido mercapto succínico como estabilizante, visando uma potencial aplicação como agente de contraste bimodal para imagem ótica e magnética. A difração de raios-X evidenciou a formação dos QDs. Após quantificação dos íons dopantes por Espectrometria de Emissão Ótica com Plasma Indutivo Acoplado (ICP-OES), verificou-se 75,7% dos íons Gd³⁺ adicionados ficaram na nanopartícula. A grande quantidade de íons aderidos à nanopartícula, além da observação do aumento da relaxividade com a diminuição do pH e o deslocamento do estiramento das carbonilas por espectroscopia de infravermelho, são fatores que indicam que os íons Gd³⁺ aderiram aos QDs pela coordenação com o estabilizante e não por dopagem. A presença do íon gadolínio não alterou o deslocamento do máximo de absorção dos QDs e possivelmente interferiu na cinética de estabilização das superfícies, pois houve a diminuição da intensidade da luminescência dos mesmos.

Palavras-chaves: CdTe *Quantum Dots*. Relaxividade. Agente de contraste bimodal.

ABSTRACT

In this work were synthesized quantum dots of CdTe and CdTe:Gd³⁺ having mercapto succinic acid (MSA) as a stabilizer, looking forward their use as a bimodal contrast agent for optical and magnetic images. The X-ray diffraction showed the formation of QDs. The quantification of dopants by Optical Emission Spectrometry with Inductive Coupled (ICP-OES) Plasma, showed that 75.7% of Gd³⁺ ions were added in the nanoparticle. The large amount of ions bonded to the nanoparticle and the observation of increased relaxivity with decreasing pH and the observed shift of the stretching of carbonyls by infrared spectroscopy, are factors that indicated that Gd³⁺ ions were adhered to the QDs by coordinating with the stabilizer and not by doping. The presence of gadolinium ions did not change the absorption maximum band of the QDs, but probably changed the stabilization kinetics at the QD surface, due to the observed luminescence intensity decreasing.

Keywords: CdTe Quantum Dots, relaxivity, bimodal contrast agent.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	11
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	44
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
6. CONCLUSÕES	67
7. PERSPECTIVAS	68
REFERÊNCIAS	70

1. INTRODUÇÃO

Meios de contraste ou agentes de contraste (AC's), como são mais conhecidos, são substâncias usadas em exames de diagnóstico para melhorar imagens de um tecido corporal em que se deseja identificar algum tipo de anormalidade. Os AC's podem fornecer, de forma não invasiva, informações que os médicos só conseguiriam obter por métodos invasivos [CARAVAN 1999].

Várias técnicas fazem o uso de AC's para diagnóstico de patologias, entre elas estão: a Imagem por Fluorescência Ótica (IFO) e a Imagem por Ressonância Magnética (IRM). Contudo essas técnicas possuem limitações e por causa dessas limitações muitos esforços vêm sendo feitos para síntese de nanopartículas, entre elas os semicondutores nanocristalinos, que possam unir as técnicas de diagnósticos e superar suas limitações individuais. [CARAVAN 1999].

Semicondutores nanocristalinos conhecidos como *quantum dots* (QDs) são citados principalmente a partir da última década como promissores marcadores biológicos para diagnóstico por IFO. O interesse dos cientistas nos QDs vem do fato de apresentarem um largo espectro de absorção, o que faz com que possam ser excitados em vários comprimentos de onda, e um tempo de meia-vida maior se comparados com proteínas luminescentes e complexos de íons terras raras muito frequentemente utilizados como AC's para IFO. Entretanto os QDs de melhor qualidade são produzidos em solventes orgânicos e em altas temperaturas, fatores que tornam o custo elevado, a produção baixa e a compatibilidade com meio fisiológico difícil. Por estes motivos, vários grupos de estudo vêm tentando desenvolver técnicas de síntese dessas nanopartículas em meio aquoso [SANTOS; FARIAS; FONTES, 2008].

Esforços recentes vêm sendo feitos para unificar QDs com compostos coordenados com gadolínio. Compostos de coordenação de gadolínio são utilizados para diagnósticos de imagem por ressonância magnética (IRM). O íon Gd^{3+} tem a propriedade de mudar os tempos de relaxação T_1 e T_2 dos prótons de moléculas de água próximas ao seu composto de coordenação e possibilita assim a obtenção de imagem dos tecidos tumorais. No entanto, a IRM tem alto custo e caso o complexo de gadolínio seja instável em pH humano, pode liberar íons Gd^{3+} no organismo o que pode causar fibrose nefrogênica. [PEREIRA 2008. KLEMM. *et al.* 2012].

Uma vez que os complexos com Gd^{3+} tem uma boa penetração nos tecidos, mas são incolores, a junção deles com QDs possibilita consequentemente a combinação técnicas de IOF, de baixa penetração, com IRM e permite uma melhor qualidade nas imagens de células tumorais usando com AC uma mesma nanopartícula [CHO, Hoon-Sung et al 2010. WANG, Hengguo et al 2010. HU, Rui et al 2013].

2. OBJETIVOS

2.1.Objetivos gerais:

Desenvolver um possível agente de contraste bimodal para aplicações *in vitro* usando *Quantum Dots* de CdTe tendo o ácido mercaptosuccínico como agente estabilizante e Gd^{3+} como íon paramagnético.

2.2.Objetivos específicos:

- Preparar QDs de CdTe com e sem gadolínio.
- Quantificar e determinar a proporção entre os íons Cd^{2+} e Gd^{3+} após síntese.
- Entender a influência da presença do íon Gd^{3+} nas propriedades óticas dos QDs.
- Observar as alterações nos tempos de relaxação T_1 e T_2 de moléculas de água causadas pela presença do íon Gd^{3+} .
- Determinar a posição mais provável em que se encontra o íon Gd^{3+} no QD.

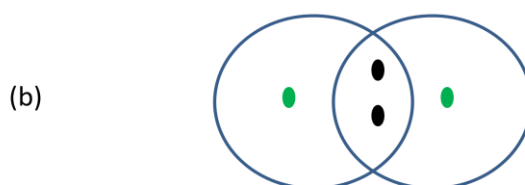
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Teoria do orbital molecular (TOM):

Os átomos se unem por meio das ligações químicas. Através da natureza dessas ligações classificadas, como covalente, iônica ou metálica, é que os químicos interpretam muitas das propriedades da matéria e também classificam os materiais. A ocorrência de uma ligação química entre dois átomos só existirá caso o arranjo resultante entre seus elétrons e seus dois núcleos tenham uma energia menor do que cada átomo separado isoladamente [Atkins, W. Jones 2001].

Uma representação clássica de como ocorre uma ligação entre átomos é a teoria de Lewis. Nessa teoria ele considera que uma ligação química é formada por um par de elétrons de valência compartilhado entre dois átomos. Na Figura 1, pode-se observar a representação através da estrutura de Lewis para formação da molécula de H_2 .

Figura 1: Em (a) tem-se a representação das estruturas de Lewis para dois átomos de hidrogênio isolados formando uma molécula de H_2 com arranjo energético menor. Em (b) tem-se a ilustração dos núcleos (em verde) e os dois elétrons compartilhados entre os átomos de hidrogênio para a formação do H_2 .



O conceito mais atualizado sobre ligações químicas covalentes é a Teoria do orbital molecular (TOM). Ao contrário de outras teorias que se baseiam na teoria de Lewis a qual se assume que os elétrons estão localizados entre dois átomos que fazem uma ligação, na TOM considera-se que os elétrons se espalham por toda a molécula, ocupando seus orbitais moleculares, porém com maior densidade eletrônica entre os átomos. [Atkins, W. Jones 2001; Mahan 2003; Shriver & Atkins 2008].

Orbital é um nome dado para os estados estacionários da função de onda de um elétron que delimitam a região mais provável no espaço de encontrá-lo. Orbitais moleculares são construídos a partir da superposição de orbitais atômicos de todos os átomos envolvidos na molécula. Quando os orbitais atômicos conjuntamente formam um orbital molecular, tem-se o fenômeno chamado de Combinação linear de orbitais moleculares (CLOA). Um orbital molecular formado pela CLOA é chamado de CLOA-OM. No fenômeno da formação do CLOA-OM há uma soma ou subtração das funções de ondas dos respectivos orbitais atômicos, dando origem à novas funções de onda. Dependendo da combinação (soma ou subtração) dos orbitais atômicos, tem-se o orbital molecular ligante, que energeticamente favorece a formação da ligação e também se obtém o orbital molecular antiligante, só que nesse caso, energeticamente desfavorece a ligação [Atkins, W. Jones 2001; Mahan 2003; Shriver & Atkins 2008].

Um exemplo simples para entender a CLOA é a superposição dos orbitais atômicos 1s dos átomos de hidrogênio que formam a molécula H_2 . Quando os orbitais de cada átomo se superpõem de forma que suas funções de onda interferem construtivamente, tem-se a formação de um orbital molecular ligante. Um orbital molecular ligante tem energia menor do que os orbitais atômicos separados. A formação do orbital molecular ligante pode ser representada pela equação 1 [Atkins, W. Jones 2001; Mahan 2003; Shriver & Atkins 2008]:

$$\Psi_+ = \Psi_{A1s} + \Psi_{B1s} \quad (1)$$

Onde:

Ψ_+ = Função de onda do orbital molecular ligante;

Ψ_{A1s} = Função de onda do orbital atômico 1s de um dos átomos de hidrogênio formadores da molécula H_2 ;

Ψ_{B1s} = Orbital atômico 1s do outro átomo de hidrogênio formador da molécula H_2 ;

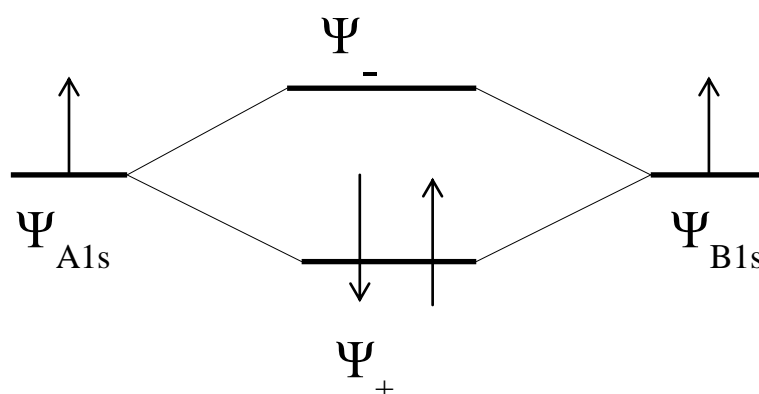
Quando ocorre uma CLOA em que suas funções de ondas interferem destrutivamente tem-se a formação de um orbital molecular antiligante Ψ_- (equação 2).

$$\Psi_- = \Psi_{A1s} - \Psi_{B1s} \quad (2)$$

Esse orbital tem uma energia maior que os orbitais atômicos separados, logo os elétrons têm uma menor probabilidade de serem encontrados em Ψ_- .

A representação da energia dos dois orbitais moleculares de H_2 pode ser observada na Figura 2:

Figura 2: Representação da sobreposição dos orbitais atômicos dos átomos de hidrogênio que formam a molécula H_2 . O orbital molecular ligante (parte inferior) tem energia menor que os orbitais atômicos nas (laterais) e os elétrons tem maior probabilidade de serem encontrados nele. O orbital ligante é preenchido de acordo com a exclusão de Pauli na qual é possível dois elétrons de spin contrário ocuparem um mesmo orbital.

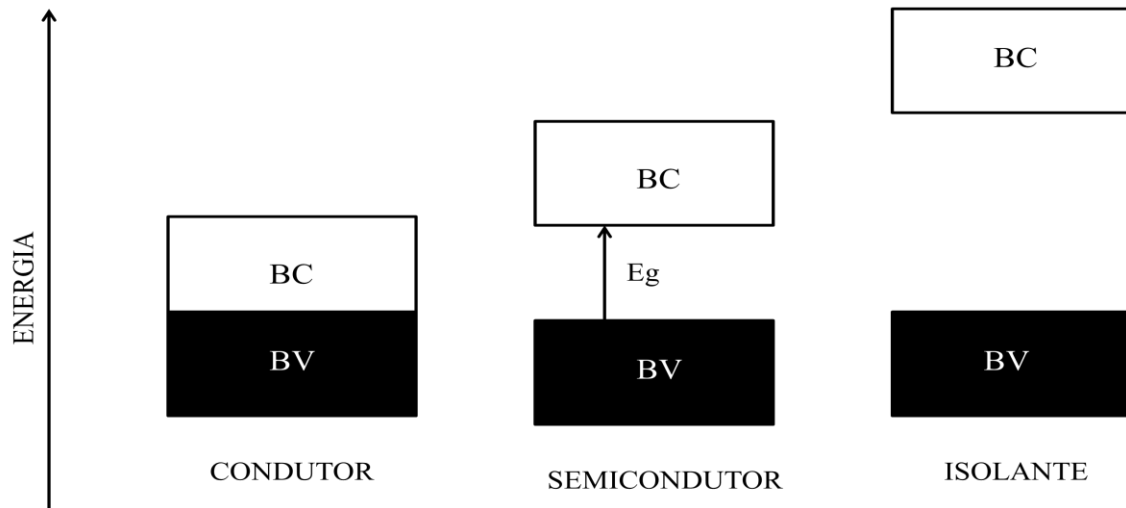


As observações feitas, em termos de CLOA, para a molécula de H_2 também podem ser estendidas para moléculas mais complexas tais como O_2 , NO e moléculas orgânicas. A quantidade de orbitais moleculares envolvidos na formação de uma entidade é igual a quantidade de orbitais atômicos existentes nessa formação. Por exemplo, se tomarmos os orbitais de valência de dois átomos de oxigênio ($2s$ e $2p$) para formação da molécula O_2 , ocorrerá formação de oito orbitais moleculares [Atkins, W. Jones 2001].

Através da TOM pode-se explicar a propriedade dos materiais, pois por ela é explicada a teoria de bandas dos sólidos. Em vez de poucos átomos, como discutido até agora, em materiais sólidos, como uma barra metálica, existe um aglomerado de muitos átomos. A presença de muitos orbitais moleculares juntos, em um aglomerado, descaracteriza as energias extremamente espaçadas entre orbitais que é uma característica das pequenas moléculas como já visto na Figura 2. Quanto maior o número de orbitais moleculares, os níveis de energia ficam muito próximos ao ponto de formarem uma banda contínua. A banda formada pela sobreposição de orbitais ocupados pelos elétrons é chamada de banda de valência (BV). A banda formada por orbitais moleculares vazios é chamada de banda de condução (BC). Com o tamanho do espaçamento energético ou banda de energia proibida, *band gap* (E_g), entre BV e

BC (Figura 3) é possível classificar os materiais como isolantes, semicondutores e condutores [Atkins, W. Jones 2001, Kittel 2006].

Figura 3: Representação de três classes de materiais classificados a partir da Teoria de bandas dos sólidos. As bandas de valência (preto) estão preenchidas com elétrons. A energia (E_g) para passagem desses elétrons para a banda de condução (branco) varia de acordo com a classe do material.

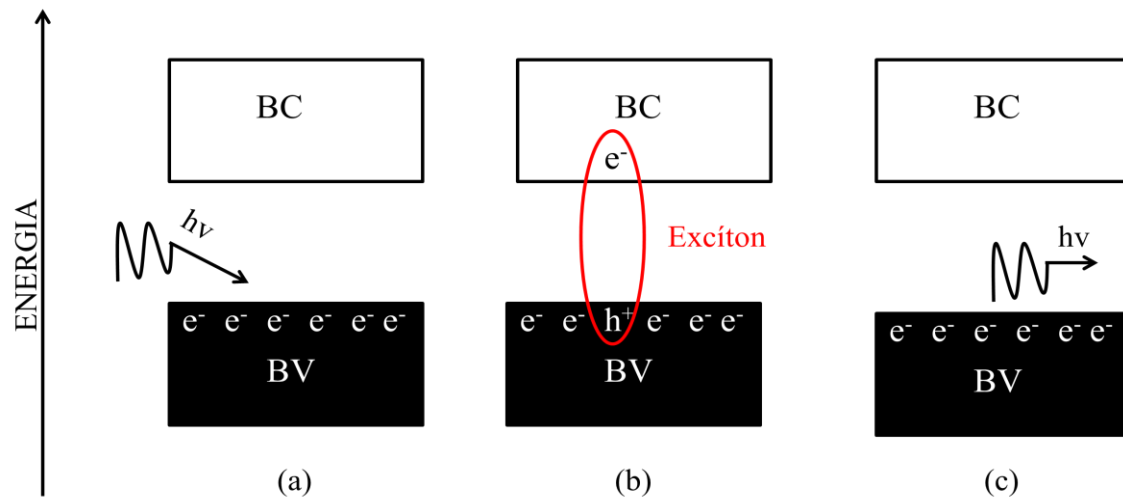


3.2. Semicondutores:

Semicondutores são uma classe de materiais que têm uma resistividade elétrica entre 10^{-2} a $10^9 \Omega \cdot \text{cm}$. Por ter um E_g maior que os dos condutores e menor que dos isolantes, os semicondutores, tem uma condutividade elétrica intermediária em relação a essas duas categorias. [Kittel 2006].

Elétrons podem ser excitados da BV para a BC através de uma fonte externa de energia como os fótons, por exemplo. Ao se fornecer energia suficiente para um elétron de carga e^- , em um semicondutor, ele transporta-se para a BC e deixa um buraco (h^+) de carga e^+ na BV (Figura 4). O par buraco-elétron formado após o elétron mudar de banda, causado pela excitação externa, é chamado de éxciton. Esse par está unido por uma força coulombiana, possui pouco tempo de duração e tem tamanho em escala nano métrica. O éxciton pode deslocar-se livremente em todas as direções do semicondutor e a banda proibida de energia (E_g) para a sua formação pode ser determinada por espectroscopia de absorção [Kittel 2006, Martins, Trindade 2012].

Figura 4: Representação esquemática da formação do éxciton num semiconductor após um processo de absorção direta de energia. Após absorver a energia um fóton (a), o elétron ao ser excitado em uma energia maior que o E_g , passa da banda menos energética (BV) para a mais energética (BC) e deixa um buraco no seu lugar (b). Após retorno para a BC os elétrons liberam energia a qual pode estar ou não em comprimentos de onda visíveis (c).



Em um semiconductor classificado como intrínseco, o número de elétrons transportados para a BC é igual ao número de buracos por eles deixados na BV. Esse tipo de semiconductor pode ser de um único elemento químico, tais como: Silício, Germânio ou formado por um par de elementos. Quando formado por um par de elementos, um semiconductor intrínseco é classificado como do tipo A-B. A e B podem ser elementos com valências diferentes, como é o caso do CdTe, que tem o cádmio bivalente e o Telúrio hexavalente, fazendo esse composto ser chamado de um semiconductor do tipo II-VI. A classificação II-VI é uma referência aos grupos 12 (que o cádmio faz parte) e 16 (que o telúrio faz parte) da tabela periódica dos elementos químicos, antigamente classificadas como famílias IIB e VIA. Existem outros tipos de semicondutores tipo A-B, como, por exemplo, o Arsenieto de Gálio do tipo III-V [Kittel 2006].

Quando impurezas são adicionadas aos semicondutores intrínsecos de forma proposital, temos um fenômeno chamado de dopagem. Ao se dopar um semiconductor ele é classificado como extrínseco do tipo n ou do tipo p. Em um semiconductor extrínseco, tipo n, mais elétrons são adicionados ao semiconductor. Um elemento mais rico em elétrons, que o(s) átomo(s) da matriz, é adicionado, por exemplo, o arsênio família (VA) adicionado a uma amostra de silício (família IVA). Em um semiconductor do tipo p, mais buracos são adicionados ao semiconductor, pois um elemento químico, mais deficiente em elétrons que o(s)

elemento(s) da matriz são adicionados. Um exemplo de semicondutor do tipo p é o índio (IIIA) adicionado a uma amostra de silício [Atkins, W. Jones 2001; Mahan 2003; Shriver & Atkins 2008, Kittel 2006.]:

Semicondutores, dopados ou não, têm muitas aplicações em componentes eletrônicos, tais como: diodos, transistores e células fotovoltaicas. Em escalas de 10^{-9} m, os nanomateriais semicondutores têm aplicações muito versáteis.

3.3. *Quantum Dots (QDs)*:

Nanopartículas coloidais de semicondutores, também conhecidos como Quantum Dots (QDs) ou Pontos quânticos (PQ) têm propriedades óticas que podem ser modificadas apenas com o ajuste do tamanho da nanopartícula. Devido a essa fácil maleabilidade de mudança de propriedades óticas, com destaque para a luminescência, é que os QDs vêm despertando, nas últimas duas décadas, a atenção dos pesquisadores de diversas áreas tais como a biomédica e eletrônica [SILVA 2010].

Os QDs podem ser classificados, da mesma forma que os semicondutores macroscópicos *bulk*. Os nanocristais de semicondutores de sulfeto de cádmio (CdS), selenetos de cádmio e zinco (CdSe e ZnSe respectivamente) e principalmente telureto de cádmio (CdTe) todos eles do tipo II-VI são os que têm o maior número de pesquisas desenvolvidas com QDs. Isto se deve ao fato de que suas emissões ficam na faixa do espectro visível e por esse motivo os mesmos têm potencial como marcadores biológicos.[SANTOS; FARIAS; FONTES, 2008. ALIVISATOS, P 1998].

Por estarem em regime de confinamento quântico é que os QDs têm várias aplicações interessantes. A distância entre o elétron e o buraco, no éxciton, possui alguns poucos nanômetros e é chamada de raio de Bohr do éxciton. Quando o tamanho de um semicondutor é reduzido ao ponto de seu diâmetro ser menor que o raio de Bohr do éxciton para o *bulk* do mesmo material, temos o fenômeno chamado de confinamento quântico. Existem três classificações para esse tipo de confinamento. Dizemos que o confinamento é do tipo *quantum well* (QW) quando o tamanho do material é reduzido em apenas uma direção e o éxciton fica livre para se movimentar nas outras duas direções. Quando um confinamento é do tipo *quantum wire* (QWR) o material é reduzido em duas direções e o éxciton pode se movimentar livremente em apenas uma direção. No confinamento *quantum dot* (QD) o material é reduzido de forma tridimensional e o éxciton não pode mais se movimentar

livremente nas três direções como ocorre no *bulk*. As dimensões, no QD, são pequenas ao ponto de as bandas contínuas formadas pela sobreposição de orbitais (rever Figura 4) no *bulk* começarem a se descaracterizar. Essa descaracterização faz com que os níveis de energia, nos QDs, tenham níveis mais discretos que o do *bulk* com uma tendência a ficar com o espaçamento entre os níveis energéticos semelhantes ao das moléculas pequenas (rever Figura 2). Enfim quanto menor for a partícula menos orbitais estão disponíveis para ocorrer sobreposições que formem bandas contínuas. (Figura 5).

Figura 5: Representação da discretização dos orbitais de acordo com o tamanho do material. Quanto menores os tamanhos, menos orbitais ficam disponíveis para sobreposição. A discretização dos orbitais faz com que o E_g aumente.



Como os orbitais assumem níveis mais discretos com a diminuição da partícula, como observado na Figura 5, o E_g entre a BC e a BV aumenta, pois no regime de confinamento quântico pode-se considerar que o éxciton se comporta como um elétron no modelo da partícula em uma caixa. O modelo da partícula na caixa pode ser interpretado pela equação baseada nas relações de de Broglie (equação 3).

$$E = \frac{h^2}{2m\lambda^2} \text{ ou } E = \frac{N^2 h^2}{8mL^2} \quad (3)$$

Onde:

E = energia.

h = constante de Planck.

N = níveis discretos de energia.

λ = comprimento de onda.

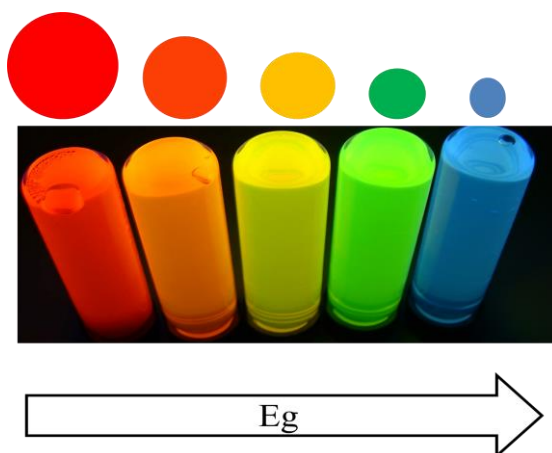
m = massa da partícula.

L = comprimento da caixa.

No caso dos QDs o E , da equação 3, pode ser substituído por E_g , o m pela massa efetiva do éxciton, o λ é o comprimento de onda absorvido para a transição do elétron da BV para BC e L é o diâmetro dos QDs.

Como se pode observar na equação 3, o tamanho da partícula é inversamente proporcional ao seu E_g . Então devido ao fato de um mesmo material, em confinamento quântico poder assumir diferentes valores de E_g , a sua propriedade de emissão de luz pode ser ajustável com o tamanho (Figura 6). Logo, um mesmo tipo *quantum dot* pode emitir em diferentes comprimentos de onda e essa vantagem faz com que esses nanomateriais sejam muito estimados para futuras aplicações em diversas áreas entre elas a bioimagem.

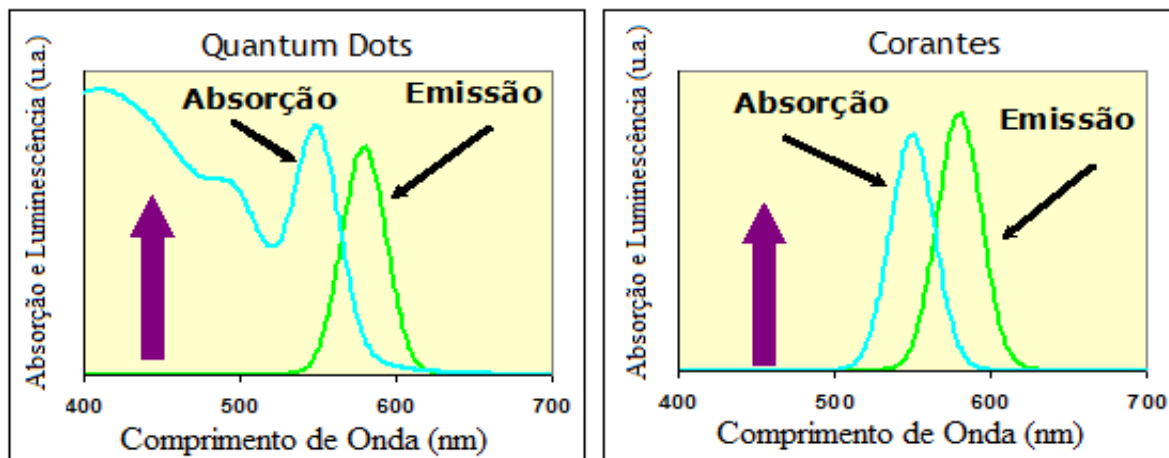
Figura 6: Amostras de Qds de CdSe em ordem decrescente de tamanho das nanopartículas e comprimentos de onda de emissão. O comprimento de onda e o tamanho da nanopartícula são inversamente proporcionais a energia (E_g no caso) de acordo com o modelo da partícula na caixa.



Fonte: Adaptado de: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:CdSe_Quantum_Dots.jpg

Outra vantagem em se utilizar os QDs como marcadores biológicos, é que estes têm um largo espectro de absorção e podem ser excitados em diferentes comprimentos de onda, ao contrário do que acontece com corantes orgânicos convencionais (Figura 7).

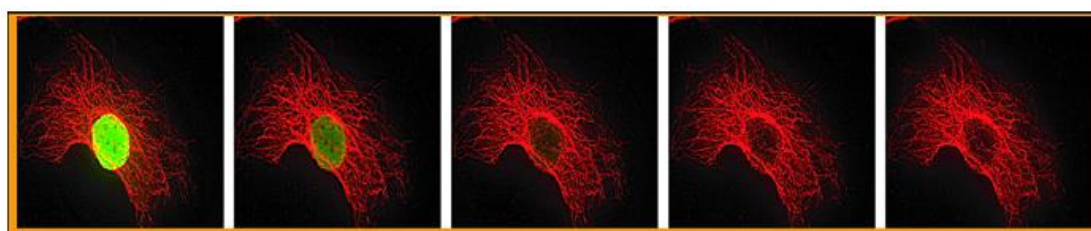
Figura 7: Comparação entre espectros de emissão e absorção de QDs com corante orgânico. Os QDs possuem um largo espectro de absorção podem ser excitados em vários comprimentos de onda, no entanto o corante orgânico tem que ser excitado em comprimento de onda específico.



Fonte: Adaptada de FARIAS et al., 2007.

Outra vantagem dos QDs em relação aos marcadores biológicos clássicos é o tempo de fotodegradação, pois QDs possuem elevada fotoestabilidade aumentando o tempo de análise para um possível uso como agente de diagnóstico de imagem (Figura 8) [SANTOS, B. S.; FARIAS, P.M.A; FONTES, A 2008].

Figura 8 : Evolução temporal de imagens óticas de um sistema celular onde o núcleo está marcado com Alexa Flúor 488, um marcador fluorescente convencional, enquanto que a parte extranuclear está marcada com QDs de CdSe. As observações foram feitas nos tempos de 0s, 20s, 60s, 120s e 180s.



Fonte: ALIVISATOS, 2004.

Dois técnicas distintas podem ser utilizadas para obtenção dos QDs. A primeira delas é baseada em técnicas físicas conhecidas como *top down*, na qual a litografia de alta resolução é a mais empregada. [SCHMIDT, O. G 2002]. Outra metodologia que pode ser aplicada para obtenção dos nanocristais de semicondutores é baseada na química coloidal e é conhecida

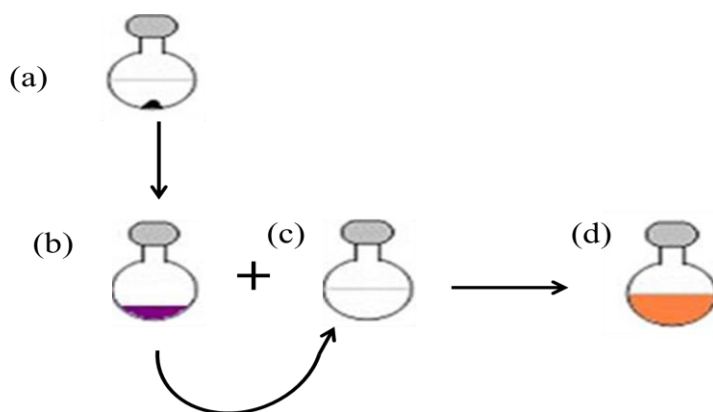
como *bottom-up*. Neste caso, os QDs são formados a partir de precursores que se combinam em condições ideais, passando por processos característicos de formação suspensões coloidais [ROGACH, Andrey. 2002].

Os métodos baseados em técnicas físicas conseguem produzir uma quantidade de material considerável se comparados com as técnicas coloidais. Contudo, eles pecam por não conseguir uma distribuição estreita de tamanho de partículas. A vantagem dos métodos coloidais é conseguir uma distribuição de tamanho menor, porém com a desvantagem de se conseguir poucas quantidades de material [SILVA *et al* 2010]

Desde os anos 80 diversas rotas para síntese de QDs pelo método *bottom-up* vêm sendo empregadas, visando suas aplicações em diversas áreas. As primeiras metodologias desenvolvidas usavam precursores organometálicos e solventes orgânicos. Com essas técnicas é possível obter-se QDs de qualidade ótima, com os mesmos tendo um bom rendimento quântico e uma distribuição estreita de tamanho. A diminuição da dispersão de tamanho das nanopartículas é conseguida devido à utilização de altas temperaturas durante a síntese, que alteram a cinética de nucleação e crescimentos dos nanocristais [MURRAY, 1993]. Visando aplicações em dispositivos optoeletrônicos essas metodologias são viáveis. Mas, por serem produzidas em meio orgânico, fica inviável o uso desses nanocristais em sistemas biológicos devido a problemas de dispersão, uma vez que os seres humanos adultos tem 2/3 de água, em média, no seu organismo, e também por questões toxicológicas. Como em rotas sintéticas orgânicas, utilizam-se reagentes caros e altamente tóxicos, entre eles o óxido de trioctilfosfina (TOP) a trioctilfosfina (TOPO) e 1-octadeceno (ODE), há uma busca crescente de sínteses de nanocristais de semicondutores em meio aquoso [SILVA *et al* 2010].

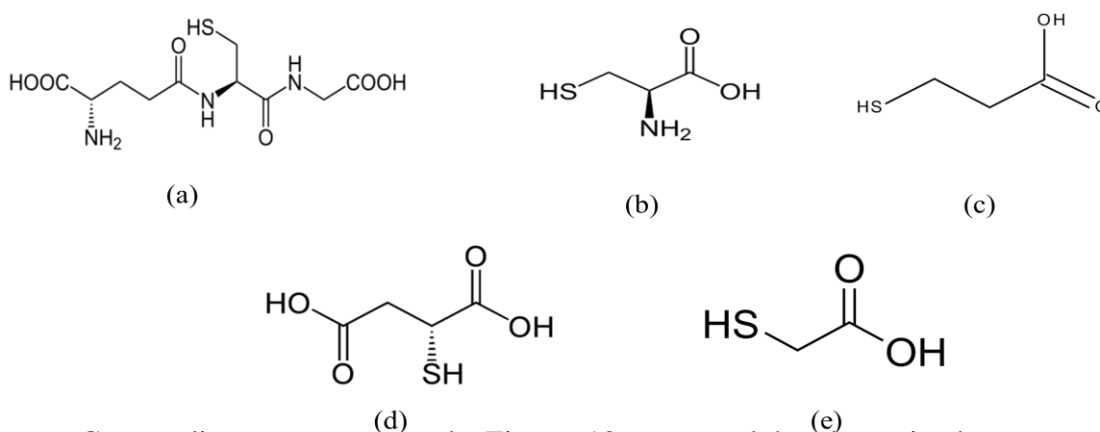
As sínteses aquosas de QDs são baseadas em adicionar uma fonte de calcogênio a um recipiente que contém uma solução com um precursor do metal do grupo 12 e um agente estabilizante de cadeia curta, em pH e temperatura controlados. A fonte de calcogênio pode ser um gás H_2X (X = elemento do grupo 16), por exemplo, ou o calcogênio em pó que pode ser reduzido utilizando-se agentes redutores eficientes. O tempo de duração da síntese irá depender do tamanho de QDs que se deseja obter. Quanto maior o tempo de síntese maior o tamanho das nanopartículas [ROGACH 2007]. Na Figura 9 pode-se observar um esquema que representa a proposta de Zhang *et al* 2003, na qual, o telúrio em pó após sua redução com BH_4 em solução aquosa é adicionado a um recipiente contendo um agente estabilizante e um precursor de cádmio para obtenção do CdTe.

Figura 9: Representação da síntese do CdTe. Em (a) tem-se telúrio em pó reagindo com BH_4 . Após reduzido (b) o telúrio é adicionado em (c) que contém um sal de cádmio (CdCl_2 , CdSO_4 , por exemplo) em pH específico. Após a reação dos compostos em tem-se em (d) QDs de CdTe.



Moléculas contendo grupos amina, carboxilato e tióis (Figura 10) são comumente utilizados como agentes estabilizantes em suspensões aquosas de semicondutores nanocristalinos. A função dos estabilizantes é evitar um crescimento descontrolado (nucleação) e consequentemente a precipitação indesejada do sistema [SANTOS, B. S.; FARIAS, P.M.A; FONTES, A 2008].

Figura 10: Exemplos de moléculas utilizadas como estabilizantes e agentes passivantes de QDs: (a) L-glutathiona; (b) cisteína; (c); ácido 3-mercaptopropiônico (d) Ácido 2- mercaptosuccínico; (e) ácido mercaptoacético.



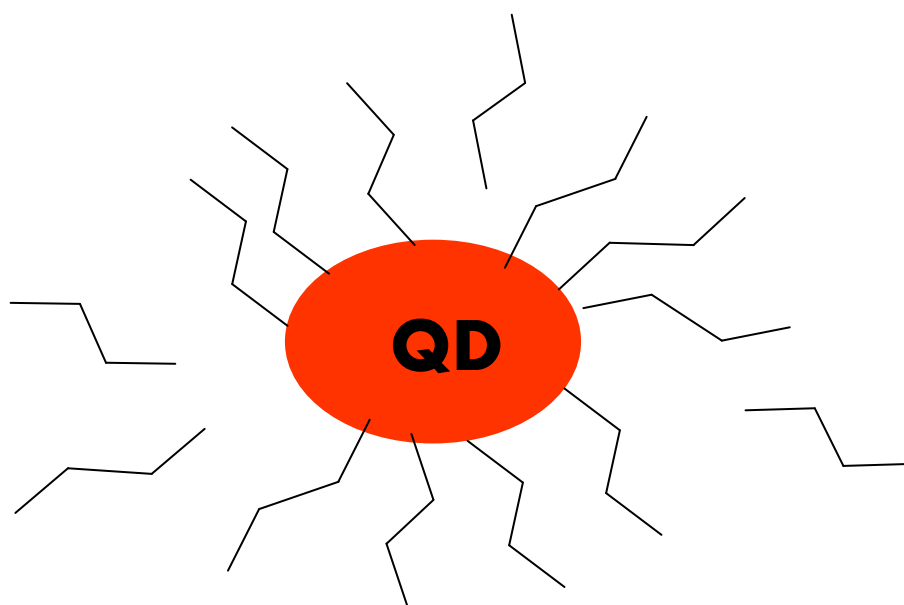
Grupos ligantes como os da Figura 10, são também denominados como agentes passivadores. Os agentes passivadores possuem grupos polares R-SH , R-NH e R-COOH que agem na superfície dos nanocristais diminuindo os seus defeitos de superfície. Os grupos polares das cadeias carbônicas da Figura 10 após desprotonados, em faixa de pH específica,

ligam-se a superfície dos QDs por terem afinidade com os metais nela encontrada . Além das vantagens já citadas para a síntese aquosa esse tipo de rota também está sendo muito utilizada para obtenção de QDs que possam ser aplicados em dispositivos optoeletrônicos, pois os ligantes de cadeia curta podem ser substituídos por ligantes de cadeia longa, pois estes são mais compatíveis (mais solúveis) com os meios não biológicos por interações intermoleculares [PRADHAN 2007. JI 2008].

A presença de carboxilas, grupos aminas e tióis possibilita a conjugação do QDs com biomoléculas, fator que potencializa ainda mais o uso desses materiais como marcadores biológicos. A possibilidade de bioconjugação faz com que Os agentes estabilizantes sejam conhecidos como agentes funcionalizantes [SANTOS; FARIAS; FONTES, 2008].

Trabalhos apresentados até o momento indicam que esses agentes estabilizantes estão em um sistema dinâmico, com a superfície do QD, do tipo ligado e desligado (on/off). Esse sistema dinâmico (Figura 11) evita uma precipitação indesejada do material, pois quando o ligante está *off* é permitido o crescimento da nanopartícula e quando o ligante está *on* o crescimento é parado por um tempo. Dessa forma o crescimento dos QDs fica controlado [PRADHAN 2007. JI 2008].

Figura 11: Representação da ação dos agentes estabilizantes na superfície de um *quantum dot*. Esse agentes pode estar *on*, diretamente ligado ao QD ou *off*, não ligado ao QD, em um equilíbrio dinâmico.



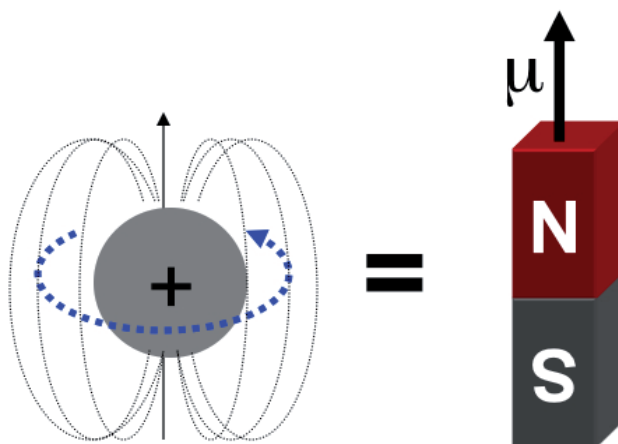
3.4. Imagem por Ressonância Magnética:

A Ressonância Magnética nuclear (RMN) é a área da ciência que estuda a interação de um campo magnético externo com qualquer núcleo que possua spin. A partir dos princípios da RMN têm-se imagem por ressonância magnética (IRM) que é uma técnica não invasiva amplamente usada para análise clínica.[MAZZOLA 2009]

Na IRM os estudos são voltados para interação do campo magnético externo com os hidrogênios próticos de um tecido animal. Para gerar IRM, utiliza-se o sinal de RMN dos átomos de hidrogênio (^1H) das moléculas de água presentes no corpo. O motivo pelo qual monitora-se os ^1H das moléculas de água, deve-se principalmente devido à abundância natural de água nos organismos e alta sensibilidade do ^1H à RMN. Uma vez que os átomos de ^1H constituintes das moléculas de água são especialmente sensíveis ao campo magnético utilizado nesta técnica, a IRM é muito eficiente para revelar diferenças no conteúdo de água de diferentes tecidos do corpo. Isto é particularmente importante na detecção de tumores e para verificar a existência de anomalias nos tecidos moles do corpo, tais como no cérebro, na medula espinhal, no coração, entre outros. Esta diferenciação entre as imagens observadas nos tecidos saudáveis e aqueles que possuem algum tipo de alteração morfológica ou metabólica só é possível devido à variação nos tempos de relaxação (T_1 e T_2) dos ^1H das moléculas de água que compõem os diferentes tecidos [LAUTERBUR 1973. DAMADIAN 1971].

Na RMN, a grandeza física envolvida é o spin nuclear que advém do movimento de giro do próton em torno do próprio eixo, gerando um momento angular intrínseco. A existência de núcleos atômicos com momento angular foi sugerida pela primeira vez por Pauli, em 1924. Juntamente com o spin, o próton possui outra propriedade chamada de momento magnético μ , que faz com que o mesmo se comporte como um pequeno ímã (Figura 12).

Figura 12: Vendo-se um próton como uma pequena esfera, ele, por ter uma carga positiva e girar em torno do seu próprio eixo, possui um momento magnético se comportando como um ímã dipolo magnético.



Fonte: Adaptado de Mazzola 2009

O momento magnético μ gerado pode ser descrito em termos do número quântico de momento angular de spin I , cujos valores, calculados pela mecânica quântica, podem ser 0, $1/2$, 1, $3/2$ etc [MATTHEWS, MATTHEWS 1986]. Núcleos atômicos que apresentam valores de spins diferentes de zero, neste caso sofrerão o efeito do campo magnético. Caso o número de spin total seja igual a zero estes núcleos não sofrerão o efeito, como é o caso do ^{12}C , ^{16}O , ^{32}S entre outros. Isso ocorre devido à existência dos núcleons atômicos (os prótons e os nêutrons). Considerando um átomo qualquer o seu número atômico (Z) é equivalente ao seu número de prótons e seu número de massa (A) é equivalente à soma do número de prótons mais o número de nêutrons. Tanto os prótons quanto os nêutrons possuem um momento angular intrínseco, o spin. Além do momento angular intrínseco, que podem assumir valores $+1/2$ ou $-1/2$, os núcleos possuem também um momento angular adicional l . O acoplamento destes dois momentos forma o momento angular total \hat{J} . Ao somar os momentos angulares total de cada núcleos obtemos um momento angular resultante de spin, caracterizado por I (ou número quântico de spin), que é inteiro, semi-inteiro ou zero. Pode ser observado que quando o valor de A for ímpar, I será semi-inteiro (por exemplo $1/2$, $3/2$, $5/2$); quando o valor de A for par, dois tipos de I é possível: se Z for ímpar obteremos I inteiro e, se Z for par obteremos I igual a zero.

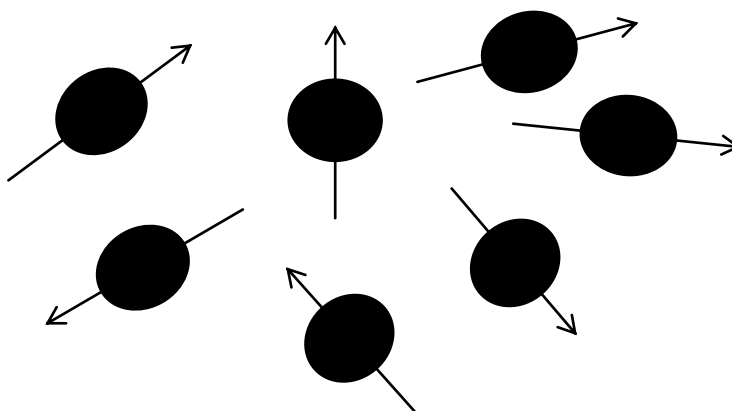
Os possíveis estados que um núcleo pode assumir é dado por $2I + 1$. Logo para núcleos com $I = 0$ não é possível obter a detecção do RMN, pois apenas possui um estado energético de spin possível.

A RM tem dois fatores principais que a diferencia das demais formas de espectroscopia [GIL, GERALDES 1987]:

- 1) A separação entre os níveis de energia é um resultado da interação do momento magnético μ de um núcleo atômico com um campo magnético externo aplicado (B_0).
- 2) A interação com a componente magnética da radiação eletromagnética em vez da componente elétrica.

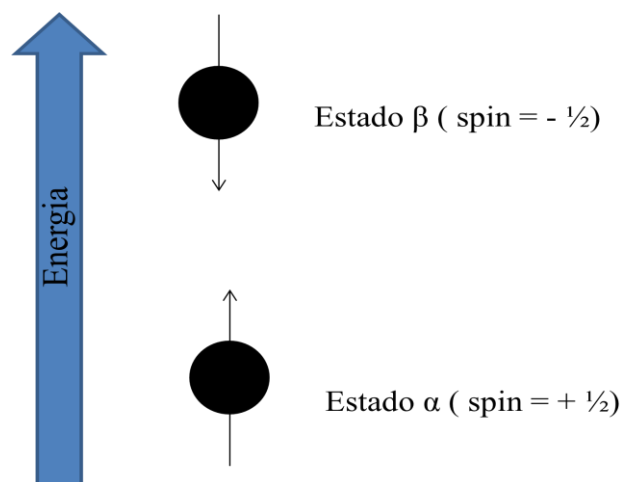
Os spins nucleares estão distribuídos de forma aleatória e não têm suas orientações definidas quando não estão submetidos a um B_0 (Figura 13).

Figura 13: Os spins nucleares têm direções aleatórias quando não estão em ressonância com a um campo magnético externo.



Esses spins nucleares podem assumir orientações mais definidas quando os mesmos são submetidos a um B_0 que esteja no local de análise distribuído de forma intensa e homogênea. Logo, acordo com a equação $2I+1$, já citada, os prótons de um átomo de hidrogênio, por possuir número de spin I igual a $\frac{1}{2}$, podem ter duas orientações em relação ao campo externo aplicado B_0 : a orientação paralela ou a orientação antiparalela a B_0 , (Figura 14).

Figura 3: Ao ser submetido a um campo magnético externo, um próton pode assumir a posição paralela (estado α) ou antiparalela (estado β) ao campo externo.



As duas orientações têm estados energéticos diferentes. O estado em que os prótons se encontram paralelamente alinhados com B_0 é denominado estado α (ou $+1/2$), de e tem menor energia que os prótons antiparalelos a B_0 . Esse estado de maior energia é denominado estado β (ou $-1/2$). A distribuição dos prótons nos níveis energéticos de spins é explicada e conduzida pela distribuição de Boltzmann (Equação 4): [GIL, GERALDES 1987. MAZZOLA 2009]

$$\frac{N_\alpha}{N_\beta} = e^{-\Delta E/KT} \quad (4)$$

Onde:

N_α = o número de spins paralelos a B_0 .

N_β = o número de spins antiparalelos a B_0 .

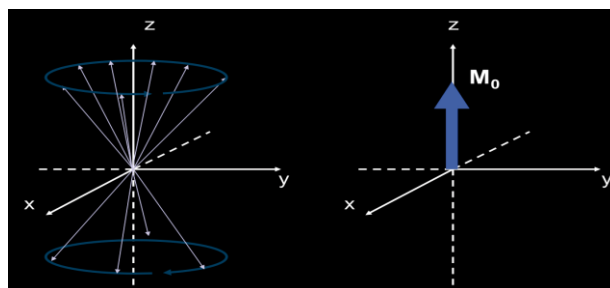
K = a constante de Boltzmann.

T = temperatura na escala absoluta (Kelvin).

Na RMN, quando um sistema se encontra em ressonância, um número um pouco maior de spins se alinham paralelamente a B_0 devido ao estado de menor energia em comparação aos alinhados antiparalelamente que estão no estado de maior energia. Em um espaço tridimensional os prótons estão alinhados com B_0 no mesmo eixo, mas não de forma

fixa. Os prótons têm movimentos semelhantes a o movimento de um pião, que gira em torno do seu eixo gravitacional, movimento conhecido como precessão. Esse movimento de precessão é conhecido como frequência de Larmor e ele será maior quanto maior for o B_0 , ao qual, os prótons estão submetidos. A maior quantidade de spins paralelos a B_0 cria uma magnetização resultante (M_0) de equilíbrio. Tanto os movimentos de precessão como a magnetização resultante estão ilustrados na Figura 15 [GIL, GERALDES 1987; MAZZOLA 2009].

Figura 4: Os spins alinhados paralelamente e antiparalelamente ao campo magnético aplicado no eixo z ficam em um movimento de precessão. A diferença entre as contribuições magnéticas dos spins alinhados paralela e antiparalelamente, formam o vetor magnético resultante (M_0).



Fonte: Alessandro A Mazzola 2009.

Para que o sinal dos prótons seja detectado em uma determinada análise é necessário fazer com que a resultante (M_0) se alinhe com o plano transversal xy a B_0 . Para ocorrer esse alinhamento é necessário aplicar outro campo magnético B_1 , o qual é perpendicular a B_0 . O campo B_1 tem curta duração ele é conhecido como um pulso na região de rádio frequência (RF).

Ao se acionar B_1 , M_0 se posiciona no plano transversal e logo após o pulso ser cessado a resultante volta a seu estado longitudinal após um tempo. O tempo que leva este processo é classificado como tempos de relaxação T_1 ou T_2 [MAZZOLA 2009].

T_1 é chamado de tempo de relaxação longitudinal, que é o tempo necessário para a recuperação de 63% da magnetização inicial no eixo longitudinal após aplicação de B_1 , sendo

este tempo de relaxação influenciado pela interação dos spins com a rede , ou seja, com o ambiente químico. A equação para determinação de T_1 é (equação 5):

$$M_Z = M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (5)$$

Sendo,

M_Z = a resultante magnética longitudinal.

M_0 = a resultante magnética inicial.

t = tempo.

T_1 = tempo de relaxação longitudinal.

T_2 é o tempo necessário para que a magnetização transversal alcance 37% do seu valor inicial. Com o T_2 é calculado o decaimento do plano transversal pela Equação (6):

$$M_{xy} = M_0 e^{-t/T_2} \quad (6)$$

M_{xy} = a resultante magnética transversal

M_0 = a resultante magnética inicial.

t = tempo.

T_2 = tempo de relaxação transversal.

O T_2 é influenciado pela interação spin-spin.

3.5. Agentes de Contraste (ACs)

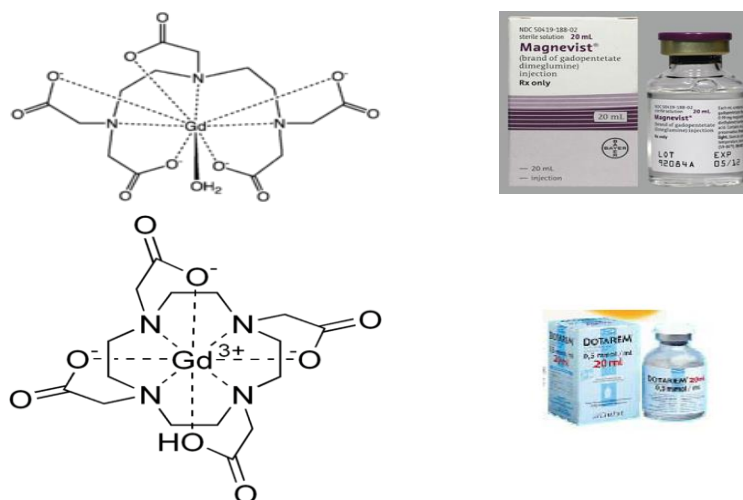
Existe uma diferença nas imagens por IRM obtidas de diferentes tecidos. Na análise clínica faz-se o uso de agentes de contrastes para melhoria das imagens de diferentes tecidos orgânicos. Desde o fim da década de 1980, os quelatos de íons Gd^{3+} vêm sendo utilizados para essa finalidade [CARAVAN 1999].

O Gd^{3+} é um íon que possui uma alta densidade de spin logo uma baixa relaxação eletrônica, pois tem sete elétrons desemparelhados na camada de valência e essa especificidade somada a um estado simétrico fundamental 8S do íon o torna eficiente para

reduzir os tempos T_1 e T_2 dos hidrogênios (ou prótons) das moléculas de água próximas ao mesmo.

A desvantagem de usar o íon gadolínio como AC é que compostos instáveis contendo esse íon hidrolisam rapidamente em pH fisiológico. Ao ser hidrolisado o Gd^{3+} produz $Gd(OH)_3$, base pouco solúvel em água, que poder vir a se acumular nos ossos, fígado e rins causando fibroses. Logo, para que seja admitida a utilização compostos de coordenação que contenham o Gd^{3+} para a administração *in vivo*, é necessário que estes compostos possuam uma alta estabilidade cinética e termodinâmica [PEREIRA 2008. KLEMM. *et al.* 2012]. A classe mais importante de AC's intravenosamente injetáveis disponíveis para uso clínico são os quelatos contendo poliaminocarboxilatos como ligantes para o íon Gd^{3+} . Em 1988, o $[Gd(DTPA)(H_2O)]^{2-}$ (Magnevist®) foi o primeiro AC aprovado para uso *in vivo*, seguido pelo $[Gd(DOTA)]^-$ (Dotarem®) [PEREIRA 2008].

Figura 5: Fórmulas moleculares e embalagens dos AC' Magnevist e Dotarem, repectivamente, já aprovados para uso clínico.



FONTE: http://en.wikipedia.org/wiki/Gadopentetic_acid

Outros ACs baseados em íons Fe^{3+} e Mn^{2+} vêm sendo estudados para substituir os baseados em Gd^{3+} , porém as complicações causadas por eles ainda não são bem conhecidas e ainda tem um alto custo, logo suas aplicações ainda são bem restritas [PINHO *et al* 2010]

3.6.Relaxividade:

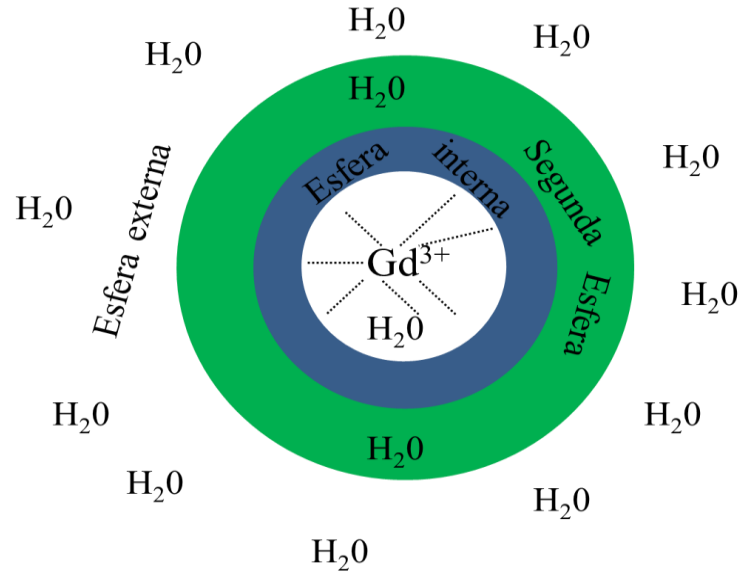
A eficiência dos AC para IRM é medida em termos da relaxividade (r) que é a grandeza que indica suas habilidades em diminuir os tempos de relaxação (T_1 e T_2), ou seja, aumentar a taxa de relaxação ($1/T_x$, $x=1$ ou 2) dos prótons das moléculas de água da vizinhança. O aumento do contraste é obtido quando um tecido possui maior afinidade ou maior vascularização do que outro. Tecidos que possuam anormalidades, como câncer, por exemplo, são metabolicamente diferentes quando comparados com o mesmo tecido saudável e por isso possuem maior captação do agente de contraste, resultando num aumento significativo do contraste em imagens por RM. A unidade que expressa a relaxividade é s^{-1} por mM de íon Gd^{3+} e depende da estrutura molecular e dinâmica do complexo que contém o íon paramagnético.

No processo de relaxação, considera-se duas contribuições distintas [CARAVAN et al 1999]:

- 1) A Contribuição de “esfera interna”, a qual está associada a troca entre as moléculas de água coordenadas diretamente ao centro paramagnético e moléculas de água da vizinhança (*bulk*);
- 2) A contribuição de “esfera externa”, resultante da difusão de moléculas de água próximas ao centro paramagnético.

Em alguns casos, é preciso considerar uma outra contribuição para a relaxividade total. Essa contribuição é conhecida por ‘contribuição de segunda esfera’ e está relacionada com a presença de prótons de moléculas de água próximas ao centro paramagnético devido à formação de ligações de hidrogênio destas com grupos funcionais pertencentes ao complexo [BOTTA 2000]. As contribuições para a relaxividade total de um AC descritas acima estão representadas na Figura.17.

Figura 6: Representação esquemática dos ‘três tipos’ de moléculas de água em torno de um complexo paramagnético que contribuem para a relaxividade total de um agente de contraste para uso em imagens por RM.



Fonte: Adaptado de Pereira 2008.

A contribuição da segunda esfera é difícil de avaliar, pois o número de moléculas de água e suas taxas de troca são desconhecidos. Podem-se considerar então os efeitos de segunda esfera em conjunto com a esfera externa e assim a relaxividade (r_i , $i = 1,2$) pode ser obtido pela Equação 7 :

$$\frac{1}{T_{i,obs}} = \frac{1}{T_{i,p}^{is}} + \frac{1}{T_{i,p}^{os}} + \frac{1}{T_{i,d}} = r_i[Gd^{3+}] + \frac{1}{T_{i,d}} \quad (7)$$

Onde:

$T_{i,d}$ = Contribuição diamagnética para o tempo de relaxação.

$T_{i,p}^{IS}$ = Contribuição de esfera interna para o tempo de relaxação.

$T_{i,p}^{OS}$ = Contribuição de esfera externa para o tempo de relaxação.

r_i = relaxividade ($i = 1,2$).

$[Gd^{3+}]$ = concentração de íons gadolínio.

$i = 1$ ou 2 .

3.6.1 Relaxação de esfera interna:

Solomon-Bloemberg-Morgan (SBM) desenvolveram a teoria de relaxação de esfera interna para compostos paramagnéticos. Nessa teoria eles observaram que os quatro seguintes parâmetros estão envolvidos [Solomon, I. 1955. Bloembergen N.; Morgan L.O. 1961.]:

- 1-O número de moléculas de água diretamente coordenadas ao centro paramagnético (q).
- 2-O tempo de residência médio dos prótons da água coordenada (τ_M). O tempo de residência médio dos prótons da água coordenada (τ_M).
- 3-A concentração molar do complexo paramagnético (C).
- 4- Os tempos de relaxação eletrônica longitudinal e transversal do próton de moléculas de água, T_{1M} e T_{2M} respectivamente.

A contribuição de esfera interna para a taxa de relaxação total é descrita nas Equações 8 e 9:

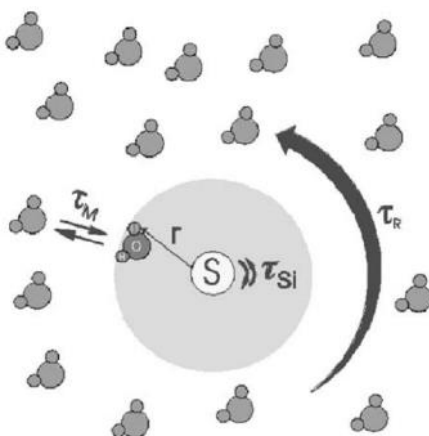
$$\frac{1}{T_1^{is}} = R_1^{is} = \frac{q[C]}{55.5(T_{1M} + \tau_M)} \quad (8)$$

$$\frac{1}{T_{2,p}^{is}} = R_2^{is} = \frac{q[C]}{55.5\tau_M} \left[\frac{T_{2M}^{-1}(\tau_M^{-1} + T_{2M}^{-1}) + \Delta\omega_M^2}{(\tau_M^{-1} + T_{2M}^{-1})^2 + \Delta\omega_M^2} \right] \quad (9)$$

Onde $\Delta\omega_M$ é a diferença de desvio químico entre moléculas de água livres e coordenada. A condição necessária para que a contribuição de esfera-interna torne-se importante e seja transferida para moléculas de água da vizinhança é que $T_{1M} \gg \tau_M$, pois sob essa condição o sistema se encontra em um processo de ‘troca rápida’. Por outro lado se a molécula de água coordenada estiver em um processo de ‘troca lenta’, ou seja, $T_{1M} \ll \tau_M$, a taxa de troca de água ($1/\tau_M$) torna-se o fator limitante da relaxividade.

A taxa de relaxação da molécula de água coordenada ao centro paramagnético ($1/T_{1M}$) é dada pela contribuição dos mecanismos de interação magnética elétron-núcleo que são o mecanismo de dipolo-dipolo ($1/T_i^{dip}$), resultante de variações aleatórias da interação do dipolo nuclear com o dipolo do elétron não emparelhado, e o mecanismo escalar ($1/T_i^{sc}$), resultante de uma deslocalização da densidade de spins desemparelhados sobre o núcleo [Solomon, I. 1955. Bloembergen N.; Morgan L.O. 1961.]. A distância entre o centro paramagnético e os prótons é também um fator determinante na teoria SBM. Para esta teoria outros tempos de correlação rotacional são fatores determinantes no mecanismo de relaxação de esfera interna. Entre eles está o tempo de correlação rotacional da molécula τ_R , que se torna um fator determinante para a relaxividade especialmente em campos magnéticos elevados. Caso τ_R seja maior do que os tempos de relaxação eletrônica (T_{ie} , $i = 1,2$), deve-se considerar também o mecanismo de Curie (ou mecanismo de susceptibilidade) que é outro efeito dipolar [BERTINI, Ivano *et al* 1993. Pereira 2008.]. A Figura 18 ilustra o mecanismo de esfera interna da teoria SBM.

Figura 7: Representação do mecanismo de esfera interna da teoria de SBM com os parâmetros que contribuem para relaxividade total do sistema com o complexo paramagnético. Onde r é a distância entre os prótons da molécula da água coordenada e centro metálico, τ_M é tempo de residência da molécula de água coordenada, τ_R é o tempo de correlação rotacional do complexo e τ_{Si} é a evolução temporal de fenômenos eletrônicos que influenciam os núcleos de interesse.

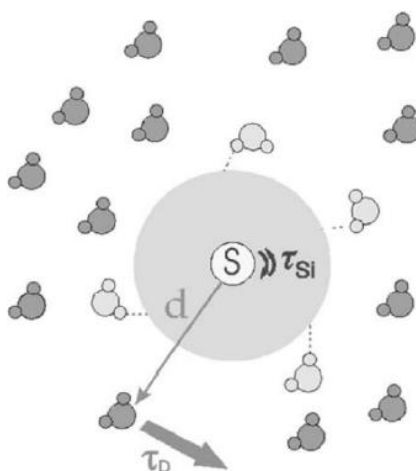


2.6.2. Relaxação de esfera externa:

A relaxação de segunda esfera contribui para a relaxação total de um sistema paramagnético, através da interação dipolar causada pela difusão das moléculas de água presentes no meio que estão próximas ao centro metálico do complexo, o tempo dessa difusão é chamado de tempo de correlação difusional τ_D (Figura .19). Esse tipo de relaxação contribui em torno de 50% do valor da relaxividade total de complexos pequenos com Gd^{3+} , sendo pouco importante para complexos com macromoléculas.

Por contribuir para relaxação total pelo processo de difusão, o mecanismo de relaxação de esfera externa é descrito pelas equações de Freed [Freed, J. H 1978]. Complexos que tenham semelhança em tamanho e forma têm coeficientes de difusão semelhantes, logo as contribuições de esfera externa são semelhantes para esses casos [PEREIRA, G. A.; GERALDES, C. F. G. C 2007].

Figura 8: Representação do mecanismo de relaxação esfera externa com seus parâmetros que contribuem para a relaxividade total observada de um complexo paramagnético. Onde o τ_D é o tempo de correlação translacional, d é a distância de aproximação máxima da molécula de água ao centro metálico.



3.7. Parâmetros que governam a relaxação paramagnética

Descrever modelos teóricos para o fenômeno de relaxividade é um procedimento complicado devido à grande quantidade de parâmetros envolvidos. Para facilitar a descrição teórica da relaxividade, os parâmetros podem ser determinados de forma independente e assim facilitar os ajustes teóricos dos perfis de dispersão de relaxação magnética nuclear (DRMN) dos prótons das moléculas de água da vizinhança do complexo paramagnético. A análise dos perfis de DRMN fornece informações importantes, a partir dos parâmetros obtidos, sobre os mecanismos e contribuições mais relevantes para o processo de relaxação paramagnética que é observado. Ou seja, dá-nos a eficiência de um complexo paramagnético em função do B_0 aplicado.

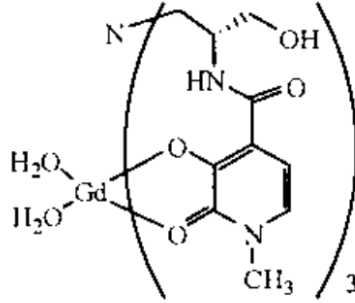
Entre os vários parâmetros citados até aqui, três parâmetros (q , τ_M , τ_R) são os mais importantes, pois estes são os parâmetros possíveis de manipulação experimental para otimização da eficiência dos agentes de contraste (AC's), uma vez que a relação estrutura/relaxação eletrônica não é bem conhecida.

3.7.1 Número de moléculas de água coordenadas (q)

A quantidade de moléculas de água coordenada diretamente ao íon paramagnético central do composto de coordenação (q) é muito importante para o aumento da contribuição de esfera interna para a relaxividade total, como pode ser observado nas Equações 5 e 6. Quanto maior o número de moléculas de água coordenadas na primeira esfera, maior será a relaxividade observada. Porém, há um limite para o aumento do número de moléculas de água presentes esfera interna de coordenação, devido à estabilidade cinética e termodinâmica que são requeridas aos ACs para aplicação clínica destes.

Existem muitos esforços científicos na busca por complexos com valores elevados de q . Alguns complexos estáveis como HOPO (Figura 20), com q igual à 2 já foram aprovados [CARAVAN *et al* 1999. DEVIPRIYA, S.; ARUNADEVI, N.; VAIRAM, S 2012.].

Figura 9: Estrutura química do HOPO, um complexo com duas moléculas de água ligadas diretamente ao íon paramagnético.



Outra alternativa que torna possível a otimização do processo de relaxação paramagnética, seria aumentar o número de moléculas de água na segunda esfera de coordenação (q'). Este objetivo poderia ser alcançado através da introdução de grupos funcionais nos ligantes os quais têm a capacidade formar ligações de hidrogênio com moléculas de água nas proximidades do complexo, como por exemplos ligantes que contêm grupos fosfonato ou fosfinatos em suas estruturas. [DEVIPRIYA, S.; ARUNADEVI, N.; VAIRAM, S 2012]

3.7.2. Tempo de residência das moléculas de água na esfera interna (τ_M)

O tempo de residência das moléculas de água na esfera interna de coordenação (τ_M) está relacionado com a dinâmica de troca entre moléculas de água na esfera interna e moléculas de água das vizinhanças (*bulk*). O τ_M também contribui para o tempo correlação total (τ_c) e também tem relação com a interação dipolo-dipolo entre o elétron e o spin do núcleo magnético, diminuindo o tempo de relaxação, como pode ser observado nas equações 10-12:

$$R_1^{dip} = \frac{2}{15} \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2 S(S+1)}{r_{GdH}^6} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \cdot \left[\frac{3\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2} + \frac{7\tau_{c2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{c2}^2} \right] \quad (10)$$

$$R_2^{dip} = \frac{1}{15} \cdot \frac{\gamma_I^2 g^2 \mu_B^2 S(S+1)}{r_{GdH}^6} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \cdot \left[\frac{3\tau_{c1}}{1 + \omega_I^2 \tau_{c1}^2} + \frac{13\tau_{c2}}{1 + \omega_S^2 \tau_{c2}^2} + 4\tau_{c1} \right] \quad (11)$$

$$\frac{1}{\tau_{ci}} = \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{\tau_{ie}} \quad (i = 1,2) \quad (12)$$

Onde, S é o número quântico de spin eletrônico γ_I é a constante giromagnética nuclear, g é o fator eletrônico, μ_B é o magneton de Bohr, r_{GdH} é a distância entre o íon Gd^{3+} e o próton da água, μ_0 é a permeabilidade magnética no vácuo, A/\hbar é a constante de acoplamento

hiperfina entre os elétrons do metal e os prótons da água, ω_I e ω_S são as frequências de Larmor nuclear e eletrônica respectivamente ($\omega_{I,S} = \gamma_{I,S}B$, onde B é o campo magnético).

A troca de água (ou prótons) da molécula de água coordenada para o meio pode ocorrer das duas seguintes formas [CARAVAN *et al* 1999]:

Em pH próximo de 7 pela troca da molécula de água propriamente dita.

Por troca de prótons em pH altos ou baixos.

Na Tabela .1, pode-se observar a taxa de troca de água ($k_{ex} = 1/\tau_M$) de alguns compostos paramagnéticos já aplicados ou com potencialidades para aplicações em IRM.

Tabela 1: Taxa de troca de água para vários complexos de Gd^{3+} a 298 K.

Ligante	q	$k_{ex} (10^6 s^{-1})$
H ₂ O	8	804
DOTA	1	4,10
DTPA	1	3,30
DTPA-P	1	16
DTPA-EOB	1	3,60
DTPA-BGLUCA	1	0,38
EPTPA	1	330

Uma taxa de troca de água considerada boa é aquela cujo valor permita a eficiência entre as trocas das moléculas de água sem interferir nas interações dipolo-dipolo. Um valor considerado adequado é aproximadamente em torno de $10^8 s^{-1}$, valor obtido para o aqua íon $[Gd(H_2O)_8]^{3+}$. Porém os agentes de contraste até então sintetizados para uso clínico possuem valores de taxa de troca em torno de duas a três ordens de magnitude abaixo do valor

considerado ideal (Tabela 1). Para estimativa do valor ideal da taxa de troca, pode-se usar a Equação 13.

$$\frac{1}{T_{1M}} < \frac{1}{\tau_M} < \frac{1}{\tau_R} < \frac{1}{\tau_S} \quad (13)$$

A taxa de troca de um complexo pode ser afetada pela influência de fatores como ligação de hidrogênio e impedimento estérico. Logo, é possível otimizar as taxas de troca de um determinado complexo, modificando a estrutura deste adicionando ou removendo grupos funcionais que alteram o tempo de residência da água na esfera interna de coordenação, como por exemplo adicionando grupos fosfonatos e/ou fosfinatos nas cadeias laterais de ligantes macrocíclicos. Ainda, é possível ligar os complexos à macromoléculas como proteínas que permitem as ligações de hidrogênio, bem como impedem estericamente o caminho para a troca da água coordenada com o meio. [RUDOVSKÝ, Jakub et al 2005]

3.7.3. Tempo de correlação rotacional (τ_R).

O tempo de correlação rotacional (τ_R) é um parâmetro determinante na relaxividade total, principalmente em campos magnéticos que são aplicados em IRM (em torno de 0.5 – 2.0 T, ou seja 20 - 85 MHz em frequência de Larmor). Neste intervalo, τ_R determina τ_c (Eq. 10). Várias estratégias têm sido desenvolvidas com o intuito de aumentar τ_R , baseadas na ideia que o tempo de correlação rotacional dos complexos paramagnéticos aumenta com o volume dos complexos. Desta forma, pode-se obter agentes de contraste com maiores volumes moleculares das seguintes formas:

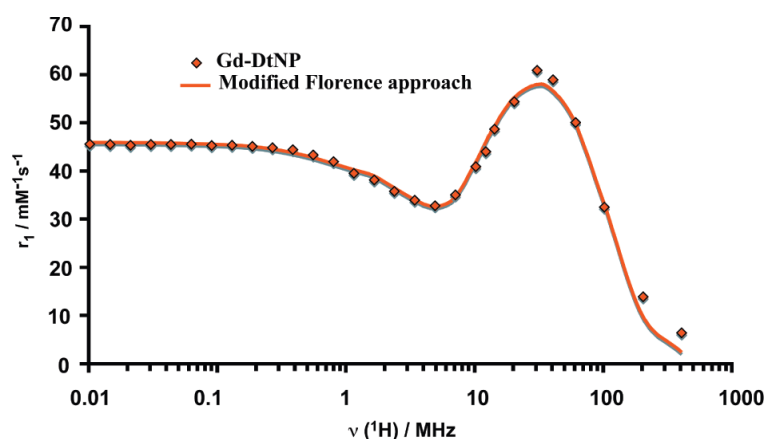
(i) Ligando-os covalentemente à proteínas, polissacarídeos, macromoléculas [Lauffer, R. B.. 1987. TÓTH, Éva *et al* 1997. Bryson J; Reineke, Jeffrey W; Reineke, T. M. 2012], (ii) Promovendo interações não covalentes à macromoléculas, como a albumina sérica humana (ASH) [PORT, Marc *et al* 2008]. (iii) Através da auto-associação de pequenos complexos paramagnéticos [André, J. P. et al 1999.].

Recentemente foi desenvolvida uma nova estratégia para se obter sistemas paramagnéticos que contenham τ_R está baseada na conjugação covalente de complexos paramagnéticos à superfícies de nanopartículas. Complexos contendo íons Gd^{3+} e um ligante derivativo do DTTA (do inglês, Diethylenetriaminepentaacetic acid) que foram conjugados à nanopartículas de ouro (Gd-DtNP) apresentaram um valor de τ_R global em torno de 1 ns, uma

ordem de magnitude maior do que valores típicos de τ_R obtidos para pequenos complexos paramagnéticos [HELM, Lothar 2010].

A partir de medidas da relaxividade em função do campo magnético, é possível obter informações importantes a respeito dos mecanismos que estão associados ao processo de relaxação paramagnética e, o ajuste matemático destas curvas dá-nos os valores dos parâmetros que contribuem mais significativamente para a relaxividade total dos sistemas paramagnéticos. Estas curvas experimentais são mais conhecidas como perfis de NMRD (do inglês, Nuclear Magnetic Relaxation Dispersion). O referido ajuste matemático da curva experimental de NMRD de sistemas paramagnéticos contendo o íon Gd^{3+} ($S = 7/2$), pode ser feito usando diversas abordagens teóricas [Kowalewski, J. Phys. 2001. ANELLI, Pier Lucio et al 2000] que por sua vez são dependentes do sistema paramagnético. Ou seja, se são sistemas constituídos de moléculas pequenas ou sistemas maiores que possuam, por exemplo, um tempo correlação rotacional relativamente lento, como foi o caso do conjugado paramagnético obtido por Moriggi et al (Figura 21) [Moriggi, L.; Cannizzo, C.; Dumas, E.; Mayer, C. R.; Ulianov, A.; Helm, L. *JACS Commun.* 2009, 131, 10828–10829].

Figura 10: Perfil experimental de NMRD do 1H e respectivo ajuste teórico do sistema paramagnético, constituído por complexos contendo íon Gd^{3+} conjugados à nanopartículas de ouro (Gd-DtNPs), obtido por Moriggi *et al.* 2009.



É possível observar na Figura acima que a relaxividade máxima de $60 \text{ mM}^{-1} \text{ s}^{-1}$ é obtida em torno de 30 MHz. O aumento acentuado da relaxividade em campos mais elevados é devido principalmente ao aumento de τ_R .

Em se tratando de complexo e/ou sistemas paramagnéticos com elevado volume molecular, é importante mencionar que o valor de τ_R é determinado tanto pela rotação local do complexo paramagnético quanto pela rotação global do sistema paramagnético com um todo [CARAVAN *et al* 1999].

3.8. Agentes de contraste nanoestruturados:

Os agentes de contraste nanoestruturados surgiram como uma promissora classe de ACs. Isto se deve principalmente ao fato de que os mesmos podem ser capazes de aumentar a concentração local de íons paramagnéticos de maneira mais eficiente uma vez que para a obtenção do contraste considerado como sendo ideal para diagnóstico, é necessário uma alta concentração local de AC (cerca de 10^{-4} mol L⁻¹) [Tóth, É., Helm, L., Merbach, 2002]. Desta forma, seria possível a investigação de eventos moleculares a nível celular que encontra-se ainda limitada para a técnica de IRM. Dentre os sistemas paramagnéticos nanoestruturados que têm sido descritos na literatura, citamos os constituídos por dendrímeros [LONGMIRE, M; CHOYKE, P. L.; KOBAYASHI, H 2008], polímeros [TURNER, Jeffrey L. et al 2005], mistelas [TORCHILIN, V. P. Micellar, 2007.], lipossomas [MULDER, Willem JM *et al.*, 2006.], proteínas [Aime, S., Frullano, L., Geninatti Crich. 2002.] e nanotubos de carbono [Sitharaman, B et al 2005]. Nanopartículas de perfluorocarbono contendo íons Gd³⁺ foram conjugadas com anticorpos para marcação tanto de trombos humanos como para marcar as integrinas envolvidas na angiogênese de células tumorais [NEUBAUER, A. M. et al. Gadolinium-modulated, 2008.]. Nanopartículas de óxidos de lantanídeos foram estudadas em termos de suas capacidades em aumentar relaxação transversal em campos magnéticos elevados [Norek, M. et al. 2007.]. Suspensões coloidais de partículas superparamagnéticas (SPM) baseadas em nanocristais de óxido de ferro (Fe₃O₄ e Fe₂O₃) também têm sido extensivamente estudadas como eficientes ACs para IRM. Dependendo de suas dimensões e respectivos tempos de relaxação, estas SPMs podem ser utilizadas como ACs para se obter um contraste negativo ou positivo em IRM [Reimer, P.; et al 1998. PEREIRA, G. A. et al., 2005. PEREIRA, G. A. et al., 2010].

3.9. Agentes de contraste bimodais:

Agentes de contrastes bimodais são sistemas criados para o uso simultâneo de técnicas distintas de imagem, que sejam complementares de modo a superar as limitações de cada uma

delas e que nos forneçam informações também complementares, que possam auxiliar no diagnóstico preciso de patologias. A Tabela 2 apresenta as propriedades, vantagens e desvantagens que estão associadas a diferentes técnicas de imagem comumente utilizadas como ferramentas para diagnósticos clínicos. Além da IRM, estão listadas a tomografia de emissão de pósitrons (TEP), tomografia computadorizada (TC) e imagem por fluorescência (IF).

Tabela 2: Técnicas de imagem e respectivos agentes de contraste que são comumente utilizados como ferramentas para diagnóstico clínicos de patologias.

Modalidade	Sonda	Resolução Espacial (mm)	Vantagens	Limitação
Ressonância Magnética (IRM)	Complexos contendo íons paramagnéticos (Mn^{2+} e Gd^{3+}) e nanopartículas superparamagnéticas (óxido de ferro)	25-100 mm	Alta resolução espacial; não usa radiação ionizante; detalhes anatômicos	Baixa sensibilidade; pacientes com dispositivos metálicos; Alto custo.
Imagem ótica (IO)	Corantes fluorescentes e Pontos Quânticos	2-5 mm	Alta sensibilidade funcional; grau de informação sem uso de radiação.	Baixa resolução e penetração nos tecidos
Tomografia Computadorizada (CT)	Ouro e Iodo	50-200 mm	Alta resolução espacial; permite diferenciar os tipos de tecidos	Requer uso de agente de contraste Uso de radiação.
Cintilografia (PET e SPECT)	Radionucleotídeos (^{18}F , ^{111}In e ^{64}Cu)	1-2 mm	Monitoramento de processos bioquímicos; alta resolução	Uso de radiação, alto custo.

Fonte: Silva. T. G 2013.

Como pode ser visto na Tabela 2, a técnica de imagem ótica (IO) é uma técnica de baixo custo que permite a obtenção de imagens com boa qualidade em tempo real. Porém ela fica limitada às marcações próximas à superfície, devido à baixa penetrabilidade da luz nos tecidos. Por não usar radiação ionizante, assim como a IRM, agentes bimodais que possam unir essas duas técnicas vêm despertando o interesse de diversos pesquisadores, principalmente devido à complementaridade das duas técnicas de imagem. Várias estratégias têm sido desenvolvidas para formação de sistemas nanoestruturados com interessantes propriedades óticas e magnéticas que os tornem eficientes como sondas bimodais de imagem.

Nesse sentido, compostos superparamagnéticos e paramagnéticos tais como nanopartículas de óxido de ferro e quelatos de Gd^{3+} , respectivamente, estão sendo associados quimicamente a QDs ou mesmo, QDs contendo íons Gd^{3+} associados em sua estrutura vêm sendo preparados e testados e vêm sendo considerados interessantes materiais bifuncionais [CHO, Hoon-Sung et al 2010; WANG, Hengguo et al 2010. HU, Rui et al 2013].

A presença de quelatos paramagnéticos favorece a obtenção de imagens por T_1 , porém é preciso ter cuidado nesse tipo de síntese, pois pode ocorrer danos na superfície dos QDs dependendo do quelato escolhido.

Outra maneira de se fazer sondas bimodais com QDs é a dopagem com íons paramagnéticos com Mn^{2+} , muitos trabalhos foram feitos dessa forma. usando-se QDs com cádmio tais como CdS e CdSe devido a facilidade de trabalho. Porém, esses QDs são muito tóxicos limitando suas aplicações *in vivo*. Trabalhos para diminuir a toxicidade através de revestimento desses QDs com sílica têm sido feitos, porém a síntese fica mais complicada e o tamanho final das nanopartículas na maioria das vezes torna a fagocitose celular muito difícil não ocorrendo a marcação celular. Outra tentativa é substituir o Cd^{2+} por Zn^{2+} porém QDs contendo esse metal apresenta espectros largos e baixa luminescência se comparados com QDs com Cd^{2+} [MULDER, Willem JM et al 2009. DING, Ke et al 2014].

Enfim até a época atual o grande desafio é desenvolver um agente de contraste bimodal que possua alta relaxividade, alto rendimento quântico, baixa toxicidade, síntese fácil, baixo custo e tamanho pequeno [MORIGGI, Loïck et al. 2009. HU, Rui et al 2013].

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. Síntese das nanopartículas:

Na Tabela 3, pode-se observar os reagentes utilizados para a síntese dos QDs.

Tabela 3: Reagentes utilizados na obtenção de QDs com e sem Gd^{3+} .

Reagentes utilizados	Descrições adicionais
Telúrio em pó (Te^0)	~100 mesh, 99.5+ %, Aldrich
Ácido mercaptosuccínico (AMS)	99%, Aldrich
Borohidreto de sódio ($NaBH_4$)	98%, em grânulos, Sigma-Aldrich
Cloreto de Cádmio ($CdCl_2$)	Aldrich
Hidróxido de Sódio ($NaOH$)	99%, Dinâmica Reagentes Analíticos
Cloreto de Gadolínio hexa-hidratado ($GdCl_3 \cdot 6H_2O$)	98%, em pó, Sigma-Aldrich

Para a síntese do $CdTe:Gd^{3+}$, foi pesada uma massa de 0,0366g de ácido mercaptosuccínico (AMS) e logo após dissolveu-se em 16 mL de água ultrapura. Colocou-se a solução em um balão de vidro de duas bocas e elevou-se o pH para 3,30 com $NaOH$ 2,0 mol.L⁻¹ sob agitação. Adicionou-se 1mL de uma solução de $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ 0,01 mol.L⁻¹ e após 5 minutos elevou-se o pH para 10,30. Adicionou-se 20 mL de $CdCl_2$ 0,01 mol.L⁻¹ e elevou-se novamente o pH para 10,30. O balão ficou em aquecimento de 80°C e atmosfera inerte de N_2 . Em um tubo de penicilina pesou-se 0,0052g de Te em pó e 0,0456g de $NaBH_4$, macerou-se e misturou-se com 2mL de água ultrapura em atmosfera inerte, sob aquecimento. Após observação da redução do telúrio (aproximadamente 10 min), adicionou-se a mistura ao balão e deixou-se a reação ocorrer por 2 horas. Para a síntese do $CdTe$ sem gadolínio apenas retirou-

se a etapa de adição do gadolínio. A proporção molar da síntese entre $\text{Cd}^{2+}:\text{Te}:\text{AMS}:\text{Gd}^{3+}$ foi de 1:1,2:0,2:0,05.

4.2. Caracterização ótica e estrutural:

4.2.1. Difração de raio-X (DRX)

As amostras foram precipitadas através da isopropanol em uma centrífuga na proporção isopropano:QDs 3:1 (v/v). Após processo de precipitação, as amostras foram secadas e colocadas em lâmina de vidro. Estas análises foram realizadas no Departamento de Física da UFPE com difratômetro de alta resolução com radiação incidente $K\alpha_{(\text{Cu})} = 1,542 \text{ \AA}$ em um tempo de 150 min para cada amostra. Por meio dos difratogramas obtidos, estimou-se o tamanho médio dos pontos quânticos, utilizando a equação de Scherrer.

4.2.2. Espectroscopia Vibracional do Infravermelho (IV)

As amostras foram precipitadas da mesma forma da difração de raios-X. Após secagem, os respectivos espectros foram obtidos no Departamento de Química Fundamental da UFPE em um espectrofotômetro com transformada de Fourier de Bruker modelo IF66, através da técnica de pastilha de KBr na região de $4000 \text{ a } 400 \text{ cm}^{-1}$.

4.2.3. Ressonância Paramagnética Eletrônica (RPE)

A amostra de $\text{CdTe}:\text{Gd}$ foi precipitada e lavada, conforme os procedimentos já descritos acima. Após secagem o pó foi triturado em almofariz de ágata, com a finalidade de produzir alíquotas de aproximadamente 50 mg com granulometria entre 75 e 150 μm . A alíquota foi colocada em tubo de sílica vítrea de alta pureza (diâmetro interno igual a 2 mm), e as medidas foram realizadas com um espectrômetro Bruker EMX+, operando na banda X ($\sim 9,83 \text{ GHz}$), à temperatura ambiente ($\sim 24 \text{ }^\circ\text{C}$). O espectro desta análise foi obtido no Laboratório de dosimetria das radiações do Departamento de energia nuclear da UFPE.

4.2.4. Espectros de Emissão

Os espectros de emissão dos QDs, foram realizados em um espectrofluorímetro LS 55 Fluorescence Spectrometer, PerkinElmer no Laboratório de Biofísica-química do Departamento de Biofísica da UFPE. As fendas de excitação e emissão utilizadas foram 15 e 4 mm respectivamente. As amostras foram excitadas em 420 nm. Para as amostras denominadas ‘não lavadas’, tomou-se alíquotas das suspensões originais após síntese. Para as amostras denominadas ‘lavadas’, fez-se uma precipitação com isopropanol assim como foi feito na difração por raios-x e suspendeu-se as amostras para o volume original. O referido procedimento foi feito três vezes. Em seguida, foram tiradas alíquotas dessas amostras para análise.

4.2.5. Espectros de absorção UV- Vis

Como no experimento para obtenção da espectroscopia de emissão, para essas análises as amostras foram separadas em lavadas e não lavadas. Os espectros de absorção atômica foram realizados no laboratório de Biofísica-química do Departamento de Biofísica da UFPE, em um espectrômetro Shimadzu UV-1800 de alta resolução após a diluição das amostras em água Mili-Q na proporção 1:5 mL. Uma estimativa para o tamanho dos pontos quânticos foi feita pela equação de Dagtepe e a concentração pela equação de YU.

4.2.6 Espectometria de Emissão Ótica com Plasma Indutivo Acoplado (ICP-OES)

O procedimento de lavagem das amostras foi idêntico ao que foi realizado anteriormente e descrito no item 4.2.1. Após a precipitação, foi adicionado um volume de 5 mL de HCl P.A. As amostras de CdTe:Gd foram enviadas em triplicata, além de uma amostra de CdTe para quantificação em Espectômetro de Emissão Ótica com Plasma Indutivo Acoplado), modelo Spectro Ciros^{CCD}. As análises foram realizadas no Instituto de Tecnologia de Pernambuco (ITEP).

4.2.7 Medidas dos Tempos de Relaxação T_1 e T_2

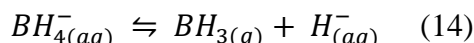
As amostras para essa análise foram separadas em ‘lavadas’ e ‘não lavadas’ assim como no procedimento para obtenção dos espectros de emissão. Os tempos de relaxação longitudinal (T_1) e transversal (T_2) de ^1H do *bulk* foram medidos a temperatura ambiente (298 K) em relaxômetro a 20 MHz (Mini-spec PC120, Bruker) e a 300 MHz (espectrômetro DD2, Agilent, operando a 299,95 MHz). Para medidas de T_1 , utilizou-se a sequência de pulsos de

inversão-recuperação. Os valores de T_2 foram determinados utilizando-se a sequência de pulsos *Carr-Purcell-Meiboon-Gill* (CPMG), considerando o tempo de intervalo entre dois pulsos consecutivos de refocagem (τ_{CP}) como sendo de 0,05 ms, numa sequência de pulsos de 180° . Para as medidas realizadas a 20 MHz, obteve-se valores de T_1 e T_2 em diferentes diluições e valores de pH. Todos os valores da taxa de relaxação ($1/T_i$, $i=1,2$) foram corrigidos para contribuição diamagnética, utilizando suspensões aquosas de CdTe na mesma concentração e sem a presença do íon paramagnético.

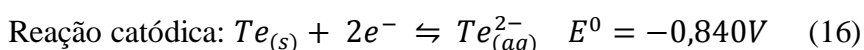
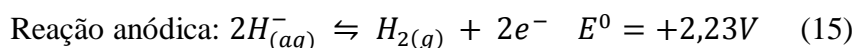
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Reação de formação dos QDs

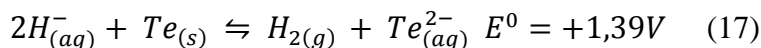
Alguns grupos consideram a síntese de CdTe pela injeção direta de $H_2Te(g)$ numa solução precursora de cádmio mais fácil, mais controlável e mais limpa [GAPONIK, Nikolai *et al.*2002]. Porém achamos dificuldades em achar o reagente Al_2Te_3 de difícil acesso e com um preço elevado. Nosso trabalho então se baseou na rota sintética proposta por Zang *et al.*(2003), usando como precursor uma solução contendo Te^{2-} para ser injetada na solução precursora de cádmio. Esta rota foi escolhida pela melhor disponibilidade dos reagentes e também por considerarmos ser mais fácil o seu manuseio. A solução contendo o telúrio reduzido (Te^{2-}) foi preparada pela reação de $NaBH_4(s)$ com $Te^0(s)$ em meio aquoso. Admitindo-se que é aceitável a ocorrência de uma reação de equilíbrio químico do borohidreto com a formação dos produtos BH_3 e H^- [CHAMBERS, C; HOLLIDAY, A.K. 1975] (equação 14):



Esse íon H^- fornece elétrons ao Te^0 através de um processo de oxirredução com as seguintes etapas (equações 15 e 16):



A soma dessas equações químicas dá origem a seguinte equação global (equação 17) :



Para validar a proposta de mecanismo de redução do telúrio, fez-se o cálculo da energia livre da equação global através da equação 18:

$$\Delta G^0 = -nFE^0 \quad (18)$$

Onde:

ΔG^0 = Energia livre padrão

n = número de mols de elétrons envolvidos na reação, no caso foram 2.

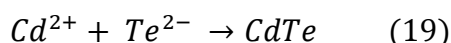
F = constante de Faraday ($9,6485 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}$)

E^0 = potencial padrão de redução da reação (soma dos potenciais do cátodo e ânodo respectivamente).

Logo temos um valor para ΔG^0 no valor de $-2,68 \times 10^5 \text{ CV}$ e como $1 \text{ CV } 1 \text{ J}$, temos então $\Delta G^0 = -268 \text{ KJ}$. Como o valor da energia livre é negativo, o processo proposto para a redução telúrio em meio aquoso é espontâneo, portanto considerável. As etapas da redução do telúrio podem ser observadas na Figura 22.

O tempo de reação para redução do telúrio foi aproximadamente de 10 min o que foi considerado um avanço quando comparado com o trabalho de outros grupos. Alguns trabalhos encontrados na literatura que usam rota semelhante para a redução do Te^0 conseguem um tempo de redução em torno de 8 h [LOVRIĆ, Jasmina et al. 2005], 12 h [LI, Liang *et al* 2006] e 30 min [THUY, U. T. D. *et al* 2010], pois usam temperatura ambiente ou banho de gelo e nem sempre uma alta agitação. Noutros trabalhos do nosso grupo, conseguiu-se um tempo de redução em torno de 30 min, seja por rota química ou eletroquímica. O resultado obtido nesta dissertação deve-se ao fato de ter sido feita, previamente, uma maceração do NaBH_4 com telúrio em pó, aumentando assim a superfície de contato entre os reagentes. Também usou-se apenas 2 mL de água para se obter uma alta concentração juntamente com temperatura mais elevada e agitação mais intensa. Todos estes fatores contribuíram para a alteração da cinética de reação, obtendo-se uma redução significativa do tempo para obtenção do produto.

Quando o Te^0 é reduzido a Te^{2-} solução resultante torna-se incolor (Figura 22) e imediatamente a mesma é injetada ao balão de reação contendo solução aquosa de CdCl_2 e estabilizante, o ácido mercaptosuccínico (AMS), como mostrado na Figura 23. Logo após a adição do telúrio reduzido, a mistura reacional apresentou uma coloração alaranjada que é característica do CdTe. Essa etapa de formação do CdTe pode ser representada pela equação 19, baseada na equação proposta por [ROGACH, Andrey L. *et al*, 2007]:



A reação ficou sob agitação durante 2 h para o crescimento das nanopartículas de CdTe e também para a obtenção desses QDs com íons Gd^{3+} . Após esse tempo de reação, os QDs apresentaram emissão na cor verde quando submetidos à radiação ultravioleta.

Figura 22: Reação de redução do telúrio. Em (a) têm-se o início da reação do Te^0 (cinza) com NaBH_4^- . Em (b) observou-se a presença de uma coloração lilás que pode ser um indício de formação do Te-1 antes da formação do Te2- incolor em (c).

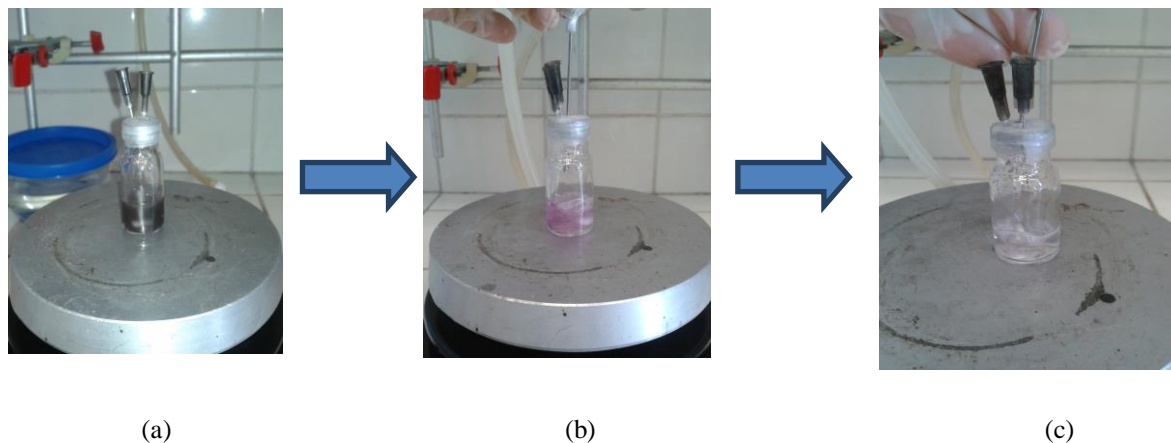


Figura 23: Reação de formação das nanopartículas de CdTe em suspensão aquosa. A cor alaranjada evidencia a formação dos nanocristais.

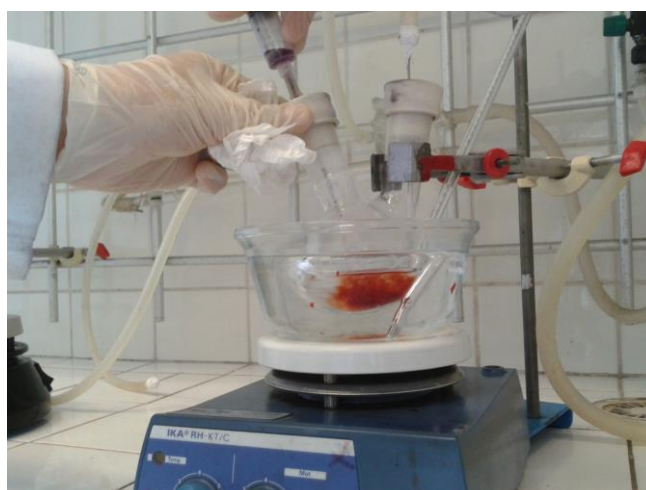


Figura 24: QDs submetidos a radiação UV em 360 nm apresentaram uma luminescência na cor verde.

4.2. Caracterização Estrutural.



5.2 Caracterização Estrutural

5.2.1 Difração de Raios-X.

Para caracterização estrutural das nanopartículas de CdTe e CdTe:Gd³⁺, realizamos difração de raios-X (DRX) de pós (Figura 25). Através dos difratogramas podemos obter informações sobre a estrutura cristalina das nanopartículas.

Nos difratogramas apresentados, observamos os picos característicos relativos ao CdTe “*bulk*” com $2\theta = 24^\circ$ referente ao plano (111) numa estrutura cristalina cúbica tipo blenda de zinco [Liu Ying-Fan, Yu, Jun-Sheng, 2009. JCPDS N°75-2686.]. O alargamento desses picos ocorre por se tratar de nanocristais que exibem poucos planos cristalinos para contribuir como sinal.

Para o cálculo do tamanho médio dos nanocristais, fez-se o uso da Equação de Sherrer (Equação 20) [ROGACH, A. L. *et al* 1996]:

$$0,9 \cdot \lambda = d \cdot B \cdot \cos \theta \quad (20)$$

onde:

d = diâmetro das nanopartículas (em nm)

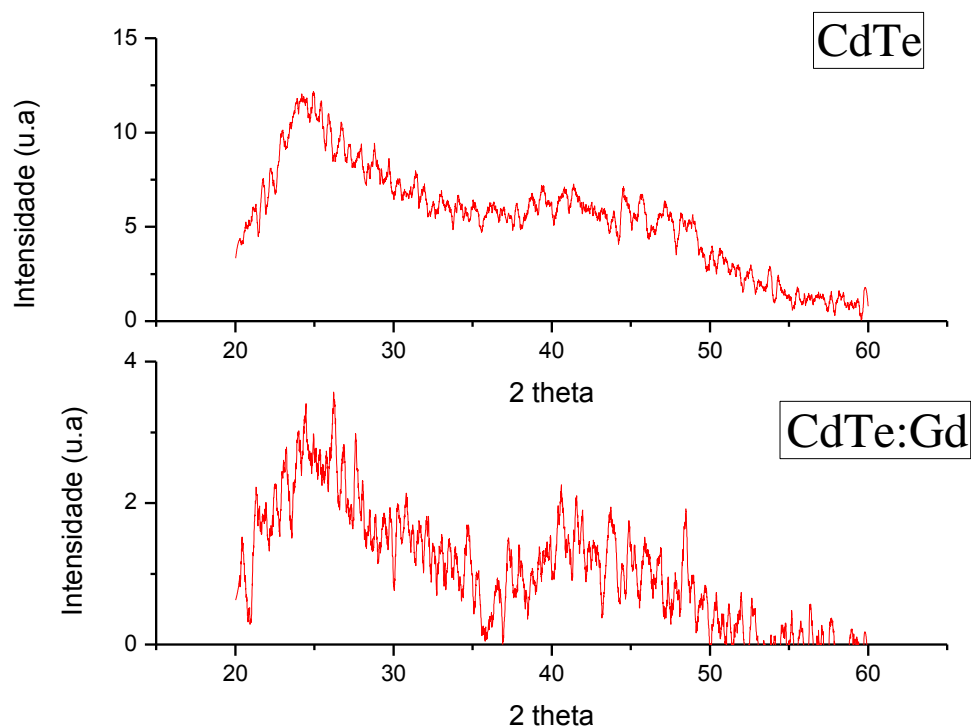
λ = comprimento de onda da radiação utilizado pelo equipamento ($\lambda = 0,1542$ nm)

B = largura de linha a meia altura do pico de difração de maior intensidade (em radianos).

θ = ângulo de incidência do feixe de raio-X no pico mais intenso do difratograma.

A partir da Equação 20, verificou-se que os QDs de CdTe e CdTe:Gd³⁺ apresentam um tamanho médio em torno de 1,5 nm, o que evidência um confinamento quântico.

Figura 25: Difratogramas de raios-X (DRX) de QDs de CdTe (acima) e CdTe:Gd³⁺ (abaixo). Análises realizadas em suporte de vidro.



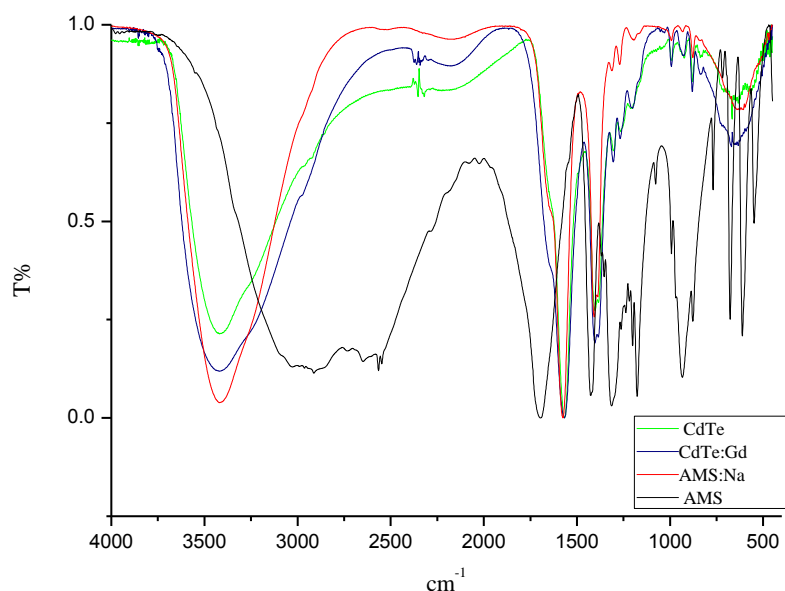
5.2.2 Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho

Através dos espectros na região do infravermelho apresentados na Figura 26, observou-se deslocamento dos estiramentos ν (COOH) do AMS tanto no AMS:Na, quanto nos dois tipos de QDs (Tabela 4):

Tabela 4: Valores e desvios dos estiramentos simétricos e assimétricos COOH e COO⁻ do ácido mercaptosuccínico livre, em presença de íons sódio e como estabilizante de QDs de CdTe e CdTe:Gd.

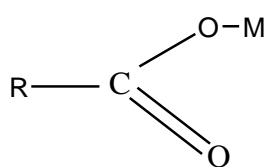
Composto	$\nu_{\text{assimétrico}}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{simétrico}}(\text{cm}^{-1})$	$\Delta(\text{cm}^{-1})$
AMS	1694,87	1425,49	269,38
AMS:Na	1574,81	1407,62	167,19
CdTe	1566,56	1402,96	163,60
CdTe:Gd	1567,71	1403,79	163,92

Figura 26: Espectros vibracionais na região do infravermelho (IV) do ligante AMS (linha preta) do sal do ligante com sódio (linha vermelha) e dos QDs (com e sem gadolínio).

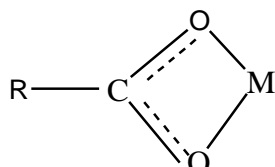


O indício mais relevante em espectroscopia de IV sobre coordenação entre metais e ligantes é a variação deslocamento dos grupos simétricos e assimétricos de COO^- . Através dessas variações, pode-se estimar qual dos três tipos (Figura 27) de coordenação está ocorrendo [DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J.1980].

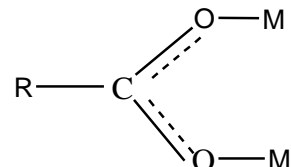
Figura 27: Tipos de coordenação entre ligante e metais.



Monodentado



Bidentado



Ponte

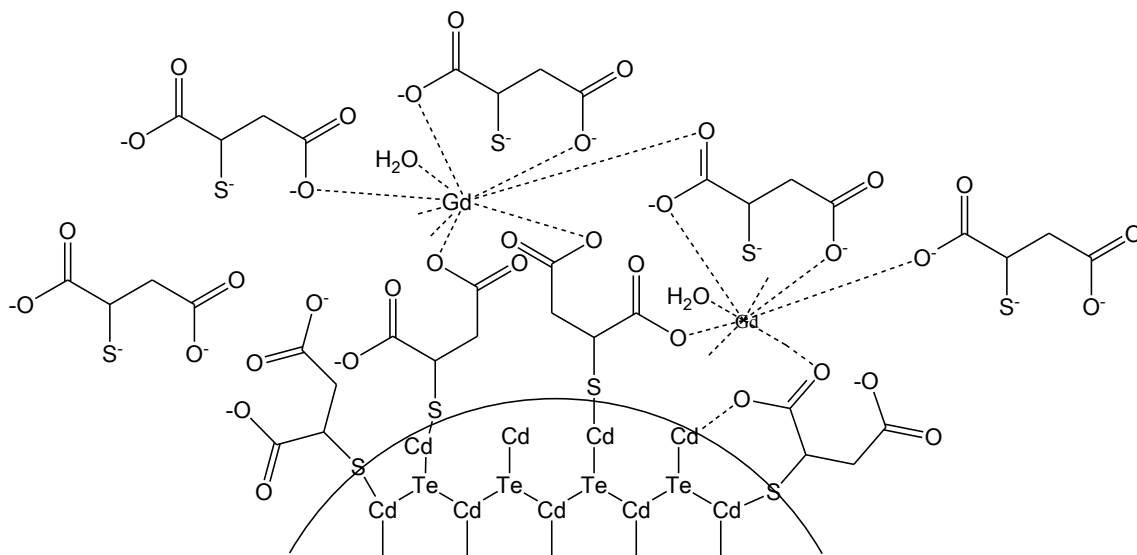
Como os resultados mostraram que o valor de Δ dos QDs são muito aproximados ao AMS:Na, isso é um indício de que há coordenação do modo ponte. Caso os valores de Δ fossem maiores, a coordenação seria monodentada; caso menores, seria bidentada. O M pode ser tanto o íon Gd^{3+} quanto o Cd^{2+} no caso desta dissertação.

Como os íons gadolínio foram adicionados após o primeiro pK_A do AMS, eles possivelmente coordenaram-se com as carboxilas do estabilizantes. Esse fato pode ser explicado pela classificação empírica de ácidos e bases duros abordados primeiramente por R.G.Pearson [Shriver & Atkins 2008]. Em linhas gerais ele fez as duas seguintes definições:

1. Ácidos duros tendem a ligar-se com bases duras.
2. Ácidos moles tendem a ligar-se com bases moles.

Os lantanídeos são classificados como ácidos duros. Após o primeiro pK_A houve uma coordenação com uma das duas carboxilas do AMS, pois as carboxilas são classificadas como bases duras. O número de coordenação dos íons lantanídeos pode variar de 6 a 12 tanto no estado sólido quanto em solução, sendo os números de coordenação 8 e 9 os mais comuns [EVANS, William J 1987]. Desta forma, é bem provável que esteja ocorrendo a formação de um composto de coordenação ao adicionar íons Gd^{3+} à solução de estabilizante. O cádmio é um metal de transição e por ser considerado um ácido intermediário, que pode se ligar à bases duras ou moles, foi colocado no pK_a mais elevado para ligar-se com o grupo tiol que é considerado uma base mole. Na Figura 28, pode-se observar uma representação de uma possibilidade de como está o sistema com QDs, estabilizante e os íons Cd^{2+} e Gd^{3+} .

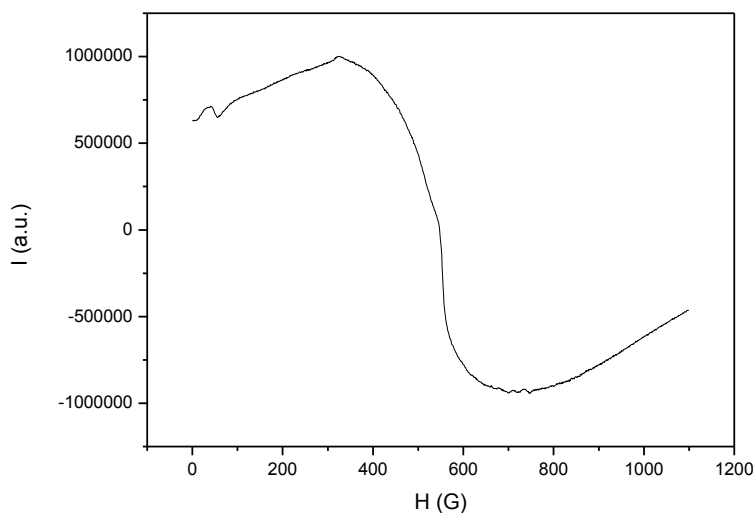
Figura 28: Representação do ambiente dos QDS. O estabilizante AMS coordena-se com o Gadolínio através dos oxigênios da carboxila, bem como coordena-se ao cádmio no QD através do enxofre e dos oxigênios. Moléculas de AMS ficam fora do QD em equilíbrio dinâmico com as que estão aderidas a superfície.



5.2.3 Ressonância Paramagnética Eletrônica

A ressonância paramagnética eletrônica é uma técnica espectroscópica que detecta espécies paramagnéticas, ou seja, espécies contendo elétrons desemparelhados. Em geral, esta condição é verificada quando a espécie é um radical livre, para o caso de moléculas orgânicas, ou quando possui metais de transição, em compostos de coordenação ou metaloproteínas. Medidas de RPE de QDs contendo íons Gd^{3+} evidenciam a presença do íon paramagnético, onde o sinal característico do mesmo é obtido com largura da linha pico-a-pico de 350 G (Figura 29). O sinal de RPE, intenso e de elevada largura de linha, observado para o íon Gd^{3+} reflete a taxa de relaxação eletrônica presente nos sistemas paramagnéticos. Especificamente para complexos contendo íons Gd^{3+} , em campo magnético baixo ($B_0 < 0,1$ T) a relaxividade depende principalmente da relaxação eletrônica [Pereira 2008]. Além do mais, as linhas hiperfinas que são características do íon Gd^{3+} não foram observadas. Isto reforça a hipótese de que o elemento não esteja em um sítio de rede cristalina.

Figura 29: Espectro de Ressonância Paramagnética Eletrônica (banda-X) de QDs de CdTe contendo íons Gd^{3+} (precipitado depositado em célula de quartzo). Largura da banda pico-a-pico (ΔH_{pp}) de 350 G.

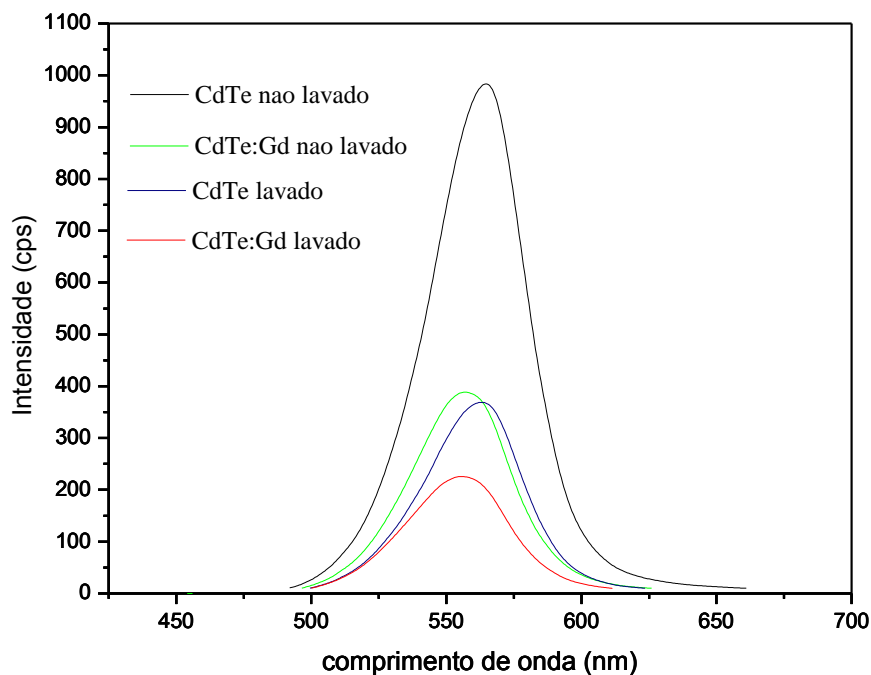


5.3. Caracterização Óptica.

5.3.1. Espectroscopia de Emissão

Na Figura 30 estão apresentados os espectros de emissão dos QDs de CdTe e CdTe: Gd lavados e não lavados. Pode-se observar que os espectros das amostras não lavadas, com ou sem gadolínio, apresentaram uma emissão mais elevada do que as amostras lavadas. A perda de material observada durante o processo de lavagem diminuiu a luminescência, pois com menos partículas se tem menos intensidade de emissão. Além disso, durante o processo de lavagem pode haver alterações na camada de passivação, que é responsável pela eficiência da luminescência da nanopartícula. Dessa forma, após a lavagem as moléculas de AMS que não estão aderidas às nanopartículas são descartadas o que prejudicou a dinâmica de passivação entre o estabilizante e a superfície dos nanocristais sendo também esse outro possível fator que influenciou na diminuição da luminescência.

Figura 30: Espectros de emissão de QDs de CdTe e CdTe:Gd lavados e não lavados. Os espectros mostram a diminuição da luminescência com a presença do íon Gd^{3+} . Após a lavagem ocorre uma perda de material o que faz que a intensidade de luminescência diminua.



Outra observação feita foi que as amostras contendo íons gadolínio tiveram uma luminescência menor em relação às amostras sem o referido íon. Todas as amostras foram sintetizadas com a mesma concentração de estabilizantes e à mesma temperatura, já que a temperatura e concentração de estabilizantes são dois fatores fundamentais envolvidos na cinética de crescimento de QDs. Uma explicação plausível para a diminuição da luminescência seria que os íons Gd^{3+} ao se coordenarem com as moléculas de AMS, deixaram menos moléculas de estabilizantes para aderirem à superfície dos QDs, bem como pode ter influência na dinâmica existente entre o estabilizante e a superfície dos nanocristais diminuindo assim a qualidade do nanocristal em termos de luminescência.

5.3.2. Espectroscopia de Absorção.

Os espectros de absorção obtidos para os QDs de CdTe e CdTe:Gd são mostrados na Figura 31. A banda referente ao primeiro máximo de absorção para ambos os QDs está de

acordo com a característica destes para sistemas nanoparticulados, pois o CdTe *bulk* tem um E_g de 1,44 eV .[Kittel 2006]. Após confinamento quântico, observou-se um aumento na energia E_g , onde o primeiro máximo de absorção ficou em torno de 519 nm (2,38 eV).. Os espectros estão bem similares o que evidencia que a presença do íon Gd^{3+} não formou um material de matriz diferente. Essa observação contribui ainda mais com a ideia de que o íon gadolínio está associado à nanopartícula através de coordenação deste com o estabilizante. As bandas largas de absorção observadas são características de QDs e reflete a distribuição de tamanhos para uma dada amostra. Também se observou uma diminuição da absorbância após a lavagem da suspensão de QD, o que indica uma perda de material e evidencia falha no processo de lavagem.

Pela Equação 21 de Dagtepe *et al* (2008), pode-se fazer uma estimativa do tamanho médio dos QDs:

$$d = \frac{1,38435 - 0,00066x\lambda}{1 - 0,00121x\lambda} \quad (21)$$

d = diâmetro da nanopartícula.

λ = comprimento de onda do primeiro máximo de absorção.

Como os QDs de CdTe e CdTe:Gd apresentam primeiro máximo de absorção em comprimento de onda muito próximos, estimou-se que ambos têm um tamanho médio em torno de 2,8 nm. Esse resultado foi diferente se comparado ao do DRX. Acredita-se que como os nanocristais são muito pequenos a ponto o que faz com que o erro na estimativa dos tamanhos pela comparação ente as equações de Sherrer e Dagtepe seja grande. Contudo, ambas as técnicas mostraram que os QDs se encontram em confinamento quântico.

Após a obtenção do diâmetro aproximado dos QDs foi feita a estimativa da concentração, através da equação proposta por Yu *et al* 2003 (Equação 22)

$$A = \varepsilon C L \quad (22)$$

A = absorbância no primeiro máximo de absorção

C = concentração em Mol/L,

L = distância percorrida pela luz que é fixa a da cubeta 1 cm.

ϵ = coeficiente de correlação tendo como unidade $L/mol/cm$.

O coeficiente de correlação ϵ para o CdTe é expresso pela equação 23:

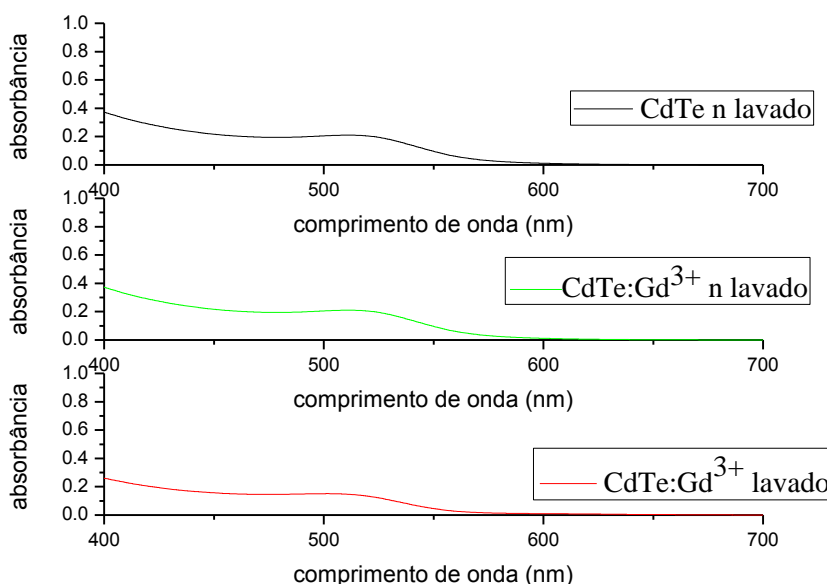
$$\epsilon = 10043(d)^{2,12} \quad (23)$$

onde d é diâmetro dos nanocristais.

Utilizando o valor de d obtido pela equação de Dagtepe obtivemos um coeficiente de correlação de $0,89 \times 10^5 L mol^{-1} cm^{-1}$.

As concentrações das amostras ficaram em torno de $2,25 \times 10^{-6} mol.L^{-1}$ para as amostras não lavadas e $1,56 \times 10^{-6} mol. L^{-1}$ para a amostra lavada. Multiplicando-se esses valores de concentração pela constante de Avogadro, têm-se então $1,35 \times 10^{15}$ e $9,36 \times 10^{14}$ partículas/mL respectivamente. Uma diminuição de 31% na concentração.

Figura 31: Espectros de absorção de suspensões aquosas de nanopartículas de CdTe contendo Gd^{3+} .



5.3.4. Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado - Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry (ICP-OES).

A Tabela 5 apresenta as concentrações dos íons metálicos de Cd^{2+} e Gd^{3+} presentes, após lavagens nos QDs de CdTe sintetizados.

Tabela 5: Quantificação por ICP-OES dos íons metálicos Cd^{2+} e Gd^{3+} presentes nos QDs de CdTe e CdTe contendo íons Gd^{3+} . A proporção molar inicial $\text{Cd}^{2+}:\text{Gd}^{3+}$ nas três amostras foi de 1:0,05. Para as medidas de ICP, as amostras foram precipitadas e posteriormente dissolvidas em uma solução de 5 mL de HCl.

Amostra	$[\text{Cd}^{2+}]$ (mg/L)	$[\text{Gd}^{3+}]$ (mg/L)	$[\text{Gd}^{3+}]$ (mM)	$[\text{Gd}^{3+}]$ (mM) (Volume da síntese)
CdTe	980,8	<0,5	0	0
CdTe:Gd (I)	1.111	236,8	1,51	0,216
CdTe:Gd (II)	809	240,3	1,53	0,217
CdTe:Gd (III)	1.275	236,4	1,50	0,214

A proporção molar dos íons $\text{Cd}^{2+}:\text{Gd}^{3+}$ para as quantidades adicionadas ao balão foi de 1:0,05. Porém após síntese e lavagem a proporção acima ficou de aproximadamente 1:0,2, de acordo com as médias dos valores obtidos por ICP.

Após lavagem dos QDs obtidos verificou-se que apenas 27,7% dos íons Cd^{2+} adicionados são constituintes dos nanocristais de semicondutores. Mesmo considerando as perdas devidas ao processo de lavagem, acredita-se que esse valor baixo se deve ao fato do tempo de 2 horas para a síntese não foi suficiente para o aglutinação e consequentemente crescimento dos QDs. Pode-se também ter tido perdas de telúrio, reagente limitante, durante o processo de injeção, fator este que contribuiu também para redução elevada da quantidade de Cd^{2+} . Também se pode ter usado um excesso desnecessário de Cd^{2+} , provavelmente poderia se ter obtido os QDs com as mesmas características usando-se menos precursor de Cd^{2+} .

De acordo com os dados obtidos, por ICP-OES, em torno de 75,7% dos íons Gd^{3+} adicionados ficaram aderidos aos QDs após lavagem. O desafio é entender onde esse íon está localizado na nanopartícula. Um problema geral para dopagem de QDs é que a matriz hospedeira tem uma tendência de se autopurificar e assim expulsar as impurezas para a superfície [Reiss 2007]. O que pode facilitar o processo de dopagem é o fato de o íon dopante ter um raio iônico e a valência semelhante aos íons da matriz hospedeira. Mesmo assim, apenas pequenas quantidades de dopantes tendem a ficar na matriz [Reiss 2007]. Os íons Cd^{2+} e Gd^{3+}

têm raios iônicos bem próximos (110 pm e 105 pm respectivamente) [Atkins, W. Jones 2001], porém possuem cargas diferentes o que provavelmente torna muito difícil a presença dos íons de gadolínio na matriz nessas quantidades. Desta forma, é razoável admitir que possivelmente todo íon gadolínio adicionado deve estar coordenado às carboxilas do AMS, admissão esta coerente com os resultados do IV, haja vista que a quantidade de estabilizante é muito superior a de Gd^{3+} . A perda de 24,3% dos íons Gd^{3+} adicionados se deve ao processo de lavagem.

5.4. Dados Relaxométricos.

Medidas dos tempos de relaxação T_1 e T_2 de suspensões aquosas de nanopartículas de CdTe contendo íons Gd^{3+} , obtidas em relaxômetro a 20 MHz (0,47 T) e 298 K são apresentadas na Tabela 6.

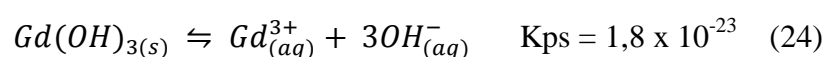
Tabela 6: Medidas dos tempos de relaxação longitudinal (T_1) e transversal (T_2) e respectivas relaxividades de suspensões aquosas de CdTe contendo íons Gd^{3+} , lavadas e não-lavadas em pH 10, 9,5 e 7,4 (20 MHz e 298 K).

Amostra	pH	$T_{1(obs)} (s)$	$r_1 (s^{-1}mM^{-1})^*$	$T_{2(obs)} (s)$	$r_2 (s^{-1}mM^{-1})^*$
CdTe:Gd não lavado	10,3	1,180	1,56	0,953	2,27
CdTe:Gd, lavado	9,5	0,325	12,2	0,283	14,2
CdTe:Gd, lavado	7,4	0,190	22,1	0,162	26,2

*A contribuição diamagnética foi considerada como sendo os tempos de relaxação da água e foi igual a 2,50 s.

Observa-se que houve uma diminuição significativa de T_1 e T_2 após a lavagem dos QDs quando comparados aos valores obtidos para QDs não lavados, onde se tem maior presença de gadolínio. À primeira vista esperava-se o contrário, porém a alta quantidade de Gd^{3+} presente, mesmo após a lavagem e o deslocamento do sinal de carbonilas no IV (Figura 26) são fatores que indicam que os cátions de gadolínio não estão dopando e sim coordenados ao agente estabilizante, como já discutido anteriormente.

A síntese foi realizada em pH 10,3 e, como já citado, complexos de gadolínio instáveis podem sofrer hidrólise e formar hidróxido de gadolínio. Essa base tem um equilíbrio de solubilidade representado na equação 24:



Após processo de lavagem observou-se uma queda de pH, logo os íons H_3O^+ consomem os íons OH^- do lado direito da equação e pelo princípio de *Le Chatelier* o equilíbrio é deslocado para a direita, o que faz com que o gadolínio fique livre na forma de íon Gd^{3+} e mais facilmente coordene-se com a água o que diminui os tempos de relaxação.

RIRI, Mohammed *et al* 2012 observaram em seus estudos sobre complexos de Gd^{3+} com AMS e ácido tartárico, que esses complexos diminuem sua estabilidade de acordo com o aumento do pH. Esse resultado reforça a nossa hipótese de que os QDs do nosso trabalho foram estabilizados com complexos entre Gd^{3+} e AMS instáveis, pois o pH da síntese foi elevado.

O pH da suspensão aquosa de CdTe contendo íons Gd^{3+} , com mesma concentração da amostra de CdTe:Gd lavada foi ajustado para 7,4 utilizando HCl. Os valores de T_1 e T_2 obtidos para a suspensão de CdTe nestas condições também podem ser vistos na Tabela 5. É possível observar uma diminuição ainda mais acentuada de T_1 e T_2 enfatizando que há uma liberação para o meio de íons Gd^{3+} que eventualmente estariam fracamente coordenados às moléculas do estabilizante.

Foram realizadas sucessivas diluições da amostra de CdTe:Gd (lavada) de modo a poder analisar a variação da taxa de relaxação ($1/T_i$, $i=1,2$) em função da concentração de íons paramagnéticos (em mM). O declive do ajuste linear destes dados nos dão a relaxividade (em $\text{s}^{-1}\text{mM}^{-1}$) para um determinado sistema paramagnético. Na Tabela 7, é possível observar os tempos de relaxação T_1 e T_2 para a suspensão aquosa de CdTe contendo íons Gd^{3+} obtidos em diferentes diluições.

Tabela 7: Tempos de relaxação T_1 e T_2 (20 MHz e 298 K) de suspensões aquosas de CdTe contendo íons Gd^{3+} (QD) em diferentes concentrações. A concentração de íons Gd^{3+} na amostra original foi de 0,22 mM.

QD:água(v/v)	T_1 (s)	T_2 (s)
1:1	0,558	0,489
1:2	0,732	0,647
1:3	0,870	0,770
1:4	0,980	0,859
1:5	1,080	0,950

Como a diminuição dos tempos de relaxação dos prótons das moléculas de água do *bulk* são diretamente dependentes da concentração de íons Gd^{3+} presentes no meio, é de se esperar que o efeito paramagnético nos tempos de relaxação seja reduzido com a diluição da amostra. Durante as diluições houve diminuição do pH da suspensão, porém devido à diminuição gradual da concentração do íon paramagnético, não foi observada a influência do pH na taxa de relaxação obtida como antes da diluição.

As Figuras 32 e 33 mostram os valores de $1/T_i$ (em s^{-1} , onde $i=1,2$) em função da concentração de íons Gd^{3+} (em mM). Após o ajuste de regressão linear, as relaxividades r_1 e r_2 foram determinadas como sendo respectivamente 11,9 e $13,7 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$. As concentrações foram baseadas na média das concentrações do volume original da síntese em mM/L mostrados na Tabela 5 e o valor de T_1 e T_2 da amostra de CdTe lavado em pH 9,5 também mostrado na tabela 5.

Figura 32: Valores da taxa de relaxação longitudinal $1/T_1$ (em s^{-1}) em função da concentração de íons Gd^{3+} (em mM) (•) obtidos a 20 MHz e 298 K, juntamente com o ajuste linear para os dados obtidos (linha cheia). O declive da reta representa relaxividade ser r_1 observada.

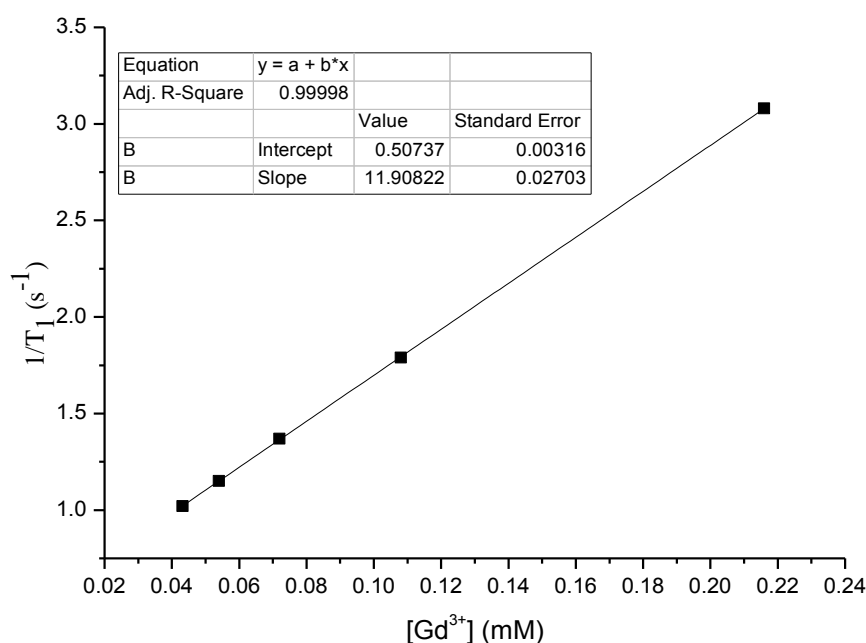
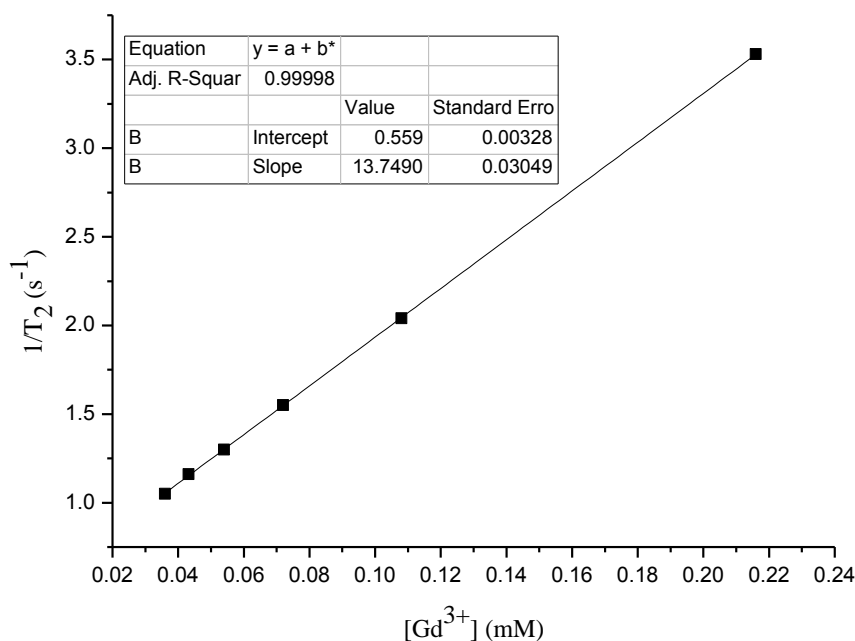


Figura 33: Valores da taxa de relaxação longitudinal $1/T_2$ (em s^{-1}) em função da concentração de íons Gd^{3+} (em mM) (▪) obtidos a 20 MHz e 298 K, juntamente com o ajuste linear para os dados obtidos (linha cheia). O declive da reta representa relaxividade bser r_1 observada.



O valor de r_1 encontrado neste trabalho está abaixo, porém próximo de alguns encontrados recentemente na literatura. Liu *et al* (2011) obteve valores para r_1 de $16 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ a 65 MHz para suspensões coloidais nanopartículas de ZnO dopadas com íons Gd^{3+} sintetizadas em meio orgânico e as medidas de tempos de relaxação foram realizadas após ressuspensão das nanopartículas em meio aquoso. No referido trabalho também não há experimentos comprovando se o gadolínio está aderido ou não à rede cristalina, apenas relata que o íon Gd^{3+} encontra-se como íon dopante presente nos QDs. Também não explica a estabilidade da nanopartícula antes e após lavagem. Stasiuk *et al* (2011), com seus QDs de InP funcionalizados com quelatos de gadolínio, conseguiram obter r_1 de $13 \text{ s}^{-1}\text{mM}^{-1}$ a 35 MHz. Contudo os QDs são feitos em meio orgânico e separadamente do complexo de gadolínio. Esse trabalho envolve muitas etapas até a incorporação do complexo às nanopartículas, diferentemente do trabalho desta dissertação onde todas as etapas são feitas em meio aquoso e em um único frasco.

O mesmo comportamento de diminuição dos tempos de relaxação e consequentemente aumento da relaxividade tanto transversal quanto longitudinal dos QDs de CdTe contendo

íons Gd^{3+} , foram observados também a 300 MHz (Tabela 8). Como esperado, de acordo as teorias associadas ao processo de relaxação paramagnética, a relaxividade longitudinal r_1 diminui com o aumento do campo magnético aplicado (B_0) enquanto que a relaxividade r_2 aumenta com B_0 .

Tabela 8: Tempos de relaxação (T_1 e T_2) e respectivos valores das relaxividades (r_1 e r_2) obtidos para suspensões aquosas de CdTe contendo íons Gd^{3+} (7 T e 298 K). Concentração de íons Gd^{3+} de 0,22 mM e pH 10.

Amostra	T_1 (s)	T_2 (s)	r_1 ($\text{s}^{-1}\text{mM}^{-1}$)	r_2 ($\text{s}^{-1}\text{mM}^{-1}$)
CdTe:Gd 1:0,05				
(não lavado)	1,10	0,143	2,00	23,0
CdTe:Gd 1:0,05				
(lavado)	0,752	0,0748	4,57	59,9

Estes efeitos observados são devidos aos mecanismos de esfera interna e esfera externa que estão associados às respectivas taxas de relaxação R_1 e R_2 . De acordo com a teoria desenvolvida por Solomon-Bloembergen-Morgan [Solomon, I. 1955. Bloembergen N.; Morgan L.O. 1961. Bloembergen, N. 1957], o mecanismo de esfera interna está relacionando, entre outros parâmetros, ao número de moléculas de água (q) coordenadas diretamente ao íon paramagnético, à taxa de troca da mesma com moléculas de água do *bulk* ($1/\tau_M$) e ao tempo de correlação rotacional do sistema paramagnético (τ_R) (maiores detalhes apresentados no Capítulo 2 desta dissertação). Comparando os valores de r_1 obtidos a 20 e 300 MHz, percebe-se que há uma diminuição significativa de r_1 (aproximadamente 38%) com o aumento de B_0 . Este resultado sugere que o mecanismo de esfera interna está presente no sistema, provavelmente devido à presença de moléculas de água diretamente coordenadas ao íon Gd^{3+} , que por sua vez encontra-se na superfície da nanopartícula complexado às moléculas do estabilizante. Já para a relaxividade transversal r_2 , observa-se um aumento acentuado de r_2 com o aumento de B_0 . Neste caso o mecanismo de esfera externa torna-se evidente. O referido mecanismo é explicado pelas equações de Freed (*Outer-sphere diffusion model*) [Freed, J. H. 1978], que levam em consideração a relaxação eletrônica e o efeito da difusão que é dado pelo tempo que moléculas de água do meio levam para difundir nas proximidades do íon paramagnético (τ_D). Mais experimentos precisam ser realizados de modo a possibilitar elucidação destes mecanismos que estão envolvidos e que dominam o processo de relaxação paramagnética no sistema estudado. Dentre eles, citam-se medidas da relaxividade em função

do campo magnético aplicado, através da técnica de NMRD (do inglês, *Nuclear Magnetic Resonance Dispersion*), além de medidas de RMN de ^{17}O em função da temperatura. Curvas obtidas com esta técnica podem ser ajustadas utilizando equações específicas e fornecem valores para os parâmetros associados à relaxação paramagnética.

6. CONCLUSÕES

- Foi possível sintetizar QDs de CdTe contendo íons Gd^{3+} complexado ao AMS em meio totalmente aquoso em todas as etapas.
- Os QDs contendo gadolínio se mostraram instáveis.
- A difração de raio x mostrou que o CdTe está na estrutura do tipo blenda de zinco.
- Os espectros de difração de raio x e absorção conjuntamente com as equações de Sherrer e Dagtepe respectivamente evidenciaram que os cristais estão em um regime de confinamento quântico. Pela equação de Yu foi possível estimar a concentração molar das nanopartículas.
- A presença do íon Gd^{3+} diminuiu a intensidade de luminescência dos QDs. Esse fenômeno foi atribuído à coordenação do Gd^{3+} com o AMS fator que alterou a cinética de passivação dos nanocristais.
- Os fatores como: alta quantidade de gadolínio remanescente, deslocamento das bandas $\nu(C=O)$, sinal intenso de elevada largura de linha na RPE e aumento da relaxividade, após lavagem, dos QDs indicaram que o Gd^{3+} não está dopando o CdTe e deve estar coordenado ao AMS.

7. PERSPECTIVAS

- ✓ Fazer QDs de CdTe com Gd^{3+} , usando outros tióis como a coenzima A e a L-glutathione. Esses dois, por terem cadeias carbônicas maiores e um maior número de heteroátomos que o AMS, possivelmente podem formar compostos de coordenação mais estáveis com o íons terra raras.
- ✓ Fazer outros tipos de análise que mostrem a estrutura do composto de coordenação formado entre o Gd^{3+} e o AMS.
- ✓ Fazer testes de rendimento quânticos dos nanocristais.
- ✓ Fazer síntese de outros QDs, pelo mesmo método desta dissertação, do tipo II-IV menos tóxicos como o ZnSe por exemplo.
- ✓ Fazer marcação de células tumorais e obter suas imagens usando os QDs com Gd^{3+} .
- ✓ Fazer o revestimento desses QDs com sílica ou incorporá-los à lipossomas visando a não liberação dos íons Gd^{3+} para o ambiente.

REFERÊNCIAS

- ANDRÉ, João P. et al. High Relaxivity for Monomeric Gd (DOTA)-Based MRI Contrast Agents, Thanks to Micellar Self-Organization. **Chemistry-A European Journal**, v. 5, n. 10, p. 2977-2983, 1999.
- AIME, Silvio; FRULLANO, Luca; GENINATTI CRICH, Simonetta. Compartmentalization of a gadolinium complex in the apoferritin cavity: a route to obtain high relaxivity contrast agents for magnetic resonance imaging. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 41, n. 6, p. 1017-1019, 2002.
- ALIVISATOS, P. et al. Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science*, v. 281, p. 2013-2016, 1998.
- ANELLI, Pier Lucio et al. Sulfonamide-Functionalized Gadolinium DTPA Complexes as Possible Contrast Agents for MRI: A Relaxometric Investigation. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 2000, n. 4, p. 625-630, 2000.
- ATKINS, Peter W; JONES, Loretta. *Princípios de Química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. Bookman, 2001.
- BERTINI, Ivano et al. Water proton relaxation for some lanthanide aqua ions in solution. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 97, n. 24, p. 6351-6354, 1993.
- BLOEMBERGEN, N.; MORGAN, L. O. Proton relaxation times in paramagnetic solutions. Effects of electron spin relaxation. **The Journal of Chemical Physics**, v. 34, n. 3, p. 842-850, 1961.
- BOTTA, Mauro. Second coordination sphere water molecules and relaxivity of gadolinium (III) complexes: implications for MRI contrast agents. **European journal of inorganic chemistry**, v. 2000, n. 3, p. 399-407, 2000.
- BRYSON, Joshua M.; REINEKE, Jeffrey W.; REINEKE, Theresa M. Macromolecular Imaging Agents Containing Lanthanides: Can Conceptual Promise Lead to Clinical Potential?. **Macromolecules**, v. 45, n. 22, p. 8939-8952, 2012.
- CARAVAN, Peter et al. Gadolinium (III) chelates as MRI contrast agents: structure, dynamics, and applications. **Chemical reviews**, v. 99, n. 9, p. 2293-2352, 1999.

CHO, Hoon-Sung et al. Fluorescent, superparamagnetic nanospheres for drug storage, targeting, and imaging: a multifunctional nanocarrier system for cancer diagnosis and treatment. **ACS nano**, v. 4, n. 9, p. 5398-5404, 2010.

DAGTEPE, Pinar; CHIKAN, Viktor. Effect of Cd/Te Ratio on the Formation of CdTe Magic-Sized Quantum Dots during Aggregation†. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 112, n. 39, p. 9304-9311, 2008.

DAMADIAN, Raymond. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. **Science**, v. 171, n. 3976, p. 1151-1153, 1971.

DEACON, G. B.; PHILLIPS, R. J. Relationships between the carbon-oxygen stretching frequencies of carboxylato complexes and the type of carboxylate coordination. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 33, n. 3, p. 227-250, 1980.

DEVIPRIYA, S.; ARUNADEVI, N.; VAIRAM, S. Synthesis and thermal characterization of lanthanide (III) complexes with mercaptosuccinic acid and hydrazine as ligands. **Journal of Chemistry**, v. 2013, 2012.

DING, Ke et al. Magnetically engineered Cd-free quantum dots as dual-modality probes for fluorescence/magnetic resonance imaging of tumors. **Biomaterials**, v. 35, n. 5, p. 1608-1617, 2014.

EVANS, William J. The organometallic chemistry of the lanthanide elements in low oxidation states. **Polyhedron**, v. 6, n. 5, p. 803-835, 1987.

FREED, Jack H. Dynamic effects of pair correlation functions on spin relaxation by translational diffusion in liquids. II. Finite jumps and independent T1 processes. **The Journal of Chemical Physics**, v. 68, n. 9, p. 4034-4037, 1978.

GAPONIK, Nikolai et al. Thiol-capping of CdTe nanocrystals: an alternative to organometallic synthetic routes. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 106, n. 29, p. 7177-7185, 2002.

GIL, V.M.S.; GERALDES, C.F.G.C. - Ressonância Magnética Nuclear - Fundamentos, Métodos e Aplicações, Fundação Calouste Gulbenkian, Coimbra – Portugal, **1987**.

HELM, Lothar. Optimization of gadolinium-based MRI contrast agents for high magnetic-field applications. **Future medicinal chemistry**, v. 2, n. 3, p. 385-396, 2010.

HU, Rui et al. Rational design of multimodal and multifunctional InP quantum dot nanoprobes for cancer: in vitro and in vivo applications. **RSC Advances**, v. 3, n. 22, p. 8495-8503, 2013.

JCPDS N°75-2686.

JI, Xiaohui et al. Ligand bonding and dynamics on colloidal nanocrystals at room temperature: The case of alkylamines on CdSe nanocrystals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 17, p. 5726-5735, 2008.

KITTEL, Charles, Introdução à física do estado sólido. LTC, 2006.

KLEMM, Piper J. et al. Improving T1 and T2 magnetic resonance imaging contrast agents through the conjugation of an esteramide dendrimer to high-water-coordination Gd (III) hydroxypyridinone complexes. **Contrast media & molecular imaging**, v. 7, n. 1, p. 95-99, 2012.

KRUK, Danuta; NILSSON, Tomas; KOWALEWSKI, Jozef. Nuclear spin relaxation in paramagnetic systems with zero-field splitting and arbitrary electron spin. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 3, n. 22, p. 4907-4917, 2001.

LAUFFER, Randall B. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for NMR imaging: theory and design. **Chemical Reviews**, v. 87, n. 5, p. 901-927, 1987.

LAUTERBUR, Paul C. et al. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. **Nature**, v. 242, n. 5394, p. 190-191, 1973.

LONGMIRE, Michelle; CHOYKE, Peter L.; KOBAYASHI, Hisataka. Dendrimer-based contrast agents for molecular imaging. **Current topics in medicinal chemistry**, v. 8, n. 14, p. 1180, 2008.

LIU, Yanlan et al. Fluorescence-enhanced gadolinium-doped zinc oxide quantum dots for magnetic resonance and fluorescence imaging. **Biomaterials**, v. 32, n. 4, p. 1185-1192, 2011.

LIU, Ying-Fan; YU, Jun-Sheng. Selective synthesis of CdTe and high luminescence CdTe/CdS quantum dots: The effect of ligands. **Journal of colloid and interface science**, v. 333, n. 2, p. 690-698, 2009.

MAHAN, BM, MYERS, RJ. Química- Um Curso Universitário, São Paulo, Ed. Edgard Blucher Ltda, 2003.

MARTINS, Manuel A.; TRINDADE, Tito. Nanomaterials and the discovery of new worlds at the chemist's bench. **Química Nova**, v. 35, n. 7, p. 1434-1446, 2012.

MATTHEWS, Philip SC; MATTHEWS, P. S. C. **Quantum chemistry of atoms and molecules**. CUP Archive, 1986.

MAZZOLA, Alessandro A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 3, n. 1, p. 117-29, 2009.

MORIGGI, Loïck et al. Gold nanoparticles functionalized with gadolinium chelates as high-relaxivity MRI contrast agents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 31, p. 10828-10829, 2009.

MULDER, Willem JM et al. Lipid-based nanoparticles for contrast-enhanced MRI and molecular imaging. **NMR in Biomedicine**, v. 19, n. 1, p. 142-164, 2006.

MULDER, Willem JM et al. Molecular imaging of tumor angiogenesis using $\alpha v \beta 3$ -integrin targeted multimodal quantum dots. **Angiogenesis**, v. 12, n. 1, p. 17-24, 2009.

MURRAY, CBea; NORRIS, David J.; BAWENDI, Mouni G. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E= sulfur, selenium, tellurium) semiconductor nanocrystallites. **Journal of the American Chemical Society**, v. 115, n. 19, p. 8706-8715, 1993.

NEUBAUER, Anne M. et al. Gadolinium-modulated ^{19}F signals from perfluorocarbon nanoparticles as a new strategy for molecular imaging. **Magnetic Resonance in Medicine**, v. 60, n. 5, p. 1066-1072, 2008.

NOREK, Malgorzata et al. NMR transversal relaxivity of suspensions of lanthanide oxide nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 111, n. 28, p. 10240-10246, 2007.

PEREIRA, Giovannia A. et al. Evaluation of $[\text{Ln}(\text{H}_2\text{cmp})(\text{H}_2\text{O})]$ metal organic framework materials for potential application as magnetic resonance imaging contrast agents. **Inorganic chemistry**, v. 49, n. 6, p. 2969-2974, 2010.

PEREIRA, Giovannia. A. et al. NMR relaxivity of Ln ³⁺-based zeolite-type materials. **Journal of Materials Chemistry**, v. 15, n. 35-36, p. 3832-3837, 2005.

PEREIRA, G. Paramagnetic Systems as Potential MRI Contrast Agents: Evaluation of Physical-Chemical Properties. Tese de Doutorado, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2008.

PEREIRA, G. A.; GERALDES, C. F. G. C. Design and optimization of gadolinium based contrast agents for magnetic resonance imaging. **Ann Magn Reson**, v. 6, n. 1, p. 1-33, 2007.

PINHO, Sonia LC et al. Fine tuning of the relaxometry of γ -Fe₂O₃@ SiO₂ nanoparticles by tweaking the silica coating thickness. **ACS nano**, v. 4, n. 9, p. 5339-5349, 2010.

PORT, Marc et al. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. **Biometals**, v. 21, n. 4, p. 469-490, 2008.

PRADHAN, Narayan et al. Surface ligand dynamics in growth of nanocrystals. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 30, p. 9500-9509, 2007.

REIMER, P. et al. T1 effects of a bolus-injectable superparamagnetic iron oxide, SH U 555 A: dependence on field strength and plasma concentration--preliminary clinical experience with dynamic T1-weighted MR imaging. **Radiology**, v. 209, n. 3, p. 831-836, 1998.

REISS, Peter. ZnSe based colloidal nanocrystals: synthesis, shape control, core/shell, alloy and doped systems. **New Journal of Chemistry**, v. 31, n. 11, p. 1843-1852, 2007.

RIRI, Mohammed et al. Complexation of trivalent lanthanide cations by different chelation sites of malic and tartaric acid (composition, stability and probable structure). **Arabian Journal of Chemistry**, 2012.

ROGACH, Andrey L. et al. Aqueous synthesis of thiol-capped CdTe nanocrystals: state-of-the-art. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 111, n. 40, p. 14628-14637, 2007.

ROGACH, Andrey L. et al. Organization of matter on different size scales: Monodisperse nanocrystals and their superstructures. **Advanced Functional Materials**, v. 12, n. 10, p. 653-664, 2002.

ROGACH, A. L. et al. Synthesis and characterization of thiol-stabilized CdTe nanocrystals. **Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie**, v. 100, n. 11, p. 1772-1778, 1996.

RUDOVSKÝ, Jakub et al. Dendrimeric Gd (III) complex of a monophosphinated DOTA analogue: optimizing relaxivity by reducing internal motion. **Chemical communications**, n. 18, p. 2390-2392, 2005.

SANTOS, B. S.; FARIAS, P.M.A; FONTES, A. Semiconductor quantum dots for biological applications, Handbook of Self Assembled Semiconductor Nanostructures Novel Devices in Photonics and Electronic, Elsevier, 2008.

SCHMIDT, O. G. et al. Nanotechnology—bottom-up meets top-down. In: **Advances in Solid State Physics**. Springer Berlin Heidelberg, 2002. p. 231-240.

Shriver & Atkins Química Inorgânica, 4a Edição. 2008.

SILVA, Fernanda Oliveira et al. The state of the art in the synthesis of colloidal semiconductor nanocrystals. **Química Nova**, v. 33, n. 9, p. 1933-1939, 2010.

SOLOMON, I. Relaxation processes in a system of two spins. **Physical Review**. V 99, p. 559-565, 1955.

Solid State Physics. Springer Berlin Heidelberg, 2002. p. 231-240.

STASIUK, Graeme J. et al. Cell-permeable Ln (III) chelate-functionalized InP quantum dots as multimodal imaging agents. **Acs Nano**, v. 5, n. 10, p. 8193-8201, 2011.

TÓTH, Éva et al. Tuning water-exchange rates on (carboxymethyl) iminobis (ethylenitrilo) tetraacetate (DTPA)-type gadolinium (III) complexes. **Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions**, n. 9, p. 1587-1594, 1997.

TÓTH, Éva; HELM, Lothar; MERBACH, André E. Relaxivity of MRI contrast agents. In: **Contrast Agents I**. Springer Berlin Heidelberg, p. 61-101. 2002.

TORCHILIN, Vladimir P. Micellar nanocarriers: pharmaceutical perspectives. **Pharmaceutical research**, v. 24, n. 1, p. 1-16, 2007.

TURNER, Jeffrey L. et al. Synthesis of Gadolinium-Labeled Shell-Crosslinked Nanoparticles for Magnetic Resonance Imaging Applications. **Advanced Functional Materials**, v. 15, n. 8, p. 1248-1254, 2005.

WANG, Hengguo et al. Synthesis and characterization of multifunctional CdTe/Fe₂O₃@SiO₂ core/shell nanosensors for Hg²⁺ ions detection. **New Journal of Chemistry**, v. 34, n. 12, p. 2996-3003, 2010.

YU, W. William et al. Experimental determination of the extinction coefficient of CdTe, CdSe, and CdS nanocrystals. **Chemistry of Materials**, v. 15, n. 14, p. 2854-2860, 2003.

ZHANG, Hao et al. Hydrothermal Synthesis for High-Quality CdTe Nanocrystals. **Advanced Materials**, v. 15, n. 20, p. 1712-1715, 2003.