UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO – PROPIEX

DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE
MATERIAIS – PPGCEM

MARIANA BORGES POLLA

SÍNTESE VERDE, FUNCIONALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA MAGNÉTICA

CRICIÚMA

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, PÓS-GRADUAÇÃO, INOVAÇÃO E EXTENSÃO – PROPIEX

DIRETORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA MATERIAIS – PPGCEM

MARIANA BORGES POLLA

SÍNTESE VERDE, FUNCIONALIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA MAGNÉTICA

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutora em Ciência e Engenharia de Materiais.

Orientadora: Dr. Sabrina Arcaro

Coorientador: Dr. Oscar Rubem Klegues

Montedo

CRICIÚMA

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

P771s Polla, Mariana Borges.

Síntese verde, funcionalização e caracterização de nanopartículas de magnetita para aplicação em hipertermia magnética / Mariana Borges Polla. - 2023.

188 p. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Criciúma, 2023.

Orientação: Sabrina Arcaro. Coorientação: Oscar Rubem Klegues Montedo.

1. Nanopartículas de magnetita. 2. Nanopartículas de magnetita - Propriedades magnéticas. 3. Síntese verde. 4. Hipertermia magnética. I. Título.

CDD 23. ed. 620.5

Bibliotecária Eliziane de Lucca Alosilla - CRB 14/1101 Biblioteca Central Prof. Eurico Back - UNESC

Mariana Borges Polla

Síntese verde, funcionalização e caracterização de nanopartículas de magnetita para aplicação em hipertermia magnética.

Esta Tese de Doutorado - TD foi julgada adequada à obtenção do grau de Doutor(a) em Ciência e Engenharia de Materiais pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais - PPGCEM (Área de concentração: Tecnologia de Materiais) da Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC.

Criciúma, SC, 25 de abril de 2023.

Banca Examinadora:

ELIDIO Assinado de forma digital por ELIDIO ANGIOLETTO 415866 11020 ANGIOLETTO 415866 11020 ANGIOLETTO -0300°

Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC Cili Su:

Prof. Dr. Emílio Luiz Streck

Universidade do Extremo Sul Catarinense - UNESC

Prof. Dr. Carlos Pérez Bergmann

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Dachamir Hotza

Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC

Documento assinado digitalmente

Dachamir Hotza Data: 02/07/2023 22:07:44-0300 CPF: ***. 235.039-**

Verifique as assinaturas em https://v.ufsc.br

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade e força para realizar e concluir este trabalho.

Aos meus pais, Simone Borges Polla e Odilor Polla, e ao meu esposo, Jeriel de Araujo Domingos, pelo apoio e pelas palavras de incentivo, que me ajudaram a superar todos os obstáculos.

A minha orientadora, Prof. Dr. Sabrina Arcaro, pela oportunidade, confiança e dedicação prestada durante este período.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Oscar Rubem Klegues Montedo, pelos inúmeros conselhos e ajuda sempre que necessário.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Brasil, processo n.), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/Brasil, processo n. 161197/2020-5, 307761/2019- 3, e 310328/2020-9), e Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina (Fapesc/Brasil, T.O. 2021TR1650, T.O. 2021TR001314, T.O. 2021TR001817), pelo apoio financeiro a este trabalho.

À UNESC, IDT e aos professores do PPGCEM e também à Vivian pela cooperação com todas as atividades do programa.

Aos professores Janio Venturini, Alexandre da Cas Viegas, Marcos Antonio Zen Vasconcellos, Jaqueline Leite Vieira, Josiane Dantas Viana Barbosa, Milena Botelho Pereira Soares que também contribuíram com a realização de ensaios indispensáveis para realização deste trabalho.

Ao professor Ênio José Peruchi que ajudou a construir o sistema de aquecimento por indução magnética.

A todos aqueles que contribuíram de forma direta ou indireta com a realização deste trabalho.

RESUMO

As nanopartículas de ferrita de espinélio são uma classe de óxidos metálicos que possuem propriedades magnéticas e eletrônicas notáveis, tornando-se potenciais candidatos para diversas aplicações em áreas como eletrônica, biomedicina e meio ambiente. A obtenção de nanopartículas de magnetita envolve métodos de síntese complexos, frequentemente utilizando atmosfera inerte, ajuste de pH por meio de aditivos e equipamentos sofisticados, para evitar a oxidação e produzir amostras de alta qualidade. Neste contexto, propõe-se uma nova abordagem ecologicamente correta para obtenção de nanopartículas superparamagnéticas de magnetita, utilizando uma síntese sol-gel citrato-nitrato, seguida por um processo de tratamento térmico. Nitrato de ferro e ácido cítrico foram adicionados em diferentes razões de equivalência (χ) (citrato/nitrato = 0,30, 0,85 e 1,40). O comportamento térmico dos xerogéis foi avaliado por meio de técnicas de análise térmica e os resultados indicaram que a diminuição da razão de equivalência diminuiu a temperatura necessária para a formação da magnetita e as diferentes taxas de liberação de gases redutores influenciaram as propriedades do material final formado. Portanto, o valor de χ iqual a 0,30 foi escolhido como a condição ideal para a formação da magnetita. Para a síntese com essa condição, foram utilizadas temperaturas de tratamento térmico de 130, 150 e 170°C por 2, 4 e 8 horas. Cada condição foi caracterizada em termos de estrutura e propriedades magnéticas do produto. Os resultados mostraram que as nanopartículas de óxido de ferro preparadas estavam na fase de magnetita (Fe₃O₄) e possuíam um tamanho de cristalito de 4,5-6,0 nm e tamanho médio de partícula <10 nm. As nanopartículas de magnetita apresentaram comportamento superparamagnético, com uma magnetização de saturação de até 26,24 emu/g e magnetização remanescente de quase zero. Para melhorar a estabilidade e a viabilidade celular das nanopartículas sem reduzir o magnetismo, foram testados diferentes materiais de recobrimento. Os materiais utilizados para o recobrimento foram: citrato de sódio, ácido cítrico, polietilenoglicol 400 (PEG 400), polisorbato 80 (tween 80), ácido oleico, alginato de sódio e quitosana. Cada recobrimento foi testado quanto à estabilidade coloidal em potencial zeta, propriedades magnéticas e análise da citotoxicidade. Usando testes de Alamar-Blue e Live-Dead. Os resultados mostraram que a melhor combinação de funcionalização, propriedades magnéticas, citotoxicidade e biocompatibilidade foi alcancada ao recobrir as nanopartículas com citrato de sódio, enquanto os outros tipos de recobrimentos resultaram em aglomerados maiores que 200 nm e uma piora nas propriedades magnéticas, levando à perda do comportamento superparamagnético. Os resultados da hipertermia demonstraram que as nanopartículas sem recobrimento apresentaram uma variação térmica de 3,3 ± 0.6 °C a 4,0 ± 0,7 °C, com concentrações variando de 15 a 60 mg/mL. Em contraste, as nanopartículas de Fe₃O₄@Citrato exibiram uma variação térmica máxima de 7,3 ± 0,4 °C, sugerindo que é possível alcançar os valores de temperatura ideais para a hipertermia seletiva (43-44 °C), quando extrapolados para as temperaturas fisiológicas. Os resultados mostram que as nanopartículas recobertas com citrato possuem potencial e aplicabilidade adequados para tratamento de câncer via hipertermia magnética.

Palavras-chave: magnetita superparamagnética, síntese sol-gel, análise térmica, propriedades magnéticas

ABSTRACT

Spinel ferrite nanoparticles are a class of metal oxides with remarkable magnetic and electronic properties, making them potential candidates for various applications in areas such as electronics, biomedicine, and the environment. Obtaining magnetite nanoparticles involves complex synthesis methods, often utilizing an inert atmosphere, pH adjustment through additives, and sophisticated equipment to avoid oxidation and produce high-quality samples. In this context, a new environmentally friendly approach is proposed for obtaining superparamagnetic magnetite nanoparticles, using a citratenitrate sol-gel synthesis followed by a thermal treatment process. Iron nitrate and citric acid were added in different equivalence ratios (χ) (citrate/nitrate = 0.30, 0.85, and 1.40). The thermal behavior of the xerogels was evaluated using thermal analysis techniques and the results indicated that decreasing the equivalence ratio decreased the temperature required for magnetite formation, and the different rates of release of reducing gases influenced the properties of the final material formed. Therefore, the value of x equal to 0.30 was chosen as the ideal condition for magnetite formation. For synthesis with this condition, thermal treatment temperatures of 130, 150, and 170°C were used for 2, 4, and 8 hours. Each condition was characterized in terms of the structure and magnetic properties of the product. The results showed that the prepared iron oxide nanoparticles were in the magnetite (Fe₃O₄) phase and had a crystal size of 4.5-6.0 nm and an average particle size of <10 nm. The magnetite nanoparticles exhibited superparamagnetic behavior, with a saturation magnetization of up to 26.24 emu/g and a nearly zero remnant magnetization. To improve the stability and cell viability of the nanoparticles without reducing magnetism, different coating materials were tested. The materials used for coating were sodium citrate, citric acid, polyethylene glycol 400 (PEG 400), polysorbate 80 (tween 80), oleic acid, sodium alginate, and chitosan. Each coating was tested for colloidal stability in zeta potential, magnetic properties, and cytotoxicity analysis using Alamar-Blue and Live-Dead tests. The results showed that the best combination of functionalization, magnetic properties, cytotoxicity, and biocompatibility was achieved by coating the nanoparticles with sodium citrate, while the other types of coatings resulted in aggregates larger than 200 nm and a worsening of the magnetic properties, leading to a loss of superparamagnetic behavior. The hyperthermia results showed that the uncoated nanoparticles exhibited a thermal variation of 3.3 ± 0.6 °C to 4.0 ± 0.7 °C, with concentrations ranging from 15 to 60 mg/mL. In contrast, Fe₃O₄@Citrato nanoparticles exhibited a maximum thermal variation of 7.3 ± 0.4 °C, suggesting that it is possible to achieve the ideal temperature values for selective hyperthermia (43-44°C) when extrapolated to physiological temperatures. The results show that citrate-coated nanoparticles have suitable potential and applicability for cancer treatment via magnetic hyperthermia.

Keywords: superparamagnetic magnetite, sol–gel synthesis, thermal analysis, magnetic properties

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma estrutural da tese
Figura 3: Correlação entre tamanho de partícula, campo coercivo e estruturas de domínio magnético
Figura 4: Representação esquemática do ciclo de histerese para materiais ferromagnéticos e superparamagnéticos29
Figura 5: Tratamento de hipertermia mediado por nanopartículas magnéticas31
Figura 6: Principais mecanismos de geração de calor via nanopartículas magnéticas sob campo magnético aplicado33
Figura 7: Representação esquemática da estrutura cristalina da magnetita, mostrando a posição dos íons O ²⁺ , dos cátions Fe ²⁺ e Fe ³⁺ , dos sítios octaédricos e tetraédricos
e a direção dos spins
Figura 9: Estrutura molecular do ácido cítrico.
Figura 10: Estrutura química do ácido oleico56
Figura 11: Estrutura molecular do polietilenoglicol.
Figura 12: Estrutura molecular do alginato de sódio
Figura 14: Principais métodos para o revestimento de nanopartículas com quitosana
Figura 15: Fluxograma da primeira etapa66
Figura 16: Espectros de FTIR dos géis provenientes das sínteses com χ de 0,30, 0,85 e 1,4071
Figura 17: Espectros de FTIR dos géis provenientes das sínteses com χ de 0,30, 0,85 e 1,4073
Figura 18: Curvas DSC-TG de xerogel de síntese com razões de equivalência χ = 0,30, 0,85 e 1,4074
Figura 19: Espectros infravermelho dos gases existentes exatamente na temperatura
de autoignição dos xerogéis das sínteses em χ = 0,30, 0,85 e 1,40
Figura 21: Difratogramas de raios X de razões de equivalência (χ) 0,30, 0,85 e 1,40
após tratamento térmico a 150 °C por 4 h79
Figura 22: Difratogramas de raios X das amostras após tratamento térmico. T1
representa o tratamento térmico a 130 °C, T2 a 150 °C e T3 a 170 °C. t1 representa o tempo de 2 h, t2 4 h e t3 8 h
Figura 23: Espectros de FTIR das amostras de magnetita do planejamento experimental
Figura 24: Gráfico de Pareto (a). Gráfico de superfície de resposta (b) ao tamanho do
cristalito. Os números da legenda correspondem ao tamanho do cristalito em nanômetros na cor correspondente

Figura 25: Imagens de MET da amostra de magnetita obtida pelo método sol-gel ampliada 500.000 vezes. Os dados SAED também mostram os planos associados às reflexões de baixo ângulo da magnetita
Figura 28: Curvas de magnetização em função do campo aplicado de razões de equivalência (χ) 0,30, 0,85 e 1,40 após tratamento térmico a 150 °C por 4 h
Figura 34: FTIR e análise termica do PEG 400 e Tween 80
Figura 38: FTIR das nanopartículas de Fe ₃ O ₄ puras e com recobrimento
1000 a 400 cm ⁻¹ (b)
Figura 43: Imagens de TEM das nanopartículas de Fe ₃ O ₄ recobertas
Figura 45: Aplicação das nanopartículas em meio celular
nanopartículas de Fe ₃ O ₄ puras e com recobrimento com 0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL de concentração
Figura 50: Imagem do sistema de aquecimento por indução
Figura 54: Equipamento de hipertermia

Figura 55: Curva de calibração do sensor de temperatura	146
Figura 56: Gráfico de temperatura em função do tempo parametrizada	pela tensão
aplicada dos testes realizados utilizando água como amostra	148
Figura 57: Gráfico da temperatura em função do tempo parametrizadas	pela tensão
aplicada dos testes realizados com cooler usando água como amostra	150
Figura 58: Gráficos de temperatura em função do tempo parametrizadas	pela tensão
aplicada dos testes realizados com cooler e EVA	151
Figura 59: Gráficos da temperaura em função do tempo parametrizadas	pela tensão
aplicada dos testes realizados com cooler e PU	153
Figura 60: Gráficos de temperatura em função do tempo parametrizadas	pela tensão
aplicada dos testes realizados com Fe ₃ O ₄	
Figura 61: Curva de calibração do sensor de temperatura	156
Figura 62: Verificação da frequência do campo magnético	157
Figura 63: Gráficos de temperatura em função do tempoooo dos testes rea	
amostra de água	159
Figura 64: Gráficos de temperatura em função do tempo dos testes rea	lizados com
amostra de Fe ₃ O ₄ 15 mg/mL	160
Figura 65: Temperatura de aquecimento em função do tempo para a	amostras de
Fe ₃ O ₄ @Citrato.	164
Figura 66: Temperatura em função do tepo para amostras de Fe ₃ O ₄ @C	Citrato de 60
mg/mL	165

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades dos óxidos de ferro39
Tabela 2: Condições de síntese, tamanho de partícula (d) e magnetização de
saturação (Ms) de nanopartículas magnéticas41
Tabela 3:Condições de síntese dos métodos sol-gel já encontrados na literatura47
Tabela 4: Tamanho de partícula, potencial zeta e propriedades magnéticas de
nanopartículas de Fe ₃ O ₄ e nanopartículas revestidas com citrato de sódio54
Tabela 5: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (DEDL) e
por microscopia eletrônica de transmissão (D _{TEM}), potencial zeta, propriedades
magnéticas e SAR de nanopartículas de Fe ₃ O ₄ e nanopartículas recobertas com ácido
cítrico55
Tabela 6: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (Dedl) e
por microscopia eletrônica de transmissão (DTEM), potencial zeta, propriedades
magnéticas e SAR de nanopartículas de Fe ₃ O ₄ e nanopartículas recobertas com ácido
oleico57
Tabela 7: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (D _{EDL}) e
por microscopia eletrônica de transmissão (D _{TEM}), potencial zeta e propriedades
magnéticas de nanopartículas de Fe ₃ O ₄ e nanopartículas recobertas com PEG59
Tabela 8: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (Dedl) e
por microscopia eletrônica de transmissão (D _{TEM}), potencial zeta, propriedades
magnéticas de nanopartículas de Fe ₃ O ₄ e nanopartículas recobertas com alginato. 61
Tabela 9: Tamanho de partícula, potencial zeta, propriedades magnéticas e SAR de nanopartículas de Fe ₃ O ₄ e nanopartículas revestidas com quitosana
Tabela 10: Planejamento experimental fatorial 2 ² com ponto central
Tabela 11: Tamanho de cristalito (D _{DRX}), parâmetros de rede (a), volume da célula
unitária (v), área superficial por BET (A _{BET}), volume de poro (VP) e raio de poro (RP)
das amostras após tratamento térmico. Goodness of Fit (GoF) referindo-se ao
refinamento
Tabela 12: Análise de variância (ANOVA) para tamanho de cristalito
Tabela 13: Parâmetros de Mossbauer: H – campo hiperfino; EQ – divisão quadripolar;
IS - deslocamento do isômero; LL - largura da linha; área - porcentagem de
contribuição de cada sítio nos espectros91
Tabela 14: Propriedades magnéticas das amostras após tratamento térmico95
Tabela 15: Valores de ζ em pH de aproximadamente de 7 e raio hidrodinâmico para
as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ puras e recobertas120
Tabela 16: Propriedades magnéticas - magnetização de saturação (MS),
magnetização remanescente (MR) e campo coercivo (HC) - determinadas a partir das
curvas de histerese das Fe ₃ O ₄ puras e recobertas126
Tabela 17: Condições experimenteis para os testes iniciais com água141
Tabela 18: Condições experimenteis para os testes iniciais com nanopartículas142
Tabela 19: Leituras de temperatura realizadas pelo sensor de temperatura145
Tabela 20: Valores de campo magnético para as tensões de 5, 7,5 e 10 V147

Tabela 21: Testes realizados no sistema de aquecimento por indução utilizando água como amostra148
Tabela 22: Testes realizados no sistema de aquecimento por indução e resfriamento
com <i>cooler</i> usando água como amostra149
Tabela 23: Ensaios realizados no sistema de aquecimento por indução e isolamento térmico com EVA usando água como amostra151
Tabela 24: Ensaios realizados no sistema de aquecimento por indução e isolamento térmico com PU usando água como amostra152
Tabela 25: Resultado dos testes de aquecimento para solução de Fe₃O₄154
Tabela 26: Leituras de temperatura realizadas pelo sensor de temperatura156
Tabela 27: Valores de campo magnético induzido e frequencia do modulo ZVS 45 A.
Tabela 28: Resultado dos testes de aquecimento para amostra de água158
Tabela 29: Resultado dos testes de aquecimento para solução de Fe ₃ O ₄ 15 mg/mL.
Tabela 30: Condições experimentais para os testes com nanopartículas variando a concentração162
Tabela 31: Resultado dos testes de aquecimento para solução de Fe₃O₄163
Tabela 32: Resultados de hipertermia para as amostras de Fe ₃ O ₄ @Citrato164
Tabela 33: Valores utilizados para o calculo do SAR e valor de SAR166
Tabela 34: Comparação entre os valores de tamanho, Ms, campo magnético, f, SAR
e ILP de óxidos de ferro encontrados na literatura167

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

B - Campo magnético induzido

BET – Brunauer-Emmet-Teller

BJH – Barrett-Joyner-Halenda

D – Diâmetro da partícula

Dc - Diâmetro crítico

DCNTs - Doenças Crônicas não Transmissíveis

EDL – Espalhamento Dinâmico de Luz

DRX – Difração de raios X

DSC – Calorimetria de varredura diferencial

f – Frequência do campo aplicado

FDA – Food and Drug Administration

Fe₃O₄ – Magnetita

y-Fe₂O₃ – Maghemita

FTIR – Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

H – Campo magnético aplicado

H_C – Campo coercivo

ILP – Intrinsic power loss

M – Magnetização

MET – Microscopia eletrônica de transmissão

M_R – Magnetização remanente

Ms – Magnetização de saturação

NPMs - Nanopartículas Magnéticas

NPs – Nanopartículas

ODS – Objetivos do Desenvolvimento Sustentável

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU - Organização das Nações Unidas

PEG – Polietilenoglicol

pH - Potencial hidrogeniônico

SAR - Specific Absorption Rate

SPM – Superparamagnético

SPIONs - Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles

TGA – Análise termogravimétrica

VSM – Magnetômetro de amostra vibrante

ZVS - zero-voltage switching

χ – Razão de equivalência

Sumário

ESTRUTURA DA TESE	18
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO	20
1.1 INTRODUÇÃO	20
1.2 OBJETIVOS	24
1.2.1 OBJETIVO GERAL	24
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
2.1 INTRODUÇÃO	25
2.2 MAGNETISMO DOS MATERIAIS	25
2.3 HIPERTERMIA MAGNÉTICA	29
2.3.1 MECANISMOS DE GERAÇÃO DE CALOR DAS NANOPARTÍCUI MAGNÉTICAS	
2.3.2 DETERMINAÇÃO DA TAXA DE ABSORÇÃO ESPECÍFICA	34
2.4 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA APLICAÇÃO EM HIPERTER MAGNÉTICA	
2.4.1 MAGNETITA (Fe ₃ O ₄)	37
2.5 PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	39
2.5.1 MÉTODO SOL-GEL	43
2.6 FUNCIONALIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS	49
2.6.1 ESTABILIDADE COLOIDAL	50
2.6.2 MATERIAIS DE RECOBRIMENTO PARA FUNCIONALIZAÇÃO	52
2.6.2.1 Surfactantes	52
2.6.2.1.1 Citrato de sódio	52
2.6.2.1.2 Ácido cítrico	54
2.6.2.2 Ácidos graxos (ácido oleico)	56
2.6.2.3 Polímero sintético (PEG)	58
2.6.2.4 Polímeros naturais	60
2.6.2.4.1 Alginato de sódio	60
2.6.2.4.2 Quitosana	62
CAPÍTULO 3 - SÍNTESE SOL-GEL DE BAIXA TEMPERATURA NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA: INFLUÊN DO TRATAMENTO TÉRMICO E RELAÇÃO DE EQUIVALÊNCIA CITRA NITRATO	CIA

3.1 INTRODUÇÃO	65
3.2 MATERIAIS E MÉTODOS	66
3.2.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe ₃ O ₄	66
3.2.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe ₃ O ₄	67
3.2.2.1 Determinação da temperatura de tratamento térmico para forma nanopartículas	-
3.2.2.2 Análise estrutural	68
3.2.2.3 Análise morfológica	69
3.2.2.4 Análise Espectroscopia Mössbauer	69
3.2.2.5 Determinação das propriedades magnéticas	70
3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	70
3.3.1 INFLUÊNCIA DA RAZÃO DE EQUIVALÊNCIA CITRATO-NITRATO	70
3.3.1.1 Caracterização do gel e xerogel	70
3.3.1.2 Análise térmica dos xerogeis e dos gases formados	73
3.3.1.3 Análise estrutural	78
3.3.2 INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO TÉRMICO	79
3.3.2.1 Análise morfológica	86
3.3.2.2 Análise de Espectroscopia de Mössbauer	88
3.3.2.3 Análise das propriedades magnéticas	92
CAPÍTULO 4 – FUNCIONALIZAÇÃO DE NANOPART	ÍCULAS
SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA	
4.1 INTRODUÇÃO	
4.2 MATERIAIS E MÉTODOS	
4.2.1 RECOBRIMENTO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe ₃ O ₄	
4.2.1.1 Materiais de recobrimento	98
4.2.1.2 Caracterização térmica e estrutural dos materiais de recobrime	nto 98
4.2.1.3 Recobrimento com citrato de sódio (Fe ₃ O ₄ @Citrato) e ácid (Fe ₃ O ₄ @AC)	
4.2.1.4 Recobrimento com ácido oleico (Fe ₃ O ₄ @AO)	99
4.2.1.5 Recobrimento com PEG-Tween 80 (Fe ₃ O ₄ @PEG)	100
4.2.1.6 Recobrimento com alginato de sódio (Fe ₃ O ₄ @ Alg) e quitosana (Quit)	-
4.2.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe ₃ O ₄ RECOBRIMENTO	
4.2.2.1 FTIR	101
4.2.2.2 Análise térmica	101

4.2.2.3 Espalhamento dinâmico de luz e potencial zeta (ζ)	101
4.2.2.4 Análise morfológica	102
4.2.2.5 Propriedades magnéticas	102
4.2.3 CITOTOXICIDADE	102
4.2.4 ENSAIO DE HEMÓLISE	103
4.3 RESULTADOS E DISCUSÕES	105
4.3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS DE RECOBRIMENTO	105
4.3.1.1 Citrato de sódio	105
4.3.1.2 Ácido cítrico	106
4.3.1.3 Ácido oleico	107
4.3.1.4 Polietilenoglicol (PEG 400)	108
4.3.1.5 Alginato de sódio	110
4.3.1.6 Quitosana	111
4.3.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe3O4 RECOBRIMENTO	
4.3.2.1 Caracterização dos grupos funcionais – FTIR	112
4.3.2.2 Análise térmica	117
4.3.2.3 Estabilidade coloidal	118
4.3.2.4 Análise morfológica	121
4.3.3 CITOTOXICIDADE	127
4.3.4 ENSAIOS DE HEMÓLISE	132
CAPÍTULO 5 – DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE AQUECIMENTO INDUÇÃO MAGNÉTICA	
5.1 INTRODUÇÃO	
5.2 MATERIAIS E MÉTODOS	135
5.2.1 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 1)	135
5.2.1.1 Calibração do sensor de temperatura	140
5.2.1.2 Valor teórico do campo magnético induzido (B) e frequência	140
5.2.1.3 Validação do Sistema 1	141
5.2.2 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 2)	142
5.2.2.1 Calibração do sensor de temperatura	144
5.2.2.2 Valor teórico do campo magnético induzido (B) e frequência	144
5.2.2.2 Condições experimentais	145
5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	145
5.3.1 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 1)	145

5.3.1.1 Calibração do sensor de temperatura	. 145
5.3.1.2 Valor teórico do campo magnético induzido (B) e frequência	. 146
5.3.1.3 Validação do sistema	. 147
5.3.2 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 2)	. 156
5.3.2.1 Calibração do sensor de temperatura	. 156
5.3.2.2 Campo magnético induzido (B) e frequência	. 157
5.3.2.3 Validação do Sistema 2	. 158
CAPITULO 6 – HIPERTERMIA MAGNÉTICA	161
6.1 INTRODUÇÃO	161
6.2 MATERIAIS E MÉTODOS	161
6.2.1 MEDIÇÕES CALORIMÉTRICAS DEPENDENTES DO TEMPO SUSPENSÕES DE NANOPARTÍCULAS	
6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	162
6.3.1 ENSAIOS DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA	. 162
6.3.2 DETERMINAÇÃO DA TAXA DE ABSORÇÃO ESPECÍFICA (SAR)	. 165
CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO	170
CAPÍTULO 8 - SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	171
CAPÍTULO 9 - TRABALHOS PUBLICADOS NO PERÍODO	172
REFERENCIAS	174

ESTRUTURA DA TESE

A Tese está dividida em nove capítulos, conforme mostrado no fluxograma da Figura 1.

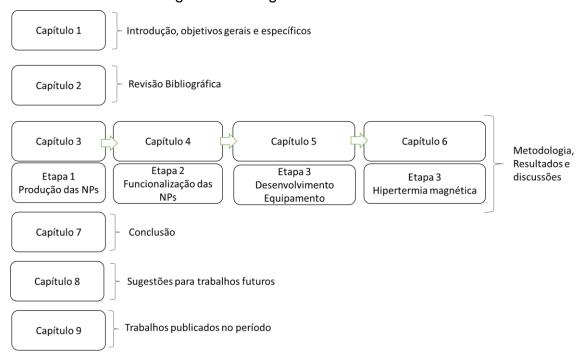


Figura 1: Fluxograma estrutural da tese.

Fonte: Autora, 2023.

O Capítulo 1 apresenta a introdução, objetivos gerais e específicos. No Capítulo 2 é apresentada uma revisão da literatura. Nos Capítulos 3, 4, 5 e 6 são apresentados as metodologias e os resultados e discussão referentes a cada etapa do trabalho. A primeira etapa do trabalho é apresentada no Capítulo 3 e se refere à síntese das nanopartículas magnéticas (NPs). As amostras que apresentaram as melhores propriedades foram selecionadas para a segunda etapa. Na segunda etapa, as nanopartículas selecionadas foram funcionalizadas utilizando-se diferentes materiais de recobrimento. Os métodos utilizados e os resultados de tal etapa são apresentados no Capítulo 4. O Capítulo 5 apresenta a construção e os ensaios de funcionamento de um sistema de aquecimento por indução magnética. No Capítulo 6 são apresentados os ensaios de hipertermia magnética, avaliando-se o aquecimento das nanopartículas de Fe₃O₄ pura e com os diferentes tipos de recobrimentos, utilizando-

se o equipamento desenvolvido. No Capítulo 7 é apresentada a conclusão do trabalho. No Capítulo 8 são apresentadas sugestões para trabalhos futuros. Por fim, Capítulo 9 apresenta os trabalhos publicados no período em que a tese foi realizada.

CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

O câncer está se tornando o principal problema de saúde pública global. As estimativas até 2035, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é que poderão surgir no mundo 24 milhões de novos casos e 14,5 milhões de mortes relacionadas ao câncer por ano. A incidência e a mortalidade por câncer vêm aumentando no mundo, em parte pelo envelhecimento, pelo crescimento populacional, como também pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2021).

O termo câncer é designado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que se espalham rapidamente para tecidos e órgãos. Ao adotarem uma nova resolução sobre câncer, líderes de saúde de vários países – incluindo o Brasil – reafirmaram a importância do controle da doença como prioridade crítica para a saúde e o desenvolvimento na 70ª Assembleia Mundial de Saúde, em Genebra (2017). O atual Plano de Ação Global da Organização das Nações Unidas (ONU) sobre doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) e as metas ambiciosas dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) das Nações Unidas para 2030, incluindo o ODS 3 (boa saúde e bem-estar), cria um cenário de oportunidades para investir no combate ao câncer, uma das principais DCNTs. Desta forma, a meta 3.4 do ODS 3 cita que: "Até 2030, reduzir em um terço a mortalidade prematura por doenças não transmissíveis via prevenção e tratamento, e promover a saúde mental e o bem-estar".

Atualmente, os tratamentos convencionais envolvem cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou uma combinação dessas abordagens (INCA, 2019). No entanto, esses tratamentos apresentam baixa seletividade, o que resulta em efeitos tóxicos aos tecidos saudáveis circundantes, bem como em inúmeros efeitos colaterais (INCA, 2019; YU *et al.*, 2020). Todavia, nenhuma delas por si só consegue erradicar totalmente o tecido tumoral maligno. O tratamento cirúrgico é o que oferece a melhor chance de cura. Por isso, diversos são os esforços para o desenvolvimento de novos

tratamentos para essas doenças, com menos efeitos colaterais, alta segurança e melhor eficiência. Entretanto, poucas novidades foram adicionadas à terapêutica convencional.

A hipertermia é uma proposta de tratamento promissora, onde as células tumorais são afetadas pela elevação da temperatura local na ordem de 43 a 45 °C. Nestas condições, as células cancerosas são mais sensíveis ao efeito citotóxico do calor e, portanto, a hipertermia causa morte celular das células tumorais com nenhum efeito sobre as células sadias (BEIK *et al.*, 2016; YU *et al.*, 2020).

O aumento de temperatura requerido pela hipertermia pode ser atingido, entre outros métodos, pelo uso de nanopartículas magnéticas. Isto se deve ao fato de que podem ser orientadas e localizadas no alvo terapêutico devido ao seu comportamento superparamagnético, que permite que ocorra magnetização apenas na presença de um campo aplicado. Embora muitos materiais venham sendo estudados, os óxidos de ferro (Fe₃O₄ e γ-Fe₂O₃) são a única classe de nanopartículas magnéticas aprovadas para aplicações *in vivo* pela FDA (*Food and Drug Administration*) e apresentam maiores avanços para aplicações biomédicas. Estas nanopartículas apresentam como vantagens a biocompatibilidade (WANG *et al.*, 2021), baixa toxicidade e comportamento superparamagnético, ou seja, a remanência magnética da partícula é nula. Essa última propriedade é necessária também, a fim de evitar a aglomeração das partículas que pode causar danos como entupimento e/ou trombose.

As propriedades magnéticas das nanopartículas são fortemente afetadas pelo processo de obtenção das mesmas. Uma estratégia para melhorar a magnetização de saturação (Ms) e o SAR (*Specific Absorption Rate*) poderia ser um ajuste nas condições de síntese. O método de síntese por coprecipitação é bastante difundido, mas possui a inconveniência de não ter rigoroso controle do tamanho das partículas (LAGROW *et al.*, 2019; NKURIKIYIMFURA *et al.*, 2020). Outra desvantagem é que a síntese deve ser realizada em atmosfera inerte (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019). O método sol-gel é uma das abordagens sintéticas para preparar nanopartículas de óxidos metálicos já bem estabelecida. Essa técnica de síntese permite o desenvolvimento de materiais cristalinos, homogêneos e de alta pureza. Além disso, um grande número de parâmetros pode ser modificado neste método, aumentando assim a margem de trabalho disponível associada à preparação de produtos com tamanhos e formas de partículas diversos. As propriedades magnéticas também

podem ser alteradas dependendo do tipo de tratamento térmico aplicado. Altas temperaturas podem aumentar o magnetismo, porém aumentam também a remanência magnética e o tamanho do cristalito e, consequentemente, da partícula (VENTURINI et al., 2019). Temperaturas de tratamento térmico muito baixas podem não formar fases cristalinas.

Trabalhos que abordam a síntese sol-gel de magnetita na literatura utilizam temperaturas sempre acima de 200 °C (TANG et al., 2004; XU et al., 2007; QI; YAN; LI, 2010; HASANPOUR et al., 2013; HAMED SADABADI, 2015; JALIL et al., 2017; HU et al., 2019a; PARMAR et al., 2019) e diferentes reagentes e aditivos para modificação de pH (ZHANG et al., 2016; HU et al., 2019a; PARMAR et al., 2019). Na maioria dos trabalhos, o etilenoglicol é usado como agente complexante. Principalmente, neste caso, temperaturas acima de 400 °C precisam ser utilizadas para eliminar compostos orgânicos. Da mesma forma, temperaturas acima de 500 °C já demonstram o surgimento da fase hematita. Alguns trabalhos tentam resolver esse problema com o controle do pH. Normalmente, a amônia é usada para elevar o pH para valores entre 7 e 10 e reduzir a possibilidade de precipitação de hematita. Outros casos usam cloretos férricos como fonte de ferro, etanol, dimetilformamida como solvente ou ácido pícrico como agente explosivo fraco. Mesmo assim, temperaturas acima de 400 °C precisam ser utilizadas para formação de fases. Em todos os casos, as proporções entre os reagentes foram mantidas constantes.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver, pela primeira vez, um método para sintetizar nanopartículas de magnetita superparamagnéticas, usando o processo sol-gel de citrato-nitrato seguido de tratamento térmico em baixa temperatura (130-170°C). Ácido cítrico e nitrato férrico, em diferentes proporções de equivalência, foram usados para obter nanopartículas nanométricas e superparamagnéticas de magnetita. É importante destacar que o método de síntese adotado apresenta caráter verde, uma vez que emprega reagentes de origem renovável, tais como o ácido cítrico proveniente de fontes naturais, e é conduzido em condições brandas, com baixo consumo energético e sem geração de resíduos tóxicos durante a síntese.

Ainda, para a efetiva aplicação *in vivo*, o principal obstáculo é fazer com que as nanopartículas alcancem um local específico no organismo, sejam estáveis nos fluidos corpóreos e tenham reduzida toxicidade. Para que isso seja possível, uma

funcionalização que recubra as nanopartículas com materiais orgânicos ou inorgânicos é necessária. No entanto, após as sucessivas etapas de recobrimento, as propriedades magnéticas das nanopartículas normalmente são prejudicadas. Além disso, não há um consenso sobre o melhor tipo de agente funcionalizante a ser utilizado. Alguns trabalhos citam que somente a síntese verde é eficaz (JALIL et al., 2017; NNADOZIE; AJIBADE, 2020; BRAIM et al., 2022), outros alegam que biopolímeros são mais eficientes (JARDIM et al., 2018; HUANG et al., 2022) e outro, ainda, que polímeros sintéticos biocompatíveis são mais promissores (MINAEI et al., 2022). Sendo assim, se faz necessário um estudo sistematizado para se avaliar a funcionalização com maior potencial de melhorar a estabilidade e biocompatibilidade, sem que as propriedades magnéticas sejam afetadas significativamente. Neste nanopartículas superparamagnéticas de magnetita sentido, obtidas foram funcionalizadas com diferentes materiais (citrato de sódio, ácido cítrico, ácido oleico, PEG 400, alginato de sódio e quitosana). Foram avaliadas a citotoxidade das nanoparticulas sem e com recobrimento em células de fibroblasto murino L929 e biocompatibilidade sanguínea (ensaio de hemólise, in vivo).

A taxa de absorção especifica (SAR) das nanopartículas sem e com recobrimento foram determinados utilizando-se um sistema de aquecimento por indução magnético desenvolvido durante a realização deste trabalho. O sistema gera um campo magnético alternado, utilizando uma fonte de alimentação e um módulo ZVS acoplado a uma bobina para gerar um campo magnético. O sistema desenvolvido, juntamente com as nanopartículas desenvolvidas, geram hipertermia magnética.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver nanopartículas de magnetita superparamagnéticas funcionalizadas que mantenham propriedades de estabilidade coloidal, magnéticas e de viabilidade celular adequadas para serem utilizadas no tratamento do câncer por meio da técnica de hipertermia.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estudar os efeitos dos parâmetros de síntese das nanopartículas de Fe₃O₄, obtidas pelo método sol-gel citrato/nitrato, no tamanho, morfologia e nas propriedades magnéticas;
- Avaliar o efeito da funcionalização das nanopartículas com diferentes agentes funcionalizantes na estabilidade, citotoxicidade e nas propriedades magnéticas;
- Desenvolver um sistema de geração de campo magnético alternado para avaliação de hipertermia magnética.
- Avaliar os efeitos dos parâmetros de síntese e funcionalização das nanopartículas obtidas na hipertermia magnética.

CAPÍTULO 2 - FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 INTRODUÇÃO

Esse capítulo reporta a fundamentação teórica necessária e utilizada para embasar este trabalho.

Parte desse capítulo foi publicada em formato de capítulo de livro no livro Technological Applications of Nanomaterials editado pela Springer Nature:

POLLA, M. B.; MONTEDO, O. R. K.; ARCARO, SABRINA. Nanomaterials for Magnetic Hyperthermia. In: Annelise Kopp Alves. (Org.). Technological Applications of Nanomaterials. 1ed.: SpringerNature, 2021, v. 1, p. 1-236.

https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-86901-4_10

A outra parte está sendo organizada como um artigo de revisão da literatura e irá envolver os diferenciais dos métodos de síntese de nanopartículas magnetita para aplicá-las na área biomédica.

2.2 MAGNETISMO DOS MATERIAIS

Todas as substâncias, sejam elas sólidas, líquidas ou gasosas, apresentam, independentemente da temperatura, alguma característica magnética. Portanto, o magnetismo é uma propriedade básica de qualquer material. O ferro, alguns aços e a magnetita, de ocorrência natural, são exemplos bem conhecidos de materiais magnéticos. No entanto, todas as substâncias são influenciadas, em maior ou menor grau, pela presença de um campo magnético aplicado (CALLISTER, 2007).

O momento magnético pode ser considerado como a quantidade magnética elementar. Por sua vez, a magnetização de um material é determinada pelo ordenamento e comportamento coletivo dos seus momentos magnéticos. O momento magnético é resultante do movimento orbital dos elétrons ao redor do núcleo atômico (momento magnético orbital) ou do movimento do *spin* do elétron sobre seu próprio eixo (momento magnético de *spin*) (SHIGEYOSI, 2017). Os materiais podem ser

classificados conforme o arranjo dos momentos magnéticos em resposta ao campo aplicado, conforme mostrado na Figura 2 (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019):

Materiais diamagnéticos: Não apresentam momentos magnéticos na ausência de campo magnético, mas geram momentos magnéticos no sentido oposto ao campo aplicado resultando em força de repulsão;

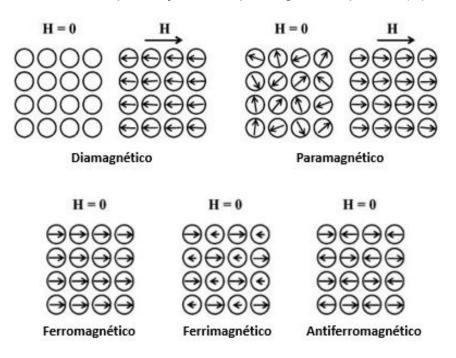
Materiais paramagnéticos: Na ausência de campo magnético, os momentos magnéticos estão orientados aleatoriamente, pois a energia térmica disponível no sistema impede a interação entre os momentos magnéticos. Quando o campo magnético é aplicado, os dipolos magnéticos se alinham na mesma direção e sentido do campo;

Materiais ferromagnéticos: Apresentam momentos magnéticos permanentes. Mesmo após removido o campo magnético, o material conserva grande parte da magnetização;

Materiais ferrimagnéticos: Na ausência de campo magnético, alguns momentos magnéticos fortes e fracos se acoplam de maneira antiparalela, resultando em momento magnético total reduzido;

Materiais antiferromagnéticos: Na ausência de campo magnético, os dipolos magnéticos se acoplam de forma antiparalela e se neutralizam mutuamente.

Figura 2: Representação do arranjo de dipolos magnéticos de diferentes materiais, na ausência e presença de campo magnético aplicado (H).



Fonte: Adaptado de Das et al. (2019).

Outro conceito importante é o de domínio magnético. A região dentro do material em que os momentos magnéticos formam uma magnetização espontânea é denominada domínio magnético. Quando os domínios magnéticos estão distribuídos de forma aleatória, o material não apresenta magnetização. Ao ser aplicado um campo magnético externo, os domínios magnéticos tendem a se organizar, orientando-se na direção do campo aplicado, até atingir um valor máximo de saturação, ou magnetização de saturação (Ms). Removido o campo aplicado, o grau de alinhamento dos domínios magnéticos diminui ou retorna à condição inicial. A magnetização do material a campo zero é denominada magnetização remanente (MR). Quando o grau de alinhamento não retorna à condição inicial (MR≠0), o material apresenta histerese magnética: é o caso dos materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos. O campo necessário para anular a magnetização remanente é denominado campo coercivo (Hc) (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019).

A Figura 3 mostra a dependência do campo coercivo (Hc) e a organização em domínios magnéticos, com relação ao diâmetro da partícula (D).

Monodomínio Tamanho Crítico Multidomínio

September de la companya del companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya de la companya de la companya del companya de la companya del companya de la companya de la companya del companya de la compa

Figura 3: Correlação entre tamanho de partícula, campo coercivo e estruturas de domínio magnético.

Fonte: Adaptado de Soares et al. (2021).

Reduzindo-se o tamanho das partículas para poucos nanômetros, a região do domínio também é reduzida até um valor crítico. Quando o diâmetro da partícula é menor que o diâmetro crítico (D<Dc), ocorre a formação de um monodomínio e o material apresenta comportamento superparamagnético. Próximo do diâmetro crítico (Dc) é necessário um campo coercivo de grande amplitude. As nanopartículas superparamagnéticas, por apresentar um único domínio magnético, são mais suscetíveis ao campo aplicado.

A variação de magnetização (M) em função do campo aplicado (H) é a principal relação que define as propriedades magnéticas dos materiais (Figura 4). Estas propriedades são: M_S, M_R e H_C. Os materiais ferromagnéticos apresentam histerese na curva de magnetização, pois conservam parte da magnetização mesmo após a remoção do campo magnético aplicado (Figura 4) (SOARES *et al.*, 2021).

Ferromagnéticos Superparamagnéticos Hc

Figura 4: Representação esquemática do ciclo de histerese para materiais ferromagnéticos e superparamagnéticos.

Fonte: Adaptado de Soares et al. (2021).

Em materiais superparamagnéticos (SPM), a curva de magnetização em função do campo aplicado apresenta M_R e H_C nulos, ou seja, a partícula não apresenta histerese magnética (Figura 4). Esta característica confere grandes vantagens para diversas aplicações, mas principalmente para aplicações em hipertermia. Neste caso, as partículas perdem a magnetização após o fim da aplicação do campo magnético (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019).

2.3 HIPERTERMIA MAGNÉTICA

A palavra "hipertermia" tem origem grega, sendo composta pelos termos "hiper" (que significa "subir" ou "acima") e "therme" (que significa "calor"). A hipertermia é um tratamento no qual uma região afetada por um tumor é submetida a temperaturas elevadas, geralmente entre 43 e 45°C, com o objetivo de destruir as células cancerosas ou torná-las mais suscetíveis à ação de medicamentos anticâncer e radiação. As células cancerosas são mais sensíveis ao calor do que as células saudáveis, e temperaturas acima de 42°C podem interromper os processos

enzimáticos que garantem a sobrevivência delas, levando à sua destruição (RAJAN; SAHU, 2020).

No entanto, é importante ressaltar que temperaturas acima de 45°C podem resultar em estresse térmico no organismo humano, o que pode levar a danos celulares, desidratação e outras alterações fisiológicas, além de sintomas como tontura, náusea e fraqueza. Por isso, a hipertermia magnética como tratamento terapêutico deve ser cuidadosamente monitorada e mantida dentro de faixas de temperatura seguras e adequadas, a fim de minimizar os efeitos indesejados no tecido saudável circundante e evitar complicações para o paciente (RAJAN; SAHU, 2020).

Diferentes abordagens têm sido empregadas para gerar hipertermia em regiões tumorais, como técnicas envolvendo laser, microondas, radiofrequência e ultrassom (DANEWALIA; SINGH, 2021). No entanto, como a fonte de energia nestas técnicas é externa, a maior parte da energia é dissipada nas células saudáveis ao longo do caminho da radiação. Esta falta de seletividade causa danos aos tecidos saudáveis (BEIK *et al.*, 2016).

Neste contexto, nanopartículas superparamagnéticas têm sido pesquisadas como agentes de hipertermia, com o intuito de oferecer um tratamento localizado. Essas nanopartículas, quando submetidas a um campo magnético alternado, liberam calor devido aos mecanismos de relaxamento de Néel ou Brown (BEIK *et al.*, 2016). O aquecimento local pode atingir temperaturas na ordem de 43 a 45 °C, dependendo da intensidade e da frequência de oscilação do campo magnético e das características intrínsecas das partículas (BAÑOBRE-LÓPEZ; TEIJEIRO; RIVAS, 2013; HEDAYATNASAB; ABNISA; DAUD, 2017).

O tratamento de hipertermia magnética consiste em injetar nanopartículas magnéticas biocompatíveis diretamente no tumor ou em vasos sanguíneos que o irrigam. Após atingir o alvo terapêutico, é aplicado um campo magnético alternado para que as nanopartículas magnéticas gerem calor. Neste sentido, durante a aplicação do campo magnético alternado, a direção de magnetização das partículas é continuamente revertida, gerando calor necessário para causar a lise das células tumorais (LIMA-TENÓRIO *et al.*, 2015; DEY *et al.*, 2018). Se essa temperatura puder ser mantida na faixa preferencial de 43 - 45 °C por 30 min ou mais, o tumor pode ser total ou parcialmente destruído. A Figura 5 ilustra o tratamento por hipertermia magnética.

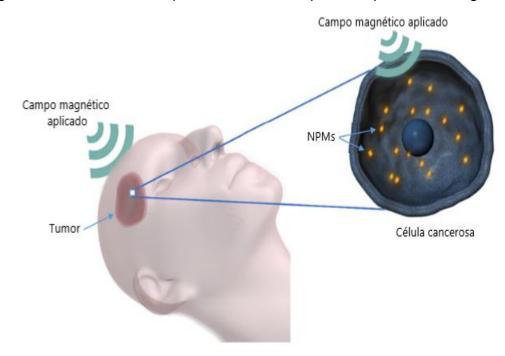


Figura 5: Tratamento de hipertermia mediado por nanopartículas magnéticas.

Fonte: Adaptado BEIK et al. (2016).

A minimização dos danos aos tecidos normais circunvizinhos faz da magnetohipertermia uma técnica promissora para o tratamento de cânceres diversos (CHATTERJEE; DIAGARADJANE; KRISHNAN, 2011). Para esta aplicação, é necessário que as nanopartículas estejam dispersas em uma solução com pH fisiológico (ferrofluidos) e sejam estáveis. Simplificadamente, para induzir a hipertermia especificamente no alvo, as nanopartículas magnéticas são guiadas e retidas na região tumoral por um gradiente de campo magnético externo, após a administração.

As vantagens da utilização de nanopartículas de óxidos magnéticos em aplicações biomédicas envolvem (SARGENTELLI; FERREIRA, 2010; FONTANIVE *et al.*, 2014; DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019):

- i) a capacidade de interagir com as entidades biológicas de interesse, devido ao controle de tamanho;
- ii) a capacidade de responder a um gradiente externo de campo magnético. Como os tecidos humanos são penetráveis ao campo magnético, as nanopartículas podem ser transportadas para tecidos de interesse, como por exemplo tumores, e apresentar ação específica; e

iii) uma grande razão área superficial/volume, o que permite a modificação da superfície. Com o aumento da área superficial, também aumentam o número de átomos na superfície, resultando em uma alta reatividade química e maior adsorção na superfície. A superfície pode ser modificada para melhorar a estabilidade, evitar a agregação das partículas, melhorar a biocompatibilidade e a dispersão, aumentando assim o tempo de circulação *in vivo* e, ao mesmo tempo, amenizando sua citotoxicidade.

A hipertermia magnética é uma técnica promissora no tratamento do câncer, mas apresenta algumas desvantagens. As nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas (SPIONs) podem aglomerar durante a aplicação do campo magnético, ser instáveis e dissolver, liberando ferro, o que pode promover o crescimento do câncer (DANEWALIA; SINGH, 2021).

Dessa forma, para aplicações biomédicas, como a de hipertermia, as nanopartículas magnéticas devem apresentar um alto valor de magnetização, comportamento superparamagnético em temperatura ambiente, controle de forma e uma faixa estreita de distribuição de tamanho (FONTANIVE et al., 2014).

2.3.1 MECANISMOS DE GERAÇÃO DE CALOR DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Na hipertermia magnética, os dois principais mecanismos responsáveis pela geração de calor a partir das nanopartículas magnéticas são: perdas por histerese e perdas por relaxação magnética (relaxamento de *Néel* ou *Brown*). Em nanopartículas que apresentam multidomínio magnético, o efeito do aquecimento acontece devido às perdas por histerese. A relaxação magnética ocorre principalmente em nanopartículas de domínio único ou superparamagnéticas, conforme ilustrado na Figura 6 (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019).

Perdas de relaxamento

NPs de domínio único:

NPs multidomínios:

Neel relaxamento:

H

Histerese:

H

Momento magnético atômico

Momento magnético efetivo

Parede de domínio

Figura 6: Principais mecanismos de geração de calor via nanopartículas magnéticas sob campo magnético aplicado.

Fonte: Adaptado de BEIK et al. (2016).

O relaxamento de *Néel* está relacionado à mudança de direção do momento magnético. Este mecanismo de relaxamento é o único que ocorre quando as nanopartículas são imobilizadas nas células tumorais (BEIK *et al.*, 2016). Quando o campo magnético é removido, os momentos magnéticos das nanopartículas cessam após um tempo de relaxamento (τ), devido à agitação térmica (kT). No caso das nanopartículas superparamagnéticas, a barreira de energia para o relaxamento magnético está descrita por KV, sendo K a anisotropia magnética e V o volume das partículas. Esse tempo de relaxamento é denominado tempo de relaxamento de Néel (τ _N) e diminui rapidamente junto com o volume das partículas (BEIK *et al.*, 2016). O tempo de relaxação de Néel pode ser calculado pela equação 1:

$$au_N = au_0 e^{\frac{KV_M}{kT}}$$
 (Equação 1)

onde τ_0 é a frequência característica de inversão (10^{-9} s), K é a constante de anisotropia magnética, V_M é o volume das partículas, k é a constante de *Boltzmann* e T é a temperatura.

Por sua vez, a liberação de calor por relaxação de *Brown* está relacionada com a rotação das partículas e choques entre elas em meio líquido. Este mecanismo ocorre no fluido magnético e está relacionado à viscosidade do líquido transportador (η). O tempo de relaxação de Brown pode ser calculado pela equação 2:

$$au_B = rac{3\eta V_h}{kT}$$
 (Equação 2)

onde V_h é o volume hidrodinâmico da partícula e η é a viscosidade do fluido magnético.

Durante a reversão da magnetização, as partículas percorrem o caminho mais fácil e de menor tempo de relaxamento. O tempo de relaxamento efetivo (7) é dado pela equação 3:

$$\tau = \frac{\tau_B \tau_N}{\tau_B + \tau_N}$$
 (Equação 3)

Para aplicação de hipertermia, nanopartículas magnéticas pequenas (< 15 nm) são mais apropriadas para transformação de energia magnética em energia térmica, pois necessitam de menor energia para rotação dos momentos magnéticos.

2.3.2 DETERMINAÇÃO DA TAXA DE ABSORÇÃO ESPECÍFICA

A transformação de energia magnética em energia térmica é quantificada por meio do valor da taxa de absorção específica (SAR), que depende de vários parâmetros, incluindo o tamanho, a forma e as propriedades magnéticas das nanopartículas, a frequência e a amplitude do campo magnético aplicado, as características do material de revestimento e a funcionalização da superfície (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019). O valor da SAR pode ser calculado utilizando-se a equação 4:

$$SAR = c \left(\frac{dT}{dt}\right) \left(\frac{M}{m}\right)$$
 (Equação 4)

onde c é o calor específico da amostra, dT/dt é a inclinação inicial da curva temperatura-tempo, M é a massa total da amostra e m é a massa de partículas magnéticas presentes na amostra.

Para se avaliar a capacidade intrínseca das nanopartículas magnéticas de gerar calor, independente da intensidade e frequência do campo magnético, o valor da potência intrínseca à perda (ILP) do ferrofluido pode ser calculado utilizando-se a equação 5 (FOTUKIAN *et al.*, 2019):

$$ILP (nHm^2kg^{-1}) = \frac{SAR}{f \times H^2}$$
 (Equação 5)

onde f é a frequência e H é a intensidade do campo magnético aplicado.

No caso da magnetita (Fe₃O₄), o SAR pode variar amplamente dependendo das condições experimentais. No entanto, alguns estudos relataram valores de SAR na faixa de 100 a 400 W/g para magnetita, quando utilizada em combinação com campos magnéticos alternados com frequências entre 100 e 500 kHz e intensidades entre 10 e 50 kA/m. Vale salientar que as nanopartículas com alto valor de SAR são desejáveis para aplicações clínicas, pois permitem o uso de uma dosagem menor de nanopartículas (DAS; COLOMBO; PROSPERI, 2019).

2.4 NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA MAGNÉTICA

As nanopartículas de óxidos magnéticos são compostas normalmente por materiais da classe das ferritas. Essa classe de materiais é baseada em compostos mistos de óxido de ferro (III) (Fe₂O₃) e um ou mais óxidos de metais de transição (SOOHOO, 1960). Neste caso, as nanopartículas mais estudadas e com grande

interesse científico e tecnológico são a magnetita (Fe₃O₄), maghemita (γ-Fe₂O₃), ferrita de cobalto (CoFe₂O₄), ferrita de níquel (NiFe₂O₄), entre outros.

A primeira vantagem do uso das nanopartículas de óxidos magnéticos para aplicações biomédicas reside no fato de se conseguir um controle do tamanho destas estruturas, a partir da manipulação dos parâmetros de síntese, desde poucos nanômetros até centenas de nanômetros, o que as coloca em dimensões menores que as células (10 – 100 µm) ou em tamanhos comparáveis a vírus (20 – 450 nm), proteínas (5 – 50 nm) ou genes (2 nm de largura e 10 – 100 nm de comprimento). Isso significa que as nanopartículas são capazes de interagir com a entidade biológica de interesse (SARGENTELLI; FERREIRA, 2010; FONTANIVE *et al.*, 2014). A segunda vantagem é que essas partículas são superparamagnéticas, ou seja, são capazes de responder a um gradiente externo de campo magnético apenas quando o campo é aplicado. Como os tecidos humanos apresentam penetrabilidade ao campo magnético, essas nanopartículas podem ser transportadas para tecidos de interesse e apresentar ação específica. Além disso, as partículas superparamagnéticas não retêm qualquer magnetização remanescente, após remoção do campo magnético, sendo assim de interesse para as aplicações *in vivo* (BERRY; CURTIS, 2003).

Esse fato é muito importante, pois partículas paramagnéticas (com tamanho superior a 20 nm) se agregam após a exposição a um campo magnético e, assim, podem provocar problemas como embolia. Para otimizar os balanços entre as contribuições de *Néel* e *Brown* (LÉVY *et al.*, 2008), os tamanhos mais adequados das partículas para esta aplicação estão em torno de 15 nm. Como já abordado anteriormente, atualmente os óxidos de ferro, magnetita (Fe₃O₄) (ASGARI *et al.*, 2021; GAWALI *et al.*, 2021) e maghemita (γ-Fe₂O₃) (GE; FU; KONG, 2020; SHAW *et al.*, 2021) são a única classe de nanopartículas magnéticas aprovadas para aplicações *in vivo* pela FDA (*Food and Drug Administration*). Essas nanopartículas apresentam como vantagens a biocompatibilidade (WANG *et al.*, 2021), baixa toxicidade (KHMARA *et al.*, 2019) e comportamento superparamagnético.

Além dos óxidos de ferro citados, também estão sendo estudados outros tipos de ferritas para aplicação em hipertermia, como: CoFe₂O₄ (PHONG *et al.*, 2018; MUNJAL *et al.*, 2019; MANOHAR *et al.*, 2020; SULEMAN; RIAZ, 2020), NiFe₂O₄ (EGIZBEK *et al.*, 2020; LEMINE *et al.*, 2020), CuFe₂O₄ (KOMBAIAH *et al.*, 2018; FOTUKIAN *et al.*, 2020), ZnFe₂O₄ (KERROUM *et al.*, 2019; AMIRI *et al.*, 2020) e

MnFe₂O₄ (MONDAL *et al.*, 2019a, 2019b; PATADE *et al.*, 2020), além de outros óxidos (PHUMYING *et al.*, 2013; AVANCINI *et al.*, 2019; TONELLI *et al.*, 2020).

A classe de materiais das ferritas são materiais baseados em compostos mistos de óxido de ferro (III) (Fe₂O₃) e um ou mais óxidos de metais de transição. Sua fórmula geral é MFe₂O₄, onde M é um íon divalente (Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺ e Mn²⁺). Essa estrutura é caracterizada pelo empacotamento de íons de oxigênio em um arranjo cúbico de face centrada. Entre os íons de oxigênio, encontram-se íons de Fe³⁺ e M²⁺ ocupando interstícios tetraédricos e octaédricos. A representação mais geral desta estrutura é apresentada pela (equação 6):

$$(M_{(1-x)}^{2+}Fe_x^{3+})_{_A}[Fe_{(2-x)}^{3+}M_x^{2+}]_{_B}O_4^{2-}$$
 (Equação 6)

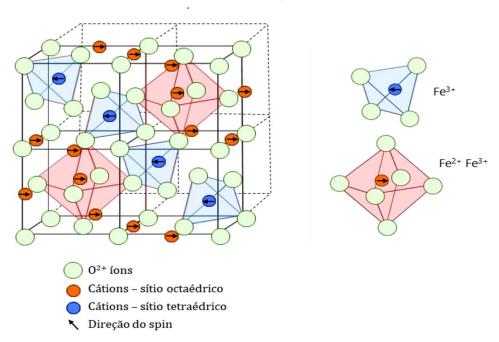
onde x é o parâmetro de ocupação dos íons metálicos; os parênteses são os sítios tetraédricos e os colchetes, os sítios octaédricos.

Quando os íons M^{2+} estiverem ocupando os sítios tetraédricos e o Fe^{3+} os sítios octaédricos, temos uma estrutura cristalina do tipo espinélio direto (x=0). Se os íons Fe^{3+} estiverem igualmente divididos entre os sítios tetraédricos e octaédricos e os íons metálicos divalentes ocuparem os sítios octaédricos, a estrutura é denominada espinélio inverso (x=1). No caso desses cátions estarem distribuídos, temos um espinélio misto.

2.4.1 MAGNETITA (Fe₃O₄)

A magnetita (Fe₃O₄) é um dos óxidos de ferro mais estudados e tecnologicamente utilizados. É uma ferrita que apresenta uma estrutura cristalina do tipo espinélio inverso (x=1). Essa estrutura é caracterizada pelo empacotamento de íons de oxigênio em um arranjo cúbico de face centrada. Entre os íons de oxigênio encontram-se íons de Fe⁺³ e Fe⁺² ocupando interstícios tetraédricos e octaédricos (MORALES *et al.*, 2019). A Figura 7 é uma representação da célula unitária da magnetita.

Figura 7: Representação esquemática da estrutura cristalina da magnetita, mostrando a posição dos íons O²⁺, dos cátions Fe²⁺ e Fe³⁺, dos sítios octaédricos e tetraédricos e a direção dos *spins*.



Fonte: Autora, 2023.

A composição química é representada pela formula (Fe³+)A[Fe²+Fe³+]BO4. Tratando-se de uma magnetita estequiométrica, a relação entre Fe²+ e Fe³+ é de 1:2. Nos interstícios tetraédricos se encontram os íons Fe³+ e nos octaédricos os íons Fe²+ e Fe³+. Os íons Fe³+ são divididos igualmente entre as posições tetraédricas e octaédricas e, sendo assim, não resultam em um momento magnético. Os íons Fe²+, no entanto, ocupam somente os sítios octaédricos e são responsáveis pelo comportamento magnético do material.

Desvios desta relação estequiométrica da fase pura de magnetita, devido à oxidação de Fe²⁺ para Fe³⁺, normalmente resultam em γ-Fe₂O₃ (maghemita). Durante o processo de síntese, ou após, pode ocorrer a oxidação da magnetita e formação de maghemita. Essa transformação é visível pela mudança de cor de preto para marrom avermelhado (GASPAR *et al.*, 2016). A Tabela 1 apresenta algumas propriedades da magnetita e maghemita, que permitem distinguir entre estas fases do óxido de ferro semelhantes.

Tabela 1: Propriedades dos óxidos de ferro.

Mineral	Magnetita (Fe₃O₄)	Maghemita (γ-Fe ₂ O ₃)		
Cor	Preto	Marrom avermelhado		
Densidade (g/cm³)	5,18	4,87		
Estrutura Cristalográfica	Cúbico	Cúbico ou tetragonal		
Dimensão da célula cúbica (nm)	0,8396	0,8347		
Temperatura de Curie (K)	850	820-986		
Saturação de magnetização a 300 K (emu/g)	92-100	60-80		

Fonte: Adaptado de Gaspar et al. (2016).

Em temperatura ambiente, a magnetita a granel apresenta comportamento ferrimagnético, alta temperatura de Curie (~ 850 K), alta magnetização de saturação (92 emu/g, T=20 °C) e campo coercivo entre 200 e 400 Oe. As nanopartículas de Fe₃O₄ com tamanho abaixo de 20 nm apresentam comportamento superparamagnético (GASPAR *et al.*, 2016). M_S, M_R e H_C variam de acordo com o tamanho das nanopartículas.

2.5 PRODUÇÃO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Diversos métodos de síntese foram desenvolvidos para produzir nanopartículas magnéticas com bom controle de forma, composição e distribuição de tamanho. Nanopartículas magnéticas podem ser produzidas utilizando-se processos físicos ou químicos.

Os processos físicos, conhecidos como *top-down* (de cima para baixo), consistem na redução de materiais de tamanho maior para micro e nanoescala, partindo de materiais macroscópicos (STANICKI *et al.*, 2015). A principal técnica envolvida é a moagem em altas energias. No entanto, o processo é demorado e envolve tecnologias de alto custo. As nanopartículas superparamagnéticas

produzidas por processos físicos apresentam formas irregulares, "cantos vivos" e distribuição de tamanho não uniforme; neste caso, acabam não sendo interessantes para aplicações na área de hipertermia (LIU *et al.*, 2020).

Processos químicos são processos *bottom-up* (de baixo para cima), consistem em métodos que constroem a nanoestrutura átomo por átomo. Atualmente, as nanopartículas superparamagnéticas comercializadas são produzidas utilizandose métodos químicos, devido ao maior controle de tamanho, forma e composição química (MARCELO *et al.*, 2020). Dentre os métodos químicos, são empregados: síntese sol-gel (LEMINE *et al.*, 2014; SÁNCHEZ *et al.*, 2016; JASSO-TERÁN *et al.*, 2017; PHD *et al.*, 2020), coprecipitação (KLENCSÁR *et al.*, 2018; KUSIGERSKI *et al.*, 2019; MOHAMMADI *et al.*, 2021), decomposição térmica (VUONG *et al.*, 2020), hidrotermal ou solvotérmica (ZARGAR *et al.*, 2018; FOTUKIAN *et al.*, 2020), microemulsão (CHIN; YAACOB, 2007; ZHANG; LIAO; BAKER, 2010), entre outras.

As propriedades magnéticas das nanopartículas são fortemente afetadas pelo processo de síntese. A Tabela 2 mostra algumas diferenças nas metodologias, bem como nos resultados obtidos.

Recentemente, também estão sendo desenvolvidas rotas biológicas para produção de nanopartículas superparamagnéticas, que abrangem desde procedimentos microbianos, até procedimentos que utilizam plantas e fungos (NARAYANAN; SAKTHIVEL, 2010). Essas novas rotas são ecológicas e sustentáveis, pois se apoiam em procedimentos de fabricação simples, rápidos e diretos, além de utilizarem tecnologias econômicas e que geram menos resíduos (NARAYANAN; SAKTHIVEL, 2010; MAJIDI *et al.*, 2016).

Para aplicações de maior interesse, como as biomédicas, as nanopartículas magnéticas devem apresentar comportamento superparamagnético em temperatura ambiente, controle de forma e uma faixa estreita de distribuição de tamanhos das partículas (FONTANIVE et al., 2014).

Tabela 2: Condições de síntese, tamanho de partícula (d) e magnetização de saturação (Ms) de nanopartículas magnéticas.

	Reagentes		Temperatura	Tempo de	d	Ms	
Método	precursores de Fe	Solvente	de reação (°C)	reação	(nm)	emu/g	REF
Coprecipitação	FeCl ₃ , FeSO ₄	água	25	3 h	10-14	51–62	Anbarasu et al., (2015)
	FeCl ₂ , FeCl ₃	água	80	30 min	9–12	-	Panta et al., (2014)
	FeCl ₂ , FeCl ₃	água	25	10 min	25	63	Nhurikiyimfura et al., 2020
Decomposição térmica	Fe(acac) ₃ , Fe(CO) ₅	éter difenílico	200–290	Minutos	5–14	74–90	Simeonidis et al., 2007
	Fe(acac)₃	éter dibenzílico, n- hexano e acetona	100-300	0,5-2 h	6-13	54-70	Vuong et al., 2015
	Fe(C ₅ H ₇ O ₂) ₃	dietilenoglicol	240	5 h	4	46	Gawali et al., 2021
Microemulsão	(NH ₄) ₂ Fe(SO ₄) ₂ NH ₄ Fe(SO ₄) ₂	Ácido sulfúrico aquoso (0,4 M)	50–80	90 min	<10	-	Singh; Upadhyay, 2018
	FeCl ₃	n-octano/água	25	65 min	8-20	55	Zhang; Liao; Baker, 2010 Asab; Zereffa; Abdo Seghne,
	Fe(NO ₃) ₃ , FeSO ₄	n-heptano/água	30-80	150 min	7-11	-	2020
Hidrotermal	FeCl ₃ , FeSO ₄	água	100-200	15 h	27–52	80	Long et al., 2016
	FeCl ₂ , FeCl ₃	água	200	2 h	14- 46	-	Lévy <i>et al</i> . (2008)
	FeCl ₃	água	120	4 h	10-65	53	Torres-Gómes et al. (2019)
Sol-gel	Fe(NO ₃) ₃	Etilenoglicol	40–120	4 h	8–16	31–60	Xu <i>et al.</i> (2007)
	Fe(NO ₃) ₃	água	95	48 h	-	83	Zhang <i>et al.</i> (2016)
	Fe(NO ₃) ₃	água	90	1 h	21- 28	42-57	Ansar <i>et al.</i> (2015)
Sonoquímica	FeCl ₂	água	25	3 min	-	9–66	Ghanbari, Salavati-Niasari e Ghasemi-Kooch (2014)
	FeOH(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	água	25	30 min	10	-	Vijayakumar et al. (2020)
	FeCl ₃ , FeCl ₂	HCI	25	30 min	10-12	63	Aliramaji, Zamanian, Sohrabijam (2015)

Deposição		Ácido fosfórico					Karimzadeh, Aghazadeh e
eletroquímica	FeCl ₃ , FeCl ₂	Ácido sulfúrico	70	30 min	8-10	72	Doroudi (2016)
	FeCl ₃ , FeCl ₂	água	25	-	10-15	71-31	Karimzadeh <i>et al</i> . (2017)
	Fe(NO ₃) ₃	etanol	25	1 h	4-9	-	Marques <i>et al</i> . (2008)
Método Poliol	Fe(acac)₃	éter octílico	120–260	2 h	5	-	Liu <i>et al.</i> (2007)
	FeCl ₃	Água/etileno glicol	70	24 h	11-104	30-121	Oh et al. (2017)
	FeCl ₂	PEG	300	2 h	32	86	Abbas <i>et al.</i> (2013)

Fonte: Autora, 2023.

A maioria das nanopartículas de óxido de ferro comercialmente disponíveis são sintetizadas por coprecipitação. Esta técnica consiste na precipitação simultânea de soluções salinas de Fe²⁺ e Fe³⁺ por meio da adição de uma base. Na síntese, os íons Fe²⁺ e Fe³⁺ reagem, em atmosfera inerte, conforme a reação (Equação 7):

$$2 \text{ Fe}^{3+} + \text{Fe}^{2+} + 8 \text{ OH}^{-} \rightarrow \text{Fe}_3\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$$
 (Equação 7)

No entanto, as partículas produzidas apresentam uma grande faixa de distribuição de tamanho e um baixo grau de cristalinidade. Além disso, gera uma grande quantidade de efluentes tóxicos, resultante dos longos processos de lavagem para estabilização do pH e a síntese deve ser realizada em atmosfera inerte.

2.5.1 MÉTODO SOL-GEL

O método sol-gel é uma das abordagens sintéticas mais bem estabelecidas para preparar nanopartículas de óxidos metálicos, bem como compostos de óxidos mistos. Embora existam várias abordagens para o método sol-gel, existem etapas básicas comuns a todos: inicialmente, o precursor de metal correspondente sofre rápida hidrólise para produzir uma solução coloidal estável (sol) de hidróxido de metal, seguido por condensação imediata, que leva à formação de géis tridimensionais, por meio de interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio ou covalentes. Os precursores são tipicamente alcóxidos ou sais orgânicos e inorgânicos de metais, dissolvidos em meio aquoso ou em solventes.

Catalisadores, aditivos - como surfactantes e polímeros - e agentes gelificantes (por exemplo, ácidos carboxílicos) podem ser adicionados à mistura a fim de se direcionar a reação para as formas ou tamanhos finais desejados. Para remover solventes e sub-produtos desta estrutura, uma etapa de secagem é necessária, geralmente por aquecimento do gel. A estrutura final do material é fortemente influenciada por esta etapa. Pode-se obter xerogel, ao secar esse material em estufa ou por outros métodos de evaporação da água (RAO; MUKHERJEE; REDDY, 2017).

Para a maioria dos materiais, a secagem por si só não é suficiente para um produto de alta qualidade. Um tratamento térmico adicional também é necessário para a policondensação completa, aumentando a cristalinidade do material final. A temperatura da reação em sol-gel varia entre 25 e 500 °C, sendo possível sintetizar partículas com estreita distribuição de tamanho e formato controlado.

O método sol-gel citrato/nitrato é bastante utilizado para a produção de diferentes tipos de óxidos metálicos. Como reagentes, são utilizados sais de nitrato dos íons de interesse e ácido cítrico como agente quelante e combustível. A formação da fase desejada ocorre durante o tratamento térmico do xerogel. Durante o tratamento térmico, quando atingida a temperatura de autoignição, ocorre a combustão do complexo citrato/nitrato (ZHANG et al., 2016). Esse método de preparação de óxidos metálicos por meio de reação de combustão se baseia em conceitos termodinâmicos utilizados na química dos propelentes, que envolve reação de mistura redox, onde os íons metálicos de interesse atuam como reagentes oxidantes e o combustível como agente redutor. O método é simples e utiliza reações químicas rápidas e extremamente exotérmicas para a formação do material de interesse (COSTA; MORELLI; KIMINAMI, 2000).

Na Tabela 3 são apresentadas diferentes metodologias encontradas na literatura para obtenção de nanopartículas de magnetita por meio de síntese sol-gel. Algumas das vantagens do método de síntese sol-gel incluem o fato de operar em baixa temperatura, baixo custo e não necessitar de instrumentos especiais. Estas vantagens, aliadas à sua simplicidade nos procedimentos de síntese, tornam o método sol-gel muito atraente (RAO; MUKHERJEE; REDDY, 2017). Existem diferentes rotas de síntese sol-gel, como: síntese sol-gel em meio aquoso, síntese sol-gel em meio não-aquoso, sol-gel de autocombustão (ou autoignição), assistido por microondas, entre outras.

Zhang *et al.* (2016) produziram nanopartículas porosas pelo método sol-gel em atmosfera de ar. Foram utilizados os seguintes reagentes: nitrato de ferro, ácido cítrico e amônia para ajustar o pH. O gel formado foi inflamado a 200 °C, liberando gases como hidrogênio e metano. Após a ignição, o Fe³⁺ foi reduzido para Fe²⁺ com o auxílio dos gases redutores. Em condições ideais, o Ms foi de 83 emu/g (ZHANG *et al.*, 2016). Na mesma linha, Ansar *et al.* (2015) prepararam nanopartículas de magnetita pelo método sol-gel seguido de autocombustão para utilização em *drug-*

deliveries. Os resultados de DRX confirmaram a formação de magnetita. O tamanho do cristalito diminuiu de 27,96 para 21,72 nm conforme a concentração de combustível foi aumentada. O valor de Ms foi aumentado de 42,21 emu/g para 56,70 emu/g, enquanto o magnetismo remanente (Mr) diminuiu de 6,16 emu/g para 3,81 emu/g, na série com aumento na concentração de combustível. A natureza superparamagnética das amostras foi evidente a partir da análise dos *loops* de histerese magnética (ANSAR *et al.*, 2015).

Hu *et al.* (2019) prepararam NPMs com baixa aglomeração utilizando o método sol-gel de autoignição. Inicialmente, o nitrato de ferro (precursor de ferro) foi misturado com ácido cítrico (agente quelante). Os grupos funcionais carbocíclicos auxiliaram na formação de um complexo com íons de ferro e produziram uma estrutura de rede espacial. O ácido pícrico foi adicionado ao gel, como agente explosivo fraco, e mantido a 450 °C por 1 min. Essa explosão produziu gás a alta temperatura e pressão, fornecendo assim energia suficiente para transformação de fase. As nanopartículas produzidas foram esféricas e monodispersas, com tamanho de partícula na faixa de 3-20 nm e Ms máximo de 86,2 emu/g (T = 300 K) (HU *et al.*, 2019a).

Parmar *et al.* (2019) produziram nanopartículas de magnetita pelo método de autocombustão sol-gel utilizando ácido cítrico como combustível. O tratamento térmico após a síntese foi realizado a 220, 270 e 320 °C por 1 h. Os resultados de DRX confirmaram a formação de magnetita e presença de α-Fe₂O₃. As NPs apresentaram tamanho na faixa de 37,2 a 43,5 nm e área superficial de 25,62 a 30,48 m²/g (PARMAR *et al.*, 2019).

Tang et al. (2004) prepararam filmes finos de magnetita utilizando o método sol-gel com tratamento térmico de 300 °C. Os resultados de TG-DTA mostraram que na faixa de temperatura de 250-400 °C ocorreu uma perda de massa significativa, que corresponde à combustão do éster e que é a produção da esterificação entre o etanol e o ácido cítrico, acompanhado de um pico exotérmico a 291 °C. A magnetita apresentou distribuição de tamanhos de partículas estreita e tamanho médio de 12,5 nm e comportamento supermagnético (TANG et al., 2004).

Xu et al. (2007) produziram nanopartículas de Fe₃O₄ pelo método sol-gel combinado com tratamento térmico realizado sob vácuo. Os resultados indicaram que com o aumento da temperatura de 200 para 400 °C ocorreu um aumento no tamanho

de cristalito (8,5, 10,6, 13,6, 15,5 nm). Os valores de Ms em temperatura ambiente das nanopartículas de magnetita obtidas a 200, 250 e 400 °C são de 31, 47 e 60 emu/g, respectivamente. Os resultados indicaram que o Ms aumenta com o aumento da temperatura de tratamento térmico. Este aumento no Ms pode estar relacionado com aumento no tamanho de partícula. Os valores de coercividade Hc encontrados são 0,04, 0,07 e 0,23 kOe (XU *et al.*, 2007). Hasanpour *et al.* (2013) prepararam nanopartículas superparamagnéticas de magnetita pelo método sol-gel. A magnetização de saturação foi de 57 emu/g (HASANPOUR *et al.*, 2013).

Qi, Yan e Li (2010) produziram nanopartículas de magnetita pelo método solgel seguido de recozimento sob vácuo, utilizando como precursores o FeCl₃.6H₂O, etanol e óxido de propileno. Na etapa de recozimento foram utilizadas diferentes temperaturas e tempos. Ocorreu formação de magnetita a 300 °C, que corresponde ao pico exotérmico (303,9 °C) encontrado na análise térmica. As nanopartículas produzidas a esta temperatura apresentaram tamanho de 9 a 11 nm (QI; YAN; LI, 2010).

Sciancalepore *et al.* (2014) sintetizaram nanopartículas de Fe₃O₄ utilizando o método sol-gel não aquoso assistido por microondas. Como precursor de ferro, utilizaram acetado-acetona de ferro, que foi dissolvido em álcool benzílico com radiação de 2,45 GHz e temperatura de 200 °C. As NPs produzidas apresentaram tamanho de 6-8 nm. Outro estudo mostrou que aumentando o tempo de radiação (240 min), ocorreu um aumento na cristalinidade em 95%. No entanto, com o aumento do tempo de radiação, ocorreu um aumento na distribuição de tamanhos de partículas (SCIANCALEPORE *et al.*, 2018).

Tabela 3:Condições de síntese dos métodos sol-gel já encontrados na literatura.

Reagentes	Temperatura de reação (°C)	Tempo de reação	Temperatura de tratamento térmico (°C)	Tempo de tratamento térmico	REF
FeCl ₂ .4H ₂ O Ácido cítrico Ácido ascórbico Etanol	60	30 min	250-400	30 min	Tang <i>et al</i> . (2004)
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O Etileno Glicol	40	2 h	200-400	-	Xu et al. (2007)
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O Etileno Glicol	40	2 h	400	2 h	Hasanpour et al. (2013)
Fe(NO ₃) ₃ -9H ₂ O Ácido cítrico Solução amônia	95	48 h	200	-	Zhang <i>et al</i> . (2016)
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O Etileno Glicol	temperatura ambiente	15 min	80	6 h	Akbar <i>et al.</i> (2019)
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O Ácido cítrico	90	1 h	600	10 h	Ansar et al. (2015)
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O PVA	temperatura ambiente	2 h	300	1 h	Jalil <i>et al.</i> (2017)
Nitrato de ferro Ácido cítrico	95	-	450	20-60 min	Hu <i>et al</i> . (2019)
Amônia					
FeCl ₃ .6H ₂ O Óxido de propileno Etanol	temperatura ambiente	1,5 min	250-400	2 h	Hongzhang <i>et al.</i> (2010)
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	70	2 h	250	-	Sadabadi (2015)

Etilenoglicol					
$Fe(C_5H_7O_2)_3$	200	48 h	-	-	Sangermano <i>et al</i> .
Álcool benzílico					(2013)
Fe(C ₅ H ₇ O ₂) ₃	100-200	1-48 h	-	-	Florini <i>et al.</i> (2013)
Álcool benzílico					
Fe(NO ₃) ₃ .9H ₂ O	-	-	220-320	1 h	Parmar <i>et al</i> . (2019)
Ácido cítrico					
Amônia					

Fonte: Autora, 2023

2.6 FUNCIONALIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Diversos motivos sugerem a necessidade de uma camada de revestimento aplicada às nanopartículas magnéticas. O primeiro deles está relacionado à estabilização das nanopartículas em meio líquido: há necessidade de utilização de recobrimentos específicos para evitar a aglomeração das nanopartículas melhorando assim sua estabilidade, principalmente em meio fisiológico. Outro motivo é a diminuição da toxidade (aumentar a biocompatibilidade). Também é possível que o revestimento das nanopartículas magnéticas adicionem funcionalidade específica, como transportar fármacos ou direcionar para o alvo através do recobrimento com uma molécula biológica (ELRAHMAN; MANSOUR, 2019; LIU et al., 2020; KHMARA et al., 2019; WANG et al., 2021).

Como mencionado previamente, um dos benefícios da utilização de nanopartículas magnéticas é o uso de gradientes de campo magnético localizados para atrair as partículas para um determinado local selecionado, onde elas permanecem o tempo da terapia e, em seguida, podem ser removidas (BERRY; CURTIS, 2003). A superfície destas partículas pode ser modificada por meio da criação de algumas camadas atômicas compostas por polímeros orgânicos (como o ácido poliláctico, dextrano, PEG, PVP, PVA e dendrímeros) (PAN; GAO; AO, 2005; SHAGHOLANI; GHOREISHI; MOUSAZADEH, 2015; SHATERABADI; NABIYOUNI; SOLEYMANI, 2018; JOUYANDEH et al., 2019; ASRI et al., 2021), metais (Au, Gd e Pt) (HAN et al., 2016; HIROSAWA; IWASAKI, 2021; KOUTSOUMBOU et al., 2021), óxidos metálicos (SiO₂, Al₂O₃, TiO₂) (ISLAM et al., 2011; VASILAKAKI et al., 2021; YU et al., 2021), ácidos graxos (ácido oleico) ou aminoácidos (ZHANG; HE; GU, 2006a; URIAN et al., 2021). Moléculas bioativas, como biotina, avidina, grupos carboxila, carbodiimida, anticorpos, hormônios, ácido fólico, entre outros, podem ser lidadas à superfície das nanopartículas, para direcionar as nanopartículas para as células-alvo (GHOLIBEGLOO et al., 2019; IVANOVA et al., 2021). Além da modificação superficial, promover a interação mais específica da partícula com o tecido, célula ou molécula, a cobertura superficial também contribui para o aumento da estabilidade coloidal do fluido magnético (BERRY; CURTIS, 2003).

Os diferentes revestimentos proporcionam às nanopartículas magnéticas uma melhora significativa na biocompatibilidade e confere-lhes estabilidade em meio

líquido. Após o recobrimento, ocorre uma diminuição das propriedades magnéticas, mais especificadamente da Ms. Consequentemente, o SAR diminui. Sendo assim, permanece ainda um desafio produzir nanopartículas magnéticas funcionalizadas que apresentem um alto valor de SAR.

2.6.1 ESTABILIDADE COLOIDAL

Quando nanopartículas são dispersas em soluções aquosas, é comum observar sua tendência para se aglomerarem, o que pode ser explicado pelo seu tamanho na escala nanométrica e pelo movimento browniano. A aglomeração resultante pode levar à formação de partículas maiores, que eventualmente se depositam devido à força da gravidade. Essas partículas aglomeradas podem apresentar comportamento ferromagnético, ao invés de superparamagnético, devido ao aumento do tamanho hidrodinâmico. A estabilidade coloidal de nanopartículas em meio aquoso resulta do equilíbrio estabelecido entre forças de atração (forças de *van der Waals*, dipolo e dipolos magnéticas) e forças repulsivas (repulsão eletrostática e estérica), de acordo com a teoria DLVO (desenvolvida por *Dejaguin, Landau, Verwey* e *Overbeek*).

Supõe-se que a força de interação líquida entre as partículas dispersas em um meio polar é igual à soma das forças de atração e repulsão de *van der Waals*, devido a cargas adsorvidas em sua superfície. Essa barreira repulsiva depende de dois tipos de íons responsáveis pela formação da dupla camada elétrica: íons determinantes potenciais (em água H⁺ e OH⁻), que controlam a carga de superfície da partícula, e os contraíons, que estão em solução na vizinhança da partícula, protegendo as cargas dos íons determinantes de potencial (MORENO, 2019).

O valor de pH no qual a carga total da partícula é zero é chamado de ponto de carga zero. Para valores de pH inferiores aos do ponto de carga zero, ou seja, um pH mais ácido, a carga superficial da partícula é positiva. Já em valores de pH superiores ao ponto de carga zero (pH mais básico), a carga superficial será negativa. A carga superficial vai determinar a da dupla camada, que terá o sinal contrário (ARCARO; VENTURINI, 2021).

De acordo com o modelo Stern (1924), a dupla camada elétrica é formada por uma monocamada de íons adsorvidos na superfície da partícula (camada Stern) e uma segunda camada difusa, onde os contraíons estão coexistindo com os íons de mesmo sinal (ALLEONI; CAMARGO, 1994). Quando uma partícula se move em um líquido, a camada Stern e parte da camada difusa se move com ela. O potencial no plano de cisalhamento que separa a camada rígida da difusa é chamada de potencial zeta (ζ) e indica o gradiente do potencial elétrico, quando o potencial de superfície é constante. O ponto isoelétrico (PIE) define o valor de pH para o qual o ζ = 0 (a carga total é zero) e é característico de cada material. Neste ponto, o sistema não é estável, pois há um processo de coagulação devido à ausência de repulsão entre as camadas duplas. Por esse motivo, evita-se trabalhar com valores de pH próximos ao PIE, selecionando como ótimos aqueles onde os valores de potencial zeta mais elevados são obtidos em valor absoluto.

Por outro lado, a camada dupla é sensível à concentração de sais no meio, obtendo-se diferentes valores de potencial zeta, mas não de PIE. Quanto mais alto o potencial zeta, maior a espessura da camada dupla e maior será a estabilidade do sistema. Portanto, será mais fácil evitar agregação entre as partículas. Quanto maior a concentração de eletrólito, menor o potencial zeta e, portanto, maior a chance de que as partículas se agreguem.

Por fim, o tamanho das partículas também influencia a formação da camada dupla. Para tamanhos maiores de partículas, haverá menor espessura da camada dupla e, portanto, menor potencial zeta. Isso é explicado pela densidade de carga presente na partícula, uma vez que para tamanhos menores, a densidade de carga é maior atraindo uma maior quantidade de contraíons.

No caso das nanopartículas de óxido de ferro, a superfície é coberta por átomos de ferro, que se comportam como ácidos de *Lewis*. Estes átomos podem coordenar-se com moléculas que doem elétrons de par solitário. Em meio aquoso, a água se dissocia e a superfície do óxido de ferro torna-se funcionalizada com hidroxilas. Esses grupos hidroxila são anfotéricos, ou seja, podem reagir com ácidos ou bases.

A superfície das nanopartículas de óxidos de ferro pode ser negativa ou positiva dependendo do pH da solução. O ponto isoelétrico da magnetita, normalmente, encontra-se em torno do pH 6,8. Próximo do ponto de carga zero, a

densidade de carga superficial é muito pequena e as partículas são instáveis em soluções aquosas e aglomeram-se e precipitam-se. Portanto, para obter estabilidade coloidal é necessário introduzir forças repulsivas eletrostáticas ou estéricas por meio do recobrimento das nanopartículas. Moléculas pequenas ou macromoléculas (polímeros) podem formar uma camada única ou dupla em volta das nanopartículas magnéticas, principalmente por meio de mecanismos de ancoragem química ou adsorção física. As nanopartículas são revestidas de forma a gerar forças repulsivas que equilibram as forças magnéticas e de van der Waals, garantindo a estabilidade das nanopartículas em meio aquoso (SOARES *et al.*, 2021).

2.6.2 MATERIAIS DE RECOBRIMENTO PARA FUNCIONALIZAÇÃO

Diferentes classes de materiais, como surfactantes (citrato de sódio e ácido cítrico), ácido graxo (ácido oleico), polímero sintético (polietilenoglicol) e polímeros naturais (alginato de sódio e quitosana) podem ser usadas para o recobrimento de NPMs de óxido de ferro. Nos tópicos a seguir serão apresentados diferentes materiais que podem ser usados no recobrimento das NPMs.

2.6.2.1 Surfactantes

2.6.2.1.1 Citrato de sódio

O citrato de sódio é um composto químico amplamente utilizado na indústria alimentícia e farmacêutica como um aditivo alimentar e como um agente tamponante em soluções intravenosas. Além disso, o citrato de sódio tem sido cada vez mais utilizado na estabilização de nanopartículas. A Figura 8 mostra a estrutura molecular do citrato de sódio.

O citrato de sódio possui grupos carboxilato em sua estrutura molecular, que interagem com as superfícies das nanopartículas, formando uma camada protetora em torno delas e impedindo sua aglomeração. Quando utilizadas baixas concentrações, a estabilização de nanopartículas com citrato de sódio é altamente

eficaz e apresenta diversas vantagens em relação a outros agentes estabilizantes, como a facilidade de uso, a baixa toxicidade e a estabilidade em condições ambientais. Além disso, o citrato de sódio é facilmente disponível comercialmente e relativamente barato. Vale salientar que o FDA considera o citrato de sódio seguro e aprova sua utilização como aditivo alimentar (SIQUEIRA, 2019).

Figura 8: Estrutura molecular do citrato de sódio

Fonte: Adaptado de Melo JR. et al. (2012).

O citrato de sódio pode ser utilizado no recobrimento de nanopartículas magnéticas para produção de suspensões estáveis em água e biocompatíveis, quando utilizadas em baixas concentrações para aplicações biomédicas (CUNHA, 2016).

Os trabalhos encontrados na literatura, que utilizaram nanopartículas de óxido de ferro recobertas com citrato de sódio, apresentaram resultados promisores quanto ao tamanho de partícula, estabilidade coloidal e propriedades magnéticas (QUREASHI *et al.*, 2021). Isso porque os três grupos carboxilato de uma molécula de citrato possuem uma forte afinidade de coordenação para íons Fe, o que proporciona a ligação de COOH na superfície dos nanocristais de Fe₃O₄ e dificulta a agregação de monocristais (NA; YANG; LEE, 2014).

Na Tabela 4 são apresentados valores de tamanho de partícula, potencial zeta e propriedades magnéticas de NPs recobertas com citrato de sódio de trabalhos encontrados na literatura.

Tabela 4: Tamanho de partícula, potencial zeta e propriedades magnéticas de nanopartículas de Fe₃O₄ e nanopartículas revestidas com citrato de sódio.

Produto	D _{SEM} (nm)	D _{TEM} (nm)	P. ζ (mV)	Ms (emu/g)	Referência
Fe ₃ O ₄	30	-	-20	78,6	Qureashi <i>et al.</i> (2021)
Fe ₃ O ₄ /citrato	30	-	-28	55,6	Quieasiii et al. (2021)
Fe ₃ O ₄	-	10-40	-10	-	Na; Yang; Lee (2014)
Fe ₃ O ₄ /citrato	-	8-10	-35	-	1va, rang, Lee (2014)
Fe ₃ O ₄	-	20-40	-	-	Hui of al (2009)
Fe ₃ O ₄ /citrato	-	20	33,45	58	Hui <i>et al.</i> (2008)

Fonte: Autora, 2023.

2.6.2.1.2 Ácido cítrico

O uso de ácido cítrico no recobrimento de nanopartículas magnéticas melhora a estabilidade coloidal das mesmas. Além disso, as NPMs de óxido de ferro revestidas com ácido cítrico são capazes de imobilizar proteínas, enzimas e medicamentos anticâncer. Na Figura 9 é apresentada a estrutura molecular do ácido cítrico.

Figura 9: Estrutura molecular do ácido cítrico.

$$OH$$
 OH
 OH
 OH
 OH
 $C_6H_8O_7$

Fonte: Adaptado de Scopel et al. (2017).

Nosrati *et al.* (2018) utilizaram nanopartículas magnéticas recobertas com ácido cítrico como carreador de curcumina para tratamento de câncer de mama.

Na Tabela 5 são apresentados valores de tamanho de partícula, potencial zeta, propriedades magnéticas e SAR de NPs recobertas com ácido citrico de trabalhos encontrados na literatura.

Tabela 5: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (D_{EDL}) e por microscopia eletrônica de transmissão (D_{TEM}), potencial zeta, propriedades magnéticas e SAR de nanopartículas de Fe₃O₄ e nanopartículas recobertas com ácido cítrico.

Produto	D _{EDL}	D _{TEM}	P. ζ (mV)	Ms (emu/g)	SAR (W/g)	Referências
Fe ₃ O ₄	-	-	-	-	-	Lin; Tsai; Lee (2014)
Fe ₃ O ₄ /AC	12	50	-	55,68	-	LIII, 15ai, Lee (2014)
Fe ₃ O ₄	-	9	-	51	-	1: -1 -1 (0040)
Fe ₃ O ₄ / AC	-	9	-	50	-	Li <i>et al.</i> (2013)
Fe ₂ O ₄	-	6	23	-	-	Munjal <i>et al.</i> (2019)
Fe ₂ O ₄ / AC	-	-	21	43	76	

Fonte: Autora, 2023.

2.6.2.2 Ácidos graxos (ácido oleico)

Ácido oleico (AO) é um ácido graxo monoinsaturado que pode ser encontrado na natureza em muitos produtos de origem vegetal ou animal. É um surfactante bastante utilizado para melhorar a estabilidade coloidal da magnetita. Estes dois materiais apresentam grande afinidade química, pois o AO apresenta um ácido carboxílico terminal (COOH) com carga negativa que se liga facilmente à superfície de carga positiva da magnetita (ZHANG; HE; GU, 2006a; KEKALO *et al.*, 2012; SOARES *et al.*, 2014). A Figura 10 mostra a estrutura molecular do ácido oleico.

О₁₈H₃₄O₂

Figura 10: Estrutura química do ácido oleico.

Fonte: Autora, 2023.

Soares et al. (2016) estudaram a utilização de ácido oleico como surfactante para formação de uma dupla camada na superfície de nanopartículas de óxido de ferro (Fe₃O₄) e sua influência na estabilidade coloidal e propriedades magnéticas das NPs. Foram utilizadas quantidades de 0, 8, 32, 64 e 96% de ácido oleico em relação à massa de Fe₃O₄. Os resultados de FTIR e TGA/DTA confirmaram a formação da bicamada de AO para concentrações de 96% de ácido oleico. Nessas condições, a presença da bicamada de ácido oleico foi capaz de evitar a formação de grandes aglomerados, pois os resultados de TEM e EDL (espalhamento de luz dinâmico) apresentaram tamanho médio do núcleo de magnetita de 9 nm e tamanho hidrodinâmico de 170 nm. Os resultados de potencial zeta para as NPs com 96% de ácido oleico em pH de 7 confirmaram que as nanopartículas obtidas são extremamente estáveis (aproximadamente -120 mV). As análises das propriedades magnéticas apontou que a presença da bicamada de AO causou uma redução no

magnetismo de saturação (NPs puras apresentaram Ms de 82 emu/g, enquanto Fe₃O₄/AO 96% apresentaram Ms de 19 emu/g) (SOARES *et al.*, 2016).

Darwish (2017) estudou a influência da viscosidade do transportador (água e etanol) e da potência do campo magnético (1, 0,7, 0,5, 0,3 e 0,1 kW) no perfil de aquecimento e SAR de nanopartículas de magnetita revestida com ácido oleico. A frequência foi mantida constante (142 kHz). A concentração do ferrofluido estudado era de 20% de nanopartículas. As nanopartículas foram obtidas por coprecipitação em meio básico e apresentaram tamanho hidrodinâmico de 15 nm. Os resultados indicaram que os valores de SAR aumentaram com o aumento da potência, como era esperado. Utilizando campo magnético de 1 kW aplicado por 2 min, a temperatura atingiu 45 °C, o que suficiente para hipertermia. Referente à viscosidade, ocorreu uma redução na taxa de aquecimento das NPs dispersas em etanol comparadas com às dispersas em água, devido ao etanol ser mais viscoso que a água, o que indica que com o aumento da viscosidade do transportador, ocorre uma diminuição no SAR. As nanopartículas de Fe₃O₄/AO, com maior valor de SAR (214,95 W/g), apresentam grande potencial para aplicação em hipertermia magnética e também como carregadores de fármacos (DARWISH, 2017).

Na Tabela 6 são apresentados valores de tamanho de partícula e propriedades magnéticas de NPs recobertas com ácido oleico de trabalhos encontrados na literatura.

Tabela 6: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (D_{EDL}) e por microscopia eletrônica de transmissão (D_{TEM}), potencial zeta, propriedades magnéticas e SAR de nanopartículas de Fe₃O₄ e nanopartículas recobertas com ácido oleico.

Produto	D _{EDL} (nm)	D _{TEM} (nm)	Ms (emu/g)	Referência
Fe ₃ O ₄	-	-	-	Urion of al. (2021)
Fe ₃ O ₄ / AO	-	4	57	Urian <i>et al.</i> (2021)
Fe ₃ O ₄	-	-	-	D. I'. I W' (. / (0000)
Fe ₃ O ₄ / AO	-	7	45	Polichetti et al. (2020)
Fe ₂ O ₄	-	-	-	Munjal <i>et al.</i> (2019)

Fe ₂ O ₃ / AO	- 9,5	Fe ₂ O ₃ / AO	61,3	
-------------------------------------	-------	-------------------------------------	------	--

Fonte: Autora, 2023.

2.6.2.3 Polímero sintético (PEG)

O polietilenoglicol (PEG) está entre os polímeros sintéticos mais empregados no recobrimento de nanopartículas magnéticas. Esse polímero é solúvel em água e apresenta alta capacidade de hidratação das cadeias poliméricas, proporcionando repulsão estérica. Assim sendo, o recobrimento com PEG torna as nanopartículas estáveis em meio líquido e evita a oxidação das mesmas, o que é importante no caso de óxidos de ferro (SILVA; PEREIRA; CAMPOS, 2019). Na Figura 11 é apresentada a estrutura molecular do PEG.

Figura 11: Estrutura molecular do polietilenoglicol.

Fonte: Adaptado de Arioli (2022).

Antarnusa *et al.* (2022) avaliaram o efeito de diferentes concentrações de magnetita e PEG 4000 no tamanho e propriedades magnéticas. Foram utilizadas razões mássicas de Fe₃O₄:PEG (em g) de 3:0, 3:0,75, 3:1, 3:1,5 e 3:3. Os resultados indicaram que o aumento da concentração de PEG causou uma diminuição no tamanho de partículas (16,51 para 10,25 nm) e uma diminuição nas propriedades magnéticas (77,26 para 65,34 emu/g) (ANTARNUSA *et al.*, 2022).

Paresque *et al.* (2019) estudaram o efeito do tempo de recobrimento de nanopartículas de magnetita obtidas por coprecipitação e revestidas com PEG 4000 no tamanho de partícula. Foram realizadas cinco sínteses, variando os tempos da

etapa de revestimento das nanopartículas de 10, 20, 30, 50 e 60 min. Os resultados indicaram que ocorreu um aumento no tamanho das NPs com o aumento do tempo de recobrimento. As nanopartículas revestidas apresentaram diâmetros médios na faixa de 31 a 40 nm (PARESQUE; OLIVEIRA; CASTRO, 2019).

O PEG é um polímero de baixa toxicidade amplamente utilizado no recobrimento de nanopartículas magnéticas para aplicações biomédicas. Estudos indicaram que o recobrimento com PEG melhora a biocompatibilidade e o tempo de circulação sanguínea das NPs. Também reduz a carga superficial das nanopartículas sem alterar seu comportamento magnético (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020).

Na Tabela 7 são apresentados valores de tamanho de partícula e propriedades magnéticas de NPs recobertas com PEG de trabalhos encontrados na literatura.

Tabela 7: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (D_{EDL}) e por microscopia eletrônica de transmissão (D_{TEM}), potencial zeta e propriedades magnéticas de nanopartículas de Fe₃O₄ e nanopartículas recobertas com PEG.

<u> </u>	•		•	
Produto	D _{SEM} (nm)	D _{TEM} (nm)	M _S (emu/g)	REF
Fe ₃ O ₄	-	-	59	Karaagac; Köçkar
Fe ₃ O ₄ /PEG 6000	-	7	62	(2022)
Fe ₃ O ₄	-	-	-	Da et al. (2022)
Fe ₃ O ₄ / PEG	64	-	67	
Fe ₂ O ₄	-	36	-	De Hoyos-Sifuentes et
Fe ₂ O ₄ / PEG 300	-	25	17	al. (2022)

Fonte: Autora, 2023.

Roacho-Pérez *et al.* (2020) produziram nanopartículas de magnetita recobertas com PEG 3350-Tween 80, de formato esférico e tamanho médio de 119 nm. A citotoxicidade das nanopartículas foi avaliada por meio de ensaios *in vitro*, utilizando células-tronco mesenquimais adiposas de ovelha e ensaio de hemólise. Os

ensaios *in vitro* mostraram propriedades não tóxicas para doses de até 1000 μg/mL. O teste hemolítico indicou propriedade não hemolítica para doses de até 100 μg/mL. Estes resultados indicam que a utilização de baixas doses de Fe₃O₄@PEG-Tween são seguras para aplicações *in vivo* (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020).

2.6.2.4 Polímeros naturais

2.6.2.4.1 Alginato de sódio

O alginato é um polissacarídeo linear solúvel em água, geralmente extraído de algas marrons e apresenta características interessantes como: baixo custo, grande disponibilidade, biocompatibilidade e biodegrabilidade. A estrutura molecular é mostrada na Figura 12.

Figura 12: Estrutura molecular do alginato de sódio.

Fonte: Adaptado de Xu et al. (2006).

São bastante utilizados em aplicações biotecnológicas, médicas e na indústria de alimentos, pois apresentam a capacidade de formar hidrogéis estáveis e podem ser utilizados para encapsular diferentes tipos de materiais. Nanopartículas magnéticas podem ser inseridas na matriz polimérica, conferindo-lhes assim propriedades magnéticas (TALBOT *et al.*, 2018). Nanopartículas de óxido de ferro encapsuladas com alginato de sódio são simples de se obter e apresentam excelentes

propriedades, como biocompatibilidade e estabilidade; por esses motivos, têm despertado o interesse para aplicações biomédicas e farmacêuticas.

Nanoparticulas magnéticas podem ser sintetizadas em solução de alginato (*in situ*), o que produz nanopartículas magnéticas recobertas com alginato por meio de um processo de uma única etapa (TALBOT *et al.*, 2018), como também podem ser produzidas nanopartículas de magnetita/alginato por meio de um método de duas etapas para administração de medicamentos anticâncer e hipertermia. A magnetização das nanopartículas de magnetita recobertas foi de 60 emu/g (DEVKOTA *et al.*, 2014).

Na Tabela 8 são apresentados valores de tamanho de partícula, potencial zeta e propriedades magnéticas de NPs recobertas com alginato de sódio de trabalhos encontrados na literatura.

Tabela 8: Tamanho de partícula medido por espalhamento dinâmico de luz (D_{EDL}) e por microscopia eletrônica de transmissão (D_{TEM}), potencial zeta, propriedades magnéticas de nanopartículas de Fe₃O₄ e nanopartículas recobertas com alginato.

Produto	D _{SEM} (nm)	D _{DL} (nm)	D _{TEM} (nm)	P. ζ (mV)	Ms (emu/g)	REF
Fe ₃ O ₄	10-15	-	10	-	60	Devkota <i>et</i> <i>al.</i> (2014)
Fe ₃ O ₄ /NaAlg	100	120	100	-	37	ai. (2014)
Fe ₃ O ₄	-	-	5-10	-	57,6	Huang et al.
Fe ₃ O ₄ /NaAlg	-	-	20-40	-	56,5	(2022)
Fe ₃ O ₄	-	-	-	48,1 a 22,4	66	Prabha; Raj
Fe ₃ O ₄ /NaAlg	240	-	-	36,2 a 96,45	45	(2017)

Fonte: Autora, 2023.

2.6.2.4.2 Quitosana

Quitosana é um polímero natural, utilizado em aplicações biomédicas como na entrega de fármacos, engenharia de tecidos e outras, devido à sua biodegradabilidade, biocompatibilidade e ausência de toxicidade. Além disso, a quitosana apresenta diferentes propriedades medicinais: antimicrobiana, antioxidante e antitumoral, que aumenta sua importância nas aplicações biomédicas. A quitosana é produzida por meio da desacetilação da quitina, segundo biopolímero mais abundante na natureza, derivado do exoesqueleto de crustáceos. Sua estrutura química (Figura 13) é composta por unidades de glucosamina e N-acetilglicosamina (FRANK et al., 2020).

Figura 13: Estrutura química da quitina e quitosana.

a) Quitosana (100% desacetilada)

b) Quitosana (parcialmente desacetilada) C₆H₁₁NO₄
 Fonte: Adaptado de Sënel (2020).

Nanopartículas revestidas com quitosana são obtidas principalmente por dois métodos: (1) adicionando-se uma solução de quitosana em formulações de nanopartículas previamente preparadas; ou (2) utilizando-se uma solução de quitosana, que pode ser adicionada durante o preparo das nanopartículas (FRANK *et al.*, 2020). Em ambos os casos, a solubilidade da quitosana é muito importante. Para isso, ela deve ser dispersa em solução ácida: 1% ou teores menores de ácido acético,

ácido clorídrico ou soluções tampões (solução tampão de acetato pH 4,5 e pH 3,0). Após a solubilização, o pH da solução pode ser ajustado. Depois de solubilizada, o que pode levar algum tempo sob agitação, dependendo do meio e do grão dos tipos de quitosana, a solução final é filtrada em filtros de 45 µm ou papel filtro para eliminar qualquer precipitado e impurezas (FRANK *et al.*, 2020).

Quando a quitosana é adicionada às nanopartículas formadas ou em formação, uma camada de revestimento é formada em volta das nanopartículas semelhante a uma "casca". Esta estrutura é conhecida como *core-shell*, em que o núcleo é composto pela nanopartícula de óxido metálico e a casca é o revestimento polimérico. Em meio ácido, os grupos amônio com carga positiva presente na quitosana interagem com as cargas negativas presentes na superfície das nanopartículas, facilitando a formação do recobrimento (FRANK *et al.*, 2020).

Os dois principais métodos para revestir nanopartículas com quitosana são mostrados na Figura 14.

 Adição de solução de quitosana em nanopartículas II. Adição de solução de quitosana durante a obtenção obtidas anteriormente de nanopartículas Solução quitosana Fase aguosa Fase orgânica/oleo Fase aquosa Fase orgânica/oleo guitosana NPs Solução quitosana Adicione a solução de Obtenção das quitosana à fase aquosa da formulação Solução NPs 0 NPs NPs revestidas revestidas

Figura 14: Principais métodos para o revestimento de nanopartículas com quitosana.

Fonte: Adaptado de Frank et al. (2020).

Zhu, Yuan e Liao (2008) prepararam uma suspensão bem dispersa de nanopartículas superparamagnéticas de Fe₃O₄ estabilizadas com quitosana (CS) e ocarboximetilquitosana (OCMCS). As nanopartículas de Fe₃O₄ foram preparadas por coprecipitação. Na etapa de revestimento das NP, 10 mg de magnetita foi dispersa

em 10 mL de solução de quitosana (0,2 mg/mL e pH 4) ou em 10 mL de solução de OCMCS (0,2 mg/mL e pH 7,4), e agitada por 12 h em temperatura ambiente para garantir que as nanopartículas fossem revestidas de maneira uniforme. O produto obtido foi lavado várias vezes para remover a CS e a OCMCS livre. A solução foi centrifugada por 10 min em uma velocidade de 25000 rpm. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 4. O raio hidrodinâmico médio das partículas foi medido por EDL. As nanopartículas de Fe₃O₄/CS e Fe₃O₄/OCMCS apresentaram raio médio de 42 nm com polidispersão de 0,262 (Fe₃O₄/CS) e 38 nm com polidispersão de 0,285 (Fe₃O₄/OCMCS), enquanto as nanopartículas não revestidas apresentaram raio médio de 748 nm, sugerindo uma floculação muito rápida e forte. As nanopartículas de magnetita apresentaram potencial zeta de -13,4 mV, precipitando na suspensão aquosa, pois este valor de potencial zeta não é suficiente para atingir uma suspensão estável (ZHU; YUAN; LIAO, 2008).

Na Tabela 9 são apresentados valores de tamanho de partícula, potencial zeta, propriedades magnéticas e SAR de Nps recobertas com quitosana de trabalhos encontrados na literatura.

Tabela 9: Tamanho de partícula, potencial zeta, propriedades magnéticas e SAR de nanopartículas de Fe₃O₄ e nanopartículas revestidas com quitosana.

Produto	D _{SEM} (nm)	D _{MAG} (nm)	D _{EDL} (nm)	P. ζ (mV)	M _s (emu/g)	f (kHz)	H (kA/m)	SAR (W/g)	REF
Fe ₃ O ₄	19	-	128,6	+21	63,47	-	-	-	Khmara et
Fe ₃ O ₄ /quitosana	26,4	-	136,1	+48	62,35	-	-	-	al. (2019)
Fe ₃ O ₄	-	9,9	-	+21	75,0	100	7.0	5,1	Khmara et
Fe ₃ O ₄ /quitosana	-	10,3	-	+48	70,0	190	7,9	6,5	al. (2020)
Fe ₃ O ₄	14,1	-	748	-13,4	59,0	-	-	-	
Fe ₃ O ₄ /quitosana	16,7	-	42	+54,2	9,1	-	-	-	Zhu <i>et al.</i> (2008)
Fe ₃ O ₄ /OCMCS	19,4	-	38	-3,45	51,4	-	-	-	

Fonte: Autora, 2023.

CAPÍTULO 3 - SÍNTESE SOL-GEL DE BAIXA TEMPERATURA DE NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA: INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO TÉRMICO E RELAÇÃO DE EQUIVALÊNCIA CITRATONITRATO

3.1 INTRODUÇÃO

Esse capítulo reporta a primeira etapa do trabalho experimental, que teve como objetivo desenvolver, pela primeira vez, um processo para a síntese de nanopartículas de magnetita superparamagnéticas utilizando o método sol-gel de citrato-nitrato, seguido de tratamento térmico a baixa temperatura. Desta forma, é apresentada a metodologia utilizada no preparo das nanopartículas magnéticas, assim como os resultados das caracterizações e propriedades. A Figura 15 mostra um fluxograma detalhado da primeira etapa do trabalho.

Vale ressaltar que devido ao grau de inovação desta etapa do trabalho, foi solicitado patente do processo de síntese das nanopartículas:

Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202201241, título: "PROCESSO DE SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 22/06/2022

Além disso, este capítulo está publicado na revista Ceramics International (Qualis A1 – Fator de Impacto 5.532).

POLLA, M. B. et al. Low-temperature sol—gel synthesis of magnetite superparamagnetic nanoparticles: Influence of heat treatment and citrate—nitrate equivalence ratio. **Ceramics International**, out. 2022.

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272884222037634

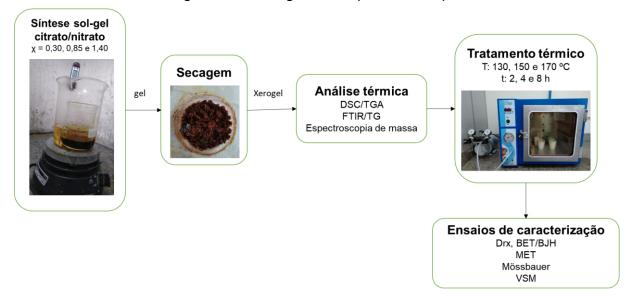


Figura 15: Fluxograma da primeira etapa.

Fonte: Autora, 2023.

3.2 MATERIAIS E MÉTODOS

3.2.1 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄

Nanopartículas de magnetita (Fe₃O₄) foram obtidas por síntese sol-gel citratonitrato seguida de tratamento térmico. Os reagentes utilizados foram nitrato férrico nonahidratado (Fe(NO₃)₃.9H₂O) (NEON, pureza 98%) como precursor de ferro e ácido cítrico anidro (C₆H₈O₇) (SYNTH, pureza 99,5%) como agente complexante. As razões molares de equivalência (χ) de citrato:nitrato utilizadas na síntese foram de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrica) e 1,40 (excesso de citrato). Tais razões foram selecionadas com base em uma síntese descrita em um estudo anterior (ZHANG *et al.*, 2016). A seleção das razões de equivalência se justifica a partir da química de propelentes e dos diferentes potenciais redutores das espécies envolvidas (VENTURINI *et al.*, 2018), levando à geração de um ambiente oxidante (0,30), estequiométrico (0,85) e redutor (1,40) durante todo o processo de síntese.

Inicialmente, os reagentes foram dissolvidos separadamente em 25 mL de água deionizada. Em seguida, foram homogeneizados e a solução foi mantida a 85 ±2 °C durante 2 h sob agitação magnética (Velp Scientifica, Are-F20500162) em água quente. O gel resultante da síntese foi caracterizado por análise de espectroscopia de

infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) (BRUKER/TENSOR II) em uma faixa de 400 a 4000 cm⁻¹ e secado em estufa a 100 ±2 °C por 24 h (Cienlab, Ce-220/100). Após a secagem, o gel seco (xerogel) foi transferido para um cadinho de alumina e tratado termicamente em uma estufa a vácuo (SPLABOR, SP - 104/27) em diferentes condições de temperatura e tempo, conforme o planejamento experimental que é apresentado na sessão 2.2.1.

3.2.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄

3.2.2.1 Determinação da temperatura de tratamento térmico para formação das nanopartículas

Para se determinar a temperatura de tratamento térmico e avaliar as reações de liberação de calor e perda de massa que podem ocorrer, o comportamento térmico dos xerogéis foi avaliado usando análise termogravimétrica (TGA) e calorimetria de varredura diferencial (DSC) (SDT Analyser, Q600, TA Instruments). As análises foram realizadas a uma taxa de aquecimento de 10 °C/min em ar sintético na faixa de temperatura de 25-400 °C.

Os diferentes ambientes (redutor, oxidante e estequiométrico) podem gerar diferentes tipos de gases no tratamento térmico. Portanto, para identificar os gases do processo de autoignição citrato-nitrato, foram utilizadas duas técnicas de caracterização: i) espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) (BRUKER/TENSOR II) acoplada com TGA (NETZSCH/STA 449 F3 Jupiter) para determinar os grupos funcionais dos gases formados; e ii) espectrometria de massas (QMS 403, NETZSCH) para dissociar e identificar os gases liberados dos xerogéis durante a combustão.

O xerogel foi caracterizado por FTIR (BRUKER/TENSOR II) em uma faixa de 400 a 4000 cm⁻¹, para determinar os grupos funcionais presentes nas amostras e avaliar o efeito da ração citrato:nitrato na estrutura molecular das amostras.

As temperaturas de tratamento térmico definidas a partir das análises foram 130, 150 e 170 °C para durações de 2, 4 e 8 h, distribuídas em um delineamento

fatorial 2º com ponto central realizado em duplicata (Tabela 10). A matriz de planejamento fatorial e o tratamento dos dados estatísticos foram realizados no STATISTICA® 13.0 e análise de variância (ANOVA). Um modelo quadrático foi aplicado devido aos experimentos fatoriais de dois níveis usando pontos centrais.

Tabela 10: Planejamento experimental fatorial 2² com ponto central.

Amostra	Temperatura (T, ºC)	Tempo (t, h)
T1t1	130	2
T1t3	130	8
T2t2 (Ponto central)	150	4
T3t1	170	2
T3t3	170	8

Fonte: Autora, 2023.

3.2.2.2 Análise estrutural

As estruturas cristalinas das amostras foram caracterizadas utilizando-se um difratômetro de raios X (XRD, D-5000 Bruker AXS) equipado com uma fonte de radiação Cu Kα (1,54178 Å). As amostras foram rotacionadas para minimizar o efeito da orientação preferencial e analisadas na forma de pó, usando um tamanho de passo de 0,01°, tempo de permanência de 10 s por passo e uma faixa de 2θ de 5 a 75°, escaneado com fendas de divergência e anti-espalhamento de 0,2 mm. Os bancos de dados ICSD (*Inorganic Crystal Structure Database*) foram utilizados para a identificação das fases cristalinas resultantes. A determinação do tamanho do cristalito e dos parâmetros de rede foi realizada após o refinamento das estruturas pelo método de *Rietveld* (RIETVELD, 2014). Parâmetros de rede, ocupação, fundo polinomial grau 3, escala de pico e fatores de forma foram refinados. *Goodness of Fit (GoF)* foi usado para descrever a qualidade do refinamento. A Equação de *Scherrer* foi utilizada a partir da percepção do alargamento das reflexões das fases cristalinas presentes e permitiu

calcular o limite inferior do tamanho do cristalito (SCHERRER, 1918), de acordo com a Equação 8:

$$D = \frac{0.9\lambda}{\beta \cos \theta} \tag{8}$$

onde λ , θ e β são o comprimento de onda dos raios X (0,15418 nm para Cu-K α), ângulo de difração de *Bragg* e largura na meia altura do maior pico de difração, respectivamente.

Foram realizados ensaios de FTIR para as amostras do planejamento experimental; esta análise permite identificar os grupos funcionais presentes em cada amostra.

A área superficial específica e o tamanho dos poros das amostras foram determinados por meio de aplicação dos modelos BET (*Brunauer-Emmet-Teller*) e BJH (*Barrett-Joyner-Halenda*) sobre a isoterma de adsorção de N₂, utilizando um analisador de área superficial e tamanho de poros (Quantachrome Instruments version 11.03) por adsorção de N₂ a 77,3 K. As amostras foram desgaseificadas com vácuo antes da medição.

3.2.2.3 Análise morfológica

O tamanho e a forma das partículas foram analisados utilizando-se um microscópio eletrônico de transmissão (MET, JEM 2-100) com voltagem de aceleração máxima de 100 kV.

3.2.2.4 Análise Espectroscopia Mössbauer

No intuito de se analisar os sítios ocupados pelos íons de ferro dentro da estrutura do Fe₃O₄, foi realizado espectroscopia Mössbauer. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente em geometria de transmissão e modo de aceleração constante usando uma fonte de raios γ utilizando fonte de ⁵⁷Co/Rh (Equipamento Wissel) e os espectros foram ajustados com base na linha Lorentziana

discreta para cada sítio hiperfino. O deslocamento isomérico foi calibrado em relação ao ferro metálico.

3.2.2.5 Determinação das propriedades magnéticas

Os parâmetros magnéticos foram obtidos a partir do ciclo de histerese magnética usando um magnetômetro de amostra vibratória (VSM) (Modelo EZ9, Microsense). Por meio das curvas M x H, foram determinados os valores de alguns parâmetros magnéticos, tais como: Hc, MR e Ms.

3.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.3.1 INFLUÊNCIA DA RAZÃO DE EQUIVALÊNCIA CITRATO-NITRATO

3.3.1.1 Caracterização do gel e xerogel

Para se avaliar a influência da razão de equivalência (χ) citrato-nitrato na composição química dos géis e xerogéis obtidos, foram realizadas análises de FTIR. Esta técnica é utilizada para identificar quais grupos funcionais estão presentes em uma determinada amostra.

Os espectros de FTIR dos géis provenientes das sínteses com χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato) são mostrados na Figura 16.

Os géis formados são provenientes de sínteses onde foram utilizados como reagentes apenas o ácido cítrico e nitrato de ferro em diferentes razões de equivalência (χ) citrato:nitrato. Dessa forma, se espera observar nos espectros de FTIR dos géis bandas características de ambos os reagentes, bem como a presença de bandas adicionais que devem ser satisfeitas entre os dois componentes. A presença de bandas adicionais depende das condições de síntese e da estrutura molecular do composto formado. Além disso, as bandas de FTIR de um composto formado por ácido cítrico e nitrato de ferro podem variar dependendo das proporções relativas dos componentes.

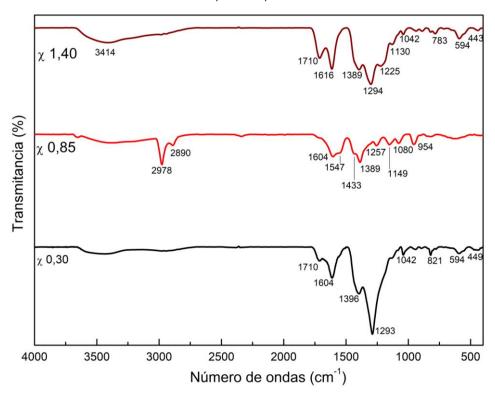


Figura 16: Espectros de FTIR dos géis provenientes das sínteses com χ de 0,30, 0,85 e 1,40.

Fonte: Autora, 2023.

Para o gel resultante da síntese de χ = 1,40 (excesso de citrato), pode ser observada uma banda alargada na região de 3414 cm⁻¹ que corresponde ao grupo hidroxila (OH), duas bandas vibracionais podem ser observadas em 1710 e 1616 cm⁻¹, que são atribuídas à vibração da ligação CO e N-H, respectivamente (GASPAR *et al.*, 2016). A banda na região de 594 cm⁻¹ indica a presença de ligação Fe-O (THUY; MINH, 2012). A banda na região de 1389 cm⁻¹ corresponde à deformação angular CH₂ (WITCEL *et al.*, 2016). O espectro de FTIR do gel de χ = 0,85 (estequiométrico) apresentou duas novas bandas na região de 2978 e 2888 cm⁻¹, que indicam a presença de grupos -CH assimétricos e simétricos, respectivamente. Geralmente, as bandas de estiramento CH assimétricas e CH simétricas aparecem um duas bandas separadas e distintas, onde a banda de estiramento CH assimétrica ocorre em uma frequência mais alta (2960 – 2900 cm⁻¹) comparada à banda de estiramento CH simétrica (2850 – 2900 cm⁻¹) (COSTA, 2009). Essas bandas são comumente encontradas em espectros de FTIR de compostos orgânicos que contém grupos

metila (-CH₃) ou metileno (-CH₂-). É o caso do ácido cítrico que contém ambos os grupos em sua estrutura molecular e o nitrato ferro que contém ligações CH em sua estrutura. Dessa forma, as bandas adicionais encontradas no gel de χ = 0,85 podem ser oriundas de ambos os reagentes. No espectro de FTIR do gel de χ = 0,30 (excesso de nitrato), pode ser obsevado que, comparado com os espectros do gel χ = 1,40, que as bandas referentes às ligações OH e CO diminuíram de intensidade, enquanto que a banda referente à ligação N-H em 1604 cm⁻¹ ficou mais evidende. Também pode ser observada uma banda intensa na região de 1293 cm⁻¹, que corresponde à ligação -C-O-C- (GASPAR *et al.*, 2016) . A partir das análises de FTIR, pode-se constatar que os geis preparados nessas condições consistem em intermediário complexo de ácido cítrico, nitrato, água e íons metálicos.

Os espectros de FTIR dos xerogéis provenientes das sínteses com χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato) são mostrados na Figura 17. Analisando-se os espectros de FTIR dos xerogéis, pode-se observar que após a secagem do gel, a banda referente à molécula de água, em torno de 3500 cm⁻¹, desapareceu enquanto as demais bandas ficaram mais intensas e outras novas bandas surgiram. Pode-se observar nos espectros de FTIR dos xerogeis, que as bandas referenetes ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação CH (2985 e 2888 cm⁻¹, repectivamente) ficaram mais intensas após a secagem do gel. Para o xerogel de χ = 0,30, as duas bandas próximas da região de 1719, 1600, 1425 e 591 cm⁻¹, que são atribuídas à vibração da ligação CO, N-H, CH₂ e Fe-O, respectivamente (GASPAR et al., 2016), ficaram mais definidas comparadas com as bandas do gel de χ = 0,30. O espectro de FTIR do xerogel de χ = 0,85 (estequiométrico) apresentou uma nova banda intensa na região de 1272 cm⁻¹, indicando a presença da ligação -C-O-C. No espectro de FTIR do xerogel de $\chi = 0.30$ (excesso de nitrato), a banda na região de 3847 cm-1 indica o estiramento da ligação N-H. A banda na região de 1017 cm⁻¹ pode indicar o estiramento da ligação C-N. Na região próxima de 800 cm⁻¹, podem ser observadas bandas que indicam o dobramento fora do plano da ligação N-H. As bandas na região de 600 a 400 cm⁻¹ correspondem às ligações Fe-O (DANTAS et al., 2016). Tratando-se das amostras de gel e xerogel, é possível encontrar mais de uma banda referente a compostos formados por diferentes arranjos de Fe, pois o material não passou por tratamento térmico para formação da fase de óxido de ferro desejada.

χ 1,40 Transmitancia (%) 2888 χ 0,85 2985 3847 $\chi 0,30$ 1534 4000 3500 3000 2500 2000 1500 1000 500 Número de ondas (cm⁻¹)

Figura 17: Espectros de FTIR dos géis provenientes das sínteses com χ de 0,30, 0,85 e 1,40.

3.3.1.2 Análise térmica dos xerogeis e dos gases formados

Para avaliar a influência da razão de equivalência citrato-nitrato na temperatura de autoignição e, consequentemente, na formação da fase Fe₃O₄ de interesse, os xerogéis foram submetidos a análise térmica. A Figura 18 mostra as curvas DSC/TGA das amostras obtidas usando valores de χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato).

 $\chi 0,30$ Fluxo de calor (mW) Massa (%) 255 J/g -5 $\chi 0,85$ Fluxo de calor (mW) Massa (%) 2602 J/g -5 χ 1,40 Fluxo de calor (mW) Massa (%) 2230 J/g -5 Temperatura (°C)

Figura 18: Curvas DSC-TG de xerogel de síntese com razões de equivalência $\chi = 0.30, 0.85$ e 1,40.

Na curva DSC para a amostra com $\chi = 0.30$, fica evidente um evento exotérmico intenso a uma temperatura de ≈ 145 °C, que é acompanhado por um único evento de perda repentina de massa de 68%, representando a combustão violenta do gel. Essa intensa liberação de calor ocorre devido à formação de magnetita como resultado da decomposição de grupos orgânicos, ocasionada pela forte reação de combustão do nitrato com o ácido cítrico, evidenciada pela pronunciada perda de massa (ZHANG *et al.*, 2016). O mesmo evento foi observado para a amostra com $\chi =$

0,85. Mas, para a amostra com χ = 0,85, dois eventos exotérmicos são aparentes nas temperaturas de 148 e 285 °C, correspondendo às perdas de massa de 38 e 31%, respectivamente, para um total de 69% de perda de massa. Para a amostra com χ = 1,40, o primeiro evento exotérmico em ≈148 °C não foi observado; apenas um evento endotérmico a 178 °C e um evento exotérmico a 274 °C, com perdas de massa de 39 e 28%, respectivamente (totalizando 67%), foram observados.

O evento exotérmico presente nas curvas das amostras com $\chi = 0.85$ e 1,40 a ≈280 °C está associado à decomposição do ácido cítrico remanescente (YUE *et al.*, 1999). Algumas inferências podem ser feitas a partir das análises térmicas: primeiro, à medida que χ aumentou de 0,30 para 0,85 e 1,40, houve um aumento na temperatura de autoignição do citrato-nitrato de 130 para um máximo de 300 °C, bem como um alargamento da faixa de temperatura e ocorreu a perda de massa. Nesta região podem ser observados dois eventos exotérmicos.

O xerogel formado era composto principalmente por complexos de ferro e pequenas quantidades de água residual. Quando ocorreu a autoignição, uma grande quantidade de gás foi liberada. A produção de gases redutores, associada à intensa liberação de calor, ocorre devido à formação favorável de magnetita (ZHANG *et al.*, 2016) e foi monitorada simultaneamente por meio de TGA–FTIR (Figura 17) e TGA–MS (análise termogravimétrica com espectroscopia de massa acoplada, Figura 18).

A Figura 19 mostra os espectros de FTIR dos gases existentes exatamente na temperatura de autoignição (ou seja, durante o evento exotérmico) dos xerogéis das sínteses usando $\chi = 0.30, 0.85$ e 1,40.

Em todos os casos, as seguintes bandas foram encontradas: vapor d'água (H₂O) na faixa de 3500–4000 cm⁻¹ e 1740 cm⁻¹; CO₂, evidenciado pela banda acentuada em 2360 cm⁻¹; NO₂, que absorve na região de 1368 cm⁻¹; e CH₄, que aparece em ≈1200 cm⁻¹. Quando ocorre a autoignição, grandes quantidades desses gases são liberadas, sendo a água devido o solvente usado para dissolver os reagentes, e os demais gases resultantes da decomposição de compostos contendo carbono e nitrogênio. Na síntese estequiométrica com excesso de nitrato, CO, um gás redutor, também foi detectado (duas bandas próximas em 2197 e 2236 cm⁻¹) (NGOHANG *et al.*, 2014). Combinado com CH₄, o CO pode levar à formação de óxidos de ferro em um estado mais reduzido, como é o caso da magnetita (HUA *et al.*, 2012).

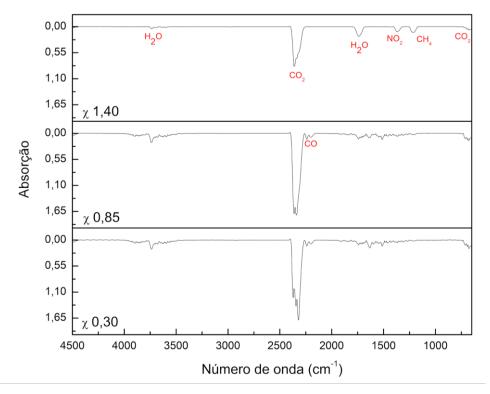


Figura 19: Espectros infravermelho dos gases existentes exatamente na temperatura de autoignição dos xerogéis das sínteses em $\chi = 0.30, 0.85$ e 1,40.

Para complementar o entendimento do mecanismo do método de síntese proposto e avaliar a evolução dos gases redutores com a temperatura, a espectrometria de massa em conjunto com TGA foi utilizada para monitorar as correntes de íons liberadas do xerogel durante o aquecimento. A Figura 20 mostra os resultados para valores de χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato).

χ 0,30 CO CO CH₄ H_2 χ 0,85 CO₂ Corrente lônica (a.u) CO CH₄ H_2 χ 1,40 CO₂ CO CH₄ H_2 Temperatura (ºC)

Figura 20: Espectros de massa de gases liberados do gel durante o aquecimento. Em preto, a curva TGA.

A partir da análise dos espectros de massa, pode-se ver que foram detectados três tipos de gases redutores, ou seja, H_2 , CH_4 e CO, que têm capacidades de redução muito fortes (HUA *et al.*, 2012).

No caso da amostra com $\chi = 0,30$, esses três gases são liberados simultânea e precisamente na temperatura de autoignição (150 °C, conforme mostrado na Figura 18), dado o excesso de agente redutor na mistura reacional. Os gases redutores que existem durante o processo de tratamento térmico reagem com íons Fe³⁺, reduzindo-os a Fe²⁺ e formando assim a fase Fe₃O₄.

Por outro lado, para $\chi = 0.85$ e $\chi = 1.40$, apesar dos mesmos gases serem liberados, a liberação ocorre gradativamente entre as temperaturas de 130 e 300 °C e entre 130 e 350 °C, respectivamente. Nestas condições, há tempo e calor suficientes para que o Fe oxide e forme Fe₂O₃, ou seja, apenas íons Fe³⁺ estão presentes, formando hematita (ZHANG *et al.*, 2016).

3.3.1.3 Análise estrutural

A Figura 21 mostra os difratogramas de raios X das sínteses realizadas com valores de χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato) após tratamento térmico a 150 °C por 4 h.

Como pode ser visto, o resultado obtido pela difração de raios X confirma o que foi indicado na análise térmica: a fase magnetita se formou apenas para a amostra com $\chi=0,30$. No caso de amostras com $\chi=0,85$ e 1,40, a temperatura de tratamento térmico foi insuficiente para a autoignição da mistura citrato-nitrato e não resultou na formação de magnetita. De fato, para essas duas amostras, os resultados das análises térmicas demonstram que a autoignição e, consequentemente, a liberação de gases redutores, ocorre em temperaturas mais altas. Além disso, vale ressaltar que a obtenção da fase magnetita não é simples, principalmente em temperaturas tão baixas. Então, é possível que além dos gases redutores formados e liberados durante a autoignição, há uma contribuição do ácido cítrico como formador de rede durante a gelificação no sistema sol-gel. Esta quelação inicial leva a uma distribuição mais equilibrada dos íons metálicos dentro da rede (DANKS; HALL; SCHNEPP, 2016).

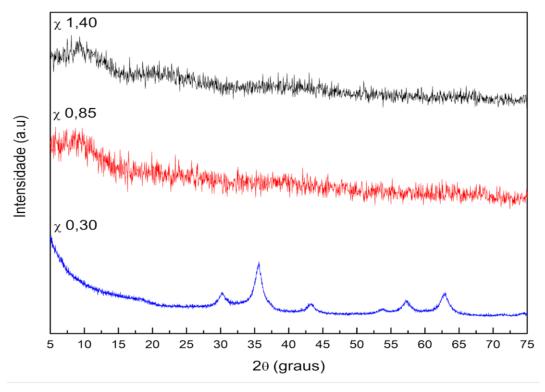


Figura 21: Difratogramas de raios X de razões de equivalência (χ) 0,30, 0,85 e 1,40 após tratamento térmico a 150 °C por 4 h.

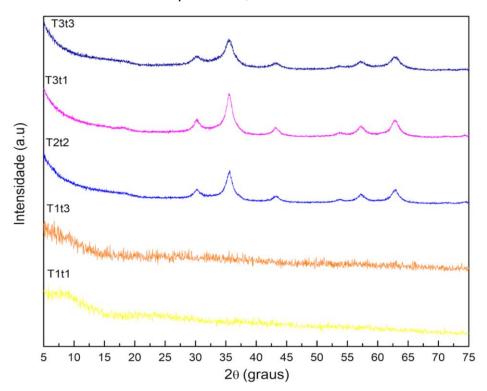
Como o objetivo deste trabalho é obter nanopartículas de magnetita superparamagnéticas, é importante que baixas temperaturas de tratamento térmico sejam aplicadas para que não ocorra crescimento extensivo de cristalitos. Neste sentido, a síntese usando $\chi=0,30$ foi selecionada para as etapas posteriores.

3.3.2 INFLUÊNCIA DO TRATAMENTO TÉRMICO

Com base nas observações usando diferentes χ no método sol-gel citratonitrato seguido de tratamento térmico na temperatura apropriada, a magnetita pode ser produzida em baixas temperaturas sem o uso de uma atmosfera controlada. A partir dos resultados da análise térmica, diferentes condições de tratamento térmico foram determinadas, seguindo o projeto experimental descrito na Tabela 5, para aprimorar ainda mais os resultados e se avaliar a influência do tratamento térmico nas características e propriedades da magnetita.

A Figura 22 mostra os difratogramas de raios X das amostras com $\chi=0,30$ após o tratamento térmico. Para a amostra tratada a 130 °C por 2 h, não houve formação de magnetita, ou seja, o difratograma indica um material amorfo com halo em $2\theta=5-15^{\circ}$. Esta temperatura é inferior às temperaturas exotérmicas e de liberação dos gases redutores, comprovando assim a necessidade de tratamento térmico na faixa de temperatura em que ocorre o evento exotérmico. Mesmo quando o tempo de tratamento térmico foi aumentado para 8 h, a magnetita não se formou. No caso de amostras tratadas termicamente a 150 e 170 °C, os resultados indicam a presença de uma fase espinélio, consistente com a fase magnetita, conforme descrito na ficha ICSD 29129.

Figura 22: Difratogramas de raios X das amostras após tratamento térmico. T1 representa o tratamento térmico a 130 °C, T2 a 150 °C e T3 a 170 °C. t1 representa o tempo de 2 h, t2 4 h e t3 8 h.



Fonte: Autora, 2023.

Portanto, como previsto pela análise térmica, pode-se concluir que alguns dos íons Fe³⁺ são reduzidos a íons Fe²⁺ pelos gases redutores durante a autoignição, formando Fe₃O₄ (magnetita) a baixa temperatura sob atmosfera de ar. Além disso,

este método não sofre do inconveniente de precipitação incompleta, como observado em outros métodos de síntese (KAUR *et al.*, 2013).

O refinamento de Rietveld foi realizado usando o software X'Pert HighScore Plus® para determinar os parâmetros de rede e calcular o tamanho do cristalito. O refinamento continua até que a convergência seja alcançada com o valor do fator de qualidade, *GoF*, muito próximo de 1 (varia entre 1,5 e 1,8), o que confirma a qualidade do refinamento. Os difratogramas de raios X contêm picos consideravelmente alargados devido ao tamanho nanométrico dos cristalitos. Os tamanhos médios dos cristalitos foram calculados a partir da largura a meia altura das 5 principais reflexões do difratograma de magnetita, usando a equação de Scherrer.

A Tabela 11 lista o tamanho médio de cristalito (D_{DRX}), parâmetros de rede (a) e GOF. A área de superfície (A), volume de poro (VP) e raio de poro (RP), avaliados por isotermas de adsorção usando os modelos BET e BJH, também estão incluídos na Tabela 11.

Tabela 11: Tamanho de cristalito (D_{DRX}), parâmetros de rede (a), volume da célula unitária (v), área superficial por BET (A_{BET}), volume de poro (VP) e raio de poro (RP) das amostras após tratamento térmico. *Goodness of Fit (GoF)* referindo-se ao refinamento.

Amostra	D _{DRX} (nm)	a (Å)	v (ų)	GOF	A _{BET} (m²/g)	VР _{влн} (m²/g)	RР _{влн} (Å)
T0 (Xerogel)	*	*	*	-	6,62	0,003	21,37
T1t1	*	*	*	-	3,51	0,002	16,67
T1t3	*	*	*	-	0,16	0,000	34,20
T2t2	5,9	8,347	581,5	1,53	35,27	0,018	21,05
T3t1	4,5	8,342	580,6	1,81	51,64	0,043	16,57
T3t3	6,0	8,334	578,8	1,81	36,61	0,025	16,88

^{*} Não houve formação de fases cristalinas. Fonte: Autora, 2023.

Para a amostra de xerogel (T0), assim como para as amostras T1t1 e T1t3, não se formaram fases cristalinas. Isso porque a temperatura de tratamento térmico (100 °C para o xerogel e 130 °C para as amostras da série T1) foi insuficiente para

promover a autoignição, conforme demonstrado nas análises térmicas das Figuras 18, 19 e 20. À medida que a temperatura de tratamento aumentada para a condição T2 (150 °C), formou-se um cristalito com um tamanho calculado de 5,9 nm. No caso de amostras tratadas termicamente a 170 °C, cristalitos de 4,5 nm foram formados após tratamento por 2 h. Um aumento no tamanho do cristalito para 6,0 nm foi observado ao aumentar o tempo de tratamento térmico das amostras para 8 h.

Os parâmetros de rede foram refinados para os dados de DRX obtidos das amostras de magnetita produzidas nas condições T2t2, T3t1 e T3t3 com χ = 0,3. Como Fe₃O₄ cristaliza em um grupo cúbico, o parâmetro de rede a é o único parâmetro que pode variar sem quebrar as simetrias celulares.

Assim, observou-se que os parâmetros de rede diminuíram com o aumento da temperatura. Eles também diminuíram com o aumento do tempo de tratamento térmico, como visto para a amostra T3t3 em comparação com T3t1. Para T2t2, a é 8,347 Å, enquanto para T3t1 e T3t3 a é 8,342 e 8,334 Å, respectivamente. Para a análise das isotermas de adsorção, pode-se observar que para o xerogel (amostra T0) e T1t1, ambas as amostras em que não houve formação de fases cristalinas, os valores de área superficial foram muito baixos, ou seja, ≈0,16−6 m²/g. No caso das amostras T2t2, T3t1 e T3t3, nas quais a fase magnetita foi formada, observou-se um aumento significativo na área superficial para 35,27, 51,64 e 36,61 m²/g, respectivamente. Tais valores são relativamente altos para nanopartículas magnéticas, porque tais partículas normalmente tendem a ter um alto grau de agregação.

A Figura 23 mostra os espectros de FTIR das amostras após o tratamento térmico (T1t1, T1t2, T2t2, T3t1 e T3t3) para síntese realizada com χ de 0,30 (excesso de nitrato). Por meio deste ensaio é possível caracterizar os tipos de ligações presentes nas nanopartículas de Fe₃O₄.

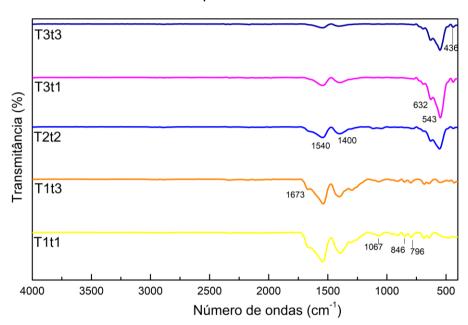


Figura 23: Espectros de FTIR das amostras de magnetita do planejamento experimental.

Os espectros de FTIR das amostras T2t2, T3t1 e T3t3 apresentaram bandas características da ligação Fe-O na região de 632, 543 e 436 cm⁻¹. De acordo com Bini (2016), bandas próximas de 570 e 375 cm⁻¹, referentes as vibrações de estiramento ν 1 e ν 2, respectivamente, indicam a presença de ligações Fe-O nas nanopartículas magnéticas. Para tamanho de partículas de poucos nanômetros, ocorre um deslocamento dessas bandas para maiores valores de comprimento de onda e um desdobramento da banda ν 1 em outras duas bandas (BINI, 2016). Sendo assim, na Figura 23, as bandas 632 e 543 cm⁻¹ são referentes ao desdobramento da banda ν 1 e a banda 436 cm⁻¹ referente ao deslocamento ν 2, da ligação Fe-O.

Pode-se observar que as bandas características da magnetita são mais intensas para a amostra T3t1 comparada com a amostra T2t2 e as bandas referentes à fase orgânica menos intensas (1673, 1540 e 1400 cm⁻¹). Isto indica que com o aumento da temperatura, ocorreu uma redução da fase orgânica proveniente da síntese. A amostra T3t1 também apresentou maior Ms comparada com a amostra T2t2, o que comprova que com o aumento da temperatura de tratamento térmico ocorreu um aumento na quantidade de magnetita e diminuiu a porção orgânica presente na amostra. No entanto, comparando-se os espectros das amostras T3t1 e T3t3, pode ser observado que com o aumento do tempo de tratamento térmico,

ocorreu uma diminuição da intensidade das bandas características da magnetita, que pode ser devido ao maior tempo de contato com o oxigênio. O magnetismo de saturação da amostra T3t3 é menor comparado com a amostra T3t1, o que indica que, apesar de que um maior tempo de tratamento térmico contribua para eliminação das fases orgânicas, pode ter ocorrido oxidação da magnetita devido ao maior tempo de exposição ao ar.

Nos espectros de FTIR das amostras T1t1 e T1t3, não são encontradas as bandas características da magnetita, pois como já foi comprovado com os resultados de DRX, para estas condições não ocorreu a formação da fase Fe₃O₄. Os espectros das amostras T1t1 e T1t3 apresentaram bandas intensas na região de 1673, 1540 e 1400 cm⁻¹, que são referentes às bandas de absorção das ligações C=O, -COO- e C-OH, respectivamente (BINI, 2016).

Os efeitos da temperatura e do tempo de tratamento térmico foram avaliados usando-se um delineamento estatístico 2º com ponto central em duplicata. Essa avaliação foi realizada para identificar quais fatores tiveram influência significativa no tamanho do cristalito da magnetita formada. Observou-se que a temperatura e o tempo de tratamento térmico, bem como a interação entre essas variáveis, tiveram efeito significativo no tamanho do cristalito das nanopartículas de magnetita. A análise estatística foi realizada usando-se o software STATISTICA para se entender e validar os resultados.

A Tabela 12 mostra a análise de variância (ANOVA) para curvatura, temperatura, tempo de tratamento térmico e a interação dessas duas variáveis nos resultados do tamanho do cristalito. Nestas condições (com 95% de confiança), os valores do coeficiente de correlação (R²) e R² ajustado foram 0,99012 e 0,9884, respectivamente, indicando uma correlação perfeita, pois os valores dos coeficientes estão entre 0,9801 e 1,0000 (COUTINHO *et al.*, 2012; MODOLON *et al.*, 2021). Valores de R² próximos a 1,0000 implicam que os dados se ajustam aos dados do modelo, de acordo com uma distribuição normal, e a análise de variância é válida. Neste caso, de acordo com a ANOVA, a curvatura, a temperatura, o tempo de tratamento térmico e a interação entre temperatura e tempo são parâmetros que influenciam o tamanho do cristalito das nanopartículas, pois apresentaram valores de p abaixo de 0,05 (em vermelho), o que indica que esses fatores podem alterar o tamanho do cristalito com significância superior a 95%. A curvatura indica que a

relação entre os parâmetros do modelo (temperatura e tempo de tratamento térmico) e as respostas (tamanho do cristalito) não é linear.

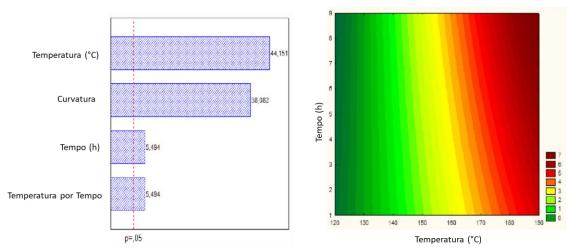
Tabela 12: Análise de variância (ANOVA) para tamanho de cristalito.

Fator	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Quadrados médios	Valores F	Valores p
Curvatura	116,86	1	116,86	1450,22	0,000000
Temperatura	157,08	1	157,08	1949,29	0,000000
Tempo	2,43	1	2,43	30,18	0,000005
Temperatura x tempo	2,43	1	2,43	30,18	0,000005
Erro	2,50	31	0,08		
Total SS	252,80	35			

Fonte: Autora, 2023.

O gráfico de Pareto da Figura 24a complementa esse estudo, pois ajuda a identificar os parâmetros e interações que influenciam significativamente as variáveis de resposta.

Figura 24: Gráfico de Pareto (a). Gráfico de superfície de resposta (b) ao tamanho do cristalito. Os números da legenda correspondem ao tamanho do cristalito em nanômetros na cor correspondente.



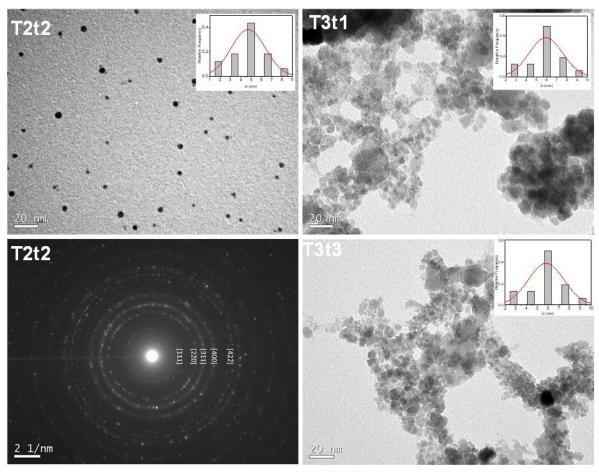
Fonte: Autora, 2023.

Pode-se observar que a curvatura, temperatura, tempo e a interação entre as duas variáveis possuem significância estatística para o tamanho do cristalito. Existe uma relação direta entre temperatura/tempo e tamanho do cristalito, indicando que aumentar a temperatura e diminuir o tempo de tratamento térmico leva a um aumento no tamanho do cristalito. Combinando os fatores temperatura e tempo de tratamento térmico, a interação também foi positiva, indicando que a interação dessas variáveis também contribui para o aumento do tamanho do cristalito. A Figura 24b mostra um gráfico de superfície de resposta. Observando as possíveis condições de tratamento térmico, pode-se obter o tamanho de cristalito desejado; seguindo os mesmos critérios, quanto maior a temperatura e o tempo, maior o tamanho do cristalito.

3.3.2.1 Análise morfológica

A microscopia eletrônica de transmissão (MET) foi usada para se observar diretamente a morfologia e confirmar o tamanho nanométrico das partículas. A Figura 25 mostra as imagens de MET das amostras de magnetita (χ = 0,30, T2t2, T3t1 e T3t3) sintetizadas usando-se o método sol-gel. As imagens de MET mostram claramente a forma esférica das partículas e a distribuição estreita do tamanho das partículas (uma inserção na imagem mostra a curva de distribuição do tamanho das partículas, que segue uma distribuição normal). O tamanho médio medido foi de 4,71 \pm 1,65 nm para a amostra T2t2, 5,81 \pm 1,66 nm para a amostra T3t1 e 5,91 \pm 1,64 nm para a amostra T3t3, que corresponde aos tamanhos de cristalitos determinados por DRX, conforme mostrado na Tabela 6. A uniformidade de tamanho e forma sugere que a síntese sol-gel é um método consistente e eficaz para a produção de magnetita com cristalitos esféricos homogêneos. O padrão de difração de elétrons de área selecionada (SAED), mostrado na Figura 25, confirma que as partículas observadas são magnetita, pois a grande maioria dos pontos brilhantes no difratograma pode ser indexada de volta ao padrão esperado para uma amostra policristalina de Fe₃O₄.

Figura 25: Imagens de MET da amostra de magnetita obtida pelo método sol-gel, ampliada 500.000 vezes. Os dados SAED também mostram os planos associados às reflexões de baixo ângulo da magnetita.



Outros trabalhos na literatura mostram diferentes tamanhos e formatos para nanopartículas de óxido de ferro. Partículas superparamagnéticas de até 10 nm são encontradas em outros trabalhos, muitas vezes associadas a sílica, álcool polivinílico (PVA) ou outros revestimentos. Jalil *et al.* (2017) sintetizaram nanopartículas de magnetita por sol-gel modificadas com PVA. Os autores obtiveram nanopartículas de magnetita superparamagnética com formato esférico e tamanho de 6,8 nm (SPION/PVA) e 9,5 nm (sem revestimento) (JALIL *et al.*, 2017). Qi, Yan e Li (2010) produziram nanopartículas de magnetita pelo método sol-gel seguido de recozimento a vácuo, utilizando FeCl₃.6H₂O, etanol e óxido de propileno como precursores. A formação de magnetita de 9 a 11 nm ocorreu a 300 °C (QI; YAN; LI, 2010). Sciancalepore *et al.* (2014) sintetizaram nanopartículas de Fe₃O₄ usando o método sol-gel não aquoso assistido por microondas. Foi utilizado acetato de ferro-acetona,

que foi dissolvido em álcool benzílico com radiação de 2,45 GHz e temperatura de até 250 °C. As nanopartículas produzidas foram de 6 a 8 nm e tendiam à esfericidade. Tinha uma distribuição monomodal, que se tornou ligeiramente assimétrica à medida que o tratamento térmico foi aumentado (SCIANCALEPORE *et al.*, 2014). Tadic, Kralj e Kopanja (2019) produziram nanocadeias monodispersas feitas de aglomerados de nanopartículas de maghemita (γ-Fe₂O₃) revestidos com sílica, utilizando um método de química coloidal e automontagem induzida por campo magnético. Formas diferenciadas, como nanoestruturas hierárquicas com a morfologia de nanofeixes revestidos de sílica de aproximadamente 15 nm, também foram obtidas por Tadic *et al.* 2021. A morfologia esférica é propícia ao superparamagnetismo, pois a forma da esfera é naturalmente isotrópica. Assim, a contribuição da forma para a coercividade é minimizada, enquanto o pequeno tamanho das partículas anula as demais contribuições magnéticas para este parâmetro.

3.3.2.2 Análise de Espectroscopia de Mössbauer

A Figura 26 mostra os espectros de Mössbauer das sínteses realizadas usando valores de χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato) após tratamento térmico a 150 °C por 4 h.

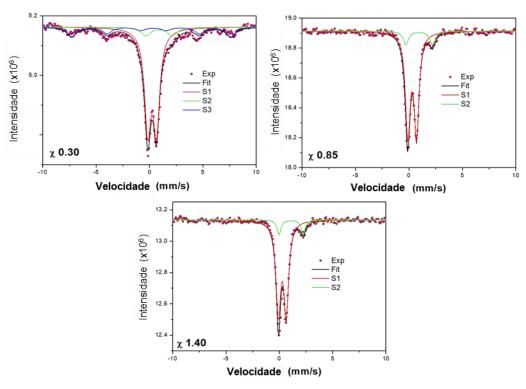


Figura 26: Espectro de Mössbauer das sínteses com χ = 0,30, 0,85 e 1,40. Amostra χ = 0,3 é o mesmo que T2t2.

A Figura 27 mostra os espectros de Mössbauer para as amostras T3t1 e T3t3 com χ = 0,30 após tratamento térmico. Para as amostras tratadas termicamente T2t2 e T3t1 com χ = 0,30, os espectros foram ajustados considerando-se os três sítios (S1, S2 e S3). O sítio S1 foi atribuído à fração superparamagnética da magnetita. O espectro deste sítio nessas duas amostras consiste em um dubleto com um deslocamento isomérico, variando de 0,35 a 0,36 mm/s, divisão de quadrupolo variando de 0,80 a 0,82 mm/s e largura de linha na faixa de 0,71 a 0,73 mm/s.

Os valores para esse dubleto são consistentes com os determinados por Mikhayloca (YUE *et al.*, 1999; MIKHAYLOVA *et al.*, 2004). Um segundo sítio (S3) é magnético e um campo hiperfino semelhante H (H3 na Tabela 13, sítios 3 e S3) também pode ser observado, ou seja, 474 kOe vs. 463 ou 451 kOe dessas duas amostras. O deslocamento isomérico também é semelhante (0,32 mm/s x 0,35 ou 0,38 mm/s), embora a divisão do quadrupolo seja ligeiramente diferente. A magnetita possui dois sítios: um sítio tetraédrico (A), ocupado por íons Fe^{3+} com IS = 0,26 mm/s, EQ = -0,2 mm/s e H = 490 kOe, e um sítio octaédrico (B), ocupado por íons Fe^{3+} e

Fe²⁺, com um elétron saltando de um átomo para outro e uma valência média de 2,5. A população deste local muda significativamente de acordo com a preparação (IS = 0,64 mm/s, EQ = 0,0 mm/s e H = 460 kOe). A grande largura de linha necessária para encaixar esse componente magnético nesses dois espectros sugere uma distribuição de campos hiperfinos, mas com um valor centrado mais próximo de 460 kOe do que de 490 kOe para Fe³⁺. Compostos com Fe²⁺ têm grandes valores de deslocamento quadrupolo e isomérico, enquanto Fe³⁺ tem valores pequenos, e o campo hiperfino é tipicamente maior para Fe³⁺. Este é o primeiro passo para diferenciar Fe²⁺ de Fe³⁺.

(301x) aper super super

Figura 27: Espectro de Mossbauer das sínteses com χ = 0,30 após tratamento térmico.

Fonte: Autora, 2023.

Apesar de algumas diferenças nos valores de IS e EQ, uma possibilidade é interpretar essa contribuição magnética como originária de uma contribuição dominante do sítio octaédrico. Os sítios S2 foram incluídos nos espectros dessas amostras. Este sítio consistia em um dubleto com um alto valor de divisão de quadrupolo (EQ ~ 2,5 mm/s). Tal inclusão foi influenciada pelos espectros do segundo conjunto de amostras, no qual essa contribuição é inequívoca. Além disso, o ajuste dos espectros dessas duas amostras foi melhorado em comparação com o espectro sem essa inclusão.

Tabela 13: Parâmetros de Mossbauer: H – campo hiperfino; EQ – divisão quadripolar; IS – deslocamento do isômero; LL – largura da linha; área – porcentagem de contribuição de cada sítio nos espectros.

		χ = 0,30 (T2t2)	χ = 0,85	χ = 1,40	T3T1	T3t3
	H (KOe)	0	0	0	0	0
	EQ (mm/s)	0,82	0,82	0,74	0,80	0,87
S1	IS (mm/s)	0,35	0,40	0,39	0,36	0,36
	LL (mm/s)	0,73	0,53	0,52	0,71	0,64
	Área	0,71	0,87	0,87	0,58	0,95
S2	H (kOe)	0	0	0	0	0
	EQ (mm/s)	2,48	2,49	2,4	2,27	2,63
	IS (mm/s)	0,21	1,06	1,15	0,85	0,91
	LL (mm/s)	1,10	0,60	0,53	1,20	0,70
	Área	0,09	0,13	0,14	0,11	0,05
S3	H (kOe)	463			451	
	EQ (mm/s)	-0,20			-0,20	
	IS (mm/s)	0,35			0,38	
	LL (mm/s)	1,00			1,81	
	Área	0,19			0,31	

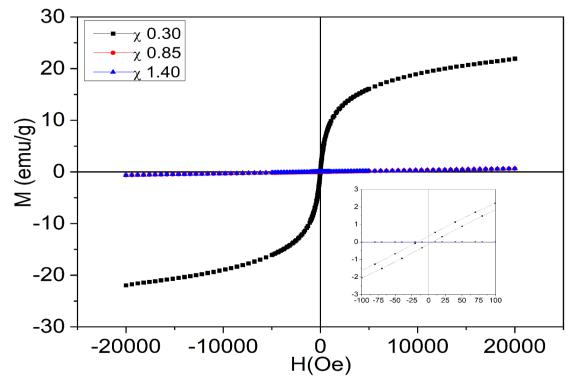
Nota: Os valores de deslocamento do isômero são fornecidos em relação ao Fe. Fonte: Autora, 2023.

Os espectros da amostra T3t3 tratada termicamente com $\chi=0,30$ e das amostras T2t2 tratadas termicamente com $\chi=0,85$ e 1,40 apresentaram a mesma característica. O dubleto central com maior contribuição está associado à fração superparamagnética da magnetita. Os dois parâmetros principais (ED e IS) deste sítio S1 permanecem praticamente os mesmos. Considerando-se as diversas regras aplicadas no ajuste dos espectros de Mossbauer, o sítio S2 não pode ser associado ao superparamagnetismo da magnetita. Os difratogramas dessas amostras mostraram uma região amorfa inicial, sugerindo que esta contribuição está associada a uma fração amorfa de magnetita.

3.3.2.3 Análise das propriedades magnéticas

A Figura 28 mostra as curvas de magnetização em função do campo aplicado para as sínteses realizadas em valores de χ de 0,30 (excesso de nitrato), 0,85 (estequiométrico) e 1,40 (excesso de citrato) após tratamento térmico a uma temperatura de 150 °C por 4 h. As inserções mostram os resultados com mais detalhes.

Figura 28: Curvas de magnetização em função do campo aplicado de razões de equivalência (χ) 0,30, 0,85 e 1,40 após tratamento térmico a 150 °C por 4 h.



Fonte: Autora, 2023.

As nanopartículas de magnetita apresentam uma tendência semelhante à observada para a maioria dos materiais magnéticos. O tamanho da partícula é muito pequeno para conter qualquer parede de domínio (domínio único), o que leva a um declínio na coercividade. No seu limite, esta tendência leva ao aparecimento de partículas magnéticas com coercividade nula. Nesse caso, tais partículas se tornaram superparamagnéticas. Nesta região, as contribuições térmicas dominam o sistema e causam variação espontânea na direção do alinhamento do *spin*. No entanto, as

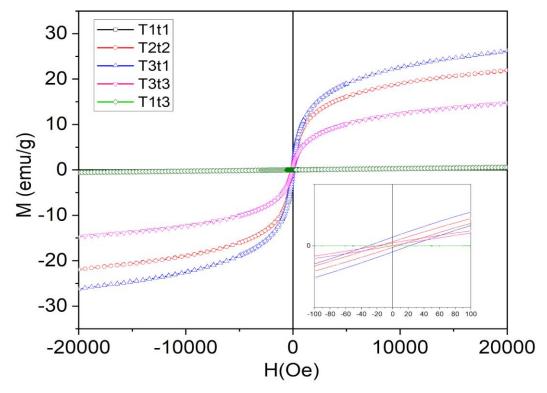
partículas ainda podem demonstrar a mesma magnetização de remanência e saturação que suas contrapartes em massa. O comportamento superparamagnético em ferritas geralmente aparece em tamanhos de algumas dezenas de nanômetros (ARCARO; VENTURINI, 2021). Como pode ser visto, apenas a amostra com $\chi=0,30$ demonstrou comportamento superparamagnético. De fato, nessas condições de tratamento térmico, conforme indicado pelos resultados de DRX, a magnetita se formou apenas no caso de $\chi=0,30$. À medida que um aumento em χ ocorre, há uma diminuição nas propriedades magnéticas. Os valores de Ms das amostras que mostramos com χ de 0,30, 0,85 e 1,40 foi de 21,97, 0,63 e 0,64 emu/g. Como observado, 0,85 e 1,40 claramente tem um comportamento paramagnético. Uma diminuição em Ms pode ser usada pelo ácido cítrico como combustível durante a autoignição da mistura de citrato-nitrato. Quando o χ é aumentado, o excesso de combustível dificulta a combustão completa de dois gases, produzindo partículas que não são magnetita (como mostrado no DRX).

A Figura 29 mostra as curvas de magnetização em função do campo aplicado das amostras com $\chi = 0.30$ após o tratamento térmico, de acordo com o delineamento experimental. As inserções mostram os resultados com mais detalhes.

As amostras apresentaram curvas de histerese muito estreitas com baixos valores de magnetização remanescente (M_R) e coercividade (H_C). Esse comportamento é característico de um material superparamagnético, ou seja, um ímã não permanente, que magnetiza e desmagnetiza com muita facilidade. Nas ferritas espinélio, a magnetização ocorre devido a um mecanismo de interação magnética entre íons metálicos por meio da supertroca A-O-B, que alinha os momentos magnéticos em um arranjo antiparalelo e gera um momento magnético líquido dado por $M = |M_B - M_A|$, onde M_A e M_B são os momentos magnéticos correspondentes dos sítios A e B.

Para entender o fenômeno do magnetismo na magnetita, é necessário considerar que existem íons ferrosos (Fe²⁺) e íons férricos (Fe³⁺) em cada unidade estrutural. Portanto, uma unidade de Fe₃O₄ contém dois íons férricos com momentos magnéticos antiparalelos e um íon ferroso, produzindo um momento magnético total de 4 μB.

Figura 29: Curvas de magnetização em função do campo aplicado das amostras após tratamento térmico. T1 representa o tratamento térmico a 130 °C, T2 a 150 °C e T3 a 170 °C. t1 representa o tempo de 2 h, 4 h para t2 e 8 h para t3.



A magnetização de saturação (Ms) da magnetita para a amostra T2t1, por exemplo, é 21,97 emu/g. Como esperado, o valor de magnetização foi inferior ao dos materiais de macroescala (90 emu/g). Sabe-se que ao reduzir o tamanho das partículas para a escala nano, os valores de magnetização de saturação (Ms) das nanopartículas de Fe₃O₄ diminuem (MORALES *et al.*, 2019). No entanto, estes valores estão próximos aos obtidos experimentalmente para nanopartículas de magnetita (30–50 emu/g) (GUPTA; GUPTA, 2005). Os resultados indicam que a Ms aumenta à medida que a temperatura de tratamento térmico aumenta. Este aumento do Ms está claramente relacionado ao aumento do tamanho das partículas (XU *et al.*, 2007).

Simultaneamente, Mr foi de 0,33 emu/g. O valor de coercividade Hc foi de 12,36 Oe, ou seja, a magnetita produzida neste trabalho é superparamagnética e exibe pequenos valores de magnetização (Mr) e coercividade (Hc) na ausência de um campo magnético externo. A razão S-quadrado (Mr/Ms) da magnetita T2t2 foi de 0,013, confirmando que ela é superparamagnética com histerese praticamente nula.

As propriedades magnéticas - magnetização de saturação (MS), magnetização remanescente (MR) e campo coercivo (HC) - determinadas a partir das curvas de histerese das outras amostras são mostradas na Tabela 14.

Tabela 14: Propriedades magnéticas das amostras após tratamento térmico.

Amostra	M _s (emu/g)	M _ℝ (emu/g)	S (Mr/Ms)	H₅ (Oe)
T1t1	0,59	0,00	0,000	4,0
T1t3	0,57	0,00	0,001	13,8
T2t2	21,97	2,33	0,011	11,1
T3t1	26,24	0,60	0,023	26,2
T3t3	14,77	0,11	0,009	9,4
$\chi = 0.85$	0,63	0,00	0,001	3,8
χ =1,40	0,64	0,00	0,001	25

Fonte: Autora, 2023.

Para aplicações biomédicas, como hipertermia, as nanopartículas magnéticas devem ter um alto valor de magnetização, comportamento superparamagnético à temperatura ambiente, uma forma preferencialmente esférica e uma faixa de distribuição de tamanho estreita (BERRY; CURTIS, 2003; FONTANIVE *et al.*, 2014). Mais especificamente, o tamanho deve ser encontrado em uma faixa de tamanhos de 5 a 20 nm (KARIMI; KARIMI; SHOKROLLAHI, 2013; LING; LEE; HYEON, 2015). À medida que os tecidos humanos são penetrados pelo campo magnético, essas nanopartículas podem ser transportadas para os tecidos de interesse e ter ação específica. Além disso, as partículas superparamagnéticas não retêm qualquer magnetização remanescente após a remoção do campo magnético, o que é de interesse para aplicações *in vivo* (BERRY; CURTIS, 2003).

Os resultados demonstram que, controlando-se as variáveis do processo, é possível sintetizar nanopartículas de magnetita com tamanhos de cristalitos adequados para fins específicos, como aplicações *in vivo*, a partir da síntese sol-gel em baixas temperaturas. A forma esférica e a saturação de magnetização relativamente alta tornam este método ainda mais atraente, pois outros métodos não

levam a nanopartículas com tais propriedades a menos que sejam realizados processos complexos.

CAPÍTULO 4 – FUNCIONALIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA

4.1 INTRODUÇÃO

Esse Capítulo reporta a segunda etapa do trabalho experimental, que teve como objetivo encapsular as nanopartículas de magnetita utilizando diferentes tipos de materiais de recobrimento. Para aplicações biomédicas, o recobrimento das nanopartículas magnéticas é necessário, pois melhora a biocompatibilidade e a estabilidade coloidal das nanopartículas. Nessa etapa foram utilizadas as nanopartículas preparadas com razão de equivalência (χ) (citrato/nitrato) de 0,3 e tratamento térmico em temperatura de 150 °C por 4 h (T2t2). Nos próximos tópicos é apresentada a metodologia utilizada no recobrimento das nanopartículas de Fe₃O₄, assim como os resultados das caracterizações e propriedades. A Figura 30 mostra um fluxograma detalhado da segunda etapa do trabalho.

Lavagem Recobrimento Fe₃O₄ Secagem Secagem T 40 °C T 40 °C Fe_3O_4 , Fe_3O_4 @Citrato, Fe_3O_4 @AC, Fe_3O_4 @AO, Fe_3O_4 @PEG, Fe_3O_4 @Alg e Fe_3O_4 @Quit Ensaios de Caracterização Testes in vitro FTIR Teste Hemólise TG Ensaio de resazurina: Potencial Zeta Ensaio de coloração viva/morta. MET

Figura 30: Fluxograma da segunda etapa experimental do trabalho.

Fonte: Autora, 2023.

4.2 MATERIAIS E MÉTODOS

4.2.1 RECOBRIMENTO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄

A amostra T2t2 (razão molar (χ) de 0,3, T = 150 °C e t = 4 h) foi selecionada para esta e para as demais etapas do trabalho, e será denominada apenas como amostra Fe₃O₄ na continuidade do trabalho. Antes do recobrimento, com o intuito de remover possíveis impurezas provenientes da etapa de síntese, as nanopartículas de Fe₃O₄ foram lavadas com água deionizada, álcool e acetona, três vezes com cada um destes, seguindo a sequência descrita. Durante a lavagem, as nanopartículas foram dispersas com o auxílio de uma sonda de ultrassom (Ultronique, Desruptor) por 1 min. As nanopartículas lavadas foram coletadas utilizando-se um íma e secas em estufa a vácuo (Splabor, SP - 104/27) em temperatura de 40 °C. As nanopartículas de Fe₃O₄ lavadas seguiram para a etapa de recobrimento.

4.2.1.1 Materiais de recobrimento

Os materiais utilizados na etapa de recobrimento foram: citrato de sódio (Na₃C₆H₅O₇.2H₂O) (Synth, 99%), ácido cítrico (C₆H₈O₇) (Synth, 99,5%), polietilenoglicol 400 (PEG 400) (C_{2n}H_{4n+2}O_{n+1}) (Synth), polissorbato 80 (tween 80) (Synth), ácido oleico (C₁₈H₃₄O₂) (Dinâmica), alginato de sódio (NaC₆H₇O₆) (Êxodo, 90,8%), quitosana (C₆H₁₁NO₄) (Êxodo, 93%), álcool isopropanol (C₃H₈O) (Quimidrol) e acetona (CH₃COCH₃) (Neon, 99,5%).

4.2.1.2 Caracterização térmica e estrutural dos materiais de recobrimento

Foram realizadas análises de FTIR para cada material de recobrimento utilizado, com o objetivo de identificar os grupos funcionais característicos de cada reagente. O ensaio foi realizado em um espectrometro (BRUKER/TENSOR II) em uma faixa de 400 a 4000 cm⁻¹.

O comportamento térmico dos materiais de recobrimento foi avaliado por meio de análise termogravimétrica (TG/DTA) (NETZSCH/STA 449 F3 Jupiter). Os ensaios foram realizados utilizando atmosfera de ar sintético e uma taxa de aquecimento de 10 °C/min. O cadinho usado foi de alumina.

4.2.1.3 Recobrimento com citrato de sódio (Fe₃O₄@Citrato) e ácido cítrico (Fe₃O₄@AC)

Nanopartículas de Fe₃O₄ foram revestidas com citrato de sódio com base no método utilizado por Qureashi *et al.* (2021). Primeiramente, foi dissolvido 0,35 g de citrato de sódio em 25 mL de água deionizada. Em seguida, foi adicionado 0,5 g de nanopartículas e homogeneizados em sonda de ultrassom (Ultronique, Desruptor) por 30 min. As nanopartículas recobertas foram separadas utilizando-se um íma e lavadas com água deionizada e acetona (CH₃COCH₃) (Neon, 99,5%) para remover o excesso de citrato. As nanopartículas foram secas em estufa a vácuo (Splabor, SP - 104/27) a 40 °C (QUREASHI *et al.*, 2021). As nanopartículas recobertas com citrato foram denominadas de Fe₃O₄@Citrato. O mesmo procedimento foi utilizado para preparar as nanopartículas recobertas com ácido cítrico (Fe₃O₄@AC). Nesse caso foram utilizados 0,23 g de ácido cítrico em 25 mL de água deionizada, para preparar uma solução de 48 mmol/L, mesma molaridade da solução utilizada no recobrimento com citrato de sódio.

4.2.1.4 Recobrimento com ácido oleico (Fe₃O₄@AO)

A amostra Fe₃O₄@AO foi preparada adicionando à uma suspensão de nanopartículas, uma quantidade de ácido oleico correspondente a 96% da massa das nanopartículas (SOARES *et al.*, 2016). Primeiramente, a suspensão de nanopartículas foi preparada dissolvendo-se 0,5 g de magnetita em 200 mL de água deionizada com o auxílio de sonda de ultrassom (Ultronique, Desruptor) durante 30 min. Em seguida, foi adicionado o ácido oleico e a mistura foi deixada em agitação mecânica (Fisatom, 713D) durante 1 h a 700 rpm (SOARES *et al.*, 2016). As nanopartículas foram separadas utilizando-se um ímã e lavadas com água deionizada. Posteriormente foram secadas em estufa a vácuo (Splabor, SP - 104/27) em temperatura de 50 °C.

4.2.1.5 Recobrimento com PEG-Tween 80 (Fe₃O₄@PEG)

Nanopartículas de magnetita foram recobertas com PEG 400 (Fe₃O₄@PEG) utilizando-se o método descrito por Roacho-Pérez *et al.* (2020). Foram dispersas 0,2 g de magnetita em 200 mL de solução 7% de Tween 80 utilizando-se sonda de ultrassom (Ultronique, Desruptor) por 10 min. Em seguida, foram adicionados 0,4 g de PEG e dispersas em ultrassom durante 5 min. Utilizando-se hidróxido de amônio (NH₄OH) (Dinâmica, 28-30%), o pH foi ajustado para 9 e colocado no ultrassom por 5 min. As nanopartículas foram separadas utilizando-se um ímã e lavadas com água deionizada. As nanopartículas foram secadas em estufa a vácuo (Splabor, SP - 104/27) em temperatura de 50 °C.

4.2.1.6 Recobrimento com alginato de sódio (Fe₃O₄@ Alg) e quitosana (Fe₃O₄@ Quit)

A amostra Fe₃O₄@ Alg foi preparada com base no método de Xu et al. (2006). Foram dissolvidos 0,4 g de nanopartículas em 80 mL de água deionizada, utilizandose um ultrassom (Ultronique, Desruptor) durante 10 min. Separadamente, foram dissolvidos 0,4 g de alginato de sódio em 20 mL de água deionizada utilizando-se agitador magnético (Velp Scientifica, Are F20500162) em temperatura de 50 °C. As duas soluções foram misturadas e mantidas em agitação mecânica (Fisatom, 713D) durante 1 h a 640 rpm. As nanopartículas recobertas foram separadas com ímã e lavadas com água deionizada. Enfim, foram secas em estufa a vácuo (Splabor, SP -104/27) em temperatura de 40 °C (XU et al., 2006). A amostra Fe₃O₄@Quit foi preparada dissolvendo-se 0,3 g de magnetita e 0,2 mL de Tween 80 em 25 mL de água deionizada, utilizando-se ultrassom (Ultronique, Desruptor) por 10 min. Em seguida, foram adicionados 30 mL de uma solução com 1% de quitosana em ácido acético glacial 1% (Neon, 99,8%). As duas soluções foram misturadas e mantidas em agitação mecânica (Fisatom, 713D) durante 1 h a 640 rpm. As nanopartículas recobertas foram separadas com ímã e lavadas com água deionizada. Enfim foram secas em estufa a vácuo (Splabor, SP - 104/27) em temperatura de 50 °C.

4.2.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄ COM RECOBRIMENTO

4.2.2.1 FTIR

Análises de espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) (BRUKER/TENSOR II) em uma faixa de 400 a 4000 cm⁻¹, foram realizadas para as amostras Fe₃O₄ em diferentes condições de lavagem: sem lavar, lavadas somente com água, lavadas com água e álcool e lavadas com água, álcool e acetona. Foram realizadas estas análises para identificar os grupos funcionais presentes na superfície das nanopartículas, como também possível carbono residual proveniente da síntese e se a lavagem das nanopartículas é capaz de remover tais impurezas. Após o recobrimento, a funcionalização da superfície das amostras de Fe₃O₄ foi também analisada por espectroscopia FTIR (BRUKER/TENSOR II) em uma faixa de 400 a 4000 cm⁻¹.

4.2.2.2 Análise térmica

A decomposição térmica estima a quantidade de recobrimento aderido às nanopartículas. As decomposições térmicas das NPs sem e com recobrimento foram estudadas por meio de análise termogravimétrica (TG) (NETZSCH/STA 449 F3 Jupiter). Os ensaios foram realizados utilizando-se atmosfera ambiente e uma taxa de aquecimento de 10 °C/min.

4.2.2.3 Espalhamento dinâmico de luz e potencial zeta (ζ)

O tamanho do raio hidrodinâmico das partículas foi determinado por meio de espalhamento dinâmico de luz (EDL) (Litesizer 500). Neste caso, foram preparadas suspensões diluídas com 0.01% em massa.

Para verificar a estabilidade das nanopartículas em meio líquido, foi realizado estudo de potencial zeta utilizando-se a técnica de velocimetria laser *Doppler* a temperatura de 25 °C. As medidas foram realizadas diluindo-se 1 g de cada

composição em 1000 mL de água destilada, usando HCl e KOH (10⁻¹ M) para alterar o pH de 2 a 12. A partir da curva resultante do ensaio, foi possível definir o ponto de carga zero (PCZ), ou seja, o ponto onde as cargas superficiais se anulam e há floculação.

4.2.2.4 Análise morfológica

A morfologia das partículas foi analisada utilizando-se microscópio eletrônico de transmissão (MET, JEM 2-100) com voltagem de aceleração máxima de 100 kV.

4.2.2.5 Propriedades magnéticas

Os parâmetros magnéticos foram obtidos a partir de medidas de histerese magnética usando-se um magnetômetro de amostra vibratória (Modelo EZ9, Microsense). Por meio das curvas M x H, foram determinados os valores de alguns parâmetros magnéticos, tais como: campo coercitivo (Hc), magnetização remanescente (MR) e magnetização de saturação (Ms).

4.2.3 CITOTOXICIDADE

Para a cultura de células, fibroblastos murinos, linhagem L929, foram cultivados em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM), suplementado com 10% (v/v) de soro fetal bovino, 50 unidades/mL de penicilina e 50 μ g/mL de estreptomicina. As células foram semeadas na densidade de 1,5 × 10⁵ células/poço, em placas de cultura de 96 poços e mantidas em incubadora a 37 °C, 5% de CO₂ por 24 h.

A citotoxicidade das amostras de Fe₃O₄ puras e com os diferentes tipos de recobrimentos foi estudada por meio de ensaios de viabilidade celular, utilizando-se diferentes concentrações (0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL) de nanopartículas. Foram realizados dois ensaios, o ensaio de resazurina (SIMÕES *et al.*, 2021) e o ensaio da análise da coloração com diacetato de fluoresceína e iodeto de propídio (IP) (VIEIRA *et al.*, 2022). Primeiramente, as nanopartículas foram submetidas à luz ultravioleta por

1 h, dentro da capela de fluxo; passado esse tempo, diferentes quantidades de nanopartículas foram suspensas em DMEM para atingir a concentração final de cada tratamento (0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL) e submetidos a um banho de ultrassom por 30 min antes do uso. Após a incubação das células, o meio de cultura foi substituído pelo DMEM contendo as nanopartículas; para cada concentração o ensaio foi realizado em triplicata. No caso da amostra controle, o DMEM foi substituído por um meio novo, sem as NPs. Após os tratamentos, as células foram incubadas por 48 h. Após 48 h, o reagente sal sódico de resazurina foi adicionado aos poços (10% v/v) e incubados por 4 h, e as leituras colorimétricas foram realizadas em 570 e 600 nm. Este ensaio mede a atividade metabólica das células pelo aspecto colorimétrico final dos produtos reagidos.

Simultaneamente, mas não na mesma placa, os poços foram lavados com PBS 3 vezes, e as células foram coradas com calceína AM e iodeto de propídio (PI) e mantidas no escuro por 15 min. As células vivas tratadas com as nanopartículas foram marcadas com AM (em verde) e as células mortas com PI (em vermelho), a fluorescência foi registrada por um High-Contant Screening (Thermo Scientific CellInsight CX7 LZR PRO).

4.2.4 ENSAIO DE HEMÓLISE

Quando a membrana externa dos eritrócitos é danificada, libera hemoglobina. Em um determinado ensaio, é possível estimar quantos eritrócitos foram danificados medindo-se a quantidade de hemoglobina presente em uma amostra. Isto pode ser utilizado para se determinar o grau de toxicidade de um material que entrará em contato com o sangue humano (MACÍAS-MARTÍNEZ et al., 2016). Neste sentido, a biocompatibilidade das nanopartículas estudas foi avaliada por meio de ensaio de hemólise. O sangue utilizado no presente ensaio foi obtido de doação do HEMOBA (MACEDO et al., 2017).

No teste de hemólise, primeiramente o sangue foi transferido paraum tubo com heparina e centrifugado a 2500 rpm durante 10 min. Em seguida, o sobrenadante foi retirado e as hemácias foram lavadas com solução tampão fosfato-salino (*Phosphate-Buffered Saline*, PBS) até obter um sobrenadante límpido. Foram

incubadas 100 μ L de solução PBS contendo as nanopartículas de Fe₃O₄ puras e recobertas para diferentes concentrações (0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL), com 100 μ L da suspensão de eritrócitos não infectados (hematócrito de 1%) a 37 °C por 60 min. Foi utilizada uma solução de saponina a 1% (0,2 g em 10 mL para 1% na placa) como controle positivo, por gerar 100% de hemólise. Após a incubação, as placas foram centrifugadas a 1500 rpm por 10 min e 100 μ L do sobrenadante foi transferido para uma microplaca de fundo em U. A leitura foi realizada a 540 nm em um espectrofotômetro. A taxa de hemólise (%) das amostras foi calculada a partir da Equação 9:

 $Hemolise \% = \frac{Absorbancia da amostra-Absorbancia do branco}{Absorbancia do controle com saponina} \ x \ 100\% \qquad \text{Equação 9}$

4.3 RESULTADOS E DISCUSÕES

4.3.1 CARACTERIZAÇÃO DOS MATERIAIS DE RECOBRIMENTO

Cada material de recobrimento foi inicialmente caracterizado para que fosse possível identificar o perfil estrutural e térmico de cada um.

4.3.1.1 Citrato de sódio

A Figura 31 mostra o espectro de FTIR e análise térmica (DTA/TG) do citrato de sódio.

(a) 100 (b) 153,69 °C 287,08 °C 89,07 % 287,08 °C 89,07 % 287,05 °C 89,07 % 287,08 °C 89,07 °

Figura 31: FTIR (a) e análise térmica (DTA/TG) (b) do citrato de sódio.

Fonte: Autora, 2023.

O espectro de FTIR do citrato de sódio (Figura 31a) apresentou bandas nas regiões de 1583 e 1386 cm⁻¹, que correspondem às ligações vas(-COO⁻) e vs(-COO⁻), respectivamente (LÓPES, 2021). Na região de 3456 cm⁻¹, pode ser observada uma banda devido ao alongamento vibração -OH (GIRI *et al.*, 2010).

O gráfico de DTA/TG do citrato de sódio, apresentado na Figura 31b, mostra que ocorreu uma perda de massa de 10,93% em 153,69 °C, acompanhada de um evento endotérmico. Esta primeira perda de massa corresponde à liberação de água de cristalização. Uma segunda perda de massa ocorre em temperatura de 287,08 °C

(11,67% de perda de massa) que corresponde a uma degradação parcial do citrato de sódio. Ocorre uma perda de massa na região de 317 a 589 °C menos acentuada (18,55% de perda de massa), que está associada à decomposição dos resíduos das etapas anteriores (MARCILLA *et al.*, 2018).

4.3.1.2 Ácido cítrico

A Figura 32 mostra o espectro de FTIR e a análise térmica do ácido cítrico.

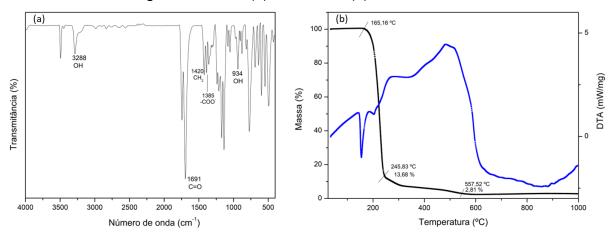


Figura 32: FTIR (a) e DTA/TG (b) do ácido cítrico.

Fonte: Autora, 2023.

O espectro de FTIR do ácido cítrico (Figura 32a) apresentaram bandas na região de 934 e 1385 cm⁻¹, que correspondem à ligação O-H e -COO⁻, respectivamente. A ligação C=O do ácido carboxílico é confirmada pela presença de uma banda na região de 1691 cm⁻¹. Pode ser observada uma banda na região de 3288 cm⁻¹ referente à ligação O-H (LÓPES-DÍAZ *et al.*, 2018). De acordo com Witcel *et al.* (2016), as bandas características do ácido cítrico são: estiramento OH (2500 a 3200 cm⁻¹), estiramento C=O (1710 a 1760 cm⁻¹) e deformação angular CH₂ (1420 cm⁻¹).

O gráfico de DTA/TG do ácido cítrico, apresentado na Figura 32b, mostra que na faixa de temperatura de 165 a 245 °C ocorre uma súbita perda de massa de 86,32%, referente à decomposição do ácido cítrico e liberação de água e CO₂. De acordo com a literatura, a decomposição do ácido cítrico ocorre lentamente quando

submetido a temperaturas acima de 148 °C, porém a partir da fusão a 153 °C, a taxa de decomposição se intensifica consideravelmente. A partir de 165 °C, a velocidade de perda de peso aumenta rapidamente, alcançando um valor máximo em 188 °C. Depois que 80% do peso foi perdido, a taxa de reação diminui novamente quando submetido a temperaturas acima de 212 °C (BARBOOTI; AL-SAMMERRAI, 1986).

4.3.1.3 Ácido oleico

A Figura 33 mostra o espectro de FTIR e análise térmica (DTA/TG) do ácido oleico.

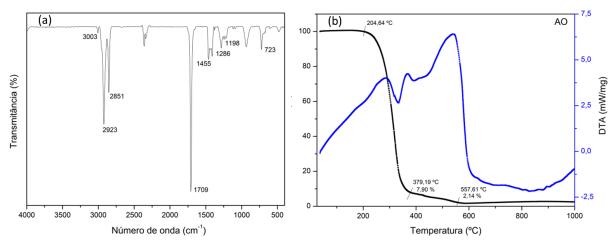


Figura 33: FTIR (a) e DTA/TG (b) do ácido oleico.

Fonte: Autora, 2023.

O espectro de FTIR do ácido oleico (Figura 33a) apresentaram bandas nas regiões de 3003, 2923, 2851, 1709, 1455, 1286, 1198 e 723 cm⁻¹. De acordo com Niu *et al.* (2017), é possível observar no espectro de FTIR do ácido oleico várias bandas características em diferentes regiões. Por exemplo, a banda em 3009 cm⁻¹ indica a deformação axial de C-H, enquanto as bandas em 2853 e 2923 cm⁻¹ correspondem ao estiramento simétrico e assimétrico da ligação -CH₂, respectivamente. Além disso, para as vibrações de flexão dos grupos alifáticos CH₂ e CH₃ são observadas bandas na região de 1400 a 1200 cm⁻¹, sendo que a flexão H-C-H simétrica é observada em 1377 cm⁻¹ e a flexão CH₂ em tesoura em 1463 cm⁻¹. A vibração de alongamento assimétrico C-O-C é representada pela banda em 1244 cm⁻¹, enquanto as bandas em

1195 e 1169 cm⁻¹ correspondem à vibração de estiramento C-O. Por fim, a banda em 723 cm⁻¹ é atribuída à sobreposição da vibração de balanço (*rocking*) do (CH₂)_n e da vibração fora do plano (*CH wag*) de olefinas cis-di-substituídas (NIU *et al.*, 2017).

A Figura 33b apresenta o gráfico de DTA/TG do ácido oleico, no qual é possível observar que a decomposição desse composto ocorre em duas etapas distintas. Na primeira etapa, que ocorre entre as temperaturas de 204 e 379 °C, há uma perda de massa bastante acentuada, correspondente a cerca de 92,1%. Já na segunda etapa, que ocorre na faixa de temperatura de 379 a 557 °C, há uma perda de massa adicional de aproximadamente 5,76%. De acordo com a literatura, conforme a temperatura aumenta, moléculas menores e ligações químicas mais fracas são gradualmente decompostas e isso é evidenciado pelas curvas de TG, que apresentam uma descida acentuada. A maior perda de massa é observada entre as temperaturas de 216,75 °C e 311,5 °C para o ácido oleico (NIU *et al.*, 2017).

4.3.1.4 Polietilenoglicol (PEG 400)

Para o recobrimento com PEG 400 das nanopartículas, é necessário o uso de Tween-80, um monooleato de Sorbitan Etoxilado 20 EO. A característica hidrofílica da cadeia de polioxietileno faz dos produtos da linha TWEEN, tensoativos hidrofílicos, geralmente solúveis ou dispersíveis em água e empregados para obter emulsões do tipo óleo em água (O/A), como dispersantes ou solubilizantes de óleos e como cotensoativos. A presença de grupos hidrofílicos e lipofílicos nas moléculas promove redução da tensão interfacial entre os componentes da formulação, permitindo a obtenção de emulsões estáveis. A Figura 34 mostra o espectro de FTIR e análise térmica (DTA/TG) do PEG 400 e do Tween-80.

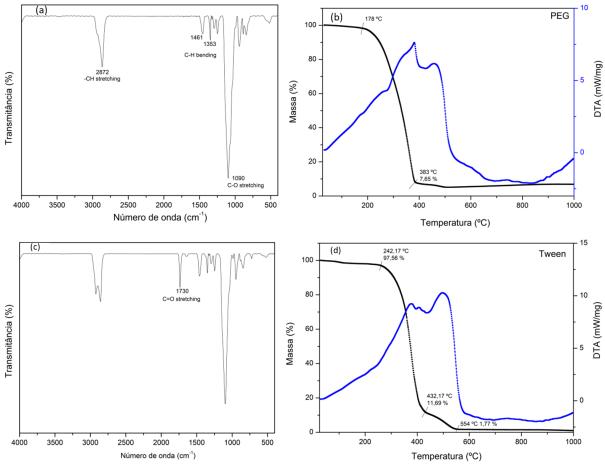


Figura 34: FTIR e análise termica do PEG 400 e Tween 80.

O espectro de FTIR do PEG 400 (Figura 34a) apresentou bandas nas regiões de 2872, 1461, 1353 e 1090 cm⁻¹. O espectro de FTIR do Tween-80 (Figura 34c) apresentou uma nova banda na região de 1730 cm⁻¹. De acordo com Roacho-Pérez *et al.* (2020), as bandas na região de 1749, 1429, 1035 e 871 cm⁻¹ correspondem ao alongamento da ligação C=O, vibração de flexão do C-H, alongamento do C-O e vibração de deformação do C-H, respectivamente.

O gráfico de DTA/TG do PEG 400, apresentado na Figura 33b, mostra que a decomposição do PEG ocorre em uma única etapa, em uma faixa de temperatura de 178 a 383 °C, em que ocorre uma perda massa de cerca de 92,35%. Esta perda de massa é acompanhada de evento exotérmico. De acordo com Kou *et al.* (2019), a decomposição térmica do PEG (PEG1000-PEG20000) ocorre em uma faixa de temperatura de aproximadamente 249,85 a 449,85 °C, sendo que as temperaturas

iniciais de decomposição das amostras de PEG com menor massa molar são menores comparadas as de maior massa molar (KOU *et al.*, 2019).

O gráfico de DTA/TG do Tween-80, apresentado na Figura 33d, mostra que a decomposição térmica do Tween-80 ocorre em duas etapas distintas. A primeira perda de massa, aproximadamente 85,87%, ocorre em uma faixa de temperatura de 242 a 432 °C, acompanha de um evento exotérmico. A segunda perda de massa, cerca de 9,92%, ocorre entre 432 e 554 °C.

4.3.1.5 Alginato de sódio

A Figura 35 mostra o espectro de FTIR e análise térmica (DTA/TG) do alginato de sódio.

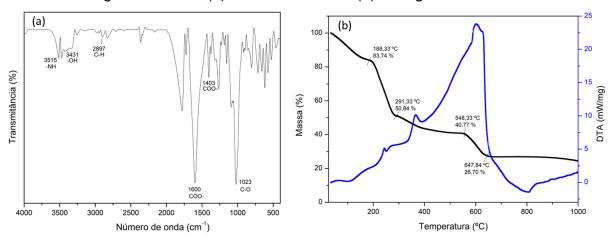


Figura 35: FTIR (a) e análise térmica (b) do alginato de sódio.

Fonte: Autora, 2023.

O espectro de FTIR do alginato de sódio (Figura 35a) apresenta bandas nas regiões de 3515, 3431, 2897, 1600, 1403 e 1023 cm⁻¹. De acordo com a literatura, algumas das principais bandas característica de FTIR do alginato de sódio são: uma banda larga na região de 3600 a 3100 cm⁻¹ correspondem às vibrações de estiramento -NH e -OH (DERKACH *et al.*, 2020), estiramento da ligação COO- (1602 cm⁻¹), estiramento da ligação C-O (1034 cm⁻¹), flexão da ligação COO- (1412 cm⁻¹) e estiramento da ligação C-H (2920 cm⁻¹) (XIAO; GU; TAN, 2014).

O gráfico de DTA/TG do alginato de sódio, apresentado na Figura 34b, mostra que a decomposição térmica do alginato de sódio ocorre em quatro etapas. A primeira

perda de massa, aproximadamente 16,26%, ocorre antes de atingir a temperatura de 188 °C. A sugunda perda de massa é bastante acentuada e ocorre na faixa de temperatura de 188 a 291 °C, cerca de 32,9% de perda de massa. A terceira perda de massa, 10,07%, ocorre na faixa de temperatura de 291 a 548 °C. Entre 548 e 647 °C ocorre uma perda de massa de aproximadamente 14,07%. Conforme Balaure *et al.* (2013), a primeira perda de massa até aproximadamente 170 °C, está relacionada à perda de água. Perdas de massa na faixa de temperatura de 170 a 550 °C está relacionada à degração do polímero orgânico (BALAURE *et al.*, 2013).

4.3.1.6 Quitosana

A Figura 36 mostra o espectro de FTIR e análise térmica (DTA/TG) da quitosana.

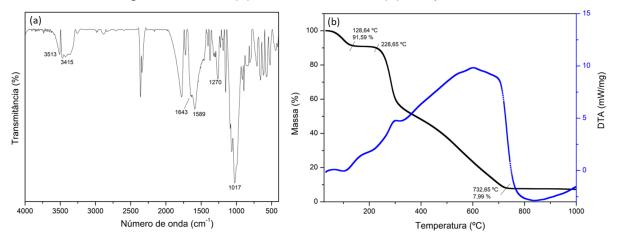


Figura 36: FTIR (a) e análise térmica (b) da quitosana.

Fonte: Autora, 2023.

O espectro de FTIR da quitosana (Figura 36a) apresenta bandas nas regiões de 3513, 3415, 1643, 1589, 1270 e 1017 cm⁻¹. De acordo com a literatura, as bandas características de FTIR da quitosana são: estiramento de C=O na região de 1650 cm⁻¹, à flexão de N-H em 1558 cm⁻¹ e ao estiramento de C-N em 1320 cm⁻¹. A banda de absorção em 1050 cm⁻¹ é atribuída ao estiramento de C-O e a banda larga acima de 3000 cm⁻¹ corresponde às ligações O-H e N-H (LECETA *et al.*, 2013).

O gráfico de DTA/TG da quitosana, apresentado na Figura 36b, mostra que a decomposição térmica da quisona ocorre em duas etapas. A primeira perda de massa,

aproximadamente 8,41%, ocorre antes da temperatura de 128,64°C. Na faixa de temperatura de 228,65 a 732,64 °C, ocorre uma perda de massa de 80,85%, acompanhada de dois picos exotérmicos.

4.3.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe₃O₄ COM RECOBRIMENTO

4.3.2.1 Caracterização dos grupos funcionais - FTIR

4.3.2.1.1 Purificação das nanopartículas

A caraterização dos grupos funcionais presentes nas nanopartículas é essencial para a compreensão dos sistemas em estudo. Inicialmente foi realizado um processo de lavagem nas nanopartículas obtidas após a síntese. Isso porque alguns resíduos de citrato ou resíduos de nanopartículas em estado mais oxidado podem estar presentes, o que não é indicado para aplicação final. A Figura 37 mostra os espectros de FTIR das nanopartículas de Fe₃O₄ sem passar pelo processo de purificação e após sucessivas lavagens com água, com água e álcool e com água, álcool e acetona.

Pode-se observar que os espectros de FTIR das nanopartículas de Fe₃O₄ e das nanopartículas de Fe₃O₄ lavadas apresentaram bandas na região 552 e 428 cm⁻¹, que são características da ligação Fe-O. Outra banda de 2344 cm⁻¹ pode ser observada no espectro da amostra Fe₃O₄, que indica a presença de compostos orgânicos, ligação CO₂, provavelmente provenientes do processo de síntese (GASPAR *et al.*, 2016). Após as consecutivas etapas de lavagem, ocorreu uma diminuição nas intensidades das bandas referentes ao material orgânico e uma intensificação nas bandas referente à magnetita, o que indica que a etapa de lavagem é eficaz para remoção de impurezas e compostos orgânicos residuais.

Nos espectros de FTIR das amostras de Fe₃O₄, podem ser observadas bandas na região de 1536 e 1413 cm⁻¹. Na figura também foi inserido uma aproximação nesta região para melhor evidenciar estas duas bandas. Pode-se observar que após as sucessivas lavagens, estas bandas continuam presentes, indicando que são bandas características da amostra Fe₃O₄ sintetizada. Tais bandas

são referentes à vibração COO⁻ e podem estar relacionadas tanto a carbono adsorvido da atmosfera pelas amostras, quanto a uma pequena quantidade de carbono residual proveniente da síntese a baixa temperatura. De acordo com Rezaie *et al.* (2023), a banda próxima a 1550 cm⁻¹ corresponte ao alongamento de C=O.

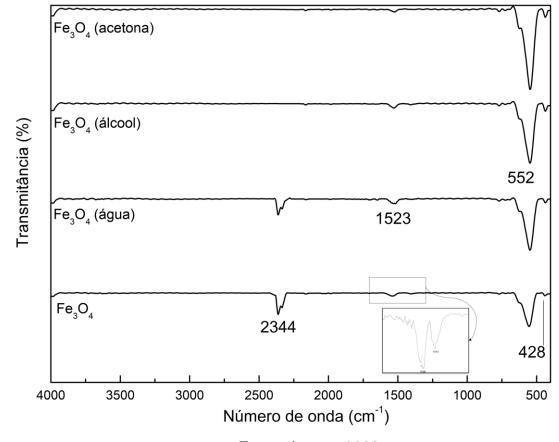


Figura 37: Espectros de FTIR das nanopartículas de Fe₃O₄ antes e após lavagem.

Fonte: Autora, 2023.

Deste modo, para dar sequência ao trabalho, apenas nanopartículas que passaram pelo processo de lavagem foram utilizadas. Todos os recobrimentos realizados foram preparados também com partículas lavadas.

Para se avaliar com precisão a região do FTIR que apresenta compostos orgânicos, foi realizada uma análise nos comprimentos de onda de 1000 a 4000 cm⁻¹. A Figura 38 mostra os espectros de FTIR das nanopartículas de Fe₃O₄ com os diferentes recobrimentos (Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@AC, Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@AIg e Fe₃O₄@Quit) comparadas com NPs de Fe₃O₄ pura.

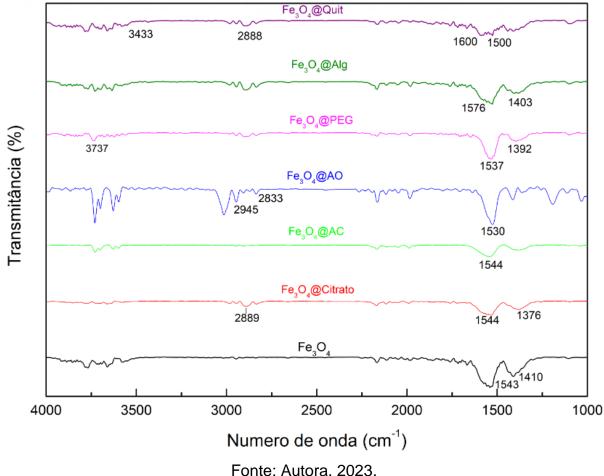


Figura 38: FTIR das nanopartículas de Fe₃O₄ puras e com recobrimento.

O espectro de FTIR da amostra Fe₃O₄@AO apresentou bandas na região de 2945, 2833 e 1526 cm⁻¹. De acordo com Zhang, He e Gu (2006b), a banda na região de 1541 cm⁻¹ é característica da vibração assimétrica COO⁻. Duas bandas em 2924 e 2854 cm⁻¹ são atribuídas ao estiramento CH₂ assimétrico e CH₂ simétrico, respectivamente (WU et al., 2004). Para este recobrimento, não há nenhuma evidência de que houve uma funcionalização, pois vibrações que relacionam Fe-AO não foram encontradas.

O espectro FTIR das nanopartículas revestidas com PEG (Fe₃O₄@PEG) apresentaram bandas nas regiões de 3737, 1537 e 1392 cm⁻¹, que correspondem às ligações O-H, C=O e C-H, respectivamente. A banda em 1749 cm⁻¹ corresponde à vibração de alongamento C=O vindo do Tween 80 (presente na etapa de recobrimento) e a banda em 1429 cm⁻¹ corresponde à vibração de flexão de C-H

proveniente do PEG (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020). Neste caso, não há nenhuma evidência de que houve uma funcionalização, pois vibrações que relacionam Fe-PEG não foram encontradas.

O espectro de FTIR da amostra Fe₃O₄@Alg apresentou bandas na região de 1576 e 1403 cm⁻¹. De acordo com Xu *et al.* (2006), bandas próximas de 1597 cm⁻¹ correspondem ao modo de vibração de estiramento assimétrico dos grupos carboxilato (COO⁻). E as bandas próximas de 1403 cm⁻¹ são atribuídas ao modo de vibração de estiramento simétrico do COO⁻ (XU *et al.*, 2006). Neste caso, não há nenhuma evidência de que houve uma funcionalização, pois vibrações que relacionam Fe-alginato não foram encontradas.

O espectro de FTIR da amostra Fe₃O₄@Quit apresentou bandas na região de 3433, 2888, 1600 e 1500 cm⁻¹. A banda na região de 3400 cm⁻¹ corresponde à ligação N-H. A banda na região de 2800 cm⁻¹ corresponde à ligação -C-H. As bandas nas regiões de 1600 e 1500 cm⁻¹ correspondem às ligações N-H e -CH₂, respectivamente (GASPAR *et al.*, 2016). Neste caso, não há nenhuma evidência de que houve uma funcionalização, pois vibrações que relacionam Fe-quitosana não foram encontradas.

Observando a Figura 38, as duas condições com maior potencial de que tenha ocorrido de fato a funcionalização foram das amostras de Fe₃O₄ recobertas com citrato e com ácido cítrico. Nessas amostras, ligações Fe-COO foram observadas. Portanto, novas análises com maior nível de detalhamento espectral foram realizadas. A Fe₃O₄@Citrato é mostrada na Figura 39. O espectro de FTIR da amostra Fe₃O₄@Citrato apresentou bandas na região de 2890, 2170, 1532, 1383, 945, 902, 549, 444 e 419 cm⁻¹. As bandas na região de 700 a 400 cm⁻¹ correspondem à ligação Fe-O, provenientes dos óxidos de ferro (GASPAR *et al.*, 2016). De acordo com Hong *et al.* (2008), as bandas em 1383 e 1587 cm⁻¹ indicam a presença de picos característicos da ligação COO-Fe, que correspondem às ligações entre grupos hidroxilas presentes na superfície da magnetita com o ânion carboxilato do citrato de sódio. A banda na região de 2889 cm⁻¹ indica a presença de estiramento C-H (QUREASHI *et al.*, 2021). Tais bandas evidenciadas demonstram que houve uma funcionalização das nanopartículas de Fe₃O₄ a partir do recobrimento com citrato de sódio.

(a)
(b)
(b)
(a)
(a)
(b)
(b)
(c)
(a)
(b)
(d)
(d)
(d)
(e)
(e)
(e)
(final distribution of the content of the conte

Figura 39: FTIR da amostra Fe₃O₄@Citrato em uma faixa de 4000 a 1000 cm⁻¹ (a) e de 1000 a 400 cm⁻¹ (b).

As análises de FTIR da amostra Fe₃O₄@CA foram refeitas com um maior número de varredura para melhor identificar as bandas, conforme mostrado na Figura 40. O espectro de FTIR da amostra Fe₃O₄@CA apresentou bandas na região de 2165, 1983, 1544, 1388, 970, 902, 790, 592, 546, 476 e 435 cm⁻¹. O espectro de FTIR da amostra Fe₃O₄@AC apresentou uma banda característica na região de 1544 cm⁻¹. De acordo com Rezaie *et al.* (2023), quando ocorre a ligação do ácido cítrico na superfície de nanopartículas de Fe₃O₄ por aborção química de íons carboxilato, pode ser concluída a partir do deslocamento da vibração C=O (grupos –COOH do ácido cítrico) de 1600 para números menores de comprimento de onda. Segundo Lui, Dai e Hu(2018), o espectro de FTIR de nanopartículas de Fe₃O₄@AC comparados com NPs sem recobrimento apresentam duas bandas adicionais nos comprimentos de onda de 1600 e 1400 cm⁻¹, representando o alongamento simétrico e assimétrico da vibração C=O dos três grupos carboxila (-COOH) do ácido cítrico. Neste sentido, pode-se perceber pela análise dos grupos funcionais que houve uma funcionalização das nanopartículas de Fe₃O₄ a partir do recobrimento com ácido cítrico.

(b) (a) 3601 . 435 Transmitancia (%) 3630 4000 3500 3000 2500 2000 1500 1000 1000 900 800 700 600 500 Numero de onda (cm⁻¹) Numero de onda (cm⁻¹)

Figura 40: FTIR da amostra $Fe_3O_4@CA$ em uma faixa de 4000 a 1000 cm⁻¹ (a) e de 1000 a 400 cm⁻¹ (b).

4.3.2.2 Análise térmica

Para se determinar a quantidade de recobrimento presente nas nanopartículas a partir da sua degradação com a temperatura, o comportamento térmico das amostras de Fe₃O₄ com os diferentes recobrimentos foi comparada com as NPs de Fe₃O₄ pura lavada, por meio de análise termogravimétrica, conforme mostrado na Figura 41.

Para todas as amostras, na região de 25 a 100 °C, observa-se um leve aumento da massa que pode ser referente à oxidação da superfície para magnetita. Posteriormente, em aproximadamente 250 °C, ocorre o início da perda de massa para todas as amostras com recobrimento. Tal perda em massa não é observada para a amostra pura, que inclusive permanece bem estável termicamente até 600 °C. A região de perda de massa das amostras com recobrimento se estende até 400 °C e é referente à decomposição dos compostos orgânicos presentes, já indicados na análise de FTIR (QUREASHI *et al.*, 2021).

As perdas de massa variaram de 4 a 7% para as amostras recobertas, sendo a amostra que mais perdeu massa a da amostra recoberta com ácido oleico e a amostra com alginato foi a que menos teve perda de massa. Esse resultado confirma a presença de compostos orgânicos associados às nanopartículas de Fe₃O₄ quando

recobertas. Porém, a análise não é capaz de afirmar se houve uma funcionalização ou uma ligação mais forte entre partícula e recobrimento.

101 100 99 98 Massa (%) 97 Fe₃O₄@AO 96 Fe₃O₄@PEG 95 Fe₂O₄@QUI Fe₃O₄@ALG 94 Fe₂O₄ Fe₃O₄@Citrato 93 Fe₃O₄@CA 92 200 400 600 Temperatura (°C)

Figura 41: Comportamento térmico das nanopartículas de Fe₃O₄ puras e com recobrimento.

Fonte: Autora, 2023.

4.3.2.3 Estabilidade coloidal

A fim de se avaliar a estabilidade coloidal em meio líquido, o potencial zeta (ζ) das nanopartículas de Fe₃O₄ puras e com recobrimentos foram analisadas em diferentes valores de pH (2-9) para se determinar a carga superficial. Os resultados são apresentados na Figura 42. Um comportamento de força eletrostática padrão é observado entre as partículas e o meio dispersante para todas as amostras, ou seja, há uma mudança significativa nos valores de ζ , variando o pH de 2 a 9.

De forma geral, pode-se inicialmente inferir que para as amostras em soluções ácidas, a concentração de íons H⁺ na solução aumenta, levando à protonação dos grupos hidroxila na superfície das partículas. Isso resulta em uma diminuição da carga negativa na superfície da magnetita, o que leva a um aumento das forças de atração

entre as partículas. Como resultado, o potencial zeta diminui, indicando uma maior tendência para a aglomeração das partículas.

Por outro lado, em soluções alcalinas, a concentração de íons OH⁻ na solução aumenta, levando à desprotonação dos grupos hidroxila na superfície das partículas. Isso resulta em um aumento da carga negativa na superfície da magnetita, o que leva a um aumento das forças de repulsão entre as partículas. Como resultado, o potencial zeta aumenta, indicando maior estabilidade coloidal. A estabilidade coloidal é geralmente alcançada em valores de potencial zeta menores que -30 mV ou maiores que +30 mV (MORENO, 2005).

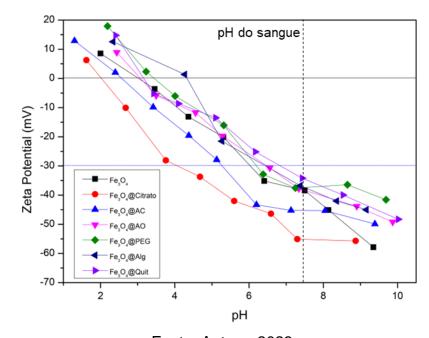


Figura 42: Curvas de potencial para as nanopartículas de Fe₃O₄ puras e recobertas.

Fonte: Autora, 2023.

Mais especificamente, pode-se observar que cada recobrimento ocasionou alterações distintas na estabilidade das nanopartículas. Os recobrimentos de ácido oleico, PEG, alginato e quitosana não alteraram de forma significativa a superfície das partículas, o que reforça o resultado já observado por análise de FTIR de que a funcionalização não foi efetiva.

O ácido cítrico e o citrato de sódio, por sua vez, modificaram de forma mais efetiva as cargas superficiais, reduzindo a carga negativa da superfície das partículas, aumentando a estabilidade coloidal. Os valores de ζ em pH de aproximadamente 7

foram de -55,1 para nanopartículas recobertas com citrato e -45,27 para nanopartículas recobertas com ácido cítrico. Baixíssimos valores (muito negativos) de potencial zeta para as nanopartículas recobertas com citrato ocorrem devido à presença de grupos carboxilatos de citrato carregados negativamente na superfície das nanopartículas (QUREASHI *et al.*, 2021). Esse comportamento foi também indicado na análise por FTIR.

Trabalhos que também avaliaram a estabilidade coloidal por potencial zeta observaram a mesma tendência de resultados. Quereashi *et al.* (2021) e Na, Yang e Lee (2014) observaram que após o recobrimento das nanopartículas de Fe₃O₄ com citrato de sódio, os valores de potencial zeta aumentaram de -20 para -28 e de -10 para -35, respectivamente.

Os demais recobrimentos apresentaram valores de potencial zeta semelhantes ao das NPs puras. Todos os valores em pH próximo ao fisiológico são mostrados na Tabela 15. O sangue normalmente é levemente básico, com pH normal na faixa de cerca de 7,35 a 7,45.

Tabela 15: Valores de ζ em pH de aproximadamente de 7 e raio hidrodinâmico para as nanopartículas de Fe₃O₄ puras e recobertas.

		•	•	
Amostra	рН	PZ (mV)	Raio hidrodinâmico	Indice
			(nn)	polidispersão (%)
Fe ₃ O ₄	7,50	-38,43	118,92	17,15
Fe ₃ O ₄ @Citrato	7,30	-55,1	169,06	23,98
Fe ₃ O ₄ @AC	7,13	-45,27	143,48	11,12
Fe ₃ O ₄ @AO	7,34	-37,8	331,98	7,25
Fe ₃ O ₄ @PEG	7,25	-37,57	390,55	59,69
Fe ₃ O ₄ @Alg	7,38	-36,77	594,25	37,47
Fe ₃ O ₄ @Quit	7,43	-34,2	672,51	45,12

Fonte: Autora, 2023.

Foi utilizada a técnica de Espalhamento dinâmico de luz (EDL) para analisar o tamanho das nanopartículas puras e recobertas. Esta técnica consiste em mensurar o tamanho das partículas dispersas em uma solução aquosa. Caso as nanopartículas

formem aglomerados, o tamanho obtido é relacionado com o tamanho desses aglomerados (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020). Os valores de raio hidrodinâmico e índice de polidispersão das nanopartículas puras e recobertas são apresentados na Tabela 15. Os resultados mostram que as nanopartículas puras apresentaram menor tamanho de raio hidrodinâmico em comparação com as nanopartículas recobertas. As amostras Fe₃O₄@Citrato e Fe₃O₄@AC apresentaram tamanho de raio hidrodinâmico mais próximo das nanopartículas puras, enquanto as amostras de Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@AIg e Fe₃O₄@Quit formaram grandes aglomerados.

Quando o foco é a aplicação no corpo humano, o tamanho das nanopartículas é importante, pois influencia o tempo de circulação e eliminação destas e seus aglomerados. Nanopartículas com diâmetros entre 5 e 100 nm penetram bem em tumores permeáveis, enquanto aquelas menores que 5 nm são rapidamente excretadas pela urina. Por outro lado, partículas maiores são facilmente reconhecidas pelos macrófagos do sistema imunológico (CABRAL *et al.*, 2011; ROACHO-PEREZ *et al.*, 2017; ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020).

As nanopartículas revestidas com PEG 3350-Tween 80 produzidas por Roacho-Pérez *et al.* (2020) tinham um tamanho médio de partícula individual de 119,2 nm e um tamanho médio de aglomerados de 785,6 nm. Embora tenham gerado mais aglomerados do que as nanopartículas puras, os maiores aglomerados das nanopartículas revestidas eram aproximadamente 2,3 vezes menores do que os aglomerados das nanopartículas puras. As nanopartículas revestidas com PEG-Tween 80 eram grandes o suficiente para não serem eliminadas do sangue, mas pequenas o suficiente para atravessar os epitélios sem serem rapidamente eliminadas pelos macrófagos (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020).

4.3.2.4 Análise morfológica

Para avaliar a efetivação do recobrimento das nanopartículas de Fe₃O₄, análise morfológica por MET foi realizada. As imagens de MET das amostras Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@AC, Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit são mostradas na Figura 43.

Nanopartículas magnéticas espontaneamente tendem a se aglomerar, por causa de sua elevada área superficial e forte interação entre as nanopartículas (COLTRO *et al.*, 2021). Mantê-las dispersas é sempre um desafio. A formação de aglomerados em tamanhos coloidais (até 1000 µm) pode ser uma estratégia interessante, pois reduz a alta reatividade e tendência a forte aglomeração em aglomerados ou agregados maiores.

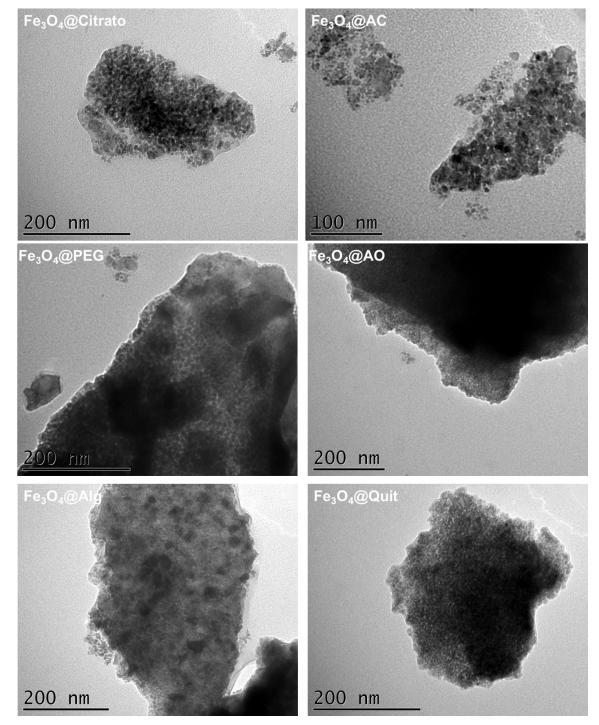


Figura 43: Imagens de TEM das nanopartículas de Fe₃O₄ recobertas.

Após examinar as nanopartículas de Fe₃O₄ recobertas com diferentes materiais usando microscopia eletrônica de transmissão, foi observado que as amostras recobertas com PEG, ácido oleico, alginato de sódio e quitosana apresentaram aglomerados maiores do que 200 nm. Esse resultado foi confirmado

pela análise de EDL, que mostrou que o raio hidrodinâmico das amostras Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@ALG e Fe₃O₄@Quit variou de 331 a 672 nm.

Em contraste, as amostras sem recobrimento e recobertas com citrato de sódio e ácido cítrico apresentaram um raio hidrodinâmico menor, de 118 a 169 nm. As imagens de MET mostraram que as nanopartículas recobertas com citrato de sódio e ácido cítrico estavam mais dispersas. Além disso, a amostra recoberta com citrato apresentou uma região cinza claro ao redor das partículas de magnetita, indicando que as nanopartículas foram recobertas adequadamente e aglomeradas de forma ordenada, sem excesso de partículas em aglomerados de até 200 nm. Isso sugere que o citrato é um recobrimento mais efetivo para estabilizar as nanopartículas de Fe₃O₄.

Como já foi mencionado, nanopartículas de óxido de ferro recobertas com citrato de sódio apresentaram resultados promisores quanto ao tamanho de partícula, estabilidade coloidal e propriedades magnéticas (QUREASHI *et al.*, 2021). Qureashi *et al.* (2021) observaram que o tamanho de partículas das amostras de magnetita sem e com recobrimento não variou (d_{TEM} das nanopartículas sem recobrimento e com rebrimento de citrato de sódio apresentaram tamanho de 30 nm). Isso ocorre porque os três grupos carboxilato de uma molécula de citrato possui uma forte afinidade de coordenação para íons Fe, o que proporciona a ligação de COOH na superfície dos nanocristais de Fe₃O₄ e dificulta a agregação de monocristais (NA; YANG; LEE, 2014).

Por outro lado, as amostras recobertas com PEG e quitosana apresentaram uma cor escura nas imagens de MET, sugerindo que as partículas estavam fortemente aglomeradas, o que pode levar a problemas de sedimentação e agregação das partículas e, por fim, na aplicação final geral possíveis trombos. Isso indica que esses recobrimentos não são efetivos para estabilizar as nanopartículas de Fe₃O₄.

Em resumo, os resultados indicam que o recobrimento com citrato é mais efetivo para estabilizar as nanopartículas de Fe₃O₄, enquanto os recobrimentos com ácido cítrico, ácido oleico e alginato não parecem ser adequados para essa finalidade. Os recobrimentos com PEG e quitosana levaram à forte aglomeração das partículas, o que também não é desejado em muitas aplicações.

4.3.2.5 Propriedades magnéticas

A Figura 44 mostra as curvas de magnetização em função do campo aplicado para as nanopartículas sem recobrimento (Fe₃O₄) e com os diferentes tipos de recobrimento (Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@AC, Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit). Na Tabela 16 são apresentadas as propriedades magnéticas - magnetização de saturação (MS), magnetização remanescente (MR) e campo coercivo (HC) - determinadas a partir das curvas de histerese das amostras estudas.

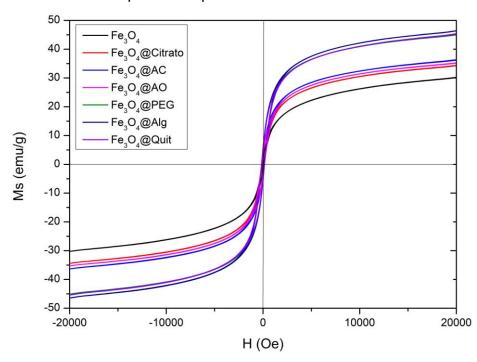


Figura 44: Curvas de magnetização em função do campo aplicado para as nanopartículas puras e com recobrimento.

Fonte: Autora, 2023.

Inicialmente, é possível observar que o comportamento superparamagnético se mantém, o que significa que os cristalitos são nanométricos mesmo para as partículas com recobrimento que já se mostraram aglomeradas nas imagens de MET. Entretanto, algumas modificações no comportamento magnético são observadas. As nanopartículas puras de Fe₃O₄ apresentaram o menor valor de magnetismo de saturação (Ms, 30,24 emu/g) em comparação com as nanopartículas recobertas. Além

disso, elas têm um baixo magnetismo remanente (Mr 1,39 emu/g) e têm um campo coercitivo baixo (Hc 60,76 Oe).

As amostras Fe₃O₄@Citrato. Fe₃O₄@AC Fe₃O₄@AO exibiram е comportamento magnético semelhante, com variações pouco significativas dos valores de Ms, que variaram de 34,39 a 36,36 emu/g. Os valores de Mr e Hc tiveram aumento para a faixa de 3 emu/g e 124-134 Oe, respectivamente. As amostras Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit apresentaram os maiores valores de Ms, variando de 45,10 a 46,46 emu/g, e essas amostras também exibiram curvas de magnetização em função do campo aplicado muito próximas entre si. Para este caso, um aumento ainda mais expressivo pode ser observado para o Mr, que aumentou para a faixa de 5 emu/g, enquanto Hc aumentou para acima de 150 Oe. Isso ocorre porque conforme o tamanho das partículas aumenta (assim como observado nas imagens de MET e no EDL), a magnetização de saturação e o magnetismo remanente começam a aumentar, pois as partículas estão mais próximas do limite de tamanho para o qual o comportamento superparamagnético começa a desaparecer. Ao mesmo tempo, o campo coercitivo tende a aumentar porque as partículas maiores têm uma maior resistência à mudança de orientação dos spins. No caso das amostras recobertas, apesar do tamanho das partículas individuais não ter sido modificado, claramente o comportamento segue a tendência do aumento do tamanho de aglomerado.

Tabela 16: Propriedades magnéticas - magnetização de saturação (MS), magnetização remanescente (MR) e campo coercivo (HC) - determinadas a partir das curvas de histerese das Fe₃O₄ puras e recobertas.

Amostra	Ms (emu/g)	Mr (emu/g)	Hc (Oe)	Mr/Ms
Fe ₃ O ₄	30,2426	1,3926	60,767	0,046
Fe ₃ O ₄ @Citrato	34,3894	3,0877	124,059	0,090
Fe ₃ O ₄ @AC	36,3668	3,7015	134,239	0,102
Fe ₃ O ₄ @AO	35,2839	3,4905	134,153	0,099
Fe ₃ O ₄ @PEG	45,1034	5,5386	153,674	0,123
Fe ₃ O ₄ @Alg	46,4689	5,5174	154,359	0,119
Fe ₃ O ₄ @Quit	45,4430	5,1479	150,707	0,113

Fonte: Autora, 2023.

Outros trabalhos corroboramneste aspecto e abordam que o recobrimento pode aumentar o magnetismo das partículas (MORALES *et al.*, 2019). Karaagac e Koçkar (2022) observaram que, após o recobrimento das nanopartículas de Fe₃O₄ com PEG, os valores de Ms aumentaram de 59 para 62 emu/g.

De forma geral, ao observar os resultados das propriedades magnéticas, observa-se que as nanopartículas de Fe₃O₄ recobertas com citrato de sódio tiveram os melhores resultados. Não perderam as características superparamagnéticas após o recobrimento, pois, em geral, as nanopartículas superparamagnéticas têm um Hc baixo, tipicamente próximo de 100 Oe, e um Mr próximo a zero.

4.3.3 CITOTOXICIDADE

A citotoxicidade é a capacidade de um material causar danos e lesões às células, podendo resultar em morte celular. Quando se trata de aplicações biomédicas, é essencial avaliar esta propriedade das nanopartículas. Sendo assim, foram realizados ensaios de viabilidade celular com *Alamar Blue* e coloração com diacetato de fluoresceína e iodeto de propídio para as nanopartículas sem e com revestimento. A Figura 45 apresenta a citotoxicidade das nanopartículas de magnetita em diferentes concentrações (0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL). Os pontos e aglomerados pretos nas imagens indicam a presença das nanopartículas e a amostra controle representa células sem a aplicação das nanopartículas. A Figura 45 mostra que mesmo aumentando a concentração das nanopartículas de Fe₃O₄, não houve morte celular (pontos vermelhos não apareceram).

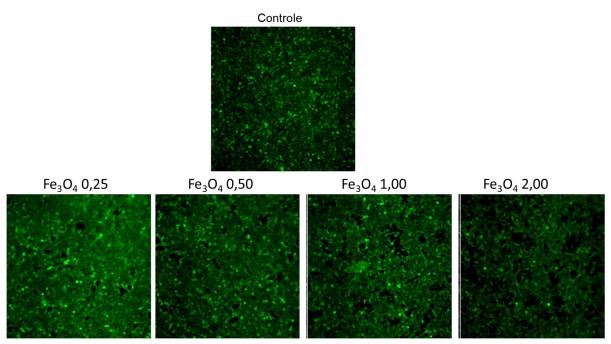


Figura 45: Aplicação das nanopartículas em meio celular.

Ensaios em células também foram realizados para as nanopartículas revestidas. A Figura 46 apresenta a citotoxicidade das nanopartículas de Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@AC, Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit em diferentes concentrações (0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL).

Fe₃O₄@Citrato 0,50 Fe₃O₄@Citrato 1,0 Fe₃O₄@Citrato 0,25 Fe₃O₄@Citrato 2,0 Fe₃O₄@AC 0,50 Fe₃O₄@AC 1,0 Fe₃O₄@AC 0,25 Fe₃O₄@AC 2,0 Fe₃O₄@AO 0,50 Fe₃O₄@AO 2,00 Fe₃O₄@AO 0,25 Fe₃O₄@AO 1,00 Fe₃O₄@PEG 2,00 Fe₃O₄@PEG 0,25 Fe₃O₄@PEG 0,50 Fe₃O₄@PEG 1,00 Fe_3O_4 @Alg 0,25 Fe₃O₄@Alg 0,50 Fe₃O₄@Alg 1,00 Fe₃O₄@Alg 2,00 Fe₃O₄@Quit 0,25 Fe₃O₄@Quit 0,50 Fe₃O₄@Quit 2,00 Fe₃O₄@Quit 1,00

Figura 46: Aplicação das nanopartículas recobertas em meio celular.

Para as amostras de Fe₃O₄@Citrato, foi observada a presença de pontos vermelhos, indicando morte celular para concentrações acima de 0,50 mg/mL. Com o aumento da concentração para 1,0 e 2,0 mg/mL, a quantidade de pontos vermelhos aumentou significativamente, sugerindo um aumento na morte celular. Por outro lado, as nanopartículas de Fe₃O₄@AC apresentaram menos pontos vermelhos em comparação com a amostra Fe₃O₄@Citrato. A quantidade de pontos vermelhos aumentou gradualmente com o aumento da concentração.

A amostra Fe₃O₄@AO mostrou apenas uma pequena quantidade de pontos vermelhos para a concentração de 2,0 mg/mL, o que indica menor citotoxicidade em comparação com as amostras Fe₃O₄@Citrato e Fe₃O₄@AC. Além disso, as amostras Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit não apresentaram pontos vermelhos, sugerindo que não houve morte celular para as concentrações estudadas.

O teste de viabilidade celular utilizando o *Alamar Blue* permite avaliar a viabilidade das células após exposição às amostras testadas. A viabilidade celular por alamar blue é mostra na Figura 47.

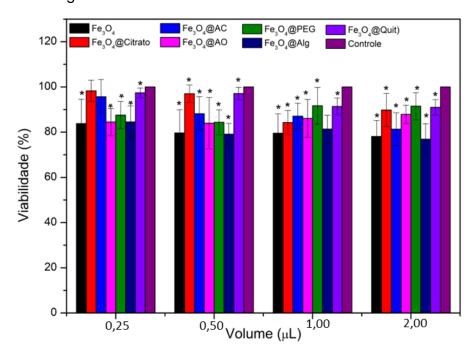


Figura 47: Viabilidade celular das amostras estudadas.

Fonte: Autora, 2023.

OBS: O * indica as amostras que apresentaram significância estatística (p<0,05), pelo teste t.

Conforme observado na Figura 47, todas as amostras estudadas apresentaram viabilidade celular acima de 75%, o que indica que as nanopartículas puras e recobertas não apresentaram citotoxicidade para as doses avaliadas.

Os resultados obtidos para a magnetita pura demonstraram uma viabilidade celular de $83,80 \pm 10,80\%$ para a menor concentração (0,25 mg/mL), com diminuição para $78,11 \pm 7,13\%$ nas maiores concentrações. Por outro lado, a viabilidade aumentou quando a magnetita foi recoberta por nanopartículas, sendo que a amostra Fe_3O_4 @Citrato apresentou uma viabilidade de $98,30 \pm 4,72\%$ para a menor concentração e $89,80 \pm 7,32\%$ para a maior concentração.

Os testes estatísticos foram realizados utilizando a análise de variância (Oneway, ANOVA com teste posterior de Tukey-Kramer), utilizando o programa GraphPadPrism 8.0, com significância definida como p<0,05. Todas as amostras, com exceção da amostra Fe₃O₄@Citrato e Fe₃O₄@AC com concentração de 0,25 mg/mL, apresentaram significância estatística.

É importante salientar que as nanopartículas de magnetita podem apresentar efeitos variados na viabilidade celular, dependendo dos tipos celulares e meios de cultivo. De acordo com Roacho-Pérez et al. (2020), em testes de citotoxicidade, as nanopartículas de magnetita sem revestimento não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle em todas as concentrações testadas (10 a 10.000 µg/mL). No entanto, quando as nanopartículas foram revestidas com polietilenoglicol (PEG), somente as concentrações de 10 a 1000 µg/mL não apresentaram variações significativas em relação ao grupo controle (p = 0,05), enquanto a concentração de 10.000 μg/mL apresentou uma variação significativa (p = 0,05). Portanto, é necessário precaução ao utilizar nanopartículas de magnetita revestidas em concentrações iguais ou superiores a 10.000 µg/mL, uma vez que podem ser potencialmente perigosas (ROACHO-PÉREZ et al., 2020). Com relação ao uso do ácido oléico como estabilizador de óxidos de ferro, estudos indicam um desempenho promissor em ensaios de citotoxicidade. Os resultados de testes in vitro em linhagens celulares Vero e SaOs-2 mostram que as linhagens não apresentam toxicidade para Fe₃O₄ e as nanopartículas permanecem com uma concentração de ferro abaixo de 6 mM. No entanto, quando avaliadas com ácido oléico, nas células Vero e com concentração acima de 3 mM, há uma redução na viabilidade celular e consequentemente efeitos citotóxicos. Já em células SaOs-2, a citotoxicidade é menor

para uma concentração de ferro de 0,78 e 3,1 mM. Esse fato sugere que o aumento da concentração de ácido oléico (96%) pode provocar efeitos citotóxicos pelas nanopartículas de magnetita (SOARES *et al.*, 2016).

Em resumo, pode-se afirmar que a funcionalização de nanopartículas com diferentes materiais de recobrimento em pequenas concentrações melhora a viabilidade celular e provavelmente a biocompatibilidade das nanopartículas de magnetita. No entanto, quando utilizadas em concentrações maiores, podem causar um efeito mais citotóxico do que as mesmas concentrações de nanopartículas sem revestimento. Este comportamento é observado nas imagens da Figura 46, onde não são observados pontos vermelhos (morte celular) para todas as concentrações da amostra Fe₃O₄, enquanto para concentrações acima de 1,0 mg/mL, é possível ver pontos vermelhos para as amostras Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@AC e Fe₃O₄@AO, indicando morte celular.

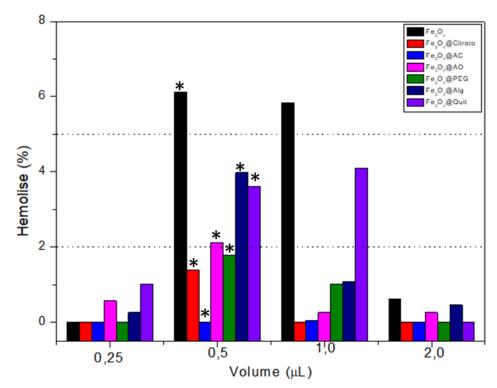
A amostra recoberta com citrato, que é a amostra que tem apresentando os melhores resultados em todos os demais ensaios de caracterização, demonstrou claramente um aumento da viabilidade celular, o que é muito importante para a aplicação final.

4.3.4 ENSAIOS DE HEMÓLISE

Testes em um modelo *ex vivo* são necessários para determinar se as nanopartículas podem causar lise de eritrócitos, pois quando isso ocorre *in vivo*, pode causar graves condições patológicas como anemia e icterícia. A hemoglobina liberada também pode ter um efeito tóxico no sistema vascular e renal (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020).

Os efeitos das nanopartículas de Fe₃O₄ puras e recobertas (Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@AC, Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@PEG, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit) em glóbulos vermelhos humanos foram estudados por meio de ensaio de hemólise. A quantificação da hemoglobina no sobrenadante da mistura das amostras estudadas foi realizada medindo-se a absorbância da hemoglobina a 540 nm. Na Figura 48 são apresentados os resultados do teste de hemólise para concentrações de 0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL.

Figura 48: Taxa de hemólise em hemácias humanas após incubação com nanopartículas de Fe₃O₄ puras e com recobrimento com 0,25, 0,50, 1,00 e 2,00 mg/mL de concentração.



OBS: * indica as amostras que apresentaram significância estatística (p<0,05), pelo teste t.

A atividade hemolítica dos materiais pode ser classificada em: materiais não hemolíticos (0 a 2% de hemólise), materiais hemolíticos baixos (2 a 5% de hemólise) e materiais hemolíticos altos (acima de 5% de hemólise) (ROACHO-PÉREZ *et al.*, 2020).

Conforme apresentado na Figura 46, todas as amostras apresentaram hemólise abaixo de 2% para concentrações de 0,25 e 2,0 mg/mL, o que as classifica como materiais não hemolíticos. Para a concentração de 0,5 mg/mL, as amostras Fe₃O₄@Citrato, Fe₃O₄@CA e Fe₃O₄@PEG também foram classificadas como materiais não hemolíticos, enquanto as amostras Fe₃O₄@AO, Fe₃O₄@Alg e Fe₃O₄@Quit apresentaram baixa hemólise, entre 2 e 5%, e a amostra Fe₃O₄ apresentou alta hemólise acima de 5%. Para a concentração de 1,0 mg/mL, a amostra Fe₃O₄ foi classificada como material de hemólise alta, enquanto a amostra

Fe₃O₄@Quit apresentou baixa hemólise e as demais amostras não apresentaram propriedades hemolíticas.

Em resumo, pode-se concluir que a única amostra que apresentou alta hemólise foi a de nanopartículas sem recobrimento, indicando que as nanopartículas recobertas apresentaram melhores resultados em termos de propriedades hemolíticas quando comparadas com a amostra de Fe₃O₄.

A estatística foi realizada utilizando a análise de variância (One-way, ANOVA com teste posterior de Tukey-Kramer), o programa utilizado foi o *GraphPadPrism* 8.0, significância definida como p<0,05. Comparando a taxa de hemólise das amostras entre si, pode se verificar que a apenas a concentração de 0,5 mg/mL apresentou significância estatitca (p = 0,0039).

CAPÍTULO 5 – DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO MAGNÉTICA

5.1 INTRODUÇÃO

Nesse capítulo, é apresentado o desenvolvimento de um sistema de aquecimento por indução magnética que foi utilizado para gerar o aquecimento das nanopartículas de Fe₃O₄ sem e com recobrimento. Nos próximos tópicos serão apresentados detalhes sobre a montagem do equipamento, desenvolvimento do sistema para controle de temperatura, calibração do sensor de temperatura, validação e otimização do sistema.

Durante a etapa de desenvolvimento, se fez necessária a construção de um segundo equipamento com sistema de resfriamento da bobina mais controlado.

5.2 MATERIAIS E MÉTODOS

5.2.1 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 1)

O sistema de indução foi desenvolvido com base na dissertação de Rodrigues (2020). Este sistema é composto por uma fonte de corrente contínua, um Módulo ZVS acoplado a uma bobina, um porta amostras (inserido no interior da bobina) e um sensor de temperatura (DS18B20) controlado por um Arduíno (Arduino Uno), ligado a um computador para aquisição de dados.

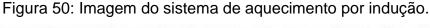
A Figura 49 ilustra cada componente do sistema de aquecimento por indução magnética e na Figura 50 é mostrada uma imagem do equipamento desenvolvido.

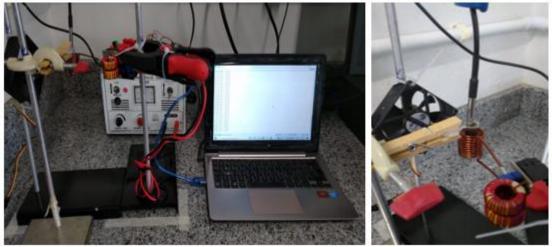
Solenoide e porta-amostra

Fonte Corrente Continua Oscilador de frequência Sensor de temperatura

Arduíno

Figura 49: Ilustração esquemática do sistema de aquecimento por indução.





Fonte: Autora, 2023.

No desenvolvimento do sistema de aquecimento por indução, foi utilizada uma fonte de alimentação Rizzi CC – Establizada Ref 6028 Marca MMECL, de 0 a 25 V e 5 A. A fonte de alimentação tem a função de converter a energia da rede (corrente alternada) em corrente contínua. A corrente de saída da fonte é transmitida para o módulo ZVS. O módulo ZVS (*zero-voltage switching*) é um oscilador LC para altas frequências que gera um campo magnético externo no interior da bobina acoplada. Foi utilizado um módulo ZVS comercial (BM, REF4MDD1), a bobina já vem acoplada com o módulo; abaixo seguem as especificações do fabricante:

137

Especificação do módulo ZVS:

Tensão de operação: de 5 a 12 V;

Corrente de operação: 10 A (12 V);

Potência máxima: 120 W;

Dimensões do módulo: 55 mm x 40 mm x 20 mm;

Especificações do solenoide acoplado:

Dimensões da bobina: 28 x 75 mm;

Diâmetro interno:1,79 cm;

• Número de espiras: 10.

A fim de se medir a temperatura alcançada no sistema, foi utilizado um sensor de temperatura DS18B20, abaixo seguem as especificações do vendedor (FILIPEFLOP):

Especificações do sensor de temperatura (DS18B20):

Tensão de operação: 3 a 5,5 V;

Faixa de medição: -55 a 125 °C;

Precisão: ±0,5 °C entre -10 e 85 °C;

• Ponta de aço inoxidável (6 mm x 50 mm), com cabo de 108 mm de comprimento.

Esse tipo de sensor pode ser controlado por um Arduino (Arduino Uno) ligado a um computador para a aquisição dos dados. A Figura 51 mostra a configuração da ligação do sensor de temperatura com o Arduino. As leituras de temperatura e seus respectivos registros foram realizadas por meio de um programa desenvolvido para rodar no programa Arduino versão 1.8.15. O sistema de controle de temperatura foi testado e durante as primeiras medidas, verificou-se que a temperatura registrada não

estava correta, o valor indicado era de -127 °C ao invés do valor real da temperatura. Para solucionar este erro, foi colocada uma resistência de 4,7 k Ω no Protoboard (Figura 51).

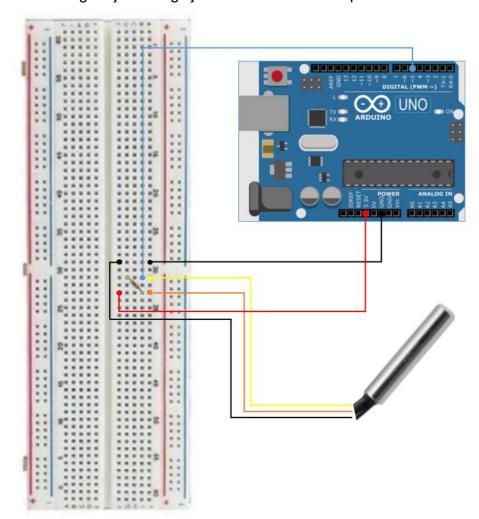


Figura 51: Configuração de ligações do sensor de temperatura a Arduino Uno.

Fonte: Autora, 2023.

A Figura 52 mostra o código para leitura da temperatura por meio do sensor DS18B20.

Figura 52: Código para leitura da temperatura por meio do sensor DS18B20.

```
sketch_feb15b | Arduino 1.8.15
Arquivo Editar Sketch Ferramentas Ajuda
                 +
             4
 sketch_feb15b §
#include<OneWire.h>
#include < Dallas Temperature. h>
#define ONE_WIRE_BUS 5
OneWire OneWire (ONE_WIRE_BUS);
DallasTemperature sensors(&OneWire);
//variaveis globais
 float Celcius=0;
 float Tensao= 5.5;//tensão inicial aplicada
 float media=0;
 float guardar[10]; //array para guardar os valores de um ciclo
 unsigned int index=0;
 float soma_ultimas_medidas=0;
 int flag=0; //flag para iniciar a tensão
 void setup()
  Serial.begin(9600);
  sensors.begin();
 }
 void loop()
 {
 sensors.requestTemperatures();
 Celcius= sensors.getTempCByIndex(0);//medição da temperatura pelo sensor
if(flag==0){
 flag++;
}
 else{
 // apos iniciar a medição da temp.,faz 5 leituras e calcula respectiva media
 // e avança para as proximas 5 leituras
Serial.print("c");
 Serial.print(Celcius);
 Serial.println();
 guardar[index] = Celcius;
 delay(600);
 index++;
   if(index==5){
     for(index=0; index<5; index++){
       soma_ultimas_medidas+=guardar[index];
       media= soma_ultimas_medidas/5;
     delay(10000);// delay de 1 minuto para o ajuste de tensão na fonte
     index=0;
     soma_ultimas_medidas=0;
     Tensao= Tensao + 0,5;
     flag=0;
}
```

O código assume uma tensão inicial de 5,5 V. A cada ciclo são realizadas cinco leituras de temperatura e calculada a média. Foi adicionado um *delay* de 1 min para ajuste de tensão de 0,5 V que o código assume no ciclo seguinte.

5.2.1.1 Calibração do sensor de temperatura

Um método simples para realizar a calibração de um sensor de temperatura é verificar como o dispositivo lê a temperatura do ponto de fusão e de ebulição da água. O sensor de temperatura DS18B20 tem uma faixa de leitura que varia de -55 a 125 °C e uma resolução de ±0,5 °C. Para se verificar os valores lidos, foi realizado um ensaio com o ponto de fusão do gelo (0 °C). Em um béquer de 200 mL colocou-se 150 mL de gelo e água para obter a temperatura de 0 °C, então o sensor de temperatura (DS18B20) foi introduzido no gelo e foram feitas as leituras. Da mesma forma, 150 mL de água foram colocadas em béquer e aquecidas com o auxílio de agitador magnético até começar a borbulhar. Nesse momento o sensor foi introduzido na água em ebulição e foram feitas as leituras de temperatura. As medidas de temperatura da água em ebulição e fusão foram utilizadas para gerar um gráfico da temperatura indicada em função da temperatura real. Foi realizado um ajuste linear e utilizou-se a equação resultante para ajustar as temperaturas medidas durante os ensaios realizados com o sistema 1.

5.2.1.2 Valor teórico do campo magnético induzido (B) e frequência

O campo magnético induzido por um solenoide pode ser estimado por meio da Equação 9.

$$B = \frac{N.\mu_0.i}{2R}$$
 Equação 9

onde N é o número de espiras, μ 0 é a permeabilidade magnética no vácuo (4 π x 10⁻⁷ Tm/A), i é a corrente (em A) e R é raio interno da bobina (em m).

A frequência pode ser determinada por meio da Equação 10, sendo L a indutância e C a capacitância. Os valores de L e C foram fornecidos pelo fabricante do módulo ZVS.

$$f = \frac{1}{2\pi\sqrt{L.c}}$$
 Equação 10

5.2.1.3 Validação do Sistema 1

Após a montagem do sistema de aquecimento, foram realizados testes preliminares para se avaliar o funcionamento do equipamento. Os primeiros ensaios foram realizados com água deionizada, a fim de se aferir se o sistema por si só causava algum aquecimento no meio. Os testes com água seguiram as condições apresentadas na Tabela 17. Foram avaliados o efeito da tensão (5, 7,5 e 10 V), do resfriamento da bobina com ar (*cooler*) e da utilização de isolamento térmico do porta amostras. Foram avaliados espuma de poliuretano e EVA como material de isolamento. Os testes foram realizados em triplicata.

Tabela 17: Condições experimenteis para os testes iniciais com água.

Teste	Amostra	Concentração (mg/mL)	Tensão (V)	Resfriamento Bobina	Isolamento Térmico
V1	água	0	5	-	-
V2	água	0	7,5	-	-
V3	água	0	10	-	-
VC1	água	0	5	cooler	-
VC2	água	0	7,5	cooler	-
VC3	água	0	10	cooler	-
VCE1	água	0	5	cooler	EVA
VCE2	água	0	7,5	cooler	EVA
VCE3	água	0	10	cooler	EVA
VCP1	água	0	5	cooler	PU
VCP2	água	0	7,5	cooler	PU
VCP3	água	0	10	cooler	PU

Fonte: Autora, 2023.

Após realizada a calibração do sistema com água, foram realizados ensaios utilizando uma solução de nanopartículas de Fe₃O₄ com concentração de 15 mg/mL. Nos ensaios, foram avaliados o efeito da tensão, do *cooler* e da espuma de PU, conforme mostrado na Tabela 18.

Tabela 18: Condições experimenteis para os testes iniciais com nanopartículas.

Teste	Amostra	Concentração (mg/mL)	Tensão (V)	Resfriamento Bobina	Isolamento Térmico
NV1	Fe ₃ O ₄	15	5	-	-
NVC1	Fe ₃ O ₄	15	5	cooler	-
NVCP1	Fe ₃ O ₄	15	5	cooler	PU
NVCP2	Fe ₃ O ₄	15	7,5	cooler	PU
NVCP3	Fe ₃ O ₄	15	10	cooler	PU

Fonte: Autora, 2023.

5.2.2 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 2)

Para evitar o aquecimento das amostras devido ao calor gerado pela bobina, foi substituído o módulo ZVS (Sistema 1) por um módulo ZVS com resfriamento a água da bobina. Este módulo também possui maior potência, gerando um campo magnético maior para garantir que as nanopartículas atingissem a temperatura desejada.

Para o desenvolvimento deste segundo sistema de aquecimento por indução, foram utilizados um módulo ZVS de 45 V com bomba d'água (marca Dangos, modelo 45 A) (Figura 53) e uma fonte monofásica de 20 A e 48 V.



Figura 53: Imagem do modulo ZVS de 45 A.

Especificações do fabricante para o modulo ZVS de 45 A:

Tensão de entrada: 24 a 65 V;

Corrente de entrada: 45 A;

Potência: 2000 W;

• Dimensões: 190 mm x 100 mm x 95 mm;

Diâmetro da bobina: 47,64 mm;

Diâmetro tubo de cobre: 4 mm;

Número de espiras: 6;

Especificações do fabricante para a fonte de alimentação 48 V, 20 A - 1000

W:

Tensão de entrada: 170 a 220 V;

Frequência: 50/60 Hz;

Voltagem de saída: 48 V;

Tensão de saída ajustável: ± 10 %;

Corrente máxima de saída: 20 A;

Potencia: 1000 W.

Na Figura 54 é mostra uma imagem do equipamento desenvolvido.

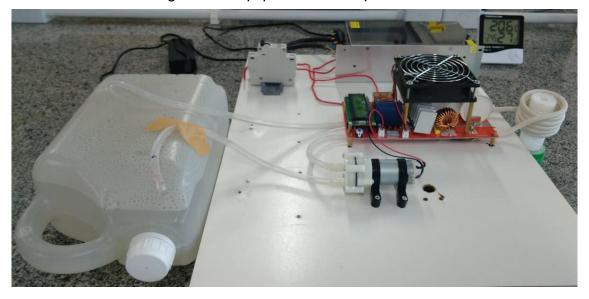


Figura 54: Equipamento de hipertermia.

Fonte: Autora, 2023.

5.2.2.1 Calibração do sensor de temperatura

No segundo sistema desenvolvido, não foi possível utilizar o sensor de temperatura DS18B20, pois como este sistema gera um campo magnético muito maior que o primeiro, ocorreu o aquecimento da ponta metálica do sensor, o que gerou um aquecimento da solução dentro do porta amostras, levando a erro experimental.

Foi utilizado para medir a temperatura durante o ensaio um termômetro químico. Este termômetro foi calibrado utilizando o mesmo método utilizado para o sensor de temperatura, ou seja, água nos pontos de fusão e de ebulição.

5.2.2.2 Valor teórico do campo magnético induzido (B) e frequência

Por meio da Equação 9 (tópico 2.1.2), foi possível calcular o campo magnético induzido (B). Já a frequência foi medida com um osciloscópio (FNIRSI, 1C15) e, conhecendo-se os valores de f e capacitância (C), foi possível calcular a indutância (L) do segundo sistema, utilizando a Equação 10 (tópico 2.1.2).

5.2.2.2 Condições experimentais

Para o segundo sistema, foram inicialmente realizados ensaios com água deionizada para calibração do sistema; os testes foram realizados em triplicata. Em seguida, foram realizados testes em duplicata utilizado uma solução contendo 15 mg/mL de nanopartículas de Fe₃O₄.

5.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.3.1 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 1)

5.3.1.1 Calibração do sensor de temperatura

Na Tabela 19 são apresentadas as leituras de temperatura realizadas no gelo e na água em ebulição com o sensor de temperatura DS18B20. As leituras foram realizadas em triplicata e observou-se que o sensor indicou temperatura entre 2,63 e 2,68 °C para o gelo, e temperatura entre 100,81 e 101,37 °C para a água em ebulição.

Tabela 19: Leituras de temperatura realizadas pelo sensor de temperatura.

Leitura	T _{gelo} (°C)	T _{ebulição} (⁰C)
1	2,81	100,81
2	2,63	101,25
3	2,75	101,37

Fonte: Autora, 2023.

Na Figura 55 é apresentada a curva de calibração do sensor de temperatura.

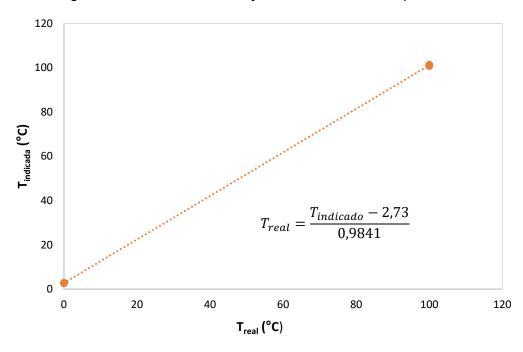


Figura 55: Curva de calibração do sensor de temperatura.

Foi realizado um ajuste linear e a equação da reta foi utilizada para corrigir as temperaturas obtidas nos testes realizados no Sistema 1. Como foram empregados apenas 2 pontos (gelo e ebulição), r² de 1 foi alcançado.

5.3.1.2 Valor teórico do campo magnético induzido (B) e frequência

Foram calculados os valores de B para as tensões de 5, 7,5 e 10 V. As tensões foram ajustadas na fonte de alimentação e, em seguida, foram medidas as correntes com o auxílio de um multímetro. Na Tabela 20 seguem os valores encontrados.

Conhecendo-se os valores de indutância (L = 1,32 μ H) e capacitância (C = 0,66 μ F), foi possível calcular o valor de frequência. O valor encontrado para a frequência foi de 170 kHz.

Tensão (V)	Corrente (A)	B _{Teórico} (mT)	Indutância (μΗ)	Capacitância (μF)	f (kHz)	Campo induzido (mT)
5	0,975	0,68				0,68
7,5	1,51	1,06	1,32	0,66	170	1,06
10	2,11	1,48				1,48

Tabela 20: Valores de campo magnético para as tensões de 5, 7,5 e 10 V.

Nesse estudo, foi estimado um valor de campo induzido de 0,68 mT (0,54 kA/m) para uma tensão de 5 V, e a frequência medida foi de aproximadamente 170 kHz. 1,06 mT (0,84 kA/m) e 1,48 mT (1,18 kA/m) são os campos induzidos ao variar as tensões para 7,5 V e 10 V, respectivamente.

Rodrigues (2020) realizou medidas semelhantes utilizando uma sonda de efeito Hall posicionada no centro de um solenoide acionado por um módulo ZVS de 10 A. Os dados obtidos revelaram que o campo magnético aumentou com o aumento da tensão de corrente até 6,5 V, seguido por uma estabilização até 9 V e uma ligeira diminuição do campo magnético gerado. A medição realizada com uma tensão de 4,98 V resultou em um campo induzido de 0,20 mT. O valor máximo de campo induzido encontrado foi de 0,50 mT com uma tensão de 6,52 V, enquanto a frequência medida foi de 191,2 kHz. Portanto, os valores obtidos para o campo induzido e a frequência neste estudo assemelham-se aos valores encontrados no sistema analisado por Rodrigues (2020).

5.3.1.3 Validação do sistema

Na Tabela 21 são apresentados os resultados obtidos para o sistema de aquecimento por indução. Inicialmente foram realizados ensaios com água deionizada variando-se as tensões (5, 7,5 e 10 V). No início de cada teste foi registrada a temperatura ambiente (T_{amb}) medida com um termômetro. Foram registradas as temperaturas no início (T_0) e após 15 min, medidas com o sensor de temperatura (T_f). Também são apresentadas as temperaturas corrigidas ($T_{O(cor.)}$) por meio da equação da curva de calibração. Na Figura 56 são apresentadas as temperaturas de

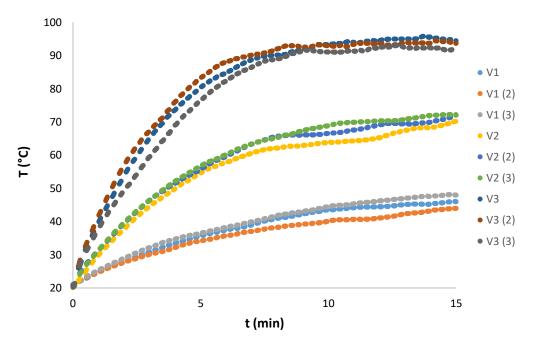
aquecimento em função do tempo parametrizada pela tensão aplicada dos ensaios realizados com água.

Tabela 21: Testes realizados no sistema de aquecimento por indução utilizando água como amostra.

Teste	Tensão (V)	T _{amb} (°C)	T ₀ (°C)	T _{0(cor.)} (°C)	T _f (°C)	T _{f(cor.)} (°C)	ΔT (°C)
V1 (1)	5,02	24,0	23,81	21,04	48,75	45,98	24,38
V1 (2)	5,11	23,6	23,31	20,54	46,75	43,98	23,44
V1 (3)	5,05	23,7	23,00	25,48	50,75	47,98	27,75
V2 (1)	7,46	23,5	22,87	20,10	72,94	70,17	50,07
V2 (2)	7,43	23,5	23,37	20,60	74,87	72,10	51,50
V2 (3)	7,52	23,5	22,94	20,70	74,94	72,17	52,00
V3 (1)	10,00	23,8	23,56	20,79	97,25	94,48	73,69
V3 (2)	10,08	23,6	23,31	20,54	96,44	93,67	73,13
V3 (3)	10,05	23,3	23,12	20,95	94,44	91,67	71,32

Fonte: Autora, 2023.

Figura 56: Gráfico de temperatura em função do tempo parametrizada pela tensão aplicada dos testes realizados utilizando água como amostra.



Como pode ser observado na Tabela 21 e na Figura 56, a solução dentro do porta amostras foi submetida a um processo de aquecimento por meio do calor transferido pelo aquecimento da própria bobina. Água não sofre interferência do campo magnético para aquecer. Com o aumento da tensão, a geração de calor se intensificou, o que ocasionou um expressivo incremento na taxa de aquecimento quando a tensão foi elevada de 5 para 10 V. Os valores médios de variação de temperatura registrados para as diferentes tensões (5, 7,5 e 10 V) foram de 25,38 ± 2,19 °C, 51,19 ± 1,00 °C e 72,71 ± 1,24 °C, respectivamente.

Com o objetivo de se dissipar o calor gerado pela bobina, um *cooler* foi acoplado ao sistema de aquecimento. Em seguida, foram conduzidos testes com o *cooler* para resfriar a bobina, variando-se as tensões. Os resultados desses testes com o *cooler* estão detalhados na Tabela 22, enquanto as temperaturas de aquecimento em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada são mostradas na Figura 57.

Tabela 22: Testes realizados no sistema de aquecimento por indução e resfriamento com *cooler* usando água como amostra.

Teste	Tensão (V)	Tensão Coller (V)	Tamb (°C)	T ₀ (°C)	T _{0(cor.)}	T _f (°C)	T _{f(cor.)}	ΔT (°C)
VC1 (1)	5,10	11,47	23,1	23,31	20,54	26,87	24,10	3,56
VC1 (2)	5,09	11,40	23,3	22,81	20,04	27,12	24,35	4,31
VC1 (3)	5,02	11,63	23,2	22,62	19,85	26,44	23,67	3,82
VC2 (1)	7,53	11,46	23,0	22,69	19,92	32,25	29,48	9,56
VC2 (2)	7,58	11,46	23,1	22,44	19,67	32,50	29,67	10,06
VC2 (3)	7,53	11,66	23,1	22,69	19,92	33,19	30,42	10,50
VC3 (1)	10,02	11,37	23,8	22,56	19,79	39,19	36,42	16,63
VC3 (2)	10,02	11,46	23,2	22,62	19,92	39,38	36,54	16,76
VC3 (3)	10,03	11,65	23,3	22,75	19,98	41,25	38,48	18,50

Figura 57: Gráfico da temperatura em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada dos testes realizados com cooler usando água como amostra.

Observando-se os resultados apresentados na Tabela 22 e na Figura 57, se constatou que os experimentos realizados utilizando o *cooler* resultaram em temperaturas inferiores em comparação aos testes realizados sem o seu emprego, independentemente da tensão aplicada. Embora o aumento da tensão tenha provocado um acréscimo na temperatura de aquecimento, este foi significativamente menor em relação ao sistema sem o *cooler*. Os valores médios de variação térmica registrados para as diversas tensões (5, 7,5 e 10 V) foram de 3,90 ± 0,38 °C, 10,04 ± 0,47 °C e 17,30 ± 1,04 °C, respectivamente. No entanto, mesmo com o uso do *cooler* dissipando parte do calor gerado pela bobina, ainda houve um aumento na temperatura da solução dentro do porta amostras, indicando que o calor gerado pela bobina ainda interfere nos resultados do ensaio.

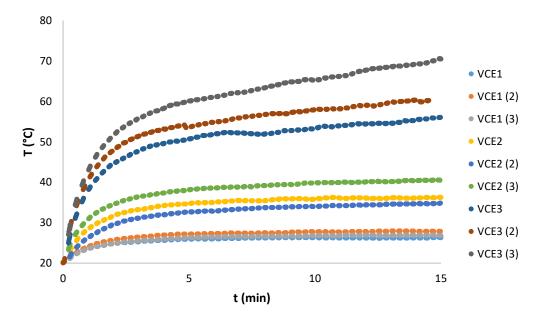
Para garantir que as soluções dentro do porta amostras não resfriassem pelo efeito do *cooler* ou aquecessem pelo efeito do calor gerado pela bobina, foi avaliada a utilização de revestimento de EVA e espuma de poliuretano (PU) como isolante térmico.

Na Tabela 23 são apresentados os resultados dos testes realizados no sistema de aquecimento por indução com água, *cooler* e isolante de EVA. Na Figura 58 são apresentadas as temperaturas de aquecimento em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada dos testes realizados com água, *cooler* e EVA.

Tabela 23: Ensaios realizados no sistema de aquecimento por indução e isolamento térmico com EVA usando água como amostra.

Teste	Tensão (V)	Tensão Coller (V)	T _{amb}	T ₀ (°C)	T _{0(cor.)}	T _f (°C)	T _{f(cor.)}	ΔT (°C)
VCE1 (1)	5,01	11,63	22,8	23,00	20,23	29,09	26,29	6,09
VCE1 (2)	5,07	11,62	22,6	22,25	19,48	30,62	27,85	8,37
VCE1 (3)	5,01	11,62	22,4	22,37	19,60	29,56	26,79	7,19
VCE2 (1)	7,51	11,62	22,6	22,19	19,42	39,00	36,23	16,81
VCE2 (2)	7,50	11,62	21,9	21,19	18,42	37,56	34,79	16,37
VCE2 (3)	7,48	11,62	23,6	23,00	20,23	43,25	40,48	20,25
VCE3 (1)	10,03	11,62	22,6	21,81	19,04	58,88	56,11	37,07
VCE3 (2)	10,00	11,64	22,5	22,75	19,98	63,00	60,23	40,25
VCE3 (3)	10,04	11,62	22,7	22,56	19,79	73,25	70,48	50,69

Figura 58: Gráficos de temperatura em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada dos testes realizados com cooler e EVA.



Fonte: Autora, 2023

Analisando-se os dados apresentados na Tabela 23 e a Figura 58, se pode verificar que as temperaturas aumentam significativamente no início do aquecimento. Os valores médios de variação térmica registrados para as tensões de 5, 7,5 e 10 V foram de 7,22 ± 1,14 °C, 17,81 ± 2,12 °C e 42,67 ± 7,13 °C, respectivamente. Em comparação com as temperaturas obtidas para o sistema com *cooler*, verifica-se que as variações de temperatura foram maiores, o que sugere que parte da energia térmica transferida para a solução foi absorvida pelo EVA, e menos calor gerado pela bobina foi dissipado pelo *cooler*.

Na Tabela 24 são apresentados os resultados dos testes realizados no sistema de aquecimento por indução com água, *cooler* e isolante de PU. A Figura 59 mostra a temperatura de aquecimento em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada dos testes realizados com *cooler*, isolamento térmico de PU.

Tabela 24: Ensaios realizados no sistema de aquecimento por indução e isolamento térmico com PU usando água como amostra.

Teste	T ₀ (°C)	T _{0(cor.)} (°C)	T _f (°C)	T _{f(cor.)} (°C)	ΔT (°C)
VCP1 (1)	23,37	20,60	31,00	28,23	7,63
VCP1 (2)	22,87	20,10	35,19	32,42	12,32
VCP1 (3)	23,44	20,67	32,06	29,29	8,62
VCP2 (1)	22,31	19,54	41,63	38,86	19,32
VCP2 (2)	22,87	20,10	41,13	38,36	18,26
VCP2 (3)	22,56	19,79	44,56	41,79	22,00
VCP3 (1)	23,19	20,42	erro	-	-
VCP3 (2)	22,94	20,17	62,81	60,04	39,87
VCP3 (3)	22,87	20,10	59,25	56,48	36,38

Fonte: Autora, 2023

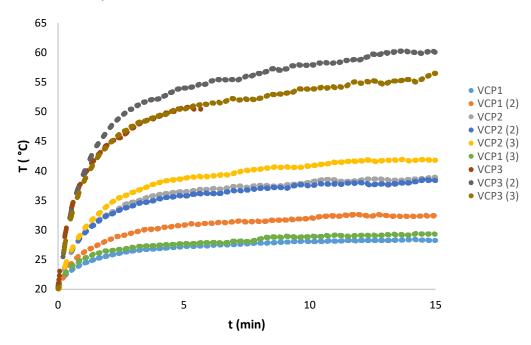


Figura 59: Gráficos da temperaura em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada dos testes realizados com cooler e PU.

Fonte: Autora, 2023

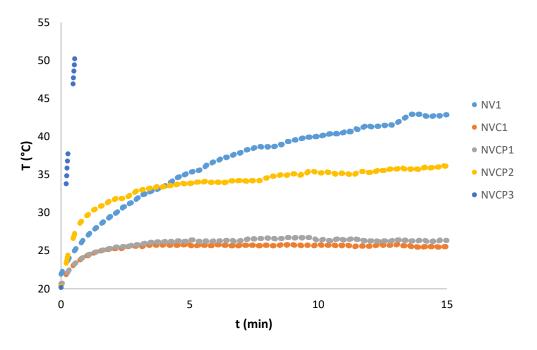
Ao se analisar os dados apresentados na Tabela 24 e a Figura 59, é possível observar que as temperaturas de aquecimento em função do tempo foram semelhantes as do sistema anterior, que utilizou EVA como isolante térmico. Os valores médios de variação térmica registrados para as tensões de 5, 7,5 e 10 V foram de $9,52 \pm 2,47$ °C, $19,86 \pm 1,93$ °C e $38,13 \pm 2,47$ °C, respectivamente.

Após ser realizada a calibração do sistema com água, foram realizados ensaios utilizando uma solução de nanopartículas de Fe₃O₄ com concentração de 15 mg/mL. Na Tabela 25 são apresentados os resultados dos testes realizados no sistema de aquecimento por indução com as nanopartículas. O teste NV1 foi conduzido com uma solução de 15 mg/mL de nanopartículas de Fe₃O₄, utilizando uma tensão de 5 V. Em seguida, realizou-se um segundo teste, adicionando o cooler (NVC1). Já o teste NVCP1 empregou a espuma de PU como isolante térmico, enquanto o teste NVCP2 utilizou uma solução de 15 mg/mL de nanopartículas de Fe₃O₄, cooler, espuma de PU e uma tensão de 7,5 V. Por fim, o último teste foi idêntico ao anterior, porém executado com uma tensão de 10 V.

Tabela 25: Resultado dos testes de aquecimento para solução de Fe₃O₄.

Teste	Amostra	Conc. (mg/mL)	Tensão (V)	T ₀ (°C)	T _{0(cor.)} (°C)	T _f (°C)	T _{f(cor.)}	ΔT (°C)
NV1	Fe ₃ O ₄	15	5	24,69	21,92	45,63	42,86	20,94
NVC1	Fe ₃ O ₄	15	5	23,44	20,67	28,31	25,54	4,87
NVCP1	Fe ₃ O ₄	15	5	23,25	20,48	29,12	26,35	5,87
NVCP2	Fe ₃ O ₄	15	7,5	23,06	20,29	38,81	36,04	15,75
NVCP3	Fe ₃ O ₄	15	10	22,94	20,17	erro	-	-

Figura 60: Gráficos de temperatura em função do tempo parametrizadas pela tensão aplicada dos testes realizados com Fe₃O₄.



Fonte: Autora, 2023.

Para suspensões contendo 15 mg/mL de magnetita, os resultados do aquecimento por indução magnética são apresentados na Tabela 25 e na Figura 60. Inicialmente, foi aplicada a tensão de 5 V e foi registrada uma variação de temperatura para solução de Fe₃O₄ de 20,94 °C. Nas mesmas condições, a água apresentou um aquecimento médio de 25,32 ± 2,13 °C.

No segundo teste (NVC1), a tensão foi mantida e foi utilizado *cooler*. Sob essas condições, o aquecimento médio da solução de água foi de $3,90 \pm 0,38$ °C, enquanto a suspensão de 15 mg/mL de Fe $_3$ O $_4$ apresentou uma variação de temperatura de 4,87 °C.

No terceiro teste (NVCP1), realizado utilizando tensão de 5 V, *cooler* e espuma de poliuretano (PU), a variação de temperatura para a suspensão de magnetita foi de 5.87 °C. Para as mesmas condições com água, a variação média de temperatura foi de 9.52 ± 2.47 °C.

No teste NVCP2, foi utilizada tensão de 7,5 V, *cooler* e espuma de poliuretano. A suspensão de nanopartículas apresentou uma variação de temperatura de 15,75 °C, enquanto a solução de água apresentou uma variação média de temperatura de 19,86 ± 1,93 °C.

Ao se comparar os resultados obtidos com as soluções de água e a suspensão de nanopartículas, verificou-se que, para algumas condições de teste, a suspensão de Fe₃O₄ apresentou variações de temperatura menores do que a solução de água. Esperava-se que a solução de nanopartículas apresentasse uma variação de temperatura maior do que a solução de água, uma vez que o aquecimento gerado pelos mecanismos de aquecimento da própria magnetita se somaria ao aquecimento gerado pelas perdas térmicas da bobina. Contudo, em alguns casos, não se evidenciou tal aquecimento adicional. Uma possibilidade é que o aquecimento não tenha ocorrido de forma uniforme na solução, impedindo que o sensor detectasse o aumento de temperatura causado pelas nanopartículas de magnetita. Mas é muito mais provável que o calor irradiado da bobina para a suspensão seja maior do que a própria geração de calor pelas nanopartículas.

Neste contexto, levando-se em consideração todas as limitações do sistema de aquecimento 1, foi desenvolvido um segundo sistema de aquecimento, utilizando um módulo ZVS acoplado a um sistema de resfriamento por água. Tal modificação não era possível de ser realizada no Sistema 1, já que a bobina utilizada não era oca.

5.3.2 SISTEMA DE AQUECIMENTO POR INDUÇÃO (Sistema 2)

5.3.2.1 Calibração do sensor de temperatura

Na Tabela 26 são apresentadas as leituras de temperatura realizadas nas temperaturas de fusão e de ebulição da água feitas com o termômetro de mércurio.

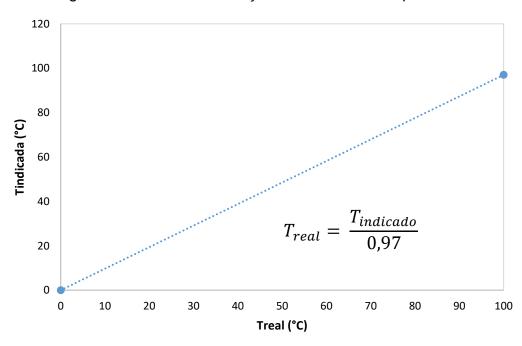
Tabela 26: Leituras de temperatura realizadas pelo sensor de temperatura.

Leitura	T _{gelo} (°C)	T _{ebulição} (ºC)
1	0	97
2	0	97
3	0	97

Fonte: Autora, 2023.

Na Figura 61 é apresentada a curva de calibração do termômetro químico.

Figura 61: Curva de calibração do sensor de temperatura.



No gráfico apresentado foi realizado um ajuste linear e a equação da reta foi utilizada para corrigir as temperaturas obtidas nos testes realizados no Sistema 2.

5.3.2.2 Campo magnético induzido (B) e frequência

A frequência foi averiguada utilizando-se um osciloscópio, conforme motrado na Figura 62; o valor encontrado para a frequência foi de 142 kHz.

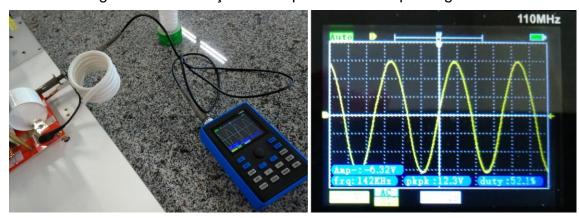


Figura 62: Verificação da frequência do campo magnético.

Fonte: Autora, 2023.

Conhecendo os valores de f e C (0,86 μ F), foi calculada a induntacia do modulo ZVS 45 A. O valor encontrado foi de 1,46 μ H.

Foi calculado o valor de B para a tensão de 50,8 V e corrente de 50 A. Estes valores são indicados no display do modulo ZVS. Esta bobina possiu 6 espiras (N) e raio interno de 0,023 m. O valor de B encontrado foi de 7,91 mT (6,29 kA/m). Na Tabela 27 seguem os valores encontrados para o segundo sistema.

Tabela 27: Valores de campo magnético induzido e frequencia do modulo ZVS 45 A.

Tensão (V)	Corrente (A)	C (µF)	B _{Teórico} (mT)	Indutância (µH)	f (kHz)	Campo induzido (kA/m)
50,8	50	0,86	7,91	1,46	142	6,29

Assim sendo, o módulo ZVS 45 A (sistema 2) induz um campo magnético de intensidade de 7,91 mT (6,29 kA/m) e frequência de 142 kHz.

5.3.2.3 Validação do Sistema 2

Primeiramente foram realizados ensaios utilizando-se água para a calibração do sistema, os quais foram conduzidos em duplicata. Foram adicionados 2,0 mL de água deionizada no porta-amostras e as temperaturas foram monitoradas por um período de 15 min. Durante o ensaio, os valores de tensão e potência foram registrados, sendo de 50,8 V e 165 W, respectivamente. O valor médio de variação térmica obtido para os testes com água foi de 1,0 ± 0,0 °C. Desta maneira, foi constatado que o sistema de resfriamento é capaz de dissipar o calor gerado pela bobina, sendo que essa perda térmica não apresenta interferência significativa na temperatura da amostra contida no porta-amostras. Na Figura 63 são apresentadas as temperaturas de aquecimento em função do tempo dos testes realizados no segundo sistema de aquecimento por indução utilizando água como amostra.

Tabela 28: Resultado dos testes de aquecimento para amostra de água.

Amostra	To (°C)	To (cor.) (°C)	Tf (°C)	Tf (cor.) (°C)	ΔT (°C)
	20,0	20,6	21,0	21,6	1,0
Água	21,0	21,6	22,0	22,7	1,0
	21,0	21,6	22,0	22,7	1,0
Média	$20,7 \pm 0,6$	$21,3 \pm 0,6$	21,7 ± 0,6	$22,3 \pm 0,6$	1,0 ± 0,0

25 24 23 22 água (1) 21 água (2) -água (3) 20 19 18 5 0 10 15 t (min)

Figura 63: Gráficos de temperatura em função do tempoooo dos testes realizados com amostra de água.

Em seguida, foram realizados testes para uma suspensão contendo 15 mg/mL de Fe₃O₄. Os testes foram realizados em triplicata. Foi utilizado um volume de 2,0 mL e a duração de 15 min. Durante esse tempo foram registradas as temperaturas com o termômetro de mércurio. Os resultados desses testes com as nanopartículas estão detalhados na Tabela 29. Na Figura 64 são apresentadas as temperaturas de aquecimento das amostras contendo 15 mg/mL de Fe₃O₄.

Tabela 29: Resultado dos testes de aquecimento para solução de Fe₃O₄ 15 mg/mL.

Amostra	To (°C)	To(cor.) (°C)	Tf (°C)	Tf(cor.) (°C)	ΔT (°C)
	21,0	21,6	24,0	24,7	3,0
Fe ₃ O ₄ 15 mg/mL	21,0	21,6	24,0	24,7	3,0
	21,0	21,6	25,0	25,8	4,0
Média	$21,0 \pm 0,0$	21,6± 0,0	$24,3 \pm 0,6$	25,1 ± 0,6	$3,3 \pm 0,6$

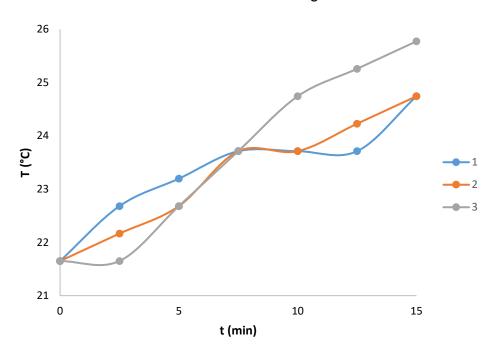


Figura 64: Gráficos de temperatura em função do tempo dos testes realizados com amostra de Fe₃O₄ 15 mg/mL.

Com base nos resultados apresentados na Tabela 29, constatou-se que as amostras contendo Fe $_3$ O $_4$ em concentração de 15 mg/mL apresentaram variação média de temperatura de 3,3 \pm 0,6 °C. Considerando que a variação térmica obtida durante os experimentos com água foi de aproximadamente 1 °C, é possível inferir que a variação térmica da solução contendo 15 mg/mL de Fe $_3$ O $_4$ foi de cerca de 2,3 \pm 0,6 °C.

Dessa forma, foi possível medir com sucesso a variação de temperatura ocasionada pelo Sistema 2 desenvolvido. Entretanto, é importante destacar que tal variação ainda não é suficiente para o tratamento de hipertermia magnética, tendo em vista que para se alcançar a temperatura de 42 °C, a partir de uma temperatura inicial de 36 °C (temperatura corporal), é necessário um ΔT mínimo de 6 °C. Diante disto, torna-se necessário se aumentar as concentrações de magnetita e conduzir novos testes de aquecimento por indução. Tais ensaios foram realizados e serão apresentados no Capítulo 6.

CAPITULO 6 – HIPERTERMIA MAGNÉTICA

6.1 INTRODUÇÃO

Nesse capítulo, serão apresentados os resultados dos testes de hipertermia magnética realizados no segundo sistema de aquecimento por indução desenvolvido. Quando as nanopartículas magnéticas são submetidas a um campo magnético com frequência e amplitude adequadas, a energia é convertida em calor liberado no meio circundante por meio de perdas por histerese e pelos mecanismos de Neel e Browniano. O objetivo foi avaliar o comportamento térmico das nanopartículas quando expostas a um campo magnético alternado.

Foram selecionadas as amostras que apresentaram melhor desempenho nas etapas anteriores do trabalho, ou seja, as amostras Fe₃O₄ sem recobrimento e a amostra com recobrimento de citrato de sódio: Fe₃O₄@Citrato.

6.2 MATERIAIS E MÉTODOS

6.2.1 MEDIÇÕES CALORIMÉTRICAS DEPENDENTES DO TEMPO EM SUSPENSÕES DE NANOPARTÍCULAS

A eficiência de hipertermia das suspensões de nanopartículas foi investigada registrando-se a mudança de temperatura do fluido sob o campo magnético. Os ensaios descritos nos próximos tópicos foram conduzidos no segundo sistema de aquecimento desenvolvido e detalhado no Capítulo 5. Foi verificado que, para este sistema, os valores de campo induzido e frequência são de 7,91 mT (6,29 kA/m) e 142 kHz, respectivamente.

Inicialmente, para que fosse avaliada a potencialidade das nanopartículas de Fe₃O₄ puras que foram produzidas nesse trabalho, para aplicações em hipertermia magnética, realizaram-se medidas de calorimetria estando os sistemas compostos por nanopartículas dispersas em água em diferentes concentrações. As condições

experimentais são apresentadas na Tabela 30. Cada ensaio foi realizado em duplicata.

Tabela 30: Condições experimentais para os testes com nanopartículas variando a concentração.

Teste	Amostra	Concentração (mg/mL)
N1	Fe ₃ O ₄	15
N2	Fe ₃ O ₄	30
N3	Fe ₃ O ₄	60

Fonte: Autora, 2023.

Para se avaliar a influência do recobrimento nas aplicações em hipertermia magnética, também foram realizados testes para as amostras de nanopartículas de magnetita recobertas. Foi selecionada a amostra Fe₃O₄@Citrato, pois foi a que apresentou os melhores resultados na segunda etapa (Capítulo 4). Os testes foram realizados em duplicata utilizando concentrações de 60 mg/mL.

6.2.2 DETERMINAÇÃO DA TAXA DE ABSORÇÃO ESPECÍFICA (SAR)

A eficiência de hipertermia das nanopartículas sem e com recobrimento foram investigadas, registrando-se a mudança de temperatura da amostra sob o campo magnético alternado. As medições foram realizadas utilizando-se o sistema de aquecimento desenvoldo neste trabalho (Sistema 2). O aumento da temperatura dependente do tempo foi registrado durante 15 min.

6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.3.1 ENSAIOS DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA

Os resultados desses testes com as diferentes concentrações de nanopartículas estão detalhados na Tabela 31.

Tabela 31: Resultado dos testes de aquecimento para solução de Fe₃O₄.

Amostra	T _o (°C)	To(cor.) (°C)	T _f (°C)	Tf(cor.) (°C)	ΔT (°C)
- 0	36,0	36,6	39,0	39,7	3,0
Fe₃O₄ 15 mg/mL	36,0	36,6	39,0	39,7	3,0
13 mg/mc	36,0	36,6	40,0	40,8	4,0
Média	$36,0 \pm 0,0$	$36,6 \pm 0,0$	39,3 ± 0,6	40,1 ± 0,6	$3,3 \pm 0,6$
Fe ₃ O ₄	36,0	36,6	38,5	39,2	2,5
30 mg/mL	36,0	36,6	39,0	39,7	3,0
Média	$36,0 \pm 0,0$	36,6 ± 0,0	38,8 ± 0,4	39,5 ± 0,4	$2,8 \pm 0,4$
Fe ₃ O ₄	36,0	36,7	41,0	41,9	5,0
60 mg/mL	36,0	36,7	39,0	39,8	3,0
Média	$36,0 \pm 0,0$	$36,7 \pm 0,0$	40,0 ± 1,4	40,9 ± 1,5	$4,0 \pm 0,7$

Após analisar os dados da Tabela 30, verificou-se que as amostras de Fe $_3$ O4 com concentração de 15 mg/mL apresentaram uma variação média de temperatura de 3,3 ± 0,6 °C. Já as amostras com concentração de 30 mg/mL apresentaram uma variação média de temperatura de 2,8 ± 0,4 °C. Essa amostra em comparação com a anterior estava oxidada, por esta razão a variação de temperatura foi menor mesmo duplicando-se a quantidade de nanopartículas. Por fim, as amostras com a maior concentração de magnetita, 60 mg/mL, apresentaram variação média de temperatura de 4,0 ± 0,7 °C. Era esperado que, com o aumento da concentração, a variação de temperatura também aumentasse. No entanto, essa tendência não foi observada, o que pode ter sido causado por diversos fatores, como a oxidação da amostra ou a instabilidade da suspensão das nanopartículas, que podem ter precipitado antes da medição completa do aquecimento. Os resultados dos ensaios de hipertermia para as amostras de Fe $_3$ O4, indicaram que a faixa de temperatura desejada para o tratamento de hipertermia (43-45 °C) magnética não foi atingida para as concentrações estudas.

Também foram realizados testes para as amostras de Fe₃O₄@Citrato. Os testes foram realizados em duplicata utilizando-se concentrações de 60 mg/mL. Os resultados desses testes com as nanopartículas recobertas com citrato estão detalhados na Tabela 32. Na Figura 65 são apresentadas as temperaturas de aquecimento das amostras contendo 15 mg/mL de Fe₃O₄.

 7.3 ± 0.4

Amostra	To (°C)	To(cor.) (°C)	Tf (°C)	Tf(cor.) (°C)	Δ Τ (°C)
For O. @ Citroto	36,0	36,6	43,0	43,9	7,0
Fe ₃ O ₄ @Citrato	36,0	36,6	43,5	44,4	7,5

Tabela 32: Resultados de hipertermia para as amostras de Fe₃O₄@Citrato.

Fonte: Autora, 2023.

 43.3 ± 0.4

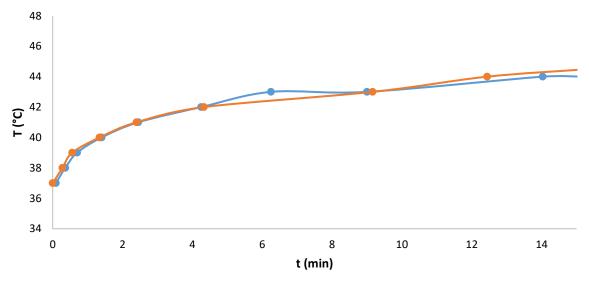
 $44,2 \pm 0,4$

 $36,6 \pm 0,0$

Média

 $36,0 \pm 0,0$





Fonte: Autora, 2023.

Ao se comparar as nanopartículas com e sem recobrimento, constatou-se que as amostras recobertas apresentaram um aumento significativo de temperatura, com a maior diferença térmica (ΔT). Este resultado pode ser atribuído às propriedades magnéticas das nanopartículas recobertas com Fe₃O₄@Citratato, as quais possuem valores de magnetização (Ms) superiores em relação às amostras sem recobrimento de Fe₃O₄.

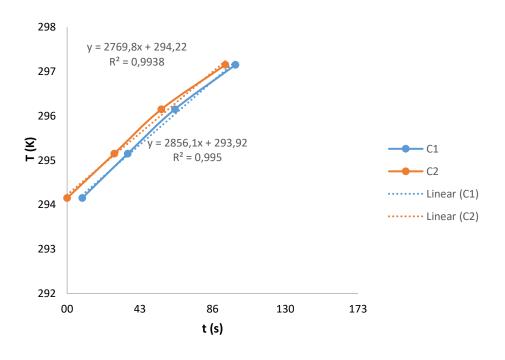
Observa-se que aplicando o campo induzido produzido pelo Sistema 2, a temperatura aumenta com o tempo até atingir uma diferença máxima de temperatura $\Delta T_{max} = 7.5$ °C (em 15 min) a partir da temperatura inicial de 36 °C (temperatura fisiológica), alcançando os valores de temperatura de hipertermia desejados (43–45 °C) para danificar seletivamente as células.

6.3.2 DETERMINAÇÃO DA TAXA DE ABSORÇÃO ESPECÍFICA (SAR)

A capacidade de aquecimento de uma suspensão de nanopartículas magnéticas é quantificada por meio do SAR, que é definida como a quantidade de energia térmica liberada por massa de nanopartícula magnética. Um método comum para determinar o valor de SAR é investigar o aumento de temperatura induzido por campo da suspensão em um determinado intervalo de tempo.

A Figura 66 mostra os resultados experimentais de tais medições calorimétricas realizadas nas suspensões de Fe₃O₄ recoberta com citrato.

Figura 66: Temperatura em função do tepo para amostras de Fe₃O₄@Citrato de 60 mg/mL.



Fonte: Autora, 2023.

Os valores de SAR para as nanopartículas de Fe₃O₄@Citrato foram obtidos por meio da Equação 4 (Capítulo 2). Como mostrado na Figura 66, foi realizado um ajuste linear dos quatro primeiros pontos para determinar o ΔT/Δt, que corresponde à inclinação inicial da curva de aquecimento nos estágios iniciais da exposição ao campo magnético alternado. Os valores utilizados no cálculo da SAR, bem como os resultados obtidos, estão apresentados na Tabela 33. A capacidade térmica do fluido

(C), expressa em Joules por grama por Kelvin (J/g.K), foi considerada equivalente à capacidade térmica da água. M refere-se à massa da amostra, enquanto m corresponde à massa das nanopartículas.

Para avaliar a capacidade intrínseca das nanopartículas magnéticas em gerar calor, independentemente da intensidade e frequência do campo magnético, foi calculado o valor da Potência Intrínseca à Perda (ILP) do ferrofluido. Esse cálculo foi realizado utilizando a equação 5, conforme descrito no Capítulo 2, e os resultados obtidos foram apresentados na Tabela 33.

Tabela 33: Valores utilizados para o calculo do SAR e valor de SAR.

Amostra	С	M	m	dT/dt	ΔT/ Δt	SAR	ILP
	(J/g.K)	(g)	(g)	(K/s)	(K/s)	(W/g)	(nHm²kg ⁻¹)
Fe ₃ O ₄ @Citrato	4,18	2,14	0,12	y = 2856,1x + 293,92	0,0330	2,457	5,81
				y = 2769,8x + 294,22	0,0319	2,378	4,45

Fonte: Autora, 2023.

Com base nos resultados apresentados na Tabela 33, as nanopartículas de Fe_3O_4 @Citrato (60 mg/mL) apresentaram um SAR médio de 2,42 \pm 0,06 °C e valor médio de ILP de 5,13 \pm 0,96 nHm²kg⁻¹. A Tabela 34 apresenta os valores de tamanho (d), propriedades magnéticas (Ms), densidade de fluxo magnético (B), intensidade de campo magnético (H), frequência (f), SAR e ILP, de diversos óxidos de ferro descritos em trabalhos da literatura.

Tabela 34: Comparação entre os valores de tamanho, Ms, campo magnético, f, SAR e ILP de óxidos de ferro encontrados na literatura.

NPs	d	Ms	Н	f	Concentração	SAR	ILP	REF
	nn	emu/g	kA/m	kHz	mg/mL	W/g	nHm²kg ⁻¹	
Fe ₃ O ₄ /γ-Fe ₂ O ₃	12	64	15,9	62	-	14	0,9	Smolkova et al. (2015)
Fe ₃ O ₄	150,9	74,3	13,2	166,4	-	23,5	0,8	Araújo-Neto et al. (2014)
Fe ₃ O ₄	18,5	58,5	19	120	-	18,5	0,4	Kandasamy et al. (2018a)
SPIONs	13	71	15,4	522	-	46,1	0,37	Kandasamy et al. (2018b)
Fe ₃ O ₄	56	87	34,2	1013	-	1474	1,2	Mündlein et al. (2019)
Fe ₃ O ₄	-	-	28,9	200	3,3	50	0,299	Dutta et al. (2022)
Fe ₃ O ₄ /γ-Fe ₂ O ₃	4,8	40,9	19,5	805,5	5	67,7	0,22	Xu; Pan (2019)
γ-Fe ₂ O ₃	-	-	24	266,2	5	81,6	0,5	Bonvin <i>et al.</i> (2017)
Fe ₃ O ₄	5	-	33,6	300	1	69	0,203	Gawali et al. (2021)
Fe ₃ O ₄	27,7	71,87	14,92	337	1	173,6	-	Jamir; Borgohain; Borah
								(2022)
Fe ₃ O ₄ /	9,2	38,1	10,34	265	2,5	101,4	-	Dutta <i>et al.</i> (2021)
Ácido malico		47,6	22,28			137,7		
			267,38			164,2		
Fe ₃ O ₄ / Alginato de	80-90	0,9	100	-	-	30,84	-	Eivazzadeh-Keihan <i>et al.</i>
sódio/Ácido			200			60,84		(2023)

tânico/ Seda			300			69,91		
fibroína			400			73,53		
Fe ₃ O ₄	18	54,2	31,83	400	5	181	-	Yasemian; Almasi Kashi;
								Ramazani (2019)
Fe ₃ O ₄	6,5	90,2	11,94	245,6	-	43,5	1,2	Ji et al. (2021)
			3,98	165,3	-	10,3	3,8	
Fe ₃ O ₄ /Citrato	4,7	34,38	6,29	142	60	2,42	2,43	Este trabalho
	169,06							

Ao analisar os valores apresentados na Tabela 34, é possível observar que o valor de SAR aumenta com valores mais altos de campo magnético (H e B), frequência e magnetização (Ms). Ganeshlenin Kandasamy et al. (2021) calcularam um valor de SAR de 1474 W/g para nanopartículas de Fe₃O₄ com tamanho de partícula de 56 nm e Ms de 87 emu/g, usando campos de 34,22 kA/m e 1013 kHz. Wen-chan Ji et al. (2021) utilizaram um campo magnético de 5 mT e 165,4 kHz, e obtiveram valores de SAR de 10,3 W/g e 3,8 nHm²kg⁻¹ para nanopartículas de magnetita com tamanho de partícula de 6,5 nm e Ms de 90,2 emu/g.

Nesse estudo, as nanopartículas de Fe₃O₄@Citrato (60 mg/mL) apresentaram um valor médio de SAR de 2,42 ± 0,06 °C e um valor médio de ILP de 5,13 ± 0,96 nHm²kg-¹. É importante destacar que os testes de SAR realizados para determinar a taxa de absorção específica foram conduzidos usando um sistema de aquecimento com uma intensidade de campo induzido de 7,91 mT (6,29 kA/m) e frequência de 142 kHz. O limite de segurança biológica para a combinação de campo magnético (H) e frequência (f), conhecido como H x f, deve ser menor que 4,85 x 10⁹ A/m. Utilizando um campo magnético (B) de 7,9 mT com frequência de 142 kHz, o valor de H x f alcançado foi de 1,12 x 10³, o que significa que o campo aplicado não afetará os tecidos humanos. Estes achados destacam a importância de considerar os parâmetros de campo magnético e frequência na otimização da terapia de hipertermia.

CAPÍTULO 7 - CONCLUSÃO

Nanopartículas de magnetita superparamagnéticas foram produzidas por meio de uma síntese de citrato-nitrato sol-gel a baixas temperaturas (150 °C). Reagentes simples, baratos e prontamente disponíveis, como ácido cítrico e nitrato de ferro, foram usados. No entanto, estes reagentes não foram usados sozinhos para a síntese de magnetita em outros estudos. Uma razão de equivalência citrato:nitrato apropriada foi a chave para a obtenção de magnetita em baixas temperaturas. A cristalização da magnetita ocorreu entre 150 e 170 °C. Tais temperaturas ainda não foram relatadas na literatura para sintetizar nanopartículas de magnetita superparamagnéticas. As nanopartículas de magnetita preparadas, que tinham tamanho médio abaixo de 5 nm, apresentaram magnetização de saturação de até 26 emu/g e magnetização de remanência próxima de zero. Esse comportamento superparamagnético foi confirmado por Mossbauer.

As nanopartículas obtidas foram recobertas com diferentes tipos de materiais de recobrimento. Houve funcionalização efetiva quando as nanopartículas foram recobertas com citrato de sódio e ácido cítrico. Os demais recobrimentos formaram aglomerados maiores que 200 nm o que ocasionou uma piora nas propriedades magnéticas tendendo a perda do comportamento superparamagnético. As nanopartículas recobertas com citrato de sódio obtiveram a melhor combinação de resultados de funcionalização, propriedades magnéticas, citotoxicidade e biocompatibilidade.

Foi possível desenvolver um sistema capaz de gerar um campo magnético alternado que ao induzir nanopartículas superparamagnéticas ao campo, causa aquecimento das mesmas.

As nanopartículas obtidas são capazes de gerar calor por indução magnética aquecendo até temperaturas capazes de ser danosas a células de cancerosas. As nanopartículas de Fe₃O₄ funcionalizadas com citrato apresentaram a maior variação de temperatura (7,25 ± 0,35 °C) comparadas com as nanopartículas de Fe₃O₄ funcionalizadas e sem recobrimento.

CAPÍTULO 8 - SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Avaliação in vivo do comportamento celular com a geração do campo magnético.
- Testes de hipertermia in vivo utilizando modelo de melanoma.
- Uso da hipertermia magnética como forma de tratamento por aquecimento e por liberação de medicamentos.
- Estudo do encapsulamento e liberação de curcumina para tratamento de câncar durante a hipertermia *in vitro* e *in vivo*.

CAPÍTULO 9 - TRABALHOS PUBLICADOS NO PERÍODO

Artigos publicados

POLLA, MARIANA BORGES; NICOLINI, JOÃO LUCAS; VENTURINI, JANIO; DA CAS VIEGAS, ALEXANDRE; ZEN VASCONCELLOS, MARCOS ANTONIO; MONTEDO, OSCAR RUBEM KLEGUES; ARCARO, SABRINA. Low-temperature sol-gel synthesis of magnetite superparamagnetic nanoparticles: Influence of heat treatment and citrate-nitrate equivalence ratio. CERAMICS INTERNATIONAL, v.49, p. 7322-7332, 2023.

DE OLIVEIRA GUIDOLIN, THAYS; POSSOLLI, NATÁLIA MORELLI; POLLA, MARIANA BORGES; WERMUTH, TIAGO BENDER; FRANCO DE OLIVEIRA, TIAGO; ELLER, SARAH; KLEGUES MONTEDO, OSCAR RUBEM; ARCARO, SABRINA; CECHINEL, MARIA ALICE PRADO. Photocatalytic pathway on the degradation of methylene blue from aqueous solutions using magnetite nanoparticles. JOURNAL OF CLEANER PRODUCTION, v. 318, p. 128556, 2021.

Capítulo de Livro

POLLA, M. B.; MONTEDO, O. R. K.; ARCARO, SABRINA. Nanomaterials for Magnetic Hyperthermia. In: Annelise Kopp Alves. (Org.). Technological Applications of Nanomaterials. 1ed.: SpringerNature, 2021, v. 1, p. 1-236.

Patente

POLLA, MARIANA BORGES; NICOLINI, J. L.; MONTEDO, O. R. K.; ARCARO, SABRINA. PROCESSO DE SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA. 2022, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10202201241, título: "PROCESSO DE SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE MAGNETITA", Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 22/06/2022

Participação em banca

MONTEDO, O. R. K.; ANGIOLETTO, E.; POLLA, M. B. Participação em banca de Thays de Oliveira Guidolin.Utilização de nanopartículas de magnetita na descoloração do corante azul de metileno em soluções aquosas por Processos Oxidativos Avançados, 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Coorientação de trabalhos

Renata Fraga Ricardo. Funcionalização de nanoparticulas superparamagnéticas de óxido de ferro com alginato de sódio. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Engenharia de Materiais) - Universidade do Extremo Sul Catarinense. Co-orientação: Mariana Borges Polla.

Participação em eventos

III Curso de Introdução à Reologia. 2022. (Simpósio).

III International Symposium on Science, Innovation and Modeling in Materials. Development of biocompatible superparamagnetic magnetic nanoparticles for application in câncer treatment by magnetic hyperthermia. 2022. (Simpósio).

Prêmios

III International SYMPOSIUM ON SCIENCE, INNOVATION AND MODELINGIN MATERIALS. 2022. Apresentação oral. Prémio de uns dos três melhores trabalhos Apresentados.

REFERENCIAS

ABD ELRAHMAN, A. A.; MANSOUR, F. R. Targeted magnetic iron oxide nanoparticles: Preparation, functionalization and biomedical application. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 52, p. 702–712, 1 ago. 2019.

ABBAS, M. et al. Synthesis of high magnetization hydrophilic magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles in single reaction—Surfactantless polyol process. **Ceramics International**, v. 39, n. 7, p. 7605–7611, set. 2013.

AKBAR, A. et al. Role of precursor to solvent ratio in tuning the magnetization of iron oxide thin films – A sol-gel approach. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 471, p. 14–24, fev. 2019.

ALIRAMAJI, S.; ZAMANIAN, A.; SOHRABIJAM, Z. Characterization and Synthesis of Magnetite Nanoparticles by Innovative Sonochemical Method. **Procedia Materials Science**, v. 11, p. 265–269, 2015.

ALLEONI, L. R. F.; CAMARGO, O. A. de. Modelos de dupla camada difusa de Gouy-Chapman e Stern aplicados a latossolos ácricos paulistas. **Sci. agric.**, v. 51, n. 2, p. 315–320, 1994.

AMIRI, M. et al. The magnetic inorganic-organic nanocomposite based on ZnFe₂O₄-Imatinib-liposome for biomedical applications, in vivo and in vitro study. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 849, p. 156604, 2020.

ANBARASU, M. et al. Synthesis and characterization of polyethylene glycol (PEG) coated Fe₃O₄ nanoparticles by chemical co-precipitation method for biomedical applications. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 135, p. 536–539, jan. 2015.

ANDREAS, K. et al. Highly efficient magnetic stem cell labeling with citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI tracking. **Biomaterials**, v. 33, n. 18, p. 4515–4525, jun. 2012.

ANSAR, M. Z. et al. Magnetite Nano-crystallites for Anti-cancer Drug Delivery. **Materials Today: Proceedings**, v. 2, n. 10, p. 5410–5414, 2015.

ASAB, G.; ZEREFFA, E. A.; ABDO SEGHNE, T. Synthesis of Silica-Coated Fe₃O₄ Nanoparticles by Microemulsion Method: Characterization and Evaluation of Antimicrobial Activity. **International Journal of Biomaterials**, v. 2020, p. 1–11, 31 mar. 2020.

ANTARNUSA, G. et al. Utilization of co-precipitation method on synthesis of Fe₃O₄/PEG with different concentrations of PEG for biosensor applications. **Materialia**, v. 25, p. 101525, set. 2022.

ARAÚJO-NETO, R. P. et al. Monodisperse sodium oleate coated magnetite high susceptibility nanoparticles for hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 364, p. 72-79, 2014.

- ARCARO, S.; VENTURINI, J. **Modern Ferrites in Engineering**. Cham: Springer International Publishing, 2021.
- ASGARI, M. et al. A novel method for in situ encapsulation of curcumin in magnetite-silica core-shell nanocomposites: A multifunctional platform for controlled drug delivery and magnetic hyperthermia therapy. **Journal of Molecular Liquids**, v. 324, p. 114731, 2021.
- ASRI, N. S. et al. Syntheses of ferrofluids using polyethylene glycol (PEG) coated magnetite (Fe₃O₄), citric acid, and water as the working liquid in a cylindrical heat pipe. **Nano-Structures & Nano-Objects**, v. 25, p. 100654, fev. 2021.
- AVANCINI, T. G. et al. Magnetic properties of magnetite-based nano-glass-ceramics obtained from a Fe-rich scale and borosilicate glass wastes. **Ceramics International**, v. 45, n. 4, p. 4360–4367, mar. 2019.
- BAÑOBRE-LÓPEZ, M.; TEIJEIRO, A.; RIVAS, J. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatmentReports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2013.
- BEIK, J. et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 205–221, 2016.
- BERRY, C. C.; CURTIS, A. S. G. Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. **Journal of Physics D: Applied Physics**, v. 36, n. 13, p. R198–R206, jul. 2003.
- BRAIM, F. S. et al. Rapid green-assisted synthesis and functionalization of superparamagnetic magnetite nanoparticles using Sumac extract and assessment of their cellular toxicity, uptake, and anti-metastasis property. **Ceramics International**, out. 2022.
- BONVIN, D. et al. Controlling structural and magnetic properties of IONPs by aqueous synthesis for improved hyperthermia, **RSC Advances**, v. 7, p. 13159-13170, 2017.
- CALLISTER, W. D. Ciência e Engenharia de Materiais Uma introdução. [s.l: s.n.]
- CHATTERJEE, D. K.; DIAGARADJANE, P.; KRISHNAN, S. Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy. **Therapeutic Delivery**, v. 2, n. 8, p. 1001–1014, ago. 2011.
- CHIN, A. B.; YAACOB, I. I. Synthesis and characterization of magnetic iron oxide nanoparticles via w/o microemulsion and Massart's procedure. **Journal of Materials Processing Technology**, v. 191, n. 1–3, p. 235–237, 2007.
- CHOUDHURY, H. A. et al. Mechanistic investigation of the sonochemical synthesis of zinc ferrite. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 20, n. 1, p. 294–302, jan. 2013.
- COSTA, A. C. F. M.; MORELLI, M. R.; KIMINAMI, R. H. G. A. SÍNTESE DE PÓS DE FERRITA NI-ZN PELA REAÇÃO POR COMBUSTÃO: EFEITO DO TEOR DE URÉIA.

CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA E CIÊNCIA DOS MATERIAIS, v. 14, 2000.

DA, X. et al. Synthesis and characterization of PEG coated hollow Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as a drug carrier. **Materials Letters**, v. 309, p. 131357, fev. 2022.

DANEWALIA, S. S.; SINGH, K. Bioactive glasses and glass-ceramics for hyperthermia treatment of cancer: state-of-art, challenges, and future perspectives. **Materials Today Bio**, v. 10, p. 100100, mar. 2021.

DANKS, A. E.; HALL, S. R.; SCHNEPP, Z. The evolution of 'sol-gel' chemistry as a technique for materials synthesis. **Materials Horizons**, v. 3, n. 2, p. 91–112, 2016.

DARWISH, M. S. A. Effect of carriers on heating efficiency of oleic acid-stabilized magnetite nanoparticles. **Journal of Molecular Liquids**, v. 231, p. 80–85, abr. 2017.

DAS, P.; COLOMBO, M.; PROSPERI, D. Recent advances in magnetic fluid hyperthermia for cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 174, p. 42–55, fev. 2019.

DE HOYOS-SIFUENTES, D. H. et al. Synthesis and characterization of MgFe₂O₄ nanoparticles and PEG-coated MgFe₂O₄ nanocomposite. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 18, p. 3130–3142, maio 2022.

DEVKOTA, J. et al. Synthesis, inductive heating, and magnetoimpedance-based detection of multifunctional Fe₃O₄ nanoconjugates. **Sensors and Actuators B: Chemical**, v. 190, p. 715–722, jan. 2014.

DEY, C. et al. Improvement of Anticancer Drug Release by Cobalt Ferrite Magnetic Nanoparticles through Combined pH and Temperature Responsive Technique. **ChemPhysChem**, v. 19, n. 21, p. 2872–2878, 2018.

DUTTA, B. et al. Malic acid grafted Fe₃O₄ nanoparticles for controlled drug delivery and efficient heating source for hyperthermia therapy. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 883, p. 160950, nov. 2021.

DUTTA, B. et al. Gelatin grafted Fe₃O₄ based curcumin nanoformulation for cancer therapy. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 67, p. 102974, jan. 2022.

EGIZBEK, K. et al. Stability and cytotoxicity study of NiFe₂O₄ nanocomposites synthesized by co-precipitation and subsequent thermal annealing. **Ceramics International**, v. 46, n. 10, p. 16548–16555, 2020.

EIVAZZADEH-KEIHAN, R. et al. A novel magnetic nanocomposite based on alginate-tannic acid hydrogel embedded with silk fibroin with biological activity and hyperthermia application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 224, p. 1478–1486, jan. 2023.

ERHARDT, C. S. et al. Sucrose as a sol-gel synthesis additive for tuning spinel inversion and improving the magnetic properties of CoFe₂O₄ nanoparticles. **Ceramics International**, v. 46, n. 8, p. 12759–12766, jun. 2020.

- FLORINI, N. et al. Nonaqueous Sol-Gel Synthesis of Magnetic Iron Oxides Nanocrystals. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 96, n. 10, p. n/a-n/a, jun. 2013.
- FONTANIVE, V. C. P. et al. Aspectos físicos e biológicos de nanopartículas de ferritas magnéticas. **Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 35, n. 4, p. 549–558, 2014.
- FOROUGHI, F.; HASSANZADEH-TABRIZI, S. A.; AMIGHIAN, J. Microemulsion synthesis and magnetic properties of hydroxyapatite-encapsulated nano CoFe₂O₄. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 382, p. 182–187, 2015.
- FOTUKIAN, S. M. et al. Solvothermal synthesis of CuFe₂O₄ and Fe₃O₄ nanoparticles with high heating efficiency for magnetic hyperthermia application. **Journal of Alloys and Compounds**, p. 152548, out. 2019.
- FRANK, L. A. et al. Chitosan as a coating material for nanoparticles intended for biomedical applications. **Reactive and Functional Polymers**, v. 147, p. 104459, fev. 2020.
- GASPAR, A. S. et al. Development of a biocompatible magnetic nanofluid by incorporating SPIONs in Amazonian oils. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 2016.
- GAUDISSON, T. et al. The Verwey transition in nanostructured magnetite produced by a combination of chimie douce and spark plasma sintering. In: Journal of Applied Physics, 17, **Anais**...American Institute of Physics Inc., maio 2014.
- GAWALI, S. L. et al. Immobilization of protein on Fe₃O₄ nanoparticles for magnetic hyperthermia application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 166, p. 851–860, 2021.
- GE, X.; FU, M.; KONG, X. Atomic layer deposition of γ -Fe₂O₃ nanoparticles on multiwall carbon nanotubes for magnetic drug delivery and liver cancer treatment. **Ceramics International**, v. 46, n. 17, p. 26557–26563, 2020.
- GHOLIBEGLOO, E. et al. Folic acid decorated magnetic nanosponge: An efficient nanosystem for targeted curcumin delivery and magnetic resonance imaging. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 556, p. 128–139, 2019.
- GUPTA, A. K.; GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Biomaterials**, v. 26, n. 18, p. 3995–4021, jun. 2005.
- HAMED SADABADI, A. A. Application of Magnetite (Fe₃O₄) Nanoparticles in Hexavalent Chromium Adsorption from Aquatic Solutions. **Journal of Petroleum & Environmental Biotechnology**, v. 06, n. 01, p. 1–3, 2015.
- HAN, Y. et al. Potential use of SERS-assisted theranostic strategy based on Fe₃O₄/Au cluster/shell nanocomposites for bio-detection, MRI, and magnetic hyperthermia.

Materials Science and Engineering: C, v. 64, p. 199–207, 2016.

HASANPOUR, A. et al. Synthesis and characterization of Fe₃O₄ and ZnO nanocomposites by the sol-gelmethod. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 334, p. 41–44, maio 2013.

HEDAYATNASAB, Z.; ABNISA, F.; MOHD ASHRI WAN DAUD, W. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application. 2017.

HIROSAWA, F.; IWASAKI, T. A comparative study of the magnetic induction heating properties of rare earth (RE = Y, La, Ce, Pr, Nd, Gd and Yb)-substituted magnesium—zinc ferrites. **Solid State Sciences**, v. 118, p. 106655, 2021.

HONGZHANG QI; BIAO YAN; CHENGKUI LI. Preparation and magnetic properties of magnetite nanoparticles by sol-gel method. In: 2010 3rd International Nanoelectronics Conference (INEC), **Anais**...IEEE, jan. 2010.

HU, P. et al. Temperature effects on magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles synthesized by the sol-gel explosion-assisted method. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 773, p. 605–611, jan. 2019a.

HU, P. et al. Temperature effects on magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles synthesized by the sol-gel explosion-assisted method. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 773, p. 605–611, 30 jan. 2019b.

HUA, Z. et al. Low-density nanoporous iron foams synthesized by sol-gel autocombustion. **Nanoscale Research Letters**, v. 7:129, 2012.

HUANG, J. et al. Supported silver nanoparticles over alginate-modified magnetic nanoparticles: Synthesis, characterization and treat the human lung carcinoma. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 26, n. 1, p. 101393, jan. 2022.

HUI, C. et al. Large-Scale Fe₃O₄ Nanoparticles Soluble in Water Synthesized by a Facile Method. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 112, n. 30, p. 11336–11339, jul. 2008.

INCA. O que é câncer?

ISLAM, M. S. et al. Photocatalytic and AC magnetic-field induced enhanced cytotoxicity of Fe₃O₄–TiO₂ core-shell nanocomposites against HeLa cells. **Catalysis Communications**, v. 16, n. 1, p. 39–44, 2011.

IVANOVA, A. V. et al. Synthesis and intensive analysis of antibody labeled single core magnetic nanoparticles for targeted delivery to the cell membrane. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 521, p. 167487, 2021.

JALIL, W. B. F. et al. Low toxicity superparamagnetic magnetite nanoparticles: One-pot facile green synthesis for biological applications. **Materials Science and Engineering C**, v. 78, p. 457–466, set. 2017.

JAMIR, M.; BORGOHAIN, C.; BORAH, J. P. Chitosan modified Fe₃O₄ nanoparticles

for hyperthermia application. **Materials Today: Proceedings**, v. 65, p. 2484–2489, 2022.

JARDIM, K. V. et al. Novel magneto-responsive nanoplatforms based on MnFe₂O₄ nanoparticles layer-by-layer functionalized with chitosan and sodium alginate for magnetic controlled release of curcumin. **Materials Science and Engineering: C**, v. 92, n. May, p. 184–195, nov. 2018.

JASSO-TERÁN, R. A. et al. Synthesis, characterization and hemolysis studies of Zn_(1-x)Ca_xFe₂O₄ ferrites synthesized by sol-gel for hyperthermia treatment applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 427, p. 241–244, 2017.

JI, W. et al. High heating ability of one-step carbothermal reduction method of Fe₃O₄ nanoparticles upon magnetic field. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 866, p. 158952, jun. 2021.

JOUYANDEH, M. et al. Curing epoxy with polyvinylpyrrolidone (PVP) surface-functionalized Ni_xFe_{3-x}O₄ magnetic nanoparticles. **Progress in Organic Coatings**, v. 136, p. 105259, 2019.

KANDASAMY, G. et al. Systematic magnetic fluid hyperthermia studies of carboxyl functionalized hydrophilic superparamagnetic iron oxide nanoparticles based ferrofluids. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 514, p. 534–543, mar. 2018a.

KANDASAMY, G. et al. Functionalized Hydrophilic Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Magnetic Fluid Hyperthermia Application in Liver Cancer Treatment. **ACS Omega**, v. 3, n. 4, p. 3991–4005, 30 abr. 2018b.

KARAAGAC, O.; KÖÇKAR, H. Improvement of the saturation magnetization of PEG coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, p. 169140, fev. 2022.

KARIMI, Z.; KARIMI, L.; SHOKROLLAHI, H. Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 5, p. 2465–2475, 1 jul. 2013.

KARIMZADEH, I. et al. Saccharide-coated superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles (SPIONs) for biomedical applications: An efficient and scalable route for preparation and in situ surface coating through cathodic electrochemical deposition (CED). **Materials Letters**, v. 189, p. 290–294, fev. 2017.

KAUR, M. et al. Thermolysis studies on magnesium zinc bis(citrato)ferrate pentahydrate precursor for synthesis of ferrite nanoparticles. **Ceramics International**, v. 39, n. 3, p. 3453–3457, abr. 2013.

KEKALO, K. et al. Microemulsion Synthesis of Iron Core/Iron Oxide Shell Magnetic Nanoparticles and Their Physicochemical Properties. **MRS Proceedings**, v. 1416, p. 1416, 10 maio 2012.

KERROUM, M. A. A. et al. The effect of basic pH on the elaboration of ZnFe₂O₄ nanoparticles by co-precipitation method: Structural, magnetic and hyperthermia characterization. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 478, p. 239–246,

2019.

KHMARA, I. et al. Chitosan-stabilized iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 474, n. November 2018, p. 319–325, mar. 2019.

KHMARA, I. et al. Bioactive properties of chitosan stabilized magnetic nanoparticles – Focus on hyperthermic and anti-amyloid activities. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 513, p. 167056, nov. 2020.

KLENCSÁR, Z. et al. The effect of preparation conditions on magnetite nanoparticles obtained via chemical co-precipitation. **Materials Chemistry and Physics**, 2018.

KOMBAIAH, K. et al. Conventional and microwave combustion synthesis of optomagnetic CuFe₂O₄ nanoparticles for hyperthermia studies. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 115, p. 162–171, 2018.

KOUTSOUMBOU, X. et al. CoFe_{2-x}RE_xO₄ (RE=Dy, Yb, Gd) magnetic nanoparticles for biomedical applications. **Physica B: Condensed Matter**, v. 606, p. 412849, 2021.

KUSIGERSKI, V. et al. Magnetic properties and heating efficacy of magnesium doped magnetite nanoparticles obtained by co-precipitation method. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 475, p. 470–478, abr. 2019.

LAGROW, A. P. et al. Unravelling the growth mechanism of the co-precipitation of iron oxide nanoparticles with the aid of synchrotron X-Ray diffraction in solution. **Nanoscale**, v. 11, n. 14, p. 6620–6628, 2019.

LEMINE, O. M. et al. γ -Fe₂O₃ by sol–gel with large nanoparticles size for magnetic hyperthermia application. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 607, p. 125–131, 2014.

LEMINE, O. M. et al. Comparative heating efficiency of hematite (α - Fe₂O₃) and nickel ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia application. **Ceramics International**, v. 46, n. 18, p. 28821–28827, 2020.

LÉVY, M. et al. Magnetically induced hyperthermia: Size-dependent heating power of γ- Fe₂O₃ nanoparticles. **Journal of Physics Condensed Matter**, v. 20, n. 20, 21 maio 2008.

LI, L. et al. Effect of synthesis conditions on the properties of citric-acid coated iron oxide nanoparticles. **Microelectronic Engineering**, v. 110, p. 329–334, out. 2013.

LIMA-TENÓRIO, M. K. et al. Magnetic nanoparticles: In vivo cancer diagnosis and therapyInternational Journal of Pharmaceutics, 2015.

LIN, J.-F.; TSAI, C.-C.; LEE, M.-Z. Linear birefringence and dichroism in citric acid coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 372, p. 147–158, dez. 2014.

LING, D.; LEE, N.; HYEON, T. Chemical synthesis and assembly of uniformly sized

iron oxide nanoparticles for medical applications. **Accounts of Chemical Research**, v. 48, n. 5, p. 1276–1285, 19 maio 2015.

LIU, S. et al. Preparation, surface functionalization and application of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 281, p. 102165, 2020.

LONG, L. Q. et al. Growth Mechanism and Stability of Magnetite Nanoparticles Synthesized by the Hydrothermal Method. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 16, n. 7, p. 7373–7379, 1 jul. 2016.

MACEDO, T. S. et al. Platinum(ii)—chloroquine complexes are antimalarial agents against blood and liver stages by impairing mitochondrial function. **Metallomics**, v. 9, n. 11, p. 1548-1561, 2017.

MAJIDI, S. et al. Current methods for synthesis of magnetic nanoparticles. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 44, n. 2, p. 722–734, fev. 2016.

MANOHAR, A. et al. Synthesis, characterization and magnetic hyperthermia properties of nearly monodisperse CoFe₂O₄ nanoparticles. **Ceramics International**, v. 46, n. 18, p. 28035–28041, 2020.

MARCELO, G. A. et al. Magnetic, fluorescent and hybrid nanoparticles: From synthesis to application in biosystems. **Materials Science and Engineering: C**, v. 106, p. 110104, 1 jan. 2020.

MARQUES, R. F. C. et al. Electro-precipitation of Fe₃O₄ nanoparticles in ethanol. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 320, n. 19, p. 2311–2315, out. 2008.

MIKHAYLOVA, M. et al. Superparamagnetism of Magnetite Nanoparticles: Dependence on Surface Modification. **American Chemical Society**, v. 20, p. 2472–2477, 2004.

MILANOVIC, M. et al. Functionalization of zinc ferrite nanoparticles: Influence of modification procedure on colloidal stability. **Processing and Application of Ceramics**, 2016.

MILLOT, N. et al. Spark plasma sintering of cobalt ferrite nanopowders prepared by coprecipitation and hydrothermal synthesis. **Journal of the European Ceramic Society**, 2007.

MINAEI, S. E. et al. Sensitization of glioblastoma cancer cells to radiotherapy and magnetic hyperthermia by targeted temozolomide-loaded magnetite tri-block copolymer nanoparticles as a nanotheranostic agent. **Life Sciences**, v. 306, p. 120729, out. 2022.

MOHAMMADI, H. et al. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles by co-precipitation method coated with biocompatible compounds and evaluation of invitro cytotoxicity. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 331–336, 2021.

MONDAL, D. K. et al. Improved heating efficiency of bifunctional MnFe₂O₄/ZnS

nanocomposite for magnetic hyperthermia application. **Physica B: Condensed Matter**, v. 567, p. 122–128, 2019a.

MONDAL, D. K. et al. Tuning hyperthermia efficiency of MnFe₂O₄/ZnS nanocomposites by controlled ZnS concentration. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 8, n. 6, p. 5659–5670, 2019b.

MORALES, F. et al. Structural and magnetic properties of silica-coated magnetite nanoaggregates. **Physica B: Condensed Matter**, v. 572, n. July, p. 214–219, nov. 2019.

MORENO, R. Better ceramics through colloid chemistry. **Journal of the European Ceramic Society**, out. 2019.

MOUNKACHI, O. et al. Exploring the magnetic and structural properties of Nd-doped Cobalt nano-ferrite for permanent magnet applications. **Ceramics International**, v. 43, n. 16, p. 14401–14404, 2017.

MÜNDLEIN, M. et al. Facile synthesis of magnetic nanoparticles optimized towards high heating rates upon magnetic induction. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 488, p. 165350, 2019.

MUNJAL, S. et al. Citric acid coated CoFe₂O₄ nanoparticles transformed through rapid mechanochemical ligand exchange for efficient magnetic hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 477, p. 388–395, 2019.

NA, Y.; YANG, S.; LEE, S. Evaluation of citrate-coated magnetic nanoparticles as draw solute for forward osmosis. **Desalination**, v. 347, p. 34–42, ago. 2014.

NABIYOUNI, G. et al. Room temperature synthesis and magnetic property studies of Fe3O4 nanoparticles prepared by a simple precipitation method. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 21, p. 599–603, 25 jan. 2015.

NARAYANAN, K. B.; SAKTHIVEL, N. Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 156, n. 1–2, p. 1–13, 2010.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Why Global Cancer Research Is Critical to Progress against the Disease. Disponível em: https://www.cancer.gov/research/areas/global-health>. Acesso em: 26 maio. 2021.

NGOHANG, F. E. et al. Revisited investigation of fire behavior of ethylene vinyl acetate/aluminum trihydroxide using a combination of mass loss cone, Fourier transform infrared spectroscopy and electrical low pressure impactor. **Polymer Degradation and Stability**, v. 106, p. 26–35, ago. 2014.

NKURIKIYIMFURA, I. et al. Temperature-dependent magnetic properties of magnetite nanoparticles synthesized via coprecipitation method. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 846, p. 156344, dez. 2020.

NNADOZIE, E. C.; AJIBADE, P. A. Green synthesis and characterization of magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles using Chromolaena odorata root extract for smart nanocomposite. **Materials Letters**, v. 263, p. 127145, mar. 2020.

- OANH VUONG, T. K. et al. PMAO-assisted thermal decomposition synthesis of high-stability ferrofluid based on magnetite nanoparticles for hyperthermia and MRI applications. **Materials Chemistry and Physics**, v. 245, n. July 2019, p. 122762, abr. 2020.
- OH, A. H. et al. Synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles of various size via the polyol method. **Ceramics International**, v. 46, n. 8, p. 10723–10728, jun. 2020.
- PAN, B.-F.; GAO, F.; AO, L.-M. Investigation of interactions between dendrimer-coated magnetite nanoparticles and bovine serum albumin. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 293, n. 1, p. 252–258, 2005.
- PANTA, P. C. et al. Magnetic synthesis and characterization of superparamagnetic nanoparticles iron oxide stabilized with dextran. In: **Ceramic Transactions**. [s.l: s.n.]249p. 137–145.
- PARESQUE, M. C. do C.; OLIVEIRA, E. M. de; CASTRO, J. A. de. INFLUÊNCIA DO TEMPO DE REVESTIMENTO NO TAMANHO E ESTABILIDADE DE NANOPARTICULAS DE MAGNETITA PARA TRATAMENTOS DE HIPERTERMIA MAGNÉTICA. **Tecnologia em Metalurgia Materiais e Mineração**, v. 16, n. Especial, 2019.
- PARMAR, C. et al. Sol-gel auto-combustion synthesis of magnetite and its characterization via x-ray diffraction. In: AIP Conference Proceedings, August, **Anais**...2019.
- PHD, S. O. A. et al. The role of polyethylene glycol on the microstructural, magnetic and specific absorption rate in thermoablation properties of Mn-Zn ferrite nanoparticles by sol–gel protocol. **European Polymer Journal**, v. 132, p. 109739, 2020.
- PHONG, P. T. et al. Size-controlled heating ability of CoFe₂O₄ nanoparticles for hyperthermia applications. **Physica B: Condensed Matter**, v. 531, p. 30–34, 2018.
- PHUMYING, S. et al. Nanocrystalline spinel ferrite (MFe₂O₄, M = Ni, Co, Mn, Mg, Zn) powders prepared by a simple aloe vera plant-extracted solution hydrothermal route. **Materials Research Bulletin**, v. 48, n. 6, p. 2060–2065, jun. 2013.
- POLICHETTI, M. et al. Influence of citric acid and oleic acid coating on the dc magnetic properties of Fe₃O₄ magnetic nanoparticles. **Materials Today: Proceedings**, v. 20, p. 21–24, 2020.
- PRABHA, G.; RAJ, V. Sodium alginate—polyvinyl alcohol—bovin serum albumin coated Fe₃O₄ nanoparticles as anticancer drug delivery vehicle: Doxorubicin loading and in vitro release study and cytotoxicity to HepG2 and L02 cells. **Materials Science and Engineering: C**, v. 79, p. 410–422, out. 2017.
- QI, H.; YAN, B.; LI, C. Preparation and magnetic properties of magnetite nanoparticles by Sol-gel method. In: INEC 2010 2010 3rd International Nanoelectronics Conference, Proceedings, **Anais**...2010.
- QUREASHI, A. et al. Citrate coated magnetite: A complete magneto dielectric,

electrochemical and DFT study for detection and removal of heavy metal ions. **Surfaces and Interfaces**, v. 23, p. 101004, abr. 2021.

R.F. SOOHOO. Theory and Application of Ferrites. **Prentice Hall**, 1960.

RAJAN S, A.; SAHU, N. K. Inductive calorimetric assessment of iron oxide nanooctahedrons for magnetic fluid hyperthermia. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 603, p. 125210, out. 2020.

RAO, B. G.; MUKHERJEE, D.; REDDY, B. M. Novel approaches for preparation of nanoparticles. In: TECHNOLOGY, C.-I. I. OF C. (Ed.). **Nanostructures for Novel Therapy**. Hyderabad, India: Elsevier, 2017. p. 1–36.

RIETVELD, H. M. The Rietveld method. **Physica Scripta**, v. 89, n. 9, p. 098002, 1 set. 2014.

ROACHO-PÉREZ, J. A. et al. Magnetite Nanoparticles Coated with PEG 3350-Tween 80: In Vitro Characterization Using Primary Cell Cultures. **Polymers**, v. 12, n. 2, p. 300, 2 fev. 2020.

RODRIGUES, C. M. V. Criação de modelo protótipo para aplicação de nanopartículas magnéticas em Hipertermia. 2020. Instituto Superior de Engenharia do Porto, 2020.

ROZMAN, M.; DROFENIK, M. Sintering of Nanosized MnZn Ferrite Powders. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 81, n. 7, p. 1757–1764, jan. 2005.

SÅNCHEZ, J. et al. Sol-gel synthesis of $Mn_xGa_{1-x}Fe_2O_4$ nanoparticles as candidates for hyperthermia treatment. **Ceramics International**, v. 42, n. 12, p. 13755–13760, 2016.

SANGERMANO, M. et al. Photo-Cured Epoxy Networks Functionalized With Fe₃O₄ Generated by Non-hydrolytic Sol-Gel Process. **Macromolecular Chemistry and Physics**, v. 214, n. 4, p. 508–516, 25 fev. 2013.

SARGENTELLI, V.; FERREIRA, A. P. Nanopartícilas Magnéticas: O Cobalto. **Ecletica Quimica**, v. 35, n. 4, p. 153–163, 2010.

SCHERRER, P. Nachrichten von der Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen. **Mathematisch-Physikalische Klasse**, 1918.

SCIANCALEPORE, C. et al. Microwave-assisted nonaqueous sol–gel synthesis of highly crystalline magnetite nanocrystals. **Materials Chemistry and Physics**, v. 148, n. 1–2, p. 117–124, nov. 2014.

SCIANCALEPORE, C. et al. Structural characterization and functional correlation of Fe₃O₄ nanocrystals obtained using 2-ethyl-1,3-hexanediol as innovative reactive solvent in non-hydrolytic sol-gel synthesis. **Materials Chemistry and Physics**, v. 207, p. 337–349, mar. 2018.

- ŞENEL, S. Current status and future of chitosan in drug and vaccine delivery. **Reactive** and Functional Polymers, v. 147, p. 104452, fev. 2020.
- SHAGHOLANI, H.; GHOREISHI, S. M.; MOUSAZADEH, M. Improvement of interaction between PVA and chitosan via magnetite nanoparticles for drug delivery application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 78, p. 130–136, 2015.
- SHATERABADI, Z.; NABIYOUNI, G.; SOLEYMANI, M. Optimal size for heating efficiency of superparamagnetic dextran-coated magnetite nanoparticles for application in magnetic fluid hyperthermia. **Physica C: Superconductivity and its Applications**, v. 549, p. 84–87, 2018.
- SHAW, S. K. et al. γ-Fe₂O₃ nanoflowers as efficient magnetic hyperthermia and photothermal agent. **Applied Surface Science**, v. 560, p. 150025, 2021.
- SHIGEYOSI, W. T. Magneto hipertermia in vitro em células HEK293T utilizando nanopartículas de óxido de ferro magnéticas com diferentes recobrimentos. 2017. 2017.
- SMOLKOVA, I. S. et al. Alternating magnetic field energy absorption in the dispersion of iron oxide nanoparticles in a viscous médium. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 374, p. 508–515, 2015.
- SILVA, F. A. S. da; PEREIRA, V. G.; CAMPOS, M. F. de. SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE PARTÍCULAS DE MAGNETITA REVESTIDAS POR GLUTAMINA / PEG PARA APLICAÇÃO EM ÁREAS MÉDICAS. **74º Congresso Anual da ABM**, 2019.
- SIMEONIDIS, K. et al. Controlled synthesis and phase characterization of Fe-based nanoparticles obtained by thermal decomposition. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 316, n. 2, p. e1–e4, set. 2007.
- SIMÕES, L. O. et al. Cardiac effect induced by Crotalus durissus cascavella venom: Morphofunctional evidence and mechanism of action. **Toxicology Letters**, v. 337, p. 121–133, fev. 2021.
- SINGH, P.; UPADHYAY, C. Fine tuning of size and morphology of magnetite nanoparticles synthesized by microemulsion. In: **Anais**...2018.
- SOARES, P. I. P. et al. Effects of surfactants on the magnetic properties of iron oxide colloids. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 419, p. 46–51, abr. 2014.
- SOARES, P. I. P. et al. Iron oxide nanoparticles stabilized with a bilayer of oleic acid for magnetic hyperthermia and MRI applications. **Applied Surface Science**, v. 383, p. 240–247, out. 2016.
- SOARES, P. I. P. et al. Design and engineering of magneto-responsive devices for cancer theranostics: Nano to macro perspective. **Progress in Materials Science**, v. 116, p. 100742, fev. 2021.
- SOPHIA, D.; RAGAM, M.; ARUMUGAM, S. Synthesis and Characterisations of Cobalt

Ferrite Nanoparticles. International Journal of Scientific Research and Modern Education, p. 2455–5630, 2016.

STANICKI, D. et al. Synthesis and processing of magnetic nanoparticles. **Current Opinion in Chemical Engineering**, v. 8, p. 7–14, 2015.

SULEMAN, M.; RIAZ, S. In silico study of hyperthermia treatment of liver cancer using core-shell CoFe₂O₄@MnFe₂O₄ magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 498, p. 166143, 2020.

SUPRIYA R. PATADE et al. Self-heating evaluation of superparamagnetic MnFe₂O₄ nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia application towards cancer treatment. **Ceramics International**, v. 46, n. 16, p. 25576–25583, 2020.

TADIC, M. et al. Hierarchical iron oxide nanocomposite: Bundle-like morphology, magnetic properties and potential biomedical application. **Ceramics International**, v. 48, n. 11, p. 16015–16022, jun. 2022.

TADIC, M.; KRALJ, S.; KOPANJA, L. Synthesis, particle shape characterization, magnetic properties and surface modification of superparamagnetic iron oxide nanochains. **Materials Characterization**, v. 148, p. 123–133, fev. 2019.

TALBOT, D. et al. pH-sensitive magnetic alginate/ γ -Fe₂O₃ nanoparticles for adsorption/desorption of a cationic dye from water. **Journal of Water Process Engineering**, v. 25, p. 301–308, out. 2018.

TANG, N. J. et al. Nanostructured magnetite (Fe₃O₄) thin films prepared by sol–gel method. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 282, n. 1–3, p. 92–95, nov. 2004.

TONELLI, A. M. et al. Novel core-shell nanocomposites based on TiO₂-covered magnetic Co₃O₄ for biomedical applications. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 108, n. 5, p. 1879–1887, 2020.

TORRES-GÓMEZ, N. et al. Shape Tuning of Magnetite Nanoparticles Obtained by Hydrothermal Synthesis: Effect of Temperature. **Journal of Nanomaterials**, v. 2019, n. 3, p. 1–15, 7 fev. 2019.

URIAN, Y. A. et al. Study of the surface properties and particle-particle interactions in oleic acid-coated Fe₃O₄ nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 525, p. 167686, 2021.

VASILAKAKI, M. et al. Size effects on the magnetic behavior of γ-Fe₂O₃ core/SiO₂ shell nanoparticle assemblies. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 522, p. 167570, 2021.

VENTURINI, J. et al. Sol-gel synthesis of substoichiometric cobalt ferrite (CoFe₂O₄) spinels: Influence of additives on their stoichiometry and magnetic properties. **Ceramics International**, v. 44, n. 11, p. 12381–12388, ago. 2018.

VENTURINI, J. et al. Excess of cations in the sol-gel synthesis of cobalt ferrite (CoFe₂O₄): A pathway to switching the inversion degree of spinels. **Journal of**

- Magnetism and Magnetic Materials, v. 482, p. 1–8, jul. 2019.
- VIEIRA, J. et al. PCL-coated magnetic Fe₃O₄ nanoparticles: Production, characterization and viability on stem cells. **Materials Today Communications**, v. 31, p. 103416, jun. 2022.
- VIJAYAKUMAR, R. et al. Sonochemical synthesis and characterization of pure nanometer-sized Fe3O4 particles. **Materials Science and Engineering: A**, v. 286, n. 1, p. 101–105, jun. 2000.
- VITOR, P. A. M. et al. The influence of cation distribution on the magnetic properties of mixed Co_{1-y}Ni_yFe₂O₄ nanoferrites produced by the sol-gel method. **Journal of Alloys and Compounds**, 2021.
- VUONG, T. K. O. et al. Synthesis of high-magnetization and monodisperse Fe₃O₄ nanoparticles via thermal decomposition. **Materials Chemistry and Physics**, v. 163, p. 537–544, ago. 2015.
- WANG, W. et al. M2 macrophage-targeted iron oxide nanoparticles for magnetic resonance image-guided magnetic hyperthermia therapy. **Journal of Materials Science & Technology**, v. 81, p. 77–87, ago. 2021.
- WERMUTH, T. B. et al. Enhancement of magnetic and dielectric properties of KNbO₃–CoFe₂O₄ multiferroic composites via thermal treatment. **Ceramics International**, v. 47, n. 4, p. 4874–4883, fev. 2021.
- XU, J. et al. Preparation and magnetic properties of magnetite nanoparticles by solgel method. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 309, n. 2, p. 307–311, 1 fev. 2007.
- XU, X. Q. et al. The colloidal stability and core-shell structure of magnetite nanoparticles coated with alginate. **Applied Surface Science**, v. 253, n. 4, p. 2158–2164, dez. 2006.
- XU, H. PAN, Y. Experimental evaluation on the heating efficiency of magnetoferritin nanoparticles in an alternating magnetic field. **Nanomater**. v. 9, p. 1457, 2019.
- YADAV, R. S. et al. Sonochemical synthesis of Gd³⁺ doped CoFe₂O₄ spinel ferrite nanoparticles and its physical properties. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 40, p. 773–783, jan. 2018.
- YASEMIAN, A. R.; ALMASI KASHI, M.; RAMAZANI, A. Surfactant-free synthesis and magnetic hyperthermia investigation of iron oxide (Fe₃O₄) nanoparticles at different reaction temperatures. **Materials Chemistry and Physics**, v. 230, p. 9–16, maio 2019.
- YU, X. et al. Research progress on magnetic nanoparticles for magnetic induction hyperthermia of malignant tumor. **Ceramics International**, nov. 2020.
- YU, X. et al. Tuning dipolar effects on magnetic hyperthermia of Zn_{0.3}Fe_{2.7}O₄/SiO₂ nanoparticles by silica shell. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 521, p. 167483, 2021.

- YUE, Z. et al. Preparation and characterization of NiCuZn ferrite nanocrystalline powders by auto-combustion of nitrate—citrate gels. **Materials Science and Engineering: B**, v. 64, n. 1, p. 68–72, set. 1999.
- ZARGAR, T. et al. PEG coated Zn_{0.3}Fe_{2.7}O₄ nanoparticles in the presence of <alpha>Fe₂O₃ phase synthesized by citric acid assisted hydrothermal reduction process for magnetic hyperthermia applications. **Materials Chemistry and Physics**, v. 212, p. 432–439, 2018.
- ZHANG, G.; LIAO, Y.; BAKER, I. Surface engineering of core/shell iron/iron oxide nanoparticles from microemulsions for hyperthermia. **Materials Science and Engineering: C**, v. 30, n. 1, p. 92–97, 2010.
- ZHANG, L.; HE, R.; GU, H.-C. Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles. **Applied Surface Science**, v. 253, n. 5, p. 2611–2617, 2006.
- ZHANG, X. et al. Porous Fe₃O₄ and gamma-Fe₂O₃ foams synthesized in air by sol-gel autocombustion. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 684, p. 120–124, nov. 2016.
- ZHU, A.; YUAN, L.; LIAO, T. Suspension of Fe₃O₄ nanoparticles stabilized by chitosan and o-carboxymethylchitosan. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 350, p. 361–368, 2008.
- ZITO, C. A.; ORLANDI, M. O.; VOLANTI, D. P. Accelerated microwave-assisted hydrothermal/solvothermal processing: Fundamentals, morphologies, and applications. **Journal of Electroceramics**, 2018.