

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/10/2027.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO: BIOFÍSICA E FARMACOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMOLECULARES E FARMACOLÓGICAS

GUSTAVO LOCATELLI HELENA

**ABSORÇÃO, BIODISTRIBUIÇÃO E DEPURAÇÃO DE
NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS AVALIADAS EM TEMPOS
LONGOS**

BOTUCATU

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO: BIOFÍSICA E FARMACOLOGIA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMOLECULARES E FARMACOLÓGICAS

GUSTAVO LOCATELLI HELENA

**ABSORÇÃO, BIODISTRIBUIÇÃO E DEPURAÇÃO DE
NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS AVALIADAS EM TEMPOS
LONGOS**

Dissertação de mestrado submetida à
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”, como requisito para a
obtenção do título de Mestre em Ciências
Biomoleculares e Farmacológicas.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Augusto
Soares

BOTUCATU

2026

H474a

Helena, Gustavo Locatelli

Absorção, biodistribuição e depuração de nanopartículas magnéticas avaliadas em tempos longos / Gustavo Locatelli Helena. -- Botucatu, 2026
39 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Guilherme Augusto Soares

1. Nanopartículas Magnéticas. 2. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 3. Biodistribuição. I. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE GUSTAVO LOCATELLI HELENA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOMOLECULARES E FARMACOLÓGICAS, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 31 de março de 2026, às 10h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de GUSTAVO LOCATELLI HELENA, intitulada "ABSORÇÃO, BIODISTRIBUIÇÃO E DEPURAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS AVALIADAS EM TEMPOS LONGOS". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. GUILHERME AUGUSTO SOARES (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Departamento de Biofísica e Farmacologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB, Prof.^a Dr.^a KARINE CAPPuccio DE CASTRO MAGALHÃES (Participação Virtual) do(a) Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FCA, Prof.^a Dr.^a ELEN POLIANI ARLINDO FUZARI (Participação Virtual) do(a) Instituto de Ciências Exatas e da Terra / Universidade Federal de Mato Grosso - UFMT, Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Documento assinado digitalmente
 GUILHERME AUGUSTO SOARES
Data: 02/04/2026 16:38:21-0300
Verifique em <https://validar.itu.gov.br>

Prof. Dr. GUILHERME AUGUSTO SOARES

“Não tentes ser bem-sucedido, tenta antes ser um homem de valor.”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

A minha família, Sergio, Marcia, Lucas, Aline, Olívia e Eliza, pelo incentivo, amor, carinho e suporte durante todo o período. Sem eles, nada disso seria possível.

À Fernanda, por todo o companheirismo, paciência e parceria ao longo de todo o caminho dos últimos anos.

A todos os professores que tive o prazer de conhecer ao longo de todo o caminho, em especial aos meus orientadores, Prof. Guilherme Augusto Soares e Prof. José Ricardo de Arruda Miranda, por toda a ajuda, o aprendizado e o companheirismo.

A todos meus colegas de laboratório, por toda a ajuda e suporte, em especial aos alunos de Iniciação Científica Vinicius, Nickolas e Otávio, por toda a parceria e apoio ao longo do tempo.

A meus companheiros e grandes amigos da República Ública, por todas as experiências e vivências que me fizeram evoluir e crescer durante todos esses anos.

A meus grandes amigos, colegas de turma e irmãos, Mateus Padilha e Vitor Brandão, por todos os momentos vividos desde o início da graduação.

À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, ao Instituto de Biociências de Botucatu, ao Departamento de Biofísica e Farmacologia e aos professores, pela infraestrutura e pela formação.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 88887.941573/2024-00.

RESUMO

Nanopartículas magnéticas (NPMs) têm sido amplamente investigadas para aplicações biomédicas devido ao seu comportamento superparamagnético, elevada susceptibilidade magnética e versatilidade de funcionalização superficial. No entanto, a compreensão de sua biodistribuição, retenção e eliminação em longo prazo ainda é limitada, representando um desafio para sua translação clínica. Nesse contexto, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) destaca-se como uma técnica não invasiva, portátil e altamente sensível para a detecção e quantificação de NPMs em tecidos biológicos. No presente estudo, a BAC foi empregada para avaliar a biodistribuição e a depuração de NPMs de ferrita de manganês revestidas com PEG 1000 após administração intravenosa em modelo animal ao longo de períodos prolongados, demonstrando acúmulo predominante e retenção detectável em órgãos do sistema hepatoesplênico, com perfis temporais compatíveis com a captação pelo sistema mononuclear fagocitário. Observou-se ainda rápida depuração da circulação sanguínea e limitada redistribuição para outros tecidos ao longo do período experimental. A fração eliminada foi reduzida, com recuperação total aproximada de 4,07% da dose administrada pelas vias excretoras, sendo 2,11% por via urinária e 1,95% por via fecal, evidenciando a predominância de mecanismos de retenção sobre a eliminação em longo prazo. Em conjunto, os resultados demonstram que a BAC é uma ferramenta robusta e sensível para a caracterização da biodistribuição de NPMs, contribuindo para o entendimento de seu comportamento biológico e para o desenvolvimento de estratégias mais seguras e eficazes em aplicações biomédicas.

Palavras-chave: Nanopartículas Magnéticas, Biosusceptometria de Corrente Alternada, Biodistribuição.

ABSTRACT

Magnetic nanoparticles (MNPs) have been extensively investigated for biomedical applications due to their superparamagnetic behavior, high magnetic susceptibility, and versatile surface functionalization. However, the understanding of their long-term biodistribution, retention, and clearance remains limited, representing a challenge for their clinical translation. In this context, Alternating Current Biosusceptometry (ACB) stands out as a noninvasive, portable, and highly sensitive technique for the detection and quantification of MNPs in biological tissues. In the present study, ACB was employed to evaluate the biodistribution and clearance of PEG 1000-coated manganese ferrite MNPs following intravenous administration in an animal model over extended experimental periods. The results demonstrated predominant accumulation and detectable long-term retention in organs of the hepatosplenic system, with temporal profiles consistent with uptake by the mononuclear phagocyte system. Rapid clearance from the bloodstream and limited redistribution to other tissues over time were also observed. The eliminated fraction was low, with a total recovery of approximately 4.07% of the administered dose through excretory pathways, including 2.11% via urine and 1.95% via feces, indicating predominance of retention mechanisms over long-term elimination. Overall, the results demonstrate that ACB is a robust and sensitive tool for characterizing the biodistribution of MNPs, contributing to a better understanding of their biological behavior and supporting the development of safer and more effective biomedical applications.

Keywords: Magnetic Nanoparticles; Alternating Current Biosusceptometry; Biodistribution.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama esquemático da configuração BAC com sensor tipo cavidade usada para medições de NPMs.	20
Figura 2 - Administração intravenosa de NPMs de ferrita de manganês através da cateterização da veia femoral esquerda.	21
Figura 3 - Curva de Calibração de NPMs revestidas com PEG 1000 em escala linear com ajustes lineares, em que foi obtido um $R^2 = 0,994$	23
Figura 4 - Biodistribuição temporal das NPMs em diferentes órgãos ao longo dos tempos experimentais. Os dados são apresentados como média $\pm$ desvio padrão ($n = 3$ por tempo experimental). A análise estatística foi realizada utilizando o teste de Kruskal–Wallis seguido pelo pós-teste de comparações múltiplas de Dunn.	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BAC: Biosusceptometria de Corrente Alternada

DLS: Dynamic Light Scattering

ESR: Electron Spin Resonance

FDA: Food and Drug Administration

ICP-MS: Ion Coupled Plasma Mass Spectrometry

MPI: Magnetic Particle Imaging

MPS: Magnetic Particle Spectroscopy

MRI: Magnetic Resonance Imaging

MRX: Magnetorelaxometry

NPMs: Nanopartículas Magnéticas

OPM: Optically Pumped Magnetometers

PEG: Polietilenoglicol

SQUID: Superconducting Quantum Interference Device

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	12
1.2. BIODISTRIBUIÇÃO E INTERNALIZAÇÃO CELULAR.....	13
1.3. MÉTODOS DE DETECÇÃO DE NPMS.....	15
2. OBJETIVOS.....	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS.....	19
3.2. BIOSUSCEPTOMETRIA DE CORRENTE ALTERNADA (BAC)	19
3.3. ANIMAIS E PROTOCOLO EXPERIMENTAL	20
3.4. PROCEDIMENTO CIRÚRGICO E PÓS-OPERATÓRIO	21
3.5. PROCESSAMENTO DAS AMOSTRAS.....	22
3.6. ANÁLISE MAGNÉTICA POR BIOSUSCEPTOMETRIA DE CORRENTE ALTERNADA	22
3.7. ANÁLISE DOS RESULTADOS	22
4. RESULTADOS	23
4.1. CARACTERIZAÇÃO DAS NPMS.....	23
4.2. BIODISTRIBUIÇÃO E ELIMINAÇÃO	24
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO	32
7. REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

1.1. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Materiais nanoestruturados apresentam propriedades novas ou significativamente modificadas em comparação às suas contrapartes macroscópicas. Esse comportamento decorre da elevada razão entre área superficial e volume, na qual a fração de átomos na superfície supera amplamente a do núcleo (1,2). Como consequência, podem ocorrer alterações substanciais em características como ponto de fusão, condutividade elétrica, fluorescência, reatividade química e comportamento magnético (3,4). Em razão dessas particularidades, os materiais nanoestruturados têm atraído considerável interesse científico e vêm sendo amplamente investigados.

Entre os materiais nanoestruturados, as nanopartículas magnéticas (NPMs) têm recebido destaque pela ampla aplicabilidade *in vivo* na biomedicina, incluindo engenharia de tecidos, monitoramento celular e como agentes de contraste em exames de imagem (5). Compostos à base de partículas de ferro já foram aprovados para uso clínico, tanto no tratamento da deficiência de ferro em pacientes com doença renal crônica quanto como agentes de contraste T2 em ressonância magnética. Essas NPMs apresentam um comportamento magnético denominado superparamagnetismo, distinto daquele observado no mesmo material em escala macroscópica. Esse fenômeno, descrito pela função de Langevin e pelos mecanismos de relaxação de Néel e Brown, confere às NPMs uma intensa e rápida resposta coletiva a campos magnéticos externos, ao mesmo tempo em que resulta em magnetização média nula na ausência de campo externo (6,7). Essa característica reduz a interação magnética remanente entre partículas, o que pode contribuir para menor agregação, representando uma vantagem essencial para aplicações biológicas. Além disso, o superparamagnetismo prevê a ausência de histerese magnética dentro de certos limites, permitindo que partículas tipicamente abaixo de um diâmetro crítico dependente do material sejam expostas de forma segura a campos magnéticos alternados moderados (na ordem de mT) e frequências de até algumas dezenas de kHz com níveis de aquecimento dependentes dos parâmetros do campo e das propriedades das partículas. Tais propriedades tornam as NPMs altamente promissoras para aplicações biomédicas baseadas em susceptibilidade magnética.

Devido às características intrínsecas das NPMs, há um crescimento do interesse em seu estudo no meio científico. Essas características conferem grande versatilidade e uma gama de diferentes aplicações a esses materiais (4,8). Com seu tamanho reduzido, esses materiais se tornam uma interessante ferramenta para estudos biológicos, principalmente quando aliados à

possibilidade de alterar quimicamente o seu revestimento, utilizando moléculas biocompatíveis específicas (9).

Uma das estratégias mais consolidadas para aumentar a estabilidade coloidal e a biocompatibilidade de NPMs é utilizar revestimentos de polietilenoglicol (PEG), que forma uma camada hidrofílica e flexível em torno das NPMs, concedendo o conhecido efeito *stealth*, que se refere à capacidade de uma nanopartícula de evadir o reconhecimento e a subsequente eliminação pelo sistema imunológico do hospedeiro, aumentando seu tempo de circulação, favorecendo a biodisponibilidade e acúmulo em tecidos ou locais de interesse (10,11).

A numeração que acompanha o PEG, como por exemplo PEG 500, PEG 1000, PEG 2000, etc., se refere ao seu peso molecular médio. Essa diferença é uma característica de extrema importância, pois afeta diretamente as propriedades do revestimento e, conseqüentemente, o comportamento das NPMs no corpo, como a sua biodistribuição. Nesse contexto, revestimentos utilizando o PEG 1000 apresentam comprimento de cadeia suficiente para promover todos os efeitos benéficos citados sem comprometer significativamente as propriedades magnéticas do núcleo, além de manter boa solubilidade e baixa viscosidade das suspensões (12). O revestimento com PEG 1000 também evita a agregação de partículas decorrente de interações hidrofóbicas, eletrostáticas e outras interações presentes no meio biológico, conferindo maior estabilidade em meio biológico e viabilizando aplicações biomédicas como entrega de fármacos, agentes de contraste para imagem por ressonância magnética e hipertermia magnética (13,14).

Além da possibilidade de alteração do revestimento, existe também a possibilidade de alteração do núcleo da partícula. Dentre os possíveis núcleos, há o núcleo de ferrita de manganês (MnFe_2O_4), que apesar de pouco estudado, apresenta interessantes propriedades magnéticas e biocompatibilidade (1,15,16). NPMs de ferrita de manganês demonstraram uma melhor resposta quando submetidas a um campo magnético externo, isso se deve ao fato de que, na estrutura do tipo espinélio das ferritas, íons Mn^{2+} podem substituir íons Fe^{2+} , alterando a distribuição dos momentos magnéticos entre os sítios cristalográficos e resultando em um aumento do momento magnético efetivo do material, o que pode levar a uma maior susceptibilidade magnética (17–19).

1.2. BIODISTRIBUIÇÃO E INTERNALIZAÇÃO CELULAR

Uma vez que materiais nanoestruturados vêm sendo utilizados para aplicações biomédicas, é crucial compreender suas possíveis interações, bem como os perfis de retenção e

eliminação. Neste contexto, estudos de biodistribuição em tempos longos são essenciais para elucidar essas interações e posterior metabolização e/ou eliminação, especialmente no caso de novos tipos de NPMs. Estudos sobre a eliminação dos NPMs são tão essenciais quanto os estudos de biodistribuição (20).

Apesar do grande potencial terapêutico e diagnóstico das NPMs, diversas formulações clínicas previamente aprovadas foram retiradas do mercado por agências regulatórias, principalmente devido à baixa taxa de eliminação e preocupações com segurança a longo prazo. Produtos à base de nanopartículas de óxido de ferro como Sinerem® (Combindex), Feridex® (Endorem) e Resovist® foram descontinuados após apresentarem limitações relacionadas à biodistribuição, acúmulo hepatoesplênico e eventos adversos (21–23). Atualmente, entre as poucas NPMs ainda aprovadas para uso clínico estão o ferumoxitol (Feraheme®), indicado pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para o tratamento de anemia por deficiência de ferro em pacientes com doença renal crônica, e a NanoTherm® (magnetita aminossilano), aprovada na União Europeia para o tratamento local de tumores por hipertermia magnética (24,25). Dessa forma, atualmente, não há formulações de NPMs aprovadas para uso clínico como agentes de contraste pelas principais agências reguladoras. Nesse contexto, considerando o histórico e as limitações observadas no uso dessas NPMs em ambiente clínico, torna-se fundamental a compreensão detalhada de seus perfis de biodistribuição e de eliminação. Esse conhecimento é essencial para avaliar a segurança, a eficácia e a viabilidade de novas formulações de NPMs em aplicações diagnósticas e terapêuticas.

A biodistribuição refere-se à forma como as nanopartículas se distribuem pelos diferentes órgãos e tecidos após a administração, influenciando de forma determinante a farmacocinética e farmacodinâmica das nanopartículas (26). As nanopartículas precisam superar diversas barreiras e mecanismos celulares para ingressar na célula. Essas barreiras incluem o endotélio vascular, a matriz extracelular e a membrana plasmática, que atuam como elementos seletivos para o transporte e internalização das partículas. Em estudos acerca da absorção das nanopartículas, a determinação do mecanismo de captação intracelular pode fornecer informações importantes sobre a eficiência da entrega, atividade terapêutica e tradução para outras células ou estudos *in vivo* (27,28).

Nesse contexto, destaca-se o papel do sistema mononuclear fagocitário, responsável pela captação preferencial de nanopartículas circulantes, especialmente em órgãos como fígado e baço, por meio da ação de células especializadas, como macrófagos e células de Kupffer.

Atualmente, sabe-se que as vias possíveis de entrada na célula eucariótica incluem processos de endocitose e, em casos específicos, interações diretas com a membrana plasmática,

sendo a endocitose a principal rota. Esse processo pode ocorrer por diferentes vias, como endocitose mediada por clatrina, caveolina ou macropinocitose, dependendo das propriedades físico-químicas das nanopartículas e do tipo celular envolvido.

A via de entrada das nanopartículas na célula está diretamente relacionada ao seu tamanho, à forma, ao revestimento, à carga superficial e à estabilidade coloidal. Estes parâmetros podem influenciar a biodistribuição e a absorção celular, uma vez que a interação entre nanopartículas e componentes biológicos pode, por exemplo, causar formação de coronas biomoleculares na superfície das nanopartículas, as quais modificam suas propriedades físico-químicas, como tamanho hidrodinâmico e carga superficial, além de influenciar diretamente seu reconhecimento por sistemas biológicos (29). Além disso, a biodistribuição deve ser compreendida como um processo dinâmico e dependente do tempo, no qual diferentes órgãos podem atuar como compartimentos transitórios ou como locais de acúmulo prolongado, conforme observado em estudos de distribuição temporal de nanopartículas. Em particular, partículas com tamanhos hidrodinâmicos na faixa de aproximadamente 50 a 200 nm apresentam maior probabilidade de internalização por vias endocíticas, o que pode influenciar tanto a captação celular quanto sua distribuição em tecidos específicos (30).

A utilização de NPMs tem apresentado benefícios numa vasta gama de aplicações, no entanto, os efeitos da exposição às nanopartículas na saúde associados à sua utilização estão pouco estabelecidos. O presente estudo aborda esta lacuna no conhecimento, examinando os efeitos das nanopartículas na saúde humana. Essas informações contribuem para a definição de protocolos de administração, intervalos entre repetição de exames e tratamentos, entre outros aspectos de interesse clínico.

1.3. MÉTODOS DE DETECÇÃO DE NPMS

7. REFERÊNCIAS

1. Verde EL, Landi GT, Carrião MS, Drummond AL, Gomes JA, Vieira ED, et al. Field dependent transition to the non-linear regime in magnetic hyperthermia experiments: comparison between maghemite, copper, zinc, nickel and cobalt ferrite nanoparticles of similar sizes. *AIP Adv.* 1º de setembro de 2012;2(3). doi:10.1063/1.4739533
2. Kodama RH. Magnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater.* 1º de outubro de 1999;200(1–3):359–72. doi:10.1016/S0304-8853(99)00347-9
3. Teja AS, Koh PY. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials.* 1º de março de 2009;55(1–2):22–45. doi:10.1016/J.PCRYSGROW.2008.08.003
4. Vatta LL, Sanderson RD, Koch KR. Magnetic nanoparticles: Properties and potential applications. *Pure and Applied Chemistry.* setembro de 2006;78(9):1793–801. doi:10.1351/PAC200678091793
5. Zelepukin I V., Yaremenko A V., Ivanov IN, Yuryev M V., Cherkasov VR, Deyev SM, et al. Long-Term Fate of Magnetic Particles in Mice: A Comprehensive Study. *ACS Nano.* 27 de julho de 2021;15(7):11341–57. doi:10.1021/ACSNANO.1C00687 PubMed PMID: 34250790.
6. Respaud M. Magnetization process of noninteracting ferromagnetic cobalt nanoparticles in the superparamagnetic regime: Deviation from Langevin law. *J Appl Phys.* 1º de julho de 1999;86(1):556–61. doi:10.1063/1.370765
7. Biederer S, Knopp T, Sattel TF, Lüdtke-Buzug K, Gleich B, Weizenecker J, et al. Magnetization response spectroscopy of superparamagnetic nanoparticles for magnetic particle imaging. *J Phys D Appl Phys.* 2009;42(20). doi:10.1088/0022-3727/42/20/205007
8. Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *J Phys D Appl Phys.* 7 de julho de 2003;36(13). doi:10.1088/0022-3727/36/13/201
9. Lübke AS, Alexiou C, Bergemann C. Clinical applications of magnetic drug targeting. *J Surg Res.* 2001;95(2):200–6. doi:10.1006/JSRE.2000.6030 PubMed PMID: 11162046.
10. Owens DE, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. *Int J Pharm.* 3 de janeiro de 2006;307(1):93–102. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.10.010 PubMed PMID: 16303268.
11. Jokerst J V., Lobovkina T, Zare RN, Gambhir SS. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine (Lond).* junho de 2011;6(4):715–28. doi:10.2217/NNM.11.19 PubMed PMID: 21718180.
12. Ge J, Li C, Wang N, Zhang R, Afshari MJ, Chen C, et al. Effects of PEG Chain Length on Relaxometric Properties of Iron Oxide Nanoparticles-Based MRI Contrast Agent. *Nanomaterials.* 1º de agosto de 2022;12(15):2673. doi:10.3390/NANO12152673/S1

13. Laurent S, Forge D, Port M, Roch A, Robic C, Vander Elst L, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chem Rev.* junho de 2008;108(6):2064–110. doi:10.1021/CR068445E PubMed PMID: 18543879.
14. Wu W, Wu Z, Yu T, Jiang C, Kim WS. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Sci Technol Adv Mater.* 1º de abril de 2015;16(2). doi:10.1088/1468-6996/16/2/023501 PubMed PMID: 27877761.
15. Kandasamy G, Maity D. Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for in vitro and in vivo cancer nanotheranostics. *Int J Pharm.* 30 de dezembro de 2015;496(2):191–218. doi:10.1016/j.ijpharm.2015.10.058 PubMed PMID: 26520409.
16. Revia RA, Zhang M. Magnetite nanoparticles for cancer diagnosis, treatment, and treatment monitoring: Recent advances. *Materials Today.* 1º de abril de 2016;19(3):157–68. doi:10.1016/j.mattod.2015.08.022
17. Nunes ADC, Ramalho LS, Souza ÁPS, Mendes EP, Colugnati DB, Zufelato N, et al. Manganese ferrite-based nanoparticles induce ex vivo, but not in vivo, cardiovascular effects. *Int J Nanomedicine.* 8 de julho de 2014;9(1):3299–312. doi:10.2147/IJN.S64254 PubMed PMID: 25031535.
18. Zhen Z, Xie J. Development of manganese-based nanoparticles as contrast probes for magnetic resonance imaging. *Theranostics.* 2012;2(1):45–54. doi:10.7150/THNO.3448 PubMed PMID: 22272218.
19. Bakuzis AF, Morais PC, Tourinho FA. Investigation of the Magnetic Anisotropy in Manganese Ferrite Nanoparticles Using Magnetic Resonance. *J Magn Reson A.* 21 de outubro de 2024;122(1):100–3. doi:10.1006/JMRA.1996.0184
20. Soares GA, Faria JVC, Pinto LA, Prospero AG, Pereira GM, Stoppa EG, et al. Long-Term Clearance and Biodistribution of Magnetic Nanoparticles Assessed by AC Biosusceptometry. *Materials (Basel).* 1º de março de 2022;15(6). doi:10.3390/MA15062121 PubMed PMID: 35329574.
21. Reimer P, Balzer T. Ferucarbotran (Resovist): a new clinically approved RES-specific contrast agent for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development, and applications. *Eur Radiol.* 1º de junho de 2003;13(6):1266–76. doi:10.1007/S00330-002-1721-7 PubMed PMID: 12764641.
22. Wang YXJ. Superparamagnetic iron oxide based MRI contrast agents: Current status of clinical application. *Quant Imaging Med Surg.* dezembro de 2011;1(1):35–40. doi:10.3978/J.ISSN.2223-4292.2011.08.03 PubMed PMID: 23256052.
23. Anzai Y, Prince MR, Chenevert TL, Maki JH, Londy F, London M, et al. MR angiography with an ultrasmall superparamagnetic iron oxide blood pool agent. *J Magn Reson Imaging.* janeiro de 1997;7(1):209–14. doi:10.1002/JMRI.1880070132 PubMed PMID: 9039617.

24. Huang Y, Hsu JC, Koo H, Cormode DP. Repurposing ferumoxytol: Diagnostic and therapeutic applications of an FDA-approved nanoparticle. *Theranostics*. 2022;12(2):796. doi:10.7150/THNO.67375 PubMed PMID: 34976214.
25. Johannsen M, Gneveckow U, Taymoorian K, Thiesen B, Waldöfner N, Scholz R, et al. Morbidity and quality of life during thermotherapy using magnetic nanoparticles in locally recurrent prostate cancer: results of a prospective phase I trial. *Int J Hyperthermia*. 2007;23(3):315–23. doi:10.1080/02656730601175479 PubMed PMID: 17523023.
26. Nowak-Jary J, Machnicka B. In vivo Biodistribution and Clearance of Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Medical Applications. *Int J Nanomedicine*. 2023;18:4067–100. doi:10.2147/IJN.S415063 PubMed PMID: 37525695.
27. Ramachandran M, Ma Z, Lin K, De Souza C, Li Y. Transformable nanoparticles to bypass biological barriers in cancer treatment. *Nanoscale Adv*. 25 de outubro de 2022;4(21):4470–80. doi:10.1039/D2NA00485B
28. Mitchell MJ, Billingsley MM, Haley RM, Wechsler ME, Peppas NA, Langer R. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 1º de fevereiro de 2021;20(2):101–24. doi:10.1038/S41573-020-0090-8 PubMed PMID: 33277608.
29. Rampado R, Crotti S, Caliceti P, Pucciarelli S, Agostini M. Recent Advances in Understanding the Protein Corona of Nanoparticles and in the Formulation of “Stealthy” Nanomaterials. *Front Bioeng Biotechnol*. 3 de abril de 2020;8. doi:10.3389/FBIOE.2020.00166 PubMed PMID: 32309278.
30. Kumar R, Roy I, Ohulchanskyy TY, Vathy LA, Bergey EJ, Sajjad M, et al. In vivo biodistribution and clearance studies using multimodal organically modified silica nanoparticles. *ACS Nano*. 23 de fevereiro de 2010;4(2):699–708. doi:10.1021/NN901146Y PubMed PMID: 20088598.
31. Ding H, Wu F. Image guided biodistribution and pharmacokinetic studies of theranostics. *Theranostics*. 2012;2(11):1040–53. doi:10.7150/THNO.4652 PubMed PMID: 23227121.
32. Tate JA, Savellano MD, Hoopes PJ. Biodistribution and imaging of fluorescently-tagged iron oxide nanoparticles in a breast cancer mouse model. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng*. 26 de fevereiro de 2013;8584:85840I. doi:10.1117/12.2007607 PubMed PMID: 25301997.
33. Arakawa A, Jakubowski N, Flemig S, Koellensperger G, Ruzs M, Iwahata D, et al. High-resolution laser ablation inductively coupled plasma mass spectrometry used to study transport of metallic nanoparticles through collagen-rich microstructures in fibroblast multicellular spheroids. *Anal Bioanal Chem*. 19 de junho de 2019;411(16):3497–506. doi:10.1007/S00216-019-01827-W PubMed PMID: 31025180.
34. Gamarra LF, Pavon LF, Marti LC, Pontuschka WM, Mamani JB, Costa-Filho AJ, et al. Quantitative ferromagnetic resonance analysis of CD 133 stem cells labeled with iron

- oxide nanoparticles. *Journal of Physics: Condensed Matter*. 1º de maio de 2008;20(20):204150. doi:10.1088/0953-8984/20/20/204150
35. Chertok B, Cole AJ, David AE, Yang VC. Comparison of Electron Spin Resonance Spectroscopy and Inductively-Coupled Plasma Optical Emission Spectroscopy for Biodistribution Analysis of Iron-Oxide Nanoparticles. *Mol Pharm*. 5 de abril de 2010;7(2):375. doi:10.1021/MP900161H PubMed PMID: 20039679.
 36. Wagner S, Schnorr J, Pilgrimm H, Hamm B, Taupitz M. Monomer-coated very small superparamagnetic iron oxide particles as contrast medium for magnetic resonance imaging: preclinical in vivo characterization. *Invest Radiol*. 2002;37(4):167–77. doi:10.1097/00004424-200204000-00002 PubMed PMID: 11923639.
 37. Arami H, Khandhar AP, Tomitaka A, Yu E, Goodwill PW, Conolly SM, et al. In vivo multimodal magnetic particle imaging (MPI) with tailored magneto/optical contrast agents. *Biomaterials*. 2015;52(1):251–61. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.02.040 PubMed PMID: 25818431.
 38. Loewa N, Wiekhorst F, Gemeinhardt I, Ebert M, Schnorr J, Wagner S, et al. Cellular uptake of magnetic nanoparticles quantified by magnetic particle spectroscopy. *IEEE Trans Magn*. 2013;49(1):275–8. doi:10.1109/TMAG.2012.2218223
 39. Wiekhorst F, Steinhoff U, Eberbeck D, Trahms L. Magnetorelaxometry assisting biomedical applications of magnetic nanoparticles. *Pharm Res*. maio de 2012;29(5):1189–202. doi:10.1007/S11095-011-0630-3 PubMed PMID: 22161287.
 40. Próspero AG, Soares GA, Moretto GM, Quini CC, Bakuzis AF, De Arruda Miranda JR. Dynamic cerebral perfusion parameters and magnetic nanoparticle accumulation assessed by AC biosusceptometry. *Biomed Tech (Berl)*. 1º de junho de 2020;65(3):343–51. doi:10.1515/BMT-2019-0089 PubMed PMID: 31714878.
 41. Quini CC, Próspero AG, Calabresi MFF, Moretto GM, Zufelato N, Krishnan S, et al. Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry. *Nanomedicine*. 1º de maio de 2017;13(4):1519–29. doi:10.1016/j.nano.2017.02.005 PubMed PMID: 28214607.
 42. Yu EY, Bishop M, Zheng B, Ferguson RM, Khandhar AP, Kemp SJ, et al. Magnetic Particle Imaging: A Novel in Vivo Imaging Platform for Cancer Detection. *Nano Lett*. 8 de março de 2017;17(3):1648–54. doi:10.1021/ACS.NANOLETT.6B04865 PubMed PMID: 28206771.
 43. Hincapie Ladino EA, Zufelato N, Bakuzis AF, Oliveira Carneiro AA, Covas DT, Baffa O. Detection of magnetic nanoparticles with a large scale AC superconducting susceptometer. *Supercond Sci Technol*. 6 de julho de 2017;30(8). doi:10.1088/1361-6668/AA7666
 44. Baffa O, Matsuda RH, Arsalani S, Prospero A, Miranda JRA, Wakai RT. Development of an optical pumped gradiometric system to detect magnetic relaxation of magnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater*. 1º de abril de 2019;475:533–8. doi:10.1016/J.JMMM.2018.10.067

45. Estevanato LLC, Lacava LM, Carvalho LCF, Azevedo RB, Silva O, Pelegrini F, et al. Long-term biodistribution and biocompatibility investigation of dextran-coated magnetite nanoparticle using mice as the animal model. *J Biomed Nanotechnol.* 2012;8(2):301–8. doi:10.1166/JBN.2012.1376 PubMed PMID: 22515081.
46. Miranda JRA, Oliveira RB, Sousa PL, Braga FJH, Baffa O. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. *Phys Med Biol.* 1997;42(9):1791–9. doi:10.1088/0031-9155/42/9/010 PubMed PMID: 9308084.
47. Andreis U, Américo MF, Corá LA, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Gastric motility evaluated by electrogastrography and alternating current biosusceptometry in dogs. *Physiol Meas.* 1º de setembro de 2008;29(9):1023–31. doi:10.1088/0967-3334/29/9/002 PubMed PMID: 18698113.
48. Corá LA, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Stelzer M, et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* janeiro de 2006;27(1):1–8. doi:10.1016/j.ejps.2005.08.009 PubMed PMID: 16188432.
49. Corá LA, Andreis U, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. *Phys Med Biol.* 7 de dezembro de 2005;50(23):5523–34. doi:10.1088/0031-9155/50/23/007 PubMed PMID: 16306649.
50. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Moraes R, Romeiro FG, et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2003;56(3):413–20. doi:10.1016/S0939-6411(03)00136-X PubMed PMID: 14602185.
51. Quini CC, Próspero AG, Kondiles BR, Chaboub L, Hogan MK, Baffa O, et al. Development of a protocol to assess cell internalization and tissue uptake of magnetic nanoparticles by AC Biosusceptometry. *J Magn Magn Mater.* 1º de março de 2019;473:527–33. doi:10.1016/J.JMMM.2018.10.064
52. Próspero AG, Quini CC, Bakuzis AF, Fidelis-de-Oliveira P, Moretto GM, Mello FPF, et al. Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry. *J Nanobiotechnology.* 21 de março de 2017;15(1):1–12. doi:10.1186/S12951-017-0257-6/TABLES/3 PubMed PMID: 28327191.
53. Quini CC, Matos JF, Próspero AG, Calabresi MFF, Zufelato N, Bakuzis AF, et al. Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic nanoparticles. *J Magn Magn Mater.* 2015;380:2–6. doi:10.1016/J.JMMM.2014.09.073
54. Brown W. Dynamic Light Scattering: The Method and Some Applications. 16 Diffusing-wave spectroscopy [Internet]. 1993 [citado 17 de setembro de 2025];(1993):752. Disponível em: https://books.google.com/books/about/Dynamic_Light_Scattering.html?hl=pt-BR&id=XwzwAAAAMAAJ
55. Moraes R, Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry. *Physiol*

- Meas. 2003;24(2):337–45. doi:10.1088/0967-3334/24/2/309 PubMed PMID: 12812419.
56. Corá LA, Fonseca PR, Stelzer M, Paixão FC, Romeiro FG, Américo MF, et al. Magnetic multiparticulate colonic delivery systems evaluated by AC Biosusceptometry. *Int Congr Ser.* 1º de junho de 2007;1300:303–6. doi:10.1016/J.ICS.2007.01.021
 57. Xie G, Sun J, Zhong G, Shi L, Zhan G. D. Biodistribution and toxicity of intravenously administered silica nanoparticles in mice. *Arch Toxicol.* março de 2010;84(3):183–90. doi:10.1007/S00204-009-0488-X PubMed PMID: 19936708.
 58. Yang L, Kuang H, Zhang W, Aguilar ZP, Xiong Y, Lai W, et al. Size dependent biodistribution and toxicokinetics of iron oxide magnetic nanoparticles in mice. *Nanoscale.* 11 de dezembro de 2014;7(2):625–36. doi:10.1039/C4NR05061D PubMed PMID: 25423473.
 59. Rodrigues HF, Mello FM, Branquinho LC, Zufelato N, Silveira-Lacerda EP, Bakuzis AF. Real-time infrared thermography detection of magnetic nanoparticle hyperthermia in a murine model under a non-uniform field configuration. *Int J Hyperthermia.* 2013;29(8):752–67. doi:10.3109/02656736.2013.839056 PubMed PMID: 24138472.
 60. Suk JS, Xu Q, Kim N, Hanes J, Ensign LM. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1º de abril de 2015;99(Pt A):28. doi:10.1016/J.ADDR.2015.09.012 PubMed PMID: 26456916.
 61. Thevenot J, Troutier AL, David L, Delair T, Ladavière C. Steric stabilization of lipid/polymer particle assemblies by poly(ethylene glycol)-lipids. *Biomacromolecules.* 2007;8(11):3651–60. doi:10.1021/BM700753Q PubMed PMID: 17958441.
 62. Logie J, Owen SC, McLaughlin CK, Shoichet MS. PEG-Graft Density Controls Polymeric Nanoparticle Micelle Stability. *Chemistry of Materials.* 13 de maio de 2014;26(9):2847–55. doi:10.1021/CM500448X
 63. Mares AG, Pacassoni G, Marti JS, Pujals S, Albertazzi L. Formulation of tunable size PLGA-PEG nanoparticles for drug delivery using microfluidic technology. *PLoS One.* 1º de junho de 2021;16(6):e0251821. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0251821 PubMed PMID: 34143792.
 64. Wang Y, Quinsaat JE, Ono T, Maeki M, Tokeshi M, Isono T, et al. Enhanced dispersion stability of gold nanoparticles by the physisorption of cyclic poly(ethylene glycol). *Nat Commun.* 1º de dezembro de 2020;11(1):1–12. doi:10.1038/S41467-020-19947-8;TECHMETA PubMed PMID: 33257670.
 65. Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. *Nat Biotechnol.* 8 de setembro de 2015;33(9):941–51. doi:10.1038/nbt.3330 PubMed PMID: 26348965.
 66. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-Circulating and Target-Specific Nanoparticles: Theory to Practice. *Pharmacol Rev.* 1º de junho de 2001;53(2):283–318. doi:10.1016/s0031-6997(24)01494-7 PubMed PMID: 11356986.

67. Sadauskas E, Wallin H, Stoltenberg M, Vogel U, Doering P, Larsen A, et al. Kupffer cells are central in the removal of nanoparticles from the organism. *Part Fibre Toxicol.* 19 de outubro de 2007;4. doi:10.1186/1743-8977-4-10 PubMed PMID: 17949501.
68. Monopoli MP, Åberg C, Salvati A, Dawson KA. Biomolecular coronas provide the biological identity of nanosized materials. *Nat Nanotechnol.* 2012;7(12):779–86. doi:10.1038/nnano.2012.207 PubMed PMID: 23212421.
69. Longmire M, Choyke PL, Kobayashi H. Clearance properties of nano-sized particles and molecules as imaging agents: considerations and caveats. *Nanomedicine (Lond).* outubro de 2008;3(5):703–17. doi:10.2217/17435889.3.5.703 PubMed PMID: 18817471.
70. Geiser M, Kreyling WG. Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles. *Part Fibre Toxicol.* 20 de janeiro de 2010;7. doi:10.1186/1743-8977-7-2 PubMed PMID: 20205860.
71. Lipka J, Semmler-Behnke M, Sperling RA, Wenk A, Takenaka S, Schleh C, et al. Biodistribution of PEG-modified gold nanoparticles following intratracheal instillation and intravenous injection. *Biomaterials.* 1º de setembro de 2010;31(25):6574–81. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.05.009 PubMed PMID: 20542560.
72. Decuzzi P, Ferrari M. The adhesive strength of non-spherical particles mediated by specific interactions. *Biomaterials.* outubro de 2006;27(30):5307–14. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.05.024 PubMed PMID: 16797691.
73. Müller K, Fedosov DA, Gompper G. Margination of micro- and nano-particles in blood flow and its effect on drug delivery. *Sci Rep.* 2 de maio de 2014;4. doi:10.1038/srep04871 PubMed PMID: 24786000.
74. Cho WS, Cho M, Jeong J, Choi M, Han BS, Shin HS, et al. Size-dependent tissue kinetics of PEG-coated gold nanoparticles. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 de maio de 2010;245(1):116–23. doi:10.1016/j.taap.2010.02.013 PubMed PMID: 20193702.
75. Anselmo AC, Mitragotri S. Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioeng Transl Med.* 1º de setembro de 2019;4(3):e10143. doi:10.1002/btm2.10143 PubMed PMID: 31572799.
76. Veronese FM, Pasut G. PEGylation, successful approach to drug delivery. *Drug Discov Today.* 1º de novembro de 2005;10(21):1451–8. doi:10.1016/S1359-6446(05)03575-0 PubMed PMID: 16243265.
77. Kozics K, Sramkova M, Kopecka K, Begerova P, Manova A, Krivosikova Z, et al. Pharmacokinetics, Biodistribution, and Biosafety of PEGylated Gold Nanoparticles In Vivo. *Nanomaterials (Basel).* 1º de julho de 2021;11(7). doi:10.3390/nano11071702 PubMed PMID: 34203551.