



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIODIVERSIDADE
E BIOTECNOLOGIA DA REDE BIONORTE**



**SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO
OBTIDAS PELOS MÉTODOS DE TERMÓLISE E MICRO-ONDAS
PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

RENILMA DE SOUSA PINHEIRO FONSECA

**São Luís - MA
OUTUBRO/ 2019**

RENILMA DE SOUSA PINHEIRO FONSECA

**SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO
OBTIDAS PELOS MÉTODOS DE TERMÓLISE E MICRO-ONDAS
PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE, na Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Carvalho Silva

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

**São Luís - MA
OUTUBRO/2019**

SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO OBTIDAS PELOS MÉTODOS DE TERMÓLISE E MICRO-ONDAS PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA MAGNÉTICA

Tese de doutorado apresentada ao Curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE, na Universidade Federal do Maranhão, como requisito para a obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Carvalho Silva

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

Banca examinadora

Dr. Fernando Carvalho Silva (Orientador)
UFMA

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

Kiany Sirley Brandrão Cavalcante
UFMA

Dr. Alan Silva Menezes
UFMA

Dra. Luciana Magalhães Rebelo Alencar
UFMA

Dr. Clenilton Costa dos Santos
UFMA

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

Fonseca, Renilma de Sousa Pinheiro.

SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO OBTIDAS
PELOS MÉTODOS DE TERMÓLISE E MICRO-ONDAS PARA APLICAÇÃO EM
HIPERTERMIA MAGNÉTICA / Renilma de Sousa Pinheiro Fonseca.
- 2019.

130 p.

Coorientador(a): Francisco Sávio Mendes Sinfrônio.

Orientador(a): Fernando Carvalho Silva.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Rede -
Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia
Legal/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2019.

1. Hipertermia Magnética. 2. Nanopartículas
Magnéticas. 3. Óxido de Ferro. 4. Solvatermal assistido
por micro-ondas. 5. Termólise. I. Silva, Fernando
Carvalho. II. Sinfrônio, Francisco Sávio Mendes. III.

Dedico este trabalho ao Senhor Jesus, Rei do meu coração e digno de toda adoração e palavra de exaltação que eu possa conhecer. Fonte da minha alegria e força.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus, meu Pai, que todos os dias vem demonstrando Seu amor por mim, e mesmo que muitas vezes eu não mereça, Ele sempre me mostra que Seu amor é incondicional às minhas ações porque decidiu me amar. A Jesus, meu Salvador, por me ensinar todos os dias por meio do Espírito Santo que Seu sacrifício na cruz não foi em vão, mas por mim.

Aos meus pais, Raimundo e Maria Sônia, pelo incentivo em todas as etapas da minha vida, por abrir mão muitas vezes do seu conforto e bem-estar para fornecer a mim e minhas irmãs o melhor que as condições que tinham poderiam oferecer. Por sempre terem palavras de ânimo nas horas certas e por torcerem tanto por mim.

Às minhas irmãs, Rayces e Ranna, que sempre estão na primeira fila me apoiando e incentivando a cada nova etapa da minha vida. A Renato Caldas, tio, que de igual forma sempre está por perto, disponível para enfrentar as batalhas que aparecem.

Às minhas tias, Maria José e Maria Liana que considero como mães. Mulheres inspiradoras pela força, fé e caráter.

Ao meu marido, Paulo Fonseca e Fonseca, que todos os dias é meu amigo, companheiro, professor, pastor e conselheiro. Por tantos momentos que em meio ao desespero e agonia, encontrei em seus braços conforto e lugar seguro para chorar. Por entender minhas fragilidades e aceitar minhas falhas e defeitos. Por durante todo tempo de execução do doutorado dizer: -Amor, vai dá certo. Tu vais vencer!

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Carvalho Silva que me acolheu como orientanda desde o mestrado, e todo esse tempo sempre fiel a função de professor, aquele que adverte, ensina, puxa a orelha e incentiva a darmos passos sozinhos, por acreditar em nosso potencial.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Francisco Sávio Mendes Sinfrônio por acreditar em mim e no trabalho que poderia executar. Por fazer com que essa etapa fosse uma experiência enriquecedora tanto a nível profissional como pessoal, por entender cada dificuldade existente durante esses anos e sempre fazer com que olhasse à frente.

Aos meus colegas de laboratório: Inocência Netto (nono), Pedro Yuri (Pedrinho), Tayanne (Tatá), Mikaelly, Regina, Ingrid (bubinha), Gilberto e Cássio. Obrigada meninos pela parceria, apoio, incentivo, risos, por escutarem minhas reclamações e por nossas tardes de café.

À Rosane Saraiva, minha sanys, minha amiga, irmã e companheira de jornada de doutorado que mesmo longe parece tão próxima, com que argumento de respeito de dados magnéticos até aspectos da vida.

Aos meus irmãos da célula Aliançados: Fernando, Gardênia, Jéssica, Arthur, Karina, Gisele, Ezequiel e Andrea que por tantas quartas-feiras me aguentaram ouvindo meus causos e pedidos de oração para que esse dia chegasse. À Jéssica e Paulo Ricardo, meus filhos, que não me esquecem e torcem por mim.

Aos meus sogros, por auxiliarem em momentos de dificuldade, por orarem por mim e entenderem que necessitava finalizar essa etapa no tempo que Deus pretendia.

Àqueles que Deus colocou em minha vida para me ajudar durante essa jornada, alguns que nem conheço pessoalmente, mas que fizeram toda diferença. A eles muito obrigada, Sulayne, Victor, Antonio, Prof^a Caritas e Tati.

Aos professores que ajudaram com a execução das análises de caracterização dos materiais estudados neste trabalho, Prof. Alan de Menezes, Prof. Clenilton, Prof^a. Luciana, Prof.^a Cáritas, Prof. Adeilton e Prof. Andris.

À Fapema pela bolsa concedida durante o período de execução do projeto.

À UFMA como instituição e minha segunda casa durante esses 12 anos que iniciaram com a graduação.

*“Tem tudo a ver com Ele
Com Ele eu sei pra onde eu devo ir
Tem tudo a ver com Ele,
A cruz revela seu amor por mim
E mesmo se eu me abalar
O teu amor vai sustentar
Tudo o que há em mim
Tudo o que há em mim”*

(Tem tudo a ver com Ele – Central 3)

FONSECA, Renilma de Sousa Pinheiro. **Síntese de nanopartículas de óxido de ferro obtidas pelos métodos de termólise e micro-ondas para aplicação em hipertermia magnética.** 2019. 136f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

RESUMO

Nanopartículas de óxidos de ferro são materiais que apresentam comportamento superparamagnético devido a formação de monodomínio decorrente da redução do tamanho da partícula. Quando submetidas a um campo magnético alternado, as nanopartículas, liberam energia na forma de calor para sistema adjacente. Dentre as aplicações passíveis a estas estruturas está a hipertermia magnética, que consiste na elevação da temperatura corpórea, promovendo apoptose das células neoplásicas. Nesse contexto, o presente trabalho versa a respeito do estudo dos parâmetros de síntese de nanopartículas de magnetita, Fe_3O_4 , obtidas pelo método de termólise e método solvothermal assistido por micro-ondas, a serem recobertas com ouro para obter estruturas core@shell, do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ para aplicação em hipertermia magnética. Para tanto, avaliou-se a contribuição dos aditivos envolvidos na síntese (temperatura de oxidação por recozimento, precursor metálico, solvente, tempo de reação e agente redutor forte), tendo como objetivo o controle da composição de fase e tamanho das nanopartículas, além de compreender o papel de cada aditivos e possíveis modificações inerentes a estes sob a estrutura cristalina. O estudo do método de termólise indicou formação de Fe_3O_4 utilizando FeCl_3 a partir da aplicação da temperatura de oxidação, mas com adição no custo de síntese. Em contrapartida, o *tris*-acetilacetato de ferro III apresentou formação monofásica de Fe_3O_4 dentro da escala nanométrica com a aplicação de 1-octadeceno como solvente, 2 horas de reação e 1-dodecanol como agente redutor. A análise de geração de calor para as nanopartículas demonstram SAR igual a próximo de $27 \text{ W}\cdot\text{g}^{-1}$, validando a aplicação em hipertermia magnética. O uso do método solvothermal assistido com micro-ondas possibilitou a formação de Fe_3O_4 com utilização de potência igual a 1500 W, temperatura de $240 \text{ }^\circ\text{C}$ e tempo de reação equivalente a 30 minutos. Em ambos os métodos de síntese, os materiais apresentaram surfactantes, ácido oleico e oleilamina, quimissorvidos sobre a superfície das nanopartículas por meio das análises de FTIR e RAMAN, além de propriedades típicas de materiais superparamagnéticos e na escala nanométrica, resultados corroborados pelas análises de DRX, TME e VSM. Os materiais obtidos foram transferidos para meio aquoso e posteriormente recobertos com ouro, sendo caracterizados por UV-vis e VSM, indicando a formação de estruturas do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ na escala nanométrica. A avaliação de citotoxicidade para as nanopartículas sem e com recobrimento com ouro indicou baixa toxicidade em células normais e seletividade para células neoplásicas, MCF-7 e HeLa, caracterizando potencialidade para aplicação em sistemas biológicos.

Palavras-Chave: Nanopartículas Magnéticas; Óxido de Ferro; Hipertermia Magnética; Termólise, Solvothermal assistido por micro-ondas.

FONSECA, Renilma de Sousa Pinheiro. **Síntese de nanopartículas de óxido de ferro obtidas pelos métodos de termólise e micro-ondas para aplicação em hipertermia magnética.** 2019. 136f. Tese (Doutorado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

ABSTRACT

Iron oxide nanoparticles are materials that exhibit superparamagnetic behavior due to monodomain formation due to particle size reduction. When subjected to an alternating magnetic field such as nanoparticles, it releases heat energy to the adjacent system. Among the applications susceptible to these structures is a magnetic hyperthermia, which consists in the elevation of body temperature, promoting the adoption of neoplastic cells. In this context, the present work deals with the study of the exposure parameters of Fe₃O₄ magnetite nanoparticles, the thermolysis method and the microwave assisted solvothermal method, which are recovered with gold for the core@shell tests of the type Fe₃O₄@Au for application in magnetic hyperthermia. Therefore, it can be considered contribution of additives involved in temperature (oxidation temperature, metallic precursor, solvent, reaction time and strong reducing agent), having as objective or control the phase composition and size of nanoparticles, besides understand the role of each additive and possible inherent changes thereto under the crystal structure. The study of the terminology method indicates the formation of Fe₃O₄ using FeCl₃ from the application of oxidation temperature, but with unused sample addition. In contrast, iron tris-acetylacetonate III shows single-phase Fe₃O₄ formation within the nanometer scale with application of 1-octadecene as solvent, 2-hour reaction and 1-dodecanol as reducing agent. A nanoparticle heat generation analysis demonstrates SAR equal to the next 27 W.g⁻¹, validating a magnetic hyperthermia application. The use of the microwave solvent assisted method enables the formation of Fe₃O₄ with a power of 1500 W, a temperature of 240 °C and a reaction time equivalent to 30 minutes. In both synthesis methods, surfactant materials, oleic acid and oleilamine, chemotherapeutic agents on a nanoparticle surface by FTIR and RAMAN analysis, as well as classical statistics of superparamagnetic and nanoscale materials, corroborated by the XRD, TME analysis. and VSM. The captured materials were transferred to aqueous medium and later recovered with gold, characterized by UV-vis and VSM, including Fe₃O₄@type structures training on the nanometer scale. A cytotoxicity assessment for gold-free nanoparticles indicates low toxicity in normal cells and selectivity for neoplastic cells, MCF-7 and HeLa, characterizing the potentiality for application in biological systems.

Keywords: Magnetic Nanoparticles; Iron Oxide; Magnetic Hyperthermia; Thermal Decomposition

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Distribuição percentual para os dez tipos de câncer mais incidentes*	17
Figura 2: Estratégia de aplicação de nanopartículas magnéticas no tratamento de câncer.	21
Figura 3: Representação esquemática da célula unitária da magnetita.	25
Figura 4: Representação esquemática da célula unitária para α - Fe ₂ O ₃ (a), β - Fe ₂ O ₃ (b), γ - Fe ₂ O ₃ (c) e ϵ - Fe ₂ O ₃ (d).	26
Figura 5: Arranjos dos dipolos magnéticos conforme o comportamento magnético.	28
Figura 6: Ilustração de domínios magnéticos separados por paredes de Bloch.	29
Figura 7: Curva de histerese com evidenciação as perdas energéticas para o processo de magnetização.	29
Figura 8: Variação da coercividade intrínseca de acordo com a variação do diâmetro das partículas.....	32
Figura 9: Barreira energética entre os mínimos de energia.	33
Figura 10: Esquema da reação de termólise para a síntese de nanopartículas.	35
Figura 11: Representação esquemática do processo de síntese por termólise.....	39
Figura 12: Representação esquemática do processo de síntese solvothermal assistido por micro-ondas.....	39
Figura 13: Difractogramas de raios X dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via termólise, em função do tipo de sal precursor metálico (* - Fe ₃ O ₄ , Δ - α -FeOOH e $^{\circ}$ - α -Fe ₂ O ₃).	49
Figura 14: Difractogramas de Raios X e refinamento <i>Rietveld</i> dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.....	50
Figura 15: Perfil de formação dos óxidos precursores, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.....	53
Figura 16: Espectros FTIR dos óxidos precursores, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.....	54
Figura 17: Representação esquemática dos tipos de coordenação entre o grupo carboxila e o Fe ⁺³ . (a) monodentada, (b) bidentada e (c) quelato bidentado.	56
Figura 18: Representação esquemática da interação bidentada do processo de funcionalização da superfície dos óxidos precursores.	56
Figura 19: Curvas histerese magnéticas dos óxidos precursores, obtidos via termólise nas temperaturas de oxidação de (a) 125, (b) 150, (c) 200 e (d) 250 °C.	57
Figura 20: Curvas de magnetização normalizadas, obtidas em (a) T = 300 K e (b) T = 5 K, para os óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação. .	59
Figura 21: Distribuição dos momentos magnéticos dos óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação (a) 125 °C, 150 °C, 200 °C (escala da abscissa: -5 – 7,5 x10 ³ μ_B) e (b) 250 °C (escala da abscissa: -10 – 110,0 x10 ³ μ_B).	60
Figura 22: Medidas de magnetização à ZFC e FC com campo aplicado de 50 Oe para os óxidos precursores obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação.....	61
Figura 23: Curvas de magnetização ZFC e FC, em 50 Oe, para os óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação. Dados experimentais (círculos) e ajuste do modelo (linha vermelha).	62
Figura 24: Difractogramas de Raios X dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via termólise, em função do tipo de solvente.	65
Figura 25: Efeito do solvente sob o tamanho das nanopartículas dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via termólise.	66
Figura 26: Difractogramas de nanopartículas Fe ₃ O ₄ /AO/OM em função do tempo de reação.	67
Figura 27: Variação da temperatura versus tempo para as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em função do tempo de reação.....	68

Figura 28: Difrátogramas de Raios X para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM em função do agente redutor forte.....	71
Figura 29: (a) e (b) TEM das nanopartícula de Fe ₃ O ₄ /AO/OM, (c) histograma com distribuição de tamanho. A linha vermelha representa a curva de ajuste log-normal e (d) padrão de difração de elétrons para Fe ₃ O ₄ /AO/OM.	73
Figura 30: Espectro RMN de ¹ H sobreposto para oleilamina, ácido oleico e Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas via termólise.....	74
Figura 31: Espectros sobrepostos de FTIR de Fe ₃ O ₄ /AO/OM, ácido oleico e oleilamina, obtidas via termólise.....	76
Figura 32: Representação do tipo de coordenação entre o grupo carboxila e os átomos de ferro.	77
Figura 33: Espectros Raman para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidos via termólise, em função da intensidade de laser incidente.	78
Figura 34: Deconvolução do espectro Raman das nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtido com intensidade do laser igual a 10%.	79
Figura 35: Curva de histerese para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas pelo método termólise.	80
Figura 36: Ajuste da curva de magnetização em função do campo para estimativa do tamanho magnético para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas pelo método de termólise.	82
Figura 37: Ajuste da curva de histerese magnética (300 K) para as nanopartículas Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas via termólise.....	83
Figura 38: Parâmetros operacionais empregados para a obtenção dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas. T ₂ =200, 220 e 240 °C.	84
Figura 39: Difrátogramas de Raios X e refinamento <i>Rietveld</i> dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura de aquecimento (1200 W).	85
Figura 40: Difrátogramas de Raios X e refinamento <i>Rietveld</i> dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura de aquecimento (1500 W).	87
Figura 41: (a) TEM das nanopartícula de Fe ₃ O ₄ /AO/OM, (b) distância interplanar, (c) histograma com distribuição de tamanho. A linha vermelha representa a curva de ajuste log-normal e (d) padrão de difração de elétrons para Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtida via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura de aquecimento (1500 W).	88
Figura 42: Espectro RMN de ¹ H sobreposto para oleilamina, ácido oleico e Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas via método assistido por micro-ondas.....	89
Figura 43: Espectros sobrepostos de FTIR de Fe ₃ O ₄ /AO/OM, ácido oleico e oleilamina, obtidas via método assistido por micro-ondas.....	90
Figura 44: Espectros Raman para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas via método assistido por micro-ondas em diferentes valores de intensidade do laser incidente.....	92
Figura 45: Deconvolução do espectro Raman das nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtido com intensidade do laser igual a 3,2%.	93
Figura 46: Curva de histerese para as nanopartículas Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtida via método assistido por micro-ondas.	94
Figura 47: Ajuste da curva de magnetização em função do campo para estimativa do tamanho magnético para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.....	95
Figura 48: Ajuste da curva M vs H a 300 K obtida para as nanopartículas Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas pelo método assistido com micro-ondas.	96
Figura 49: Ilustração da metodologia de revestimento das nanopartículas Fe ₃ O ₄ /AO/OM com CTBA e recobrimento com ouro.	97

Figura 50: Transferência das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}/\text{CTBA}$ da fase orgânica (50a e 50c) para a fase aquosa (50b e 50d).	98
Figura 51: Espectro UV-Vis para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtida via termólise (linha laranja) e transferida para meio aquoso com CTBA (linha azul).....	99
Figura 52: Espectro UV-Vis para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OM}/\text{OM}$ obtida via micro-ondas (linha laranja) e transferida para meio aquoso com CTBA (linha azul).....	99
Figura 53: Espectros de UV-Vis para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OM}/\text{OM}$ obtidas via termólise suspensas em água (linha azul) e das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ (linha laranja).....	100
Figura 54: Espectros de UV-Vis para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OM}/\text{OM}$ obtidas via micro-ondas suspensas em água (linha azul) e das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ (linha laranja).	100
Figura 55: Curva de histerese para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ obtidas pelo método termólise.	102
Figura 56: Curva de histerese para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ obtidas pelo método assistido por micro-ondas.	102
Figura 57: Variação de temperatura em função do tempo, frequência e campo para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ sintetizadas via termólise (a) e micro-ondas (b).....	104
Figura 58: Variação de temperatura em função do tempo, frequência e campo para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ sintetizadas via termólise (a) e micro-ondas (b).	105
Figura 59: Linhagens celulares de (a) fibroblastos humano (GM0749), (b) adenocarcinoma mamário (MCF-7) e (c) Carcinoma de colo do útero (HeLa).	107
Figura 60: Viabilidade celular para os compostos A, B, C e D frente às células GM. (a) A/24 h, (b) A/48 h, (c) B/24 h, (d) B/48 h, (e) C/24 h, (f) C/48 h, (g) D/24 h e (h) D/48 h.....	108
Figura 61: Efeito citotóxico dos compostos A, B, C e D frente às células neoplásicas humanas MCF-7 (a) A/24 h, (b) A/48 h, (c) B/24 h, (d) B/48 h, (e) C/24 h e (f) C/48 h, (g) D/24 h e (h) D/48 h.	109
Figura 62: Efeito citotóxico dos compostos A, B, C e D frente às células neoplásicas humanas HeLa. (a) A/24 h, (b) B/48 h, (c) B/24 h, (d) B/48 h, (e) C/24 h e (f) C/48 h, (g) D/24 h e (h) D/48 h.	110
Figura 63: Avaliação de significância estatística para os compostos (a) A e B e (b) C e D, em função das linhagens neoplásicas, com base no valor de IC_{50} . Os dados foram obtidos via ANOVA ** $P < 0,01$	112

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tipos de óxidos de ferro.	24
Tabela 2: Reagentes utilizados nas sínteses das nanopartículas.	38
Tabela 3: Distribuição percentual, parâmetro de rede, tamanho de cristalito e ajustes do refinamento <i>Rietveld</i> dos óxidos precursores, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.	51
Tabela 4: FTIR para as nanopartículas de óxidos de ferro oxidadas a diferentes temperaturas.	55
Tabela 5: Magnetização de saturação, magnetização residual e coercividade magnética dos óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação.	58
Tabela 6: Parâmetros para os ajustes experimentais para as curvas de magnetização a 300 K.	59
Tabela 7: Parâmetros obtidos para o ajuste das curvas de ZFC/FC.	64
Tabela 8: Parâmetro de rede e tamanho de cristalito dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via termólise, em função do tipo de solvente.	65
Tabela 9: Parâmetro de rede (a) e tamanho de cristalito para as nanopartículas de óxido de ferro em função do tempo de reação.	67
Tabela 10: Valores da taxa de absorção específica para as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em função do tempo de reação.	69
Tabela 11: Parâmetros de rede e tamanho de cristalito para as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em função do agente redutor.	71
Tabela 12: Atribuições para os modos vibracionais para Fe ₃ O ₄ /AO/OM, ácido oleico e oleilamina.	76
Tabela 13: Distribuições dos modos vibracionais para Fe ₃ O ₄ /AO/OM.	79
Tabela 14: Magnetização de saturação, coercividade magnética e remanência para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas pelo método de termólise.	81
Tabela 15: Distribuição de fases, parâmetro de rede (a), tamanho médio de cristalito (D), microdeformação (ε) e ajustes de refinamento <i>Rietveld</i> dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura.	86
Tabela 16: Distribuição de fases, parâmetro de rede (a), tamanho médio de cristalito (D), microdeformação (ε) e ajustes de refinamento <i>Rietveld</i> dos óxidos precursores Fe ₃ O ₄ /AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura.	87
Tabela 17: Magnetização de saturação, coercividade magnética e remanência para as nanopartículas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM obtidas via método assistido por micro-ondas.	94
Tabela 18: Dados magnéticos para as nanopartículas Fe ₃ O ₄ @Au obtidas em diferentes métodos.	103
Tabela 19: Concentração inibitória para 50% de células GM, MCF-7 e HeLa com tempo de incubação de 24 e 48 horas de tratamento com os compostos A, B, C e D.	111
Tabela 20: Aplicações passíveis às nanopartículas revestidas com ouro obtidas com termólise e micro-ondas.	113

LISTA DE ABREVIATURA

HM	Hipertermia
CFC	Célula unitária cúbica
T _M	Transição de Morin
T _C	Temperatura de Curie
T _N	Temperatura de Néel
M _S	Magnetização de saturação
M _R	Magnetização residual
H _C	Campo coercivo
D _C	Diâmetro crítico
Δ _{EM}	Energia Magnetostática
M _D	Multidomínios
SP	Estado superparamagnético
D _{SP}	Diâmetro no estado superparamagnético
E _T	Energia térmica
k _B	Constante de Boltzmann
E _a	Energia de ativação
TEG	Etileno glicol
Fe(acac) ₃	<i>tris</i> - acetilacetato de ferro (III)
DRX	Difratometria de Raios X
FTIR	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier
RMN ¹ H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de prótons
VSM	Magnetometria de Amostra Vibrante
SAR	Taxa Específica de Absorção
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina tetrazólio
MCF-7	linhagem de Adenocarcinoma mamário humano
HeLa	linhagem de Carcinoma de Colo do útero humano
IC ₅₀	Concentração inibitória de 50% da viabilidade celular
GM	linhagem de Fibroblastos humano
D-MEM	Dulbecco's Modified Eagle's médium
ANOVA	Análise de variância
CN	Controle negativo
DMSO	Dimetilsulfóxido
UV-vis	Espectroscopia no ultravioleta visível
ΔG	Variação de Energia livre de Gibbs

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO	15
2.1 Aspectos gerais da Oncologia.....	17
2.1.1 Tipos de tratamentos oncológicos	18
2.1.2 Hipertermia Magnética	20
2.2 Nanotecnologia.....	22
2.2.1 Histórico	22
2.2.2 Óxidos de Ferro	23
2.3 Propriedades Magnéticas	26
2.3.1 Superparamagnetismo	31
2.4 Síntese de Nanomateriais.....	34
CAPÍTULO 3. OBJETIVOS	37
3.1 OBJETIVO GERAL.....	37
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
CAPÍTULO 4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	38
4.1 REAGENTES	38
4.2 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS	38
4.2.1 Efeito do sal precursor metálico	39
4.2.2 Efeito da temperatura de oxidação	40
4.2.3 Efeito do solvente	40
4.2.4 Efeito do tempo de reação	41
4.2.5 Efeito do agente redutor forte.....	41
4.2.6 Transferência das nanopartículas da fase orgânica para fase aquosa	42
4.2.7 Recobrimento das nanopartículas Fe ₃ O ₄ /AO/OM/CTBA	42
4.2.8 Avaliação da citotoxicidade das nanopartículas magnéticas <i>in vitro</i>	42
4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES	44
4.3.1 Difração de Raios X (DRX)	44
4.3.2 Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	44
4.3.3 Espectroscopia Raman.....	44
4.3.4 Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis).....	45
4.3.5 Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM).....	45
4.3.6 Taxa de Absorção Específica (SAR)	45
CAPÍTULO 5. RESULTADO: SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE Fe ₃ O ₄ /AO/OM VIA TERMÓLISE.....	48
5.1 Efeito do sal precursor metálico	48
5.2 Efeito da temperatura de oxidação	50
5.3 Efeito do solvente	64
5.4 Efeito do tempo de reação	66
5.4.1 Determinação da taxa específica de absorção (SAR).....	68
5.5 Efeito do agente redutor forte.....	70
5.6 Obtenção das nanopartículas otimizadas de Fe ₃ O ₄ /AO/OM via termólise	72

6.1 Síntese de Fe ₃ O ₄ /AO/OM pelo método solvatermal assistido por micro-ondas	84
CAPÍTULO 7. RESULTADO: SÍNTESE DOS SISTEMAS CORE@SHELL DO TIPO Fe ₃ O ₄ @Au	97
CAPÍTULO 8. RESULTADO: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS SISTEMAS Fe ₃ O ₄ @Au.....	107
CAPÍTULO 9. CONCLUSÃO	114
CAPÍTULO 10. TRABALHOS FUTUROS	117
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	118
APÊNDICES	134

CAPÍTULO 1. INTRODUÇÃO

Tanto a Nanociência quanto a Nanotecnologia têm com o objetivo desenvolver materiais em escala nanométrica (1 - 100 nm), uma vez que estes apresentam propriedades intrínsecas diferentes daquelas estruturados em escala macroscópica.

No caso específico de materiais nanométricos magnéticos, o tamanho reduzido de suas partículas pode resultar no surgimento do chamado estado superparamagnético, provocando alterações em várias de suas características, em especial na temperatura de ordenamento, energia de anisotropia e magnetização de saturação. Devido as variações magnéticas ocorridas nesses materiais, tais produtos têm demonstrado grande impacto tecnológico (indústria de computadores, mecatrônica, processos de purificação, comunicação, gravação magnética de alta densidade e medicina, por exemplo) (MAJEED; ZEESHAN; HAYAT, 2019; TAMION *et al.*, 2016).

Neste contexto, os óxidos de ferro, e em especial a magnetita (Fe_3O_4), a maghemita ($\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$) e as ferritas vêm ganhando destaque devido às características no tratamento oncológico uma vez que estes apresentam uma baixa toxicidade celular, alta temperatura de ordenamento magnético, alto momento magnético e alta estabilidade química (KIM OANH VUONG *et al.*, 2015).

Quanto ao comportamento magnético, as ferritas podem assumir configuração magnética de acordo com a organização dos cátions na rede cristalina. Além da disposição dos cátions, as propriedades magnéticas podem ser associadas as características morfológicas, estruturais e estequiométricas geradas durante o método de produção destas nanoestruturas (MIR *et al.*, 2015).

Diversas metodologias podem ser aplicadas na obtenção de nanoestruturados, dentre os quais podem ser destacados: coprecipitação, microemulsão, hidrotérmica, solvotérmica, decomposição sonoquímica, solvatérmico assistida com micro-ondas e termólise (LAHIRI; MUTHUKUMARAN; PHILIP, 2016).

O método de decomposição térmica, por exemplo, possibilita o controle do tamanho de partículas mediante domínio dos reagentes empregados na síntese. Desta forma, o objetivo deste trabalho é avaliar os parâmetros de síntese para obtenção de óxidos de ferro nanoestruturados superparamagnéticos via métodos de termólise e solvotérmica assistida por micro-ondas de decomposição térmica, visando compreender a função de cada um e suas contribuições, além de propor uma rota economicamente viável pela substituição de aditivos onerosos.

Para uma maior compreensão dos conceitos e resultados descritos neste trabalho, estes serão apresentados na forma de capítulo, sendo pautados na síntese de nanosistema core@shell do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$, visando aplicação no processo de hipertermia magnética.

CAPÍTULO 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Aspectos gerais da Oncologia

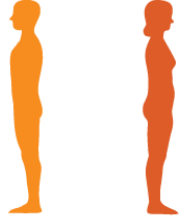
A oncologia (cancerologia ou cancrologia) é a especialidade da ciência médica que estuda o desenvolvimento dos tumores malignos e suas relações com o organismo, tendo como finalidade o desenvolvimento de novos tratamentos e agentes anticancerígenos que atuem de forma eficiente (BAUTISTA *et al.*, 2017).

O termo câncer, ou cancro, é aplicado para determinar um universo com mais de 100 tipos de enfermidades, dentre as quais as neoplasias que apresentam como características preponderante à sua natureza biofísica, o seu desenvolvimento celular anômalo e a sua capacidade de proliferação para diversas partes do corpo (TCU, 2011).

O crescente índice de incidência do número de câncer no Brasil, bem como no mundo, vem delineando um novo panorama para as causas de mortalidade. Conforme dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2014, só no Brasil foram registrados mais de 1,2 milhão de mortes, sendo as três principais causas de mortalidade: problemas do coração e aparelho circulatório (28,35%), câncer (16,83%) e agressões, acidentes de transporte e outras causas externas (13,08%) (INCA, 2016).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), foram estimados para o biênio 2018 - 2019 a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer por ano no Brasil, destes aproximadamente 170 mil são atribuídos a melanomas, forma lenta e baixa taxa de metastização, e 430 mil para os demais tipos de câncer. Como exceção do câncer de pele não melanoma, dos 430 mil, os mais frequentes referem-se a câncer de próstata (68 mil) e câncer de mama (60 mil) conforme Figura 1.

Figura 1: Distribuição percentual para os dez tipos de câncer mais incidentes*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%		Homens Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

(*) exceto pele não melanoma. Dados referentes para 2018.

Fonte: INCA, 2017

O câncer apresenta caráter múltiplo devido a diferenciação de suas células dentre os diversos tipos da doença, o que faz com que cada representante priorize regiões específicas do corpo humano. Assim, o diagnóstico e tratamento devem levar em consideração as diversas formas de manifestações, alterações das taxas de mortalidade e sobrevida, bem como, os tratamentos terapêuticos que devem ser administrados. Nesse sentido, há tipos da doença que respondem mais aos tratamentos, ou seja, com melhores prognósticos, tais como: de mama feminino, colo de útero, tumores de pele não melanoma, próstata, cólon e reto. Em contrapartida, há outros que apresentam baixa taxa de sobrevida como de pulmão e de estômago (TCU, 2011).

Embora a taxa de mortalidade por câncer tenha reduzido nos últimos anos devido a implementação de políticas públicas, bem como, pelo desenvolvimento de novos métodos de diagnósticos e procedimentos quimioterápicos, ainda são expressivos os questionamentos sobre os tratamentos de patologias resistentes aos tratamentos terapêuticos tradicionais, uma vez que a eficiência destes está diretamente relacionada ao estágio de descoberta da doença (CASTRO, CELESTINO E QUEIROZ, 2010; SOUZA; MOHALLEM; SOUSA, 2011).

2.1.1 Tipos de tratamentos oncológicos

Os modelos de tratamento oncológico atualmente disponibilizados pela rede pública de saúde são classificados como convencionais e modernos. No método convencional encontram-se a cirurgia, radioterapia e a quimioterapia que, embora sejam amplamente aplicadas, apresentam inúmeras limitações técnicas (baixa resposta terapêutica, resistência aos medicamentos, reações adversas, falta de sensibilidade, dentre outras) (BEIK *et al.*, 2016).

O tratamento via cirurgia é indicado a pacientes com tumores localizados e/ou regionais, que estejam em estágios iniciais da doença (CHARAGHVANDI *et al.*, 2017). Já a radioterapia, realizada a nível de tecido ou de órgão, faz uso da radiação ionizante para conter o crescimento das células tumorais, eventualmente provocando sua morte. Como as células doentes possuem uma diferenciação metabólica diferente daquelas sadias, estas são mais vulneráveis à radiação incidente de alta energia. Infelizmente, a eficácia deste método é condicionada ao dano causado ao DNA da célula lesada (BAÑOBRE-LÓPEZ; TEIJEIRO; RIVAS, 2013).

A radioterapia pode ser administrada de forma isolada ou em conjunto com os métodos cirúrgicos e quimioterápicos. Um dos problemas da radioterapia é a exposição dos tecidos saudáveis adjacentes, o que pode trazer efeitos colaterais e danos a qualidade de vida do paciente a médio e longo prazo.

Em casos de metástase - onde as células tumorais se disseminam para outra(s) parte(s) do corpo são prescritas técnicas sistêmicas comumente designadas por quimioterapia. Nestas, em geral, o paciente recebe doses de medicamento anticancerígeno ou quimioterápicos administrados em ciclos com pausa entre um e outro para que às células normais se recuperem.

Os quimioterápicos atuam sob as células cancerígenas, evitando que o tumor cresça e possibilite que paciente venha a ser submetido a cirurgia e/ ou radioterapia (INCA, 2016). Assim como a radioterapia, a quimioterapia também apresenta efeitos colaterais, porém, decorrentes da ação sob as células sadias que possuem também divisão rápida, tais como: unhas, cabelo, pele, mucosas e medula. Neste contexto, os métodos modernos contra o câncer buscam o desenvolvimento de técnicas que possibilitem maior precisão no diagnóstico e posterior modelo de tratamento.

Dentre os métodos ditos modernos, os que apresentam maior proeminência são a Imunoterapia (EMENS *et al.*, 2017; CHEN; CHANG; CHENG, 2017), Terapia genética (KASHOFER; REGAUER, 2017; SUN *et al.*, 2017), Terapia fotodinâmica (FIDANZI-DUGAS *et al.*, 2017; HOSSEINZADEH; KHORSANDI; JAHANSHIRI, 2017), Terapia hormonal (SJÖGREN; MØRCH; LØKKEGAARD, 2016; LI *et al.*, 2017) e Hipertermia (SALIEV *et al.*, 2017; NEMATİ *et al.*, 2017).

O tratamento terapêutico denominado de hipertermia (HM), outrora definido por Hipócrates - o pai da medicina – consiste na elevação controlada da temperatura do corpo humano, ou parte dele, com o intuito de tratar algum tipo de enfermidade.

Na área da oncologia, a ação da hipertermia foi primeiramente reportada por Busch e Coley, em 1866, quando foi observado o “desaparecimento” de um sarcoma após uma febre alta no paciente, devido a uma infecção bacteriana (HEDAYATNASAB; ABNISA; DAUD, 2017; K. E S.F., 2013). Vale lembrar que o aumento da temperatura corpórea é corriqueiro, seja ele decorrente de algum tipo de doenças (febre) ou até mesmo por simples golpes de calor (JHA; SHARMA; MALVIYA, 2016).

Por outro lado, a hipertermia caracteriza-se como um processo terapêutico direto ou coadjuvante a processos convencionais, baseado no superaquecimento da região onde localizam-se as células neoplásicas. A elevação da temperatura corpórea acima de 40 °C provoca uma degradação dos tecidos neoplásicos devido à baixa resistência térmica dos vasos sanguíneos e o baixo teor de oxigênio nos mesmos (LAHIRI; MUTHUKUMARAN; PHILIP, 2016).

A terapia hipertérmica pode ser concebida em três modos operacionais distintos diferentes, conforme a área a ser superaquecida, a citar: local, regional ou de corpo inteiro.

Todavia, em termos de aquecimento, estas podem ser ainda ditas superficiais, profundas, de acordo com a espessura da superfície da pele a ser aquecida, ou ainda como externa e interna (GAO *et al.*, 2016).

A geração de calor via hipertermia e, conseqüente, transmissão deste às células tumorais, é um ponto de fundamental importância. Diversas fontes de energia podem ser empregadas incluindo a radiofrequência, radiação de micro-ondas, perfusão regional, ablação por laser ou por hipertermia magnética (LAPIN *et al.*, 2017; BERMEIO VARON; BARRETO ORLANDE; ELIÇABE, 2015; MAKRIDIS *et al.*, 2016).

Embora o processo de hipertermia apresente características interessantes ao tratamento contra o câncer, este não tem sido amplamente aplicado para este fim devido a problemas de hiperaquecimento localizado. Tal eventualidade pode promover uma distribuição heterogênea do calor ao longo da extensão do tumor impossibilitando uma diferenciação entre os tecidos alvo e os normais (BEIK *et al.*, 2016). Tais problemas têm sido mitigados mediante aplicação de materiais nanométricos com forte caráter magnético como agente promotor da hipertermia.

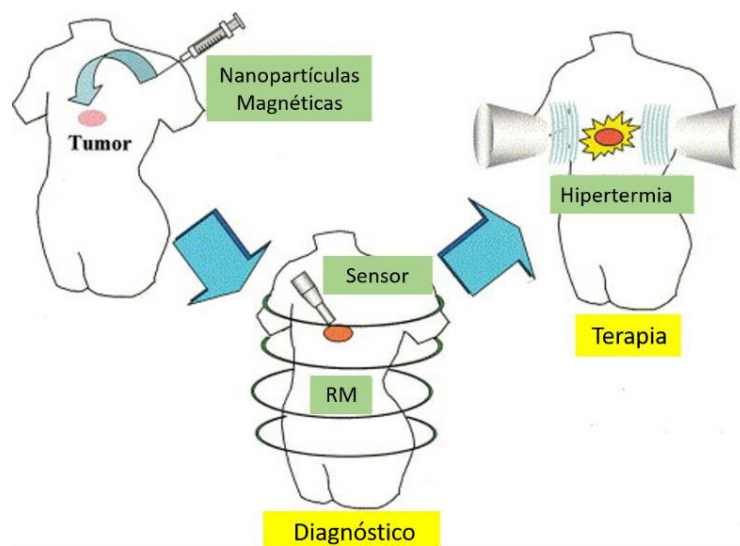
2.1.2 Hipertermia Magnética

O processo de hipertermia usando nanopartículas magnéticas é conhecido como magneto-hipertermia ou hipertermia magnética. Esta técnica é considerada uma terapia emergente no campo de tratamento antitumoral, caracterizando por ser uma técnica pouco evasiva e que pode ser aplicada juntamente com outros métodos de tratamento contra o câncer, como a irradiação e a quimioterapia (DATTA *et al.*, 2015).

Atualmente a hipertermia magnética é mais utilizada para complementar às terapias primárias - radioterapia e quimioterapia- uma vez que a indução de calor, nesta gerada, pode agir como meio sensibilizante promovendo um melhoramento desses tratamentos (MANTSO *et al.*, 2016).

Recentemente, a hipertermia magnética tem se destacado por empregar as propriedades magnéticas de materiais nanométricos, a exemplo dos óxidos de ferro, no combate contra o câncer. Vale pontuar que tais sólidos também podem ser empregados em processos de *drug delivery* e no diagnóstico por imagem (RM) (Figura 2).

Figura 2: Estratégia de aplicação de nanopartículas magnéticas no tratamento de câncer.



Fonte: Adaptado de GRILLONE; CIOFANI, (2017)

No caso da HM, a aplicação do campo magnético ao material nanométrico promove a liberação de calor com efeito da transformação da energia magnética em energia térmica, devido aos mecanismos de relaxação dos momentos magnéticos, segundo mecanismos de Néel e/ou Browniano (KASHEVSKY *et al.*, 2015; REIS; LOUREIRO; LOBOSCO, 2016).

A elevação da temperatura fisiológica humana para uma faixa entre 41 - 46 °C, altera as propriedades celulares para as entidades neoplásicas, promovendo uma desoxigenação das mesmas (LAHIRI; MUTHUKUMARAN; PHILIP, 2016; EBRAHIMI, 2016). Já no tratamento com aplicações de temperaturas acima de 46 °C, tem-se a ablação térmica que desencadeia tanto a degradação celular, quanto a apoptose das células neoplásicas. Porém, nestes casos, faz-se necessário um alto controle de temperatura visto que próximo a esse valor de temperatura ocorre também a destruição das células saudáveis adjacentes (WU; WANG, 2017; LINH *et al.*, 2018).

Por via de regra, as células saudáveis são resistentes a um aumento de temperatura na faixa de 6 °C, porém células cancerígenas apresentam ineficiência de oxigênio que reduzem sua resistência térmica, possibilitando que sejam atingidas quanto a inativação de proteínas e a necrose celular promovida pelo calor gerado pelo processo de hipertermia (MALLORY *et al.*, 2016; SAEEDI; VAHIDI; BONAKDAR, 2017).

Assim, no processo de desnaturação de proteínas, têm-se o estresse celular sofrido pela célula por meio do aquecimento, o qual é regido pela taxa de Arrhenius¹ e tem como fatores determinantes: tempo e a temperatura (MOY; TUNNELL, 2017). Nesse tipo de tratamento é preferível a utilização de nanopartículas que apresentem monodomínio magnético, em

¹ Fator de relação do dano térmico às células promovido nas células mediante dados de temperatura e tempo.

detrimento a micropartículas com multidomínios magnéticos, uma vez que as primeiras apresentam maiores respostas frente a campos magnético externo e, por conseguinte, são capazes de liberar maior quantidade de calor às células a serem tratadas (CASTRO; CELESTINO; QUEIROZ, 2010). Porém, alguns requisitos técnicos devem ser obedecidos, a citar: baixo teor de toxicidade e elevada magnetização de saturação (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2017).

Por fim, vale lembrar que nanopartículas magnéticas podem gerar calor através de quatro mecanismos diferentes de perda de energia: (I) correntes de *Foucault* - presente em partículas magnéticas com multidomínios e em escala mássica; (II) perdas por histerese - partículas magnéticas com multidomínio e tamanho superior a 1 μm ; (III) perdas de relaxamento - partículas superparamagnéticas; e (IV) perdas por atrito - comumente em suspensão viscosa (HEDAYATNASAB; ABNISA; DAUD, 2017).

2.2 Nanotecnologia

2.2.1 Histórico

O primeiro trabalho científico a respeito de nanociência foi atribuído a Richard Philips Feynman por sua palestra intitulada “*There’s Plenty of Room at the Bottom: An Invitation to enter a new field of Physics*”, ministrada durante a reunião anual da Sociedade Americana de Física, em 1959. Naquela ocasião, Feynman defendeu a ideia da possibilidade de miniaturizar a matéria à escala nanométrica mediante controle individual dos átomos (MACDONALD, 2015; AHMADI *et al.*, 2017; KHAN; SAEED; KHAN, 2017).

No entanto, a concepção de nanotecnologia e suas implicações só veio a ser difundida a partir de 1974, quando Norio Taniguchi aplicou tal conceito para designar máquinas que apresentassem limite de operação abaixo de 1 μm (TAN *et al.*, 2016), mais precisamente a partir do desenvolvimento do microscópio de tunelamento por varredura (STM) (CERRILLO *et al.*, 2017).

O prefixo *nano-*, de origem grega, denota algo com dimensões reduzidas. Nesse contexto, nanotecnologia pode ser definida como o desenvolvimento de materiais com tamanho controlado na escala nanométrica, ou seja, abaixo de 100 nm, visando a obtenção de propriedades físicas, químicas e biológicas únicas (DURÁN; MARCATO, 2013; SAFARI; ZARNEGAR, 2014).

Frente as suas inúmeras possibilidades de aplicações tecnológicas (robótica, física, química, processos biológicos, engenharias, medicina etc.), a nanotecnologia vem

despertando uma verdadeira revolução no meio científico, atuando com um dos promotores da chamada “Indústria 4.0²” (KARIM, 2014).

Atualmente, os nanomateriais são classificados conforme sua dimensão em três categorias: (I) nanopartículas – quando possuem suas três dimensões entre 1 e 100 nm; (II) nanotubos e nanofibras – quando duas de suas dimensões se enquadram na escala nanométrica e (III) nanofilmes – quando apenas uma de suas dimensões estão dentro da faixa da escala nanométrica (BHATIA, 2016).

Dentre os nanoestruturados, os materiais ditos nanomagnéticos apresentam propriedades intrínsecas relacionadas as características únicas de suas redes cristalinas, sendo estes utilizados no armazenamento magnético, tratamento de águas, pigmentos, catalisadores, ressonância magnética e terapia de câncer (MAHHOUTI *et al.*, 2016; REN *et al.*, 2017).

Neste contexto, os óxidos de ferro, e em especial as chamadas ferritas, destacam-se no campo da oncologia devido sua baixa toxicidade bioquímica, alta temperatura de ordenamento magnético, alto momento magnético e alta estabilidade química (XIAO *et al.*, 2016).

Não obstante, as propriedades magnéticas destes materiais estão intrinsecamente ligadas a formação de vacâncias e estados de vacâncias do ferro em suas sub-redes e, conseqüentemente, as estruturas geradas durante o processo de obtenção dos mesmos (SHOKROLLAHI, 2017; SUPPIAH; ABD HAMID, 2016).

2.2.2 Óxidos de Ferro

O ferro é um dos elementos mais abundantes na natureza e um dos principais materiais geológicos da Terra, encontrado na maioria das rochas e solos. Assim, do ponto de vista tecnológico, é utilizado desde a química ambiental, onde atuam como adsorventes, tampões redox e nutrientes, até processos biológicos, sendo aplicados em etapas do metabolismo vivo, passando por diversos segmentos das engenharias mecânica, elétrica e civil (BAUMGARTNER; FAIVRE, 2015; SCIREA *et al.*, 2015).

O elemento ferro (${}_{26}Fe$) tem como distribuição eletrônica $1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^6 3d^6 4s^2$, em seu estado fundamental, no entanto, quando perde seus dois elétrons da última camada forma o cátion ferroso (Fe^{2+}) ou quando perde 3 elétrons - dois da última camada e um do subnível d da camada 3 - formam cátion férrico (Fe^{3+}). Todavia, outros estados de valência podem ser atribuídos ao ferro, sendo os supracitados os mais comuns. Devido a tal

² Diz respeito aos impactos da quarta revolução industrial e as transformações tecnológicas aplicadas nos distintos processos industriais, dos quais destaca-se as áreas de automação, controle de dados e informações.

diversidade de valências, o ferro pode ser encontrado em diversas matrizes estruturais, como em: sulfatos, carbonatos, silicatos, bem como em óxidos.

Tais óxidos são constituídos por átomos de ferro, com valência Fe^{+2} e/ou Fe^{3+} , oxigênio e/ou grupo hidroxila, sendo organizados estruturalmente conforme o arranjo da rede cristalina em coordenações octaédricas e tetraédricas destes cátions (CAMPOS *et al.*, 2015).

São conhecidos 16 tipos de óxidos de ferro, distribuídos nas classes de hidróxidos de ferro, óxi-hidróxidos e óxidos. Tais estruturas diferem entre si quanto ao estado de valência, composição e estrutura cristalina (Tabela 1). Na maioria dessas estruturas, o ferro apresenta estado trivalente; no entanto, nos compostos FeO , $Fe(OH)_2$ e Fe_3O_4 , veste encontra-se na sua forma divalente (SILVA; PINEDA; BERGAMASCO, 2015).

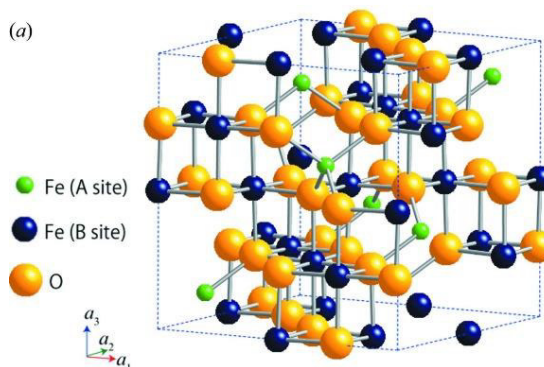
Tabela 1: Tipos de óxidos de ferro.

Hidróxidos	Óxi-hidróxidos	Óxidos
Goetita (α - $FeOOH$)	Ferrihydrite ($Fe_5HO_8.4H_2O$)	Hematita (α - Fe_2O_3)
Lepidocrocita (γ - $FeOOH$)	Bernalita ($Fe(OH)_3$)	Fase beta (β - Fe_2O_3)
Akaganeita (β - $FeOOH$)	Schwertmannite ($Fe_8O_8(OH)_6(SO)_4.nH_2O$)	Fase épsilon (ϵ - Fe_2O_3)
δ - $FeOOH$	Ferrugem Verde ($Fe_xFe_y(OH)_{3x+2y-z}(A^-)^*$)	Maghnemita (γ - Fe_2O_3)
Feroxydryte (δ' - $FeOOH$)		Magnetita (Fe_3O_4)
$FeOOH$		Wustita (FeO)

Fonte: HASANY *et al.*, 2012.

A magnetita é um óxido magnético, pertencente ao grupo das ferritas, que apresenta estrutura cristalina do tipo espinélio inverso, tendo célula unitária cúbica de face centrada (CFC) e grupo espacial $Fd\bar{3}m$ (Figura 3). Apresenta como fórmula geral, $[Fe^{3+}]_A [Fe^{3+}Fe^{2+}]_B O_4$, na qual os sítios octaédricos (B) são ocupados pelos cátions ferrosos, Fe^{2+} , e por metade dos cátions férricos, Fe^{3+} ; já os sítios tetraédricos (A) são ocupados pela metade remanescente dos íons férricos (NOH *et al.*, 2014).

Figura 3: Representação esquemática da célula unitária da magnetita.

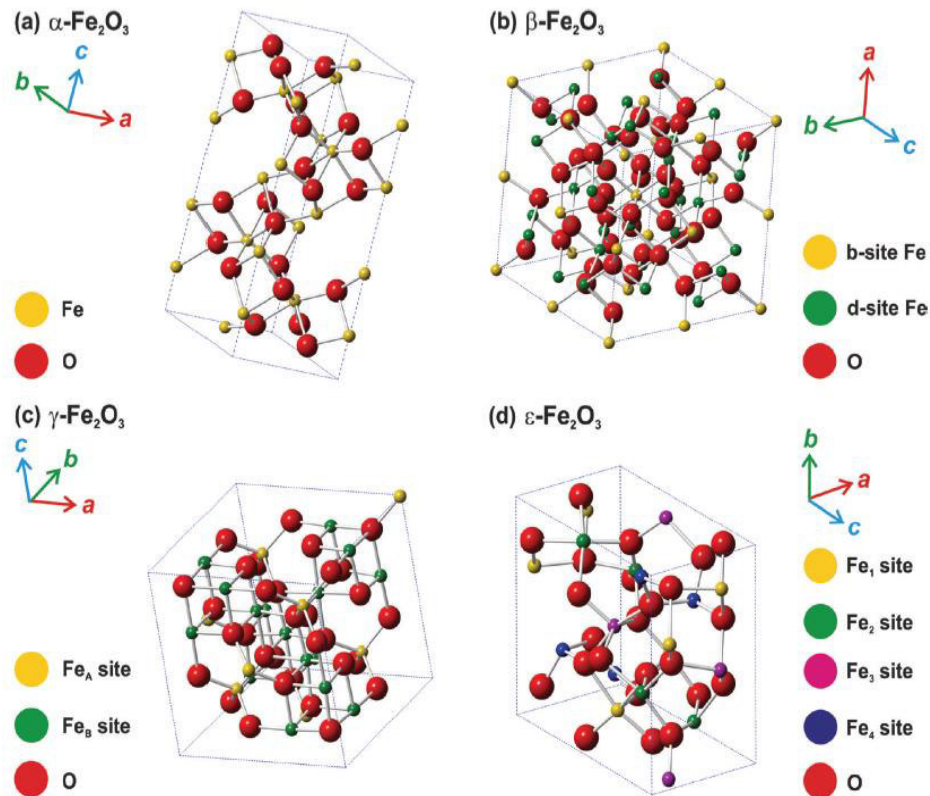


Fonte: WU *et al.*, 2015.

Como ilustrados na Fig. 3, os íons Fe^{2+} ocupam 8 sítios tetraédricos, enquanto Fe^{3+} situam-se em 16 sítios octaédricos e o oxigênio ocupa 32 interstícios para cada célula unitária. As espécies Fe^{2+} ocupam os sítios octaédricos por apresentar uma maior energia de estabilização do campo cristalino (EECC), enquanto os íons Fe^{3+} apresentam $\text{EECC} = 0$ e estão nos sítios octaedro e tetraedro.

A magnetita se apresenta como uma das fases cristalográficas mais importante dentre os óxidos de ferro devido ao seu polimorfismo, em especial, na escala nanométrica. Hoje são conhecidas quatro estruturas polimórficas, a citar: hematita (α - Fe_2O_3), β - Fe_2O_3 , maghemita (γ - Fe_2O_3) e ϵ - Fe_2O_3 (Figura 4).

Figura 4: Representação esquemática da célula unitária para α -Fe₂O₃ (a), β -Fe₂O₃ (b), γ -Fe₂O₃ (c) e ϵ -Fe₂O₃(d).



Fonte: MACHALA; TUČEK; ZBOŘIL, 2011.

Por outro lado, a hematita (α -Fe₂O₃) é um mineral natural encontrado em rochas e solos, sendo a forma mais estável do óxido de ferro, na crosta da Terra (SHIMIZU; SOKOLOV; COMPTON, 2016). É uma estrutura que apresenta duas unidades de fórmula por célula unitária: trigonal-hexagonal e romboédrica. Para a célula trigonal-hexagonal apresenta seus átomos de ferro e oxigênio arranjados na célula unitária tetragonal-hexagonal com grupo espacial $R\bar{3}c$ e seis unidades por célula unitária, formada pelos arranjos dos pares de Fe(O)₆ octaédricos ligados por suas arestas com três octaédricos vizinhos, sendo um no mesmo plano e outros dois em plano adjacente (Figura 4a) (TAMIRAT *et al.*, 2016). Já a célula unitária romboédrica é isoestrutural com o coríndon α -Al₂O₃ (AHMAD *et al.*, 2017).

2.3 Propriedades Magnéticas

As propriedades magnéticas de um dado material são resultantes do movimento dos elétrons em torno dos seus átomos constituintes e sua compreensão é de suma importância para o entendimento dos fenômenos ocorridos em escala macroscópica e até nanométrica.

Do ponto de vista formal, o elétron apresenta dois movimentos angulares: um sobre seu próprio eixo que resulta em um momento magnético de spin (μ_s) e outro ao redor do próprio núcleo que deriva o momento orbital (μ_l). Assim, o momento magnético (μ), dipolo magnético, é dado pela soma vetorial de seus momentos magnéticos de *spin* (μ_s) e orbital (μ_l) de todos os elétrons (Equação 1):

$$\mu = \Sigma (\mu_l + \mu_s), \quad (1)$$

Materiais magnéticos quando submetidos a um campo magnético externo (H) apresentam resposta na forma de magnetização (M), a qual não pode ser obtida de forma direta pela equação que a relaciona em função da susceptibilidade magnética (χ) conforme Equação 2:

$$\chi = \frac{\partial M}{\partial H}, \quad (2)$$

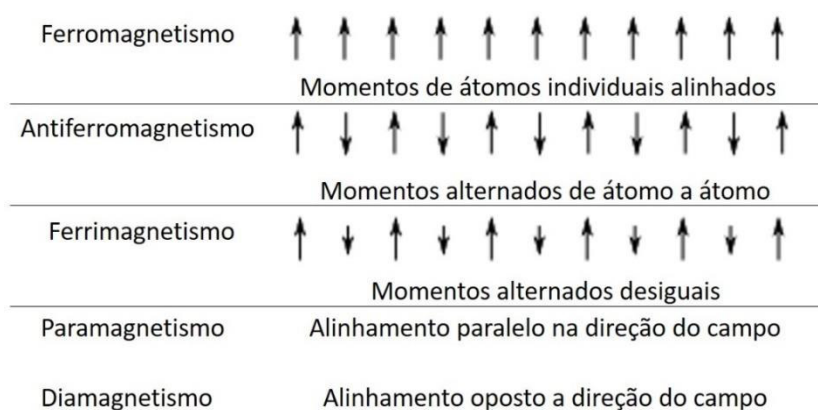
Em termos macroscópicos, a magnetização é responsável por carregar as informações e propriedades magnéticas de um determinado material sujeito a um campo magnético externo, as quais podem ser relacionadas em função da indução magnética (B) dada pela Equação 3:

$$B = \mu_0 (H + M), \quad (3)$$

na qual, μ_0 representa a permeabilidade magnética no vácuo, tendo valor igual a $4\pi \cdot 10^{-7} \text{ N.A}^{-2}$.

Assim, de acordo com a susceptibilidade e permeabilidade magnéticas, os materiais magnéticos podem ser divididos em cinco classes conforme Figura 5.

Figura 5: Arranjos dos dipolos magnéticos conforme o comportamento magnético.



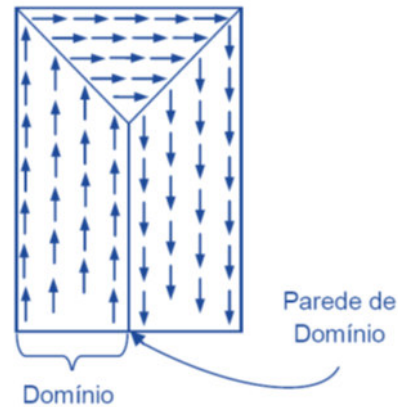
Fonte: Adaptado de CUNHA, (2014)

Deve-se observar que a interação entre os momentos magnéticos define a natureza magnética do material, podendo ser entendido como individual - caso dos diamagnéticos e paramagnéticos em que ocorre um alinhamento dos momentos magnéticos atômicos frente a um campo magnético - ou cooperativo quando existe uma magnetização espontânea oriunda das interações de longo alcance para os momentos magnéticos. Neste último caso, existe um alinhamento dos momentos magnéticos mesmo na ausência do campo, no caso dos materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos, quando abaixo da temperatura de *Curie* (T_C) e antiferromagnéticos para valores de temperatura abaixo da temperatura de *Néel* (T_N) (SODIPO; AZIZ, 2016).

Materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos, quando em dimensão macroscópica tendem a se dividir de forma espontânea em regiões onde os átomos apresentam o mesmo alinhamento magnético, denominadas de domínios magnéticos. Tais, domínios magnéticos são formados afim de reduzir a energia magnetostática do sistema (HERTEL, 2016; HOANG; LAZARIAN, 2016).

A formação de multidomínios em um sistema requer a formação de paredes de domínio ou parede de *Bloch* (Figura 6) (SUAREZ *et al.*, 2017). Nessas regiões, os momentos magnéticos dos átomos estão desemparelhados ocasionando um aumento de sua energia. Assim, pode-se assumir que o balanço energético se torna desfavorável, mas, os momentos magnéticos situados nesta região são praticamente desprezíveis quando comparados aos momentos magnéticos dentro dos domínios magnéticos, tornando a formação de domínios favorável. Geralmente esses materiais são constituídos por átomos de ferro, níquel, cobalto e seus óxidos (SANTANA, 2019).

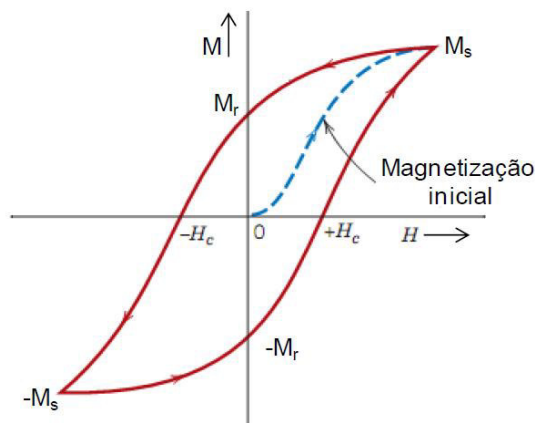
Figura 6: Ilustração de domínios magnéticos separados por paredes de Bloch.



Fonte: BINI, (2016)

Do ponto de vista técnico, materiais ferromagnéticos são facilmente magnetizados. Nesses materiais, à medida que é aplicado o campo magnético, as paredes de domínio tendem ao deslocamento, permitindo, dessa forma, que ocorra um aumento do tamanho dos domínios alinhados na direção do campo. Esse comportamento é observado até que se atinja o ápice do alinhamento dos momentos atômicos no sentido do campo, o que faz com que o material apresente um valor máximo de magnetização (magnetização de saturação, M_s). Com a retirada do campo externo, os domínios magnéticos retornam ao tamanho normal, porém, o material apresenta uma magnetização residual (M_r) devido aos acoplamentos dos domínios magnéticos. Invertendo o sentido do campo magnético indutor, é observado a total desmagnetização do material, sendo este denominado de campo coercivo (H_c). Se o campo continuar sendo aplicado, o material alcança uma magnetização de saturação (M_s), porém no sentido inverso. A magnetização (M) versus a Força do Campo Magnético aplicado (H) pode ser representada pela Curva de Histerese (Figura 7).

Figura 7: Curva de histerese com evidenciação as perdas energéticas para o processo de magnetização.



Fonte: CALISTER, (2007).

Como a distribuição dos íons na rede cristalina é responsável pelo caráter magnético dos óxidos, no caso da magnetita, o comportamento ferromagnético à temperatura ambiente é devido os momentos magnéticos gerados pelos íons Fe^{3+} , localizados nos sítios tetraédricos e octaédricos, estarem alinhados de forma antiparalela e, portanto, se cancelarem restando somente as contribuições dos momentos magnéticos referente dos íons Fe^{2+} do sítio octaédrico (CORNELL; SCHWERTMANN, 2004).

Quanto ao comportamento magnético, a hematita apresenta dependência desta em relação a variação da temperatura. Dessa forma, pode-se dizer que esta apresenta três comportamentos distintos: antiferromagnético, ferromagnético e paramagnético.

O comportamento antiferromagnético é observado para temperaturas de transição de Morin (T_M), onde as interações de troca são negativas e os momentos magnéticos das duas sub-redes magnéticas da hematita são orientadas de forma paralela, porém com sentidos opostos (BROK *et al.*, 2017). Todavia, à temperatura ambiente, os momentos magnéticos estão situados no plano basal (111), próximo do eixo antiferromagnético, resultando em uma pequena magnetização promovida pelo alinhamento dos momentos no mesmo sentido conferindo a hematita um comportamento ferromagnético fraco, por vezes denominado de antiferromagnético inclinado (MACHALA; TUČEK; ZBOŘIL, 2011; MARTIN-HERNANDEZ; HIRT, 2013). Acima da temperatura de Curie (T_C), a hematita se comporta como material paramagnético (BHOWMIK; VIJAYASRI; SINHA, 2016).

Já a fase metaestável beta, $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$, termodinamicamente instável, é pouco encontrada na natureza devida a sua fácil conversão em $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, em temperaturas acima de 770 K, ou em $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (LEE; JUNG; LEE, 2008). Esta, por sua vez, apresenta estrutura cúbica de corpo centrado, *bixbyite*, com grupo espacial $Ia\bar{3}$ (BRÁZDA *et al.*, 2014). Sua célula cúbica contém dois sítios octaédricos não equivalentes ocupados pelos cátions Fe^{3+} , sendo 24 íons com simetria do tipo C_2 (sítio d) e 8 íons com simetria do tipo C_{3i} (sítio b) (Figura 4b) (ZBORIL *et al.*, 2004; DANNO *et al.*, 2010).

A $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$ é o único polimorfo a exibir comportamento paramagnético à temperatura ambiente. Mas, é evidenciada resposta magnética do tipo antiferromagnético para temperaturas abaixo da temperatura de Néel, 100 – 119 K (DANNO *et al.*, 2013).

A estrutura $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, conhecida mineralogicamente como maghemita, recebendo este nome por apresentar caráter intermediário entre as estruturas Fe_3O_4 e $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$. É o segundo tipo de polimorfo mais abundante na natureza e pode ser obtido por diversas reações, sendo estas de cunho direta ou com transições polimórficas (SAKURAI *et al.*, 2009).

É o polimorfo termodinamicamente mais estável da α -Fe₂O₃, sendo sua temperatura de fase de transição para esta é estimada por volta de 400 °C, para materiais a granel (*bulk*), porém podendo ser alterada devido a diversos fatores, tais como: efeitos de superfície e funcionalização, tamanho de partícula, defeitos da rede, bem como outros (EL MENDILI *et al.*, 2016).

A maghemita apresenta estrutura cristalina cúbica do tipo espinélio inverso, semelhante à magnetita, porém, com grupo espacial $P4_132$ (TUČEK *et al.*, 2015a). Esta é a forma alotrópica da magnetita, configurando estes como óxidos isomorfos, em cujas estruturas apresentam como principal diferença a presença dos dois tipos de valência do cátion ferro, Fe²⁺ e Fe³⁺, para magnetita, enquanto que somente os íons férricos (Fe³⁺) para a maghemita, nas quais estão distribuídos em 8 sítios tetraédricos e 16 sítios octaédricos com vacâncias geralmente nos sítios octaédricos como mecanismo de compensação à carga positiva dos íons (Figura 4c) (SHOKROLLAHI, 2017; RADU *et al.*, 2017).

Assim como a magnetita, a maghemita apresenta comportamento ferrimagnético, o que garante uma alta resposta magnética quando submetido a um campo magnético externo por volta de 950 K (MACHALA; TUČEK; ZBOŘIL, 2011).

A fase ε -Fe₂O₃ é considerada rara e com baixa abundância na natureza, assim como a fase beta, exibe caráter nanométrico e dificuldade em ser sintetizada na forma monofásica e apresenta estrutura cristalina ortorrômbica com grupo espacial $Pna2_1$ (DUBROVSKIY *et al.*, 2015; OHKOSHI *et al.*, 2016) (Figura 4d).

À temperatura ambiente exibe comportamento ferrimagnético com temperatura de Curie próxima de 510 K, se destaca dos demais polimorfos por apresentar um alto valor de campo coercivo, H_c ~22 kOe à 200 K. Desta forma, a fase ε -Fe₂O₃ é um material altamente aplicável na geração de ímãs sem a obrigatoriedade da presença de terra rara, além de serem promissores candidatos na área de comunicação sem fio de alta velocidade (TADIĆ *et al.*, 2008); LÓPEZ-SÁNCHEZ *et al.*, 2016).

2.3.1 Superparamagnetismo

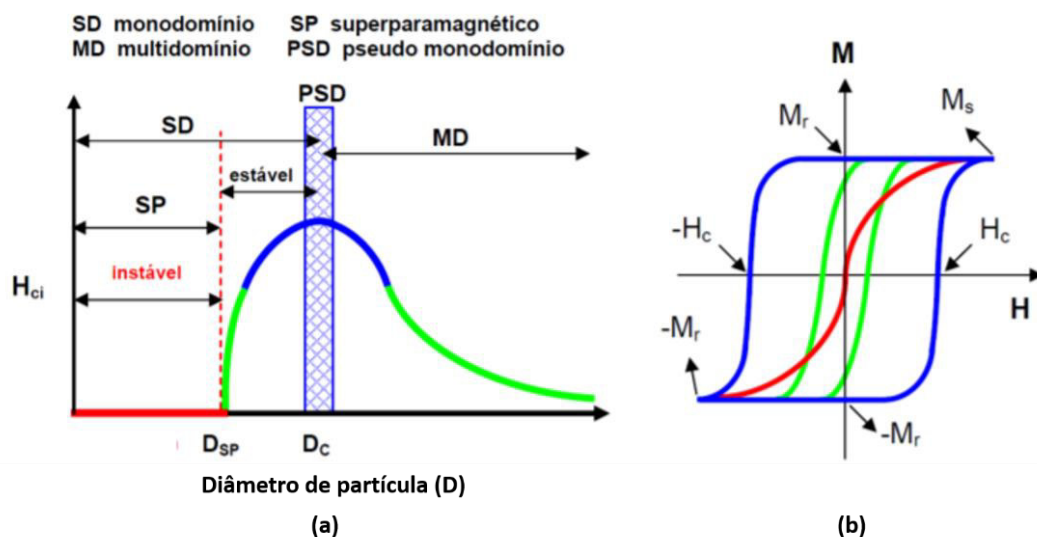
Com a redução gradual do tamanho das partículas, a quantidade de spins localizados na parede de domínios aumenta. Logo, quando o tamanho das partículas atinge o diâmetro crítico (D_c), ocorre uma variação da energia magnetostática (Δ_{EM}), responsável pela formação de domínios magnéticos, passando a ser menor que a energia necessária para a formação de paredes de domínios.

Desta forma, pode-se assumir que abaixo de D_c , as partículas apresentam monodomínio magnético e todos os momentos magnéticos de cada átomo presente no domínio são somados, formando um único momento magnético, originando um superparamagneto, no qual o valor máximo de coercividade intrínseca é alcançado. Nesse ponto, a magnetização é coordenada pelos spins e não mais pelas paredes de domínio.

Quando o D_c é alcançado, os momentos magnéticos começam a ser influenciados por flutuações magnéticas, tornando H_c nulo e a magnetização instável (Figura 8a). Abaixo de D_c , as partículas não apresentam multidomínios (MD), mas sim modomínios (SD), característica está associada ao estado superparamagnético (SP).

Sistemas com monodomínio (SD) podem se apresentar em dois estados de regimes magnéticos distintos: bloqueado e desbloqueado. O regime bloqueado, ($D_{SP} < D < D_c$), é associado a presença de uma histerese na curva de magnetização (Figura 8b, curva azul), enquanto o regime desbloqueado, ($D < D_{SP}$), não apresenta magnetização remanescente e seu valor de coercividade é igual a zero (Figura 8b, curva vermelho).

Figura 8: Variação da coercividade intrínseca de acordo com a variação do diâmetro das partículas.



Fonte: CULLITY, (1972)

No estado superparamagnético a magnetização total se anula na ausência de um campo e seu comportamento segue o dos materiais paramagnéticos. Todavia, quando um campo é aplicado ao sistema a resposta magnética se apresenta por valores altos de magnetização de saturação e susceptibilidade elevados na faixa intermediária de materiais ferromagnéticos e paramagnéticos. Nesta condição, os momentos magnéticos estão alinhados paralelamente, ocasionando valores de magnetização remanente e coercividade nulos (HEDAYATNASAB; ABNISA; DAUD, 2017).

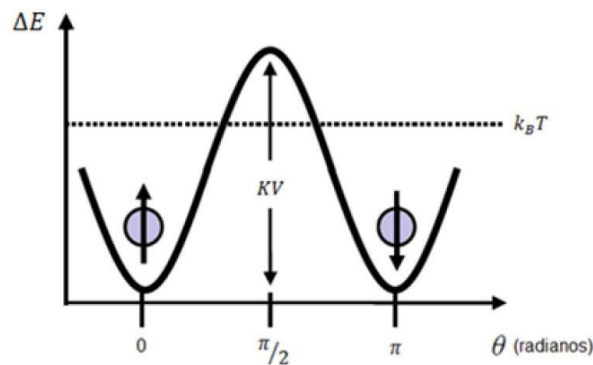
Materiais com monodomínios apresentam seu momento magnético caracterizado pela soma de todos os momentos atômicos da partícula. Neste caso, deve-se considerar a anisotropia magnética, responsável por determinar a direção de magnetização preferencial das partículas, a qual é dependente do volume magnético (Equação 4) (LUNGHI *et al.*, 2017):

$$E_a = K_a V \sin^2 \theta, \quad (4)$$

na qual, E_a é a energia de ativação, K_a a constante de energia de anisotropia magnética, V é o volume da partícula e θ é o ângulo entre o momento magnético e o eixo de fácil magnetização da partícula.

De acordo com a Equação 4, tem-se dois estados de energia do ponto de vista magnético, um em $\theta = 0^\circ$ e outro em $\theta = 180^\circ$, os quais são separados por uma barreira potencial de energia (E_a) dada por: KV . Para que haja uma alteração de um estágio para o outro deve-se ultrapassar uma barreira energética, KV (Figura 9) (PETRACIC, 2010).

Figura 9: Barreira energética entre os mínimos de energia.



Fonte: PANTA, (2013)

Portanto, para sistemas superparamagnéticos, a energia de anisotropia deve ser menor ou da mesma ordem da energia térmica (E_T), dada por: $k_B T$, onde k_B é a constante de Boltzmann (ARNALDS *et al.*, 2016; PETRACIC, 2010). Desta forma, têm-se uma tendência de desordenamento dos momentos magnéticos, gerando uma oscilação constante dos mesmos, entendida como flutuações térmicas (BALAEV *et al.*, 2017; FARAUDO *et al.*, 2016).

As flutuações do momento magnético podem ser descritas pelo tempo de relaxação (τ), que representa o tempo necessário para que haja uma reversão entre um estado de energia e outro. A relaxação é uma função da energia térmica e de barreira, podendo ser descrita pela Lei de Néel-Arrhenius (Equação 5) (LABZOUR *et al.*, 2017):

$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right), \quad (5)$$

na qual, $\tau_0 = \frac{1}{f_0}$, sendo da ordem de $10^{-10} - 10^{-13} \text{ s}^{-1}$ (MOISE *et al.*, 2017).

2.4 Síntese de Nanomateriais

Historicamente, o primeiro registro de síntese de nanomateriais é atribuído a Michael Faraday, que a partir da reação de redução do sal de ouro (III) com fósforo branco obteve o ouro coloidal, com coloração vermelha. Faraday assumiu que tal característica, mudança de coloração, seria resultado da interação da reflexão da luz com as ínfimas partículas de ouro dispersas (HEILIGTAG; NIEDERBERGER, 2013; MODY *et al.*, 2010). Posteriormente, com o desenvolvimento do microscópio eletrônico, Turkevich confirmou que o tamanho das partículas de ouro influencia na coloração das dispersões (DOBROWOLSKA *et al.*, 2015).

O emprego de nanopartículas está diretamente ligada ao seu tamanho e morfologia que, por conseguinte, estão diretamente relacionadas ao método adotado para a obtenção das nanopartículas. A metodologia para a obtenção de materiais nanométricos se diferencia da aplicada para a produção de materiais macroscópicos. De forma geral, podem ser obtidas a partir de duas abordagens: baixo para cima (em inglês, *bottom-up*) e de cima para baixo (em inglês, *top-down*), conforme o processo de formação das estruturas (XING *et al.*, 2017).

Nesse sentido, diversos métodos de síntese de nanopartículas têm sido desenvolvidos no intuito de agregarem características para aplicações direcionadas, como na biotecnologia. Dentre as características mais comuns estão as biológicas, físicas e químicas, sendo a última mais procurada para a síntese de nanopartículas devido sua alta capacidade de produzir materiais com características bem definidas.

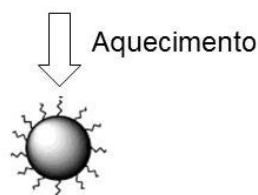
Dentre os principais métodos químicos estão aqueles pautados nas rotas por coprecipitação (MIRELES *et al.*, 2016; SMOLKOVA *et al.*, 2015), microemulsão (SINGH; BAJPAI; BAJPAI, 2014; ZHANG; LIAO; BAKER, 2010), hidrotérmica (OZEL; KOCKAR; KARAAGAC, 2015), solvatérmica assistida com micro-ondas (HAMMOND *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2016) e termólise (KELLY; LEIN, 2016; LASSENBERGER *et al.*, 2017; UNNI *et al.*, 2017) Dentre estes, destaca-se o método de termólise, decomposição térmica, por ser capaz de gerar materiais com características monodispersas e com morfologia bem definida.

O método de síntese denominado de termólise é uma vertente do método polioliol, introduzido inicialmente por Fiévet, que consiste na decomposição de um precursor metálico em um solvente polioliol, geralmente o etileno glicol (TEG) (DONG; CHEN; FELDMANN, 2015). Em geral, tal mecanismo de reação é pautado na redução do precursor metálico à

temperatura próxima ao ponto de ebulição do poliálcool, promovendo núcleos do metal que posteriormente são nucleados a fim de formar partículas desse metal (HACHANI *et al.*, 2016).

O método de termólise usado para a obtenção de nanopartículas superparamagnéticas, e aperfeiçoado por Sun e Zeng, (2002), consiste na termólise de um organometálico e/ou metal em um solvente orgânico com alto ponto de ebulição na presença de surfactante (Figura 10) (SUN; ZENG, 2002).

Figura 10: Esquema da reação de termólise para a síntese de nanopartículas.



Fonte: Adaptado de SUN; ZENG, 2002

Dentre os precursores mais utilizados para a síntese de nanopartículas de óxido de ferro estão o *tris*-acetilacetato de ferro (III), bem como seus acetatos e carboníis. Porém, esta última classe apresenta toxicidade acentuada em relação aos demais, o que não é desejável em aplicações biológicas (ALI *et al.*, 2016). Além disso, outro fator que coíbe a utilização de compostos carbonílicos é a sua alta volatilidade, impossibilitando a manutenção da estequiometria das nanopartículas (WATT *et al.*, 2017).

Deve-se observar ainda que na termólise são usados surfactantes - geralmente o ácido oleico, hexadecilamina e oleilamina – com o objetivo de controlar o processo de nucleação e posterior formação de *clusters* (WU *et al.*, 2015).

Reações livres de solventes também podem ser utilizadas para a obtenção de nanopartículas superparamagnéticas de ferro; no entanto, estas promovem a formação de nanopartículas hidrofóbicas devido às interações entre surfactante e solvente. Neste caso, não podem ser aplicadas em sistemas biológicos, uma vez que não apresentam dispersão em meio aquoso. Contudo, tal limitação pode ser mitigada mediante alteração do caráter hidrofóbico do sistema por meio de troca de ligante e estabilização das nanopartículas com bicamada de surfactante (KANDASAMY; MAITY, 2015).

CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Obter estruturas do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ pelos métodos de Termólise e aquecimento por Micro-ondas para aplicações em processo de Hipertermia Magnética.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar nanopartículas do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ pelos métodos de Termólise e Solvothermal Assistido por Micro-ondas;
- Otimizar os parâmetros operacionais empregados em ambos os métodos de síntese: temperatura de oxidação, tipo de precursor metálico, tipo de solvente, tipo de agente redutor e tempo de reação para a síntese via termólise;
- Determinar as propriedades estruturais das estruturas core@shell via técnicas de Difractometria de Raios X (DRX), Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) e Espectroscopia vibracional Raman;
- Avaliar o tamanho de cristalito das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ via técnica de Microscopia eletrônica de transmissão;
- Caracterizar o processo de funcionalização das superfícies dos sólidos obtidos via técnicas de Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia vibracional Raman e Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN);
- Avaliar o comportamento magnético das amostras obtidas pelas técnicas de Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM);
- Avaliar a Taxa Específica de Absorção (SAR) dos materiais obtidos com fins de aplicação em Hipertermia Magnética;
- Avaliar a viabilidade celular para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ em sistema de linhagens neoplásicas mediante Ensaio de redução de 3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina Tetrazólio (MTT).

CAPÍTULO 4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 REAGENTES

Na Tabela 2 encontra-se a discriminação de todos os reagentes empregados na obtenção das nanopartículas Fe₃O₄@Au, todos utilizados em grau analítico e sem prévia purificação.

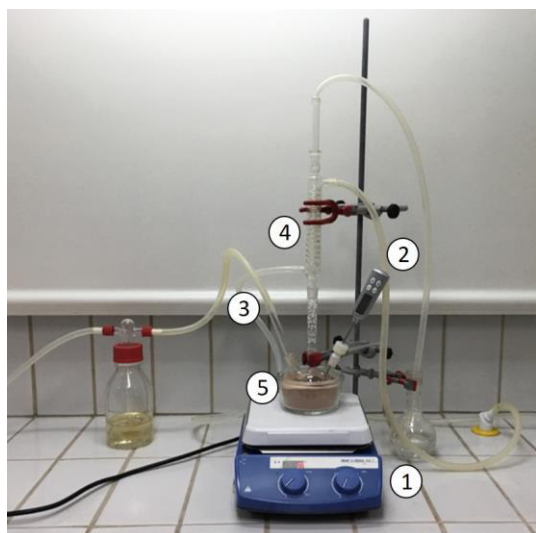
Tabela 2: Reagentes utilizados nas sínteses das nanopartículas.

Reagente	Fórmula Molecular	Marca
<i>tris</i> -acetilacetato de ferro (III)	Fe(C ₅ H ₇ O ₂) ₃	Sigma Aldrich
Cloreto de ferro (III)	FeCl ₃ .6 H ₂ O	Synth
Nitrato de ferro (III)	Fe(NO ₃) 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
1-Dodecanol		Sigma Aldrich
Tolueno	C ₇ H ₈	Sigma ALdrich
Etanol	C ₂ H ₆ O	Synth
Citrato de sódio	Na ₃ C ₆ H ₅ O ₇	
Cloreto de cetil trimetil amônio	C ₁₉ H ₄₂ BrN	Sigma Aldrich
Hexano	C ₆ H ₁₄	Isofar
Acetona	C ₃ H ₆ O	Isofar
Éter Benzílico	(C ₆ H ₅ CH ₂) ₂ O	Synth

4.2 SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS

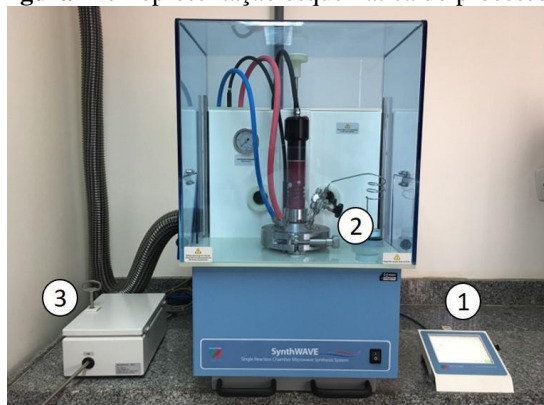
As propriedades físicas e químicas das nanopartículas estão diretamente associadas ao método de síntese aplicado para sua obtenção. Neste trabalho serão avaliados dois métodos de síntese distintos, a citar termólise também conhecido como decomposição térmica (Figura 11) e solvothermal assistido por micro-ondas (Figura 12). A termólise inicialmente empregada com o intuito de avaliar o efeito dos precursores reacionais e dos demais parâmetros operacionais sobre as características gerais dos materiais. Enquanto o método solvothermal, empregado como uma nova rota de produção de tais estruturas.

Figura 11: Representação esquemática do processo de síntese por termólise.



- 1- Fonte de aquecimento e agitação
- 2 – Termômetro
- 3 – Fluxo de gás
- 4 – Refluxo
- 5 – Banho de areia

Figura 12: Representação esquemática do processo de síntese solvothermal assistido por micro-ondas.



- 1 – Plataforma de controle das condições reacionais
- 2 – Parte externa do reator
- 3 – Controle de entrada de pressão

4.2.1 Efeito do sal precursor metálico

A influência do tipo de sal precursor metálico no comportamento de formação das nanoestruturas foi avaliada utilizando *tris* acetilacetonato de ferro (III), $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_3$, nitrato de ferro (III), $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$, e cloreto de ferro (III), $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Para tanto, foi adaptado a metodologia sugerida por Wilson e Langell (2014). Em um balão de três bocas de fundo chato foram adicionados 2 mmol de precursor metálico, 12 mL de oleilamina, 8 mL de ácido oleico, em seguida o balão foi acoplado a um sistema de refluxo, sob atmosfera inerte de hélio e agitação magnética.

A mistura foi aquecida a 300 °C por 30 minutos e posteriormente conduzida à temperatura ambiente. Após o resfriamento, as nanopartículas foram purificadas com lavagem com etanol na proporção 3:1 (etanol/amostra) e centrifugada a 3600 rpm por 15 minutos. Em seguida, foi removido a fase alcoólica, parte sobrenadante, e dispersou-se as nanopartículas

em 5 mL de tolueno seguida da adição de etanol e centrifugação. Esse processo foi realizado três vezes com posterior dispersão em tolueno e duas gotas de oleilamina foram adicionadas à amostra para evitar aglomeração das partículas, garantindo um sistema monodisperso.

4.2.2 Efeito da temperatura de oxidação

Para o estudo da influência da temperatura de oxidação sobre o perfil de formação das estruturas precursoras de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$, bem como de suas propriedades magnéticas, em um balão de três bocas com fundo chato acoplado a um sistema de refluxo sob atmosfera inerte de gás hélio (He) e agitação magnética foram adicionados 2 mmol de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, 12 mL de oleilamina, 8 mL de ácido oleico e 20 mL de 1-octadeceno.

A mistura reacional foi então aquecida a 120 °C por 60 minutos sem aplicação de rampa de aquecimento. Em seguida, a temperatura foi elevada para 300 °C por 60 minutos. Posteriormente, a temperatura do sistema foi reduzida para 250, 200, 150 e 125 °C, permanecendo nesta por 30 minutos sob atmosfera de ar ambiente. Finalmente, o sistema foi resfriado à temperatura ambiente.

O produto obtido foi lavado com etanol na proporção 3:1 (álcool/ amostra) e centrifugado a 3600 rpm por 15 minutos. Após esse período, descartou-se o sobrenadante alcohólico e dispersou-se as nanopartículas em 5 mL de tolueno, seguida da adição de etanol e centrifugação. Esse processo foi repetido três vezes e após o último ciclo de lavagem, as nanopartículas foram dispersas em tolueno e duas gotas de oleilamina foram adicionadas às mesmas.

4.2.3 Efeito do solvente

O estudo do efeito do solvente no processo de formação das nanoestruturas foi realizado segundo metodologia descrita por Wilson e Langell (2014), mediante utilização dos orgânicos 1-octadeceno e éter benzílico. Para tanto, adicionou-se 2 mmol de $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 12 mL de oleilamina, 8 mL de ácido oléico e 62,5 mmol de cada um dos solventes supracitados em um balão de fundo chato acoplado a um sistema de refluxo, sob atmosfera inerte de hélio e agitação magnética.

A mistura foi aquecida a 300 °C por 30 minutos e posteriormente conduzida à temperatura ambiente. Após o resfriamento, as nanopartículas foram purificadas com lavagem com etanol na proporção 3:1 (etanol/amostra) e centrifugada a 3600 rpm por um período de 15 minutos. Em seguida, foi removido o sobrenadante alcohólico e dispersou-se as

nanopartículas em 5 mL de tolueno, seguida da adição de etanol e centrifugação. Esse processo foi realizado três vezes com posterior dispersão em tolueno e adição de duas gotas de oleilamina. Para efeito de comparação, foi realizada uma síntese na ausência de solvente orgânico. Neste caso, foi aplicada a metodologia acima citada com oleilamina em substituição aos solventes orgânicos.

4.2.4 Efeito do tempo de reação

A influência do tempo de reação sobre a cinética de formação e no comportamento termomagnético das nanopartículas foi avaliado utilizando um balão de três bocas com fundo chato acoplado a um sistema de refluxo sob atmosfera inerte de gás hélio (He) e agitação magnética. Para tanto, foram postos a reagir 2 mmol de $\text{Fe}(\text{acac})_3$, 12 mL de oleilamina e 8 mL de ácido oleico numa temperatura de 120 °C por 120 minutos, sem aplicação de rampa de aquecimento. Em seguida, a temperatura do sistema foi elevada a 300 °C, sendo mantida em modo isotermal por 30 minutos com tempo de permanência variando em 0,5, 1, 2 e 3 horas. Por fim, o sistema reacional foi resfriado à temperatura ambiente.

Em seguida, o produto obtido foi lavado com água na proporção 3:1 (água/amostra) e centrifugado a 3600 rpm por 15 minutos. Após tal período, descartou-se o sobrenadante alcóólico e dispersou-se as nanopartículas em 5 mL de tolueno, adicionado etanol e centrifugado. Esse processo foi repetido três vezes. Após o último ciclo de lavagem, as nanopartículas foram dispersas em tolueno e acrescidas duas gotas de oleilamina.

4.2.5 Efeito do agente redutor forte

O efeito do agente redutor sobre as características estruturais das amostras foi avaliado segundo metodologia baseada em Effenberger et al.(2017). Desta forma, em um balão de fundo chato foram adicionados 2 mmol de $\text{Fe}(\text{acac})_3$ dissolvidos em 12 mL de oleilamina, 8 mL de ácido oleico, 20 mL de 1-octadeceno e quantidades de monoálcool, 1-dodecanol, variando entre 40, 60 ou 80 mmol. Cada uma das misturas reacionais fora aquecida a 120 °C por 2 horas e em seguida a 300 °C por 2 horas, sob atmosfera inerte de He em sistema de refluxo. Em seguida, foi resfriada até temperatura ambiente, adicionou-se etanol na proporção 3:1 (álcool/amostra) e centrifugada a 3600 rpm por 15 minutos. Logo após, a fase alcoólica foi descartada, adicionado 5 mL de tolueno e etanol na proporção citada anteriormente e centrifugada. Todo o processo de lavagem foi realizado em três vezes, sendo por fim, as nanopartículas dispersas em tolueno e adicionadas 2 gotas de oleilamina.

4.2.6 Transferência das nanopartículas da fase orgânica para fase aquosa

Para a transferência das nanopartículas recobertas com os surfactantes, Fe₃O₄/AO/OM, do meio orgânico para aquoso, adotou-se o método de Aquino (2018) adaptado. Assim, 60 mg de Fe₃O₄/AO/OM foram adicionadas a 100 mL de água deionizada e a mistura foi posta sob agitação magnética e aquecimento até 80 °C. Nesta temperatura, foram adicionados 2 g de citrato de sódio e 2g de CTBA, e a temperatura mantida por 2 horas. Transcorrido esse período, a amostra foi resfriada e o pH da mistura ajustado para aproximadamente 7 com adição de HCl. Em seguida, por meio de separação magnética, o sobrenadante foi descartado e a amostra foi lavada 3 vezes com acetona. Após a última lavagem, evaporou-se a acetona e adicionou-se água deionizada às nanopartículas, as quais receberam o código Fe₃O₄/AO/OM/CTBA.

4.2.7 Recobrimento das nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM/CTBA

Para o recobrimento das nanopartículas de magnetita com ouro, as nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM/CTBA serviram como base ou sementes, para o crescimento das nanopartículas de ouro. Nesse sentido, foi aplicado a metodologia abordada por Karamipour, Sadjadi e Farhadyar (2015). Para o recobrimento, 50 mg de Fe₃O₄/AO/OM/CTBA foram adicionadas em um balão de três bocas de fundo chato, juntamente com 20 mL de água deionizada e 35,7 mL de solução 0,1% de cloreto de ouro, H₂AuCl₄. A mistura foi mantida sob sistema de refluxo e agitação magnética até ebulição, nesse ponto adicionou-se rapidamente 7,1 wt% de borohidreto de sódio (NaBH₄) e a mistura foi mantida sob ebulição por 1 hora. Logo em seguida, a mistura foi resfriada à temperatura ambiente.

A purificação da amostra foi realizada com 3 lavagens sucessivas com água deionizada na proporção 3:1 (água deionizada/amostra). Em seguida, as fases foram separadas e posteriormente dispersas em água.

4.2.8 Avaliação da citotoxicidade das nanopartículas magnéticas *in vitro*

4.2.8.1 Cultura das linhagens de células de origem tumoral e normal

Para avaliação de citotoxicidade foram utilizadas as linhagens de células tumorais epiteliais humanas de Adenocarcinoma mamário (MCF-7) e Carcinoma de colo do útero

(HeLa), além de fibroblastos humano (GM0749), obtidas no banco de células do Laboratório de Imunologia Aplicada ao Câncer da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

As células foram cultivadas em meio D-MEM (Gibco, BRL) suplementado com 1% de antibiótico (Estreptomicina, Penicilina), antimicótico (Anfotericina) e 10% de soro fetal bovino (Gibco, BRL). As culturas foram replicadas a cada 5 dias e mantidas em estufa (Forma Scientific Inc., modelo 3159) a 37°C, com 5% de CO₂ e umidade controlada.

4.2.8.2 Avaliação da atividade biológica dos compostos frente às linhagens celulares

As células foram plaqueadas em volume de 100 µL/poço (5x10⁴ cels/mL) em placas de 96 poços, fundo chato, tratadas com os compostos nas concentrações finais de 200 µg/mL, 100µg/mL, 75 µg/mL, 50 µg/mL, 25 µg/mL e 10 µg/mL para os testes de viabilidade celular com MTT. As placas com as células foram mantidas em estufa a 37°C, com 5% de CO₂ e umidade controlada. No tempo de 24, 48 e 72 horas as células foram avaliadas quanto a inibição de crescimento através do micro ensaio colorimétrico utilizando 3(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide - MTT (Sigma, 5mg/mL). Após os períodos de tratamento, foram adicionados 10µL de MTT para cada 100µL de cultivo. Em seguida, as placas foram mantidas na estufa por três horas. Após esse período foram retirados 150µL do sobrenadante de cada poço e depois adicionados 100µL de álcool etílico (P.A), homogeneizado até a completa dissolução dos cristais de sal formados. A placa de 96 poços foi analisada em espectrofotômetro (EPOCH-gen5) utilizando o comprimento de onda de 540nm. Os resultados foram analisados através da absorbância de cada poço e os experimentos foram realizados em triplicatas. Como controle negativo foi utilizado somente meio de cultura DMEM, e para controle positivo 20% de DMSO.

4.2.8.3 Avaliação da apoptose por microscopia de fluorescência

As células cultivadas com os compostos conforme os tempos e concentrações indicados anteriormente foram coradas com uma solução de 10 µg/mL laranja de acridina (Sigma) e 10 µg/mL de brometo de etídio (Sigma). Após a montagem em lâmina e lamínulas, as células foram levadas ao microscópio de fluorescência (Nikon) e contadas aproximadamente 300 células em vários campos escolhidos aleatoriamente, discriminando-se as células apoptóticas, necróticas e normais. Foram feitas duplicatas para cada condição e os experimentos foram repetidos pelo menos duas vezes. Foram adotados padrões convencionais com relação à morfologia e coloração das células. Foram consideradas células vivas, aquelas de cor verde, as quais possuem morfologia do núcleo intacta, DNA corado por laranja de

acridina; células apótóticas, aquelas com condensação da cromatina e fragmentação do núcleo, DNA corado por laranja de acridina (cor verde), que reflete a membrana plasmática intacta e não permeável ao brometo de etídio; células necróticas - primárias: morfologia do núcleo necrótico, corado por brometo de etídio (cor vermelha). - secundárias: condensação da cromatina e fragmentação do núcleo, DNA corado por brometo de etídio (cor vermelha) e laranja de acridina, que demonstra a permeabilização necrótica da membrana plasmática que permite a entrada do brometo de etídio.

4.3 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES

4.3.1 Difração de Raios X (DRX)

A organização estrutural das nanopartículas core@shell, Fe₃O₄@Au, e de suas estruturas precursoras, foi avaliada pela técnica de Difração de raios X utilizando um difratômetro da marca Bruker, modelo D8 Advance, com radiação Cu K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), 40 kV, 40 mA e detector LynxEye. Para tanto, os dados foram obtidos entre 20 e 100°, com passo de 0,02°, tempo de contagem de passo de 0,5 s.

Os perfis cristalográficos das amostras foram inicialmente indexados (determinação qualitativa das fases) mediante comparação com banco de dados *Joint Committee on Powder Diffraction Standards* (JCPDS). Posteriormente, os parâmetros de rede e os tamanhos médios dos cristalitos foram determinados via refinamento *Retveld*, com base na equação de Scherrer (Equação 6):

$$D = \frac{0,89 \lambda}{\beta \cos \theta}, \quad (6)$$

4.3.2 Espectroscopia na Região de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros vibracionais de infravermelho foram obtidos em um espectrofotômetro SHIMADZU, modelo IRprestige-21, usando KBr como agente dispersante. Os espectros foram obtidos na faixa de 4000 – 400 cm⁻¹, medição em transmitância, número de scans igual a 40, resolução igual a 8 cm⁻¹ e apodização Besel.

4.3.3 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram obtidos em um espectrofotômetro Raman modelo T64000, marca Horiba Jobin-Yvon, dotado de detector CCD (Charge-Couple Device) refrigerado a N₂ líquido, grade de 1800 gr/mm, resolução estimada de 2 cm⁻¹ com modo de medição single e sistema de focalização por Microscópio Olympus BX40 com lente de 50x Olympus, modelo MPLN. As amostras foram excitadas por laser SSL (Solid State Laser) com uso de radiação em 532 nm, modelo LAS-532-100 HREV. Os espectros foram obtidos na região de 0 a 1000 cm⁻¹, medidas com 5 aquisições com passo de 60 s. Para a avaliação de formação de fase secundária oriunda da oxidação promovida pelo laser de trabalho foi aplicado um conjunto de filtros no intuito de controlar a potência do feixe de radiação sob a amostra. Sendo usados para tanto, oito valores distintos de filtro (0,1%; 1%; 3,2%; 5%; 10%; 25%; 50% e 100%). Todos os espectros foram tratados por deconvoluções matemáticas, com objetivo de determinar o centro de cada pico. Para tanto, foi utilizado o software Origin[®], aplicando-se linha de função Gaussiana.

4.3.4 Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis)

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 Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM)

As propriedades magnéticas foram medidas a partir do pó seco das amostras. Para tanto, utilizou-se um magnetômetro, modelo MPMS da marca Quantum Design com campo igual a 50 kOe e temperatura de 2 e 300 K. Para a análise de FC, a amostra foi arrefecida de 300 a 2 K com campo igual a 50 Oe. Enquanto, ZFC foi medida durante o aquecimento a partir de 2 K até 300 K.

4.3.6 Taxa de Absorção Específica (SAR)

As taxas de absorção específica foram obtidas por medidas magnetocalorimétricas. Para tanto, foi utilizado uma fonte de corrente A.C., marca Huttinger (2.5/300), para alimentação do circuito RLC e uma bobina externa de cinco espiras foi utilizada para a geração do campo magnético. As amostras foram dispersas em tolueno até a concentração de

10 mg.mL⁻¹. As curvas de tolueno e das amostras foram medidas por um sensor de fibra óptica.

CAPÍTULO 5. RESULTADO: SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE $Fe_3O_4/AO/OM$ VIA TERMÓLISE

De modo geral, as propriedades físicas, químicas biológicas e magnéticas de nanopartículas superparamagnéticas estão diretamente ligadas ao método de síntese empregado na sua produção. Desta forma, neste trabalho, foram escolhidos os métodos de termólise e solvothermal assistido por micro-ondas uma vez que estes vêm apresentando excelentes resultados quanto ao controle da estequiometria e estruturação de materiais magnéticos.

Vale observar que vários trabalhos de pesquisa têm tratado do tema; todavia, só uma mínima parte destes, abordam profundamente a otimização de tais métodos de síntese, principalmente no tocante às variações nas características estruturais e magnéticas de materiais *core@shell* voltados para aplicações médicas.

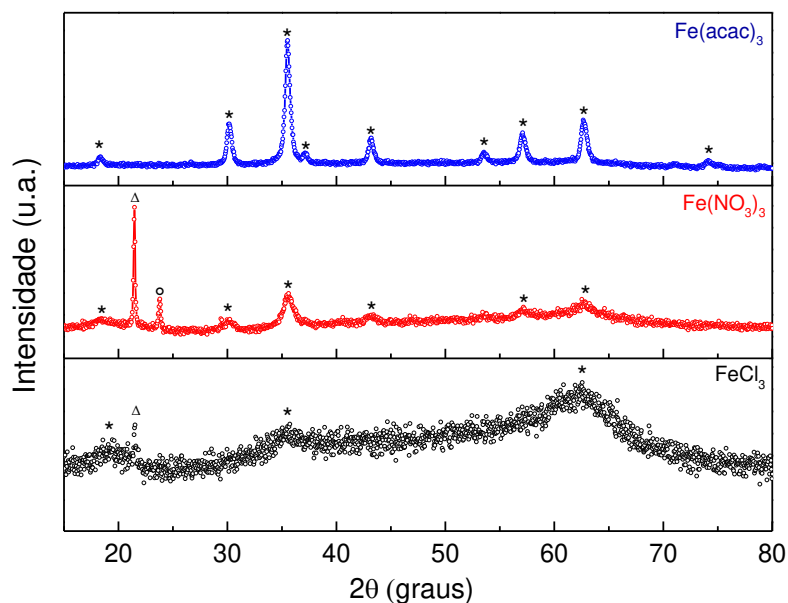
Neste capítulo, serão apresentados e discutidos os resultados obtidos na síntese das nanopartículas precursoras $Fe_3O_4/AO/OM$, base para as estruturas $Fe_3O_4@Au$ posteriormente geradas (Capítulo 7), via método de termólise. Ademais, aqui serão avaliados os efeitos dos parâmetros operacionais (tipo de sal precursor metálico, temperatura de oxidação, tipo de solvente, tempo de reação e tipo de agente redutor), sobre as propriedades estruturais, magnéticas e termomagnéticas dos materiais obtidos.

5.1 Efeito do sal precursor metálico

Inicialmente, as nanopartículas precursoras $Fe_3O_4/AO/OM$ foram obtidas via termólise; ou seja, pela termólise dos sais precursores metálicos em um solvente orgânico de alto ponto de ebulição. Para tanto, foram empregados três sais distintos, a citar: $FeCl_3$, $Fe(NO_3)_3$ e $Fe(acac)_3$. Tais reagentes foram selecionados em detrimento ao pentacarbonil de ferro (III), $Fe(CO)_5$ tradicionalmente utilizado na literatura, devido aos seus menores valores comerciais e ampla disponibilidade no mercado.

É importante ressaltar que em todos os casos, não foram gerados óxidos “puros”, mas sim, fases de óxidos de ferro funcionalizadas com moléculas de ácido oleico e oleilamina em suas superfícies. Na Figura 13 são demonstrados os difratogramas de Raios X dos materiais obtidos com os sais precursores supracitados.

Figura 13: Difratomogramas de raios X dos óxidos precursores $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, obtidos via termólise, em função do tipo de sal precursor metálico (* - Fe_3O_4 , Δ - $\alpha\text{-FeOOH}$ e \circ - $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$).



Como observado, há uma relação entre o tipo de precursor metálico empregado na síntese e o perfil de formação das fases; todavia, em todos os casos foram obtidos materiais de comportamento nanométrico como indicado pelo perfil de alargamento dos picos cristalográficos.

Na síntese com $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ foram indexados picos referentes a três fases distintas, a citar: goetita ($\alpha\text{-FeOOH}$), hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e magnetita (Fe_3O_4), todas funcionalizadas com ácido oleico e oleilamina. Já na síntese com FeCl_3 foram identificadas duas fases: $\alpha\text{-FeOOH}$ e Fe_3O_4 , também funcionalizadas. Assim, à priori, apenas a reação conduzida com $\text{Fe}(\text{acac})_3$ foi capaz de produzir estruturas monofásicas do tipo Fe_3O_4 funcionalizadas com ácido oleico e oleilamina, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$. Ademais, as fases de óxido geradas com FeCl_3 demonstram uma menor cristalinidade, se comparadas aos demais produtos.

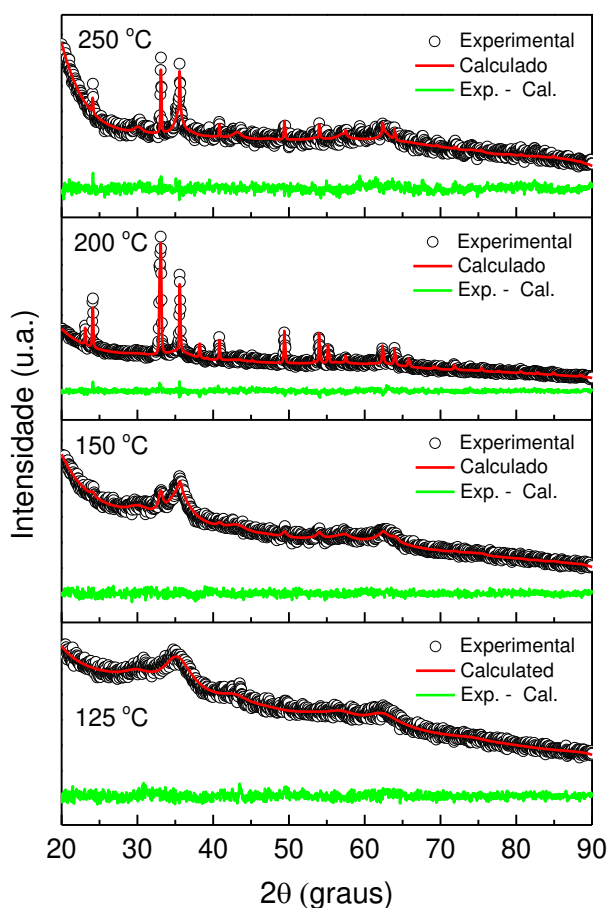
Tal fato pode ser explicado com base na reatividade dos ânions solvatados descrita na Série Eletroquímica, observa-se que o ânion cloreto (Cl^-) é menos reativo que o (NO_3^-), que por sua vez, é menos reativo que o *tris*-acetilacetato ($\text{Fe}(\text{acac})_3$). Em contrapartida, o íon ferro (Fe^{3+}) apresenta característica intermediária de reatividade, independente da natureza do ligante a ele coordenado.

5.2 Efeito da temperatura de oxidação

Embora a obtenção de estruturas precursoras monofásicas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ tenha sido apenas possível quando do uso do $\text{Fe}(\text{acac})_3$ no processo de termólise, aqui foi empregado o FeCl_3 no intuito de avaliar os efeitos da temperatura de oxidação no perfil de formação e na avaliação das características magnéticas dos óxidos de ferro funcionalizados. Tal avaliação possibilitará um melhor entendimento sobre desvios do comportamento magnético devido a presença de possíveis fases secundárias nas futuras estruturas *core@shell*, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ (HUSFSCHMID *et al.*, 2015).

Na Figura 14 são demonstrados os difratogramas de Raios X das amostras obtidas em diferentes temperaturas de oxidação, bem como os resultados de ajuste de modelo proposto pelo refinamento *Rietveld*.

Figura 14: Difratogramas de Raios X e refinamento *Rietveld* dos óxidos precursores $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.



Ao comparar tais difratogramas com as fichas padrões *JCPDS* foram observados picos de difração alusivos a três fases distintas de óxidos de ferro (*core*), ainda que todas estas

estivessem modificadas devidos as moléculas de ácido oleico e oleilamina, aqui designados por AL e OM, respectivamente:

- Magnetita (Fe_3O_4) com estrutura espinélio, grupo espacial $Fd\bar{3}m$ e difrações em $30,11^\circ$ (022), $35,51^\circ$ (311), $43,18^\circ$ (004), $53,52^\circ$ (422) e $62,50^\circ$ (044);
- Hematita (α - Fe_2O_3) com estrutura trigonal, grupo espacial $R\bar{3}cH$ e difrações em $24,09^\circ$ (012), $33,12^\circ$ (104), $35,62^\circ$ (110), $40,85^\circ$ (113), $49,43^\circ$ (024), $54,98^\circ$ (116), $62,44^\circ$ (214) e $64,04^\circ$ (030);
- Fase beta (β - Fe_2O_3) com estrutura cúbica, grupo espacial $Ia\bar{3}$ de difrações em $23,12^\circ$ (211), $38,21^\circ$ (004), $40,73^\circ$ (411), $55,11^\circ$ (044) e $65,80^\circ$ (622).

No caso específico da amostra oxidada a 125°C foi confirmada a formação da fase Fe_3O_4 , como sugerida pela *ICSD 65340*. Por outro lado, em 150°C , além da magnetita também foi detectada a fase hematita (α - Fe_2O_3), segundo ficha *ICSD 81248*.

Em 200°C foram observadas as fases Fe_3O_4 , α - Fe_2O_3 e β - Fe_2O_3 , de acordo com ficha *ICSD 237290*. De modo semelhante, as amostras oxidadas em 250°C , apresentaram as fases Fe_3O_4 , α - Fe_2O_3 e β - Fe_2O_3 ; todavia, com um leve aumento no teor de Fe_3O_4 .

Na Tabela 3 são mostrados os perfis de formação dos óxidos precursores funcionalizados, os parâmetros de rede e os ajustes do refinamento *Rietveld* para as amostras, obtidas por termólise, e em função da temperatura de oxidação.

Tabela 3: Distribuição percentual, parâmetro de rede, tamanho de cristalito e ajustes do refinamento *Rietveld* dos óxidos precursores, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.

Temperatura de oxidação ($^\circ\text{C}$)	Fase (%)	a (\AA)	D (nm)	χ^2	R_w
125	Fe_3O_4 (100,00%)	8,32	1,16	1,08	3,42
150	Fe_3O_4 (83,13%)	8,38	1,81	1,10	3,82
	α - Fe_2O_3 (16,87%)	5,03	9,76	1,10	3,82
200	Fe_3O_4 (47,09%)	8,40	1,47	1,20	4,94
	α - Fe_2O_3 (39,51%)	5,03	82,5	1,20	4,94
	β - Fe_2O_3 (13,39%)	9,41	91,8	1,20	4,94
250	Fe_3O_4 (63,37%)	8,38	4,91	1,22	6,10
	α - Fe_2O_3 (31,60%)	5,04	136	1,22	6,10
	β - Fe_2O_3 (5,03%)	9,40	71,0	1,22	6,10

Conforme os dados de tamanho médio de cristalito obtido pelo refinamento *Rietveld* (Tabela 3), ocorre uma tendência de acréscimo no diâmetro médio das partículas para as

distintas fases de óxido de ferro a medida que a temperatura de oxidação aumenta, podendo ser atribuído ao processo de coalescência e sinterização das partículas (SHEVCHENKO *et al.*, 2007; VARGAS *et al.*, 2007).

Quanto a natureza dos óxidos de ferro, os resultados indicam que a formação monofásica de Fe_3O_4 é favorecida para temperatura de oxidação baixa, 125 °C, porém acima desta é possível obtê-la com fases intermediárias associadas.

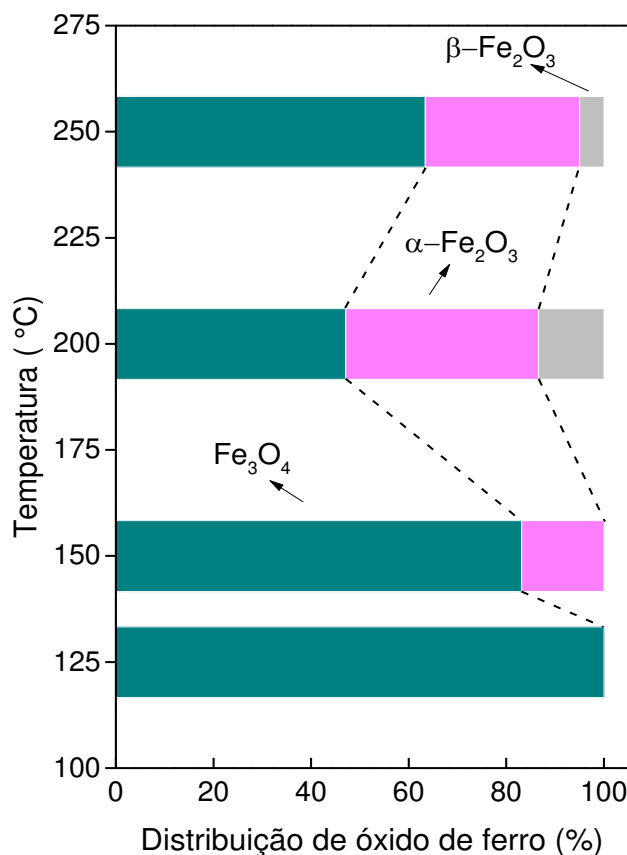
Hufschmid e colaboradores (2015) avaliaram a obtenção de Fe_3O_4 com $\text{Fe}(\text{CO})_5$ aplicando oxidação após a síntese. Os autores inferem a possibilidade de síntese monofásica de Fe_3O_4 para valores baixos de temperatura de oxidação, 100 °C. No entanto, para tempo prolongado de oxidação, 12 horas, foi observada a formação da fase intermediária $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$.

Embora não haja uma clara relação entre polimorfos do óxido de ferro III, sabe-se que a sua transição depende de vários variáveis termodinâmicos, em especial da energia livre por volume (G/V) associada a cada fase (γ -, ϵ -, β - e $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e da barreira energética a ser rompida para a reorganização estrutural entre uma fase e outra (MACHALA; TUČEK; ZBOŘIL, 2011). Assim, neste trabalho, fica evidente que o aumento da temperatura de oxidação promove não apenas uma transição entre fases Fe_3O_4 e $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, mas também induz a cinética de formação da fase metaestável $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Resultado semelhante foi encontrado por Tuček e colaboradores (2015b).

Sakurai e colaboradores (2009) estudaram o polimorfismo para Fe_2O_3 , no intuito de obter nanopartículas de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ a partir de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, mostraram que o acréscimo da temperatura de síntese favoreceu a formação da $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, porém, só ocorre após a estruturação das fases metaestáveis $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$, $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Tal comportamento foi atribuído as variações das energias de superfície e livre de Gibbs. Resultado corroborado pelos trabalhos de Ali e colaboradores (2016) e Christoforidis e colaboradores (2016).

Kalska-Szostko e colaboradores (2015) demonstraram que na escala nanométrica ocorre uma redução na temperatura de ocorrência de polimorfismo para o óxido de ferro. Por exemplo, na escala macroscópica observaram alteração estrutural para o $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ a partir de 600 °C. No entanto, quando em escala nanométrica, tais alterações podem ser evidenciadas para temperatura mais baixa, inclusive próximas da temperatura ambiente. Resultados semelhantes foram observados para as amostras oxidadas a 200 e 250 °C, com a formação de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ a partir da fase $\beta\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (Figura 15).

Figura 15: Perfil de formação dos óxidos precursores, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.

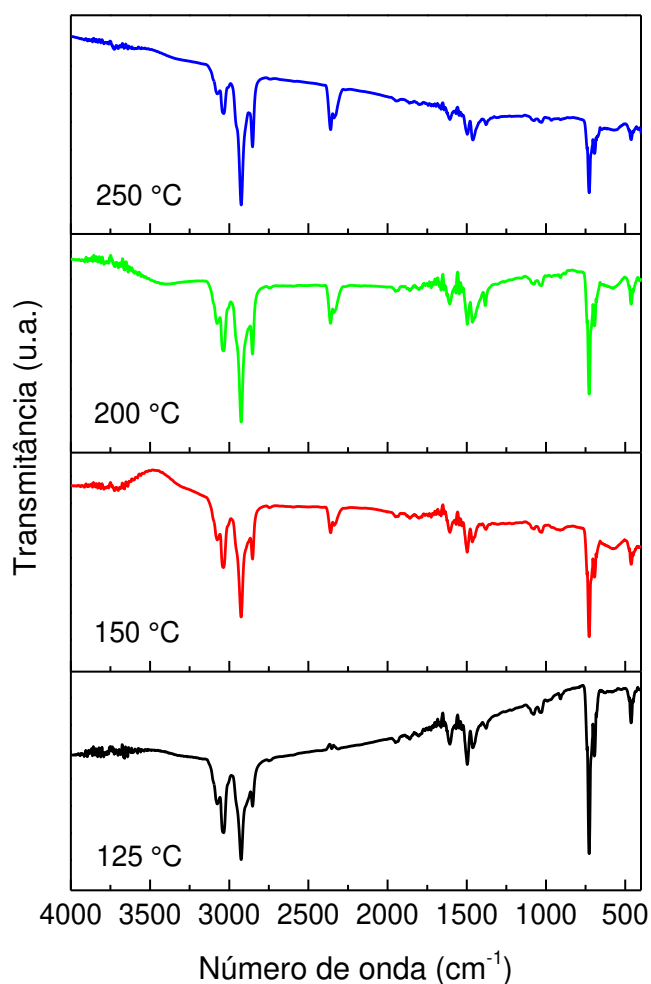


O aparecimento da fase β -Fe₂O₃ pode ser associada ainda ao precursor metálico aplicado à síntese, FeCl₃, que possibilita a formação da fase metaestável (SILVA, 2013). Com base no processo de oxidação, observou que o processo de formação de Fe₃O₄ passa por uma série de fases metaestáveis até a formação final do produto estável, Fe₃O₄. Assim, pode-se admitir que o processo de síntese é coordenado conforme modelo proposto por Ostwald (VAN SANTEN, 1984).

Em termos termodinâmicos, a formação de fases polimórficas deve-se ao baixo valor de energia livre de Gibbs (G) necessária para a sua formação em referência à fase estável, Fe₃O₄. Assim, do ponto de vista energético, é viável diversos saltos energéticos de baixo valor de energia em detrimento a um único salto de alto valor de energia. Essa progressão gradativa de formação de fases intermediárias, baseia-se nos arranjos estruturais de baixa variação de G que ocorrem em maior velocidade e requerem baixa energia de ativação quando comparados processos de formação de estruturas estáveis, como o caso de Fe₃O₄ (NAVROTSKY, 2004).

O emprego de surfactantes na síntese de nanopartículas via termólise favorece redução do processo de coalescência das partículas durante o estágio de crescimento, além de contribuir para o controle morfológico das mesmas (MOURDIKOUUDIS; LIZ-MARZA, 2013). Nesse sentido, a Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR) foi utilizada para investigar as nanopartículas de óxidos de ferro quanto a presença dos surfactantes, ácido oleico e oleilamina, quimisorvidos à superfície conforme apresentado na Figura 16.

Figura 16: Espectros FTIR dos óxidos precursores, obtidos via termólise, em função da temperatura de oxidação.



A Tabela 4 apresenta os principais modos vibracionais encontrados nos espectros para as amostras.

Tabela 4: FTIR para as nanopartículas de óxidos de ferro oxidadas a diferentes temperaturas.

Números de Onda (cm ⁻¹)	Grupos Funcionais
2910, 2850, 1435	-CH ₂
1500, 1458	-COO ⁻
1378, 1610	-NH ₂
441, 550	Fe-O

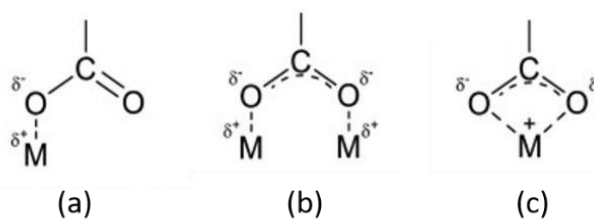
Todas as amostras apresentaram modo vibracional em 2300 cm⁻¹ referente a CO₂ que pode estar adsorvidos à superfície dos sólidos e/ou devido às condições ambientais em decorrência da presença de ar dentro da câmara de análise.

Segundo Kim Oanh Vuong e colaboradores (2015), o espectro de FTIR para nanopartículas de óxido de ferro pode ser avaliado em duas regiões distintas: uma abaixo de 800 cm⁻¹ atribuída a absorções devidas a vibrações entre o metal e o oxigênio (M-O) e outra acima de 800 cm⁻¹ pode ser associada as moléculas de ácido oleico e oleilamina adsorvidas sobre a superfície das partículas.

Para os espectros é comum a presença de três modos vibracionais em 2910, 2850 e 1435 cm⁻¹ referente ao estiramento assimétrico e simétrico da ligação dos grupos metilenos (MAITY *et al.*, 2009). Dois modos vibracionais em 1500 e 1458 cm⁻¹ oriundos do estiramento simétrico e assimétrico da vibração da ligação COO⁻ (DARWISH, 2017) e uma faixa entre os modos 1378-1610 cm⁻¹ característica da vibração da ligação NH₂ (XU *et al.*, 2009). A ausência de modos vibracionais relativos a COO⁻ em 1700 cm⁻¹ indica a ausência de ácido oleico não ligado à superfície das nanopartículas, um forte indicativo da eficiência do processo de recobrimento das partículas (LAHIRI; MUTHUKUMARAN; PHILIP, 2016).

Com base nos modos vibracionais relacionados a ligação COO⁻ é possível classificar o tipo de interação que ocorre entre a cadeia de ácidos carboxílicos e o átomo de metal (ZHANG; HE; GU, 2006). Nesse contexto, o intervalo, $\Delta\nu$, em termos de número de onda, entre modo assimétrico (ν_{as}) e simétrico (ν_s) referente a ligação COO⁻ demonstra o tipo de ligação entre o carboxilato e o átomo de ferro (-COO---Fe³⁺). Dessa forma, um intervalo largo, $\Delta = 200 - 320$ cm⁻¹, caracteriza uma interação do tipo monodentada; um intervalo médio, $\Delta = 140 - 190$ cm⁻¹, caracteriza uma interação bidentada; e intervalo baixo, $\Delta < 110$ cm⁻¹, refere-se a quelato bidentado (Figura 17).

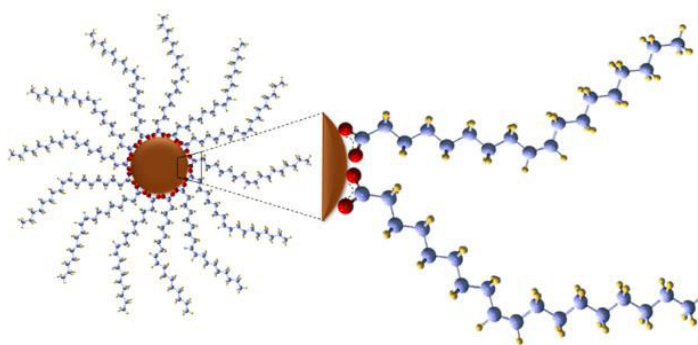
Figura 17: Representação esquemática dos tipos de coordenação entre o grupo carboxila e o Fe^{+3} . (a) monodentada, (b) bidentada e (c) quelato bidentado.



Fonte: Adaptado de ZHANG; HE; GU, 2006

Neste trabalho, o valor do intervalo, $\Delta = \nu_{\text{as}}(\text{COO}) - \nu_{\text{s}}(\text{COO})$, foi usado para determinar o tipo de interação entre a carboxila e o Fe^{+3} . Assim, o valor de Δ ($1500 \text{ cm}^{-1} - 1458 \text{ cm}^{-1} = 48 \text{ cm}^{-1}$) indica uma interação do tipo quelato bidentado (Figura 18), onde os dois átomos de oxigênio do grupo carboxílico estão coordenados com os átomos de ferro, indicando que o ácido oleico está quimicamente quimissorvidos sobre a superfície das partículas, sob a forma de ligação covalente, resultado congruente com a literatura (MAHDAVI *et al.*, 2013; MARÍN *et al.*, 2016).

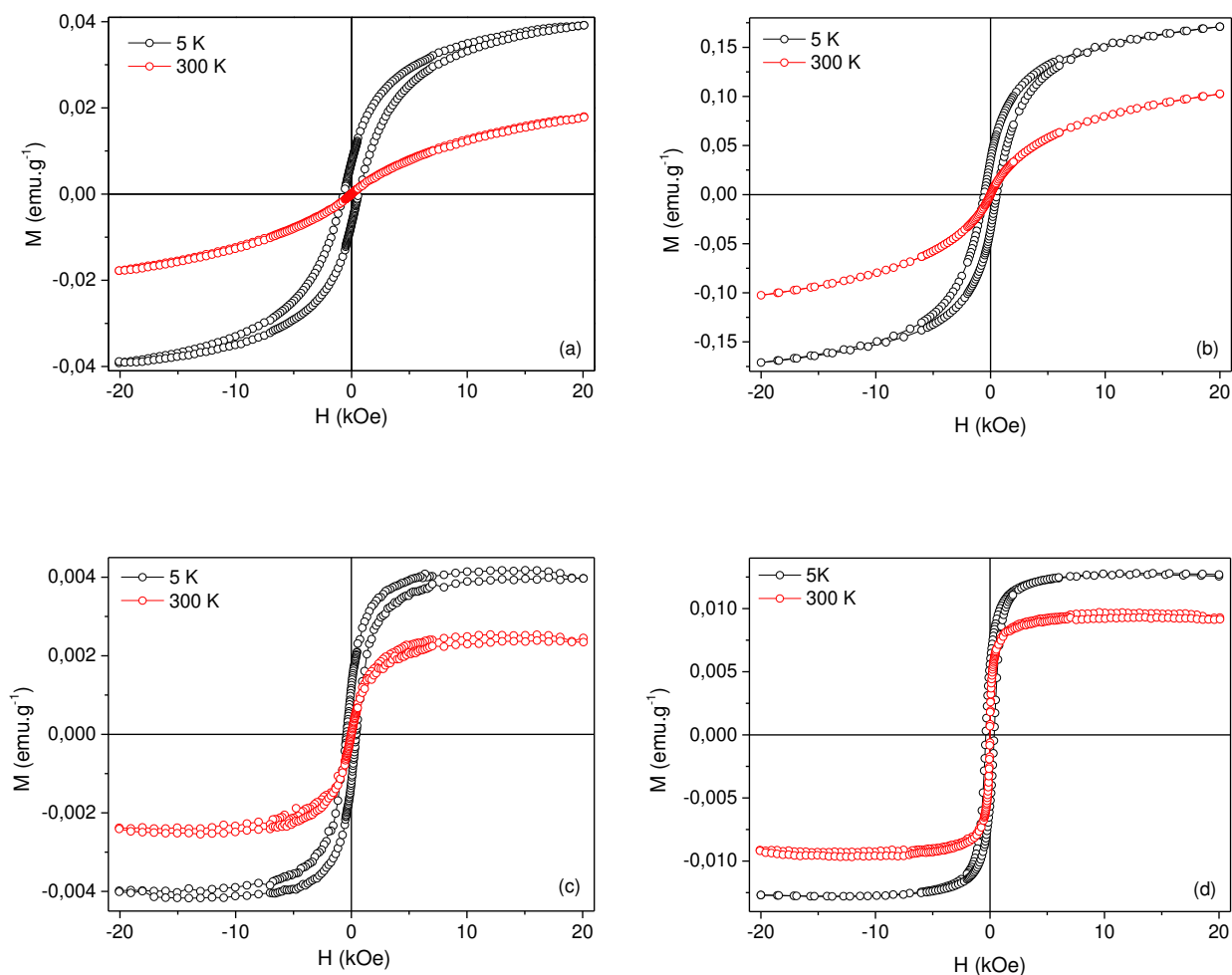
Figura 18: Representação esquemática da interação bidentada do processo de funcionalização da superfície dos óxidos precursores.



Fonte: adaptado de Mondini e colaboradores (2013).

Uma vez caracterizado os tipos de fases obtidas para os óxidos precursores funcionalizados, foi iniciado o estudo das propriedades magnéticas de tais estruturas mediante técnicas de VSM e ZFC-FC. Desta forma, as curvas de histerese magnéticas foram obtidas em duas temperaturas distintas, 5 K e 300 K, com o intuito de avaliar a organização dos regimes de bloqueio e superparamagnéticos (Figura 19). Todavia, deve-se observar que para a obtenção das curvas de magnetização não foram consideradas as massas dos surfactantes quimissorvidos as superfícies dos óxidos.

Figura 19: Curvas histerese magnéticas dos óxidos precursores, obtidos via termólise nas temperaturas de oxidação de (a) 125, (b) 150, (c) 200 e (d) 250 °C.



De modo geral, as curvas obtidas a 5 K, regime de bloqueio, apresentaram altos valores de magnetização de saturação (M_s) e coercividade magnética ($-H_c$), indicando comportamento característico de materiais ferrimagnéticos devido as parede de Bloch (CAI; WAN, 2007; SUPPIAH; ABD HAMID, 2016). Por outro lado, em 300 K, observa-se a redução da magnetização de saturação (M_s), provavelmente associadas a variações nos tamanhos das nanopartículas e arranjo dos momentos magnéticos associados as transições das fases ferrimagnéticas para superparamagnéticas (Tabela 5).

É importante ressaltar que mesmo a coercividade não tendo sido totalmente nula para as curvas em 300 K, seus valores sugerem um comportamento predominantemente superparamagnético para tais amostras (GAVILÁN *et al.*, 2017). SARVEENA *et al.* (2016) advertem que a coexistência de múltiplas fases, em uma dada amostra, pode inibir a redução da $-H_c$, fazendo com este não seja anulado.

Outra confirmação que se pode tirar a partir das curvas de histerese é a existência da dependência da magnetização, tanto com o campo magnético quanto com a temperatura, visto que a mesma é reduzida para ambos os casos, apresentando assim um perfil característico de nanopartículas magnéticas não-interagentes para um regime superparamagnético (ARANTES, 2014).

Tabela 5: Magnetização de saturação, magnetização residual e coercividade magnética dos óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação.

Temperatura de oxidação (°C)	M _s (emu)		M _r (emu)		- H _c (Oe)	
	5K	300 K	5 K	300K	5 K	300K
125	0,039	0,018	0,007	4,194x10 ⁻⁵	675,38	15,62
150	0,171	0,102	0,035	3,922x10 ⁻⁴	545,85	14,85
200	0,004	0,002	0,001	1,484x10 ⁻⁵	397,46	9,52
250	0,012	0,009	0,006	6,886x10 ⁻⁴	363,50	11,48

Para um sistema ser considerado superparamagnético necessita cumprir três requisitos em termos magnéticos: (1) a distribuição de tamanho é independente da temperatura; (2) existe uma ausência de histerese em isotermas da magnetização e (3) a razão (M/M_s) em função da variável (H/T) resultar em curvas superpostas denominadas de curvas de *Langevin*.

Dessa forma, a partir dos dados de magnetização em função do campo aplicado pode-se realizar um ajuste matemático usando a função de *Langevin* com uma distribuição de momentos magnéticos tipo log-normal, descrita pela Equação 7:

$$M(H) = n \int_0^{\infty} \mu L \left[\frac{\mu (H - H_c)}{k_B T} \right] f(\mu) d\mu, \quad (7)$$

na qual, $-H_c$ é campo coercitivo, assumido como pequeno em comparação com o campo de anisotropia; n é o número de partículas superparamagnéticas por unidade de massa; $L(x)$ é a função de Langevin; T é a temperatura absoluta e $f(\mu)$ é a distribuição de momentos magnéticos assumida o log-normal (Equação 8). Assim, temos:

$$f(\mu) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \mu \sigma} \exp \left[-\frac{\ln\left(\frac{\mu}{x_0}\right)^2}{2\sigma^2} \right], \quad (8)$$

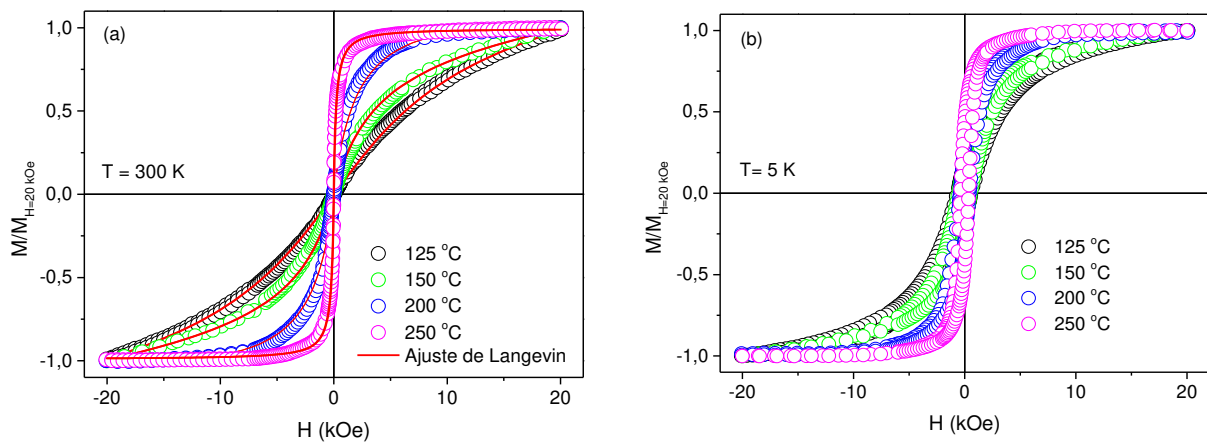
na qual, σ é o desvio padrão.

Nas Figura 20 são mostrados as curvas de magnetização empíricas e os ajustes dos modelos para os óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação. Nestas, os momentos magnéticos médios foram obtidos por:

$$\langle \mu \rangle = x_0 \exp \left[\frac{\sigma^2}{2} \right], \quad (9)$$

na qual, x_0 é o suscetibilidade inicial

Figura 20: Curvas de magnetização normalizadas, obtidas em (a) $T = 300$ K e (b) $T = 5$ K, para os óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação.



Em 300 K é observado uma alta correlação do ajuste da função de *Langevin* com os dados experimentais, confirmando a formação de um regime superparamagnético para todas as amostras. Entretanto, em 5 K, a baixa convergência da função de *Langevin*, associada as coercividade magnéticas não nulas, podem indicar a coexistência de fases de óxido de ferro, e, por conseguinte, comportamentos distintos frente ao campo aplicado, evidenciado pela alta suscetibilidade observada pelas variações de coercividade (SARVEENA *et al.*, 2016b).

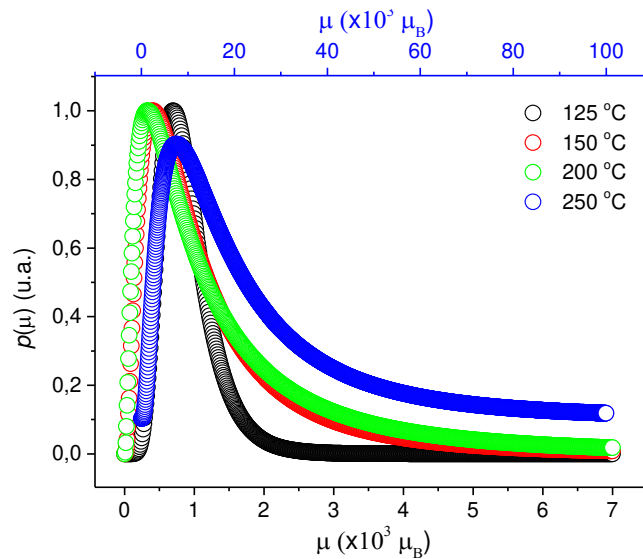
Tendo em vista tais conclusões, obteve-se os parâmetros de ajuste para as amostras adquiridas a 300 K, os quais encontram-se arranjados na Tabela 6.

Tabela 6: Parâmetros para os ajustes experimentais para as curvas de magnetização a 300 K.

Temperatura de Oxidação (°C)	N (cm ⁻³)	$\langle \mu \rangle$ (10 ⁻³ μ_B)	σ
125	$1,2 \times 10^{17}$	0,9	0,41
150	$6,9 \times 10^{16}$	1,5	0,92
200	$7,6 \times 10^{16}$	1,7	1,07
250	$3,9 \times 10^{15}$	26,0	0,92

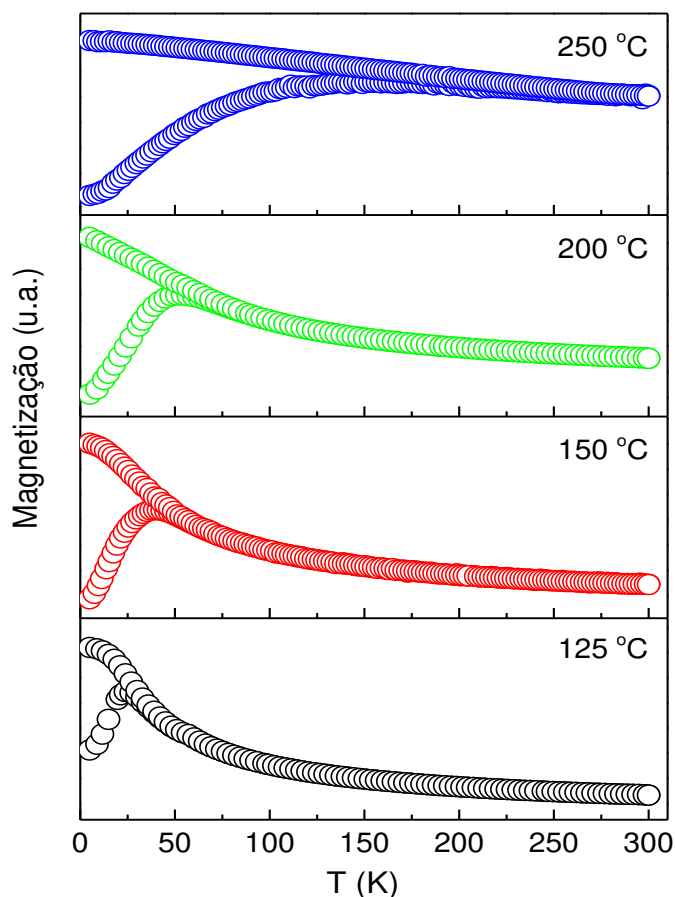
Com base nos valores da Tabela 6, observa-se que o número de momentos magnéticos por unidade de volume, N , diminui conforme incremento na temperatura de oxidação, associado ao aumento de nanopartículas no regime desbloqueado. Assim, a tendência ao regime superparamagnético estabelece-se no sentido de menor temperatura de oxidação. Da mesma forma, o desvio padrão da distribuição log-normal dos momentos magnéticos, σ , é proporcional à temperatura de oxidação, sendo seus valores baixos uma indicação que as nanopartículas estejam no estado superparamagnético (KNOBEL *et al.*, 2017). Por outro lado, para os momentos magnéticos, μ , ocorre um máximo para a amostra de 250 °C (Figura 21), o que pode ser um indicativo de restrição desta amostra ao sistema superparamagnético (MOSCOSO-LONDOÑO *et al.*, 2017).

Figura 21: Distribuição dos momentos magnéticos dos óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação (a) 125 °C, 150 °C, 200 °C (escala da abscissa: $-5 - 7,5 \times 10^3 \mu_B$) e (b) 250 °C (escala da abscissa: $-10 - 110,0 \times 10^3 \mu_B$).



Na Figura 22 são apresentadas as curvas de magnetização nos modos de resfriamento sem campo aplicado (ZFC) e esfriado com campo magnético (FC) para as temperaturas de oxidação de 125, 150, 200 e 250 °C.

Figura 22: Medidas de magnetização à ZFC e FC com campo aplicado de 50 Oe para os óxidos precursores obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação.



De modo geral, as curvas de magnetização para as amostras entre 125 e 250 °C apresentam aumento gradual da curva FC para baixas temperaturas, indicando interações do tipo dipolares remanescentes devido à ação de inibir a coalescência das partículas por parte do surfactante (PÉREZ *et al.*, 2017). No entanto, o fato da temperatura de irreversibilidade ser maior que T_B sugere que ainda existam aglomerados de partículas (GUARDIA *et al.*, 2007).

Por outro lado, a amostra oxidada a 250 °C, apresenta uma tendência retilínea para as temperaturas abaixo de T_B , ponto máximo da curva ZFC, na curva de FC, indicando ação de interações dipolares interpartículas de alta à moderada intensidade (KNOBEL *et al.*, 2007).

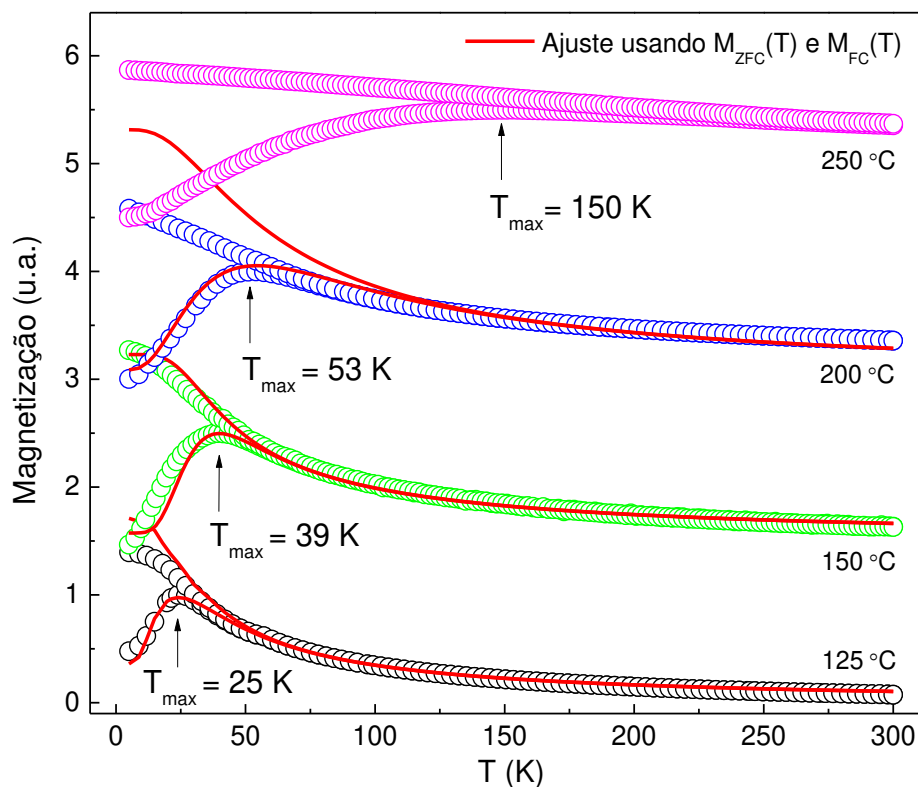
Nenhuma das amostras oxidadas apresentou a ocorrência da transição de *Verwey*, geralmente observada entre 120 – 125K para Fe_3O_4 devido a migração dos íons Fe^{+2} para Fe^{+3} , ou vice-versa, na rede octaédrica dos óxidos de ferro (RODRIGUES *et al.*, 2016).

Lee *et al.* (2015) estudaram a influência do aparecimento da transição de *Verwey* (T_V) em um conjunto de nanopartículas de Fe_3O_4 com tamanhos variados (6, 10, 14, 17, 36 e 89 nm). Estes propuseram que a transição de *Verwey* ocorreria em estruturas em cujo $T_b > T_V$. Já Mitra *et al.* (2014) avaliando nanopartículas de Fe_3O_4 , com morfologias esféricas e

octaédricas de diferentes tamanhos de partículas, sugeriram que nanopartículas octaédricas apresentam transições de *Verwey* em diferentes tamanhos (6, 8, 10 e 14 nm); enquanto que amostras esféricas não retinham transição quando inferiores a 13 nm. Neste contexto, pode-se inferir que a transição de *Verwey* está associada ao tamanho da partícula, bem como a estequiometria do material.

Uma das implicações passíveis à curva de ZFC/FC é a determinação da temperatura de bloqueio (T_B), calculada com base na derivada $\frac{d(M_{FC}-M_{ZFC})}{dT}$ (Figura 23). Porém, neste trabalho, aplicou-se uma aproximação para as curvas experimentais, embora a amostra oxidada a 250 °C, tenha apresentado um pico largo e deslocado devido interações do tipo não percolados (SHARMA, 2017).

Figura 23: Curvas de magnetização ZFC e FC, em 50 Oe, para os óxidos precursores, obtidos via termólise, nas diferentes temperaturas de oxidação. Dados experimentais (círculos) e ajuste do modelo (linha vermelha).



A partir dos dados da curva ZFC/FC foram estimadas as temperaturas de bloqueio em 25, 39, 53 e 150 K, para as amostras oxidadas nas temperaturas de 125, 150, 200 e 250 °C.

Observa-se que o valor de T_B para as amostras aumenta conforme o incremento do tamanho das nanopartículas conforme refinamento de *Rietveld*, fato já observado na literatura (CHESNEL et al., 2014). Uma vez que a T_B é uma função da constante de anisotropia e tamanho de partícula (UPADHYAY; PAREKH; PANDEY, 2016).

Como pode ser observado na Figura 23, as amostras para as temperaturas de 125 e 150 °C apresentam uma melhor adequação para as curvas ajustadas (linha vermelha), enquanto as amostras para 200 e 250 °C, as curvas ajustadas não combinam com as obtidas experimentalmente. Assim, pode-se inferir que as amostras para 125 e 150 °C apresentam-se mais ajustadas ao modelo superparamagnético corroborando os dados de DRX.

Desta forma, realizou-se um ajuste dos dados ZFC-FC utilizando as equações propostas por Hansen e Mørup (1999), na qual a susceptibilidade inicial (M/H , com H muito menor do que o campo de anisotropia) para um único tamanho de partícula em regime superparamagnético é dada por $X_{SPM} = \mu_0 M_S^2 V / 3k_B T$ para $T > T_B$ e em regime bloqueado $X_{BL} = \mu_0 M_S^2 / 3k_{eff}$ for $T < T_B$; sendo μ_0 a permeabilidade do vácuo. Ainda segundo os autores a susceptibilidade magnética para sistema de nanopartículas magnéticas polidispersa com reduzida distribuição de barreira de energia pode ser calculada por $f(y)$ com $y = E_B/E_{BM}$, sendo E_{BM} a barreira mediana de energia dada pela equação 10:

$$\frac{M_{ZFC}}{H} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3k_{eff}} \left[\frac{E_{BM}}{k_B} \int_0^{T/T_{BM}} T^{-1} y f(y) dy + \int_{T/T_{BM}}^{\infty} f(y) dy \right], \quad (10)$$

na qual, $T_{BM} = \frac{E_{BM}}{k_B} \ln(\tau_m / \tau_0)$, sendo k_B é a constante de Boltzmann, τ_m é o tempo de medida, admitido com 100 s, e τ_0 é o tempo de relaxação, aceito como a faixa entre 10^{-9} e 10^{10} s.

Na equação 10, o primeiro termo corresponde à contribuição das nanopartículas superparamagnéticas e a segundo corresponde às contribuições das nanopartículas magnéticas bloqueadas. Na curva FC, assume-se que a contribuição das nanopartículas bloqueadas, ou seja, para temperaturas abaixo de T_B , a magnetização não é orientada de forma aleatória. Para este caso, a susceptibilidade FC (MFC/H) é dada pela equação 11:

$$\frac{M_{ZFC}}{H} = \frac{\mu_0 M_S^2}{3k_{eff}} \frac{E_{BM}}{k_B} \left[\int_0^{T/T_{BM}} T^{-1} y f(y) dy + \int_{T/T_{BM}}^{\infty} T_B (y E_{BM}) f(y) dy \right], \quad (11)$$

Na Equação 11, a primeira contribuição é oriunda das nanopartículas superparamagnéticas, enquanto segunda é para nanopartículas magnéticas no estado bloqueado. Considerou-se $f(y)$ como o log-normal, definido como $f(y) = \frac{N}{\sqrt{2\pi y \sigma}} \exp\left(-\ln^2 \frac{y}{2\sigma^2}\right)$, sendo σ o desvio padrão. Na Tabela 7 estão dispostos os parâmetros obtidos pelo ajuste da curva ZFC-FC.

Tabela 7: Parâmetros obtidos para o ajuste das curvas de ZFC/FC.

Temperatura de oxidação (°C)	E_{BM} (erg)	k_{eff} (erg.cm ⁻³)	τ_0 (s)	σ
125	$5,6 \times 10^{-14}$	$1,1 \times 10^5$	$5,1 \times 10^{-11}$	0,55
150	$8,6 \times 10^{-14}$	$9,5 \times 10^4$	$8,9 \times 10^{-9}$	0,33
200	$1,1 \times 10^{-13}$	$9,4 \times 10^4$	$1,5 \times 10^{-9}$	0,54

Conforme os dados da Tabela 7, observa-se que o valor obtido para a constante de anisotropia efetiva, k_{eff} , para as nanopartículas de óxido de ferro são menores que o valor da constante para amostra de magnetita mássica “bulk”, $18,7 \times 10^4$ erg.cm⁻³, o que pode ser atribuído ao aumento do tamanho das nanopartículas em detrimento da redução do valor de k_{eff} .

Em relação ao parâmetro tempo (τ_0), os valores encontrados para as amostras estão dentro da faixa referente ao sistema superparamagnético, $10^{-10} - 10^{-9}$ s. Assim, pode-se assumir que as amostras obtidas apresentam comportamento superparamagnético (OROZCO-HENAO *et al.*, 2016).

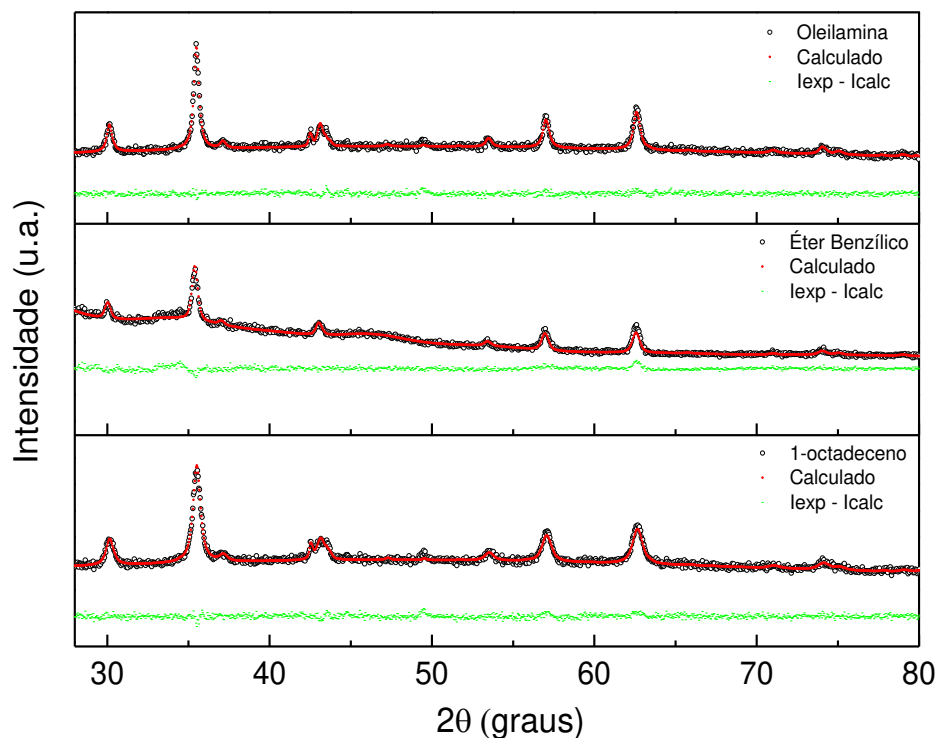
5.3 Efeito do solvente

Ainda que nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM tenham sido geradas via termólise com controle da temperatura de oxidação, vários outros fatores devem ser considerados no tocante a redução dos custos operacionais associados aos insumos (reagente, gases de arrasto, solventes, etc.) e ao consumo de energéticos. Neste contexto, aqui serão tratados o efeito do tipo de solvente orgânico sobre as características dos óxidos precursores. Para tanto, foi escolhido como reagente precursor metálico o *tris*-acetilacetonato de ferro (III) visto sua adequação na formação de Fe₃O₄ monofásica (vide item 5.1.)

Deve-se observar que o tipo de solvente adotado no meio reacional é responsável pela manutenção da estabilidade dos complexos gerados, bem como, pelo controle da taxa de nucleação/crescimento das nanopartículas. Para tanto, foram empregados três solventes orgânicos com alta temperatura de ebulição e baixo caráter redutor, a citar: 1-octadeceno, oleilamina e éter benzílico.

Na Figura 24 são apresentados os difratogramas de Raios X dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM em função do tipo de solvente orgânico empregado.

Figura 24: Difratogramas de Raios X dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM, obtidos via termólise, em função do tipo de solvente.



A relação entre os dados referentes ao tamanho de cristalito, grau de cristalinidade e parâmetro de rede obtidos pelo refinamento *Rietveld* em função do solvente para Fe₃O₄/AO/OM são apresentados na Tabela 8.

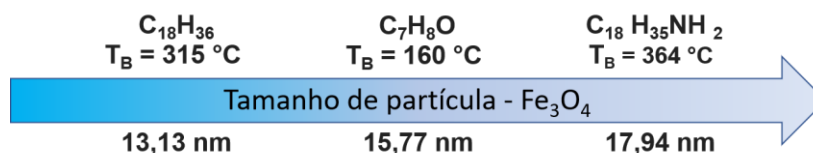
Tabela 8: Parâmetro de rede e tamanho de cristalito dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM, obtidos via termólise, em função do tipo de solvente.

Solvente	a (Å)	D (nm)	χ^2	R_w
1-octadeceno	8,39	13,1	1,10	3,45
Éter Benzil	8,38	15,7	1,50	6,68
Oleilamina	8,39	17,9	1,08	3,73

A indexação dos difratogramas junto ao banco JCPDS indicou formação monofásica de Fe₃O₄ para todas as amostras, o que confirma a possibilidade de obtenção do material via reação livre de solvente (*solvente-free*), uma vez que a oleilamina não é considerada um solvente convencional aplicado à síntese de nanopartículas, sendo classificada como surfactante e agente redutor (KOO *et al.*, 2019). Ainda em relação aos difratogramas, é possível verificar um pico em 42,5° referente ao substrato do porta-amostra.

Avaliando os valores para tamanho médio de cristalito, percebe-se uma tendência no aumento desse fator conforme o acréscimo do ponto de ebulição do solvente aplicado na síntese (Figura 25), o que pode ser atribuído a uma maior interação entre solvente e os complexos de ferro, oleato de ferro (ROCA; MORALES; SERNA, 2006).

Figura 25: Efeito do solvente sob o tamanho das nanopartículas dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM, obtidos via termólise.



Apesar da diferença de tamanhos para as nanopartículas obtidas, todas as amostras encontram-se dentro da escala nanométrica. No entanto, o tamanho do diâmetro de partícula para a amostra com 1-octadeceno se destaca das demais, uma vez que, o ponto de ebulição da oleilamina é superior ao do 1-octadeceno e éter benzílico (PARVEEN; CHO, 2016; MOURDIKOUKIS; LIZ-MARZA, 2013).

Tendo em vista que a reação com 1-octadeceno apresentou formação monofásica de Fe₃O₄ e com o menor tamanho de partículas, este será aplicado para as demais etapas de otimização de parâmetros para obtenção das nanopartículas precursoras Fe₃O₄/AO/OM.

5.4 Efeito do tempo de reação

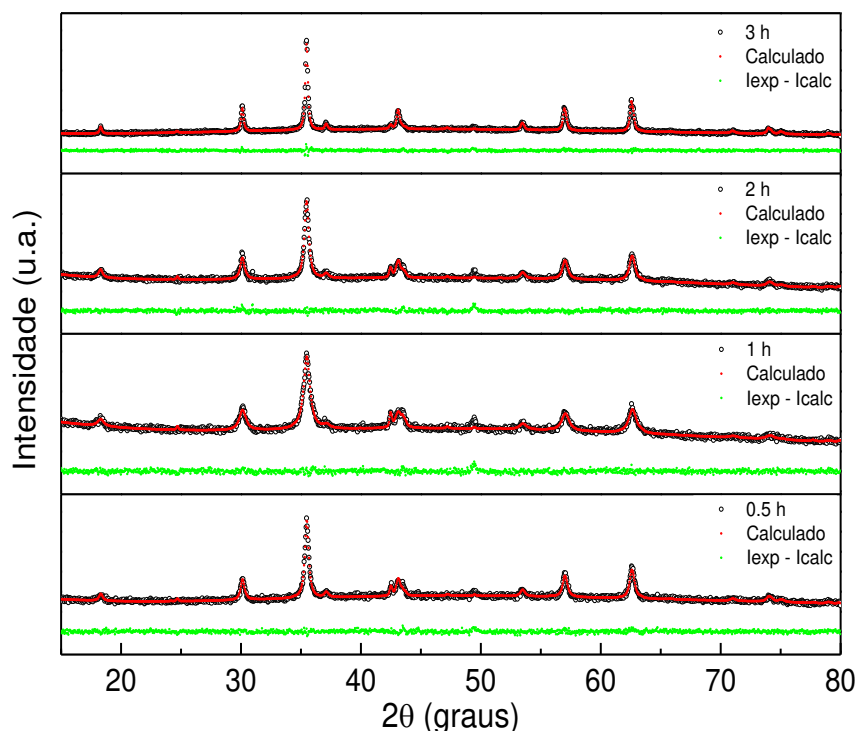
Segundo o diagrama proposto por LaMer e Dinegar para explicar a formação de nanopartículas monodispersas, a reação de obtenção desses materiais segue três etapas distintas: pré-nucleação, nucleação e crescimento (WANG; TANABE; YAGYU, 2018).

Na pré-nucleação, a concentração de monômeros em solução aumenta devido à redução, até alcançar o nível de supersaturação. Quando a concentração desses íons ultrapassa o limite de supersaturação, inicia-se o processo de nucleação ou auto nucleação, o qual deve ocorrer de forma homogênea para que as partículas então formadas apresentem característica de monodispersas (VREELAND *et al.*, 2015). Caso contrário, se a velocidade de nucleação não for a mesma para todas, haverá formação de novos núcleos, durante a etapa de crescimento, resultando em sistemas polidispersos (POLTE, 2015).

A estruturação do sistema Fe₃O₄, pressupõe que os íons Fe²⁺ e Fe³⁺ devam assumir a razão molar de FeO.Fe₂O₃. Caso o sal precursor não forneça simultaneamente íons Fe²⁺ e/ou Fe³⁺, faz-se necessária que seja realizado inicialmente o controle oxirredutivo do sistema.

A avaliação do tempo de reação (t) foi realizada na temperatura de 300 °C com valores de t iguais a 0,5, 1,0, 2,0 e 3,0 h. A Figura 26 apresenta os refinamentos para os difratogramas das nanopartículas de Fe_3O_4 de acordo com tempo de reação (t).

Figura 26: Difratogramas de nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ em função do tempo de reação.



As indexações dos picos de difrações indicaram a presença somente da fase referente a Fe_3O_4 , sob ficha ICOD 85-1436, para todos os tempos de reação. Na Tabela 9, estão apresentados os resultados para os refinamentos *Rietveld* obtidos pelo software *Topas* para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ em função do tempo de reação.

Tabela 9: Parâmetro de rede (a) e tamanho de cristalito para as nanopartículas de óxido de ferro em função do tempo de reação.

Tempo de Reação (h)	a (Å)	D (nm)	χ^2	R_w
0,5	8,39	17,9	1,08	3,73
1,0	8,38	9,72	1,12	3,74
2,0	8,39	16,0	1,15	3,75
3,0	8,39	32,6	1,16	3,52

De acordo com o diagrama de LaMer, um acréscimo no tempo de reação, implica no prolongamento do tempo de difusão dos monômeros livres na superfície do núcleo, com

consequente aumento do tamanho de partícula. Tal fato pode ser imputado para a amostra com 3 horas de síntese.

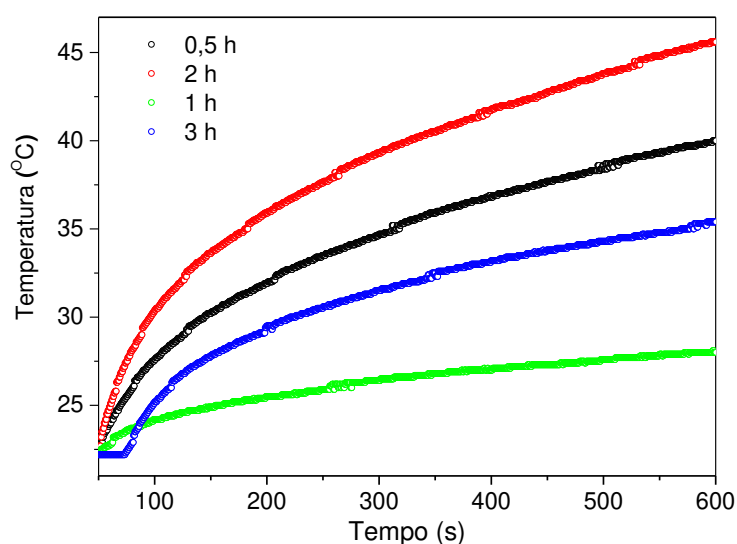
Quanto a amostra obtida para 0,5 h, pode-se considerar que ocorreu diferentes taxas de nucleação, resultando na falta de diferenciação entre as etapas de nucleação e crescimento, promovendo a formação de novos núcleos durante a etapa de crescimento, consequência da maturação de Ostwald³(VIALI, 2009). Para auxiliar na escolha do tempo de reação, realizou-se a análise da determinação da taxa específica de absorção (SAR).

5.4.1 Determinação da taxa específica de absorção (SAR)

Dentre as várias aplicações relacionadas a nanopartículas magnéticas, a hipertermia magnética vem despertado interesse por esses materiais devido ao seu comportamento superparamagnético. Assim, um fator importante que classifica para essa aplicação é a quantidade de calor gerado pelo material a ser utilizado.

De forma geral, quando um material superparamagnético é submetido a um campo alternado (AC) de alta frequência, ele absorve parte da energia e transforma em calor. Tendo como finalidade a quantificação de calor liberada pela transformação da energia absorvida pelas nanopartículas, foi realizada o estudo em função do tempo de reação (Figura 27).

Figura 27: Variação da temperatura versus tempo para as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em função do tempo de reação.



³ Processo de crescimento na qual as partículas de menores tamanho se difundem em direção às partículas maiores.

A fim de relacionar os resultados entre as amostras em termos de energia dissipada pelas nanopartículas foi calculado o valor de SAR conforme Equação 12 e os dados estão dispostos na Tabela 10:

$$SAR (W. g^{-1}) = c \frac{M_f}{M_T} \Delta T / \Delta t, \quad (12)$$

na qual, M_f é a massa do fluido magnético, M_T a massa total de partículas magnética presentes no fluido, e C o calor específico da amostra.

Tabela 10: Valores da taxa de absorção específica para as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em função do tempo de reação.

Tempo de Reação (h)	D (nm)	SAR (W.g ⁻¹)
0,5	17,9	12,5
1,0	9,72	6,1
2,0	16,0	26,8
3,0	32,6	8,8

Para nanopartículas magnéticas com monodomínio, o aquecimento provocado devido as perdas por histerese magnética são atribuídas ao relaxamento de Néel e/ou relaxamento Browniano (RANOO *et al.*, 2019; TRISNANTO; KITAMOTO, 2017). Na qual, o relaxamento de Néel é associado à rotação do momento dentro da partícula. Por outro lado, o relaxamento Browniano é atribuído à rotação física das partículas devido ao alinhamento dos momentos magnéticos com o campo aplicado. Neste, a perda por histerese magnética ocorre devido ao movimento de paredes de domínios sob aplicação de campo magnético (SHAH *et al.*, 2015; SURIYANTO; NG; KUMAR, 2017).

Conforme os dados apresentados na Tabela 10, não há um perfil de curvatura para as amostras que podem ser imputadas a perda de energias para o exterior ou aos efeitos de aglomeração de partículas (ALVES, 2012).

Embora não exista uma clara relação entre tamanho de partículas, tempo de reação e o valor da taxa de absorção específica, a amostra com o tempo de reação igual a 2 horas apresentou uma maior taxa de absorção. Geralmente, para partículas com diâmetro maiores a geração de calor é dominada pelo relaxamento Browniano. Neste caso, pode-se admitir que a contribuição a ser considerada como o mecanismo possível para o aquecimento é o relaxamento de Néel, tendo em vista a constante mudança de orientação dos momentos

magnéticos decorrente a redução da barreira de energia em virtude da diminuição do tamanho das partículas (LAURENT *et al.*, 2011).

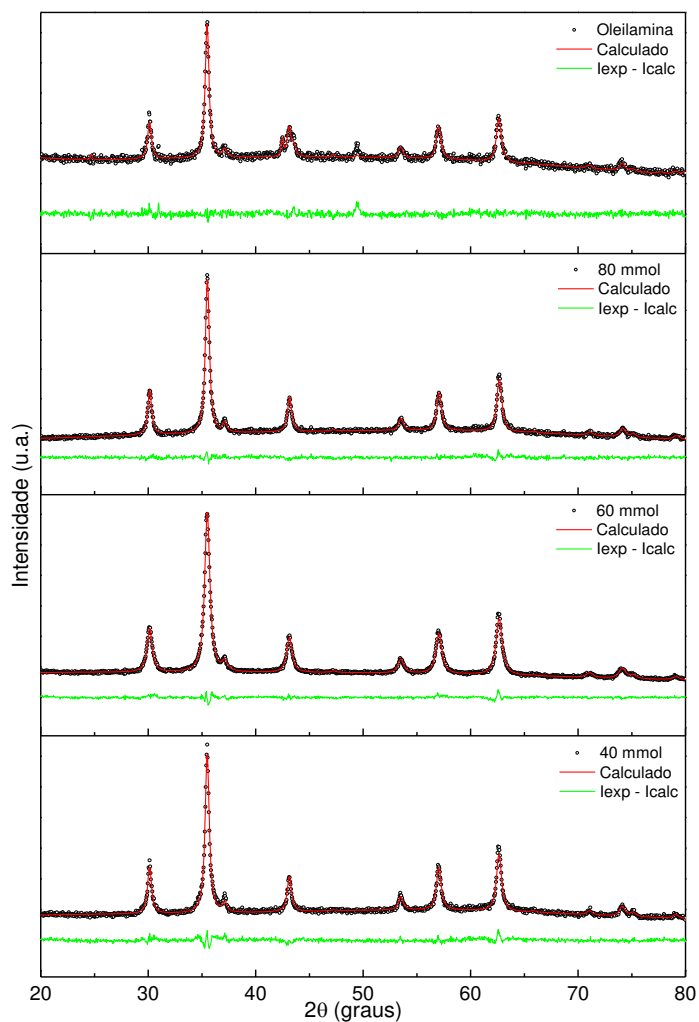
CHOU (1990) relata os valores padrões para o tratamento de diversos tipos de tumores. Dentre estes, tal autor relata que devido ao alto fluxo sanguíneo ($30 \text{ mL}/100 \text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$), um paciente submetido à hipertermia magnética, necessitará de um agente cuja taxa de absorção seja igual a $200 \text{ W}\cdot\text{kg}^{-1}$, para que seja estabelecido um aumento de temperatura entre a faixa $37 - 43 \text{ }^\circ\text{C}$, por um intervalo de 10 minutos. Considerando tal valor, observa-se que o valor encontrado para a amostra obtida em 2 horas apresenta taxa de absorção superior ao indicado pelo autor, indicando a possibilidade da aplicação desse material em hipertermia magnética. Desta forma, optou-se por dá continuidade ao estudo de agente redutor aplicando um tempo de reação igual a 2 horas.

5.5 Efeito do agente redutor forte

Embora diversos estudos sejam realizados aplicando o método de termólise, poucos são aqueles que avaliam a ação dos aditivos comumente aplicados na reação, a exemplo do 1,2-hexadecanodiol que apresenta alto valor comercial. Desta forma, foi avaliado a substituição deste agente redutor pelo monoálcool 1-dodecanol. Para tanto, a mistura com acetilacetonato de ferro (III), ácido oléico, oleilamina, 1-octadeceno e dodecanol foi aquecida a $300 \text{ }^\circ\text{C}$ por 2h.

Na Figura 28 são apresentados os difratogramas para as nanopartículas de magnetita em função do agente redutor forte.

Figura 28: Difratogramas de Raios X para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ em função do agente redutor forte.



Para todas as amostras foram identificados planos de difração característicos da fase Fe_3O_4 , sob ficha ICOD 85-1436, e determinados o parâmetro de rede e o tamanho médio dos cristalitos fornecidos pelo refinamento de *Retvield* (Tabela 11).

Tabela 11: Parâmetros de rede e tamanho de cristalito para as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em função do agente redutor.

Concentração de 1-dodecanol	a (Å)	X^2	Rwp	D (nm)
0 mmol	8,39	1,15	3,75	16,0
40 mmol	8,37	1,44	6,85	14,4
60 mmol	8,35	1,45	6,33	7,48
80 mmol	8,38	1,30	10,2	12,3

De forma geral, quanto maior a concentração de 1-dodecanol menor o tamanho médio de partícula. Porém, essa tendência não é percebida para 60 mmol que apresentou um valor inferior ao demais, que pode ser atribuído à falta de ajuste da estrutura cristalina evidenciado pelo baixo valor do parâmetro a . Observando os dados apresentados na Tabela acima e o perfil dos difratogramas (Figura 28), têm-se que as nanopartículas obtidas com 80 mmol de 1-dodecanol apresenta uma melhor adequação ao método proposto, tendo em vista a formação dos picos.

De modo geral, os tamanhos de cristalito obtidos pela utilização de 1-dodecanol como agente redutor, foram relativamente inferiores àqueles obtidos na sua ausência. Tal fato pode ser explicado pelo caráter fortemente redutor do mesmo frente a conversão dos íons Fe^{3+} em Fe^{2+} .

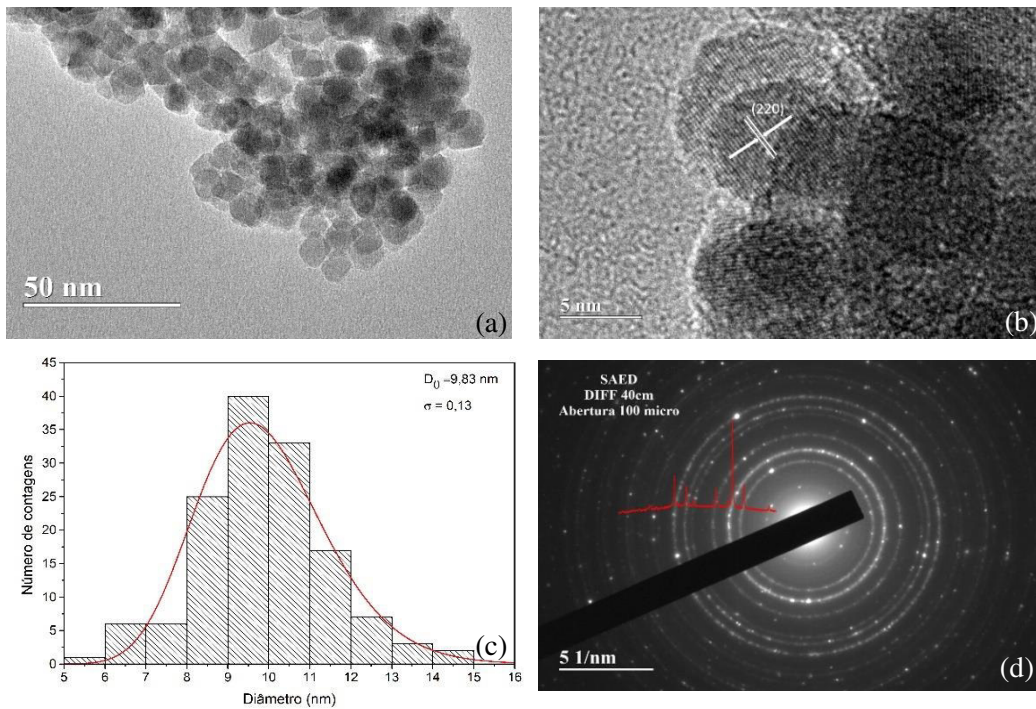
Effenberger *et al.* (2017) estudaram a contribuição de dióis na síntese de nanopartículas de Fe_3O_4 . Seus resultados evidenciaram que as partículas foram formadas com tamanhos menores quando do uso de diol, porém valores semelhantes são alcançados para monoálcoois com cadeia longas e/ou com grupo estérico.

5.6 Obtenção das nanopartículas otimizadas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ via termólise

Após o estudo de otimização dos parâmetros de síntese para $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ via termólise, foram obtidas nanopartículas utilizando-se *tris*-acetilacetato de ferro (III) como precursor metálico, oleilamina e ácido oleico como surfactante, octadeceno com função de solvente e 1-dodecanol como agente redutor (80 mmol).

As características morfológicas das nanopartículas precursoras $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ foram obtidas via Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), sendo na Figura 29 mostradas as suas micrografias, o histograma da polidispersão e a difração de elétrons.

Figura 29: (a) e (b) TEM das nanopartícula de Fe₃O₄/AO/OM, (c) histograma com distribuição de tamanho. A linha vermelha representa a curva de ajuste log-normal e (d) padrão de difração de elétrons para Fe₃O₄/AO/OM.



A partir das imagens 29a e 29b pode-se verificar que as nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM obtidas via termólise apresentam morfologias predominantemente esféricas.

Com auxílio do software Image-J[®] determinou a distância interplanar, sendo identificado o plano com d_{hkl} equivalente a 0,24 nm, referente ao espaçamento do conjunto de planos (220) conforme JCPDS 85-1436 (Figura 29b). Não obstante, foi obtido o histograma de distribuição de tamanho usando modelo sugerido por Sturges (Figura 29c), na qual o ajuste da curva experimental é obtido a partir de uma função de distribuição log-normal, Equação 13 (DE MENDONÇA *et al.*, 2019):

$$g(D) = \frac{1}{D \delta \sqrt{2\sigma}} \exp\left(\frac{-\left(\ln\left(\frac{D}{D_0}\right)\right)^2}{2\sigma^2}\right), \quad (13)$$

na qual, D_0 corresponde é a mediana e σ é a polidispersão.

Para tanto, foram contadas 140 partículas e obtidos os ajustes de $D_0 = 9,83$ nm e $\sigma = 0,13$. Com bases nesses valores, foi estimado o tamanho médio das partículas ($\langle D_{MET} \rangle$) e seu respectivo desvio padrão (DP):

$$\langle D_{MET} \rangle = D_0 \exp\left(\frac{\sigma^2}{2}\right); \quad (14)$$

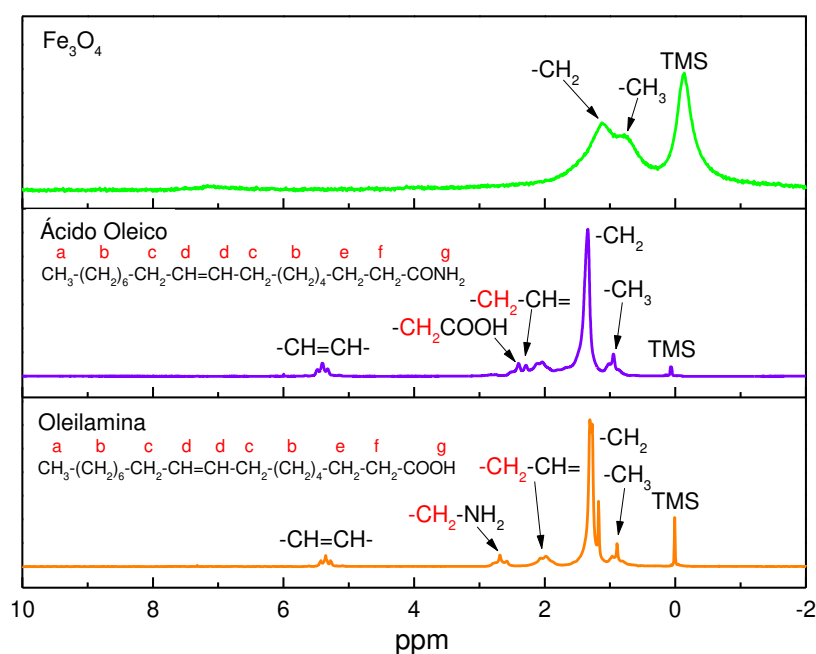
$$DP = \sqrt{(\exp(\sigma^2) - 1) D_0^2 \exp(\sigma^2)}. \quad (15)$$

Com base nas equações 14 e 15, o tamanho médio das partículas é de $\langle D_{MET} \rangle = 9,91 \pm 1,30$ nm. Comparando esse valor com o encontrado para $\langle D_{DRX} \rangle = 12,3$ nm, têm-se uma boa adequação destes, uma vez que a técnica de microscopia observa tanto a estrutura inorgânica quanto orgânica das nanopartículas, enquanto o DRX avalia predominantemente o tamanho da fase inorgânica gerada.

De acordo com os padrões de difração de elétrons (SAED), as distâncias interplanares foram estimadas em: 0,455, 0,282, 0,241, 0,201, 0,165, 0,155, 0,1414 e 0,128 nm correspondentes aos planos (111), (220), (311), (400), (422), (511), (440) e (533) característicos para a estrutura cúbica da Fe_3O_4 (IYENGAR *et al.*, 2016; HUFSCHEMID *et al.*, 2015). Tal resultado confirma as predições feitas pela técnica de DRX, cuja formação das nanopartículas era de estruturas puramente monofásica. Na Figura 29d, é mostrada a justaposição do difratograma DRX e do gráfico de SAED das nanopartículas de $Fe_3O_4/AO/OM$.

Por outro lado, no intuito de comprovar a modificação da superfície das nanopartículas obtidas, as mesmas foram sujeitas a análise de Ressonância Magnética Nuclear 1H (Figura 30).

Figura 30: Espectro RMN de 1H sobreposto para oleilamina, ácido oleico e $Fe_3O_4/AO/OM$ obtidas via termólise.



De acordo com o espectro de ^1H RMN das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OL}/\text{OM}$ observou-se um sinal alargado em 0,73 ppm atribuído ao grupo metil $-\text{CH}_3$, sendo este representado pela letra (a) em ambas as estruturas, e um sinal em 1,12 ppm associado ao metileno $-\text{CH}_2$, indicado por (b) (CANNAS *et al.*, 2010).

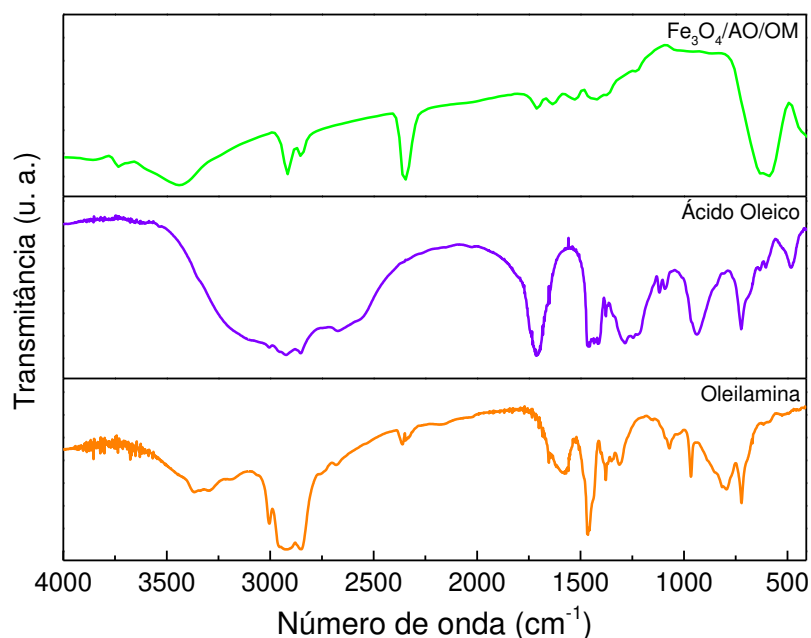
Willis, Turro e Brien (2005) sugerem que a ausência de ressonâncias dos prótons vinílicos e alílicos indicam uma redução da ligação dupla da estrutura do ácido oleico durante o processo de síntese das nanopartículas. Sugerindo, portanto, uma interação do grupo carboxilato e à superfície das nanopartículas de Fe_3O_4 .

Comparando-se os espectros dos surfactantes puros com o da $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, nota-se a supressão de sinais encontrado nas substâncias puras. Tal fato pode ser atribuído pelo efeito de acoplamento entre o campo incidente do equipamento e as partículas superparamagnéticas (GEORGIADOU *et al.*, 2014). Ademais, é importante salientar que a baixa resolução do equipamento empregado (60 Hz), impossibilita a separação e distinção com maior clareza dos demais sinais.

Assim, embora não tenha sido possível a identificação de todos os sinais referentes aos surfactantes, é possível inferir a presença destes sob a superfície das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ em decorrência da presença de alguns sinais característicos de tais substâncias.

Para um entendimento mais aprofundado da interação entre as moléculas dos surfactantes e a superfície das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ foram obtidos os espectros infravermelhos das amostras, sendo observados modos vibracionais da oleilamina e ácido oleico, bem como os modos relacionados às interações Fe-O.

Na Figura 31 são apresentados os espectros das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ revestidas com os surfactantes aplicados na síntese e destes puros. As atribuições dos modos vibracionais para os espectros de FTIR estão apresentados na Tabela 12.

Figura 31: Espectros sobrepostos de FTIR de Fe₃O₄/AO/OM, ácido oleico e oleilamina, obtidas via termólise.

Verificou-se a presença de um modo em 1631 cm^{-1} referente a N-H, atribuído a coordenação mononuclear do grupo amino primário com os íons de ferro das nanopartículas (TOGASHI *et al.*, 2018). Ademais, devido ao caráter primário da oleilamina é possível observar ainda estiramentos C-N na faixa de 1350 a 1000 cm^{-1} e estiramentos NH_2 na faixa de 3500 a 3300 cm^{-1} que coincidem com o alongamento de OH. Entretanto é possível a identificação de ombros nesses pontos (Tabela 12).

Tabela 12: Atribuições para os modos vibracionais para Fe₃O₄/AO/OM, ácido oleico e oleilamina.

Modos de Vibração	Região de absorção (cm^{-1})		
	Fe ₃ O ₄ /AO/OM	Ácido oleico	Oleilamina
$\nu_{ass}(\text{NH}_2)$, $\nu_s(\text{NH}_2)$	3500, 3300	-	3371, 3287
$\nu_{ass}(\text{C-H})$, $\nu_s(\text{C-H})$	2917, 2841	2925, 2841	2917, 2841
$\nu(\text{C=O})$	1708	1713	-
$\delta(\text{NH})$	1631	-	1654
$\nu_{ass}(\text{COO}^-)$, $\nu_s(\text{COO}^-)$	1522, 1418		1530, 1410
$\nu(\text{C-N})$	1350-1000	-	1350-1000

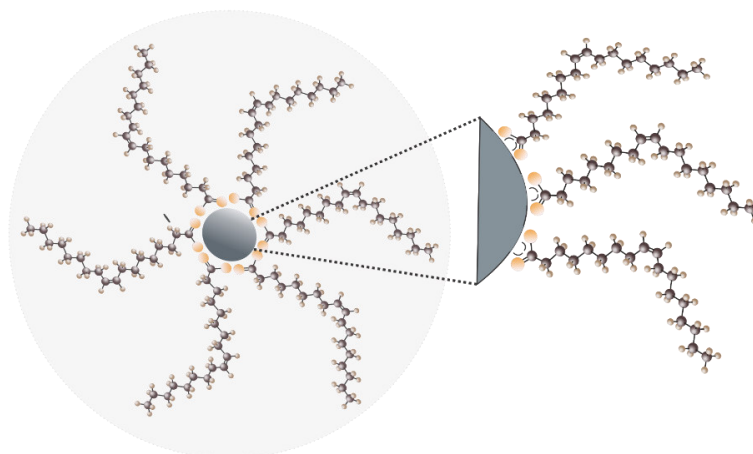
ν_{ass} = estiramento assimétrico; ν_s = estiramento simétrico; δ = deformação.

Comparando o espectro das nanopartículas e com os dos surfactantes, percebe-se a presença de modos vibracionais característicos de cadeias alifáticas correspondente ao ácido

oleico e oleilamina relacionados aos estiramentos assimétrico e simétrico referente ao grupo CH_2 em 2917 cm^{-1} (v_{ass}) e 2841 cm^{-1} (v_s), respectivamente (ÁNGELES-PASCUAL *et al.*, 2018). Ainda é possível observar o deslocamento do estiramento do grupo carbonil ($\text{C}=\text{O}$) do ácido oleico de 1714 cm^{-1} para 1708 cm^{-1} , nas nanopartículas, indicando coordenação de ácido oleico à superfície de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ (SCOPEL *et al.*, 2019). Por fim, foram observados estiramentos da ligação $\text{Fe}-\text{O}$ em 586 cm^{-1} e um alongamento da vibração OH , em 3454 cm^{-1} , oriunda da água adsorvida na superfície de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ (SUN *et al.*, 2019).

Por outro lado, a interação entre o ácido oleico e a superfície das nanopartículas foi novamente estimada pelo intervalo de número de onda ($\Delta\nu$) entre os modos vibracionais assimétrico (v_{ass}) e simétrico (v_s) do ânion carboxilato (COO^-), cujo valor foi de 104 cm^{-1} , sugerindo uma interação do tipo quelato bidentado (Figura 32) (LAI *et al.*, 2018; SABOUR, 2018).

Figura 32: Representação do tipo de coordenação entre o grupo carboxila e os átomos de ferro.

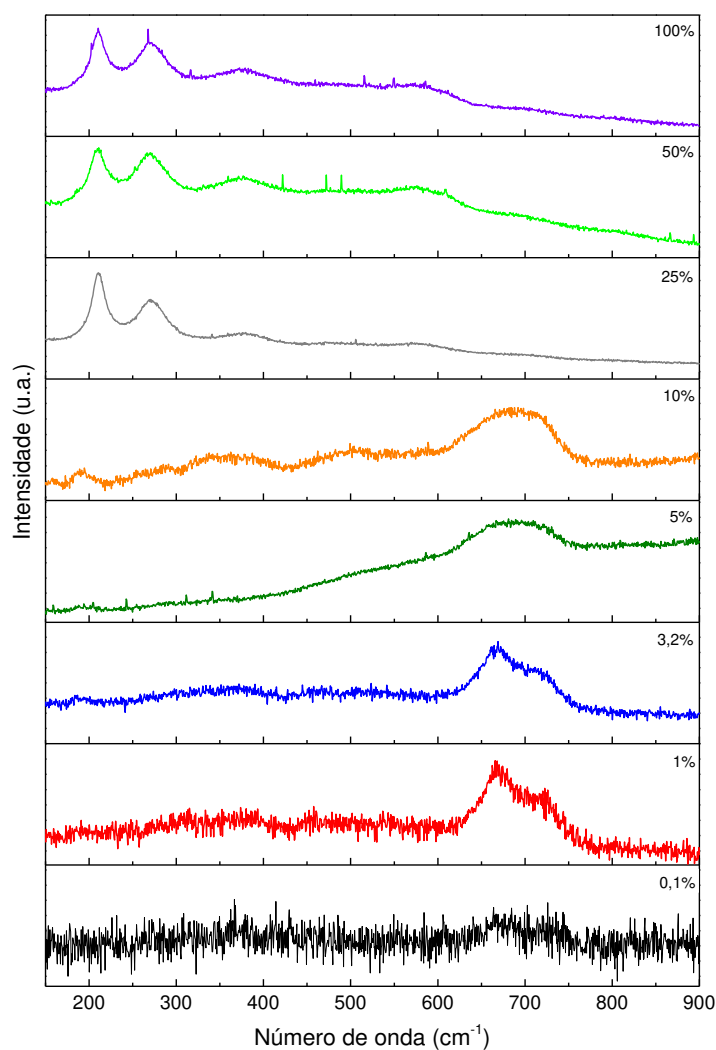


Adaptado de BAHARUDDIN *et al.* (2018)

No intuito de avaliar a organização das estruturas, a curto e longo alcance, foi utilizado a técnica de espectroscopia Raman. Para tanto, foi também avaliada possíveis mudanças de fase causadas pelo superaquecimento local das amostras devido a intensidade da radiação do equipamento. O controle da potência do feixe de radiação foi feito introduzindo oito filtros com densidades óptica (DO) variadas (0,1%; 1%; 3,2%; 5%; 10%; 25%; 50% e 100%) no caminho do laser. Vale ressaltar que o percentual corresponde à quantidade de luz que consegue atravessar o filtro, em relação à quantidade de luz que chega ao filtro.

Na Figura 33 estão os espectros Raman para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ em função a intensidade do laser incidente.

Figura 33: Espectros Raman para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidos via termólise, em função da intensidade de laser incidente.



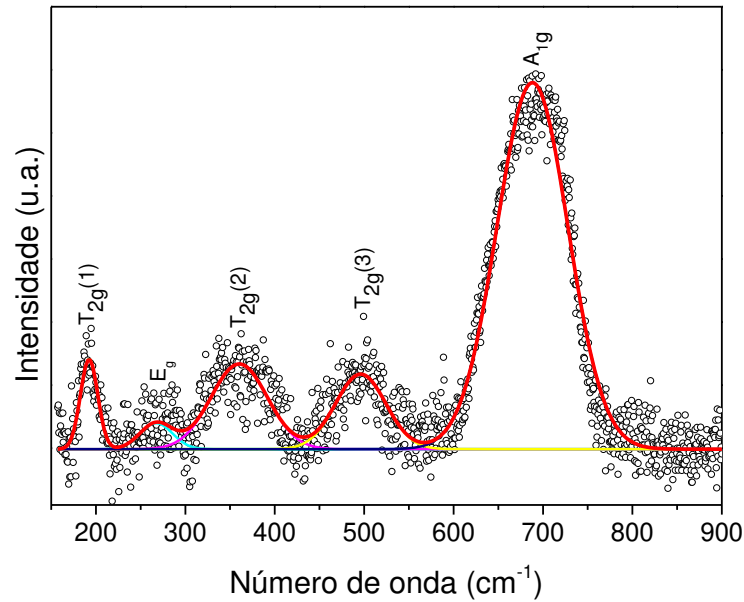
É possível observar que a utilização dos filtros superiores a 25% conduzem a oxidação da magnetita à $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, como indicado pela faixa de comprimento de onda entre $100 - 300 \text{ cm}^{-1}$ (AIVAZOGLU; METAXA; HRISTOFOROU, 2018).

Shebanova e Lazor (2003) advertem que o processo de oxidação pode ocorrer mesmo em baixas temperaturas quando o material encontra-se em tamanho reduzido, já que a taxa de transformação promovida pelo laser se processa de forma rápida. E, em casos que não ocorram transições de fases completas, ainda é possível observar a proeminência dos picos referente a $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ devido ao poder de espalhamento Raman desta fase em relação ao espalhamento da fase Fe_3O_4 .

Desta forma, a melhor condição operacional é atingida quando do emprego do filtro de 10%. Para uma análise mais precisa dos modos presentes no espectro de Raman,

foram feitos ajustes matemáticos aplicando o *software* Origin 9.0[®], por meio de curvas do tipo Guassiana (linha vermelha) conforme apresentado na Figura 34 e Apêndice 1

Figura 34: Deconvolução do espectro Raman das nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM obtido com intensidade do laser igual a 10%.



Assumindo que o arranjo cristalino da magnetita (Fe₃O₄) é do tipo espinélio cúbica inversa, com grupo espacial $Fd\bar{3}m$ e grupo pontual (O_h^7), são esperados os seguintes modos vibracionais característicos de acordo com a Teoria de Grupo (Tabela 13):

Tabela 13: Distribuições dos modos vibracionais para Fe₃O₄/AO/OM.

Átomo	Sítio	Simetria	Representações Irredutíveis
Fe/Co	16d	D _{3d}	A _{2u} + E _u + 2F _{1u} + F _{2u}
Fe	8a	T _d	F _{1u} + F _{2g}
O	32e	C _{3v}	A _{1g} + A _{2u} + E _g + F _{1g} + 2F _{1u} + 2F _{2g} + F _{2u}
$\Gamma = A_{1g} + 2A_{2u} + E_g + 2E_u + F_{1g} + 5F_{1u} + 3F_{2g} + 2F_{2u}$			
$\Gamma_{\text{Acústico}} = F_{1u}$			
$\Gamma_{\text{Infravermelho}} = 4F_{1u}$			
$\Gamma_{\text{Raman}} = A_{1g} + E_g + 3F_{2g}$			
$\Gamma_{\text{Silencioso}} = 2A_{2u} + 2E_u + F_{1g} + 2F_{2u}$			

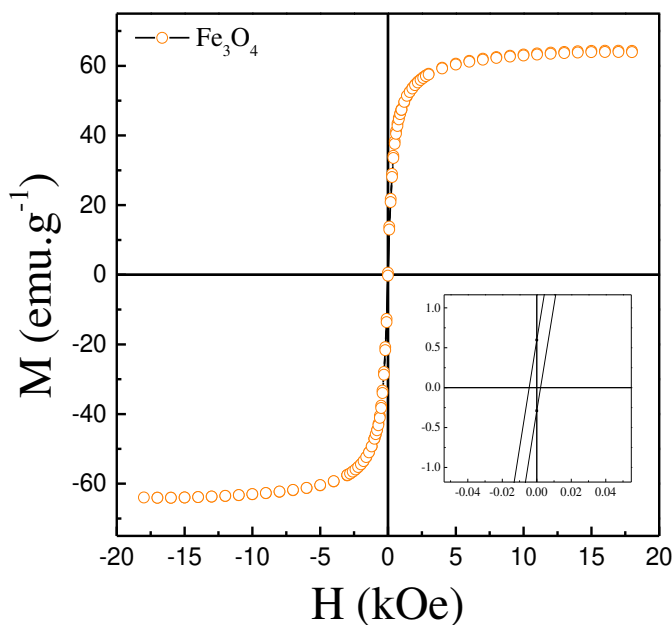
Devido a presença de um centro de inversão no grupo espacial $Fd\bar{3}m$, somente os sítios T_d e C_{3v} referentes aos sítios de simetria tetraédrica e os átomos de oxigênio (O²⁻)

contribuem efetivamente no espectro Raman. Desta forma, a magnetita apresenta cinco modos ativos Raman, a citar: A_{1g} , E_g e $3T_{2g}$ (SHEBANOVA; LAZOR, 2003).

Neste caso, o modo T_{2g}^1 , em 192 cm^{-1} , é referente a translação dos átomos, ao passo que, o estiramento simétrico dos átomos de oxigênio foi observado em 268 cm^{-1} (E_g). Por outro lado, o estiramento assimétrico para os átomos de oxigênio foi observado em 359 cm^{-1} (T_{2g}^2); enquanto, o estiramento assimétrico dos átomos de oxigênio para 496 cm^{-1} (T_{2g}^3) e o modo A_{1g} , devido estiramento simétrico dos átomos de oxigênio em relação aos átomos de ferro tetraédricos, foi detectado em 686 cm^{-1} (SLAVOV *et al.*, 2010).

A caracterização magnética das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ otimizadas via termólise foi realizada na temperatura de 300 K e numa faixa de variação de campo de $-18 < H < 18$ kOe. Na Figura 35 é apresentada a curva de histerese magnéticas para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$.

Figura 35: Curva de histerese para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas pelo método termólise.



O perfil da curva de histerese sugere que a amostra apresenta comportamento típico de materiais superparamagnéticos, cujo parâmetros magnéticos são apresentados na Tabela 14.

Tabela 14: Magnetização de saturação, coercividade magnética e remanência para as nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM obtidas pelo método de termólise.

Amostra	M _s (emu.g ⁻¹)	M _r (emu.g ⁻¹)	-H _c (kOe)	Razão (M _r /M _s)
Fe ₃ O ₄	65,88	5,9x10 ⁻¹	4,4x10 ⁻³	9,1x10 ⁻³

A magnetização de saturação (M_s) foi inferior àquela usualmente reportada para a fase Fe₃O₄ não funcionalizadas (90 - 95 emu.g⁻¹). Tal decréscimo pode estar relacionado à processos de desordem dos spins na superfície das nanopartículas “*spin canting*”, ao tamanho reduzido das partículas e/ou a presença de molécula orgânicas não magnéticas na superfície das nanopartículas (JOVIĆ ORSINI *et al.*, 2018; PEREIRA *et al.*, 2018). Segundo Maity *et al.* (2009), quanto menor o tamanho associado às nanopartículas menor o valor de M_s . Já Klekotka *et al.*, (2018), sugerem que tal parâmetro decai com o aumento do número de moléculas adsorvidas na superfície do óxido. Há ainda de se considerar que, dependendo do número de camadas adsorvidas na superfície do óxido, poderão também ser evidenciadas variações de coercividade magnética ($-H_c$) (HARACZ *et al.*, 2015; HARNCHANA *et al.*, 2018; MEDRANO *et al.*, 2018).

Neste estudo, embora os valores de M_r e H_c não sejam nulos, condição *sinequa non* para um comportamento superparamagnético, os valores encontrados podem ser negligenciados devido proximidade com a origem quando da ausência do campo magnético externo (ver amplificação da Figura 35). Além disso, a razão ($M_r/M_s = 0,0091$) indica uma alta perda de orientação dos momentos. Vale lembrar que quanto mais afastado da unidade esta for, menor é o grau de orientação dos momentos após retirada do campo externo (NGUYEN, 2018).

Assumindo um comportamento superparamagnético para as nanopartículas obtidas e, sabendo-se que a susceptibilidade inicial é a derivada da magnetização em relação ao campo quando $H \rightarrow 0$ (Eq 16), a susceptibilidade inicial (χ_i) foi determinada a partir do limite a baixo campo da função de Langevin (Eq 17), conforme Figura 36. Ademais, de posse do valor para χ_i , foi estimado o diâmetro médio magnético ($\langle D_M \rangle$) segundo Eq. 18:

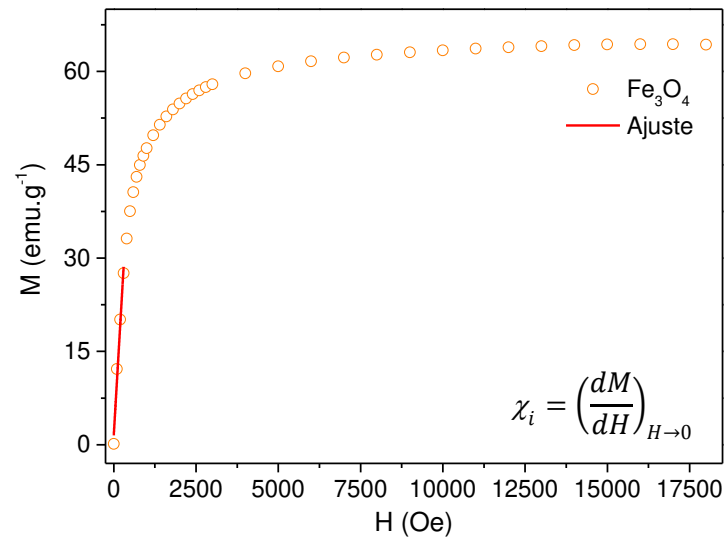
$$\chi_i = \left(\frac{dM}{dH} \right)_{H \rightarrow 0}; \quad (16)$$

$$\chi_{SP} = \frac{M_S^2 V}{3k_B T}; \quad (17)$$

$$D_M = \left(\frac{18k_B T}{\pi} \frac{\chi_i}{\rho M_S^2} \right)^{1/3}. \quad (18)$$

na qual, k_B é a constante de Boltzmann ($1,38 \times 10^{-16}$ erg. K⁻¹), M_S é a magnetização de saturação, T é a temperatura e ρ é a densidade mássica da Fe₃O₄ (5,18 g.cm⁻³).

Figura 36: Ajuste da curva de magnetização em função do campo para estimativa do tamanho magnético para as nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM obtidas pelo método de termólise.



Conforme curva de ajuste (linha vermelha da Fig. 36), a 300 K em baixo campo, a susceptibilidade inicial $\chi_i = 0,09028$ emu.g⁻¹.Oe⁻¹, resultando num valor de $\langle D_M \rangle = 9,84$ nm, próximo ao anteriormente obtido pela análises de MET ($9,91 \pm 1,30$ nm).

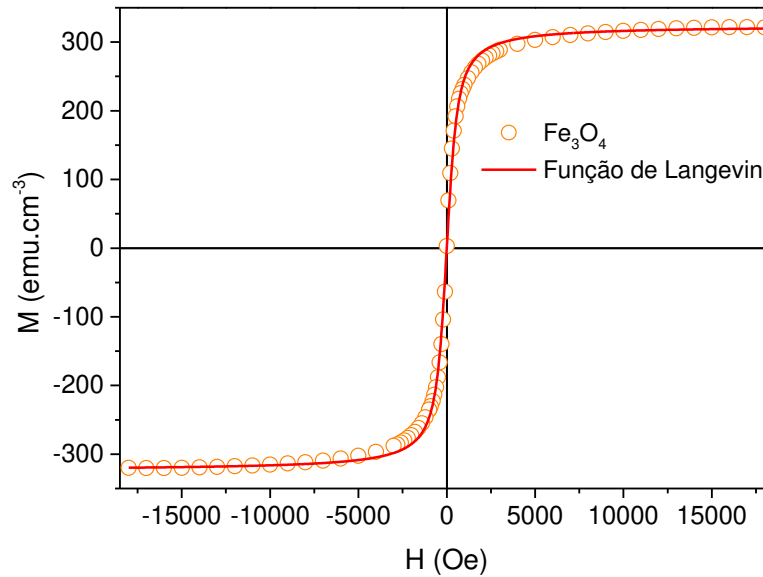
O diâmetro médio das partículas ($\langle D \rangle$) também foi estimado com base na função de Langevin; no entanto, o cálculo foi pautado na função do volume médio ($\langle V \rangle$) em detrimento aos momentos magnéticos médio $\langle \mu \rangle$, conforme a equação 19:

$$M = M_s \left[\coth(x.H) - \frac{1}{(x.H)} \right], \quad (19)$$

na qual, $x = \left(\frac{M_s.V}{k_B T} \right)$ e expressa o valor obtido a partir do ajuste matemático.

A curva de histerese e o ajuste conforme função de Langevin para as nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM, obtidas via método de termólise, são apresentados na Figura 37.

Figura 37: Ajuste da curva de histerese magnética (300 K) para as nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM obtidas via termólise.



Com base no parâmetro (x), obtido via ajuste matemático para a curva de histerese a 300 K, estima-se que o diâmetro médio das partículas ($\langle D \rangle$) é expresso conforme equação 20.

$$\langle D \rangle = \left| \frac{6xk_B T}{\pi M_s} \right|^{1/3}, \quad (20)$$

na qual, o termo M_s equivale ao valor de magnetização de saturação e ρ a densidade associado a fase Fe₃O₄ (5,18 g. cm³). Neste caso, $x = 0.00419 \text{ Oe.cm}^3.\text{erg}^{-1}$ e $\langle D \rangle = 9,90 \text{ nm}$, sendo este último valor muito próximo aqueles obtidos anteriormente por DRX, MET e susceptibilidade inicial.

CAPÍTULO 6. RESULTADO: SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS DE $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ VIA MICRO-ONDAS

Dentre as principais metodologias propostas para a obtenção de nanopartículas de Fe_3O_4 , os métodos que empregam aquecimento dielétrico via micro-ondas vêm se destacando devido à redução de tempo de reação, aumento do rendimento, alta reprodutibilidade das partículas e boa adequação da estrutura cristalina quando comparado com métodos por aquecimento convencional.

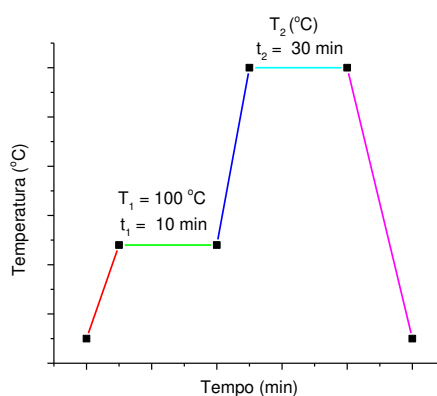
Tradicionalmente, a aplicação de micro-ondas está pautada na síntese de produtos orgânicos. Entretanto, nas últimas duas décadas, este tem sido empregado para o desenvolvimento de materiais inorgânicos com fins a fabricação de sensores, eletrodos e materiais catalíticos (AIVAZOGLU; METAXA; RISTOFOROU, 2018; FERNÁNDEZ-BARAHONA; MUÑOZ-HERNANDO; HERRANZ, 2019).

Diante da possibilidade de obtenção de material com alto grau de organização e adequadas propriedades magnéticas e biológicas, neste capítulo serão avaliadas as propriedades estruturais, morfológicas e magnética de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas. Vale ressaltar que muito do que será discutido neste capítulo terá como base argumentos anteriormente abordados no estudo de otimização do método de termólise.

6.1 Síntese de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ pelo método solvatermal assistido por micro-ondas

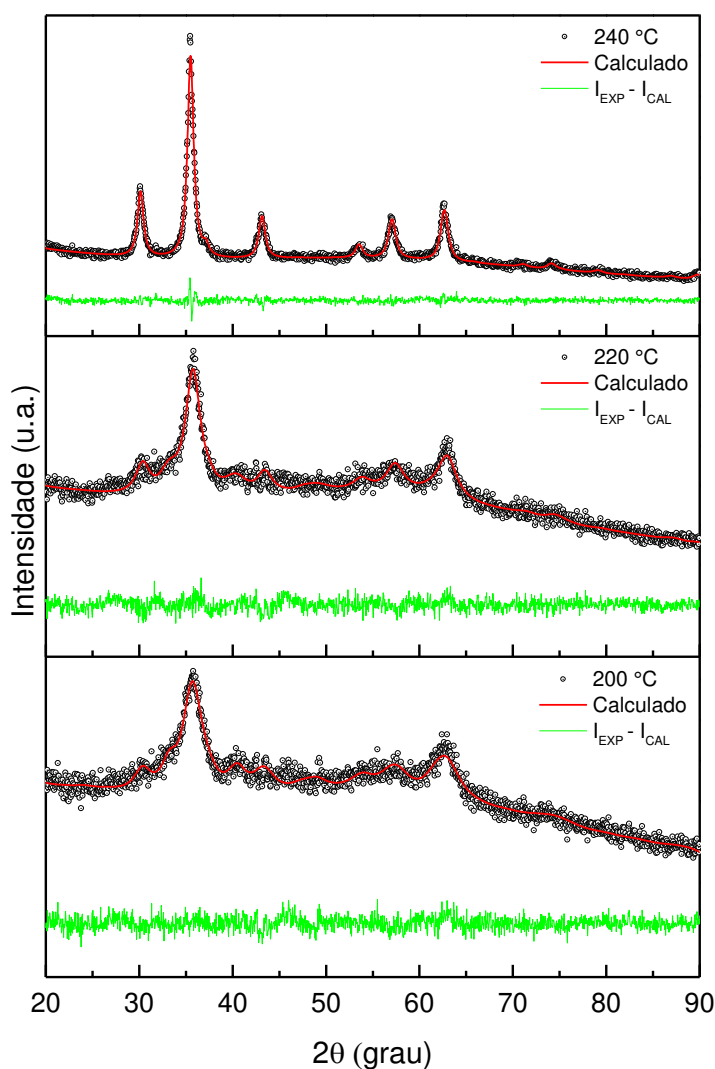
Inicialmente foram avaliados os efeitos da temperatura de reação (T) e potência de da fonte de radiação (P), conforme perfil de aquecimento apresentado na Figura 38, sobre as características estruturais das amostras.

Figura 38: Parâmetros operacionais empregados para a obtenção dos óxidos precursores $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas. $T_2 = 200, 220$ e 240 °C.



Para a determinação dos valores de temperatura a serem estudados, inicialmente buscou-se estabelecer um ponto máximo de temperatura, considerando para tanto a condição limite de trabalho do reator de micro-ondas, 260°C. Com base nesse valor, estabeleceu-se valores de temperatura alvos de estudo ($T = 200, 220$ e 240 °C) e potência igual a 1200 W. Na Figura 39 são apresentados os difratogramas em função da temperatura de reação para potência igual a 1200 W.

Figura 39: Difratogramas de Raios X e refinamento *Rietveld* dos óxidos precursores $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, obtidos via método solvothermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura de aquecimento (1200 W).



Mediante comparação das amostras junto ao banco JCPDS foram identificadas duas fases de óxido de ferro, Fe_3O_4 e $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, para todas as temperaturas de reação com potência de 1200 W. Embora não tenha sido possível a síntese de Fe_3O_4 , na sua forma

monofásica, os materiais obtidos enquadram-se na escala nanométrica segundo os cálculo de refinamento *Rietveld*, Tabela 15.

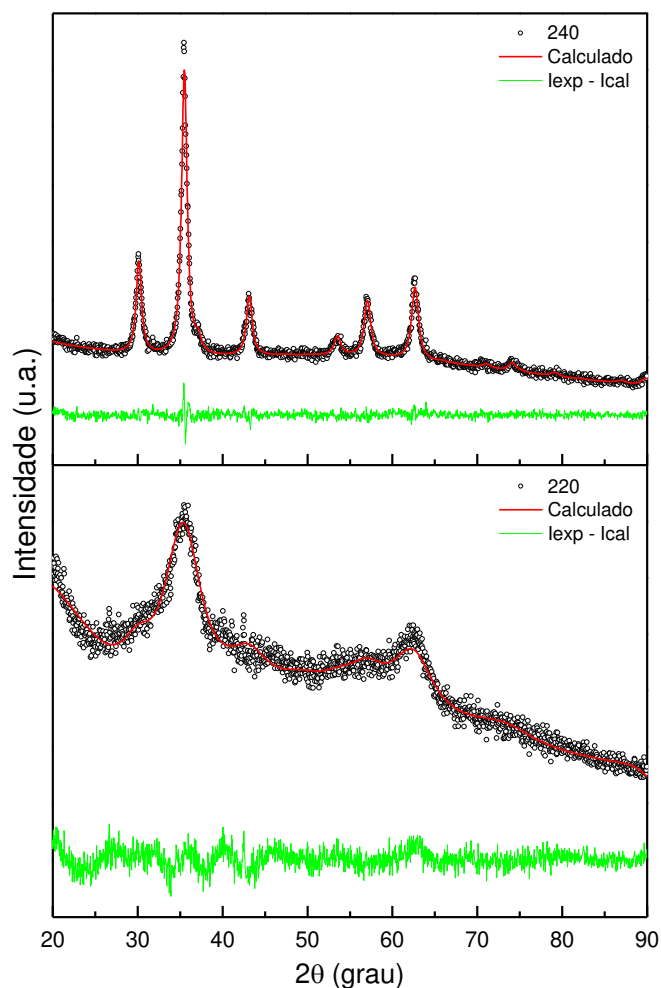
Tabela 15: Distribuição de fases, parâmetro de rede (a), tamanho médio de cristalito (D), microdeformação (ϵ) e ajustes de refinamento Rietveld dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura.

Temperatura de Reação (°C)	Fase (%)	a(Å)	D (nm)	ϵ (%)	R _{wp}	Gof
200	Fe ₃ O ₄ (67,51%)	8,394	3,961 ± 0,806	0,083 ± 0,093	4,74	1,10
	α -Fe ₂ O ₃ (32,49%)	5,142	3,197 ± 0,916	0,053 ± 0,024		
220	Fe ₃ O ₄ (79,44%)	8,368	3,254 ± 0,248	0,211 ± 0,117	4,82	1,17
	α -Fe ₂ O ₃ (20,56%)	5,142	6,076 ± 4,851	1,001 ± 0,235		
240	Fe ₃ O ₄ (84,51%)	8,382	1,810 ± 0,208	0,000 ± 0,000	3,82	1,10
	α -Fe ₂ O ₃ (15,49%)	5,031	9,764 ± 1,871	0,051 ± 0,161		

De modo geral, quanto maior a temperatura reacional empregada, maior é o teor de Fe₃O₄ em detrimento ao de α -Fe₂O, ambas já funcionalizadas. Todavia, devido a limitações instrumentais do equipamento, foi elevada a potência do sistema – de 1200 para 1500 W – com intuito de melhorar o perfil de formação do óxido desejado.

Desta maneira, realizou-se novas sínteses utilizando temperatura de 220 e 240 °C e potência nominal de 1500 W. Os perfis difratográficos das amostras obtidas são apresentados na Figura 40.

Figura 40: Difratoogramas de Raios X e refinamento Rietveld dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura de aquecimento (1500 W).



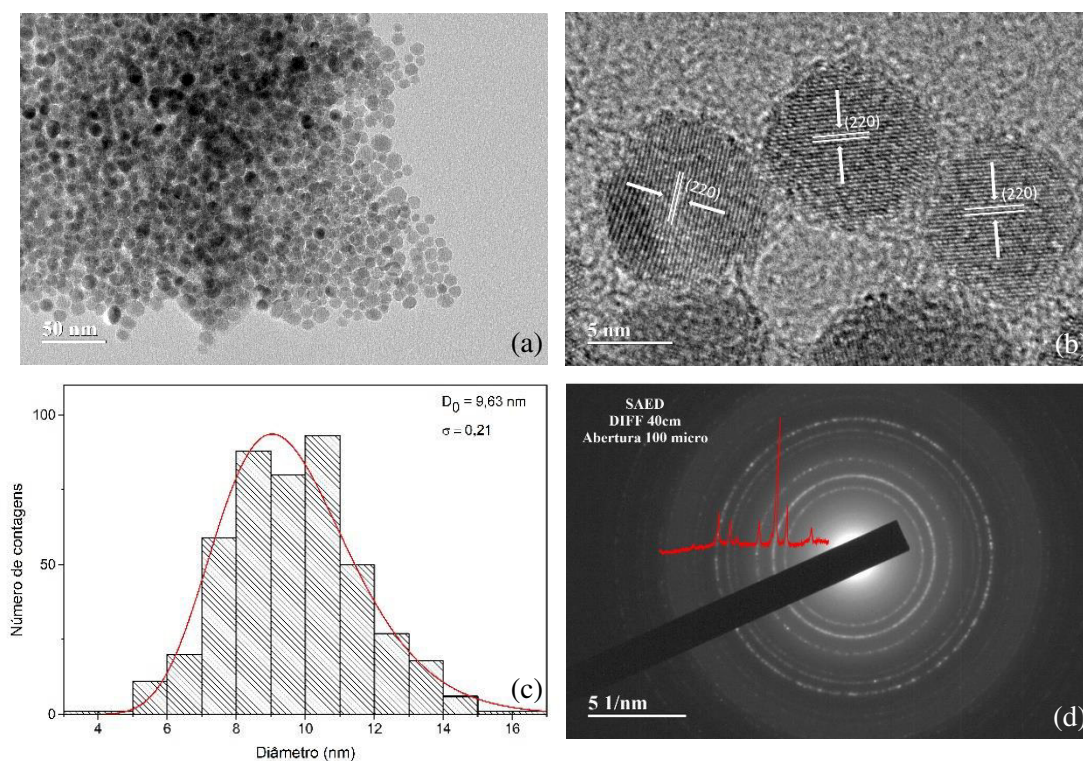
Em ambos os casos, foram identificadas estruturas Fe₃O₄ monofásicas, conforme planos cristalográficos (220), (311), (400), (422), (511), (440) e (533) indexados para a estrutura cúbica. A partir da deconvolução das amostras com um padrão (*cif*) foram obtidos os dados estruturais por meio do refinamento *Rietveld software* Topas[®] (Tabela 16).

Tabela 16: Distribuição de fases, parâmetro de rede (*a*), tamanho médio de cristalito (*D*), microdeformação (ϵ) e ajustes de refinamento Rietveld dos óxidos precursores Fe₃O₄/AO/OM, obtidos via método solvatermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura

Temperatura de Reação (°C)	Fase (%)	<i>a</i> (Å)	<i>D</i> (nm)	ϵ (%)	R _{wp}	Gof
220	Fe ₃ O ₄ (100 %)	8,359	3,239 ± 0,357	0,001 ± 0,013	6,92	1,63
240	Fe ₃ O ₄ (100 %)	8,386	8,374 ± 0,649	0,131 ± 0,020	3,56	1,15

Na Figura 41 são mostradas as suas micrografias, as distâncias interplanares, o histograma da polidispersão e a difração de elétrons das amostras obtidas à 240 °C.

Figura 41: (a) TEM das nanopartícula de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, (b) distância interplanar, (c) histograma com distribuição de tamanho. A linha vermelha representa a curva de ajuste log-normal e (d) padrão de difração de elétrons para $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtida via método solvothermal assistida com micro-ondas, em função da temperatura de aquecimento (1500 W).



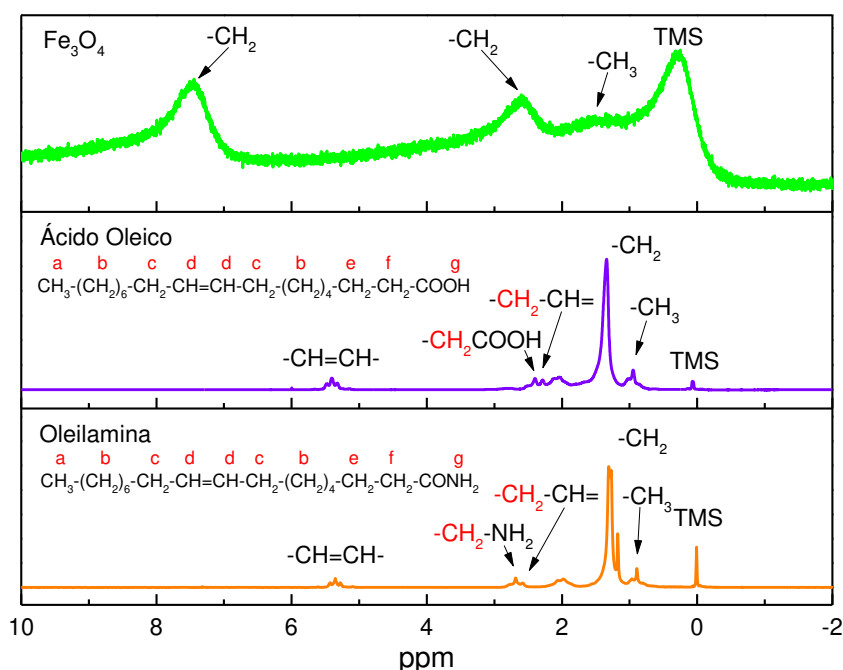
Os óxidos precursores foram gerados como estruturas esféricas bem definidas (Figura 41a), cuja distância interplanar média, 0,24 nm, referente ao plano (220) (Figura 41d).

De forma semelhante às nanopartículas obtidas por termólise, foi calculado o diâmetro médio das partículas com base no histograma justado pela função log-normal, equação 12, obtendo valores de $\langle D_{\text{MET}} \rangle = 9,63$, sendo este próximo ao diâmetro $\langle D_{\text{DRX}} \rangle = 8,37 \pm 0,65$ nm.

A análise de difração de elétrons para o método assistido por micro-ondas mostrou anéis de difração bem definidos e com distâncias interplanar iguais a 0,452, 0,282, 0,242, 0,202, 0,165, 0,156 e 0,144 nm, referentes aos planos (111), (220), (311), (400), (422), (511) e (440), sendo estes atribuídos a Fe_3O_4 conforme ficha JCPDS 85-1436 (Figura 40d). Em comparação com as nanopartículas obtidas via metodologia por termólise, as estruturas sintetizadas via micro-ondas exibem um padrão de anéis mais intenso, sugerindo maior cristalinidade para estes materiais (LIANG *et al.*, 2016).

A funcionalização das nanopartículas Fe_3O_4 com as moléculas de ácido oleico e oleilamina foi novamente avaliada pela técnica de Ressonância magnética nuclear de ^1H (Figura 42).

Figura 42: Espectro RMN de ^1H sobreposto para oleilamina, ácido oleico e $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas via método assistido por micro-ondas.

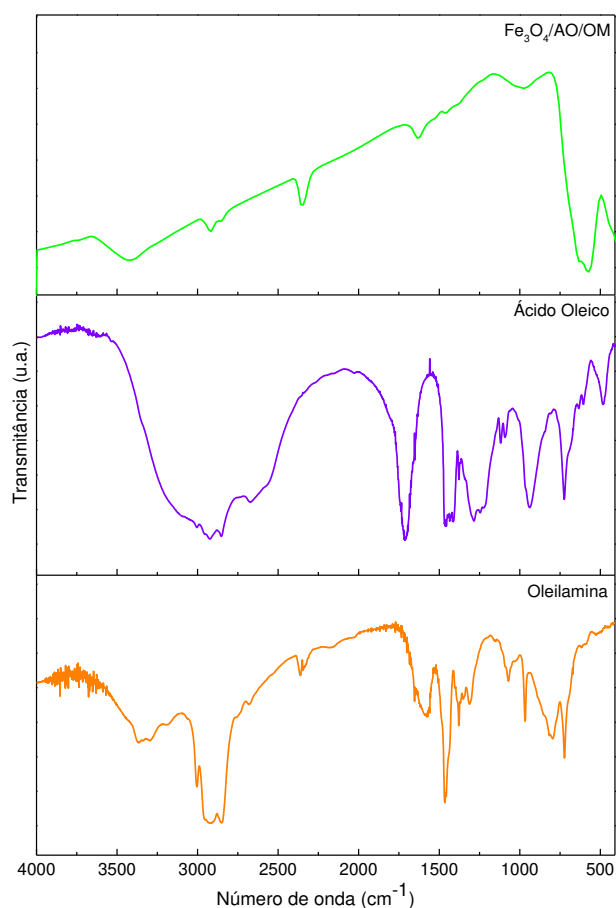


Semelhante as nanopartículas obtidas via termólise, vide seção 5.6, foram encontrados sinais referentes aos hidrogênios do grupo $-\text{CH}_3$ (a) e ao grupo metileno, $-\text{CH}_2$ (b) nas estruturas do ácido oleico e oleilamina. Como sugerido por Georgiadou *et al.* (2014), forma também detectados deslocamentos nos sinais referentes aos agentes orgânicos, sendo estes observados em 1,50 e 2,60 ppm para grupos funcionais $-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}_2$, respectivamente.

Por fim, o sinal detectado em 7,46 ppm foi atribuído ao grupo $-\text{CH}$ do tolueno, uma vez que este é utilizado com solvente para dispersão das nanopartículas. Embora não tenha sido possível a identificação de todos os picos relativos aos surfactantes, pode-se assumir que houve uma adequada quimissorção das moléculas orgânicas sobre a superfície das nanopartículas Fe_3O_4 .

Visando uma análise mais profunda quanto a modificação da superfície das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ foi aplicada a técnica de Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (Figura 43).

Figura 43: Espectros sobrepostos de FTIR de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, ácido oleico e oleilamina, obtidas via método assistido por micro-ondas.



A partir da Figura 43 é possível identificar dois modos vibracionais em aproximadamente 572 e 443 cm^{-1} , referentes ao estiramento ($\nu_{\text{Fe-O}}$) e deformação ($\delta_{\text{Fe-O}}$) da ligação Fe-O localizada nos sítios tetraédricos (A) e octaédricos (B), respectivamente, ambos característicos de materiais do tipo espinélio (DAREZERESHKI *et al.*, 2018; SUPPIAH; ABD HAMID, 2016).

Quanto à modificação da superfície das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ é possível observar modos na faixa de 1384 a 982 cm^{-1} atribuídos ao estiramento $\nu(\text{C-N})$ da oleilamina, além de ombros próximos a 3400 e 3320 cm^{-1} referentes aos estiramentos assimétrico e simétrico do grupo NH_2 , respectivamente (TREADWELL *et al.*, 2017). Ainda para a estrutura da oleilamina é observado, em 1630 cm^{-1} , um modo relacionado a interação mononuclear entre o grupo amino e os íons de ferro da superfície das nanopartículas (TOGASHI *et al.*, 2018; LU *et al.*, 2016).

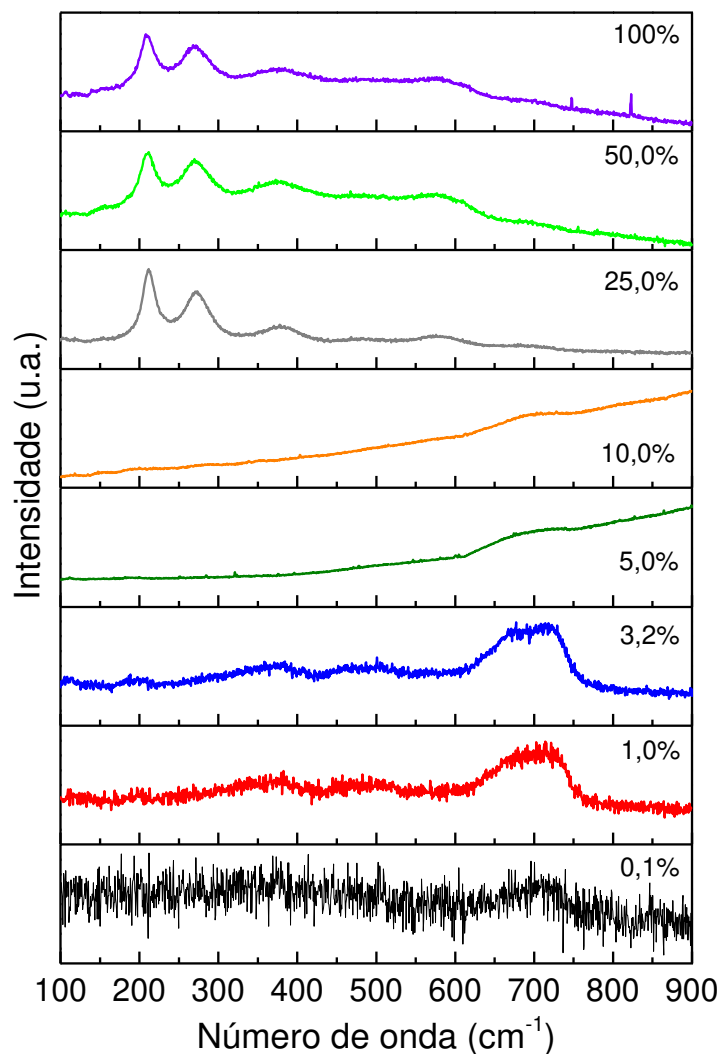
Como as duas estruturas orgânicas, ácido oleico e oleilamina, têm cadeia orgânica do tipo alifática, apresentam estiramentos assimétrico e simétrico correspondente a CH_2 ,

sendo encontrados em 2919 e 2843 cm^{-1} (HARRIS; SHUMBULA; VAN DER WALT, 2015). Observa-se também um modo em 1720 cm^{-1} alusivo a efetivação da coordenação entre o ácido oleico e à superfície das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, representado pelo estiramento do grupo carbonil (BEAR *et al.*, 2014).

Como a diferença entre (v_{ass}) e (v_s) é semelhante àquela encontrada para as nanopartículas obtidas pelo método termólise, 104 cm^{-1} (seção 5.6.3), têm-se que a interação entre o ácido oleico e à superfície das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ se estabelece via ligação covalente como já reportado na literatura (BAHARUDDIN *et al.*, 2018; BASUALTO *et al.*, 2015; ATTA; EZZAT; HASHEM, 2017; LENIN; DADWAL; JOY, 2018).

A espectroscopia vibracional Raman foi novamente empregada na identificação das fases e suas possíveis transições cristalinas (KOPANJA *et al.*, 2016). Nesse sentido, foi inicialmente determinado a intensidade do laser a ser aplicado sobre a amostra para a obtenção apenas do espectro referente à fase Fe_3O_4 , realizado por meio de uma varredura com oito valores distintos para filtros aplicados na saída do laser, sendo 0,1%; 1%; 3,2%; 5%; 10%, 25%; 50% e 100% (Figura 44).

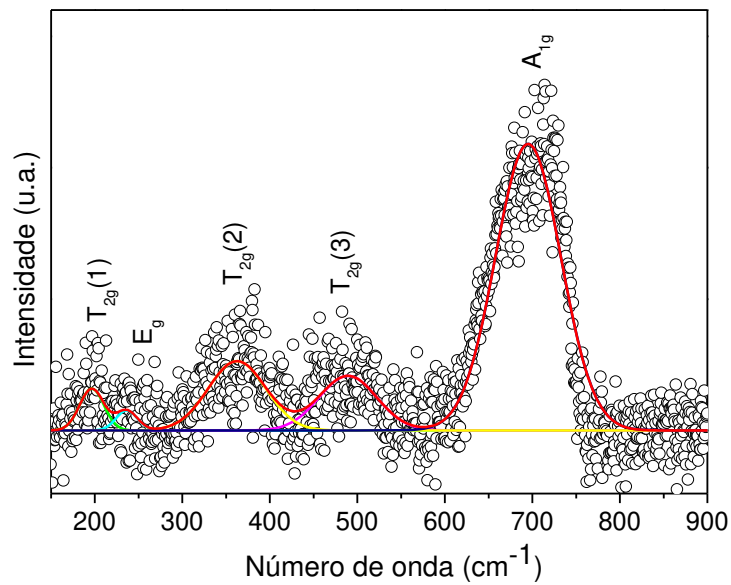
Figura 44: Espectros Raman para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas via método assistido por micro-ondas em diferentes valores de intensidade do laser incidente.



Como mencionado na seção 5.6.4, o aumento da intensidade do laser incidente promoveu a oxidação da Fe_3O_4 , resultando em $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ conforme presença de modos mais intensos na faixa de $100 - 300 \text{ cm}^{-1}$ (MANSOUR; OMRI; AMMAR, 2019).

A Figura 45 mostra o espectro para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas via método assistido com micro-ondas com a aplicação de 3,2% da intensidade do laser, haja vista o aparecimento de ombros relativos a $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ para valores acima deste. A linha vermelha indica o ajuste final após aplicação de funções gaussianas para delinear os ajustes para os modos vibracionais encontrados no espectro. Tal processo segue os mesmos procedimentos ora assumidos para a Figura 34 e Apêndice 2.

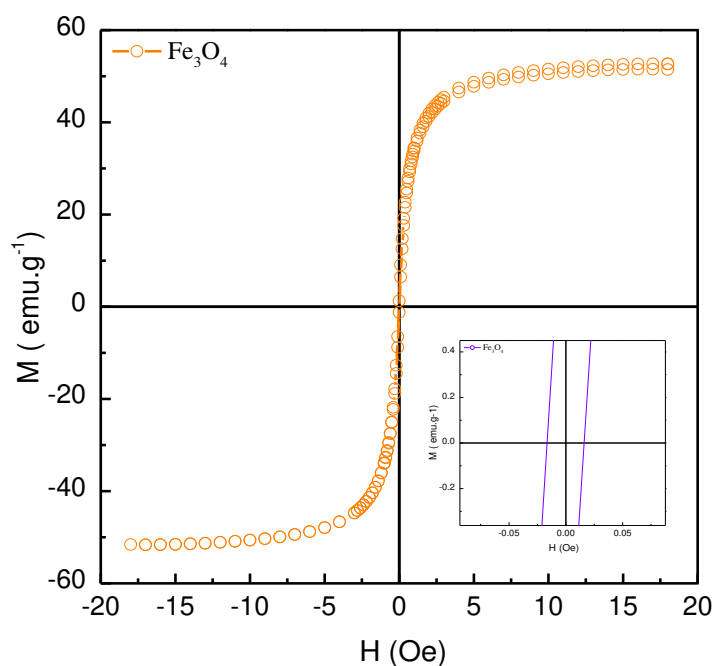
Figura 45: Deconvolução do espectro Raman das nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM obtido com intensidade do laser igual a 3,2%.



Avaliando o espectro Raman supracitado, com base em argumentos da Teoria de Grupo, foram identificados os cinco modos ativos no Raman referentes a estrutura cúbica da Fe₃O₄, a citar: 196 cm⁻¹ (T_{2g}¹), 236 cm⁻¹ (E_g), 362 cm⁻¹ (T_{2g}²), 489 cm⁻¹ (T_{2g}³) e 695 cm⁻¹ (A_{1g}) (TADYSZAK *et al.*, 2017; SONG *et al.*, 2017; LIANG *et al.*, 2016; IVASHCHENKO *et al.*, 2016).

O comportamento magnético da amostra foi avaliado mediante curva de histerese para a temperatura de 300 K em uma variação de -18 < H > 18kOe. Na Figura 46 é apresentada a curva de histerese magnética para as nanopartículas precursoras Fe₃O₄/AO/OM.

Figura 46: Curva de histerese para as nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM obtida via método assistido por micro-ondas.



As nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM obtidas com micro-ondas demonstraram um comportamento superparamagnético, conforme curvatura sigmóide e histerese do tipo nula ou com baixos valores para coercividade magnética conforme Tabela 17 (ZONG *et al.*, 2017; PARIDAH *et al.*, 2016; SCHWAMINGER *et al.*, 2017).

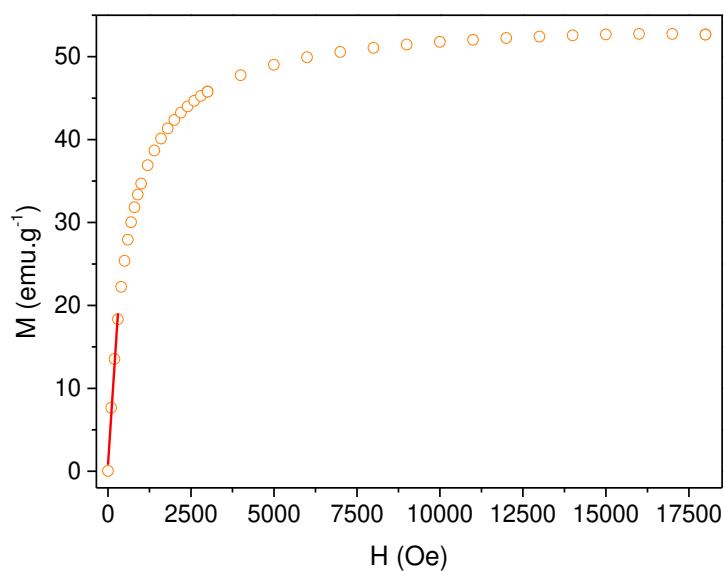
Tabela 17: Magnetização de saturação, coercividade magnética e remanência para as nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM obtidas via método assistido por micro-ondas.

Amostra	M _s (emu.g ⁻¹)	M _r (emu.g ⁻¹)	-H _c (kOe)	Razão (M _r /M _s)
Fe ₃ O ₄	52,66	1,31	1,65x10 ⁻²	2,49x10 ⁻²

Em relação ao valor de M_s, as nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM obtidas via micro-ondas exibem redução no valor deste parâmetro quando comparado com o das nanopartículas sintetizadas via termólise, que pode ser associado a contribuição das micro-ondas no processo de modificação da superfície das nanopartículas e consequente formação de multicamadas dos surfactantes (HARACZ *et al.*, 2015). Não obstante, o tamanho médio de cristalito destas estruturas são menores do que aqueles obtidos para o método de termólise (SOLANO *et al.*, 2012; LIANG *et al.*, 2017).

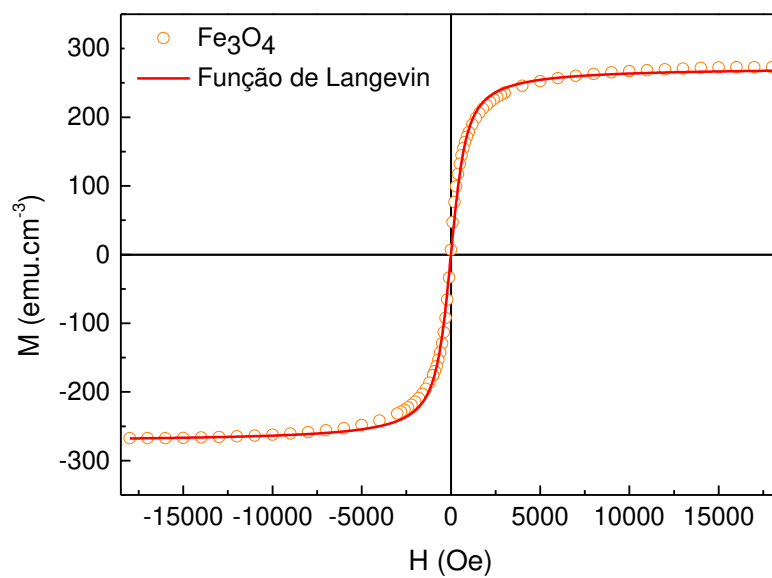
Como anteriormente previsto, o diâmetro médio das partículas, com base na susceptibilidade inicial, foi avaliado via função de Langevin (300 K) em campo baixo (Figura 47).

Figura 47: Ajuste da curva de magnetização em função do campo para estimativa do tamanho magnético para as nanopartículas de Fe₃O₄/AO/OM obtidas pelo método solvatermal assistido por micro-ondas.



Assim, o tamanho médio magnético de partícula, estimado segundo equações 15,16 e 17 foi de $\langle D_M \rangle = 10,02$ nm, uma vez que a susceptibilidade inicial $\chi_i = 0,06098$ emu.g⁻¹Oe⁻¹. Já o diâmetro médio das partículas com base na função de Langevin, vide equação 18, foi estimado em $\langle D_M \rangle = 9,62$ nm, assumindo-se que o parâmetro $x = 0,00297$ emu. g⁻¹. Oe⁻¹ (Figura 48). Tais valor corrobora os resultados de DRX, TME, Susceptibilidade inicial já discutidos anteriormente.

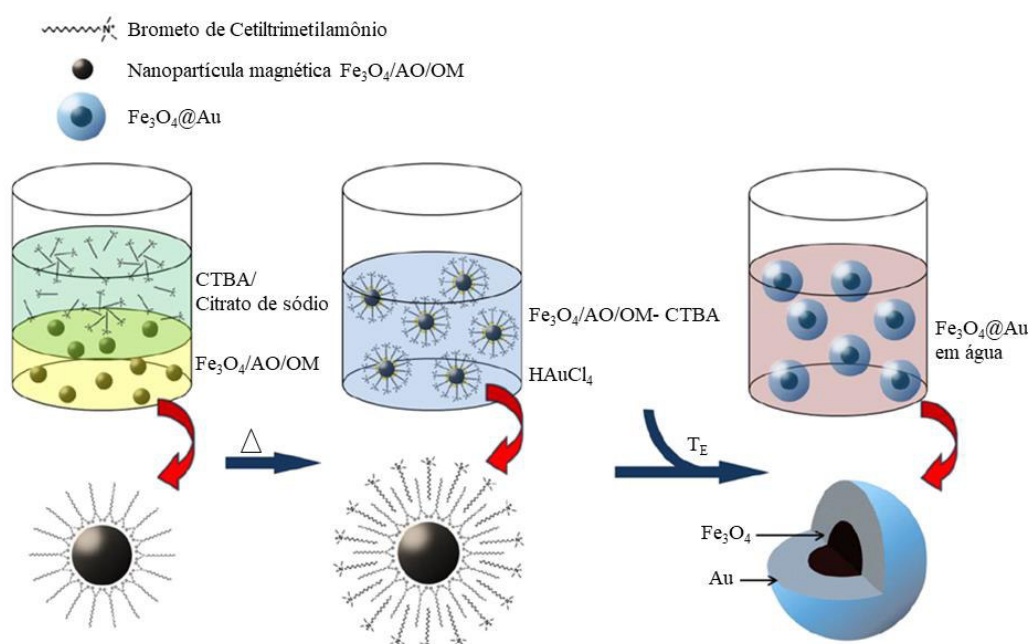
Figura 48: Ajuste da curva M vs H a 300 K obtida para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas pelo método assistido com micro-ondas.



CAPÍTULO 7. RESULTADO: SÍNTESE DOS SISTEMAS CORE@SHELL DO TIPO $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$

Após o estudo e otimização dos parâmetros de síntese para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ via métodos de termólise e aquecimento assistido por micro-ondas, foram obtidas duas estruturas base do tipo $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ para a síntese dos sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$. Infelizmente, em ambos os casos, as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ geradas apresentam um caráter fortemente apolar, devido ao caráter hidrofóbico dos surfactantes, não permitindo assim o seu recobrimento com ouro metálico. Desta forma, tais sistemas foram transferidos para o meio aquoso (biologicamente compatível) através do revestimento das $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ com íons cetiltrimetilamônio (CTBA), e subsequente recobrimento metálico, conforme Figura 49.

Figura 49: Ilustração da metodologia de revestimento das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ com CTBA e subsequente recobrimento com ouro.



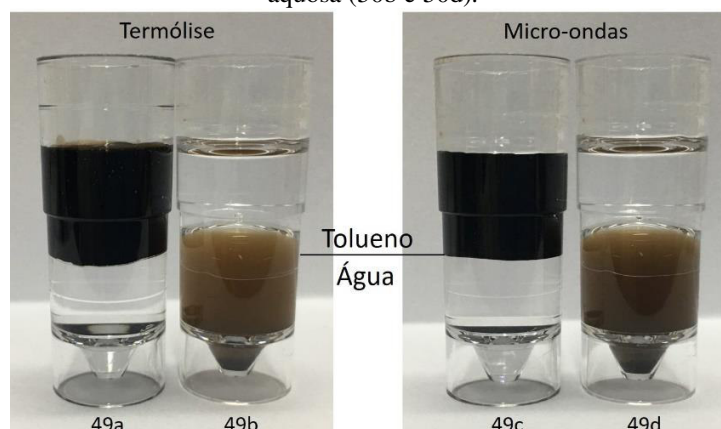
Fonte: adaptado de YANG (2013).

No que tange a transferência com CTBA é importante salientar que o controle da concentração da solução do tensoativo, no processo de transferência, é uma condição *sine qua non* para o sucesso do mesmo uma vez que baixas concentrações podem colapsar as micelas formadas pelo encapsulamento do CTBA sobre as nanopartículas (YANG, 2013). Assim,

visando uma maior homogeneidade das nanopartículas em meio aquoso, foi utilizado o citrato de sódio como agente estabilizante (AQUINO, 2018).

O processo de transferência das nanopartículas baseia-se na extração líquido-líquido, sendo sua eficiência evidenciada pela troca de solvente dispersante das nanopartículas dispersas na fase de tolueno (fase superior) para camada aquosa (fase inferior), conforme Figura 50.

Figura 50: Transferência das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}/\text{CTBA}$ da fase orgânica (50a e 50c) para a fase aquosa (50b e 50d).



Avaliando o processo de transferência para as nanopartículas em seus dois estágios, antes e após transferência, é visível a alteração da coloração das nanopartículas no meio dispersante, uma vez que em solvente apolar apresenta um tom mais escuro do que no meio aquoso (cor marrom). Assim, quanto maior a concentração de CTBA mais clara será a tonalidade da dispersão devido um maior caráter de solvatação das moléculas de CTBA sobre as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$. Caso semelhante foi verificado por AHMED e colaboradores (2018).

Vale observar que as moléculas de CTBA também atuam como agente de proteção contra à aglomeração das nanopartículas, inibindo a coalescência entre partículas e promovendo estabilidade ao sistema colóide, já que estas são capazes de gerar repulsão entrópica nos sistema de forma a superar as forças de atração de *Van der Waals* de curto alcance (GLEICY *et al.*, 2015).

Para confirmar a modificação da superfície das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas pelos métodos de termólise e micro-ondas foi aplicada a técnica de espectroscopia UV-Vis. Para tanto, foram obtidos espectros antes e após a transferência de fase das nanopartículas obtidas via termólise (Figura 51) e micro-ondas (Figura 52).

Figura 51: Espectro UV-Vis para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtida via termólise (linha laranja) e transferida para meio aquoso com CTBA (linha azul)

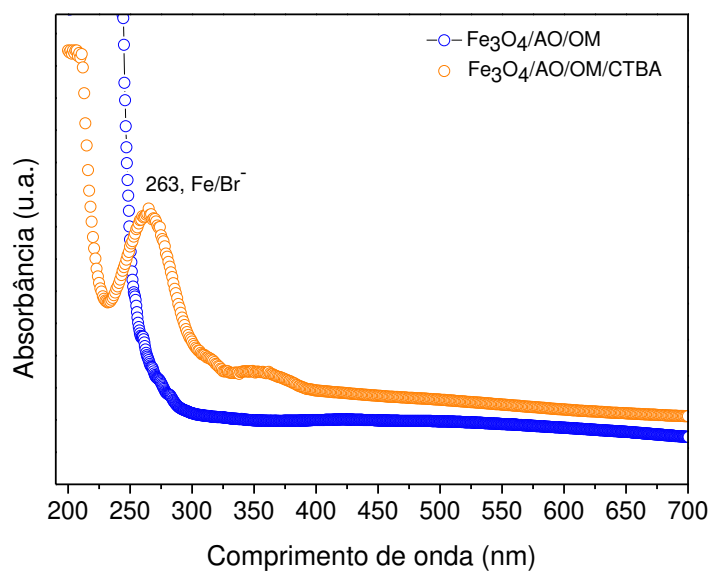
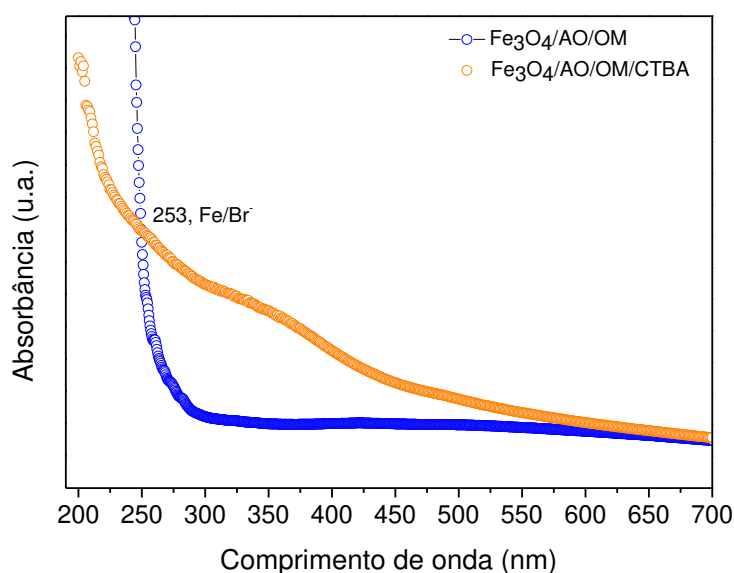


Figura 52: Espectro Uv-Vis para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OM}/\text{OM}$ obtida via micro-ondas (linha laranja) e transferida para meio aquoso com CTBA (linha azul).



Assim, de modo geral, as amostras transferidas com CTBA demonstram uma absorção em 253 cm^{-1} , sendo esta atribuída às transições eletrônicas do orbital- d para o complexo Fe^{+3}/Br formado em meio aquoso para a interação entre Fe_3O_4 e o CTBA (RAMOS GUIVAR *et al.*, 2015).

Comparando os dois métodos de síntese estudados, é possível identificar uma atenuação desta banda de absorção para as nanopartículas obtidas via micro-ondas ainda que não tenha sido observado algum tipo de agregação das suas nanopartículas, as quais

permaneceram estáveis em água. Tal redução pode estar provavelmente associada a uma menor quimissorção das moléculas tensoativas sobre as $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$.

De posse das nanopartículas revestidas com CTBA, dispersas em água, conduziu-se o recobrimento com ouro, o qual foi realizado com auxílio de agente redutor forte NaBH_4 . Semelhante ao realizado com a transferência via CTBA, as nanopartículas recobertas com ouro foram avaliadas via Espectroscopia de UV-Vis, conforme apresentado nas Figuras 53 e 54.

Figura 53: Espectros de Uv-Vis para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OM}/\text{OM}$ obtidas via termólise suspensas em água (linha azul) e das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ (linha laranja).

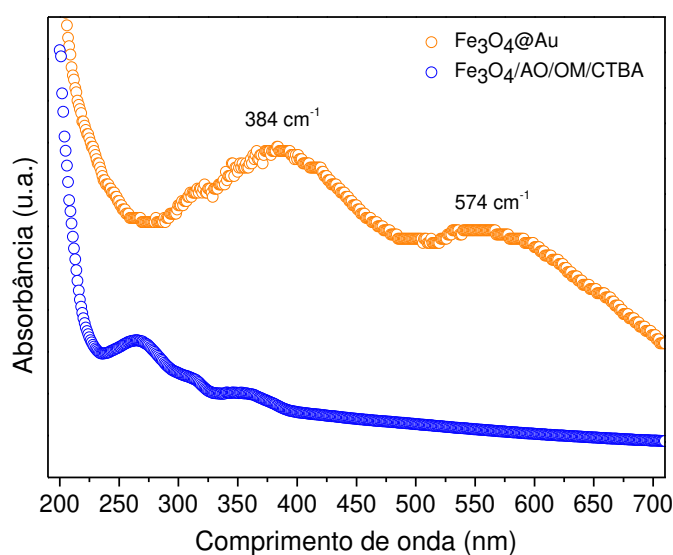
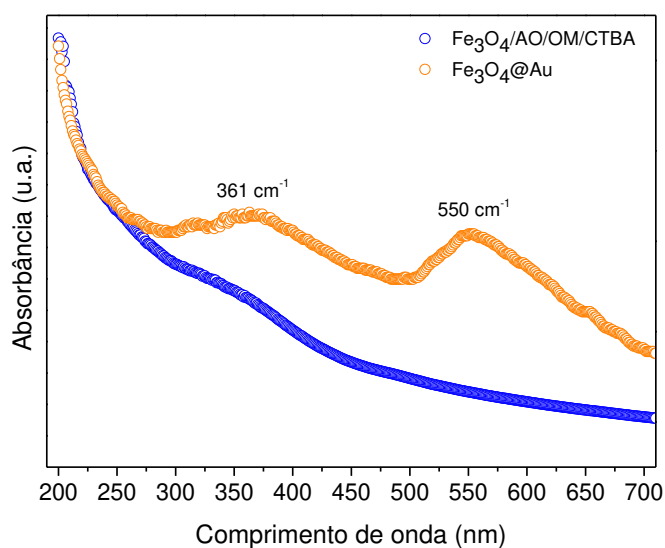


Figura 54: Espectros de Uv-Vis para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{OM}/\text{OM}$ obtidas via micro-ondas suspensas em água (linha azul) e das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ (linha laranja).



No que se refere aos espectros das nanopartículas transferidas para meio aquoso com CTBA (linhas azuis), obtidos para ambos os métodos de síntese aplicados, foi observado um ombro na região entre $360 - 390 \text{ cm}^{-1}$, baixa intensidade, alusivo a transição *band-gap* indireto presente em materiais com fase cristalina de espinélio inverso (CORREA-DUARTE *et al.*, 1998; NIGAM; BAHADUR, 2017).

Por outro lado, para os espectros das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$, além do modo supracitado, foram observados modos atribuídos à absorção plasmônica para o ouro com máximo de absorção em 574 nm (termólise) e 550 nm (micro-ondas), sugerindo que a formação da casca de ouro sob à superfície das nanopartículas de Fe_3O_4 (KARAMI; TAHER, 2019; LI *et al.*, 2019; MA *et al.*, 2019).

Segundo SMITH, MCKEAGUE, DEROSA (2019), o valor do comprimento de onda relacionado à banda plasmônica do ouro, em sistema core@shell, varia conforme diâmetro, morfologia e espessura de cobertura do ouro sob as nanopartículas de Fe_3O_4 . Não obstante, é possível inferir que os sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ devam apresentar uma morfologia do tipo esférica devido ao desvio da absorção plasmônica para valores de comprimento de onda maiores, sendo este atribuído a um alto índice de revestimento do óxido de ferro (NGUYEN; MAMMERI; AMMAR, 2018).

Uma vez constatado a formação das nanopartículas $r\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$, estas foram submetidas à análise do comportamento magnético, a fim de avaliar a contribuição do CTBA e do ouro sob a superfície das nanopartículas de Fe_3O_4 bem como suas implicações no perfil magnético para os sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$. Nas Figuras 55 e 56 são apresentadas as curvas de magnetização em função do campo para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ obtidas pelo método de termólise e micro-ondas, respectivamente. Para efeito de análise, as nanopartículas obtidas via método de termólise serão designadas por $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au_{TM}$, enquanto aquelas obtidas via método assistido por micro-ondas serão referidas por $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au_{MW}$.

Figura 55: Curva de histerese para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ obtidas pelo método termólise.

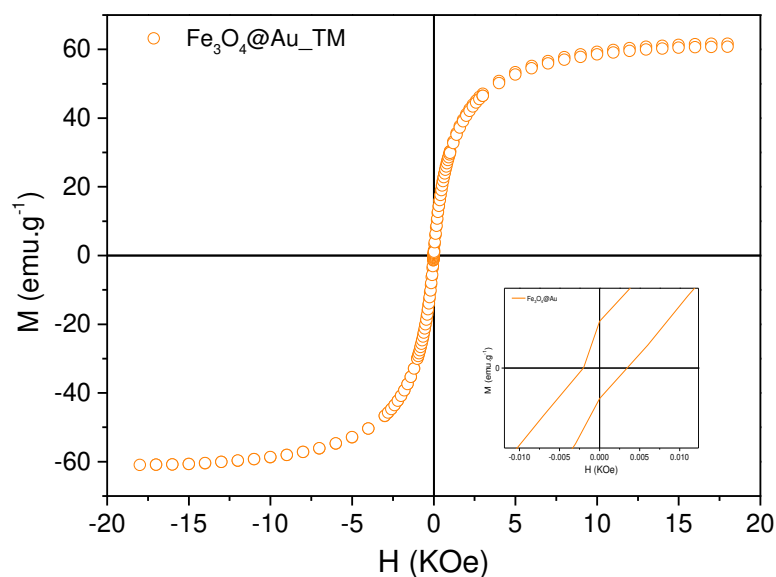
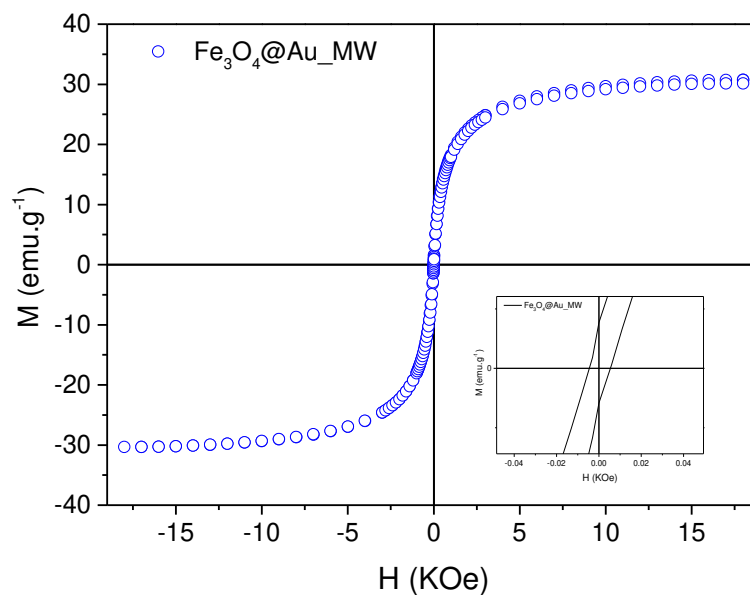


Figura 56: Curva de histerese para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ obtidas pelo método assistido por micro-ondas.



Comparando as curvas de magnetização entre os materiais puro precusores $\text{Fe}_3\text{O}_4/AO/OM$ (Figuras 35 e 46) e $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$, nota-se uma redução do valor de magnetização de saturação (M_S) para os sistemas core@shell, em ambos os métodos aplicados, conforme valores apresentados na Tabela 18.

Tabela 18: Dados magnéticos para as nanopartículas Fe₃O₄@Au obtidas em diferentes métodos.

Amostra	M _s (emu.g ⁻¹)	M _r (emu.g ⁻¹)	-H _c (kOe)	Razão (M _r /M _s)
Fe ₃ O ₄ @Au_TM	61,6	8,6 x10 ⁻⁶	2,0 x10 ⁻³	1,4 x10 ⁻⁷
Fe ₃ O ₄ @Au_MW	32,1	3,8 x10 ⁻¹	4,5 x10 ⁻³	2,5 x10 ⁻²

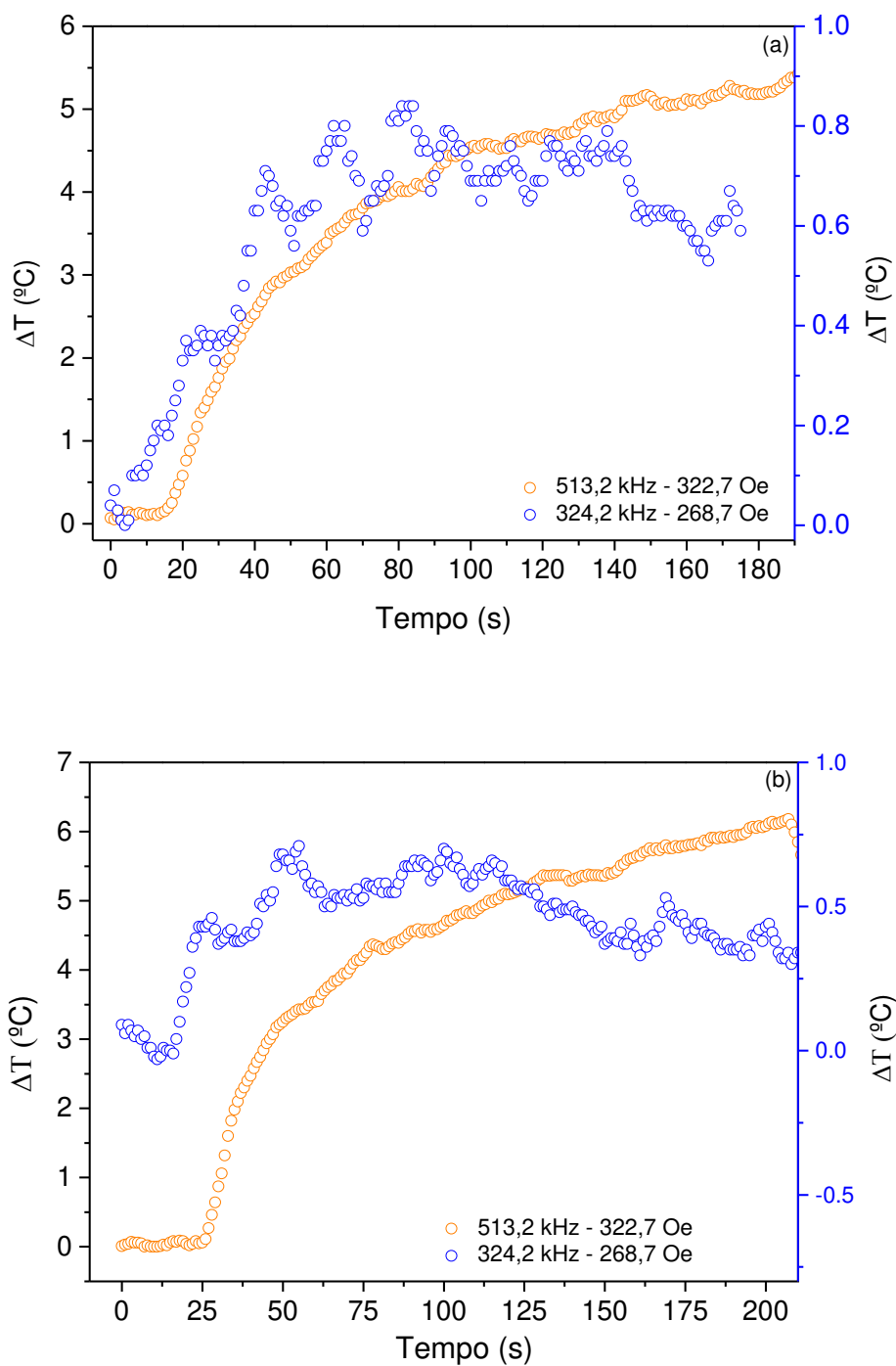
A redução para M_s já era esperada devido a presença de substâncias diamagnéticas (íons TBA e Au), resultando em partículas maiores e sem contribuição para o ferrimagnetização (WOODARD *et al.*, 2018). No entanto, embora tenha ocorrido mudanças em relação à magnetização de saturação, o comportamento superparamagnético para as nanopartículas revestidas com ouro mostrou-se persistente, evidenciado pelos baixos valores de coercividade (H_c) e pelo perfil de abertura para a curva de histerese.

Comparando os valores de M_s entre os métodos de síntese aplicados para as nanopartículas Fe₃O₄@Au, percebe-se que os materiais obtidos por micro-ondas se estabelece com valor inferior àquele com termólise, sugerindo um maior recobrimento com ouro, tendo em vista o teor de redução de M_s quando comparado com as nanopartículas sem recobrimento (Figura 47).

Tendo como finalidade a aplicação dos sistemas Fe₃O₄@Au em processo de hipertermia magnética, tais materiais foram investigados quanto sua resposta térmica frente a capacidade de geração de calor via técnica de SAR. Desta forma, a fim de estabelecer parâmetros de análises mais próximos das condições existentes em organismo vivos, os ensaios foram conduzidos em meio aquoso em detrimento à solvente orgânico, em frequências de 513,2 e 324,2 kHz e amplitude de campo magnético de 322,67 e 268,7 Oe.

Os valores para a variação da temperatura de aquecimento para as nanopartículas Fe₃O₄/AO/OM e Fe₃O₄@Au obtidas nos distintos métodos e em função do tempo, frequência e campo magnético são apresentados nas Figuras 57 (a e b) e 58 (a e b).

Figura 57: Variação de temperatura em função do tempo, frequência e campo para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ sintetizadas via termólise (a) e micro-ondas (b).

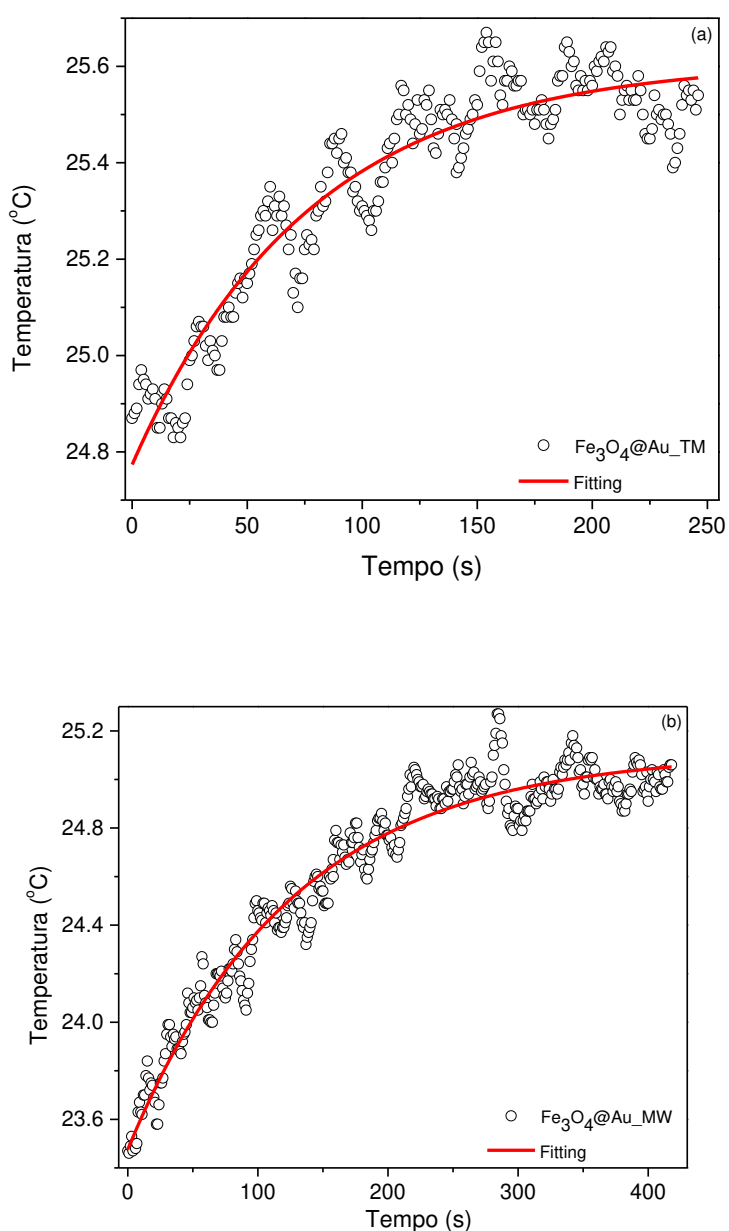


Avaliando o perfil de liberação de calor promovido pelas nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, os maiores valores são obtidos mediante aplicação de altos valores de frequência e campo. Todavia, os valores encontrados são praticamente iguais para os dois métodos de síntese, mas a via por termólise ainda apresenta valores superiores. Nestes, as maiores variações de temperatura - 5,5 e 6 $^{\circ}\text{C}$ – foram observadas nos primeiros 200 s de

exposição ao campo magnético indutor, tanto para a termólise quanto para o micro-ondas, respectivamente.

Não obstante, o perfil de liberação de calor demonstra um comportamento não linear em função do tempo de irradiação do campo magnético, apresentando uma curvatura típica de sistema não adiabático; ou seja, perdem calor para o meio externo à medida que alcança o máximo de aquecimento. Caso semelhante é verificado para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ (Figura 57).

Figura 58: Variação de temperatura em função do tempo, frequência e campo para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ sintetizadas via termólise (a) e micro-ondas (b).



Após o recobrimento com ouro percebe-se uma redução drástica no potencial termomagnético dos sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$, para ambos os métodos, o que corrobora com a redução de M_s para estes materiais, devido a quimissorção deste metal diamagnético ($\chi_{m_{\text{Au}}} = -3,4 \times 10^{-5}$).

Comparando os valores dos gráficos 57 e 56, os sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ apresentaram redução de 87,81 e 73,5% em comparação as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$. A priori, os sistemas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Au}$ obtidos via termólise apresenta menor potencial de geração de energia quando comparada com as nanopartículas provenientes do método assistido por micro-ondas.

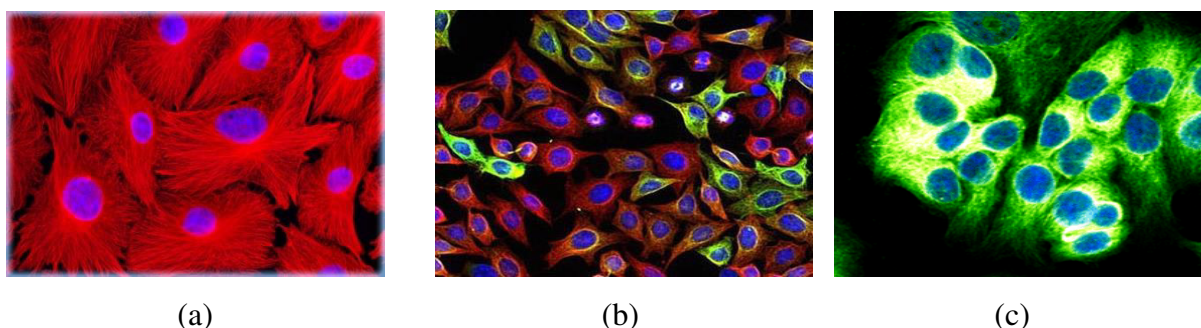
Segundo CHANG e colaboradores (2018), o perfil de liberação de calor é função de inúmeros fatores, tais como: morfologia, estrutura cristalina, cristalinidade e tamanho do cristalito. Desta forma, podemos deduzir que a diferença termomagnética entre as amostras pode ser oriunda, por exemplo, do tamanho de cristalito pois quanto menor a dimensão das partículas, maiores serão as interações do sistema superparamagnético e, conseqüentemente, maiores as variações de temperatura entre as vizinhanças das partículas. Ademais, é de suma importância considerar que quanto maior o número de camadas adicionada às nanopartículas para manter a biocompatibilidade com o meio externo, pode influenciar na redução do efeito da elevação da temperatura devido os obstáculos que essa energia deverá romper.

CAPÍTULO 8. RESULTADO: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DOS SISTEMAS $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$

Para a avaliação da citotoxicidade das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ adotou-se o método colorimétrico via brometo de 3[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5 difeniltetrazólio (MTT). Este baseia-se na quantificação da redução metabólica do MTT em sistemas celulares conforme variação de tempo de contato, realizada com base na leitura dos valores de absorbância. Neste trabalho, foram avaliadas as respostas celulares das nanopartículas antes e após o recobrimento de ouro para diferentes tempos de incubação (24 e 48 h) e concentrações (200, 100, 75, 50 e 25 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$).

Assim, no intuito de avaliar a bioatividade celular das amostras core@shell, foram utilizadas três linhagens distintas de células, a citar: Fibroblastos humano (GM0749), Adenocarcinoma mamário (MCF-7) e Carcinoma de colo do útero (HeLa) (Figura 59).

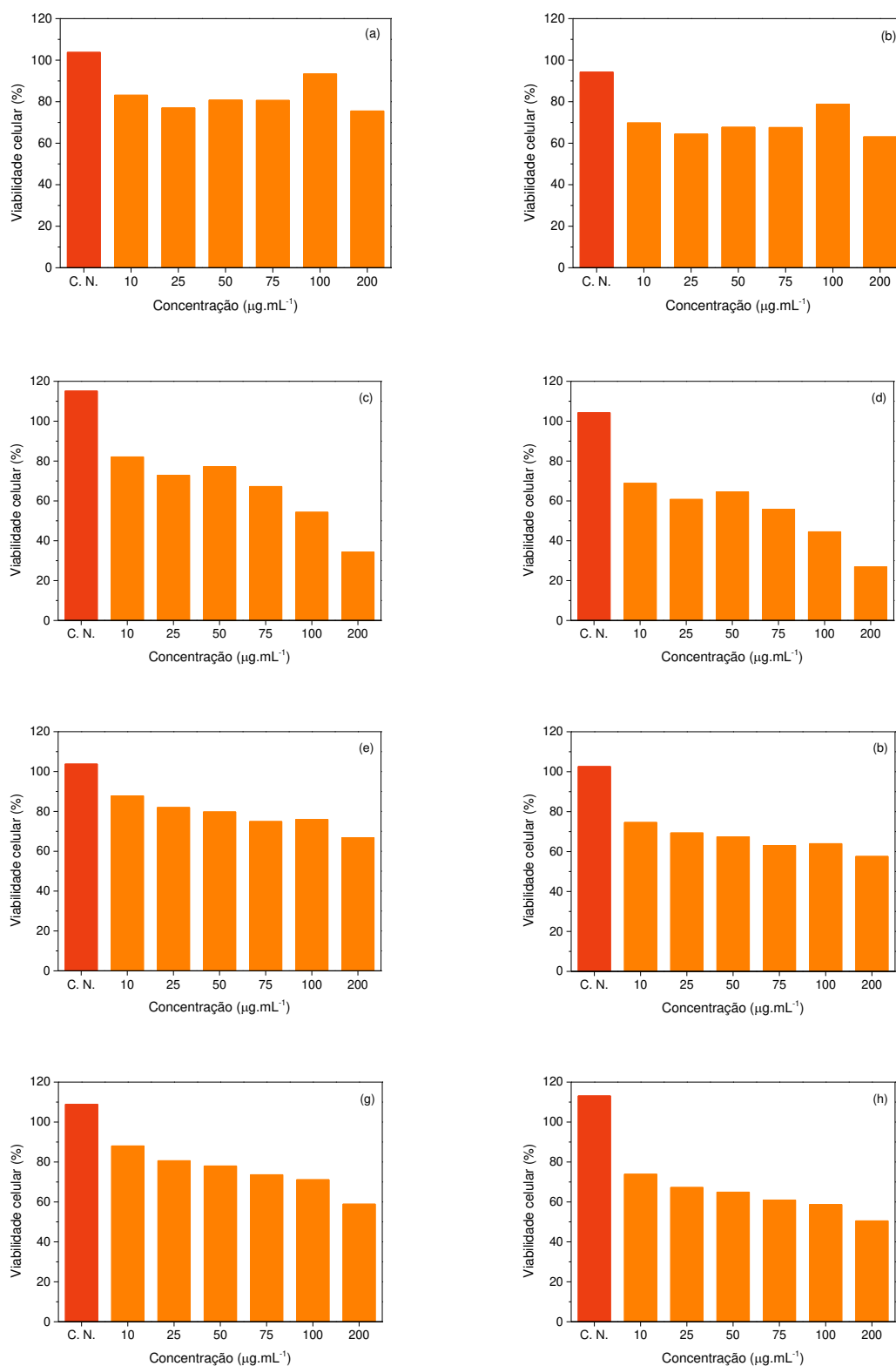
Figura 59: Linhagens celulares de (a) fibroblastos humano (GM0749), (b) adenocarcinoma mamário (MCF-7) e (c) Carcinoma de colo do útero (HeLa).



Para tanto, num primeiro momento, será apresentado o perfil de controle de viabilidade celular da linhagem GM0749, células normais, uma vez que a estas estão associados ao potencial citotóxico das nanopartículas e futuras aplicações *in vivo* (Figura 60). Para compreensão dos resultados, a partir de então designaremos as amostras por código, que relaciona-se ao tipo de recobrimento e método de obtenção das nanopartículas. Assim, A, B, C e D representaram as amostras $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au_{TM}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@CTBA_{TM}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au_{MW}$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@CTBA_{MW}$, respectivamente. Onde, TM representa método de termólise e MW micro-ondas.

Não obstante, para todos os ensaios de MTT, o composto DMSO (2%) foi usado como controle positivo (morte celular) com $n = 3$ e análise de variância *teste t de Student*, na qual $p < 0,01$.

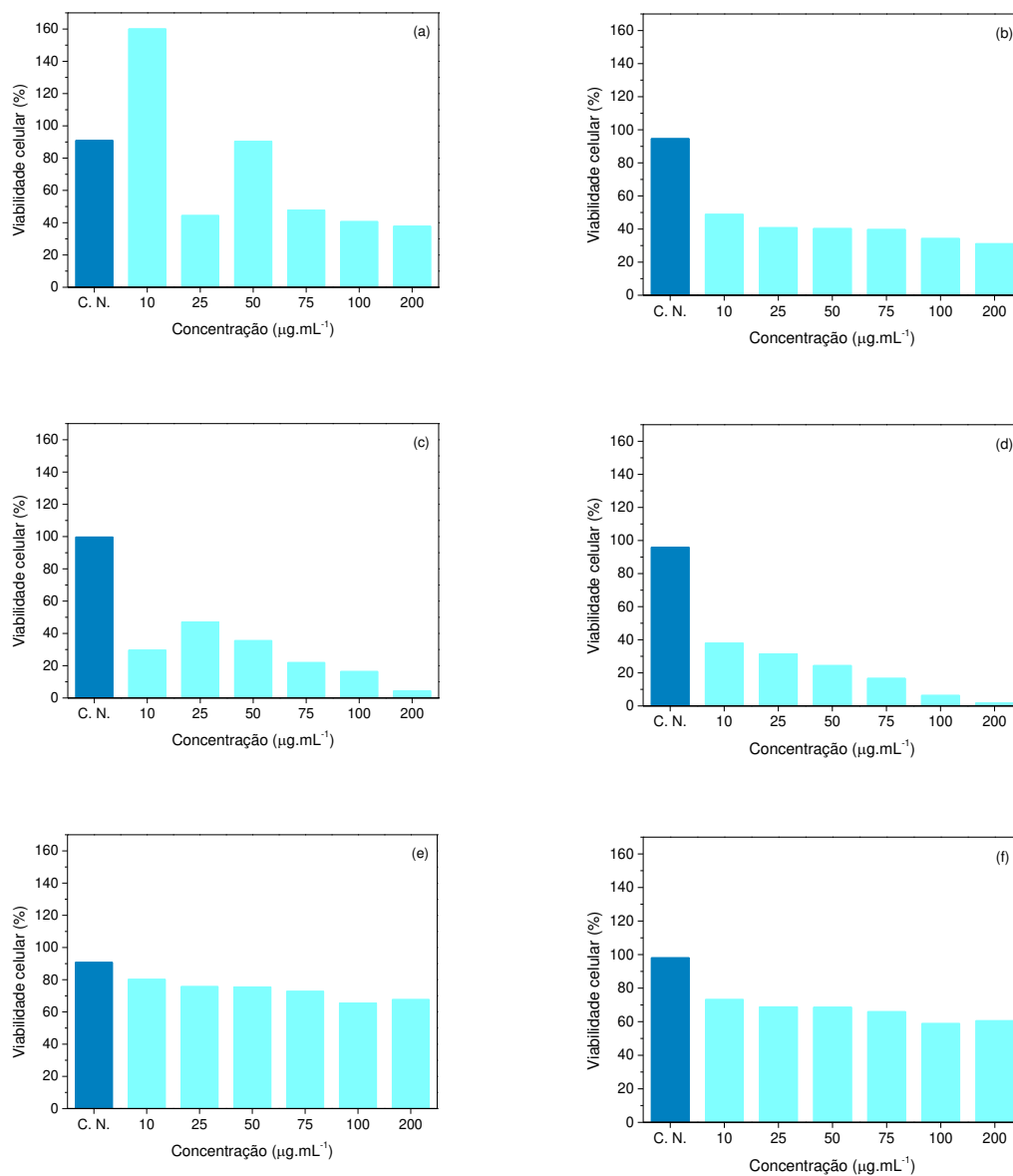
Figura 60: Viabilidade celular para os compostos A, B, C e D frente às células GM. (a) A/24 h, (b) A/48 h, (c) B/24 h, (d) B/48 h, (e) C/24 h, (f) C/48 h, (g) D/24 h e (h) D/48 h.



Os resultados de citotoxicidade para as nanopartículas A, C e D supracitadas não apresentaram redução de viabilidade significativa, independentemente da concentração de nanopartículas no sistema celular e do tempo de incubação. Tal resultado é um indicativo do

forte caráter biocompatível das nanopartículas frente a sistemas biológicos. Diante desse resultado, foi também avaliada a viabilidade das nanopartículas com as linhagens de células neoplásicas, conforme apresentada nas Figura 61 e 62.

Figura 61: Efeito citotóxico dos compostos A, B, C e D frente às células neoplásicas humanas MCF-7 (a) A/24 h, (b) A/48 h, (c) B/24 h, (d) B/48 h, (e) C/24 h e (f) C/48 h, (g) D/24 h e (h) D/48 h.



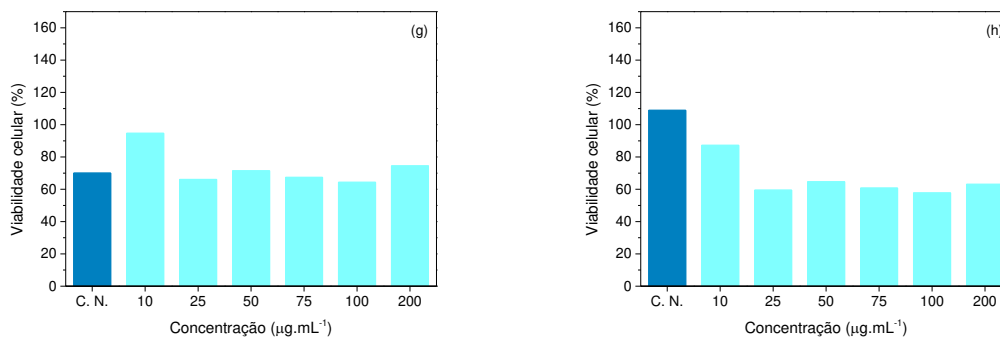
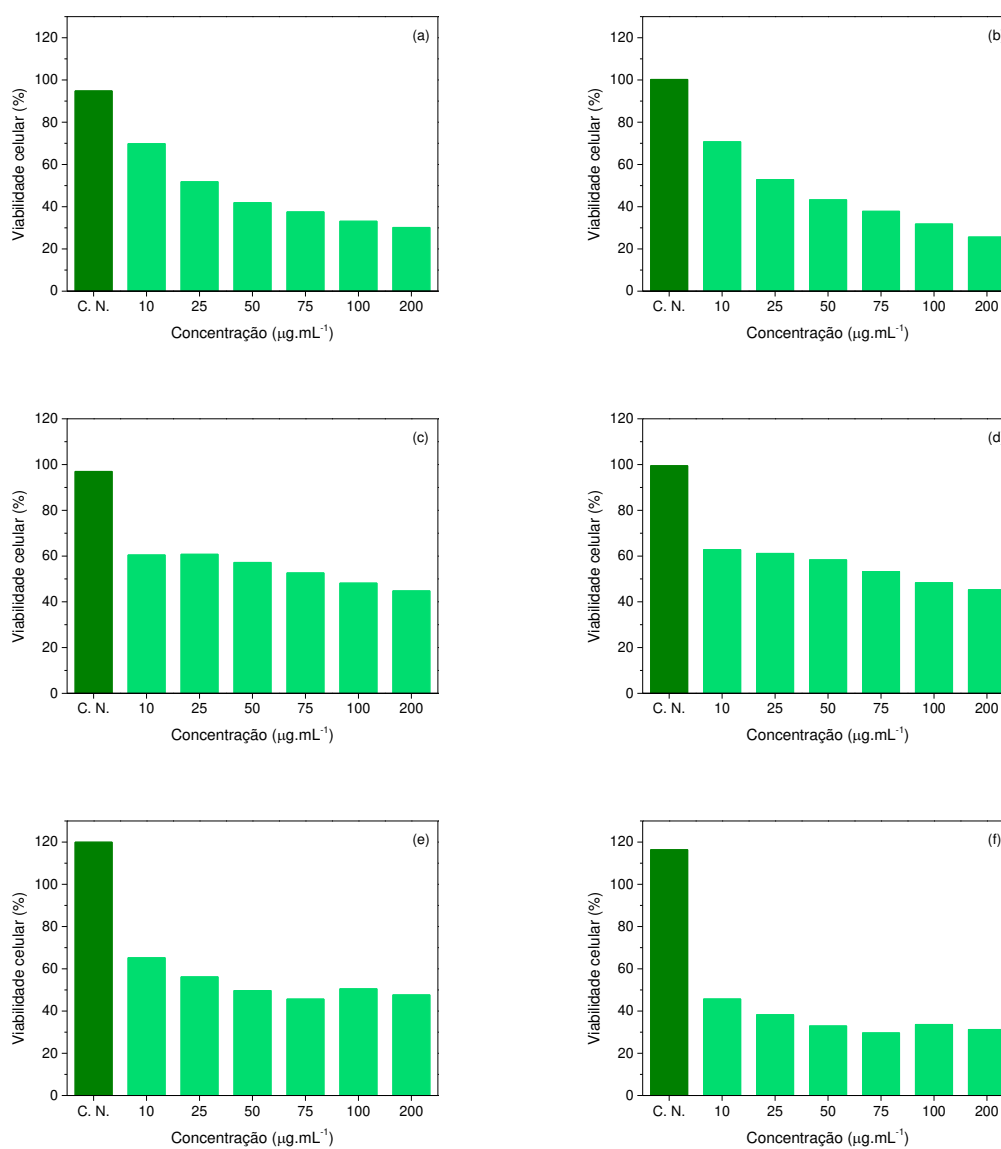
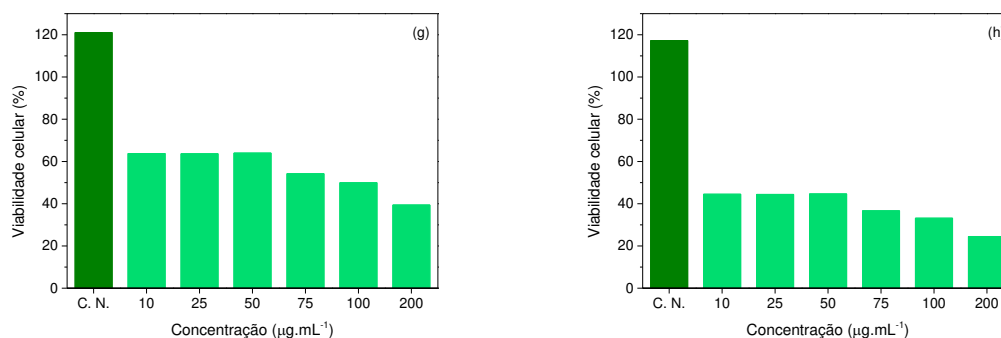


Figura 62: Efeito citotóxico dos compostos A, B, C e D frente às células neoplásicas humanas HeLa. (a) A/24 h, (b) B/48 h, (c) B/24 h, (d) B/48 h, (e) C/24 h e (f) C/48 h, (g) D/24 h e (h) D/48 h.





Todos os compostos testados foram capazes de reduzir a viabilidade das linhagens de células neoplásicas, sendo que os compostos A e B mostraram-se mais eficiência para as células MCF-7; enquanto, C e D para as células de HeLa.

De acordo com as Figuras 61 e 62, mesmo quando em baixa concentração (10 $\mu\text{g.mL}^{-1}$), os materiais foram capazes de inibir o crescimento das linhagens em aproximadamente 60% (compostos A e B) e 55% (compostos C e D), após períodos de 24 e 48 h, respectivamente. Ademais, a linhagem MCF-7 foi a que mostrou maior resistência frente ao composto C quando comparada as demais linhagens celulares testadas.

Diante do caráter biocompatível apresentado pelos compostos A, B, C e D, frente as células GM, MCF-7 e HeLa, foi determinado a concentração inibitória para 50% (IC_{50}) para cada linhagem celular (Tabela 19). Vale pontuar que tal valor fornece um parâmetro de dose-resposta da concentração segura a ser administrada, sem que haja prejuízo ao equilíbrio biológico do hospedeiro; contudo, sendo esta capaz de proporcionar 50% da resposta pretendida – neste caso, 50% da morte celular para cada linhagem de células neoplásicas.

Tabela 19: Concentração inibitória para 50% de células GM, MCF-7 e HeLa com tempo de incubação de 24 e 48 horas de tratamento com os compostos A, B, C e D.

Composto	GM IC_{50} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		MCF-7 IC_{50} ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)		HeLa ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	
	24h	48h	24h	48h	24h	48h
A	307,9	213,6	34,9	29,7	35,4	30,6
B	59,3	49,7	10,9	9,2	66,7	63,8
C	213,1	125,3	216,4	119,0	29,8	15,8
D	146,6	78,2	210,0	91,5	40,4	20,8

Avaliando os resultados para IC_{50} , observa-se que para as células sadias - aqui representadas pela linhagem GM - após 24 h de incubação, os compostos B (HeLa), C (MCF-7) e D (MCF-7) apresentam efeito toxicológico se administrados nos valores de suas IC_{50} . Já para o tempo de 48 h, os compostos B (HeLa) e D (MCF-7) apresentam mesmo

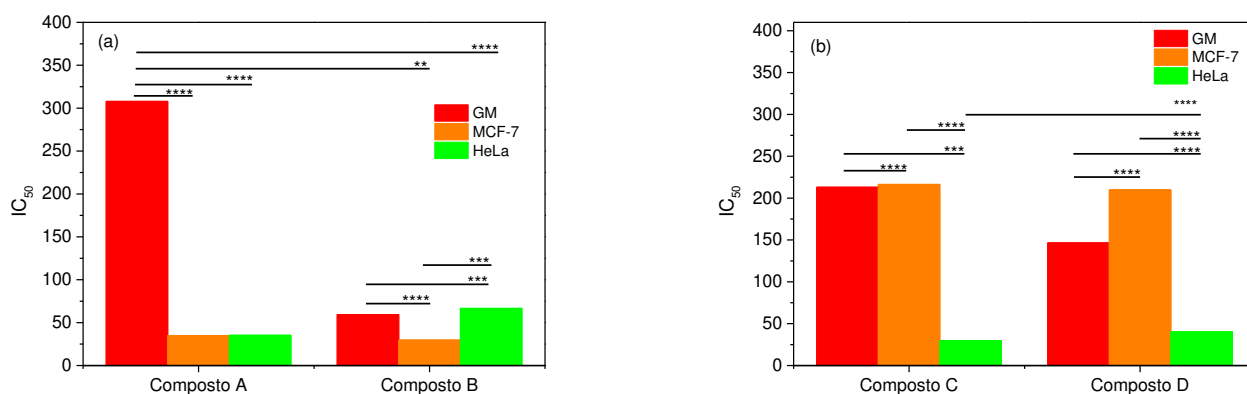
comportamento. O que indica que se tais compostos fossem utilizados requisitariam concentração inferiores à IC_{50} , mas apresentariam valores de eficiência abaixo de 50% de mortalidade para as células neoplásicas. Keshkar. *et al.* (2018) atribui ao caráter menos tóxico à liberação controlada de íons Fe^{+2} ao meio celular e maior toxicidade à alta liberação de Fe^{+2} .

Em contrapartida, os valores de IC_{50} para os demais compostos nos tempos de incubação de 24 e 48 h ocasionam a mortalidade de 50% das células neoplásicas, usando valores baixos de concentração, indicando que tais compostos apresentam alta seletividade frente às células analisadas.

Assim, os resultados sugerem que o efeito toxicológico para as células neoplásicas é maior para as nanopartículas recobertas com ouro ($Fe_3O_4@Au_TM$ e $Fe_3O_4@Au_MW$), quando comparado com as nanopartículas recobertas somente com CTBA ($Fe_3O_4@CTBA_TM$ e $Fe_3O_4@CTBA_MW$).

A partir dos dados de IC_{50} foi realizada a avaliação de significância estatística entre as linhagens neoplásicas aplicadas ao estudo (Figura 63).

Figura 63: Avaliação de significância estatística para os compostos (a) A e B e (b) C e D, em função das linhagens neoplásicas, com base no valor de IC_{50} . Os dados foram obtidos via ANOVA $**P < 0,01$.



Para o estudo, utilizou-se os valores de IC_{50} para o tempo de incubação de 24 h, considerando que este é o menor tempo previsto para permanência do material em contato com o sistema biológico. A análise foi conduzida via método ANOVA, com múltiplas comparações entre as interações dos compostos analisados para o tempo de incubação de 24 h.

A análise do gráfico, baseia-se na quantidade de interações resultante entre dois sistemas interagentes (graficamente representado por asteriscos). Nesse sentido, quanto maior a quantidade de asteriscos (*), maior será a significância entre os sistemas. De forma geral, as

nanopartículas com e sem recobrimento com ouro apresentaram alto grau de diferença estatística com exceção da interação entre MCF-7 (Composto A)/MCF-7 (Composto B) e GM (Composto C)/HeLa (Composto C) apresentaram diferenças; todavia, mais atenuada em comparação com as demais interações.

Dentre todos os sistemas, somente a interação HeLa (Composto A)/MCF-7 (Composto A) foi o único que não apresentou diferenciação estatística, ou seja, o percentual de mortalidade alcançado para o composto A para as células destas linhagens com tempo de incubação de 24 h são equivalentes. Já para as demais interações, os resultados de alto grau de diferenciação estatística indicam reforçam o que já havia sido considerado na viabilidade celular, os compostos apresentam relação de dose-dependência e tempo-dependência.

Diante dos resultados, têm-se que as nanopartículas revestidas com ouro e sintetizadas por termólise e micro-ondas apresentam alvos de aplicação distintos conforme Tabela 20.

Tabela 20: Aplicações passíveis às nanopartículas revestidas com ouro obtidas com termólise e micro-ondas.

Tipo de método aplicado	Aplicação	
	Termomagnética (ΔT)	Biológica ($10 \mu\text{g.mL}^{-1}$)
Termólise	0,7	HeLa 24h e MCF-7 24h
Micro-ondas	2	HeLa 24h

As aplicações para as nanopartículas estão diretamente relacionadas com o tamanho médio de cristalino, comportamento superparamagnético e interação dos agentes de recobrimento com o meio biológico, no caso de estruturas do tipo core@shell. Desta forma, nesse estudo, as nanopartículas obtidas via termólise, $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au_{TM}$, apresentam uma inclinação para aplicação em processo de hipertermia magnética, uma vez que apresenta alta seletividade para ambas linhagens de células neoplásicas analisadas. Em contrapartida, as nanopartículas obtidas via micro-ondas, $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au_{MW}$, apresenta maior potencialidade na geração de calor, no entanto a quantidade gerada é abaixo daquela requerida para promover a elevação da temperatura corpórea entre 41 – 43 °C. Todavia, caracteriza-as como forte candidata para processo de entrega de drogas direcionada.

CAPÍTULO 9. CONCLUSÃO

- A variação de temperatura para o processo de oxidação por recozimento utilizado para as reações com FeCl_3 , indicou a temperatura de 125 °C como melhor condição reacional para a obtenção de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ monofásica devido a formação de outras fases de óxido de ferro para as demais temperaturas. Quanto o recobrimento da superfície, observou modos vibracionais referente ao ácido oleico para todas as amostras sintetizadas, inferindo o recobrimento destas. As medidas magnéticas indicaram comportamento superparamagnético para as temperaturas de 125 e 150°C. No entanto, devido a presença da fase de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ monofásica somente para a temperatura de 125 °C, esta se apresenta como a melhor condição reacional.
- O estudo da influência do precursor metálico na síntese de termólise aplicada para a obtenção de nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, mostrou que os ânions dos precursores determinam a reatividade e, por conseguinte, a formação do tipo de óxido de ferro a ser formado. Desta forma, dentre os precursores metálicos estudados somente o *tris*-acetilacetato de ferro (III) mostrou-se ávido para formação de $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ monofásica.
- Os resultados para efeito de solvente, indicou uma melhor adequação dos parâmetros de reação para o 1-octadeceno, visto que tal solvente apresenta menor ponto de ebulição, favorecendo assim uma maior interação entre as espécies químicas do reagente;
- A partir da análise dos difratogramas para as amostras em função do tempo de reação, verificou-se a presença monofásica da $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ para todas as amostras. Os resultados do refinamento *Rietveld* indicaram a formação de partículas dentro da escala nanométrica. Em suma, o acréscimo no tempo de reação inferiu um maior tamanho de partícula, sendo o tempo de 2 horas escolhido como melhor parâmetro para a síntese, tendo em vista uma melhor organização estrutural para a $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$;
- Em relação ao efeito de agente redutor forte, a substituição da oleilamina pelo monoálcool, 1-dodecanol, apresentou melhores resultados de tamanho de cristalito conforme refinamento *Rietveld*, indicando um maior potencial redox em relação à oleilamina. Dentre as quantidades de álcool aplicadas no estudo, a concentração para 80 mmol apresentou melhor resultado.

- Quanto a potencialidade de geração de calor, as amostras $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas pelo método de termólise apresentaram diferenças entre o valor SAR entre si, sem demonstrar uma relação conforme o tamanho de partícula. No entanto, a amostra obtida para o tempo de 2 horas apresentou um maior valor de SAR;
- O método de termólise mostrou-se eficiente na obtenção das nanopartículas, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$, materiais monofásicos de estrutura espinélio de grupo espacial $Fd\bar{3}m$, com tamanho de cristalito na escala nanométrica, 12,3 nm, conforme indicado pelo refinamento de *Rietveld*. Ainda a respeito do refinamento de *Rietveld*, é possível inferir que os parâmetros de rede cristalina indicam uma boa organização estrutural a longo alcance sugerido, por exemplo, pelo baixo valor para microdeformação;
- A avaliação dos ajustes matemáticos para o refinamento das nanopartículas obtidas via metodologia por aquecimento por micro-ondas sugerem que a temperatura de 240 °C promove a geração de materiais com característica de espinélio monofásico, tamanho de cristalito dentro da escala nanométrica e com baixos valores para deformação da estrutura cristalina, sugerindo, portanto, alta adequação do método à síntese dos nanomateriais;
- A espectroscopia de absorção na região do Infravermelho (FTIR) apresentou modos vibracionais relativos à oleilamina e ácido oleico, indicando a quimissorção destes sobre a superfície das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ para ambos os métodos de síntese aplicados. Além de indicar interação do tipo quelato bidentado entre o ânion carboxilato e os átomos de ferro da superfície das nanopartículas;
- Os espectros Raman para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas para os métodos de termólise e micro-ondas indicam a ocorrência do processo de oxidação de Fe_3O_4 para a fase de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ conforme o aumento da intensidade de incidência do laser de trabalho. A partir da determinação do valor de intensidade para Fe_3O_4 foi possível identificar os cinco modos vibracionais concernentes à estrutura espinélio com grupo espacial $Fd\bar{3}m$ para ambos os métodos estudados, sendo fixados em 10 e 3,2 % da intensidade do laser para termólise e micro-ondas, respectivamente;
- A avaliação magnética revelou comportamento superparamagnético para as nanopartículas sintetizadas por termólise e micro-ondas, apresentando baixos valores de

campo coercivo (H_c) e magnetização remanente (M_r), característico de material nanométrico;

- O processo de transferência das nanopartículas $Fe_3O_4/AO/OM$ para o meio aquoso mostrou-se eficiente, sendo demonstrado pelos espectros de UV-vis que revelou modo referente a interação entre Fe/Br^- ;
- As nanopartículas recobertas com ouro para ambos os métodos de síntese foram obtidas via reação com $NaBH_4$. Estas nanopartículas, $Fe_3O_4@Au$, mostraram comportamento superparamagnético, todavia com redução da magnetização de saturação (M_r), mas ainda dentro da escala nanométrico;
- Os dados de geração de calor indicaram redução do valor de temperatura para as nanopartículas $Fe_3O_4@Au$ quando comparada com as nanopartículas $Fe_3O_4/AO/OM$, o que já era esperado devido o recobrimento das nanopartículas com ouro, material diamagnético;
- Os testes de citotoxicidade indicaram que as nanopartículas $Fe_3O_4/AO/OM$ e $Fe_3O_4@Au$ em meio aquoso apresentam biocompatibilidade com as linhagens celulares neoplásicas devido baixo grau de toxicidade associado às nanopartículas, indicando que tais materiais apresentam potencial para aplicações biomédicas. Avaliando os valores de IC_{50} para as nanopartículas sugerem que são dose-dependentes e tempo-dependentes.
- Embora as nanopartículas $Fe_3O_4@Au$ tenha sofrido redução quanto a magnetização de saturação devido ao recobrimento com ouro, apresentaram boa atividade frente aos sistemas biológicos estudados, o que indica que as nanopartículas sintetizadas tem potencial mesmo sem aplicação de campo magnético, condição para hipertermia magnética, sugerindo que os nanosistemas podem ser candidatos para a entrega de drogas de forma direcionada.

CAPÍTULO 10. TRABALHOS FUTUROS

A partir das análises dos dados deste trabalho percebeu-se que:

- Faz-se necessário a continuação do estudo da quantidade de energia liberada pelas nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$ aplicando diferentes campo e frequência, a fim de mapear a potencialidade das nanopartículas core@shell;
- Aplicar diferentes substratos como camadas biocompatíveis para sistemas biológicos no sentido de avaliar qual acarretará menos danos à atividade de geração de calor;
- Testar outras funcionalizações à superfície das nanopartículas core@shell como adição de outros metais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMAD, W. R. W.; MAMAT, M. H.; ZOOLFAKAR, A. S.; KHUSAIMI, Z.; RUSOP, M. A review on hematite α -Fe₂O₃ focusing on nanostructures, synthesis methods and applications. **Proceedings - 14th IEEE Student Conference on Research and Development: Advancing Technology for Humanity, SCORED 2016**, p. 2–7, 2017.

AHMADI, M.; ELMONGY, H.; MADRAKIAN, T. Nanomaterials as sorbents for sample preparation in bioanalysis: A review. **Analytica Chimica Acta**, v. 958, p. 1–21, 2017.

AHMED, S. A.; MALIK, M. A.; AL-THABAITI, S. A. Seedless synthesis and efficient recyclable catalytic activity of Ag@Fe nanocomposites towards methyl orange. **Applied Nanoscience**, v. 8, n. 3, p. 255–271, 2018.

AIVAZOGLU, E.; METAXA, E.; HRISTOFOROU, E. Microwave-assisted synthesis of iron oxide nanoparticles in biocompatible organic environment. **AIP Advances**, v. 8, n. 4, 2018.

ALI, A.; ZAFAR, H.; ZIA, M.; PHULL, A. R.; ALI, J. S.; HUSSAIN, A. Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles. **Nanotechnology, science and applications**, v. 9, p. 49–67, 2016.

ALVES, A. M. R. Desenvolvimento de nanopartículas magnéticas para tratamento de cancro: estudo da síntese e estabilização das soluções coloidais de Fe₃O₄. p. 70, 2012.

ÁNGELES-PASCUAL, A. et al. Structure, magnetic and cytotoxic behaviour of solvothermally grown Fe₃O₄@Au core-shell nanoparticles. **Materials Characterization**, v. 142, n. May, p. 237–244, 2018.

AQUINO, V. **A influência da anisotropia, diâmetro e interação dipolar na hipertermia magnética de nanoferritas Fe₃O₄: relaxação coletiva e a fração de nanopartículas responsáveis pela geração de calor.** [s.l.] Universidade Federal de Goiás, 2018.

ARANTES, F. R. Sistemas de nanopartículas magnéticos: estudos experimentais e simulações Monte Carlo. 2014.

ARNALDS, U. B. et al. A new look on the two-dimensional Ising model: Thermal artificial spins. **New Journal of Physics**, v. 18, n. 2, 2016.

ATTA, A. M.; EZZAT, A. O.; HASHEM, A. I. Synthesis and application of monodisperse hydrophobic magnetite nanoparticles as an oil spill collector using an ionic liquid. **RSC Advances**, v. 7, n. 27, p. 16524–16530, 2017.

BAHARUDDIN, A. A. et al. Mechanisms of highly stabilized ex-situ oleic acid-modified iron oxide nanoparticles functionalized with 4-pentynoic acid. **Materials Chemistry and Physics**, v. 203, p. 212–222, 2018.

BALAEV, D. A. et al. Superparamagnetic blocking of an ensemble of magnetite nanoparticles upon interparticle interactions. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 440, n. November 2016, p. 199–202, 2017.

BAÑOBRE-LÓPEZ, M.; TEIJEIRO, A.; RIVAS, J. Magnetic nanoparticle-based

hyperthermia for cancer treatment. **Reports of Practical Oncology and Radiotherapy**, v. 18, n. 6, p. 397–400, 2013.

BASUALTO, C. et al. Lanthanide sorbent based on magnetite nanoparticles functionalized with organophosphorus extractants. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 16, n. 3, 2015.

BAUMGARTNER, J.; FAIVRE, D. Iron solubility, colloids and their impact on iron (oxyhydr)oxide formation from solution. **Earth-Science Reviews**, v. 150, p. 520–530, 2015.

BAUTISTA, F. et al. Early clinical trials in paediatric oncology in Spain: a nationwide perspective. **Anales de Pediatría**, v. 87, n. 3, p. 155–163, 2017.

BEAR, J. C. et al. A low cost synthesis method for functionalised iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia from readily available materials. **Faraday Discussions**, v. 175, p. 83–95, 2014.

BEIK, J. et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 205–221, 2016.

BERMEO VARON, L. A.; BARRETO ORLANDE, H. R.; ELIÇABE, G. E. Estimation of state variables in the hyperthermia therapy of cancer with heating imposed by radiofrequency electromagnetic waves. **International Journal of Thermal Sciences**, v. 98, p. 228–236, 2015.

BHATIA, S. **Natural polymer drug delivery systems: Nanoparticles, plants, and algae**. [s.l.: s.n.].

BHOWMIK, R. N.; VIJAYASRI, G.; SINHA, A. K. Study of magnetic field induced spin order in diluted antiferromagnetic states in a Ga doped α -Fe₂O₃ system prepared by a chemical route and air annealing. **RSC Advances**, v. 6, n. 114, p. 112960–112970, 2016.

]

BINI, R. D. **DESENVOLVIMENTO DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA PARA APLICAÇÕES BIOLÓGICAS: PROPRIEDADES ESTRUTURAIS, MICROESTRUTURAIS E MAGNÉTICAS**. [s.l.] Universidade Estadual de Maringá, 2016.

BRÁZDA, P. et al. α -Fe₂O₃ versus β -Fe₂O₃: Controlling the phase of the transformation product of ϵ -Fe₂O₃ in the Fe₂O₃/SiO₂ system. **Crystal Growth and Design**, v. 14, n. 3, p. 1039–1046, 2014.

BROK, E. et al. Spin orientation in solid solution hematite-ilmenite. **American Mineralogist**, v. 102, n. 6, p. 1234–1243, 2017.

CAI, W.; WAN, J. Facile synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles in liquid polyols. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 305, n. 2, p. 366–370, 2007.

CAMPOS, E. A. et al. Synthesis, characterization and applications of iron oxide nanoparticles - A short review. **Journal of Aerospace Technology and Management**, v. 7, n. 3, p. 267–276, 2015.

CANNAS, C. et al. CoFe₂O₄ and CoFe₂O₄/SiO₂ core/shell nanoparticles: Magnetic and

- spectroscopic study. **Chemistry of Materials**, v. 22, n. 11, p. 3353–3361, 2010.
- CASTRO, V. F.; CELESTINO, J.; QUEIROZ, A. A. A. DE. 63-219-1-Pb. v. 4, n. 1, p. 79–82, 2010.
- CERRILLO, C. et al. Key challenges for nanotechnology: Standardization of ecotoxicity testing. **Journal of Environmental Science and Health - Part C Environmental Carcinogenesis and Ecotoxicology Reviews**, v. 35, n. 2, p. 104–126, 2017.
- CHANG, D. et al. Biologically targeted magnetic hyperthermia: Potential and limitations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, n. AUG, 2018.
- CHARAGHVANDI, R. K. et al. Redefining radiotherapy for early-stage breast cancer with single dose ablative treatment: A study protocol. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 1–9, 2017.
- CHEN, Y. L.; CHANG, M. C.; CHENG, W. F. Metronomic chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. **Cancer Letters**, v. 400, p. 282–292, 2017.
- CHESNEL, K. et al. Particle size effects on the magnetic behaviour of 5 to 11 nm Fe₃O₄ nanoparticles coated with oleic acid. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 521, n. 1, p. 4–7, 2014.
- CHOU, C.-K. Chou (1990).pdf. **INT. J. HYPERTHERMIA**, p. 367–370, 1990.
- CHRISTOFORIDIS, K. C. et al. Synthesis and photocatalytic application of visible-light active β -Fe₂O₃/g-C₃N₄ hybrid nanocomposites. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 187, p. 171–180, 2016.
- CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. Electronic, Electrical and Magnetic Properties and Colour. **The Iron Oxides**, p. 111–137, 2004.
- CORREA-DUARTE, M. A. et al. Control of Packing Order of Self-Assembled Monolayers of Magnetite Nanoparticles with and without SiO₂ Coating by Microwave Irradiation. p. 6430–6435, 1998.
- CUNHA, S.; SUPERIOR, E. Aplicação de Nanopartículas Magnéticas em Hipertermia Novembro 2014. 2014.
- DANNO, T. et al. Formation mechanism of nano-crystalline β -Fe₂O₃ particles with bixbyite structure and their magnetic properties. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 200, n. SECTION 8, 2010.
- DANNO, T. et al. Crystal structure of β -Fe₂O₃ and topotactic phase transformation to α -Fe₂O₃. **Crystal Growth and Design**, v. 13, n. 2, p. 3–7, 2013.
- DAREZERESHKI, E. et al. Synthesis of magnetite nanoparticles from iron ore tailings using a novel reduction-precipitation method. **Journal of Alloys and Compounds**, 2018.
- DARWISH, M. S. A. Effect of carriers on heating efficiency of oleic acid-stabilized magnetite nanoparticles. **Journal of Molecular Liquids**, v. 231, p. 80–85, 2017.

- DATTA, N. R. et al. Local hyperthermia combined with radiotherapy and/or chemotherapy: recent advances and promises for the future. **Cancer treatment reviews**, v. 41, n. 9, p. 742–53, 2015.
- DE MENDONÇA, E. S. D. T. et al. Effects of silica coating on the magnetic properties of magnetite nanoparticles. **Surfaces and Interfaces**, v. 14, p. 34–43, 1 mar. 2019.
- DE SOUZA, K. C.; MOHALLEM, N. D. S.; DE SOUSA, E. M. B. Nanocompósitos magnéticos: Potencialidades de aplicações em biomedicina. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1692–1703, 2011.
- DOBROWOLSKA, P. et al. Application of turkevich method for gold nanoparticles synthesis to fabrication of SiO_2/Au and TiO_2/Au core-shell nanostructures. **Materials**, v. 8, n. 6, p. 2849–2862, 2015.
- DONG, H.; CHEN, Y. C.; FELDMANN, C. Polyol synthesis of nanoparticles: status and options regarding metals, oxides, chalcogenides, and non-metal elements. **Green Chemistry**, v. 17, n. 8, p. 4107–4132, 2015.
- DUBROVSKIY, A. A. et al. Size effects in the magnetic properties of $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles. **Journal of Applied Physics**, v. 118, n. 21, 2015.
- DURÁN, N.; MARCATO, P. D. Nanobiotechnology perspectives. Role of nanotechnology in the food industry: A review. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 48, n. 6, p. 1127–1134, 2013.
- EBRAHIMI, M. On the temperature control in self-controlling hyperthermia therapy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 416, p. 134–140, 2016.
- EFFENBERGER, F. B. et al. Economically attractive route for the preparation of high quality magnetic nanoparticles by the thermal decomposition of iron(III) acetylacetonate. **Nanotechnology**, v. 28, n. 11, 2017.
- EL MENDILI, Y. et al. Structural behavior of laser-irradiated $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanocrystals dispersed in porous silica matrix: $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ to $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ phase transition and formation of $\epsilon\text{-Fe}_2\text{O}_3$. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 17, n. 1, p. 597–609, 2016.
- EMENS, L. A. et al. Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. **European Journal of Cancer**, v. 81, p. 116–129, 2017.
- FARAUDO, J. et al. Predicting the Self-Assembly of Superparamagnetic Colloids under Magnetic Fields. **Advanced Functional Materials**, v. 26, n. 22, p. 3837–3858, 2016.
- FERNÁNDEZ-BARAHONA, I.; MUÑOZ-HERNANDO, M.; HERRANZ, F. Microwave-Driven Synthesis of Iron-Oxide Nanoparticles for Molecular Imaging. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1224, 2019.
- FIDANZI-DUGAS, C. et al. Analysis of the in vitro and in vivo effects of photodynamic therapy on prostate cancer by using new photosensitizers, protoporphyrin IX-polyamine derivatives. **Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects**, v. 1861, n. 7, p. 1676–1690, 2017.

GAO, S. et al. Local hyperthermia in head and neck cancer: mechanism, application and advance. **Oncotarget**, v. 7, n. 35, 2016.

GAVILÁN, H. et al. How shape and internal structure affect the magnetic properties of anisometric magnetite nanoparticles. **Acta Materialia**, v. 125, p. 416–424, 2017.

GEORGIADOU, V. et al. Oleylamine as a beneficial agent for the synthesis of CoFe₂O₄ nanoparticles with potential biomedical uses. **Journal of the Chemical Society. Dalton Transactions**, v. 43, n. 17, p. 6377–6388, 2014.

GLEICY, L. et al. As nanopartículas de óxidos de ferro magnéticos na terapia do câncer 1. p. 70–84, 2015.

GRILLONE, A.; CIOFANI, G. Magnetic Nanotransducers in Biomedicine. **Chemistry - A European Journal**, v. 23, n. 64, p. 16109–16114, 2017.

GUARDIA, P. et al. Surfactant effects in magnetite nanoparticles of controlled size. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 316, n. 2 SPEC. ISS., p. 756–759, 2007.

HACHANI, R. et al. Polyol synthesis, functionalisation, and biocompatibility studies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles as potential MRI contrast agents. **Nanoscale**, v. 8, n. 6, p. 3278–3287, 2016.

HAMMOND, O. S. et al. Microwave-assisted deep eutectic-solvothermal preparation of iron oxide nanoparticles for photoelectrochemical solar water splitting. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 5, n. 31, p. 16189–16199, 2017.

HANSEN, M. F.; MØRUP, S. Estimation of blocking temperatures from ZFC/FC curves. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 203, n. 1–3, p. 214–216, 1999.

HARACZ, S. et al. Effect of surfactant for magnetic properties of iron oxide nanoparticles. **Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms**, v. 364, p. 120–126, 2015.

HARNCHANA, V. et al. Facile and economical synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles coated with oleic acid using sonochemical route. **Materials Today: Proceedings**, v. 5, n. 6, p. 13995–14001, 2018.

HARRIS, R. A.; SHUMBULA, P. M.; VAN DER WALT, H. Analysis of the interaction of surfactants oleic acid and oleylamine with iron oxide nanoparticles through molecular mechanics modeling. **Langmuir**, v. 31, n. 13, p. 3934–3943, 2015.

HASANY, S. F. et al. Iron oxide magnetic nanoparticles: A short review. **AIP Conference Proceedings**, v. 1502, n. 1, p. 298–321, 2012.

HEDAYATNASAB, Z.; ABNISA, F.; DAUD, W. M. A. W. Review on magnetic nanoparticles for magnetic nanofluid hyperthermia application. **Materials and Design**, v. 123, p. 174–196, 2017.

HEILIGTAG, F. J.; NIEDERBERGER, M. The fascinating world of nanoparticle research. **Materials Today**, v. 16, n. 7–8, p. 262–271, 2013.

HERTEL, R. Ultrafast domain wall dynamics in magnetic nanotubes and nanowires. **Journal of Physics Condensed Matter**, v. 28, n. 48, p. 483002, 2016.

HOANG, T.; LAZARIAN, A. Polarization of Magnetic Dipole Emission and Spinning Dust Emission From Magnetic Nanoparticles. **The Astrophysical Journal**, v. 821, n. 2, p. 91, 2016.

HOSSEINZADEH, R.; KHORSANDI, K.; JAHANSHIRI, M. Combination photodynamic therapy of human breast cancer using salicylic acid and methylene blue. **Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 184, p. 198–203, 2017.

HUFSCHMID, R. et al. Synthesis of phase-pure and monodisperse iron oxide nanoparticles by thermal decomposition. **Nanoscale**, v. 7, n. 25, p. 11142–11154, 2015.

IVASHCHENKO, O. et al. Applied Surface Science Fourier transform infrared and Raman spectroscopy studies on magnetite / Ag / antibiotic nanocomposites. **Applied Surface Science**, v. 364, p. 400–409, 2016.

IYENGAR, S. J. et al. RSC Advances Colloidal properties of water dispersible magnetite nanoparticles by photon correlation spectroscopy †. p. 14393–14402, 2016.

JHA, S.; SHARMA, P. K.; MALVIYA, R. Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment. **Achievements in the Life Sciences**, v. 10, n. 2, p. 161–167, 2016.

JOVIĆ ORSINI, N. et al. Magnetic and power absorption measurements on iron oxide nanoparticles synthesized by thermal decomposition of Fe(acac)₃. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 449, p. 286–296, 2018.

K., A.; S.F., Z. Treating cancer with heat: Hyperthermia as promising strategy to enhance apoptosis. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 63, n. 4, p. 504–508, 2013.

KALSKA-SZOSTKO, B. et al. Thermal treatment of magnetite nanoparticles. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 6, n. 1, p. 1385–1396, 2015.

KANDASAMY, G.; MAITY, D. Recent advances in superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs) for in vitro and in vivo cancer nanotheranostics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 2, p. 191–218, 2015.

KARAMI, C.; TAHER, M. A. A catechol biosensor based on immobilizing laccase to Fe₃O₄@Au core-shell nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 129, p. 84–90, 15 maio 2019.

KARAMIPOUR, S.; SADJADI, M. S.; FARHADYAR, N. Spectrochimica Acta Part A : Molecular and Biomolecular Spectroscopy Fabrication and spectroscopic studies of folic acid-conjugated Fe₃O₄@Au core – shell for targeted drug delivery application. v. 148, p. 146–155, 2015.

KARIM, E. /Nanotechnology within the Legal and Regulatory Framework: An Introductory Overview NANOTECHNOLOGY WITHIN THE LEGAL AND REGULATORY FRAMEWORK: AN INTRODUCTORY OVERVIEW. **Malayan Law Journal Articles**, v. 3, n. 3, p. 1–12, 2014.

KASHEVSKY, B. E. et al. Magnetic hyperthermia with hard-magnetic nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 380, p. 335–340, 2015.

KASHOFER, K.; REGAUER, S. Analysis of full coding sequence of the TP53 gene in invasive vulvar cancers: Implications for therapy. **Gynecologic Oncology**, v. 146, n. 2, p. 314–318, 2017.

KELLY, C. H. W.; LEIN, M. Choosing the right precursor for thermal decomposition solution-phase synthesis of iron nanoparticles: tunable dissociation energies of ferrocene derivatives. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 47, p. 32448–32457, 2016.

KHAN, I.; SAEED, K.; KHAN, I. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian Journal of Chemistry**, 2017.

KIM OANH VUONG, T. et al. Synthesis of high-magnetization and monodisperse Fe₃O₄ nanoparticles via thermal decomposition. **Materials Chemistry and Physics**, v. 26, p. 1–8, 2015.

]

KLEKOTKA, U. et al. Surfactant dependence on physicochemical properties of magnetite nanoparticles. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 537, n. August 2017, p. 452–459, 2018.

KNOBEL, M. et al. Effects of magnetic interparticle coupling on the blocking temperature of ferromagnetic nanoparticle arrays. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 353, n. 8–10, p. 743–747, 15 abr. 2007.

KNOBEL, M. et al. Nanostructured Vacuum Arc Deposited Titanium Coatings. v. 8, n. 6, 2017.

KOO, K. N. et al. Preparation and characterization of superparamagnetic magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles: A short review. **Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences**, v. 15, n. 1, p. 23–31, 2019.

KOPANJA, L. et al. Sol-gel combustion synthesis, particle shape analysis and magnetic properties of hematite (α -Fe₂O₃) nanoparticles embedded in an amorphous silica matrix. **Applied Surface Science**, v. 362, p. 380–386, 2016.

LABZOUR, A. et al. Preface: International Conference on Recent Trends in Physics (ICRTP 2016). **Journal of Physics: Conference Series**, v. 755, n. 1, p. 4–11, 2017.

LAHIRI, B. B.; MUTHUKUMARAN, T.; PHILIP, J. Magnetic hyperthermia in phosphate coated iron oxide nanofluids. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 407, p. 101–113, 2016.

LAI, C. W. et al. Iron oxide nanoparticles decorated oleic acid for high colloidal stability. **Advances in Polymer Technology**, v. 37, n. 6, p. 1712–1721, 2018.

LAPIN, N. A. et al. The effects of non-invasive radiofrequency electric field hyperthermia on biotransport and biodistribution of fluorescent [60]fullerene derivative in a murine orthotopic model of breast adenocarcinoma. **Journal of Controlled Release**, v. 260, n. January, p. 92–99, 2017.

LASSENBERGER, A. et al. Monodisperse Iron Oxide Nanoparticles by Thermal Decomposition: Elucidating Particle Formation by Second-Resolved in Situ Small-Angle X-ray Scattering. **Chemistry of Materials**, v. 29, n. 10, p. 4511–4522, 2017.

LAURENT, S. et al. Magnetic fluid hyperthermia: Focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 166, n. 1–2, p. 8–23, 2011.

]

LEE, C. W.; JUNG, S. S.; LEE, J. S. Phase transformation of β -Fe₂O₃ hollow nanoparticles. **Materials Letters**, v. 62, n. 4–5, p. 561–563, 2008.

LEE, J. et al. Size Dependence of Metal-Insulator Transition in Stoichiometric Fe₃O₄ Nanocrystals. **Nano Letters**, v. 15, n. 7, p. 4337–4342, 2015.

LENIN, R.; DADWAL, A.; JOY, P. A. Thermal conductivity studies on magnetite nanofluids coated with short-chain and long-chain fatty acid surfactants. **Bulletin of Materials Science**, v. 41, n. 5, 2018.

LI, W. et al. Hormone therapy and lung cancer mortality in women: Systematic review and meta-analysis. **Steroids**, v. 118, p. 47–54, 2017.

LI, Y. et al. Magnetic-core@dual-functional-shell nanocomposites with peroxidase mimicking properties for use in colorimetric and electrochemical sensing of hydrogen peroxide. **Microchimica Acta**, v. 186, n. 1, 2019.

LIANG, Y. J. et al. Ultrafast Preparation of Monodisperse Fe₃O₄ Nanoparticles by Microwave-Assisted Thermal Decomposition. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 33, p. 11807–11815, 2016.

LIANG, Y. J. et al. Size-dependent electromagnetic properties and the related simulations of Fe₃O₄ nanoparticles made by microwave-assisted thermal decomposition. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 530, n. July, p. 191–199, 2017.

LINH, P. H. et al. Dextran coated magnetite high susceptibility nanoparticles for hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 460, p. 128–136, 2018.

LÓPEZ-SÁNCHEZ, J. et al. Growth, structure and magnetism of ϵ -Fe₂O₃ in nanoparticle form. **RSC Advances**, v. 6, n. 52, p. 46380–46387, 2016.

LU, C. Y. et al. Ultra-fast microwave-assisted reverse microemulsion synthesis of Fe₃O₄@SiO₂ core-shell nanoparticles as a highly recyclable silver nanoparticle catalytic platform in the reduction of 4-nitroaniline. **RSC Advances**, v. 6, n. 91, p. 88762–88769, 2016.

LUNGHI, A. et al. The role of anharmonic phonons in under-barrier spin relaxation of single molecule magnets. **Nature Communications**, v. 8, p. 1–7, 2017.

M., K. et al. Original 1 1 (. v. 4, n. 8, p. 357–364, 2018.

MA, M. et al. Gold nanoparticles supported by amino groups on the surface of magnetite microspheres for the catalytic reduction of 4-nitrophenol. **Journal of Materials Science**, v. 54, n. 1, p. 323–334, 2019.

MACDONALD, R. L. Nanoparticles and Microparticles. **Neurosurgery**, v. 62, n. 1, p. 152–159, 2015.

MACHALA, L.; TUČEK, J.; ZBOŘIL, R. Polymorphous transformations of nanometric iron(III) oxide: A review. **Chemistry of Materials**, v. 23, n. 14, p. 3255–3272, 2011.

MAHDAVI, M. et al. Synthesis, surface modification and characterisation of biocompatible magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Molecules**, v. 18, n. 7, p. 7533–7548, 2013.

MAHHOUTI, Z. et al. Structural and magnetic properties of $\text{Co}_{0.7}\text{Ni}_{0.3}\text{Fe}_2\text{O}_4$ nanoparticles synthesized by sol–gel method. **Applied Physics A: Materials Science and Processing**, v. 122, n. 7, p. 0–6, 2016.

MAITY, D. et al. Synthesis of magnetite nanoparticles via a solvent-free thermal decomposition route. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 321, n. 9, p. 1256–1259, 2009.

MAJEED, A.; ZEESHAN, A.; HAYAT, T. Analysis of magnetic properties of nanoparticles due to applied magnetic dipole in aqueous medium with momentum slip condition. **Neural Computing and Applications**, v. 31, n. 1, p. 189–197, 2019.

MAKRIDIS, A. et al. A facile microwave synthetic route for ferrite nanoparticles with direct impact in magnetic particle hyperthermia. **Materials Science and Engineering C**, v. 63, p. 663–670, 2016.

MALLORY, M. et al. Therapeutic hyperthermia: The old, the new, and the upcoming. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 97, p. 56–64, 2016.

MANSOUR, H.; OMRI, K.; AMMAR, S. Structural, optical and magnetic properties of cobalt doped hematite nanoparticles. **Chemical Physics**, v. 525, n. June, 2019.

MANTSO, T. et al. Effects of hyperthermia as a mitigation strategy in DNA damage-based cancer therapies. **Seminars in Cancer Biology**, v. 37–38, p. 96–105, 2016.

MARÍN, T. et al. Influence of Surface Treatment on Magnetic Properties of Fe_3O_4 Nanoparticles Synthesized by Electrochemical Method. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 120, n. 27, p. 6634–6645, 2016.

MARTIN-HERNANDEZ, F.; HIRT, A. M. Evidence for weak ferromagnetic moment within the basal plane of hematite natural crystals at low temperature. **Geochemistry, Geophysics, Geosystems**, v. 14, n. 10, p. 4444–4457, 2013.

MEDRANO, J. J. A. et al. Evidence of particle-particle interaction quenching in nanocomposite based on oleic acid-coated Fe_3O_4 nanoparticles after over-coating with essential oil extracted from Croton cajucara Benth. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 466, n. July, p. 359–367, 2018.

MIR, N. et al. Synthesis and characterization of ZnO nanohemispheres via solution-phase thermal decomposition and its comparison with the solid-phase approach. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, v. 21, p. 884–888, 2015.

- MIRELES, L. K. et al. A comparative physicochemical, morphological and magnetic study of silane-functionalized superparamagnetic iron oxide nanoparticles prepared by alkaline coprecipitation. **International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 75, p. 203–211, 2016.
- MITRA, A. et al. Verwey transition in ultrasmall-sized octahedral Fe₃O₄ nanoparticles. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 118, n. 33, p. 19356–19362, 2014.
- MODY, V. et al. Introduction to metallic nanoparticles. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 2, n. 4, p. 282, 2010.
- MOISE, S. et al. The cellular magnetic response and biocompatibility of biogenic zinc- and cobalt-doped magnetite nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 7, n. November 2016, p. 1–11, 2017.
- MONDINI, S. et al. Colloidal stability of iron oxide nanocrystals coated with a PEG-based tetra-catechol surfactant. **Nanotechnology**, v. 24, n. 10, 2013.
- MOSCOSO-LONDOÑO, O. et al. Different approaches to analyze the dipolar interaction effects on diluted and concentrated granular superparamagnetic systems. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 428, n. January, p. 105–118, 2017.
- MOURDIKOU DIS, S.; LIZ-MARZA, L. M. 2013_Oleylamine in Nanoparticle Synthesis_Mourdikoudis, Liz-marza_Unknown.pdf. 2013.
- MOY, A. J.; TUNNELL, J. W. Combinatorial immunotherapy and nanoparticle mediated hyperthermia. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 114, p. 175–183, 2017.
- NAVROTSKY, A. N25 Navrotsky. Proc Nat Acad Sci 2004.pdf. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 33, p. 12096–12101, 2004.
- NEMATI, Z. et al. Superparamagnetic iron oxide nanodiscs for hyperthermia therapy: Does size matter? **Journal of Alloys and Compounds**, v. 714, p. 709–714, 2017.
- NGUYEN, N. U. Preparation of Magnetic Hydrogel By in-Situ Coprecipitation Process. **Vietnam Journal of Science and Technology**, v. 56, n. 1A, p. 167, 2018.
- NGUYEN, T. T.; MAMMERI, F.; AMMAR, S. Iron oxide and gold based magneto-plasmonic nanostructures for medical applications: A review. **Nanomaterials**, v. 8, n. 3, 2018.
- NIGAM, S.; BAHADUR, D. Dendrimer-conjugated iron oxide nanoparticles as stimuli-responsive drug carriers for thermally-activated chemotherapy of cancer. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 155, p. 182–192, 2017.
- NOH, J. et al. A density functional theory investigation of the electronic structure and spin moments of magnetite. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 15, n. 4, 2014.
- OHKOSHI, S. I. et al. Mesoscopic bar magnet based on ϵ -Fe₂O₃ hard ferrite. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1–10, 2016.

OROZCO-HENAO, J. M. et al. Effects of Nanostructure and Dipolar Interactions on Magnetohyperthermia in Iron Oxide Nanoparticles. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 120, n. 23, p. 12796–12809, 2016.

OZEL, F.; KOCKAR, H.; KARAAGAC, O. Growth of Iron Oxide Nanoparticles by Hydrothermal Process: Effect of Reaction Parameters on the Nanoparticle Size. **Journal of Superconductivity and Novel Magnetism**, v. 28, n. 3, p. 823–829, 2015.

PANTA, P. C. **Obtenção de nanopartículas de óxido de ferro por coprecipitação, sua estabilização com surfactantes e caracterização quanto à morfologia, cristalinidade e comportamento magnético.** [s.l.] Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2013.

PARIDAH, M. . et al. **We are IntechOpen , the world ' s leading publisher of Open Access books Built by scientists , for scientists TOP 1 %.** [s.l: s.n.]. v. i

PARVEEN, N.; CHO, M. H. Self-assembled 3D flower-like nickel hydroxide nanostructures and their supercapacitor applications. **Scientific Reports**, v. 6, n. June, p. 2–11, 2016.

PEREIRA, G. F. L. et al. Parametric Rietveld refinement and magnetic characterization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 456, p. 108–117, 2018.

PÉREZ, N. et al. Aggregation state and magnetic properties of magnetite nanoparticles controlled by an optimized silica coating. **Journal of Applied Physics**, v. 121, n. 4, 2017.

PETRACIC, O. Superparamagnetic nanoparticle ensembles. **Superlattices and Microstructures**, v. 47, n. 5, p. 569–578, 2010.

POLTE, J. Fundamental growth principles of colloidal metal nanoparticles - a new perspective. **CrystrEngComm**, v. 17, n. 36, p. 6809–6830, 2015.

RADU, T. et al. X-Ray Photoelectron Spectroscopic Characterization of Iron Oxide Nanoparticles. **Applied Surface Science**, v. 405, p. 337–343, 2017.

RAMOS GUIVAR, J. A. et al. 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.

RANOO, S. et al. Effect of initial susceptibility and relaxation dynamics on radio frequency alternating magnetic field induced heating in superparamagnetic nanoparticle dispersions. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 486, p. 165267, 2019.

REIS, R. F.; LOUREIRO, F. D. S.; LOBOSCO, M. 3D numerical simulations on GPUs of hyperthermia with nanoparticles by a nonlinear bioheat model. **Journal of Computational and Applied Mathematics**, v. 295, p. 35–47, 2016.

REN, G. et al. A new green synthesis of porous magnetite nanoparticles from waste ferrous sulfate by solid-phase reduction reaction. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 710, p. 875–879, 2017.

ROCA, A. G.; MORALES, M. P.; SERNA, C. J. Synthesis of Monodispersed Magnetite Particles From Different Organometallic Precursors. **IEEE Transactions on Magnetics**, v.

42, n. 10, p. 3025–3029, 2006.

RODRIGUES, E. C. et al. Pluronic® coated sterically stabilized magnetite nanoparticles for hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 416, p. 434–440, 2016.

SABOUR, B. One-step Electrochemical Preparation of Oleic Acid Capped Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles in Ethanol Medium and its Characterization. v. 10, n. 3, p. 310–320, 2018.

SAEEDI, M.; VAHIDI, O.; BONAKDAR, S. Synthesis and characterization of glycyrrhizic acid coated iron oxide nanoparticles for hyperthermia applications. **Materials Science and Engineering C**, v. 77, p. 1060–1067, 2017.

SAFARI, J.; ZARNEGAR, Z. Advanced drug delivery systems: Nanotechnology of health design A review. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 18, n. 2, p. 85–99, 2014.

SAKURAI, S. et al. First Observation of Phase Transformation of All Four Fe₂O₃ Phases (γ f ϵ f f r-Phase). **Journal of the American Chemical Society**, n. 29, p. 18299–18303, 2009.

SALIEV, T. et al. Hyperthermia enhances bortezomib-induced apoptosis in human white blood cancer cells. **Journal of Thermal Biology**, v. 67, n. February, p. 9–14, 2017.

SANTANA, W. M. O. S. **Conjugação de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro e curcumina: associação da terapia fotodinâmica e hipertermia magnética**. [s.l.] Universidade Estadual Paulista, 2019.

SARVEENA et al. Surface and interface interplay on the oxidizing temperature of iron oxide and Au-iron oxide core-shell nanoparticles. **RSC Advances**, v. 6, n. 74, p. 70394–70404, 2016a.

SARVEENA et al. Synthesis, phase composition, Mössbauer and magnetic characterization of iron oxide nanoparticles. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 14, p. 9561–9568, 2016b.

SCHWAMINGER, S. P. et al. Oxidation of magnetite nanoparticles: impact on surface and crystal properties. **CrystEngComm**, v. 19, n. 2, p. 246–255, 2017.

SCIREA, R. F. et al. Otimização reológica de suspensões aquosas de óxido de ferro (III). **Revista Materia**, v. 20, n. 1, p. 185–192, 2015.

SCOPEL, E. et al. Synthesis of functionalized magnetite nanoparticles using only oleic acid and iron (III) acetylacetonate. **SN Applied Sciences**, v. 1, n. 2, p. 1–8, 2019.

SHAH, R. R. et al. Impact of magnetic field parameters and iron oxide nanoparticle properties on heat generation for use in magnetic hyperthermia. v. 1, n. 387, p. 96–106, 2015.

SHARMA, 2017.pdf. , [s.d.].

SHEBANOVA, O. N.; LAZOR, P. Raman spectroscopic study of magnetite (FeFe₂O₄): A new assignment for the vibrational spectrum. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 174, n. 2, p. 424–430, 2003.

SHEVCHENKO, E. et al. Vacancy coalescence during oxidation of iron nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 34, p. 10358–60, 2007.

SHIMIZU, K.; SOKOLOV, S. V.; COMPTON, R. G. Agglomeration equilibria of hematite nanoparticles. **Colloids and Interface Science Communications**, v. 13, p. 19–22, 2016.

SHOKROLLAHI, H. A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of maghemite. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 426, n. November 2016, p. 74–81, 2017.

SILVA, F. Estudo da Influência dos Parâmetros de Síntese na Preparação de Nanopartículas de Óxidos Magnéticos de Ferro por Rota Solvotérmica. **Dissertação**, p. 80, 2013.

SILVA, M. F.; PINEDA, E. A. G.; BERGAMASCO, R. Aplicação de óxidos de ferro nanoestruturados como adsorventes e fotocatalisadores na remoção de poluentes de águas residuais. **Química Nova**, v. 38, n. 3, p. 393–398, 2015.

SINGH, A.; BAJPAI, J.; BAJPAI, A. K. Investigation of magnetically controlled water intake behavior of Iron Oxide Impregnated Superparamagnetic Casein Nanoparticles (IOICNPs). **Journal of Nanobiotechnology**, v. 12, n. 1, p. 1–13, 2014.

SJÖGREN, L. L.; MØRCH, L. S.; LØKKEGAARD, E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. **Maturitas**, v. 91, p. 25–35, 2016.

SLAVOV, L. et al. Raman spectroscopy investigation of magnetite nanoparticles in ferrofluids. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 322, n. 14, p. 1904–1911, 2010.

SMITH, M.; MCKEAGUE, M.; DEROSA, M. C. MethodsX Synthesis , transfer , and characterization of core-shell gold-coated magnetic nanoparticles. v. 6, p. 333–354, 2019.

SMOLKOVA, I. S. et al. Correlation between coprecipitation reaction course and magneto-structural properties of iron oxide nanoparticles. **Materials Chemistry and Physics**, v. 155, p. 178–190, 2015.

SODIPO, B. K.; AZIZ, A. A. Recent advances in synthesis and surface modification of superparamagnetic iron oxide nanoparticles with silica. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 416, p. 275–291, 2016.

SOLANO, E. et al. Facile and efficient one-pot solvothermal and microwave-assisted synthesis of stable colloidal solutions of MFe_2O_4 spinel magnetic nanoparticles. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 14, n. 8, 2012.

SONG, M. M. et al. Lactoferrin modified graphene oxide iron oxide nanocomposite for glioma-targeted drug delivery. **Materials Science and Engineering C**, v. 77, p. 904–911, 2017.

SUAREZ, O. J. et al. Chaotic dynamics of a magnetic particle at finite temperature. **Physical Review B**, v. 95, n. 1, p. 1–9, 2017.

SUN, L. et al. Core-shell hierarchical mesostructured silica nanoparticles for gene/chemo-synergistic stepwise therapy of multidrug-resistant cancer. **Biomaterials**, v. 133, p. 219–228,

2017.

SUN, S.; ZENG, H. Size-controlled synthesis of magnetite nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 28, p. 8204–5, 2002.

SUN, T. W. et al. α -Fe₂O₃ nanosheet-assembled hierarchical hollow mesoporous microspheres: Microwave-assisted solvothermal synthesis and application in photocatalysis. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 463, p. 107–117, 2016.

SUN, X. et al. Synthesis and Characterization of Environment Friendly and Multifunctional Fe₃O₄ Magnetic Nanoparticles. **Journal of superconductivity and Novel Magnetism**, v. 12, n. 3, p. 1946–1951, 2019.

SUPPIAH, D. D.; ABD HAMID, S. B. One step facile synthesis of ferromagnetic magnetite nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 414, p. 204–208, 2016.

SURIYANTO; NG, E. Y. K.; KUMAR, S. D. Physical mechanism and modeling of heat generation and transfer in magnetic fluid hyperthermia through Néelian and Brownian relaxation: a review. **Biomedical engineering online**, v. 16, n. 1, p. 36, 2017.

TADIĆ, M. et al. Formation of ε -Fe₂O₃ phase by the heat treatment of α -Fe₂O₃/SiO₂ nanocomposite. **Scripta Materialia**, v. 58, n. 8, p. 703–706, 2008.

TADYSZAK, K. et al. Spectroscopic and magnetic studies of highly dispersible superparamagnetic silica coated magnetite nanoparticles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 433, p. 254–261, 2017.

TAMION, A. et al. Ferritin surplus in mouse spleen 14 months after intravenous injection of iron oxide nanoparticles at clinical dose. **Nano Research**, v. 9, n. 8, p. 2398–2410, 2016.

TAMIRAT, A. G. et al. Using hematite for photoelectrochemical water splitting: A review of current progress and challenges. **Nanoscale Horizons**, v. 1, n. 4, p. 243–267, 2016.

TAN, A. et al. Nanotechnology and regenerative therapeutics in plastic surgery: The next frontier. **Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery**, v. 69, n. 1, p. 1–13, 2016.

TOGASHI, T. et al. Direct Conversion from Oleylamine-coordinated Iron Oxalate Powder to Colloidal Magnetite Nanoparticle via Simple Thermal Treatment. **Chemistry Letters**, v. 47, n. 10, p. 1333–1336, 2018.

TREADWELL, L. R. J. et al. Impact of oleylamine: oleic acid ratio on the morphology of yttria nanomaterials. **Journal of Materials Science**, v. 52, n. 13, p. 8268–8279, 2017.

TRISNANTO, S. B.; KITAMOTO, Y. Brownian particle-kinetics in a superparamagnetic ferrofluid subjected to static magnetic-field. **AIP Conference Proceedings**, v. 1807, n. January, 2017.

TUČEK, J. et al. Zeta-Fe₂O₃ - A new stable polymorph in iron(III) oxide family. **Scientific Reports**, v. 5, n. Iii, p. 1–11, 2015a.

TUČEK, J.; MACHALA, L.; ONO, S.; NAMAI, A.; YOOSHIKIYO, M.; IMOTO, K.;

TOKORO, H.; OHKOSHI, S.; ZBORIL, R. Zeta-Fe₂O₃ - A new stable polymorph in iron(III) oxide family. **Scientific Reports**, v. 5, n. Iii, p. 1–11, 2015b.

UNNI, M.; UHI, A.; SAVLIWALA, S.; SAVITZKY, B. H.; DHAVALIKAR, R.; GARRAUD, N.; ARNOLD, D P.; KOURKOUTIS, L. F.; ANDREW, J.; RINALDI, C. Thermal Decomposition Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles with Diminished Magnetic Dead Layer by Controlled Addition of Oxygen. **ACS Nano**, v. 11, n. 2, p. 2284–2303, 2017.

UPADHYAY, S.; PAREKH, K.; PANDEY, B. Influence of crystallite size on the magnetic properties of Fe₃O₄ nanoparticles. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 678, p. 478–485, 2016.

VAN SANTEN, R. A. The Ostwald step rule. **Journal of Physical Chemistry**, v. 88, n. 24, p. 5768–5769, 1984.

VARGAS, J. M; SOCOLOVSLY, L. M.; KNOBEL, M.; ZANCHET, D.; ZYSLER, R. D. Annealing Effects on 5 nm Iron Oxide Nanoparticles. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 7, n. 9, p. 3313–3317, 2007.

VIALI, W. R. Síntese e caracterização de nanopartículas de maghemita revestidas com ácido oleico para obtenção de fluidos magnéticos a base de óleos isolantes . p. 100, 2009.

VREELAND, E. C.; WATT, J.; SCHOBBER, G. B.; HANCE, B. G.; AUSTIN, M. J.; PRICE, A. D.; FELLOWS, B. D.; MONSON, T. C.; HUDAK, N. S.; MALDONADO-CAMARGO, L.; BOHORQUEZ, A. C.; RINALDI, C.; HUBER, D. L. Enhanced Nanoparticle Size Control by Extending LaMer's Mechanism. **Chemistry of Materials**, v. 27, n. 17, p. 6059–6066, 2015.

WANG, Y.; TANABE, Y.; YAGYU, H. Analysis of Synthesis Mechanism of Gold Nanoparticles Using Glass Microfluidics. **Proceedings**, v. 2, n. 13, p. 702, 2018.

WATT, J.; BLEIER, G. C.; AUSTIN, M. J.; ICANOV, S. A.; HUBER, D. L. Non-volatile iron carbonyls as versatile precursors for the synthesis of iron-containing nanoparticles. **Nanoscale**, v. 9, n. 20, p. 6632–6637, 2017.

WILLIS, A. L.; TURRO, N. J.; BRIEN, S. O. 1518.Chem.Mater.2005,17,5970.pdf. v. 3, n. 11, p. 5970–5975, 2005.

WILSON, D.; LANGELL, M. A. Applied Surface Science XPS analysis of oleylamine / oleic acid capped Fe₃O₄ nanoparticles as a function of temperature. **Applied Surface Science**, v. 303, p. 6–13, 2014.

WOODARD, L. E.; DENNIS, C. L.; BORCHERS, J. A.; ATTALURI, A.; VELARDE, E.; DAWIDCZYK, C.; SEARSON, P. C.; POMPER, M. G.; IVKOV, R. Nanoparticle architecture preserves magnetic properties during coating to enable robust multi-modal functionality. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–13, 2018.

WU, K.; WANG, J. P. Magnetic hyperthermia performance of magnetite nanoparticle assemblies under different driving fields. **AIP Advances**, v. 7, n. 5, 2017.

WU, W.; WU, Z.; YU, T.; JIANG, C.; KIM, W. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. **Science**

and Technology of Advanced Materials, v. 16, n. 2, 2015.

XIAO, D.; LU, T.; ZENG, R.; BI, Y. Preparation and highlighted applications of magnetic microparticles and nanoparticles: a review on recent advances. **Microchimica Acta**, v. 183, n. 10, p. 2655–2675, 2016.

XING, H.; BAI, Y.; BAI, Y.; TAN, L. H.; TAO, J.; PEDRETTI, B.; VINCIL, G. A.; LU, Y.; ZIMMERMAN, S. C. Bottom-Up Strategy To Prepare Nanoparticles with a Single DNA Strand. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 10, p. 3623–3626, 2017.

XU, Z.; SHEN, C.; HOU, Y.; GAO, H.; SUN, S. Oleylamine as Both Reducing Agent and Stabilizer in a Facile Synthesis of Magnetite Nanoparticles. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 9, p. 1778–1780, 2009.

YANG, S. **Synthesis of Functional Nanocomposites and Their Bio-Imaging Applications 2013 Synthesis of Functional Nanocomposites and Their Bio-Imaging Applications**. [s.l: s.n.].

ZBORIL, R.; MACHALA, L.; MASHLAN, M.; SHARMA, V. Iron (III) Oxide Nanoparticles in the Thermally Induced. **Crystal Growth Des.**, v. 4, n. Iii, p. 3–11, 2004.

ZHANG, G.; LIAO, Y.; BAKER, I. Surface engineering of core/shell iron/iron oxide nanoparticles from microemulsions for hyperthermia. **Materials Science and Engineering C**, v. 30, n. 1, p. 92–97, 2010.

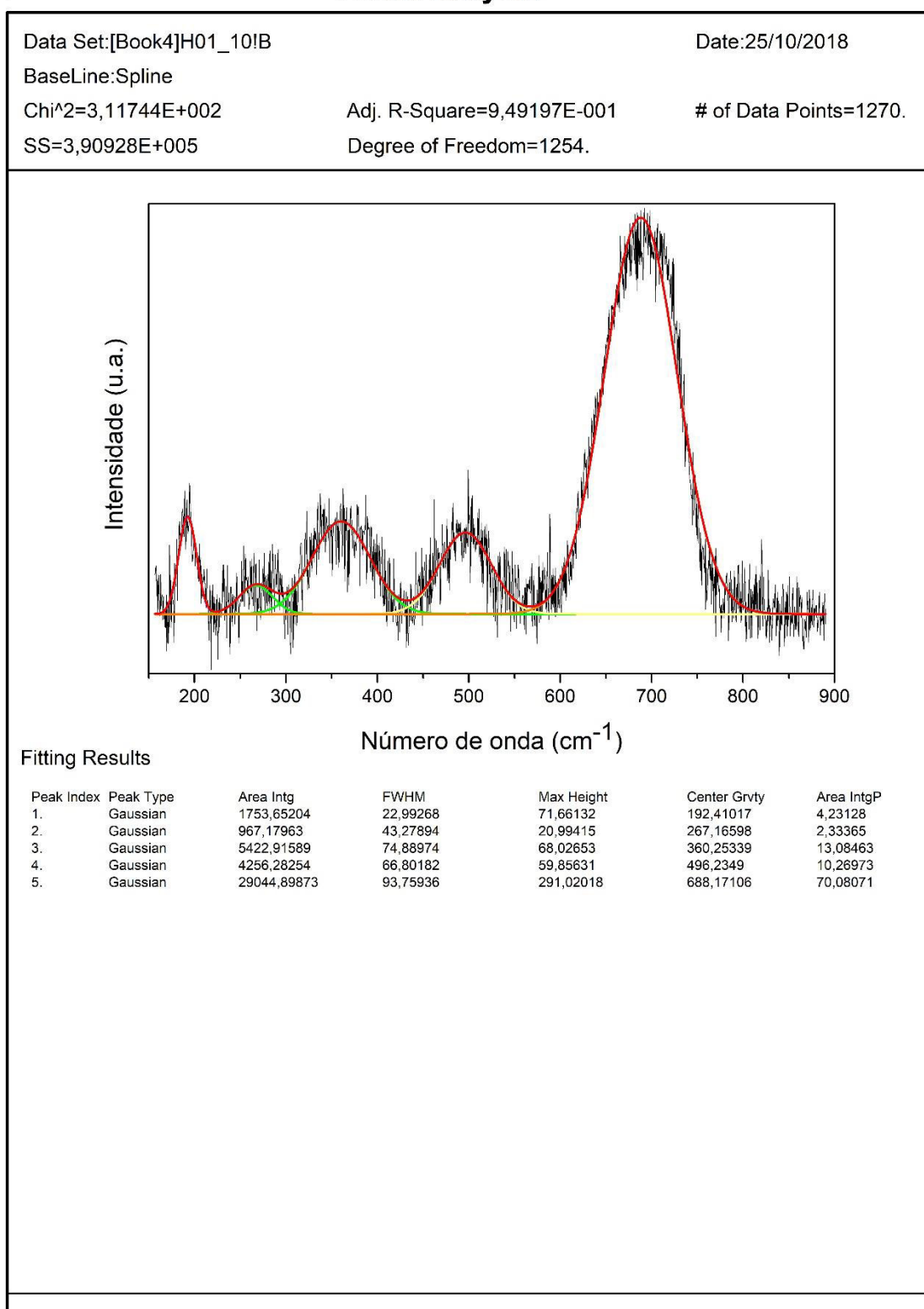
ZHANG, L.; HE, R.; GU, H. C. Oleic acid coating on the monodisperse magnetite nanoparticles. **Applied Surface Science**, v. 253, n. 5, p. 2611–2617, 2006.

ZONG, Y.; XIN, H.; ZHANG, J.; LI, X.; FENG, J.; DENG, X.; SUN, Y. One-pot, template- and surfactant-free solvothermal synthesis of high-crystalline Fe₃O₄ nanostructures with adjustable morphologies and high magnetization. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 423, n. September 2016, p. 321–326, 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE 1: Deconvolução para o espectro de infravermelho para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas via termólise com intensidade do laser igual a 10%.

Peak Analysis



APÊNDICE 2: Deconvolução para o espectro de infravermelho para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{AO}/\text{OM}$ obtidas via termólise com intensidade do laser igual a 3,2%.

Peak Analysis

