



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
COORDENAÇÃO DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
CENTRAL DE ENERGIA E AMBIENTE

MIKAELLY DAIANY FERREIRA BORGES

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS DO
TIPO CORE/SHELL $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ OBTIDAS PELO
MÉTODO SOLVATERMAL ASSISTIDO POR MICRO-
ONDAS VISANDO APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

São Luís – MA

MIKAELLY DAIANY FERREIRA BORGES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS DO TIPO CORE/SHELL
CoFe₂O₄@Ag OBTIDAS PELO MÉTODO SOLVATERMAL ASSISTIDO POR
MICRO-ONDAS VISANDO APLICAÇÕES BIOLÓGICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química pela Universidade Federal do Maranhão (UFMA) como requisito para obtenção do título de mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Fernando
Carvalho Silva

Co-orientador: Prof. Dr. Francisco
Sávio Mendes Sinfrônio

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Borges, Mikaelly Daiany Ferreira.

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS DO TIPO
CORE/SHELL CoFe₂O₄@Ag OBTIDAS PELO MÉTODO SOLVATERMAL
ASSISTIDO POR MICRO-ONDAS VISANDO APLICAÇÕES BIOLÓGICAS /
Mikaelly Daiany Ferreira Borges. - 2019.

81 f.

Coorientador(a): Prof. Dr. Francisco Sávio Mendes
Sinfrônio.

Orientador(a): Prof. Dr. Fernando Carvalho Silva.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em
Química/ccet, Universidade Federal do Maranhão, São Luis-
MA, 2019.

1. Atividade antimicrobiana. 2. CoFe₂O₄@Ag. 3.
Funcionalização da Superfície. 4. Método Solvatermal
assistido por micro-ondas. I. Carvalho Silva, Prof. Dr.
Fernando. II. Sávio Mendes Sinfrônio, Prof. Dr.

MIKAELLY DAIANY FERREIRA BORGES

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE ESTRUTURAS DO TIPO CORE/SHELL
CoFe₂O₄@Ag OBTIDAS PELO MÉTODO SOLVATERMAL ASSISTIDO POR
MICRO-ONDAS VISANDO APLICAÇÕES BIOLÓGICAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de mestre em Química.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Fernando Carvalho Silva (Orientador)

Prof. Dr. Francisco Sávio Mendes Sinfrônio (Co-orientador)

Prof. Dr. Adeilton Pereira Maciel (UFMA)

Prof. Dr. Alan Silva de Menezes (UFMA)

*A Deus por seu infinito amor e
socorro bem presente.*

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por ter me dado forças para chegar até aqui.

À minha família pelo carinho e amor.

As minhas irmãs, Mirley e Michelly, que sempre torceram por mim e me inspiram diariamente.

Aos meus pais por todo apoio e sacrifícios em prol da minha educação.

Ao meu orientador, prof. Dr. Fernando Carvalho Silva e Co-orientador, Prof. Dr. Francisco Sávio Mendes Sinfrônio, pela ajuda e orientação neste trabalho, pela confiança, apoio, paciência e amizade.

A todos os professores no qual tive oportunidade de ser aluna, pelos conhecimentos repassados que de forma direta ou indiretamente me ajudaram a concluir este trabalho.

Aos colegas do grupo Central de Energia e Ambiente, Renilma, Netto, Tayane, Ingrid Regina, Pedro e Rosane pela convivência e conhecimentos compartilhados.

À Central de Energia e Ambiente, onde foi possível o desenvolvimento deste projeto. Ao LEVI, CEMAT e ao Laboratório de Magnetometria do Instituto de Física da UFG pelas análises e assistência.

À UFMA e ao Programa de Pós-Graduação em Química pela oportunidade e suporte.

À CAPES pela bolsa concedida.

*“Quanto mais me aprofundo na
ciência, mais me aproximo de Deus.”*

Albert Einstein

RESUMO

Nanopartículas magnéticas funcionalizadas demonstram ampla aplicabilidade industrial e tecnológica. Nesse contexto, o presente trabalho teve como objetivo a síntese de nanopartículas de CoFe_2O_4 , pelo método de decomposição térmica assistido por micro-ondas utilizando *tris*-acetilacetato de ferro (III) e *tris*-acetilacetato de cobalto (II) na presença de oleilamina, ácido oleico e octadeceno ($\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$). As nanopartículas foram caracterizadas pelas técnicas de Espectroscopia de Fluorescência de Raios-x por dispersão de comprimento de onda (WDXRF), Difractometria de Raios-x (DRX), Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), TG-DSC e Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM) As nanopartículas foram identificadas com características monofásicas de grupo espacial e estrutura cristalina do tipo espinélio. O tratamento matemático por refinamento Rietveld estimou que o tamanho médio de cristalito das ferritas é aproximadamente 6,64 nm, com baixas microdeformações na ordem de 0,1%. As amostras apresentaram características superparamagnéticas e o tamanho médio estimado através da equação de Langevin se revelou bem próximo ao tamanho médio fornecido pela técnica de MET. Para a obtenção $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$, inicialmente realizou a transferência das nanopartículas para fase aquosa utilizando o surfactante catiônico CTAB, tal transferência foi verificada por UV-vis. O recobrimento das nanopartículas com prata foi avaliado usando DRX, que indicou picos de difração referente ao brometo de prata e prata metálica. Os testes biológicos demonstraram potencial fungicida do composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$, e citotóxicos em baixas doses às células tumorais MCF-7.

Palavras-chave: $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$; Funcionalização da Superfície; Método Solvatermal assistido por micro-ondas, Atividade antimicrobiana.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação dos sítios tetraédricos e octaédricos da célula unitária da estrutura do tipo espinélio inverso.....	4
Figura 2: Representação esquemática do momento magnético associado ao momento angular orbital e spin do elétron em um átomo hidrogenóide.	6
Figura 3: Orientação dos dipolos magnéticos em campo nulo e temperatura ambiente, e curvas de magnetização genérica para diferentes classes de materiais magnéticos.....	7
Figura 4: Ilustração da estrutura de domínios magnéticos dispostos aleatoriamente em policristalino e constituído por multidomínios magnéticos.....	8
Figura 5: Curvas de histerese magnética teóricas de materiais ferromagnéticos (azul), paramagnéticos (verde) e superparamagnéticos (vermelho).	10
Figura 6: Representação esquema de materiais do tipo core@shell.....	12
Figura 7: Estabilização de partículas coloidais por repulsão estérica.	13
Figura 8: Ilustração de mecanismos de precipitações coloidais que levam a partículas monodispersas: (a) modelo de La Mer, (b) modelo de Ocaña e (c) modelo de Sugimoto.	14
Figura 9: Representação esquemática do (a) aquecimento por condução térmica e do (b). dielétrico por micro-ondas.....	18
Figura 10: Perfil de aquecimento do processo de síntese das nanopartículas através do método solvatermal assistido por micro-ondas.	21
Figura 11: Representação esquemática do processo de síntese das nanopartículas através do método solvatermal assistido por micro-ondas.	23
Figura 12: Processo de transferência de fase das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{OA}/\text{OL}$ para a fase aquosa. (1) Fases imiscíveis das nanopartículas com o surfactante no início do processo; (2) nanopartículas de ferrita de cobalto revestidas com CTAB; (3) processo de separação das nanopartículas do meio por atração magnética e (4) nanopartículas de ferrita de cobalto dispersas em água.....	23
Figura 13: Sistema reacional para produção das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$	25
Figura 14: Redução do brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] por enzimas mitocondriais.	29
Figura 15: Espectro WDXRF para a amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$	31
Figura 16: Difractograma e refinamento Rietveld para a amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	32

Figura 17: FTIR das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	34
Figura 18: Deconvolução matemática do espectro vibracionais na região do infravermelho das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	35
Figura 19: Representação esquemática das interações (a) monodentadas, (b) bidentadas, (c) bidentadas em ponte e (d) interações eletrostáticas dos íons metálicos na superfície das nanopartículas.	36
Figura 20 Representação esquemática do processo de funcionalização da superfície das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	37
Figura 21: Espectros Raman das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	38
Figura 22: Curvas TG e DSC das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	39
Figura 23: Curvas histerese magnéticas (300 K) das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	41
Figura 24: Ajuste da curva magnética segundo modelo Langevin das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	42
Figura 25: Espectros UV–vis das nanopartículas de das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL e CoFe ₂ O ₄ /AO/OL/CTBA obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	43
Figura 26: Microscopia eletrônica de transmissão e histograma de distribuição das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL/CTBA obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	44
Figura 27: Difratoograma das nanopartículas de das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ @Ag obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	46
Figura 28: MET das nanopartículas de das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ @Ag obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	47
Figura 29: Curvas histerese magnéticas (300 K) das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ @Ag obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	48
Figura 30: Ajuste da curva magnética segundo modelo Langevin das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ @Ag obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	49
Figura 31: Esquema de inoculação dos fungos e amostras em placas de Petri	50

Figura 32: Eficácia do tratamento da levedura <i>Candida tropicalis</i> com os compostos $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ em função do tempo.....	51
Figura 33: Eficácia do tratamento da levedura <i>Candida albicans</i> com os compostos $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ em função do tempo.....	51
Figura 34: Análise da viabilidade celular da linhagem MCF-7, após 24 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	53
Figura 35: Análise da viabilidade celular da linhagem MCF-7, após 48 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	54
Figura 36: Análise da viabilidade celular da linhagem MCF-7, após 72 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	55
Figura 37: Análise da viabilidade celular da linhagem GM 07492, após 24 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	56
Figura 38: Análise da viabilidade celular da linhagem GM 07492, após 48 horas de tratamento.	57
Figura 39: Análise da viabilidade celular da linhagem GM 07492, após 72 horas de tratamento.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Métodos de síntese de nanopartículas de óxido de ferro e suas vantagens e desvantagens gerais.	16
Tabela 2: Continuação da Tabela 1 (Métodos de síntese de nanopartículas de óxido de ferro e suas vantagens e desvantagens gerais).	17
Tabela 3: Reagentes utilizados nas sínteses das nanopartículas	20
Tabela 4: Parâmetro de rede e tamanho do cristalito para a amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.....	33
Tabela 5: Principais modos vibracionais das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	34
Tabela 6: Modos vibracionais ativos Raman das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	38
Tabela 7: Parâmetros térmicos das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.	40
Tabela 8: Distribuição dos valores de IC50 e seus respectivos desvios padrão em células MCF-7 e GM 07942, após o tratamento com $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$	58

SUMÁRIO

1. Introdução	1
2. Revisão bibliográfica	3
2.1. Espinélios e ferritas	3
2.2. Magnetismo em óxidos	4
2.3. Aplicações Biológicas de Nanopartículas Magnéticas.....	10
2.4. Nanopartículas magnéticas do tipo core@shell	11
3. Objetivo.....	19
3.1. Objetivo geral.....	19
3.2. Objetivos específicos.....	19
4. Metodologia.....	20
4.1. Materiais e métodos	20
4.1.1. Reagentes.....	20
4.1.2. Material biológico.....	20
4.2. Síntese das nanopartículas.....	21
4.2.1. Síntese das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$	21
4.2.2. Transferência de fase das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ para o meio aquoso	23
4.2.3. Síntese das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$	24
4.3. Caracterização das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$	25
4.3.1. Espectroscopia de Fluorescência de Raios X por Dispersão de Comprimento de Onda (WDXRF)	25
4.3.2. Difratomia de Raios X (DRX).....	26
4.3.3. Espectroscopia vibracional na região de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	26
4.3.4. Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis).....	26
4.3.5. Espectroscopia Raman.....	26
4.3.6. Análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial	27
4.3.7. Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM).....	27
4.3.8. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET).....	27
4.3.10. Ensaio de viabilidade celular (método MTT).....	28
5. RESULTADO E DISCUSSÃO:.....	30

5.1. Síntese das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ /AO/OL, CoFe ₂ O ₄ /AO/OL/CTAB, CoFe ₂ O ₄ @Ag	30
5.2.1. Espectroscopia de fluorescência de raios x por dispersão de comprimento de onda (WDXRF)	31
5.2.2. Difratomia de Raios X (DRX).....	31
5.2.3. Espectroscopia vibracional na região de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	33
5.2.4. Espectroscopia Raman.....	37
5.2.5. Análise Térmica e calorimétrica.....	38
5.2.6. Comportamento magnético.....	40
5.3. Transferência de fase das nanopartículas de CoFe ₂ O ₄ /AO/OL para o meio aquoso	43
5.3.1. Espectroscopia Uv-visível	43
5.3.2. Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	44
5.4. Caracterização das nanopartículas CoFe ₂ O ₄ @Ag.....	45
5.4.1. Difratomia de Raios X (DRX).....	45
5.4.2. Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	46
5.4.3. Comportamento Magnético	47
5.5. Medidas Biológicas	49
5.5.1. Teste microbiológico de CoFe ₂ O ₄ /AO/OL/CTAB e CoFe ₂ O ₄ @Ag	49
5.5.2. Teste de citotoxicidade	52
6. Conclusões	60
7. Bibliografia.....	62

1. Introdução

Nanopartículas magnéticas, em especial aquelas associadas ao óxido de ferro, representam uma importante classe de materiais para fabricação de dispositivos de armazenamento de informação, equipamentos de geração de energia e sensores, sendo ainda empregado na indústria de alimentos, de purificação de água e biomedicina, como agente antiviral, anti-inflamatórios, antibacterianas, antidepressivas, anti-hipertensivas e antitumorais (KIEVIT E ZHANG, 2011; YU E PARK, 2012; YANG, et al 2010; KUMAR, KAUR E SHARMA, 2013; FONTANIVE, 2012; CHIFOTIDES E DUNBAR, 2005).

Óxidos do tipo magnetita, maghemita, ferrita de cobalto, ferrita de níquel, dentre outros, têm se destacado devido as suas propriedades superparamagnéticas singulares, à temperatura ambiente, alta biocompatibilidade, baixa toxicidade e reduzido custo de produção (KUMAR, KAUR e SHARMA, 2013; JUNIOR, 2012; JONES e GRAINGER, 2009; MAHAJAN et al., 2018)

No seguimento das nanopartículas de metais nobres, as nanopartículas de prata se destacam por suas propriedades químicas, mecânicas, ópticas, elétricas, magnéticas e biológicas. Contudo, estudos recentes têm relatado alguns casos de toxicidade clínica frente a células de mamíferas e organismos aquáticos (MAHAJAN et al., 2018; FILHO et al., 2017; KOOTI, SAIAMI E MOTAMEDI, 2013)

Desta forma, buscando-se uma melhor compatibilidade destas espécies a sistemas orgânicos, muito têm sido propostos sobre a funcionalização e/ou criação de estruturas multifuncionais do tipo *core@shell*. Tais sistemas consistem de um núcleo inorgânico recoberto por uma ou mais camadas de outro material (óxidos metálicos, moléculas orgânicas, polímeros, sílica, carbono ou até metais nobres), sendo para tanto empregados tensoativos no processo de síntese ou de recobrimento (ALVES JUNIOR, 2012).

Vale observar que o processo de geração de materiais *core@shell* baseados em óxidos magnéticos de ferro possibilita uma maior estabilidade química destas espécies uma vez que tais materiais, quando expostos a condições oxirredutivas, podem perder suas propriedades magnéticas devido a transições de fases indesejadas (WU, HE E JIANG, 2008).

Atualmente, nanopartículas magnéticas de óxidos de ferro são produzidas mediante processo de co-precipitação de íons Fe^{2+} e Fe^{3+} , em meio aquoso (SUN E ZENG, 2002), contudo, em tais casos, as partículas são geralmente obtidas com perda de magnetismo e ampla

variação de tamanho médio de partícula, devido a problemas de floculação e aglomeração do sistema coloidal (FILOMENO, 2015).

Diversos autores têm proposto métodos de síntese baseados na termólise de sais de ferro, em meio orgânico, utilizando agentes surfactantes estruturais, tais como: ácido oleico e oleilamina (SUN et al., 2000; GUIVAR et al., 2015; WU et al., 2008), entretanto, tais partículas necessitam de mecanismos de funcionalização adicionais para que estas apresentem estabilidade em meio aquoso.

Alguns processos de funcionalização de nanopartículas magnéticas são realizadas por reação de troca de ligantes, na qual são substituídas as cadeias hidrofóbicas de moléculas inicialmente ligadas às nanopartículas magnéticas (BINI, 2011). Xie et al., (2007), por exemplo, utilizaram a dopamina e o polietilenoglicol com substituintes à oleilamina e ácido oleico, obtendo sistemas termodinamicamente estáveis em meio aquoso. Já Guivar et al., (2015) relatou o uso do tensoativo brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) como funcionalizante de nanopartículas para fins farmacológicos (KURTAN et al., 2001; MILANOVIC et al., 2016)

Com os avanços tecnológicos, tornou-se possível a obtenção de estruturas do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@Ag$, ainda que tais processos tenham mostrado falhos quanto a controle do perfil termomagnético e composicional destes materiais (KOOTI, SAIAHI E MOTAMEDDI, 2013). Dessa forma, este trabalho teve como objetivo sintetizar e caracterizar estruturas CoFe_2O_4 monodispersos pelo método solvatermal assistido por micro-ondas e obter estruturas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ nanoestruturados para possíveis aplicações em sistemas biológicos.

2. Revisão bibliográfica

2.1. Espinélios e ferritas

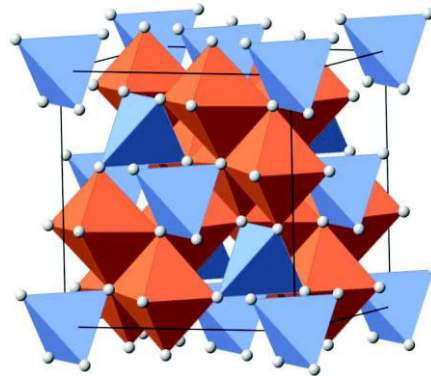
Óxidos a base de ferro com estrutura cristalina do tipo espinélio são conhecidos como ferrita. Em sua estrutura, juntamente com íons Fe^{3+} , outros cátions divalentes podem estar presentes, tais como nas estruturas da Fe_3O_4 (magnetita), NiFe_2O_4 (ferrita de níquel), $\text{BaFe}_{12}\text{O}_{19}$ (ferrita de bário), CdFe_2O_4 (ferrita de cádmio), MgFe_2O_4 (ferrita de magnésio), CoFe_2O_4 (ferrita de cobalto), CuFe_2O_4 (ferrita de cobre) e na ZnFe_2O_4 (ferrita de zinco) (ALVES, 2016).

Vale pontuar que, dependendo do empacotamento dos átomos de oxigênio nas suas células unitárias, tais ferritas adotam ordenamentos cristalinos distintos, a citar: cúbicos, ortorrômbicos ou até hexagonais (COSTA E SILVA, 2011). Não obstante, ferritas com estruturas cúbicas podem ser formadas com estruturadas do tipo espinélio normal (CuFe_2O_4 e ZnFe_2O_4) ou do tipo espinélio inverso (Fe_3O_4 e CoFe_2O_4) (HAJALILOU e MAZLAN, 2016).

Todavia, independentemente do arranjo, a célula unitária dessa estrutura será composta por oito fórmulas unitárias $[\text{MFe}_2\text{O}_4]_8$, na qual 32 átomos oxigênios formam uma rede cúbica de face centrada com 64 sítios tetraédricos (sítios A) e 32 sítios octaédricos (sítios B). Destes, apenas 8 sítios tetraédricos e 16 octaédricos são efetivamente ocupados pelos cátions metálicos (FERRAZ, 2016).

Não obstante, estas podem ser classificadas segundo a ocupação dos cátions divalentes nos sítios tetraédricos (T_d) ou octaédricos (O_h) da estrutura. A fórmula $A_{T_d}B_{2O_h}O_4$ descreve a estrutura do tipo espinélio normal, na qual os íons divalentes (A^{2+}) ocupam sítios tetraédricos e os íons trivalentes (B^{3+}) ocupam sítios octaédricos. Por outro lado, a fórmula $B_{T_d}(B_{O_h}A_{O_h})O_4$ descreve a estrutura do tipo espinélio inversa (Fig. 1), na qual a metade dos íons trivalentes (B^{3+}) ocupam os sítios octaédricos e a outra metade ocupa sítios tetraédricos; já os átomos divalentes ocupam sítios octaédricos (ALVES, 2016; ANDERSEN E CHRISTENSEN, 2015)

Figura 1: Representação dos sítios tetraédricos e octaédricos da célula unitária da estrutura do tipo espinélio inverso



Fonte: ANDERSEN e CHRISTENSEN, 2015.

A distribuição desses íons entre os dois tipos de sítios é determinada por um balanço de energia na rede cristalina que depende da preferência orbital para coordenações específicas, do raio iônico, do tamanho dos interstícios e até mesmo do método de preparação. Desta forma, alguns cátions apresentam certa preferência entre os sítios cristalográficos, na temperatura ambiente. (PULLAR, 2012; SMIT & WIJN, 1959). O íon metálico terá maior tendência em ocupar sítios octaédricos disponíveis na estrutura cristalina se este apresentar valores mais negativos, enquanto que a preferência pelos sítios tetraédricos é indicada por valores positivos (AMIN; NEWNHAM, 1992).

É importante lembrar que as ferritas de estrutura do tipo espinélio despertam grande interesse em diversos setores científicos e tecnológicos devido principalmente a sua facilidade de obtenção, elevada estabilidade química e variabilidade de propriedades magnéticas e ópticas de acordo a dimensão do material, *bulk* ou nanométrica.

2.2. Magnetismo em óxidos

Todas as substâncias são influenciadas, em maior ou menor grau, pela presença de um campo magnético. Exemplos bem conhecidos de materiais que exibem propriedades magnéticas são o ferro, alguns aços e a mineral magnetita, de ocorrência natural (CALLISTER, 2008).

Materiais magnéticos são classificados de acordo com os tipos de interação e alinhamento entre seus dipolos magnéticos frente a um campo magnético externo (H). A indução magnética gerada pelo material induzido, denominada de densidade de fluxo

magnético, é representada por B (Wb.m^{-2}). Assim, os parâmetros magnéticos H e B podem ser relacionados pela expressão:

$$B = \mu H \quad (1)$$

em que, μ representa permeabilidade magnética do material (H.m^{-1}). De modo similar, a permeabilidade do vácuo (μ_0) e a densidade do fluxo no vácuo (B_0) podem ser relacionados por:

$$B_0 = \mu_0 H \quad (2)$$

e, neste caso, a permeabilidade relativa adimensional (μ_r) pode ser definida como a razão entre a permeabilidade em um material e a permeabilidade no vácuo, em que:

$$\mu_r = \frac{\mu}{\mu_0} \quad (3)$$

Outra grandeza de campo magnético importante é a magnetização do sólido representada por M , definida como,

$$B = \mu_0 H + \mu_0 M \quad (4)$$

na qual, o termo ($\mu_0 M$) é a medida da contribuição dos momentos magnéticos no interior de um material na presença de um campo H . A magnitude de M é proporcional ao campo aplicado pela expressão:

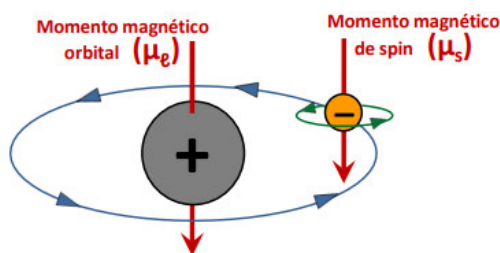
$$M = X_m H \quad (5)$$

neste, o parâmetro X_m representa a suscetibilidade volumétrica, em unidades SI. De modo similar tal grandeza se relaciona com a permeabilidade relativa segundo:

$$X_m = \mu_r - 1 \quad (6)$$

Para tanto, devemos observar que o magnetismo presente nos materiais é uma propriedade com origem na estrutura eletrônica dos átomos. Do ponto de vista clássico e partindo do conceito de que uma carga em movimento gera um campo magnético, os momentos magnéticos são associados a dois tipos de movimentos dos elétrons: movimento rotacional ao redor do núcleo que origina o momento angular orbital (μ_l); e o movimento de rotação do seu próprio eixo que origina o momento angular do “spin” do elétron, (μ_s) (Fig. 2).

Figura 2: Representação esquemática do momento magnético associado ao momento angular orbital e spin do elétron em um átomo hidrogenóide.



Fonte: CALLISTER, 2007.

O somatório de todos os momentos eletrônicos define o comportamento magnético dos materiais, podendo estes serem classificados como: diamagnéticos; paramagnéticos; ferromagnéticos; antiferromagnéticos e ferrimagnéticos, sendo os dois últimos citados considerados uma subclasse do ferromagnetismo (Fig. 3) (WEST, 2014, CULLITY E GRAHAM, 2009).

Materiais diamagnéticos são formados por átomos que possuem spins orientados de forma randômica e sem interação, de tal forma que os momentos magnéticos eletrônicos se cancelam mutuamente e o átomo não apresenta momento magnético resultante. Ao serem submetidos a um campo magnético externo (H), os momentos magnéticos irão se alinhar em direção oposta ao sentido do campo magnético originando momentos magnéticos induzidos com baixa magnitude, por isso é a forma mais fraca de magnetismo. Possui, portanto, permeabilidade relativa menor que a unidade e a suscetibilidade magnética negativa.

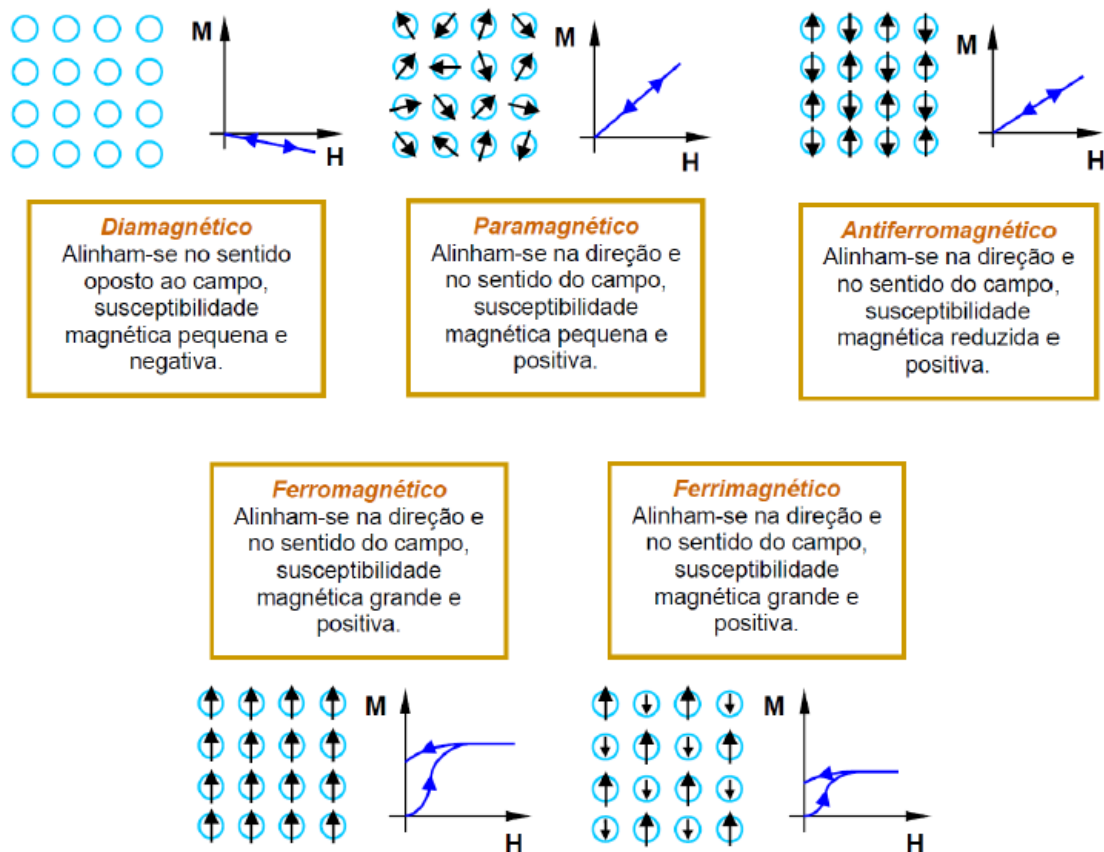
Tal comportamento pode ser explicado pelo fato de que pequenas correntes localizadas são geradas no interior do material de tal forma a criar seu próprio campo magnético em oposição ao campo aplicado e devido a isso, materiais diamagnéticos se magnetizam em sentido oposto do campo magnético aplicado a eles e por isso com força de repulsão à fonte do campo aplicado (SILVEIRA, 2010; SANTOS, 2004). Esse tipo de magnetismo pode ser encontrado em todos os tipos de materiais, contudo, são facilmente sobrepostos por outros efeitos de magnetismo mais fortes como paramagnetismo ou ferromagnetismo (Fig. 3) (REZENDE, 2004).

Nos materiais paramagnéticos, os átomos possuem o momento magnético permanente devido à estrutura eletrônica dos átomos, onde há a existência de um número ímpar de elétrons resultando em dipolos permanentes com orientações aleatórias que se alinham preferencialmente por rotação no sentido de um campo externo aplicado. Esses dipolos

magnéticos são acionados individualmente, sem qualquer interação mútua entre dipolos adjacentes.

Desta forma, materiais paramagnéticos apresentam permeabilidade relativa maior que a unidade e suscetibilidade magnética positiva, porém pequena. Por esse motivo materiais paramagnéticos são considerados não-magnéticos assim como os diamagnéticos, pois na ausência de um campo externo não apresentam nenhuma magnetização líquida, ou seja, só exibem magnetização quando estão na presença de um campo externo além do fato de que a densidade do fluxo B no seu interior é quase a mesma que existiria no vácuo (RIBEIRO, 2005; MARTINS, 2008).

Figura 3: Orientação dos dipolos magnéticos em campo nulo e temperatura ambiente, e curvas de magnetização genérica para diferentes classes de materiais magnéticos



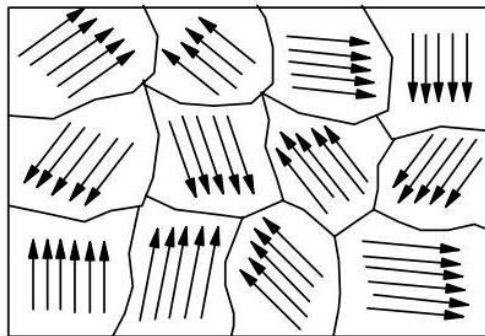
Fonte: MOSKOWITZ, 2006.

Materiais com o tipo de comportamento ferromagnético apresentam magnetização espontânea, isto é, possuem momentos magnéticos atômicos permanentes mesmo na ausência de um campo externo, com altos valores de magnetização. Nestes, o alinhamento mútuo de

spins existem ao longo de grandes regiões do volume do cristal, chamados de domínios (Fig. 4).

A magnetização do material é diminuída mediante o aumento da entropia do sistema através do aumento da energia térmica com o aumento da temperatura, desalinhando os momentos magnéticos atômicos de tal forma que atingido a temperatura de Curie (T_c) estes vão se encontrar totalmente desalinhados e o material passa a exibir comportamento paramagnético. Contudo, abaixo da temperatura de Curie, o material se magnetiza espontaneamente devido a esta forte interação entre dipolos atômicos vizinhos que se alinham paralelamente nessas regiões delimitadas do material. (ARANTES, 2010; BECK JUNIOR, 2011)

Figura 4: Ilustração da estrutura de domínios magnéticos dispostos aleatoriamente em policristalino e constituído por multidomínios magnéticos.



Fonte: Próprio autor.

Em materiais antiferromagnéticos o fenômeno de acoplamento magnético entre átomos ou íons adjacentes resulta em um alinhamento antiparalelo, ou seja, alinhamento de momentos de spins de átomos ou íons vizinhos em direções exatamente opostas fazendo com que os momentos magnéticos atômicos sejam cancelados e, por consequência, uma magnetização resultante muito pequena e/ou até nula. O óxido de manganês, por exemplo, exibe esse comportamento (SMIT E WIJN, 1959; SPALDIN, 2010). Diferente do fenômeno de ferrimagnetismo onde existem interações de acoplamento de spins antiparalelos entre íons ferro, semelhantes em natureza ao antiferromagnetismo, contudo, a diferença é que o momento ferrimagnético resultante tem a sua origem no cancelamento incompleto dos momentos de spin. Esse comportamento é observado nos espinélios, na qual metade dos íons Fe^{3+} estão ocupando posições octaédricas, que possuem os momentos de spins alinhados paralelamente uns com os outros, enquanto a outra metade ocupa posições tetraédricas, que estão alinhados em oposições

opostas. Com isso os momentos de spins de todos os íons Fe^{+3} se cancelam mutuamente não dando qualquer contribuição para a magnetização do sólido. Já os íons Fe^{2+} situam-se todos em posições octaédricas e possuem seus momentos magnéticos todos alinhados na mesma direção, sendo este momento total responsável pela magnetização resultante, menor que a de materiais ferromagnéticos, mas diferentes de zero (CALLISTER, 2008).

O superparamagnetismo é o fenômeno magnético no qual descreve o efeito na redução de tamanho dos materiais sólidos nas suas propriedades magnéticas. É semelhante ao paramagnetismo, porém em nível nanométrico, onde partículas são pequenas o suficiente para serem constituídas por um único domínio magnético, apresentando uma susceptibilidade magnética positiva e pequena.

Diferentemente do ferromagnetismo no qual cada partícula tem vários domínios, no superparamagnetismo cada partícula é um domínio propriamente dito (monodomínio magnético). Seu tamanho atingiu o diâmetro crítico da partícula (D_c) e a formação de múltiplos domínios torna-se um processo não vantajoso tornando a condição de monodomínios a configuração mais favorável para as partículas do ponto de vista energético. Assim, a magnetização apenas persiste enquanto aplicado um campo magnético externo (H). (SOUZA JUNIOR, 2012)

Ao ser removido o campo indutor, o superparamagnético é desmagnetizado adotando remanência (M_r) e força coerciva (H_c) nulas (ARANTES, 2010; MILLER E DRILLON, 2002).

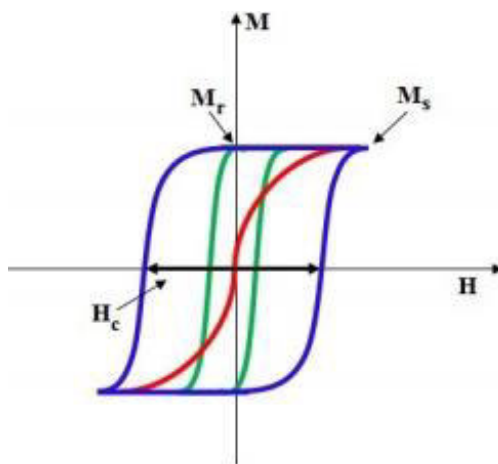
Na Figura 5 são mostradas curvas de histerese genéricas para diversos materiais magnéticos em função da variação da força do campo magnético externo.

Em materiais ferromagnéticos, na ausência do campo magnético externo, os momentos magnéticos das partículas apontam em diferentes direções fazendo com que a magnetização da partícula seja 0. Quando é aplicado um campo externo, os momentos magnéticos atômicos se alinham no sentido do campo aplicado, gradativamente, até o momento em que todos os domínios do material estão alinhados em sentido com o campo H . Nesse momento o material exibe sua magnetização máxima chamada magnetização de saturação, M_s . Com a retirada do campo, há a formação novamente de domínios magnéticos devido aos acoplamentos dos momentos magnéticos quando o material atingiu a saturação. Desta maneira, quando o campo magnético atingir o valor 0, o material irá apresentar ainda uma magnetização residual, a remanência (M_r), fazendo-se necessário aplicar um campo $-H$ com sentido contrário ao anterior para anular essa magnetização remanescente, conhecido como coercividade.

Nos materiais com comportamentos superparamagnéticos, diferentemente de materiais ferromagnéticos, as partículas rapidamente se desmagnetizam com a remoção do campo

magnético externo. Os momentos magnéticos se desalinham até atingir valores de remanência e coercividade nulos devido a flutuações térmicas (BECK JUNIOR, 2011).

Figura 5: Curvas de histerese magnética teóricas de materiais ferromagnéticos (azul), paramagnéticos (verde) e superparamagnéticos (vermelho).



Fonte: BARBOSA, 2012.

2.3. Aplicações Biológicas de Nanopartículas Magnéticas

Materiais com comportamento superparamagnético têm se destacado principalmente em aplicações biológicas por apresentarem características singulares tais como dimensões comparáveis a vários tipos de células (10 - 100 μm), proteínas (5 - 50 nm) ou genes (2 nm de largura e 10 - 100 nm de comprimento) (MEDEIROS et al., 2011). Não obstante tais materiais são aplicáveis ao tratamento de células tumorais (carcinomas) mediante técnica de hipertermia magnética, bem como no campo da imagem por ressonância magnética, separação magnética de células e proteínas, carregamento controlado de fármacos, entre outros (SOUSA JÚNIOR, 2012).

Tais espécies apresentam uma elevada razão área de superfície/volume, e isso influi diretamente no comportamento superparamagnético gerando valores nulos de remanência e coercividade quando da alteração do campo magnético indutor. Tal comportamento é importante devido à necessidade de uma resposta magnética imediata à ação do quando em aplicações biológicas (MEDEIROS et al., 2011; BECK JÚNIOR, 2011; BECK JUNIOR, 2016).

Outro ponto a ser destacado é a estabilidade das nanopartículas no meio fisiológico já que estas podem se precipitar, por ação da gravidade, e se aglomerarem mediante processo conhecido como embolia capilar. Para tanto, a estabilidade coloidal da mesma dependerá primeiramente do tamanho das nanopartículas, do pH e da salinidade do sistema (normalmente adotado como neutro) e finalmente da carga (efeitos colombianos) e natureza química dessas nanopartículas (efeito estérico) (BECK JUNIOR, 2016). Deste modo, pode-se inferir, a priori, que existe uma estreita relação entre o tamanho das nanopartículas e sua capacidade de circulação (ler-se difusão) nos organismos vivos (FONTANIVE *et al.*, 2014).

Como anteriormente mencionado, nos últimos anos, as nanoestruturas superparamagnéticas de óxidos magnéticos, compostas normalmente por magnetita (Fe_3O_4), maghemita (Fe_2O_3), ferrita de cobalto (CoFe_2O_4), ferrita de níquel (NiFe_2O_4), dentre outros, atraíram intenso interesse científico e tecnológico na área da saúde pela possibilidade de manipulação química de algumas de suas propriedades, como composição, tamanho, formato e comportamento magnético em nível atômico (YANG *et al.*, 2006; ZHOL, YUAN E WEI, 2010; FONTANIVE *et al.*, 2014).

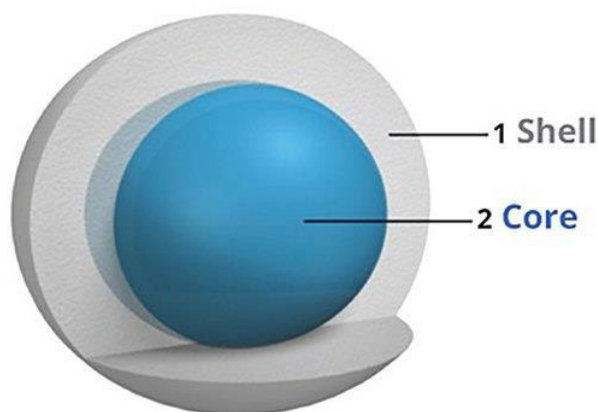
Embora a citotoxicidade destas nanopartículas continue sendo significativa, tal característica tem possibilitado seu uso em aplicações voltadas ao controle antibacteriano e antifúngica, como proposto por Raveendra *et al.* (2013) em trabalho com ferritas de zinco (ZnFe_2O_4). Sharma *et al.*, (2019) prevê nanopartículas de ferrita de cobalto sintetizadas por auto-combustão sol-gel para atividades antimicrobianas *in vitro* contra bactérias gram-positivas (*Bacillus subtilis*; *Staphylococcus aureus*) e bactérias Gram-negativas (*Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*). Não obstante, Ansari, Baykal E Rehman (2018), sintetizou nanopartículas de ferrita de cobre e espnélio substituído por cromo [$(\text{CuCr}_x\text{Fe}_{2-x}\text{O}_4$ ($0,0 < x < 1,0$)] pelo método de co-precipitação e caracterizou sua atividade antibacteriana contra *E. Coli*. Estas danificaram seriamente as células de *E. coli* devido à formação da parede e membrana celular, indicando perda significativa da integridade da membrana que pode levar à morte celular. Por fim, Zalneravicius e colaboradores (2016), demonstrou atividade antimicrobiana de ferrita de cobalto substituída por Zn, Cu e Mn, sendo o mais poderoso a ferrita de cobalto substituída por zinco, onde esta promoveu zona de inibição de 12, 0 mm contra *Candida Albicans*, fungo estudado no presente trabalho.

2.4. Nanopartículas magnéticas do tipo core@shell

Nos últimos anos, muito tem sido proposto sobre o revestimento de superfície das nanopartículas magnéticas para aplicações biológicas, nas quais são geradas as chamadas estruturas *core@shell* (SILVA, 2016; GAWANDE *et al.*, 2015). Estas satisfazem os requisitos de um sistema que exigem duas ou mais funções em uma mesma partícula, quando um único elemento não o satisfaria.

Tais estruturas tendem a assumir uma topologia esférica concêntrica na qual o núcleo é formado por uma partícula parcialmente esférica, sendo este recoberta por múltiplas camadas moleculares uniformemente distribuídas (Fig. 6), podendo ser formadas por dois ou mais materiais distintos, em arranjos inorgânicos/inorgânicos, inorgânicos/orgânicos ou orgânicos/orgânicos (GHOSH & PARIJA, 2012).

Figura 6: Representação esquema de materiais do tipo *core@shell*.



Fonte: Próprio autor.

O processo de produção de estruturas *core@shell* se baseia na deposição sistemática de camadas de moléculas orgânicas (funcionalização) sobre a superfície do núcleo (material primitivo). Para tanto, as interações das cargas na interface entre o núcleo e as moléculas funcionalizantes (casca) devem ser ajustadas de acordo com a necessidade de formação de mono- ou poli-camandas (BEDJA & KEMAT, 1995).

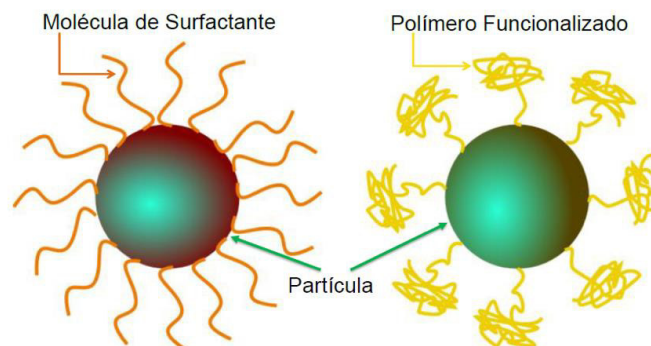
Como exemplo, em uma nanopartícula *core@shell* com núcleo composto por óxido de ferro, ter-se-ia um comportamento do material dependente da estrutura e composição da camada interna (VERMA *et al.*, 2013). Tal estrutura, além de proteger e estabilizar o núcleo magnético permite controlar as interações estéricas destas nanopartículas e, conseqüentemente, aumentando sua dispersão em um meio fisiológico. Contudo, como já reportado na literatura, tal processo pode diminuir significativa a magnetização do material devido a presença das camadas de funcionalização (VIALI, 2009; SOUSA JUNIOR, 2012).

Vale observar que a utilização de estruturas *core@shell* em sistemas biológicos exige que estas sejam plenamente dispersas em meio aquoso, compatível com modelo celular. Para tanto, estas devem ser funcionalizadas com moléculas de proteínas, óleos orgânicos, fragmentos de DNA, ácidos biocompatíveis ou algum tipo de biomaterial (FONTANIVE, 2012). Além disso, devem ser considerados alguns outros aspectos físico-químicos destes materiais, tais como: tamanho médio de partícula, tipo de interações superficiais entre as nanopartículas e o solvente, concentração das mesmas no meio dispersante e estabilidade da dispersão coloidal (ALVES JUNIOR, 2016).

Tais fatores são importantes, pois a magnitude da relação superfície/volume das nanopartículas eleva a *energia* de sua superfície fazendo com que estas tendam a se agregar ou crescer de tamanho durante o processo de síntese - sendo tal mecanismo catalisado por processos de aglomeração magnética. Outro problema apresentado pelas nanopartículas, quanto a sua estabilização em meio dispersante, é a sua oxidação devido à ação das moléculas a que elas são expostas (KLOKKENBURG; HILHORST E ERNÉ, 2007). Para tanto, a mitigação de tais problemas é conduzida pela estabilização eletrostática e/ou estérica mediada por agentes surfactantes catiônicos ou aniônicos (ALVES JUNIOR, 2016).

Na estabilização eletrostática, a estabilidade é obtida por meio da repulsão das superfícies eletricamente carregadas das nanopartículas que é influenciada pelo solvente com diferente polaridade. Já na estabilização estérica (Fig. 7), tem-se a repulsão física das nanopartículas devido a quimissorção de espécies volumosas sua superfície – lusamente moléculas orgânicas que apresentam extremidades com grupos polares e apolares (GYERGYEK, MAKOVEC E DROFENIK, 2011).

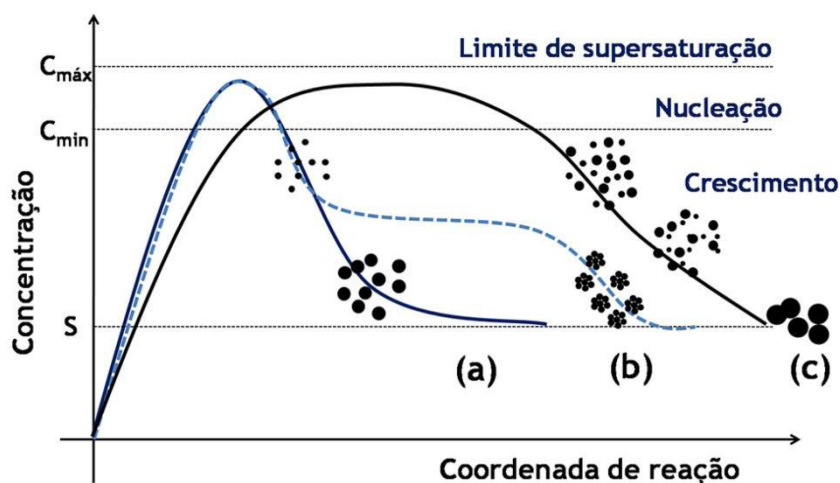
Figura 7: Estabilização de partículas coloidais por repulsão estérica.



Fonte: FILOMENO, 2016.

A monodispersidade do sistema é obtida quando a nucleação a partir dos átomos formados pela redução de sais metálicos (formação inicial das partículas) ocorre de forma rápida e em um curto período, e logo depois passa por uma lenta etapa de crescimento, ilustrada como a Etapa I do diagrama de Lamer e Dinegar (Fig. 8). Porém, partículas pequenas podem se dissolver e logo após serem depositadas sobre a superfície de partículas maiores, formando uniformemente partículas grandes. Esse processo de múltiplas nucleações é conhecido como envelhecimento de Ostwald, processo III do diagrama (ALVES JUNIOR, 2016). Sabendo-se que a polidispersidade do sistema se dá por processos de envelhecimento e agregação das nanopartículas, ela pode ser evitada com um controle no tempo de sínteses.

Figura 8: Ilustração de mecanismos de precipitações coloidais que levam a partículas monodispersas: (a) modelo de La Mer, (b) modelo de Ocaña e (c) modelo de Sugimoto.



Fonte: FILHO e SERRA, 2015

Esses dois estágios da síntese das nanopartículas podem ser alteradas através do controle de parâmetros termodinâmicos e cinéticos. Sob controle termodinâmico, ocorre minimização da energia total da superfície das nanopartículas. Em condições práticas de reação, a diminuição da energia superficial é realizada pela adsorção de surfactantes nas nanopartículas. Esses surfactantes podem alterar a energia superficial das mesmas e impedir sua agregação ou aglomeração durante o processo de crescimento. Além disso, usando abordagens de controle cinético, como temperatura de reação e concentrações de reagentes, a taxa de crescimento de átomos em diferentes tamanhos de partículas e morfologia pode ser manipulada. (RAFIENIA, BIGHAM E HASSANZADEH-TABRIZI, 2018)

De acordo com o mecanismo de amadurecimento de Ostwald, partículas crescem em núcleos cristalinos, que agregam isotropicamente para formar nanopartículas esféricas em solução (no caso do método solvotérmico). Durante o crescimento, quanto menor, menos partículas cristalinas serão dissolvidas gradualmente, enquanto que quanto maiores, mais partículas cristalinas crescerão. Finalmente, o núcleo pode crescer gradualmente para formar uma esfera sólida. À medida que a reação continuar, as nanopartículas MFe_2O_4 serão formadas. Parâmetros-chave que governam as morfologias das nanopartículas usando métodos de síntese solvotérmica são:

- tempo e temperatura da reação,
- efeitos do solvente,
- efeitos do agente de capeamento e
- efeitos redutores.

Um processo solvotérmico pode ser definido como um processo em um vaso de reação fechado que induz uma decomposição ou reação (s) química (s) entre precursor (es) na presença de um solvente a uma temperatura mais alta que a temperatura de ebulição deste solvente. Dependendo das condições experimentais (pressão e temperatura), o sistema solvotérmico pode ser heterogêneo ou homogêneo e em condições subcríticas ou supercríticas. (DEMAZEAU, 2010)

A síntese solvotérmica baseado no método polioli favorece o controle e separação das fases de nucleação e crescimento das nanopartículas. Este método foi introduzido Fiévet e Sun (1989), caracterizado pela decomposição térmica de um composto metalorgânico (acetatos, acetilacetatos, carbonís) em um solvente com alto ponto de ebulição na presença de surfactantes.

Tal método aplicado ao aquecimento dielétrico, encontrado nas micro-ondas, proporciona altos valores de rendimentos, além de diminuir o tempo de síntese e gastos com condições operacionais (MELO, 2015; SOUZA JUNIOR, 2012).

Vale pontuar que a utilização de fonte de aquecimento dielétrico, em especial de micro-ondas, vem trazendo grandes melhorias quanto ao controle cinético e termodinâmico de reações complexas. O aquecimento através das micro-ondas advém da interação do material com a radiação eletromagnética através do fenômeno de polarização dipolar (Fig. 9). O mesmo já foi utilizado para sintetizar ferritas de cobre e zinco (PERREUX e LOUPY, 2001). Para melhor comparação, a Tabela 1 demonstra os principais métodos utilizados para a síntese de nanopartículas de óxido de ferro e suas vantagens e desvantagens operacionais.

Tabela 1: Métodos de síntese de nanopartículas de óxido de ferro e suas vantagens e desvantagens gerais.

Método de síntese	Vantagens	Desvantagens	Intervalo de tempo
Coprecipitação	Grande quantidade de Nanopartículas sintetizadas em pouco tempo; Nanopartículas hidrofílicas; Alta eficiência (rendimentos de 96,0 a 99,9%); Método simples.	Nanopartículas com núcleos amorfos; Baixa cristalinidade; Pouco controle de tamanho e forma das nanopartículas; Ampla distribuição de tamanho das nanopartículas; Longos tempos de reação.	Horas ou dias
Decomposição Térmica	Núcleos cristalinos de Nanopartículas; Controle de tamanho; Nanopartículas monodispersas; Elevados rendimentos obtidos (~ 80%).	Nanopartículas obtidos hidrofóbicas; Etapa necessária para solubilizá-las em meio fisiológico; Longos tempos de reação; Necessidade de solventes orgânicos.	Horas ou dias
Síntese Hidrotermal e Solvatermal	Controle de tamanho da nanopartícula; Nanopartículas monodispersas; Nanopartículas hidrofílicas; Escalável.	Longo tempo de reação para obter nanopartículas monodispersas Reatores ou autoclaves especiais geralmente são necessários (alta temperatura e alta pressão)	Horas ou dias

Fonte: Adaptado de FERNANDEZ-BARAHONA, HERNANDO MUNÓZ E HERRANZ, 2019.

Tabela 2: Continuação da Tabela 1 (Métodos de síntese de nanopartículas de óxido de ferro e suas vantagens e desvantagens gerais).

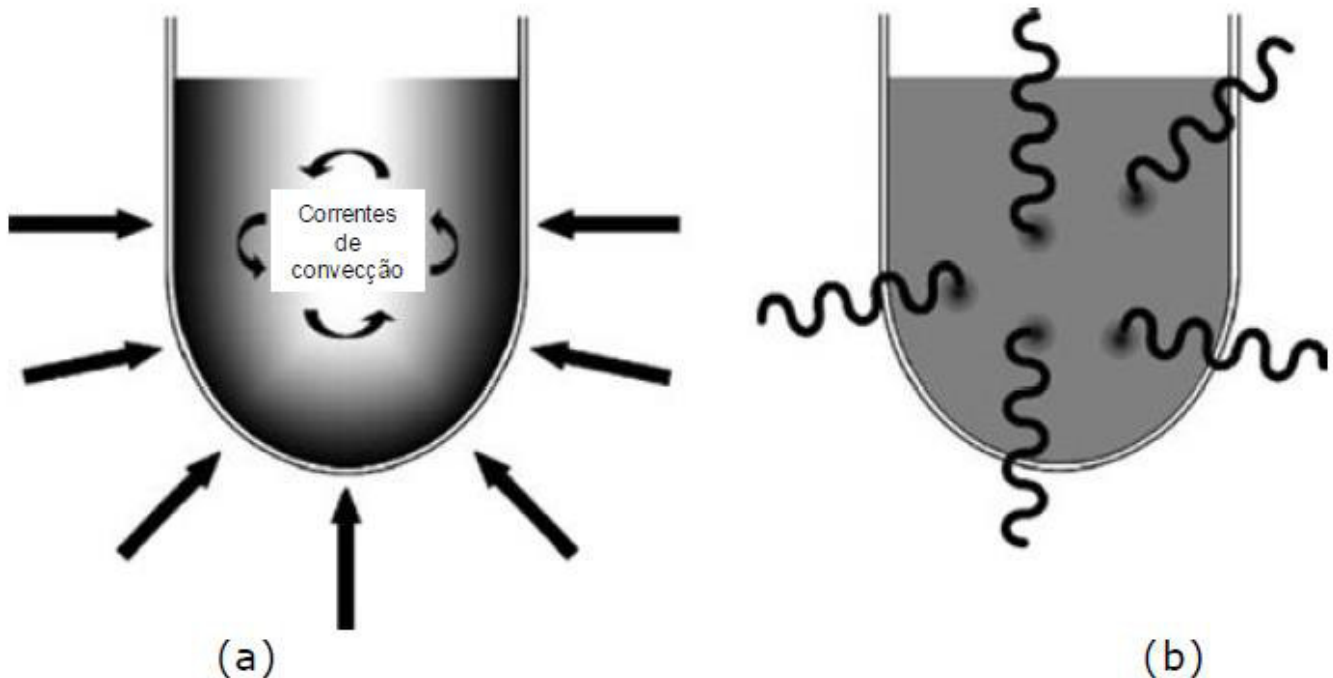
Método de síntese	Vantagens	Desvantagens	Intervalo de tempo
Pirólise	Controle de tamanho da nanopartícula; Nanopartículas monodispersas. Alta taxa de produção	As nanopartículas obtidas por esse método tendem a agregar; Necessário modificações pós-síntese para melhorar a estabilidade coloidal; Impurezas.	Horas
Síntese por micro-ondas	Tamanho de nanopartículas ajustáveis; Nanopartículas monodispersas; Nanopartículas hidrofílicos; Alta eficiência; Curtos tempos de reação	Necessário reator de micro-ondas.	Segundos ou horas

Fonte: Adaptado de FERNANDEZ-BARAHONA, HERNANDO MUNÓZ E HERRANZ, 2019

Vale observar que o aquecimento dielétrico emprega radiação eletromagnética não-ionizantes, com frequência entre 300 a 300.000 MHz e comprimentos de onda de 1 mm a 1 m. Ainda que tal energia não seja capaz de provocar rupturas em ligações químicas moleculares, algumas substâncias são capazes de acoplar com tais radiações devido aos processos de rotação de dipolo e condução iônica.

No primeiro caso, tem-se o alinhamento dos momentos de dipolo moleculares, permanentes ou induzidos, frente a um campo elétrico externo. Todavia, quando o campo se torna nula, tem-se a liberação de energia do sistema devido ao retorno das moléculas ao estado randômico. Já no processo de condução iônica, o calor é gerado através de perdas por fricção, que acontecem através da migração de íons sob a ação de um campo eletromagnético. Em outras palavras, é o atrito entre as cargas em movimento com as moléculas, resultando na liberação de energia em forma de calor, e assim aumentando a temperatura do sistema (Fig. 9) (CAVALCANTE, 2011).

Figura 9: Representação esquemática do (a) aquecimento por condução térmica e do (b) dielétrico por micro-ondas.



Fonte: KAPPE et al., 2009

3. Objetivo

3.1. Objetivo geral

Produzir nanoestruturas do tipo $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ pelo método solvatermal assistido por micro-ondas para aplicações em sistemas biológicos.

3.2. Objetivos específicos

- Obter nanopartículas magnéticas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ monodispersas via método solvatermal assistido por micro-ondas;
- Viabilizar a transferência de fase das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ monodispersas para a fase aquosa, buscando estabilidade coloidal em sistemas biológicos;
- Obter as estruturas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ monodispersas em meio aquoso;
- Caracterizar a composição química das nanoestruturas de ferritas via Espectroscopia de Fluorescência de Raios-x por Comprimento de Onda (WDXRF);
- Determinar as características estruturais e cristalográficas das nanopartículas formadas via Difractometria de Raios X;
- Determinar as características fônicas das nanopartículas via Espectroscopias Vibracionais na Região do Infravermelho e Raman;
- Avaliar o comportamento térmico da amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ por TG/DSC;
- Analisar a micrografia das nanopartículas por Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET);
- Confirmar a efetividade do processo de revestimento e de transferência de fase por Espectroscopia UV-Vis;
- Avaliar a atividade fungicida das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$.
- Avaliar a citotoxicidade das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ mediante ensaios de redução de Tetrazólio -brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolio (MTT).

4. Metodologia

4.1. Materiais e métodos

4.1.1. Reagentes

Os reagentes empregados na obtenção das nanopartículas das ferritas estão listados na Tabela 2, todos em grau analítico (P.A.) e sem purificação prévia.

Tabela 3: Reagentes utilizados nas sínteses das nanopartículas

Reagente	Fórmula Molecular	Marca
<i>tris</i> -acetilacetato de ferro (III) Co(acac) ₃ .9H ₂ O	Fe(C ₅ H ₇ O ₂) ₃	Sigma Aldrich
<i>tris</i> -acetilacetato de cobalto (III) Fe(acac) ₃ .6H ₂ O	Co(C ₅ H ₇ O ₂) ₃	Synth
oleilamina	C ₁₈ H ₃₇ N	Sigma Aldrich
1-octadeceno	C ₁₈ H ₃₆	Sigma Aldrich
ácido Oleico	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	Synth
tolueno	C ₇ H ₈	Sigma Aldrich
álcool etílico	C ₂ H ₆ O	Synth
hexano	C ₆ H ₁₄	Isofar
Nitrato de prata	AgNO ₃	Sigma Aldrich
Clorofórmio Estabilizado	CCHCl ₃	Quimex
Brometo de cetiltrimetilamônio	C ₁₉ H ₄₂ BrN	Sigma Aldrich
Citrato de Sódio	C ₆ H ₅ Na ₃ O ₇ . 2 H ₂ O	ISOFAR
Borohidreto de Sódio	H ₄ BNa	ALDRICH

4.1.2. Material biológico

A citotoxicidade foi avaliada pelo método MTT, um teste calorimétrico que quantifica a redução do reagente MTT em um composto roxo, conhecido como formazan, por meio da ação de desidrogenases mitocondriais. A presença destas enzimas ativas é um indicativo de viabilidade celular. Este método tem sido amplamente utilizado para avaliar a citotoxicidade

de nanomateriais. (AHMADIAN et al., 2009; CARNEIRO et al., 2011; CUNHA-AZEVEDO et al., 2011)

Para tanto, foram utilizados linhagem de carcinoma de mamário humano (MCF-7) e linhagem normal de fibroblasto humano (GM07492), cordialmente disponibilizado pelo Laboratório de Imunologia Aplicada ao Câncer (LIAC) da UFMA.

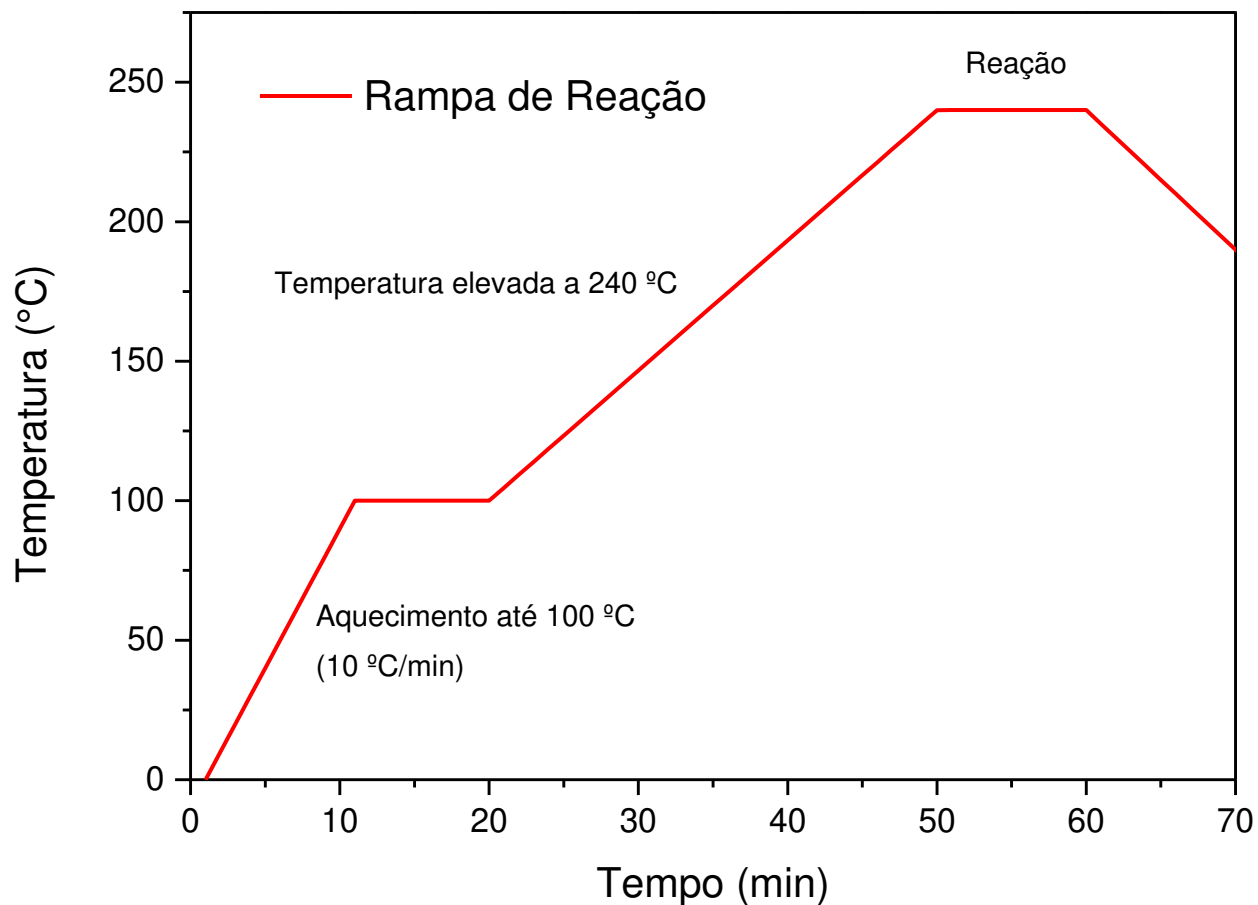
Desta forma, as células foram cultivadas em meio *Eagle* Modificado por Dubecco (DMEM), sendo este suplementado com 10% de soro bovino fetal, 2 mM L-CO₂, segundo protocolo estabelecido pelo Banco de Células do Rio de Janeiro-Brasil (BCRJ-BR). Como foi observado influência da concentração de soro fetal bovino, no momento do tratamento, foi utilizado meio de cultivo com 1 % de soro fetal bovino.

4.2. Síntese das nanopartículas

4.2.1. Síntese das nanopartículas CoFe₂O₄/AO/OL

Foi adicionado em um reator 1,0 mmol de Co(acac)₃.9H₂O, 0,5 mmol de Co(acac)₃.6H₂O, 6,0 mL de oleilamina, 4,0 mL de ácido oleico e 10,0 mL de 1-Octadeceno. Em seguida, a mistura reacional foi tratada termicamente em um equipamento de micro-ondas, Milestone e modelo SYNTHWAVE. Neste foram empregados nitrogênio (N₂) como gás pressurizante (25,0 bar) e recipientes de teflon (50 mL). O sistema foi aquecido a 240 °C mantendo esta temperatura por 10 minutos(Fig. 10)

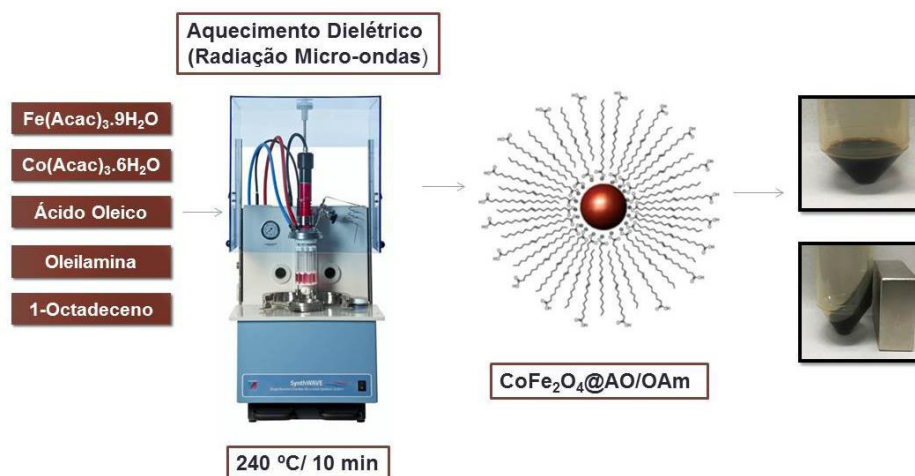
Figura 10: Perfil de aquecimento do processo de síntese das nanopartículas através do método solvothermal assistido por micro-ondas.



Fonte: Próprio autor.

Após tal período, o produto reacional foi resfriado e lavado com solução de etanol e tolueno (3:1) centrifugado a 3600 rpm/15 min por três vezes. Por fim, o sólido obtido foi disperso em tolueno e armazenado em frasco de vidro a temperatura ambiente. O esquema simplificado ds síntese é mostrado na Figura 11.

Figura 11: Representação esquemática do processo de síntese das nanopartículas através do método solvothermal assistido por micro-ondas.



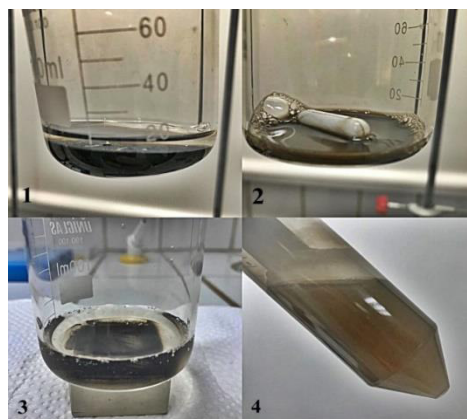
Fonte: Próprio autor.

4.2.2. Transferência de fase das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ para o meio aquoso

Uma vez geradas as estruturas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, em meio orgânico hidrofóbico, estas foram transferidas para o meio hidrofílico mediante processo de quimissorção de moléculas surfactantes, especificamente brometo de cetiltrimetil amônio (CTAB). Para tanto, foram dispersas 80,0 mg de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{OA}/\text{OL}$ em 25,0 mL de água deionizada, sendo essa aquecida a 80 °C. Logo em seguida, foram adicionados 100,0 mL de solução aquosa de CTAB (0,1M) e 6,0 g de citrato de sódio, sendo tal mistura agitada 80 °C/2 h. Em seguida, a reação reacional foi resfriada a temperatura ambiente e o pH do sistema foi ajustado a 7,0, mediante adição de solução aquosa de HCl. Em seguida, o sólido obtido ($\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{OA}/\text{OL}/\text{CTAB}$) foi lavado com acetona, sendo descartado o sobrenadante. Por fim, o material transferido foi disperso em água e armazenadas em sistema fechado (Fig. 12).

Figura 12: Processo de transferência de fase das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{OA}/\text{OL}$ para a fase aquosa. (1) Fases imiscíveis das nanopartículas com o surfactante no início do processo; (2) nanopartículas de ferrita de cobalto revestidas com CTAB; (3) processo de separação das

nanopartículas do meio por atração magnética e (4) nanopartículas de ferrita de cobalto dispersas em água.



Fonte: Próprio autor.

4.2.3. Síntese das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$

Em posse das nanopartículas hidrofílicas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ foi iniciado o processo de recobrimento para obtenção das estruturas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$. Desta forma, em balão de três bocas, foram adicionados 50,0 mL de água, 57,14 mL de solução 0,1% de AgNO_3 e 80,0 g das nanopartículas dispersas em 10,0 mL de água deionizada.

Tal mistura reacional foi aquecida até 85 °C/1h, sendo adicionados 4,0 mL de solução 1,0% de borohidreto de sódio (Fig. 13). Após este período, a mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, sendo o sólido filtrado e lavado com água deionizada na proporção de 3:1 (água/amostra). Por fim, as nanopartículas geradas foram separadas com o auxílio de um ímã, sendo posteriormente dissolvidas em água e armazenadas em sistema fechado.

Figura 13: Sistema reacional para produção das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$.



Fonte: Próprio autor.

4.3. Caracterização das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$

As análises de WDXRF e TGA/DSC foram realizadas na Central de Energia e Ambiente (CEA/UFMA). Os ensaios de FTIR e UV-Vis foram realizados no Núcleo de Combustíveis, Catálise e Ambiental (NCCA), ao passo que os espectros de DRX foram obtidos na Central de Materiais (CeMAT/UFMA). A espectroscopia Raman foi realizada no Laboratório de Espectroscopia Vibracional e Impedância (LEVI/UFMA). As imagens MET foram obtidas na UNICAMP, o VSM no Instituto de Física da Universidade Federal de Brasília. E, por fim, os testes biológicos foram realizados no Laboratório de Imunologia Aplicada ao Câncer (LIAC/UFMA).

4.3.1. Espectroscopia de Fluorescência de Raios X por Dispersão de Comprimento de Onda (WDXRF)

A composição elementar e fórmula química das amostras foram estimadas pela técnica de Espectroscopia de Fluorescência de Raios X por Dispersão de Comprimento de Onda (WDXRF), utilizando um S8 Tiger (Bruker) com tubo de Ródio (Rh), o qual foi operado entre 30 – 50 kV/20 - 33 mA, cristais de XS-55, PET, LiF200, XS-GE-55 e colimador de $0,23^\circ$ e $0,40^\circ$, além da utilização de filmes Myler[®] ($3,6 \mu\text{m}$) e recipientes de teflon.

4.3.2. Difractometria de Raios X (DRX)

A identificação das fases presentes da amostra foi realizada por difratometria de raios X (DRX) utilizando um difratômetro da marca Bruker, modelo D8 Advance, com radiação Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) e detector LynxEye operando em 40 kV e 40 mA. Os dados foram obtidos no intervalo angular entre 20 e 100°, com passo de 0,02°, tempo de contagem de passo de 0,5 s e com comprimento de onda da radiação de Cu K α igual a 1,5406 Å. Foi determinado os valores de parâmetros de rede e tamanho de cristalito através do refinamento *Retviold* mediante auxílio do software *Topas*.

4.3.3. Espectroscopia vibracional na região de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi realizada como objetivo de se investigar a superfície dos óxidos obtidos, visando que foram sintetizados na presença de surfactante, ácido oleico, devendo, portanto, apresentar modos vibracionais referente à absorção deste na superfície das nanopartículas. Por tanto, os espectros de vibracionais de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro SHIMADZU, modelo IRprestige-21, usando KBr como agente dispersante. Os espectros foram obtidos nas regiões de 4000 a 400 cm⁻¹ e de 1000 a 400 cm⁻¹ para uma melhor resolução dos modos vibracionais característicos das ferritas. Posteriormente todos os espectros foram refinados por meio de deconvoluções, realizadas através do programa Origin® 8.1, com o objetivo de determinar com precisão o centro dos picos. Mediante aplicação da função *Gaussian*.

4.3.4. Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis)

A técnica de espectroscopia de UV-vis baseia-se em medidas de absorção da radiação eletromagnética, nas regiões visível e ultravioleta do espectro. Mede-se a quantidade de luz absorvida pela amostra e relaciona-se com a concentração do analito. Neste caso, os espectros foram obtidos em um espectrofotômetro SHIMADZU, modelo UV-1800, usando água deionizada como agente dispersante na amostra solúvel em água e tolueno para a amostra insolúvel em água.

4.3.5. Espectroscopia Raman

Os espectros vibracionais Raman foram obtidos num espectrofotômetro Jobin-Yvon, modelo LABRAM-HR, equipado com um microscópio confocal Olympus, empregando objetiva de 10x (resolução lateral de 1,0 mm). Para tanto, foi utilizado um laser He₂/Ne resfriado a ar, na faixa de 632,8 nm, resolução espectral de 1 cm⁻¹ e potência de 12.5 mW. Os espectros foram obtidos na região de 0 a 1000 cm⁻¹. Todos os espectros foram tratados por deconvoluções matemática, com o objetivo de determinar o centro intensidade dos picos de modo mais preciso. Foi utilizado o programa Origin®, aplicando-se linha de base de função Lorentziana.

4.3.6. Análise termogravimétrica e calorimetria exploratória diferencial

O comportamento térmico das amostras foi avaliado mediante técnicas TGA e DSC, em um analisador térmico simultâneo STA 449 F3 – Jupiter, marca Netzsch, utilizando cadinho de alumina, com taxas de aquecimento de 10,0 °C.min⁻¹ e Hélio como gás de purga (50 mL.min⁻¹). As amostras foram analisadas entre 30 – 1400 °C, simultaneamente em módulos TGA e DSC.

4.3.7. Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM)

O estudo do comportamento magnético das amostras sintetizadas foi avaliado segundo magnetometria de amostra vibrante (VSM), utilizando um magnetômetro, modelo MPMS da marca Quantum Design com campo igual a 50 kOe e temperatura de 2 e 300 K.

4.3.8. Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET)

A análise do tamanho do tamanho, distribuição de tamanho, morfologia e homogeneidade das amostras foram realizadas por Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET) As nanopartículas foram dispersas em água por sonicação, seguida de vazamento na tela MET e deixadas secar. Após 30 minutos, a tela MET foi colocada no suporte de amostra de inclinação única e inserida na câmara de carregamento. As imagens de alta resolução foram coletadas a uma voltagem acelerada de 200 kV no instrumento TEM JEOL-2100F. O instrumento também é equipado com detector de espectroscopia de energia dispersiva para análise de composição e mapeamento.

O diâmetro médio das nanopartículas foram determinadas estatisticamente pela contagem de aproximadamente 300 partículas pelo programa ImageJ®, versão 1.45s, e o software OriginPro 8 SRO®, versão v8.0724, para determinação da distribuição estatística Lognormal. Após estes procedimentos determinou-se o grau de polidispersidade para as amostras e considerou-se o limite de monodispersidade de até 10% (HUNTER, 2001).

4.3.9 Ensaio de avaliação da atividade antimicrobiana

a) Padronização dos inóculos

As culturas de micro-organismos foram mantidas a 4°C em ágar nutriente (AN). As amostras foram recuperadas em caldo Caseína Soja (TSA) para as leveduras, e incubadas sem agitação durante 24 horas a 36°C. Posteriormente, os inóculos foram repicados em placas de ágar Mueller Hinton (AMH) e (TSB) 24 horas antes do teste. Foram preparadas suspensões de cultura, diluídas em solução salina 0,85% utilizando a escala de 0,5 de MacFarland até a obtenção de aproximadamente $2,0 \times 10^8$ UFC.mL⁻¹ das leveduras.

b) Determinação da atividade antimicrobiana

Os testes foram realizados com cepas padrão de *Candida albicans* ATCC 10231 e *Candida tropicalis* ATCC 13803. Os compostos foram diluídos e avaliados nas concentrações que variaram de 200 a 0,02 µg/mL⁻¹. Foram utilizadas as metodologias de difusão em ágar por poço e por disco, realizadas conforme recomendações do CLSI (2009a). Utilizaram-se como controle positivo o antifúngico anfotericina (CLSI, 2009b).

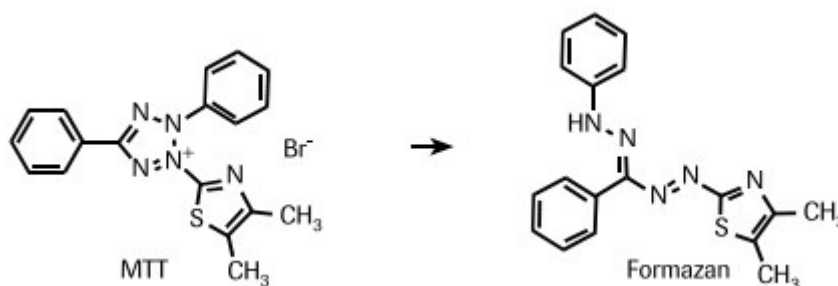
As placas foram inoculadas na superfície pelos micro-organismos com o uso de um *swab* e, então, os poços foram preenchidos com 20 µL do composto na concentração a ser testada. As placas foram incubadas a 35°C por 24, 48 e 72 horas. Os halos de inibição do crescimento microbiano foram medidos em milímetros, com auxílio de uma régua milimetrada.

Os dados obtidos nas avaliações de difusão em ágar foram submetidos à análise de variância (ANOVA), sendo as médias das medidas dos halos comparadas pelo teste Tukey, ambos a 5% de significância, utilizando-se o programa GraphPadPrism 5.0.

4.3.10. Ensaio de viabilidade celular (método MTT)

O ensaio de viabilidade celular foi realizado de acordo com a metodologia descrita por MOSSMAN et al. (1983). Utilizando placas de 96 poços, foram semeadas células GM07492, MCF7 (HeLa). Após 24 horas de tratamento foi adicionado 10,0 µL de solução brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] (MTT 5mg.mL⁻¹) para 100,0 µL de meio contido nos poços. As placas foram incubadas a 37 °C em atmosfera úmida com 5% de CO₂ durante 4 horas. Foi então desprezado o sobrenadante e adicionado 100,0 µL de etanol (C₂H₆O) a todos os poços para dissolver os cristais de formazan. As placas foram homogeneizadas para a completa dissolução dos cristais. Após aproximadamente 15 min, as absorbâncias dos poços foram quantificadas em leitor espectrofotômetro de microplacas, utilizando um comprimento de onda de referência de 570 nm. A estrutura obtida pelo processo de redução do MTT pelas enzimas mitocondriais é mostrado na Fig. 14.

Figura 14: Redução do brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] por enzimas mitocondriais.



Fonte: GOMES, 2008.

A absorbância das células não tratadas foi considerada como 100% de viabilidade, ao passo que as absorbâncias daquelas tratadas com as nanopartículas foram calculadas segundo Eq. 7:

$$\text{Células Viáveis (\%)} = \frac{\text{Absorbância da amostra}}{\text{Absorbância do controle negativo}} \times 100 \quad (7)$$

Em seguida, foram utilizados os índices IC₅₀ a partir da curva dose resposta utilizando o programa estatístico GraphPad Prism®, versão 5.0 (GraphPad Software, San Diego CA, USA).

5. RESULTADO E DISCUSSÃO:

5.1. Síntese das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$, $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$

Para a obtenção das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$, inicialmente fez-se a síntese das nanopartículas magnéticas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ monodispersas mediante recobrimento com as moléculas de oleilamina e ácido oleico utilizando o método solvatermal assistido por micro-ondas. Tal metodologia foi empregada, pois uma significativa redução do tempo de reação e bom rendimento reacional, além de ser capaz de gerar materiais com baixa distribuição de tamanhos de partícula e boa organização estrutural (FERNÁNDEZ-BARAHONA *et al.*, 2019).

Para tanto, este trabalho de pesquisa originou-se a partir de estudos iniciais já realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório Central de Energia e Ambiente. A pesquisa desse estudo avaliou a síntese de sistemas do tipo core-shell de nanopartículas magnéticas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{AO}/\text{OL}$ pelo método solvotermal assistido por micro-ondas nas temperaturas 240, 250, e 260 °C e tempos de reação 2, 5, 10 e 20 minutos com o propósito de investigar a melhor temperatura e tempo de reação na síntese do material. As amostras que apresentaram melhores resultados para uso no desenvolvimento de sistemas *core@shell* para aplicação biológica foram as nanopartículas de CoFe_2O_4 sintetizadas a 240 °C, no tempo reacional de 10 minutos, visto que é o menor tempo onde os parâmetros de rede e os perfis difratográficos foram melhores definidos. A presente pesquisa partiu então da síntese dessa amostra com o intuito de investigar suas propriedades e seu potencial biológico. (SANTANA, 2017).

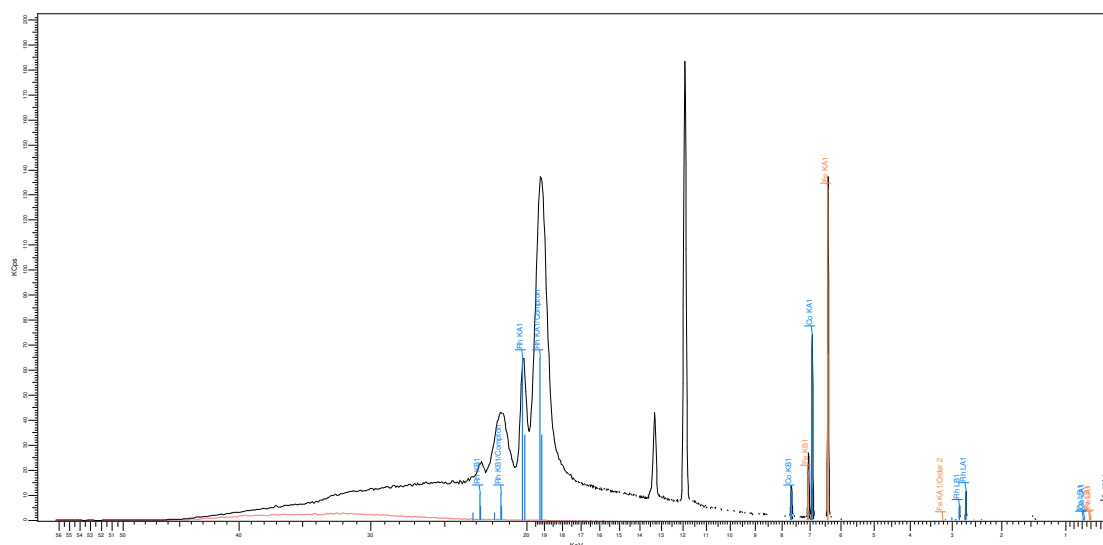
Uma vez geradas as estruturas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ em meio orgânico hidrofóbico, estas foram transferidas para o meio hidrofílico mediante processo de quimissorção de moléculas surfactantes, especificamente brometo de cetiltrimetil amônio (CTAB) na presença de citrato de sódio. Em posse das nanopartículas hidrofílicas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$, foi iniciado o processo de recobrimento para obtenção das estruturas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$, reduzindo AgNO_3 em solução utilizando borihidreto de sódio como agente redutor, no qual revestiu as superfícies das nanopartículas com prata. Ambos os processos foram baseados na síntese do core/shell $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}/\text{Ag}$ relatado por Xu, Hou e Sun (2007).

5.2. Caracterização das ferritas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$

5.2.1. Espectroscopia de fluorescência de raios x por dispersão de comprimento de onda (WDXRF)

Segundo espectro de fluorescência de Raios X (Fig. 15), as amostras $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ são compostas por óxidos de ferro e cobalto como indicados pelas transições espectrais $\text{Fe}_{\text{K}\alpha}$ (0,52 e 6,4 keV), $\text{Fe}_{\text{L}\beta}$ (0,72 keV), $\text{Fe}_{\text{K}\beta 1}$ (7,09 KeV), $\text{Co}_{\text{K}\alpha}$ (6, 9 KeV), $\text{Co}_{\beta 1}$ (0,79 keV) e $\text{Co}_{\text{L}\beta}$ (7,65 keV).

Figura 15: Espectro WDXRF para a amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$.



Deste modo foram obtidos concentrações de $(59,36 \pm 0,28\%)$ de óxido de ferro e $(27,76 \pm 0,38\%)$ de óxido de cobalto, sugerindo uma estequiometria equivalente a $\text{Co}_{0,9}\text{Fe}_{2,1}\text{O}_4$, para a fase inorgânica (*core*).

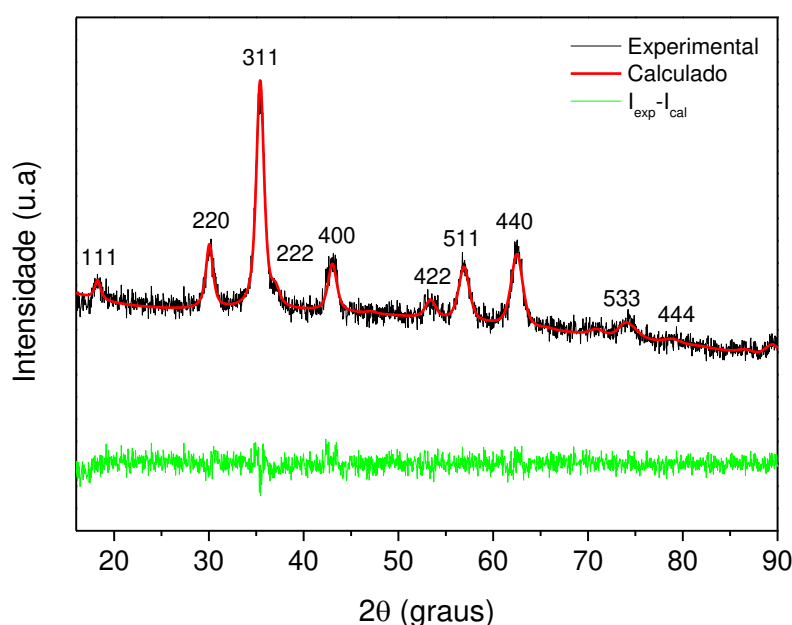
Com base nos resultados, observou-se uma boa correlação e aproximação entre a estequiometria teórica e experimental. O pequeno desvio da estequiometria pode estar associado ao caso específico das ferritas de cobalto, que devido às interações de supertroca entre $\text{Fe}^{3+}_{\text{Td}}-\text{Fe}^{3+}_{\text{Oh}}$ serem diferentes daquelas entre $\text{Co}^{2+}_{\text{Td}}-\text{Fe}^{3+}_{\text{Oh}}$, a ocupação de sítios tetraédricos por íons Co^{2+} pode ser favorecida, levando a ocupação de interstícios octaédricos por íons Fe^{3+} , que deveriam estar preenchidos por Co^{2+} (ALVES JÚNIOR, 2016; BATISTA JÚNIOR, 2012).

5.2.2. Difratometria de Raios X (DRX)

Para o estudo estrutural das nanopartículas, inicialmente o difratograma de Raios X da amostra passou por um tratamento de dados junto à comparação no banco de dados *Joint Committee on Powder Diffraction Standards* (JCPDS) para a determinação qualitativa da fase.

De modo geral, pode-se inferir que o sólido $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ foi gerado como nanoestruturas do tipo espinélio cúbico inverso, de grupo espacial $Fd\bar{3}m$ ($Oh7$), segundo sugerido pela ficha JCPDS 22-1086 (Fig. 16). Não sendo observada a presença de fases contaminantes - fases secundárias.

Figura 16: Difratograma e refinamento Rietveld para a amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



Os índices de Miller referentes aos picos de difração (220), (311), (400), (422), (511), (440) e (533) foram detectados em $30,12^\circ$, $35,51^\circ$, $43,13^\circ$, $53,40^\circ$, $56,92^\circ$, $62,63^\circ$ e $74,24^\circ$, respectivamente.

A partir dos dados obtidos via refinamento *Rietveld* obteve-se as informações acerca dos parâmetros da estrutura cristalina para as nanopartículas de Fe_3O_4 , tais como: parâmetros de rede (\AA), tamanho de cristalito (D), qualidade do refinamento (χ^2), perfil do fator residual (R_w) e microdeformação (ε), conforme Tabela 3.

Tabela 4: Parâmetro de rede e tamanho do cristalito para a amostra CoFe₂O₄/AO/OL obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.

Amostra	a (Å)	D (nm)	χ^2	Rw	ϵ (%)
CoFe ₂ O ₄ /AO/OL	8,398 ± 0,001	6,6 ± 0,104	1,19	2,51	0,1 ± 0,0001

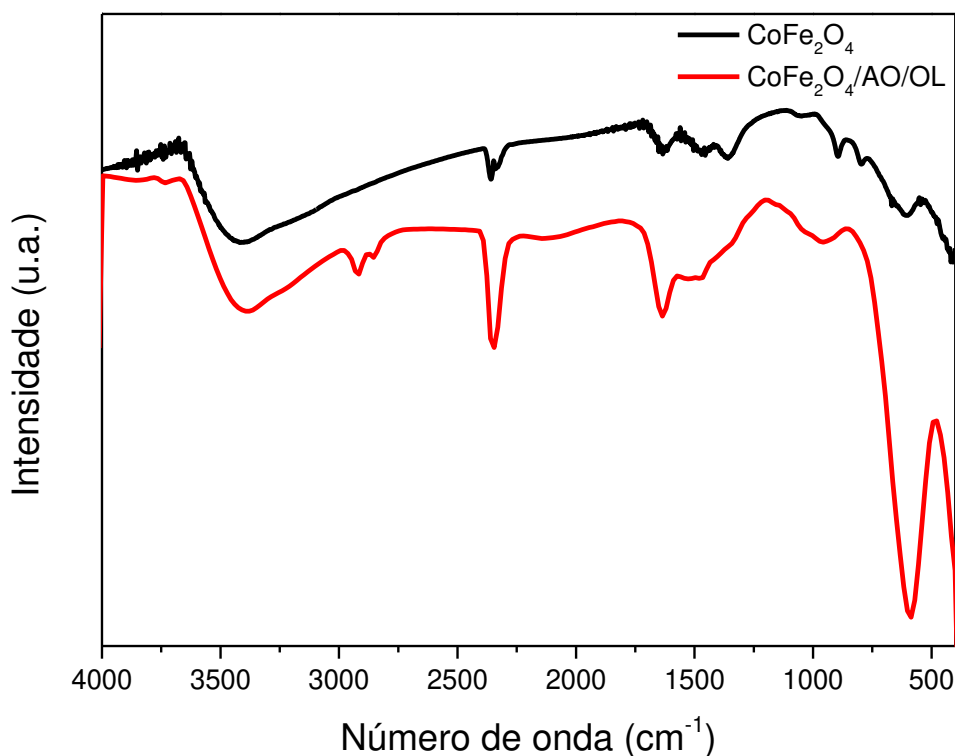
Vale observar que mesmo havendo a quimissorção de moléculas orgânicas sobre a superfície da ferrita, foram obtidos valores de tamanho de cristalito inferiores às ferritas sintetizadas, reportados por SOUNDARARAJAN e KIN (2016), EON et al., (2016), KURTAN et al. (2016) e POURGOLMOHAMMAD, MASOUDPANAH e ABOUTALEBI (2017). Ademais, observou-se que a amostra possui um alto grau de cristalinidade e baixo grau de deformação de suas células unitárias (MAITI et al., 2009).

5.2.3. Espectroscopia vibracional na região de infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi aplicada para avaliar, qualitativamente, a eficiência do processo de recobrimento das nanopartículas com surfactantes, ácido oleico e a oleilamina, além da ligação Fe-O (CORNELL e SCHWERTMANN, 2003).

A Figura 17 apresenta o espectro FTIR para as nanopartículas CoFe₂O₄/AO/AL, obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas, na região de baixa frequência (400 - 800 cm⁻¹). Nesta são observadas duas regiões distintas, sendo uma atribuída para as absorções abaixo de 800 cm⁻¹ relacionada ao metal e oxigênio (M-O) e outra acima de 800 cm⁻¹ associada às moléculas de ácido oleico e oleilamina adsorvidas sobre a superfície das partículas.

Figura 17: FTIR das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.

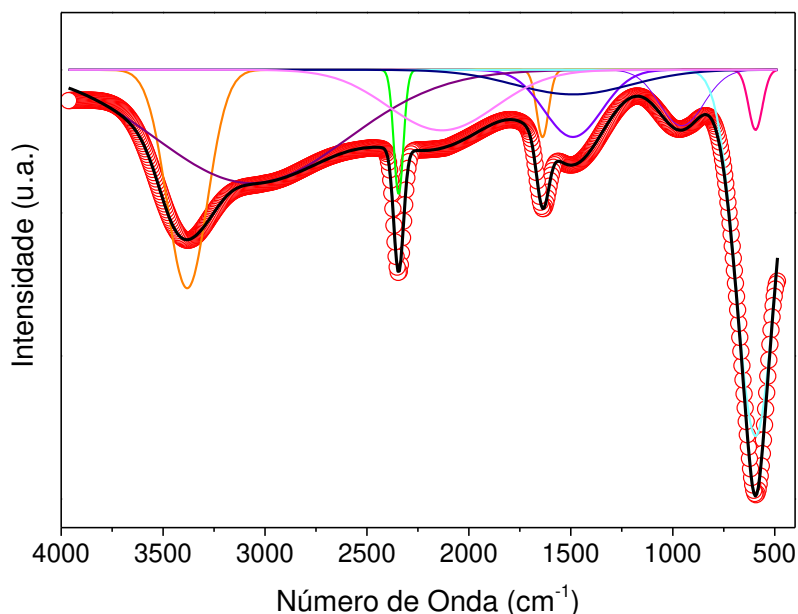


Na Tabela 4 são mostradas as principais atribuições espectrais para as nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, obtidas mediante deconvolução matemática (Fig. 18 e ANEXO).

Tabela 5: Principais modos vibracionais das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.

Amostra	Modo vibracional	Número de onda (cm^{-1})
$\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$	$\nu(\text{O-H})$	3374
	$\nu_{\text{ass}}(\text{CH}_2)$	3064
	$\nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-)$	1638
	$\nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-)$	1489
	$\nu(\text{Fe-O})$	594

Figura 18: Deconvolução matemática do espectro vibracionais na região do infravermelho das nanopartículas CoFe₂O₄/AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



Segundo Wu et al. (2004), nas estruturas core@shell, as moléculas do surfactante normalmente interagem com a superfície da nanopartícula através do grupo carboxilato (COO⁻), caso presentes, mediante formação de ligações monodentadas, bidentadas ou bidentada por ponte. Assim, para a molécula de ácido oleico livre, a absorção do grupo $\nu(\text{C}=\text{O})$ são normalmente situadas entre 1720 e 1705 cm⁻¹, sendo aqui observadas em 1638 cm⁻¹ indicando a ligação destes grupos quimissorvidos na superfície das nanopartículas. (WU et al., 2004).

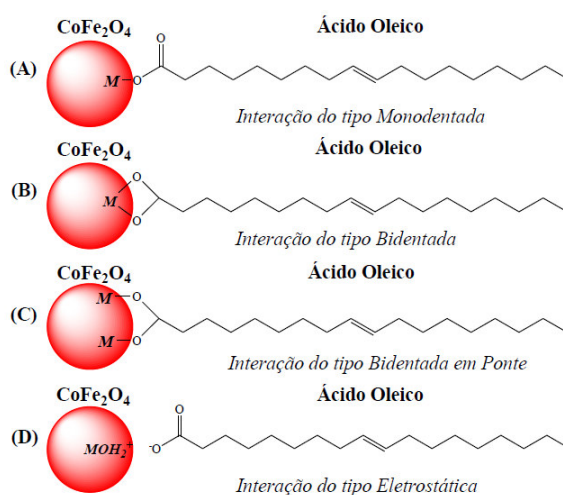
Já o modo vibracional em 3374 cm⁻¹ é atribuído ao estiramento da ligação O-H de moléculas de água adsorvida na superfície das nanopartículas; enquanto, aos modos vibracionais presentes em 3064 cm⁻¹ são alusivos ao estiramento assimétrico dos grupos (CH₂) (VIALI, 2009; EON et al., 2016). Os modos vibracionais referentes a moléculas de CO₂ adsorvidos a superfície dos sólidos aparece em 2344 cm⁻¹ (POURGOLMOHAMMAD et al., 2017; SAFI et al., 2016).

Por fim, a ausência de modos vibracionais na região de 660 cm⁻¹ seria um indicativo que a fase espinélio foi gerada de modo inverso (parâmetro de inversão $x = 0$) já que os mesmos estariam relacionados aos estiramentos $\nu(\text{Co-O})$, em sítios tetraédricos (GUIVAR, et al 2015).

Como o tipo de interação entre a molécula surfactante e a superfície das nanopartículas é determinante na estabilidade coloidal da dispersão, um parâmetro importante é a distância (Δ), entre as bandas relativas aos modos de estiramento assimétrico e simétrico de grupos carboxilato, que pode ser usada para identificar o tipo de interação estabelecida entre o

carboxilato e o metal (Fig. 19). Uma distância Δ situada entre 200 e 320 cm^{-1} corresponderia à interação monodentada, mas também pode indicar interações de caráter iônico. Δ menores que 110 cm^{-1} corresponderiam à interação bidentada; enquanto que, valores entre 140 cm^{-1} a 190 cm^{-1} correspondem à interação bidentada em ponte.

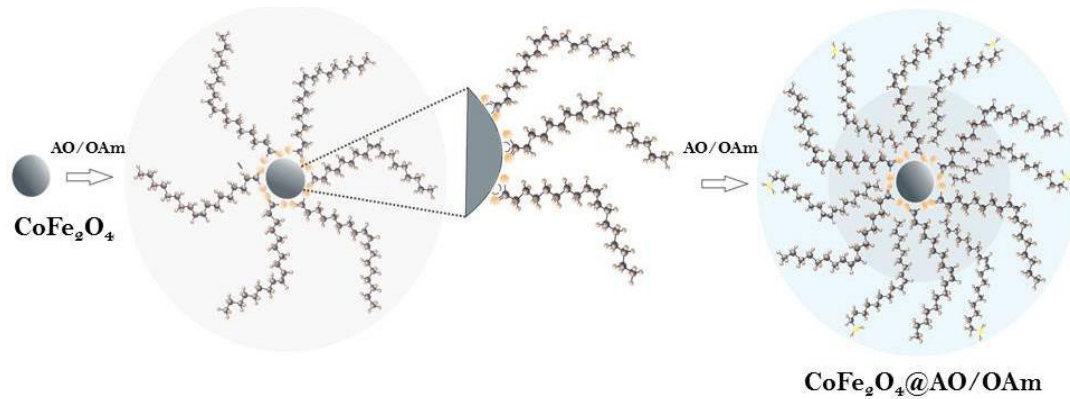
Figura 19: Representação esquemática das interações (a) monodentadas, (b) bidentadas, (c) bidentadas em ponte e (d) interações eletrostáticas dos íons metálicos na superfície das nanopartículas.



Fonte: Adaptado de ALVES JÚNIOR, 2016.

Neste trabalho verificou-se que $\Delta = \nu_{\text{ass}}(\text{COO}^-) - \nu_{\text{sim}}(\text{COO}^-) = 1638 - 1489 = 149$, sugerindo que a molécula de ácido oleico interage com os átomos da superfície da ferrita de cobalto com uma coordenação do tipo bidentada em ponte (ALVES JÚNIOR, 2016), como ilustrado na Figura 20.

Figura 20 Representação esquemática do processo de funcionalização da superfície das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



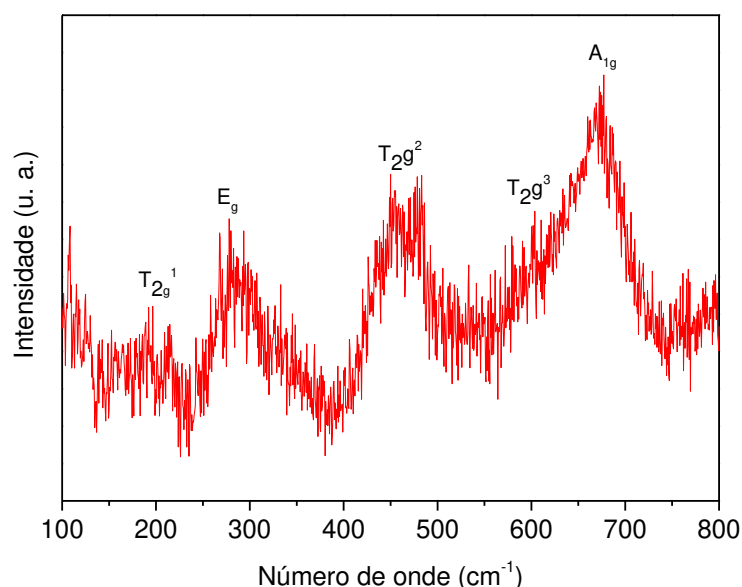
5.2.4. Espectroscopia Raman

Conforme a Teoria do Grupo e Análise de fator de grupo as estruturas do tipo espinélio de grupo espacial com grupo pontual dá origem a 17 modos vibracionais descritos como abaixo:

$$\Gamma_{\text{TOTAL}} = A_{1g}(R) \oplus E_g(R) \oplus T_{1g}(\text{acústico}) \oplus 3T_{2g}(R) \oplus 2A_{2u} \oplus 2E_u \oplus 4T_{1u}(IR) \oplus 2T_{2u}$$

Destes apenas cinco modos vibracionais são ativos no Raman ($A_{1g}(R) \oplus E_g(R) \oplus 3T_{2g}(R)$), sendo: A_{1g} , E_g , e três modos T_{2g} . Tais atribuições são referentes aos fônons correspondentes aos sítios de simetria tetraédrica e aos átomos de oxigênio (SHEBANOVA e LAZOR, 2003). No caso dos espinélios, o modo A_{1g} é caracterizado pelo estiramento simétrico dos átomos de oxigênio em relação aos átomos de ferro situados no sítio tetraédrico (E_g), que corresponde a uma flexão simétrica desses átomos de oxigênio, enquanto que os modos (T_{2g}) são distribuídos em um modo caracterizado pelo movimento de translação dos átomos (T_{2g}^1); estiramento assimétrico dos átomos de oxigênio (T_{2g}^2) e flexão assimétrica dos átomos de oxigênio (T_{2g}^3) (LETTI, 2013). A Figura 21 mostra os espectros Raman das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$.

Figura 21: Espectros Raman das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



A vibração em 459 cm^{-1} é ocasionada pela vibração da ligação $\text{Fe}^{3+}\text{-O}^{2-}$ (sítio octaédrico) e os modos entre $620\text{-}680$ são atribuídos às transições de ligações $\text{Fe}^{3+}\text{-O}^{2-}$ (sítio tetraédrico). À representação E_g foi atribuída o modo vibracional em 293 cm^{-1} . O modo vibracional em 459 cm^{-1} foi associado ao T_{2g}^2 e os modos entre $598\text{-}702\text{ cm}^{-1}$ foram atribuídos à representação A_{1g} , sendo que os modos entre $598\text{ - }644\text{ cm}^{-1}$ são provocados pela ligação $\text{Fe}^{3+}\text{-O}^{2-}$ nos sítios octaédricos e o modo em 672 cm^{-1} ocorrem devido à ligação $\text{Fe}^{3+}\text{-O}^{2-}$ nos sítios tetraédricos (GYERGYEK, et al 2011; WU, et al 2004).

Tabela 6: Modos vibracionais ativos Raman das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.

Amostra	Modos vibracionais (cm^{-1})				
	A_{1g}	E_g	T_{2g}^1	T_{2g}^2	T_{2g}^3
$\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$	672	293	182	459	633

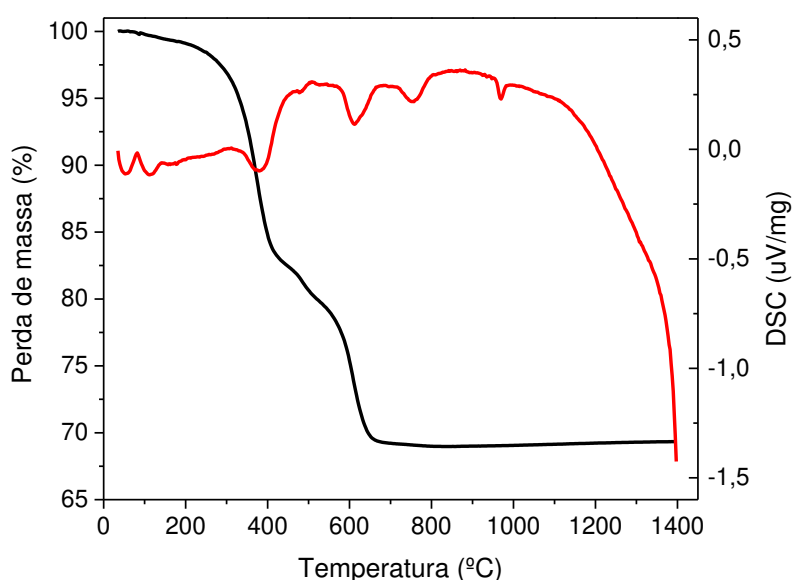
5.2.5. Análise Térmica e calorimétrica

A estabilidade térmica das nanopartículas foi avaliada por meio da Análise Termogravimétrica (TGA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) (Fig. 22). Tal estudo

teve com o objetivo avaliar o comportamento do sólido supracitado frente ao aquecimento durante o processo de transferência de fases e recobrimento com o metal Ag. Desta forma, na Figura 22 são mostradas as curvas TG e DSC das nanopartículas CoFe₂O₄/AO/OL.

De modo geral, a decomposição térmica do CoFe₂O₄/AO/OL é um processo complexo que envolve um conjunto de reações em estado sólido paralelas. Assim, de acordo com a curva termogravimétrica, a cinética de decomposição seria composta por quatro etapas distintas com formação de um óxido residual. Entretanto, de acordo com o ensaio calorimétrico, a curva DSC apresentou seis picos endotérmicos, uma vez que dois destes estariam relacionados à transição de fases dos óxidos formados ($T > 700$ °C).

Figura 22: Curvas TG e DSC das nanopartículas CoFe₂O₄/AO/OL obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.



Não obstante, o CoFe₂O₄/AO/OL apresentou-se termicamente estável até $T_i \approx 160$ °C, uma vez que o primeiro evento de decomposição ($T_{\text{onset}} = 87,6$ °C) seria atribuído a apenas à perda de umidade residual do pó. Já a segunda etapa ($T_{\text{onset}} = 325,1$ °C) abrange uma ampla faixa de temperatura no qual apresenta um pico bem definido na DTG com uma perda de massa significativa, podendo este ser associado à dissociação de moléculas de oleato mediante a ligação fraca do complexo metal-oleato. Esta é considerada a faixa limite para decomposição completa ou reestruturação do complexo da ferrita com o oleato, no qual o pico endotérmico mais amplo e assimétrico exibido pela curva DSC corresponde a um evento que requer uma quantidade significativa de calor com uma reação de dissociação, e distribuição de

temperaturas para as transições das moléculas. De forma contrária, se essa transição fosse bem definida esperaria um pico agudo. Assim, as posteriores etapas também sugerem a remoção sequencial dos ligantes de ácido oleico restantes. (HERRERA et al., 2013; CHEN et al., 2018)

O terceiro evento térmico ($T_{\text{onset}} = 471 \text{ }^\circ\text{C}$) pode ser relacionado à clivagem das estruturas de ácido oleico quimissorvidas no óxido com subsequente formação de núcleos metaestáveis entre a ferrita e as espécies de oleato. A quarta perda de massa ($T_{\text{onset}} = 583,8 \text{ }^\circ\text{C}$) estaria relacionada a decomposição de fragmentos de hidrocarbonetos depositados no sólido. Por fim, assim como sugerido por Hamad e colaboradores (2014), acima de $600 \text{ }^\circ\text{C}$ ter-se-ia o início do processo de reestruturação da amostra (residual de 69.23%) (Tabela 7).

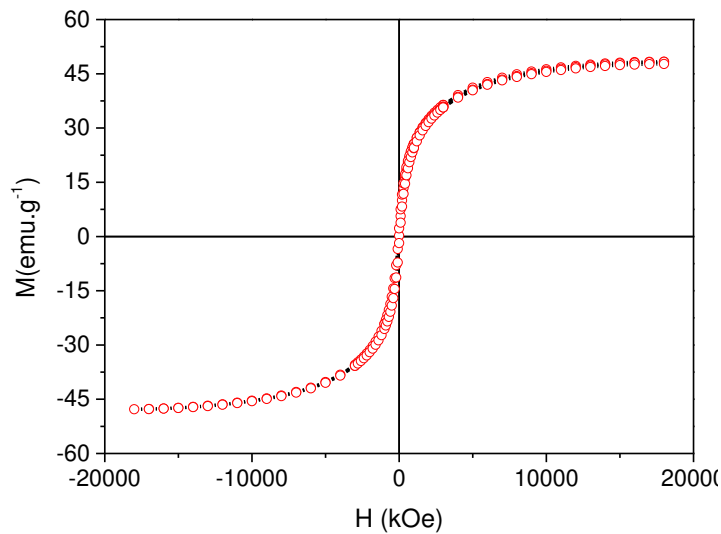
Tabela 7: Parâmetros térmicos das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.

Parâmetros	Eventos térmicos			
	1° etapa	2° etapa	3° etapa	4° etapa
$T_i \text{ (}^\circ\text{C)}$	58,0	160,0	448,6	532,80
$T_f \text{ (}^\circ\text{C)}$	152,0	448,9	532,8	700,9
$T_{\text{onset}} \text{ (}^\circ\text{C)}$	87,6	325,1	471,8	583,8
$\Delta m \text{ (\%)}$	0,62	16,89	2,83	10,43

5.2.6. Comportamento magnético

As propriedades magnéticas da amostra foram determinadas pela técnica de magnetometria de amostra vibrante. Essa técnica consiste em vibrar a amostra em uma frequência definida e, desta forma, medir a corrente induzida pela amostra em bobinas estrategicamente posicionadas, aplicando-se a lei de Faraday. Assim, a variação da magnetização em função do campo magnético incidente, a 300 K , é mostrada na Figura 23.

Figura 23: Curvas histerese magnéticas (300 K) das nanopartículas CoFe₂O₄/AO/OL obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



É possível observar que as nanopartículas de CoFe₂O₄/AO/OL apresentam um comportamento superparamagnético característico com baixo campo coercitivo, em cujo ordenamento dos momentos magnéticos frente ao campo externo (H) é expresso como uma curva sigmoide. Desta forma, o valor da magnetização de saturação (M_s) das amostras foi obtido através da extrapolação da curva no limite de ($1/H$) tendendo a zero, em cujo campo H tendendo ao infinito.

Desta forma, a magnetização de saturação (M_s) calculado foi de 48,01 emu.g⁻¹, ao passo que a coercividade magnética ($-H_c$) e a magnetização residual (M_r) foram iguais a 0,06 kOe e 2,92 emu.g⁻¹, respectivamente. O valor de M_s encontrado está de acordo com Gyergyek et al., (2012), no qual sintetizou ferrita de cobalto também funcionalizada com ácido oleico e oleilamina com valor M_s de 48,01 emu.g⁻¹. Vale observar que o alto valor de magnetização de saturação pode estar associado a um efetivo alinhamento dos momentos dos átomos nos sítios tetraédricos e octaédricos (PERSIS, et al 2016; MEHTA, et al 2009).

Ainda que os valores de M_r e H_c não sejam exatamente zero, condição *sine qua non* para um material ser considerado superparamagnético, estes podem ser considerados inexpressivos uma vez que a razão (M_r/M_s) - que relaciona o potencial de magnetização do material em termos de orientação de momentos magnéticos, quando da retirada do campo externo - indica uma alta perda de orientação dos momentos ($M_r/M_s = 0.060$).

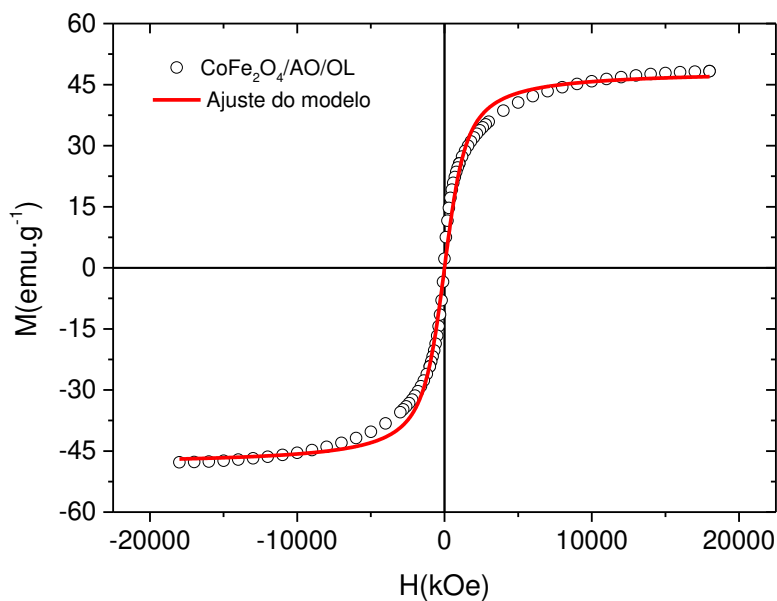
Sabendo-se que as curvas de magnetização de materiais superparamagnéticos podem ser descritas pela teoria de Langevin, foi possível obter o valor do diâmetro médio teórico da nanopartícula (FÉLIX, 2017).

Para tanto, realizou-se o ajuste dos dados experimentais com base na função de Langevin, onde se considera que o sistema se comporta como um caso típico de paramagnetismo clássico. No entanto, o cálculo foi pautado em função do volume médio $\langle V \rangle$ em detrimento aos momentos magnéticos médio $\langle \mu \rangle$, conforme a Eq. 8. A curva de histerese e o ajuste conforme função de Langevin para as nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ são apresentados na Figura 24.

$$M = M_s \left[\coth(xH) - \frac{1}{xH} \right] \quad (8)$$

na qual: $x = \frac{M_s \cdot V}{k_B T}$ e expressa o valor obtido a partir do ajuste matemático.

Figura 24: Ajuste da curva magnética segundo modelo Langevin das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



Não obstante, mediante ajuste da curva de magnetização em função do campo a 300 K (Fig. 23), obtêm-se o valor de diâmetro médio das partículas ($\langle D \rangle$), assumindo-se que:

$$\langle D \rangle^3 = \frac{6K_B T x}{M_s \pi} \quad (9)$$

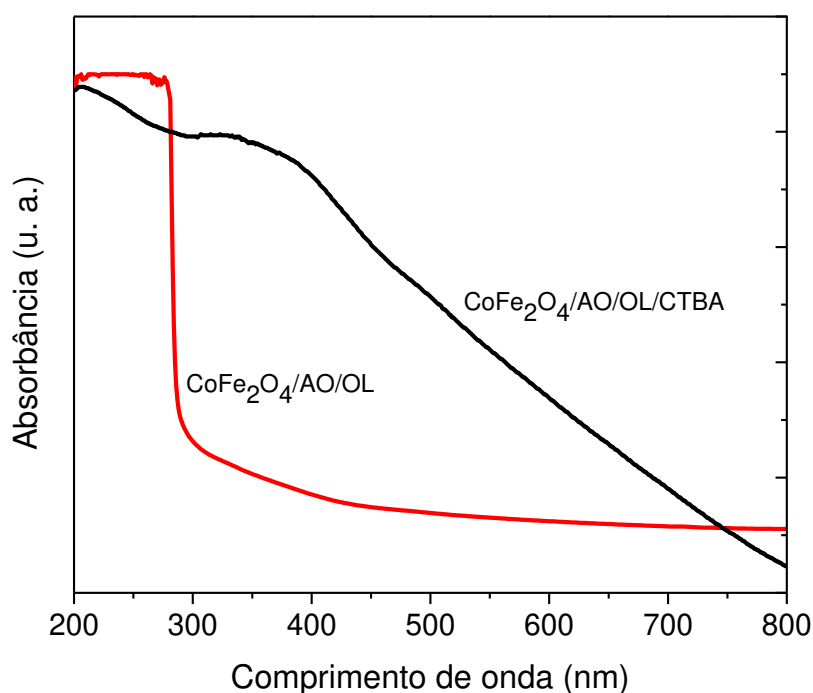
na qual, K_B é a constante de Boltzman, T é a temperatura e M_s a magnetização de saturação. Portanto, o tamanho médio das partículas, estimado com base nas curvas de magnetização foi de 8,23 nm, valor este próximo ao anteriormente calculado por DRX ($\approx 6,64$ nm).

5.3. Transferência de fase das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ para o meio aquoso

5.3.1. Espectroscopia Uv-visível

As nanopartículas geradas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas, apresentam caráter hidrofóbico, e o recobrimento com a prata para formar o core@shell acontece em meio aquoso. Portanto se faz necessário realizar o processo de transferência das nanopartículas da fase hidrofóbica para a fase hidrofílica. Para tanto, foi empregado o surfactante CTAB como agente de transferência de fase, e o citrato de sódio como componente estabilizador. Na Figura. 25 são mostrados o espectros UV-vis das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, antes e após sua modificação com o referido tensoativo.

Figura 25: Espectros UV-vis das nanopartículas de das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTBA}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.

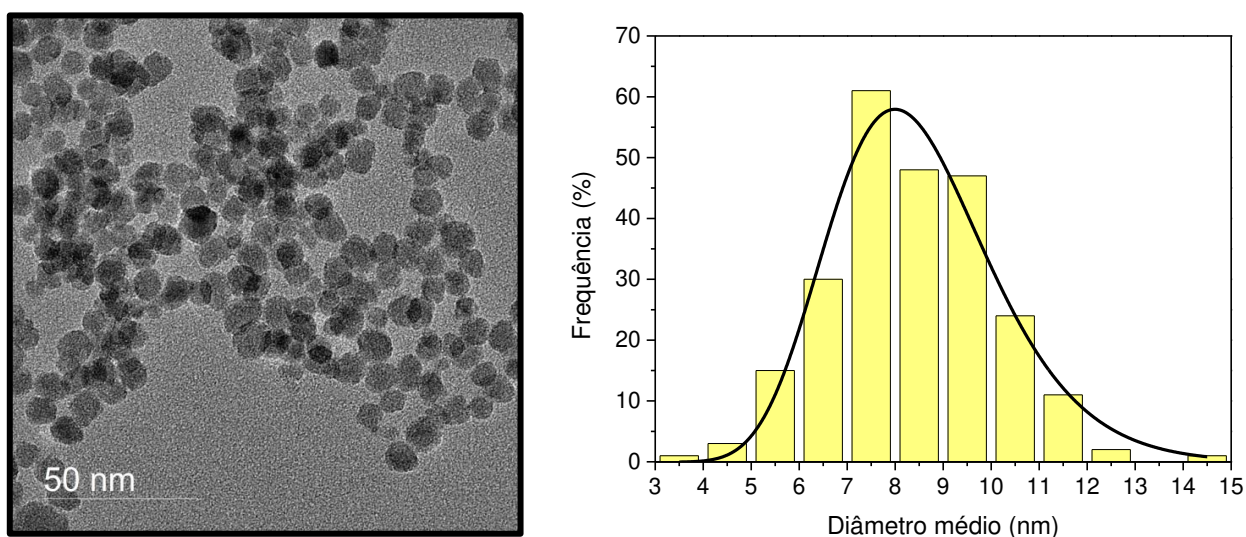


De acordo com GUIVAR *et al.* (2015), o espectro UV-vis de ferritas recobertas com oleilamina e ácido oleico exibem uma cauda de absorção larga característica destas espécies. Comparando os espectros para as nanopartículas de CoFe_2O_4 antes e após o revestimento com CTBA, foi observado uma banda caldada na região do comprimento de 330 nm de acordo com a deconvolução, referente ao bromo livre mas não quimissorvido na superfície, indicando desta forma, um excesso de bromo na amostra. De acordo com a literatura, o nanoestruturado $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ apresenta uma banda de absorção em 265 nm, referente a uma transição eletrônica (d-orbitais) do complexo $\text{Fe}^{3+}/\text{Br}^-$ em solução aquosa. (DUARTE *et al.*, 1998; GUIVAR *et al.*, 2015).

5.3.2. Microscopia Eletrônica de Transmissão

O tamanho e formato de nanopartículas são parâmetros fundamentais para avaliar a biodisponibilidade e grau de biocompatibilidade, fazendo-se necessário a determinação desses aspectos para testes *in vitro* e *in vivo* (FONTANIVE, 2012). A microscopia eletrônica de transmissão obtida para a amostra sintetizada é mostrada na Figura 26.

Figura 26: Microscopia eletrônica de transmissão e histograma de distribuição das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTBA}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



De modo geral, a morfologia da superfície das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTBA}$ se apresentaram parcialmente esféricas, com controle de tamanho e bem distribuídas. Tal fato

foi avaliado por Vadivel et al., (2016) onde constatou que quando puro (CoFe_2O_4) as nanopartículas tendem a se aglomerar devido a interação magnética das mesmas, contudo as aglomerações foram significativamente reduzidas quando CTAB é adicionado na superfície das nanopartículas reduzindo essas interações. Alves Júnior (2016) sintetizou via método de co-precipitação nanopartículas de ferrita de cobalto funcionalizadas com ácido oleico e oleilamina, obtendo nanopartículas com morfologia cúbica irregular e uma pequena fração de nanopartículas com morfologia esférica. Andersen e Cristensen (2015) observaram em seu trabalho que partículas maiores que 20 nm tendiam ao formato cúbico ou octaédrica.

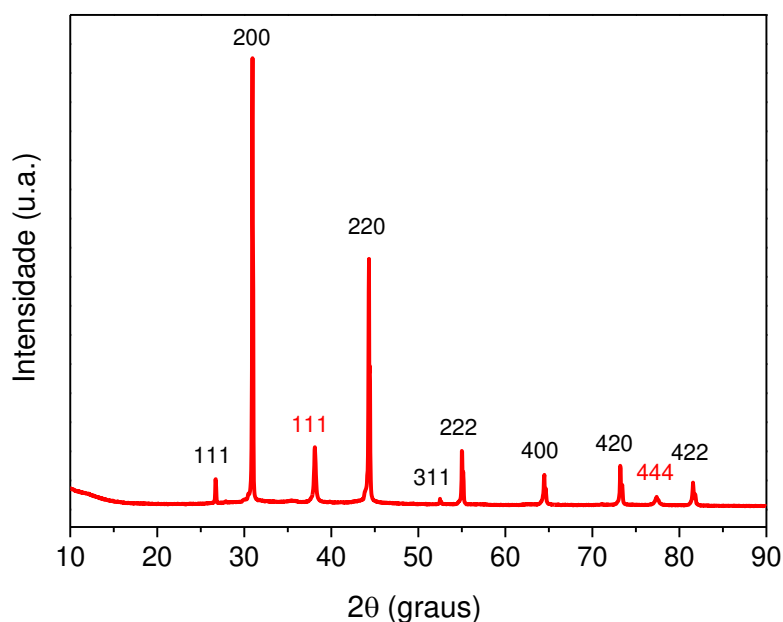
Constatou-se que a síntese das nanopartículas de ferrita de cobalto via método solvotermal assistido por micro-ondas funcionalizadas com surfactantes foi capaz de gerar nanopartículas com boa morfologia e controle estrutural. O diâmetro médio das nanopartículas foram determinadas estatisticamente pela contagem de aproximadamente 180 partículas pelo programa ImageJ (software livre) versão 1.45s e utilizando a função *Frequency Counts* para determinação do histograma seguido da função *Nonlinear Curve Fit (Lognormal)*, ambas do software OriginPro 8 versão v8.0724, para determinação da distribuição estatística Lognormal. A determinação do diâmetro das partículas revelou uma média de $8,34 \pm 0,13$ nm, valor aproximado ao determinado mediante ajuste da curva de magnetização segundo equação de Langevin da amostra (8,23 nm). Portanto, as imagens da micrografia das nanopartículas de ferrita de cobalto são condizentes com o esperado.

5.4. Caracterização das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$

5.4.1. Difractometria de Raios X (DRX)

No intuito de avaliar a eficiência do processo de recobrimento das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ pelo metal prata, foi novamente empregado a técnica de DRX, conforme mostrado na Figura 27.

Figura 27: Difratoograma das nanopartículas de das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ obtida pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.

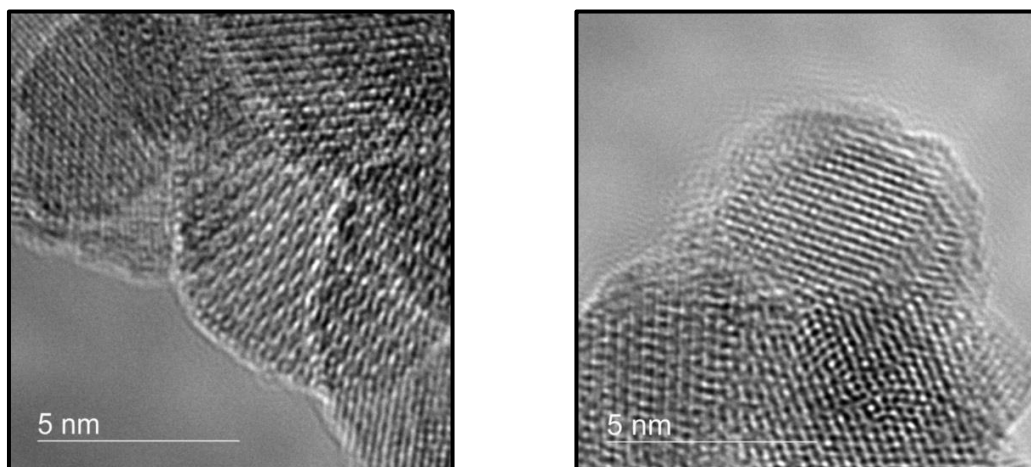


De modo geral foram observados difrações dos planos cristalográficos em $26,73^\circ$ (111), $30,93^\circ$ (200), $44,32^\circ$ (220), $52,46^\circ$ (311), $55,02^\circ$ (222), $64,64^\circ$ (400), $73,18^\circ$ (420); e $81,39^\circ$ (422) conforme ficha cristalográfica JCPDS 01-079-0149 referente ao brometo de prata (fase secundária) com estrutura cristalina cubica. Já os picos de difração em $38,12^\circ$ (111) e $77,33^\circ$ (311) indicam a presença da prata metálica com estrutura cúbica, conforme JCPDS 00-004-078. Por fim, é possível inferir que o processo de formação do *core@shell* não reduziu significativamente a cristalinidade da amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$.

5.4.2. Microscopia Eletrônica de Transmissão

A morfologia das nanopartículas das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ também foi avaliada por meio da Microscopia Eletrônica de Transmissão (Figura 28).

Figura 28: MET das nanopartículas de das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ obtida pelo método solvotermal assistido por micro-ondas.



De acordo com as micrografias obtidas, as superfícies das nanopartículas apresentam uma camada sobreposta a estas, sendo atribuída ao brometo de prata e/ou prata metálica. Foram ainda estimados os diâmetros médios das nanopartículas em 25,00 nm, a partir de outra imagem que apresentou visualização de uma maior quantidade das nanopartículas. A distância interplanar das $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ foi determinado em 0,2 nm, em cujos planos cristalográficos preferenciais do brometo de prata e prata metálica foram compatíveis com (200) e (111), respectivamente.

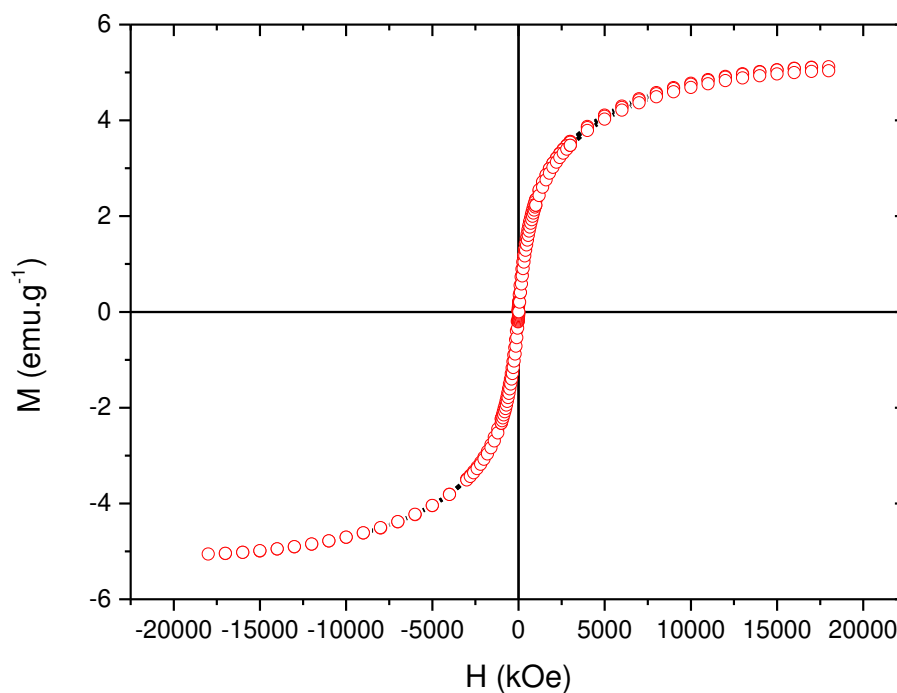
5.4.3. Comportamento Magnético

As características magnéticas das amostras $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ também foram analisadas por meio da técnica VSM, conforme curva de histerese magnética apresentada na Figura 29.

De modo geral, o material apresentou um comportamento superparamagnético característico (curva de histerese sigmoideal), em cujo: $M_s = 5,12 \text{ emu.g}^{-1}$, $-H_c = 0,03 \text{ kOe}$ e $M_r = 0,109 \text{ emu.g}^{-1}$

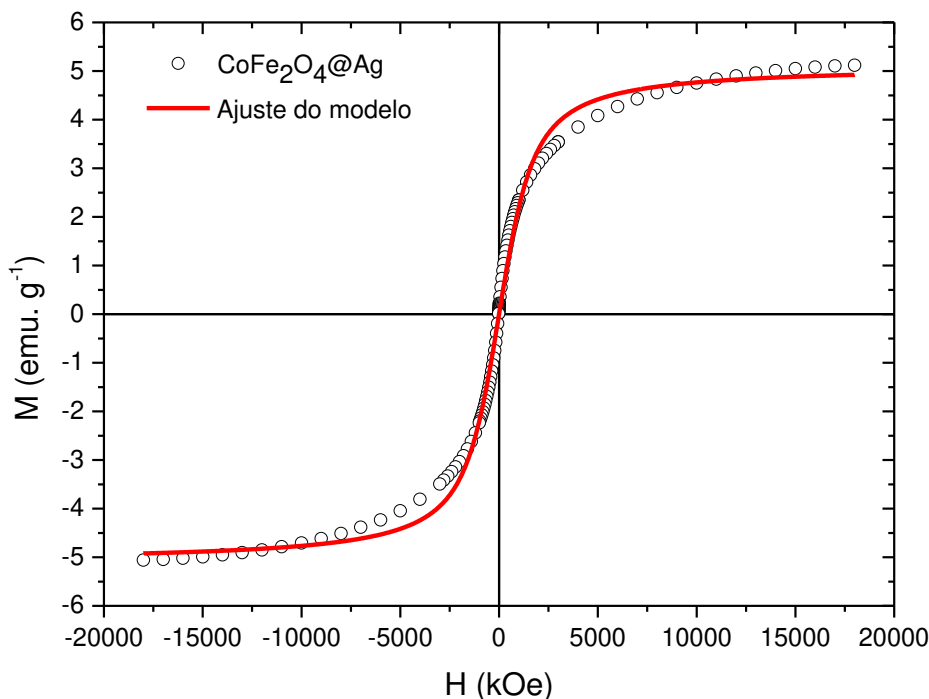
Vale pontuar que a redução da magnetização de saturação do material devido ao recobrimento com um metal, também foi relatado por Nonkumwong et al. (2016), na qual a M_s da MgFe_2O_4 decaiu de $53,92 \text{ emu.g}^{-1}$ para $2,52 \text{ emu.g}^{-1}$ quando da quimissorção com ouro na estrutura $\text{MgFe}_2\text{O}_4@Au$.

Figura 29: Curvas histerese magnéticas (300 K) das nanopartículas CoFe₂O₄@Ag obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



O diâmetro médio das nanopartículas CoFe₂O₄@Ag, calculado por meio da equação (9), conforme a função de Langevin (Fig. 30), foi de aproximadamente 15,55 nm. O aumento deste parâmetro, em comparação ao diâmetro da CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB, pode ser atribuído a deposição da prata metálica (metal diamagnético, $\chi_v = -2,6 \times 10^{-5}$) sobre o sólido como já sugerido pela diminuição significativa da saturação da amostra (SOUZA JÚNIOR, 2012; KOOTI et al., 2013).

Figura 30: Ajuste da curva magnética segundo modelo Langevin das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



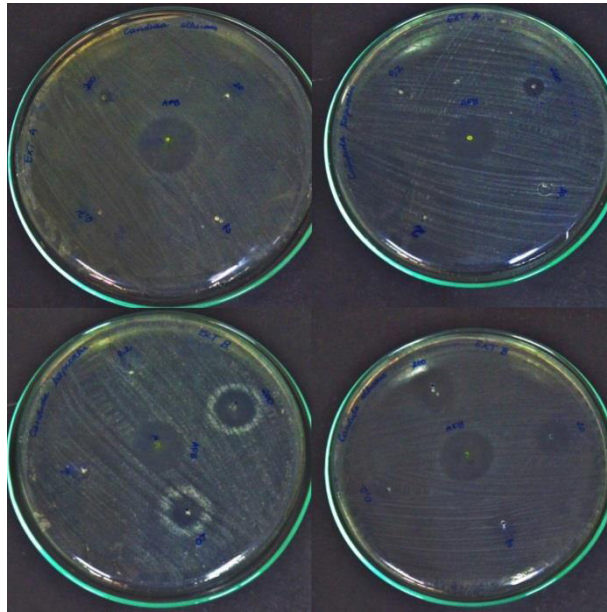
5.5. Medidas Biológicas

Após a caracterização física dos compostos, com o intuito de descobrir as possibilidades sobre o potencial biológico das amostras, foi realizado primeiramente um estudo microbiológico no qual avaliou o potencial antimicrobiano em duas cepas comerciais *Candida Tropicalis* e *Candida Albicans*, e posterior a isso, o estudo de citotoxicidade dos compostos.

5.5.1. Teste microbiológico de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$

Nos bioensaios de difusão em ágar em placa de Petri (Fig. 31), verificou-se que $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ inibiu o crescimento dos dois fungos analisados (*Candida albicans* e *Candida tropicalis*) com formação de halos de inibição ao redor dos poções onde foram depositados as soluções testadas. No entanto, para o composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$, não foi verificada a inibição da levedura *Candida Albicans*, apenas na levedura *Candida tropicalis* (Fig. 32), com halo de inibição de 10 mm na maior concentração, $200 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

Figura 31: Esquema de inoculação dos fungos e amostras em placas de Petri



Verificou-se a presença do halo de inibição nas concentrações de 20 e 200 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ do composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ para as duas leveduras. Os autores atribuem esta atividade inibitória ao alto magnetismo da amostra e seu reduzido tamanho de partícula mediante interação com a membrana celular, causando vazamento dos componentes intracelulares, resultando em ruptura da membrana celular e, portanto, levando à apoptose celular (GHOLAMI et al., 2016).

Jones et al., (2008) propõem que a atividade fungicida de compostos de prata podem estar relacionada a formação de radicais livres de peróxido de hidrogênio ou ânion superóxido no meio celular. Já Ankamwar (2007) sugeriu que o oxigênio dissolvido para criar peróxido de hidrogênio poderia ainda reagir com íons ferrosos para produzir radicais hidroxilas que causam estresse intracelular, polissacarídeos despolimerizados, danos na fita de DNA levando à necrose celular. Kooti et al, (2013), por sua vez, sugerem que a atividade antimicrobiana das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$, obtidas via método combustão, se deve unicamente a liberação da prata no meio orgânico.

Segundo Filho e colaboradores, a prata nanométrica tem efeitos quânticos e de superfície que não são encontrados na forma maciça, havendo uma mudança nas propriedades químicas, mecânicas, ópticas, elétricas e magnéticas que provocam efeitos bactericidas, anti-fúngicos, anti-virais, anti-inflamatórios e outros. Uma vez em contato com os tecidos, perturba a estabilidade eletrostática e permeabilidade seletiva das membranas celulares aos cátions de K^+ e Na^+ , modificando a produção mitocondrial de adenosina trifosfato (ATP). Esse mecanismo de lesão torna os microorganismos vulneráveis à sua ação microbicida de amplo

espectro, sobre agentes gram-positivos, gram-negativos e inclusive cepas resistentes a antibióticos. Por isso, sua associação em formulação farmacêutica traz performance superior à atividade bactericida de diversos antibióticos como Penicilina G, Amoxicilina, Eritromicina e Vancomicina contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. A forma de concentração das nanopartículas também influenciam, formas especialmente projetadas, esféricas, em forma de bastão, triangulares e outras tem o objetivo de ter maior razão área/voluma para aumentar seu poder anti microbiano. Entretanto, a níveis acima de 15 ppm tem efeitos citotóxicos significantes nas células mononucleares periféricas e causam inibição de produção de citocinas induzidas por fitohemaglutininas perturbando a dinâmica do Sistema imunológico.

Não obstante, a amostra $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ mostrou-se eficiente na inibição dos dois fungos tanto na concentração de $200 \mu\text{g.mL}^{-1}$, quanto na de $20 \mu\text{g.mL}^{-1}$ supracitadas após 24 horas de permanência, permanecendo estável em 48h e 72h. Quando em concentrações de $200 \mu\text{g.mL}^{-1}$, o mesmo apresentou bom potencial fungicida sendo esta próxima da inibição da droga padrão – Anfotericina ($16 \mu\text{g.mL}^{-1}$) - empregado como controle positivo durante o experimento.

Figura 32: Eficácia do tratamento da levedura *Candida tropicalis* com os compostos $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ em função do tempo.

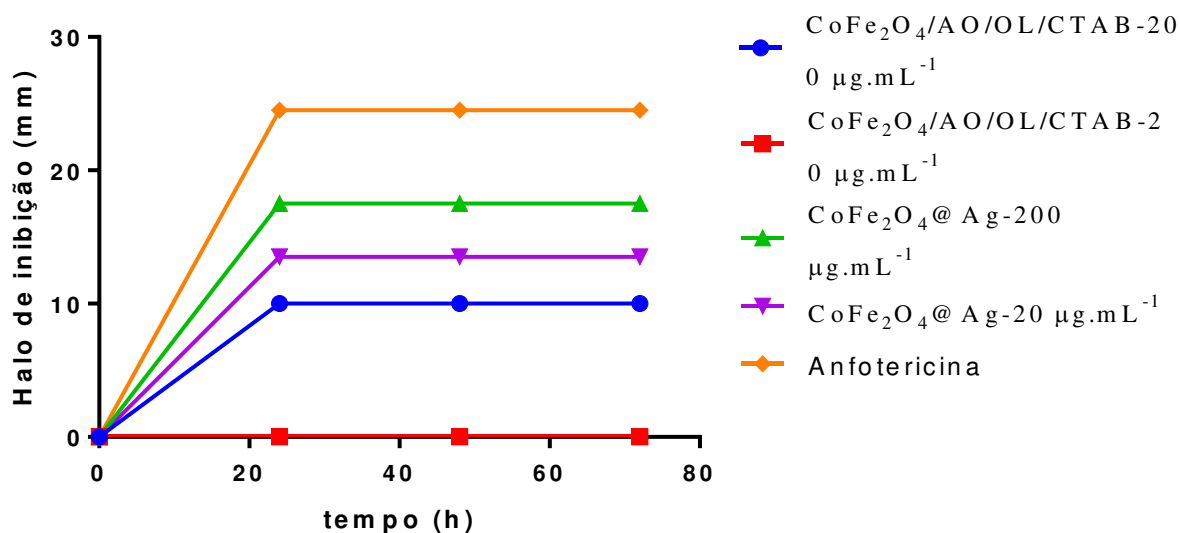
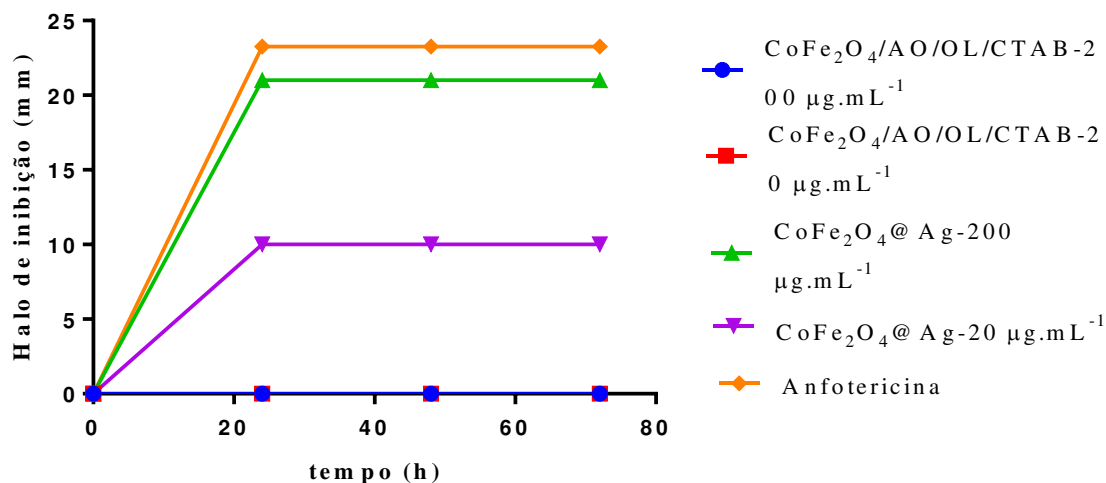


Figura 33: Eficácia do tratamento da levedura *Candida albicans* com os compostos $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ e $\text{CoFe}_2\text{O}_4@Ag$ em função do tempo



5.5.2. Teste de citotoxicidade

De acordo com o Órgão Internacional de Padronização (International Standard Organization, ISSO 10993), o ensaio de citotoxicidade *in vitro* é o primeiro teste para avaliar a biocompatibilidade de qualquer material para uso em dispositivos biomédicos e, caso comprovada a sua não toxicidade, são sugeridos novos estudos da biocompatibilidade em organismos vivos (cobaias de laboratório) (Rogerio et al., 2003).

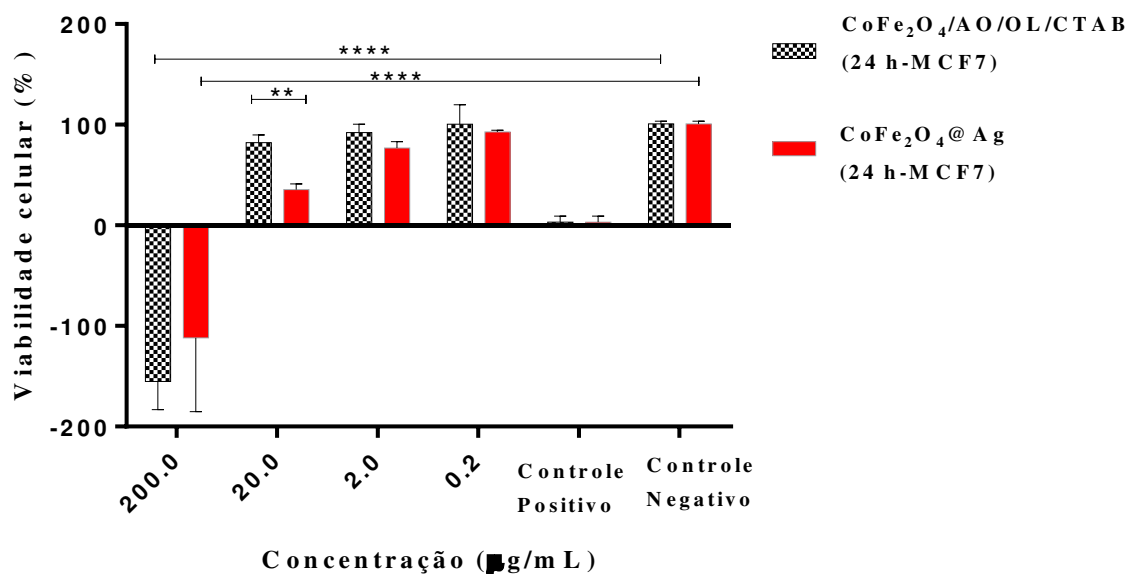
Para determinação da possível atividade antitumoral dos compostos, o ensaio de brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolio (MTT) foi realizado com as estruturas CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB e CoFe₂O₄@Ag, em doses de 200,0 µg.mL⁻¹, 20,0 µg.mL⁻¹, 2,0 µg.mL⁻¹ e 0,2 µg.mL⁻¹ e em tempos de 24 h, 48 h e 72 h. Para tanto foram empregadas as linhagens de carcinoma mamário humano MCF-7 e fibroblastos normais GM 0749.

Vale observar que tal método se baseia na dosagem da atividade metabólica de células viáveis utilizando ensaio colorimétrico. Nas quais, os sais tetrazolium (MTT) são reduzidos através de uma reação enzimática que envolve a oxidação do NADH/NADPH catalisada pelo complexo succinato-tetrazoliumredutase, presente somente em células viáveis. Assim, quando reduzidos os sais tetrazolium, estes são convertidos ao sal de formazan que é hidrofóbico e colorido (solubilizado pela adição de DMSO), podendo ser quantificado por espectrofotometria.

De acordo com a Figura 34, tanto a CoFe₂O₄/AO/OM/CTAB quanto o CoFe₂O₄@Ag (200 µg.mL⁻¹) reduziram a 0% a viabilidade da célula de Carcinoma Mamário Humana, quando

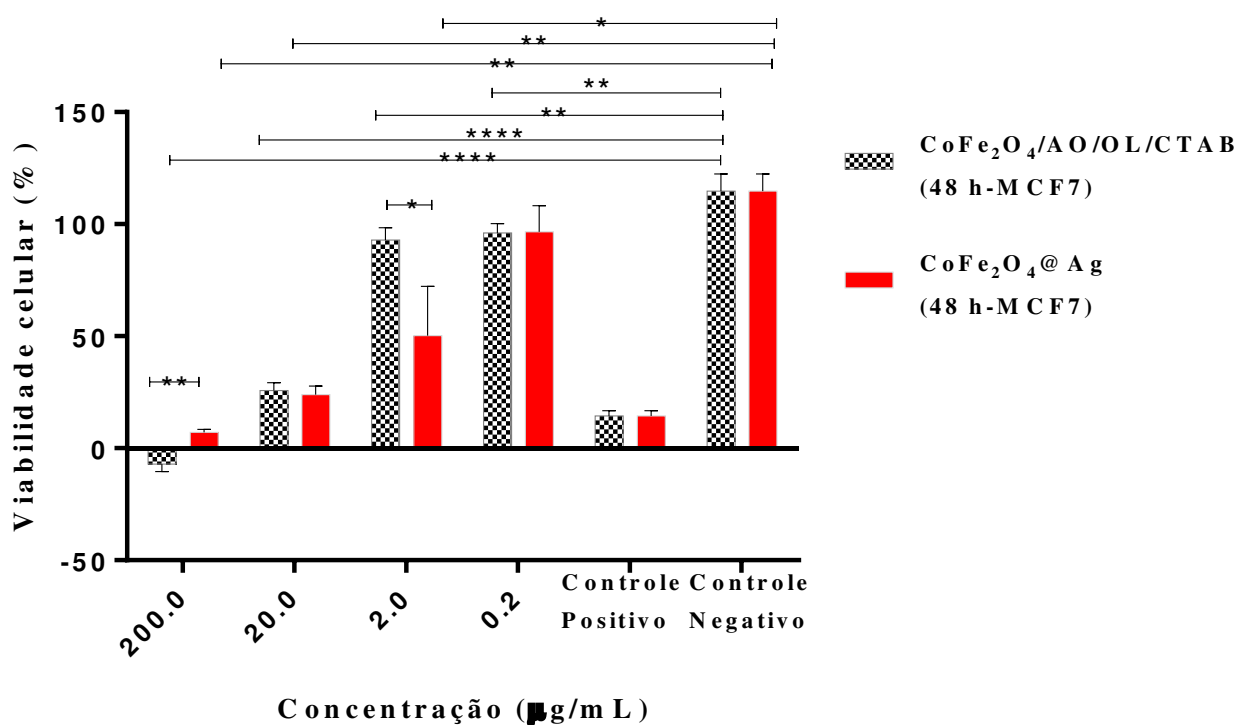
comparados ao controle negativo (sem tratamento). Observa-se que a viabilidade das células MCF-7, quando tratada com $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ ($20 \mu\text{g.mL}^{-1}$), decresce quando comparada a amostra sem recobrimento com prata.

Figura 34: Análise da viabilidade celular da linhagem MCF-7, após 24 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.



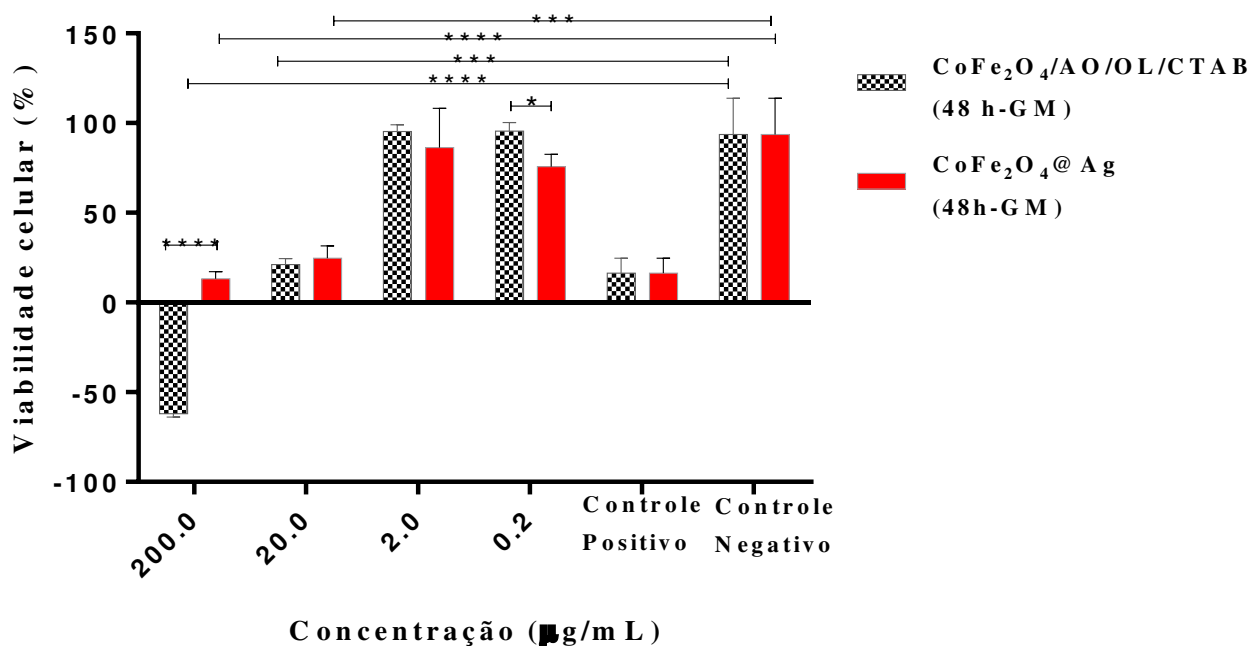
Por outro lado, após 48 horas (Fig. 35) de exposição, observou-se a redução na viabilidade celular de forma estatisticamente significativa com relação ao controle negativo para todas as concentrações do composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$, e para as concentrações $200,0 - 2,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ para a $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$. Nesse mesmo tempo, quando comparado o tratamento com os dois compostos, houve redução significativa na viabilidade das células para as concentrações de $200,0$ e $2,0 \mu\text{g.mL}^{-1}$ de $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$, em relação a $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$.

Figura 35: Análise da viabilidade celular da linhagem MCF-7, após 48 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.



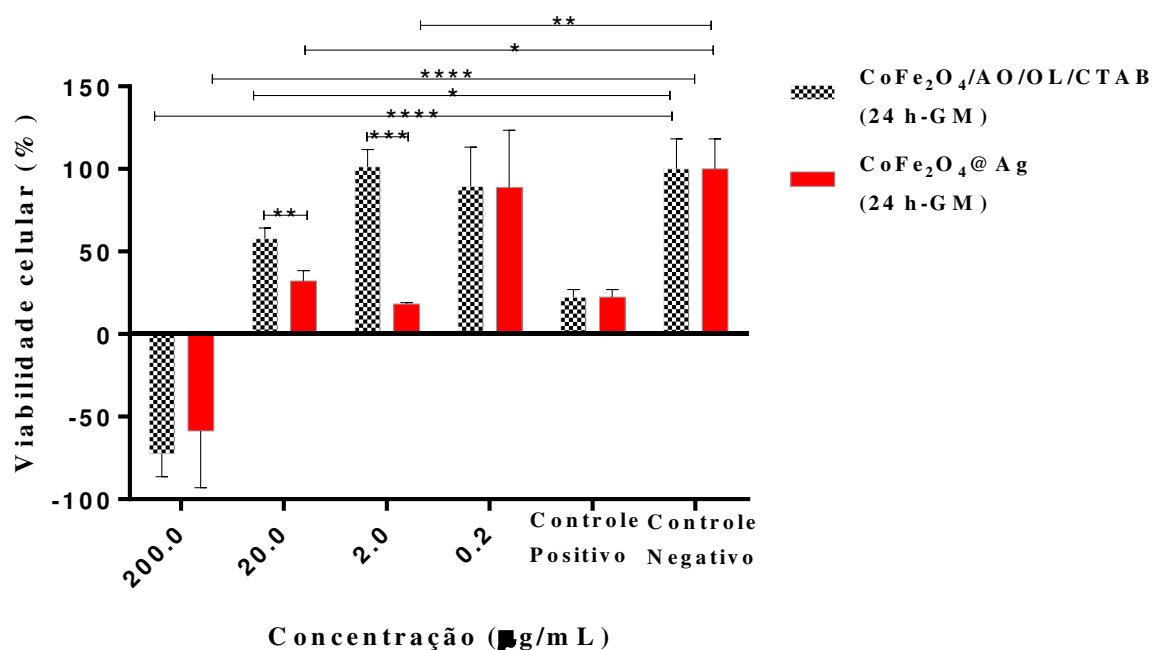
No tempo de 72 horas (Fig. 36) houve redução estatisticamente significativa na viabilidade celular nas concentrações de 200,0 – 2,0 µg.mL⁻¹ para CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB, e em todas as concentrações para a ferrita recoberta com prata. Já em relação aos dois compostos, essa diminuição significativa foi identificada para as concentrações de 200 e 0,2 µg/mL de CoFe₂O₄@Ag.

Figura 36: Análise da viabilidade celular da linhagem MCF-7, após 72 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.



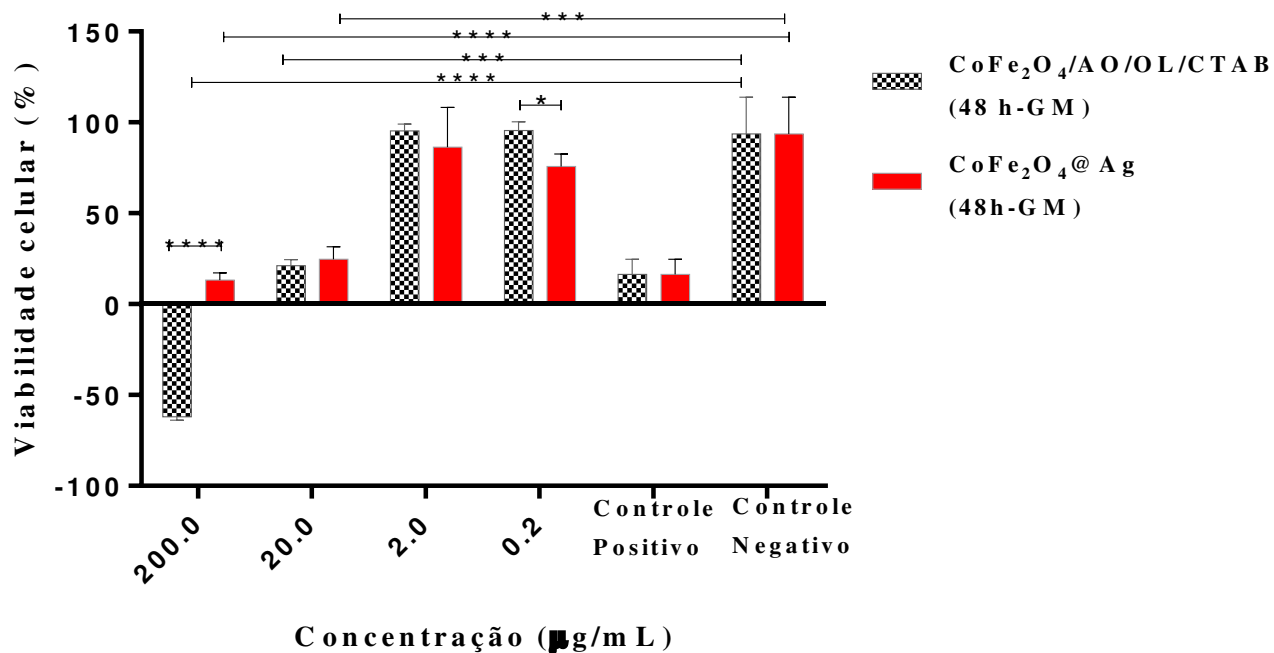
De modo semelhante, a exposição das células de fibroblastos normais GM 07492 com amostra sintetizadas, em períodos de 24 h (Fig. 37) demonstram redução da viabilidade celular de maneira estatisticamente significativa em relação ao grupo sem tratamento, nas concentrações de 200 e 20 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB) e 200, - 2,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ (CoFe₂O₄@Ag). Em comparação aos dois compostos, observou-se diminuição significativa na viabilidade celular nas concentrações 20 e 2 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para o composto CoFe₂O₄@Ag.

Figura 37: Análise da viabilidade celular da linhagem GM 07492, após 24 horas de tratamento, das amostras obtidas pelo método solvothermal assistido por micro-ondas.



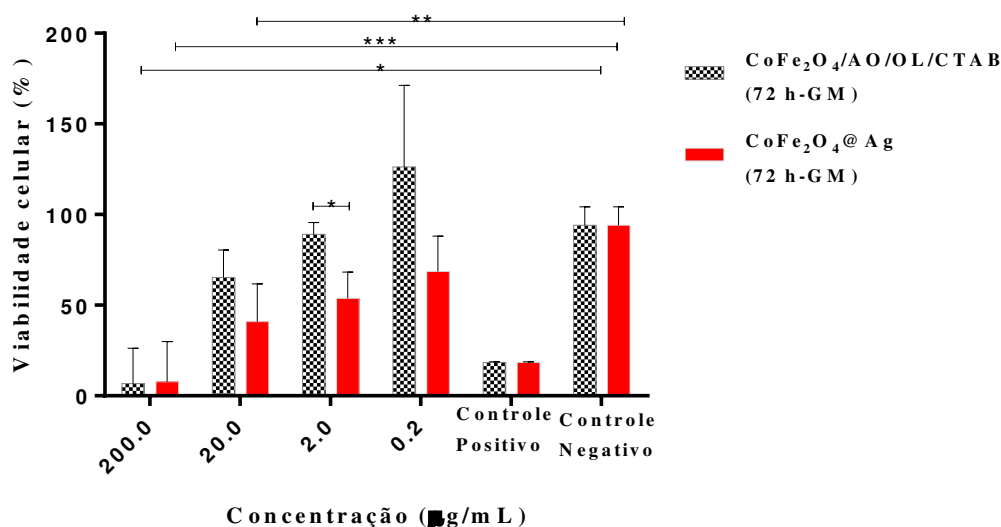
Com 48 horas de tratamento, de acordo com a Figura 38, os compostos mostraram-se significativamente citotóxico na concentração de 200,0 µg.mL⁻¹, ao passo que, na concentração de 0,2 µg.mL⁻¹ houve uma diminuição estatisticamente significativa na viabilidade das células tratadas com CoFe₂O₄@Ag, comparada ao tratamento com CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB. Com relação ao controle negativo dos dois compostos, houve redução na viabilidade de maneira significativa nas concentrações 200,0 e 20,0 µg.mL⁻¹ (CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB) e 200,0 – 2,0 µg.mL⁻¹ (CoFe₂O₄@Ag).

Figura 38: Análise da viabilidade celular da linhagem GM 07492, após 48 horas de tratamento.



Após o período de 72 horas (Fig. 39), a redução da viabilidade promovida por 2,0 µg.mL⁻¹ de CoFe₂O₄@Ag, mostrou-se significativa estatisticamente em relação ao CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB. Quando avaliada a viabilidade em relação ao controle negativo, a redução foi significativa para a concentração de 200 µg.mL⁻¹ (CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB) e 200 e 20 µg.mL⁻¹ (CoFe₂O₄@Ag).

Figura 39: Análise da viabilidade celular da linhagem GM 07492, após 72 horas de tratamento.



A partir dos resultados do teste MTT, foi determinada a concentração de CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB e CoFe₂O₄@Ag necessária para inibir o crescimento de cada linhagem celular em 50% (IC₅₀) (Tabela 7).

Tabela 8: Distribuição dos valores de IC₅₀ e seus respectivos desvios padrão em células MCF-7 e GM 07942, após o tratamento com CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB e CoFe₂O₄@Ag.

Linhagens celulares	IC ₅₀ (DP)(µg/mL) –(24 h)	
	CoFe ₂ O ₄ /AO/OL/CTAB	CoFe ₂ O ₄ @Ag
MCF-7	55,74 (1,43)	31,51 (1,44)
GM	38,81 (1,32)	10,68 (1,75)

Mediante tais resultados, os estudos in vitro mostraram que CoFe₂O₄/AO/OL/CTAB e CoFe₂O₄@Ag induz toxicidade dose dependente, ou seja, quanto maior a concentração utilizada, maior a toxicidade dos compostos frente às células. Os resultados encontrados estão de acordo com estudos prévios de citotoxicidade das nanopartículas para células de carcinoma mamário humano, das linhagens MCF-7, publicados por Chaves (2011), mostrando que as nanopartículas de maghemita funcionalizadas com citrato de ródio promoveram a redução da viabilidade de células tumorais de forma estatisticamente significativa, com 24 horas de

tratamento, a menor concentração desses compostos avaliada (50 $\mu\text{g/mL}$), mostrou-se citotóxica tanto para células tumorais como para células normais de epitélio mamário (65% de viabilidade). Ahamed et al. (2015) avaliou uma redução de aproximadamente 50% na viabilidade das células MCF-7 em 24 horas quando tratadas com 25 $\mu\text{g/mL}$ ferrita de níquel. Em relação aos dois compostos, a citotoxicidade foi dependente também da linhagem celular, uma vez que a célula tumoral se mostrou mais sensível ao tratamento com $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ do que com o composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$, como exibido na Tabela 7, onde a concentração mínima necessária para inibir o crescimento da linhagem celular em 50% foi menor em aproximadamente 43% para a ferrita recoberta com a prata.

De acordo com o estudo realizado, podemos inferir que o revestimento das nanopartículas com prata promoveu maior toxicidade para a célula tumoral testada e comprovou a citotoxicidade dos compostos também em células normais GM 07492. Todavia, tal fato não torna os compostos totalmente inviáveis. Conforme ISO 10993:5 (2009), somente amostras em teste que reduzem a viabilidade celular para valores inferiores a 70% é que devem ser considerados citotóxicos, e levando-se em consideração que o composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ mostrou-se altamente reativos mediante sua eficiência ainda que em doses muito baixas, torna-se possível o emprego dos nanomateriais em aplicações biológicas. Portanto, faz-se necessário o teste em outras linhagens de células não tumorais que não sejam modificadas, levando em consideração que as mesmas podem acabar adquirindo características de linhagens tumorais.

6. Conclusões

A síntese das nanopartículas $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ via método solvotermal assistido com micro-ondas produziu nanopartículas com tamanho e forma controlados.

A avaliação do ajuste matemático de refinamento *Rietveld* aplicado ao difratograma para as nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$, indicou o enquadramento das nanopartículas dentro da escala nanométrica e com baixos níveis de distorções na rede cristalina.

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho mostrou a presença de modos vibracionais referente aos surfactantes, oleilamina e ácido oleico, além do modo proeminente da ligação Fe-O. Ainda com base no espectro de infravermelho foi possível determinar o tipo de interação entre os grupos de ácidos carboxílicos e a superfície das nanopartículas, sugerindo que a ligação se constitui como do tipo bidentada;

O espectro Raman obtido para as nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}$ apresentou os cinco modos vibracionais concernentes à estrutura espinélio.

O método utilizado para obter a transição de fase das nanopartículas de CoFe_2O_4 para fase aquosa aplicando CTAB como agente de transferência mostrou-se eficiente conforme espectro de UV/vis. Desta forma, foi possível obter nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ solúveis em água;

As curvas de magnetização mostraram que as ferritas apresentaram um comportamento superparamagnético, com baixa força coerciva e ausência de histerese magnética. Os tamanhos médios preditos por Langevin para as partículas foram ligeiramente superiores ao estimado pelo refinamento Rietveld, contudo bem próximo ao obtido através do MET.

O revestimento das nanopartículas de $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ com prata indicou picos de difrações característicos ao brometo de prata e prata metálica sugerindo um recobrimento não seletivo das nanopartículas.

De acordo com os resultados da análise da atividade fungicida dos compostos utilizando o método de difusão em ágar, ambos fungos *Candida Tropicalis* e *Candida Albicans* se mostraram sensíveis ao composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$. Todavia, o composto $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{AO}/\text{OL}/\text{CTAB}$ demonstrou eficiência somente ao fungo *Candida Tropicalis* na concentração, 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$

A avaliação da biocompatibilidade realizada por testes in vitro demonstrou que os nanomateriais magnéticos possui citotoxicidade em baixas doses em culturas de células tumorais MCF-7, contudo, também para células normais GM-07492, não estando em

conformidade com o padrão para materiais médicos. Para tanto, faz-se necessário à realização de testes in vitro perante outros tipos de células normais não modificadas para confirmar a citotoxicidade dos compostos.

Desta forma, a metodologia utilizada para síntese e recobrimento da ferrita de cobalto foram capazes de gerar o core-shell $\text{CoFe}_2\text{O}_4@\text{Ag}$ com potencial fungicida, e citotóxicos para células tumorais MCF-7.

7. Bibliografia

AHMADIAN, S.; SAHOO, S. K. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumor delivery by EPR effect. **Adv. Drug Deliv.**, v. 63, n. 3, p. 170-183, 2011.

AHAMED, M., AKHTAR, M. J., ALHADLAQ, H. A., KHAN, M. M.A. Comparative cytotoxic response of nickel ferrite nanoparticles in human liver HepG2 and breast MCF-7 cancer cells. **Chemosphere**, v. 135, p. 278-288, 2015.

ALVES JUNIOR, E.S.J. **Incorporação de nanopartículas de ferrita de cobalto (CoFe₂O₄) em resina epoxídica para a obtenção de nanocompósitos**. 2016. 204p. Programa de Pós Graduação em Química. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de Goiás. Goiânia.

ANDERSEN, H. L.; CHRISTENSEN, M. In situ powder X-ray diffraction study of magnetic CoFe₂O₄ nanocrystallite synthesis. **Nanoscale**, v. 7, n. 8, p. 3481–3490, 2015.

ANSARI, M.A., BAYKAL, A., REHMAN, S. Synthesis and characterizations of antibacterial activity of spinel chromium-substituted copper ferrite nanoparticles for biomedical application. **Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials**, v. 28, p. 2316-2327, 2018.

ANSARI, S. M., BHOR, R. D., PAI, K. R., MAZUMDER, S., SEM, D. KOLEKAR, Y. D., ARANTES, F. R. **Estudo do comportamento magnético de nanopartículas de magnetita e nanofios de níquel diluídos em cristais líquidos liotrópicos**. 2010. 117p. Instituto de Física. (Dissertação de Mestrado em Física dos Materiais e Mecânica) - Universidade de São Paulo, São Paulo.

ARRUEBO, M., VALLADARES, M., GONZALEZ-FERNANDEZ, A. Antibody conjugated nanoparticles for biomedical applications. **Journal of Nanomaterials**, v. 2009, 2009.

BAIO, G., FABBI, M., SALVI, S., DE TOTERO, D., TRUINI, M., FERRINI, S., & NEUMAIER, C. E. Two-step in vivo tumor targeting by biotin- Conjugated antibodies and

superparamagnetic nanoparticles assessed by magnetic resonance imaging at 1.5 T. **Molecular Imaging and Biology**, v. 12, n. 3, p. 305-315, 2010.

BARBOSA, M. T. **Superparamagnetismo em jacobsitas sintéticas**. 2012. 83p. Programa de Pós-Graduação em Física. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal.

BECK JUNIOR, W. **Nanopartículas magnéticas metálicas recobertas com óxido de ferro: Intensificação das propriedades magnéticas da nanopartícula e funcionalização para aplicação em biomedicina**. 2011. 97p. Instituto de Química de São Carlos. (Dissertação de Mestrado) - Universidade de São Paulo. São Carlos.

BECK JUNIOR, W. **Síntese e caracterização de nanomateriais superparamagnéticos do tipo core-shell para aplicação em catálise e biomedicina**. 2011. 148p. Instituto de Química de São Carlos. (Dissertação de Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Carlos.

BEDJA, I. E., KAMAT, P.V. Capped Semiconductor Colloids. Synthesis and Photoelectrochemical Behavior of TiO₂ Capped SnO₂ Nanocrystallites". **The Journal of Physical Chemistry**, v. 99, n. 22, p. 9182-9188, 1995.

BINI, R. A. **Síntese e Funcionalização de Superfície de Óxidos de Ferro Superparamagnéticos**. 2011. 121p. Instituto de Química. (Tese de Doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

BYRNE, J. D, BETANCOURT, T., BRANNON-PEPPAS, L. Active targeting schemes for nanoparticle system in cancer therapeutics. **Adv Drug Deliver Rev.** v. 60, n. 15, p. 1615-1626, 2008.

CALLISTER Jr., W.D., **Ciência e Engenharia dos Materiais, uma Introdução**, 7ª Edição. John Wiley & Sons, Ed. Guanabara, 2008.

CARNEIRO, M.L.; NUNES, E. S.; PEIXOTO, R. C.; OLIVEIRA, R. G.; LOURENÇO, L.H.; SILVA, I. C.; SIMIONI, A. R. TEDESCO, A. C.; SOUZA, A. R.; LACAVA, Z. G.; BAO, S.

N. Free Rhodium (II) citrate and rhodium (II) citrate magnetic carriers as potential strategies for breast cancer therapy. **J Nanobiotechnology**, v. 9, p. 11, 2011.

CHAVES, N. L. **Estudo de morte celular em células MCF-7 tratadas com citrato de ródio associado a nanopartículas de magemita**. 2013. 66p. Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal. (Dissertação de mestrado) Universidade de Brasília, Brasília.

CHEN, Z. P., ZHANG, Y., ZHANG, S., XIA, J. G., LIU, J. W., XU, K. , GU, N. Preparation and characterization of water-soluble monodisperse magnetic iron oxide nanoparticles via surface double-exchange with DMSA. *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, v. 316, p. 210–216, 2008.

CHIFOTIDES, H. T. AND DUNBAR, K. R. "Interactions of metal-metal-bonded antitumor active complexes with DNA fragments and DNA." **Accounts of chemical research**, v. 38, n. 2, p. 146-156, 2005.

CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. *The Iron Oxides, Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses*, **Wiley-VCH, Weinheim**, Germany, 2003 (664 p.)

COSTA E SILVA, F. **Síntese, caracterização e estudo das propriedades magnéticas de ferritas mistas de $\text{Co}_{1-x}\text{Mg}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ ($0 \leq x \leq 0,6$)**. 2011. 111p. Educação em Química. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de Goiás. Goiânia.

CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. **Introduction to magnetic materials**. Hoboken: John Wiley, 2009, 544 p.

CULLITY, B.D. **Elements of X-ray Diffraction. 2nd edition**, Reading: Addison-wesley Publishing Company, 1978.

CUNHA-AZEVEDO, E. P.; SILVA, J. R. MARTINS, O. P.; SIQUEIRA-MOURA, M. P.; BOCCA, A. L.; FELIPE, M.S.; TEDESCO, A. C.; AZEVEDO, R. B. In vitro antifungal activity and toxicity of itraconazole in DMSA-PLGA nanoparticles. **J Nanosci Nanotechnol**, v. 11, n. 3, p. 2308-2314, 2011.

DAVIS; J. M. Practical approach series: Basic Cell Culture. **Oxford University Press**, 2002.

DEMAZEAU, G. Solvothermal processes: definition, key factors governing the involved chemical reactions and new trends. **Z. Naturforsch**, v. 65, p. 999-1006, 2010

DUARTE, M.A.C.; GIERSIG, M.; KOTOV, N. A.; MARZAN, L.M. One-Pot Synthesis of Ag@TiO₂ Core–Shell Nanoparticles and Their Layer-by-Layer Assembly. **Langmuir**, v. 16, n. 6, p. 6430-6435, 1998

ELFEKY, S. A.; MAHMOUD, S. E E YOUSSEF, A. F. Applications of CTAB modified magnetic nanoparticles for removal of chromium (VI) from contaminated water. **Journal of Advanced Research**, v. 8, n. 4, p. 435-443, 2017.

EOM, Y., ABBAS, M., NOH, H., KIM, C. Morphology-controlled synthesis of highly crystalline Fe₃O₄ and CoFe₂O₄ nanoparticles using a facile thermal decomposition method. **RSC Advances**, v. 6, n. 19p. 15861-15867, 2016.

FÉLIX, L.L. **Síntese e caracterização de nanopartículas de magnetita com e sem recobrimento de ouro para aplicações em hipertermia magnética**. 2017. 117p. Programa de Pós Graduação em Física. (Tese de Doutorado). Universidade de Brasília. Brasília.

FERNANDES-BARAHONA, I.; HERNANDO-MUÑOZ, M. E HERRANZ, F. Microwave-Driven Synthesis of Iron-Oxide **Nanoparticles for Molecular Imaging**. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1224, 2019.

FERRAZ, I. S. B. **Estudo das propriedades estruturais e magnéticas da ferrita de Cobalto-Alumínio. Dissertação de Mestrado**. 2016. 101p. Instituto de Física. (Dissertação de Mestrado). Universidade de Brasília, Brasília.

FIEVET, F.; LAGIER, J. P.; BLIN, B.; BEAUDOIN, B.; FIGLARZ, M. Homogeneous and heterogeneous nucleations in the polyol process for the preparations of micron and submicron size metal particles. **Solid State Ionics**, v. 32-33, n. 3, p. 198-205, 1989.

FILHO, R. R., MORAES, D. M., SOUSA, T. P., SOUZA, T. P., RIBEIRO, J. L. P., OLIVEIRA, D. S., VIANA, V. G. F. Atividade antimicrobiana das nanopartículas de prata. In: **II Seminário de Microbiologia Clínica do CESC/UEMA: abordagem multidisciplinar das doenças negligenciadas**. São Luis, 2017.

FILHO, P. S. F.; SERRA, O. A. Liquid phase synthesis methodologies for the obtainment of rare earth-based inorganic nanomaterials. **Química Nova**. Vol 35 n. 5, 2015.

FILOMENO, C. L. **Dispersions de nanoparticules magnétiques de type coeur-coquille $MFe_2O_4@g-Fe_2O_3$ dans des solvants polaires: réactivité électrochimique et rôle de l'interface oxyde/solution sur les propriétés colloïdales**. 2015. 180p. Chimie théorique et/ou physique. Université Pierre et Marie Curie.

FONTANIVE, V. C. P.; KHALIL, N. M.; COTICA, L. F.; MAINARDES, R. M. Aspectos físicos e biológicos de nanopartículas de ferritas magnéticas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica Aplicada**, v. 35, n. 4, p. 549-558, 2014.

FONTANIVE, V.C.P. **Síntese, caracterização e análises in vitro e in vivo da toxicidade de nanopartículas de ferrita de Cobalto para aplicações biológicas**. 2012. 78p. Programa de Pós Graduação de Ciências aplicada a saúde. (Dissertação de Mestrado). Universidade Estadual do Centro- Oeste, Guarapuava

FREY, N.A., PENG, S., CHENG, K., SUN, S. Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization and applications in bio imaging and magnetic energy storage. **Chem. Soc. Rev.**, v. 38, n. 9, p. 2532-2542, 2009.

GAWANDE, M. B; GOSWAMI, A.; ASEFA, T.; GUO, H.; BIRADAR, A. V.; PENG, D. L.; ZBORIL, R.; VARMA, R. S. Core-shell nanoparticles: synthesis and application in catalysis and electrocatalysis. **Royal Society of Chemistry**. V. 3, n. 1, p. 1-102, 2015.

GHOLAMI, A., RASOUL-AMINI, S., EBRAHIMINEZHAD, A., ABOOTALEBI, N., NIROUMAND, U., EBRAHIMI, N., GHASEMI, T. Magnetic properties and antimicrobial effect of amino and lipoamino acid coated iron oxide nanoparticles. **Minerva Médica**, v. 23, n. 4, p. 177-186, 2016.

GHOSH CHAUDHURI, R. E. PARIA, S. Core/Shell Nanoparticles: Classes, Properties, Synthesis Mechanisms, Characterization, and Applications. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 4, p. 2373-2433, 2012

GIGUERE, R.J.; BRAY, T.L.; DUNCAN, S.M.; MAJETICH, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. **Tetrahedron Lett**, v. 27, n. 41, p. 4945–4948, 1986.

GUIVAR, J.A.R; SANCHES, E.A., MAGON, C. J.; FERNANDES, E. G. R. Preparation and characterization of cetyltrimethylammonium bromide (CTAB) -stabilized Fe₃O₄ nanoparticles for electrochemistry detection of citric acid. **Journal of Electroanalytical Chemistry**, v. 755, p. 158–166, 2015.

GYERGYEK, S., MAKOVEC, D., DROFENIK, M. Colloidal stability of oleic-and ricinoleic-acid- coated magnetic nanoparticles in organic solvents. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 354, n. 2, p. 498-505, 2011.

H., NIE, S. M.. Single chain epidermal growth factor receptor antibody conjugated nanoparticles for in vivo tumor targeting and imaging. **Small**, v. 5, n. 2, p. 235-243, 2009.

HAJALILOU, A.; MAZLAN, S. A. A review on preparation techniques for synthesis of nanocrystalline soft magnetic ferrites and investigation on the effects of microstructure features on magnetic properties. **Applied Physics A**, v. 122, n. 7, p. 680, 2016.

HAMADA, H. A., ABD EL-LATIFA, M. M., KASHYOUTB, A. B., SADIKC, W. A., FETEHA, M.Y. Study on synthesis of superparamagnetic spinel cobalt ferrite nanoparticles as layered double hydroxides by Co-precipitation Method. **Russian Journal of General Chemistry**, v. 84, n. 10, p. 2031-2036, 2014.

HERMANSON, G.T. Bioconjugate Techniques. **Academic Press: San Diego**, CA, USA, 297–364, 1996.

HERRERA, A. P., CORRALES, L. P., CHAVEZ, E., BOLIVAR, J. C., UWAKWEH, O. N. C., RINALDI, C. Influence of aging time of oleate precursor on the magnetic relaxation of

cobalt ferrite nanoparticles synthesized by the thermal decomposition method. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 328, p. 41–52, 2013.

HORIKOSHI, S.; SERPONE, N. *Microwaves in Nanoparticle Synthesis: Fundamentals and Applications*; **Wiley-VCH:Weinheim**, Germany, 2013

HUH, Y. M., JUN, Y. W., SONG, H. T., KIM, S., CHOI, J. S., LEE, J. H., YOON, S., KIM, K. S., SHIN, J. S., SUH, J. S., CHEON, J. **J Am Chem Soc.**, v. 127, n. 35, p. 12387-12391, 2005.

HUNTER, R. J. *Foundations of colloid science*. **New York: Oxford University**, 2001. 816 p.
JIN Y., LIU F., TONG M., HOU Y. Removal of arsenate by cetyltrimethylammonium bromide modified magnetic nanoparticles. **J Hazard Mater.** v. 227-228, p. 461–468, 2012.

JONES, C. F., GRAINGER, D. W. In vitro assessments of nanomaterial toxicity. **Adv Drug Deliver Rev**, v. 61, n. 6, p. 438-456, 2009.

JONES, N., RAY, B., K. RANJIT. K. T., MANNA, A. C. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle suspensions on a broad nanoparticles in cyclohexane solutions of oleic acid and oleylamine. Vibrational spectrum of microorganisms, **FEMS Microbiol Lett**, v. 279, p. 71–76, 2008.

JUNGWIRTH, U., KOWOL, C. R. Anticancer activity of metal complexes: involvement of redox processes." **Antioxidants & redox signaling**. v. 15, n. 4, p. 1085-1127, 2011.

KIEVIT, F. M.; ZHANG, M. Q. Surface engineering of iron oxide nanoparticles for targeted cancer therapy. **Accounts Chem. Res.** v. 44, n. 10, p. 853-862, 2011.

KIM, T. K., LEE, Y. S., JEONG, D. H., CHO, M. H., Antimicrobial effects of silver nanoparticles, **Nanomedicine: Biotec.**, v. 28, p. 177–186, 2016.

KOMBALIAH, K., VIJAYA, J. J., KENNEDY, L. J., BOUOUDINA, M., RAMALINGAM, R. J., AL-LOHEDAN, H. A. Comparative investigation on the structural, morphological, optical, and magnetic properties of CoFe₂O₄. **Ceramics International**, v. 43, p. 7682-7689, 2017.

KOOTI, M.; SAIAHI, S.; MOTAMEDI, H. Fabrication of silver-coated cobalt ferrite nanocomposite and the study of its antibacterial activity. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 333, p. 138–143, 2013.

KUMAR, A.; KAUR, K.; SHARMA, S. Synthesis, characterization and antibacterial potential of silver nanoparticles by *Morus nigra* leaf extract. **Indian J Pharm Biol Res.**, v. 1 n. 4, p. 16-24, 2013.

KURTAN, R.; TOPKAYA, R.; BAYKAL, A.; TOPRAK, M. S. Temperature dependent magnetic properties of $\text{CoFe}_2\text{O}_4/\text{CTAB}$ nanocomposite synthesized by sol-gel auto-combustion technique. **Ceramics International**, v. 39, n. 6, p.6551–6558, 2011.

KURTAN, U., ERDEMI, H., BAYKAL, A., GUNGUNES, H. Synthesis and magneto-electrical properties of MFe_2O_4 (Co,Zn) nanoparticles by oleylamine route. **Ceramics International**, v. 42. n. 12, p. 13350-13358, 2016.

LEE, LIMA, ULISANDRA R. **Otimização de síntese de ferrita de NiZn dopada com Cobre e Cobalto**. 2011. 190f. Departamento de Físico-Química. Tese de Doutorado em Química. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2011.

LETTI, C. J. **Estudo de nanocompósitos formados por partículas de óxido de ferro e polímeros por meio da espectroscopia Raman**. 2013. 130p. Programa de Pós-Graduação em Física. (Tese de Doutorado) - Universidade de Brasília, Brasília.

MAHAJAN, P., AASHIMA, KAUR, B., GOYAL, N. GAUTAM, S. Green Synthesized (*Ocimum sanctum* and *Allium sativum*) Ag-doped cobalt ferrite nanoparticles for antibacterial application. **VACUUM**, v. 161, p. 389-397, 2018.

MAITY, J. P., KAR, S., BANERJEE, A. CHAKRABORTY, S. C. SANTRA. Effects of gamma irradiation on long-storage seeds of *Oryza sativa* (cv. 2233) and their surface infecting fungal diversity. **Radiation Physics and Chemistry**, v. 78, n. 11, p. 1006-1010 , 2009.

MARTINS, M. V. A.; BONFIM, C.; DA SILVA, W. C.; CRESPILO, F. N. Iron (III) nanocomposites for enzyme-less biomimetic cathode: a promising material for use in biofuel cells. **Electrochemistry Communications**, v. 12, p. 1509-1512, 2010.

MARTINS, N. **Novos materiais com propriedades magnéticas**. 2008. 112p. Departamento de Física. Faculdade de Ciências e Tecnologia.(Dissertação de Mestrado) - Universidade de Coimbra, Coimbra, 2008.

MARTINS. M.; BONFIM C.; SILVA, W. C.; CRESPILO, F., **Electrochem Commun.**,v. 12, p. 1509-1512, 2010.

MEDEIROS, S. F.; SANTOS, A. M.; FESSI, H.; ELAISSARI, A. Stimuli-responsive magnetic particles for biomedical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 403, n. 1-2, p. 139-161, 2011.

MEHTA, S. K.; KUMAR, S., CHAUDHARY, S., BHASIN, K. K. Effect of cationic surfactant head groups on synthesis, growth and agglomeration behavior of ZnS nanoparticles. **Nanoscale Research Letters**, v. 4, n. 10, p. 1197–1208, 2009.

MELO, L. H. S. **Propriedades estruturais e eletrônicas das nanopartículas puras e core-shell de prata e ouro**. 2015. 116p. Instituto de Física. (Dissertação de mestrado) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2015.

MILANOVIC, M.; STIJEPOVIC, I.; PAVLOVIC, V.; SRDIC, V. V. Functionalization of zinc ferrite nanoparticles: influence of modification procedure on colloidal stability. **Processing and Application of Ceramics**, v. 10, n. 4, p. 287–293, 2016.

MILLER, J. S., DRILLON, M. Magnetism: molecules to materials IV. **Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim** (Federal Republic of Germany), 2002.

MOSKOWITZ, B. M., **Hitchhiker Guide to magnetism**, 3ed, 16 mar, 2006.

NONKUMWONG, J.; PAKAWANIT, P.; WIPATANAWIN, A.; JANTARATANA, S. A.; SRISOMBAT, L. Synthesis and cytotoxicity study of magnesium ferrite-gold core-shell nanoparticles. **Materials Science and Engineering**, v. 61, p. 123-132, 2016.

OLARIU, C. I. **Multifunctional Magnetic nanoparticles for biomedical applications**. Tese de Doutorado, Universidade de Liverpool, Inglaterra, 2012.

PERREUX, L.; LOUPY, A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium and mechanistic considerations. **Tetrahedron**, (57): 9199-9223, 2001

PERSIS, A., AMALIYA, S. ANAND, S, PAULINE, S. CTAB assisted synthesis of cobalt ferrite nanoparticles and its characterizations. **Journal of Nanoscience and Technology**, v. 2, n. 4, p. 186-188, 2016.

POURGOLMOHAMMAD, B., MASOUDPANAH, S. M., ABOUTALEBI, M. R. Synthesis of CoFe₂O₄ powders with high surface area by solution combustion method: Effect of fuel content and cobalt precursor. **Ceramics International**, v. 43, n. 4, p. 3797-3803, 2017.

PULLAR, R. C. Hexagonal ferrites: A review of the synthesis, properties and applications of hexaferrite ceramics. **Progress in Materials Science**, v. 57, n. 7, p. 1191–1334, 2012.

RAMANA, C. V. Size and chemistry controlled cobalto-ferrite nanoparticles and their proliferative effect against the MCF-7 breast cancer cells. **ACS Biomaterials, science & engineering**, v. 2, n. 12, p. 2139-2152, 2016.

RAFIENIA, M., BIGHAM, A., HASSANZADEH-TABRIZI, A. Solvothermal synthesis of magnetic spinel ferrites. **Journal of medical signals & sensors**, v. 8, n. 2, p. 108-118, 2018.

RAVEENDRA, R. S.; PRASHANTU, P. A.; DARUKA PRASAD, B.; CHANDRA NAYAKA, S.; SURESHA, G. P.; NAGABHUSHANA, B. M.; NAGABUSHANA H.; BHAGYA, N. P. Synthesis, characterization and antibacterial activity of zinc ferrite nanopowder. **International Journal of Science Research.**, v. 1, n. 4, 2012.

RAZIA, N.; SHAKEEL, K.; ASOKAN, K., AHMED, H., IMRAN, K. Magnetic and electrical properties of in doped cobalt ferrite nanoparticles. **Journal of Applied Physics**, v. 112, n. 8, 2012.

REZENDE, S. M. **Materiais e dispositivos eletrônicos**. 2, Livrari ed.São Paulo: 2004.

RIBEIRO, V. A. S.; **Propriedades magnéticas das ferritas de $MgGa_{(2-x)}Fe_xO_4$** . 2005. 125p. Programa de Pós Graduação em Materiais para Engenharia. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de Itajubá, Itajubá.

ROSS, J. S., FLETCHER, J. A., BLOOM, K. J., LINETTE , G. P., STEC, J., SYMMANS, W. F., L., PUSZTAI, L., HORTOBAGYI, G. N. Targeted therapy in breast cancer: the HER-2/neu gene and protein. **Mol Cell Proteomics**. v. 3, n. 4, p. 379-398, 2004.

SAFI, R., GHASEMI, A., RAZAVI, R., TAVOOSI, M. Development of novel Exchange spring magnet by employing nanocomposites of $CoFe_2O_4$ and $CoFe_2$. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 419, p. 92-97, 2016.

SALAGER, J. L., **Surfactants - Types and Uses**, Venezuela, Versão 2, 2002.

SANTANA, P. Y. C. **Síntese de Estruturas CORE/SHELL $Au@CoFe_2O_4$ Obtidas Por Método Solvatermal**. Relatório final apresentado ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica – PIBIC, na Universidade Federal do Maranhão, 2017.

SANTOS, P. C. L. **Propriedades magnéticas do modelo de Hubbard com saltos eletrônicos de longo alcance**. 2004. 94p. Departamento de Física. (Dissertação de Mestrado)- Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão.

SHELLENBERGER, E. A., WEISSLEDER, R., JOSEPHSON, L. Optimal modification of annexin V with fluorescent dyes. **Chem. biochem**, v. 5, n. 3, p. 271-274, 2004.

SHARMA, R P., RAUT, S. D., MULANI, R. M. KADAM, A. S. Sol-gel auto-combustion mediated cobalto ferrite nanoparticles: a potential material for antimicrobial applications. **International Nano Letters**, v. 9, p. 141-147, 2019

SHEBANOVA, O. N.; LAZOR, P. Raman spectroscopic study of magnetite (FeFe_2O_4): a new assignment for the vibrational spectrum. **J. Sol. Sat. Chem.**, v.174, n.2, p.424-430, 2003.

SILVA, P. D. G. **Síntese e caracterização do core-shell $\text{ZrO}_2:\text{Y}^{3+}@\text{TiO}_2$** . 2016. 80p. Departamento de Química . (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de Goiás. Catalão-GO.

SILVA, S. W., MELO, T. F. O., SOLER, M. A. G., LIMA, E. C. D., M. F. DA SILVA, M. F., MORAIS, P.C. Stability of citrate-coated magnetite and cobalto-ferrite nanoparticles under laser irradiation: a Raman spectroscopy investigation. **IEEE Transactions on Magnetism**, v. 39, n. 5, p. 2645-2647, 2003.

SILVEIRA, C. A. **Desenvolvimento de compósito ternário como atuador o-eleto-mecânico para aplicações biomédicas**. Dissertação de Mestrado- Departamento de engenharia materiais a, Universidade Federal de Itajubá, MG, 2010.

SMIT, J.; WIJN, H. P. J. **Ferrites**. 1. ed. Eindhoven: 1959.

SOUNDARARAJAN, D., KIM, K. H. Synthesis of CoFe_2O_4 magnetic nanoparticles by thermal decomposition. **Journal of Magnetism**, 19(1): 5-9, 2014.

SOUZA JUNIOR, J. B. **Nanopartículas magnéticas de cobalto metálico e ferrita de cobalto recobertas com ouro como materiais biocompatíveis visando aplicações em biomedicina**. 2010. 104p. Instituto de Química de São Carlos. (Dissertação de Mestrado) – Universidade de São Paulo, São Carlos, 2012.

SOUZA, K. C. **Síntese e caracterização de nanopartículas e nanocompósitos magnéticos para aplicações biomédicas**. 2011. 232p. Departamento de Química. (Tese de doutorado) - Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

SPALDIN, N. Magnetic Materials: Fundamentals and applications. 2010. **Spectroscopy**, v. 43, n. 1, p. 243–248, jan. 2007.

SUN, S.; MURRAY, C. B.; WELLER, D.; FOLKS, L.; MOSER, A. Monodisperse FePt nanoparticles and ferromagnetic FePt nanocrystal superlattices. **Science**, v. 287, n. 5460, p. 1989-1992, 2000.

SUN, S.; ZENG, H.; Size- controlled Synthesis of Magnetite Nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**. v. 124, n. 28, p. 8204-8205, 2002.

TAMHANKAR, P. M.; KULKARNI, A. M.; WATAVE, S. C. Functionalization of Cobalt ferrite nanoparticles with alginate coating for biocompatible applications. **Materials Sciences and Applications**, v. 2, p. 1317-1321, 2011.

TOMA, A., OTSUJI, E., KURIU, K., OKAMOTO, K., ICHIKAWA, D., HAGIWARA, D., ITO, H., NISHIMURA, T., YAMAGISHI, H. Monoclonal antibody A7 superparamagnetic iron oxide as contrast agent of MR imaging of rectal carcinoma. **Brit. J. Cancer**, v. 93, n. 1, p. 131-136, 2005.

VADIVEL, M., BABU, R., RAMAMURTHI, K., ARIVANANDHAN, M. CTAB cationic assisted synthesis of CoFe_2O_4 magnetic nanoparticles. **Ceramics International**, v. 42, p. 19320-19328, 2016.

VARANDA, L. C., JAFELICCI JUNIOR, M.; IMAIZUMI, M. Temperature dependence and magnetocrystalline anisotropy studies of self-assembled $\text{L}_{10}\text{-Fe}_{55}\text{Pt}_{45}$ ferromagnetic nanocrystals. **Journal of Applied Physics**, v. 101, n. 12, p. 123918-5, 2007.

VERMA, N. K. et al. Magnetic core-shell nanoparticles for drug delivery by nebulization. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 11, n. 1, 2013

VIALI, W. R. **Síntese e caracterização de nanopartículas de maghemita revestidas com ácido oleico para obtenção de fluidos magnéticos a base de óleos isolantes**. 2009. 100p. Instituto de Química. (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2009.

VIGOR, K. L., KYRTATOS, P. G., MINOGUE, S., AL-JAMAL, K. T., KOGELBERG, H., TOLNER, B., KOSTARELOS, K., BEGENT, R. H., PANKHURST, Q. A., LYTHGOE, M.

F., CHESTER, K. A. Nanoparticles functionalized with recombinant single chain Fv antibody fragments (scFv) for the magnetic resonance imaging of cancer cells. **Biomaterials**. V. 31, n 6, p. 1307-1315, 2010.

WATAVA, S. C.; LADGAONKAR, B. P.; **Matec Web Conferences**, 2015, 30, 03004.

WATAWE, S. C.; LADGAONKAR, B. P. Chemical synthesis and functionalization of Cobalt Ferrite nanoparticles with Oleic and Citric Encapsulation. **Matec Web Conferences**, 30, 03004, 2015.

WEST, A. R. **Solid state chemistry and its applications**. Second Edi ed. Chichester: John Wiley & Sons, Inc., 2014.

WU, N.; FU, L.; SU, M.; ASLAM, M.; WONG, K. C.; DRAVID, V. P. Interaction of Fatty Acid Monolayers with Cobalt Nanoparticles. **Materials Science and Engineering**, v. 4, n. 2, p. 383-386, 2004.

WU, W.; HE, Q.; JIANG, C. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies. **Nanoscale Res Lett**, v. 3, n. 11, p. 397-415, 2008.

XIE, J., XU, C.; KOHLER, Y. N.; HOU, Y.; SUN, S. Controlled PEGylation of monodisperse Fe₃O₄ nanoparticles for Reduced Non-Specific Uptake by macrophage cells. **Advanced Materials**, v. 19, n. 20, p. 3163-3166, 2007.

XU, C. J., YUAN, Z. L., KOHLER, N., KIM, J. M., CHUNG, M. A.; SUN, S. H. FePt Nanoparticles as an Fe Reservoir for controlled Fe Release and Tumor Inhibition. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 42, p. 15346-15351, 2009.

XU, Z., HOU, Y., SUN, S. Magnetic Core/Shell Fe₃O₄/Au and Fe₃O₄/Au/Ag nanoparticles with Tunable Plasmonic Properties. **J. Am Chem. Soc.**, v. 129, n. 28, p. 8698-8699, 2007

YANG, H. M., PARK, C. W., WOO, M. A., KIM, M. I., JO, Y. M., PARK, H. G., KIM, J. D. HER/2neu antibody conjugated poly(amino acid)-coated iron oxide nanoparticles for breast cancer MR imaging. **Biomacromolecules**. v. 11, n. 11, p. 2866-2872, 2010.

YANG, L. L., MAO, H., WANG, Y. A., CAO, Z. H., PENG, X. H., WANG, X. X., DUAN, H. W., NI, C. C., YUAN, Q. G., ADAMS, G., SMITH, M. Q., WOOD, W. C., GAO, X. Magnetic properties and antimicrobial effect of amino and lipoamino acid coated iron oxide nanoparticles, **Minerva NBM**, v. 3, p. 95 – 101, 2007.

YU, M. K.; PARK, J.; JON, S. Targeting strategies for multifunctional nanoparticles in cancer imaging and therapy. **Theranostics**, v. 2, n.1, p. 3-44, 2012.

ZALNERAVICIUS, R., PASKEVICIUS, A., KURTINAITIENÉ, M., JAGMINAS, M. Size-dependent antimicrobial properties of the cobalto ferrite nanoparticles. **Journal of Nanoparticles Research**, v. 18, n. 10, 2016.

ZHANG, Y.; YANG, Z.; YIN, D.; LIU, Y.; FEI, C.; XIONG, R.; SHI, J.; YAN, G. Journal of Magnetism and Magnetic Materials Composition and magnetic properties of cobalt ferrite nano-particles prepared by the co-precipitation method. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 322, p. 3470–3475, 2010.

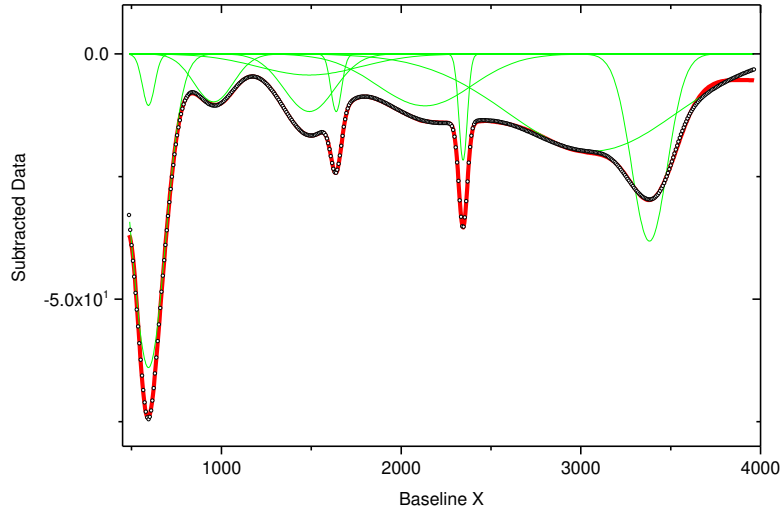
ZHEN, C.; ZHANG, X.; WEI, W.; GUO, X. PANT, X.; XU, X.; SHEN, L. M. AND HOU, D. Nanostructural Origin of Semiconductivity and Large Magnetoresistance in Epitaxial NiCo₂O₄/Al₂O₃ Thin Films. **Journal of Physics D Applied Physics.**, v. 51, n. 14, 9p, 2018.

ZHOU, L., YUAN, J., WEI, Y. Core-shell structural iron oxide hybrid nanoparticles: from controlled synthesis to biomedical applications, **Journal of Materials Chemistry**, v. 21, p. 2823-2840, 2011.

ANEXOS

Peak Analysis

Data Set: % ([Book1]FitPeaks2,@WL,Input.IDTR1.IDTC2) Date: 10/2/2019
 BaseLine: Line
 Chi^2=-- Adj. R-Square=-- # of Data Points=% ([Book1]Fi
 SS=-- Degree of Freedom=% ([Book1]FitPeaks2,@WL,RegStats.C1) DOF

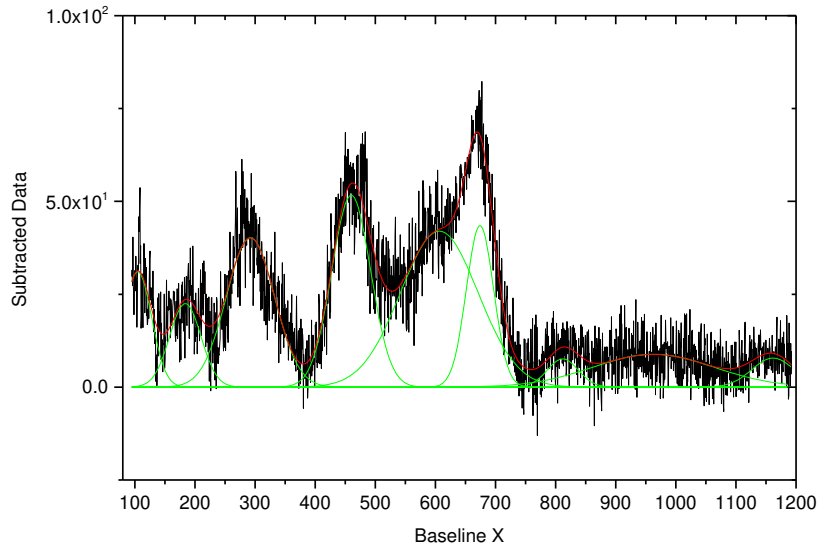


Fitting Results

Peak Index	Peak Type	Area Intg	FWHM	Max Height	Center Grvty	Area IntgP
1.	Gaussian	-896.71687	80.44648	-10.48022	594.13433	-1.50073
2.	Gaussian	-2662.30155	256.20661	-9.76198	956.49645	-4.45557
3.	Gaussian	-870.52595	69.5653	-11.75593	1638.78537	-1.45689
4.	Gaussian	-1281.04646	55.59881	-21.64548	2344.73111	-2.14393
5.	Gaussian	-9435.10657	232.22596	-38.16839	3381.91231	-15.7904
6.	Gaussian	-4142.36318	331.63336	-11.73432	1489.62433	-6.93257
7.	Gaussian	-22690.48979	1107.2989	-19.80439	3064.75977	-37.97434
8.	Gaussian	-13118.60641	219.96844	-63.94909	594.13433	-21.95503
9.	Gaussian	-3060.29351	669.54017	-4.29482	1489.62433	-5.12164
10.	Gaussian	-6973.60465	619.55435	-10.57416	2132.11476	-11.67088
11.	Gaussian	5378.88552	207.58152	24.34285	3374.21891	9.00199

Peak Analysis

Data Set: % ([Book1]FitPeaks4,@WL,Input.IDTR1.IDTC2) Date: 10/1/2019
 BaseLine: Line
 Chi^2=-- Adj. R-Square=-- # of Data Points=% ([Book1]Fi
 SS=-- Degree of Freedom=% ([Book1]FitPeaks4,@WL,RegStats.C1)DOF

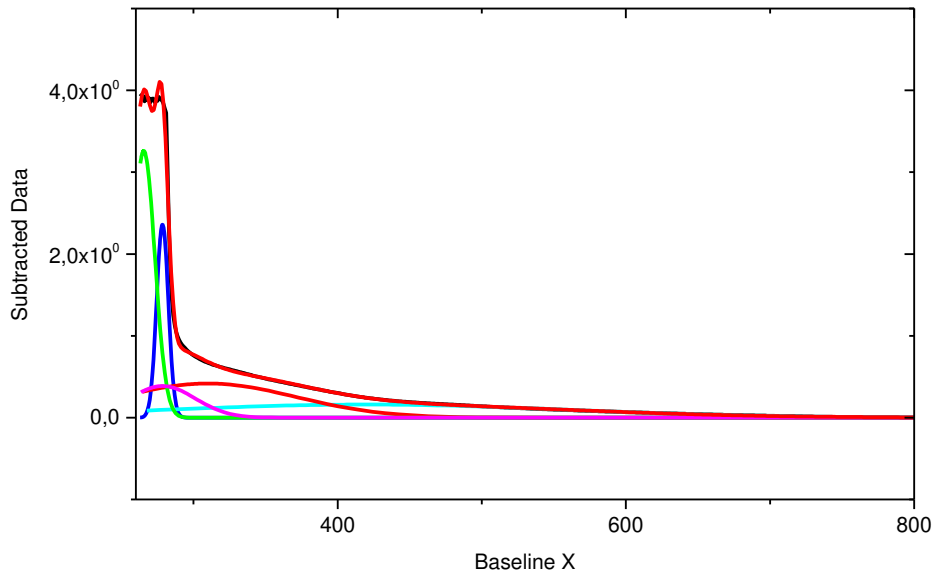


Fitting Results

Peak Index	Peak Type	Area Intg	FWHM	Max Height	Center Grvty	Area IntgP
1.	Gaussian	1473.12634	61.58858	22.47754	184.00689	6.28527
2.	Gaussian	4038.33383	94.33135	40.21742	292.3603	17.23003
3.	Gaussian	4195.65666	76.35452	51.62178	460.04059	17.90127
4.	Gaussian	6797.75002	152.12255	41.9797	606.51149	29.00341
5.	Gaussian	2473.75571	53.49827	43.4395	674.22907	10.55457
6.	Gaussian	489.53951	60.5956	7.58952	811.89691	2.08868
7.	Gaussian	1202.97493	54.50632	31.06258	104.80686	5.13264
8.	Gaussian	2210.11151	238.00073	8.82531	962.69049	9.4297
9.	Gaussian	556.51307	82.67776	7.81107	1161.67605	2.37443

Peak Analysis

Data Set: % ([Book6]FitPeaks2,@WL,Input.IDTR1.IDTC2) Date: 20/09/2019
 BaseLine: Constant # of Data Points: % ([Book6]FitPeaks2,@WL,RegStats.C1.N)
 Chi^2=-- Adj. R-Square=--
 SS=-- Degree of Freedom: % ([Book6]FitPeaks2,@WL,RegStats.C1.DOF)

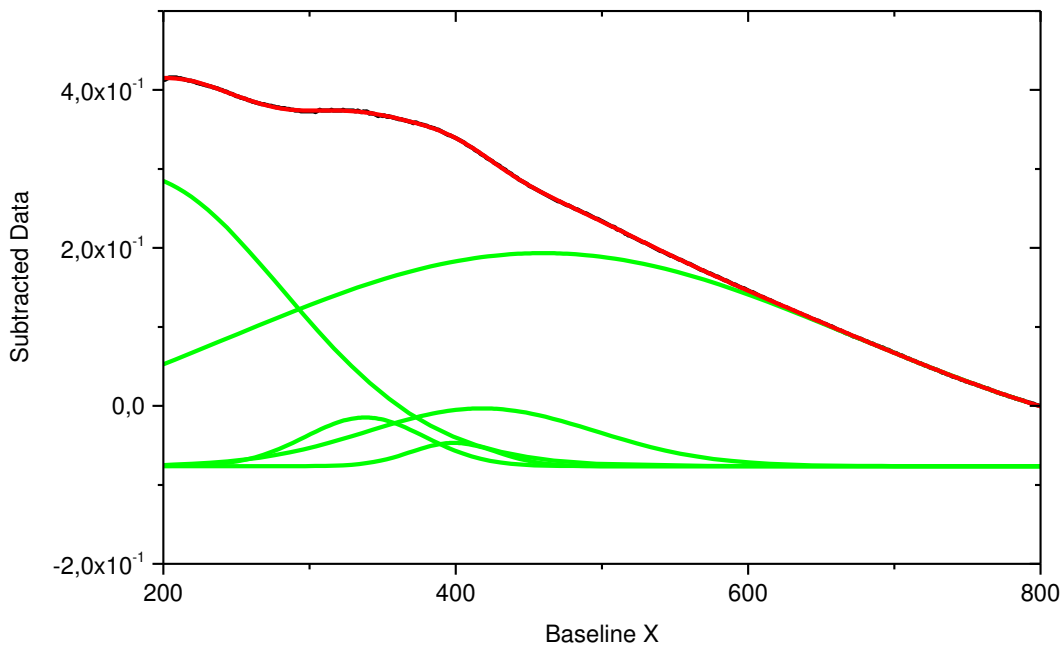


Fitting Results

Peak Index	Peak Type	Area Intg	FWHM	Max Height	Center Grvty	Area IntgP
1.	Gaussian	24,01471	9,56474	2,35888	278,46955	13,46881
2.	Gaussian	48,42677	326,10997	0,1606	420,10986	27,16047
3.	Gaussian	49,87792	143,98973	0,41776	310,00361	27,97436
4.	Gaussian	39,38404	18,15884	3,25988	265,46393	22,08879
5.	Gaussian	16,59528	53,63271	0,38684	278,46955	9,30757

Peak Analysis

Data Set: % ([PeakFit1]FitPeaks1,@WL,Input.IDTR1.IDTC2) Date: 20/09/2019
 BaseLine: Constant
 Chi^2=-- Adj. R-Square=-- # of Data Points=% ([PeakFit1]
 SS=-- Degree of Freedom=% ([PeakFit1]FitPeaks1,@WL,RegStats.C1..DOI



Fitting Results

Peak Index	Peak Type	Area Intg	FWHM	Max Height	Center Grvty	Area IntgP
1.	Gaussian	39,60242	242,07769	0,3692	178,26007	21,70383
2.	Gaussian	120,20661	502,97739	0,26972	459,69949	65,87838
3.	Gaussian	14,1932	182,82011	0,07312	417,83741	7,77848
4.	Gaussian	2,18068	69,62463	0,02942	398,74397	1,1951
5.	Gaussian	6,28456	95,89723	0,06159	337,983	3,44421