

Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais



Dissertação de Mestrado

Amanda Silveira Alcântara Dias

**INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL, MORFOLÓGICA E MAGNÉTICA DE
NANOPARTÍCULAS DE Fe_3O_4 PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Timóteo

Janeiro de 2023

Amanda Silveira Alcântara Dias

**INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL, MORFOLÓGICA E MAGNÉTICA DE
NANOPARTÍCULAS DE Fe_3O_4 PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais do CEFET-MG, na área de concentração de Ciência e Desenvolvimento de Materiais, na Linha de Pesquisa em Seleção, Processamento e Caracterização, como parte integrante dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Leandro Rocco

Coorientador: Prof. Dr. Mirela de Castro Santos

Agência Financiadora: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES)

Timóteo

Janeiro de 2023

D541i Dias, Amanda Silveira Alcântara.
Investigação estrutural, morfológica e magnética de nanopartículas de FE₃O₄ para aplicações biomédicas / Amanda Silveira Alcântara Dias. – 2023.
82 f. : il.
Orientador: Daniel Leandro Rocco.
Coorientadora: Mirela de Castro Santos.
Dissertação (mestrado) – Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais, Timóteo, 2022.
Bibliografia.

1. Magnetita. 2. Biomedicina. 3. Refinamento Rietveld. 4. Engenharia de Materiais. I. Rocco, Daniel Leandro. II. Santos, Mirela de Castro.

CDU: 620.1-032.41



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS - NS



ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 3 / 2023 - POSMAT (11.52.07)

Nº do Protocolo: 23062.003019/2023-83

Belo Horizonte-MG, 01 de fevereiro de 2023.

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

?INVESTIGAÇÃO ESTRUTURAL, MORFOLÓGICA E MAGNÉTICA DE NANOPARTÍCULAS DE FE₃O₄ PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS?

Autor: Amanda Silveira Alcântara Dias

Orientador: Prof. Dr. Daniel Leandro Rocco

A Banca Examinadora composta pelos membros abaixo aprovou em 02 de fevereiro de 2023 esta Dissertação:

Prof. Dr. Daniel Leandro Rocco (ORIENTADOR)
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais - CEFET/MG

Prof.^a Dr.^a Mirela de Castro Santos (COORIENTADORA)
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais - CEFET/MG

Prof. Dr. Jorge Luis Coleti (EXAMINADOR INTERNO)
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais - CEFET/MG

Prof.^a Dr.^a Aline Bruna da Silva (EXAMINADOR EXTERNO)
Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais ? CEFET-MG

(Assinado digitalmente em 02/02/2023 16:32)
ALINE BRUNA DA SILVA
PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO
DEMAT (11.55.06)
Matricula: 2144062

(Assinado digitalmente em 02/02/2023 16:10)
DANIEL LEANDRO ROCCO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DFGTM (11.63.03)
Matricula: 2647959

(Assinado digitalmente em 02/02/2023 16:18)
JORGE LUIS COLETI
PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO
DMQTM (11.63.04)
Matricula: 1212397

(Assinado digitalmente em 03/02/2023 07:26)
MIRELA DE CASTRO SANTOS
PROFESSOR ENS BASICO TECN TECNOLOGICO
CAATM (11.63.01)
Matricula: 1867757

Visualize o documento original em <https://sig.cefetmg.br/public/documentos/index.jsp> informando seu número: **3**, ano: **2023**, tipo: **ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO**, data de emissão: **01/02/2023** e o código de verificação:

538535770a

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por sempre estar ao meu lado e por guiar os meus passos durante toda a trajetória do mestrado.

À minha família pelo apoio e suporte durante toda essa etapa. Em especial ao meu querido marido, pela compreensão e paciência, presente nesse momento atípico de pandemia global, pelo qual passamos boa parte do processo de desenvolvimento desse trabalho.

Ao Professor Dr. Daniel Leandro Rocco pela orientação, paciência e suporte durante toda a execução desse projeto, se reinventando para que esta pesquisa pudesse ser bem-sucedida.

Ao CEFET-MG pela oportunidade e estrutura oferecida, especialmente aos professores e funcionários da POSMAT.

Agradeço ao financiamento da Capes.

RESUMO

As nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) têm recebido enorme atenção da comunidade científica devido a sua ampla gama de aplicações. Esse mineral possui estrutura espinélica inversa cúbica, geradora de propriedades especiais bem requisitadas para aplicações médicas, farmacêuticas e terapêutica. Além disso, pode ser sintetizado em laboratório utilizando por exemplo a rota química, com sua superfície modificada. Essa modificação favorece a aplicação da nanopartícula no processo de liberação controlada de fármacos, no tratamento do câncer. Para que a síntese para fins biomédicos seja bem sucedida, é necessário que durante a síntese não sejam formados aglomerados de nanopartículas, para que ao ser utilizada em humanos não cause qualquer dano aos órgãos. Seu diâmetro deve ter dimensões reduzidas a ordem de nanômetros, com distribuição de tamanho estreita e estar monodispersa. Por essa razão, a investigação de técnicas de produção se faz extremamente importante para o controle e a eficiência na qual essas nanopartículas são sintetizadas afim de que se obtenha as propriedades desejadas. Visando fazer um estudo da estrutura, morfologia e das propriedades magnéticas, diferentes rotas químicas foram utilizadas através da comparação de suas respectivas caracterizações. Foi realizada a síntese de amostras via microemulsão por micela reversa com recobrimento de SiO_2 , e também por coprecipitação, sendo uma sem recobrimento e outra com recobrimento em ácido oléico. Foram realizadas análise microestrutural e caracterização física, difração de raios X com refinamento Rietveld, teste de absorção específica (SAR), medição de propriedades físicas (PPMS), microscopia eletrônica de transmissão, e cálculo matemático através da equação de Scherrer para definir o tamanho das partículas e medidas magnéticas com campo alternado. As análises realizadas apontaram que as nanopartícula sintetizadas são monofásicas, houve recobrimento, há indícios na estrutura de caráter magnético, e apresentaram elevação de temperatura condizentes quando submetidas a um campo magnético, um indicativo que as nanoestruturas testadas são viáveis para aplicações em hipertermia magnética.

Palavras-chave: Magnetita; Biomedicina; Rietveld, tamanho de partícula; propriedades magnéticas, SAR.

ABSTRACT

Magnetite nanoparticles (Fe_3O_4) have received enormous attention from the scientific community due to their wide range of applications. This mineral has an inverse cubic spinel structure, generating special properties that are in demand for medical, pharmaceutical, and therapeutic applications. In addition, it can be synthesized in the laboratory using for example the chemical route, with its surface modified. This modification favors the application of the nanoparticle in the process of controlled release of drugs in the treatment of cancer. For the synthesis for biomedical purposes to be successful, it is necessary that no agglomerations of nanoparticles are formed during the synthesis, so that when used in humans it does not cause any organ damage. Its diameter should be small in the order of nanometers, with a narrow size distribution and be monodisperse. For this reason, the investigation of production techniques is extremely important for the control and efficiency in which these nanoparticles are synthesized in order to obtain the desired properties. In order to study the structure, morphology, and magnetic properties, different chemical routes were used by comparing their respective characterizations. Samples were synthesized by reverse micelle microemulsion with SiO_2 coating, and also by coprecipitation, one without coating and one with oleic acid coating. Microstructural analysis and physical characterization, X-ray diffraction with Rietveld refinement, specific absorption test (SAR), physical properties measurements (PPMS), transmission electron microscopy, and mathematical calculation using the Scherrer equation to define the particle size and magnetic measurements with alternating field were performed. The analyses performed pointed out that the synthesized nanoparticles are single-phase, there was coating, there is evidence in the structure of a magnetic character, and they presented consistent temperature rise when subjected to a magnetic field, an indication that the nanostructures tested are viable for magnetic hyperthermia applications.

Keywords: Magnetite; Biomedicine; Rietveld, particle size; magnetic properties.

Artigo em Periódicos:

Torres, W. S., Alcantara, A. S., Bini, R. D., Alvim, M. B., Santos, M. C., Cótica, L. F., & Rocco, D. L. (2022). Top-down and bottom-up approaches to obtain magnetic nanoparticle of Fe₃O₄ compound: Pulsed laser deposition and chemical route. *Materials Chemistry and Physics*, 290, doi: 10.1016/j.matchemphys.2022.126511

Materials Chemistry and Physics 290 (2022) 126511



Contents lists available at ScienceDirect

Materials Chemistry and Physics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/matchemphys



Top-down and bottom-up approaches to obtain magnetic nanoparticle of Fe₃O₄ compound: Pulsed laser deposition and chemical route

W.S. Torres^a, A.S. Alcantara^b, R.D. Bini^c, M.B. Alvim^b, M.C. Santos^b, L.F. Cótica^c, D. L. Rocco^{a, b, *}

^a Instituto de Física, Universidade Federal Fluminense, Av. Gal. Milton Tavares de Souza s/n, 24210-346, Niterói, RJ, Brazil

^b Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais - CEFET-MG, Campus Timóteo, 35.180-008, MG, Brazil

^c Departamento de Física da Universidade Estadual de Maringá, Paraná, PR, Brazil

HIGHLIGHTS

- Core-shell Fe₃O₄ nanoparticles were produced by Pulsed Laser Deposition technique using the wavelengths of 532 and 1064 nm.
- Small amount of α -Fe was obtained using 1064 nm.
- SiO₂-coated Fe₃O₄ nanoparticles were synthesized by co-precipitation chemical route.
- Super spin-glass behavior of SiO₂-coated nanoparticles makes it suitable for hyperthermia.

ARTICLE INFO

Keywords:
Pulsed laser deposition
PLD
Fe₃O₄
Magnetic nanoparticle
Chemical route

ABSTRACT

Our goal in this work was to prepare nanoparticles (NPs) of Fe₃O₄ using two approaches: top-down and bottom-up. In the former two wavelengths (1064 and 532 nm) were used in the pulsed laser deposition (PLD) technique to produce NPs from α -Fe bulk, with subsequent heat treatment to produce Fe₃O₄, and in the latter the NPs were produced by chemical co-precipitation route (CR). Transmission Electron Microscopy (TEM) revealed that the as-deposited NPs exhibit a spherical morphology with core/shell structure and with diameters of (8 ± 4) nm (1064 nm) and (16 ± 5) nm (λ = 532 nm) for PLD approach, while for the CR, diameters of 8.0 ± 0.3 and 18.0 ± 0.3 nm were obtained for pure and SiO₂-coated samples, respectively. X-Ray diffraction technique with Rietveld method was used to quantify the phases of oxidized NPs, and the percentages obtained were: 58% of Fe₃O₄ and 42% of α -Fe (532 nm) and 85% of Fe₃O₄ and 15% of α -Fe (1064 nm). For the samples obtained by CR, no spurious phase was observed in the diffractograms, only a very broad peak of SiO₂ was observed around 2 θ , which indicates that the NPs were coated with SiO₂, and this layer is amorphous. From Rietveld refinement, we found that the SiO₂-coated sample has the highest Fe²⁺-O-Fe³⁺ bond angle, which indicates a greater magnetic coupling between Fe atoms for these samples. Measurements of AC magnetization in different frequencies were carried out for all NPs and a detailed analysis of the dependence of the χ' peak with T(K) helped to find out the relaxation time of the sample coated with SiO₂ is 8.7 × 10⁻⁶ s, while for the other samples it was on the order of 10⁻⁹ s. Based on the results, it was possible to conclude that the coated sample presents a super spin-glass behavior, while in the other samples a magnetic interaction between NPs and oriented ferromagnetic clusters may be present.

1. Introduction

Magnetite (Fe₃O₄) nanoparticles have been receiving enormous attention because they are useful for a wide range of applications as data storage, catalyze, magnetic solvent extraction, biomedicine and

magnetic recording media magnetoresistive sensors [1–4]. Regarding biomedical applications, its biocompatibility makes magnetite a strong candidate for drug delivery or hyperthermia [3,5]. For such applications, in general the NPs need to exhibit high surface area, high saturation magnetization, superparamagnetism at room temperature, and

* Corresponding author. Instituto de Física, Universidade Federal Fluminense, Av. Gal. Milton Tavares de Souza s/n, 24210-346, Niterói, RJ, Brazil.
E-mail address: rocco@cefetmg.br (D.L. Rocco).

<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.126511>

Received 29 April 2022; Received in revised form 10 July 2022; Accepted 12 July 2022
Available online 19 July 2022

0254-0584/© 2022 Elsevier B.V. All rights reserved.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ilustração da aplicação da magnetita para tratamento por hipertermia	15
Figura 2 Representação esquemática da estrutura da magnetita espinélica cúbica de face centrada.....	16
Figura 3 - Mecanismo proposto para o processo de formação de nanopartículas metálicas ou óxidos metálicos via método de microemulsão por micela reversa	20
Figura 4 - Ajuste das três funções, Gaussiana (Ω_G), Lorentziana (Ω_L) e pseudo-Voigt (Ω_{pV}), a um pico do difratograma experimental (Exp) de $FeTa_2O_6$	25
Figura 5 Esquema ilustrando a origem do momento magnético orbital e momento magnético de spin de um átomo com uma abordagem clássica	28
Figura 6 - Representação esquemática de um material diamagnético (a), paramagnético (b), e ferromagnético (c), na ausência e na presença de campo magnético externo H. Para o ferromagneto, pode-se observar estruturas denominadas de “domínios magnéticos”	30
Figura 7 - Ilustração esquemática dos spins dos materiais que exibem ferromagnetismo, antiferromagnetismo e ferrimagnetismo	32
Figura 8 - Print-screen da interface do programa FULLPROF.....	43
Figura 9 Tipos Característicos de figuras de difração	44
Figura 10 - Microscópio Eletrônico de Transmissão da UEM	45
Figura 11 Diagrama de funcionamento do equipamento de hipertermia magnética em nanopartículas a fim de se obter o SAR	46
Figura 12 Exemplo de um gráfico com dados ajustados obtido a partir dos resultados de hipertermia magnética.....	47
Figura 13 Medição da amostra pura realizada no equipamento DM100 series, pertencente ao CBPF	48
Figura 14 – Padrões de DRX de (a) Fe_3O_4 puro, (b) Fe_3O_4 com revestimento em Ácido Oleico e (c) revestimento de Fe_3O_4 com casca de sílica.....	49
Figura 15 - Gráfico de Difração de Raio X e Refinamento Rietveld para amostra de magnetita pura.....	50
Figura 16 - Gráfico de Difração de Raio X e Refinamento Retveld para amostra de magnetita recoberta com ácido oléico	52
Figura 17 - Gráfico de Difração de Raio X e Refinamento Rietveld para amostra de magnetita recoberta com SiO_2	53
Figura 18 – Célula unitária da amostra de magnetita pura obtida através do programa Vesta	55

Figura 19 - Em (a) Observa-se o plano cristalino (111) e (b) o plano (-222) da amostra de magnetita pura.....	56
Figura 20 - Distâncias interatômicas e ângulo formado nas ligações químicas da amostra de magnetita pura.....	56
Figura 21 - Em (a) mostra os poliedros perfeitos e em (b) oxigênios basais e apicais pertencentes à amostra de magnetita pura	58
Figura 22 - Imagens MET de NPs de Fe ₃ O ₄ NPs (a) pura e (b) com revestimento com ácido oleico. Em (c) Fe ₃ O ₄ NPs revestimento com uma camada de SiO ₂ do tipo casca-carço.....	59
Figura 23 - Distribuição de tamanhos de partículas Fe ₃ O ₄ pura por rota química. A curva em vermelho corresponde ao ajuste feito pela função log-normal.....	60
Figura 24 - Distribuição do tamanho de partícula de Fe ₃ O ₄ com revestimento de SiO ₂ . A curva em vermelho corresponde ao ajuste feito pela função log-normal	61
Figura 25 - Distribuição do revestimento de Fe ₃ O ₄ com tamanhos de partícula com revestimento de Ácido Oléico. A curva em vermelho corresponde ao ajuste feito pela função log-normal.....	61
Figura 26 - Imagem de MET da dispersão da amostra de magnetita pura.	63
Figura 27 As partes χ' e χ'' da magnetização AC em função da temperatura para nanopartículas de Fe ₃ O ₄ pura.....	64
Figura 28 As partes χ' e χ'' da magnetização AC em função da temperatura para nanopartículas de Fe ₃ O ₄ recoberta com ácido oleico.....	65
Figura 29 As partes χ' e χ'' da magnetização AC em função da temperatura para nanopartículas de Fe ₃ O ₄ recobertas com SiO ₂	66
Figura 30 Ajustes feitos para o modelo de Lei de Potência para a amostra Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	67
Figura 31 Variação de temperatura das amostras pura, e recoberta com ácido oleico e SiO ₂ em função do tempo.....	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Configuração do momento angular para íons $3d^n$. Note: j_0 e g_0 são respectivamente o momento total angular e o fator de Landé do estado fundamental (GS)	28
Tabela 2 - Configuração do momento angular para íons $4f^n$. Valores para gap de energia Δ entre o estado fundamental (GS) e o primeiro estado excitado (FES).....	29
Tabela 3 Comportamento dos materiais magnéticos	35
Tabela 4 – Dados obtidos após refinamento Rietveld da amostra pura, sendo o parâmetro de rede, o volume da célula unitária, e o índice de qualidade do ajuste e o erro residual padrão. Quanto menores esse dois, melhor o refinamento.....	51
Tabela 5 Posição atômica x, y, z da Fe_3O_4 pura após refinamento Rietveld	51
Tabela 6 - Dados obtidos após refinamento Rietveld da amostra recoberta com ácido oleico, sendo o parâmetro de rede, o volume da célula unitária, e o índice de qualidade do ajuste e o erro residual padrão. Quanto menores esse dois, melhor o refinamento.	52
Tabela 7 - Posição atômica x, y, z da Fe_3O_4 com recobrimento em ácido oléico após refinamento Rietveld	52
Tabela 8 - Dados obtidos após refinamento Rietveld da amostra com revestimento em SiO_2 , sendo o parâmetro de rede, o volume da célula unitária, e o índice de qualidade do ajuste e o erro residual padrão. Quanto menores esse dois, melhor o refinamento.	53
Tabela 9 - Posição atômica x, y, z da Fe_3O_4 com recobrimento em SiO_2 após refinamento Rietveld	54
Tabela 10 - Diâmetro das amostras calculado através da Equação de Scherrer.....	55
Tabela 11 - Distância interatômicas entre Fe^{tet} e Fe^{oct} e ângulo ϕ das amostras	57
Tabela 12 - Distribuição de tamanho e ajustes obtidos da análise MET da síntese de Fe_3O_4 por rotas químicas.	62
Tabela 13 Parâmetros obtidos pela análise do comportamento magnético das amostras seguindo a Lei de potência.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS

s	Fator de escala;
L_k	Contém os fatores de Lorentz-polarização e multiplicidade;
F_k	Fator de estrutura;
$2q_k$	Posição central do pico k de Bragg;
A_k	Fator de assimetria;
T_k	Fator de transmissão;
P_k	Descreve a orientação preferencial na amostra;
W	Função que descreve o perfil da reflexão, depende da diferença entre a posição $2q_i - 2q_k$ e da largura de linha a meia altura H_k ;
h, k, l	são os índices de Miller da k-ésima reflexão;
x_j, y_j, z_j	são os parâmetros de posições atômicas;
f_j	é o fator de espalhamento atômico;
M_j	é o fator de dispersão térmica;
N_j	é o número de ocupação do sítio do átomo j.
$y_i(\text{bkg})$	Linha de base no i-ésimo ponto.
Fe^{tet}	Íon de Fe no tetraedro
Fe^{oct}	Íon de Fe no octaedro
DRX	Difratometria de Raio X
Ω_L	Função Lorentziana
Ω_G	Função Gaussiana
η	fração de função lorentziana para cálculo do perfil de pico difratado.

SUMÁRIO

RESUMO	2
ABSTRACT.....	3
CAPÍTULO 1:.....	9
INTRODUÇÃO.....	9
CAPÍTULO 2:.....	13
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	13
2.1 Materiais Nanoestruturados	13
2.2 Magnetita Nanoestruturada.....	15
2.3 Rotas de Síntese de Nanopartículas Magnéticas	17
2.3.1 Revestimento da Magnetita	17
2.3.2 Síntese por coprecipitação.....	18
2.3.3 Síntese via Microemulsão por Micela Reversa	19
2.4 Teoria do Refinamento de Rietveld	21
2.4.1 Fator de Estrutura	23
2.4.2 Parâmetro e Método dos Mínimos Quadrados.....	23
2.4.3 Função de Perfil	25
2.4.4 Fatores de Qualidade de Ajuste	26
2.5 Propriedades magnéticas das nanopartículas	27
2.6 Tipos de arranjos magnéticos	29
2.6.1 Diamagnetismo.....	29
2.6.2 Paramagnetismo	31
2.6.3 Ferromagnetismo	31
2.6.4 Ferrimagnetismo.....	32
2.6.5 Antiferromagnetismo	32
2.6.6 Superparamagnetismo.....	32
2.7 Influência da Temperatura no Comportamento Magnético	33

2.8 Susceptibilidade magnética AC	34
2.9 Permeabilidade real e imaginária	35
2.10 Tempo de relaxação.....	36
2.11 Hipertermia Magnética	37
2.12 Taxa de Absorção Específica (SAR)	38
CAPÍTULO 3:.....	40
METODOLOGIA EXPERIMENTAL.....	40
3.1 Síntese de Nanopartícula de Magnetita por Coprecipitação Química	40
3.2 Síntese de Nanopartícula de Magnetita por Via de Microemulsão por Micela Reversa .	41
3.3 Técnicas de Caracterização.....	41
3.3.1 Difração de Raio X	41
3.3.2 Refinamento Rietveld	42
3.3.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão	43
3.3.4 Sistema de Medidas de Propriedades Físicas – PPMS.....	45
3.3.5 Teste de Absorção Específica (Specific Absorption Rate - SAR).....	46
CAPÍTULO 4:.....	49
RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	49
4.1 Difração de Raio X e Refinamento Rietveld	49
4.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão	59
4.3 Medidas de Magnetização	64
4.4 Teste de absorção de energia (Specific Absorption Rate- SAR).....	68
CAPÍTULO 5:.....	71
CONCLUSÕES.....	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO

O câncer tem se tornado uma das causas mais comuns de morte humana nessa última década. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer a incidência da doença cresceu 20% na última década, sendo 12,7 milhões de novos caso a cada ano, levando a 8 milhões de vítimas, o que faz o câncer ocupar o primeiro lugar em causas de óbitos em todo planeta. Em 2020, houve aproximadamente 19,3 milhões de casos de câncer, e estima-se que este número possa aumentar a 28,4 milhões em 2040 (SUNG *et al.*, 2021).

Dentro desta seara, os nanomateriais tem se destacado, principalmente, no que se refere a utilização de nanomateriais com propriedades vantajosas para aplicações biológicas. Algumas das principais aplicações que vêm sendo vislumbradas para estas nanopátículas no tratamento de câncer são: a funcionalização de superfície visando seu emprego no diagnóstico por imagem; utilização de nanopartículas como vetor para carreamento de drogas e utilização de técnicas de tratamento por hipertermia (superaquecimento) do tecido tumoral (WŁODARCZYK *et al.*, 2022; Yu *et al.*, 2021). Neste sentido, o potencial de uso de nanomateriais na hipertermia para tratamento de carcinomas decorre do fato que muitos tecidos tumorais geralmente perecem em torno de 45°C, em razão de sua fonte de oxigênio via vasos sanguíneos ser insuficiente nos tecidos tumorais, enquanto células normais não são danificadas na mesma faixa de temperatura (HILDERBRANT *et al.*, 2002; HUST *et al.*, 2002).

O estudo da nanoescala é importante, posto que as propriedades físico-químicas dos materiais tendem a ser diferentes das propriedades do mesmo material em maiores dimensões, devido ao aparecimento de efeitos quânticos de tamanho e fenômeno de superfície (BURDA, *et al.*, 2005; CAO, 2004). Assim, um elemento, quando reduzido à escala nanométrica, pode apresentar propriedades eletrônicas, mecânicas, térmicas, óticas e magnéticas diferentes quando comparado às propriedades no seu tamanho natural. Esta alteração nas propriedades fundamentais com a variação do tamanho das partículas é denominada de efeito do tamanho (LOURO, 2014).

O método de preparação das nanopartículas magnéticas representa um dos desafios mais importantes para garantir que estas apresentem tais propriedades quando sintetizadas, pois é o controle durante a preparação e a escolha da rota de síntese realizada que irão determinar o tamanho da partícula, forma, distribuição de tamanho,

a química de superfície das nanopartículas e, conseqüentemente, suas propriedades magnéticas (KARIMZADE, 2016).

A estrutura espinélica inversa cúbica da magnetita (GUPTA, *et al.*, 2005), promove propriedades especiais permitindo o seu uso em muitas aplicações médicas, farmacêuticas e terapêuticas. (WU, *et al.*, 2015). Além disso, sua biocompatibilidade torna a magnetita um forte candidato para administração de fármacos ou hipertermia (LOURO, 2014). Para que ela possa ser utilizada com tal finalidade, em geral, as nanopartículas sintetizadas precisam exibir elevada área de superfície, alta magnetização de saturação, superparamagnetismo à temperatura ambiente e anisotropia magnética (SOUZA, 2011).

É importante ressaltar também que a magnetita se destaca quimicamente por sua boa estabilidade em pH neutro, superfície funcionalizável, não toxicidade e não imunogenicidade, que para aplicações na biomedicina são propriedades muito importantes. E em termos de deposição de fármacos, é exímio que ela apresente tamanho de partícula pequeno o suficiente para circular após a injeção no sistema de circulação e passar pelo sistema capilar de órgãos e tecidos evitando embolia (KOLHATKAR, 2013). Neste cenário, a magnetita se destaca como um material de grande potencial, pois apresenta todas essas propriedades e inclusive, o baixo custo. Embora a magnetita seja quimicamente inerte (MOHAMMADI, *et al.*, 2021), a modificação da superfície usando alguns polímeros, metais, moléculas orgânicas e inorgânicas podem expandir sua aplicação. Além de prevenir a aglomeração de nanopartículas magnéticas, é necessário modificar sua superfície com revestimentos biocompatíveis (MOHAMMADI, *et al.*, 2021). O revestimento de nanopartículas com materiais biocompatíveis têm sido estudados e aplicados em muitas pesquisas. Ele funciona como forma de garantir uma melhor segregação das partículas magnéticas, e também funciona como ligantes com os fármacos utilizados no tratamento do câncer (KARIMZADE, *et al.*, 2016).

Vários métodos de síntese de nanopartículas são empregados, como exemplo podemos citar a síntese por rota química, onde as nanopartículas são formadas a partir de átomos seguidos por nucleação e processo de crescimento. Para esta abordagem pode-se citar as rotas de coprecipitação, decomposição térmica, microemulsão e processos hidrotérmicos (MOHAMMADI, *et al.*, 2021).

Se tratando da síntese via coprecipitação, tem-se um método mais simples em que não são necessários solventes orgânicos (SCHWAMINGER, *et al.*, 2017). Neste

método, o meio de reação deve ser básico e a proporção de sais férricos para ferrosos deve ser 2 a 1. Vários estudos foram realizados investigando a eficiência do revestimento, temperatura, taxa de agitação e pH no tamanho e propriedades das nanopartículas nessa síntese (MOHAMMADI, *et al.*, 2021).

O controle das características acima citadas, junto ao controle do diâmetro destas, é de exímia importância durante a síntese das nanopartículas, principalmente com o objetivo de aplicações biomédicas. Diferentemente de outras nanopartículas que não são magnéticas, depois da síntese a magnetita deve apresentar diâmetro estreito, distribuição de tamanho estreita, ser monodispersa e recoberta para que as partículas não interajam entre si magneticamente e também para que possa ser funcionalizada para o uso em conjunto com fármacos, caso seja a técnica escolhida (MARTINS, 2012). As dimensões das nanopartículas influenciam diretamente a sua trajetória no organismo. O limite superior da dimensão das nanopartículas é determinado pelo Sistema Mononuclear Fagocitário e o limite inferior, pela filtração renal: nanopartículas maiores que 100 nm são geralmente eliminadas da circulação via SMF; nanopartículas com 5-6 nm de diâmetro são removidas pela filtração renal e excretadas pela urina. Dessa maneira, é geralmente aceito que nanopartículas com diâmetro de 7 –100 nm são farmacodinamicamente apropriadas para aplicações *in vivo* (DRUMMOND, 2012).

Dessa forma a investigação de técnicas de produção se faz extremamente importante para o controle e a eficiência na qual essas nanopartículas são sintetizadas afim de que se obtenha tais propriedades.

No presente trabalho foram sintetizadas nanopartículas de magnetita sendo:

- (a) pelo método de coprecipitação química utilizando Ácido Oléico como revestimento, e também de partículas puras sem revestimento, e
- (b) pela síntese via microemulsão por micela reversa, sendo o SiO₂ utilizado como revestimento.

As amostras foram sintetizadas no laboratório da Universidade Estadual de Maringá, que foi uma importante parceira para a execução desse estudo. Afim de avaliar se de fato as nanopartículas estavam recobertas, e também sua forma e dispersão, as amostras foram caracterizadas utilizando as técnicas de Microscopia Eletrônica de Transmissão e Difractometria de raio X (DRX). As análises por refinamento Rietveld foram utilizadas afim de se obter uma análise apurada dos resultados do DRX quanto a análise de formação das fases referentes à magnetita no material. Para execução

da técnica, foi utilizado o programa FullProf que permitiu a identificação dos principais parâmetros na caracterização via difratometria de raio X.

Dessa forma, a estrutura dessa dissertação está organizada em cinco capítulos abordando cada um dos temas: No “Capítulo 1”, introdução, motivação, objetivos e justificativa que impulsionaram o trabalho. No “Capítulo 2” a revisão bibliográfica, onde é abordado os aspectos científicos e as tendências mais importantes em relação às nanopartículas, que norteiam toda a pesquisa. No “Capítulo 3” a metodologia utilizada para a síntese e caracterização dessas nanopartículas, além de uma abordagem expositiva descritiva sobre quais e como foram feitas cada uma das caracterizações, que são o cerne central desse trabalho. No “Capítulo 4” estão descritos os resultados e discussões dos processos de caracterização das amostras, em especial sobre os resultados de caracterização magnética e hipertermia. E finalmente no “Capítulo 5” são apresentadas as conclusões.

CAPÍTULO 2:

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Nesse capítulo são definidos os termos relacionados a nanopartículas e nanomateriais, seguido pela exposição das metodologias de sínteses utilizadas nesse projeto e o embasamento teórico relativo a estas. É exposto também a parte teórica relativa as propriedades das nanopartículas de magnetita, com ênfase nas propriedades magnéticas, é descrito sobre a teoria do refinamento de Rietveld, as curvas de magnetização, e também sobre a técnica de hipertermia magnética.

2.1 Materiais Nanoestruturados

Nanopartículas (NPs) e materiais nanoestruturados (MNs) representam uma área ativa de pesquisa e um setor técnico-econômico com plena expansão em muitos domínios de aplicação, que ganharam destaque nos avanços tecnológicos devido às suas características físico-químicas ajustáveis, como ponto de fusão, molhabilidade, condutividade elétrica e térmica, atividade catalítica, absorção de luz e dispersão, resultando em desempenho aprimorado em relação às suas contrapartes. (JEEVANANDAM, 2018).

Um nanômetro (nm) é uma unidade do Sistema Internacional de Unidades (SI) que representa de 10^{-9} metros de comprimento, ou seja, são estruturas muito pequenas que tem sido observadas e desejadas por suas características, e cujo o entendimento a respeito não é um evento nada contemporâneo. O conceito de “nanômetro” foi proposto pela primeira vez por Richard Zsigmondy, o Prêmio Nobel de Química em 1925. Ele cunhou o termo “nanômetro” explicitamente para caracterizar o tamanho de partícula dos materiais, sendo ele o primeiro a medir esse tamanho de partícula do ouro em suspensão, usando um microscópio (HULLA, *et al.*, 2015).

Já o termo nanotecnologia moderna foi fruto do cérebro de outro cientista, Richard Feynman, ganhador de outro Prêmio Nobel de 1965 em física. Na *American Physical Society* de 1959, ele introduziu o conceito de manipulação da matéria no nível atômico. É por essas razões que ele é considerado o pai da nanotecnologia moderna (HULLA, *et al.*, 2015).

De maneira direta, pode-se afirmar que as propriedades dos materiais, da maneira pela qual é conhecida, são fortemente dependentes do tamanho das partículas deste

material. Essas mesmas propriedades se modificam de acordo com o tamanho que o material é exibido. Um mesmo material sintetizado em diferentes tamanhos pode obter diferentes propriedades, o que torna o estudo do comportamento e propriedades das nanopartículas muito importante.

Certas propriedades dos materiais (ópticas, elétricas, magnéticas, de transporte, catalíticas etc), possuem comportamentos diferentes, ou são apresentadas pelo material de forma diferente quando esse material se apresenta em um determinado tamanho, chamado de “tamanho crítico”. Por exemplo, o tamanho crítico para que um material apresente propriedades ópticas distintas pode estar em torno de 20nm, e para apresentar propriedades magnéticas, 80nm (ZARBIN, 2007).

Para uma mesma propriedade, o tamanho crítico é diferente para diferentes materiais. Além disso, quando estão abaixo do tamanho crítico, as propriedades do material dependem também da forma das partículas, ou seja, nanopartículas esféricas com diâmetro de 5nm têm propriedades diferentes daquelas de mesmo material, mas na forma de bastão com 5nm de comprimento (ZARBIN, 2007).

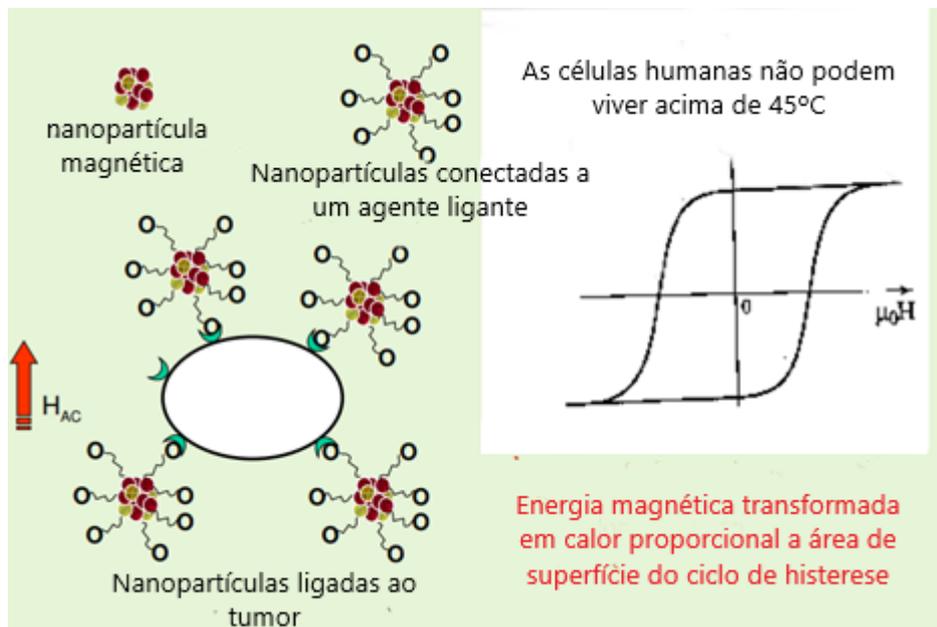
Estas considerações mostram que, novos materiais com novas propriedades e possibilidades de utilização, podem ser preparados através do controle do tamanho e da forma das partículas de materiais já conhecidos. Este efeito de tamanho é característico da matéria, e pode estar relacionado à alta razão superfície/volume e também ao fato de que os portadores de carga, em nanomateriais (BIM, L. F. B., FELIX, A. *et al.*, 2019), ficam confinados nas dimensões reduzidas das partículas, fazendo com que os efeitos de quantização de sistema físicos se manifestem.

Essa alteração das propriedades de um material ao atingir a escala nanométrica se deve à combinação de dois fatores: enquanto, por um lado, é em objetos com essas dimensões que os efeitos quânticos se manifestam de maneira mais evidente, por outro, observa-se que quanto menor for o tamanho da amostra, mais importantes se tornam os efeitos de superfície, pelo aumento da proporção entre sua área e seu volume. À medida que as dimensões dos corpos diminuem, as forças de atrito, gravitacional e de combustão tornam-se de menor importância, enquanto novas forças, como por exemplo, a força eletrostática torna-se mais significativa. Em escala subatômica, a força de atração eletrostática entre dois prótons é cerca de 10^{36} vezes mais forte que a força gravitacional (LANGSCH; PEITER, 2010).

2.2 Magnetita Nanoestruturada

A magnetita é um óxido de ferro magnético natural, de densidade $5,18 \text{ g/cm}^3$ (CORNELL; SCHWERTMANN, 2006) cuja fórmula química é o Fe_3O_4 . Esse óxido têm sido alvo de intensivas investigações estimuladas por suas potenciais aplicações em diferentes campos tecnológicos, particularmente em biomedicina e bioengenharia; em tratamentos por magnetohipertermia, carregamento de fármaco magneticamente assistido, que funcionam como agente ligante, como esquematicamente está descrito na figura 1 (MOHAMMADI, *et al.*, 2021).

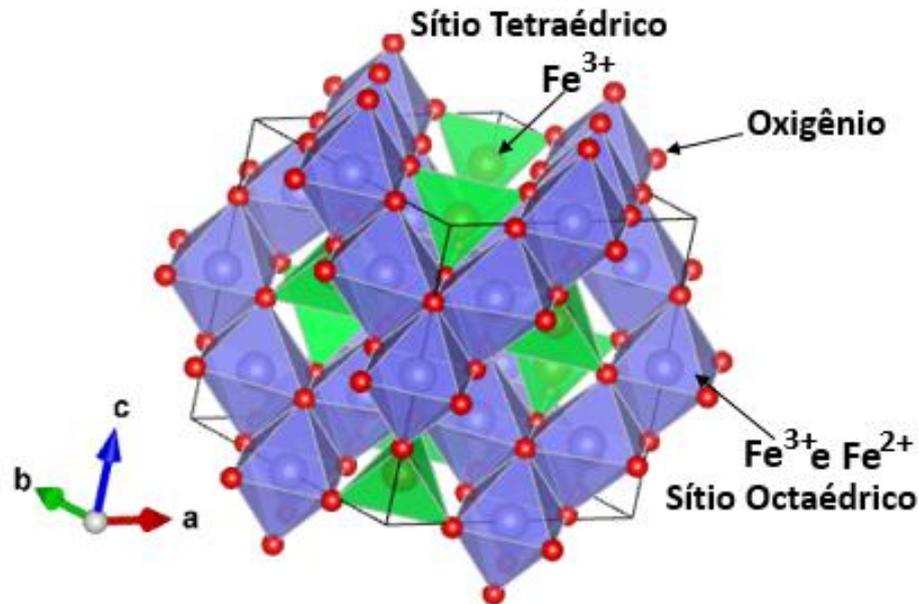
Figura 1 - Ilustração da aplicação da magnetita para tratamento por hipertermia



Fonte: M. Knobel e G. Goya (2004)

A magnetita nanoestruturada tem estrutura do tipo espinélio, é cúbica, com parâmetro de rede de $a = 8,396 \text{ \AA}$, e cada célula unitária tem sítios tetraédricos A , e octaédricos B . Os sítios A possuem oito íons de Fe^{+3} , cada um ligado a quatro íons de oxigênio na forma de tetraedros, os sítios B , são constituídos de 8Fe^{+2} e 8Fe^{+3} , onde cada íon faz ligações com seis íons de oxigênio na forma de octaedros (CULLITY, 1972). Na figura 2 tem-se a representação da célula unitária da magnetita e da ocupação dos sítios octaédricos e tetraédricos.

Figura 2 Representação esquemática da estrutura da magnetita espinélica cúbica de face centrada



Fonte: O Autor.

A magnetita nanoestruturada em temperatura ambiente é um material condutor devido a constante movimentação de elétrons de Fe^{2+} para seu vizinho Fe^{3+} do sítio B, convertendo Fe^{2+} para Fe^{3+} e vice-versa. Quando esse mineral é submetido a temperatura abaixo de 118K, deixa de ser condutora e passa a ser semicondutora. A esse comportamento, dá-se o nome de transição de Verwey, e é caracterizada pelo ordenamento dos íons de Fe^{2+} e Fe^{3+} na sub-rede octaédrica e a unidade de cela é ligeiramente distorcida da simetria cúbica para monoclinica, em um processo de transição estrutural (CORNELL; SCHWERTMANN, 2006).

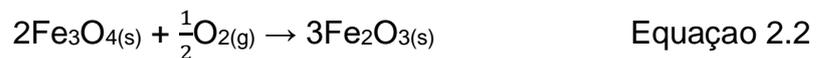
A temperatura de Curie da magnetita é de $T_c = 850 \text{ K}$. Abaixo da T_c , os momentos magnéticos dos sítios tetraedrais, ocupado pelos íons de Fe^{2+} , e os dos sítios octaédrais, ocupados pelos íons de Fe^{2+} e Fe^{3+} , tem acoplamento antiparalelo, o que confere a magnetita um caráter ferrimagnético, com magnetização de saturação de 92 emu/g (CORNELL; SCHWERTMANN, 2006). Em temperaturas mais altas à temperatura de Curie o ordenamento magnético não é notado devido ao aumento na energia térmica e ao enfraquecimento das interações de dupla troca, e então a magnetita passa a ser paramagnética.

2.3 Rotas de Síntese de Nanopartículas Magnéticas

A magnetita é naturalmente encontrada em rochas e solo. Esse mineral também pode ser obtido no laboratório através de diversos processos de síntese, tanto por rotas físicas como químicas (RODRIGUES, 2017). A síntese de nanopartículas magnéticas com propriedades magnéticas desejadas, tamanho e forma controlados tem sido um desafio científico e tecnológico. Vários métodos foram desenvolvidos incluindo procedimentos bastante elaborados como *gas-condensation* e *aerosol reduction* (LAURENT *et al.*, 2008). Porém estes métodos não permitem um controle das propriedades morfológicas e melhores resultados são obtidos por rotas sintéticas úmidas. Estas rotas incluem síntese por microemulsão, síntese pelo método sol-gel, reações hidrotérmicas e coprecipitação. Essas rotas são simples, de baixo custo, é possível trabalhar com tempo de reação e baixas temperaturas, além da síntese que ocorre em meio aquoso, ou seja, não gera resíduos (YANG *et al.*, 2019; LAURENT *et al.*, 2008; GUPTA e GUPTA, 2005).

2.3.1 Revestimento da Magnetita

Quando estão em contato com a atmosfera, ou em meio aquoso, as partículas de magnetita sintética podem sofrer fenômenos de oxidação induzidos pelo contato com o oxigênio presente nesses meios, e ser transformada em maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) como visto na equação 2.3.1 abaixo. Essa interação com o oxigênio diminui fortemente sua magnetização de saturação e, portanto, a eficiência da separação magnética da nanopartícula (CAMPOS *et al.*, 2019).



A estabilização através do revestimento das partículas de magnetita é crucial para obter nanomateriais magnéticos que sejam estáveis contra agregação em um meio biológico e um campo magnético, pois o revestimento promove não somente uma melhora na estabilidade da nanopartícula em condições de alta temperatura e baixo valor de pH, mas também resulta no equilíbrio entre forças atrativas e repulsivas (MOHAMMED *et al.*, 2017; LAURENT *et al.*, 2008). Dependendo do pH da solução,

por exemplo o sangue, a superfície da magnetita terá interações negativas ou positivas, o que pode resultar em grande repulsa entre si, como também em aglomerados, que devido ao seu volume, podem gerar danos ao corpo humano. O ponto isoelétrico observado para a magnetita é de pH 6,8 e o do sangue 7,45, assim através do revestimento elas podem vir a se tornar isoelétricas evitando interações que possam vir a intervir na sua aplicação ((MOHAMMED *et al.*, 2017; LAURENT *et al.*, 2008; GUPTA e GUPTA, 2005). Os revestimentos podem ser de origem orgânica, como polímeros, surfactantes e moléculas biológicas, como o alcoóxisilano, ácido oleico, ou inorgânica, como metais, não-metais, óxidos e sulfitos, e o objetivo é tornar as NP de magnetita hidrofóbicas e, conseqüentemente, capazes de serem dispersas em um líquido apolar (LOBATO *et al.*, 2017).

Abaixo seguem descritas duas técnicas utilizadas nesse trabalho, que são comuns para a síntese de magnetita, a coprecipitação química, que foi sintetizada utilizando-se revestimento de sílica como estabilizante, e a micro emulsão por micela reversa, sintetizando nanopartículas puras (sem revestimento) e revestidas com ácido oleico.

2.3.2 Síntese por coprecipitação

Nos vieses da química, pode-se descrever a coprecipitação como método de preparação de pós precursores, no qual a solução, que contém uma mistura de cátions é condicionada para que estes precipitem juntos. Para esse método, acredita-se que inicialmente ocorra a formação de hidróxidos ou oxihidróxidos dos metais, onde essa fase seria formada de partículas coloidais sólidas pela coprecipitação dos cátions metálicos no meio alcalino (ANDRADE, 2009). Através dessa rota, é possível produzir em grandes quantidades, de maneira fácil, relativamente rápida, e sem muitos gastos, partículas que permitem diversas modificações de superfícies, com intuito de aumentar sua biocompatibilidade, tenham menor agregação, possam ser utilizadas durante maior tempo no meio fisiológico, e tenham maior especificidade (GUPTA; GUPTA, 2005; LAURENT *et al.*, 2008).

O processo de síntese de nanopartículas por coprecipitação pode resultar em nanopartículas de largo espectro de tamanho de 5-180nm (CHINNASAMY, *et al.*, 2003; KIM, *et al.*, 2003). Este é um processo relativamente simples e consiste na mistura de sais orgânicos em ambiente aquoso seguido de precipitação com hidróxido. O precipitado resultante é então digerido, filtrado e seco em estufa ou forno.

Para se obter nanopartículas pequenas e também boa reprodutibilidade do processo é necessário controlar a taxa de nucleação e a taxa de crescimento cristalino através do controle de variáveis como: pH das soluções, a temperatura da reação, a velocidade de agitação, concentração dos íons, concentração da base utilizada e a presença ou não de surfactantes e velocidade de agitação (AQUINO, *et al.*, 2002; MORAIS *et al.*, 2001).

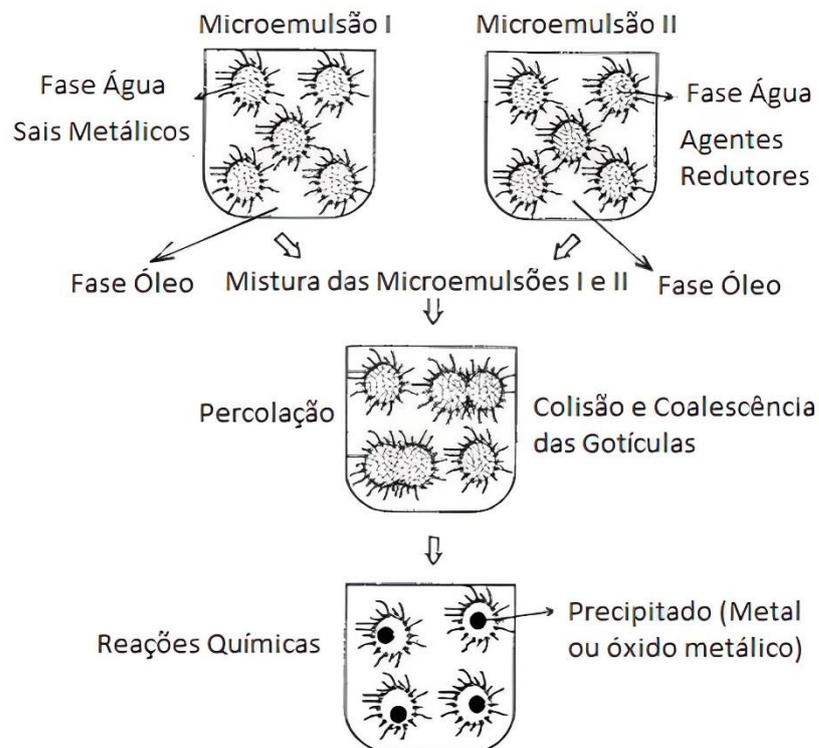
O preparo de óxidos não-amorfos através de reações diretas de coprecipitação em condições brandas normalmente se limita a estruturas de elevada estabilidade termodinâmica. Recentemente, elucidaram-se alguns caminhos reacionais envolvidos na coprecipitação de nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4), confirmando que a formação dos produtos depende, de fato, de transformações de fase de oxi-hidróxidos de ferro (akanganeíta, goetita, lepidocrocita e hidróxido de ferro(II)) ao invés da reação direta de íons Fe^{2+} e Fe^{3+} em solução aquosa (AHN *et al.*, 2012). Por outro lado, Valenzuela *et al.*, (2009) demonstraram que, nesses casos, mesmo fatores simples como a taxa de agitação mecânica são capazes de alterar tanto o tamanho de partícula quanto a composição final do sólido obtido na reação de coprecipitação. Por exemplo, o uso de agentes precipitantes para a obtenção de diferentes nanoestruturas de ferritas (MFe_2O_4 , em que $\text{M}=\text{Fe}$, Co ou Mn) pode facilitar o tamanho controlável entre 4 e 12 nm. Meng *et al.*, (2012) também obtêm nanopartículas na faixa de 10 a 20 nm. Estas variáveis afetam de forma significativa à natureza, a homogeneidade, o tamanho, o comportamento magnético e a energia da superfície das partículas resultantes, além de aumentar sua biocompatibilidade, e especificidade quando usadas em sistemas biomédicos (JANASI, *et al.*, 2002).

2.3.3 Síntese via Microemulsão por Micela Reversa

As microemulsões são geralmente caracterizadas como agregados esféricos e com diâmetros menores que 1400 Å, tipicamente da ordem de 100 Å (FORMARIZ, *et al.*, 2005) e são, de forma geral, definidas como sistemas termodinamicamente estáveis, isotrópicos e transparentes, de dois líquidos imiscíveis, (usualmente água e óleo) estabilizados por um filme de compostos tensoativos, localizados na interface óleo/água. Ao que se refere ao método de microemulsão por micela reversa, segundo Souza (2011), “é uma técnica simples e adequada para a obtenção de nanopartículas com controle de tamanho e uniformidade”. A dimensão das partículas pode ser

controlada através de vários parâmetros, um em particular chamada de razão W (razão água/surfactante). Garrido (2013) demonstrou no seu experimento que a diminuição da razão W provoca uma diminuição da granulometria das partículas e o aumento do valor de W conduz a uma redução de estabilidade das micro-emulsões. O método de microemulsão por micela reversa vem sendo utilizado tanto para a formação de nanopartículas dentro do próprio sistema reacional, quanto para se utilizar de processos de recobrimento do tipo casca/caroço. Nesse segundo processo adiciona-se ao sistema reacional partículas pré-sintetizadas e os precursores serão os itens utilizados para gerar a camada de recobrimento (GANGULI, *et al.*, 2010). Tanto na reação direta quanto a inversa são preparados dois sistemas microemulsionados, um com a presença de sais metálicos que formarão as partículas e o outro com adição de um agente redutor que reagirá com o sal após a mistura dos dois sistemas. Essas partículas podem ter diâmetros na faixa de 1nm até 100nm, dependendo do controle (SIEGEL, 1994). Na figura 3 observa-se uma representação esquemática do sistema via microemulsão por micela reversa.

Figura 3 - Mecanismo proposto para o processo de formação de nanopartículas metálicas ou óxidos metálicos via método de microemulsão por micela reversa



Fonte: Souza (2011)

Além das propriedades intrínsecas obtidas na dimensão nano, o controle das dimensões das nanopartículas durante a síntese é importante porque ele influencia diretamente a sua trajetória no organismo. Nanopartículas maiores que 100 nm são geralmente eliminadas da circulação via SMF; nanopartículas com 5-6 nm de diâmetro são removidas pela filtração renal e excretadas pela urina. Dessa maneira, é geralmente aceito que nanopartículas com diâmetro de 7 –100 nm são farmacodinamicamente apropriadas para aplicações in vivo (DRUMMOND, 2012).

2.4 Teoria do Refinamento de Rietveld

A análise por refinamento Rietveld é amplamente utilizada para caracterização estrutural de compostos cristalinos. Sua utilização vem crescendo desde a sua criação na década de 60, existindo atualmente inúmeros programas computacionais dedicados à implementação desse método de refinamento estrutural.

Como refinamento estrutural, a análise por refinamento Rietveld consiste basicamente em ajustar uma curva teórica ao difratograma experimental, por meio do método dos mínimos quadrados. A curva é gerada a partir de parâmetros estruturais (dimensões de célula unitária e posições atômicas) para ajuste dos parâmetros utilizados experimentalmente. Além do refinamento, o método Rietveld permite a identificação de fases presentes na amostra, através da indexação dos picos de Bragg (KINARST, 2000).

Através do Refinamento de Rietveld, torna-se possível a determinação dos parâmetros de rede (refinamento), as posições atômicas, os fatores de vibração térmica, números de ocupação, identificação de impurezas, e em uma análise mais profunda, é possível também determinar o tamanho do grão da amostra e fazer a quantificação de múltiplas fases.

De acordo com Kinarst (2000), para realização de análise Rietveld, três condições experimentais são essenciais:

- a) O intervalo angular de contagem deve ser grande (ex.: $10^\circ \leq 2\theta \leq 120^\circ$), possibilitando a precisão na determinação dos fatores de temperatura envolvidos;
- b) O passo angular deve ser pequeno (ex. entre $0,01^\circ$ e $0,02^\circ$ em 2θ), possibilitando boa definição dos perfis dos picos difratados e consequente

precisão na determinação de parâmetros que dependem de posição e forma dos picos do difratograma;

- c) A amostra deve estar bem pulverizada para minimizar o efeito de randomização e orientação preferencial.

A boa qualidade de um difratograma também depende do tempo de contagem por passo angular e o uso de fendas e do monocromadores adequados. A própria manipulação da amostra deve ser feita com cuidado para não ocasionar orientação preferencial em excesso.

A medida de DRX em cada ponto representa a soma da linha de base experimental mais a contribuição de reflexões de Bragg, caso hajam naquele ponto. Teoricamente, a intensidade calculada na posição $2\theta_i$ é:

$$y_i(\text{calc}) = s \sum_k [L_k |F_k|^2 \Omega(2\theta_i - 2\theta_k) A_k T_k P_k] + y_i(\text{bkg}) \quad \text{Equação 2.3}$$

onde o índice de soma k são os índices de Miller, hkl , que contribuem na intensidade, e

s é o fator de escala;

L_k contém os fatores de Lorentz-polarização e multiplicidade;

F_k é o fator de estrutura;

$2\theta_k$ é a posição central do pico k de Bragg;

A_k fator de assimetria;

T_k fator de transmissão;

P_k descreve a orientação preferencial na amostra;

Ω é a função que descreve o perfil da reflexão, depende da diferença entre a posição $2\theta_i - 2\theta_k$ e da largura de linha a meia altura H_k ;

$y_i(\text{bkg})$ é a linha de base no i -ésimo ponto.

Para determinação de Ω faz-se necessário calcular a largura da linha. O cálculo da largura de linha foi inicialmente descrito por Caglioti *et al.* (1958). A expressão da largura de linha à meia altura, H_k , como função do ângulo de contagem é:

$$H_k^2 = U \operatorname{tg}^2 \theta + V \operatorname{tg} \theta + W \quad \text{Equação 2.4}$$

onde U, V e W são os chamados parâmetros refináveis de largura à meia altura. É uma fórmula que descreve muito bem as larguras das linhas de todo difratograma. As larguras de linha geradas com diferentes comprimentos de onda, não costumam ter a mesma dependência angular. Por isso, no caso de tubos de raios-X de cobre ou cobalto ou outros que possuem dois comprimentos de onda possíveis de radiação $K_{\alpha 1}$ e $K_{\alpha 2}$, cada uma para descrever uma das dependências das larguras à meia altura com o ângulo de contagem. Assim, ao invés de 3 parâmetros de largura de linha, teremos 6 parâmetros: U_1, V_1, W_1, U_2, V_2 e W_2 .

2.4.1 Fator de Estrutura

O fator de estrutura da k-ésima reflexão é um dos fatores mais importantes no cálculo da intensidade do feixe difratado. Para este fator contribuem o fator de espalhamento atômico, o fator de temperatura, e uma combinação das posições atômicas com o número de ocupação destes átomos no respectivo sítio. O F_k é dado por:

$$F_k = \sum_j N_j f_j \exp[2\pi i(hx_j + ky_j + lz_j)] \exp(-2M_j) \quad \text{Equação 2.5}$$

onde o índice j se refere aos átomos da célula unitária e

h, k, l são os índices de Miller da k-ésima reflexão;

x_j, y_j, z_j são os parâmetros de posições atômicas;

f_j é o fator de espalhamento atômico;

M_j é o fator de dispersão térmica;

N_j é o número de ocupação do sítio do átomo j. O número de ocupação N_j tem a forma $\text{Occ} \cdot m / M$, onde Occ é a fração de ocupação da espécie atômica no sítio, m é a multiplicidade do sítio e M é a multiplicidade geral do grupo espacial do composto.

2.4.2 Parâmetro e Método dos Mínimos Quadrados

Os parâmetros usados no método dos mínimos quadrados podem ser divididos em dois grupos. O primeiro deles, os parâmetros de perfil dos picos, definem as posições dos picos difratados, as larguras a meia altura, as assimetrias e os efeitos de orientação preferencial:

U_1, V_1, W_1 e U_2, V_2, W_2	parâmetros de largura de linha à meia altura para os comprimentos de onda $K_{\alpha 1}$ e $K_{\alpha 2}$;
ZERO	zero da escala 2θ ;
$a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$	parâmetros da célula unitária;
$Asy_1, Asy_2, Asy_3, Asy_4$	parâmetros de assimetria;
G_1, G_2	parâmetros de orientação preferencial.

O segundo grupo, os parâmetros estruturais, que definem as propriedades físicas do cristal analisado, são:

s	fator de escala;
B_{over}	fator de temperatura isotrópico geral;
x_j, y_j, z_j	parâmetros de posições atômicas;
B_j	fatores de temperatura isotrópicos do sítio j ;
N_j	é o número de ocupação do sítio do átomo j .

Todos esses parâmetros necessitam de um valor inicial para realizarmos o refinamento por mínimos quadrados, que podem ser utilizados de estruturas parecidas.

O método dos mínimos quadrados é então descrito através da equação minimizada 2.6:

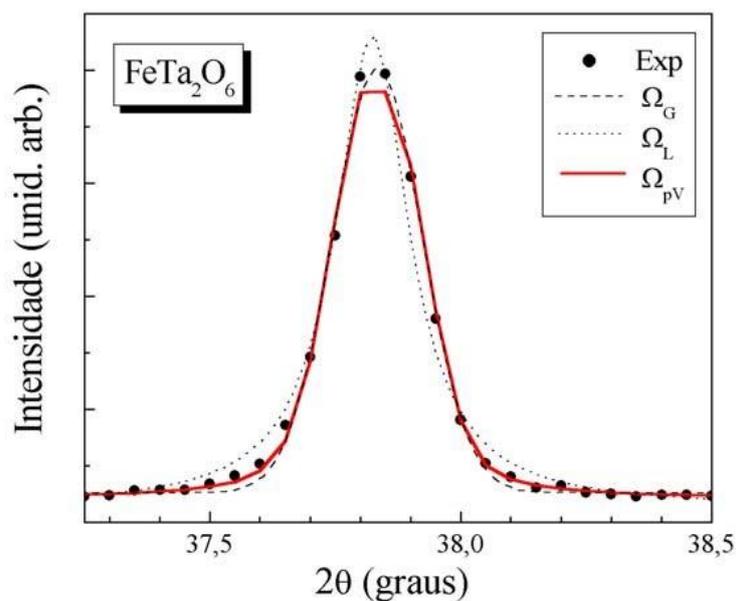
$$M_p = \sum_i w_i [y_i(obs) - y_i(calc)] \quad \text{Equação 2.6}$$

onde i corresponde a cada ponto medido, $y_i(obs)$ é a intensidade experimental e $y_i(calc)$ é a intensidade calculada na posição $2\theta_i$. O peso w_i é um parâmetro estatístico dado por $w_i = \frac{1}{\sigma_i^2}$, onde σ^2 é a variância, que neste caso vale $\sigma_i^2(obs) = y_i(obs)$ (KINARST, 2000).

2.4.3 Função de Perfil

A forma de linha da reflexão também é chamada de perfil do pico difratado. É a distribuição dos pontos em torno do posição de Bragg. Inicialmente, Rietveld considerou a forma gaussiana para os picos difratados por nêutrons, obtendo bons resultados. Porém anos mais tarde Young e Wiles, (1982) e Thompson *et al.* (1987) perceberam que, ao se tratar de Difractometria de Raio X, a aproximação que apresentaria mais resultados é fazendo uma combinação linear entre as funções gaussiana e lorentziana. A essa combinação linear deu-se o nome de função pseudo-Voigt, e é descrita pela equação 2.7 e descrita na figura 4.

Figura 4 - Ajuste das três funções, Gaussiana (Ω_G), Lorentziana (Ω_L) e pseudo-Voigt (Ω_{pV}), a um pico do difratograma experimental (Exp) de FeTa_2O_6



Fonte: Kinarst, (2000)

Na figura 4 podemos visualizar o ajuste de três curvas aos pontos experimentais: gaussiana, lorentziana e pseudo-Voigt. A curva pseudo-Voigt foi a que melhor se ajustou ao pico experimental, de acordo com Kinarst (2000).

A função pseudo voigt é descrita pela equação:

$$\Omega_{pV} = \eta\Omega_L + (1 - \eta)\Omega_G \quad \text{Equação 2.7}$$

Sendo:

Ω_L Função Lorentziana

Ω_G	Função Gaussiana
η	fração de função lorentziana para cálculo do perfil de pico difratado, que pode ser refinado utilizando-se a função linear $\eta = \eta_0 + 2\theta \cdot X$

Para um entendimento mais completo em relação aos termos da função pseudo voigt, pode-se observar os termos componentes da função Lorentziana e Gaussiana nas equações abaixo:

$$\Omega_L = \frac{C_1^{\frac{1}{2}}}{H_k \pi} \left(1 + C_1 \frac{(2\theta_i - 2\theta_k)^2}{H_k^2} \right)^{-1} \quad \text{Equação 2.8}$$

e

$$\Omega_G = \frac{C_0^{\frac{1}{2}}}{H_k \pi^{\frac{1}{2}}} \exp \left(\frac{-C_0 (2\theta_i - 2\theta_k)^2}{H_k^2} \right) \quad \text{Equação 2.9}$$

Sendo

C número de equações de vínculo entre os parâmetros

C_n os coeficientes para cálculo das funções de perfil

2.4.4 Fatores de Qualidade de Ajuste

Os fatores de qualidade de ajuste servem para avaliação do refinamento realizado, sendo que cada um deles estabelece os resíduos ou desvios entre os pontos experimentais e os pontos calculados. Existem dois tipos básicos de fatores de qualidade de ajuste: aqueles que consideram e aqueles que não consideram a correção de linha de base (fatores R convencionais de Rietveld e fatores do Programa, no caso deste estudo o FullProf, respectivamente). Os fatores R (todos em %) mais usuais são:

a) Fator de Perfil R_p

$$R_p = 100 \frac{\sum_i |y_i(obs) - y_i(calc)|}{\sum_i |y_i(obs)|} \quad \text{Equação 2.10}$$

onde $y_i(obs)$ e $y_i(calc)$ são as intensidades observadas e calculadas no ponto $2\theta_i$ respectivamente. No caso dos fatores R convencionais de Rietveld as intensidades y_i são subtraídas do correspondente valor da linha de base, de modo que $y_j(corrigida) = y_j(obs) - y_j(bkg)$.

b) Fator de Perfil Ponderado R_{wp}

$$R_{wp} = 100 \left\{ \frac{\sum_i w_i |y_i(obs) - y_i(calc)|^2}{\sum_i w_i |y_i(obs)|^2} \right\}^{\frac{1}{2}} \quad \text{Equação 2.11}$$

onde w_i é o peso estatístico observado no ponto $2\theta_i$.

c) Fator esperado R_e

$$R_e = 100 \left[\frac{N - P + C}{\sum_i w_i y_i^2(obs)} \right]^{\frac{1}{2}} \quad \text{Equação 2.12}$$

onde $(N - P + C)$ é o número de graus de liberdade (N é o número de pontos do difratograma, P é o número de parâmetros refinados e C é o número de equações de vínculo entre os parâmetros).

Pode se dizer que teoricamente o valor de R_e corresponde ao menor valor de R_{wp} , já que fisicamente significa o número de graus de liberdade sobre o total somado dos pontos. Com a determinação desses dois fatores de correção, pode-se obter então o fator de qualidade de ajuste χ^2 descrito como:

$$\chi^2 = \left(\frac{R_{wp}}{R_e} \right)^2 \quad \text{Equação 2.13}$$

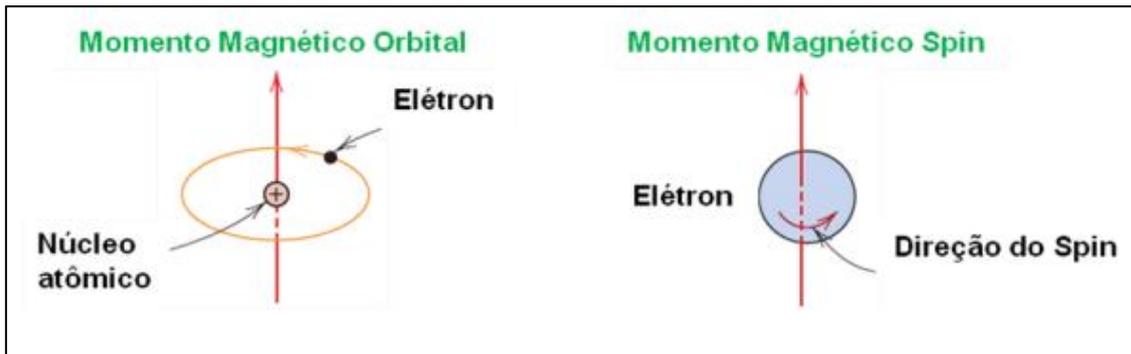
É muito importante ter em mente que todos esses fatores de qualidade de ajuste são essencialmente numéricos, e por esse motivo podem não refletir de fato a qualidade de um bom ajuste. É necessário que o usuário possa analisar visualmente os gráficos do refinamento, principalmente averiguar se os picos propostos pelo modelo usado se apresentam no difratograma experimental. Essa rotina de visualização dos gráficos dará ao usuário capacidade de reconhecer falhas de ajuste e/ou experimentais e concluir melhor os refinamentos realizados.

2.5 Propriedades magnéticas das nanopartículas

As propriedades magnéticas macroscópicas de um material estão relacionadas aos momentos magnéticos associados ao momento angular orbital (L) e ao de spin (S). O momento angular total é a soma ($S + L$) ou a subtração dessas duas grandezas ($S - L$) depende se os orbitais estão ou não mais da metade preenchidos e portanto o comportamento dos nanomateriais em presença de um campo magnético depende da

origem de seus momentos de dipolo e pela natureza da interação entre eles (YANG, *et al.*, 2007). O momento magnético orbital está relacionado ao movimento do elétron em torno do núcleo atômico, enquanto o momento magnético de spin é uma propriedade intrínseca do elétron, assim como a massa, e classicamente pode ser visto como o giro do elétrons em torno do seu próprio eixo (SOUZA, 2011), como ilustrado na figura 5.

Figura 5 Esquema ilustrando a origem do momento magnético orbital e momento magnético de spin de um átomo com uma abordagem clássica



Fonte: Souza (2011 – adaptado).

Se tratando de um átomo com muitos elétrons, o momento magnético do átomo é igual à soma vetorial de todos os momentos magnéticos eletrônicos, considerando os momentos orbital e de spin.

Na tabela 1 abaixo, é possível observar o momento angular orbital dos átomos de configuração $3d^n$ aos quais os átomos de ferro Fe^{2+} e Fe^{3+} fazem parte.

Tabela 1 - Configuração do momento angular para íons $3d^n$. Note: j_0 e g_0 são respectivamente o momento total angular e o fator de Landé do estado fundamental (GS)

n	Metal	d^n Shell Orbital Quantum Numbers					s	l	j_0	g_0	$g_0 j_0$	GS
		+2	+1	0	-1	-2						
1	Ti ³⁺ , V ⁴⁺	↑					1/2	2	3/2	4/5	6/5	² D _{3/2}
2	v ³⁺ , Cr ⁴⁺	↑	↑				1	3	2	2/3	4/3	³ F ₂
3	Cr ³⁺ , Mn ⁴⁺	↑	↑	↑			3/2	3	3/2	2/5	3/5	⁴ F _{3/2}
4	Cr ²⁺ , Mn ³⁺	↑	↑	↑	↑		2	2	0	4 ^a	0	⁵ D ₀
5	Mn ²⁺ , Fe ³⁺	↑	↑	↑	↑	↑	5/2	0	5/2	2	5	⁶ S _{5/2}
6	Fe ²⁺ , Co ³⁺	↑↓	↑	↑	↑	↑	2	2	4	3/2	6	⁵ D ₄
7	Co ²⁺ , Ni ³⁺	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	3/2	3	9/2	4/3	6	⁴ F _{9/2}
8	Ni ²⁺ , Co ⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	1	3	4	5/4	5	³ F ₄
9	Cu ²⁺ , Ni ⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	1/2	2	5/2	6/5	3	² D _{5/2}

Fonte: Jensen, 1991.

Na tabela 2 abaixo mostra o momento angular orbital dos átomos de configuração $4f^n$

Tabela 2 - Configuração do momento angular para íons $4f^n$. Valores para gap de energia Δ entre o estado fundamental (GS) e o primeiro estado excitado (FES).

<i>n</i>	R^{3+}	f^n Shell Orbital Quantum Numbers							<i>s</i>	<i>l</i>	<i>j₀</i>	<i>g₀</i>	<i>g_{0j₀}</i>	GS	FES	Δ (K)
		+3	+2	+1	0	-1	-2	-3								
1	Ce ³⁺	↑							1/2	3	5/2	6/7	15/7	² F _{5/2}	² F _{7/2}	3150
2	Pr ³⁺	↑	↑						1	5	4	4/5	16/5	³ H ₄	³ H ₅	3100
3	Nd ³⁺	↑	↑	↑					3/2	6	9/2	8/11	36/11	⁴ I _{9/2}	⁴ I _{11/2}	2750
4	Pm ³⁺	↑	↑	↑	↑				2	6	4	3/5	12/5	⁵ I ₄	⁵ I ₅	2300
5	Sm ³⁺	↑	↑	↑	↑	↑			5/2	5	5/2	2/7	5/7	⁶ H _{5/2}	⁶ H _{7/2}	1450
6	Eu ³⁺ (Sm ²⁺)	↑	↑	↑	↑	↑	↑		3	3	0	5 ^a	0	⁷ F ₀	⁷ F ₁	500
7	Gd ³⁺ (Eu ²⁺)	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	7/2	0	7/2	2	7	⁸ S _{7/2}	⁶ P _{7/2}	43,200
8	Tb ³⁺	↑↓	↑	↑	↑	↑	↑	↑	3	3	6	3/2	9	⁷ F ₆	⁷ F ₅	2900
9	Dy ³⁺	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	↑	↑	5/2	5	15/2	4/3	10	⁶ H _{15/2}	⁶ H _{13/2}	4750
10	Ho ³⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	↑	2	6	8	5/4	10	⁵ I ₈	⁵ I ₇	7500
11	Er ³⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	↑	3/2	6	15/2	6/5	9	⁴ I _{15/2}	⁴ I _{13/2}	9350
12	Tm ³⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	↑	1	5	6	7/6	7	³ H ₆	³ H ₅	11,950
13	Yb ³⁺	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑	1/2	3	7/2	8/7	4	² F _{7/2}	² F _{5/2}	14,800

Fonte: Jensen, 1991.

Pode-se dizer que o comportamento de um sistema não é determinado apenas por átomos individuais isolados, mas também pelo acoplamento magnético entre os momentos magnéticos de cada átomos. E quando se lida com NP magnéticas, as propriedades magnéticas são reguladas pela interação entre as partículas, de forma que quando elas estão suficientemente próximas, o campo magnético gerado por uma delas poderá ser sentido pelas outras e, portanto, todas suas interações dever ser consideradas para descrever de modo correto as propriedades observadas (KODAMA, 1999; KNOBEL, 2000).

As propriedades magnéticas dos materiais são sensíveis a flutuações térmicas e, dependendo do material, tem comportamentos distintos (SANTOS, 2013). Os tipos fundamentais de magnetismo nos materiais são descritos a seguir.

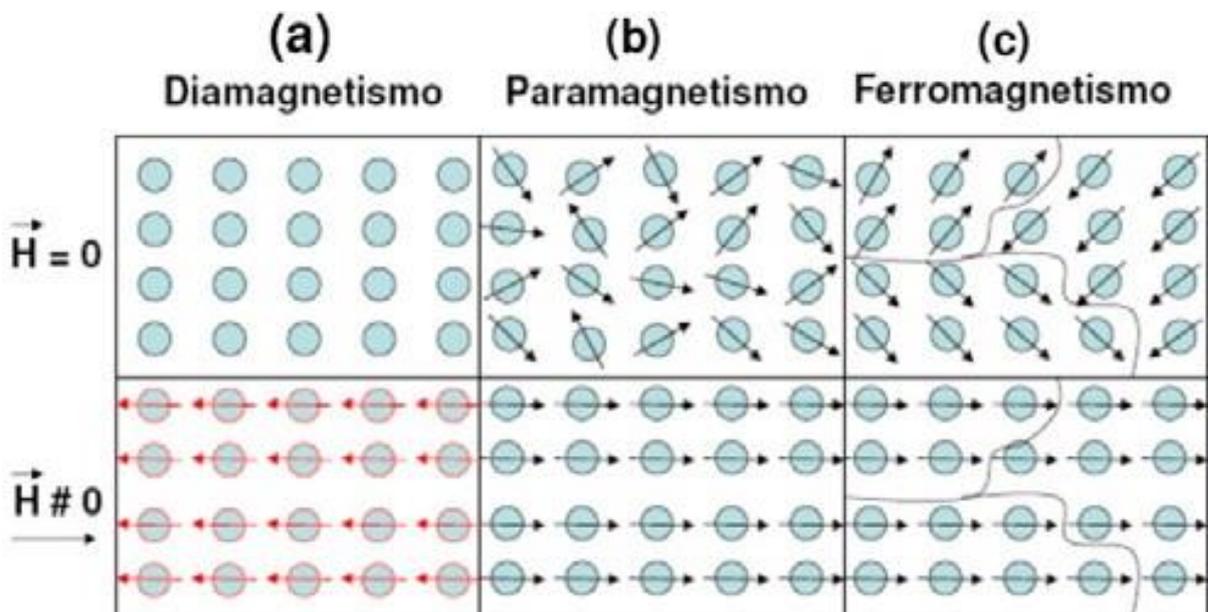
2.6 Tipos de arranjos magnéticos

2.6.1 Diamagnetismo

Materiais com comportamento diamagnético são aqueles que quando estão na presença de um campo magnético, desenvolvem uma magnetização interna na direção oposta à direção do campo aplicado. Este tipo de comportamento prevalece em materiais sem elétrons desemparelhados e, portanto, sem nenhum momento

magnético interno. A aplicação de um campo magnético adicional não pode alinhar os *spins* eletrônicos, uma vez que eles já estão emparelhados (FERRI, 2010). A figura 6 abaixo mostra a resposta diamagnética, além das respostas paramagnéticas e ferromagnéticas (a serem discutidas):

Figura 6 - Representação esquemática de um material diamagnético (a), paramagnético (b), e ferromagnético (c), na ausência e na presença de campo magnético externo H . Para o ferromagneto, pode-se observar estruturas denominadas de “domínios magnéticos”



Fonte: Ferri, 2010

Podem então ocorrer duas possibilidades:

- a) Os momentos magnéticos de todos os elétrons podem estar orientados de tal forma que eles se cancelem um ao outro, e assim o átomo não tem momento magnético resultante. Essa condição é conhecida como diamagnetismo;

ou

- b) O cancelamento dos momentos magnéticos é somente parcial, e o átomo ficará com um momento resultante diferente de zero. Essa condição é chamada de paramagnetismo (YANG, *et al.*, 2007).

2.6.2 Paramagnetismo

Quando o material apresenta arranjo paramagnético, os momentos magnéticos atômicos estão alinhados em direções aleatórias (Figura 6). Portanto, o material não apresenta momento magnético global, uma vez que (na média) os momentos magnéticos se cancelam. Isto ocorre em materiais ferromagnéticos acima da temperatura de ordenamento, conhecida como temperatura de Curie (T_c) onde a energia térmica do sistema supera a energia de troca e o material perde seu ordenamento magnético (GOMES, 2013). O comportamento global na presença de um campo magnético é muito similar ao de um material diamagnético, com a exceção de que a magnetização é positiva ao invés de negativa. Portanto, assim que o campo é aplicado, há uma tendência dos spins desemparelhados se alinharem com o campo magnético. Quando o campo é removido, os átomos retomam seus alinhamentos aleatórios e não há momento magnético líquido. Já que este comportamento, assim como o diamagnetismo, é um comportamento magnético transiente ele não é, em geral, considerado para aplicações práticas (FERRI, 2010).

2.6.3 Ferromagnetismo

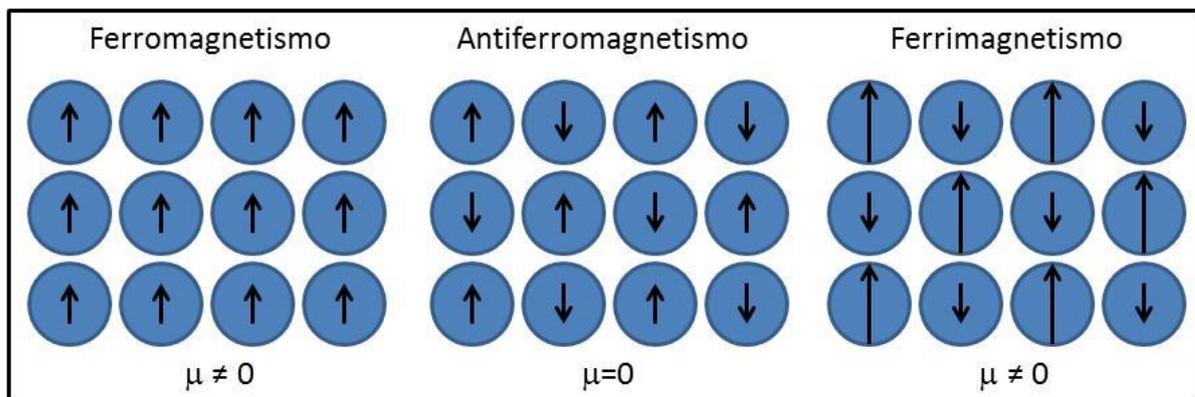
Nos materiais ferromagnéticos, um campo magnético externo alinha os momentos magnéticos dos átomos numa mesma direção. Após a remoção deste campo, a maioria dos momentos magnéticos do material permanece alinhada devido a uma interação de troca energeticamente favorável. Nos metais, o ferromagnetismo é estabelecido pela interação entre os elétrons livres. Com o intuito de alinhar os momentos magnéticos na direção oposta, um campo magnético deve ser aplicado na direção oposta. Em geral, a intensidade do sinal ferromagnético pode ser ordens de grandeza maior do que o sinal de um material diamagnético (FERRI, 2010).

Dependendo do valor da coercividade, materiais ferromagnéticos são classificados como macios ou duros. Um magneto duro precisa de um grande campo para reduzir sua magnetização remanescente à zero. Um magneto macio é facilmente levado ao estado de saturação, mas também é facilmente desmagnetizado (LETTI, 2013).

2.6.4 Ferrimagnetismo

O ferrimagnético apresenta uma subrede magnética apontando em um sentido e uma segunda subrede magnética apontando em outra direção. Uma das subredes exibe um momento magnético maior, de forma que há uma magnetização líquida em um sentido como pode ser visto na figura 7 abaixo ilustrada (LETTI, 2013).

Figura 7 - Ilustração esquemática dos spins dos materiais que exibem ferromagnetismo, antiferromagnetismo e ferrimagnetismo



Fonte: Kalinke, 2014

2.6.5 Antiferromagnetismo

Os materiais que possuem arranjo antiferromagnético são aqueles cujos momentos magnéticos se alinham antiparalelamente, resultando em uma magnetização igual a zero (LETTI, 2013). Uma ilustração do comportamento ferromagnético, ferrimagnético e ao antiferromagnético está representado na figura anterior 7.

2.6.6 Superparamagnetismo

Sabe-se que um material pode ter seu arranjo magnético alterado devido a alterações do meio (temperatura) e sabe-se que isso ocorre também devido ao seu tamanho. Materiais em escala macrométrica esses materiais possuem multidomínios, e com a diminuição de seu tamanho a manutenção ou formação desses multidomínios se torna energeticamente desfavorável fazendo com que o material comece a apresentar um único domínio.

Sendo assim, a característica de ferromagnético ou ferrimagnético também muda, sendo as nanopartículas magnéticas classificadas como superparamagnéticas, e essa propriedade se manifesta quando o material atinge o chamado tamanho crítico T_c (LETTI, 2013). Este tipo de magnetismo tem nomenclatura similar ao paramagnetismo, e tem uma similaridade com aquele arranjo magnético. A diferença é que aqui tem-se o momento magnético de uma N_p partícula inteira, ou seja, um "supermomento" interagindo fracamente com o "supermomento" das N_p s vizinhas, enquanto que o paramagnetismo descrito acima, apenas o momento de um único átomo interage fracamente com o momento dos átomos vizinhos (PEDROSA, 2017).

2.7 Influência da Temperatura no Comportamento Magnético

O comportamento magnético dos materiais pode ser diretamente afetado devido à influência da temperatura. A partir do momento em que aumentamos a temperatura de determinado material, aumentamos também sua energia vibracional térmica. Os momentos magnéticos atômicos são livres para girar, dessa forma, com o aumento da temperatura há o maior movimento térmico dos átomos que tendem a tornar aleatórios as direções de quaisquer momentos que possam estar alinhados (CALLISTER; RETHWISCH, 2012).

Nos materiais ferromagnéticos, antiferromagnéticos e ferrimagnéticos, os movimentos térmicos dos átomos agem contra as forças de acoplamento entre os momentos de dipolos magnéticos adjacentes. Independente da possibilidade da presença de um campo externo, isso poderá causar algum desalinhamento de dipolo. Como consequência, há a redução da magnetização de saturação para os materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos (CALLISTER; RETHWISCH, 2012; HOLANDA *et al.*, 2020).

Na temperatura em que as vibrações térmicas são nulas, há uma magnetização de saturação máxima. Ao aumentarmos a temperatura, há uma diminuição gradual na magnetização de saturação; logo depois essa magnetização cai bruscamente para zero, na temperatura chamada de temperatura de Curie. Os materiais ferromagnéticos mostram comportamento paramagnético nas temperaturas superiores à T_c . Essa temperatura varia dependendo do material (PINHO, 2009; CALLISTER; RETHWISCH, 2012).

2.8 Susceptibilidade magnética AC

Em materiais magnéticos, normalmente, a caracterização, em nível macroscópico, é feita também por meio da análise do comportamento das curvas de magnetização. Ela nos mostra a variação da magnetização M com o campo aplicado. A curva de susceptibilidade magnética diz respeito a resposta magnética de um material à aplicação de um campo magnético externo. Essa grandeza representa uma medida quantitativa da capacidade que um material possui em magnetizar-se quando sujeito a um campo aplicado (ABRAMOVICH et. al, 1989; CULLITY; GRAHAM, 2009; GUIMARÃES, 2009; FABIAN, 2016). A medida da suscetibilidade é feita indutivamente, podendo ser realizada utilizando campos magnéticos estáticos (DC) ou alternados (AC) (CARDOSO, 2001).

Medidas magnéticas AC, onde há um campo alternado aplicado, são de grande importância para caracterização magnética de muitos materiais. Medidas desse tipo, fornecem informações sobre a dinâmica de magnetização, pois induzem momentos na amostra que são dependentes do tempo, que não seriam obtidas por meio de medidas magnéticas DC (RIBEIRO, 2018; SOUSA, 2014; CULLITY; GRAHAM, 2009). Na medida de susceptibilidade magnética AC, os valores da magnitude da susceptibilidade χ e o deslocamento de fase φ (em relação ao sinal de transmissão) podem ser expressos através de uma componente real (χ') e uma componente imaginária (χ'') (AGUILAR, 2004; SOUSA, 2014; RIBEIRO, 2018). A Equação 2.14 mostra a representação da susceptibilidade AC:

$$\chi_{ac} = \chi' + i\chi'' \quad \text{Equação 2.14}$$

Em termos Físicos a suscetibilidade AC, também é conhecida como suscetibilidade dinâmica (FARIA; ORTIZ, 2000). As quantidades de χ' e χ'' possuem significados que se complementam. χ' diz respeito à resposta indutiva (armazenamento de energia) da amostra, na qual os momentos magnéticos induzidos conseguem acompanhar, simultaneamente, a oscilação do campo magnético aplicado. χ'' por sua vez, corresponde a perdas (dissipação de energia) ocorridas no sistema magnético em estudo, ou seja, é uma medida da energia absorvida, do campo magnético, pela amostra (ABRAMOVICH et. al, 1989; AGUILAR, 2004; SOUSA, 2014; RIBEIRO, 2018).

A Tabela 3 ilustra o comportamento dos materiais magnéticos, tomando como base a susceptibilidade magnética χ e a razão μ/μ_0 , conhecida como permeabilidade relativa μ_r .

Tabela 3 Comportamento dos materiais magnéticos

Fase magnética	χ	μ/μ_0
Paramagnético	> 0	> 1
Diamagnético	< 0	< 1
Ferromagnético	$\gg 0$	$\gg 1$
Ferrimagnético	$\gg 0$	$\gg 1$
Antiferromagnético	> 0	> 1

Fonte: Novak (2003).

A partir de medidas de susceptibilidade AC, é possível estimar informações sobre a dinâmica da magnetização do sistema em estudo (SOUSA, 2014).

2.9 Permeabilidade real e imaginária

Assim como a susceptibilidade, a permeabilidade magnética (μ) pode ser descrita como a facilidade com a qual o material pode produzir uma indução magnética B na presença de um campo magnético (H), e pode variar conforme o campo magnético (H) seja alterado. Porém, quando esse material é submetido a um campo magnético variável, ele começa a dissipar energia em forma de calor. Essa perda de energia pode acontecer de diversas formas (perdas histeréticas, corrente de Foucault e de outros mecanismos), o que conduz ao surgimento de um termo imaginário na permeabilidade magnética (GUIMARÃES, 2009).

Matematicamente, a permeabilidade pode ser escrita na forma complexa:

$$\mu = \mu' - i\mu'' \quad \text{Equação 2.15}$$

onde a chamada permeabilidade que está em fase com o H e constitui a parte real (μ') de μ e é definida por:

$$\mu' = \frac{B_0}{H_0} \cos\delta \quad \text{Equação 2.16}$$

e a parte fora de fase, chamada de parte imaginária μ'' , relacionada aos processos dissipativos, é dada por:

$$\mu' = \frac{B_0}{H_0} \text{sen}\delta \text{ eq.} \quad \text{Equação 2.17}$$

Sendo:

B_0	campo magnético externo estático
H_0	campo magnético externo oscilante
δ	ângulo entre as diferenças de fase

2.10 Tempo de relaxação

Imagine um sistema de N partículas idênticas, com momento de dipolo magnético μ e momento angular colinear e que estão separadas de maneira que não haja interação entre si. Um campo magnético estático H_0 for aplicado ao sistema, seus momentos começarão a mudar seu eixo de rotação em torno da direção H_0 .

No material em questão, os spins são acoplados energeticamente a uma rede. Sob a ação do campo magnético H_0 , os spins trocarão suas energias magnéticas com a rede, cuja temperatura é $T > 0$, e as populações $p(E_i)$ seguirão uma distribuição de Boltzmann. Como os estados com energias magnéticas mais baixas são mais populados no material, uma magnetização paralela a z aparecerá. Este processo de termalização (ou relaxação) ocorre em um tempo característico T_1 chamado tempo de relaxação spin-rede (GUIMARÃES, 2009).

Quando dois spins estão próximos um do outro, o campo magnético de um afeta o do outro e o campo magnético local sofrerá flutuações, alterando a velocidade de precessão e, portanto, provocando a defasagem entre eles. Isso ocorre porque os momentos magnéticos perdem coerência de fase levando-os a precessar com frequências ligeiramente diferentes, e a esse tempo damos o nome de Tempo de Relaxação Spin-Spin (OLIVEIRA; BORDUQUI, 2012).

2.11 Hipertermia Magnética

A hipertermia magnética é uma terapia alternativa ao tratamento do câncer, que consiste na elevação de temperatura em determinada região corporal em razão da variação do campo magnético aplicado, provocando a interação dos momentos magnéticos de determinado material com campo magnético externo e alternado, e com frequência e amplitude específicas (ROMERO *et al.*, 2014). Sua maior vantagem é a ausência de efeitos colaterais, o que a torna um importante substituto ou aliado em cooperação com técnicas tradicionais como, quimioterapia e radioterapia (DEATSCH *et al.*, 2014).

Considerando os parâmetros que constituem essa terapia, há 2 tipos de técnicas utilizadas para aplicações médicas: A primeira delas é a hipertermia moderada, que se utiliza de aumentos de temperatura no intervalo de 42-45°C, enquanto a outra técnica denominada ablação diz respeito a aumentos maiores que 50°C. A hipertermia moderada é a mais indicada para ser utilizada no tratamento de câncer, tendo em vista que células cancerosas geralmente perecem em torno de 43°C (ROMERO *et al.*, 2014). Isso é devido à baixa vascularidade dos vasos sanguíneos presentes nos tecidos acometidos pelo câncer, o que leva a insuficiência da oxigenação das células (DEATSCH *et al.*, 2014). O mesmo não ocorre com células saudáveis, pois estas normalmente não são danificadas na mesma faixa de temperatura, fazendo com que seja possível danificar células cancerosas sem que sua periferia saudável seja afetada de maneira nociva (ROMERO *et al.*, 2014; DEATSCH *et al.*, 2014). Isto é vantajoso quando comparado com outras técnicas, como radioterapia e quimioterapia, onde mesmo que se tenha elevado controle da incidência de radiação ionizante, o efeito colateral é inevitável, e assim muitas células saudáveis são atingidas. Além disso, na quimioterapia, os efeitos nocivos são difíceis de serem concentrados, pois as aplicações se espalham pelos tecidos do corpo e não somente na região que deseja, podendo causar reações adversas nos diversos sistemas do corpo humano.

Todavia ainda é pequena a utilização da hipertermia em tratamento de câncer (BARONZIO, 2014), isto porque, os efeitos desta técnica no tratamento ainda estão sendo estudados, a fim de que se conheça melhor seu funcionamento. Mas de maneira geral, a hipertermia significa uma nova oportunidade de cura para portadores de câncer. Neste sentido, a hipertermia não é apenas vantajosa sob a ótica de

tratamento eficaz, mas também por oferecer maior bem-estar e qualidade de vida ao paciente, principalmente por causar menos efeitos adversos.

Ela é normalmente administrada em associação com outras modalidades de tratamento, como radioterapia e quimioterapia, e, para avaliar sua eficiência terapêutica é preciso que ocorra uma resposta diferenciada ao calor para o tecido tumoral em relação ao tecido sadio (BARONZIO, 2014).

Para a viabilidade do processo faz-se necessário que os materiais utilizados sejam biocompatíveis e forneçam bons resultados para aplicação da técnica (BARONZIO, 2014). Nesse aspecto, é essencial que os materiais não sejam considerados uma ameaça ao sistema imunológico nem devem permanecer inertes de forma a se acumularem diante de outros compostos presentes na corrente sanguínea, que será por onde as nanopartículas serão conduzidas, podendo inclusive, ser inseridas diretamente no tecido afetado (FREY *et al.*, 2012).

Por se tratar de uma técnica que possui aplicações em humanos, é importante que além de biocompatíveis tais materiais sejam também os mais eficazes. Com esse intuito os nanomateriais são os que apresentam melhores resultados (DIAS, 2014; WEISS, 1907; VILLAR, 2019; DIAS, 2017).

E para avaliar este nanomaterial, faz-se necessário identificar durante o processo de hipertermia a quantidade de energia cinética que efetivamente se transforma em energia térmica e assim avaliar se a elevação de temperatura pode trazer aplicações terapêuticas. Essa avaliação é possível através de um teste específico que será apresentado na seção seguinte.

2.12 Taxa de Absorção Específica (SAR)

O papel das nanoestruturas magnéticas na técnica de hipertermia magnética é o de transferir energia em forma de calor ao tecido tumoral, como dito acima, a partir da conversão de energia magnética em energia térmica. Essas transformações podem ser quantificadas em um parâmetro físico denominado SAR (do inglês, Specific Absorption Rate), que é definido como a transformação energética ocorrida através de perdas magnéticas que são convertidas em energia térmica (MARTINS *et al.*, 2016; OLIVEIRA *et al.*, 2020), e pode ser expressa a partir da seguinte equação

$$SAR = c \frac{M \Delta T}{m \Delta t} \text{ (cal/g.s)} \quad \text{Equação 2.18}$$

Onde, c é o calor específico da amostra, M a massa total da amostra, m a massa das nanopartículas ΔT é a variação da temperatura durante o intervalo de tempo Δt , a razão $\Delta T/\Delta t$ é a taxa de liberação de calor da amostra (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Na hipertermia magnética, a taxa de liberação de calor influencia diretamente na elevação da temperatura do tecido tumoral, o que evidencia o sucesso ou não dessa terapia (PERECIN, 2016). Os cálculos de SAR para as amostras, bem como os outros resultados estão presentes no capítulo a seguir.

CAPÍTULO 3:

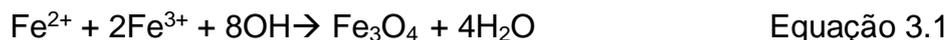
Nesse capítulo estão descritas as síntese e caracterização das nanopartículas de magnetita via microemulsão por micela reversa e por coprecipitação química. As nanopartículas foram sintetizadas na Universidade Federal de Maringá, que atuou como parceira ativa no desenvolvimento desse estudo, fornecendo as amostras já sintetizadas para as devidas caracterizações e análises. As nanopartículas de magnetita revestidas com ácido oléico, revestidas com SiO_2 e sem revestimento, foram então caracterizadas a fim de se delinear um comparativo entre suas dispersões e influência das propriedades em relação ao processo de síntese e revestimento. Para isso, foram utilizadas as técnicas de difratometria de raio X e refinamento Rietveld através do programa FullProf, onde pôde-se obter o diâmetro das partículas, distância e ângulo entre os íons de Fe e O, confirmar se de fato o revestimento tinha ocorrido com sucesso, junto a microscopia eletrônica de transmissão. Além disso medidas de susceptibilidade magnética AC e hipertermia magnética foram realizadas afim de avaliar se essas estariam aptas a ser utilizadas para fins biológicos.

METODOLOGIA EXPERIMENTAL

Toda a parte de síntese das amostras foi realizada no laboratório do Departamento de física da Universidade Estadual de Maringá, e posteriormente cedida para o desenvolvimento das caracterizações presentes nesse trabalho. Através da síntese por coprecipitação química, foram obtidas amostras revestida de ácido oléico e amostra pura de magnetita. Utilizando a técnica de síntese de microemulsão por micela reversa, foi obtida a amostra revestida com SiO_2 . Para entender um pouco mais a respeito de como são realizadas esse tipo de sínteses, segue abaixo uma breve descrição do processo.

3.1 Síntese de Nanopartícula de Magnetita por Coprecipitação Química

Para a obtenção da magnetita (Fe_3O_4), através de coprecipitação química, foi utilizada a seguinte estequiometria:



Nesta síntese, uma solução aquosa de cloretos de ferro (6 mmol Fe^{3+} e 3 mmol de Fe^{2+}) foi inicialmente preparada. Esta solução foi aquecida a 80°C sob agitação magnética. Uma mistura contendo 8 mL de NH_4OH 28% e 3 mmol de ácido oleico foram adicionados ao sistema de reação e a suspensão foi agitada por 1 hora. O precipitado preto foi separado magneticamente e lavado três vezes com água destilada. O mesmo procedimento foi realizado para as nanopartículas de Fe_3O_4 não revestidas, porém neste caso, o ácido oléico não foi adicionado ao procedimento.

3.2 Síntese de Nanopartícula de Magnetita por Via de Microemulsão por Micela Reversa

As NPs Fe_3O_4 revestidas com sílica foram preparadas usando uma rota de microemulsão de micelas reversas de acordo ao procedimento relatado por Souza *et al.* (2013) onde 0,2 mL de Fe_3O_4 NPs (10 mg / mL) foram dispersos em ciclohexano foram adicionados em uma solução contendo 0,8 mL de Igepal CO-520 em 15 mL de ciclohexano. Esta mistura resultante foi agitada durante 30 minutos. Para revestir as nanopartículas com uma camada de sílica, foram utilizados 0,05 mL de ortossilicato de tetraetila (TEOS) foi adicionado à mistura e mantido sob agitação por outro 30 minutos. Um volume igual a 0,07 mL de NH_4OH foi adicionado à solução e a mistura foi mantida sob agitação durante 24 horas. No final do processo, as nanopartículas obtidas foram separadas magneticamente e lavadas três vezes com etanol.

3.3 Técnicas de Caracterização

3.3.1 Difração de Raio X

A difração de raios X é uma interação de ondas eletromagnéticas no espectro do raio X, com os átomos presentes em um material. Uma técnica que aplica difração de raios X, o DRX, é uma técnica de caracterização não destrutiva, que fornece informações sobre parâmetros e características de materiais cristalinos, bem como sobre seu tipo

de estrutura (ALBERS *et al.*, 2002; BUNACIU, UDRISTIOIU E ABOUL-ENEIN, 2015). A técnica ocorre de acordo com a Lei de Bragg descrita pela equação:

$$2d\sin\theta = n\lambda \quad \text{Equação 3.2}$$

Onde

d	distância entre camadas atômicas em um cristal
θ	ângulo de incidência do feixe de raio X na amostra
n	é um número inteiro definido para gerar múltiplos inteiros do comprimento de onda
λ	é o comprimento de onda do feixe de raio X incidente

Os gráficos gerados pela técnica de DRX mostram picos, que estão relacionados aos planos atômicos da estrutura cristalina desse material analisado. Esses picos são como regiões de interferência construtiva dos feixes incidentes, que são refletidos por dois planos consecutivos, e sua intensidade é determinada pela distribuição dos átomos na rede (BUNACIU, UDRISTIOIU E ABOUL-ENEIN, 2015).

As medidas mostradas nesse trabalho foram realizadas no difratômetro de raios X marca SHIMADZU, modelo XRD6000), pertencente ao Grupo de Materiais Especiais (DFI - UEM) do Departamento de física da Universidade Estadual de Maringá. Os difratogramas de raios X foram coletados à temperatura ambiente, utilizando-se a radiação $K\alpha$ do cobre ($\lambda_1 = 1,540598$ e $\lambda_2 = 1,544426$), com passo de $0,02^\circ$ e tempo de acúmulo de contagem de 1,2 segundos por passo.

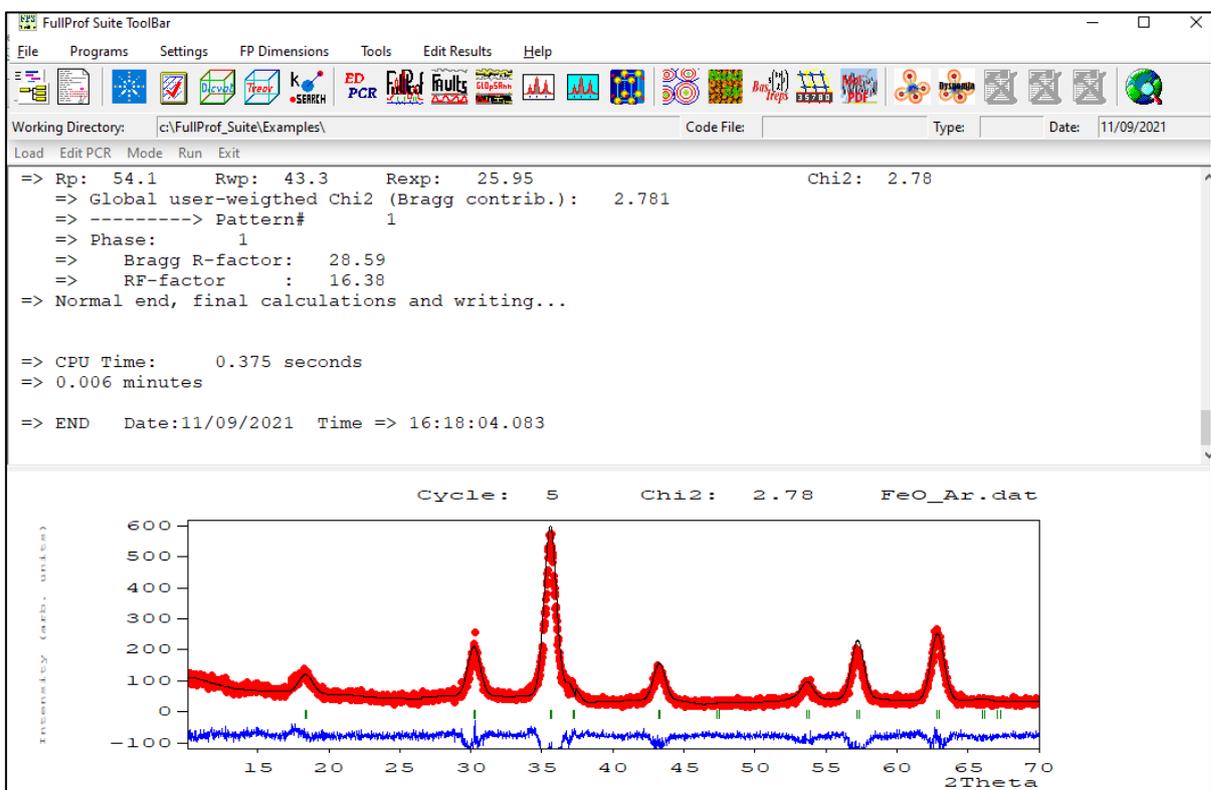
3.3.2 Refinamento Rietveld

Existem vários métodos para realizar a análise quantitativa através dos dados extraídos da análise via DRX, aqui será destacado o refinamento Rietveld. Hugo M. Rietveld foi pioneiro na utilização de um software para análise de dados de difração. Esse método se baseia no ajuste dos difratogramas experimentais a partir de difratogramas teóricos que foram previamente obtidos com o uso das informações cristalográficas referentes a cada fase cristalina (RIETVELD, 1967).

O refinamento possibilita a obtenção de informações da rede cristalina tais como: parâmetro de rede, tamanho do cristalito, quantificação e identificação das fases, composição estequiométrica, microestresse entre outras. Para análise através do método Rietveld, os dados da análise de DRX foram inseridas no programa FullProf,

onde o gráfico de difração foi construído. Foi realizada então um tratamento dos dados em forma de *fitting* (alinhamento dos melhores resultados a curva). Após o ajuste qualitativo da curva, pôde-se identificar se as fases formadas realmente eram de nanopartículas de magnetita, além de comportamentos que indicam se de fato o recobrimento ocorreu com sucesso nas amostras de SiO₂ e ácido oleico. O FullProf se trata de um software livre cuja interface pode-se ver na figura 8 com o difratograma da amostra pura:

Figura 8 - *Print-screen* da interface do programa FULLPROF



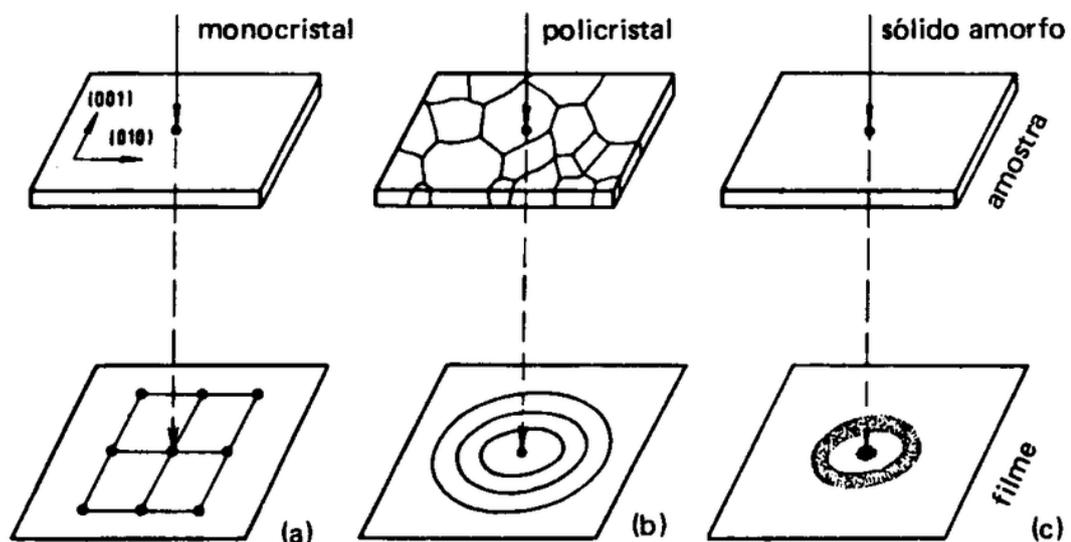
Fonte: O Autor

3.3.3 Microscopia Eletrônica de Transmissão

O microscópio eletrônico de transmissão é ideal para investigar nanomateriais, pois com ele é possível uma resolução muito alta (aproximadamente 5 Å) e assim permite a análise de defeitos e fases internas dos materiais, como discrepâncias, defeitos de empilhamento e pequenas partículas de segunda fase. Consiste em um feixe de elétrons e um conjunto de lentes eletromagnéticas, que controlam o feixe, envolto em uma coluna evacuada com uma pressão de cerca de 10^{-5} mm Hg.

Um microscópio de transmissão moderno possui cinco ou seis lentes magnéticas. A função das lentes do projetor é apenas produzir um feixe paralelo e incidente de intensidade suficiente na superfície da amostra. Os elétrons atravessam a amostra e saem pela superfície inferior com uma distribuição de intensidade e direção controlada principalmente pelas leis de difração impostas pelo arranjo cristalino dos átomos na amostra. Em seguida, a lente objetiva entra em ação, formando a primeira imagem desse ângulo de distribuição dos feixes eletrônicos difratados (CHECCA *et al.*, 2019; PADILHA, 2013). O padrão de difração varia conforme a natureza da amostra. No caso de monocristais o padrão de difração será de pontos organizados num arranjo periódico, no caso de uma amostra policristalina se observará um padrão com pontos sucessivos formando anéis, que correspondem ao somatório dos padrões de difração dos cristalitos da amostra em diferentes orientações e, no caso de amostras com estrutura amorfa o padrão de difração possuirá a forma de anéis difusos (PADILHA, 2014). A figura 9 ilustra as figuras de difração que podem ser obtidas para os diferentes materiais.

Figura 9 Tipos Característicos de figuras de difração



Fonte: Padilha, 2014.

As análises apresentadas nesse trabalho foram medidas na Universidade Estadual de Maringá (UEM) no Laboratório de Microscopia de Transmissão, e para a análise foi utilizado o microscópio JEOL JEM 1400, na figura 10 abaixo:

Figura 10 - Microscópio Eletrônico de Transmissão da UEM



Fonte: Arquivos da Universidade Estadual de Maringá

O microscópio possui alta performance, alto contraste, com voltagem de aceleração de até 120 kV, o que possibilita a análise de materiais orgânicos e inorgânicos com excelente resolução. Acoplado com as técnicas espectroscópicas de dispersão de energia característica de raios $-X$ (EDS), o microscópio se converte num instrumento poderoso para análise química, qualitativa e quantitativa, com alta resolução espacial (PADILHA, 2014). As amostras foram caracterizadas e os dados cedidos pela equipe do laboratório de física da Universidade Estadual de Maringá para o enriquecimento desse trabalho.

3.3.4 Sistema de Medidas de Propriedades Físicas – PPMS

As medidas de magnetização com a temperatura foram realizadas por um sistema de medidas de propriedades físicas (Physical Properties Measurements System – PPMS-DynaCool) da Quantum Design, pertencente ao Grupo de Materiais Especiais (DFI - UEM) do Departamento de física da Universidade Estadual de Maringá. O PPMS possibilita fazer medidas magnéticas, elétricas e térmicas, em baixa e alta temperaturas, com variações de temperatura de 1,8K a 900K e com campo magnético de até 14 T.

Essas medidas magnéticas de susceptibilidade AC, onde um campo magnético alternado é induzido na amostra, são de extrema importância para a caracterização magnética de muitos materiais, principalmente por sua sensibilidade. Ao se induzir

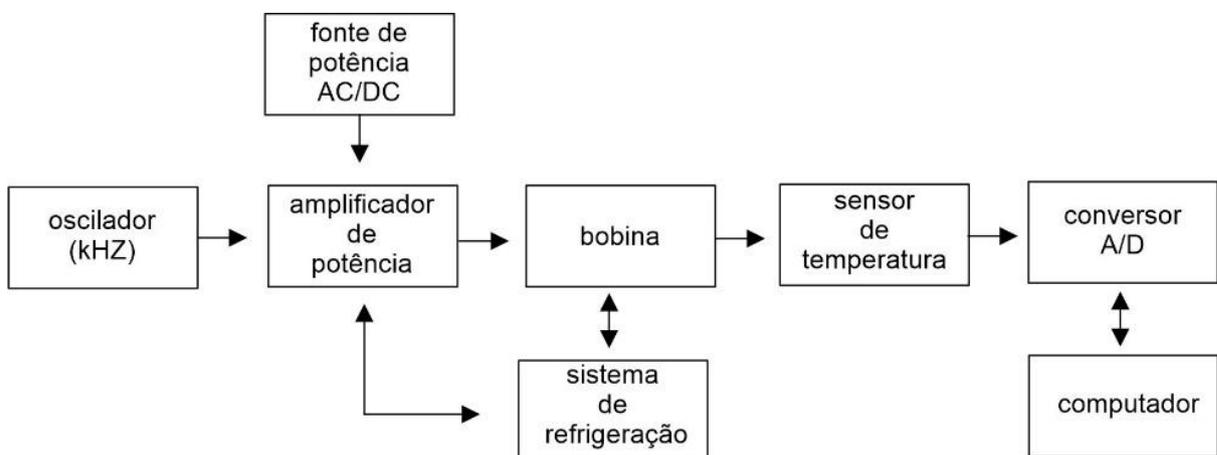
momentos magnéticos na amostra que são dependentes do tempo, essas medidas podem fornecer informações sobre a dinâmica de magnetização do material. Para análise destas, não são possíveis medidas magnéticas DC (RIBEIRO, 2018; CULLITY; GRAHAM, 2009).

Medidas de susceptibilidade AC foram realizadas em diferentes frequências nas amostras pura, recoberta com SiO₂ e com ácido oleico, e os resultados apresentados no próximo capítulo.

3.3.5 Teste de Absorção Específica (Specific Absorption Rate - SAR)

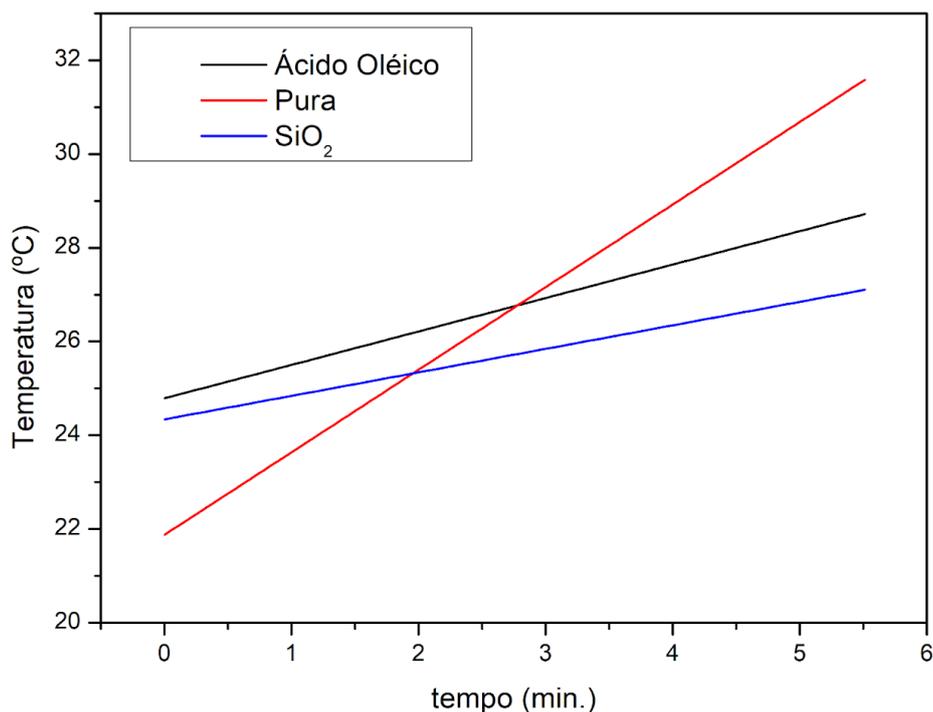
O teste de absorção de energia neste trabalho tem o objetivo de fornecer informações para analisar a qualidade das nanoestruturas a partir do quanto cada material pode transferir de calor a um tecido em razão da transformação da energia. Essa transformação que é convertida em calor é quantizada em um parâmetro já definido anteriormente como SAR (Specific Absorption Rate), conforme descrito na seção 2.12. A figura 11 ilustra de forma sucinta a conexão lógica das partes constituintes do equipamento de hipertermia magnética para nanopartículas. Basicamente, uma fonte de potência converte a tensão da rede local alternada em uma tensão contínua, que pode ser regulável antes de ser submetida ao amplificador de potência, este por sua vez, excita a bobina usando o sinal do oscilador a partir de uma potência previamente ajustada pelo operador na fonte (BEDÊ, 2010).

Figura 11 Diagrama de funcionamento do equipamento de hipertermia magnética em nanopartículas a fim de se obter o SAR



Para realizar a medida, as três amostras de magnetita, recobertas com ácido oléico, com SiO₂ e pura submetidas ao processo de síntese por coprecipitação química tem sua massa aferida no porta amostra do equipamento. Foi então adicionado 1 ml de água para que todas as amostras possuísem concentração de 5mg/ml. No software do equipamento (MaNlaC) foi programada a frequência e a intensidade de campo magnético de interesse e a medida foi realizada por 6 min, contados a partir da aplicação do campo. Após a realização da medida os dados podem ser plotados e formam curvas de aquecimento como o ilustrado pela figura 12.

Figura 12 Exemplo de um gráfico com dados ajustados obtido a partir dos resultados de hipertermia magnética.



Fonte: O Autor.

As medidas de SAR foram realizadas no equipamento DM100 series da Nano Scale Biomagnetics com uma frequência de 224 KHz e um campo magnético oscilante máximo de 200 Oe, pertencente ao LABNANO – Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas – CBPF. Para isso, 5mg do material foram adicionados em um porta amostra contendo 1 ml de água destilada (figura 13), onde foram submetidas aos respectivos campo magnético e frequência, previamente selecionados pelo operador.

Figura 13 Medição da amostra pura realizada no equipamento DM100 series, pertencente ao CBPF



Fonte: O Autor.

Este equipamento visto na figura acima está conectado a um computador, que através do software MaNlaC capturou as mudanças de temperatura com o tempo, o que foi possível obter os gráficos presentes no próximo capítulo.

CAPÍTULO 4:

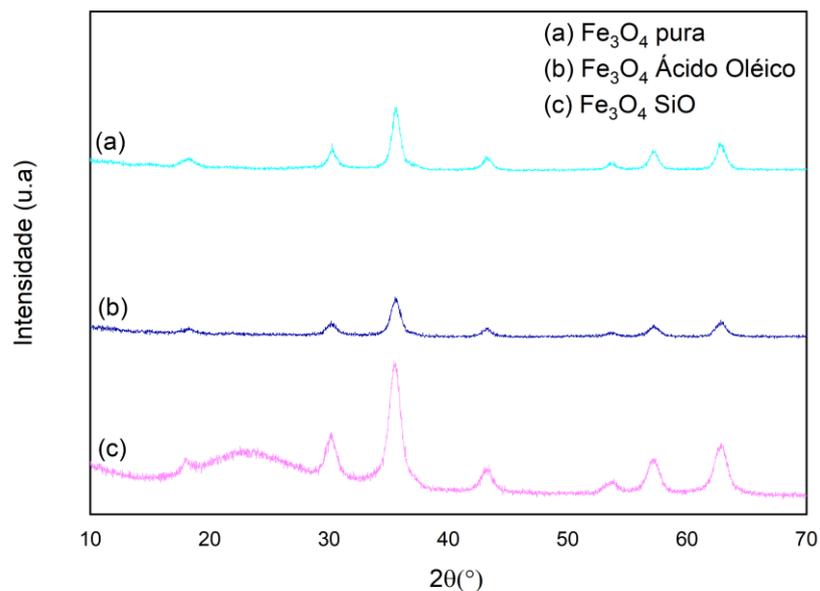
Nessa seção apresentam-se os resultados obtidos através da caracterização via difratometria de raio X, e com seus resultados feito refinamento Rietveld através do programa FullProf, e modelamentos matemáticos para cálculo do tamanho do diâmetro de acordo com a Equação de Sherrer. Além disso é possível visualizar imagens de MET onde identificamos a boa dispersão e tamanho das partículas de magnetita nas diferentes sínteses.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Difração de Raio X e Refinamento Rietveld

A Figura 14 mostra a difração de raios X de amostras produzidas pela rota química (a) Fe_3O_4 @pura, considerando como padrão, (b) Fe_3O_4 @AO e (c) Fe_3O_4 @ SiO_2 . As análises de DRX foram realizadas em temperatura ambiente, e as curvas obtidas são mostradas abaixo:

Figura 14 – Padrões de DRX de (a) Fe_3O_4 puro, (b) Fe_3O_4 com revestimento em Ácido Oleico e (c) revestimento de Fe_3O_4 com casca de sílica.

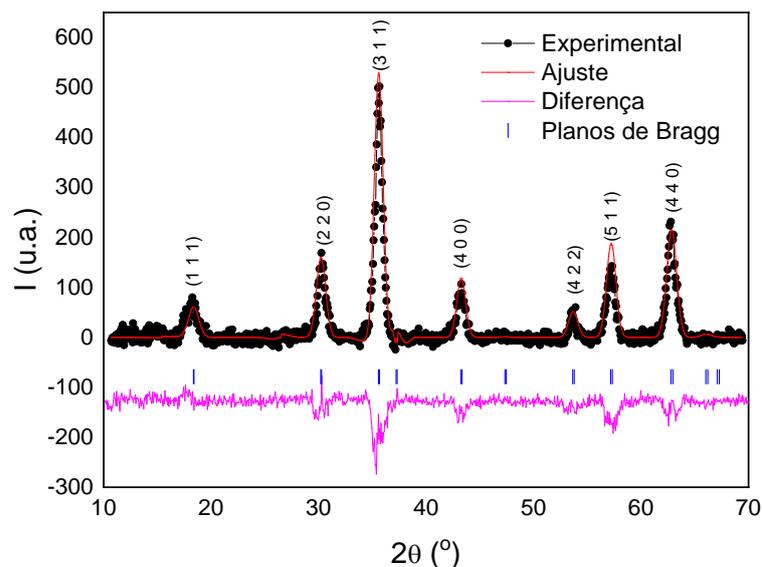


Fonte: o Autor

De acordo com trabalho realizado via coprecipitação de Petcharoen e Sirivat (2012), os perfis das amostras apresentados via DRX com picos bem destacados possuem intensidades similares a deste autor. Observa-se então que todos os gráficos apresentam o mesmo número de picos. Este é o indicativo que todas as amostras apresentam as mesmas fases e que, possivelmente seja monofásica. Além disso, foi observado um ombro na amostra recoberta com SiO_2 entre 20 e 30° , o que indica a presença de SiO_2 e então, que o processo de recobrimento obteve sucesso, e também que esse revestimento é amorfo (DESHMUKH, 2012). Para uma confirmação mais precisa sobre as fases presentes, se fez importante executar a análise por refinamento Rietveld.

Para realizar o refinamento de Rietveld das amostras, foi utilizado o software FullProf e os seguintes parâmetros: Fe_3O_4 com uma estrutura do tipo Spinel- Al_2MgO_4 com parâmetros de rede $a = b = c = 8,3967$ (7), ângulos $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, Grupo Espacial Fd-3mZ (ICSD 26410). Observa-se que o parâmetro de rede e o volume da célula unitária seguem o padrão encontrado em alguns estudos (TEJA *et al.*, 2009; GHANDOOR *et al.*, 2012; CORNELL *et al.*, 2003), que são $8,396 \text{ \AA}$ e $591,857 \text{ \AA}^3$. A figura 15 apresenta o ajuste via refinamento Rietveld para a amostra Fe_3O_4 pura.

Figura 15 - Gráfico de Difração de Raio X e Refinamento Rietveld para amostra de magnetita pura.



Fonte: o Autor

É importante ressaltar que os símbolos pretos correspondem aos dados experimentais e a linha vermelha, o ajuste teórico, os traços azuis são as reflexões de Bragg, a linha

rosa a diferença entre os resultados obtidos pelo DRX e o ajuste teórico, e também que os picos vêm acompanhados dos índices de muller, que identifica os planos atômicos presentes na amostra. Todos os picos experimentais foram contemplados com o ajuste teórico, o que revela que a magnetita produzida é de fato monofásica.

Após o refino, obteve-se os seguintes dados da amostra, como descritos na tabela 4:

Tabela 4 – Dados obtidos após refinamento Rietveld da amostra pura, sendo o parâmetro de rede, o volume da célula unitária, e o índice de qualidade do ajuste e o erro residual padrão. Quanto menores esse dois, melhor o refinamento.

Amostra	Parâmetro de rede(Å)	Volume (Å³)	χ²	Rwp
Fe ₃ O ₄ pura	8,3641(6)	585,14	2,78	43,30

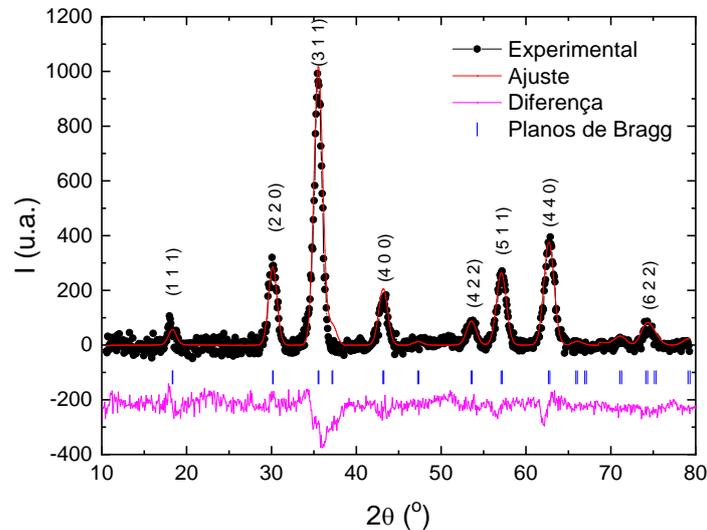
Foi possível obter também as posições atômicas dos íons Fe1, Fe2 e oxigênio, como a tabela 5 mostra:

Tabela 5 Posição atômica x, y, z da Fe₃O₄ pura após refinamento Rietveld

Átomo	X	Y	Z
Fe1	0,1250(0)	0,1250(0)	0,1250(0)
Fe2	0,5000(0)	0,5000(0)	0,5000(0)
O	0,2615(2)	0,2615(2)	0,2615(2)

De acordo com os resultados do refinamento o parâmetro de rede da magnetita tem um valor muito semelhante ao da magnetita bulk (8,396 Å) (CORNELL, 2006). Utilizando dos mesmos parâmetros, foi realizado o Refinamento Rietveld da amostra com recobrimento em Ácido Oléico, como apresentado na figura 16:

Figura 16 - Gráfico de Difração de Raio X e Refinamento Rietveld para amostra de magnetita recoberta com ácido oléico



Fonte: o Autor

Usando as mesmas informações para o Rietveld da amostra pura na amostra recoberta com ácido oléico, obteve-se as informações desta amostra presente na tabela 6 abaixo:

Tabela 6 - Dados obtidos após refinamento Rietveld da amostra recoberta com ácido oleico, sendo o parâmetro de rede, o volume da célula unitária, e o índice de qualidade do ajuste e o erro residual padrão. Quanto menores esse dois, melhor o refinamento.

Amostra	Parâmetro de rede (Å)	Volume (Å ³)	χ ²	Rwp
Fe ₃ O ₄ .Acido Oleico	8,3704(2)	586,67	2,16	52,30

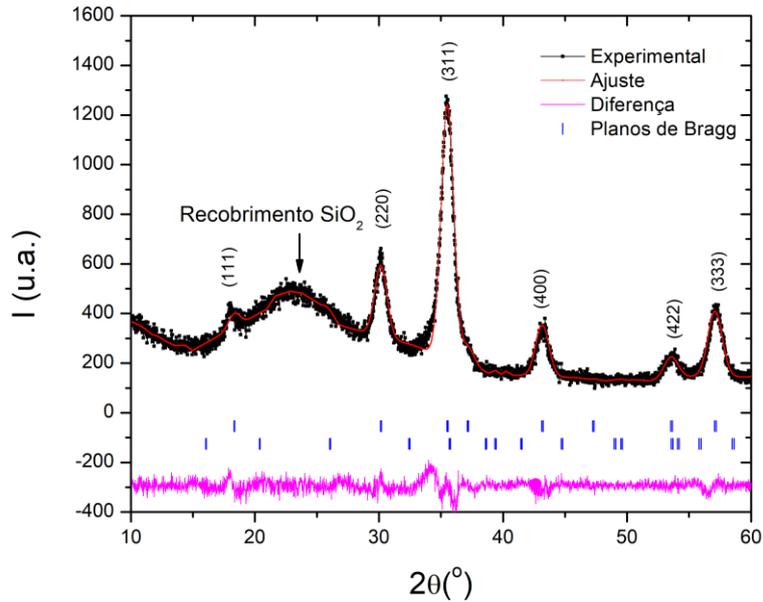
Também foi possível obter também as posições atômicas dos íons Fe1, Fe2 e oxigênio, como a tabela 7 mostra:

Tabela 7 - Posição atômica x, y, z da Fe₃O₄ com recobrimento em ácido oléico após refinamento Rietveld

Átomo	x	Y	z
Fe1	0,1250(0)	0,1250(0)	0,1250(0)
Fe2	0,5000(0)	0,5000(0)	0,5000(0)
O	0,2565(6)	0,2565(6)	0,2565(6)

E por último, foi realizado o refinamento para a amostra 3, coberta com SiO₂, obtendo o gráfico presente abaixo na figura 17.

Figura 17 - Gráfico de Difração de Raio X e Refinamento Rietveld para amostra de magnetita recoberta com SiO₂



Fonte: o Autor

Usando as mesmas informações para o Rietveld amostra pura, obteve-se a tabela 8 abaixo:

Tabela 8 - Dados obtidos após refinamento Rietveld da amostra com revestimento em SiO₂, sendo o parâmetro de rede, o volume da célula unitária, e o índice de qualidade do ajuste e o erro residual padrão. Quanto menores esse dois, melhor o refinamento.

Amostra	Parâmetro de rede (Å)	Volume (Å ³)	χ ²	Rwp
Fe ₃ O ₄ .SiO ₂ .	8,3812(4)	588,73	3,01	36,10

Também foi possível obter também as posições atômicas dos íons Fe1, Fe2 e oxigênio, como a tabela 9 mostra:

Tabela 9 - Posição atômica x, y, z da Fe₃O₄ com recobrimento em SiO₂ após refinamento Rietveld

Átomo	X	Y	Z
Fe1	0,1250(0)	0,1250(0)	0,1250(0)
Fe2	0,5000(0)	0,5000(0)	0,5000(0)
O	0,2489(6)	0,2489(6)	0,2489(6)

Sobre o refinamento, pode-se dizer que as amostras são monofásicas e todos os difratogramas têm o mesmo número de picos, e de acordo com o refinamento de Rietveld, é observado que o parâmetro de rede e o volume da célula unitária da magnetita tem um valor muito semelhante ao da magnetita bulk (8,396 Å e 591,857 Å³) (CORNELL, 2006). Podemos ainda observar que as NPs cobertas com SiO₂ apresentam um forma de pico diferente entre 20-30° que indica a presença de SiO₂, o que significa que o processo de recobrimento foi realizado com sucesso, e que este revestimento é amorfo, devido ao pico alargado (DESHMUKH, 2012).

Utilizando os dados obtidos pelo DRX e refinamento de Rietveld, pode-se calcular o tamanho médio das partículas através da equação de Scherrer:

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos(\theta_B)} \quad \text{Equação 4.1}$$

Onde β corresponde à largura a meia altura do pico de difração (FWHM), a radiação de Cu K α_1 $\lambda = 1,540598$ Å, θ_B é o ângulo de Bragg atribuído à posição do pico e K é a constante de Scherrer, de valor 0,89. Essa equação foi desenvolvida por P. Scherrer e foi deduzida para a condição ideal de cristais com planos perfeitamente paralelos e um feixe incidente monocromático de raios X, que é disperso em cristais em forma de cubo (MUNIZ, F., 2017).

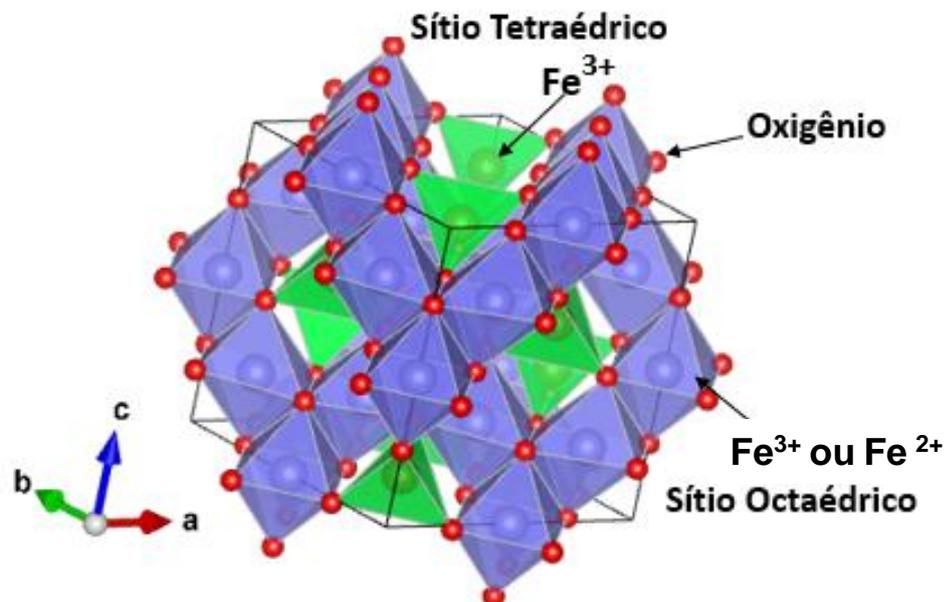
Utilizando a equação de Scherrer (Equação 4.1), obteve-se os valores de tamanho médio dos diâmetros das amostras, como pode ser observado na tabela 10 abaixo:

Tabela 10 - Diâmetro das amostras calculado através da Equação de Scherrer

Amostra	$D_s(\text{nm})$
Fe_3O_4 pura	9,7(2)
$\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{SiO}_2$	7,5(1)
Fe_3O_4 .Acido Oleico	7,9(5)

Através dos dados exportados da análise do DRX, e refinados pelo programa FullProf, foi possível obter as dimensões interatômicas e ângulo de ligação entre os átomos da estrutura da magnetita sintetizada pura, com recobrimento em ácido oléico e SiO_2 através do programa Vesta. A imagem da magnetita pura é ilustrada abaixo na figura 18:

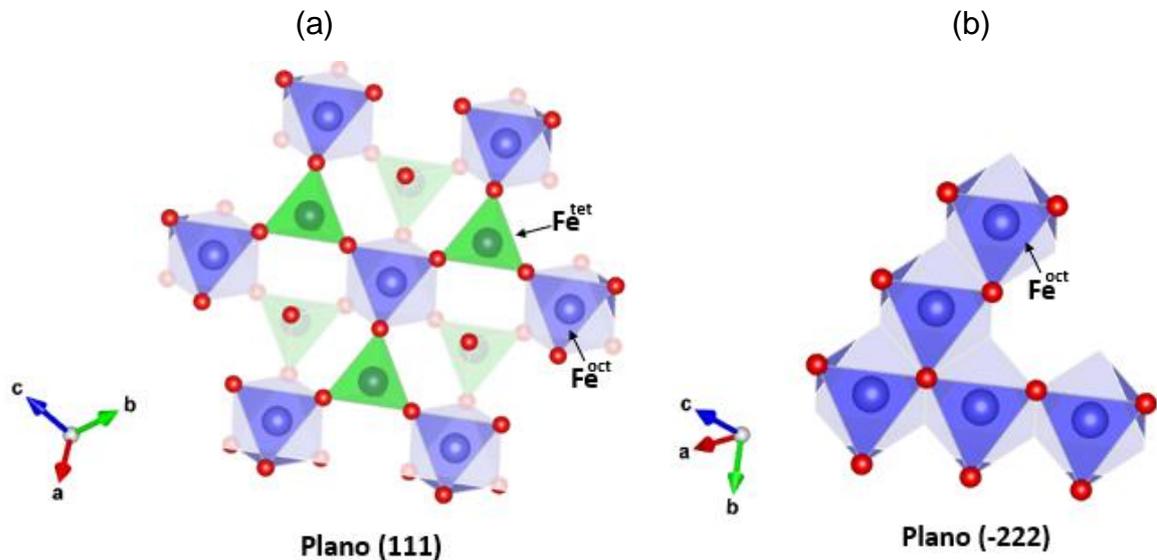
Figura 18 – Célula unitária da amostra de magnetita pura obtida através do programa Vesta



Fonte: o Autor

Através do programa Vesta, também foi possível obter as imagens referente aos planos cristalinos (111) e (-222) mostrados na figura 19 abaixo.

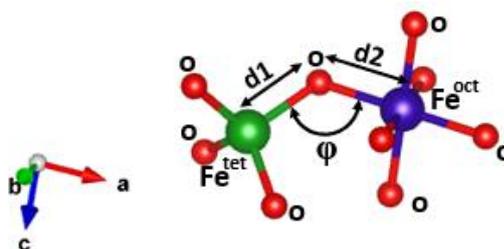
Figura 19 - Em (a) Observa-se o plano cristalino (111) e (b) o plano (-222) da amostra de magnetita pura



Fonte: o Autor

Como pode-se observar o Fe^{tet} está no centro do tetraedro, o Fe^{oct} no centro do octaedro, e os tetraedros de Fe^{tet} encontram-se em sítios isolados dentro da estrutura cúbica. No plano (111) pode-se observar o Fe^{tet} compartilhando uma ligação química com o Fe^{oct} através do O. Observa-se também que não há ligação química do tipo $\text{Fe}^{\text{tet}}\text{-O-Fe}^{\text{tet}}$. Pode-se observar também que o plano (-222) é composto apenas de Fe^{oct} e, de acordo com a literatura, os átomos de Fe nos sítios octaédricos se alternam entre íons Fe^{2+} quanto Fe^{3+} , o que pode indicar traços do caráter magnético desse material (FRIÁK *et al.*, 2007). Mas para entender melhor a estrutura, foi selecionado algumas distâncias e ângulos que serão importante posteriormente, durante a abordagem do magnetismo. As distâncias estão apresentadas na figura 20 abaixo.

Figura 20 - Distâncias interatômicas e ângulo formado nas ligações químicas da amostra de magnetita pura



Fonte: o Autor

As distâncias d1 e d2 se referem respectivamente à distância em Angstrom entre o átomo de Fe^{tet} e o átomo de O e ao átomo de Fe^{oct} e O. O valor do ângulo φ corresponde ao ângulo de ligação entre o Fe^{tet} – O – Fe^{oct}, que está relacionado ao acoplamento magnético (MASSONI, 2019) que será discutido posteriormente. Esse acoplamento magnético é intermediado pelo movimento do elétron que migra de um átomo de Fe para o outro passando pelo oxigênio. E o movimento desse elétron depende do valor do ângulo φ . Os valores de d1, d2 e φ para cada amostra podem ser encontrados na tabela 11 abaixo.

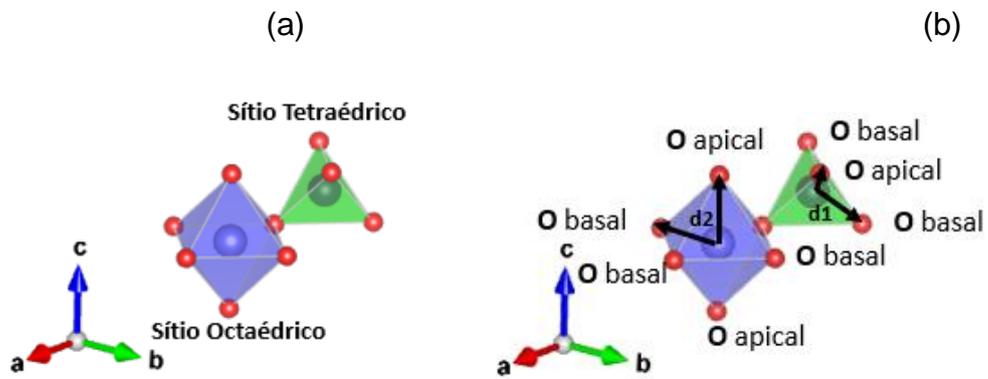
Tabela 11 - Distância interatômicas entre Fe^{tet} e Fe^{oct} e ângulo φ das amostras

	Fe Pura	Fe@AO	Fe@SiO₂
d1 (Å)	1,98(2)	1,91(2)	1,80(1)
d2 (Å)	1,99(2)	2,04(2)	2,10(0)
φ (°)	121,36(1)	123,08(1)	125,60(1)

Observa-se que a menor distância interatômica é dada pela amostra Fe@SiO₂, recoberta com silício. Observa-se também que seu ângulo de ligação é o maior das três amostras, o que reforça a proximidade entre os átomos e sugere um caráter magnético distinto das outras amostras, que será checado mais adiante, seguindo o cronograma, nesse estudo.

Durante a realização das medições, foi mensurado também a distância do Fe^{tet} e Fe^{oct} em relação aos oxigênios basais e apicais dos poliedros a que fazem parte. Observou-se então que a distância entre Fe e oxigênio basais e Fe e oxigênio apical é a mesma, tanto para o Fe^{oct} no octaedro, quanto o Fe^{tet} no tetraedro, o que indica então que estes constituem poliedros perfeitos, o que revela uma elevada simetria da estrutura. A título de ilustração, pode-se observar na figura 21 a representação dos poliedros perfeitos.

Figura 21 - Em (a) mostra os poliedros perfeitos e em (b) oxigênios basais e apicais pertencentes à amostra de magnetita pura



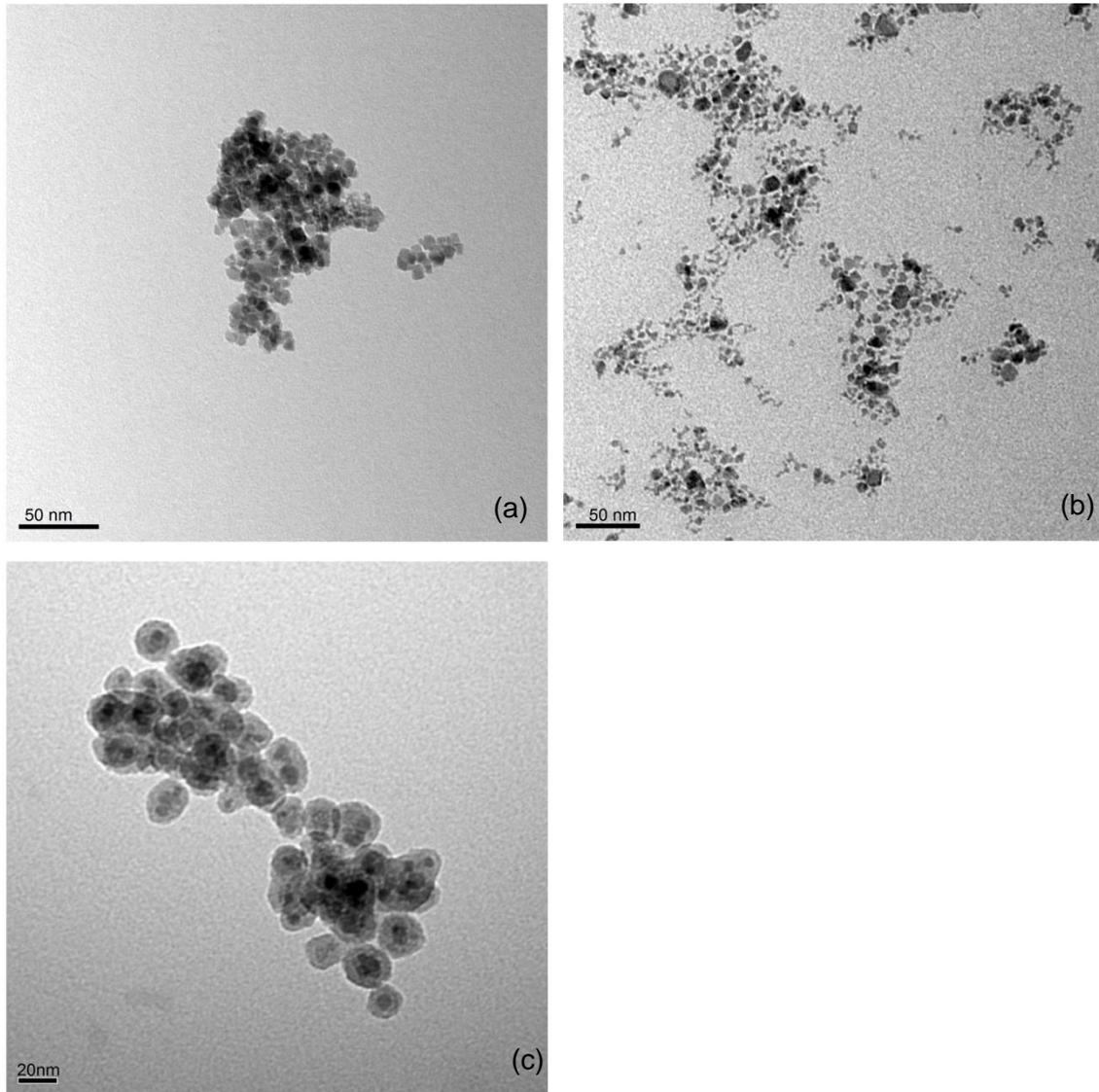
Fonte: o Autor

Esse valor de distância entre oxigênio apical e basal para o Fe^{oct} tem o valor de d_2 e para o Fe^{tet} tem o valor de d_1 , como descrito na tabela 11 acima elicitada.

4.2 Microscopia Eletrônica de Transmissão

Para a análise morfológica, ao utilizar-se a Microscopia Eletrônica de Transmissão foram obtidas as imagens abaixo:

Figura 22 - Imagens MET de NPs de Fe_3O_4 NPs (a) pura e (b) com revestimento com ácido oleico. Em (c) Fe_3O_4 NPs revestimento com uma camada de SiO_2 do tipo casca-carço.



Fonte: o Autor

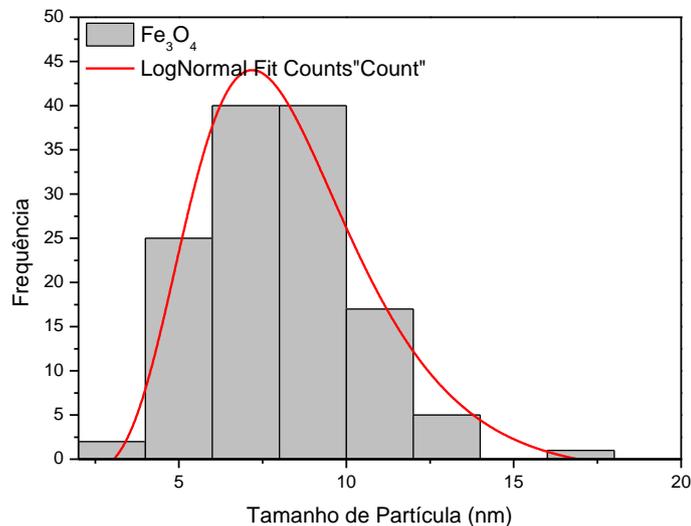
Nota-se o formato esférico desejado pela nanopartícula, além da homogeneidade quanto ao tamanho e sua dispersão no que diz respeito a uma análise qualitativa positiva. Além disso, na figura 22 (c) observa-se a estrutura do tipo casca-carço (core-shell) formada pela camada de sílica no recobrimento, confirmando assim a efetividade do processo de sintetização do recobrimento. A partir da figura 22 e outras

imagens obtidas através do MET, que não se mostraram necessárias à exposição nesse trabalho, foi possível obter o tamanho médio das Nps que estão mostrados nos histogramas das figuras 23, 24 e 25, e um ajuste teórico dos dados foi determinado a partir da análise de aproximadamente 1000 NPs das amostras, revelando um comportamento bimodal. A equação 4.2 de distribuição log-normal utilizada para o ajuste dos dados segue abaixo:

$$f(D) = \frac{A}{\sigma D \sqrt{2\pi}} \exp \left\{ -\frac{[\ln(D) - \mu]^2}{2\sigma^2} \right\} \quad \text{Equação 4.2}$$

onde D é o tamanho das nanopartículas, A é a amplitude e os parâmetros μ (localização) e " σ " (escala) definem o tamanho médio das NPs. Observe que a distribuição se ajusta bem a uma função log-normal com uma distribuição de tamanho muito estreita na figura 23 abaixo. Os valores extraídos do ajuste log-normal dos histogramas são apresentados na tabela 12.

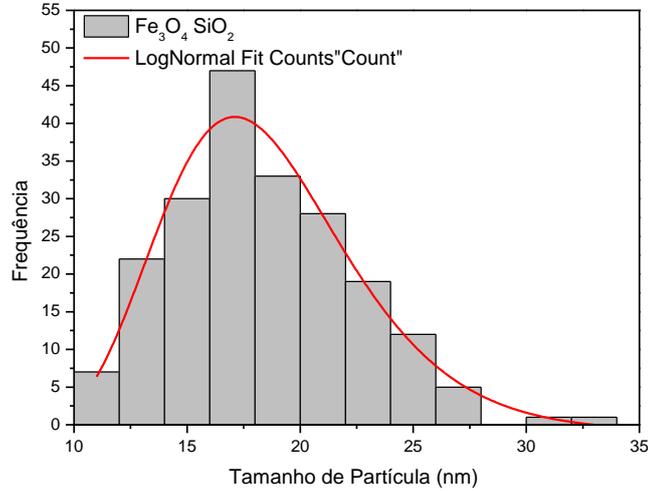
Figura 23 - Distribuição de tamanhos de partículas Fe_3O_4 pura por rota química. A curva em vermelho corresponde ao ajuste feito pela função log-normal



Fonte: o Autor

Na figura 24 observa-se também uma distribuição de tamanho estreita em torno de 17nm, e que a distribuição se ajusta bem a função log-normal.

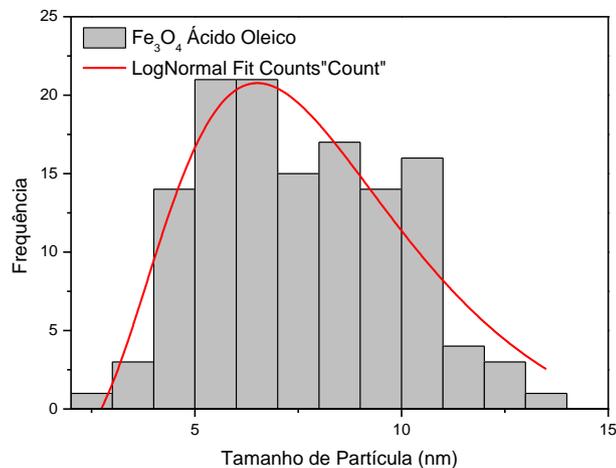
Figura 24 - Distribuição do tamanho de partícula de Fe_3O_4 com revestimento de SiO_2 . A curva em vermelho corresponde ao ajuste feito pela função log-normal



Fonte: o Autor

A figura 25 mostra uma tendência diferente em relação à distribuição dos tamanhos, que deve ser investigada mais a fundo, mas existe a suposição de que isso tenha ocorrido devido às nanopartículas estarem aglomeradas, impedindo que a análise possa ser executada com sucesso.

Figura 25 - Distribuição do revestimento de Fe_3O_4 com tamanhos de partícula com revestimento de Ácido Oléico. A curva em vermelho corresponde ao ajuste feito pela função log-normal



Fonte: o Autor

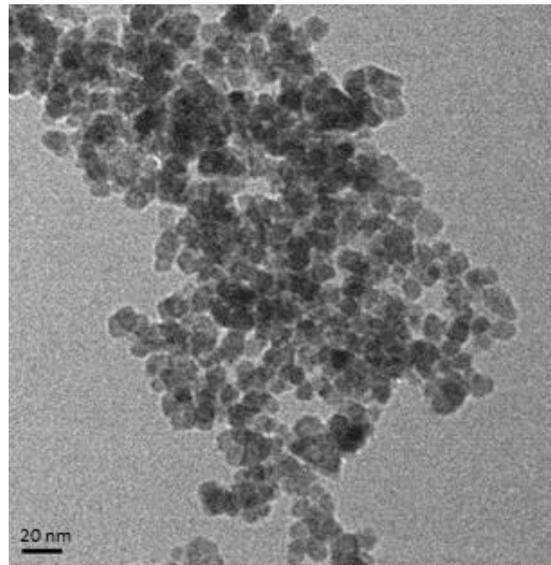
A tabela 12 mostra os tamanhos de partícula de acordo com a análise via MET

Tabela 12 - Distribuição de tamanho e ajustes obtidos da análise MET da síntese de Fe_3O_4 por rotas químicas.

Amostra	D(nm)	Desvio Padrão	FWHM(nm)	Desvio Padrão
Fe_3O_4 pura	8,02	0,31	0,3317	0,04
$\text{Fe}_3\text{O}_4.\text{SiO}_2$.	18,09	0,32	0,2362	0,02
Fe_3O_4 .Acido Oleico	7,82	0,72	0,4282	0,10

Na Tabela 12 observa-se o diâmetro médio das amostras sintetizadas. De acordo com a análise dos dados, observa-se que o tamanho médio das nanopartículas obtidas pela equação de Scherer segue a mesma tendência dos obtidos por microscopia eletrônica para Fe_3O_4 puro e Fe_3O_4 revestido com ácido oleico. Considerando os ajustes do processo, os valores são semelhantes, pertencendo à mesma faixa. Não foi observado para o Fe_3O_4 revestido com SiO_2 que apresentou um tamanho médio elevado obtido por microscopia eletrônica, em comparação aos obtidos pela equação de Scherrer. Isso se deve ao fato de que pela equação de Scherrer se estimou apenas o tamanho do núcleo de Fe_3O_4 , pois os picos de difração presentes no difratograma são referentes apenas ao núcleo da Np. Já com a técnica de MET, é possível visualizar tanto o “caroço” – núcleo de Fe_3O_4 , quanto a “casca” – recobrimento de SiO_2 , e por isso dá a impressão de que os diâmetros obtidos são diferentes daqueles utilizando Scherrer. Então essa diferença entre diâmetros obtidos pode ser considerada mais uma evidência de que ali na nanopartícula há um recobrimento amorfo tipo casca de SiO_2 . Além disso, pode-se observar como as partículas recobertas com SiO_2 ficaram dispersas, através da figura 26 pela análise no MET.

Figura 26 - Imagem de MET da dispersão da amostra de magnetita pura.



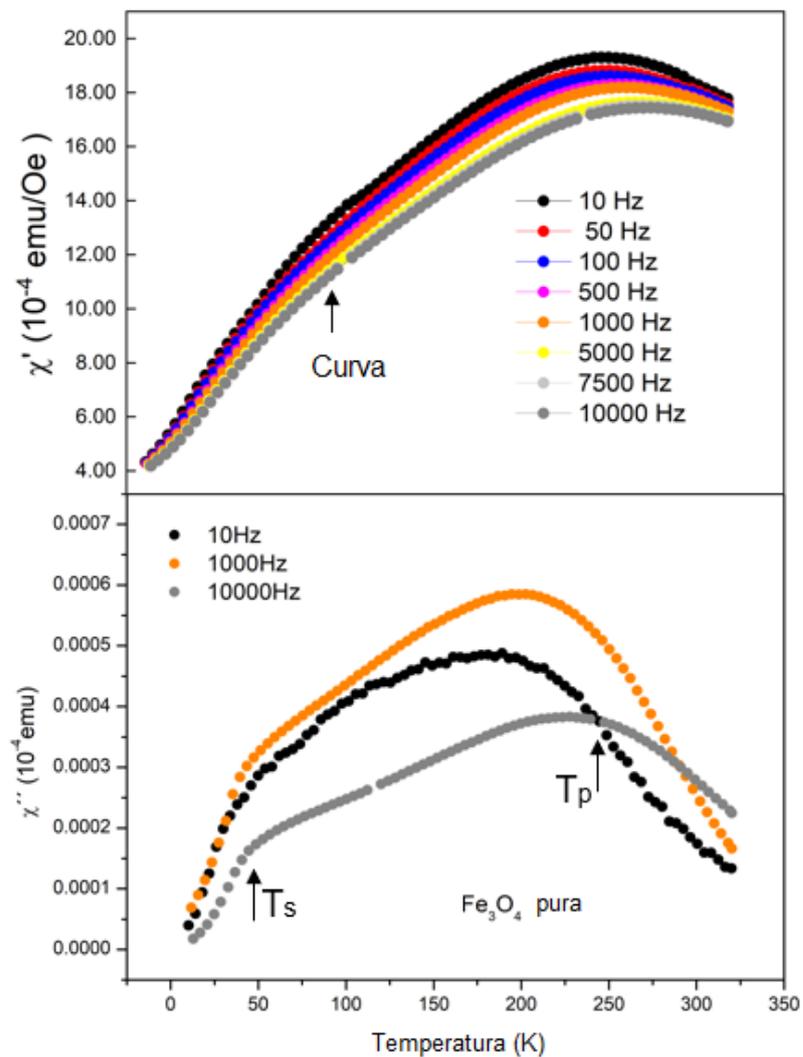
Fonte: o Autor

As dimensões das nanopartículas sintetizadas estão dentro dos limites superior e inferior presentes na literatura (DRUMMOND 2012), e assim pode-se dizer que, pelos valores dos diâmetros encontrados, as nanopartículas são farmacodinamicamente apropriadas para aplicações in vivo (DRUMMOND, 2012).

4.3 Medidas de Magnetização

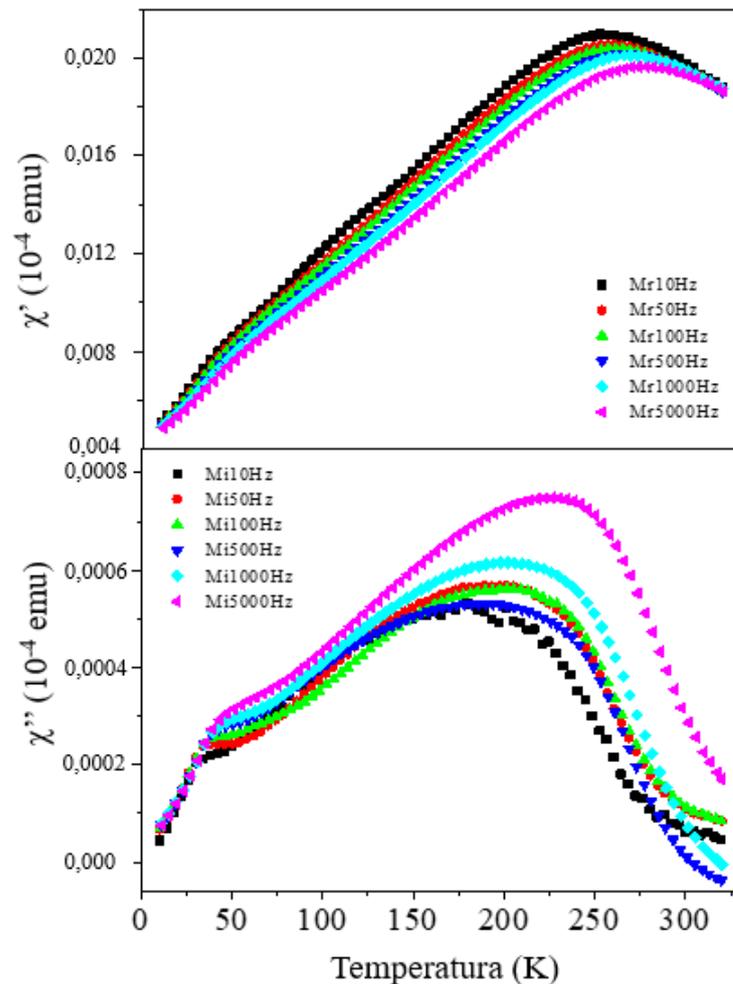
Com o objetivo de entender melhor o impacto de diferentes recobrimentos em Np de Fe_3O_4 , foram realizadas medidas de susceptibilidade AC, onde a parte real χ' e imaginária χ'' foram monitoradas em função da frequência e da temperatura. As figuras 27, 28 e 29 mostram a parte real da susceptibilidade AC para as amostras Fe_3O_4 pura, $\text{Fe}_3\text{O}_4@AO$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@SiO_2$, respectivamente.

Figura 27 As partes χ' e χ'' da magnetização AC em função da temperatura para nanopartículas de Fe_3O_4 pura



Fonte: o Autor

Figura 28 As partes χ' e χ'' da magnetização AC em função da temperatura para nanopartículas de Fe_3O_4 recoberta com ácido oleico



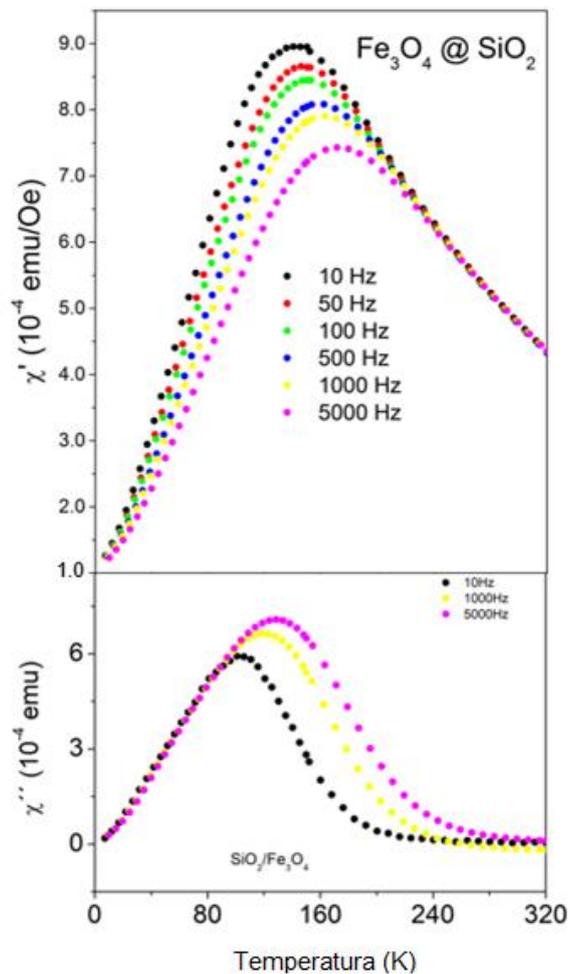
Fonte: o Autor

Como pode ser observado nas figuras 27 e 28, as amostras Fe_3O_4 pura e $\text{Fe}_3\text{O}_4@AO$ mostram um perfil de curva bem similar e como indicado na figura 27, a amostra pura exibe em T_s , que é a temperatura máxima de congelamento dos spins, um ombro na temperatura em cerca de 50 K, observado também na $\text{Fe}_3\text{O}_4@AO$. Segundo B. Aslibeiki et al., (2017), este pico pode ser atribuído a uma possível rotação de spin, e na superfície dessas amostras, a um comportamento de super spin glass. Para verificar esta hipótese foi realizada a análise adequada da dependência da posição no pico máximo de " χ " visto nas fig. 27 e 28 com a temperatura e frequência, e devido à dificuldade de monitorar a posição exata do pico máximo (ver fig. 27 inferior) não foi possível concluir a real origem desse ombro. Esse ombro parece ser a transição de

Verwey, entretanto apenas com essas medidas não é possível afirmar categoricamente se a transição de Verwey realmente existe ou não ali.

É bem conhecido que esta temperatura de transição é bastante sensível à: quantidade de oxigênio (KIM et al., 2021), ao tamanho da partícula (KRYCKA, 2018) e ao tipo e espessura (SCHMITZ-ANTONIAK et al., 2018) das camadas de recobrimento das nanopartículas magneticamente amorfas. Portanto, precisaríamos de medidas adicionais, como medidas de resistividade, para concluir se a transição está presente ou não. Para as três amostras, à medida que a frequência aumenta, podemos notar o deslocamento do pico de temperatura para valores mais altos. Porém, curiosamente, a amostra recoberta por SiO₂ (fig. 29 abaixo) não apresenta esse ombro observado em T=50 K.

Figura 29 As partes χ' e χ'' da magnetização AC em função da temperatura para nanopartículas de Fe₃O₄ recobertas com SiO₂



Fonte: O Autor.

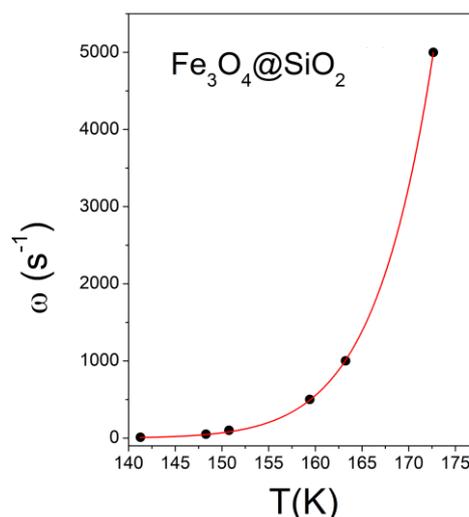
Isso nos leva a concluir que esta amostra apresenta uma superfície diferente da amostra pura, uma vez que na literatura esse ombro pode ser suprimido devido à espessura da camada de superfície amorfa (SCHMITZ-ANTONIAK et al., 2018). Além disso, pode-se observar que a amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ apresenta um máximo em torno de 150 K, diferente das amostras pura e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{AO}$. Essa diferença de perfil pode estar atrelada aos parâmetros estruturais da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, tais como distâncias atômicas no octaedro e tetraedro e o ângulo limite Fe-O-Fe, serem bem diferentes aos das outras duas amostras pura e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{AO}$ (tabela 11).

A fim de aprofundar o entendimento sobre a resposta magnética das NP recoberta com SiO_2 , o valor da temperatura no ponto máximo das curvas de susceptibilidade real (χ') destas foi colocado em função da frequência (w) de oscilação do campo magnético externo. Esses dados experimentais foram ajustados com uma Lei de potência dada por:

$$w = w_0 \left(\frac{T}{T_f} - 1 \right)^{zv} \quad \text{Equação 4.3}$$

onde " w_0 " é o inverso de " τ_0 ", " T " é a temperatura de pico, " T_f " é a temperatura de congelação, e " zv " é o expoente dinâmico onde " z " liga o tempo de relaxamento (" τ ") ao comprimento de correlação (" ξ ") e " v " é o expoente crítico que liga o comprimento de correlação à temperatura reduzida (MYDOSH, 1993; PETRACIC, 2010). O ajuste da curva dos pontos máximos está na fig. 30 abaixo.

Figura 30 Ajustes feitos para o modelo de Lei de Potência para a amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$



Fonte: O Autor

Os parâmetros obtidos pelo ajuste, como o tempo de relaxação e temperatura de congelamento para NPs revestidas de SiO₂ são: 8,66x10⁻⁶ s e 97 K. Os valores de τ_0 mostrados na tabela 13 para as amostras Fe₃O₄@Pura e Fe₃O₄@SiO₂ indicam um comportamento do tipo super spin glass (DINIS, 2019).

Tabela 13 Parâmetros obtidos pela análise do comportamento magnético das amostras seguindo a Lei de potência

Amostra	τ_0
Fe ₃ O ₄ @Pura	2,72.10 ⁻¹⁰
Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	8,66.10 ⁻⁶

Além disso, há diversos trabalhos na literatura (SUZUKI *et al.*, 2009; KHURSHID *et al.*, 2015; CHANDRA *et al.*, 2012) que entendem que estes valores de τ_0 estão dentro de um intervalo compatível com um sistema do tipo super spin glass. Nesses trabalhos foram vistos que a resposta de um sistema similar do tipo super spin glass a um campo magnético alternativo está relacionada com a sua anisotropia, onde o papel desempenhado pelo aumento do valor desta última levou a alguns relatórios sobre a relação entre grandes valores de anisotropia e grandes valores de taxa de absorção específica (SAR). Esta descoberta no nosso sistema de NPs torna-os candidatos adequados para aplicações de hipertermia (BURZO *et al.*, 2022; UR RASHID *et al.*, 2016; GHAZANFARI *et al.*, 2016). O perfil da curva também precisa de ser realçado, uma vez que se assemelha ao mesmo obtido por Hiroi *et al.*, (2011) corroborando o comportamento dos SSG.

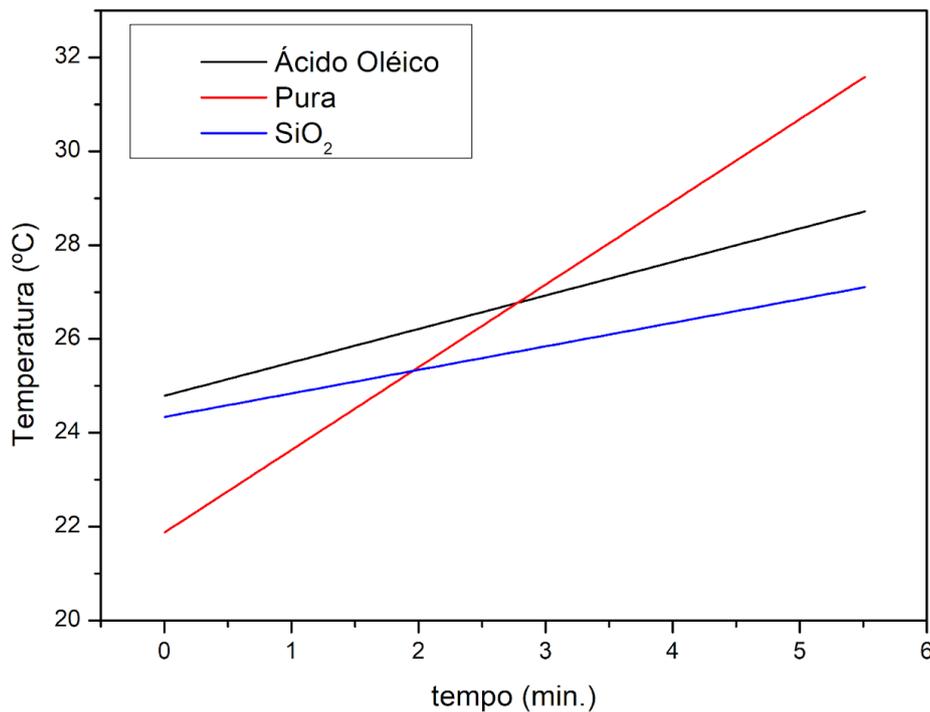
4.4 Teste de absorção de energia (Specific Absorption Rate- SAR)

As medidas de hipertermia magnética foram realizadas conforme descrito na seção 3.3.5 para as amostra revestidas com ácido oleico, Pura e SiO₂, e todas as medidas foram realizadas utilizando a concentração de 5mg/ml de material.

Para o cálculo do SAR foram considerados os valores de calor específico da magnetita, calor específico da água e massa específica da água, respectivamente: 0,16 cal.g⁻¹.°C⁻¹; 1,00 cal.g⁻¹.°C⁻¹ e 1000,0 mg.ml⁻¹ . É válido destacar, que para a

extração de melhores resultados no teste de SAR é importante que as partículas estejam em suspensão na solução. Isto porque, conforme exposto na seção 3.4 a aferição da temperatura na solução é feita por um sensor em imersão. Todavia, durante o intervalo de tempo em que ocorreram as medidas do teste de SAR, notou-se que parte considerável das partículas sofreram decantação no porta amostra, o que pode acarretar uma queda no ΔT por haver um número menor de nanopartícula em suspensão e conseqüentemente no resultado final do SAR, conforme descrito na equação 2.18. A curva de aquecimento pode então ser obtida na figura 30:

Figura 31 Variação de temperatura das amostras pura, e recoberta com ácido oleico e SiO_2 em função do tempo



Fonte: O Autor.

Quando comparadas, as curvas de aquecimento (figura 30), apontam grande diferença no resultado do SAR para mesmos valores de intensidade de campo magnético e frequências, conforme os dados da tabela 15. Isso ocorre porque o valor de SAR depende também de outros parâmetros como: estrutura das nanopartículas (tamanho, forma e estrutura do cristal), propriedades magnéticas (magnetocristalina, magnetoelástica) (VARVARO; CASOLI 2016).

Tabela 15 Resultado SAR das amostras pura, e recobertas com ácido oleico e SiO₂

Amostra	Intensidade do Campo (Oe)	Frequência (kHz)	Concentração (g/ml)	$\Delta T/\Delta t$ (°C/min)	SAR (W/g)
Fe@Ác. Oléico	200	224	0,005	0,655	9,143
Fe Pura	200	224	0,005	1,564	21,830
Fe@SiO ₂	200	224	0,005	0,618	8,626

Neste sentido, como visto na figura 30 e a tabela 15, pode se observar que quando sujeitas a mesmos valores de frequência e campo magnético, as nanoestruturas forneceram diferentes valores para o SAR, sendo que a amostra pura, sem recobrimento obteve valor superior de SAR de 21,830 W/g, o que aponta como o recobrimento pode influenciar no SAR (NIRAULA, 2021).

Com relação ao resultado das nanopartículas, é importante ressaltar que a opção em utilizar apenas o parâmetro máximo de frequência disponível no equipamento (224kHz) se justifica em razão da limitação do aparelho utilizado para tal análise. Nesta perspectiva, comparou-se o comportamento das curvas de aquecimento para as amostras cobertas com ácido oleico, SiO₂ e pura (sem recobrimento) para os valores de frequência e campo magnético, e pôde-se obter que os valores de SAR foram: 9,143, 8,623 e 21,830 W/g respectivamente.

Ademais, mesmo com as ponderações feitas acima, os resultados obtidos apontam que as nanoestruturas apresentam características magnéticas intrínsecas; e mostram também que há reações provenientes da interação com um campo magnético capazes de elevar sua temperatura. Além disso foi possível identificar que embora constituídas do mesmo material (magnetita), os tipos de recobrimento forneceram resultados diferentes para mesmos valores de campo magnético e frequência, o que indica grande influência da morfologia da nanopartícula. Nesta acepção, todas as nanoestruturas mostraram resultados de SAR condizentes com aqueles em que ocorrem perecimento de células tumorais (SOUZA, et al., 2011). Isso mostra que as nanoestruturas presentes nesse trabalho possuem potencial para aplicações de hipertermia magnética (DIAS, 2014; WEISS, 1907; DIAS, 2017).

CAPÍTULO 5: CONCLUSÕES

Neste trabalho foram realizadas três sínteses de nanopartículas através de rota química. Por coprecipitação foi obtida a amostra de nanopartícula de magnetita recoberta de SiO₂, e por microemulsão por micela reversa, as nanopartículas pura e recobertas com ácido oleico. As imagens de MET revelaram a formação de NPs esféricas com morfologia casca/caroço com o diâmetro de $8 \pm 0,3$ nm e $18 \pm 0,3$ e $7 \pm 0,3$ nm foram obtidos para as amostras pura, revestidas de SiO₂, e com ácido oleico respectivamente. As dimensões das nanopartículas está dentro dos limites superior e inferior para uso em hipertermia, e são farmacodinamicamente apropriadas para aplicações in vivo.

A difração de raios X com o método Rietveld para as amostras nenhuma segunda fase foi observada nos difratogramas, e podendo assim observar que a magnetita foi sintetizada com sucesso e ela é cristalina. Na amostra recoberta com SiO₂ foi observado um pico curvo por volta de 25 °C, o que indica o SiO₂ de fato estava revestindo a amostra, e que o revestimento é de fato amorfo. Do refinamento Rietveld se pôde encontrar que o Fe₃O₄ revestido com SiO₂ é a partícula nano com a menor distância interatômica entre os íons Fe-O, e a maior distância interatômica entre os íons Fe-O está no tetraedro. Também se observa que o ângulo de ligação Fe-O-Fe entre o octaedro e o tetraedro da SiO₂ é o maior das quatro amostras, o que sugere que ele tenha um comportamento magnético distinto das outras amostras. As medidas de magnetização AC em diferentes frequências têm mostrado a dependência do pico de χ' com T, e foi possível concluir que o revestimento de SiO₂ induziu uma mudança considerável na estrutura das nanopartículas, quando comparada as outras amostras. Esta apresenta um comportamento super spin-glass e uma interação magnética entre as nanopartículas da amostra de SiO₂ e aglomerados ferromagnéticos orientados podem estar presentes. Os valores de SAR foram: 9,143, 8,623 e 21,830 W/g respectivamente. Os resultados obtidos apontam que as nanoestruturas apresentam características magnéticas intrínsecas; e mostram também que há reações provenientes da interação com um campo magnético capazes de elevar sua temperatura. Além disso foi possível identificar que embora constituídas do mesmo material (magnetita), os tipos de recobrimento forneceram resultados diferentes para mesmos valores de campo magnético e frequência, o que indica grande influência da

morfologia da nanopartícula. Ainda assim, todas as nanoestruturas mostraram resultados de SAR condizentes com aqueles em que ocorrem perecimento de células tumorais. Isso mostra que as nanoestruturas presentes neste trabalho possuem potencial para aplicações em hipertermia magnética, e a amostra recoberta com SiO₂ também possui perfil para aplicação em *drug delivery*. O recobrimento em Acido Oleico necessita ser estudado mais aprofundadamente em relação a dispersibilidade durante a síntese. Para trabalhos futuros, análises de citotoxicidade devem ser realizadas afim de observar o comportamento das amostras para enfim seguir para aplicação *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAMOVICH, A. I.; VIROVETS, T. V.; KORELEVA, L. I. *Critical behavior of semiconductor spin glasses $x\text{CuCr}_2\text{Se}_4-(1-x)\text{Cu}$, Me., Cr_2Se_4 (Me= In, Ga; $0 < x < 1$)*. Lomonosov State University, Moscow, p. 604-609, 1989.
- AGUILAR, J. L. L. **Estudo das propriedades estruturais e magnéticas de nanopartículas magnéticas e filmes metálicos ultrafinos**. 2004. 149 f. Tese (Doutorado em Física) -Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2004.
- AHN, Taebin et al. Formation pathways of magnetite nanoparticles by coprecipitation method. **The journal of physical chemistry C**, v. 116, n. 10, p. 6069-6076, 2012.
- ALBERS, A. P. F. et al. Um método simples de caracterização de argilominerais por difração de raios X. **Cerâmica**, v. 48, p. 34-37, 2002.
- ANDRADE, Priscyla Lima de. **Síntese e caracterização da magnetita revestida por polímeros naturais (fucana e levana) para imobilização de enzimas**. 2009. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.
- AQUINO, R.; TOURINHO, F.A.; ITRI, R.; LARA, M.C.F.L.; DEPEYROT. *Size control of MnFe_2O_4 nanoparticles in electric double layered magnetic fluid synthesis*. **Journal of magnetism and magnetic materials**, v.252, p.23-25, 2002
- ASLIBEIKI, B. et al. The effect of interparticle interactions on spin glass and hyperthermia properties of Fe_3O_4 nanoparticles. **Materials Research Express**, v. 4, n. 7, p. 075051, 2017.
- BARONZIO, G. A. Brief Overview of Hyperthermia in Cancer Treatment. **Journal of Integrative Oncology**, v. 03, n. 01, p. 1–10, 2014.
- BEDÊ, P. M. **Produção e caracterização de nanopartículas poliméricomagnéticas para utilização biomedical**. Dissertação de mestrado. Instituto Militar de Engenharia. Rio de Janeiro, 2010.
- BIM, L. F. B. et al. Fosfinatos nanoestruturados de baixa dimensionalidade: características estruturais de potenciais sensores de gases do efeito estufa e de íons solução. In: Embrapa Instrumentação-Artigo em anais de congresso (ALICE). In: **SIMPÓSIO NACIONAL DE INSTRUMENTAÇÃO AGROPECUÁRIA**, 4., 2019, São Carlos, SP. Ciência, inovação e mercado: anais. São Carlos, SP: Embrapa Instrumentação, 2019. Editores: Paulino Ribeiro Villas-Boas, Maria Alice Martins, Débora Marcondes Bastos Pereira Milori, Ladislau Martin Neto. SIAGRO 2019., 2019.
- BUNACIU, Andrei A.; UDRIȘTIOIU, Elena Gabriela; ABOUL-ENEIN, Hassan Y. X-ray diffraction: instrumentation and applications. **Critical reviews in analytical chemistry**, v. 45, n. 4, p. 289-299, 2015.
- Burda, C. et al. "Chemistry and properties of nanocrystals of different shapes". **Chem Rev**, 2005. 105(4): p. 1025-102.

BURZO, Emil; TETEAN, Romulus. New Insights on the Spin Glass Behavior in Ferrites Nanoparticles. **Nanomaterials**, v. 12, n. 10, p. 1782, 2022.

CALLISTER, W. D. C.; RETHWISCH, D. G. *Ciência e Engenharia dos Materiais: Uma Introdução*. 8. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

CAMPOS, Alex Fabiano Cortez et al. Removal of direct yellow 12 from water using CTAB-coated core-shell bimagnetic nanoadsorbents. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 7, n. 2, p. 103031, 2019.

CANCINO, Juliana; MARANGONI, Valéria S.; ZUCOLOTTO, Valtencir. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Química Nova**, v. 37, p. 521-526, 2014

Cao, G. *Nanostructures & nanomaterials : synthesis, properties & applications*. 2004, London ; Hackensack, NJ: **Imperial College Press**. xiv, 433 p.

CARDOSO, C. A. **A Técnica de Susceptibilidade AC Aplicada ao estudo de Supercondutores do Tipo II**. 2001. 143 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2001

CHANDRA, Sayan et al. Spin dynamics and criteria for onset of exchange bias in superspin glass Fe/ γ -Fe₂O₃ core-shell nanoparticles. **Physical Review B**, v. 86, n. 1, p. 014426, 2012.

CHECCA, N. R. et al. Off-stoichiometry LaFe₅Si₆ cubic phase induced by the reduced size of the nanoparticles produced by pulsed laser deposition. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 803, p. 417-423, 2019.

CHINNASAMY, C. N. et al. Synthesis of size-controlled cobalt ferrite particles with high coercivity and squareness ratio. **Journal of colloid and interface science**, v. 263, n. 1, p. 80-83, 2003

CONCEIÇÃO FILHO, Raimundo Nazareno da Silva. **Síntese e caracterização de nanopartículas magnéticas do sistema binário samário cobalto**. 2017. Dissertação de Mestrado. Brasil.

CORNELL, Rochelle M.; SCHWERTMANN, Udo. **The iron oxides: structure, properties, reactions, occurrences and uses**. John Wiley & Sons, 2003.

CULLITY, B. D., **Introduction to magnetic materials**. Addison Wesley Publishing Company, 1972.

CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. **Introduction to Magnetic Materials**. 2. ed. Wiley, 2009. v. 1. 544 p. ISSN 1098-6596. ISBN 9780471477419.

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

DEDAVID, Berenice Anina; GOMES, Carmem Isse; MACHADO, Giovanna. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras: materiais poliméricos, metálicos e semicondutores**. EdiPUCRS, 2007.

DESHMUKH, Pallavi et al. Determination of silica activity index and XRD, SEM and EDS studies of amorphous SiO₂ extracted from rice husk ash. **Transactions of the Indian Institute of Metals**, v. 65, n. 1, p. 63-70, 2012.

DIAS, C. S. B. et al. Shape Tailored Magnetic Nanorings for Intracellular Hyperthermia, Cancer Therapy. **Scientific Reports**, v. 7, nov. 2017.

DIAS, C. S. B. **Estudo de vórtice magnético em nanopartícula para aplicações em hipertermia magnética**. Tese de Doutorado. UNICAMP, 2014.

DINIS, Romeu Ponte. **Potencial terapêutico de nanopartículas de óxido de ferro**. Tese de Doutorado. Instituto Militar de Engenharia. 2019. Disponível em: http://www.ime.eb.mil.br/arquivos/teses/se4/cm/Pedro_B_Dissert.pdf. Acesso em 25.out. 2022.

DRUMMOND, Adriana Linhares. **Desenvolvimento de sistemas magnéticos nanoestruturados para aplicações biomédicas**. Tese de Doutorado. Universidade de Brasília UnB. 2012.

FABIAN, F. A. **Estudo das propriedades estruturais e magnéticas dos compostos YFe_{1-x}Cr_xO₃ e (Y,TR)CrO_{3+γ} (TR = Dy, Gd, Nd e Pr)**. 2016. 105 f. Tese (Doutorado em Física) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016.

FARIA, Edinete Maria et al. Nanotecnologia e meio ambiente: uma análise sobre os riscos e benefícios dessa tecnologia em um contexto atual. **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 9, n. 1, p. 18-26, 2013.

FERRI, Fabio Aparecido. **Síntese e caracterização de filmes à base de Si e Ge dopados com espécies magnéticas**. 2010. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FORMARIZ, Thalita Pedroni et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas**, v. 41, p. 301-313, 2005.

FREY, B. et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system. **International Journal of Hyperthermia**, vol. 28, p. 528-542, 2012.

FRIÁK, Martin; SCHINDLMAYR, Arno; SCHEFFLER, Matthias. Ab initio study of the half-metal to metal transition in strained magnetite. **New journal of physics**, v. 9, n. 1, p. 5, 2007

GANGULI, Ashok K.; GANGULY, Aparna; VAIDYA, Sonalika. Microemulsion-based synthesis of nanocrystalline materials. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 2, p. 474-485, 2010.

GARRIDO, Bruno Miguel Alegria. **Síntese e caracterização de partículas submicrométricas de carbonato de cálcio para aplicação em tintas decorativas**. 2013. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

GHANDOOR, H. E. *et al.* Síntese e algumas propriedades físicas de nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4). **International Journal of Electrochemical Science**, v. 7, p. 5734– 5745, 2012.

GHAZANFARI, Mohammad Reza *et al.* Perspective of Fe_3O_4 nanoparticles role in biomedical applications. **Biochemistry research international**, v. 2016, 2016.

Gomes, I. A. D. T. **Manganite thin films deposited on piezoelectric substrates**. PHD Thesis in Physics (MAP-FIS) 2013.

GUIMARÃES, A. P. Magnetismo e Ressonância Magnética em Sólidos. **Editora da Universidade de São Paulo**, 2009.

GUIMARÃES, Alberto P.; OLIVEIRA, I. S. Magnetismo e ressonância magnética em sólidos. **São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo**, p. 22, 2009.

GUPTA, Ajay Kumar; GUPTA, Mona. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **biomaterials**, v. 26, n. 18, p. 3995-4021, 2005.

Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. **Crit Rev Oncol Hematol**. 2002 Jul;43(1):33-56. doi: 10.1016/s1040-8428(01)00179-2. PMID: 12098606.

HIROI, Kosuke; KOMATSU, Katsuyoshi; SATO, Tetsuya. Superspin glass originating from dipolar interaction with controlled interparticle distance among $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles with silica shells. **Physical Review B**, v. 83, n. 22, p. 224423, 2011.

HOLANDA, L. M. *et al.* Magnetic behavior of materials through statistical mechanics. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 42, p. 1-11, 2020.

HULLA, J. E.; SAHU, S. C.; HAYES, A. W. Nanotechnology: History and future. **Human & experimental toxicology**, v. 34, n. 12, p. 1318-1321, 2015.

ISSA, Bashar *et al.* Magnetic nanoparticles: surface effects and properties related to biomedicine applications. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 11, p. 21266-21305, 2013.

JANASI, S. R.; EMURA, M.; LANDGRAF, F. J. G.; RODRÍGUEZ, D. The effect of synthesis variables on the magnetics properties of coprecipitated barrium ferrite powders. **J. Magn. Magn. Mater.**, v. 238, p. 168-172, 2002.

JEEVANANDAM, Jaison *et al.* Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. **Beilstein journal of nanotechnology**, v. 9, n. 1, p. 1050-1074, 2018

Jensen J, Mackintosh A. Rare earth magnetism: structures and excitations. Oxford:Clarendon Press; 1991 em: Reis, Mario. **Fundamentals of magnetism**. Elsevier, 2013, p. 34.

KALINKE, Lucas Hoffmann Gregghi et al. Materiais compósitos obtidos a partir da interação de complexos hetero-bimetálicos em matrizes porosas e lamelares. 2014.

KARIMZADEH, I.; AGHAZADEH, M.; SHIRVANI-ARANI, S. Preparation of polymer coated superparamagnetic Iron Oxide (Fe. **Int. J. Bio-Inorg. Hybr. Nanomater**, v. 5, n. 1, p. 33-41, 2016.

KHURSHID, H.; LAMPEN-KELLEY, P. O. Iglesias, J. Alonso, M.-H. Phan, C.-J. Sun, M.-L. Sabounji and H. Srikanth. **Sci. Rep**, v. 5, p. 15054, 2015.

KIM, Taehun et al. Slow oxidation of magnetite nanoparticles elucidates the limits of the Verwey transition. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 1-6, 2021.

KIM, Y.; KIM, D.; LEE, C. S. Synthesis and characterization of CoFe₂O₄ magnetic nanoparticles prepared by temperature-controlled coprecipitation method. *Phys. B*, v. 337, p.42-51, 2003

KINAST, Eder Julio. Refinamento estrutural com o método Rietveld: Implementação e ensaios com o programa Fullprof. 2000.

KNOBEL, M. Partículas Finas: Superparamagnetismo e Magnetoresistência Gigante. Revista

KNOBEL, M.; GOYA, G. F. Ferramentas magnéticas na escala do átomo. **Scientific American Brasil**, 31, p. 58-66, 2004.

KOLHATKAR, Arati G. et al. Tuning the magnetic properties of nanoparticles. **International journal of molecular sciences**, v. 14, n. 8, p. 15977-16009, 2013

KRYCKA, Kathryn L. et al. Spin waves across three-dimensional, close-packed nanoparticles. **New Journal of Physics**, v. 20, n. 12, p. 123020, 2018.

LANGSCH, Jorge Eduardo; PEITER, Carlos César. Pesquisa e definição de um estudo experimental em nanociência e nanotecnologia nos principais Centros de Pesquisa e definição de um estudo experimental em área a ser definida. CETEM, 2010.

LAURENT, S.; FORGE, D.; PORT, M.; ROCH, A.; ROBIC, C.; ELST, L.V.; MULLER, R.N. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chemical Review*, v. 108, p. 2064-2010, 2008.

LETTI, Camila Jéssica. **Estudo de nanocompósitos formados por partículas de óxidos de ferro e polímeros por meio da espectroscopia Raman**. Dissertação de Mestrado, UnB, 2013.

LOBATO, NCC; FERREIRA, A. M. EXTRAÇÃO POR SOLVENTES UTILIZANDO NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS FUNCIONALIZADAS COM ÁCIDO OLEICO. (Congresso). 5 th International Conference on Water (2017)

LOURO, Sônia Renaux Wanderley. **Funcionalização de nanopartículas magnéticas de óxido de ferro com fármacos hidrofóbicos e construção de um sistema para controle de liberação**. 2014. Tese de Doutorado. PUC-Rio.

MARTINS, M. G.; PINTO, J. C. C. S.; GARCIA, F.; FINOTELLI, P. V. **Avaliação da Hipertermia Magnética de Nanopartículas de Magnetita**. XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Química. Fortaleza-CE, 2016.

Martins, Manuel A., and Tito Trindade. "Os nanomateriais e a descoberta de novos mundos na bancada do químico." *Química nova* 35. 2012. 1434-1446.

Massoni, Laura Bissoli de Mello. "Propriedades estruturais e magnéticas de nanopartículas superparamagnéticas multifuncionais de magnetita co-dopadas com manganês e zinco: aplicações em hipertermia magnética, fototerapia e mimetização enzimática.". Tese de Doutorado. Unicamp, 2019.

MEDEIROS, Eliton S.; Paterno, Leonardo G.; MATTOSO, Luiz Henrique Capparelli. Nanotecnologia. In: DURAN, Nelson; MATTOSO, Luiz Henrique Capparelli; MORAIS, Paulo Cezar (Org.). **Nanotecnologia: Introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. 1. ed. São Paulo: Artliber, 2006.

MELO, Celso Pinto de; PIMENTA, Marcos. Nanociências e nanotecnologia. **Parcerias estratégicas**, v. 9, n. 18, p. 09-22, 2010

MENG, Y. Y. et al. Structure and magnetic properties of Mn (Zn) Fe_{2-x}RE_xO₄ ferrite nano-powders synthesized by co-precipitation and refluxing method. **Powder Technology**, v. 229, p. 270-275, 2012.

Microscópio Eletrônico de Transmissão da Universidade Estadual de Maringá, disponível em <http://www.cpr.uem.br/pite/index.php/infraestrutura-tecnologica/laboratorios/2264-laboratorio-de-microscopia-eletronica-de-transmissao> acesso 09 mar 2021.

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

Mohammed, L., Goma, H. G., Ragab, D., & Zhu, J. *Particuology*, 30, 1-14. 2017.

MORAIS, P. C., et al. Raman spectroscopy in magnetic fluids. **Biomolecular engineering**, v.17, n.2, p.41-49, 2001.

MUNIZ, F. T. L. **Análise da Equação de Scherrer pela teoria dinâmica da difração de raios X aplicada a distribuições de tamanho de cristalitos**. 2017. 100 f. Tese (Doutorado em Física) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, 2017.

MYDOSH, John A. Spin glasses: an experimental introduction. **CRC Press**, 1993.

NIRAULA, G, et al. Engineering Shape Anisotropy of Fe₃O₄- γ -Fe₂O₃ Hollow Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia. *ACS Applied Nano Materials*, v. 4, p. 3148–3158, 2021.

OLIVEIRA, Genilson A. de; BORDUQUI, Thiago. Física da Ressonância Magnética. Universidade Católica de Brasília, 2012.

OLIVEIRA, P. H. A. et al. Desenvolvimento de um magnetometro de indução AC para frequências de áudio e rádio. *Notas Técnicas*, v. 10, n. 1, p. 1–12, 2020.

PADILHA, Angelo Fernando. Microscopia eletrônica de transmissão. Departamento de engenharia metalúrgica e de materiais da EPUSP, 2013.

PADILHA, Angelo Fernando; AMBROZIO FILHO, Francisco. Técnicas de análise microestrutural. 2014

PEDROSA, Silas Sarmiento. Efeitos dipolares sobre fases magnéticas de aglomerados superparamagnéticos. 2017.

PERECIN, Caio José. **Nanopartículas superparamagnéticas encapsuladas com polímeros para tratamento de câncer por hipertermia**. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

PETCHAROEN, K.; SIRIVAT, A. Synthesis and characterization of magnetite nanoparticles via the chemical co-precipitation method. **Materials Science and Engineering: B**, v. 177, n. 5, p. 421-427, 2012.

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

PINHO, L. C. A. B. E. A. Materiais Magnéticos e suas Aplicações. 2009. 83 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Eletrotécnica) - Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, Cidade do Porto, Portugal, 2009.

RIBEIRO, P. R. T. **Aplicação da magnetoimpedância gigante para o estudo da dinâmica de spins no regime de altas frequências (MHz) em ligas de FeZr**. 2018. 93 f. Tese (Doutorado em Ciências de Materiais) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

RIBEIRO, P. R. T. **Aplicação da magnetoimpedância gigante para o estudo da dinâmica de spins no regime de altas frequências (MHz) em ligas de FeZr**. 2018. 93 f. Tese (Doutorado em Ciências de Materiais) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2018.

Rochelle M. Cornell, Udo Schwertmann. The Iron Oxide. 2006.

RODRIGUES, Eloise Cristina de Souza. **Síntese e caracterização de Nanocompósitos de partículas de α -Fe, wüstita e magnetita para aplicações biomédicas.** 2017. Tese de Doutorado

ROMERO, V. R.; SOUZA, M. H.; BAKUSIS, A. F. **Hipertermia magnética de nanopartículas à base de $MnFe_2O_4$: Efeito da passivação.** Associação Brasileira de Física Médica. XIX Congresso Brasileiro de Física Médica. Goiania - GO, ago. 2014.

SCHMITZ-ANTONIAK, Carolin et al. Suppression of the Verwey transition by charge trapping. *Annalen der Physik*, v. 530, n. 3, p. 1700363, 2018.

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

SHARMA, Surender Kumar (Ed.). *Complex magnetic nanostructures: Synthesis, assembly and applications.* Springer, 2017.

SHATKIN, Jo Anne. *Nanotechnology: Health and Environmental Risks.* 20 ed. Boca Raton: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2013.

SIEGEL, R. W. Nanostructured materials-mind over matter. *Nanostructured Materials*, Argonne, v. 4, n. 1, p. 121-138, 1994.

SOUZA, F. J. **Sistema Magnético para uso na Vetorização de Fármacos.** 2014. 93 f. Dissertação (Mestrado em Física) - Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Mossoró, 2014.

SOUZA, C. G. S.; BECK, W.; VARANDA, L. C. Multifunctional luminomagnetic $FePt@Fe_3O_4/SiO_2/Rhodamine\ B/SiO_2$ nanoparticles with high magnetic emanation for biomedical applications. *Journal of nanoparticle research*, v. 15, n. 4, p. 1-11, 2013

SOUZA, Caio Guilherme Secco de. **Nanopartículas magnéticas multifuncionais: síntese e propriedades visando aplicação em diagnóstico e terapia em biomedicina.** 2011. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

SOUZA, K. C; MOHALLEM, N. D. S; SOUZA, E. M. B. Nanocompósitos Magnéticos: potencialidades de aplicações em biomedicina. *Quim. Nova*, Vol. 34, nº. 10, 1692-1703, 2011.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

SUZUKI, Masatsugu et al. Observation of superspin-glass behavior in Fe_3O_4 nanoparticles. *Physical Review B*, v. 79, n. 2, p. 024418, 2009.

TEJA, A. & K, P. Yoong. Síntese, propriedades e aplicações de nanopartículas de óxido de ferro magnético. 2009

UR RASHID, Amin; MANZOOR, Sadia. Optimizing magnetic anisotropy of La_{1-x}Sr_xMnO₃ nanoparticles for hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 420, p. 232-240, 2016.

VALENZUELA, Roberto et al. Influence of stirring velocity on the synthesis of magnetite nanoparticles (Fe₃O₄) by the co-precipitation method. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 488, n. 1, p. 227-231, 2009.

VARVARO, G.; CASOLI, F. Ultra-high-density magnetic recording: storage materials and media designs. 1ª edição. Jenny Stanford Publishing, mar. 2016.

VERDE, E. L. **Hipertermia magnética em nanopartículas: da instrumentação biomédica in vitro ao estudo das propriedades magneto-térmicas de diferentes ferritas**. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Goiás. Goiânia-GO, 2012.

VILLAR, B. M. G. Estudo de vórtices magnéticos em nanoanéis de Fe₃O₄ recobertos por SiO₂. CBPF. Rio de Janeiro-RJ, 2019

WEISS, P. L'hypothese du champ moleculaire et la propriete ferromagnetique. Physique. J. Phys. Theor, vol. 6, p. 661-690, set. 1907.

Włodarczyk, A., Gorgoń, S., Radoń, A., & Bajdak-Rusinek, K. (2022). Magnetite Nanoparticles in Magnetic Hyperthermia and Cancer Therapies: Challenges and Perspectives. *Nanomaterials*, 12(11), 1807.

WU, Wei et al. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. **Science and technology of advanced materials**, 2015

Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *The Lancet. Oncology*. 2002 Aug;3(8):487-497. DOI: 10.1016/s1470-2045(02)00818-5. PMID: 12147435.

YANG, Yue et al. Ultrasound assisted one-step synthesis of Au@ Pt dendritic nanoparticles with enhanced NIR absorption for photothermal cancer therapy. *RSC advances*, v. 9, n. 49, p. 28541-28547, 2019.

YANG, Yunhua et al. Coating aqueous quantum dots with silica via reverse microemulsion method: toward size-controllable and robust fluorescent nanoparticles. **Chemistry of materials**, v. 19, n. 17, p. 4123-4128, 2007

Yu, Wang & Peng, Ying-lin & Zheng, Ya-jie. (2017). Recovery of magnetite from FeSO₄·7H₂O waste slag by co-precipitation method with calcium hydroxide as precipitant. *Journal of Central South University*. 24. 62-70. 10.1007/s11771-017-3409-9.

Yu, Z., Gao, L., Chen, K., Zhang, W., Zhang, Q., Li, Q., & Hu, K. (2021). Nanoparticles: a new approach to upgrade cancer diagnosis and treatment. *Nanoscale research letters*, 16(1), 1-17.

Zarbin, A. J. Química de (nano) materiais. Química nova, vol. 30, p. 1469-1479. 2007

ZEB, F. et al. Surface spin-glass in cobalt ferrite nanoparticles dispersed in silica matrix. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. 407, p. 241-246.