



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
Departamento de Química
Licenciatura Plena em Química

Trabalho de Conclusão de Curso

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO ANTITUMORAL À BASE DE BORO-10
A SER APLICADO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS**

Victor Branco de Sousa

Recife-PE Brasil
MAIO / 2021



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
Departamento de Química
Licenciatura Plena em Química

Trabalho de Conclusão de Curso

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO ANTITUMORAL À BASE DE BORO-10
A SER APLICADO NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS**

Victor Branco de Sousa

Monografia apresentada à
Coordenação do curso de
Licenciatura Plena em Química da
Universidade Federal Rural de
Pernambuco como parte dos
requisitos necessários para obtenção
do título de Licenciado em Química,
pelo curso de Licenciatura Plena em
Química da UFRPE.

Orientador: Prof° Dr. Wagner Eduardo da Silva

Recife-PE Brasil
MAIO / 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S725d Sousa, Victor Branco de Sousa
DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO ANTITUMORAL À BASE DE BORO-10 A SER APLICADO
NA TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS / Victor Branco de Sousa Sousa. - 2021.
57 f. : il.

Orientador: Wagner Eduardo da .
Inclui referências e anexo(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Licenciatura em Química, Recife, 2021.

1. Álcool Polivinílico . 2. Terapia de captura de nêutrons . 3. Câncer . I. , Wagner Eduardo da, orient. II.
Título

CDD 540

Monografia apresentada ao Corpo Docente do Curso de Licenciatura Plena em Química da Universidade Federal Rural de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para obtenção do Grau de Licenciado em Química.

Aprovado em: 26/05/2021

**Prof° Dr. Wagner Eduardo da Silva
(Orientador)
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco**

**Profª Drª. Mônica Freire Belian
(Examinadora)
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco**

**Prof° Dr. Cristiano Costa Bastos
(Examinador)
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco**

Universidade Federal Rural de Pernambuco

“Desenvolvimento de um Protótipo Antitumoral à Base de Boro-10 a ser Aplicado na Terapia de Captura de Nêutrons”

Por

Victor Branco de Sousa

**Departamento de Química
Licenciatura Plena em Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
Maio de 2021**

“A minha vó Maria Alves por tudo o que me ensinou, por todos os momentos vividos e principalmente, pelo Amor, Carinho e Dedicção mútua até o fim de sua caminhada.”

Agradecimentos

- A minha avó Maria Alves por toda dedicação durante sua vida;
- A minha Tia Débora Alves por sempre acreditar e me apoiar;
- Ao meu pai em memória e a minha mãe pela ajuda
- A Thiago Dias pela amizade, companheirismo e por estar ao meu lado em todos os momentos que mais precisei de alguém;
- Prof. Dr. Wagner Eduardo por ter acreditado no meu trabalho;
- Prof.^a Dr.^a Monica Belian por ter me tratado como um filho;
- Prof. Dr. Cristiano Bastos pelo incentivo a iniciação científica;
- Prof. Dr. Euzebio Simões pelos ensinamentos e convivência;
- Prof.^a Giselle Nanes, Prof. Ezir George e Prof. Thiago Tanaka pela amizade e Lição de vida;
- A todo Corpo Docente da UFRPE que participou dando sua contribuição na minha formação como professor de Química;
- Aos melhores amigos que a vida me deu: Eduardo, Maria Eduarda, Keyla, Isley e Kaio por me aguentarem nas minhas chatices e momentos de surto;
- A Nayara Cely por ter me ensinado tudo o que eu sei sobre laboratório e aos momentos incríveis que passei ao seu lado de descontração;
- A Danielle Neves por todo apoio dado a minha pesquisa, apoio dado até dias atuais, e por ter dado a ideia de ir ao BMIC;
- Aos meus amigos do Grupo de pesquisa: Renê, Amanda, Lidiane, Carol, José Paulino, Severino pelos momentos de descontração e toda ajuda principalmente nos dias de eutanásia no biotério;
- A Prof.^a Dr.^a Beate pelas aulas de Caracterização de materiais e pelo PVA concedido;
- As centrais analíticas do DQ/UFRPE, DQF/UFPE;
- Ao Prof. Dr. Eudice Vilela pela oportunidade das aulas de Física Nuclear e todo conhecimento construído sobre a Física de Nêutrons e seu apoio junto ao CRCN/NE nas parte de irradiação.

Com o objetivo de desenvolver novos protótipos capazes de atuar como capturadores de nêutrons, o presente trabalho mostra a síntese de um sistema a base de álcool polivinílico e ácido bórico para futuras aplicações na terapia de captura de nêutrons e suas caracterizações realizadas via análise termogravimétrica, calorimetria diferencial de varredura, espectroscopia na região do infravermelho e ressonância magnética nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{11}B . Foram obtidos dois compostos, sendo reprodutível com a metodologia proposta, possuindo características físicas e químicas distintas, com pH entre 6,6 - 6,8. Os dados das análises térmicas (TGA e DSC) corroboram para confirmar as ligações realizadas entre o Boro e a matriz polimérica. Os dados da ressonância magnética nuclear de boro-11 confirmam a formação de três espécies diferentes de boro, já descritas na literatura. A realização do teste de toxicidade aguda via protocolo OECD-423, classifica o composto como de categoria 4, apresentando boa concordância para sua futura aplicação na terapia.

Palavras-chave: Álcool Polivinílico, Terapia de Captura de Nêutrons, Câncer.

In order to develop new prototypes capable of acting as neutron captors, this work presents the synthesis of a system based on polyvinyl alcohol and boric acid for future applications in neutron capture therapy and their characterizations carried out by thermogravimetric analysis, differential scanning of calorimetry, infrared spectroscopy and nuclear magnetic resonance of ^1H , ^{13}C and ^{11}B . Two compounds were obtained, reproducible with the proposed methodology, with distinct physical and chemical characteristics, with a pH between 6.6 - 6.8. Thermal analysis data (TGA and DSC) corroborate to confirm the connections made between Boron and the polymer matrix. Boron-11 nuclear magnetic resonance data confirm the formation of three different species of boron, already described in the literature. The performance of the acute toxicity test via the OECD-423 protocol classifies the compound in category 4, showing good agreement for its future application in therapy.

Keywords: Polyvinyl Alcohol, Neutron Capture Therapy, Cancer.

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020-2022 por sexo, exceto pelo não melanoma.

Figura 2. Ocorrência do estímulo dos agentes carcinógenos (cancerígenos).

Figura 3. Representação do processo de formação de Tumores.

Figura 4. BPA (a) e BSH (b).

Figura 5. Análogos de BPA (Segunda geração).

Figura 6. Porfirina ligada ao Boro (Terceira geração).

Figura 7. Reações nucleares com geração de partículas alfa e átomos de ${}^7\text{Li}$.

Figura 8. Secção de choque de captura com nêutrons térmicos e tipos reações para isótopos estáveis e radioativos.

Figura 9. A: Estrutura do álcool vinílico, B: Estrutura pós hidrólise do PVAc.

Figura 10. Estrutura química monodiol (a) e didiol (b).

Figura 11. Câmara para suporte da fonte de Nêutrons AmBe localizada no departamento de metrologia (CRCN/NE). Câmara consiste em tonel de aço contendo 4 tubos de alumínio suportados por parafina.

Figura 12. Protocolo OECD 423 utilizado.

Figura 13. Produto de partida: PVA (A) e produtos obtidos: sem CaCl_2 (B) e com CaCl_2 (C).

Figura 14. Reticulação de interação iônica.

Figura 15. Curvas de TG: PVA (a), PVA-BNa (b) e PVA-BNaCa (c).

Figura 16. DSC dos géis: (a) PVA-Borato e (b) PVA-Borato contendo CaCl_2 .

Figura 17. Espectro de infravermelho do PVA (a), PVA-Borato (b) e PVA-Borato contendo CaCl_2 .

Figura 18. Espectro de RMN de ${}^{13}\text{C}$ (75 MHz) em D_2O , do composto PVA-BNa.

Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em D_2O , do composto PVA-BNa.

Figura 20. RMN – ^{11}B (128 MHz) do gel álcool polivinílico-borato.

Figura 21. Estrutura do gel álcool-polivinílico-borato.

Figura 22. Protocolo OECD 423 utilizado para toxicidade aguda do PVA-Borato contendo CaCl_2 .

Tabela 1. Reagentes e Solventes utilizados na síntese.

Equação 1. Definição matemática da secção de choque.

Índice de Abreviaturas

BNCT – *Boron Neutron Capture Therapy* (Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro).

BSH - Mercaptodecahidrododecaborato dissódio

BPA – Borofenilalanina

Curva TG – curva termogravimétrica

CRCN/NE – Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste

OECD - *Organization for Economic Cooperation and Development* (Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico)

PVA – *Polyvinylalcohol* (Álcool polivinílico)

PVAc - *Polyvinylacetate* (Acetato de polivinilo)

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

TGA – *Thermogravimetric analysis* (Análise Termogravimétrica)

DSC - *Differential Scanning Calorimetry* (Calorimetria Diferencial de Varredura)

MDR - *Multidrug Resistance* (Resistência à múltiplas drogas)

Sumário

Resumo.....	i
Abstract.....	ii
Índice de Figuras.....	iii
Índice de Tabelas e Equações.....	iv
Índice de Abreviaturas.....	v

Síntese, caracterização e estudo espectroscópico do gel Álcool Polivinílico-borato

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS.....	3
1.1.1 Geral.....	3
1.1.2 Específicos.....	3
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	4
2.1 O CÂNCER.....	4
2.2 A TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO (BNCT)	9
2.2.1 Um Breve Histórico.....	9
2.2.1 Princípios da Terapia.....	11
2.3 O NÊUTRON.....	13
2.4 FONTES DE NÊUTRONS.....	15
2.5 O ÁLCOOL POLIVINÍLICO E AS LIGAÇÕES CRUZADAS.....	16
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	19
3.1 MATERIAIS UTILIZADOS: SOLVENTES E REAGENTES.....	19

3.2 SÍNTESE DO GEL ÁLCOOL POLIVINÍLICO-BORATO.....	19
3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	20
3.3.1 Análise Térmica.....	20
3.3.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho.....	20
3.3.3 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{11}B	20
3.4 IRRADIAÇÕES COM NÊUTRONS.....	21
3.4.1 Preparo das soluções do gel PVA-Borato.....	21
3.4.2 Irradiação com nêutrons das soluções do gel PVA-Borato.....	21
3.5 ENSAIO BIOLÓGICO.....	22
3.5.1 <i>Teste in vivo</i>	22
3.5.2 Animais.....	22
3.5.3 Toxicidade Aguda.....	23
3.5.4 Eutanásia.....	24
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
4.1 SÍNTESE DO GEL ÁLCOOL POLIVINÍLICO-BORATO.....	24
4.2 ANÁLISES TÉRMICAS.....	26
4.2.1 Análise Termogravimétrica (TGA)	26
4.2.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	28
4.3 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO.....	30
4.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR.....	31
4.4.1 RMN de ^1H e ^{13}C	31
4.4.2 RMN de ^{11}B	32
4.5 ENSAIO BIOLÓGICO.....	34
4.5.1 Toxicidade Aguda.....	34

5. CONCLUSÕES GERAIS.....	36
6. PERSPECTIVAS.....	37
REFERÊNCIAS.....	38
ANEXOS.....	43

1. INTRODUÇÃO

A neoplasia é um termo utilizado para designar um crescimento desordenado de células causado por mutações no nDNA (DNA nuclear), no uso médico comum este termo é referido à tumores. Essa nomenclatura representa um conjunto de mais de 200 tipos de anormalidades celulares e moleculares, sendo estes um produto natural da evolução humana.

A formação desses tumores ocorre com certa autonomia, com o aumento de tamanho, produzindo diferentes trajetórias de sinalizações que se compõem e complementam. Essas características se acumulam e dão origem a uma série de propriedades que pode ser chamada de características dos tumores, como resultado as células que possuem essas alterações estão sujeitas à seleção Darwiniana, ou seja, sobrevivência da mais ajustada e a formação desses tumores pode surgir em diferentes tipos celulares, o que dispõe de uma classificação distinta de nomenclatura, dependendo do seu potencial clínico, as quais podem ser portadoras da característica maligna ou benigna.^{1,2}

A compreensão desse último fenômeno apresentado proporciona uma revolução quanto ao tratamento principalmente do câncer (tumores malignos), para o qual, atualmente se dispõe de 4 tipos principais de tratamentos: cirurgia, quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea.³ O tratamento mais utilizado é a quimioterapia, podendo sinalizar que a realização de tal tratamento é acompanhado de diversos efeitos colaterais, entre os quais podemos destacar a ototoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, náusea, vômito, mielosupressão e efeitos raros como danos visuais, doenças repentinas, arritmia, isquemia vascular aguda, intolerância à glicose e pancreatite, além do efeito MDR (*Multidrug Resistance* – Resistência à múltiplas drogas)^{4,5}.

Dentro dessa perspectiva de buscar compostos que proporcionem

¹ NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. *Biologia Médica do Câncer Humano*. São José do Rio Preto, SP: Vitrine Literária Editora, 2016.

² KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins, *patologia básica*. Tradução da 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

³ Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tratamento>. Acesso em: 19/05/2021.

⁴ HARRAP, K. R.; Initiatives with platinum- and quinazoline-based antitumor molecules Fourteenth Bruce F. Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Research* 1995, 55, 2761.

⁵ BOLHUIS, H.; VAN VEEN, H. W.; POOLMAN, B.; DRIESSEN, A. J.; KONINGS, W. N. Mechanisms of multidrug transporters. *FEMS Microbiology Reviews* 1997, 21, 55.

tratamentos eficazes e com menores efeitos colaterais, surge uma classe de compostos à base do isótopo de Boro-10 (^{10}B) como uma promissora alternativa. Os compostos de coordenação à base de Boro-10 podem adentrar no meio fisiológico, funcionando como uma armadilha capaz de capturar de nêutrons, emitidos de uma determinada fonte, e cujas reações nucleares promovidas por essa captura, podem matar células cancerosas dentro de um raio de atuação equivalente ao diâmetro celular animal, podendo assim, minimizar alguns efeitos colaterais, os quais seriam esperados para os regimes quimioterápicos à base das drogas tradicionais.

Devido aos problemas associados a utilização de quimioterápicos para o tratamento oncológico, por exemplo, o presente trabalho objetiva o desenvolvimento de um protótipo antitumoral à base de Boro-10 com álcool polivinílico como ligante. Partindo do “Princípio da ligação cruzada”, realizada por um reagente à base de boro-10 em diferentes sítios poliméricos da matriz polivinílica, o presente trabalho apresenta-se como inovação terapêutica aplicada à Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro (*Boron Neutron Capture Therapy – BNCT*).

1.1 OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

1.1.1 Geral

O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de novos quelatos de boro-10, os quais poderão configurar novas composições terapêuticas aplicadas à Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro.

1.1.2 Específicos

- Sintetizar compostos à base de boro-10;
- Caracterizar todos os compostos sintetizados via RMN ^1H , ^{13}C e ^{11}B , análise elementar e térmica (TGA/DSC), espectroscopia infravermelha;
- Avaliar a toxicidade aguda dos compostos de ^{10}B propostos (*in vivo*);
- Comparar os resultados obtidos com os outros compostos estudados na literatura.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O CÂNCER

Um problema que afeta toda sociedade humana é o câncer, pois é a segunda causa de mortalidade mundial, podendo também ser considerada a primeira maior causa de mortalidade antes dos 70 anos.^{6,7} Dentre as dificuldades encontradas para realizar o diagnóstico e tratamento com eficácia, pode ser devido a heterogeneidade do tumor, que remete a comportamentos biológicos distintos.⁸ As projeções mundiais dos casos de neoplasias malignas nos homens são predominantemente na próstata, pulmão e brônquios, cólon e reto, e bexiga, e; nas mulheres, as mais altas porcentagens são na mama, pulmão e brônquios, cólon e reto, corpo uterino e tireoide. Destacam-se ainda, que as estimativas de morte causada por este problema nos homens são altas quando ocorrem no pulmão e brônquios, próstata, cólon e reto, pâncreas e nas mulheres são no pulmão e brônquios, mama, cólon e reto, pâncreas e ovário.⁸

As células tumorais malignas ou cancerosas apresentam as seguintes características, como: (1) autossuficiência de crescimento, as células se tornam autônomas e não reguláveis; (2) ausência de resposta aos sinais inibidores de crescimento que controlam as proliferações celulares normais; (3) evasão da morte celular, permitindo que as células cancerosas sobrevivam sob condições que induzam apoptose; (4) potencial replicativo ilimitado tornando, portanto, as células cancerosas imortais; (5) desenvolvimento da angiogênese; (6) capacidade de invadir tecidos locais e distantes (processo de metástase); (7) reprogramação das vias metabólicas, uma alteração para a glicólise anaeróbica, mesmo quando há grande quantidade de oxigênio; e (8) capacidade de escapar do sistema imune.⁹

⁶ HASSANPOUR, S. H., DEHGHANI, M., Review of cancer from perspective of molecular. *Journal of Cancer Research and Practice*. Vol. 4; Págs. 127-129; 2017.

⁷ SURG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., LAVERSANNE, M., SOERJOMATARAM, I., JAMEL, A., BRAY, F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA CANCER J CLIN*; 0:1–41, 2021.

⁸ FISHER, R., PUSZTAI, L., SWANTON, C., Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *British Journal of Cancer*. 108; Págs. 479-485; 2013.

⁹ KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. Robbins, patologia básica. Tradução da 9ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

No Brasil, as estimativas para os casos de câncer tendem a crescer de acordo com região e estado, mas os índices no geral mostram que a incidência nos homens são altas na próstata, traqueia, brônquios e pulmão, cólon e reto, estômago e cavidade oral. Nas mulheres são altas na mama, cólon e reto, colo do útero, traqueia, brônquios e pulmão e glândula tireóide (Figura 1). No caso infanto-juvenil os cânceres mais frequentes são: leucemia, tumores epiteliais, linfoma e do SNC.¹⁰

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020- 2022 por sexo, exceto pelo não melanoma.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens	Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

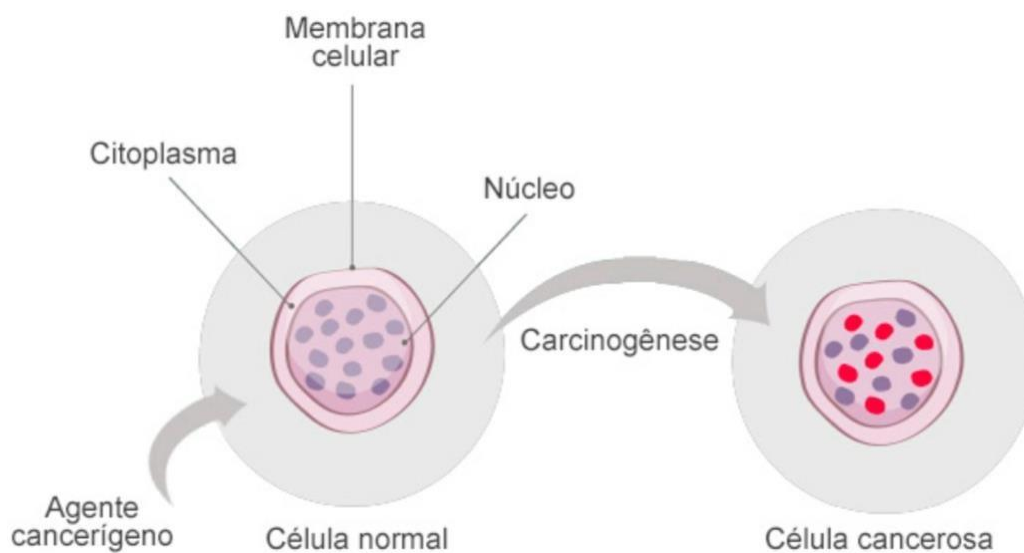
Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

Através dos avanços científico-tecnológicos, expressos inclusive nos ensaios *in vivo*, tornou-se possível identificar informações básicas e precursoras acerca das neoplasias malignas; entre as quais podemos citar a correlação entre os agentes carcinógenos e a incidência do câncer, cuja maior parte dos tipos é adquirida por instabilidades (i) naturais de oncogenes ou (ii) adquiridas através da ação de compostos químicos, radiações, hábitos pessoais, toxicidade causadas por vírus e fatores hereditários. Surgindo assim, os tumores malignos como consequência de mutações no nDNA, o qual passará a expressar de forma desordenada e anormal diversos processos bioquímicos que controlam a divisão celular, diferenciação e morte celular (Figura 2).¹¹

¹⁰ Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA; 130 Págs.; 2019.

¹¹ NAOUM, P. C.; NAOUM, F. A. Biologia Médica do Câncer Humano. São José do Rio Preto, SP: Vitrine Literária Editora, 2016.

Figura 2. Mecanismo de ação dos agentes carcinógenos sobre células normais, promovendo a carcinogênese.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

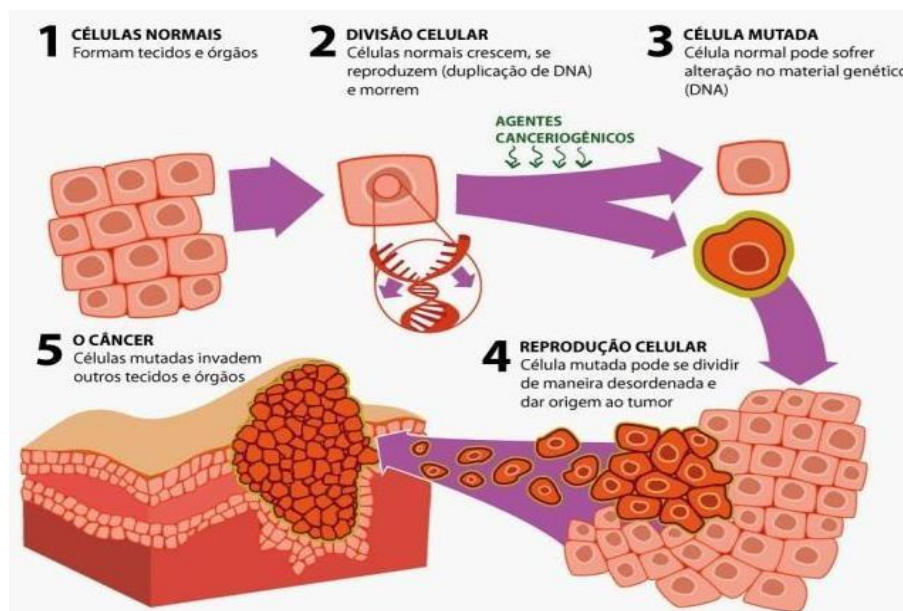
A carcinogênese é um processo biologicamente complexo, mas pode ser resumida em 3 etapas (Figura 3)¹²: **(i) Estágio de iniciação:** os genes sofrem ação dos agentes cancerígenos, que provocam modificações em alguns de seus genes. Nessa fase, as células se encontram geneticamente alteradas, porém ainda não é possível se detectar o tumor clinicamente. Elas encontram-se “preparadas”, ou seja, “iniciadas” para a ação de um segundo grupo de agentes que atuará no próximo estágio.

¹² Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em 20/02/2021.

(ii) Estágio de promoção: as células geneticamente alteradas, ou seja, “iniciadas”, sofrem o efeito dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. A célula iniciada é transformada em célula maligna, de forma lenta e gradual. Para que ocorra essa transformação, é necessário um longo e continuado contato com o agente cancerígeno promotor. A suspensão do contato com agentes promotores muitas vezes interrompe o processo nesse estágio. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de fatores que promovem a transformação de células iniciadas em malignas.

(iii) Estágio de progressão: se caracteriza pela multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Nesse estágio, o câncer já está instalado, evoluindo até o surgimento das primeiras manifestações clínicas da doença. Os fatores que promovem a iniciação ou progressão da carcinogênese são chamados agentes oncoaceleradores ou carcinógenos. O fumo é um agente carcinógeno completo, pois possui componentes que atuam nos três estágios da carcinogênese.

Figura 3. Representação do processo de formação de Tumores.



Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Sil.va.

O câncer é um problema de saúde pública que, ao decorrer dos anos, vem aumentando o número de casos diagnosticados e consequentes óbitos; por isso, a busca por um tratamento eficiente que consiga levar o paciente a cura é procurado por toda comunidade científica. Atualmente, os tipos de tratamentos podem ser utilizados isoladamente ou em conjunto, dependendo do grau do tumor, sendo:¹³

- 1) **Cirurgia oncológica:** consiste na retirada do tumor através de operações no corpo do paciente. Quando indicada, sua intenção é remover totalmente o tumor;
- 2) **Quimioterapia oncológica:** tratamento em que se utilizam medicamentos para combater o câncer. Estes medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que se espalhem. Pode ser administrada: via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intratecal e tópica;
- 3) **Radioterapia:** tratamento no qual se utiliza radiação ionizante (por exemplo: raio-x), que é um tipo de energia para destruir ou impedir que as células do tumor aumentem, nesse tratamento o paciente não sente nada. Pode ser aplicada por Teleterapia (aplicada por um aparelho) ou Braquiterapia (através de aplicadores colocados no local a ser tratado);

Apesar dos tratamentos apresentados, tenham dado resultados eficientes ao decorrer dos anos, possuem ainda muitos problemas em relação aos efeitos colaterais de curto e longo prazo, uma nova visão terapêutica denominada “*Boron Neutron Captura Therapy*” (BNCT), com uma metodologia de tratamento binário tem trazido benefícios como sendo uma alternativa aos atuais tratamentos.

¹³ Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>. Acesso em 20/02/2021.

2.2 A TERAPIA DE CAPTURA DE NÊUTRONS PELO BORO (BNCT)

2.2.1 Um Breve histórico

Os estudos realizados sobre a absorção dos nêutrons chamaram muita atenção da comunidade científica, em especial núcleos pequenos como o Boro por possuir uma seção transversal de choque alta para este fenômeno.¹⁴ Em 1934 é realizado os primeiros testes de irradiação na Universidade de Cambridge¹⁵, em 1940 o fenômeno da captura neutrônica chama atenção dos cientistas Kruger, Zahl, Cooper e Dunning, que trazem uma perspectiva da utilização desse fenômeno para o tratamento de neoplasias.¹⁶¹⁷

Em 1951, no BGRR (*Brookhaven Graphite Research Reactor*) localizado na cidade de *Brookhaven's* nos EUA, é realizado os primeiros testes clínicos da BNCT, demonstrando baixos efeitos colaterais e utilizando o bórax como agente capturador de nêutrons.¹⁸

Mas os efeitos colaterais causados pelo bórax inviabilizam sua utilização como fármaco, iniciando a busca por uma droga seletiva e com baixos efeitos colaterais para aplicação na terapia, sendo esses agentes de entrada divididos em 3 categorias: a primeira geração são as drogas com carregadores de boro sem utilização de mecanismos celular e receptores específicos para células cancerosas, a segunda geração está baseada nas estruturas das atuais drogas utilizadas nos testes clínicos, que são: boro fenilalanina - BPA (Figura 4 – a) e o mercaptodecahidrododecaborato disódio – BSH (Figura 4 – b), e a terceira geração é classificada de acordo com as moléculas ligadas ao boro como: aminoácidos, poliaminas, fragmentos de DNA, fragmentos de anticorpos, entre outros potenciais drogas.¹⁹

¹⁴ FERMI, E., AMALDI E., D'AGOSTINO, O., RASETTI, F., SEGRE, E. Artificial radioactivity produced by neutron bombardment. *Proceedings of the Royal Society of London, A*, 146, 483—500, 1934.

¹⁵ GOLDHABER, M. Introductory remarks. In: *Proceedings of a Workshop on Neutron Capture Therapy. Reports BNL-51994*. Edited by R. G. Fairchild and V. P. Bond. Upton, NY: Brookhaven National Laboratory, pp. 1—2, 1986.

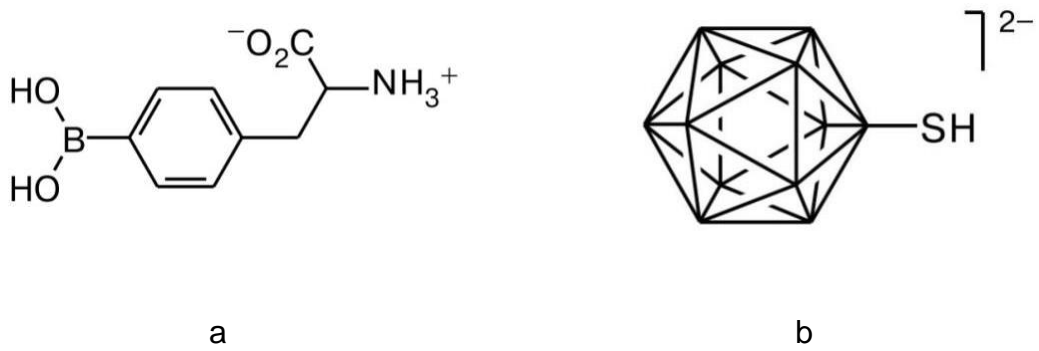
¹⁶ KRUGER, P. G., Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic tissue. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1940, 26, 181.

¹⁷ ZAHL, P. A., COOPER, F. S., DUNNING, J. R., Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma. *Proc. Nat. Acad. Sc.*, 1940, 26, 589.

¹⁸ FARE, L., ROBERTSON, J. S., STICLEY, E. E. Physics and physiology of neutron capture therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 40, 1087-1093, 1954.

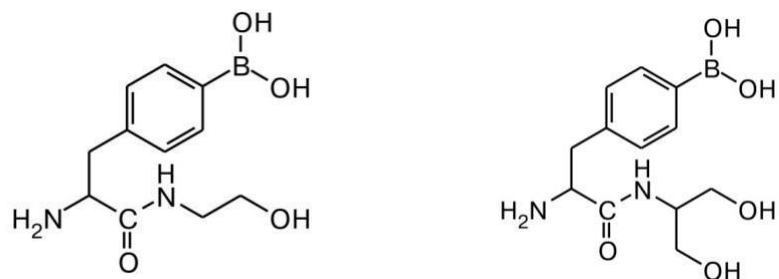
¹⁹ SALT, C., LENNOX, A. J., TAKAGAKI, M., MAGUIRE, J. A., HOSMANE, N. S. Boron and gadolinium neutron capture therapy. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 53, No. 9, pp. 1871—1888, 2004.

Figura 4. BPA (a) e BSH (b).



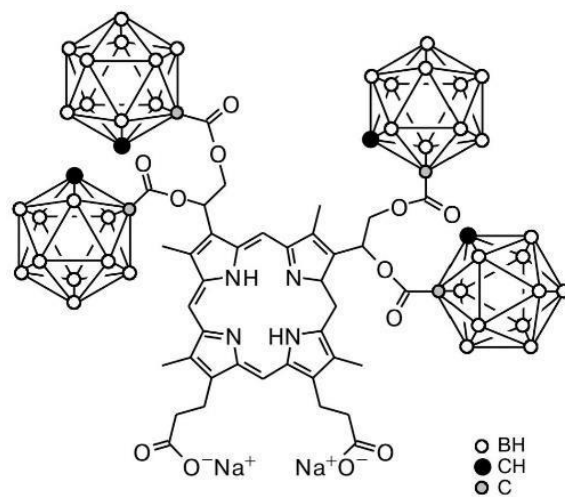
Fonte: Salt et al. (2004).

Figura 5. Análogos de BPA (Segunda geração).



Fonte: Salt et al. (2004).

Figura 6. Porfirina ligada ao Boro (Terceira geração).



Fonte: Salt et al. (2004).

2.2.2 Princípios da Terapia

A terapia de captura de nêutrons pelo boro é um processo binário com o propósito de tratamento do câncer. O procedimento está baseado na administração de um composto contendo o isótopo ^{10}B , em seguida, o paciente é submetido à irradiação de nêutrons, ocorrendo para os isótopos injetados uma reação nuclear com consequente formação de lítio e liberação de partículas alfa de curto alcance.²⁰ O uso do boro-10 deve-se à espécie não ser tóxica, não radioativa, por apresentar elevada seção de choque de nêutrons térmicos, chegando a 3837 barns, cuja abundância natural de 20% na natureza, sugere uma utilização de uma fonte enriquecida para esta finalidade.

Os nêutrons térmicos são utilizados, pois possuem energia média de aproximadamente 0,025 eV, dependendo da temperatura do meio.²¹ O sucesso da BNCT depende de fatores pré-estabelecidos, tais como:

- O composto utilizado deve disponibilizar 10^9 átomos de Boro-10 no meio intracelular;
- O agente de entrega seletiva de ^{10}B deve ter baixa toxicidade;
- Com relação ao número de células alcançadas deve-se ter um diferencial de 1:3 a 1:4 da captação do composto com relação a cérebro/tumor (para tumores cerebrais) e sangue/tumor;
- Espera-se no processo pelo menos 10 reações de captura de nêutron por célula;
- Os nêutrons térmicos devem ter uma fluência de 10^{13}n/cm^2 ;
- Persistência do agente de entrega seletiva no tumor pelo período da irradiação;
- Fácil eliminação de ^{10}B das células sadias.²²

A terapia consiste numa reação física entre o núcleo de boro-10 e o feixe de

²⁰ FLORES, F. F., MARIA, D. A. Terapia de captura de nêutrons (BNCT) no tratamento do câncer. Enciclopédia Biosfera. Centro científico conhecer – Goiânia. Vol. 7; N° 12; Pág. 01-08; 2011.

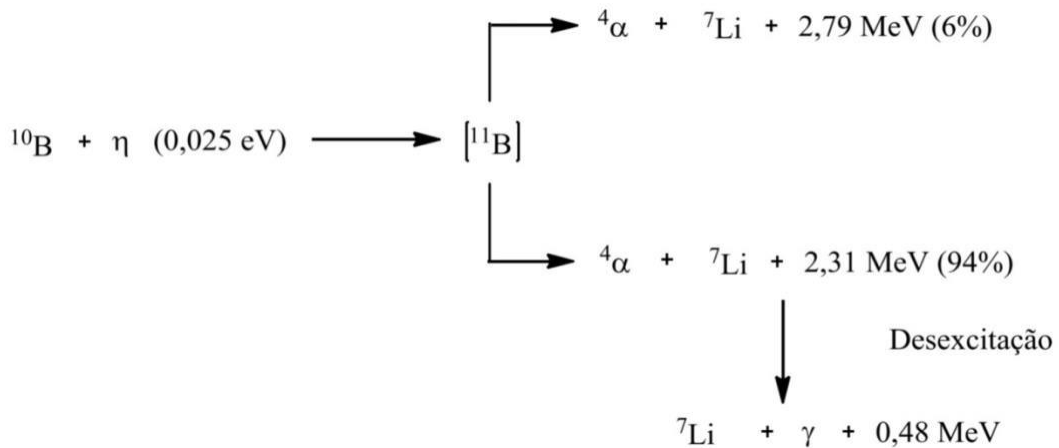
²¹ ZAMBONI, C. B. (coordenadora). Fundamentos da física de nêutrons. Editora Livraria da Física – São Paulo. 153 Págs; 2007.

²² DE CAMPOS, T. P. E. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. Revista Brasileira de cancerologia. Vol. 46; N° 03; Págs. 283-292; 2000.

nêutrons, o paciente recebe um feixe de nêutrons epitérmicos com energias próximas a 2 keV, quando penetram no tecido os nêutrons são termalizados a energias próximas de 0,0253 eV, produzindo poucos efeitos ao tecido, uma energia suficiente para induzir reações nucleares representadas por $^{10}\text{B} + ^1_0\text{n} \rightarrow \alpha + ^7\text{Li}$. O resultado dessa reação tem como produtos partículas altamente energética: partícula alfa (^4He) com 1,47 MeV e núcleo de lítio (^7Li) com 0,84 MeV, em recuo.

A energia cinética das partículas é transferida em quase sua totalidade, sendo 2,31MeV (94%), por colisões inelásticas e 2,79MeV (6%) por colisões elásticas, tendo um percurso máximo na célula de 8.8mm para a radiação ionizante (^4He) e de 4.8mc para o núcleo de ^7Li , limitando-se ao diâmetro celular de 10mc. Um raio gama de 478 keV é produzido na desexcitação do ^7Li (94%), estas partículas pesadas, quando colidem com o núcleo celular, o inativam, levando células cancerosas à apoptose celular, estejam as células em mitose ou não, oxigenadas ou não.²³

Figura 7. Reações nucleares com geração de partículas alfa e átomos de ^7Li .



Fonte: Barth et al. (2005).

Esta terapia é significativamente seletiva, uma vez que o maior dano ocorre nas células cancerígenas tornando o tratamento confortável já que não demonstra efeitos colaterais presentes em outros métodos, podendo ser utilizado o núcleo de boro mas também pode ser

²³ SLATKIN D. N. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors. Brain. Vol. 114; Págs. 1609-1629; 1991.

usado o gadolínio, este tratamento está intimamente ligado aos tumores cerebrais fatais, mas pode ser estendido ao tratamento de melanoma, fígado, pescoço, entre outros.²⁴

2.3 O NÊUTRON

Em 1932, Chadwick conduz experimentos radioativos utilizando polônio e berílio, levando-o a descoberta de uma nova partícula que denominou de nêutron.^{25,26} Não se sabe exatamente como surgiu esta partícula, mas em 1964, começam a pensar em uma proposta de composição do nêutron, chamado de modelo de quarks, propondo que: os *hadrons* são formados por partículas com cargas fracionadas, com valores possíveis de um novo número quântico, ou seja, os quarks seriam compostos por 6 variáveis (up, down, charm, top, strange e bottom), no qual, partículas com 3 quarks (qqq) seriam os *bárions* (*hadrons* de spin semi-inteiro), dentre as centenas de partículas encontramos os prótons e nêutrons, com configuração uud e udd respectivamente.²⁷

Entender sobre esta partícula é importante, para compreender como os fenômenos de captura neutrônica funciona, pois existe um grande diferencial de interação com a matéria comparado às radiações alfa, beta e gama. O nêutron possui massa semelhante a do próton, no entanto, existe em maior abundância na natureza e somente é estável dentro do núcleo, fora dele possui meia-vida de 10,235 minutos, decaindo em um próton e um elétron, seu processo de interação com a matéria se dá por meio de reações nucleares que ocorre diretamente com o núcleo, pois a ausência de carga torna desprezível a interação com os campos elétricos atômicos, como resultado, ocorre reações secundárias frequentemente de núcleos de recuo com alto poder ionizante.²⁸

A captura neutrônica depende de uma grandeza chamada seção de choque. A seção de choque é uma medida de probabilidade da interação dos nêutrons com o meio, que depende da energia do nêutron incidente e possui medidas de área, pois cada isótopo

²⁴ SALT, C., LENNOX, A. J., TAKAGAKI, M., MAGUIRE, J. A., HOSMANE, N. S. Boron and gadolinium neutron capture therapy. Russian Chemical Bulletin, International Edition, Vol. 53, No. 9, pp. 1871—1888, 2004.

²⁵ CHADWICK, J. The Existence of a Neutron. Proc. R. Soc. Lond. A136, págs. 692-708, 1932.

²⁶ CHADWICK, J. Possible Existence of a Neutron. Nature, N° 3252, Vol. 129, pág. 312, 1932.

²⁷ BASTOS, C. C. Química com quarks. Dissertação – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2007.

²⁸ ZAMBONI, C. B. (coordenadora). Fundamentos da física de nêutrons. Editora Livraria da Física – São Paulo. 153 Págs; 2007.

possui uma probabilidade distinta para que este fenômeno ocorra.²⁹ Algumas secções de choque estão descritas na Figura 8.

Seja $n(x)$ a intensidade de um feixe neutrônico após cruzar uma espessura X de um dado material (supondo que todos os isótopos são iguais), e N o número de átomos por centímetros cúbicos, temos a secção de choque definida como: (Equação 1)

Equação 1. Definição matemática da secção de choque.

$$\frac{dn}{dx} = -N \sigma dx$$

Fonte: Zamboni (2007).

Figura 8. Secção de choque de captura com nêutrons térmicos e tipos reações para isótopos estáveis e radioativos.

Isotope	σ_{th}/barn	Neutron capture reaction
³ H	5333	(n,p)
⁶ Li	941	(n, α)
¹⁰ B	3838	(n, α)
¹¹³ Cd	20600	(n, γ)
¹³⁵ Xe*	2720000	(n, γ)
¹⁴⁷ Sm	40140	(n, γ)
¹⁵¹ Eu	9200	(n, γ)
¹⁵⁵ Gd	60900	(n, γ)
¹⁵⁷ Gd	255000	(n, γ)
¹⁷⁴ Hf	561	(n, γ)
¹⁹⁹ Hg	2150	(n, γ)
²³⁵ U*	681	(n,f)
²⁴¹ Pu*	1380	(n,f)
²⁴² Am*	8000	(n,f)

Note. 1 barn = 10^{-24} cm². * Radioactive.

Fonte: Salt et al. (2004).

A interação dos nêutrons com a matéria possui processos como: colisões elásticas, colisões inelásticas, reações por absorção e reações de fissão. Essas interações dependem da energia cinética do nêutron incidente e da secção de choque do material com que ele

²⁹ ZAMBONI, C. B. (coordenadora). Fundamentos da física de nêutrons. Editora Livraria da Física – São Paulo. 153 Págs; 2007.

interage. Após captura radioativa, dependendo do tipo de nêutron incidente, resultam em reações diferentes: quando os nêutrons incidentes são térmicos, resultam em reações do tipo (n, gama); partícula carregada para nêutrons rápidos, resultam em reações do tipo (n, p) e (n, α); nêutrons de alta energia para reações do tipo (n, 2n) e (n, 3n).³⁰

Os Nêutrons possuem classificação de acordo com seu intervalo de energia, é possível encontrar diversas faixas energéticas na literatura, Beckurtz e Wirtz³¹ classificam os nêutrons da seguinte forma:

- Nêutrons Térmicos: $E_n \leq 0,025$ eV;
- Nêutrons Epitérmicos: $0,025$ eV $\leq E_n \leq 10$ keV;
- Nêutrons Lentos: 10 keV $\leq E_n \leq 100$ keV;
- Nêutrons Rápidos: 100 keV $\leq E_n \leq 10$ MeV;
- Nêutrons Relativístico: $E_n \geq 10$ MeV.

Para este trabalho foi considerado o espectro de nêutrons em apenas três faixas:

- Nêutrons Térmicos: $E_n \leq 0,025$ eV;
- Nêutrons Epitérmicos: $0,025$ eV $\leq E_n \leq 10$ keV;
- Nêutrons Rápidos: 100 keV $\leq E_n \leq 10$ MeV;

2.4 FONTES DE NEUTRÔNS

A produção dos nêutrons se dá a partir de reações nucleares, pois não existem emissores espontâneos deste tipo de radiação, as principais fontes são:³²

1. Fontes (α , n): É a mistura de um núcleo emissor de α (^{226}Ra , ^{210}Po , ^{239}Pu , ^{241}Am) com um elemento em pó como alvo receptor (Be, Li, Na, F), as fontes possuem alta toxicidade e precisam serem vedadas em cápsula de metal, sendo que cada

²⁶ ASTUTO, A. Desenvolvimento de um sistema de irradiação com nêutrons térmicos para a calibração de monitores. Tese. Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia – Rio de Janeiro, 2016.

³¹ BECKURTZ, K., H., WIRTZ, K. Neutron Physic. Springer-Verlag. Berlin Gottingen-Heidelberg – New York, 1964.

³² VILELA, E. C. Desenvolvimento e calibração de um dosímetro pessoal para nêutrons utilizando detectores sólidos de traços nucleares. Tese. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares –São Paulo, 1996.

fonte apresenta uma propriedade distinta, tais como:

- RaBe: alta atividade para nêutron e alta taxa de produção de radiação gama de fundo;
 - PuBe: baixa atividade para nêutron e baixa taxa de produção de radiação gama;
 - PoBe: baixa taxa de produção de radiação gama e tempo de meia vida muito curto (138 dias);
 - AmBe: tempo de meia vida longo (~432 anos) e possibilitam a obtenção de fontes intensas, a desvantagem é que apresentam dimensões bastante grandes dificultando a calibração do instrumento dosímetro.
2. Fontes (γ , n): São preparados parecidos com as fontes (α , n), podendo utilizar apenas alvos de berílio e deutério, uma vez que a maior parte dos emissores γ , tem energia que não ultrapassa 4 MeV, outros alvos de produção de nêutrons tem valor maior que este.
 3. Aceleradores: Através do choque de partículas aceleradas com alvos constituídos de diversos elementos, são produzidos os nêutrons.
 4. Reatores: Com a fissão decorrente dentro do reator, ocorre a produção de nêutrons, podendo se obter feixes bastante intensos.
 5. Fontes a fissão espontânea: Pode ser obtidos nêutrons a partir de elementos transurânicos, que sofrem fissão espontânea com espectro neutrônico similar aos reatores.

Existem ainda os nêutrons das radiações cósmicas (radiação de fundo).

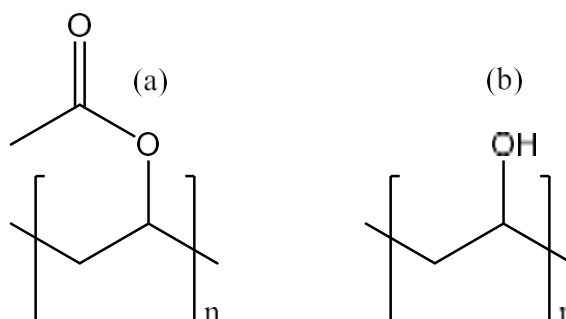
2.5 O ÁLCOOL POLIVINÍLICO E AS LIGAÇÕES CRUZADAS

O álcool Polivinílico (PVA) é um polímero sintético linear produzido a partir da hidrólise do acetato de polivinilo (PVAc) e foi obtido pela primeira vez na década de 20 por *Herrmann e Haehnel*, sendo solúvel em água (Figura 9), o polímero possui aplicabilidade no ramo comercial como tintas látex, no ramo da indústria têxtil e como dispositivos médicos, pois possui baixo impacto ambiental, biodegradabilidade e biocompatibilidade.^{33,34}

³³ BAKER, M. I., WALSH, P. S., SCHWARTZ, Z., BOYAN, B. D. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. J Biomed Mater Res.Part B; Págs. 01-07; 2012.

³⁴ ARANHA, I. B., Lucas, E. F. Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. Polímeros: Ciência e Tecnologia, 11 (4), p. 174-181, 2001.

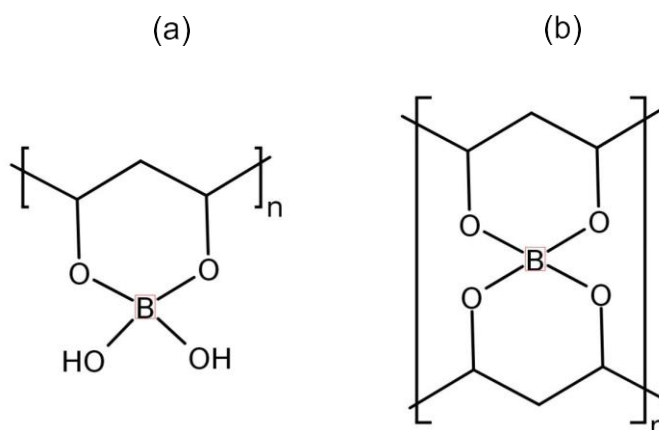
Figura 9. (a) Estrutura do PVAc, (b) Estrutura pós hidrólise do PVAc, restando o PVA.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Os avanços nos estudos sobre a utilização do PVA possibilitaram uma melhor compreensão da ligação cruzada como prevista por *Deuel e Neukon*³⁵ na cadeia polimérica com a adição de reagente alcalino, bórico, cúprico, e titânico para fabricação de fibras e de gel. Há mais de 20 anos vem se utilizando o ácido bórico para se obter a ligação cruzada no PVA, no entanto o mecanismo desta reticulação não é totalmente compreendido, existindo 2 estruturas propostas (Figura 10).³⁶

Figura 10. Estrutura química monodiol (a) e didiol (b).



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

³⁵ DEUEL, H., NEUKON, H. Crosslinking of Sodium Alginates by Mustard Gas. *Journal of Polymer Science*; Vol. IV; Págs 755-757, 1949.

³⁶ SHIBAYAMA, M., SATO, M., KIMIRA, Y., FUJIWARA, H., NOMURA, S. ¹¹B n.m.r, study on the reaction of poly(vinylalcohol) with boric acid. *Polymer*. Vol. 29; 1988.

Os processos de formação das ligações são exotérmicos, a adição do ácido bórico ao PVA em meio alcalino leva ao aumento da viscosidade, sendo uma rede dinâmica pois as ligações cruzadas são reversíveis.³⁷

Na medicina o álcool polivinílico é utilizado em forma de gel ou membranas, em aplicações como lentes de contato³⁸, pâncreas artificiais³⁹, humor vítreo sintético⁴⁰, substituição de cartilagem⁴¹, tecidos meniscais⁴², terapia de embolização de pacientes com malformações arteriovenosa⁴³ e hemodiálise.⁴⁴

³⁷ ANGELOVA, L. V., TERECH, P., NATALI, I., DEI, L., CARRETI, E., WEISS, R. G. Cosolvent Gel-like Materials from Partially Hydrolyzed Poly(vinyl acetate)s and Borax. *Langmuir* 27; Págs. 11671-11682, 2011.

³⁸ KITA, M., OGURA, Y., HONDA, Y., HYON, S., CHA, W., IKADA, Y. Evaluation of polyvinyl alcohol hydrogel as a soft contactlens material. *Graefes Arch ClinExp Ophthalmol.* 228; Págs. 533–537. 1990.

³⁹ BURCZAK, K., GAMIAN, E., KOCHMAN, A. Long-term in vivo performance and biocompatibility of poly(vinyl alcohol) hydrogel macrocapsules for hybrid-type artificial pancreas. *Biomaterials.* 17; Págs. 2351–2356; 1996.

⁴⁰ MARUOKA, S., MATSUURA, T., KAWASAKI, K., OKAMOTO, M., YOSHIKI, H., KODAMA, M., SUGIYAMA, M., ANNAKA, M. Biocompatibility of poly vinyl alcohol gel as a vitreous substitute. *CurrEye Res.* 31; Págs. 599–606; 2006.

⁴¹ NOGUCHI, T., YAMAMURO, T., OKA, M., KUMAR, P., KOTOURA, Y., HYON, S., IKADA, Y. Poly(vinylalcohol) hydrogel as © artificial articular cartilage: Evaluation of biocompatibility. *J ApplBiomater.* 2; Págs.101–107; 1991.

⁴² KOBAYASHI, M., CHANG, Y. S., OKA, M. A twoyear in vivo studyofpolyvinylalcohol-hydrogel (PVA-H) artificial meniscus. *Biomaterials.*26; Págs. 3243–3248; 2005.

⁴³ GERMANO, I. M., DAVIS, R. L., WILSON, C. B., HIESHIMA, G. B. Histopathological follow-up studyof 66 cerebral arterio venous malformation safter therapeutic embolization with polyvinylalcohol. *J Neurosurg.* 76; Págs. 607- 614; 1992.

⁴⁴ PAUL, W., SHARMA, C.P. Acetylsalicylic acid loaded poly(vinylalcohol)hemodialysis membranes: Effect of drug release on blood compatibility and permeability. *J BiomaterSciPolym Ed.* 8; Págs. 755–764; 1997.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 MATERIAIS UTILIZADOS: SOLVENTES E REAGENTES

Os reagentes e solventes utilizados estão apresentados na Tabela 1. Não foi realizado nenhum procedimento prévio para a purificação dos reagentes e solventes.

Tabela 1 – Reagentes e Solventes utilizados na síntese.

Reagentes e Solventes	Procedência
Álcool Polivinílico (Hidrolisado 99%)	Sigma-Aldrich
Ácido Bórico – ¹⁰ B	Sigma-Aldrich
Ácido Bórico – ¹¹ B	Vetec
NaOH (97%)	Vetec
CaCl ₂ (99%)	Vetec
Água ultrapura	-----

Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

3.2 SÍNTESE DO GEL ÁLCOOL POLIVINÍLICO-BORATO

Em um béquer de 50mL foi pesado o álcool polivinílico ($1,07 \times 10^{-5}$ mol), solubilizado em 10mL água ultrapura a 85°C e colocado em agitação magnética, em seguida em um béquer de 50mL foi pesado ácido bórico (1mmol), solubilizado em 10mL de água deionizada e adicionado à solução de álcool polivinílico como precursor da reação, mantendo o sistema sob agitação magnética. Após, em um béquer de 50mL foi pesado hidróxido de sódio (2mmol) e solubilizado em 10mL de água deionizada. A solução de hidróxido de sódio foi adicionada ao sistema de álcool polivinílico-ácido bórico, ocorrendo a formação instantânea de um gel. O procedimento de purificação do gel foi realizado através de diálise utilizando membranas de celulose (MWCO 14.000) e água gaseificada por um período de 12 horas, realizando a troca da água a cada 3 horas, após o período de diálise, foi obtido o primeiro composto. A partir da mesma metodologia foi obtido um segundo composto e em seguida foi adicionado uma solução de cloreto de cálcio (1mmol solubilizado em 10mL de água deionizada), obtendo-se o segundo composto.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

3.3.1 Análises Térmicas

As curvas de TG dos géis e PVA foram obtidas no equipamento modelo TGA 50 da Shimadzu, sob atmosfera de Argônio, utilizando em ambos respectivamente 10mg de cada amostra. As análises foram realizadas a uma taxa de aquecimento de $10^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ com temperatura final de 800°C . As capacidades de calor dos géis foram obtidas no equipamento Analisador Térmico Simultâneo STA 449 F3 – JUPITER/NETZSCH, realizada em painelas de alumínio com taxa de aquecimento $10^{\circ}\text{Cmin}^{-1}$ com temperatura final de 800°C .

3.3.2 Espectroscopia na Região do Infravermelho

Os espectros vibracionais dos géis, do PVA e do ácido bórico foram obtidos utilizando a técnica de pastilha de KBr no espectrofotômetro com transformada de *Fourier*, Bruker, modelo, com janela de região entre 4000 a 500 cm^{-1} .

3.3.3 Ressonância Magnética Nuclear de ^1H , ^{13}C e ^{11}B

Os RMN dos géis foram realizados no equipamento VARIAN UnityPlus 400, com frequência de 400 MHz para ^1H e 128MHz para ^{11}B , sendo que para ^{13}C utilizou-se o equipamento VARIAN UnityPlus 300, cuja frequência foi de 75MHz . Foi realizado em solvente D_2O e os deslocamentos químicos foram expressos em partes por milhão (ppm).

3.4 IRRADIAÇÕES COM NÊUTRONS

3.4.1 Preparo de soluções do gel PVA-Borato

Para ser realizado as irradiações com nêutrons dos géis, foram preparadas 4 soluções com concentrações: i) 1×10^{-3} , ii) 1×10^{-4} , iii) 1×10^{-5} e iv) 1×10^{-6} molL⁻¹, em seguida, foram armazenadas e seguiram para irradiação.

3.4.2 Irradiação com nêutrons das soluções do gel PVA-Borato

As soluções foram fixadas em uma régua de alumínio nas respectivas posições: solução i) 6,5 cm, solução ii) 12,5 cm, solução iii) 19,0 cm e solução iv) 23,5 cm e posicionada no canal 01 (tubo de alumínio). Após procedimento, as soluções foram levadas para irradiação em uma câmara contendo fonte de nêutrons de Amerício-Berílio (AmBe) – Figura 11, com 40 Ci (Curie) de atividade por um período de 7 dias. A determinação das posições das soluções e do período de irradiação, foram baseadas em ensaios previamente realizados no Laboratório de Nêutrons do CRCN/NE, utilizando-se de um procedimento chamado: *cadmium-difference method* (método da razão de Cádmiu)⁴⁵, verificou-se que os posicionamentos já citados são equidistante e recebem um fluxo constante com uma fluência de $4,4 \times 10^5$ nêutrons/cm².s. Devido ao fluxo, o prazo estimado de irradiação citado foi estipulado com base no número de nêutrons térmicos estimado que gerariam um número de núcleos de Li⁷ que pudesse ser mensurável em icp-ms. Vale ressaltar que, a meia vida do ²⁴¹Am é de 432 anos fazendo com que correções devido ao decaimento da fonte reativa seja desprezível.

⁴⁵ MARQUES, A. L. F. Medida do Fluxo de Nêutrons Térmicos do Reator IPEN/MB-01 com Detectores de Ativação de Fios de ¹⁹⁷Au. Dissertação. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares –São Paulo, 1995.

Figura 11. Câmara para suporte da fonte de Nêutrons AmBe localizada no departamento de metrologia (CRCN/NE). Câmara consiste em tonel de aço contendo 4 tubos de alumínio suportados por parafina.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

3.5 ENSAIO BIOLÓGICO

3.5.1 Teste *in vivo*

Os procedimentos *in vivo* realizados foram submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFPE, com licença nº 23076.030363/2017-48.

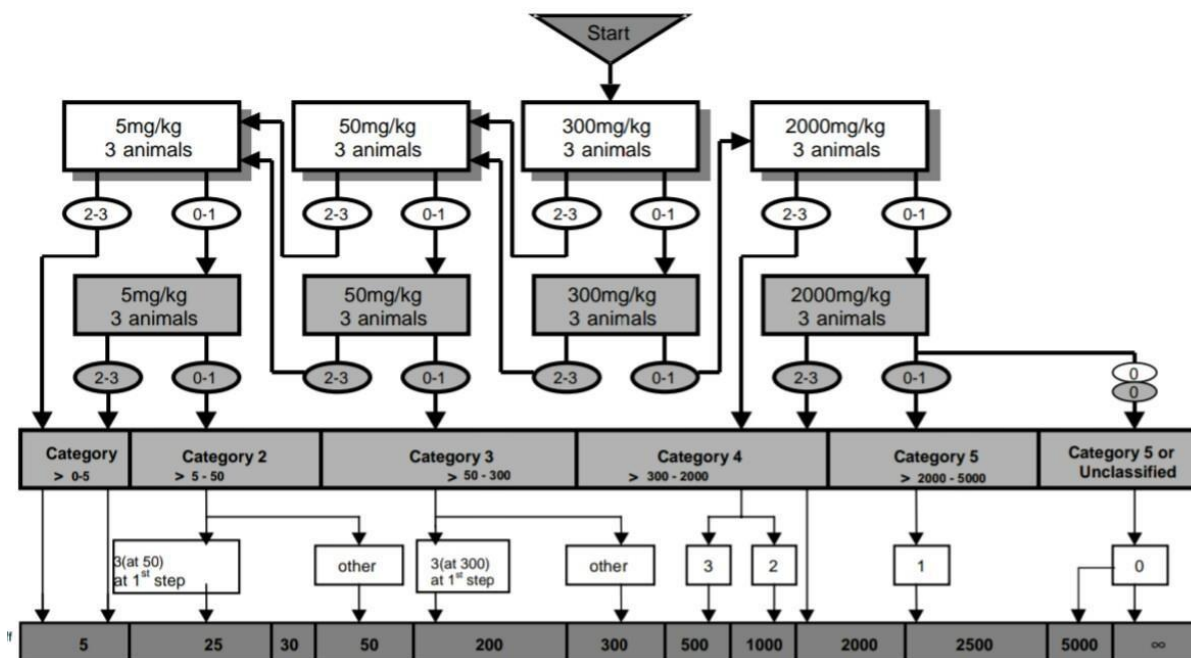
3.5.2 Animais

Para os testes, foram utilizados 12 camundongos *Mus musculus* da linhagem *Swiss*, dos quais todos foram fêmeas, provenientes do Biotério da FIOCRUZ Pernambuco - Instituto Aggeu Magalhães. Os testes foram realizados no Biotério do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. No qual os animais foram distribuídos em gaiolas de polipropileno com dimensões 30 x 20 x 13 cm, com seis animais por gaiola, estas mantidas em estantes ventiladas na sala de experimentação do biotério. A sala possui um sistema de fotoperíodo de 12/12 horas e foi refrigerada com temperatura em torno de 22°C. Os animais receberam ração comercial Labina® e água mineral a vontade e foram pesados no início do experimento em balança eletrônica analítica e duas massas foram supervisionadas diariamente durante os testes, além do consumo de água e comida.

3.5.3 Toxicidade Aguda

Para determinação da DL50 (dose letal média capaz de matar 50% dos animais) foi realizado teste de toxicidade aguda dos géis de PVA-Borato por via intraperitoneal. Segundo o protocolo da OECD 423 (Figura 12)⁴⁶ – *Organization for Economic Cooperation and Development* (2001)⁴⁷. Desta forma foram utilizados doze camundongos albinos suíços do sexo feminino, com massas entre 30-35g, distribuídos em grupos da seguinte forma: Grupo 01 – animais que receberam a dose do PVA-Borato contendo CaCl₂ e Grupo 02 – animais que receberam solução salina (controle negativo).

Figura 12. Protocolo OECD 423 utilizado para ensaios da toxicidade aguda.



Fonte: Organization for Economic Cooperation and Development (2001).

⁴⁶ TROMBETA, D. C., PIRES, J.E.P, DOS SANTOS, M. G., MORENA, D. D. S., PIRES, F. A. P. Avaliação da toxicidade aguda oral do extrato hidroalcoólico das folhas de pequi (*Caryocarbrsiliense*) em camundongos. Veterinária em foco. Vol. 11; N° 02; Págs. 95-102; 2014.

⁴⁷ Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD 423. Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. OECD, Paris, 2001.

3.5.4 Eutanásia

A eutanásia foi realizada com o camundongo ainda anestesiado, por meio de deslocamento cervical. Após o procedimento, foram retirados: coração, rins, baço, fígado e pulmão, sendo conservados em formalina tamponada 10% para análise histopatológica.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

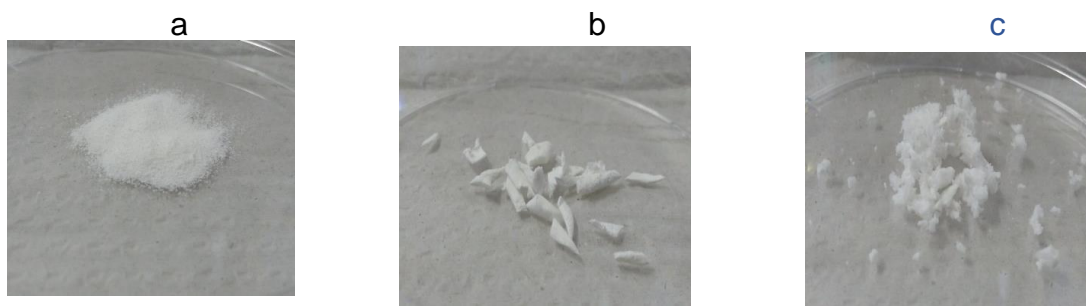
4.1 SÍNTESE DO GEL ÁLCOOL POLIVINÍLICO-BORATO

A partir da síntese foi produzido o gel de álcool polivinílico-borato, utilizando o ácido bórico – ^{11}B e ^{10}B , de forma reprodutível. Foram adquiridos dois produtos, o primeiro antes da adição da solução de cloreto de cálcio, cujo aspecto foi esponjoso, com coloração branca e para realizar a solubilização após secagem foi necessário colocar o sistema em aquecimento ($\sim 50\text{ }^\circ\text{C}$) (Figura 13 – B). O segundo após adição do cloreto de cálcio apresentou aspectos como quebradiço, com coloração branca e não sendo necessário ser colocado sob aquecimento após secagem para solubilizar (Figura 13 - C). O comportamento de solubilidade do composto álcool polivinílico-borato em água esta ligado a estrutura do PVA, pois a solubilidade do polímero depende do grau de polimerização, da temperatura que esta associada a quebra das ligações de hidrogênio inter- e intra-moleculares e grau de hidrólise que está associado ao grande número de hidroxilas fazendo ligações de hidrogênio inter- e intra-moleculares⁴⁸. O comportamento de solubilidade do composto álcool polivinílico-borato contendo cloreto de cálcio está associado ao íon bivalente, capaz de formar hidrogel reticulado fisicamente (Figura 14), como o polímero é iônico devido a formação de íons boratos, o cálcio vai atuar aumentando a interação com as moléculas de água.⁴⁹

⁴⁸ REGUIEG, F., RICCI, L., BOUYACOU, N., BELBACHIR, M., BERTOLDO, M. Thermal characterization by DSC and TGA analyses of PVA hydrogels with organic and sodium MMT. *Polymer Bulletin*, Springer Nature, 2019.

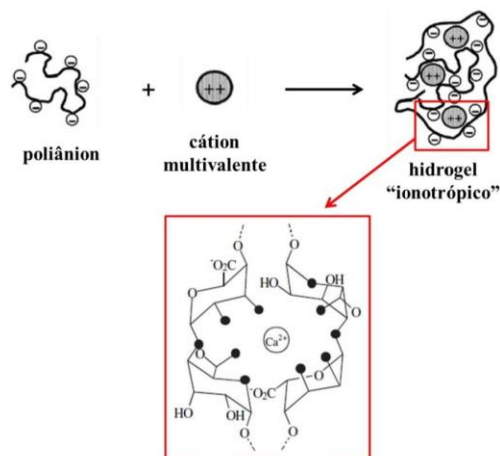
⁴⁹ RASIA, G. M. SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE POLI (ÁLCOOL VINÍLICO). Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2014.

Figura 13. Produto de partida: PVA (a) e produtos obtidos: sem CaCl_2 (b) e com CaCl_2 (c).



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

Figura 14. Reticulação de interação iônica.



Fonte: Rasia (2014).

A viscosidade dos produtos formados depende de fatores, como: pH^{50} , temperatura⁵¹ e o volume de solvente. Foi realizado a solubilização de 0,5g de cada composto obtido em um volume de 25mL de água deionizada, foi observado que o composto que não contém cloreto de cálcio possui uma maior viscosidade, assim visando a aplicação, este fato dificulta sua aplicação na BNCT, o que torna o composto com cloreto de cálcio mais suscetível para aplicação.

⁵⁰ ZANG, Z.; CHEN, L.; DENG, M.; BAI, Y.; CHAN, X.; JING, X.; J. Biodegradable thermo and pH-responsive hydrogels for oral drug delivery Part A Polymer chemistry. Polym. Sci. Part A: Polymer Chemistry. 49, 2011.

⁵¹ YAMAKI, K.; HARADAA, I.; b, M. G.; Choc, C.-S.; Akaike, T. Regulation of cellular morphology using temperature-responsive hydrogel for integrin-mediated mechanical force stimulation. Biomaterials, 30, 2009.

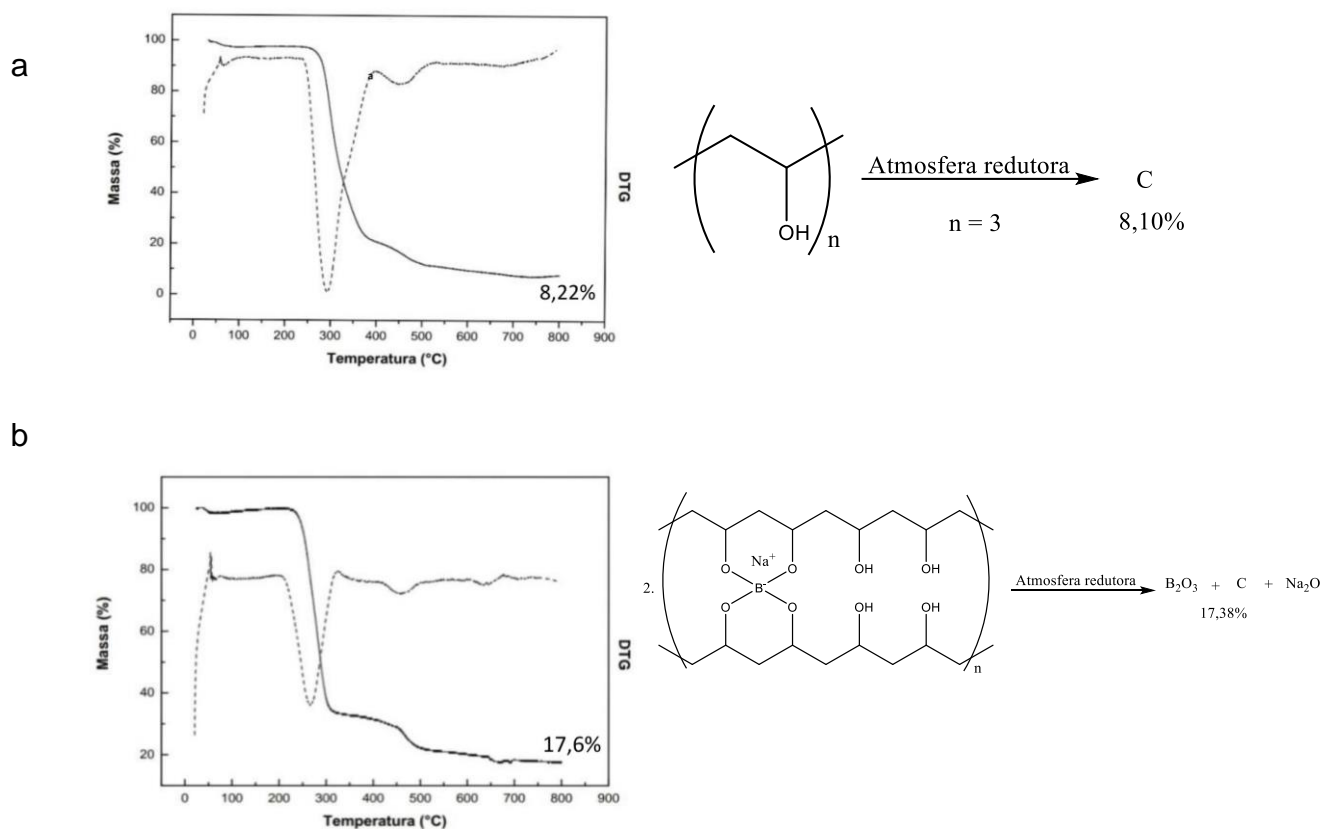
A disposição das hidroxilas na cadeia do PVA torna o polímero um produto potencial para formação de géis e hidrogéis reticulados fisicamente e quimicamente. A viscosidade (diminuição da quantidade de movimento) está ligada a capacidade o Boro conseguir fazer uma ligação didiol na cadeia polimérica, quanto mais íons boratos estão formados na cadeia, maior viscosidade do gel. Utilizando um pHmetro de mesa foi verificado que o gel antes da diálise possuía caráter alcalino (pH = 13,5) após o procedimento foi verificado a redução do pH (pH = 6,78), possibilitando a aplicação do composto em meio celular.

4.2 ANÁLISES TÉRMICAS

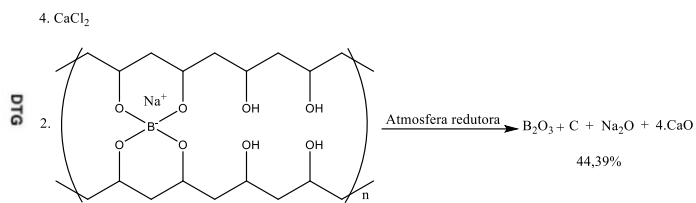
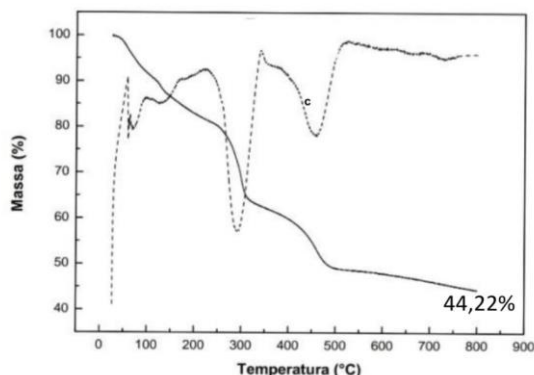
4.2.1 Análise Termogravimétrica (TGA)

As curvas TG foram obtidas a fim de caracterizar a perda de massa com o aumento de temperatura em uma razão constante das amostras de: PVA, PVA-Borato e PVA-Borato contendo CaCl_2 . As curvas correspondentes ao PVA e as sínteses estão representadas na Figura 15.

Figura 15. Curvas de TG: (a) PVA, (b) PVA-PVA-Borato e (c) PVA-Borato com Cálcio.



C



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

A curva de TG do PVA apresenta quatro eventos térmicos. O primeiro evento térmico ocorre em até 105 °C, está perda se massa está relacionada à água de hidratação, em aproximadamente 295 °C, ocorre o segundo evento térmico relacionado ao início da degradação térmica da amostra (temperatura de onset). Na região de 351 °C ocorre o terceiro evento térmico e em 423 °C está relacionado ao último acontecimento de degradação, atingindo a temperatura final de análise de 800 °C. Devido a atmosfera ser redutora, o percentual de massa residual é de 8,22% (valor experimental) referente ao carbono (8,10% valor teórico).

A curva de TG do PVA-Borato apresentou o primeiro evento térmico em até 100°C, caracterizando a perda da água de hidratação. A temperatura de onset ocorre em 240 °C, que corresponde ao início da decomposição térmica. No intervalo de 245 – 521 °C ocorre momentos de perda de massa, ao final dos 800 °C a taxa de massa residual é de 17,6% (valor experimental), sendo uma perda de massa total entre 240 – 800 °C de 82,94% da massa inicial, devido a atmosfera redutora a massa residual pode ser atribuída a formação dos óxidos de boro e sódio, além da sobra de carbono (17,38% - valor teórico).

Na curva de TG do PVA-Borato contendo CaCl₂, o evento relacionado a perda de água de hidratação encontra-se até 105 °C, verifica-se que ocorre ainda mais uma degradação entre 105 – 260 °C, que está caracterizado pela perda de água com maiores forças intermoleculares, definindo que o composto é mais higroscópico comparado ao PVA-Borato. O evento térmico associado ao início do processo de degradação do gel inicia em 260 °C, teste foi até uma temperatura final de 800 °C, resultando em um percentual de massa residual de 44,22% (valor experimental), sendo este percentual relacionado a resíduos de formação dos óxidos de cálcio, boro e sódio, além da sobra de carbono devido a atmosfera ser redutora (44,39% - valor teórico).

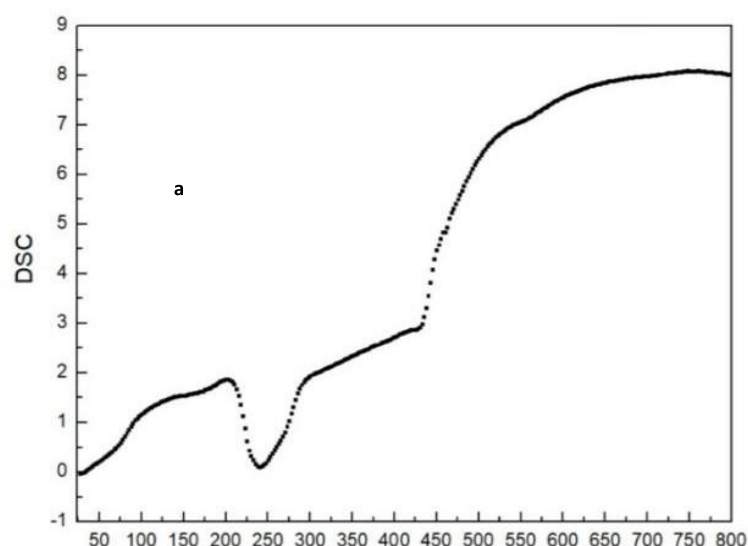
Ao comparar todas as curvas de TG se verifica que todas as amostras perdem massa

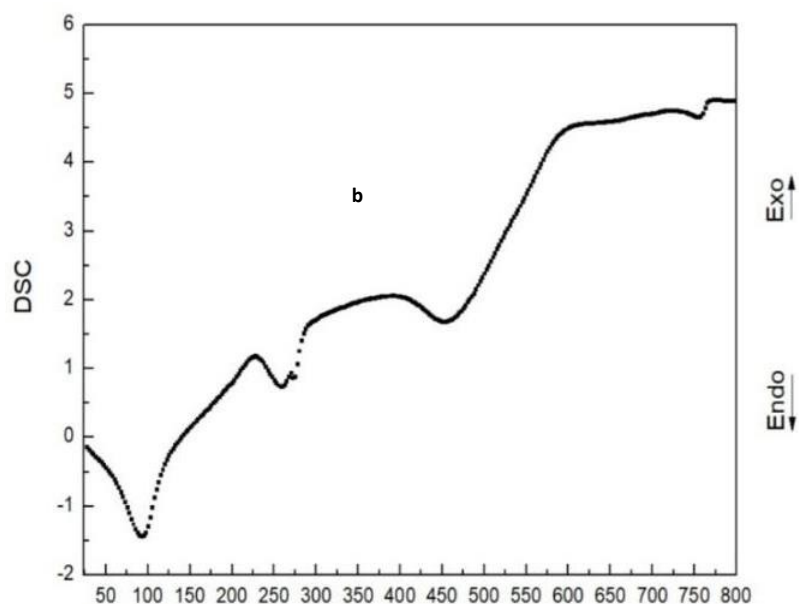
durante a análise em temperaturas distintas, demonstrando que cada composto possui uma cinética diferente. É importante notar que cada composto possui temperaturas de onset diferentes, podendo ser atribuído a diferentes interações entre as moléculas de água e a rede PVA-Borato, verifica-se também diferentes porcentagens de perda de massa e a massa residual, que se distribui de forma diferente em cada amostra, sendo resultados plausíveis, já que o aumento gradual é atribuído às formações dos óxidos finais e resíduos de carbono. Devido a diferença de estabilidade térmica entre o PVA e as sínteses, sugere a reticulação do íon borato no álcool polivinílico. As novas temperaturas de *onset* dos géis são características intrínsecas de cada composto.

4.2.2 Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

As curvas de DSC foram obtidas para analisar a variação da energia em função da temperatura, para isto as amostras foram submetidas a um aumento gradual de temperatura ($10\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$), observado o comportamento dos compostos: PVA-Borato e PVA- Borato contendo CaCl_2 (Figura 16).

Figura 16. DSC dos compostos: (a) PVA-Borato e (b) PVA-Borato contendo CaCl_2 .





Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

No DSC do PVA-Borato (Figura 16-a) foi possível verificar dois eventos endotérmicos: o primeiro aparece em 240°C indicando a energia absorvida para o início da degradação, pois ao se comparar com o TGA da amostra é possível inferir que esta energia não se refere ao momento em que o composto funde, mas sim a temperatura de *onset*, o segundo evento acontece em 430°C.

No DSC do PVA-Borato contendo CaCl_2 (Figura 16-b) foi possível observar três eventos endotérmicos: o primeiro em torno de 95°C indicando absorção de energia para promover desidratação, o segundo em torno de 250°C indicando a energia absorvida para o início da degradação do composto, pois comparada com o TGA da amostra verifica-se que a temperatura de *onset* ocorre nessa faixa e o terceiro evento ocorre em 455°C.

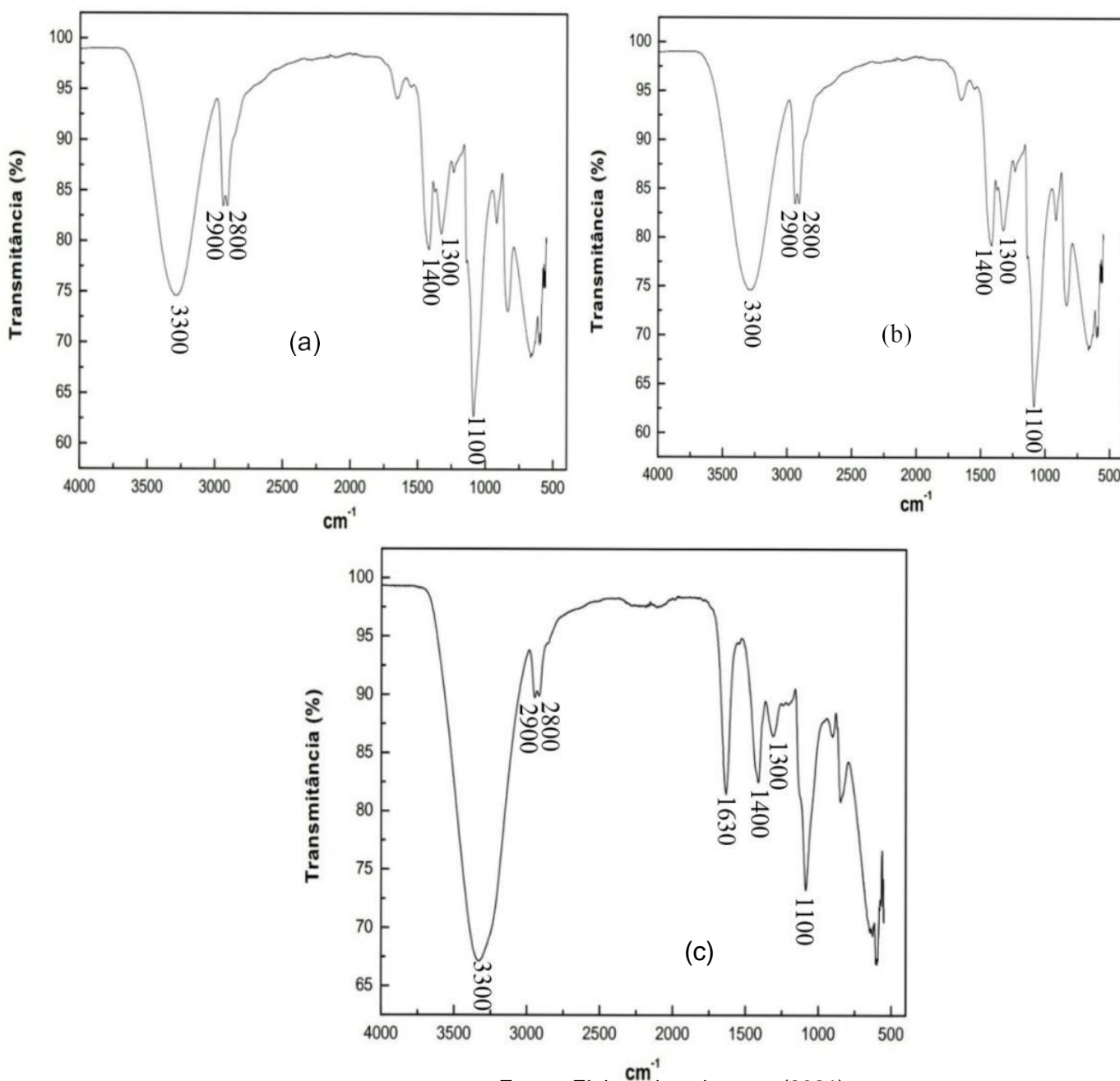
É possível afirmar que o estudo do DSC dos compostos que possuem o PVA como ligante é um desafio, pois é descrito em literatura que a temperatura de fusão desse material é próxima a temperatura de *onset*.⁵² Mas fazendo uma comparação entre as duas curvas é possível observar que existe uma diferença de estabilidade térmica entre os compostos, influenciada pelo íon bivalente (Ca^{2+}).

⁵² REGUIEG, F., RICCI, L., BOUYACOU, N., BELBACHIR, M., BERTOLDO, M. Thermal characterization by DSC and TGA analyses of PVA hydrogels with organic and sodium MMT. *Polymer Bulletin*, Springer Nature, 2019.

4.3 ESPECTROSCOPIA NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO

O objetivo de se obter o espectro de infravermelho está relacionado à verificação de padrões vibracionais dos grupos funcionais presente nas estruturas das amostras. Na Figura 17 é mostrado os espectros de infravermelho referente ao produto de partida e os compostos obtidos.

Figura 17. Espectro de infravermelho do PVA (a), PVA-Borato (b) e PVA-Borato contendo CaCl_2 .



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

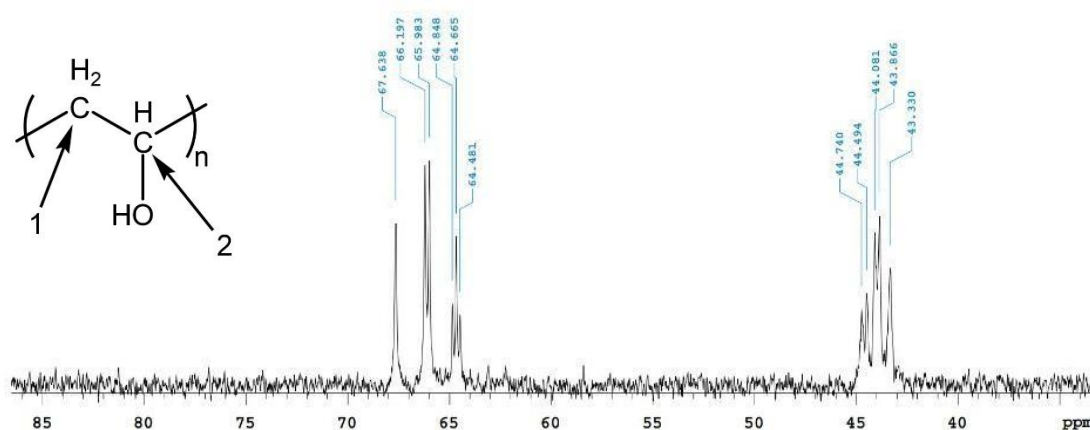
Para todos os espectros foram observadas as mesmas bandas características, na região entre 1100-1300 cm^{-1} refere-se a ν C-O, em 1400 cm^{-1} observa-se a banda de ν C-C (HC-CH₂), às vibrações referentes ao C-H aparecem entre 2800-2900 cm^{-1} e em 3300 cm^{-1} é possível observar uma banda referente ao ν C-OH. Nos espectros de infravermelho não foi possível observar a formação das bandas correspondentes as vibrações ν B-O-C, pois às vibrações do PVA encobrem as bandas referente ao íon borato. Foi possível observar que no espectro do PVA-Borato contendo CaCl₂ (Figura 17-c) aparece uma banda em 1630 cm^{-1} , que pode ser atribuída a uma deformação angular da água adsorvida. É possível perceber uma mudança na região entre 650 - 750 cm^{-1} podendo ser atribuída a deformação simétrica do BO₃ e na mesma região entre 1100-1300 cm^{-1} referente a ν C-O apareceria a deformação das ligações B-O-H mas são cobertas pelas vibrações do PVA.⁵³

4.4 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

4.4.1 RMN de ¹H e ¹³C

Os espectros de RMN de ¹H e ¹³C foram realizados em solvente D₂O para o composto de PVA-BNa, as Figuras 18 e 19 apresentam os espectros de RMN de ¹³C e ¹H, respectivamente, da amostra.

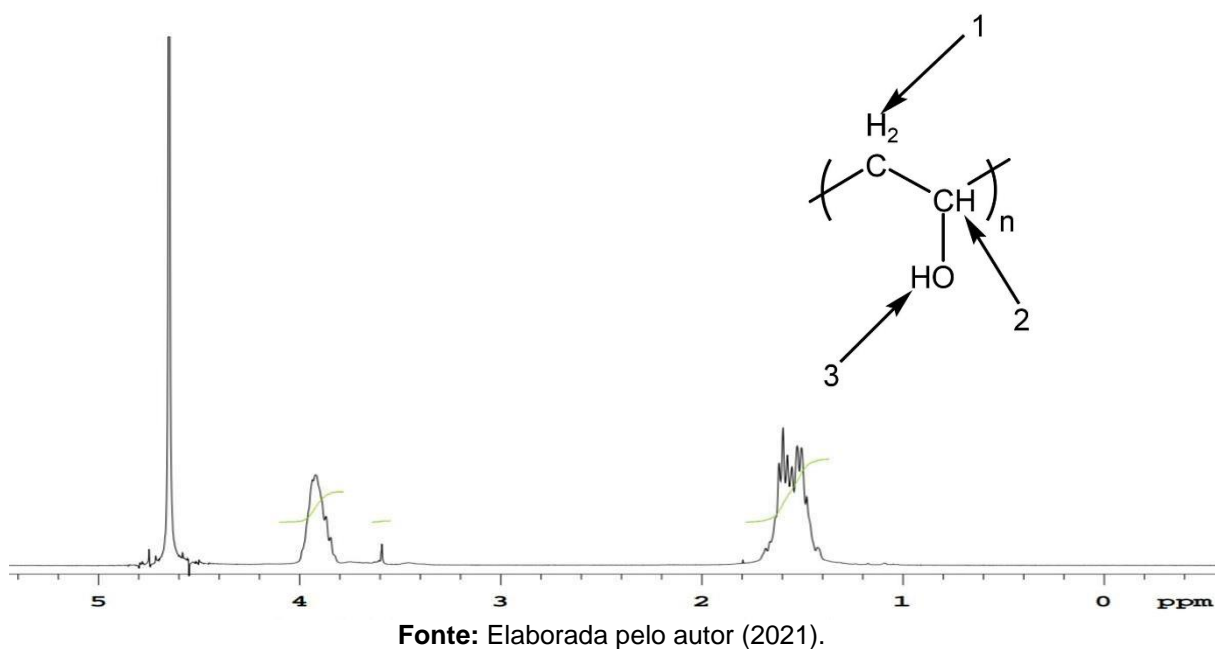
Figura 18. Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz) em D₂O, do composto PVA-BNa.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

⁵³ PROSSONOV, I. Yu., ABDULRAHMAN, S. T., THOMAS, S., BULINA, N. V., GERASIMOV, K. B. Complex of polyvinyl alcohol with boric acid: structure e use. Materials Today Communications 14; Págs. 77-81; 2018.

Figura 19. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) em D_2O , do composto PVA-BNa.



A partir dos espectros de RMN de ^{13}C (Figura 18), atribui-se os picos:

1 - CH_2 está na região entre δ 43,33 - 44,74 ppm.

2- CH está na região entre δ 64,48 - 67,63 ppm.

No espectro de próton (Figura 19), atribui-se os picos:

1 - CH_2 está na região entre δ 1,47 - 16,66 ppm.

2 - CH está na região entre δ 3,84 - 3,93 ppm.

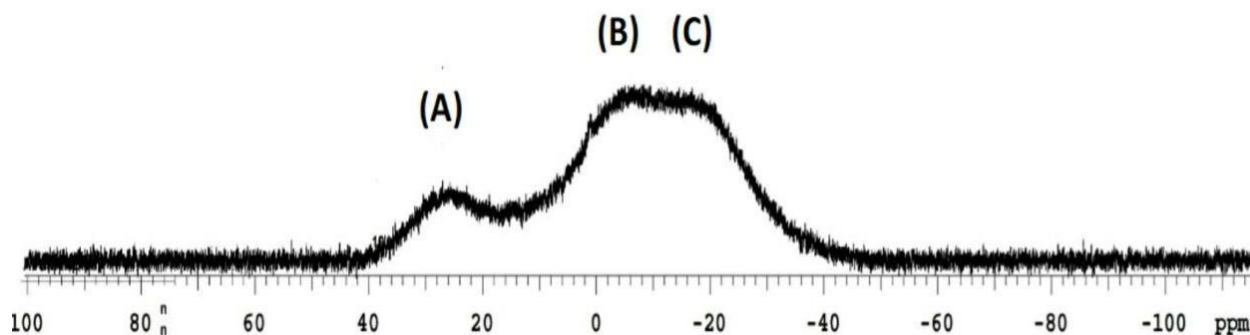
3 - OH está na região de δ 3,59 ppm.

Um pico de ressonância a 4,65 ppm é atribuível a H_2O formado pela troca D-H.

4.4.2 RMN de ^{11}B

A ressonância magnética nuclear de ^{11}B foi realizada a fim de identificar os efeitos de reticulação do boro e propor a estrutura do material obtido através da rota sintética. A Figura 20 mostra o RMN de ^{11}B , realizado em solvente D_2O .

Figura 20. RMN de ^{11}B (128 MHz) do gel álcool polivinílico-borato.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

A análise do espectro de RMN ^{11}B (Figura 20) foi possível atribuir aos picos:

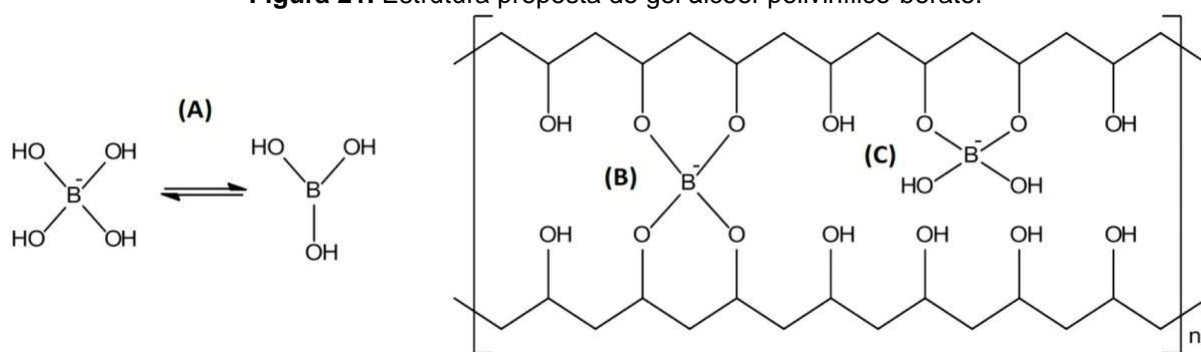
A $-\text{B}(\text{OR})_3$ aparecendo em 27,040 ppm;

B $-\text{B}(\text{OR})_4$ aparecendo em -6,689 ppm;

C $-\text{B}(\text{OH})_2\text{OR}_2$ aparecendo em -16,849 ppm.

Portanto, a estrutura sugerida baseada no espectro de ressonância magnética do ^{11}B , está ilustrada na figura 21.

Figura 21. Estrutura proposta do gel álcool-polivinílico-borato.



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

O processo de formação dos quelatos é exotérmico, sendo a formação das ligações cruzadas o responsável pelo aumento da viscosidade, com uma rede dinâmica pois as ligações realizadas são reversíveis e o estado estável é mantida sobre condições do ambiente em que o composto se encontra, é possível observar que deslocamento do íon borato está

sempre abaixo do pico do boro livre.^{54,55} O alongamento dos sinais é devido ao momento quadrupolar do boro, corroborando a formação da reticulação do boro no PVA.

4.5 ENSAIO BIOLÓGICO

4.5.1 Toxicidade Aguda

Foi iniciado o teste com dosagem de 300 mg.kg⁻¹ em um grupo contendo 06 camundongos do sexo feminino. Nas duas primeiras horas de observação os animais do grupo 1 que receberam a dose do gel PVA-Borato contendo CaCl₂, demonstraram sintomas como sonolência e movimentos estereotipados. O teste seguiu por 14 dias e durante este período observado, as cobaias não voltaram a apresentar os sintomas citados, bem como mantiveram o consumo de água e comida constantes. A análise desse grupo animal demonstrou ausência de morte. Segundo o protocolo OECD 423, o teste deveria seguir para uma dosagem de 2000 mg.kg⁻¹, no entanto, como a aplicação é realizada via intraperitoneal e a viscosidade do gel é inversamente proporcional ao volume, foi inviável realizar a solubilização da quantidade requerida da dose para o teste, questão já decorrente com o gel PVA-Borato pois não foi possível iniciar o teste devido a sua viscosidade. Para prosseguir com o teste e classificar o gel como um composto de categoria 5 ou não classificado é necessário melhorar a solubilidade, contudo, conforme realizado tornou-se possível classificar o gel PVA-Borato contendo CaCl₂ como categoria 4 (Figura 22), indicando que já possui baixa toxicidade.

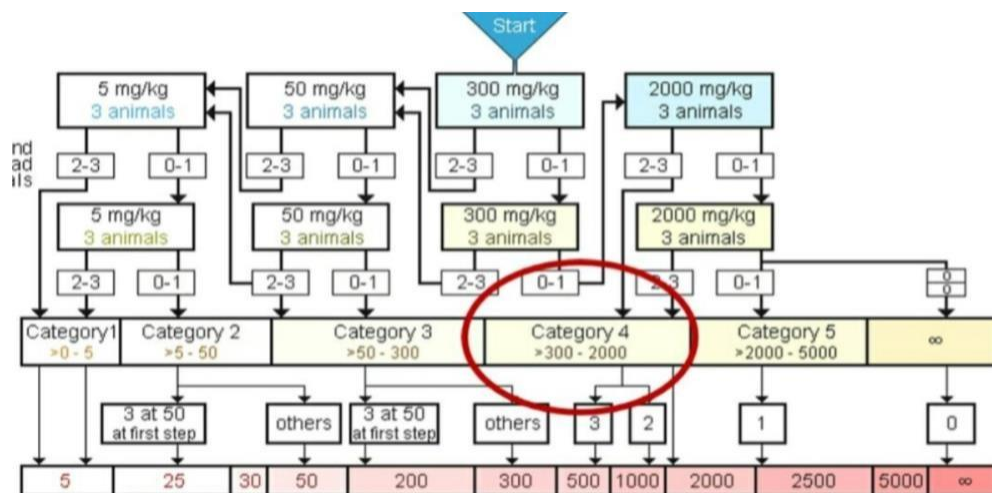
Para evitar alterações metabólicas e endócrinas, as concentrações de cálcio adicionadas devem ser controladas, mantendo-se o mais baixo possível. Os parâmetros clínicos determinam que concentrações de até 12mg/dL de cálcio iônico plasmático é considerado uma alteração leve, em um quadro clínico o paciente é considerado hipercalcêmico e passivo de tratamento quando a concentração é acima de 14mg/dL.⁵⁶ Apesar do composto possuir baixa toxicidade é necessário verificar as possíveis alterações causadas pela concentração de cálcio adicionadas na síntese.

⁵⁴ GENG, S., SHAH, F. V., LIU, P. ANTZUTKIN, O. N., Oksman, K. Plasticizing and crosslinking effects of borate additives on the Structure and properties of poly (vinyl acetate). RSC Advances 7; Págs 7483-7491; 2017.

⁵⁵ ANGELOVA, L. V., TERECH, P., NATALI, I., DEI, L., CARRETI, E., WEISS, R. G. Cosolvent Gel-like Materials from Partially Hydrolyzed Poly(vinyl acetate)s and Borax. Langmuir 27; Págs. 11671-11682, 2011.

⁵⁶ PAULA, F. J. A., FOSS, M. C. Tratamento da Hipercalcemia e Hipocalcemia. Medicina, Ribeirão Preto: 36, 2003.

Figura 22. Protocolo OECD 423 utilizado para toxicidade aguda do PVA-Borato contendo CaCl_2 .



Fonte: Elaborada pelo autor (2021).

A análise macroscópica dos órgãos retirados (coração, pulmão, rins, baço, fígado) não apresentou anomalias aparentes, não foi observado nenhum resíduo de composto aplicado na superfície deles, inclusive não houve alteração macroscópica dos órgãos já mencionados. Mesmo assim, uma análise histopatológica dos tecidos poderá ratificar informações importantes acerca do aspecto morfológico normal dos tecidos de cada um dos órgãos, esclarecendo eventuais ocorrências de efeitos colaterais nas cobaias por utilização dos compostos propostos.

5. CONCLUSÕES GERAIS

O trabalho apresentou o estudo da síntese de reticulação do boro na matriz do polímero de PVA mostrando uma perspectiva promissora para sua utilização na Terapia de Captura de Nêutrons pelo Boro, uma vez que o composto apresenta solubilidade e pH adequado. Apesar de ainda desconhecida o mecanismo dessas ligações cruzadas, foi possível concluir a formação dos compostos através da Ressonância Magnética Nuclear de ^{11}B e propor uma estrutura, os resultados da Análise Termogravimétrica e Calorimetria Diferencial de Varredura corroboram para caracterizar a diferença de estabilidade térmica do substrato de partida e os produtos obtidos comprovando a modificação e a partir da rota sintética foi um produto reprodutível. Dentre as análises realizadas, foi possível observar fisicamente uma mudança entre o produto de partida e os obtidos. Os testes *in vivo* demonstraram, mediante protocolo 423 OECD, que para a dosagem utilizada do gel sintetizado, o mesmo se apresentou enquadrado dentro de uma categoria de composto que apresenta uma baixa toxicidade.

6. PERSPECTIVAS

- Avaliar a eficiência da conversão de núcleos de ^{10}B a núcleos de ^7Li ;
- Avaliar a atividade antitumoral dos compostos de ^{10}B propostos (*in vitro* e *in vivo*);
- Comparar os resultados obtidos com os outros compostos estudados na literatura;
- Patentear e publicar os resultados obtidos.

REFERÊNCIAS

ANGELOVA, L. V.; TERECH, P.; NATALI, I.; DEI, L.; CARRETI, E.; WEISS, R. G. Cosolvent Gel-like Materials From Partially Hydrolyzed Poly(vinyl acetate)s and Borax. **Langmuir**, vol. 27, 2011.

ARANHA, I. B.; Lucas, E. F. Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Ed. 11, vol. 4, 2001.

ASTUTO, A. **Desenvolvimento de um sistema de irradiação com nêutrons térmicos para a calibração de monitores**. Tese. Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia, Rio de Janeiro, 2016.

BURCKZAK, K.; GAMIAN, E.; KOCHMAN, A. Long-term in vivo performance and biocompatibility of poly(vinyl alcohol) hydrogelmacrocapsules for hybrid-type artificial pancreas. **Biomaterials**. **Biomaterials** 17; 1996.

BECKURTZ, K. H.; WIRTZ, K. **Neutron Physic**. Springer-Verlag. Berlin Gottingen-Heidelberg, New York, 1964.

BASTOS, C. C. **Química com quarks**. Dissertação – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2007.

BOLHUIS, H.; VAN VEEN, H. W.; POOLMAN, B.; DRIESSEN, A, J.; KONINGS, W. N. Mechanisms of multidrug transporters. **FEMS Microbiology Reviews**, 1997.

BAKER, M. I., WALSH, P. S., SCHWARTZ, Z., BOYAN, B. D. A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. **J Biomed Mater Res**, Part B, 2012.

CHADWICK, J. Possible Existence of a Neutron. **Nature**, N° 3252, Vol. 129, 1932.

CHADWICK, J. The Existence of a Neutron. **Proc. R. Soc. Lond.** **A136**, 1932.

DEUEL, H.; NEUKON, H. Crosslinking of Sodium Alginates by Mustard Gas. **Jornal of Polymer Science**, Vol. IV, 1949.

Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 18 de maio de 2021.

Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tratamento>>. Acesso em: 19 de maio de 2021.

Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>>. Acesso em 20 de fev. de 2021.

DE CAMPOS, T. P. E. Considerações sobre a terapia de captura de nêutrons pelo boro. **Revista Brasileira de cancerologia**, Rio de Janeiro, Vol. 46; Nº 03; 2000.

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Coordenação de Prevenção e Vigilância**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

FISHER, R.; PUSZTAI, L.; SWANTON, C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. **British Journal of Cancer**, 108; 2013.

FLORES, F. F.; MARIA, D. A. **Terapia de captura de nêutrons (BNCT) no tratamento do câncer**. Enciclopédia Biosfera. Centro científico conhecer – Goiânia. Vol. 7; Nº 12; 2011.

FERMI, E.; AMALDI E.; D'AGOSTINO, O.; RASETTI, F.; SEGRE, E. Artificial radioactivity produced by neutron bombardment. **Proceedings of the Royal Society of London, A**, 146, 1934.

FARE, L.; ROBERTSON, J.S.; STICLEY, E.E. Physics and physiology of neutron capture therapy. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA**, 40, 1954.

GENG, S.; SHAH, F. V.; LIU, P.; ANTZUTKIN, O. N.; OKSMAN, K. Plasticizing and crosslinking effects of borate additives on the Structure and properties of poly (vinyl acetate). **RSC Advances**, 7; 2017.

GERMANO, I. M.; DAVIS, R. L.; WILSON, C. B.; HIESHIMA, G. B. Histopathological follow-up study of 66 cerebral arteriovenous malformation after therapeutic embolization with polyvinylalcohol. **J Neurosurg**. 76; 1992.

GOLDHABER, M. **Introductory remarks**. In: **Proceedings of a Workshop on Neutron Capture Therapy**. Reports BNL-51994. Edited by R. G. Fairchild and V. P. Bond. Upton, NY: Brookhaven National Laboratory, 1986.

HASSANPOUR, S. H.; DEGHANI, M. Review of cancer from perspective of molecular. **Journal of Cancer Research and Practice**. Vol. 4; 2017.

HARRAP, K. R. Initiatives with platinum- and quinazoline-based antitumor molecules
Fourteenth Bruce F. **Cain Memorial Award Lecture. Cancer Research**, 55, 1995.

KRUGER, P. G. Some biological effects of nuclear disintegration products on neoplastic
tissue. **Proc. Nat. Acad. Sc.**, 26, 1940.

KOBAYASHI, M.; CHANG, Y. S.; OKA, M. A two year in vivo study of polyvinylalcohol-hydrogel
(PVA-H) artificial meniscus. **Biomaterials**, 26, 2005.

KITA, M.; OGURA, Y.; HONDA, Y.; HYON, S.; CHA, W.; IKADA, Y. Evaluation of
polyvinylalcohol hydrogel as a soft contact lens material. **Graefes Arch ClinExp Ophthalmol**,
228, 1990.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Robbins, patologia básica**. Tradução da 9^o ed.
Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

MARUOKA, S.; MATSUURA, T.; KAWASAKI, K.; OKAMOTO, M.; YOSHIKI, H.; KODAMA,
M.; SUGIYAMA, M.; ANNAKA, M. Biocompatibility of polyvinylalcohol gel as a vitreous
substitute. **Curr. Eye Res.**, 31, 2006.

MARQUES, A. L. F. **Medida do Fluxo de Nêutrons Térmicos do Reator IPEN/MB-01 com
Detectores de Ativação de Fios de ¹⁹⁷Au**. Dissertação. Instituto de Pesquisas Energéticas
e Nucleares –São Paulo, 1995.

NAOUM, P. C.; NAOUM F. A. **BIOLOGIA MÉDICA DO CÂNCER HUMANO**. São José do Rio
Preto, SP: Vitrine Literária Editora; 2016.

NOGUCHI, T.; YAMAMURO, T.; OKA, M.; KUMAR, P.; KOTOURA, Y.; HYON, S.; IKADA, Y.
Poly(vinylalcohol) hydrogel as artificial articular cartilage: Evaluation of biocompatibility. **J
Appl Biomater**. 2, 1991.

*Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Guidelines for the
Testing of Chemicals, OECD 423*. Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method. OECD,
Paris, 2001.

PAULA, F. J. A.; FOSS, M. C. **Tratamento da Hipercalemia e Hipocalcemia**. Medicina,
Ribeirão Preto: 36, 2003.

PAUL, W.; SHARMA, C.P. Acetylsalicylic acid loaded poly(vinylalcohol) hemodialysis
membranes: Effect of drug release on blood compatibility and permeability. **J Biomater Sci
Polym**, Ed. 8, 1997.

PROSSONOV, I. Yu.; ABDULRAHMAN, S. T.; THOMAS, S.; BULINA, N. V.; GERASIMOV, K. B. Complex of polyvinyl alcohol with boric acid: structure e use. **Materials Today Communications**, 14, 2018.

REGUIEG, F.; RICCI, L.; BOUYACOUB, N.; BELBACHIR, M.; BERTOLDO, M. Thermal characterization by DSC and TGA analyses of PVA hydrogels with organic and sodium MMT. **Polymer Bulletin, Springer Nature**, 2019.

RASIA, G. M. **SÍNTESE E FUNCIONALIZAÇÃO DE HIDROGÉIS DE POLI (ÁLCOOL VINÍLICO)**. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2014

SHIBAYAMA, M.; SATO, M.; KIMIRA, Y.; FUJIWARA, H.; NOMURA, S. ¹¹B n.m.r, study on the reaction of poly(vinylalcohol) with boric acid. *Polymer*, Vol. 29, 1988.

SLATKIN, D. N. A history of boron neutron capture therapy of brain tumors. **Brain**, Vol. 114, 1991.

SALT, C.; LENNOX, A. J.; TAKAGAKI, M.; MAGUIRE, J. A.; HOSMANE, N. S. Boron and Gadolinium Neutron Captury Therapy. **Russian Chemical Bulletin, International Edition**, Vol. 59, n° 9, 2004.

SASAKI Y.; TAMURA, T.; EGUCHI, K.; SHINKAI, T.; FUJIWARA, Y.; FUKUDA, M.; OHE, Y.; BUNGO, M.; HORICHO, N.; NIIMI, S.; MINATO, K.; NAKAGAWA, K.; SAIJO, N. Pharmacokinects of (glycolato-O,O') diammineplatine (II), a new platinum derivate, in comparison with cisplatin and carboplatin. **Cancer Chemoterapy Pharmacol.**, v 23; 2004.

SURG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JAMEL, A.; BRAY, F. **Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA CANCER J CLIN, 2021.

TROMBETA, D. C.; PIRES, J.E.P.; DOS SANTOS, M. G.; MORENA, D. D. S.; PIRES, F. A. P. Avaliação da toxicidade aguda oral do extrato hidroalcoólico das folhas de pequi (Caryocarbrsiliense) em camundongos. **Veterinária em foco**, Vol. 11, N° 02, 2014.

VILELA, E. C. **Desenvolvimento e calibração de um dosímetro pessoal para nêutrons utilizando detectores sólidos de traços nucleares**. Tese. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares –São Paulo, 1996.

YAMAKI, K.; HARADAA, I.; CHOC, C. S.; AKAIKE, T. Regulation of cellular morphology using temperature-responsive hydrogel for integrin-mediated mechanical force stimulation. **Biomaterials**, 30, 2009.


ZAHL, P. A.; COOPER, F. S.; DUNNING, J. R. Some in vivo effects of localized nuclear disintegration products on a transplantable mouse sarcoma. **Proc. Nat. Acad. Sc.**, 26, 1940.

ZAMBONI, C. B. (coordenadora). **Fundamentos da física de nêutrons**. Editora Livraria da Física, São Paulo. 153 Págs; 2007.

ZANG, Z.; CHEN, L.; DENG, M.; BAI, Y.; CHAN, X.; JING, X.; J. Biodegradable thermo and pH-responsive hydrogels for oral drug delivery Part A Polymer chemistry. **Polym. Sci. Part A: Polymer Chemistry**. 49, 2011

ANEXOS

Anexo I. Comissão de ética para realização dos testes in vivo.



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biotecnologias

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
Fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br

Recife, 01 de setembro de 2017.


Ofício nº 91/17

Da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFPE
Para: Prof.ª **Mônica Freire Belian**
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Processo nº **23076.030363/2017-48**

Certificamos que a proposta intitulada "**Desenvolvimento de complexos antineoplásicos à base de platina, rutênio e vanádio**", registrada com o nº **23076.030363/2017-48**, sob a responsabilidade de Prof.ª **Mônica Freire Belian** - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE), em reunião de 30/08/2017.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/09/2017 a 24/08/2018
Espécie/inhagem/raça	Camundongos heterogênicos Swiss
Nº de animais	160
Peso/Idade	25-30g/60 dias
Sexo	Machos (100) e fêmeas (60)
Origem	Biotério do Departamento de Antibióticos - CB/UFPE

Atenciosamente,



Prof. Dr. Pedro V. Carrilho
Presidente da CEUA / CCZ - UFPE
SIAPÉ 1803584