



Instituto Principia

Universidade de São Paulo - USP

**Nanopartículas de BaSO₄:Tb para Terapia Fotodinâmica
Ativada por Raios X: avaliação do potencial como
nanocintiladores**

Iara Paulone Gonçalves

Orientador: Prof. Dr. Éder José Guidelli

Coorientador: João Victor Vieira Lessa

São Paulo, 2026

AGRADECIMENTOS

Este trabalho representa não apenas o resultado de um projeto de pesquisa, mas também o apoio, a confiança e a dedicação de muitas pessoas que estiveram ao meu lado ao longo dessa trajetória.

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu pai, Ricardo, e à minha mãe, Gisele, por todo o apoio que me ofereceram desde o momento em que comentei a ideia de participar do processo seletivo da Escola de Talentos. O incentivo e o suporte que vocês me deram foram essenciais para que eu pudesse me dedicar ao projeto e acreditar que era capaz de fazer parte dessa iniciativa tão especial e desafiadora.

Não tenho palavras para expressar o quanto sou grata pela oportunidade de integrar a Escola de Talentos, proporcionada pelo Instituto Principia. A experiência de participar e concluir esse projeto, de ter contato com pesquisadores referência em suas áreas e de desenvolver um trabalho como este ainda durante o ensino médio é algo verdadeiramente indescritível. Gostaria também de destacar a importância do trabalho de todos os funcionários do Instituto Principia, que tornaram possíveis as aulas, os encontros e todas as atividades da Escola de Talentos, além de oferecerem suporte constante aos alunos desde as primeiras reuniões.

Em especial, agradeço ao Prof. Dr. Ricardo D'Elia Matheus, tutor e diretor da Escola de Talentos; ao Prof. Dr. Marcelo Guzzo, presidente do Grupo de Patronos; ao Sr. Welington Barbosa, coordenador e secretário da Escola de Talentos; e aos Profs. Drs. André Paschoal e Leonardo de Lima, tutores do programa. Nunca me esquecerei de todo o conhecimento, das aulas e do auxílio que vocês me proporcionaram. Suas orientações foram essenciais para minha formação acadêmica ao longo desse percurso, e a atenção, a compreensão e o apoio constantes me ajudaram a superar obstáculos e enfrentar os desafios cotidianos com mais segurança e tranquilidade.

Não poderia deixar de mencionar as incríveis amizades construídas durante essa caminhada. Fazer parte da turma “Gatos Instáveis” tornou essa experiência ainda mais especial. Meus colegas de turma, bem como estudantes de outros anos, veteranos e ingressantes, foram fundamentais nessa trajetória. Não sei se conseguiria ter chegado até aqui sem o apoio, as conversas, os desabafos, os momentos de desespero e também os de intensa felicidade que compartilhamos. Levarei cada um de vocês com muito carinho em minha memória.

Por fim, agradeço imensamente ao meu orientador, Prof. Dr. Éder José Guidelli, e ao meu coorientador, João Vitor Vieira Lessa. Sou profundamente grata por terem me guiado durante o desenvolvimento deste projeto, pela oportunidade de conhecer o Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FFCLRP-USP) e o laboratório Nanodose, bem como pelo tempo, conhecimento e orientações que compartilharam comigo. Concluir este trabalho é motivo de grande emoção, e saber que pude contar com o apoio de pesquisadores tão dedicados e inspiradores como vocês é um verdadeiro privilégio!

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo analisar a viabilidade da utilização de nanopartículas cintiladoras de sulfato de bário dopado com térbio ($\text{BaSO}_4\text{:Tb}$) na Terapia Fotodinâmica Ativada por Raios X (X-PDT). Para isso, as nanopartículas foram sintetizadas e caracterizadas quanto à sua morfologia e distribuição de tamanhos. Além disso, foram realizadas medidas de radioluminescência na presença e na ausência do fotossensibilizador Rosa Bengala, análises do espectro de absorção do fotossensibilizador e avaliações da produção de espécies reativas de oxigênio. Os resultados mostraram que as nanopartículas apresentaram morfologia poliédrica, tamanho médio de $34 \pm 8 \text{ nm}$, com certa polidispersidade. Observou-se ainda a sobreposição entre a banda de absorção da Rosa Bengala e a emissão de radioluminescência das nanopartículas, resultando em uma eficiência de transferência de energia de 86%. Adicionalmente, verificou-se a formação de oxigênio singlete, importante espécie reativa associada ao mecanismo da terapia fotodinâmica. Conclui-se que as nanopartículas de $\text{BaSO}_4\text{:Tb}$ constituem candidatas promissoras para aplicações em X-PDT, sendo necessários estudos futuros para avaliar sua eficácia e segurança em sistemas biológicos.

ABSTRACT

This work had as its main goal the analysis of the viability of using terbium-doped barium sulfate scintillating nanoparticles ($\text{BaSO}_4\text{:Tb}$) in X-ray-activated photodynamic therapy (X-PDT). To achieve this goal, the nanoparticles were synthesized and characterized according to their morphology and size distribution. Furthermore, radioluminescence in the presence and absence of the photosensitizer Rose Bengal, as well as the production of reactive oxygen species, were also analyzed. Our results showed that the nanoparticles had a mean size of $34 \pm 8 \text{ nm}$, with some degree of polydispersity. An overlap between the absorption band of Rose Bengal and the radioluminescence emission of the nanoparticles was also observed, resulting in an energy transfer efficiency of 86%. Additionally, the formation of singlet oxygen, an important reactive oxygen species involved in the mechanism of photodynamic therapy, was confirmed. These findings indicate that $\text{BaSO}_4\text{:Tb}$ nanoparticles are promising candidates for applications in X-ray-activated photodynamic therapy (X-PDT). However, further studies are required to evaluate their efficacy and safety in biological systems.

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Objetivo.....	10
3. Fundamentação Teórica.....	11
3.1 A nanotecnologia.....	11
3.2 Técnicas de nanocaracterização.....	14
3.3 Fotossensibilizador.....	15
3.4 Cintiladores	16
3.5 Diagrama de Jablonski.....	17
3.6 Interação entre raios X e materiais	18
4. Materiais e Métodos.....	19
4.1 Síntese das NPs de BaSO ₄ :Tb e recobrimento com o fotossensibilizador	19
4.2 Caracterização morfológica e estrutural das NPs.....	19
4.3 Determinação dos espectros de emissão das NPs de BaSO ₄ :Tb.....	19
4.4 Medição da absorbância do fotossensibilizador Rosa Bengala (RB).....	20
4.5 Mensuração dos espectros de emissão das NPs de BaSO ₄ :Tb@RB	20
4.6 Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS).....	20
5. Resultados e discussão.....	21
5.1 Tamanho e morfologia	21
5.2 Absorbância da RB e RL das ScNPs.....	22
5.3 RL das NPs de BaSO ₄ :Tb@RB (funcionalizadas).....	24
5.4 Geração de espécie reativas de oxigênio (ROS) em soluções.....	25
6. Conclusão.....	28
7.Referências.....	29

1. Introdução

Câncer é o nome dado a um grupo de mais de 200 doenças caracterizadas pelo crescimento desordenado de células. Ele ocorre quando o DNA celular sofre alterações (mutações), levando essas células a se multiplicarem de forma acelerada, a ignorarem os sinais de morte celular programada e a invadirem tecidos e órgãos saudáveis.

Os índices relacionados a essa doença são alarmantes nos dias atuais: estima-se que uma em cada cinco pessoas ao redor do mundo desenvolverá câncer ao longo da vida. O alerta é da International Agency for Research on Cancer (IARC), entidade vinculada à Organização Mundial da Saúde (OMS). Além disso, a OMS informou que a incidência de novos casos de câncer no mundo deverá passar de 20 milhões em 2022 para 35,3 milhões em 2050, representando um aumento de 77%. A prevenção da doença representa um dos maiores desafios da saúde pública global. Diante desse cenário, investimentos e pesquisas voltados ao tratamento do câncer têm se intensificado em escala mundial.

Os raios X são o elemento chave para o desenvolvimento de exames de imagem, análise de materiais e tratamentos médicos. Sua principal aplicação no tratamento de câncer, a radioterapia (RT), consiste no uso dessa radiação para promover danos nos tecidos tumorais, culminando na morte destes tecidos. Embora os raios X possam danificar fatalmente as células tumorais, eles também apresentam toxicidade para o tecido normal. Portanto, é muito importante encontrar um equilíbrio entre inibir o crescimento do tumor e reduzir os efeitos colaterais no tecido normal, controlando a dose de radiação administrada aos pacientes.

Outra opção de tratamento existente nos dias atuais é a Terapia Fotodinâmica (PDT), que consiste no uso de fotossensibilizadores, que serão ativados por luz de um comprimento de onda apropriado (geralmente entre 400 *nm* a 800 *nm*), para emitir energia, produzindo espécies reativas de oxigênio (ROS) citotóxicas, que culminarão na morte celular (apoptose).

Em comparação com a radioterapia, a terapia fotodinâmica apresenta-se como uma alternativa menos invasiva, com menores efeitos colaterais e menores danos aos tecidos saudáveis. Entretanto, a luz utilizada na PDT penetra consideravelmente menos no organismo, representando a principal limitação dessa terapia, fazendo com que seu uso seja possível apenas para tratamento de tumores mais superficiais.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento da nanotecnologia permitiu que se estudasse mais a fundo o comportamento de cintiladores e suas aplicações. Uma delas gerou a Terapia Fotodinâmica Ativada por Raios X (X-PDT), técnica que consiste em uma união dos mecanismos utilizados na radioterapia e na terapia fotodinâmica convencional, usando raios X, que possuem maior poder de penetração que a luz visível, para excitar os nanocintiladores, dando início ao processo que ocorre na PDT.

Desse modo, a X-PDT apresenta-se como uma alternativa promissora por intensificar e concentrar o tratamento em locais específicos do organismo, diminuindo os efeitos colaterais causados pela interação da radiação com os tecidos saudáveis e permitindo o tratamento em tumores mais profundos.

2. Objetivo

Atualmente, diversas combinações entre materiais cintiladores e fotossensibilizadores têm sido investigadas visando ao desenvolvimento de sistemas para terapia fotodinâmica ativada por raios X (X-PDT) com baixa toxicidade, elevada eficiência de conversão de energia e maior eficácia terapêutica. Nesse contexto, este trabalho teve como objetivo avaliar a viabilidade da utilização de nanopartículas cintiladoras de sulfato de bário dopado com térbio ($\text{BaSO}_4\text{:Tb}$) como cintiladores para X-PDT. Para isso, foram avaliadas a interação entre as nanopartículas e o fotossensibilizador Rosa Bengala, a eficiência da transferência de energia e a capacidade do sistema em gerar oxigênio singlete sob irradiação por raios X.

3. Fundamentação Teórica

3.1 A nanotecnologia

A nanociência constitui o ramo da ciência dedicado ao estudo dos fenômenos, das propriedades e das estruturas em escala nanométrica. A partir desse conhecimento, surge a nanotecnologia, que corresponde à aplicação prática desses princípios por meio da manipulação de átomos e moléculas para o desenvolvimento de materiais, dispositivos e sistemas com propriedades físico-químicas inovadoras, muitas vezes distintas daquelas observadas em escala macroscópica.

3.1.1 Contexto histórico

Quando nos referimos à história da nanotecnologia, um dos nomes mais citados é o do físico Richard Feynman, ganhador do prêmio Nobel de 1958. Isto ocorre em decorrência de uma famosa palestra ministrada pelo físico durante o encontro da Sociedade Americana de Física, em dezembro de 1959, na qual sugeriu que não haveria limites físicos para, por exemplo, se escrever na cabeça de um alfinete, sugerindo que “havia muito espaço lá embaixo”, frase que relaciona-se com o título de sua palestra: “There’s plenty of room at the bottom”, expondo assim suas percepções sobre o assunto. É importante ressaltar que Feynman não foi o primeiro a pensar sobre essa possibilidade, mas contribuiu fortemente para a difusão dessa ideia. [1]

O termo “nanotecnologia” aparece pela primeira vez em artigo intitulado “On the Basic Concept of „Nanotechnology”” (O conceito básico de Nanotecnologia), publicado pelo professor Norio Taniguchi, em 1974. [1]

Considerando-se os processos químicos, físicos e biológicos que ocorrem na natureza, é possível identificar a presença da nanotecnologia em períodos remotos da história da humanidade. Há aproximadamente 4000 anos A.C., os alquimistas egípcios utilizavam o “elixir de ouro” para estimular a mente e restaurar a juventude. O famoso “elixir” da longa vida, era constituído na realidade por partículas de ouro em suspensão com tamanho da ordem de 1-100nm. Além disso, misturas do tipo nanopartícula e vidro, eram utilizadas na Europa para colorir os vitrais das igrejas medievais, sendo o ouro a nanopartícula comumente utilizada [2].

Embora a manipulação da matéria em escalas atômica e nanométrica já fosse algo possível e realizado, sua comprovação por meio de experimentos práticos ainda dependia do avanço de técnicas avançadas de microscopia. Em 1981, houve a invenção do microscópio de tunelamento por varredura (STM, do inglês

scanning tunneling microscope) pelos cientistas Gerd Binnig e Heinrich Rohrer na IBM. A descoberta permitiu o imageamento bidimensional de superfícies condutoras com resolução atômica, e ambos os pesquisadores foram agraciados com o prêmio Nobel de Física em 1986 pela importante descoberta. Alguns anos depois, Binnig e colaboradores desenvolveram o microscópio de força atômica (AFM, do inglês “atomic force microscope”), que não demanda utilização de corrente elétrica no imageamento e possibilita varrer qualquer tipo de superfície, fosse ela condutora elétrica ou não.

Desde então, muito se tem avançado no desenvolvimento de técnicas e tecnologias empregadas na formação e caracterização de diversos tipos de nanoestruturas, bem como em investigações sobre muitas de suas interessantes propriedades e potenciais aplicações.

3.1.2 A escala nano

O prefixo “nano” vem do grego “nánnos” (anão) e pode ser utilizado em conjunto com qualquer unidade de medida, significando um bilionésimo dessa unidade. Assim, um nanômetro equivale a um bilionésimo de um metro (10^{-9} m); um nanossegundo equivale a um bilionésimo de um segundo (10^{-9} s), e assim por diante.

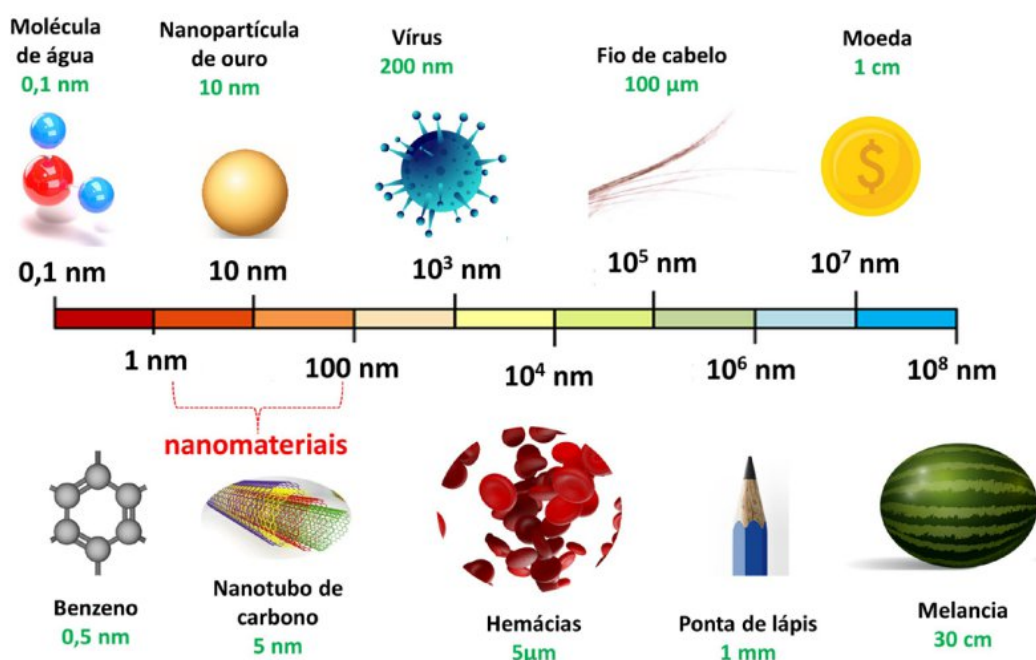


Figura 1: Comparação dimensional entre diferentes nanomateriais e estruturas biológicas.

Fonte: Sanfelice et al. (2022)

A Nanociência é a ciência que estuda os materiais que possuem ao menos uma dimensão dentro da escala nanométrica, entre 1 e 100 *nm*, e a Nanotecnologia diz respeito ao estudo de suas aplicações tecnológicas. Dessa forma, materiais que apresentam ao menos uma de suas dimensões dentro desse intervalo são classificados como nanomateriais e suas respectivas propriedades cujos processos de manipulação, síntese e caracterização são partes fundamentais para esses estudos.

Vale ressaltar que o intervalo de tamanho apresentado não é um consenso entre os pesquisadores na área, uma vez que materiais que possuem dimensões de tamanhos um pouco maiores aos apresentados podem apresentar propriedades semelhantes. [3]

A figura 1 ilustra alguns dos materiais pertencentes à nanoescala, comparando-os com materiais volumétricos (fora da nanoescala).

3.1.3 Por que nano?

Materiais que não possuem nenhuma dimensão na escala nanométrica são frequentemente chamados de material volumétrico, tradução do termo em inglês “bulk material”. Em tais materiais, fatores como tamanho e formato não interferem em suas propriedades físicas.

Já os nanomateriais apresentam algumas propriedades físicas, químicas, ópticas e elétricas diferentes em relação àquelas apresentadas pelos mesmos materiais na macroescala. Isso ocorre devido aos efeitos quânticos e de superfície, pois estes tornam-se mais significativos em materiais com dimensões menores, aproximando-os ao tamanho de átomos e moléculas. [2]

Uma das propriedades mais marcantes dos nanomateriais é o aumento da área superficial, que resulta em um aumento da razão entre área superficial e volume. Como consequência, tem-se uma maior reatividade (em razão da maior energia de superfície do material) e uma maior velocidade de uma reação química, pois há maior área disponível para contato entre as partículas.

A forma como os nanomateriais interagem com as ondas eletromagnéticas também difere do comportamento dos materiais volumétricos. Na nanoescala, os efeitos quânticos tornam-se significativos, gerando fenômenos ópticos e eletrônicos únicos, como o confinamento quântico em nanopartículas semicondutoras. São justamente essas peculiaridades que tornam a nanotecnologia uma área tão promissora para a ciência moderna.

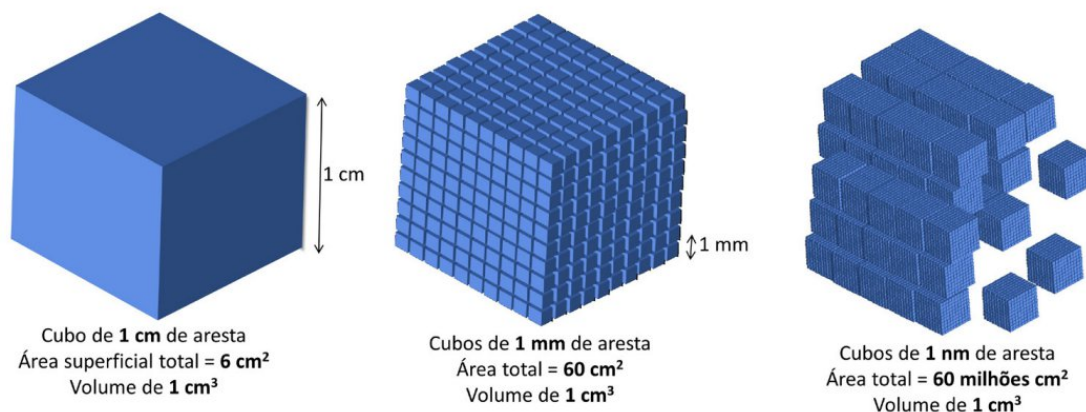


Figura 2: Ilustração do aumento significativo da razão entre área superficial e volume de um cubo com aresta inicial de 1 cm, após sua subdivisão em cubos menores com arestas de 1mm e 1nm. Em todas as situações, o volume total permanece constante, igual a 1 cm³.

Fonte: Sanfelice et al. (2022)

3.2 Técnicas de nanocaracterização

As técnicas de nanocaracterização são essenciais para visualizar os nanomateriais, compreender sua estrutura, morfologia, tamanho, composição e estado de aglomeração. Seu desenvolvimento é essencial para o desenvolvimento de aplicações para os nanomateriais.

3.2.1 Microscopia eletrônica de transmissão

O microscópio eletrônico de transmissão (MET) utiliza um feixe de elétrons de alta energia ao invés da luz visível, como ocorre nos microscópios ópticos. Esse feixe de elétrons é acelerado e focalizado na amostra por lentes eletromagnéticas, minimizando distorções e ampliando a imagem resultante.

O MET pode ser utilizado com o objetivo de produzir imagens ampliadas e de alta resolução de partículas muito pequenas, permitindo a visualização de seu formato, tamanho e disposição.

3.2.2 Espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis)

A espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis) é uma técnica que permite medir a quantidade de luz absorvida (absorbância) por uma amostra em diferentes comprimentos de onda. Ela funciona com base no princípio da absorção de luz e das transições eletrônicas: quando a luz UV ou visível atravessa uma amostra, certos comprimentos de onda são absorvidos, dependendo da estrutura do composto. De acordo com a lei de Beer-Lambert,

a absorbância aumenta com a concentração, permitindo análises quantitativas precisas.

3.2.3 Radioluminescência

A radioluminescência ou cintilação é o processo de luminescência com o estímulo de radiação ionizante. Dessa maneira, ao medir a radioluminescência de um material cintilador, por exemplo, pode-se compreender o espectro e a intensidade de emissão da luz visível. Essa emissão ocorre pois a radiação transfere energia para os elétrons do material, que passarão a ocupar um nível de energia mais elevado e depois retornarão ao seu estado fundamental liberando a diferença de energia em forma de fótons.

O equipamento para medir o espectro de radioluminescência consiste em um tubo de raios X acoplado a um espectrofotômetro. Ao incidir na amostra, o feixe de raios X causa a emissão da radioluminescência que, por sua vez, é coletada por uma fibra ótica e direcionada ao espectrofotômetro.

3.2.4 Espectroscopia de Fluorescência

O fluorímetro é um equipamento utilizado para quantificar a emissão de fluorescência de uma amostra após sua excitação por uma fonte de radiação luminosa. Ao retornarem ao estado fundamental, as moléculas excitadas emitem fótons cuja intensidade é diretamente proporcional à concentração da substância de interesse na solução. Devido à sua elevada sensibilidade, essa técnica é ideal para detectar concentrações de compostos fluorescentes.

3.3 Fotossensibilizador

O fotossensibilizador (PS) é uma molécula que quando submetida a uma fonte de luz com comprimento de onda em uma faixa específica, em geral na região do visível, é capaz de absorver energia, sendo excitada para seu estado singlete.

Uma vez no estado singlete, pode retornar ao seu estado fundamental por meio de duas maneiras diferentes: por fluorescência (processo rápido, não envolve mudança de spin, sem estágio intermediário), ou sofrer um processo de inversão de spin denominado cruzamento intersistemas, indo para o estado triplete excitado [4] (estado intermediário) e retornando ao estado fundamental por meio da perda de energia por fosforescência (processo lento, envolve mudança de spin) ou pela transferência de energia ou carga para moléculas do substrato. Isso porque no estado triplete (que tem um tempo de vida longo), a

molécula tem tempo suficiente para colidir ou interagir com o meio, transferindo sua energia ou elétrons para moléculas vizinhas (substrato). Esses dois últimos processos são responsáveis por produzir espécies reativas de oxigênio que causam danos em tecidos biológicos e podem levar a morte das células de câncer o tratamento de PDT e X-PDT.

Os fotossensibilizadores podem ser categorizados por algumas estruturas básicas, tais como porfirina, clorinas e ftalocianina. Também podem ser divididos em diferentes gerações de acordo com as suas capacidades funcionais, sendo primeira, segunda e terceira geração. [5]

Para um fotossensibilizador ser ideal para a x-pdt, sua faixa de absorção deve ser analisada, preocupando-se com um “quenching” adequado, isto é, analisar se a absorbância do fotossensibilizador corresponde com a faixa de emissão do cintilador, fazendo com que a combinação desses dois materiais seja efetiva.

3.4 Cintiladores

Cintiladores são materiais que conseguem transformar a energia de radiações ionizantes (como raio-X, raio gama, partículas alfa ou beta) em luz visível. O processo de cintilação em semicondutores e isolantes ocorre fundamentalmente em três estágios sucessivos: conversão, transporte e luminescência. No primeiro estágio, a interação com a radiação X promove a geração de múltiplos elétrons e lacunas livres nas camadas atômicas internas, majoritariamente via efeito fotoelétrico e efeito Compton. Em seguida, o preenchimento dessas lacunas internas se dá por processos em cascata que incluem a emissão de fluorescência de raios X, a ejeção de elétrons Auger e a relaxação térmica. Durante essa fase de transporte, os elétrons e lacunas migram, respectivamente, para a banda de condução (ou orbital LUMO, em sistemas moleculares) e para a banda de valência (ou orbital HOMO). Por fim, a radioluminescência é gerada mediante a recombinação radiativa desses portadores de carga, que compete com transições não radiativas, sendo a eficiência desse processo governada pelo rendimento quântico intrínseco do material cintilador [6]. A intensidade da radioluminescência é proporcional à taxa de dose de dose de radiação que, por sua vez, é proporcional à fluência do feixe de raios X.

Em alguns casos, o material sozinho não possui a característica de cintilador. No entanto, devido ao processo de dopagem, isto é, adicionar certas impurezas na estrutura cristalina de um material, ele pode se tornar um cintilador [7]. Esse

é o caso das nanopartículas de $\text{BaSO}_4\text{:Tb}$, foco desse estudo, que foram dopadas com o elemento Tório, pertencente à série dos lantanídeos (terras raras).

3.5 Diagrama de Jablonski

Assim como na PDT tradicional, a X-PDT envolve a excitação dos fotossensibilizadores para diferentes estados energéticos, seguida de processos de relaxação e transferência de energia que resultam na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) [8]. As mudanças de energia envolvidas nesse processo estão mostradas no diagrama de Jablonski apresentado na Figura 3.

Conforme ilustrado no diagrama, os raios X excitam as nanopartículas cintiladoras, que passam a emitir luz em comprimentos de onda compatíveis com a absorção do fotossensibilizador. Essa energia é transferida principalmente por meio de transferência de energia por ressonância de Förster (FRET), um processo não radiativo que depende da sobreposição entre os espectros de emissão do doador e absorção do receptor [9].

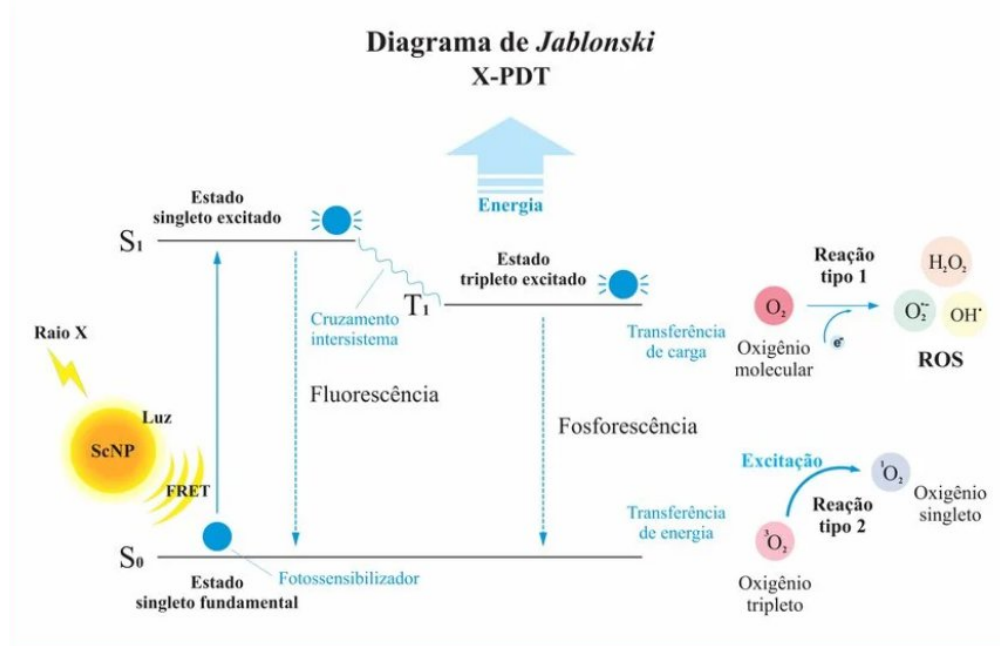


Figura 3: Diagrama de Jablonski dos estados energéticos da X-PDT

Fonte: Lovatto et al. (2023)

A excitação promove o fotossensibilizador do estado fundamental S_0 para o estado excitado S_1 , de maior energia. A partir desse estado, ele pode retornar

ao S_0 por emissão de fluorescência ou por dissipação não radiativa na forma de calor. Alternativamente, pode ocorrer cruzamento intersistema para o estado tripleto T_1 , mais estável e de maior tempo de vida, permitindo reações fotoquímicas mais eficientes.

Nesse estado, o fotossensibilizador participa de reações do tipo 1 e 2, fundamentais na PDT e na X-PDT. Na via tipo 1, há transferência de elétrons para o oxigênio, formando ROS como H_2O_2 , $O_2^{\bullet-}$ e $OH^{\bullet}$. Já na via tipo 2 ocorre transferência de energia para o oxigênio tripleto (3O_2), gerando oxigênio singleto (1O_2)

3.6 Interação entre raios X e materiais

Os raios-X podem interagir com os materiais através de vários processos físicos, como: Espalhamento Rayleigh (elástico), Efeito fotoelétrico, Efeito Compton, Produção de Pares e Reação Fotonuclear. Para este estudo, destaca-se a relevância do Efeito Fotoelétrico.

Neste processo, elétrons são ejetados após a absorção dos fótons de raios X, com lacunas correspondentes sendo geradas simultaneamente no orbital atômico. Subsequentemente, a lacuna é preenchida por um elétron de uma órbita mais externa, liberando fluorescência de raios X. Se o fóton de fluorescência de raios X for absorvido por outro elétron ligado, em vez de ser emitido pelo átomo, um elétron Auger é ejetado, o qual viaja por apenas uma curta distância (aproximadamente $10nm$) [6]. Quando a energia dos raios X está abaixo de centenas de keV, o processo fotoelétrico é dominante.

4. Materiais e Métodos

4.1 Síntese das NPs de BaSO₄:Tb e recobrimento com o fotossensibilizador

As nanopartículas de sulfato de bário (BaSO₄) foram sintetizadas pelo método de coprecipitação química. Inicialmente, soluções aquosas contendo íons bário (Ba²⁺) e sulfato (SO₄²⁻) foram preparadas separadamente. Em seguida, sob agitação constante, as soluções foram misturadas, promovendo a formação de um precipitado branco de BaSO₄ devido à sua baixa solubilidade em água. Após a precipitação, o material foi submetido a etapas de lavagem por centrifugação para remoção de impurezas e, posteriormente, seco a 80 °C em forno à vácuo para a obtenção das nanopartículas.

A dopagem das nanopartículas de BaSO₄ com íons térbio (Tb³⁺) foi realizada durante a síntese. Para isso, os íons Tb³⁺ foram adicionados à solução contendo os íons Ba²⁺ antes da etapa de precipitação. Durante a formação do BaSO₄, parte dos íons Tb³⁺ foi incorporada à estrutura cristalina do material hospedeiro, ocupando posições próximas aos dos íons Ba²⁺.

Após a síntese das nanopartículas de BaSO₄:Tb, o fotossensibilizador Rosa Bengala (RB) foi incorporado por adsorção superficial. Para isso, as nanopartículas foram dispersas em um solvente apropriado e misturadas com uma solução de RB sob agitação contínua. Em seguida, o excesso de RB não adsorvido foi removido por etapas sucessivas de centrifugação e lavagem.

4.2 Caracterização morfológica e estrutural das NPs

A morfologia e tamanho das amostras foi analisada por meio da microscopia eletrônica de transmissão (MET) no microscópio modelo JEOL-JEM-100 CXII com feixes de elétrons de 100 kV. O ensaio permitiu quantificar o tamanho médio, mapear a distribuição de tamanho e identificar o formato, além de verificar a existência de poros na estrutura do material. As amostras foram gotejadas sobre um graticulo de cobre coberta com um polímero condutor e submetido a um processo de secagem à temperatura ambiente. As imagens resultantes foram processadas usando o software Image-J.

4.3 Determinação dos espectros de emissão das NPs de BaSO₄:Tb

As medidas de cintilação/radioluminescência (RL) foram realizadas com um tubo de raios X (Magnum, Moxtek, EUA), operando a 48 kVp e 0,2 mA. A luz emitida foi coletada usando um espectrômetro Ocean Optics

(USB4000) acoplado a uma fibra óptica e processada com o software SpectraSuite.

4.4 Medição da absorbância do fotossensibilizador Rosa Bengala (RB)

Essa medição foi feita com o auxílio da técnica de espectroscopia de absorção no ultravioleta-visível (UV-Vis) usando o espectrofotômetro Ultrospec 2100 pro (Amersham Pharmacia).

4.5 Mensuração dos espectros de emissão das NPs de BaSO₄:Tb@RB

As medidas de cintilação/radioluminescência (RL) das NPs de BaSO₄:Tb@RB foram realizadas da mesma maneira que as medidas das NPs de BaSO₄:Tb, descrito no item 4.3.

4.6 Avaliação da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)

A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) foi avaliada por meio da medição da fluorescência de uma solução contendo água, etanol, DPBF e nanopartículas de BaSO₄:Tb@RB (BaSO₄:Tb recoberto com Rosa Bengala), além de um grupo controle: contendo água, etanol, DPBF e nanopartículas de BaSO₄:Tb, sem a funcionalização com PS.

Para essa avaliação, as amostras foram irradiadas com diferentes doses de raios X. Em seguida, utilizando um fluorímetro, foi determinada a intensidade de fluorescência de cada amostra. As variações observadas na intensidade de fluorescência foram utilizadas como indicativo da formação de espécies reativas de oxigênio. As medidas de fluorescência foram realizadas em um espectrofluorômetro Hitachi F-7000, equipado com uma lâmpada de arco de xenônio de 150 W e um tubo fotomultiplicador operando a 700 V, utilizando-se uma cubeta de quartzo.

5. Resultados e discussão

5.1 Tamanho e morfologia

As imagens obtidas com o microscópio eletrônico de transmissão, representadas na Figura 4, permitiram a obtenção de alguns dados sobre as NPs. É possível observar uma morfologia predominantemente poliédrica e facetada, apresentando formatos irregulares, com algumas nanopartículas apresentando contornos bem definidos e outras exibindo contornos menos regulares. O tamanho das NPs não é uniforme, aproximando-se de $34 (34 \pm 8,13) \text{ nm}$, o que indica certa polidispersidade.

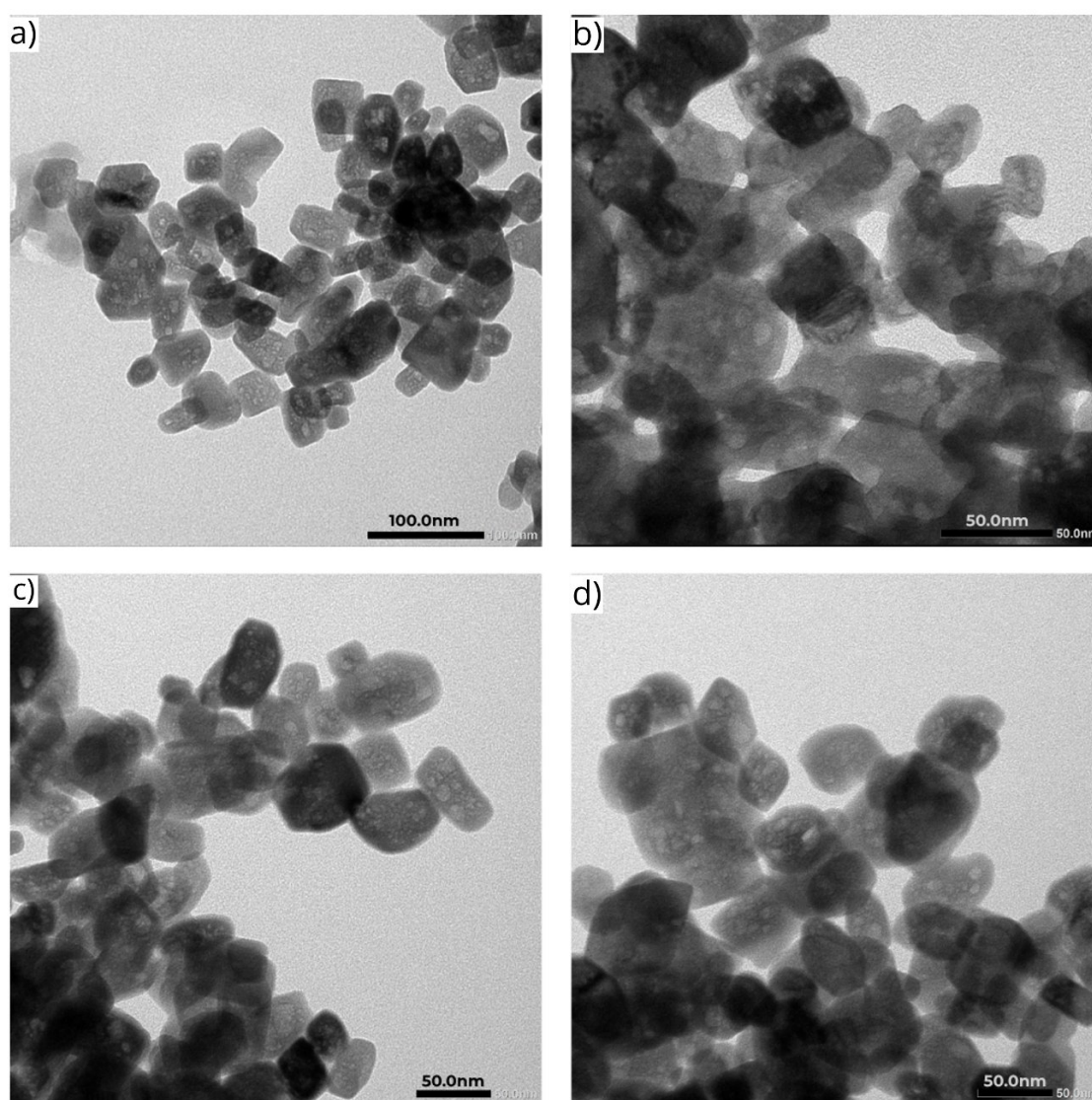


Figura 4 (a, b, c, d): imagens de MET das NPs recém sintetizadas

Observam-se, em algumas regiões, aglomerados de NPs, caracterizados por elevadas concentrações, evidenciadas pelo tom mais escuro nessas áreas das

imagens, provavelmente associados ao processo de secagem. Além disso, é possível identificar a presença de poros na estrutura das NPs, visualizados como pontos claros dentro das nanopartículas, distribuídos de maneira heterogênea, uma vez que nem todas apresentam a mesma quantidade e o mesmo tamanho de poros.

5.2 Absorbância da RB e RL das ScNPs

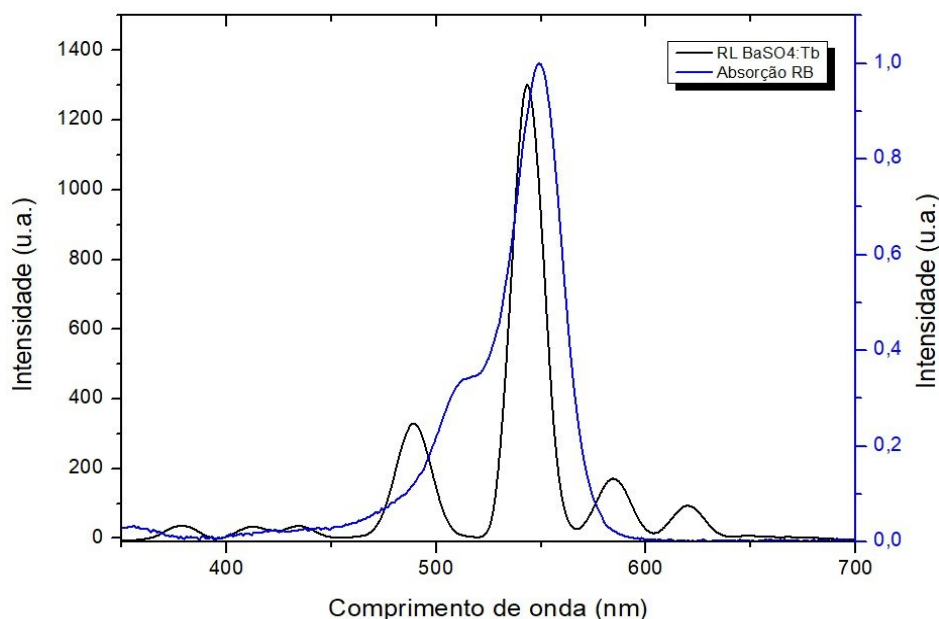


Figura 5: Gráfico da absorbância do RB e da RL de BaSO₄:Tb

A respeito das medidas de absorbância da Rosa Bengala e da Radioluminescência das ScNPs de BaSO₄:Tb, foi montado gráfico da Figura 5.

Em azul, observa-se a intensidade de absorção de luz em diferentes comprimentos de onda pela RB, medida em unidades arbitrárias (u.a.). Os valores, que estão contidos no intervalo entre 0,0 u.a. (valor mais baixo) e 1,0 u.a. (maior valor de absorção) são diretamente proporcionais a quantidade de luz absorvida por esse fotossensibilizador.

Desse modo, ao analisar a curva em azul, conclui-se que a absorção mostra-se mais significativa para fótons com comprimentos de onda entre 520 e 570 nm, que corresponde as cores próximas ao verde e ao amarelo/laranja; ela ainda ocorre para valores um pouco maiores ou menores do que esse intervalo, porém com menor intensidade. Além disso, o pico de absorção (valor mais alto), com

intensidade de 1 u.a., encontra-se no ponto de comprimento de onda igual a 550 nm, que corresponde ao verde. Há também um pico secundário, na faixa dos 500 nm. Para luz com comprimentos de onda maiores que 600 nm, a absorção aproxima-se ao valor de 0,0 u.a.. Tal fato pode ser explicado pelo fato de que o Rosa Bengala é um corante rosa, logo, possui um comportamento de reflexão seletiva: reflete a luz vermelha e, em menor intensidade, uma mistura do espectro que inclui o violeta/azul para criar a tonalidade rosa.

Em preto, tem-se a medição radioluminescência (RL) das nanopartículas cintiladoras (ScNPs) de BaSO₄:Tb. Ao serem excitadas por raios X, essas ScNPs emitem luz no comprimento de onda da luz visível e a intensidade em que cada comprimento de onda é emitido está representada no gráfico, com medidas que variam de 0 u.a. até 1300 u.a..

Realizando uma análise da curva preta, é possível identificar uma banda de emissão predominante na região de comprimento de onda de 545 nm, correspondente à cor verde, com intensidade de 1300 u.a.. Além disso, existem picos secundários nas regiões de 480 nm, 580 nm e 630 nm, com intensidades de 300 u.a., 200 u.a. e 100 u.a., respectivamente. A emissão predominante (em 545 nm) possui intensidade mais de três vezes maior que a emissão do maior pico secundário (480 nm), o que a torna mais expressiva e considerável.

A intensa emissão na região dos 545 nm é explicada pela presença do Térbio (íon Tb³⁺), dopante responsável pela cintilação, na matriz cristalina das ScNPs. Ele é um elemento bem conhecido e apresenta picos de emissões característicos devido às transições que ocorrem em $^5D_4 \rightarrow ^7F_j$ (j=0-6). Dentre essas emissões, a mais intensa é a $^5D_4 \rightarrow ^7F_5$ que ocorre na região 540–555 nm, referente à emissão no verde [10, 11]. A predominância da banda em 545 nm, observada no espectro de radioluminescência, indica que a transição $^5D_4 \rightarrow ^7F_5$ é o principal canal de emissão do Tb³⁺ nas nanopartículas sintetizadas.

Analisar os espectros de absorbância da RB e a RL das NPs de BaSO₄:Tb é essencial para concluir se uma conjugação seria viável. Como destacado, o BaSO₄:Tb emite intensamente na região dos 545 nm, enquanto o gráfico da absorbância da RB possui um pico na região dos 550 nm. Ambos os picos coincidem, indicando que, na conjugação, a RB será capaz de absorver a maior parte da luz que as ScNPs emitirem, gerando menor perda de energia e maior eficiência no processo, graças à sobreposição apresentada nesse gráfico.

5.3 RL das NPs de BaSO₄:Tb@RB (funcionalizadas)

Após o recobrimento das nanopartículas de BaSO₄:Tb, mediu-se a RL das NPs de BaSO₄:Tb@RB, cujos resultados estão apresentados na Figura 6. Os valores, expressos em unidades arbitrárias (u.a.), distribuem-se aproximadamente entre 0 e 7000 u.a.

A curva vermelha representa a RL das ScNPs de BaSO₄:Tb. Quando excitadas por radiação ionizante, essas nanopartículas emitem luz em diferentes comprimentos de onda, e a intensidade correspondente a cada emissão encontra-se representada na Figura 6. Esses resultados já foram apresentados e discutidos anteriormente, no item 5.2.

A curva preta corresponde à RL das NPs de BaSO₄:Tb@RB, isto é, ScNPs após o recobrimento com a RB. Nesse caso, os valores obtidos situam-se no intervalo de 0 a aproximadamente 800 u.a. Observa-se que a banda de emissão predominante e os picos secundários permanecem nos mesmos comprimentos de onda verificados antes do recobrimento, porém com intensidades significativamente menores.

A redução da intensidade de emissão pode ser utilizada como evidência da transferência de energia da cintilação para o fotossensibilizador, presente apenas na amostra representada pela curva preta. A maior parte da luz emitida pelas nanopartículas foi absorvida pela RB adsorvida em sua superfície, uma vez que os espectros de absorção da RB e de RL das ScNPs de BaSO₄ apresentam sobreposição, conforme discutido no item 5.2, favorecendo o processo de transferência de energia.

A eficiência de transferência de energia (η) foi calculada segundo a expressão:

$$\eta = (1 - I_{DA}/I_D) \times 100 \quad [12]$$

em que I_{DA} representa a intensidade do doador na presença do aceitador e I_D representa a intensidade do doador na ausência do aceitador. No presente trabalho, as NPs de BaSO₄:Tb são os doadores, o aceitador é representado pela RB, I_{DA} corresponde à RL integrada das NPs funcionalizadas BaSO₄:Tb@RB, enquanto I_D corresponde à RL integrada das NPs de BaSO₄:Tb. Vale ressaltar que as medidas foram realizadas sob as mesmas condições experimentais, incluindo tempo de exposição à radiação, posicionamento da amostra e massa utilizada.

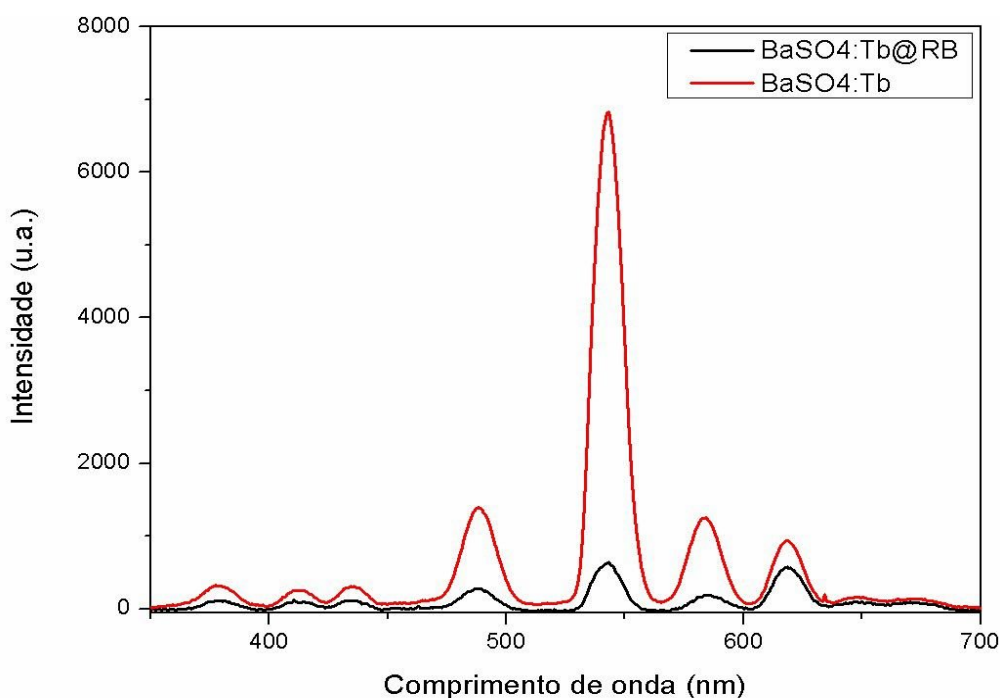


Figura 6: Comparação entre a intensidade da RL das NPs de BaSO₄:Tb e de BaSO₄:Tb@RB

Os valores obtidos para a área integrada dos espectros de RL foram de 26.539 para as NPs de BaSO₄:Tb@RB e 192.389 para as NPs de BaSO₄:Tb. A integração permite avaliar a emissão total do sistema, considerando a contribuição conjunta de todos os comprimentos de onda, em vez de se restringir à análise de valores pontuais ou de bandas específicas.

Por fim, conclui-se que a eficiência de transferência de energia do sistema é de ~86%. Esse resultado indica que a RB absorve aproximadamente 86% da energia convertida pelas nanopartículas, sugerindo que aproximadamente 14% da energia convertida pelas nanopartículas não foi transferida para a RB.

5.4 Geração de espécie reativas de oxigênio (ROS) em soluções

Como descrito na seção “Materiais e métodos”, a avaliação do processo de formação de ROS foi feita a partir dos dados coletados por um fluorímetro e, inicialmente, foram preparadas duas soluções, dentre as quais uma era parte do grupo controle.

Para essa análise, foi utilizado o 1,3-difenilisobenzofurano (DPBF), uma sonda fluorescente sensível à presença de espécies reativas de oxigênio.

Quando os raios X interagem com a água, ocorre sua radiólise, resultando na formação dessas espécies reativas. As ROS reagem com o DPBF, promovendo sua degradação oxidativa e, conseqüentemente, a diminuição da intensidade de fluorescência da solução. Dessa forma, a formação de oxigênio singlete pode ser monitorada indiretamente pela redução da fluorescência do DPBF, sendo a quantidade de ROS gerada inversamente proporcional à intensidade de fluorescência observada.

A primeira solução, pertencente ao grupo controle, era composta por água, etanol, DPBF e nanopartículas de BaSO₄:Tb. Essa solução foi irradiada com diferentes doses de raios X, e sua fluorescência foi monitorada após cada irradiação. Observou-se uma diminuição discreta da intensidade de fluorescência em função do aumento da dose de radiação, sendo essa redução menor do que a observada para a segunda solução, conforme apresentado na Figura 7.

Esse comportamento pode estar relacionado à presença das nanopartículas, que, devido ao elevado número atômico efetivo proporcionado principalmente pelo bário ($Z = 56$), apresentam maior capacidade de absorção da radiação X. Dessa forma, parte da energia incidente pode ter sido absorvida pelas nanopartículas, reduzindo a geração de espécies reativas de oxigênio no meio e, conseqüentemente, a degradação do DPBF, gerando a pequena perda de fluorescência.

O objetivo pelo qual essa solução foi preparada é mostrar que apenas as ScNPs não têm a capacidade de induzir a formação de ROS, elas apenas converteram a energia recebida em luz. Os dados relacionados a essa solução estão presentes na figura 7, representados por “NP + DPBF”, em preto.

A mesma medição foi realizada para a segunda solução, composta por água, etanol, DPBF, nanopartículas de BaSO₄:Tb recobertas por Rosa Bengala (BaSO₄:Tb@RB). Após a exposição a diferentes doses de raios X, essa solução apresentou um comportamento diferente da anterior: a queda da fluorescência foi mais acentuada, indicando que houve maior degradação da sonda e maior formação de ROS.

Como ocorrido com a solução um, houve também maior deposição de energia nas NPs de BaSO₄:Tb@RB do que na água (devido ao elevado número atômico efetivo) mas, dessa vez, essa energia deu início ao processo da X-PDT: as ScNPs converteram a energia fornecida pelos raios X em luz no comprimento

de onda da luz visível para que aconteça a ativação do fotossensibilizador, seguida da formação de ROS, nesse caso o oxigênio singlete. Assim, o DPBF reage com o oxigênio singlete, formando um endoperóxido intermediário, que posteriormente se decompõe em 1,2-dibenzoilbenzeno (DBB) [L], causando forte supressão da fluorescência do DPBF.

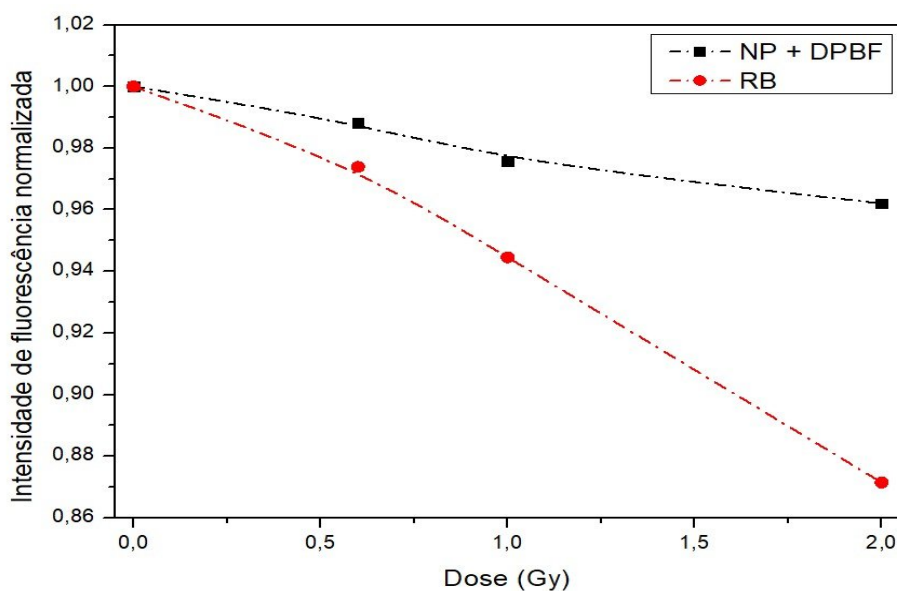


Figura 7: Análise da fluorescência de soluções contendo $\text{BaSO}_4\text{:Tb} + \text{DPBF}$ e $\text{BaSO}_4\text{:Tb@RB} + \text{DPBF}$

Esses resultados podem ser comprovados pela análise da figura 7, em que os dados relacionados a essa solução estão representados apenas como “RB”, em vermelho.

6. Conclusão

Neste trabalho, foram sintetizadas e caracterizadas nanopartículas cintiladoras de BaSO₄:Tb, bem como realizado seu recobrimento com o fotossensibilizador Rosa Bengala. Pôde-se analisar as medidas de absorbância da RB e a emissão de RL do BaSO₄:Tb. Devido à sobreposição observada no gráfico da Figura 5, ambas as substâncias podem ser aplicadas em conjunto no processo de X-PDT, uma vez que possibilita a transferência de energia das ScNPs para o PS.

Calculou-se a eficiência da transferência de energia da cintilação das ScNPs para o PS, obtendo-se o valor de 86%. Esse resultado evidencia a elevada capacidade da RB em absorver a energia emitida pelas nanopartículas cintiladoras produzidas nesse estudo, indicando uma interação eficiente entre os componentes do sistema. Comprovou-se também a geração de ROS em soluções contendo as ScNPs recobertas pelo PS (BaSO₄:Tb@RB), confirmando a hipótese proposta e ampliando as possibilidades de combinação entre nanopartículas e fotossensibilizadores para aplicação em X-PDT. As nanopartículas de BaSO₄:Tb@RB, responsáveis pela formação de ROS, podem ser consideradas nanopartículas funcionalizadas, uma vez que, após o recobrimento com RB, passaram a induzir a produção de ROS em solução.

Portanto, as nanopartículas de BaSO₄:Tb@RB demonstraram potencial promissor para aplicação na terapia fotodinâmica ativada por raios X, combinando a eficiente absorção de energia dos raios X com a geração de ROS em estudos em solução, o que pode aumentar a eficácia terapêutica em aplicações no tratamento do câncer. Estudos futuros devem focar em avaliações *in vitro*, a fim de investigar com maior profundidade sua segurança biológica e sua aplicabilidade clínica.

7.Referências

- [1] TONET, Michele Duarte; LEONEL, André Ary. Nanociência e nanotecnologia: uma revisão bibliográfica acerca das contribuições e desafios para o ensino de Física. *Caderno Brasileiro de Ensino de Física*, v. 36, n. 2, p. 431-459, ago. 2019. DOI: <https://doi.org/10.5007/2175-7941.2019v36n2p431>
- [2] CASTRO, Denise Leal de; CAVALCANTE, Maxwell de Paula; PEDROSA, Maria Clara Guimarães. Nanotecnologia e polímeros: revisão dos temas visando a abordagem em aulas de Química. *Revista Thema*, v. 16, n. 2, p. 313-330, 2019. DOI: <https://doi.org/10.15536/thema.V16.2019.313-330.1164>
- [3] CENTRO NACIONAL DE PESQUISA EM ENERGIA E MATERIAIS (CNPEM). Benefícios e riscos das nanotecnologias. Campinas: CNPEM, 2019. (Separata CNPEM, 02). Disponível em: https://cnpem.br/wp-content/uploads/2019/10/SEPARATA-CNPEM-02_Benef%C3%ADcios-e-riscos-das-nanotecnologias.pdf. Acesso em: 23 jun. 2026.
- [4] OLIVEIRA, K. T. de et al. Conceitos fundamentais e aplicações de fotossensibilizadores do tipo porfirinas, clorinas e ftalocianinas em terapias fotônicas. *Revista Virtual de Química*, v. 7, n. 1, p. 310–335, 2015.
- [5] AQUINO JÚNIOR, Antonio Eduardo de; CARBINATTO, Fernanda Mansano; BAGNATO, Vanderlei Salvador. Simplificando a terapia fotodinâmica para profissionais de saúde. São Carlos: Gráfica IFSC/USP, 2023. 76 p.
- [6] CHEN, Xiaofeng et al. X-ray-activated nanosystems for theranostic applications. *Chemical Society Reviews*, v. 48, n. 11, p. 3073-3101, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8cs00921j>
- [7] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA). Nuclear medicine physics: a handbook for teachers and students. Vienna: IAEA, 2014. p. 196-213.
- [8] LOVATTO, Cristian; GOMES, Tobias; FAGAN, Solange. Terapia fotodinâmica ativada por raios X por intermédio de nanopartículas cintiladoras: revisão integrativa. *Revista Portuguesa de Oncologia*, v. 6, p. 48, 2023.
- [9] YÜ, H. et al. AIE-active photosensitizers: manipulation of reactive oxygen species generation and applications in photodynamic therapy. *Biosensors*, v. 12, n. 5, p. 348, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/bios12050348>
- [10] WANG, Q. et al. A review on fluorescence intensity ratio thermometer based on rare-earth and transition metal ions doped inorganic luminescent materials. *Journal of Alloys and Compounds*, v. 850, art. 156744, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2020.156744>
- [11] SANTOS, Naiara Silva dos. Efeito da concentração de Eu^{3+} e Tb^{3+} na luminescência do Y_2O_3 produzido pela rota sol-gel utilizando matéria orgânica da água de rio. 2024. 101 f. Dissertação (Mestrado em Física) – Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2024.
- [12] Szabó, Á., Szöllősi, J., & Nagy, P. (2022). Principles of resonance energy transfer. *Current Protocols*, 2, e625. doi: 10.1002/cpz1.625

[13] ŽAMOJC, K. et al. The development of 1,3-diphenylisobenzofuran as a highly selective probe for the detection and quantitative determination of hydrogen peroxide. *Free Radical Research*, v. 51, n. 1, p. 38–46, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1262541>

FIGURAS

Figura 1 e figura 2: SANFELICE, Rafaela C.; PAVINATTO, Adriana; CORRÊA, Daniel S. Introdução à nanotecnologia. In: *Nanotecnologia aplicada a polímeros*. São Paulo: Blucher, 2022. p. 27-47.

Figura 3: LOVATTO, Cristian; GOMES, Tobias; FAGAN, Solange. Terapia fotodinâmica ativada por raios X por intermédio de nanopartículas cintiladoras: revisão integrativa. *Revista Portuguesa de Oncologia*, v. 6, p. 48, 2023.