



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**RODRIGO LUIZ DA COSTA**

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES DE SUPERFÍCIE DE NANOPARTÍCULAS  
MAGNÉTICAS DE MAGNETITA RECOBERTAS COM ALCOÓXISILANOS**

**BRASÍLIA, 2018**

RODRIGO LUIZ DA COSTA

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES DE SUPERFÍCIE DE NANOPARTÍCULAS  
MAGNÉTICAS DE MAGNETITA RECOBERTAS COM ALCOÓXISILANOS**

Monografia de conclusão de curso apresentada como requisito parcial para a obtenção do grau de Farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

**Orientador: Prof. Juliano Alexandre Chaker**

BRASÍLIA, 2018

RODRIGO LUIZ DA COSTA

**ESTUDO DAS PROPRIEDADES DE SUPERFÍCIE DE NANOPARTÍCULAS  
MAGNÉTICAS DE MAGNETITA RECOBERTAS COM ALCOÓXISILANOS**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientador: Prof. Juliano Alexandre Chaker

---

Prof. Marcelo Henrique Sousa

---

Prof. Luís Alexandre Muehlmann

Brasília, 2018

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

CC837e Costa, Rodrigo  
Estudo das Propriedades de Superfície de Nanopartículas  
Magnéticas de Magnetita Recobertas com Alcoóxisilanos /  
Rodrigo Costa; orientador Juliano Chaker. -- Brasília, 2018.  
42 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de  
Brasília, 2018.

1. Nanotecnologia. 2. Nanopartículas Metálicas. 3.  
Hipertermia Induzida. I. Chaker, Juliano, orient. II. Título.

## Sumário

Resumo.....	05
Abstract.....	06
Lista de Tabelas.....	07
Lista de Figuras.....	08
Lista de Siglas.....	10
1. Introdução.....	11
2. Revisão da Literatura.....	11
2.1. Hipertermia Induzida por Nanopartículas Magnéticas.....	11
2.1.1. Mecanismos de Aquecimento.....	13
2.1.1.1. Perda de Histerese.....	13
2.1.1.2. Relaxação de Néel e Brown.....	15
2.2. Nanopartículas Magnéticas.....	16
2.3. Tipos de Magnetismo.....	17
2.4. Revestimento de Nanopartículas.....	18
3. Objetivos.....	20
3.1. Objetivos Gerais.....	20
3.2. Objetivos Específicos.....	20
4. Justificativa.....	21
5. Metodologia.....	21
5.1. Síntese de Nanopartículas Magnéticas.....	21
5.2. Revestimento de Nanopartículas.....	23
5.3. Espalhamento Dinâmico de Luz.....	27
5.4. Espectroscopia Fotoeletrônica de Raios-X.....	27
5.5. Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	28
5.6. Espectroscopia na Região do Infravermelho.....	29
6. Resultados e Discussão.....	29
7. Conclusão.....	37
8. Referências Bibliográficas.....	36

## Resumo

Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro em tamanho inferior a 20 nm apresentam propriedades superparamagnético resultado da presença de um único monodomínio, assim não apresentam propriedades típicas de materiais com histerese magnética, assim, não apresentam magnetização remanescente após a retirada de campo magnético externo, possibilitando aplicação destas nanopartículas em tecnologias distintas. As interações interparticulares entre nanopartículas de óxidos de ferro são capazes de interferir na estabilidade coloidal, propriedades magnéticas e reológicas. A modificação da química de superfície de nanopartículas através de técnicas de revestimento é possível isolar a nanopartículas, reduzindo a influência das interações interparticulares. Foi sintetizado nanopartículas de magnetita de aproximadamente 14nm e revestidas com finas camadas de precursores de silício diversos, resultando em materiais com uma química de superfície diversificada, além de melhorar sua estabilidade coloidal e reduzindo a ocorrência e o tamanho de agregados, sendo que estas características são necessárias para manter as propriedades magnéticas características do estado superparamagnético e viabilizando aplicações biomédicas, como hipertermia para o tratamento do câncer ou para dispositivos inteligentes de liberação de fármacos.

**Palavras chave:** Nanotecnologia; Nanopartículas Metálicas; Hipertermia Induzida.

## **Abstract**

Magnetic nanoparticles of iron oxide with a size of less than 20 nm exhibits superparamagnetic properties as a result of the presence of a singledomain, they do not have typical properties of materials with magnetic hysteresis, plus they do not present remnant magnetization after the withdrawal of external magnetic field, allowing application of these nanoparticles in several different technologies. Interparticle interactions between metal oxide nanoparticles are capable of interfering with colloidal stability, magnetic and rheological properties. The modification of surface chemistry of nanoparticles through coating techniques makes possible to isolate nanoparticles, reducing the influence of interparticle interactions. Magnetite nanoparticles of approximately 14 nm was synthesized and coated with thin layers of diverse silicon precursors, resulting in materials with a diverse surface chemistry, as well as improving their colonial stability and reducing the occurrence and size of aggregates, these characteristics are a necessity f to maintain the magnetic properties characteristic of the superparamagnetic state and enabling biomedical applications such as hyperthermia for the treatment of cancer or for smart drug delivery devices.

**Keywords:** Nanotechnology; Metallic Nanoparticles; Induced Hyperthermia.

## **Lista de Tabelas**

Tabela I – Reagentes utilizados como precursores de alcooxilanos e suas respectivas siglas e estruturas químicas.

Tabela II – Absorção da radiação infravermelha por MNPs de ferro recobertas com alcooxissilanos diversos.

Tabela III - Determinação do teor dos constituintes por XPS.



## Lista de Figuras

Figura 01 - Exemplo de curva de histerese magnética.

Figura 02 - Exemplo de loop de histerese magnético. (a) Loop reversível com  $H_c$  nulo. (b) Loop irreversível com  $H_c > 0$ .

Figura 03 - (a) Relaxação de Néel. (b) Relaxação de Brown

Figura 04 - Tipos de revestimentos para nanopartículas.

Figura 05 - Processo de co-precipitação alcalina das nanopartículas de ferro

Figura 06 - Diagrama esquemático do processo de lavagem das nanopartículas

Figura 07 - Diagrama esquemático do processo de armazenamento.

Figura 08 - Processo de recobrimento das nanopartículas de ferro.

Figura 09 - Processo de lavagem das nanopartículas revestidas.

Figura 10 - Processo de armazenamento de nanopartículas revestidas.

Figura 11 - Imagens de TEM das nanopartículas não revestidas com escala de 10 e 20 nm, respectivamente.

Figura 12 - Espectro de absorção na região do infravermelho de MNPs de ferro recobertas com alcooxissilanos diversos.

Figura 13 - Estrutura química das nanopartículas sem revestimentos.

Figura 14 - Estrutura química dos revestimentos ligados à superfície das nanopartículas.

Figura 15 - Estrutura química dos revestimentos ligados à superfície das nanopartículas em multicamadas, onde R é o grupamento residual do precursor de silício.

Figura 16 - Determinação do teor dos constituintes por XPS.

Figura 17 - Curvas de potencial zeta em função do pH obtidas por espalhamento dinâmico de luz de amostras de nanopartículas de ferro revestidas com alcoóxicossilanos.

Figura 18 - Curvas de diâmetro hidrodinâmico médio de partículas em função do pH obtidas por espalhamento dinâmico de luz de amostras de nanopartículas de ferro revestidas com diferentes alcoóxicosilanos.

## **Lista de Siglas**

*ACMF - Alternating Current Magnetic Field*

*AFM – Antiferromagnetic*

*DM – Diamagnetic*

*F<sub>i</sub>M - Ferrimagnetic*

*F<sub>o</sub>M – Ferromagnetic*

*FTIR - Fourier-Transform Infrared Spectroscopy*

*H<sub>c</sub> - Campo Coercitivo*

*MANP - Magnetic Alloy Nanoparticles*

*MMONP - Magnetic Metal Oxide Nanoparticle*

*MNFHT - Magnetic Nanofluid Hyperthermia Therapy*

*MNP - Magnetic Nanoparticle*

*M<sub>r</sub> - Residual Magnetism*

*MRI - Magnetic Resonance Imaging*

*M<sub>s</sub> – Magnetic Saturation.*

*PM – Paramagnetic*

*SAR - Specific Absorption Rate*

*SPMNP – Superparamagnetic Nanoparticles*

*T<sub>c</sub> – Curie Temperature*

## **1. Introdução**

A nanotecnologia tem sido amplamente empregada no desenvolvimento de novas tecnologias, técnicas e dispositivos para diversas aplicações comerciais e industriais, onde a área medico-farmacêutica tem recebido enorme contribuição. As nanopartículas magnéticas de óxido de ferro tem sido proeminente para diversas aplicações de finalidade industrial, ambiental, militar e biométrica, como exemplo a hipertermia, devido a possibilidade de promover um aquecimento seguro e preciso (YANG; LIU, 2013).

O estudo da superfície de nanopartículas é essencial para aplicações de hipertermia magnética para diversas aplicações terapêuticas em sistemas orgânicos. A constituição do material, forma, tamanho e textura das nanopartículas possuem relação com suas características magnéticas, produção de calor, resposta imune, biocompatibilidade, biodisponibilidade e distribuição em fluidos biológicos. É comum as nanopartículas serem revestidas com outros materiais para conseguir modular suas características de superfície e assim, modificando estabilidade coloidal, alterando etapas farmacocinéticas, aprimorando biocompatibilidade, podendo viabilizar a ancoragem de fármacos e anticorpos na superfície das nanopartículas (LUDWIG et al., 2016).

O revestimento de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro com alcoóxisilanos são capazes de conferir propriedades hidrofílicas às partículas além de aprimorar sua biocompatibilidade, em especial quando a aplicação destas nanopartículas forem intracelulares. As diversas opções disponíveis de alcoóxisilanos podem resultar em uma infinidade de grupamentos de natureza distintas expostas na superfície da nanopartícula, possibilitando a alteração da química de superfície das partículas afim de atender determinadas condições necessária para aplicações específicas (BINI et al., 2012).

## **2. Revisão da Literatura.**

### **2.1. Hipertermia Induzida por Nanopartículas Magnéticas.**

A nanotecnologia tem contribuído consideravelmente para o desenvolvimento de diversas tecnologias em amplas áreas do conhecimento através do estudo e aplicação de nanomateriais. Nanopartículas são partículas de tamanho diminutos

onde pelo menos uma das suas dimensões se encontre em escala nanométrica, variando de 1 a 100 nm. Elas possuem elevada área de superfície com alta reatividade e apresentam algumas propriedades superiores quando comparados com suas contrapartes em tamanho macroscópico. A constituição destas nanopartículas podem ser de origem orgânica, como lipossomos, fullerenes e nanotubos de carbono, ou de origem inorgânica, como *quantum dots* e nanopartículas magnéticas, onde cada material apresenta propriedades óticas, mecânicas e magnéticas únicas, não observado em partículas maiores (BIEK et al., 2016).

Nanopartículas magnéticas (*Magnetic Nanoparticle* - MNP) são partículas em escala nanométrica que apresentam algum tipo de estado de magnetização, de constituição metálica, como ferro, níquel e cobalto, e são facilmente manipuladas com o uso de campo magnético de corrente alternada (*Alternating Current Magnetic Field* - ACMF). Apresentam algumas propriedades magnéticas intrínsecas interessantes, como alta saturação magnética (Ms), tornando-a excelentes candidatas para diversas aplicações comerciais. As aplicações biomédicas de MNP incluem exames de diagnóstico como imagem por ressonância magnética (*Magnetic Resonance Imaging* - MRI), *drug delivery* e hipertermia (COÏSSON et al. 2016).

A hipertermia por MNPs foi inicialmente proposta por Gilchrist na década 50 para o tratamento de carcinomas em gânglios linfáticos (GILCHRIST et al, 1967), mas foi ignorada nas décadas seguintes e hoje é extensamente estudada. A hipertermia cujo o mediador de geração de calor sejam MNPs é chamada de hipertermia magnética ou de terapia hipertérmica nanofluida magnética (sigla do inglês MNFHT, de *Magnetic Nanofluid Hyperthermia Therapy*), que consiste na administração via parenteral ou injetada diretamente no local do tumor de um fluido magnético, seguindo a exposição de um ACMF. Algumas MNFHTs estão em testes clínicos para o tratamento de tumores de pescoço e cérebro e cancers de esôfago e próstata (PANG, 2015).

A performance da MNFHT está relacionada com diversas condições e especificações, como as propriedades magnéticas intrínsecas da MNP utilizada e as condições da ACMF empregada, junto com outras propriedades biofísicas em pH e salinidade fisiológica para que a NP seja viável para emprego em humanos. A capacidade de gerar calor é de longe o aspecto mais importante em MNFHT, pois é ele que vai determinar se a MNP tem capacidade de queimar e destruir células

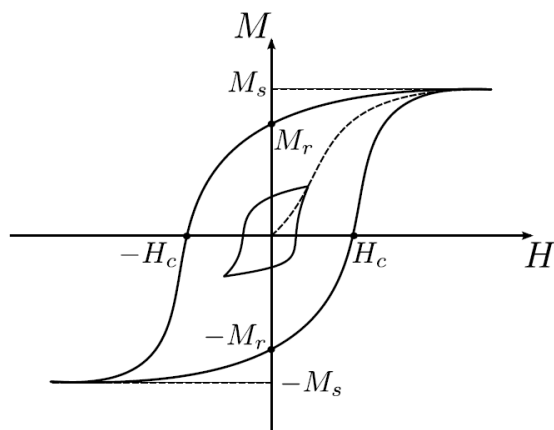
cancerígenas. A taxa de absorção específica (*specific absorption rate* – SAR) é o parâmetro mais importante, pois é através dele que se é possível determinar o quão eficaz é capacidade da MNP e do ACMF em produzir aquecimento. SAR é basicamente a quantidade de energia eletromagnética absorvida por unidade e massa, mas também pode ser descrita como a capacidade de produzir calor através a conexão entre o campo magnético e os momentos magnéticos de MNP. O SAR está associado a 3 tipos de mecanismos pelos quais pode ser obtido calor através dissipação de energia das NP: a perda de histerese, corrente de Foucault e perdas por relaxação (relaxação de néel e relaxação browniana) (IVANOV et al., 2016).

Dependendo das propriedades intrínsecas e extrínsecas das MNP, como tamanho das partícula, formato e temperatura de saturação (também chamado como temperatura de hipertermia – Hyperthermia Temperature-  $T_h$ ) pode acabar variando o tipo de mecanismo de obtenção de aquecimento. Como correntes de Foucault tendem a ocorrerem em materiais em escala macroscópica, sua contribuição para o aquecimento na hipertermia mediada por MNP é mínima, ela não será discutida, mas os demais mecanismos são esclarecidos abaixo (BEDANTA et al., 2005).

### **2.1.1. Mecanismos de Aquecimento.**

#### **2.1.1.1. Perda de Histerese.**

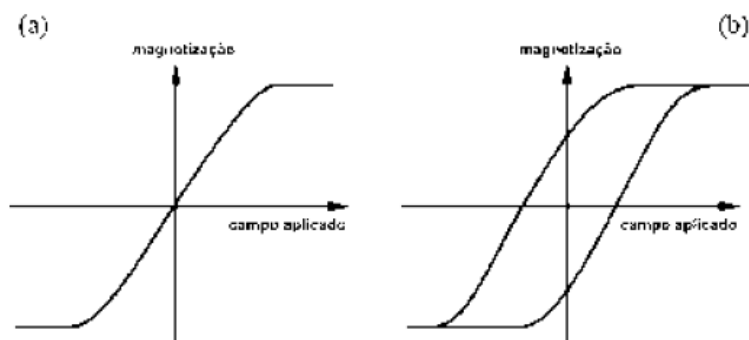
Quando o resultado de um determinado experimento não depende apenas das condições presentes, mas também de condições anteriores cuja a amostra foi submetida, é considerado um fenômeno histerético, portanto, para a histerese magnética de um material magnético, todo o histórico pelo qual a amostra é exposta é relevante. A curva de histerese magnética é expressa relacionando magnetização (M) com campo aplicado (H), **Figura 01**, onde é iniciada com a amostra desmagnetizada, chegando ao máximo permitido pela Magnetização de saturação ( $M_s$ ) quando exposto ao campo magnético durante algum tempo (DEATSCH; EVANS, 2014).



**Figura 01** – Exemplo de loop de histerese magnético. (MASSA, 2011)

Quando aplicado o campo magnético na direção oposta, chegando em  $H$  igual a 0, a magnetização não será nula, esse fenômeno pode ser irreversível, resultado em magnetização residual (*Residual Magnetism* -  $M_r$ ). A  $M_r$  é resultado de interações entre os momentos magnéticos que permanecem alinhados entre si, porém, ela pode ser destruída se com a aplicação de um excesso do campo magnético, chamado de campo coercitivo ( $H_c$ ). Se o processo continuar, é possível alcançar a  $M_s$  no sentido oposto, e quando exposto um campo magnético no mesmo sentido que o inicial, o loop se fecha (CABRERA, 2018).

Conforme mencionado a cima, o fenômeno pode ser reversível ou irreversível, a **Figura 02** ilustra o comportamento de um gráfico que relaciona  $M$  e  $H$ . Nos casos quem a curva apresentam características irreversíveis, quanto maior o  $H_c$ , mais largo é o loop, o contrário também é verdadeiro (CUNHA, 2014).



**Figura 02** – Exemplo de loop de histerese magnético. (a) Loop reversível com  $H_c$  nulo. (b) Loop irreversível com  $H_c > 0$  (SINNECKER, 2000).

Quando o material F<sub>o</sub>M é exposto a um campo magnético, alguns domínios com magnetização em direção ao campo aumentam e outros diminuem, e os deslocamentos das paredes promove aquecimento. A perda de histerese é mais proeminente em materiais com maior área do loop de histerese, assim, materiais com maior H<sub>c</sub> como *hard Iron* seria capaz de gerar mais calor por esse tipo de mecanismo do que os materiais com menor H<sub>c</sub>. Teoricamente, pelo fato de MNP com tamanho inferior à 20 nm se encontram em *single domain*, então não seria possível produzir aquecimento por perda de histerese, mas não é consenso (VERDE, 2012).

### 2.1.1.2. Relaxação de Néel e Brown.

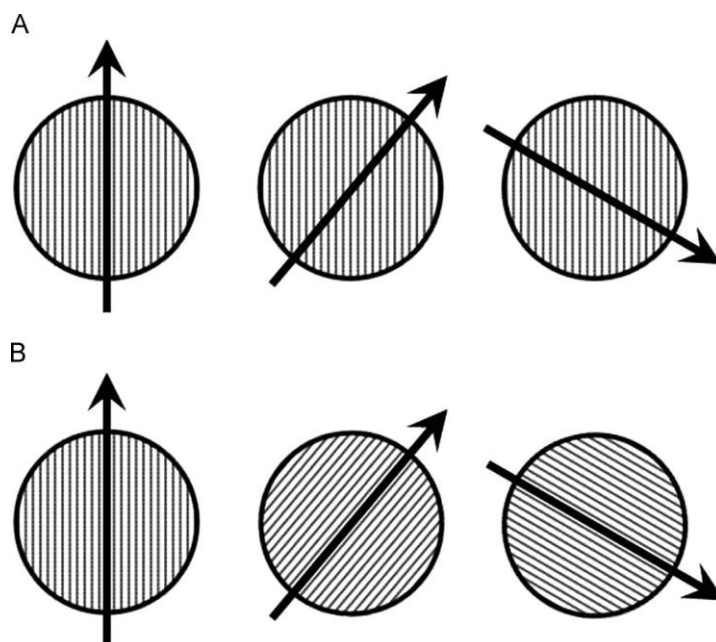
A principal característica de SPMNPs é a ausência de M<sub>r</sub> e H<sub>c</sub>, isso significa que quando exposta a ACMF, no momento que o campo é removido, a magnetização relaxa até a nulidade. Essa relaxação pode ocorrer de duas formas, a relaxação de Néel e relaxação de Brown.

A presença do campo magnético oferece energia às partículas rotacionando seus momentos magnéticos e vencendo a barreira magnética. Quando o campo é removido, seus momentos magnéticos retornam a sua posição de equilíbrio, assim, a energia é liberada em forma de calor. Este fenômeno do rearranjo dos momentos dos dipolos atômicos com a partícula fixa é chamado de relaxação de Néel.

Já a relaxação de Brown, apresenta similaridades com a relaxação de Néel, pois no momento em que o campo magnético é removido, os momentos magnéticos são alinhados, porém, não são os momentos que se movem como na relaxação de Néel, mas sim a partícula. Essa rotação das partículas causa atrito com o meio, em especial se ele for viscoso, promovendo aquecimento (ZUBAREV; ISKAKOVA; ABU-BAKR, 2015).

**A Figura 03** ilustram o processo de relaxação. Ambos os fenômenos podem ocorrer simultaneamente, mas a proporção de sua contribuição para o aquecimento na MNFHT depende de diversos fatores característicos das MNP e do meio em que se encontram, e em especial a química de superfície, tendo em vista para a ocorrência da relaxação de Brown é necessária alguma liberdade espacial, e caso as NP se encontram imobilizadas, isso reflete na capacidade de aquecimento.





**Figura 03** – (a) Relaxação de Néel. (b) Relaxação de Brown (DEATSCH; EVANS, 2014)

## 2.2. Nanopartículas Magnéticas.

Como mencionado anteriormente, MNP são partículas em escala nanométrica de constituição metálica, normalmente de metais de transição, mas os mais importantes se limitam a ferro, níquel e cobalto devido a suas propriedades magnéticas superiores. MNPs podem ser classificadas como nanopartículas de liga magnética (magnetic alloy nanoparticles - MANP) e nanopartículas magnética de óxidos metálicos (magnetic metal oxide nanoparticle – MMONP), onde o primeiro se trata de nanopartículas constituídas de associações entre metais e o outro trata-se de nanopartículas de óxidos metálicos, podendo ou não ser outro metal diferente associado a estrutura. O ferro é um elemento comumente utilizado tanto em MANPs como em MMONPs, principalmente por apresentar alta  $M_s$  (ALI et al, 2014.; BEKI et al, 2015).

MMONPs de óxido de ferro, em especial magnetita ( $Fe_3O_4$ ) e maghemita ( $Fe_2O_3$ ), tem sido a principal escolha dos estudos que focam em hipertermia assistida por nanopartículas magnéticas devido a sua síntese relativamente simples, normalmente obtida através de reações de decomposição térmica, precipitação e co-precipitação de sais de ferro, microemulsões, síntese hidrotérmica, micro-ondas, método sol-gel, entre outros. Outro motivo por nanopartículas de óxido de ferro serem

tão bem quistas entre os pesquisadores é a possibilidade de estar em estado superparamagnético, necessário para uma boa aplicação em MNFHT, além de sua biocompatibilidade comprovada, pois só apresenta citotoxicidade se houver a ocorrência de acúmulo de nanopartículas, o que é relativamente difícil devido ao seu grande *clearance* renal e sua metabolização pela heme oxigenase-1 formando a hemoglobina sanguínea (SAEEDI; VAHIDI; BONAKDAR, 2017).

A magnetita é a melhor candidata para MNFHT entre as demais MNP de óxido de ferro, por possuir elevada  $M_s$  e acompanhado de baixa coercividade (Coercivity –  $H_c$ ) além da presença de cátions  $Fe^{2+}$  e  $Fe^{3+}$  no estado de valência na estrutura espinélica inversa. Porém o emprego desta MNP apresenta algumas dificuldades, como: pobre estabilidade química, sensível a hidrólise e oxidação, piroforicidade em temperatura ambiente podendo levar a perda total ou parcial da magnetização, tendência a agregação (MAITY; AGRAWAL, 2007.; HERGT et al, 2016.; HERRING et al, 2013).

### **2.3. Tipos de Magnetismo.**

O magnetismo é resultado da interação dos movimentos orbitais e rotacionais de elétrons, e sua potência está relacionado com a forma que eles interagem, assim, dependendo do material, as interações entre os momentos magnéticos atômicos podem variar em força. Estes materiais são classificados em 5 grupos, dependendo do seu comportamento quando expostos a ACMF, cujo são os seguintes: Diamagnético (Diamagnetic - DM), paramagnético (Paramagnetic - PM), antiferromagnético (Antiferromagnetic - AFM), ferromagnético (Ferromagnetic -  $F_0M$ ) e ferrimagnético (Ferrimagnetic -  $F_iM$ ). As MNP aplicadas para MNFHT apresentam estados ferromagnéticos ou ferrimagnéticos, mas como este trabalho tem como objetivo centrar na aplicação de partículas de magnetita para MNFHT, será ignorado as propriedades  $F_iM$  pois elas aparecem apenas em NPs de óxido de ferro com a combinação com outros metais de transição, tendo em vista isto, apenas as propriedades  $F_0M$  serão abordadas (SPALDIN, 2003).

Materiais  $F_0M$  magnéticos são normalmente constituídos de ferro, níquel, cobalto ou outros metais de transição normalmente e apresentam magnetização espontânea a temperatura ambiente. Materiais  $F_0M$  apresentam forte magnetização, e podem ser atraídos a outros materiais  $F_0M$  ou a ímãs quando expostos a ACMF.

Essa magnetização é derivada ao campo molecular interno atribuído a fortes acoplamento e interações com os momentos magnéticos vizinhos, assim, materiais F<sub>o</sub>M são capazes de apresentar magnetismo, mesmo após a remoção de ACMF (CREEG; MURPHY; MARDINOGLU, 2012).

O efeito Curie é um fenômeno que ocorre quando um material magnético alcança determinada temperatura, a temperatura de Curie (*Curie Temperature* - T<sub>c</sub>), onde o magnetismo inato do material, é substituída pelo magnetismo induzido. Quando um material F<sub>o</sub>M se encontra em temperatura superior a T<sub>c</sub>, ele perde as propriedades F<sub>o</sub>M, que são substituídas por propriedades PM, assim, os momentos magnéticos ficam desordenados, como nos materiais DM, a combinação de elétrons nos orbitais tendem a cancelar um ou outro. Quando a temperatura é inferior a T<sub>c</sub>, não há tendência de que os campos de elétrons serem cancelados e com a existência organização cristalina na ordem de longo alcance, os spins não pareados tendem a ser agrupados em regiões chamadas de domínios (SUN; LEE; ZHANG, 2008).

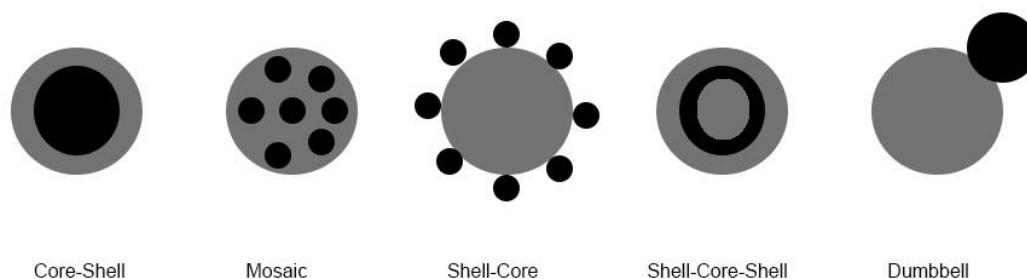
Partículas F<sub>o</sub>M em escala manométrica, dentro de um intervalo de 2 e 20 nm, possuem o número de domínios reduzidos a um (single domain), nesta situação, o magnetismo que estas nanopartículas exibem é chamado de superparamagnetismo (Superparamagnetism - SPM). Estas propriedades são essenciais para o funcionamento de MNFHT, devido a facilidade e agilidade de alcançar magnetização, quando comparado com outros estados magnéticos, devido sua H<sub>c</sub> e M<sub>r</sub> nulas. Devido essas características, estas nanopartículas superparamagnéticas (*Superparamagnetic Nanoparticles* - SPMNP) não apresentam nenhuma magnetização depois da remoção do ACMF e nenhuma memória magnética (NEDYALKOVA, 2017).

#### **2.4. Revestimento de Nanopartículas Magnéticas.**

SPMNPs de oxido de ferro não revestidas possui enorme dificuldade em manter estabilidade coloidal, alta sensibilidade ao ar e umidade, além da tendência de formar agregados através de atração dipolo-dipolo, fazendo-as se comportar como partículas maiores, expressando algumas propriedades F<sub>o</sub>M, como o aparecimento de H<sub>c</sub> e M<sub>r</sub> (BALAEV et al, 2016).

O revestimento de SPMNPs através da funcionalização de substâncias químicas na superfície aprimora diversas propriedades particulares destas NPs e

também é capaz de conceder outras. Os revestimentos podem ser de origem orgânica, como polímeros, surfactantes e moléculas biológicas, ou inorgânica, como metais, não-metais, óxidos e sulfitos. Existe diversas formas de como o revestimento será funcionalizado na partícula, sendo dependente do tipo de técnica empregada na funcionalização, composição do revestimento e da partícula, essas estruturas estão ilustradas na **Figura 04**. Entre todas as estruturas de revestimento, o tipo *core-shell* tem sido um dos mais relevantes devido seu custo benefício, pois é de fácil síntese e é capaz de preservar as propriedades químicas e físicas de SPMNP, além de outras características de superfície.



**Figura 04** – Tipos de revestimentos para nanopartículas.

Para a aplicação em MNFHT, revestir as SPMNPs é uma necessidade, a existência de revestimentos aprimora as forças de repulsão eletrostática e estérica, reduzindo o acoplamento magnético entre as partículas e em consequência, minimizando a ocorrência de agregados, preservando as propriedades magnéticas intrínsecas de nanopartículas no estado SPM. A ocorrência de agregados é um grave problema, pois pioram a magnetização, reduzindo então o SAR, piorando sua eficácia na aplicação em MNFHT, além de promover incompatibilidade farmacotécnica, pois a administração das NPs é normalmente via parental, aumentando o risco de obstrução arterial/venosa, inadmissível para uso em humanos. Portanto, a existência de um revestimento pode funcionar como escudo para a NP contra oxidação e outros danos do ambiente e ainda é possível oferecer uma superfície ideal, melhorando sua estabilidade coloidal (RIVAS ROJAS et al, 2018).

Embora magnetita, conforme mencionado anteriormente, é considerado um material biocompatível, ainda existem algumas dificuldades em sua aplicação em MNFHT, pois o contato da superfície de NP de óxido de ferro nuas, tanto em ambiente

intra ou extracelular, pode resultar em citotoxicidade, em especial quando houver acúmulo. Revestimentos são capazes de reduzir toxicidade e aumentar biocompatibilidade das NP, além de reduzir opsonização pelo sistema retículo endotelial (DATTA, 2016).

Tendo em vista que o aquecimento favorece resposta imune e permeabilidade celular, o uso de hipertermia melhora a eficácia de métodos clássicos de combate ao câncer como quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Utilizar NP de ferro seletivas à órgãos específicos com revestimentos que viabilize o anexo e posterior liberação de fármacos, com a possibilidade de aquecimento remoto e bem controlado pode ser a chave para o sucesso ao combate ao câncer, pois seria economicamente mais viável que o uso de substâncias livres, pois a etapa de distribuição farmacocinéticas seria ignorada e a biodisponibilidade no tecido tumoral aprimorada, assim, justificando uma redução da dose ministrada, além da redução dos efeitos colaterais (DUNNEA; HYNENB; ALLENA, 2017).

A funcionalização da superfície de nanopartículas por alcoxissilanos têm sido comumente estudadas e utilizadas, devido a sua diversidade de opções disponíveis e o potencial destes reagentes podem conferir características únicas para as nanopartículas devido aos seus grupamentos terminais, em especial aqueles com amina. As nanopartículas com revestidas com sílica ou os alcoxissilanos conferem propriedades hidrofílicas e biocompatíveis às partículas, viabilizando-as para aplicações biomédicas, além da possibilidade de conferir carga a superfície e melhorar sua estabilidade coloidal e reduzindo sua formação de agregados. Dependendo da natureza do grupamento terminal do alcoxissilano empregado no revestimento, é possível anexar fármacos e outras moléculas bioativas (BINI et al., 2012).

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivos Gerais.**

Sintetizar e caracterizar nanopartículas de ferro paramagnéticas revestidas com diversos precursores de silício.

#### **3.2. Objetivos Específicos.**

- Revisar a literatura.
- Sintetizar e aprimorar a síntese nanopartículas.

- Sintetizar e aprimorar o revestimento das nanopartículas com alcóxissilanos.
- Caracterizar as propriedades físico-químicas e de superfície das nanopartículas.

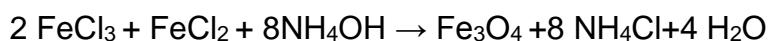
#### 4. Justificativa.

O estudo das características de superfície de nanopartículas e de seus revestimentos é de extrema importância, uma vez que propriedades como carga, forma, tamanho, textura e constituição influenciam na estabilidade coloidal e nas propriedades magnéticas e reológicas. Investigar a relação entre características superficiais e interações interparticulares pode ser a chave para o entendimento das propriedades magnéticas de nanomateriais, sendo imprescindível para o desempenho desta tecnologia em aplicações médicas como a hipertermia mediada por nanopartículas, *drug delivery* e exames de imagem.

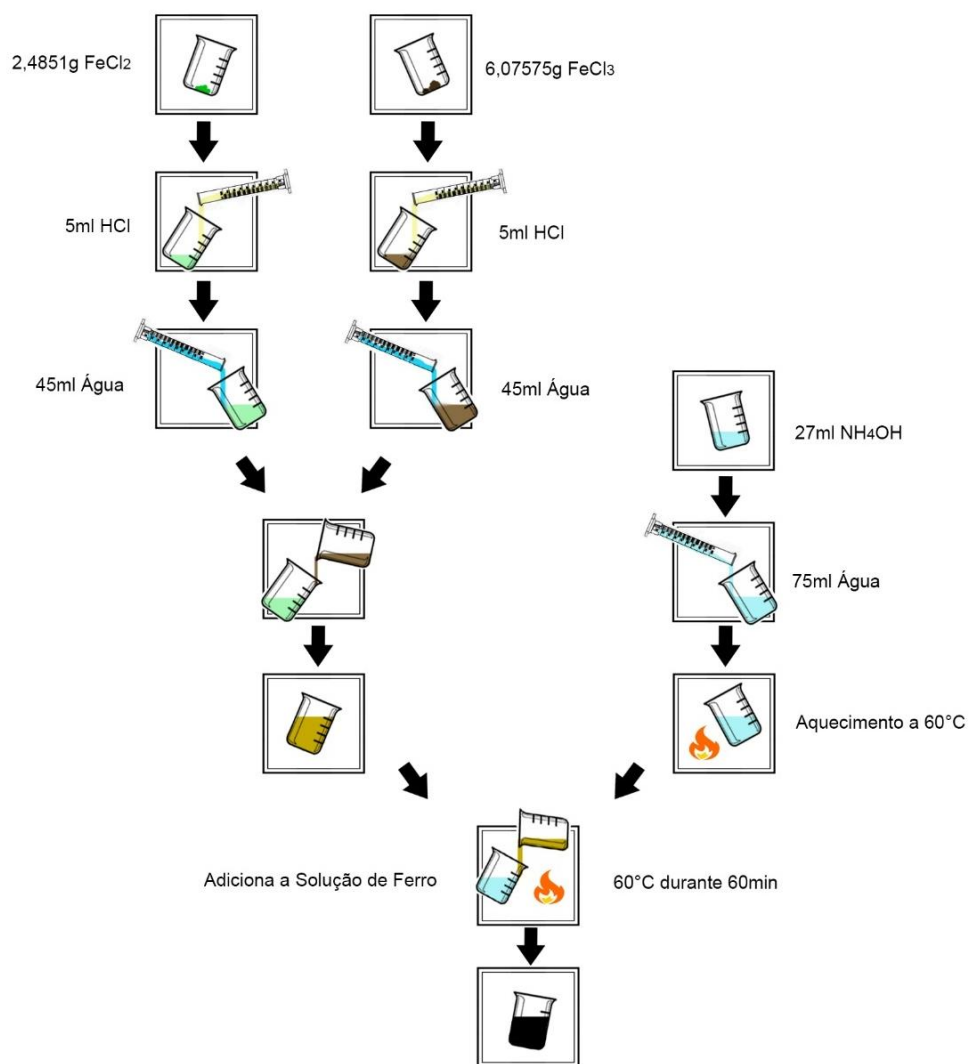
#### 5. Metodologia

##### 5.1. Síntese de Nanopartículas.

As nanopartículas de magnetita foram obtidas por co-precipitação alcalina a partir de hidróxido de amônia e cloreto de ferro II e III, conforme descrito pela equação abaixo.

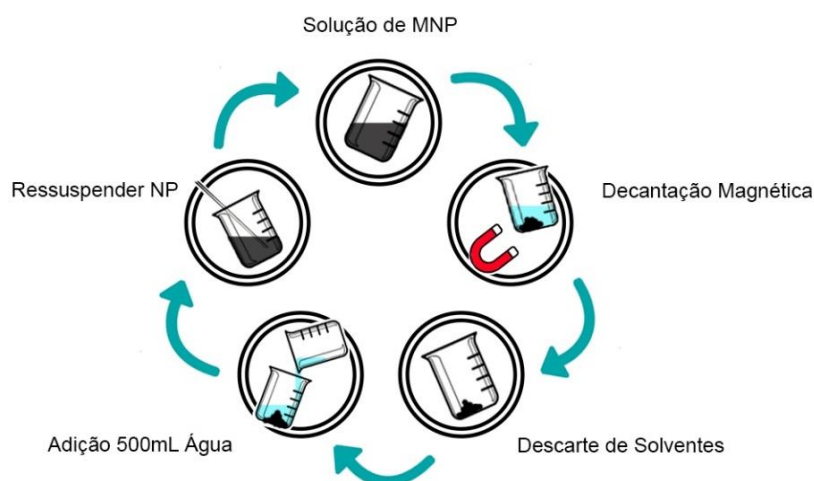


Foi preparada 100ml de solução de ferro II à 0,25 mol/L e de ferro III a 0,5 mol/L em 10% HCl e despejado em 100ml de uma solução de hidróxido de amônia à 60°C sob agitação vigorosa diretamente no vórtice gerado pela rotação do agitador mecânico com hélices do tipo naval, conforme a **Figura 05**.

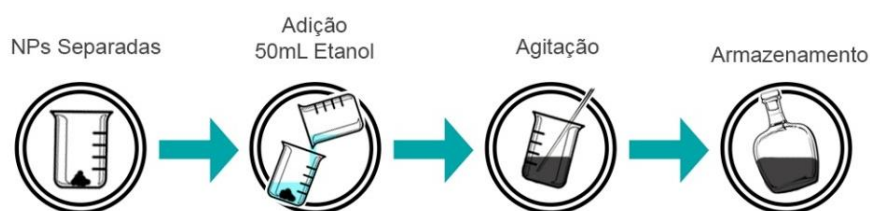


**Figura 05:** Processo de coprecipitação alcalina das nanopartículas de ferro.

As partículas foram separadas por decantação forçada por um magneto, e lavadas com água ultrapura, ilustrada pela **Figura 06**, onde este processo foi repetido três vezes. Por fim, dispersas em 50ml de etanol absoluto e armazenada em ambiente protegido da luz, conforme a **Figura 07**.



**Figura 06:** Diagrama esquemático do processo de lavagem das nanopartículas



**Figura 07:** Diagrama esquemático do processo de armazenamento.

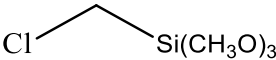
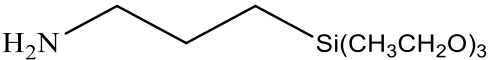
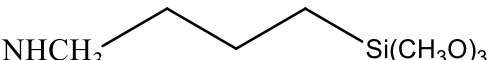
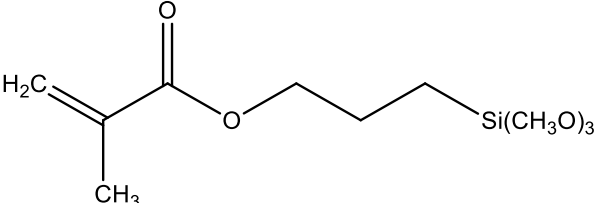
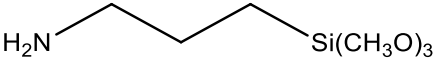
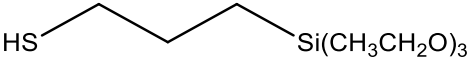
## 5.2. Revestimento de Nanopartículas.

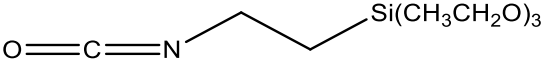
O revestimento das nanopartículas se deu através de método sol-gel, onde o precursor é hidrolisado seguido de condensação sob a superfície da nanopartícula, formando uma estrutura core-shell, onde o centro é constituído pela partícula de ferro e a couraça do precursor. O revestimento foi assistido por ultrasonicação e refluxo com diversos precursores de silício, descritos a seguir na **Tabela I**.

**Tabela I** – Reagentes utilizados como precursores de alcooxilanos e suas respectivas siglas e estruturas químicas.

Abreviação	Composto	Estrutura
------------	----------	-----------



CMTMS	Clorometil-trimetoxisilano	
APTES	3-aminopropiltriethoxisilano	
MAPTES	(3-(metilamino)propil) trimetoxisilano	
META	2-hidroxietilmetacrilato	
APTMS	3-aminopropiltrimetoxisilano	
MPTES	3-mercaptopropil-trimetoxisilano	

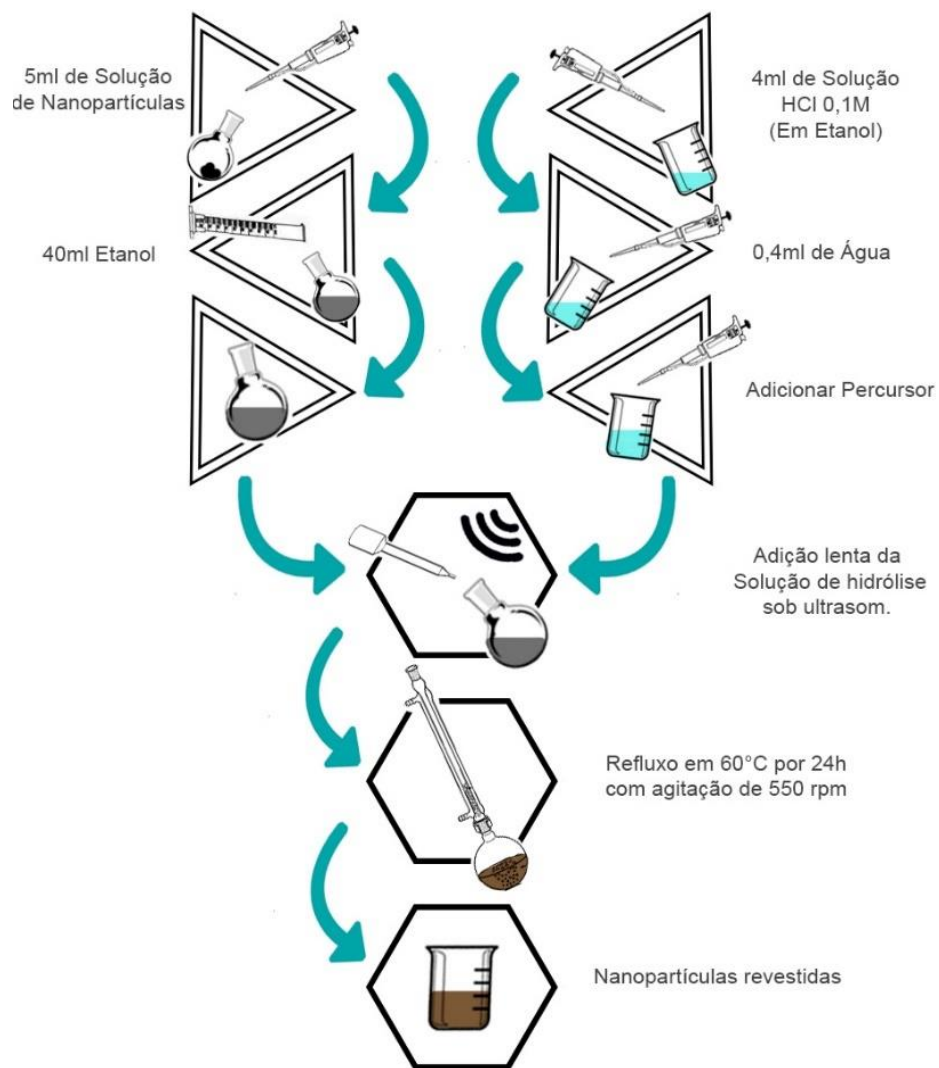
ISOTREOS	3-isocianatopropiltrietoxisilano	
TEOS	(tetraetil)-ortosilicato	$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O})_4\text{Si}$

Uma dispersão de 45ml de nanopartículas à 5,5mg/ml foi preparada a partir da diluição da dispersão obtida descrita no tópico acima. Uma solução de catalise foi preparada através da mistura de 1,15±0,14ml com um dos precursores mencionado na Tabela I acompanhado de 0,4ml de água ultrapura e 4ml de solução de HCl à 0,1 mol/L em etanol.

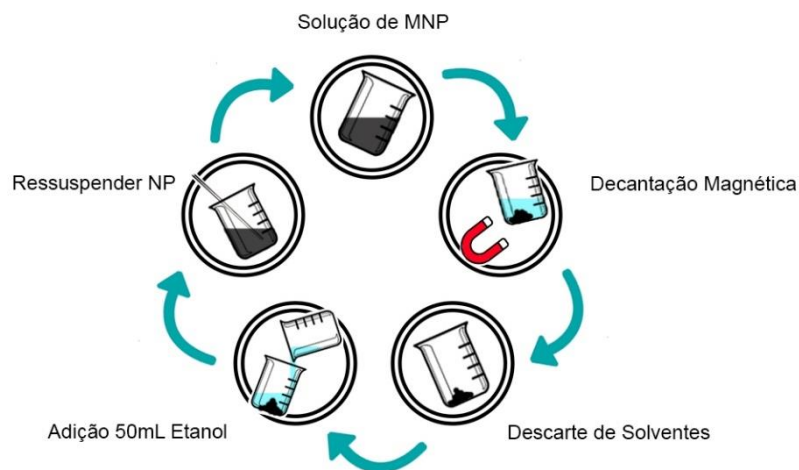
A dispersão de nanopartículas foi transferida para um balão de fundo redondo e submetido a ultrassom de sonda à 90KHz por 20 minutos. Durante esse tempo, a solução catalítica seria transferida para o balão por lento gotejamento durante os primeiros 15 minutos.

Ao término do intervalo o balão foi introduzido a um sistema de refluxo, durante 24 horas à 60°C. Seguindo lavagem com etanol e decantação magnética e descarte do sobrenadante, repetindo o processo três vezes. As partículas foram ressuspensas em 20ml de etanol e armazenamento idêntico às partículas não revestidas.

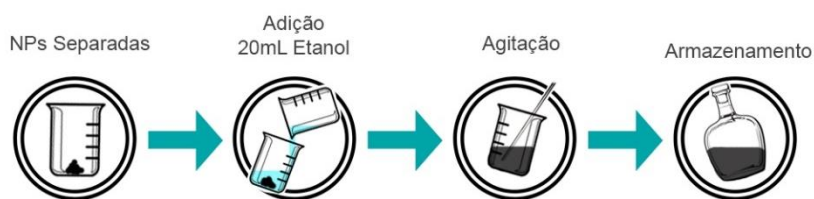
A **Figura 08** ilustra todo o processo de revestimento e **Figura 09 e 10** ilustra respectivamente o processo de lavagem e armazenamento descrito acima.



**Figura 08:** Processo de recobrimento das nanopartículas de ferrita.



**Figura 09** – Processo de lavagem das nanopartículas revestidas.



**Figura 10** – Processo de armazenamento de nanopartículas revestidas.

### 5.3. Espalhamento Dinâmico de Luz.

A técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS) será realizada a modo de determinar a carga de superfície e raio hidrodinâmico das soluções de nanopartículas com diferentes revestimentos em função do pH. Os pontos de pH a serem estudados se encontram no intervalo entre 3 e 9, sendo que para o ajuste do pH foram realizadas 2 soluções diferentes para análise, uma apenas utilizando  $\text{NH}_4\text{OH}$  e a outra  $\text{HCl}$ . Durante todo o processo a dispersão foi agitada em um aparato próprio acoplado à uma bomba peristáltica.

Após a estabilização da leitura do pH da dispersão de nanopartículas, foi transferido 1000  $\mu\text{l}$  do sistema de agitação para uma cubeta de plástico específica de size e submetido para análise com as seguintes especificações: 5 medidas com 20 corridas cada de duração de 10 segundos em  $25^\circ\text{C}$ , com ângulo de detecção ajustado para  $173^\circ$  com modelo de análise genérico disponibilizado pelo software constituído de análise de mínimos quadrados não negativos utilizando regulador de 0,01. Em seguida a mesma cubeta foi retirada do equipamento e agitada por um vortex e de imediato transferir 700  $\mu\text{l}$  para uma célula de zeta e introduzido novamente no aparelho para os ensaios de zeta com as seguintes especificações: 5 medidas com 20 corridas em  $25^\circ\text{C}$  com o modelo de análise genérico também disponibilizado pelo software e a função de Henry ajustado para utilizar a aproximação de Smoluchowski.

Serão excluídos todos os resultados gerados que ultrapassavam o intervalo de um desvio padrão da média das 5 medidas.

### 5.4. Espectroscopia Fotoeletrônica de Raios X.

A espectroscopia fotoeletrônica de raios x (X Ray Photoelectron Spectroscopy - XPS) é capaz de identificar e quantificar os elementos presentes nas primeiras camadas atômicas de um material, também sendo possível indicar seu estado de oxidação, através do efeito fotoelétrico. O princípio da técnica se dá através da emissão de elétrons pela amostra quando se incide raios x com energia igual ou maior à necessária para ionizar as camadas mais internas dos átomos.

No momento em que os raios x colidem com a amostra, alguns elétrons de átomos específicos podem absorver energia, caso a energia dos fótons for igual ou superior à energia de ligação dos elétrons ao átomo, este poderá ser ejetado para fora da superfície com ou sem energia cinética, isso depende da intensidade da energia dos fótons incidentes. O Espectrômetro de XPS consegue medir a energia cinética destes elétrons ejetados, assim, é possível determinar a energia de ligação dos elétrons ao átomo, cujo é característico de cada elemento.

Para a avaliação superficial química das MNP revestidas com silanois as amostras foram lavadas e sônicas, em seguida depositadas em um substrato recoberto de titânio para as leituras por XPS. As análises foram realizadas por outro membro do grupo de pesquisa e conduzida no espectrômetro SPECS Sage HR 100 (CICBiomaGUNE – San Sebastián, Espanha) com fonte de raios x não monocromático (Linha de magnésio K K $\alpha$  de 1253,6 eV de energia e 250 W). A resolução selecionada para os espectros foi de 15 eV e 0,15 eV/step. Todas as medidas foram realizadas em uma câmara de “ultra high vacuum” (UHV) a uma pressão de  $8 \times 10^{-8}$  mbar. Todos os resultados obtidos pelas análises de XPS foram tratados no software CasaXPS.

## **5.5. Microscopia Eletrônica de Transmissão.**

A análise de Microscopia eletrônica de transmissão é uma técnica eficiente para estudar o tamanho e morfologia de nanomateriais, em especial nanopartículas. O microscópio utiliza um feixe focado de elétrons transpassa uma camada fina da amostra a ser investigada. O equipamento, através de um filme fotográfico ou um sensor, é capaz de gerar imagens com o feixe de elétrons que interagiu com a amostra.

Para avaliação morfológicas das nanopartículas magnéticas, as amostras foram diluídas de 1:500 (1  $\mu$ l de amostra em 500 $\mu$ L de água), sonicada por 20 minutos

e 0,35  $\mu\text{L}$  da amostra foram aplicadas nas telas de microscopia eletrônica de transmissão (MET) previamente recobertas com Formvar. A análise foi conduzida no microscópio eletrônico JEOL (JEM-1011, UnB – Brasília, Brasil).

## 5.6. Espectroscopia na Região do Infravermelho.

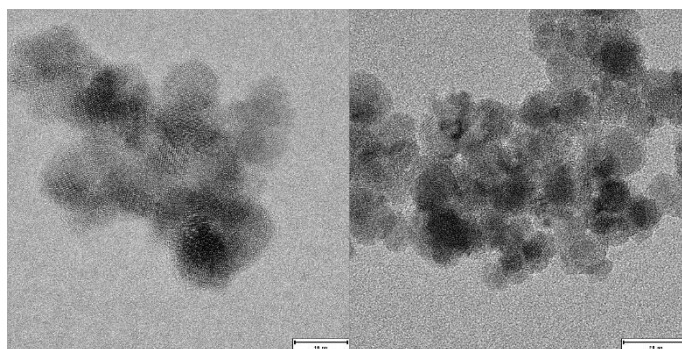
Espectroscopia na região do infravermelho (*Fourier-Transform Infrared Spectroscopy - FTIR*) é uma técnica espectroscópica que se baseia, em sua maioria, na absorção pela matéria de radiação no comprimento de onda dentro do espectro do infravermelho. O princípio do método envolve a relação entre a intensidade de absorção da radiação pela amostra em cada comprimento de onda dentro de um intervalo predeterminado.

Os ensaios foram realizados por outro integrante do grupo de pesquisa, e apresentados em trabalho anterior, apresentado como monografia para obtenção de grau bacharel em farmácia (VIEIRA, 2014). Tendo em vista que a metodologia de síntese e revestimento empregado nas amostras neste trabalho difere pouco, não foram realizadas investigações posteriores utilizando FTIR, mas elas serão discutidas no tópico seguinte.

As amostras foram trituradas e secas em pressão negativa com auxílio de um dessecador e bomba de vácuo e depois diluídas com brometo de potássio, respeitando a proporção de 1:300, seguido de produção de partilhas com o uso de prensa hidráulica. As amostras foram expostas a radiação infravermelha entre intervalo de 1150 e 500  $\text{cm}^{-1}$ .

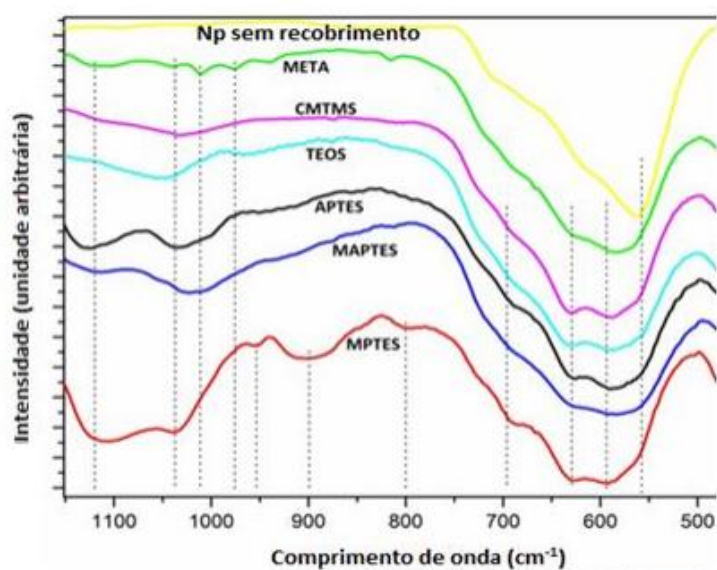
## 6. Resultados e Discussão.

A **Figura 11** demonstra duas microscopias eletrônicas de transmissão de amostras de MNP de magnetita sem revestimento algum. É possível observar que cada partícula aparenta possuir aproximadamente 14nm e, que mesmo após ser submetida a lavagem e exposta a ultrasonicação, ocorre a formação de agregados.



**Figura 11** – Imagens de TEM das nanopartículas não revestidas com escala de 10 e 20 nm, respectivamente.

Os espectros de absorção na região do infravermelho, é mostrado na **Figura 12** as atribuições das absorções na **Tabela II**, para amostra de nanopartícula de óxido de ferro comparadas à submetidas ao processo de revestimento. O intervalo do comprimento de onda mostrado foi entre 1150 e 500  $\text{cm}^{-1}$ .



**Figura 12** – Espectro de absorção na região do infravermelho de MNPs de ferro recobertas com alcooxissilanos diversos. (VIEIRA, 2014)

**Tabela II** – Absorção da radiação infravermelha por MNPs de ferro recobertas com alcooxissilanos diversos (VIEIRA, 2014).

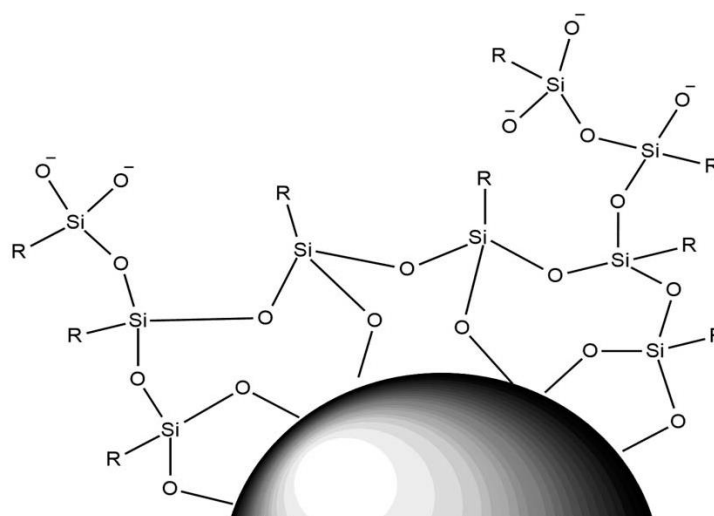
Revestimento	Comprimento de onda ( $\text{cm}^{-1}$ )	Unidade estrutural	Modo vibracional	Refêrencia
Sem revestimento	570	Fe-O	$V_s$	FERREIRA, 2009
APTES	3430	O-H	$V_s$	FILHA, 2011
	1620	H-OH	$\delta$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008

	1080	Si-O-Si	$V_s$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008
CMTMS	1630	O-H-O	$\delta$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008
	1040	Si-O-Si	$V_s$	WEN-BIG, CHAO-CHAN, 2009
	570	Fe-O	$V_s$	FERREIRA, 2009
MAPTES	1630	O-H-O	$\delta$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008
	1040	Si-O-Si	$V_s$	WEN-BIG, CHAO-CHAN, 2009)
	570	Fe-O	$V_s$	FERREIRA, 2009
META	3430	O-H	$V_s$	LENZA, VASCONCELOS, 2002
	1710	C=O	$V_s$	VALLÉE et al, 2000
	1190	Si-O-CH <sub>3</sub>	$\delta$	MÉNDEZ-VIVAR, MENDOZA-MANDALA, 2000
	1000	C=C	$V_s$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008
	570	FE-O	$V_s$	FERREIRA, 2009
MPTES	2950	C-H	$V_{AS}$	FILHA, 2011
	1080	Si-O-Si	$V_s$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008
	898	C-S-H	$\delta$	CRUZ, 2009
	600	Fe-O	$V_s$	CAMILO, 2006
TEOS	3430	O-H	$V_s$	FILHA, 2011
	1630	H-O-H	$\delta$	AL-OWEINI, EL-RASSY, 2008
	1040	Si-O-Si	$V_{AS}$	WEN-BIG, CHAO-CHAN, 2009
	570	Fe-O	$V_s$	FERREIRA, 2009

Pode-se observar na Fig. 12 a absorção em comprimentos de onda entre 600  $\text{cm}^{-1}$  e 570  $\text{cm}^{-1}$ , normalmente atribuída para a vibração de ligações Fe-O (COSTA et.al., 2008), pode-se atribuir ainda a absorção no comprimento de 600  $\text{cm}^{-1}$  típico de maguemita e 570  $\text{cm}^{-1}$  de magnetita (MORCELI, 2009). Outro efeito interessante envolve a oxidação do ferro para amostras revestidas observado na contribuição da absorção em 600 $\text{cm}^{-1}$ , pode-se indicar que a reação de condensação dos precursores de silício causa redução do ferro superficial. Ainda, através da absorção observada em 1040  $\text{cm}^{-1}$ , atribuído à ligação Si-O-Si (AL-OWEINI e EL-RASSY, 2008) pode-se afirmar que a condensação ocorre também entre os precursores de silício, o que nos permite propor o modelo de revestimento mostrado na **Figura 13 e 14**, observa que neste modelo há a coexistência de grupamentos de silício ligados entre si e também na superfície das amostras de ferrita (VIEIRA, 2014), alguns revestimentos possuem a capacidade de formar multicamadas através da sobreposição de moléculas dos





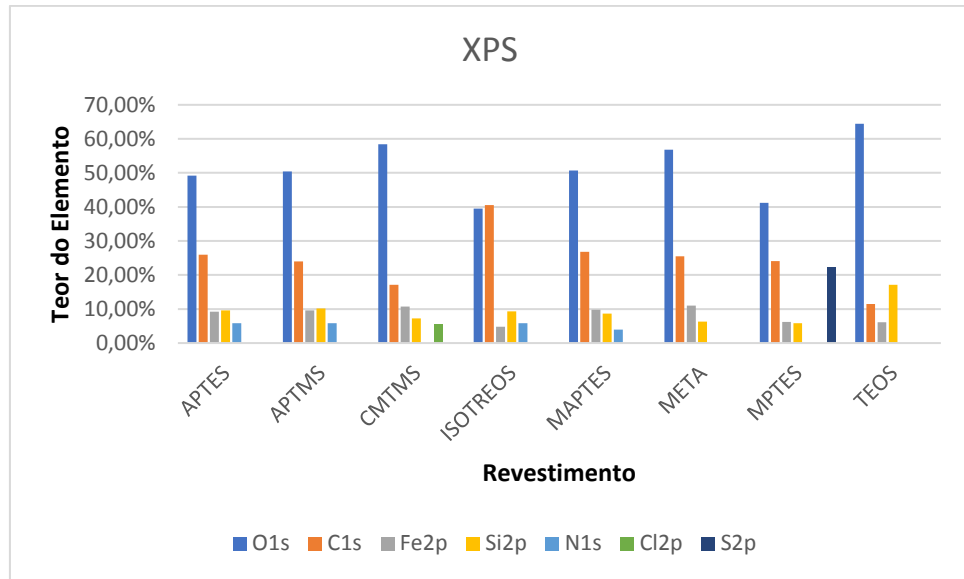


**Figura 15** – Estrutura química dos revestimentos ligados à superfície das nanopartículas em multicamadas, onde R é o grupamento residual do precursor de silício.

A **Tabela III** e a **Figura 16** mostram os resultados de XPS para as amostras preparadas com diferentes revestimentos. Os resultados das análises percentuais elementares obtidas pelos ajustes dos espectros experimentais são mostrados na tabela abaixo.

**Tabela III** - Determinação do teor dos constituintes por XPS.

	APTES	APTMS	CMTMS	ISOTREOS	MAPTES	META	MPTES	TEOS
O <sub>1s</sub>	49,2 %	50,4 %	58,4 %	39,5 %	50,7 %	56,8 %	41,2 %	64,4 %
C <sub>1s</sub>	26,0 %	24,0 %	17,1 %	40,5 %	26,8 %	25,5 %	24,1 %	11,5 %
Fe <sub>2p</sub>	9,2 %	9,6 %	10,7 %	4,8 %	9,8 %	11,0 %	6,2 %	6,1 %
Si <sub>2p</sub>	9,6 %	10,2 %	7,2 %	9,3 %	8,7 %	6,3 %	5,8 %	17,1 %
N <sub>1s</sub>	5,8 %	5,8 %	-	5,8 %	4,0 %	-	-	-
Cl <sub>2p</sub>	-	-	5,6 %	-	-	-	-	-
S <sub>2p</sub>	-	-	-	-	-	-	22,3 %	-



**Figura 16** - Determinação do teor dos constituintes por XPS.

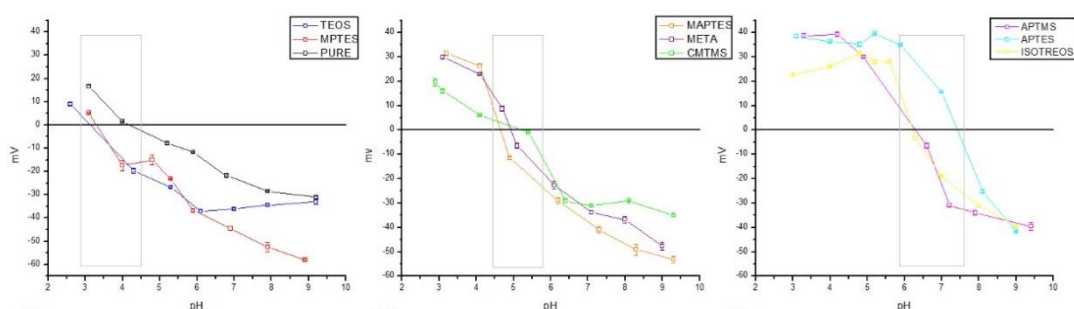
Pode-se observar que a proporção devido a contribuição do silício foi maior para amostras com grupamentos amina terminal e na amostra preparada com TEOS. Este resultado sugere que a quantidade de silício nessas amostras é maior e que o processo de revestimento foi favorecido para esses precursores.

O resultado das análises elementares mostrados na **Fig. 16** revela boa correlação entre com os diferentes precursores de silício utilizado nos revestimentos. Foram encontradas contribuições de nitrogênio nas amostras revestidas com APTES, APTMS, ISOTREOS e MAPTES. A contribuição relativa ao átomo de cloro foi encontrada apenas na amostra correspondente, de CMTMS, enquanto que, similarmente a contribuição relativa ao enxofre somente na amostra revestida com MPTES.

O XPS é apenas capaz de penetrar alguns  $\mu\text{m}$ , na amostra analisada, e o fato de ser capaz de detectar a presença de ferro na constituição do material é possível dizer que a radiação foi capaz de interagir com o núcleo da nanopartícula revestida, assim, pode-se afirmar que a espessura do resvetimento das MNP seja inferior ao intervalo de 5 e 10  $\mu\text{m}$ , cujo é a capacidade de penetração desta radiação neste tipo de análise. Ainda que não se possa afirmar sem imagens de microscopia eletrônica de varredura e transmissão com seus devidos contrastes, é possível inferir através da proporção entre os elementos ferro e silício que para todas as amostras, o TEOS aparenta possuir o revestimento com a maior espessura enquanto o META possui a menos, isso pode ser resultado da capacidade de alguns revestimentos polimerizarem

entre si gerando multicamadas das moléculas e/ou a interferência estérica provocada por grupamentos residuais volumosos dificultando assim seu depósito na superfície da nanopartícula.

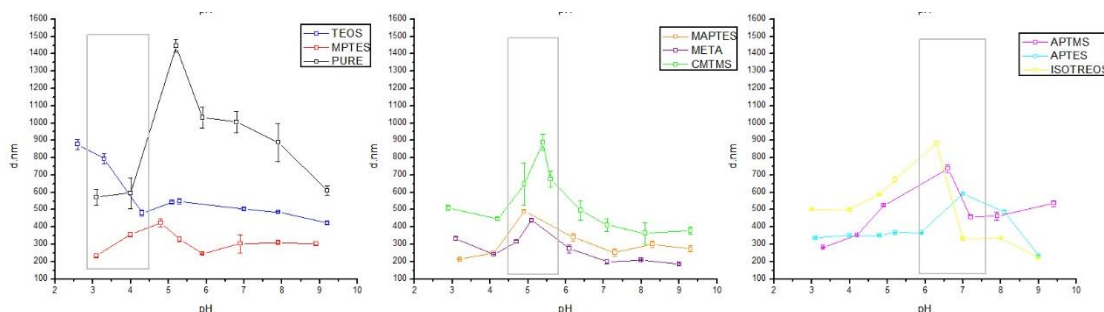
As características de carga de superfície foram analisadas em função do pH para as amostras do estudo e são mostradas na **Figura 17** pode-se observar a reta horizontal centrada em zero, que indica o ponto de pH com carga nula. Pode-se observar três faixas distintas de pH em função do revestimento utilizado nas nanopartículas. Para amostras revestidas com TEOS, MPTES e sem revestimento o pH com neutralidade de cargas está entre 3 e 4,5; enquanto que para amostras revestidas com MAPTES, META e CMTMS a faixa de pH com neutralidade de cargas encontrado ficou entre 4,5 e 6. As amostras revestidas com precursores contendo amina terminal e CMTMS obtiveram a faixa de neutralidade de cargas entre os pHs 6 e 7,5. Estes resultados revelam que a característica da superfície altera as cargas superficiais determinadas pela da mobilidade eletroforética das partículas revestidas. Revelam também que, para amostras revestidas com grupamentos de carácter básico, a faixa de pHs correspondente a neutralidade de cargas está em uma faixa de pHs mais básico que os demais. É possível reparar que para todas as amostras, inclusive as sem revestimento, possuem curva decrescente, sugerindo que a superfície possui alguma negatividade, podendo ser advindo das características da porção terminal dos precursores utilizados ou da ausência dele.



**Figura 17** – Curvas de potencial zeta em função do pH obtidas por espalhamento dinâmico de luz de amostras de nanopartículas de ferro revestidas com alcoóxicosilanos. A faixa seccionada indica o intervalo de pH do ponto isoelétrico e as curvas estão isoladas, respectivamente, do intervalo mais ácido ao mais básico.

A **Figura 18** mostra o raio hidrodinâmico em função do pH para o mesmo conjunto de amostras. Observa-se que nas regiões destacadas de pH em cada grupo

de amostras a tendência do raio hidrodinâmico apresentar valores maiores. Este resultado mostra que a neutralidade de cargas, encontrada para cada grupo de amostras, favorece a agregação sendo controlada pelo pH do meio.



**Figura 18** – Curvas de diâmetro hidrodinâmico médio de partículas em função do pH obtidas por espalhamento dinâmico de luz de amostras de nanopartículas de ferro revestidas com diferentes alcoóxicossilanos. O quadro destacado indica o intervalo de pH que se observa maiores valores de diâmetro hidrodinâmico as curvas estão isoladas, respectivamente, do intervalo mais ácido ao mais básico.

Os ensaios sugerem que a estabilidade coloidal as nanopartículas revestidas dispersas em solução são dependentes do pH do meio. É possível observar que todos os revestimentos utilizados foram permitiram controlar a carga de superfície e raios hidrodinâmicos dos agregados. Podendo inclusive fornecer uma superfície química capaz de gerar estabilização estérica por camada de solvatação, reduzindo a formação de agregados através de barreira por moléculas de água.

## 7. Conclusões.

As imagens de TEM, **Figura 11**, demonstram que as partículas possuem tamanho médio de 14 nm, e se levado em conta apenas a constituição do material, é possível inferir que as partículas se encontram em estado superparamagnético pois estão abaixo dos limites de 20 nm e acima de 5 nm, sendo este intervalo ideal para aplicações onde não se deve ocorrer fenômenos de histerese magnética, pois não apresentariam multidomínios, expressando propriedades ferromagnéticas, e nem um monodomínio reduzido, onde os spins da superfície da partícula interfere com o comportamento magnético.

As análises de tamanho por DLS, **Figura 18** resultam em valores elevados quando comparado com os resultados de TEM, porém, este tipo de variação é esperado pois o DLS só é capaz de detectar o diâmetro hidrodinâmico da partícula e não seu tamanho real. A proporção de disparidade de tamanho entre DLS e TEM é abismal, o que se leva a crer que os ensaios de DLS foi incapaz de analisar partículas isoladas, mas detectando diâmetros hidrodinâmicos de agregados de NPs e tratand-os como partículas únicas.

Os resultados dos ensaios de DLS, **Figuras 17 e 18**, também são indicativos que o processo de revestimento foi bem-sucedido, pois existem modificações no comportamento superficial para cada tipo de MNP revestida, porém, a ideia que todos as amostras apresentam uma superfície eletronegativa pode sugerir que nem toda a superfície da nanopartícula foi revestida. Os resultados do FTIR, **Figura 12**, e XPS, **Figura 16**, confirmam esta hipótese, pois, a quantificação e identificação dos constituintes da superfície das amostras são compatíveis com os reagentes empregados, sendo que cada precursor possui estrutura química distintas, podendo ser destacado dos demais, salvo aqueles cujo sejam demasiadamente semelhantes.

Nos ensaios de XPS, as proporções de ferro ainda são razoavelmente elevadas, o que sugere que a espessura dos revestimentos seja diminuta, talvez seu incremento seja suficiente para reduzir ainda mais a agregação de MNPs, em contrapartida, poderia alterar as propriedades magnéticas e reológicas, fazendo as MNPs se comportarem como partículas maiores, desqualificando seu uso em MNFHT.

## **8. Referências Bibliográficas.**

ALI, R. et al. Impacts of Ni–Co substitution on the structural, magnetic and dielectric properties of magnesium nano-ferrites fabricated by micro-emulsion method, *J. Alloys Compd.* 584, 363–368, 2014.

AL-OWEINI, R. EL-RASSY, H. Synthesis and characterization by FTIR spectroscopy of silica aerogels prepared using several  $\text{Si}(\text{OR})_4$  and  $\text{R}_0\text{Si}(\text{OR})_3$  precursors. Department of Chemistry, American University of Beirut. 2008.

BALAEV, et al. Superparamagnetic Blocking of an Ensemble of Magnetite Nanoparticles upon Interparticle Interactions. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2016

BAÑOBRE-LOPEZ, M.; TEIJEIRO, A.; RIVAS, J. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment. Reports of practical oncology and radiotherapy, 18, 397-400, 2013.

BEDANTA S. et al. Intra- and interparticle interaction in a dense frozen ferrofluid. Phase Transition 78, 121–129, 2005.

BEIK, J. et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications. Journal of controlled release, 235, 205-221, 2016.

BEJI, Z. et al. Polyol synthesis of non-stoichiometric Mn-Zn ferrite nanocrystals: structural /microstructural characterization and catalytic application, RSC Adv. 5 (80) (2015) 65010–65022.

BINI, R. A. et al. Synthesis and functionalization of magnetite nanoparticles with different amino-functional alkoxy silanes. Journal of Magnetism and Magnetic Materials 324 (2012) 534-539.

CABRERA, D. et al. Dynamical Magnetic Response of Iron Oxide Nanoparticles inside Live Cells. ACS Nano, 2018

CAMILO, R. L. Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas de ferrita de cobalto recobertas por 3-aminopropiltrióxissilano para uso como material híbrido em nanotecnologia. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares. 2006.

CAVALLI, F. An appeal to world leaders: stop cancer now. Stop cancer now!, 2013.

COÏSSON, M. et al. Hysteresis losses and specific absorption rate measurements in magnetic nanoparticles for hyperthermia applications. BBA - General Subjects, 2016.

COSTA, T. P. et al. Nanopartículas magnéticas de óxido de ferro: funcionalização de superfície com alcóxissilanos para controle de densidade de amina. Departamento de Físico-Química. UNESP. 2008.

CREGG, P. J.; MURPHY, K.; MARDINOGLU. Inclusion of interactions in mathematical modelling of implant assisted magnetic drug targeting, Appl. Math. Model. 36, 1–34, 2012

CRUZ, A. M. F. Utilização de sílica gel organofuncionalizada para adsorção de íons metálicos em solução aquosa. Centro de Ciências Exatas e da Terra. UFRN. 2009.

39 CRUZ. C. T. Et. al. Evidências sobre o Uso de Práticas Alternativas e Complementares no Tratamento Convencional de Neoplasias Mamárias. Laboratório de Pesquisa Qualitativa em Saúde. Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP. 2009.

CUNHA, S. S. Aplicação de Nanopartículas Magnéticas em Hipertermia. Dissertação (Dissertação em tecnologia biomédica) - Instituto politécnico Bragança escola: superior de tecnologia e gestão, 2014.

DATTA, N. R. et al. Magnetic nanoparticle-induced hyperthermia with appropriate payloads: Paul Ehrlich's "magic (nano)bullet" for cancer theranostics? *Cancer treatment reviews*, 50, 217-227, 2016.

DEATSCH, A. E.; EVANS. B. A. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 354, 163–172, 2014.

DUNNEA, M.; HYNENB, K.; ALLENA, C. Thermosensitive nanomedicines could revolutionize thermal therapy in oncology. *Nano Today*, 2017.

FERREIRA. R. V. Síntese e Caracterização de Nanopartículas Magnéticas Funcionalizadas com Núcleo Magnético de Magnetita. Departamento de Química. UFMG. 2009.

GILCHRIST R. K. et al. Selective inductive heating of lymph nodes, *Ann. Surg.* 146, 596–606, 1957.

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

HERGT, S. et al. Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy, *J. Phys. Condens. Matter* 18, 2919–2934, 2016

HERRING, N. P. et al. Microwave synthesis of metal oxide nanoparticles. *Metal Oxide Nanomaterials for Chemical Sensors*, 245-284, 2013.

IVANOV, A.O. et al. Camp, The influence of interparticle correlations and self-assembly



LUDWIG, F. et al. Size analysis of single-core magnetic nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2016.

MAITY D.; AGRAWAL D.C. Synthesis of iron oxide nanoparticles under oxidizing environment and their stabilization in aqueous and non-aqueous media. *J. Magn. Magn. Mater.* 308, 46–55, 2007.

MASSA, L. O. Estudo Teórico da otimização da magneto-hipertermia induzida por nanopartículas e nanocompósitos magnéticos. Dissertação (Dissertação em física) - UnB 2011.

MÉNDEZ-VIVAR, J. MENDOZA-MANDALA, A. Spectroscopic study on the early stages of the polymerization of hybrid TEOS±RSi (OR)<sub>3</sub> sols. *Journal of NonCrystalline Solids* 261 (2000) 127±136.

MORCELI, C. H. S. Síntese e caracterização de fluidos magnéticos à base de nanopartículas de óxidos dopadas com gadolínio e funcionalizadas com ADMS. Instituto de Química. UnB. 2009.

MOROZ P.; JONES, S. K.; GRAY, B. N. Magnetically mediated hyperthermia: current status and future directions, *Int. J. Hyperth.* 18, 267–284, 2002.

MOY, A.J.; TUNNELL, J. W. Combinatorial immunotherapy and nanoparticle mediated hyperthermia. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2017.

NEDYALKOVA, M. et al. Iron oxide nanoparticles – In vivo/in vitro biomedical applications and in silico studies. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2017.

NOH, S. et al. Recent advances of magneto-thermal capabilities of nanoparticles: From design principles to biomedical applications. *Nano Today* 13, 61–76, 2017.

on the dynamic initial magnetic susceptibility spectra of ferrofluids. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2016.

PANG, C. L. K. *Hyperthermia in Oncology*, CRC Press, 2015.

RIVAS ROJAS, P. C. et al. Tuning dipolar magnetic interactions by controlling individual silica coating of iron oxide nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 451, 688–696, 2018.

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

SIEGEL, R. L. et al. *Cancer Statistics*, 2016. *CA CANCER J CLIN*, 66, 7-30, 2016.

SINNECKER, J.P. Materiais magnéticos doces e materiais ferromagnéticos amorfos. *Rev. Bras. Ens. Fis.*, 22, 296-405, 2000.

SPALDIN, N. A. *Magnetic Materials: Fundamentals and Device Applications*, Cambridge University Press, 2003

SUN, C.; LEE, J. S. H., ZHANG, M. Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 60, 1252–1265, 2008.

VERDE, E. L. Hipertermia magnética em nanoparículas: Da instrumentação biomédica in vitro ao estudo das propriedades magneto-térmicas de diferentes ferritas. Tese (Tese em física) - UFG 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 14 de nov. 2017.

YANG, L.; LIU, H. Stimuli-responsive magnetic particles and their applications in biomedical field. *Powder Technology*, 240, 54–65, 2013.

ZUBAREV, A. T.; ISKAKOVA, L.; ABU-BAKR, A.F. Effect of interparticle interaction on magnetic hyperthermia in ferrofluids *Physica A* 438 (2015) 487–492