

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

Centro de Ciências Exatas e Tecnologia

Coordenação do Curso de Engenharia Química



Trabalho de Conclusão de Curso - TCC

**Avaliação da estabilidade de nanopartículas
core@shell, $\text{Fe}_3\text{O}_4@Ag$, em sistemas aquosos**

REGINA FERREIRA RIBEIRO

São Luís, MA - 2024

REGINA FERREIRA RIBEIRO

**Avaliação da estabilidade de nanopartículas core@shell,
 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Ag$, em sistemas aquosos**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Colegiado de Curso da
Engenharia Química do Centro de
Ciências Exatas e Tecnologia da
Universidade Federal do Maranhão,
como parte dos requisitos para obtenção
do diploma de Graduação em Engenharia
Química.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Sávio
Mendes Sinfrônio (DEEE/UFMA)

São Luís, MA - 2024

BANCA EXAMINADORA

**Avaliação da estabilidade de nanopartículas core@shell,
 $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, em sistemas aquosos**

Prof. Dr. Francisco Sávio Mendes Sinfrônio
Orientador – DEEE/CCET/UFMA

Prof. Dr. Jaiver Efren James Figueroa
DEEQ/CCET/UFMA

Prof. Dr. Renilma de Sousa Pinheiro Fonseca
CEST

31 de julho de 2024

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

Ferreira Ribeiro, Regina.

Avaliação da estabilidade de nanopartículas core@shell, Fe₃O₄@Ag, em sistemas aquosos / Regina Ferreira Ribeiro. - 2024.

57 p.

Orientador(a): Francisco Sávio Mendes Sinfrônio.

Monografia (Graduação) - Curso de Engenharia Química, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2024.

1. Hipertermia Magnética. 2. Nanopartículas Magnéticas. 3. Óxidos de Ferro. 4. Hidrotermal Assistido Por Micro-ondas. 5. Câncer. I. Mendes Sinfrônio, Francisco Sávio. II. Título.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pois és dele as nossas primeiras conquistas e a minha família, que sempre acreditaram no poder transformador da educação, em especial aos meus avós Marcos Ferreira (*In memoriam*) e Joana Dionísia Ferreira (*In memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Acima de tudo e em primeiro lugar agradeço a Deus, razão de tudo e de todos nós e por ter me dado todas as graças a ele pedidas.

A minha família, pelos ensinamentos de vida que me foram passados, prezando sempre pela honestidade, humildade e respeito para com todos. Em especial a minha avó Joana Dionísia Ferreira (*In memoriam*), sinônimo de força, resiliência, compaixão e uma pessoa agraciada por Deus.

Aos meus cachorros (Mike, Spike e Panda), por todas as alegrias, brincadeiras, companheirismo, amor e suporte em minha vida.

Ao meu orientador, Prof. Francisco Sávio Mendes Sinfrônio pelo incentivo, orientação, apoio e auxílio durante minha trajetória, a minha admiração é imensurável. Obrigada por toda confiança e conhecimento distribuído comigo.

Aos professores, Dr. Alan de Menezes, Dr. Clenilton, Dr.^a Cáritas, Dr.^a Luciana, Dr.^a Ana Paula e M.^a Sulayne que cederam seus laboratórios para que algumas análises pudessem ser realizadas e sempre se mostraram disponíveis para esclarecer as dúvidas que teimavam em existir.

Aos meus amigos Aglaete, Lucas, Luís Fernando, Mateus, Dianderson, Hiza, Dyogo, Hubert, Mikael e José Augusto, que estiveram presentes nos momentos alegres e tristes, sendo fonte contínua de apoio e incentivo.

Aos meus colegas de laboratório: Inocência Neto, Renilma, Pedro Yuri, Tayanne, Mikaelly, Ingrid, Gilberto, Yan e João Pedro. Agradeço imensamente a parceria que construímos, o apoio e incentivo, risos, os nossos cafés e a amizade construída.

“Disse a flor para o pequeno príncipe: É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas...”

Antoine de Saint-Exupéry

RIBEIRO, Regina Ferreira. **Avaliação da Estabilidade de Nanopartículas core@shell, Fe₃O₄@Ag, em Sistemas Aquosos.** 2024. 57. Trabalho de Conclusão de Curso de Engenharia Química do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2024.

RESUMO

O fenômeno do comportamento superparamagnético apresentado por nanopartículas de óxido de ferro tem despertado considerável interesse na comunidade biomédica, especialmente no âmbito do diagnóstico e tratamento do câncer por meio da hipertermia magnética. As propriedades superparamagnéticas dessas nanopartículas permitem a dissipação de calor quando expostas a um campo magnético alternado, viabilizando sua utilização potencial no tratamento oncológico por hipertermia magnética. Nesse contexto, o presente trabalho visa facilitar a síntese de nanopartículas Fe₃O₄@Ag através do método hidrotermal assistido por micro-ondas, bem como investigar a estabilidade dessas nanopartículas para aplicação em processos de hipertermia magnética. Adicionalmente, as nanopartículas sintetizadas serão caracterizadas por meio de diversas técnicas analíticas, incluindo Difractometria de Raios X (DRX), Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR), Espectroscopia Raman, Espectroscopia no Ultravioleta-Visível (UV-vis), e avaliação de citotoxicidade por meio do ensaio de redução do MTT. O uso do método hidrotermal assistido por micro-ondas possibilitou a formação de Fe₃O₄ com utilização de potência igual a 1.500 W, temperatura de 240 °C e tempo de reação igual a 30 min, o estudo do método hidrotermal indicou formação de Fe₃O₄ monofásica dentro da escala nanométrica utilizando FeCl₃ e FeCl₂. As análises de FTIR e Raman foram empregadas com o intuito de identificar as espécies químicas que estavam presentes nas partículas produzidas, além da ligação Fe-O, característica da magnetita, além de propriedades superparamagnéticas e na escala na nanométrica, resultados comprovados pela análise de DRX. Os materiais obtidos foram transferidos para o meio aquoso e posteriormente recobertos com prata, sendo caracterizado por UV-vis, indicando a formação de estruturas do tipo Fe₃O₄@Ag na escala nanométrica. A avaliação de citotoxicidade para as nanopartículas com o recobrimento indicou baixa toxicidade em células normais (GM0749) e potencial de aplicação em células tumorais, caracterizando potencial para a aplicação em sistemas biológicos.

Palavras-chave: Nanopartículas magnéticas. Óxidos de ferro. Hipertermia magnética. Câncer. Hidrotermal assistido por micro-ondas.

RIBEIRO, Regina Ferreira. *Assessment of the Stability of Core@Shell Nanoparticles, Fe₃O₄@Ag, in Aqueous Systems*. 2024. Graduate Work (Graduate in Chemical Engineering) – Curso de Engenharia do Centro de Ciências Exatas e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2024.

ABSTRACT

The phenomenon of superparamagnetic behavior presented by iron oxide nanoparticles has aroused considerable interest in the biomedical community, especially in the context of cancer diagnosis and treatment through magnetic hyperthermia. The superparamagnetic properties of these nanoparticles allow heat dissipation when exposed to an alternating magnetic field, enabling their potential use in oncological treatment through magnetic hyperthermia. In this context, the present work aims to facilitate the synthesis of Fe₃O₄@Ag nanoparticles through the microwave-assisted hydrothermal method, as well as to investigate the stability of these nanoparticles for application in magnetic hyperthermia processes. Additionally, the synthesized nanoparticles will be characterized by through various analytical techniques, including X-ray Diffraction (XRD), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR), Raman Spectroscopy, Ultraviolet-Visible Spectroscopy (UV-vis), and cytotoxicity assessment through the reduction assay from MTT. The use of the microwave-assisted hydrothermal method enabled the formation of Fe₃O₄ using a power equal to 1.500 W, a temperature of 240 °C and an occurrence time equal to 30 min. The study of the hydrothermal method indicated the formation of single-phase Fe₃O₄ within the nanometric scale using FeCl₃ and FeCl₂. FTIR and Raman analyzes were used with the purpose of identifying the chemical species that were present in the particles produced, in addition to the Fe-O bond, characteristic of magnetite, in addition to superparamagnetic properties and on the nanometric scale, results confirmed by XRD analysis. The materials obtained were transferred to the aqueous medium and subsequently covered with silver, being characterized by UV-vis, destroying the formation of Fe₃O₄@Ag-type structures on the nanometric scale. The cytotoxicity assessment for the nanoparticles with the coating indicated low toxicity in normal cells (GM0749) and potential for application in tumor cells, characterizing potential for application in biological systems.

Keywords: Magnetic nanoparticles. Iron oxides. Magnetic hyperthermia. Cancer. Microwave assisted hydrothermal.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estimativa de incidência de câncer no Estado do Maranhão	4
Figura 2: Difratoograma e refinamento Rietveld para as nanopartículas de Fe_3O_4 obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas	24
Figura 3: Difratoograma e refinamento Rietveld para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas	26
Figura 4: Comportamento superparamagnético das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ observado sem o contato do ímã (a) e com o contato do ímã (b)	27
Figura 5: FTIR das nanopartículas de Fe_3O_4 obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas	28
Figura 6: FTIR das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas	29
Figura 7: Espectro Raman obtido a partir da amostra em pó de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, com intensidade de laser 100%	31
Figura 8: Espectroscopia no UV-visível de nanopartículas de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ recoberta com citrato de sódio	32
Figura 9: Processo de estabilização de fases das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ para a fase aquosa. (1) Nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ antes da estabilização; (2) nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ revestidas com citrato de sódio; (3) processo de separação das nanopartículas do meio por separação magnética e (4) nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ estabilizadas em meio aquoso	33
Figura 10: Viabilidade celular para o composto (nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$) em linhagem GM0749 (Fibroblasto de pulmão humano).	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reagentes utilizados para a síntese de nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7\ldots$	14
Tabela 2: Programa de síntese das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4\ldots$	16
Tabela 3: Parâmetro de rede e tamanho de cristalito para as nanopartículas magnéticas de ferro, oxidadas a 240 °C.	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DRX	Difratometria de Raios-X
FTIR	Espectroscopia da Região do Infravermelho com Transformada de Fourier
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina tetrazólio
IC ₅₀	Concentração Inibitória de 50% da Viabilidade Celular
GM0749	Linhagem Celular de Fibloblastos de Pulmão Normal
CN	Controle Negativo
CP	Controle Positivo
DMSO	Dimetilsulfóxido
UV-vis	Espectroscopia de Absorção na Região do Ultravioleta no Visível
INCA	Instituto Brasileiro de Câncer
WHO	<i>World Health Organization</i> (Organização Mundial da Saúde)
DMEM	<i>Modified Eagle Medium</i> (Meio de Cultura Modificado)

LISTA DE SÍMBOLOS

pH	potencial hidrogeniônico
t	tempo
E	potência
W	Watt
T ₁	temperatura do sistema
T ₂	temperatura do meio reacional
P	pressão
m/m %	concentração percentual massa/massa
μL/cels/mL	poço microlitro por poço células por mililitro
μL/mL	microlitro por mililitro
P.A.	pureza analítica
λ	comprimento de onda da radiação eletromagnética
D _{hkl}	tamanho médio do cristalito
θ	ângulo de difração de Bragg
cosθ	perfil angular
β	largura a meia altura
ε	microdeformação
y _i	intensidade observada
S _y	minimização de resíduos
w _i	peso de cada intensidade
y _{ci}	intensidade calculada

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS	2
2.1.	OBJETIVO GERAL.....	2
2.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	2
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
3.1.	ONCOLOGIA	3
3.1.1.	Tipos de tratamentos oncológicos.....	5
3.1.2.	Efeitos colaterais da quimioterapia.....	8
3.2.	HIPERTERMIA MAGNÉTICA	9
3.3.	PARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE FERRO 11	
4.	MATERIAL E MÉTODOS	14
4.1.	REAGENTES.....	14
4.2.	SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS Fe_3O_4 VIA MÉTODO HIDROTHERMAL ASSISTIDO POR MICRO-ONDAS.....	14
4.3.	SÍNTESE DO SISTEMA $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$	17
4.4.	ESTABILIZAÇÃO DE FASE DA $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ EM MEIO AQUOSO 18	
4.5.	AVALIAÇÃO DA CITOTOXIDADE DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS <i>IN VITRO</i>	19
4.5.1.	Cultura das linhagens de células de origem tumoral e normal.....	19
4.5.2.	Avaliação da viabilidade celular dos compostos frente à linhagem celular GM0749 19	
4.6.	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES	20
4.6.1.	Difração de Raios-X (DRX)	20
4.6.1.1.	<i>Refinamento pelo Método de Rietveld</i>	21
4.6.2.	Espectroscopia da região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	21
4.6.3.	Espectroscopia Raman.....	22
4.6.4.	Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis).....	22
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	23
5.1.	SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS Fe_3O_4 E $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$	23
5.2.	CARACTERIZAÇÃO DAS FERRITAS	24
5.2.1.	Propriedades estruturais	24
5.2.2.	Propriedades estruturais das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$	25
5.2.3.	Propriedades vibracionais	28
5.2.4.	Propriedades vibracionais Core@Shell $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$	29
5.2.5.	Espectroscopia Raman.....	30
5.2.6.	Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta no visível (UV-vis).....	31
5.3.	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DO SISTEMA $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$	33
6.	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS.....	37

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma condição complexa que engloba mais de 100 tipos diferentes de doenças malignas, caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células que podem invadir tecidos próximos ou se disseminar para órgãos distantes. Essas células proliferam rapidamente, demonstrando alta agressividade e resistência aos mecanismos de controle do organismo, resultando na formação de tumores que podem metastizar para outras regiões do corpo (INCA, 2023).

Com o aumento da incidência de novos casos de câncer, tanto globalmente quanto nacionalmente, tem-se observado uma mudança significativa no panorama das principais causas de mortalidade (WHO, 2023). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) indicam que, para cada ano do triênio 2023-2025, espera-se a ocorrência de 704 mil novos casos da doença, com destaque para as regiões Sul e Sudeste. Os tipos mais comuns incluem câncer de pele não melanoma, seguido por câncer de mama, próstata, cólon e reto, pulmão e estômago (INCA, 2023).

A diferenciação nos mecanismos de metabolismo celular entre os diversos tipos de câncer determina sua preferência por determinadas regiões do corpo. Assim, o tratamento é direcionado conforme o tipo de câncer e os protocolos terapêuticos estabelecidos, levando em consideração taxas de mortalidade e sobrevida (INCA, 2023).

Apesar do aumento nos investimentos em políticas públicas de conscientização e no desenvolvimento de novos métodos diagnósticos e terapêuticos, o sucesso do tratamento oncológico ainda está condicionado ao estágio de detecção da doença, localização das células neoplásicas e tipo de câncer (BEIK *et al.*, 2016; MANSOORI *et al.*, 2017).

Os tratamentos disponíveis na rede pública de saúde baseiam-se principalmente em protocolos convencionais, como cirurgia, radioterapia e quimioterapia. No entanto, essas abordagens apresentam limitações, como a falta de especificidade da radiação utilizada na radioterapia, que afeta tanto células cancerígenas quanto células saudáveis, resultando em apoptose celular e redução da imunidade do paciente, tornando-o suscetível a infecções oportunistas (CHARAGHVANDI *et al.*, 2017).

Com o objetivo de aprimorar a precisão do tratamento oncológico e reduzir os efeitos adversos dos tratamentos convencionais, várias pesquisas têm se concentrado em técnicas alternativas, como a hipertermia magnética. Esta técnica, que envolve o superaquecimento direcionado das células cancerígenas, induzindo a apoptose, tem se

destacado pela sua eficácia (LAPIN *et al.*, 2017).

Uma das abordagens mais promissoras para a hipertermia magnética envolve o uso de materiais nanométricos com comportamento superparamagnético, como os óxidos de ferro. Além de serem utilizados para hipertermia, esses materiais também podem servir como veículos para entrega de drogas direcionadas e agentes de contraste em ressonância magnética (GONZALEZ *et al.*, 2016).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a estabilidade de nanopartículas core@shell, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, em sistemas aquosos, visando sua aplicação em processos de hipertermia magnética.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a estabilidade de nanopartículas core@shell, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, em sistemas aquosos para aplicação em processos de hipertermia magnética.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar e caracterizar as nanopartículas de óxido de ferro, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, via método hidrotermal assistido por micro-ondas;
- Recobrir as nanopartículas com Ag para obter o sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$;
- Avaliar o tamanho de cristalito via Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET);
- Estudar a estabilidade dos sistemas em sistemas biológicos aquosos e avaliar a viabilidade celular em linhagens neoplásicas por ensaio de redução de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina tetrazólio (MTT).

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. ONCOLOGIA

A homeostase e a funcionalidade dos tecidos são mantidas por uma série de eventos fisiológicos que regulam a multiplicação, apoptose, diferenciação e estágio celular. Qualquer anomalia na sequência desses eventos pode levar a alterações nos mecanismos de morte programada, diferenciação e proliferação celular, resultando em um aumento de células desreguladas (CHADHA *et al.*, 2008). O termo comum "câncer" refere-se a um conjunto de doenças caracterizadas pela perturbação do equilíbrio entre a proliferação celular e os mecanismos usuais de morte celular (GALINDO *et al.*, 2010; ORTEGA, 2014).

O câncer continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo, com milhões de novos casos diagnosticados a cada ano. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é responsável por cerca de 10 milhões de mortes em 2020, o que representa quase uma em cada seis mortes globais. A prevalência e a incidência de diferentes tipos de câncer variam significativamente entre as regiões geográficas, refletindo fatores genéticos, ambientais e socioeconômicos.

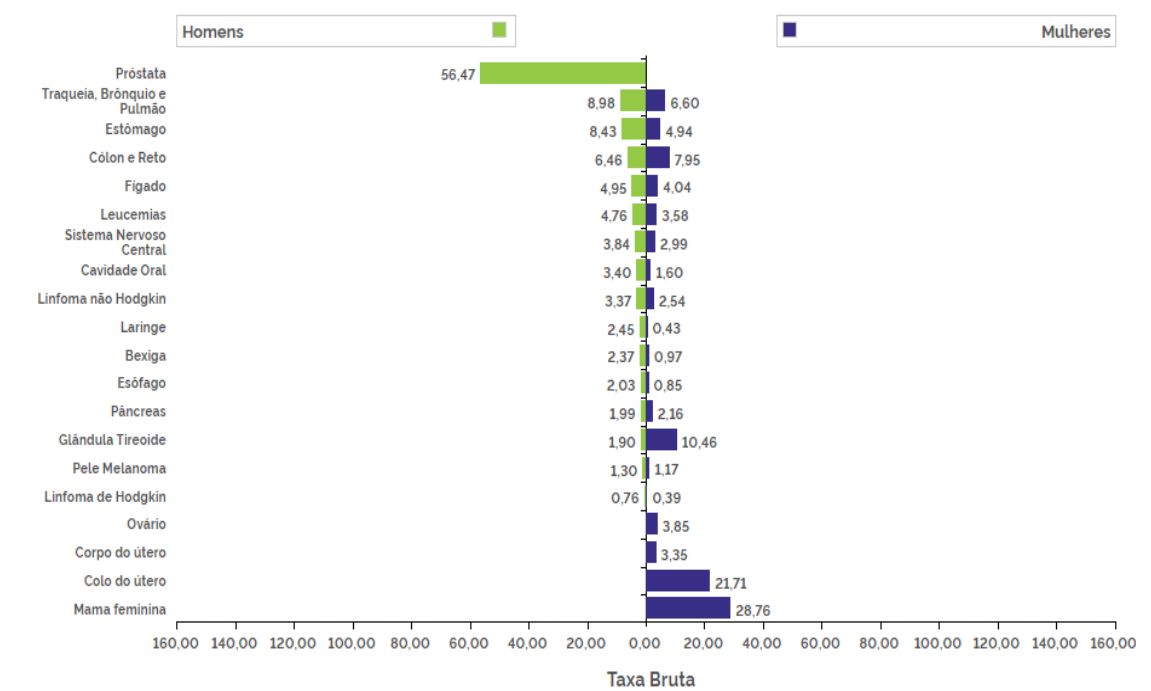
Os tipos mais comuns de câncer incluem câncer de mama, pulmão, próstata, colorretal e estômago, que juntos representam a maioria dos casos diagnosticados globalmente. O câncer de pulmão, por exemplo, é o tipo mais letal, causando 1,8 milhões de mortes em 2020, seguido pelo câncer colorretal, que causou aproximadamente 935 mil mortes no mesmo ano.

Além disso, o impacto do câncer vai além das estatísticas de mortalidade. O diagnóstico e tratamento do câncer têm um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e suas famílias, além de representarem um grande desafio econômico para os sistemas de saúde em todo o mundo.

Este ranking dos tipos de câncer visa fornecer uma visão abrangente sobre os tipos mais prevalentes e mortais de câncer, destacando a importância da prevenção, detecção precoce e tratamento eficaz para combater esta doença devastadora.

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (2023), o câncer de próstata é o tipo mais incidente tanto no estado do Maranhão quanto em São Luís, seguido pelo câncer de câncer de mama nas mulheres, que apresenta uma alta incidência (Figura 1).

Figura 1: Estimativa de incidência de câncer no Estado do Maranhão



Fonte: INCA, 2023.

Ao todo foram estimadas ocorrências para 21 tipos de câncer mais incidentes no País, sendo dois a mais que o ano de 2022, com a inclusão dos de pâncreas e de fígado. Esses cânceres foram incluídos por serem problema de saúde pública em regiões brasileiras e também com base nas estimativas mundiais. O câncer de fígado aparece entre os 10 mais incidentes na região Norte, estando relacionado a infecções hepáticas e doenças hepáticas crônicas. O câncer de pâncreas está entre os 10 mais incidentes na região Sul, sendo seus principais fatores de risco a obesidade e o tabagismo (INCA, 2023).

Em homens, o câncer de próstata é predominante em todas as regiões, totalizando 72 mil casos novos estimados a cada ano do próximo triênio, atrás apenas do câncer de pele não melanoma. Nas regiões de maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), os tumores malignos de cólon e reto ocupam a segunda ou a terceira posição, sendo que, nas de menor IDH, o câncer de estômago é o segundo ou o terceiro mais frequente entre a população masculina. Já nas mulheres, o câncer de mama é o mais incidente (depois do de pele não melanoma), com 74 mil casos novos previstos por ano até 2025. Nas regiões mais desenvolvidas, em seguida vem o câncer colorretal, mas, nas de menor IDH, o câncer do colo do útero ocupa essa posição (INCA, 2023).

São esperados 704 mil casos novos de câncer no Brasil para cada ano do triênio

2023-2025, com destaque para as regiões Sul e Sudeste, que concentram cerca de 70% da incidência. A região Sudeste do Brasil apresenta o segundo maior índice de mortalidade por 100.000 mulheres no período de 1979 a 2023, tanto para câncer de mama quanto para câncer de colo do útero, útero e ovário. Esses dados destacam a gravidade da situação e a urgência em encontrar soluções eficazes para reduzir a mortalidade nessas áreas. A alta incidência e mortalidade desses tipos de câncer têm impulsionado a comunidade científica e médica a buscar tratamentos alternativos com menos efeitos colaterais e maior especificidade. O objetivo é desenvolver terapias mais eficazes que possam reduzir significativamente o alto índice de mortalidade associado a essas doenças.

O último levantamento sobre as tendências de evolução dos tipos de câncer no Brasil, realizado pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), do Ministério da Saúde, apontou um cenário alarmante de novos casos da doença para os próximos três anos. Conforme a pesquisa Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil, anualmente, são esperadas 12.060 ocorrências, até 2025. O câncer de próstata deve representar 38,1% dos tipos identificados na população masculina do Nordeste do país, assim como o câncer de mama deve chegar a 28,1% entre a população feminina da região. No Maranhão, a taxa de incidência do câncer de próstata deve chegar ter a taxa 56,47 a cada 100 mil homens e o câncer de mama deve atingir a taxa de 28,7 a cada 100 mil mulheres dentre todos os tipos de câncer (INCA, 2023).

3.1.1. Tipos de tratamentos oncológicos

O tratamento do câncer tem evoluído significativamente ao longo das últimas décadas, proporcionando uma variedade de abordagens terapêuticas que podem ser adaptadas às necessidades individuais dos pacientes. A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo o tipo e estágio do câncer, a localização do tumor, a saúde geral do paciente e suas preferências pessoais. Os principais tipos de tratamentos oncológicos incluem cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, terapia hormonal, terapia alvo e tratamentos paliativos.

A cirurgia é frequentemente o primeiro passo no tratamento de muitos tipos de câncer, especialmente quando o tumor está localizado e pode ser removido completamente. Este método é mais eficaz em estágios iniciais da doença e pode ser curativo em alguns casos (American Cancer Society, 2021).

A quimioterapia utiliza medicamentos para destruir células cancerosas ou impedir seu crescimento. Pode ser administrada sozinha ou em combinação com outros tratamentos, e é particularmente útil para tratar cânceres que se disseminaram pelo corpo. No entanto, a quimioterapia pode causar efeitos colaterais significativos devido à sua ação sobre células saudáveis e cancerosas (INCA, 2021).

A radioterapia utiliza radiações ionizantes para destruir células cancerosas ou diminuir tumores. Pode ser utilizada como tratamento primário ou adjuvante, e é frequentemente combinada com cirurgia ou quimioterapia. A precisão da radioterapia moderna permite tratar tumores com maior eficácia e menos danos aos tecidos saudáveis circundantes (*World Health Organization*, 2021).

A imunoterapia é uma abordagem inovadora que estimula o sistema imunológico do paciente a reconhecer e combater as células cancerosas. Este tipo de tratamento tem mostrado resultados promissores em vários tipos de câncer, incluindo melanoma e câncer de pulmão (American Cancer Society, 2021).

A terapia hormonal é usada para tratar cânceres que são influenciados por hormônios, como câncer de mama e próstata. Este tratamento envolve a administração de medicamentos que bloqueiam a produção ou ação dos hormônios que estimulam o crescimento do câncer (INCA, 2021).

A terapia alvo envolve o uso de medicamentos que atacam especificamente as moléculas envolvidas no crescimento e sobrevivência das células cancerosas. Esta abordagem pode ser mais precisa e causar menos efeitos colaterais em comparação com a quimioterapia convencional (*World Health Organization*, 2021).

Cada uma dessas abordagens tem suas indicações, benefícios e limitações, e muitas vezes, um tratamento eficaz envolve a combinação de várias dessas modalidades. A decisão sobre o tratamento mais adequado é feita em conjunto por uma equipe multidisciplinar de profissionais de saúde, sempre levando em consideração as características individuais de cada paciente.

Os tratamentos quimioterápicos são adaptados de acordo com o tipo e o estágio do câncer. Uma abordagem multidisciplinar é essencial para controlar a doença e preservar a qualidade de vida física e mental do paciente. A quimioterapia pode ser administrada de diferentes formas, cada uma com seus objetivos específicos (CERVANTES, 2002; ANDRADE *et al.*, 2013):

- **Quimioterapia de indução:** utilizada no tratamento de câncer avançado com o objetivo de alcançar a remissão da doença, podendo ter intenção de cura ou ser paliativa.
- **Quimioterapia adjuvante:** realizada após o tratamento cirúrgico ou radioterápico de um tumor localizado, com o objetivo de eliminar micrometástases residuais.
- **Quimioterapia neoadjuvante:** utilizada como tratamento primário do tumor no estágio clínico localizado, antes da cirurgia, associada ou não à radioterapia.

A quimioterapia pode ser administrada por via oral (comprimidos), intravenosa (injeções na veia), intramuscular (injeções no músculo), subcutânea (injeções abaixo da pele) ou intracraniana (injeção do medicamento no líquido cefalorraquidiano na espinha dorsal). Também pode ser aplicada de forma tópica, diretamente na pele ou na mucosa, através de líquidos ou pomadas.

Este tratamento tem efeito sistêmico e pode ser combinado com cirurgia ou radioterapia para atuar localmente no organismo. A quimioterapia adjuvante complementa o tratamento local de tumores, como os de mama, cólon e reto. É importante ressaltar que a resposta ao tratamento varia de acordo com cada paciente, e por isso a terapia individualizada considera a histologia do tumor, a extensão da doença e a condição do paciente. O tratamento inicialmente escolhido é aquele que oferece maior eficácia contra a doença e promove a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente (GALINDO *et al.*, 2010; CALABRESI; CHABNER, 2003; ORTEGA, 2014).

Os efeitos colaterais da quimioterapia são resultantes do uso de diferentes tipos de drogas, cada uma com seus próprios efeitos adversos. Esses medicamentos são distribuídos pelo corpo através da corrente sanguínea, destruindo as células cancerígenas e impedindo sua reprodução e disseminação. Vale ressaltar que a quimioterapia por si só nem sempre é suficiente para o tratamento e a melhoria da condição da doença, sendo necessária, em alguns casos, a combinação com radioterapia e cirurgia (GALINDO *et al.*, 2010; CALABRESI; CHABNER, 2003; ORTEGA, 2014).

Por fim, os cuidados paliativos são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes com câncer avançado ou incurável, aliviando sintomas e reduzindo o sofrimento (INCA, 2020).

3.1.2. Efeitos colaterais da quimioterapia

Os fármacos quimioterápicos exercem um efeito citotóxico nas células tumorais e um efeito tóxico nos tecidos saudáveis. Esses efeitos, embora desejáveis para a destruição do tumor, muitas vezes não conseguem ser seletivos o suficiente para evitar a toxicidade nos tecidos saudáveis (BARNETO *et al.*, 2000).

Os sintomas de toxicidade podem surgir desde o momento da administração do fármaco, em diferentes estágios do tratamento, resultando em reações sistêmicas que podem se tornar graves e crônicas, especialmente em tratamentos prolongados (OSORIO *et al.*, 2008; ORTEGA, 2014).

A quimioterapia pode desencadear uma série de efeitos colaterais, como queda de cabelo, feridas na boca, perda de apetite, fadiga, anemia, náuseas, dores e vômitos. A longo prazo, pode levar à infertilidade, anemia crônica e até mesmo à leucemia. A ocorrência e a intensidade desses efeitos variam de acordo com a quantidade de quimioterápicos administrados, a resposta do organismo e a duração do tratamento (NAGAHARA *et al.*, 2009).

Embora os efeitos colaterais durante a aplicação da quimioterapia sejam raros, alguns podem ocorrer nos dias seguintes, dependendo do tipo de tratamento. Geralmente, esses efeitos são bem tolerados pelos pacientes e podem ser aliviados com medicamentos e mudanças nos hábitos de vida. Os principais eventos sintomáticos incluem (NAGAHARA *et al.*, 2009; ANDRADE *et al.*, 2013):

- Fraqueza: recomenda-se priorizar e aumentar o período de repouso, além de reduzir esforços físicos.
- Diarreia: uma alimentação equilibrada, rica em fibras insolúveis, pode ajudar a diminuir esse efeito colateral.
- Aumento/Perda de peso: é importante um acompanhamento nutricional para manter o peso adequado e garantir a ingestão de nutrientes essenciais.
- Queda de cabelo e pelos do corpo: embora temporária, essa é uma consequência comum da quimioterapia, e o paciente pode recorrer a perucas ou lenços para manter a autoestima.
- Enjoos, vômitos e tonturas: evitar alimentos gordurosos e temperos fortes, além de buscar orientação nutricional, pode ajudar a reduzir esses sintomas.

As tonturas podem ocorrer após as sessões, portanto, é importante que o paciente tenha acompanhamento adequado.

3.2. HIPERTERMIA MAGNÉTICA

A integração entre tratamentos convencionais de câncer e a hipertermia magnética representa uma abordagem promissora na luta contra a doença, potencializando a eficácia dos métodos tradicionais. Os tratamentos convencionais, como a quimioterapia, a radioterapia e a cirurgia, são frequentemente limitados por efeitos colaterais severos e resistência do tumor (DE VITA, HELLMAN & ROSENBERG, 2015). A quimioterapia, embora eficaz, pode ser prejudicada por sua baixa seletividade e efeitos tóxicos em células saudáveis, enquanto a radioterapia pode causar danos colaterais significativos aos tecidos adjacentes (CHOI, *et al.*, 2018).

A hipertermia magnética, uma técnica emergente, utiliza nanopartículas magnéticas para gerar calor quando expostas a um campo magnético alternado, aumentando a temperatura local do tumor para aproximadamente 42-45 °C (KHAN, *et al.*, 2020). Esse aumento térmico pode danificar diretamente as células cancerígenas e também potencializar a eficácia dos tratamentos convencionais. Estudos mostram que a hipertermia pode aumentar a permeabilidade das células tumorais, facilitando a penetração de agentes quimioterápicos e potencializando a resposta ao tratamento (HUANG *et al.*, 2019). Além disso, a hipertermia pode melhorar a eficácia da radioterapia ao tornar as células tumorais mais suscetíveis ao dano induzido pela radiação (KUMAR *et al.*, 2021).

A combinação de hipertermia magnética com tratamentos convencionais também tem mostrado potencial para melhorar a resposta imunológica ao câncer. A morte celular induzida pela hipertermia pode liberar antígenos tumorais, ajudando a ativar o sistema imunológico contra o câncer (YANG *et al.*, 2022). No entanto, a aplicação clínica ampla dessa combinação ainda enfrenta desafios, incluindo a necessidade de desenvolver nanopartículas seguras e eficazes e superar barreiras regulamentares (CHOI *et al.*, 2018). Apesar desses desafios, a integração de hipertermia magnética com tratamentos convencionais oferece uma via promissora para melhorar os resultados terapêuticos e a qualidade de vida dos pacientes com câncer (DE VITA *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2020).

O processo de hipertermia utilizando nanopartículas magnéticas é conhecido também como magneto-terapia ou hipertermia magnética. Esta técnica é considerada uma

terapia em ascensão no campo de tratamentos antitumorais, caracterizando por ser uma técnica menos evasiva e que pode ser aplicada junto com outros métodos no tratamento contra o câncer, como a quimioterapia e a radioterapia (DATTA *et al.*, 2015). Essa técnica consiste no aumento da temperatura em uma região do corpo que seja afetada por uma neoplasia, tendo como objetivo causar a lise celular das células neoplásicas. Seu funcionamento, baseia-se no fato de que a temperatura de 41 °C a 42 °C por 30 min ou mais tem o efeito de destruir diretamente as células tumorais, uma vez que estas são menos resistentes a elevações bruscas de temperatura do que as células saudáveis vizinhas (ANDRA *et al.*, 1999; HERGT *et al.*, 2006).

O'Brien e Mekkaou, em seus trabalhos notaram que células cancerígenas podem ter o seu crescimento desacelerado, quando submetidas a temperaturas em torno de 42°C, ao passo que as células normais podem tolerar temperaturas ainda mais elevadas. Nesse sentido há duas modalidades de tratamento para câncer usando o aquecimento nas células:

- Hipertermia: Células submetidas a temperaturas entre 42-45 °C por algumas horas, geralmente essa técnica é combinada a outros tratamentos, como radioterapia e ou quimioterapia.
- Termoablação: É uma modalidade terapêutica que visa a morte térmica de todas as células tumorais. A área afetada é submetida a temperaturas em torno de 50 °C por intervalos de tempo de alguns minutos (KIM *et al.*, 2008).

A técnica de hipertermia tem enfrentado algumas dificuldades, entre elas as mais relevantes são: a promoção do aquecimento apenas na região alvo, sem afetar as células saudáveis circundantes e controlar a temperatura nessa região. Diante dessas dificuldades, pesquisadores tem voltado sua atenção para utilização de materiais magnéticos que possam promover esse aquecimento, já que a energia magnética absorvida pode ser convertida em energia térmica. Os ferrofluidos têm se mostrado bons candidatos para hipertermia magnética, pois podem ser direcionados através de um campo magnético a região do tumor, tornando a terapia mais localizada (KIM *et al.*, 2008; EFFENBERGER, 2012).

As nanopartículas magnéticas vêm destacando-se cada vez mais, devido ao fato de poderem ser guiadas ou localizadas em um alvo específico quando são utilizadas na hipertermia magnética. A possibilidade de direcionamento da nanopartícula promoveu o desenvolvimento de variadas técnicas de encapsulamento de partículas magnéticas de forma que os sistemas obtidos se tornassem efetivos carreadores de drogas com especificidade tumoral para a liberação controlada de agentes quimioterápicos. Para o tratamento do câncer através da hipertermia magnética é necessário que as nanopartículas

apresentem baixos níveis de toxicidade e um elevado momento de saturação para que sejam poucas as doses requeridas, por isso damos ênfase a utilização de óxidos de ferro, conhecidos pelas suas baixas toxicidades, elevada estabilidade e comportamento superparamagnético, tendo esses efeitos potencializados pelo seu recobrimento com a prata. É necessário o desenvolvimento de técnicas de encapsulamento, que promovam às nanopartículas ferromagnéticas a biocompatibilidade exigida para a utilização da terapia de hiptermia magnética de forma segura para o paciente (CASTRO *et al.*, 2010; KIM, 2008, CIOFANI *et al.*, 2009; ARRUEBO *et al.*, 2007; FÉLIX, 2017). São encontrados na literatura inúmeros trabalhos que empregam nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro em aplicações biomédicas, com destaque para aplicações como contraste de imagens, entrega controlada de fármacos e hipertermia magnética (PANKHURST; CONNOLLY; JONES, 2003). Vale ressaltar que essa classe de partículas magnéticas é a única aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) (LAURENT *et al.*, 2011) e comercializada (QIAO; YANG; GAO, 2009).

3.3. PARTÍCULAS SUPERPARAMAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE FERRO

Devido as propriedades elétrica, óptica e magnética únicas, as nanopartículas magnéticas têm sido profundamente investigadas para aplicações biomédicas, com destaque para diagnóstico e terapia por ressonância magnética e hipertermia magnética (LAURENT *et al.*, 2011; LEE; HYEON, 2012; LIU; FAN, 2014). Em especial, as nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro têm recebido atenção maior devido ao baixo custo de produção, alta estabilidade físico-química, boa biocompatibilidade, além da natureza não tóxica e biodegradável (LU; SALABAS; SCHÜTH, 2007).

Os óxidos de ferro podem se apresentar em oito arranjos cristalográficos distintos. Dentre estes, a hematita (α -Fe₂O₃), a magnetita (Fe₃O₄) e a maghemita (γ -Fe₂O₃) ganham destaque por conta do polimorfismo que envolve transições de fase por indução de temperatura. A magnetita difere dos demais óxidos de ferro por conter em sua estrutura o ferro em dois estados de oxidação (divalente e trivalente). O Fe₃O₄ apresenta estrutura cúbica de espinélio invertido, que consiste em um empacotamento cúbico em que os íons Fe²⁺ ocupam a metade dos campos octaédricos e os íons de Fe³⁺ são divididos de maneira uniforme entre os campos octaédricos e tetraédricos remanescentes (WU *et al.*, 2015). Óxidos de ferro apresentam propriedades magnéticas dependentes do tamanho e forma das partículas. Geralmente, α -Fe₂O₃ apresenta ferromagnetismo fraco em temperatura

ambiente, enquanto Fe_3O_4 e $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ exibem comportamento ferrimagnético em temperatura ambiente (WU *et al.*, 2015). Quando o tamanho da partícula é inferior a aproximadamente 20 nm, a magnetização das nanopartículas de magnetita é aleatorizada por energias térmicas que define o comportamento superparamagnético do material.

O tamanho da partícula também afeta a absorção celular, a distribuição no organismo e a farmacocinética associada. Portanto o tamanho de partícula deve ser otimizado, para evitar a rápida eliminação por ação do sistema imune do organismo. Avanços sobre os métodos de síntese de nanopartículas de óxido de ferro possibilitam a síntese de partículas não apenas com boa cristalinidade e propriedades magnéticas diferenciadas, mas também com bom controle de tamanhos e formas bem definidas e uniformes. Uma variedade de métodos de síntese tem sido aplicada para a obtenção de nanopartículas superparamagnéticas, como coprecipitação, decomposição térmica, sínteses hidrotérmicas ou solvotérmicas, sol-gel e miniemulsão (LING; LEE; HYEON, 2015; WU; HE; JIANG, 2008). Além do tamanho, a forma é um fator determinante nas propriedades magnéticas das partículas de óxido de ferro. Normalmente, estas partículas são obtidas com morfologia esférica, mas métodos de síntese alternativos garantem partículas com as mais diversas formas e, conseqüentemente, propriedades magnéticas únicas.

3.4. SÍNTESE DE NANOMATERIAIS

O emprego de nanopartículas está ligado de maneira direta ao seu tamanho e morfologia que, conseqüentemente, 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 maneira 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).

Dessa maneira, métodos diferentes de síntese de nanopartículas têm sido desenvolvidos com o objetivo 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.

Entre os principais métodos químicos estão aqueles pautados nas rotas por coprecipitação (MIRELES *et al.*, 2016; SMOLKOVA *et al.*, 2015), microemulsão

(SINGH; BAIPAI; BAIPAI, 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 poliol, introduzido inicialmente por Fiévet, que consiste na decomposição de um precursor metálico em um solvente poliol, 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.

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 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).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. REAGENTES

Para a síntese das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ foram utilizados balança analítica AY220g (SHIMADZU), Reator de Micro-ondas (SYNTHWAVE), centrífuga (FANEM), espátulas, béqueres, tubos de ensaio do tipo FALCON, micropipetas, dessecadores e ponteiras. Os reagentes aplicados foram utilizados sem prévia purificação e estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1: Reagentes utilizados para a síntese de nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$

Reagentes	Fórmula molecular	Marca
Cloreto de Ferro (III)	FeCl_3	Sigma-Aldrich
Cloreto de Ferro (II)	FeCl_2	Sigma-Aldrich
Citrato de Sódio	$\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$	Isofar
Hidróxido de Sódio	NaOH	Isofar
Nitrato de prata	AgNO_3	Sigma-Aldrich
Boridreto de sódio	NaBH_4	Sigma-Aldrich

Fonte: Próprio autor, 2024.

4.2. SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS Fe_3O_4 VIA MÉTODO HIDROTERMAL ASSISTIDO POR MICRO-ONDAS

As propriedades químicas e físicas das nanopartículas estão associadas de maneira direta ao método de síntese aplicado para a sua obtenção. Neste trabalho será avaliado o método de síntese hidrotermal assistido por micro-ondas, mostrado na Figura 2. Para tanto, foi adaptado a metodologia sugerida por Ozel; Kockar e Karaagac, (2015). Preparou-se as soluções dos precursores metálicos 0,01 M de Cloreto de Ferro (II) e 0,01 M de Cloreto de Ferro (III), além da solução alcalina 2 M de Hidróxido de Sódio. O procedimento foi realizado nos tubos de teflon respeitando o volume máximo para cada tubo, de cerca de 55 mL. Foram adicionados no tubo de reação 30 mL de solução de Cloreto de Ferro (III) e 15 mL de Cloreto de Ferro (II), com mais 8 mL de solução de Hidróxido de Sódio, conforme mostrado na Figura 3. Em seguida, os tubos foram

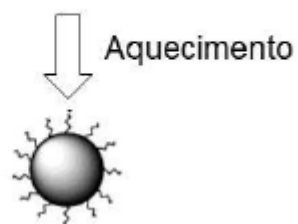
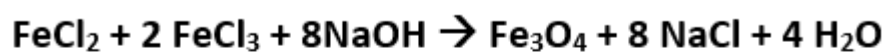
colocados no reator de micro-ondas para a execução do programa, conforme Tabela 2.

Figura 2: Representação esquemática do processo de síntese hidrotermal assistido por micro-ondas



Fonte: Próprio autor, 2024.

Figura 3: Esquema de reação hidrotermal assistido por micro-ondas para a síntese das nanopartículas



Fonte: Adaptado de Ozel; Kockar e Karaagac, 2015.

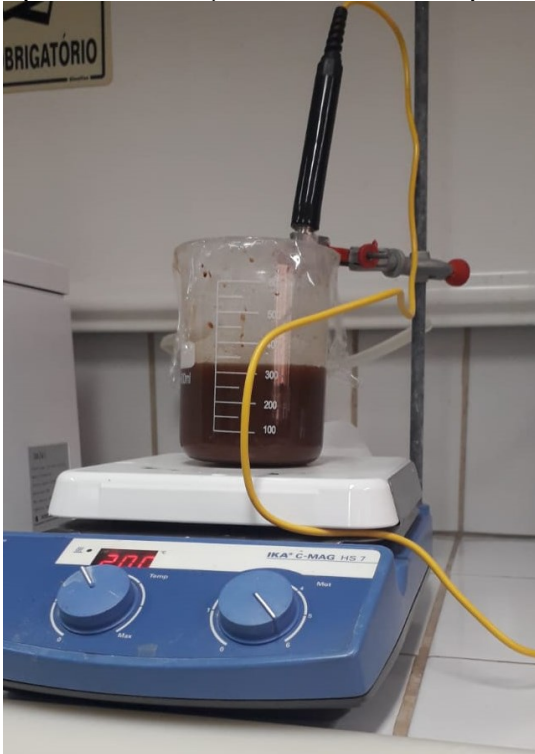
Tabela 2: Programa de síntese das nanopartículas de Fe₃O₄

Etapas	t (min)	E (W)	T ₁ (°C)	T ₂ (°C)	P (bar)
1	00:10:00	600	100	80	80
2	00:10:00	1500	100	80	80
3	00:15:00	1500	240	80	80
4	00:30:00	1500	240	80	80

Fonte: Próprio autor, 2024.

Posteriormente, para a formação do ferrofluido será seguido a metodologia sugerida por Aquino (2018). Assim, ao produto, depois do processo de lavagem com água deionizada, será adicionado 300 mL de água deionizada e a temperatura da mistura elevada até 80 °C. Nesta temperatura, serão adicionadas 2 g de citrato de sódio e a mistura será mantida nessa temperatura por 30 minutos sob agitação. Para estabilizar as nanopartículas, o pH da mistura será ajustado em 7. Em seguida, o produto será separado e o material lavado três vezes com acetona. Após a evaporação da acetona, as nanopartículas serão dispersadas em água deionizada, conforme mostrado na Figura 4.

Figura 4: Sistema reacional para estabilização de fase das nanopartículas de Fe₃O₄



Fonte: Próprio autor, 2024.

4.3. SÍNTESE DO SISTEMA $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$

Para a síntese de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, o ferrofluido de Fe_3O_4 obtido anteriormente servirá como sementes para o crescimento das nanopartículas de prata. Assim, para a obtenção dos sistemas core@shell, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, será adotado a metodologia proposta por Karamipour, Sadjadi e Farhadyar (2015).

Para tanto, 50 mg de nanopartículas de Fe_3O_4 será adicionado em um balão de fundo chato, juntamente com 20 mL de água deionizada e 35,7 mL de solução 0,1% de nitrato de prata, AgNO_3 . A mistura será mantida em sistema de refluxo e agitação magnética até início da ebulição, conforme mostrado na Figura 5. Nesse momento, será adicionado rapidamente 7,1 m/m% de borohidreto de sódio (NaBH_4) e a mistura será mantida sob ebulição por 1 hora. Em seguida, resfriada à temperatura ambiente.

O material obtido será lavado três vezes sucessivas com água deionizada na proporção 3:1 (água deionizada/amostra). Posteriormente, as fases foram separadas e dispersas em água.

Figura 5: Sistema para recobrimento das nanopartículas de Fe_3O_4 com prata

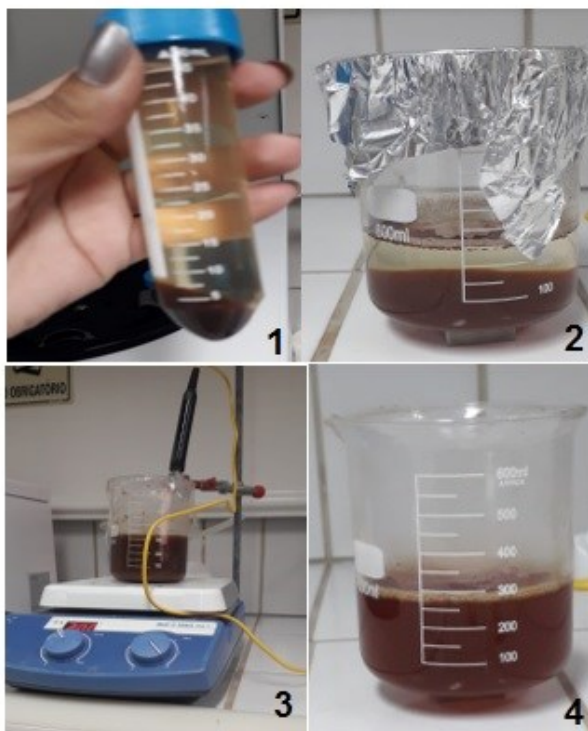


Fonte: Próprio autor, 2024.

4.4. ESTABILIZAÇÃO DE FASE DA $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$ EM MEIO AQUOSO

Para a estabilização de fase das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ em meio aquoso, foi adotado a metodologia de Aquino (2018) de maneira adaptada. Assim, em um béquer foi adicionado a massa total das nanopartículas com 25 mL de água deionizada. A mistura foi agitada e aquecida até 80 °C. Nesta temperatura, foram adicionados 6 g Citrato de Sódio. A mistura permaneceu a 80 °C por 2 horas. Em seguida, foi resfriada e ajustado o pH para 7 com HCl. O sobrenadante é separado e o precipitado é lavado três vezes com acetona. Por fim, o material obtido ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$) foi disperso em água e armazenado, conforme mostrado na Figura 6.

Figura 6: Processo de estabilização de fases das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ para a fase aquosa. (1) Nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ depois da síntese; (2) nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ antes da estabilização; (3) processo de estabilização das nanopartículas no meio aquoso utilizando o citrato de sódio e (4) nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ estabilizadas em meio aquoso



Fonte: Próprio autor, 2024.

4.5. AVALIAÇÃO DA CITOTOXIDADE DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS *IN VITRO*

4.5.1. Cultura das linhagens de células de origem normal

Para a avaliação da citotoxicidade foram cultivadas células de fibroblastos de pulmão humano normal (GM0749), obtidas no banco de células do Laboratório de Imunologia Aplicada ao Câncer (LIAC) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Utilizando a metodologia padrão do LIAC (2019), as células foram cultivadas em meio DMEM (Gibco, BRL), sendo suplementado com 1% de antibiótico (penicilina-estreptomicina) e antimicótico (anfotericina B) e 10% de soro fetal bovino (SFB Gibco, BRL). As placas de 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.

4.5.2. Avaliação da viabilidade celular dos compostos frente à linhagem celular GM0749

Foram utilizadas as células de fibroblastos de pulmão humano normal (GM0749) para avaliação da citotoxicidade, as células foram obtidas no banco de células do Laboratório de Imunologia Aplicada ao Câncer (LIAC) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). Empregando o método padrão do LIAC (2019), as células foram plaquetadas 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, 100 µg/mL, 75 µg/mL, 50 µg/mL, 25 µg/mL e 10 µg/mL para os testes de viabilidade celular com o 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 o MTT 3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina tetrazólio) (Sigma 5 mg/mL). Após os períodos de tratamento, foram adicionados 10 µL de MTT para 100 µL de cultivo. Em seguida, as placas foram mantidas na estufa por três horas. Após esse período foram

retirados 150 µL do sobrenadante de cada poço e depois adicionado 100 µL 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 540 nm. Os resultados foram analisados através da absorvância de cada poço e os experimentos foram realizados em triplicatas. Como controle negativo foi utilizado somente o meio de cultura DMEM e para controle positivo 20% de DMSO.

4.6. TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES

4.6.1. Difração de Raios-X (DRX)

Para a análise da cristalinidade das nanopartículas foram realizados ensaios pela técnica de difração de raios-X em um difratômetro da marca *Bruker*, modelo D8 *Advanced*, com radiação monocromática Cu K_α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$), 40 kV, 40 mA e detector *LynxEye*, com taxa de varredura de $0,02^\circ \text{ s}^{-1}$ e 2θ entre $10 - 90^\circ$. Posteriormente, os resultados obtidos da técnica foram analisados mediante a comparação com banco de dados cristalográficos *Joint Committee on Powder Diffraction Standards* (JCPDS), utilizando o programa *X'Pert High Score Plus*® 2.0.1 da *PANalytical*.

Após a determinação qualitativa da fase, adotou-se os *cif* adequados para a fase utilizando-o como referência para o cálculo de determinação dos valores de parâmetros de rede e tamanho de cristalito, obtidos pelo refinamento *Retveld* realizado com o auxílio do *software Gsas II*®, que faz uso da equação de *Debye-Scherrer* expressa por:

$$D_{hkl} = \frac{0,89\lambda}{\beta \cdot \cos\theta} \quad (\text{Eq. 1})$$

na qual, D_{hkl} = Tamanho médio do cristalito; λ = Comprimento de onda da radiação eletromagnética; θ = Ângulo de difração de Bragg e β = Largura a meia altura (FWHM) do pico de difração vs. o perfil angular 2θ .

4.6.1.1. Refinamento pelo Método de Rietveld

O método de *Rietveld* consiste em um ajuste matemático entre a amostra a ser analisada e um padrão de difração que seja o mais próximo ao observado, possibilitando o cálculo teórico dos dados estruturais da célula unitária, tais como: tamanho de cristalito (D), microdeformação (ϵ), distribuição de cátions na rede cristalina, incorporação de átomos, formação ou não de vacâncias, posições atômicas e de ocupação (PEREIRA, 2009).

O ajuste do difratograma é obtido pelo método dos mínimos quadrados que permite obter resultados quantitativos das fases presentes, para todos os y_i simultaneamente, a partir da minimização do resíduo, S_y , dado por:

$$S_y = \sum_{i=1}^n w_i (y_i - y_{ci})^2 \quad (Eq. 2)$$

sendo que: w_i = Peso de cada intensidade dado por $w_i = \frac{1}{y_i}$; y_i = Intensidade observada na i -ésima iteração e y_{ci} = Intensidade calculada na i -ésima iteração.

É possível observar que os pesos w_i refletem somente o erro de contagem aleatória na intensidade observada e não consideram o erro nas intensidades calculadas. Se o modelo estrutural não for adequado ou a forma do pico não estiver bem definida, a intensidade calculada não será dada de forma correta (MOTA, 2008).

O processo de refinamento do método de *Rietveld* utiliza algoritmos baseados no método quase-*Newton*. Este método procura no espaço dos parâmetros, uma aproximação da matriz Hessiana para solução inicial. O gradiente é obtido pela soma dos quadrados dos valores do vetor inicial. Em cada iteração, o gradiente e novo vetor são utilizados para correção da Hessiana, procurando assegurar a convergência. Para estabilizar a convergência o programa computacional *Gsas II*® utiliza o método modificado de *Marquardt* (BRUKER, 2003; YOUNG, 1995).

4.6.2. Espectroscopia da região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

As nanopartículas de magnetita foram analisadas pela técnica de FTIR, com o objetivo de identificar as espécies químicas que estavam presentes nas partículas

produzidas. Esta técnica foi realizada no espectrofotômetro *Nicolet*, modelo *Nexus 470*, usando um agente dispersante, brometo de potássio (KBr). Os espectros foram obtidos na faixa de 4000–500 cm^{-1} , medição em transmitância, n° de *scans* igual a 40, resolução igual a 16 cm^{-1} e apodização *Besel*.

4.6.3. Espectroscopia Raman

Para aquisição dos espectros Raman será utilizado um espectrofotômetro Raman modelo T64000, marca *Horiba Jobin-Yvon* com detector CCD refrigerado a N_2 líquido, grade de 1800 gr/mm, resolução de 2 cm^{-1} com modo de medição single e sistema de focalização por Microscópio *Olympus B50x*, modelo MPLN. As amostras foram excitadas por um laser de estado sólido com radiação em 532 nm, modelo LAS-532-100 HREV. Os espectros serão na faixa de 0 a 1000 cm^{-1} e medidas com 5 aquisições com passo de 60 s.

4.6.4. Espectroscopia no ultravioleta visível (UV-vis)

A Espectroscopia no ultravioleta visível fundamenta-se na medida de absorção da radiação continua incidente, onde átomos e moléculas passam do estado fundamental para o estado excitado. A quantidade de luz absorvida pela amostra é dada pela diferença de energia entre os estados excitado e fundamental e relacionasse a mesma com a concentração da amostra (PAVIA, 2010). Nesse contexto, os espectros foram obtidos em um espectrofotômetro SHIMADZU, modelo UV-1800, usando água deionizada como agente dispersante na amostra.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. SÍNTESE DAS NANOPARTÍCULAS Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$

Para a obtenção das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, realizou-se inicialmente a síntese das nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas, apresentando uma morfologia uniforme e controlada. Tal metodologia foi empregada, pela significativa redução do tempo de reação e bom rendimento reacional, além de ser capaz de gerar materiais com baixa distribuição de tamanhos de partícula e boa organização estrutural (FERNÁNDEZ BARAHONA *et al.*, 2019).

Para tal objetivo, este trabalho de pesquisa foi proveniente a partir de estudos iniciais realizados pelo grupo de pesquisa do Laboratório Central de Energia e Ambiente (CEA). A pesquisa desse estudo avaliou a síntese de sistemas *core@shell* de ferritas de magnetita e/ou de cobalto, o estudo sobre a síntese de Fe_3O_4 pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas foi realizado nas temperaturas de 240 °C, 250 °C e 260 °C, com tempos de reação 2, 5, 10, 20 e 30 minutos, com o intuito de investigar quais as melhores condições de temperatura e tempo de reação para a síntese dos materiais. As amostras que obtiveram melhores condições para aplicações de sistemas *core@shell* em sistemas biológicos foram as nanopartículas de Fe_3O_4 sintetizadas a 240 °C e em 10 min. Assim nessas condições são apresentadas melhores definições dos parâmetros de rede e os perfis cristalográficos (SANTANA, 2017). Este estudo originou-se na síntese dessa amostra com o objetivo de analisar suas propriedades químicas e físicas e seu potencial biológico.

As nanopartículas de Fe_3O_4 obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas possuem baixo caráter hidrofílico, desta forma é necessário realizar a estabilização destas em meio aquosa, logo, foi utilizado o citrato de sódio como agente de estabilização das nanopartículas neste meio (AQUINO, 2018). Posteriormente a esta etapa, foi realizado o processo de recobrimento das nanopartículas de magnetita para obtenção das estruturas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, a partir da redução do sal AgNO_3 em solução utilizando borihidreto de sódio como agente redutor, no qual revestiu-se as superfícies das nanopartículas com a prata. Esse processo foi baseado na síntese do *core@shell* $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ realizado Xu, Hou e Sun (2007).

Em resumo, a síntese bem-sucedida das nanopartículas Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ pelo método hidrotermal oferece materiais com propriedades magnéticas notáveis e funcionalidades adicionais conferidas pelo revestimento de prata, abrindo caminho para

diversas aplicações inovadoras em ciência de materiais, nanotecnologia e nanomedicina.

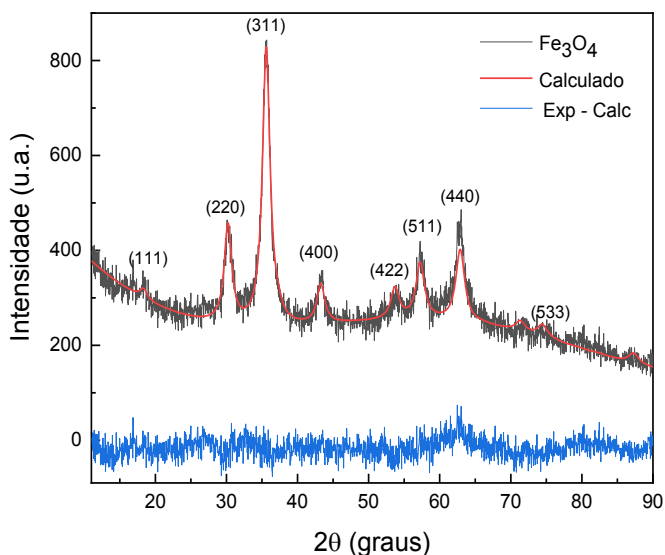
5.2. CARACTERIZAÇÃO DAS FERRITAS

5.2.1. Propriedades estruturais

A Espectroscopia de Difração de Raios X foi utilizada com o intuito de avaliar a estrutura cristalina no que se refere a identificação de fases, o grau de cristalinidade e pureza das nanopartículas Fe_3O_4 obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas (Figura 7).

Os picos de difração das amostras foram comparados com os dados de difração padrão e organizados de acordo com os planos característicos de uma estrutura do tipo espinélio cúbica de face centrada, grupo espacial simétrico $Fd\bar{3}m$ sob ficha ICSD (064829). As organizações da amostra indicaram somente a formação monofásica da magnetita (Fe_3O_4), com picos de difração em $18,38^\circ$ (111), $30,16^\circ$ (220), $35,65^\circ$ (311), $43,29^\circ$ (400), $53,62^\circ$ (422), $57,30^\circ$ (511), $62,87^\circ$ (440) e $74,44^\circ$ (533).

Figura 7: Difratoograma e refinamento Rietveld para as nanopartículas de Fe_3O_4 obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas



Fonte: Próprio Autor (2024).

Com base nos dados obtidos pelo refinamento Rietveld mostrado na Tabela 3, podemos determinar informações acerca dos parâmetros da estrutura cristalina para as

nanopartículas de Fe₃O₄ sintetizadas, tais como: parâmetros de rede (Å), tamanho de cristalito (D), qualidade do refinamento (χ^2), perfil do fator residual (R_w) e microdeformação (ϵ), os quais foram aplicados para verificar a qualidade e consistência da montagem dos dados experimentais.

Tabela 3: Parâmetro de rede e tamanho de cristalito para as nanopartículas magnéticas de ferro, oxidadas a 240 °C.

Fase (%)	a (Å)	D (nm)	χ^2	R _w	ϵ (%)
Fe ₃ O ₄ (100%)	8.366 ± 0,003	5,41 ± 0,467	1,42	4,45	0.0031 ± 0,001

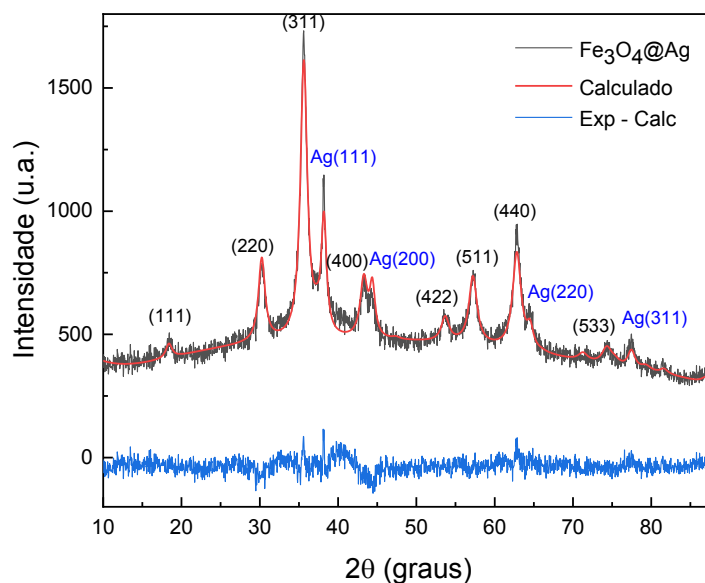
Fonte: Próprio Autor (2024).

Baseado no resultado do refinamento Rietveld, as nanopartículas de Fe₃O₄ obtidas possui tamanho médio de cristalito igual a 5,41 nm caracterizando-as dentro da escala nanométrica. Esse resultado confirma o perfil alargado de largura a meia altura dos picos de difração (KURTAN *et al.*, 2016). De acordo com os dados do refinamento podemos atribuir um alto grau de confiabilidade aos dados obtidos devido ao baixo grau de microdeformação igual a 0,0031%, indicando baixa deformidades na estrutura cristalina da célula unitária e a proximidade do parâmetro (Å) atribuído para as nanopartículas (8,366) em relação ao padrão (8,393). Além disso, a qualidade do ajuste matemático é definida pelos valores de χ^2 e R_w, tomando como base o quão próximo e distante a amostra analisada está do padrão usado para o cálculo, sugerem um bom ajuste ao refinamento.

5.2.2. Propriedades estruturais das nanopartículas de Fe₃O₄@Ag

Para avaliar o processo de recobrimento das nanopartículas de Fe₃O₄ com Ag foi utilizado a técnica de DRX, além da realização do refinamento *Rietveld* como mostrado na Figura 8.

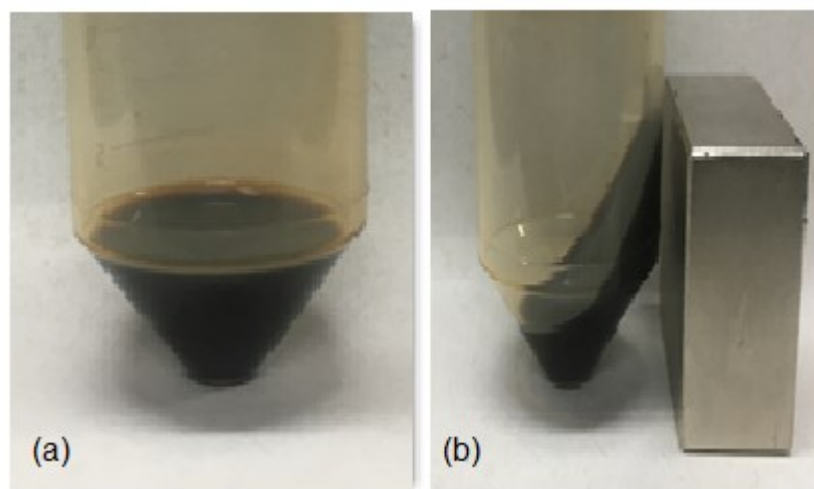
Figura 8: Difrátograma e refinamento Rietveld para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas



Fonte: Próprio Autor (2024).

A partir do difratograma obtido para as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, utilizou-se o *software HighScore Plus®* para identificar os picos de difração presentes na amostra, e depois a utilização do refinamento *Rietveld* com auxílio do *software Gsas II®*. Foram encontrados picos de difração em 2θ iguais $38,27^\circ$; $44,41^\circ$; $64,68^\circ$; $77,53^\circ$ correspondentes aos planos cristalinos (111), (200), (220) e (311) consistente para a ficha cristalográfica JCPDS 00-004-078, referentes a prata metálica com estrutura cúbica de face centrada, confirmando assim a presença do core@shell, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ com propriedades magnéticas. Ao realizar a aplicação e remoção do campo magnético em nas nanopartículas, observou-se que não houve retenção alguma de magnetização após a remoção do campo, assim, o material apresentado apresenta propriedades paramagnéticas. conforme mostrado na Figura 9.

Figura 9: Comportamento superparamagnético das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ observado sem o contato do ímã (a) e com o contato do ímã (b)



Fonte: Próprio Autor (2024).

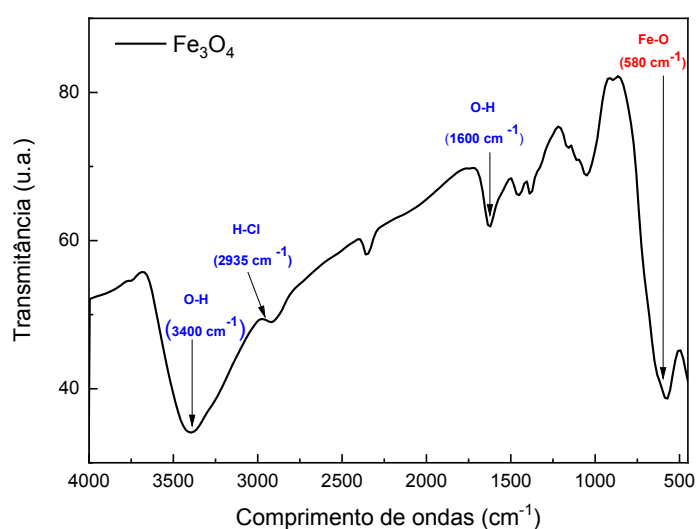
Em nanopartículas magnéticas, o tamanho das partículas pode influenciar significativamente as propriedades magnéticas, como a coercividade, a magnetização de saturação e o comportamento superparamagnético. Por exemplo, nanopartículas menores podem exibir superparamagnetismo, onde cada nanopartícula se comporta como um único domínio magnético que pode mudar de direção sob a influência de uma temperatura ambiente, eliminando a remanência magnética. Wang *et al.* (2017) realizaram um estudo detalhado sobre nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, utilizando o método de Rietveld para analisar os dados de DRX. O refinamento dos dados permitiu determinar o tamanho do núcleo de ferro e a espessura do revestimento de prata. Os autores encontraram uma relação direta entre o tamanho das partículas e suas propriedades magnéticas, como a coercividade e a magnetização de saturação. Este estudo demonstrou que o aumento na espessura do revestimento de prata reduz a interação entre os núcleos de ferro, resultando em uma menor coercividade.

Esses estudos demonstram claramente a importância do método de *Rietveld* na caracterização estrutural de nanopartículas de ferro recobertas com prata. A capacidade de determinar com precisão o tamanho das partículas e a espessura do revestimento é crucial para entender como essas características estruturais afetam as propriedades magnéticas das nanopartículas. Esses conhecimentos são essenciais para o desenvolvimento de materiais com propriedades magnéticas otimizadas para aplicações específicas, como por exemplo na hipertermia magnética.

5.2.3. Propriedades vibracionais

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi empregada com o intuito de identificar as espécies químicas que estavam presentes nas partículas produzidas, além da ligação Fe-O, característica da magnetita. A Figura 10 mostra os espectros FTIR para as nanopartículas de Fe_3O_4 .

Figura 10: FTIR das nanopartículas de Fe_3O_4 obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas



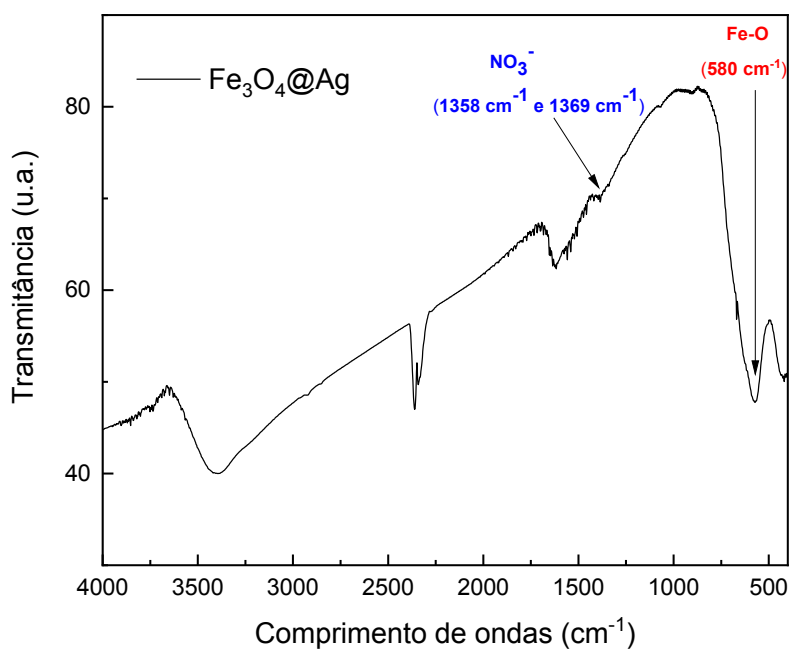
Fonte: Próprio Autor (2024).

O espectro de FTIR é usado para caracterizar os tipos de ligações presentes nas nanopartículas de Fe_3O_4 . Observam-se os picos característicos a aproximadamente 580 cm^{-1} , 1600 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} . O modo vibracional próximo de 580 cm^{-1} corresponde à vibração da ligação Fe-O, o que confirma a presença de um óxido de ferro. Durante a preparação das nanopartículas de magnetita pelo método hidrotermal, as suas superfícies são revestidas por grupos que tem hidroxilas (-OH), em ambiente aquoso. Assim, os modos vibracionais que aparecem na região de 1600 cm^{-1} e 3400 cm^{-1} podem estar associados aos reagentes que possuem a hidroxila na sua estrutura (YANG *et al.*, 2010). O modo vibracional na região 1068 cm^{-1} corresponde à vibração da ligação O-H da molécula da água.

5.2.4. Propriedades vibracionais Core@Shell Fe₃O₄@Ag

Os espectros de FTIR mostrados na Figura 11 foram realizados com o objetivo de identificar qual o tipo de grupos funcionais que interagem na superfície das nanopartículas metálicas produzidas. O espectro a 1358 cm⁻¹ e 1369 cm⁻¹ pode ser devido as vibrações de estiramento simétricas ou assimétricas de NO₃⁻ existente em solução, devido ao precursor das nanopartículas recobertas com prata, o AgNO₃.

Figura 11: FTIR das nanopartículas de Fe₃O₄@Ag obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas



Fonte: Próprio Autor (2024).

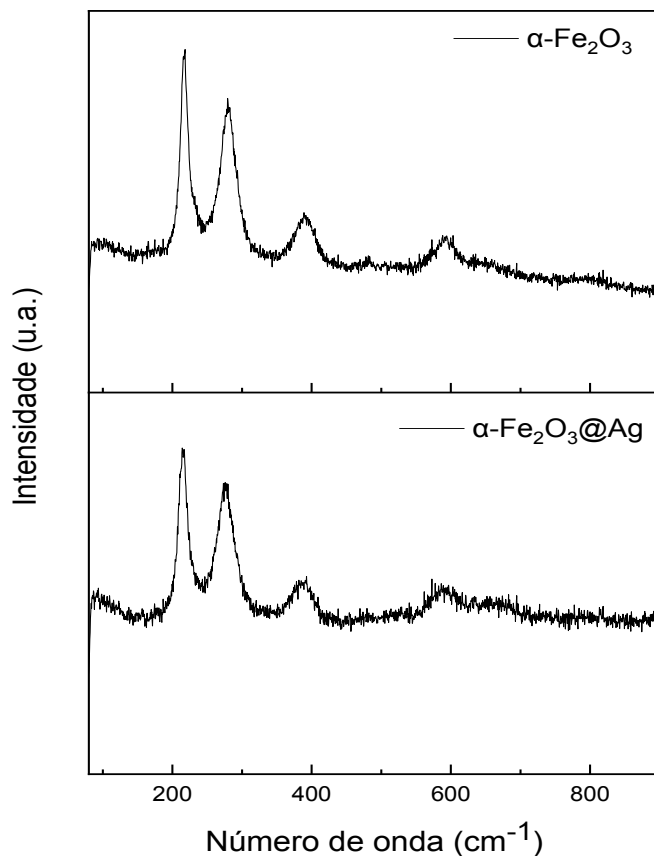
5.2.5. Espectroscopia Raman

Os espectros das nanopartículas de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ mostrados na Figura 12 foram obtidos na região de 0 a 1000 cm^{-1} . Essa técnica foi empregada para avaliar a formação secundária proveniente da oxidação promovida pelo laser, porém não foi possível fazer o controle da potência de feixe de radiação sob a amostra utilizando um conjunto de filtros devido às mudanças operacionais no equipamento. Assim, é possível observar na figura 12 a proeminência dos picos referente a $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ devido ao poder de espalhamento Raman utilizado.

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 .

Tendo em mente que o material analisado possui estrutura core-shell, era de esperar-se que o espectro Raman medido apresentasse picos referentes a estrutura química do núcleo (*core*) e do revestimento (*shell*), e as ligações químicas entre núcleo e revestimento. Todavia não é isso que observa-se, os espectros obtidos apresentam apenas características comuns ao óxido férrico $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e nenhum modo relativo a Ag foi encontrado. Supõe-se então que o sinal seja pequeno o suficiente para não ser captado.

Figura 12: Espectro Raman obtido a partir da amostra em pó de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$, com intensidade de laser 100%

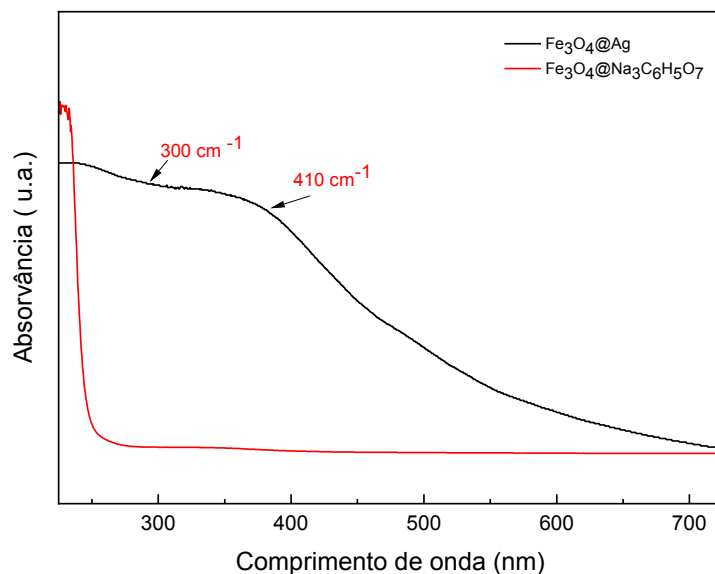


Fonte: Próprio Autor (2024).

5.2.6. Espectroscopia de absorção na região do ultravioleta no visível (UV-vis)

As nanopartículas obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas, tem como característica baixo caráter hidrofílico, portanto, tornou-se imprescindível realizar o processo de estabilização de fase das nanopartículas. Nessa circunstância, foi empregado o citrato de sódio como um agente estabilizante. Assim, a espectroscopia UV-vis foi realizada para evidenciar na superfície das nanopartículas a presença do Citrato de Sódio na região de 380 nm. A Figura 13 apresenta os espectros UV-vis obtidos para a estabilização de fase aplicado nas nanopartículas de magnetita.

Figura 13: Espectroscopia no UV-visível de nanopartículas de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ recoberta com citrato de sódio



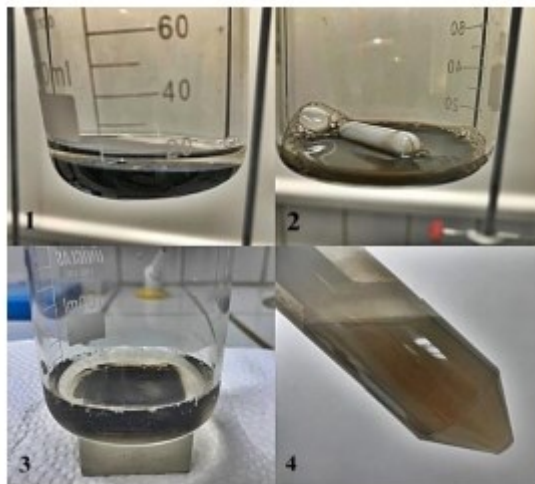
Fonte: Próprio Autor (2024).

Segundo SOLOMON, *et al.*, (2007) as nanopartículas apresentam um tamanho menor do que 10 nm, logo sugerem a formação do *shell* de prata sob a superfície das nanopartículas de Fe_3O_4 .

Singh *et al.*, (2019) exploraram as propriedades ópticas de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ estabilizadas com citrato de sódio. Os espectros UV-visível mostraram uma região de absorção ampla em torno de 400-420 nm, atribuída às nanopartículas de prata. A absorção característica do Fe_3O_4 foi observada em 300 nm.

O material em escala nanométrica tem uma tendência natural de sofrer aglomeração para redução da sua energia superficial. Deste modo, as nanopartículas só conseguem permanecer nesse estado se houver um agente estabilizante adequado. O citrato de sódio adsorve-se na superfície das nanopartículas promovendo assim a sua estabilização, conforme mostrado na Figura 14.

Figura 14: Processo de estabilização de fases das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ para a fase aquosa. (1) Nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ antes da estabilização; (2) nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ revestidas com citrato de sódio; (3) processo de separação das nanopartículas do meio por separação magnética e (4) nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ estabilizadas em meio aquoso

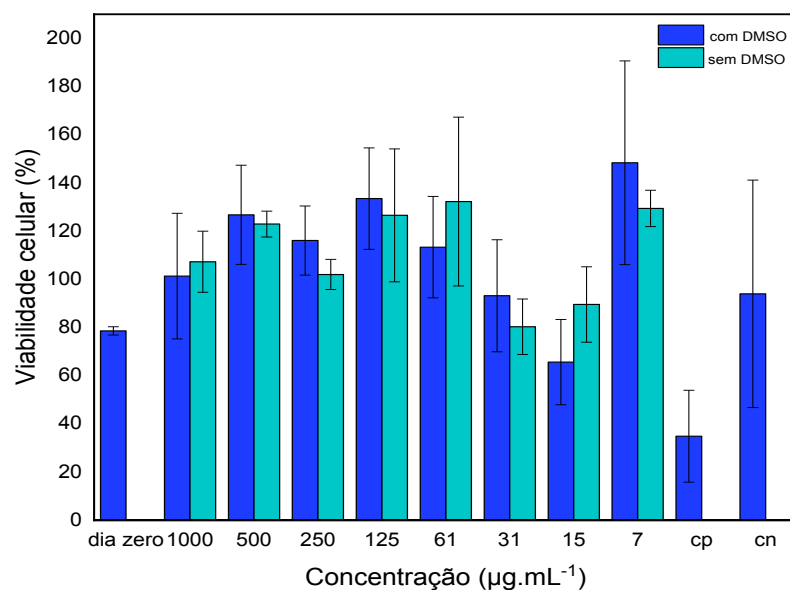


Fonte: Próprio Autor (2024).

5.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DO SISTEMA $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$

A fim de avaliar a citotoxicidade *in vitro* das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ em linhagens de células saudáveis humanas (GM0749), foi realizado o ensaio de redução do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil tetrazólio), mostrado na Figura 15. As nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ não induziram maior citotoxicidade nessa linhagem celular, obtendo-se um valor de concentração inibitória 50% (IC_{50}) de 1638 $\mu\text{g/mL}$ com DMSO, e 2813 $\mu\text{g/mL}$ sem DMSO, ambos em 48 horas. A partir desses resultados, foi possível determinar que as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ nas concentrações de 1000-7 $\mu\text{g/mL}$ apresentaram um comportamento de não redução da quantidade de células dos fibroblastos de pulmão normal, o que indica que este composto apresenta forte carácter de biocompatibilidade em sistemas biológicos humanos. Outro resultado obtido, foi a multiplicação celular, indicando que esse composto apresenta potencial para ajudar na regeneração de um tecido danificado.

Figura 15: Viabilidade celular para o composto (nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}@\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}$) em linhagem GM0749 (Fibroblasto de pulmão humano).



Fonte: Próprio Autor (2024).

As aplicações para as nanopartículas estão relacionadas de maneira direta com o tamanho médio cristalino, comportamento superparamagnético e interação dos agentes de recobrimento com o meio celular, neste caso a estrutura do tipo *core@shell*. Desta maneira, as nanopartículas obtidas via micro-ondas apresentaram potencial aplicação em processo de hipertermia magnética, uma vez que conseguiram estabilizar-se em meio celular adequado para manter as células saudáveis sem prejuízos.

6. CONCLUSÃO

- As nanopartículas foram obtidas pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas aplicando Cloreto de Ferro (III), Cloreto de ferro (II) e Hidróxido de Sódio. Com base nas análises do DRX observou-se que as nanopartículas apresentaram formação monofásica da fase Fe_3O_4 de estrutura do tipo espinélio cúbico de face centrada e grupo espacial $Fd\bar{3}m$;
- A análise do difratograma de raio-X para as nanopartículas de Fe_3O_4 aplicando o ajuste matemático de refinamento *Rietveld*, mostrou que as nanopartículas obtidas encaixavam-se dentro da escala nanométrica e com baixos níveis de distorções na rede cristalina, indicando uma boa organização estrutural a longo alcance sugerido. Nessa perspectiva, o método hidrotermal assistido por micro-ondas apresentou-se eficiente na síntese de nanopartículas de Fe_3O_4 com alto controle de tamanho de cristalito e baixas deformações;
- O revestimento das nanopartículas de Fe_3O_4 com prata foi avaliado utilizando o difratograma de raios-x, indicando a formação de picos de difrações característicos da prata metálica (Ag^+) sugerindo o recobrimento das nanopartículas. Porém, não é possível afirmar qual grau de recobrimento foi alcançado pela metodologia aplicada, tendo em vista a necessidade da realização de análise via Microscopia eletrônica de transmissão (MET), técnica que não foi possível empregar-la em virtude da falta de equipamento disponível durante a execução do presente trabalho;
- A espectroscopia vibracional na região do infravermelho apresentou os modos vibracionais referente ao modo relevante da ligação do tipo covalente Fe-O, confirmando a presença de um óxido de ferro. Foi possível determinar a partir do FTIR o tipo de interação entre os grupos hidroxilo revestindo a superfície das nanopartículas, portanto se faz necessário depois da síntese, uma lavagem das nanopartículas para obtenção de um pH estável. Além disso, foi possível observar os modos vibracionais referentes ao precursor utilizado para recobrimento das nanopartículas com a prata;
- O espectro Raman obtido para as nanopartículas de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ foi empregado para o estudo da variação da intensidade de incidência do laser sob as nanopartículas de Fe_3O_4 , não foi possível variar a intensidade de incidência do

laser, nem a utilização de filtros, devido a capacidade do equipamento, logo foi utilizado a intensidade de laser a 100%, o que revelou alta sensibilidade das nanopartículas à oxidação, promovendo uma transição direta e rápida à fase Fe_3O_4 para $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$;

- O processo de estabilização das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ no meio aquoso, mostrou-se eficiente, conforme espectro UV-vis. Confirmando assim a presença do citrato de sódio revestindo a superfície das nanopartículas. Portanto, foi possível obter nanopartículas de magnetita que permanecem solúveis em meio aquoso;
- Avaliando os valores de IC_{50} , os testes de citotoxicidade indicaram que as nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{Ag}$ em meio aquoso apresentam biocompatibilidade, indicando que estes materiais apresentam potencial para aplicações biomédicas;
- Não foi possível estudar a estabilidade dos sistemas em meios biológicos aquosos e avaliar a viabilidade celular em linhagens neoplásicas por ensaio de redução de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-yl)-2,5-difenil brometo de tetrazolina Tetrazólio (MTT), devido a contaminações constantes de bactérias nas placas de cultura das células utilizadas, logo houve demora na entrega dos resultados dentro do prazo estipulado no desenvolvimento deste trabalho;
- Não foi possível avaliar o tamanho de cristalito via Microscopia Eletrônica de Transmissão (MET), devido a dificuldades instrumentais e de manutenção do equipamento, comprometendo assim os resultados esperados no desenvolvimento do presente trabalho.

REFERÊNCIAS

- ABDULGHANI, A. J.; AL-OGEDY, W. M. *Synthesis and characterization of multishapes of Fe₃O₄ nanoparticle by solve-hydrothermal method using microwave radiation*. Baghdad Science Journal, v. 13, n. 2, 331-339, 2016. BEIK, J.; ABED, Z.;
- ALI, A.; ZAFAR, H.; ZIA, M.; PHULL, A. R.; ALL J. S.; HUSSAIN, A. *Synthesis, characterization, applications, and challenges of iron oxide nanoparticles*. Nanotechnology, science and applications, v. 9, p. 49-67, 2016;
- American Cancer Society. *Types of Cancer Treatment*, 2021. Disponível em:<<https://www.cancer.org/cancer/managing-cancer/treatment-types.html>> Acesso em: 16/07/2024;
- ANDRA, W. *et al. Temperature distribution as function of time around a small spherical heat source of local magnetic hyperthermia*. Journal of magnetism and magnetic materials, v.194, p. 197-203, 1999;
- ARRUEBO, M.; FERNANDEZ-PACHECO, R.; IBARRA, M. R.; SANTAMARÍA, J. *Magnetic nanoparticles for drug delivery*. Nano Today. v.2, n. 3, p.22-32, 2007;
- 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.1.] Universidade Federal de Goiás, 2018.
- BARNETO, I.C., *et al. Toxicidad de la quimioterapia*. In: DIAZ-RUBIO, E.; GARCÍA-CODE, J. Oncología clínica básica. Madrid: Aran Ediciones, S.A. p. 247-258, 2000;
- CERVANTES, A. *Principios generales de la quimioterapia antineoplásica*. In: Manual de terapéutica médica. Barcelona: RODES, J.; CARNE, X.; TRILLA, A. Masson, p. 909-918, 2002;

CHADHA, R. *et al.* ***Drug carrier systems for anticancer agents: a review.*** Journal of Scientific & Industrial Research, v. 67, p. 185-197, 2008;

CHARAGHVANDI, R. K.; ASSELEN, B.; PHILIPPENS, M. E. P.; VERKOOIJEN, H. M.; GILS, C. H. V.; DIEST, P. J. V.; PIJNAPPEL, R. M.; HOBDELINK, M. G. G.; WITKAMP, A. J.; DALEN, T. V.; WALL, E. V.; HEIJST, T. C. V.; KOELEMIJ, R.; VULPEN, M.; NONGARD, H. J. G. D. ***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;

CHOI, W. I., LEE H. J., & KIM, Y. K. (2018). ***Enhancing the therapeutic efficacy of radiation therapy with hyperthermia.*** Journal of Clinical Oncology, 36(9), 143-150;

CASTRO, V.F. *et al.* ***Propriedades magnéticas e biocompatíveis de nanocompósitos para utilização em magneto-hipertermia.*** Revista Brasileira de Física Médica, v. 4, p. 79-82, 2010;

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 VITA, V. T., HELLMAN, S., & ROSENBER, S. A. (2015). ***Cancer: Principles and Practice of Oncology.*** Lippincott Williams & Wilkins;

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;

EFFENBERGER, F. B. ***Nanomateriais magnéticos para aplicações em terapia e imagem.*** 2012- Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, 2012;

FÉLIX, L. L. **Síntese e caracterização de nanopartículas de magnetita com e sem recobrimento de ouro para aplicações em hipertermia magnética.** 2017- Tese (Doutorado em Física) – Universidade de Brasília – UNB, Brasília, 2017;

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

GALINDO, N. *et al.* ***Prevención y protocolo de urgencia ante la extravasación de quimioterapia antineoplásica por vías periféricas.*** *Cancerologia*, v.5, p. 7-16, 2010;

GONZALEZ, F. H. T.; MIRÓ, A. M. B.; SÀNCHEZ DE JESÚS, F.; ESCOBEDO, C. C. A. ***Mechanism and micro structural evolution of polyol mediated synthesis of nanostructured M-type $SrFe_{12}O_{19}$.*** *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 407, 188-194, 2016;

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;

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

HERGT, R.; ANDRA, W. ***Magnetic hyperthermia and thermoablation.*** In: ANDRA, W; NOWAK, H. *Magnetism in Medicine. A Handbook.* Weinheim. WILEY-VCH, p. 550-567, 2007;

HUANG, Z., WU, H., & JIANG, Y. (2019). ***Hyperthermia and chemotherapy: Synergistic effects in the treatment of cancer.*** *Cancer Research*, 79(14), 3550-3560;

INCA – Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Disponível em: < <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer> > Acesso em 07 de setembro de 2023;

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;

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. 3244832457, 2016;

KHAN, Y., DINGLEY, R. H., & LIU, Y. (2020). ***Magnetic hyperthermia: A review of recent advances and therapeutic applications***. *Frontiers in Oncology*, 10, 583688;

KIM, D. H., NIKLES, D. E., JONHSON, D. T., BRAZEL, C. S. ***Heat generation of aqueously dispersed COFe_2O_4 nanoparticles as heating agents for magnetically activated drug delivery and hyperthermia***. *J. Magn. Mater.* v.320, p.2390-2396, 2008;

KUMAR, R., CHAUHAN, V. P., & GOH, J. (2021). ***Enhancing the efficacy of radiotherapy with hyperthermia***. *Theranostics*, 11(5), 232-249;

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;

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;

LAPIN, N. A.; KRZYKAWSKA-SERDA, M.; DILLIARD, S.; MACKEYEV, Y.; SERDA, M.; WILSON, L. J.; CURLEY, S. A.; CORR, S. J. ***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;

LABORATÓRIO DE IMUNOLOGIA APLICADA AO CÂNCER -LIAC. Protocolo n. 08. **Protocolo do Ensaio de MTT**. São Luís: Universidade Federal do Maranhão, 2019.

LIU, X. L.; FAN, H. M. *Innovative magnetic nanoparticle platform for magnetic resonance imaging and magnetic fluid hyperthermia applications. Current Opinion in Chemical Engineering*, v. 4, p. 38–46, 2014;

LING, D.; LEE, N.; HYEON, T. *Chemical synthesis and assembly of uniformly sized iron oxide nanoparticles for medical applications. Accounts of Chemical Research*, v. 48, n. 5, p. 1276–1285, 2015;

LU, A. H.; SALABAS, E. L.; SCHÜTH, F. *Magnetic nanoparticles: Synthesis, protection, functionalization, and application. Angewandte Chemie - International Edition*, v. 46, n. 8, p. 1222–1244, 2007;

MANSOORI, B.; MOHAMMADI, A.; DAVUDIAN, S.; SHIRJANG, S.; BARADARAN, B. *The different mechanisms of cancer drug resistance: A brief review. Adv. Pharm Bull*, v. 7, n. 3, 339-348, 2017;

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.

MOGHIMI-RAD, J. *et al. Shape-controlled synthesis of silver particles by surfactant self-assembly under ultrasound radiation. Applied Nanoscience*, [s.l.], v. 1, n. 1, p.27-

35, 20 abr. 2011. *Springer Nature*. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s13204-011-0004-5>> Acesso em: 07 de setembro de 2023;

NAGAHARA, L. A.; FERRARI, M.; GRODZINSKI, P. *Nanofunctional Materials in Cancer Research: Challenges, Novel Methods, and Emerging Applications*. M R S Bulletin, v. 34, p. 406-409, 2009;

OMS - Organização Mundial da Saúde. **Global Cancer Statistics**, 2020. Disponível em: < <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> Acesso em: 16/07/2024;

OSORIO, G., ALARCÓN, G., MAJILIS, A. *Hematología. Diagnóstico y terapéutica. publicaciones técnicas mediterráneo*, p.625-665, 2008;

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;

PANKHURST, Q. A.; CONNOLLY, J.; JONES, S. K. *Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine*. *Journal of Physics D: Applied Physics*, v. 167, 2003;

QIAO, R. R.; YANG, C. H.; GAO, M. Y. *Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: from preparations to in vivo MRI applications*. *Journal of Materials Chemistry*, v. 19, n. 35, p. 6274–6293, 2009;

REGO, G. N. A.; MAMANI, J. B.; SOUZA, T. K. F.; NUCCI, M. P.; SILVA, H. R.; GAMARRA, L. F. *Therapeutic evaluation of magnetic hyperthermia using Fe₃O₄ aminosilane-coated iron oxide nanoparticles in glioblastoma animal model*. *Einstein*, v. 17, n. 4, 1-9, 2019;

SANTANA, P. Y. C. **Síntese de Estruturas CORE/SHELL Au@CoFe₂O₄ Obtidas Por Método Solvothermal**. Relatório final apresentado ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica — PIBIC, na Universidade Federal do Maranhão, 2017;

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. 424430, 2003;

SHOKROLLAHI, H. ***A review of the magnetic properties, synthesis methods and applications of Maghemite***. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 426, 74–81, 2017;

SMOLKOVA, L. 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;

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

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;

XING, H.; BAI, Y.; BAI, Y.; TAN, L. H.; TAO, I.; 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., HOU, Y., SUN, S. ***Magnetic Core/Shell Fe₃O₄/Au and Fe₃O₄/Au/Ag nanoparticles with Tunable Plasmonic Properties***. *J. Am Chem. Soc.*, v. 129, n. 28, p. 8698-8699, 2007;

World Health Organization (WHO). ***Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2023-2025***. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1>. Acesso em: 03 de setembro de 2023;

Wang, Y., Li, X., Zhang, T., & Chen, Z. (2017). ***Structural and Magnetic Properties of Silver-Coated Iron Nanoparticles***. *Journal of Nanoparticle Research*, 19(4), 123-131;

WATT, I.; BLEIFR. G. C.; AUSTIN, M. I.; 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;

WU, W. et al. ***Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications***. *Science and Technology of Advanced Materials*, v. 16, n. 2, p. 23501, 2015;

YANG, P., LI, Y., & XU, Z. (2022). ***The role of hyperthermia in enhancing the immune response to cancer***. *Frontiers in Immunology*, 13, 817491;

ZHANG, G.; LIAO, Y.; BAKER, L. ***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.