



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM FÍSICA

FERNANDO RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE NANOESTRUTURAS PARA APLICAÇÃO EM
HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

MARINGÁ
2022

FERNANDO RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE NANOESTRUTURAS PARA APLICAÇÃO EM
HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Tese de doutorado apresentado ao programa de Pós Graduação em Física da Universidade Estadual de Maringá como requisito para obtenção do título de doutor.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Cotica

Maringá
2022

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

R696d

Rodrigues, Fernando

Desenvolvimento de nanoestruturas para aplicação em hipertermia magnética /
Fernando Rodrigues. -- Maringá, PR, 2022.
129 f.: il. color., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando Cótica.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Exatas,
Departamento de Física, Programa de Pós-Graduação em Física, 2022.

1. Nanomateriais. 2. Hipertermia magnética. 3. Nanopartículas magnéticas. 4. Óxido de ferro. 5. Síntese hidrotérmica. I. Cótica, Luiz Fernando , orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Exatas. Departamento de Física. Programa de Pós-Graduação em Física. III. Título.

CDD 23.ed. 530.4

Síntique Raquel Eleutério - CRB 9/1641

FERNANDO RODRIGUES

**DESENVOLVIMENTO DE NANOESTRUTURAS PARA APLICAÇÃO EM
HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Tese apresentada à Universidade Estadual de Maringá como requisito parcial para obtenção do título de doutor.

Aprovado em: Maringá, 22 de julho de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Fernando Cótica – UEM

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

Prof. Dr. Julio Cesar Agreira Pastoril
Faculdade Santa Maria da Glória – SMG

Prof. Dr. Ivair Aparecido dos Santos – UEM

Prof. Dr. Gustavo Sanguino Dias - UEM

Dedico este trabalho a minha família, Antônio, Naiara, Valter e Valdete, pelos motivos os quais guardo com gratidão em minha memória.

“Se o conhecimento pode criar problemas, não é através da ignorância que podemos solucioná-los.”
(Isaac Asimov)

AGRADECIMENTOS

A minha família, minha esposa Naiara, meu filho Antônio, meus pais, Valter e Valdete, por todo amor, incentivo, dedicação e amparo para a realização de minhas metas pessoais e profissionais.

Ao meu orientador, Professor Dr. Luiz Fernando Cotica, pela oportunidade em compor por sete anos seu grupo de pesquisa. Agradeço a atenção, incentivo e os diversos ensinamentos, sem os quais a realização deste trabalho não seria possível.

Ao Prof. Dr. Gustavo Sanguino pela fundamental contribuição na supervisão da realização de medidas magnética dos materiais.

A pesquisadora Dra. Paula do Polymer Materials Engineering (IMP) da Universidade Claude Bernard de Lyon na França pela cooperação internacional.

A todos acadêmicos e professores do Grupo de Desenvolvimento de Dispositivos Multifuncionais (GDDM), pela ajuda e pelos momentos de descontração.

Aos colegas Rodrigo e Bianca do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF).

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta Tese.

A Capes pela bolsa concedida.

Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES	10
ÍNDICE DE TABELAS	14
ÍNDICE DE EQUAÇÕES.....	15
RESUMO	16
ABSTRACT	18
CAPÍTULO 1	19
1. INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Objetivos	22
CAPÍTULO 2	23
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
2.1 Nanotecnologia.....	23
2.2 Magnetismo na Matéria.....	25
2.2.1 Diamagnetismo, Paramagnetismo.....	29
2.2.2 Ferromagnetismo.....	31
2.2.3 Ferrimagnetismo e Antiferromagnetismo.....	33
2.3 Anisotropias Magnéticas.....	35
2.3.1 Anisotropia de Forma.....	35
2.3.2 Anisotropia Magnetocristalina	37
2.4 Nanopartículas Magnéticas	38
2.5 Nanopartículas de Magnetita	40
2.5 Nanoanéis e nanotubos	42
2.5.1 Vórtice Magnético.....	44
2.6 Hipertermia Magnética.....	47
2.6 Specific Absorption Rate – SAR	49
2.6.1 Perdas por histerese	50
2.6.2 Perdas por susceptibilidade.....	51
CAPÍTULO 3	55
3 MÉTODOS EXPERIMENTAIS	55
3.1 Síntese Hidrotérmica – Formação dos nanoanéis e nanotubos	55
3.1 Reação de oxidação - Redução.....	59
3.2 Microscopia Eletrônica	60
3.2.1 Microscopia Eletrônica de Transmissão	61
3.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura	65

3.2.3	Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS).....	67
3.3	Difração de Raios X.....	68
3.4	Teste de absorção de energia (Specific Absorption Rate- SAR)	71
3.5	Magnetometria de Amostra Vibrante	73
CAPÍTULO 4		76
4	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E EQUIPAMENTOS.....	76
4.1	Construção do reator da síntese hidrotérmica	76
4.2	Síntese de Nanopartículas – Método Hidrotérmico.....	78
4.3	Oxirredução de nanopartículas.....	81
4.4	Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	83
4.5	Microscopia Eletrônica de Varredura.....	84
4.7	Magnetometria de Amostra Vibrante	86
4.8	Teste de absorção de energia (Specific Absorption Rate- SAR)	87
CAPÍTULO 5		88
5.	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	88
5.1	Microscopia Eletrônica de Transmissão.....	88
5.2	Microscopia Eletrônica de Varredura.....	90
5.2.1	Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDX).....	100
5.3	Difração de Raios X.....	102
5.4	Magnetometria de amostra Vibrante.....	107
5.5	Teste de absorção de energia (Specific Absorption Rate- SAR)	112
CAPÍTULO 6		117
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	117
6.1	PERSPECTIVAS FUTURAS.....	119
REFERÊNCIAS		120

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>CBFP</i>	<i>Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas</i>
<i>COMCAP</i>	<i>Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa</i>
<i>DRX</i>	<i>Difração de raios X</i>
<i>GDDM</i>	<i>Grupo de Desenvolvimento de Dispositivos Multifuncionais</i>
<i>INCA</i>	<i>Instituto Nacional do Câncer</i>
<i>MEV</i>	<i>Microscopia Eletrônica de Varredura</i>
<i>MET</i>	<i>Microscopia Eletrônica de Transmissão</i>
<i>NP</i>	<i>Nanopartículas</i>
<i>NPMs</i>	<i>Nanopartículas Magnéticas</i>
<i>SAR</i>	<i>Teste de absorção de energia (Specific Absorption Rate)</i>
<i>VIP</i>	<i>Vortex Iron oxide Particle</i>
<i>VIPR</i>	<i>Reduced Vortex Iron oxide Particle</i>
<i>VSM</i>	<i>Magnetometro de Amostra Vibrante (Vibrating Sample Magnetometer)</i>

ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mortalidade a cada 100 mil habitantes considerando todas as neoplasias, em homens, no Brasil, entre 2000 e 2019.	19
Figura 2: Interconecções entre ciências e tecnologias convergentes a nanotecnologia	24
Figura 3: Representação de uma histerese ferromagnética.	28
Figura 4: (A) Representação ilustrativa dos multidomínios magnéticos de materiais macroscópicos (Bulk) e (B); monodomínios magnéticos dos nanomateriais.	29
Figura 5: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material diamagnético quando sujeito a um campo magnético externo (H).....	30
Figura 6: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material paramagnético sem a presença de um campo magnético externo.....	30
Figura 7: Susceptibilidade típicas de materiais diamagnéticos e paramagnéticos	31
Figura 8: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material ferromagnético	32
Figura 9: Magnetização em função da temperatura.....	33
Figura 10: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material ferrimagnético	34
Figura 11: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material antiferromagnético	35
Figura 12: Micrografias MEV de nanopartículas de hematita, (A) esféricas [2]; e (B) tubulares	40
Figura 13: (a) Ilustração de $\frac{1}{4}$ da unidade da cela da magnetita. O parâmetro de rede é a . Círculos cheios e hachurados representam cátions em coordenação tetraédrica (sítio A) e octaédrica (sítio B), respectivamente, com os íons de O^{2-} (círculos abertos maiores). (b) - (f) Ângulos de ligação para pares específicos em (a). Ângulos a 90° são desfavoráveis para um acoplamento de super-troca.	41
Figura 14: Nanotubos de hematita sintetizados por JIA. et al (2005).....	43
Figura 15: Variação da coercividade em função do tamanho de uma nanopartícula: em azul regime superparamagnético; em roxo regime superparamagnético bloqueado; em amarelo regime de vórtice magnético; e em verde regime de multidomínio magnético.	45
Figura 16: Configuração de spins em um vórtice magnético em um nanodisco	46
Figura 17: a) Estado magnético denominado Vórtex. A magnetização está contida no plano do cilindro ; b) Estado magnético denominado Bamboo. A magnetização não está contida no plano do cilindro mas circula ao redor de seu eixo do cilindro e; Estado magnético denominado 2xVórtice. A magnetização não está contida no plano do cilindro e circula ao redor de seu eixo apenas nas extremidades. circula ao redor do eixo do cilindro	47
Figura 18: Mecanismos de perdas de energia: A) Na relaxação de Néel a partícula se encontra fixa e os momentos magnéticos seguem o campo alternado; b) na relaxação de Brown os momentos magnéticos se encontram fixos e a partícula se rotacional guiada pelo campo magnético	51
Figura 19: Esquema ilustrativo do processo de síntese hidrotérmica de nanoanéis e nanotubos.	56
Figura 20: Esquema representativo de como a variação de fosfato determina a forma da nanopartícula de hematita.....	57

Figura 21: Coordenação do ferro: (a) coordenação simples; (b) coordenação dupla; (c) coordenação.....	57
Figura 22: Ligação bidentada entre $H_2PO_4^-$ e um par de coordenação simples.....	58
Figura 23: Morfologia de crescimento em função do tempo de nanotubos de hematita na reação hidrotérmica.....	59
Figura 24: Representação básica das partes integrantes do Microscópio Eletrônico de Varredura(MET).....	62
Figura 25: Representação esquemática do contraste de absorção no MET	63
Figura 26: Imagens TEM obtidas por contraste de absorção em a) nanopartículas de magnetita deste trabalho e; b) células do sistema circulatório (hemócitos), com destaque para a identificação de uma mitocôndria (mit).....	63
Figura 27: Representação da geometria da difração no MET	64
Figura 28: Imagens de MET; a) pelo método de difração, (figura de difração; e b) e pelo método de fase, através da técnica de microscopia de Lorentz, em nanopartículas desenvolvidas no presente trabalho, obtidas no laboratório de microscopia do CBPF.....	65
Figura 29: Representação esquemática dos principais componentes do Microscópio Eletrônico de Varredura	67
Figura 30: a) Esquema de obtenção do espectro no EDS e; b) espectro fornecido pelo equipamento e posteriormente plotado.	68
Figura 31: Componentes básicos para o funcionamento do difratômetro de Raios X	68
Figura 32: Resultado de um difratograma de raios X, com picos característicos de magnetita	69
Figura 33: Esquema ilustrativo do fenômeno de difração de raios-X em um cristal	70
Figura 34: Resultado de um difratograma de raios X, com picos característicos de magnetita	71
Figura 35: Diagrama de funcionamento do equipamento de hipertermia magnética em nanopartículas a fim de obter o SAR	72
Figura 36: Representação do interior do equipamento que mede o SAR, onde uma solução de água destilada com VIPs-R é submetida a um campo magnético oscilante; sendo a elevação de temperatura detectada por um sensor.	72
Figura 37: Exemplo de um gráfico com dados ajustados obtido a partir dos resultados de hipertermia magnética.....	73
Figura 38: Principais componentes conectivos do VSM.....	74
Figura 39: Autoclave desenvolvido para reação hidrotérmica.	77
Figura 40: Esquema ilustrativo do processo de síntese hidrotérmica de nanoanéis e nanotubos.	79
Figura 41: Forno utilizado na síntese hidrotérmica	79
Figura 42: Precipitado formado após a síntese hidrotérmica.....	80
Figura 43: Estufa utilizada para secagem das nanoestruturas de hematita.	80
Figura 44: Partículas de hematita (VIP) após secagem.	81
Figura 45: a) Nanopartículas de hematita produto da síntese hidrotérmica; b) nanopartículas de magnetita após o processo de oxirredução.	82
Figura 46: Ilustração esquemática do forno de fluxo termo programável utilizado na oxirredução	82
Figura 47: Ordem do procedimento de oxirredução.....	82
Figura 48: a) Nanopartículas de magnetita, após a redução (VIPR) e; b) sob a influência de um ímã.....	83

Figura 49: Modelo de Microscópio Eletrônico de Transmissão utilizados no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (A) e na Universidade Estadual de Maringá (B)..	84
Figura 50: Foto do microscópio eletrônico de varredura em que foram realizadas as medidas.	85
Figura 51: Difratorômetro de raios X pertencente ao GDDM-UEM	86
Figura 52: a) Porta amostra; b) e c) Magnetômetro utilizado pertencente ao Grupo GDDM-UEM.	87
Figura 53: Representação esquemática das dimensões da VIP-R, comprimento e diâmetro; por meio do software “ImageJ”; b) a partir de Imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão.	89
Figura 54: Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão;(a, b, c) Imagem de nanopartículas reduzidas obtidas no LABNANO - CBPF; (d,e,f) Imagem de nanopartículas não reduzidas obtidas no COMCAP – UEM.	89
Figura 55: Microscopia Eletrônica de Varredura das partículas sintetizadas não reduzidas. (A e B) partículas VIP-A; (C e D) partícula VIP-B; (E e F) partícula VIP-C..	Erro! Indicador não definido.
Figura 56: Imagem de Microscopia Eletrônica de Varredura de nanopartículas de óxido de ferro reduzidas (magnetita) preparadas por reação hidrotérmica: (A) e (B) partículas de nanoanéis; (C) e (D) intermediário entre o anel e o tubo; (E) e (F) nanonubo.	94
Figura 57: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-A) em relação ao diâmetro total.	95
Figura 58: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-A) em relação ao diâmetro interno (furo).	96
Figura 59: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-A) em relação ao comprimento externo da parede.	96
Figura 60: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-B) em relação ao diâmetro total.	97
Figura 61: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-B) em relação ao diâmetro interno (furo).	97
Figura 62: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-B) em relação ao comprimento externo da parede.	98
Figura 63: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-C) em relação ao diâmetro total.	98
Figura 64: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-C) em relação ao diâmetro interno (furo).	99
Figura 65: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-C) em relação ao comprimento externo da parede.	99
Figura 66: Espectro fornecido pelo EDS com picos característicos de elementos presentes no ponto escolhido para varredura em amostras; a) VIPR-A; b) VIPR-B e c) VIPR-C.	101
Figura 67: Difratorograma de amostra de hematita (VIP-A).	103
Figura 68: Difratorograma de amostra de hematita (VIP-B).	104
Figura 69: Difratorograma de amostra de hematita (VIP-C).	104
Figura 70: Difratorograma de amostra de magnetita (VIPR-A).	105
Figura 71: Difratorograma de amostra de magnetita (VIPR-B).	106
Figura 72: Difratorograma de amostra de magnetita (VIPR-C).	106
Figura 73: Curva de magnetização x campo magnético aplicado (H) as nanoestruturas VIPR-C submetidas a temperatura de 5K.	108

Figura 74: Curva de magnetização x campo magnético aplicado (H) em nanoestruturas de Fe_3O_4 submetidas a temperatura de 7K em duas respectivas medidas: a) em partículas tubulares VIPR-C e; b) partículas anelares-VIPR-A.....	108
Figura 75: Curva de magnetização x campo magnético aplicado (H) em nanoestruturas de Fe_3O_4 submetidas a temperatura de 273K em três respectivas medidas: a) em nanopartículas VIPR-A ; b) nanopartículas VIPR-B e; c) nanopartículas VIPR-C.	110
Figura 76: Variação de temperatura da amostra VIPR-A em função do tempo.....	114
Figura 77: Variação de temperatura da amostra VIPR-B em função do tempo:.....	115
Figura 78: Variação de temperatura da amostra VIPR-C em função do tempo.....	116

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Características físico-químicas e magnéticas dos óxidos de ferro	42
Tabela 2: Densidade de área de cada coordenação para alguns planos cristalinos, e densidade de pares de coordenações simples.	58
Tabela 3: Classificação das nanopartículas de acordo com morfologia e tipo de material.	76
Tabela 4: Representação da contribuição da concentração de Na_2SO_4 , na morfologia da nanopartícula	91
Tabela 5: Representação da contribuição da concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4:\text{H}_2\text{O}$, na morfologia da nanopartícula.	93
Tabela 6: Resultado SAR em amostra VIPR-A.	114
Tabela 7: Resultado SAR em amostra VIPR-B.	115
Tabela 8: Resultado SAR em amostra VIPR-C	116

ÍNDICE DE EQUAÇÕES

<i>Equação 1: Magnetização.....</i>	<i>25</i>
<i>Equação 2: Indução magnético como resposta a um campo magnético externo aplicado a um material.</i>	<i>26</i>
<i>Equação 3: Relação entre (H) e X_m</i>	<i>26</i>
<i>Equação 6: Permeabilidade Magnética em um material. Relação entre permeabilidade magnética no vácuo e suscetibilidade magnética</i>	<i>26</i>
<i>Equação 7: Proporcionalidade do campo interno "Hw" de com a magnetização M.....</i>	<i>32</i>
<i>Equação 8: Energia Magnetostática.....</i>	<i>35</i>
<i>Equação 9: Campo Desmagnetizando</i>	<i>36</i>
<i>Equação 10: Representação matemática da anisotropia de forma</i>	<i>36</i>
<i>Equação 11: Forma simplificada da Anisotropia de Forma</i>	<i>36</i>
<i>Equação 13: Energia da anisotropia magnética como uma expansão em série de potência.....</i>	<i>37</i>
<i>Equação 15: Transformação energética ocorrida no SAR.....</i>	<i>49</i>
<i>Equação 17: Cálculo do SAR pela área do ciclo de histerese.</i>	<i>50</i>
<i>Equação 21: Tempo de relaxação de Brow.</i>	<i>52</i>
<i>Equação 22: Tempo de relaxação efetivo</i>	<i>53</i>
<i>Equação 23: SAR obtido a partir dos resultados provenientes dos mecanismos de relaxação, .</i>	<i>53</i>
<i>Equação 24: SAR dependente da frequência.</i>	<i>53</i>
<i>Equação 25: SAR independente da frequência (ω) e fortemente dependente da magnitude do campo magnético (H).</i>	<i>54</i>
<i>Equação 26: Postulado de Broglie: relação entre comprimento de onda e tensão.</i>	<i>61</i>
<i>Equação 27: Lei de Bragg.....</i>	<i>70</i>
<i>Equação 28: Lei de Indução de Faraday.....</i>	<i>74</i>
<i>Equação 29: Tensão induzida na bobina do VSM</i>	<i>74</i>

RESUMO

Neste trabalho investigamos as características e viabilidade de uma nova classe de partículas magnéticas, as quais são otimizadas para aplicações biológicas, mais precisamente para hipertermia magnética. Estas novas nanoestruturas assumem a forma de nanoanéis ou nanotubos, sendo no presente trabalho, compostas de óxidos de ferro (magnetita ou hematita). Tal morfologia atribui às partículas um comportamento magnético peculiar, produto de seu estado magnético denominado vórtice. A partir disso, torna-se possível a criação e o desenvolvimento de materiais mais vantajosos para aplicações biológicas, assim como, novos tratamentos, sobretudo aqueles não convencionais, como a hipertermia magnética, os quais são uma opção menos lesiva, comparada aos tratamentos tradicionais, como radioterapia e quimioterapia. Neste sentido, visando observar tais resultados, o trabalho se concentrou inicialmente em uma revisão bibliográfica dos principais conceitos elementares, necessários para o entendimento do tema, seguindo para descrição de técnicas e procedimentos experimentais do desenvolvimento de nanomateriais, após, os nanomateriais foram caracterizados em difração de raios X, magnetometria de amostra vibrante, microscopia eletrônica de varredura e transmissão, e finalmente testados em hipertermia magnética. A parte experimental se iniciou pela preparação dos equipamentos, construção do reator seguindo para síntese que se iniciou através da técnica de síntese hidrotérmica a qual propiciou a formação de nanoestruturas com anisotropia específica, um efeito atribuído devido à presença de íons fosfato na solução a qual cria uma anisotropia no crescimento do cristal de hematita ao longo de seu um eixo previamente definido, com isso é possível a formação de nanoestruturas de hematita em formato de anéis ou até mesmo cilindros. Identificou-se que a anisotropia acontece em razão da concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, que possui influência na formação do anel ou tubo e serve como controle morfológico para formação das nanoestruturas, as quais foram confirmadas por meio de imagens obtidas por microscopias eletrônicas de varredura e transmissão. Após as nanopartículas foram submetidas ao processo de oxirredução com vistas a obtenção de magnetita a partir das nanoestruturas produzidas, em seguida, todas as nanoestruturas foram caracterizadas e todas informações essenciais foram extraídas, como, tamanho, simetria, orientação, constituição, morfologia, características magnéticas, todas por meio de informações obtidas por, microscopia de varredura e transmissão, difração de raios X e magnetometria de amostra vibrante. Os testes de SAR apontaram que as nanopartículas sintetizadas apresentaram elevação de temperatura condizentes para aplicações em hipertermia magnética, quando

submetidas a um campo magnético oscilante, um indicativo que as nanoestruturas testadas são viáveis para aplicações em hipertermia magnética.

Palavras-chave: nanopartículas, óxido de ferro, hipertermia magnética, vórtex magnético.

ABSTRACT

In this work we investigate how resources and feasibility of a new class of magnetic particles, as they are optimized for biological applications, more precisely for magnetic hyperthermia. These new nanostructures take the form of nanorings or nanotubes, being, in the present work, composed of iron oxides (magnetite or hematite). Such morphology attributes to the particles a peculiar magnetic behavior, a product of their magnetic state called vortex. As a result, it is possible to create and develop more advantageous materials for biological applications, as well as new treatments, especially unconventional ones, such as magnetic hyperthermia, which are a less harmful option compared to traditional treatments, such as radiotherapy and chemotherapy. In this sense, in order to observe such results, the work initially focused on a bibliographic review of the main elementary concepts, necessary for the understanding of the theme, followed by the description of techniques and experimental procedures for the development of nanomaterials, after which the nanomaterials were characterized in diffraction X-ray imaging, vibrating sample magnetometry, scanning and transmission electron microscopy, and finally tested in magnetic hyperthermia. The experimental part began with the preparation of equipment, construction of the reactor, followed by the synthesis that began through the hydrothermal synthesis technique, which provided the formation of nanostructures with specific anisotropy, an effect attributed to the presence of phosphate ions in the solution which creates an anisotropy in the growth of the hematite crystal along its previously defined axis, making it possible to form hematite nanostructures in the form of rings or even cylinders. It was identified that this anisotropy occurs due to the concentration of $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, which influences the formation of the ring or tube and serves as a morphological control for the formation of nanostructures, which were confirmed by means of images obtained by scanning electron microscopy and streaming. After the nanoparticles were subjected to the oxidation-reduction process in order to obtain magnetite from the nanostructures produced, then all nanostructures were characterized and all essential information was extracted, such as size, symmetry, orientation, constitution, morphology, magnetic characteristics, all through information obtained by scanning and transmission microscopy, x-ray diffraction and vibrating sample magnetometry. The SAR tests showed that the synthesized nanoparticles showed a temperature rise suitable for applications in magnetic hyperthermia, when subjected to an oscillating magnetic field, an indication that the tested nanostructures are viable for applications in magnetic hyperthermia.

Key words: nanoparticles, iron oxide, magnetic hyperthermia, magnetic vortex.

CAPÍTULO 1

1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o câncer tem se tornado uma das principais causas de morte em todo o mundo [1]. O número de pessoas diagnosticada com a doença cresce exponencialmente, e 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. A mais recente estimativa mundial, de 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer (17 milhões sem contar os casos de câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma). O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões) seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão) [1]

No Brasil, os dados mais recentes divulgados pelo INCA (Instituto Nacional de Câncer), mostram que para o ano de 2020, as taxas brutas e ajustadas de incidência da doença (casos novos) por 100 mil habitantes foi de 387.980 casos entre homens e 297.980 entre as mulheres [1]. O gráfico a seguir exibe dentre todos tipos de câncer catalogados a evolução proporcional de mortes do sexo masculino.

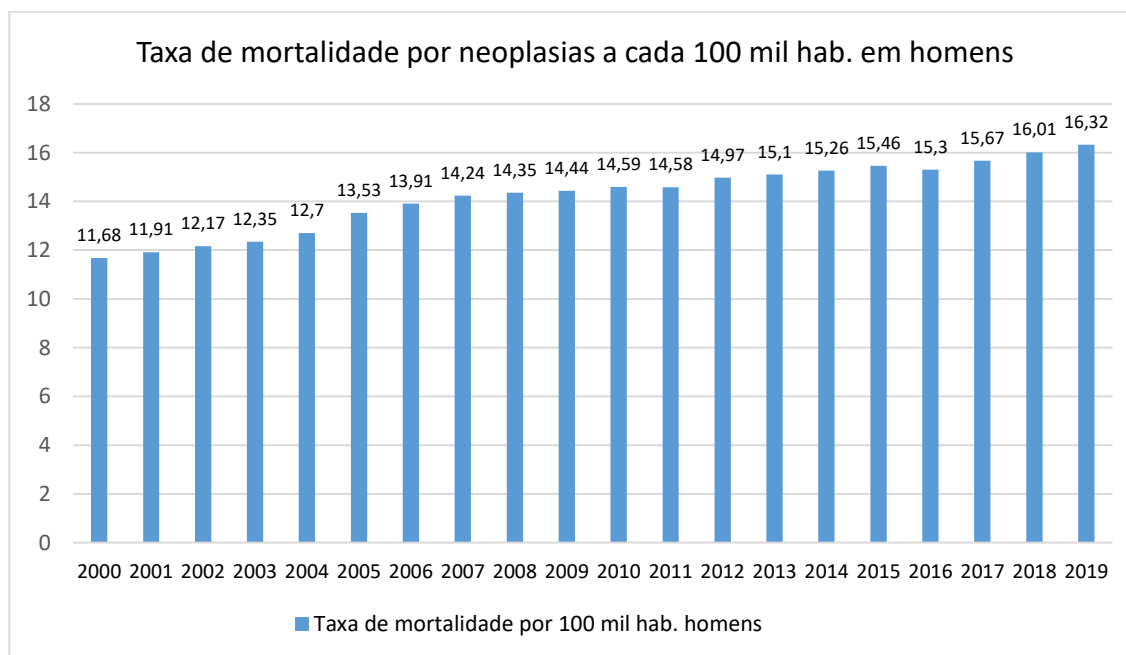


Figura 1: Mortalidade a cada 100 mil habitantes considerando todas as neoplasias, em homens, no Brasil, entre 2000 e 2019 [1].

Em razão deste cenário preocupante que indica um aumento de casos e vítimas ano após ano, tornou-se latente a preocupação em desenvolver outros tratamentos não convencionais para tratamento de carcinomas, diante disso, este tema tornou-se alvo de muitas pesquisas, sobretudo no que se refere ao desenvolvimento de novas técnicas de diagnóstico e tratamento visando maior eficácia e diminuição do percentual de mortes [2][3][4]. E com o intuito de aprimorar este panorama, referente ao diagnóstico e tratamento de câncer, os atuais avanços tecnológicos na área de saúde, relacionados a novas técnicas e equipamentos médicos, para tratamento de carcinomas e realização de exames com imagem de alta definição, vêm se ajustando as novas tecnologias e transformando o modo de se diagnosticar e tratar tais enfermidades.

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 nanopartículas no tratamento de câncer são: a funcionalização de superfície visando seu emprego no diagnóstico por imagem; utilização de nanopartículas como vetor para carregamento de drogas; e, de particular interesse neste trabalho, utilização de técnicas de tratamento por hipertermia (superaquecimento) do tecido tumoral [2][3].

Neste sentido, o potencial da hipertermia para tratamento de carcinomas decorre do fato que muitos tecidos tumorais geralmente perecem em torno de 43 °C, em razão de sua fonte de oxigênio via vasos sanguíneos ficar insuficiente nos tecidos tumorais, enquanto células normais não são danificadas na mesma faixa de temperatura [5].

Ademais a hipertermia não se destaca sozinha, se torna mais eficaz quando aliada a outras técnicas, ampliando a eficiência de tratamentos convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, por meio de efeitos sinérgicos, decorrentes da ação cooperativa de agentes sobre o organismo, tornando o efeito conjunto maior que a soma dos efeitos de cada um dos agentes aplicados isoladamente [6].

Dentro deste tema, as nanopartículas, como veremos mais adiante, em especial os nanoanéis e nanotubos, além de possuírem inúmeras vantagens terapêuticas, possuem potencial para gerar reflexos nos gastos com saúde pública [3]. Ainda que a priori os custos destes novos exames não sejam competitivos, comparado aos convencionais, eles representam uma economia final. Isto porque, com a definição mais adequada do diagnóstico e resultados potencialmente mais favoráveis, deveras, haverá diminuição no tempo de internação acarretando fatalmente na redução de gastos públicos e/ou privados, gerando principalmente um aumento da oferta de medicamentos, equipamentos, leitos para pacientes, dentre outros. Com essas e outras vantagens, a disseminação do uso de

novas tecnologias inicia um ciclo virtuoso que certamente resultará na democratização de exames de ponta, aumentando a eficiência, melhorando os resultados e, por conseguinte, estimulando o desenvolvimento tecnológico.

Nesta seara, alguns materiais oferecem benefícios ainda maiores, quando comparados dentre os nanomateriais, isto porque, atualmente em razão do avanço tecnológico, tanto de novos equipamentos como de reagentes com alta pureza; é possível sintetizar nanopartículas com elevada perícia. Este fato possibilita que as nanopartículas para aplicações biológicas, que antes eram sua maioria esféricas, pudessem ser sintetizadas em formato de anéis ou tubos, uma técnica inaugurada por JIA, *et al.* [7][8], que trouxe algumas vantagens, quando comparadas as nanopartículas convencionais [2][3].

Ademais, a fim de organizar a sequência dos assuntos esta tese está dividida em 5 (cinco) capítulos abordando cada um os seguintes temas: No “Capítulo 1”, introdução, objetivos e justificativas que norteiam e estabelecem o cerne do presente trabalho, no “Capítulo 2” serão abordados os alicerces teóricos imprescindíveis para compreensão da ciência dos materiais magnéticos, entre eles, os fenômenos relacionados ao magnetismo convencional, aplicado aos materiais magnéticos; a análise da variação da magnetização (M) em função do campo magnético aplicado (H), abordagem do ciclo de histerese, o entendimento de multidomínios e monodomínios, e a existência de um estado intermediário. Corroborando com a abordagem em seguida serão expostos toda teoria necessária ao entendimento dos nanomateriais no que tange ao presente trabalho, como suas características, entre eles destacam-se principalmente as utilizadas, que são a magnetita e hematita, os efeitos quânticos próprios dos nanomateriais, principalmente aqueles que regem o aparecimento do vórtex magnético e que possibilitam a ocorrência da hipertermia magnética, assim como serão abordados os conceitos fundamentais para o entendimento dos mecanismos responsáveis pela perda da energia magnética na forma de calor responsável pelo SAR de um partícula. No “Capítulo 3” será apresentado um resumo da teoria aplicada às principais técnicas experimentais, utilizadas na síntese, caracterização e aplicação biológica dos nanocompósitos, (hematita e magnetita), mais precisamente o processo de síntese das partículas através do método hidrotérmico e a oxirredução, a construção do reator para síntese e as adaptações experimentais necessárias para obtenção e caracterização dos materiais, assim como, serão explanados conceitos elementares e característicos das técnicas de caracterização e equipamentos utilizados, tais como microscopias eletrônica de transmissão, difração de raios X, magnetometria de amostra vibrante e teste de absorção de energia. No “Capítulo 4” foram descritas informações relativas aos equipamentos e sua operacionalidade. No capítulo 5

serão apresentados os resultados e discussões do processo de síntese e caracterização das amostras, em especial sobre os resultados de microscopias de transmissão e eletrônica, espectroscopia de raios X por energia dispersiva, difração de raios X, magnetometria de amostra vibrante e o teste de absorção de energia (SAR). Finalmente no capítulo 6 serão apresentadas as conclusões e perspectivas para continuação do trabalho.

1.1 Objetivos

Estudar a formação de nanoanéis e nanotubos de hematita e magnetita com propriedades biocompatíveis, produzidas a partir do processo de síntese hidrotérmica, em especial, analisar sua morfologia, características magnéticas e composição química, assim como, investigar a viabilidade de aplicação destas nanoestruturas em hipertermia magnética para tratamentos de carcinomas.

CAPÍTULO 2

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta seção concentra informações de natureza bibliográfica e subsidiária, onde serão expostos conceitos técnicos e científicos assim como demais termos necessários para a compreensão deste trabalho.

2.1 Nanotecnologia

A nanotecnologia está intrinsicamente relacionada à manipulação da matéria em uma escala onde os materiais revelam características peculiares, podendo apresentar inúmeros efeitos importantes, como: tolerância à temperatura, respostas ao campo magnético externo, alterações da reatividade química, da condutividade elétrica, ou mesmo, interações biocompatíveis com organismos vivos [9].

O termo “nanotecnologia” foi utilizado primeira vez em 1974 pelo japonês Norio Taniguchi, quando descreveu um processo inovador para época que consistia em separar e deformar materiais, átomo por átomo ou molécula por molécula [9]. Dito de forma simples, nanotecnologia é uma ciência relacionada à manipulação da matéria ao nível molecular, visando a criação de novos materiais, substâncias e produtos, com uma precisão de átomo a átomo [10]. Ela envolve principalmente, produção e aplicação em sistemas biológicos, físicos e químicos em escalas que variam desde as dimensões de um átomo individual até moléculas [10]. O limite superior não é muito rígido, e algumas vezes objetos de até 200 nm são classificados como nanomateriais, uma vez que o limite é definido pelo efeito que a dimensão exerce sobre o material e não necessariamente de forma exclusiva pelo limite métrico [9]. De maneira mais ampla, a nanotecnologia compreende um conjunto de técnicas com potenciais aplicações em diversos setores industriais existentes na atualidade além de possuir um largo e democrático espectro de inter-relação com outras ciências [11], o que indiscutivelmente torna qualquer processo de investigação mais robusto, dada a enorme carga de trabalho e investigação que o tema contempla nas mais diversas frentes.

Neste sentido, a nanotecnologia não se limita a “ciência do pequeno”, mas a ciência na qual materiais, com dimensões muito reduzidas apresentam novos fenômenos não observados em materiais macroscópicos, como os chamados efeitos quânticos, os quais são dependentes das dimensões, formato, anisotropia¹ e demais características físicas, possuindo algumas propriedades diferentes, quando comparados aos materiais

¹ Qualidade peculiar a certas substâncias cristalizadas, de reagir diferentemente segundo a direção de propagação de um determinado fenômeno físico [24] - ver seção 2.3

macroscópicos [9][12]. Esta diferença ocorre devido a diversos fatores físico-químicos, mas fundamentalmente os nanomateriais apresentam uma área superficial muito grande quando comparadas a massa correspondente do mesmo material de dimensão macroscópica, esta grande área superficial faz com que um número elevado de átomos estejam na superfície e estes átomos, por não possuírem as suas cargas compensadas, são, na sua maioria, muito mais reativos [9][12]. Isso torna os materiais, antes menos reativos em escala macro, reativos em dimensões macroscópicas. Estas características são importantes e podem ser utilizadas em, catalizadores, carreadores de fármacos, hipertermia magnética, dentre outros.

A multidisciplinaridade é característica marcante da nanotecnologia tendo íntima relação com diversos campos da ciência. As distintas interfaces são ricas de relevantes problemas científicos e oportunidades na geração de conhecimento de novas tecnologias [13]. A figura 2, ilustra as possíveis conexões de diversas áreas do conhecimento convergentes à nanotecnologia, tais interconexões são ricas em oportunidades e questões científicas, conduzindo consequentemente a geração de novas tecnologias.

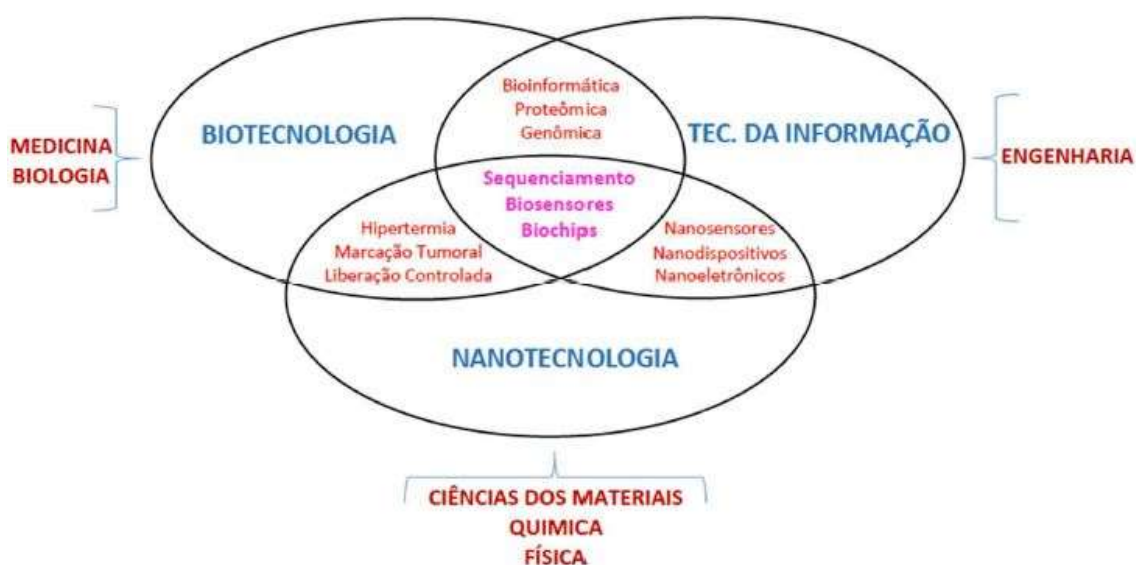


Figura 2: Interconexões entre ciências e tecnologias convergentes a nanotecnologia (adaptada) [11]

No âmbito das aplicações biológicas da nanotecnologia, as nanopartículas que possuem característica magnética, ocupam a vanguarda das pesquisas envolvendo as aplicações em escala nanométrica, podendo ser aplicadas em diversos procedimentos no tratamento de enfermidades, de maneira a propiciar melhores resultados. O rápido avanço da nanomedicina está intimamente relacionado com algumas propriedades dos nanomateriais as quais permitem aplicações em diagnósticos e terapias [14].

Nesta seara a nanotecnologia sob a ótica dos materiais magnéticos possuem especial atenção neste trabalho, isto porque, como já mencionado os nanomateriais possuem diversas vantagens quando comparados aos materiais macroscópicos, e quando isso é aliado aos nanomateriais metálicos é possível extrair mais efeitos físicos proveitosos como: propriedades óticas, eletrônicas e catalíticas diferenciadas decorrentes de sua estruturação [14][15]. Algumas destas propriedades advêm da interação com o campo eletromagnético, que, em frequências específicas, podem induzir uma oscilação ressonante e coerente dos elétrons livres na superfície destas nanoestruturas [14][15][16] ou podem ser controlados por um campo magnético externo, como em aplicações de carreamento de fármaco ou então utilizados como contraste em exames de imagens [3]. São crescentes as possibilidades e neste cenário, métodos cada vez mais eficientes tem sido desenvolvido para a produção de nanomateriais com elevado controle dos seus parâmetros físico-químicos.

2.2 Magnetismo na Matéria

A compreensão do nanomagnetismo fatalmente demanda o conhecimento do magnetismo convencional, este último entendido como aquele presente em materiais macroscópicos. Do mesmo modo, o comportamento dos materiais magnéticos em um campo magnético externo pode ser verificado pela origem de seus dipolos magnéticos e pela natureza na interação entre eles [17].

Quando um campo magnético externo, definido por $\vec{H}$, é aplicado em determinado material, uma mudança nos dipolos magnéticos é desencadeada, gerando consequentemente uma resposta macroscópica que representa o estado magnético de um material, a essa resposta dar-se o nome de Magnetização, denotada por $\vec{M}$.

Podemos definir a Magnetização $\vec{M}$ como sendo a soma de todos os momentos magnéticos ($\vec{\mu}$) elementares, dividido pelo volume que ocupa (grandeza intensiva) [18].

$$\vec{M} = \sum \vec{\mu} / V \quad (1)$$

Uma maneira de expressar os fenômenos magnéticos consiste em definir o vetor indução magnética $\vec{B}$ e o vetor intensidade de campo magnético $\vec{H}$. Onde $\vec{H}$ está intimamente ligado com a corrente que origina o campo $\vec{B}$, este por sua vez é um vetor que depende da corrente de condução e da magnetização do meio [17]. Desta forma, $\vec{B}$

pode ser entendido como a resposta a um campo magnético externo $\vec{H}$, aplicado em um determinado material [17]. Assim, podemos relacionar $\vec{B}$ e $\vec{H}$ pela “equação 2” a seguir:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) \quad (2)$$

Onde, μ_0 é a permeabilidade magnética no vácuo.

A medida que um campo magnético ($\vec{H}$) é aplicado em um material, uma resposta magnética intrinsecamente caracterizada pelo comportamento de $\vec{M}$ é observada. Essa resposta é caracterizada pelo coeficiente de proporcionalidade ou susceptibilidade magnética (X_m) do meio ou do material, sendo que, quando X_m é positivo tem-se o caso de um material paramagnético e quando negativo tem-se o caso de um material diamagnético como veremos mais detalhadamente na seção 2.2.1.

Podemos escrever esta relação da seguinte forma:

$$\vec{M} = X_m \vec{H} \quad (3)$$

Associando a equação 3 e 2, temos:

$$\vec{B} = \mu_0(\vec{H} + \vec{M}) = \mu_0(1 + X_m)\vec{H} = \mu \vec{H} \quad (4)$$

Então,

$$\vec{B} = \mu \vec{H} \quad (5)$$

Onde μ é a permeabilidade magnética.

Assim, a relação entre permeabilidade magnética no vácuo e suscetibilidade magnética fica:

$$\mu = \mu_0(1 + X_m) \quad (6)$$

Sendo o resultado da “equação 6” a permeabilidade magnética do material.

Dentro deste contexto, quando analisamos a variação da magnetização (M) em função do campo magnético aplicado (H), é possível resgatar informações essenciais para o estudo dos materiais magnéticos.

Na figura 3 temos a representação de uma curva de histerese de M vs. H , que pode ser entendida como a tendência de um sistema físico ou material, em conservar suas propriedades na ausência de um estímulo que as gerou [19], onde a magnetização de saturação (M_s), corresponde a magnetização da amostra quando os domínios estão em sua totalidade alinhados em uma única direção e sentido; a magnetização remanente (M_r) que pode ser entendida como a magnetização da amostra quando o campo tem valor zero e o campo coercivo (H_c) que corresponde ao campo necessário para reduzir a zero a densidade de fluxo magnético de um material ferromagnético ou ferrimagnético magnetizado e consequentemente anular a magnetização remanente [2][19].

Ainda considerando a figura 3, para melhor compreensão do *ciclo de histerese*, imagine o seguinte procedimento experimental: aplicando um campo magnético em um material inicialmente desmagnetizado, este seguirá a “curva virgem” até o patamar M_{s+} , que é constante e compreende a “magnetização de saturação” daquele material; decrescendo o campo a partir de M_{s+} , M irá decrescer lentamente pela linha vermelha, até atingir o ponto em que H é nulo, no ponto chamado de magnetização remanente M_r , neste ponto o material continua magnetizado sem a aplicação de um campo magnético externo. Seguindo o ciclo e invertendo o sentido do campo a magnetização continua a decrescer até atingir o “campo coercivo” H_c . Continuando a aplicar o campo magnético H , a magnetização M , continua a decrescer até o ponto de saturação M_{s-} . Realizando novamente o ciclo no sentido inverso (linha azul), o resultado será a curva fechada conforme, representa a figura 3, que representa o *ciclo de histerese*. Esta curva descreve a forma como o material é magnetizado dependendo do campo magnético aplicado e, dependendo da forma da curva de *histerese*, é possível classificar os materiais magnéticos [20].

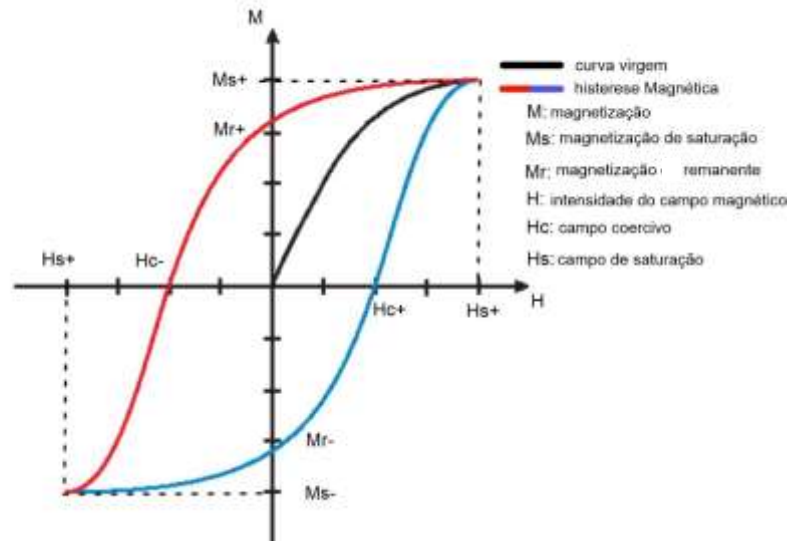


Figura 3: Representação de uma histerese ferromagnética (adaptada) [22].

Embora fundamentalmente, a teoria clássica do magnetismo seja matematicamente a mesma, tanto para partículas macroscópicas quanto aquelas com dimensões nanométricas, quando as dimensões são muito reduzidas algumas características observadas em nanoescala diferem da macroescala. Em materiais em macroscópicos (bulk), a magnetização, é a soma dos vetores de todos os momentos magnéticos dos átomos do material por unidade de volume. Conforme já definido na equação 1, e ilustrado na figura 4-A, o resultado da equação 1 é geralmente menor que a magnitude efetiva de $\vec{M}$, quando todos os momentos atômicos estão perfeitamente alinhados, isto porque o material consiste de domínios, cada qual com o seu próprio vetor de magnetização originário de um alinhamento de momentos magnéticos nucleares dentro do domínio [21]. Como os vetores de magnetização dos domínios não são alinhados, uma diminuição da magnetização global é observada. A medida que a escala da dimensão do material é diminuída, o número de domínios também diminui, até que seja possível atingir um monodomínio, conforme ilustra a figura 4-B [21] [22].

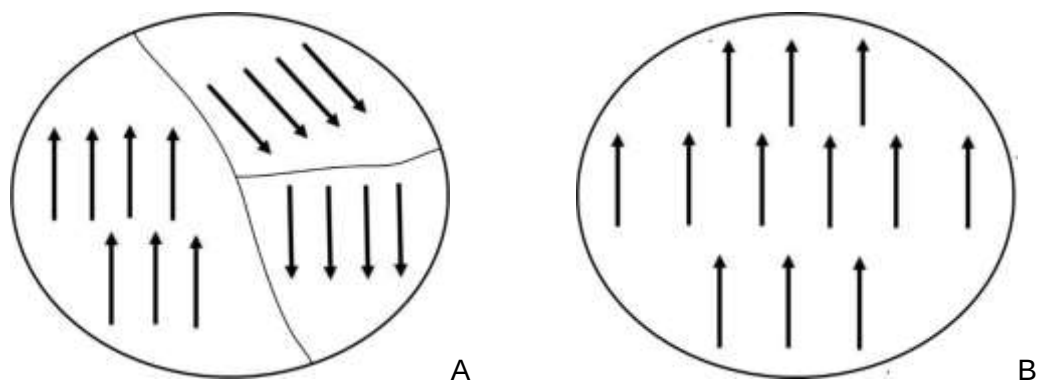


Figura 4: (A) Representação ilustrativa dos multidomínios magnéticos de materiais macroscópicos (Bulk) e (B); monodomínios magnéticos dos nanomaterias.

Além, dos materiais que apresentam, multidomínios e monodomínios, existem aquelas que possuem um estado intermediário, conforme será explanado na seção 2.5. Neles, existe um limiar dimensional, onde ao mesmo tempo que é inviabilizada a formação de monodomínio, também não é possível a constituição de multidomínios. Em materiais desse tipo, temos a formação do que chamamos de vórtice ou *vortex*, conforme será detalhado na seção 2.5 [2][23][25].

As definições elucidadas acima, são de extrema importância para compreensão do comportamento e o ordenamento coletivo e unitário dos momentos magnéticos; elas determinam o estado magnético do material, que pode ser o diamagnetismo, paramagnetismo, ferromagnetismo, antiferromagnetismo e o ferrimagnetismo [24]. Nos subtópicos a seguir, tais estados serão abordados de maneira introdutória, principalmente sobre a ótica macroscópica, com o intuito de fornecer subsídios suficientes para compreensão dos fenômenos magnéticos observados no decorrer deste trabalho.

2.2.1 Diamagnetismo, Paramagnetismo

Os materiais diamagnéticos são aqueles que não apresentam um momento magnético resultante, é o tipo mais fraco de resposta magnética de um sistema e pode ser caracterizado por uma susceptibilidade negativa [17][26]. Quando um material diamagnético está sujeito a presença de um campo magnético, possui a capacidade de produzir seu próprio campo, sempre de polarização oposta (figura 5), efeito completamente diverso do observado em ímãs permanentes, nestes, além de possuírem um campo magnético próprio, mesmo quando não estão sujeitos a um campo magnético externo, podem ser atraídos ou repelidos, a depender da polaridade magnética [24][26].

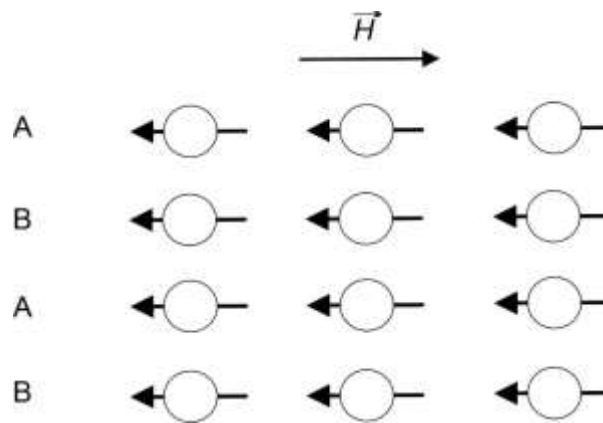


Figura 5: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material diamagnético quando sujeito a um campo magnético externo (H) (adaptado) [24]

Em nível atômico o diamagnetismo decorre do movimento de elétrons, que formam um sistema análogo a um anel eletrônico de corrente, produzindo assim um campo magnético, onde para cada órbita existem dois elétrons circulando em direções opostas; é este emparelhamento orbital de uma dupla de elétrons que explica a ausência de campo magnético externo [18][24][26].

Desta forma, os materiais diamagnéticos não possuem momento de dipolo magnético intrínseco e são induzidos por um campo magnético externo, ou seja, estes materiais possuem momento angular total nulo ($\vec{J} = \vec{L} + \vec{S} = \vec{0}$), onde L e S são momentos respectivamente angular orbital e de *spin* [17][18][24].

O paramagnetismo por sua vez, subsiste em materiais que possuem momentos magnéticos intrínsecos não interagentes entre si (figura 6) [17] [24][27].

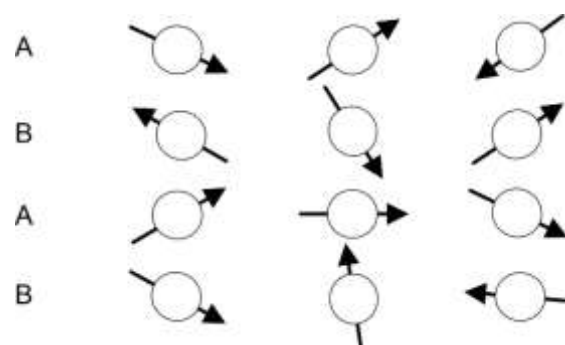


Figura 6: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material paramagnético sem a presença de um campo magnético externo (adaptado) [24]

Os materiais paramagnéticos, quando em ausência de campo magnético externo apresentam magnetização $\vec{M}$, nula [24][26]; e caracteristicamente uma pequena susceptibilidade positiva, com forte dependência da temperatura [17] [18]. Todavia quando sujeitos a um campo magnético externo, $\vec{H}$ tendem-se a alinhar os dipolos magnéticos na direção do campo aplicado, isto porque, esta configuração é energeticamente favorecida [17].

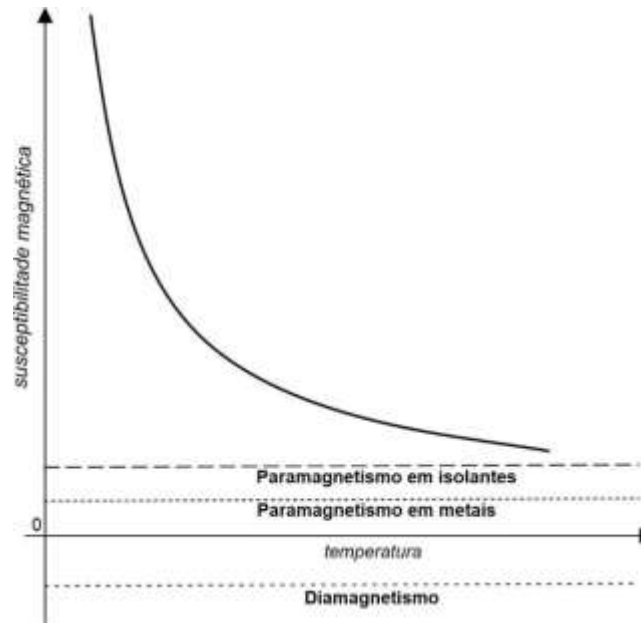


Figura 7: Susceptibilidade típicas de materiais diamagnéticos e paramagnéticos (adaptado) [18]

A tendência ao alinhamento quando na presença de um campo $\vec{H}$, encontra oposição na agitação térmica, em razão de forte dependência entre susceptibilidade paramagnética e temperatura (T); sendo que, àquela diminui quando esta aumenta. Esta dependência é mostrada na figura 5, onde é possível identificar que o alinhamento dos momentos magnéticos encontram oposição em razão da agitação térmica, assim a susceptibilidade paramagnética “ X_m ” (equação 3) se torna maior à medida que a temperatura diminui.

2.2.2 Ferromagnetismo

Como visto, a magnetização de substâncias paramagnéticas e diamagnéticas é induzida, ou temporária, sendo que M desaparece quando B é removido, principalmente em temperaturas próximas a ambiente, pois são necessários campos extremamente grandes, da ordem de 106 G ou 100 T, para alinhar os momentos permanentes de átomos ou íons paramagnéticos até produzirem uma saturação da magnetização [18][24][27].

De maneira diversa, os materiais ferromagnéticos como Ferro metálico (número atômico 26), Cobalto (27), Níquel (28), Gadolínio (64), Térbio (65), Dyprósio (66), Holmio (67), Erbio (68) e Tulio (69) [18], possuem outro comportamento magnético, são caracterizados por possuírem uma magnetização espontânea abaixo de certa temperatura, que pode variar a depender do material em questão [17]. Esta característica é possível em razão da existência de interação entre os momentos magnéticos atômicos, que os ordena direcionalmente, resultando em um momento magnético total não nulo [18][27], ou seja, no ferromagnetismo os momentos se ordenam paralelamente, resultando em uma magnetização não nula, mesmo na ausência de um campo aplicado. Porém em alguns materiais, quando sujeitos a interação de um campo magnético externo seus momentos se alinham (figura 8) e o campo magnético resultante interno pode ser maior que o campo aplicado [17] [27].

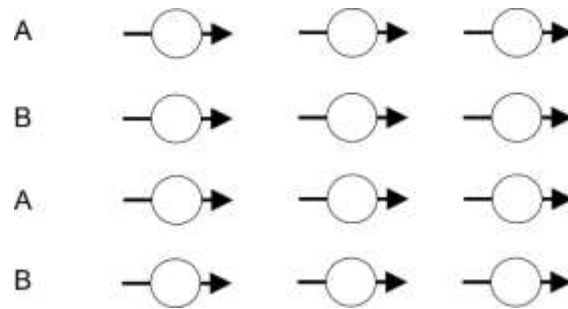


Figura 8: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material ferromagnético (adaptado) [24]

Este fenômeno foi inicialmente explicado pela primeira vez com mais detalhes por Weiss (1907) e seus colaboradores, que assinalaram o ferromagnetismo pela existência de um forte "campo molecular" interno, que provoca a aparição de momentos atômicos em aproximada saturação, produzindo uma magnetização espontânea M_s [28]. Esta natureza do campo interno foi confirmada e elucidada minuciosamente com o advento da mecânica quântica, quando foi proposta uma explicação por Heiserberg em 1927 [17][24].

O mencionado "campo molecular" depende do ambiente local de um determinado átomo [27]. Como uma primeira aproximação, Weiss (1907) propôs a existência de um campo interno H_w de magnitude idêntica em todo o domínio que é proporcional a magnetização e pode ser escrita como:

$$H_w = \beta M \quad (7)$$

Sendo β um fator independente da temperatura e expressa a intensidade do campo de Weiss.

O módulo da magnetização nos materiais ferromagnéticos é significativamente maior do que em materiais diamagnéticos e paramagnéticos, e isso se deve a interação de troca entre os spins dos elétrons presentes nestes materiais [17][24]. Todavia, a magnetização em materiais ferromagnéticos, dependem da temperatura, conforme ilustra a figura 9, isso se deve, a influência da agitação térmica em razão do aumento da temperatura.

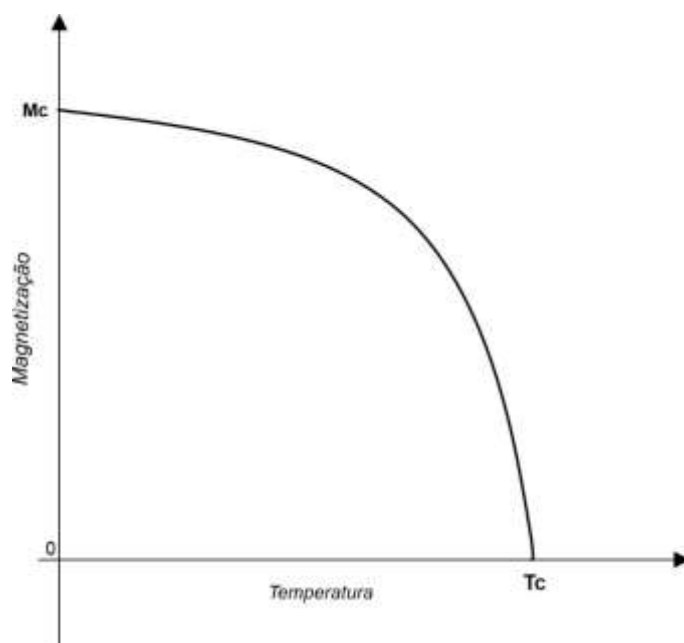


Figura 9: Magnetização em função da temperatura (adaptada) [17]

Ao se agitarem, os spins não são capazes de interagir cooperativamente e transformam o material em paramagnético [17][24]. No entanto, se a temperatura for compatível, o alinhamento cooperativo dos spins reaparece, como consequência deste alinhamento, as forças de interação aumentam dando origem a um campo magnético interno sem a presença de um campo externo, provocando a aparição da magnetização espontânea.

2.2.3 Ferrimagnetismo e Antiferromagnetismo

Análogo ao que ocorre no ferromagnetismo, o ferrimagnetismo é um tipo de magnetização permanente, com alinhamento dos momentos, especialmente antiparalelo; no entanto, conforme mostra a figura 10, os momentos magnéticos adjacentes possuem magnitudes distintas, resultando em uma magnetização resultante líquida, possibilitando, assim, a ocorrência de magnetização espontânea, ou seja, sem qualquer campo magnético aplicado [29] [30].

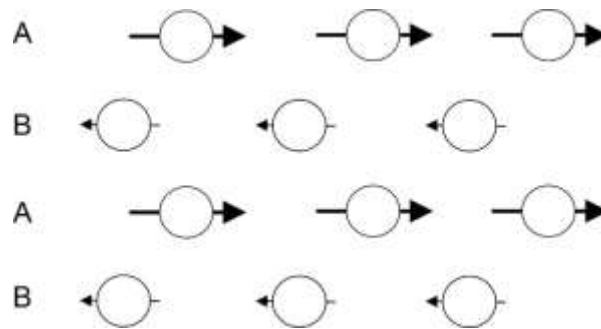
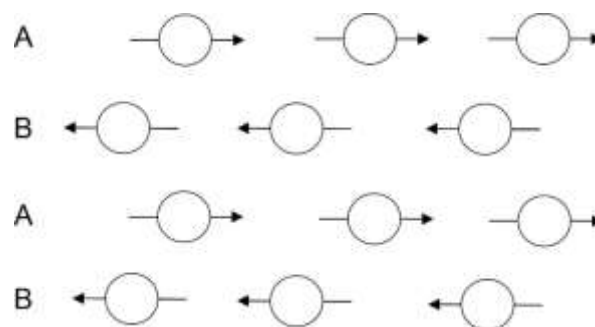


Figura 10: Ordenamento dos momentos de dipolo magnéticos em um material ferrimagnético (adaptado) [24]

Uma classe de materiais ferrimagnéticos de grande importância principalmente para aplicação tecnológica, são as chamadas as ferritas que são óxidos ferrimagnéticos com uma estrutura cristalina cúbica de sítios tetraédricos e octaédricos [30]. Dentre elas podemos citar a magnetita (Fe_3O_4), [24][30], a qual é de especial interesse pois se trata do produto final na síntese química desenvolvida neste trabalho.

Por sua vez o antiferromagnetismo é originado pela interação entre os spins, com tendência de alinhamento entre os momentos magnéticos em direções opostas e com mesmo módulo (figura 11), resultando em uma magnetização resultante nula e, consequentemente, uma susceptibilidade pequena e positiva [17][30].



A maioria dos materiais antiferromagnéticos são compostos iônicos: óxidos, sulfetos, cloretos e semelhantes. Um grande número deles são conhecidos, o que os torna muito mais comuns do que os ferromagnéticos [31].

2.3 Anisotropias Magnéticas

Anisotropia é o fenômeno de orientação preferencial da magnetização espontânea, M_s ao longo de certas direções características de cada material, ou seja, a energia interna varia quando a magnetização aponta em direções diferentes gerando uma tendência direcional de certa propriedade física de determinado material [24].

Existem vários tipos de anisotropia [24]: anisotropia cristalina, normalmente chamada de anisotropia magnetocristalina, anisotropia de formas, anisotropia de estresse, anisotropia induzida e anisotropia de troca. Destas, serão abordadas a seguir, apenas aquelas que possuem forte importância para o entendimento do presente trabalho a anisotropia de forma e magnetocristalina.

2.3.1 Anisotropia de Forma

A anisotropia de forma, também conhecida como anisotropia magnetostática ou energia desmagnetizante, está relacionada a geometria da amostra, se refere a um campo desmagnetizante H_d contrário a um campo magnético externo H . Ela reflete a dependência da energia interna cristalina na orientação da magnetização espontânea [31].

Neste sentido, a energia de um campo desmagnetizante depende do número de dipolos não compensados, que por sua vez, estão ligados ao formato da amostra e pode ser entendida como aquela relacionada ao campo magnético interno que é produzido pelo material [31][32].

A energia magnetostática E_m , é obtida através da energia da magnetização no campo desmagnetizante, e pode ser definida como:

$$E_m = -\frac{1}{2}\mu_0 \int \vec{H} \cdot \vec{M} dV \quad (8)$$

Onde, μ_0 é a permeabilidade magnética no vácuo e dV limita a integração pelo volume do material [24] [33].

Conhecendo a simetria de um material uniformemente magnetizado, o campo desmagnetizante e a magnetização é possível escrever o campo desmagnetizando como:

$$H_d = -N\vec{M} \quad (9)$$

Onde N é um tensor chamado fator de desmagnetização, e depende exclusivamente do formato da amostra ou das partículas [32].

Assim, através da energia magnetostática é possível obter a denominada anisotropia de forma. Neste caso, escrevendo o tensor $\vec{N}_d$ como sendo a soma de componentes dos eixos x , y e z , e inserindo a equação (9) na equação (8), temos o seguinte:

$$E_m = -\frac{1}{2}\mu_0 \int (\vec{N}_x \cdot \vec{M}_x^2 + \vec{N}_y \cdot \vec{M}_y^2 + \vec{N}_z \cdot \vec{M}_z^2) dV \quad (10)$$

Considerando que a soma das três componentes (N_x, N_y, N_z) é igual a 1 no S.I [32], podemos substituí-los por um fator de desmagnetização efetiva, N_{efe} . Assim podemos reescrever a equação 10, como sendo:

$$E_m = \frac{\mu_0}{2} M_{sat}^2 N_{efe} \quad (11)$$

O resultado da equação 11, depende unicamente da forma do material e representa a energia de desmagnetização, que também pode ser entendida com, o energia de anisotropia de forma, a qual é armazenada em um material submetido a um campo magnético externo [24][31][32].

2.3.2 Anisotropia Magnetocristalina

Também conhecida como anisotropia magnética, neste fenômeno ocorre a dependência das propriedades magnéticas de um material em relação a direção em que são aferidas suas dimensões, ela está intrinsicamente relacionada à simetria da rede cristalina do material que tem origem na interação *spin-órbita*, e a partir dela é possível identificar a dependência das propriedades magnéticas, de um dado material, com as direções cristalográficas deste cristal [24][31][32][34].

A dependência gerada pela anisotropia magnética induz a criação de direções preferenciais de magnetização, direções nas quais, sem campo magnético os momentos magnéticos se alinham espontaneamente [24][35]. Essas direções são chamadas de eixos de anisotropia e minimizam a energia do material. Com isso, a saturação do material ocorre com mais facilidade quando o campo magnético aplicado e o eixo de magnetização forem paralelos [36].

Um dos modos mais comuns de anisotropia magnética é a anisotropia uniaxial E_u , a qual pode ser expressa como função de $\mathbf{M}_s$ e $\mathbf{u}$, onde são respectivamente magnetização de saturação e um vetor unitário. Podemos escrever ambos como o quadrado do produto escalar:

$$|\mathbf{M}_s \cdot \mathbf{u}|^2 = M_s^2 \cos^2 \vartheta = M_s^2 (1 - \sin^2 \vartheta) \quad (12)$$

Ademais, é comum expressar a energia da anisotropia magnética como uma expansão em série de potência de $\sin^2$ [31], conforme equação 13.

$$E_u = K_1^u \sin^2 \vartheta + K_2^u \sin^4 \vartheta + \dots, \quad (13)$$

Onde, K_1^u e K_2^u são constantes são as constantes, da energia de anisotropia uniaxial.

Relacionando as equações 12 e 13, podemos escrever a energia da seguinte forma:

$$E_u = -K_1^u \left(\frac{|M_s \cdot u|}{M_s} \right)^2 + \dots, \quad (14)$$

Desta forma, extrai-se da equação 14 que o eixo será de fácil magnetização quando $K_1^u > 0$. Para valores negativos de K_1^u a energia de anisotropia é máxima quando $\varnothing = 0^\circ$ e $\varnothing = 180^\circ$ e mínima quando $\varnothing = 90^\circ$.

2.4 Nanopartículas Magnéticas

As nanopartículas magnéticas englobam uma vasta classe de nanoestruturas, sendo classificadas como tal todas aquelas que combinam dimensões nanométricas (10^{-9}), com características magnéticas [11][37]. Em meio a inúmeras estruturas de NPMs, as formadas a partir de óxido de ferro, mais precisamente a magnetita (Fe_3O_4) vem se destacando em biotecnologia, principalmente por sua versatilidade em aplicações biomédicas [4][38].

Nesta seara, muitas são as vantagens da utilização destes materiais, uma delas está relacionada ao tamanho destas estruturas. Como as NPMs possuem dimensões nanométricas, se torna possível sua penetração em regiões de dimensões menores que as células, vírus, proteínas ou genes. Isso significa que as nanopartículas são capazes de interagir com regiões biológicas antes inacessíveis através de técnicas convencionais [38][40].

As características magnéticas intrínseca a estes materiais, é outra vantagem importante, são capazes de responder à um gradiente externo de campo magnético, ou seja, podem ser guiadas através deste campo, com certo controle de mobilidade [27]. Assim, como os tecidos humanos apresentam penetrabilidade ao campo magnético externo, as NPM podem ser transportadas para tecidos de interesse, como em carcinomas, e lá serem ativadas por determinada ação específica e controlada [27][41].

Dentro deste contexto de aplicação interna aos tecidos biológicos, para que sejam viáveis, as nanoestruturas devem ser capazes de atravessar a barreira endotelial e se acumular especificamente nas células-alvo, sem danos às células normais. Esta característica pode ser alcançada por meio de diversos fatores, tais como: o recobrimento das partículas com um material biologicamente ativo, do controle de seus

parâmetros físicos, tais como o tamanho e/ou formato da partícula, a susceptibilidade magnética da solução e o conhecimento do seu comportamento no organismo, e sobretudo ser biocompatível, como a magnetita, que é o material utilizado neste trabalho [41].

Além da vantagem de ser biocompatível, as nanopartículas magnéticas de magnetita, apresentam alterações peculiares devido a suas propriedades magnéticas, que podem ser vantajosas quando comparadas a partículas macroscópicas. Essas propriedades estão relacionadas a suas dimensões serem da ordem de 10^{-9}m , quanto menor o tamanho da partícula, mais acentuados se tornam os efeitos de superfície causados pelo aumento da proporção entre sua área e seu volume [29][42]. Isso está intimamente ligado ao fato de grande parte momentos magnéticos estarem localizados na camada superficial do material. Como esses momentos detêm um número de coordenação menor do que o dos momentos internos, a falta de ligações cria uma desordem magnética na superfície do material e torna mais evidente os efeitos quânticos presentes nestes materiais [29].

Ademais, o controle da morfologia em nanopartículas magnéticas é importante para que seja possível escolher com segurança quais os parâmetros dimensionais da nanoestrutura que será utilizada, e conseqüentemente, quais efeitos podem ser extraídos, com vista em obter melhores propriedades magnéticas inerentes a nanoestrutura previamente planejada para alguma aplicação específica. Em geral as nanopartícula sintetizadas, sejam por rota química ou por colisões (moagem) possuem formas arredondadas, aproximadamente esféricas, até mesmo para que os efeitos de superfície não destoem entre elas, pois é importante que as nanopartícula obedeçam certo padrão morfológico. Todavia, em 2005, *Jiang Jia* e colaboradores, inauguraram a síntese de nanopartícula com morfologia diversa das esféricas [2][7][25], são nanopartículas com orifício interno, que variam de anel a tubo e podem apresentar morfologias específicas a partir do controle da rota química principalmente em razão da variação da concentração de determinados elementos químicos. São essas nanopartícula (anéis e tubos) que serão o objeto de estudo neste trabalho. A figura 12, ilustra diferentes tipos de nanopartículas, esféricas e tubulares, ambas obtidas por meio de rotas químicas.

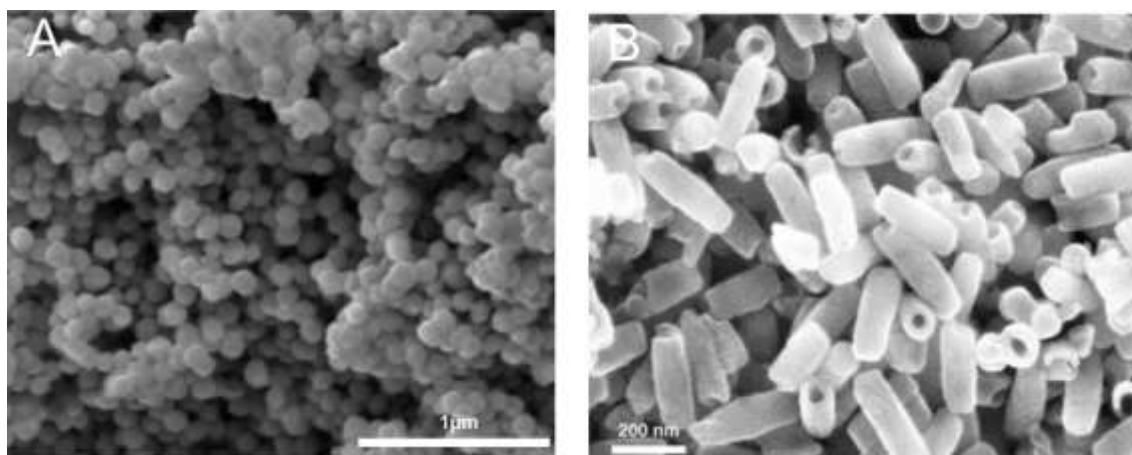


Figura 12: Micrografias MEV de nanopartículas de hematita, (A) esféricas [2]; e (B) tubulares [7]

Outra característica relevante de nanoestruturas magnéticas é a de que podem responder a uma variação magnética em função do tempo, o que provoca a um efeito de transferência de energia do campo magnético oscilante para as nanopartículas [27][38], isto permite uma transformação de energia no sistema, causando elevação da temperatura local, e tornando possível, por exemplo, que as nanoestruturas sejam viáveis para aplicações em hipertermia magnética [43].

Um aspecto importante a ser considerado dentro do contexto das nanoestruturas magnéticas, é a utilização conjunta com outras técnicas com o objetivo de alcançarem melhores resultados. Nesse sentido, as mais diversas técnicas que utilizam nanopartículas magnéticas podem ampliar a eficiência de tratamentos convencionais, como a quimioterapia e a radioterapia, por meio de efeitos sinérgicos, que são aqueles decorrentes da ação cooperativa de agentes sobre o organismo, tornando o efeito conjunto maior que a soma dos efeitos de cada um dos agentes aplicados isoladamente [5][6].

2.5 Nanopartículas de Magnetita

A magnetita (Fe_3O_4) é um óxido magnético de ferro natural formado por íons Fe^{+2} e Fe^{+3} . Sua composição química é formada por 31,0% de FeO e 69,0 % de $\alpha - \text{Fe}_2\text{O}_3$ e possui magnetização espontânea em temperatura ambiente, possui intensa magnetização, sendo um mineral comum de ser encontrado na natureza, estando presente, em menor ou maior proporção, em quase todas as rochas [24][44].

Se qualifica como o principal minério empregado para obtenção do ferro e sua magnetização é facilmente observada quando existe a presença de campo magnético externo, desaparecendo quando o campo for retirado. Tal efeito é reflexo da orientação magnética dos átomos individuais que não é conservada [39].

Ademais, é um composto que possui característica magnética, tendo as resultantes dos momentos magnéticos não nulas, o que a torna de caráter ferromagnética. Porém aquecendo-a acima de 580°C ocorre magnetismo desordenado característico de materiais paramagnéticos [45]. Apresenta estrutura espinélio inversa formando uma rede cúbica de face centrada, onde a cela unitária é formada por um grupo de quatro unidades conforme ilustra a figura 13. Uma unidade de cela é composta por sítios, tetraédricos A e octaédricos B. Sendo o sítio A composto por oito íons de Fe^{3+} que formam ligações com quatro íons de oxigênio na configuração de tetraedros; nos sítios B existem, dezesseis íons de ferro (8 Fe^{2+} e 8 Fe^{3+}), com cada íon realizando ligações com seis íons de oxigênio na forma de octaedros [27], conforme figura 13.

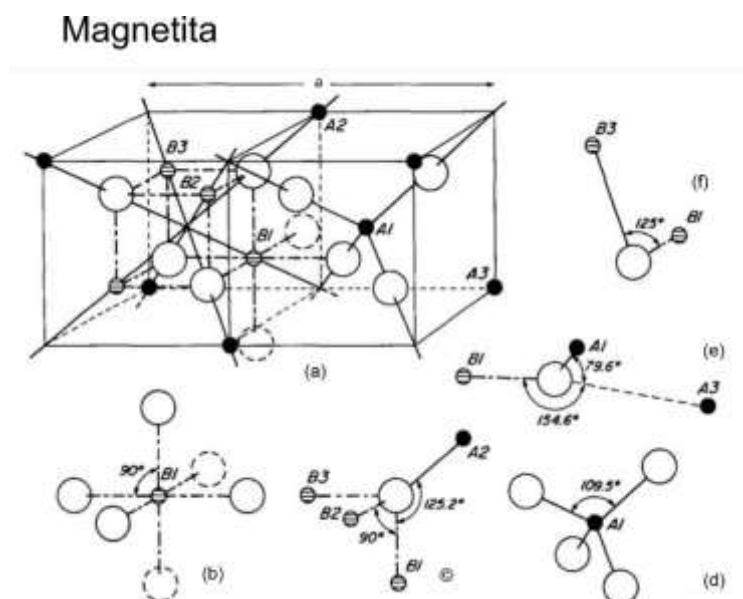


Figura 13: (a) Ilustração de $\frac{1}{4}$ da unidade da cela da magnetita. O parâmetro de rede é a . Círculos cheios e hachurados representam cátions em coordenação tetraédrica (sítio A) e octaédrica (sítio B), respectivamente, com os íons de O^{2-} (círculos abertos maiores). (b) - (f) Ângulos de ligação para pares específicos em (a). Ângulos a 90° são desfavoráveis para um acoplamento de super-troca (adaptada) [27].

Outra característica importante se deve a magnetita possuir estrutura cristalina favorável à sua utilização como material absorvedor, vez que, em solução aquosa possui “lacunas” entre as camadas hidratadas e planos com cargas superficiais que tendem a atrair e fixar determinados elementos com carga positiva ou negativa [24][45], o que a torna

um potencial agente carreador de substâncias farmacológicas que podem ser levadas e/ou manipuladas através de um campo magnético.

Contudo, quando a magnetita é sintetizada e produzida em escala nanométrica as vantagens são ainda maiores, isso se dá principalmente porque é nesta escala que estão os vírus (20-50 nm), proteínas (5-50 nm) ou genes (2 nm de espessura e 10-100 nm de comprimento), e por serem ferromagnéticas, as nanoestruturas de magnetita podem ser facilmente magnetizadas e concentradas em locais específicos, quando sujeitas a um campo magnético [46][47].

É um material que pode apresentar comportamento superparamagnético quando em dimensões nanométricas, susceptibilidade magnéticas e magnetização de saturação, relativamente altas (tabela 1). Além disso, sofre menos oxidação quando comparada a outros metais de transição como cobalto e níquel. Aliado a isso, a magnetita é biocompatível com os tecidos humanos; o que a torna viável em aplicações terapêuticas sem que ocorra uma considerável citotoxicidade. Pode sofrer modificações não nocivas, quando em contato com sistemas biológicos, culminando na utilização de seus metabólitos para a formação de hemoglobina, sem maiores preocupações quanto a sua permanência no organismo [46].

Propriedades	Hematita	Magnetita	Maghemita
Fórmula molecular	$\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$	Fe_3O_4	$\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$
Densidade (g/cm ³)	5.26	5.18	5.18
Tipo de magnetismo	Antiferromagnético	Ferromagnético	Ferrimagnético
Temp. de Curie (K)	956	850	820-986
M_s a 300K (emu/g)	0.3	92-100	60-80
ΔG_f° (Kj/mol)	-742.7	-1012.6	-1012.6
Sistema cristalográfico	Romboédrico ou hexagonal	Cúbico	Cúbico ou tetraédrico

Tabela 1: Características físico-químicas e magnéticas dos óxidos de ferro (adaptado) [30]

2.5 Nanoanéis e nanotubos

O estudo e aplicação de nanopartículas magnéticas não é recente, os primeiros estudos disponíveis datam o ano de 1994 [48]. Durante décadas, o estudo e produção de materiais relacionados a nanopartículas magnéticas para aplicações biológicas se concentrou, sobretudo, naquelas chamadas de *Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles* (SPIONs), muito utilizadas em razão de sua biocompatibilidade e propriedades magnéticas adequadas para várias aplicações.

Neste sentido, é possível identificar na literatura, inúmeras aplicações de nanopartículas, com um amplo espectro de aplicações a partir dos SPIONs; entre elas, podemos destacar o carregamento de fármacos, marcação tumoral e hipertermia magnética [49] [50].

As chamadas SPIONs possuem formato esférico e embora detenham comportamento superparamagnético, apresentam baixa magnetização de saturação, a qual se torna ainda menor quando recobertas e funcionalizadas, sendo este, um limitador para determinadas aplicações [35] [51].

Visando superar as limitações das SPIONs, surgiu a necessidade de desenvolver novas partículas com melhores resultados, principalmente com maior magnetização de saturação. Foi a partir desta necessidade que no início dos anos 2000, surgiram novos estudos [7][8], que inovaram o desenvolvimento de nanoestruturas. Isso ocorreu a partir do surgimento de uma nova classe de nanoestruturas, com morfologia de anel e tubo (figura 14). Essa nova classe é chamada de *Vortex Iron oxide Particle* (VIP).

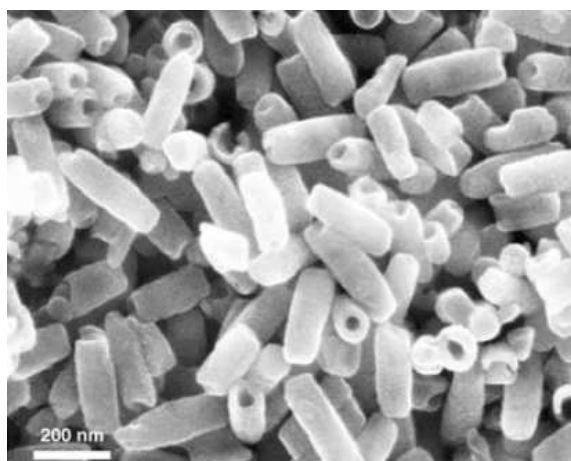


Figura 14: Nanotubos de hematita sintetizados por JIA. et al (2005)[7]

No trabalho inaugural de JIA. et al. (2005) [7] e posteriormente seu segundo trabalho em 2008 [8], seguido por vários outros de demais autores [2][25][35][51][52] foi

demonstrado que as características vantajosas destas nanoestruturas se devem à forma e tamanho incomuns dessas partículas, que exploram a configuração típica do vórtice magnético. Devido a esta peculiaridade as VIPs, apresentam várias vantagens em relação as tradicionais SPIONS, como melhores resultados em hipertermia magnética devido ao seu superior poder de aquecimento, além de baixa citotoxicidade, atendendo aos principais requisitos para aplicações biomédicas [52]. Outra característica importante se deve ao fato das VIPs promoverem uma internalização e agregação das partículas no interior da célula, resultando em uma hipertermia altamente localizada na presença de um campo magnético alternado [2][35][52].

Os efeitos positivos das VIPs quando comparadas as SPIONs estão intimamente relacionados a sua morfologia (próxima do limiar entre mono e multidomínios e principalmente devido a presença de um orifício) que favorece o aparecimento de um *Vortex* magnético capaz de fornecer melhores resultados, quando sujeita a um campo magnético externo, o que torna estes materiais mais promissores para aplicações biológicas, como é o caso da hipertermia.

Veremos a diante que a morfologia de anel ou tubo possui influencia primordial na forma como o vórtice magnético se manifesta, assim como, que é possível controlar o crescimento anisotrópico da partícula através na alteração na rota química da síntese hidrotérmica.

2.5.1 Vórtice Magnético

Como já mencionado anteriormente as dimensões da nanoestrutura está diretamente relacionadas as características magnéticas intrínsecas que ela pode apresentar.

Na medida em que a partícula cresce, a energia magnetostática começa a sobressair causando o rearranjo que aniquila a configuração de monodomínio a fim de diminuir o campo desmagnetizante [2][35][52]. Neste sentido, a figura 15, ilustra a representação da curva que descreve o efeito do tamanho na coercividade da partícula. Na região azul, estão representadas as partículas superparamagnéticas. Posteriormente, na região rosa, o aumento da partícula faz com que ela fique bloqueada e comece a apresentar o comportamento histerético. Na região verde, a partícula já está tão grande que a energia magnetostática se impõem completamente forçando a formação de domínios magnéticos dentro da partícula. Na região amarela o tamanho da partícula inviabiliza o estado monodomínio, porém viabiliza a formação de multidomínios. Assim, existe uma

região intermediária onde é possível a formação de um estado denominado, “estado *vórtice* ou *vortex*”. Nesta região, a energia magnetostática é minimizada, acarretando um decréscimo na coercividade sem que haja formação de multidomínios magnéticos [2][23][52].

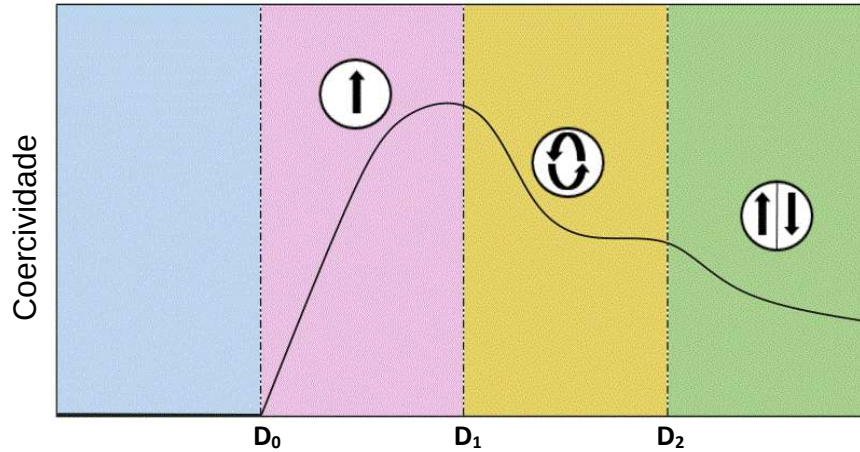


Figura 15: Variação da coercividade em função do tamanho de uma nanopartícula: em azul regime superparamagnético; em roxo regime superparamagnético bloqueado; em amarelo regime de vórtice magnético; e em verde regime de multidomínio magnético (adaptado) [23].

Este estado pode ser interpretado como a primeira parede de domínio imposta pela energia magnetostática, pois na formação do vórtice, a partícula possui dimensões da ordem da largura da parede. Tal configuração de spins é especialmente encontrada em nanodiscos, nanotubos ou partículas que tenham uma seção circular ou elíptica [2][23].

Em partículas como os nanodiscos o vórtice magnético, é resultado da anisotropia de forma, que faz com que a magnetização fique no plano do disco [2] [23][52] conforme ilustra a figura 16. O balanço energético entre a anisotropia de forma e de troca, provoca a circulação dos momentos magnéticos ao redor do eixo “z”, com isso, o fluxo magnético fica dentro da partícula. Para que se observe o vórtice, é necessário que os momentos magnéticos próximos ao centro circulem para fora do plano, conforme representa a figura 16.

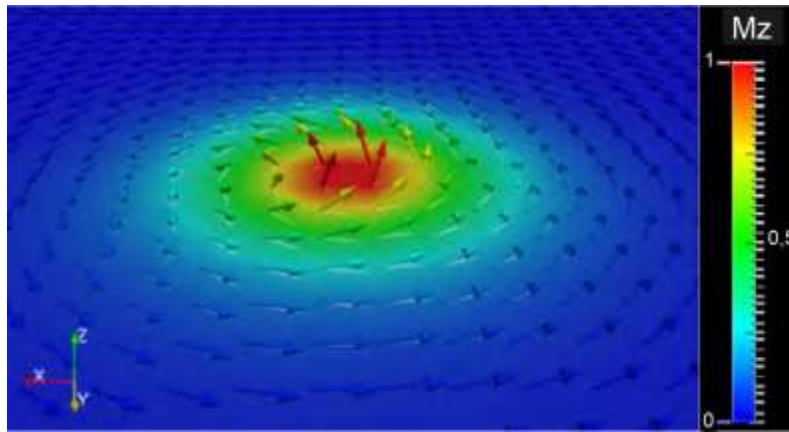


Figura 16: Configuração de spins em um vórtice magnético em um nanodisco (adaptado) [2]

Para que o estado de vórtice ocorra é necessário a obtenção de uma morfologia específicas das nanoestruturas e como vimos, pode se formar em nanodiscos, porém neles o estado vórtice não é estável e muitas vezes difíceis de controlar.

Todavia, quando se acrescenta um furo em determinada nanoestrutura com características morfológicas suficientes para formação de um vórtice, tem se um melhor controle do estado vórtice. Esta estabilidade ocorre em razão do núcleo do vórtice, que devido à competição entre a energia de troca e magnetoestática, forma uma área com alta concentração energética e instabilidade [35][52].

Conforme observado em outros trabalhos [2][25][35][52], a depender da morfologia da nanopartícula, variando entre nanoanel até um nanotubo, os estados vórtice podem sofrer alterações. Conforme ilustra a figura 17, é possível identificar diferentes estados vórtice para partículas distintas, onde em “**a**” o estado magnético assume uma configuração de vórtice magnético, na qual a magnetização fica contida no plano e circula ao redor do eixo do cilindro, em “**b**” o chamado “estado bamboo” que toma uma configuração com magnetização fora do plano, circulando ao redor do eixo do, e o estado denominado “2xVórtice” que se caracteriza por possuir uma configuração sem a magnetização no plano, circulando ao redor do eixo do cilindro tão-somente em suas extremidades.

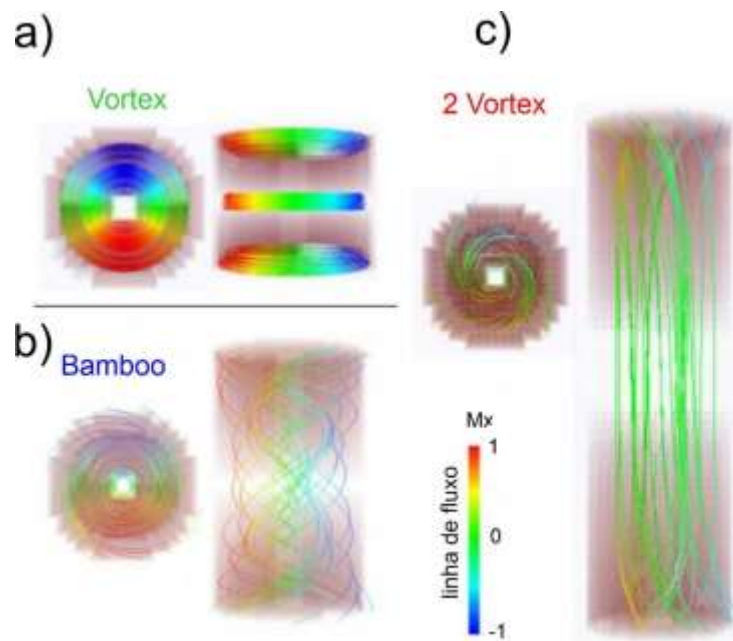


Figura 17: a) Estado magnético denominado Vórtice. A magnetização está contida no plano do cilindro ; b) Estado magnético denominado Bamboo. A magnetização não está contida no plano do cilindro mas circula ao redor de seu eixo do cilindro e; Estado magnético denominado 2xVórtice. A magnetização não está contida no plano do cilindro e circula ao redor de seu eixo apenas nas extremidades. circula ao redor do eixo do cilindro (adaptada) [52]

Além disso, os nanoanéis podem apresentar estados atípicos como o estado *onion* [109][113]. Como já mencionado no estado vórtice, os momentos magnéticos são alinhados circunferencialmente ao longo do anel. No estado *onion*, os momentos se alinham simetricamente em diferentes hemisférios do anel, criando uma estrutura de parede de domínio metaestável [113].

Desta forma, a obtenção do “estado vórtice” em nanoestruturas é um fator importante para que o efeito da hipertermia magnética seja potencializado, e por essa razão o SAR^2 é efetivamente maior em partículas, como nanoanéis e nanotubos [2][52][25][35], isso reforça a premissa da importância em se obter nanomateriais, que além de possuir efeitos quânticos, sejam especificamente de dimensões que corroboram para formação do vórtice magnético, como no caso das partículas desenvolvidas neste trabalho.

2.6 Hipertermia Magnética

A hipertermia magnética é um procedimento terapêutico de elevação de temperatura em determinada região em razão da variação do campo magnético, provocando a interação dos momentos magnéticos de determinado material com campo

² SAR (Specific Absorption Rate) é a liberação de calor normalizada por massa de partículas magnéticas [25].

magnético externo e alternado com frequência e amplitude específicas [43]. Sua notável ausência de efeitos colaterais a torna um importante substituto ou aliado em cooperação com técnicas tradicionais como, quimioterapia e radioterapia [53].

Em geral a técnica mais utilizada para aplicações médicas é a hipertermia moderada, que refere-se a 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 pode ser utilizado no tratamento de câncer, tendo em vista que células cancerosas geralmente perecem em torno de 43 °C [43]. Isso ocorre, devido à baixa vascularidade dos vasos sanguíneos presentes nos tecidos acometidos pelo câncer, levando a insuficiência da oxigenação das células [53]. O mesmo não ocorre com células saudáveis, desta forma, 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 [43][53]. Isto é vantajoso quando comparado com outras técnicas, como radioterapia e quimioterapia, na primeira mesmo com alto controle da incidência de radiação ionizante, inevitavelmente, muitas células saudáveis são atingidas colateralmente, e na segunda, 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 [54], isto porque, os efeitos desta técnica no tratamento ainda estão sendo estudados, afim 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, construindo uma estratégia terapêutica multimodal e para avaliar sua eficiência terapêutica é preciso que ocorra uma resposta diferenciada ao calor para o tecido tumoral em relação ao tecido sadio [54].

Para viabilidade do processo faz se necessário que os materiais utilizados sejam biocompatíveis e se fornecem bons resultados para aplicação da técnica [54]. 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, por onde eventualmente, as nanopartículas serão conduzidas, podendo inclusive, ser inseridas diretamente no tecido afetado [55].

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, e dentre esses, se destacam as nanoestruturas, como nanoanéis ou nanotubos, em razão do aparecimento de *vortex* que pode acarretar em melhores resultados [2][28][35][52].

E para avaliar tais nanoestruturas, 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.

2.6 Specific Absorption Rate – SAR

Basicamente 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, que são convertidas em calor, 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 [57][58], e pode ser expressa a partir da seguinte equação:

$$SAR = c \frac{M}{m} \frac{\Delta T}{\Delta t} \text{ (cal / g.s)} \quad (15)$$

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 [58].

Outra forma usual de calcular o SAR é através do cálculo do Poder de Perda Intrínseca ou do inglês *Intrinsic Loss Power (ILP)* [59]. Este cálculo é uma normalização do SAR e pode ser obtido da seguinte da seguinte forma:

$$ILP = \frac{SAR}{fH^2} \quad (16)$$

Onde f é a frequência e H o campo magnético aplicado. Este resultado mostra o quanto a amostra realmente perdeu de energia desconsiderando fatores externos [59].

Na hipertermia magnética existem dois principais mecanismos de perdas de energia: as perdas por histerese e as perdas por susceptibilidade, esta última é dividida em mecanismos de relaxações de Néel e de Brown [53], como veremos na seção adiante.

2.6.1 Perdas por histerese

Perdas por histerese são resultados de propriedades intrínsecas dos materiais magnéticos e podem ser estimadas a partir da área da curva de magnetização gerada ao longo de um ciclo completo [60][61].

Neste sentido, quando as nanoestruturas magnéticas são sujeitas a ação de um campo magnético alternado ($\vec{H}$) e frequência f com uma amplitude específica, o calor liberado que é resultado deste processo pode ser obtido calculando da seguinte forma [35] [53][60][61]:

$$A = \mu_0 \oint H dM \quad (17)$$

Desta forma, podemos obter o SAR:

$$SAR = \mu_0 \oint H dM \quad (18)$$

Ou também pode ser expresso em termos da absorção específica [62]:

$$SAR(H, f) = \frac{1}{\rho} \omega(H) f \quad (19)$$

Onde ρ é a densidade do material magnético utilizado, f é a frequência do campo oscilante e ω é a área de histerese que corresponde à energia dissipada ao longo do ciclo.

O resultado da equação 18 será maior quanto maior for a área de integração fechada, desta forma o SAR será diretamente proporcional a área do ciclo de histerese completo [35][53].

Outro fator influenciador nas perdas por histerese, é o tamanho das partículas que pode modificar a área do ciclo de histerese, isto porque, o processo de magnetização abrange modificações na estrutura de domínios (nucleação e aniquilação de paredes de domínios magnéticos, bem como movimento das paredes que separam os domínios) e na rotação coerente dos domínios [63].

2.6.2 Perdas por susceptibilidade

Os mecanismos de perda por susceptibilidade em nanomateriais decorrem principalmente em razão dos fenômenos de relaxação de Néel e relaxação de Brown [53]. A relaxação Browniana é um fenômeno mecânico, fruto do efeito da variação do momento magnético em razão da rotação das partículas, já na relaxação de Néel o efeito é dado pela rotação do momento magnético de cada partícula com respeito aos eixos cristalinos sendo que neste caso a partícula se mantém fixa, conforme mostra a figura 18 [35][53][60].

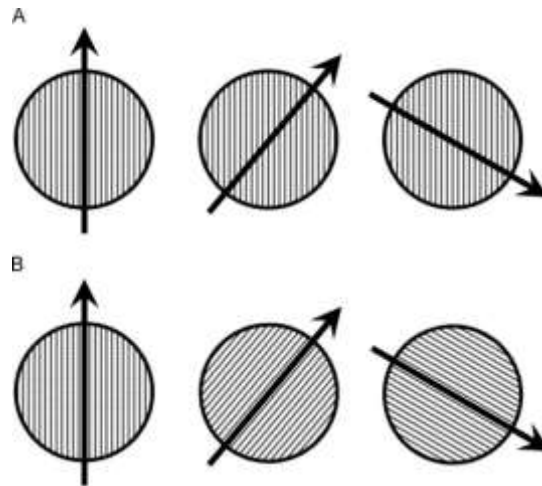


Figura 18: Mecanismos de perdas de energia: A) Na relaxação de Néel a partícula se encontra fixa e os momentos magnéticos seguem o campo alternado; b) na relaxação de Brown os momentos magnéticos se encontram fixos e a partícula se rotacional guiada pelo campo magnético [93].

Normalmente cada partícula possui um tempo de relaxação intrínseco, definido como tempo médio de relaxação (τ) em que a partícula leva para alterar seu estado de equilíbrio para outro, e por consequência, alterando seu momento magnético [53], onde a relaxação do sistema para o estado de equilíbrio, está relacionado com a liberação de energia na forma de calor ao meio [35][53][63]. Esse processo de relaxação é conhecido como relaxação de Néel.

O cálculo de (τ) pode ser obtido pelo modelo de Néel:

$$\tau_N = \tau_0 e^{\frac{KV}{K_B T}} \quad (19)$$

Onde τ_N é o tempo de relaxação de Néel, τ_0 é uma constante com valor aproximado de 10^{-9} s, T é a temperatura do sistema, K_B a constante de Boltzmann e KV é a energia de barreira [53].

Um outro mecanismo de perda por relaxação, está associado ao movimento físico das nanopartículas, induzidos por uma campo magnético alternado, onde as nanoestruturas quando imersas em algum fluido, giram em torno delas mesmas com certo grau de liberdade, como resultado, ocorre o dissipação de calor através do atrito dinâmico entre as nanopartículas e o meio no qual elas estão dispersas. Este mecanismo é denominado de relaxação de Brown [35][53][60][61].

É possível calcular o tempo de relaxação de Brown da seguinte forma [53][64]:

$$\tau_B = \frac{3V\eta}{K_B T} \quad (20)$$

Sendo η o coeficiente de viscosidade do fluido e V o volume da partícula.

É importante destacar, principalmente para o entendimento da hipertermia magnética estudada neste trabalho, que os mecanismos de relaxação de Néel e Brown podem ocorrer paralelamente em um mesmo conjunto de nanopartículas quando sujeitas a aplicação de um campo magnético, sendo que os efeitos e a influência de cada mecanismo no sistema irá depender de fatores tais como: das características físicas e magnéticas das partículas, do fluido onde as partículas se encontram [35][65]. Como os

mecanismos normalmente ocorrem em combinação, o tempo de relaxação efetivo pode ser calculado como [53][65]:

$$\frac{1}{\tau} = \frac{1}{\tau_B} + \frac{1}{\tau_N} \quad (21)$$

Onde τ_B e τ_N se referem respectivamente, ao tempo de relaxação de Brown e de Néel.

A equação 21, mostra claramente que o tempo de relaxação efetivo dominante será aquele que comportar o menor tempo [53]. Assim, o relaxamento Browniano tende ser predominante em partículas maiores (conforme equação 20) com mais de um domínio e viscosidade baixa e o relaxamento de Néel se sobressai em partículas menores (conforme equação 19) com monodomínio e com maior viscosidade [53].

Desta forma, o SAR gerado pelas nanopartícula por unidade de massa, pode ser obtido a partir dos resultados provenientes dos mecanismos de relaxação, conforme a equação 22 [53][60]:

$$SAR = \frac{1}{2} \omega \mu_0 \chi_0 H^2 \frac{\omega \tau}{1 + \omega^2 \tau^2} \quad (22)$$

Sendo ω ($\omega = 2\pi f$) e H respectivamente a frequência angular e magnitude do campo magnético aplicado. Neste caso o material é considerado um conjunto de nanopartículas com momentos magnético M cada uma orientada aleatoriamente quando ausente o campo magnético, onde χ_0 é a susceptibilidade magnética deste conjunto de nanopartículas [35][53][60]. Se tomarmos, $\omega \tau = 1$ na equação 22 o SAR é máximo, todavia, se tomarmos $\omega \tau \ll 1$, a equação 22 se reduz a:

$$SAR_{\omega \tau \ll 1} = \frac{1}{2} \omega^2 \tau \mu_0 \chi_0 H^2 \quad (23)$$

Neste caso, o SAR se torna fortemente dependente da frequência (ω) e magnitude do (H) do campo aplicado, além da susceptibilidade χ_0 inicial do material. Analogamente se tomarmos a frequência critica $\omega\tau \gg 1$ na equação 22, teremos:

$$SAR_{\omega \gg 1} = \frac{\mu_0 \chi_0 H^2}{2\tau} \quad (24)$$

Assim, para $\omega\tau \gg 1$ o SAR se torna independente da frequência (ω) e fortemente dependente da magnitude do campo magnético (H).

CAPÍTULO 3

3 MÉTODOS EXPERIMENTAIS

Neste capítulo, é apresentado um resumo das principais técnicas experimentais, utilizadas na síntese, caracterização e aplicação biológica dos nanocompósitos, α - Fe_2O_3 e Fe_3O_4 , mais precisamente sobre processo de síntese das partículas através do método hidrotérmico, assim como, serão explanados conceitos elementares e característicos das técnicas de caracterização utilizadas

3.1 Síntese Hidrotérmica – Formação dos nanoanéis e nanotubos

O método hidrotérmico é largamente utilizado para síntese de óxidos, principalmente na obtenção de nanomateriais [2][7][66][67]. Um sistema hidrotérmico trabalha em altas pressões, possibilitando que o solvente permaneça no estado líquido em temperaturas superiores a seu ponto de ebulição. Assim é possível obter uma elevação considerável da solubilidade do precursor [8][68][69][70].

Ademais, por meio da síntese hidrotérmica é possível a formação de partículas nanométricas em meio aquoso no interior de reatores ou autoclaves, onde a pressão e temperatura podem ser elevadas. Existem duas vias principais para a formação de partículas a partir da técnica hidrotérmica, a hidrólise, ou por meio da oxidação ou neutralização dos hidróxidos em metais mistos. Essas duas reações são muito semelhantes, todavia para os sais ferrosos normalmente é utilizado o primeiro método. Nesse processo, as condições de reação (tais como tipo de solvente, temperatura e tempo) têm efeitos importantes sobre o produto da reação. No processo hidrotérmico, o tamanho de partícula na cristalização é controlado principalmente pela taxa de crescimento e nucleação das partículas [8][71].

Tipicamente, em condições de alta pressão e temperatura em que ocorrem a reação, os precursores do cristal, embora mais solúveis que o cristal final, são termodinamicamente desfavoráveis. Com isto cria-se durante o processo de cristalização as condições para o crescimento do cristal menos solúvel mas termicamente mais favorável [2][8][35][52].

Na síntese hidrotérmica das partículas de α - Fe_2O_3 realizada neste trabalho, partimos de uma solução aquosa com FeCl_3 (0,04 M), Na_2SO_4 ($2,2 \times 10^{-3}$ M) e NaH_2PO_4 (H_2O), (10^{-4} M), a sequência do processo é ilustrada pela figura 19. Em um reator de 100mL, são colocados 80mL desta solução. Após, a autoclave é adicionada em um forno, onde a temperatura é mantida a 220 °C por 48h.

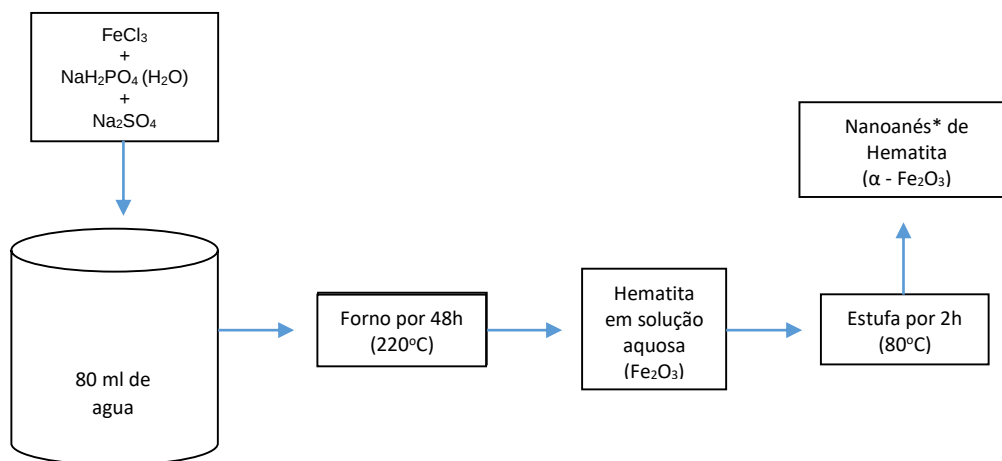


Figura 19: Esquema ilustrativo do processo de síntese hidrotérmica de nanoanéis e nanotubos.

Nestas condições os íons de Fe^{3+} em solução, reagem com o oxigênio do ar e cristalizam na forma insolúvel de cristais de hematita (α - Fe_2O_3), em uma reação química que obedece a cinética 3.1 [2][7].



Todavia, a reação conforme descrita, resultaria em partículas de formado esféricas [2][8][35]. Desta forma, para alcançar a morfologia desejada, com crescimento maior em um eixo específico e orifício interno, (figura 20) é preciso acrescentar o que pode ser chamado de catalisador de forma, e que acrescenta uma anisotropia no processo de crescimento da nanopartícula.

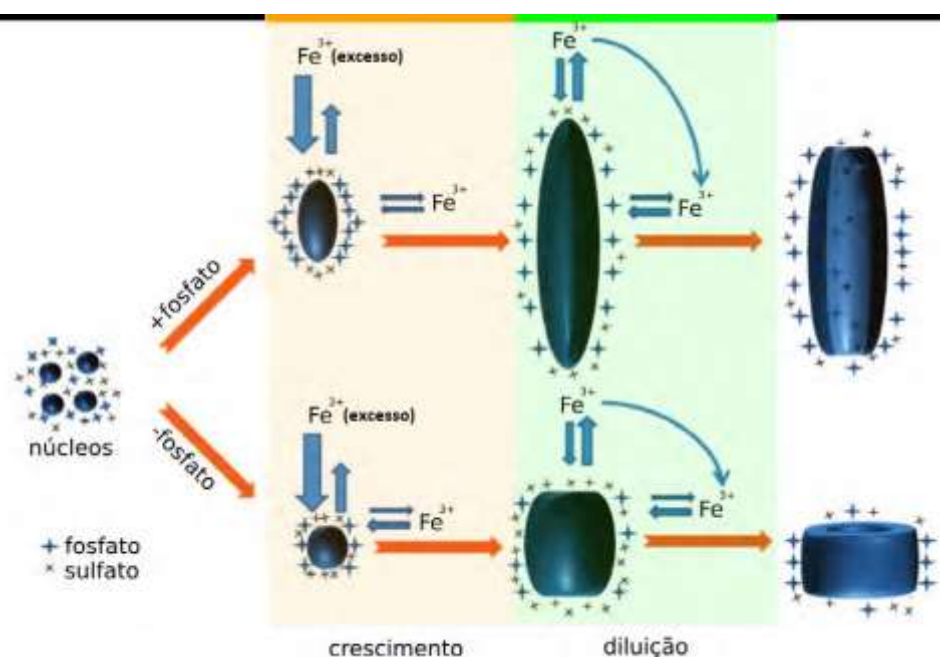


Figura 20: Esquema representativo de como a variação de fosfato determina a forma da nanopartícula de hematita (adaptado) [8].

Neste sentido, a presença de íons fosfato (PO_4^{3-}) na solução cria uma anisotropia no crescimento do cristal de hematita ao longo de um eixo específico, e com isso consegue-se uma nanopartícula no formato de anéis ou até mesmo cilindros [2][8][35].

A presença de íons fosfato é o fator crucial na formação de uma estrutura tubular, pois sua presença resulta da adsorção seletiva de íons fosfato na superfícies de partículas de hematita e sua capacidade de coordenar-se com íons férricos [7][8][52]

Esta anisotropia de crescimento é corroborada pela estrutura cristalina da hematita, isto porque, conforme representado na figura 21 temos três possíveis coordenações de hidroxilas com átomos de ferro na superfície da partícula [2][8].

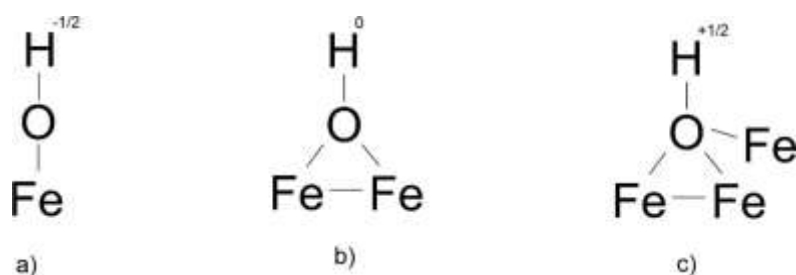


Figura 21: Coordenação do ferro: (a) coordenação simples; (b) coordenação dupla; (c) coordenação [2][72].

Para ilustrar, na tabela 2, a direção cristalina (001) não possui correspondência para hidroxilas de coordenação simples já nas direções paralelas, (001), (100) e (110) é possível identificar pares de hidroxilas simples [2][27][72].

Face	Simples	Dupla coordenação/nm ²	tripla	Simples pares/ nm ²
[100]	5,8	2,9	...	2,9
[110]	5,0	5,0	5,0	2,5
[012]	7,3	...	7,3	3,7
[104]	5,3	5,3	5,3	...
[018]	...	6,3	3,2	...
[113]	4,1	4,1	8,3	2,1
[001]	...	13,7	...	...

Tabela 2: Densidade de área de cada coordenação para alguns planos cristalinos, e densidade de pares de coordenações simples [72].

Esta característica intrínseca é essencial, pois durante a reação hidrotérmica o pH da solução é ácido (aproximadamente 2), o que favorece a formação de uma ligação entre os pares de coordenação simples, que por consequência formam uma ligação bidentada [2][72], conforme figura 22.

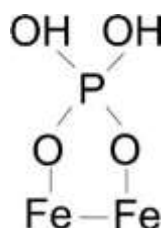


Figura 22: Ligação bidentada entre $H_2PO_4^-$ e um par de coordenação simples [72]

Isto limita a dinâmica de crescimento do cristal de hematita fazendo com que ele cresça na forma de um bastão ao longo do eixo longitudinal (figura 23) [2][7][8][52][72].

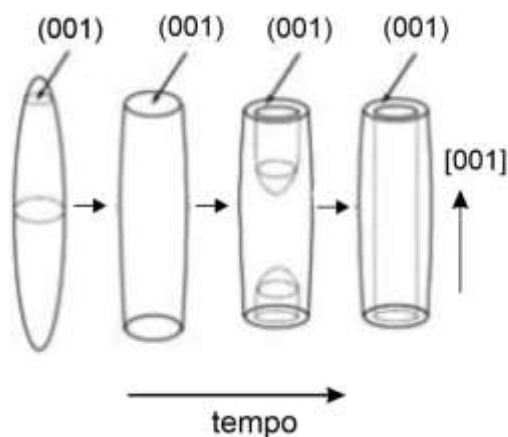


Figura 23: Morfologia de crescimento em função do tempo de nanotubos de hematita na reação hidrotérmica (adaptada)[7]

Isto ocorre pois as moléculas de água normalmente se dissociam favorecendo uma superfície recoberta por grupos hidroxilas. Por sua vez, hidroxilas simples possuem forte adsorção aos planos (110), (100) da hematita e fraca adsorção ao plano (001), em razão da falta de grupos hidroxilas individualmente coordenados neste último [25][35]

Todavia, devido presença dos íons sulfato e fosfato estes são coordenados às hidroxilas adsorvidas na superfície perpendicular aos planos (110) e (100) da hematita causando uma restrição do crescimento nestes planos, o que favorece o crescimento da partícula na direção (001) [25][35].

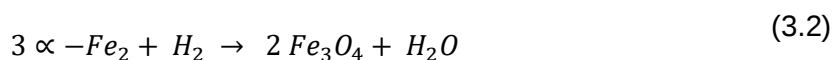
Resta destacar que, embora os íons sulfato e fosfato sejam duplamente responsáveis pela formação do crescimento anisotrópico de maneira elementar eles possuem funções diversas. Isso porque a adsorção do sulfato na hematita é menor quando comparado ao fosfato. Assim, enquanto íons fosfato atuam como um controlador de forma, para induzir o crescimento anisotrópico em formato de cápsulas, os íons sulfato favorecem a dissolução da hematita devido a sua capacidade de coordenação com íons férricos, resultando na formação do orifício interno. [7][25][35]

3.1 Reação de oxidação - Redução

Uma reação de oxidação-redução, ou reação redox, é uma reação que envolve a transferência de elétrons entre espécies químicas (os átomos, os íons ou as moléculas envolvidas na reação, resultando na mudança no número de oxidação dos elementos das substâncias envolvidas [73].

Durante uma reação de oxirredução, em determinadas espécies de materiais, pode ocorrer oxidação, que é a, a perda de elétrons, ou o processo contrário, chamado de redução onde ocorre o ganho de elétrons [73].

Partindo por exemplo da hematita, torna possível realizar o processo de redução, onde as nanopartícula de α - Fe_2O_3 (hematita) são transformadas em magnetita (Fe_3O_4), conforme cinética química (3.2).



Para que isso ocorra é necessário que o corra o ganho de elétrons, através da influência de um elemento que atue como agente redutor, sendo os agentes redutores gasoso mais comuns o gás hidrogênio (H_2) e o gás monóxido de carbono (CO) [74].

Neste processo de redução dos óxidos de ferro através da ação de um fluxo de H_2 , consiste em um processo complexo, que envolve reações heterogêneas, como sólido-gás, que correm em várias etapas. Ocorrendo díspares interfaces dentre todas fases, com mudanças simultâneas entre as fases, sem prejuízo a outras dependências nas etapas, como de transferência de calor e de massa [75].

Além disso, para que estas reações heterogêneas aconteçam, é imperioso o transporte dos reagentes à interface e dos produtos para fora dela [75].

Desta forma, é comum a utilização de fornos com fluxo de gás oxirredutor para viabilizar a ocorrência do processo com mais rapidez e controle, como no caso do presente trabalho, onde técnica de oxirredução ocorreu em um forno de fluxo, conforme descrito no subitem 4.3 do capítulo seguinte.

3.2 Microscopia Eletrônica

No início do século XX, a microscopia ótica havia atingido o limite de resolução previsto pela teoria de Abbe [76]. Naquele momento a associação e qualidades de lentes não era suficiente para observar em escalas menores. A saída veio com o avanço da física quântica, através da utilização de radiações com comprimento de onda menor.

Anda nesta época, em 1924 de Broglie formulou sua postulação da dualidade onda-partícula para elétrons, onde definiu um comprimento de onda para os elétrons que pode ser descrito como [77][78]:

$$\lambda = \frac{h}{2mv} = \sqrt{\frac{150}{V}} \quad (25)$$

Sendo λ , o comprimento de onda, V a tensão de aceleração dos elétrons, h a constante de Planck, m a massa e v velocidade dos elétrons.

A partir desta equação é possível concluir que o comprimento de onda se torna menor a medida que a tensão V aumenta. Assim, aplicando uma aceleração de elétrons a algumas dezenas de milhares de volts resulta em comprimento de onda da ordem de *ångstroms*, que é da ordem das dimensões atômicas [77][78].

Conceitos como estes, conhecidos a partir do nascimento da física quântica moderna é que se tornou possível avançar no campo da ótica eletrônica. Em 1926, Busch formulou a teoria de que campos magnéticos ou elétricos com simetria axial atuam analogamente como lentes ópticas sobre partículas carregadas, incluindo os elétrons, nasceu então a lente magnética [76][77] e com ela a construção dos microscópios eletrônicos como por exemplo, de transmissão, varredura e tunelamento.

3.2.1 Microscopia Eletrônica de Transmissão

Atualmente, a Microscopia Eletrônica de Transmissão mostra-se uma técnica fundamental para caracterização dos mais diversos materiais, com ela é possível por exemplo, visualizar a morfologia do material, identificar a estrutura cristalina, as mudanças e relações entre as fases, defeitos de empilhamento, modulações na composição química, estrutura eletrônica dentre outras informações [79].

Basicamente o funcionamento do Microscópio Eletrônico de Transmissão (MET) consiste em um sistema de iluminação (gerador de elétrons) de alta tensão. Praticamente a totalidade dos microscópios eletrônicos, utilizam um sistema de canhão de elétrons semelhantes, ainda que alguns modelos podem divergir em alguns detalhes [80]. Os elétrons emitidos percorrem um tubo no vácuo em seu interior até serem convergidos por uma lente eletromagnética, destinadas a desmagnificar o feixe de elétrons emitido, visando

controlar o diâmetro e focalizar a radiação em um feixe extremamente fino que penetra e atravessar a amostra. Ao atravessar o material a radiação eletromagnética alcança um anteparo na parte inferior do equipamento, que consiste em uma tela fosforescente, onde é formada a imagem. Em seguida os elétrons emergem da amostra com uma distribuição de intensidade e direção controladas principalmente pelas leis de difração impostas pelo arranjo cristalino dos átomos na amostra [81]. A figura 24 representa a estrutura básica do MET.

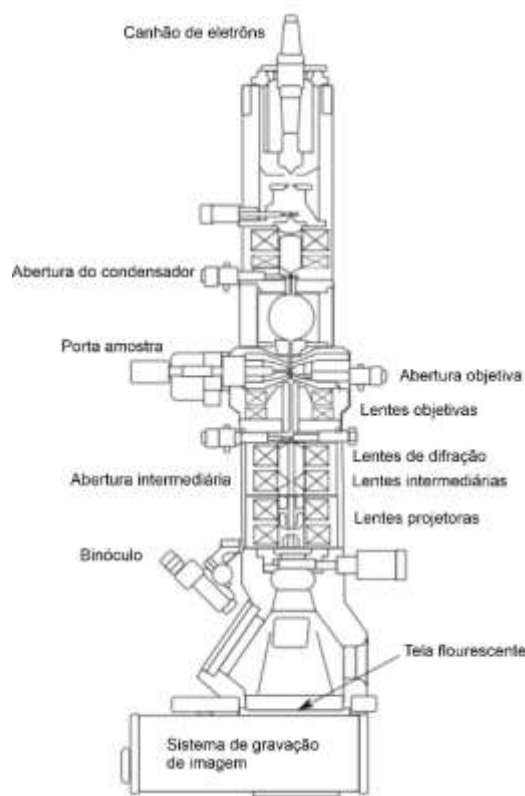


Figura 24: Representação básica das partes integrantes do Microscópio Eletrônico de Varredura(MET) (adaptado) [76].

O poder de resolução do MET, atualmente pode chegar a 0,2 nm [82], porém isso dependerá de fatores intrínsecos a amostra; quanto maior a espessura da amostra ou maior o número atômico, menor será o número de elétrons transmitidos, o que origina uma região mais escura na imagem.

Essa diferença de coloração que varia entre tons de cinza, acontece porque no MET existem basicamente três tipos de contraste, o de absorção, de difração e de fase, podem ser acionados pelo operador do equipamento [80].

No contraste de absorção, ao atravessar uma amostra os elétrons são espalhados elasticamente e são remetidos para o lado oposto, desviando em relação a direção do feixe

original [80]. Na figura 25 é possível acompanhar esse caminho, em uma amostra dividida em duas partes, “A” e “B” respectivamente com baixo e alto número atômico. Os elétrons incidentes sobre B serão mais fortemente espalhados e consequentemente retidos pelo diafragma, causando uma menor transmissão dos elétrons para o lado oposto, o que resulta na diminuição do contraste em parte da imagem [80].

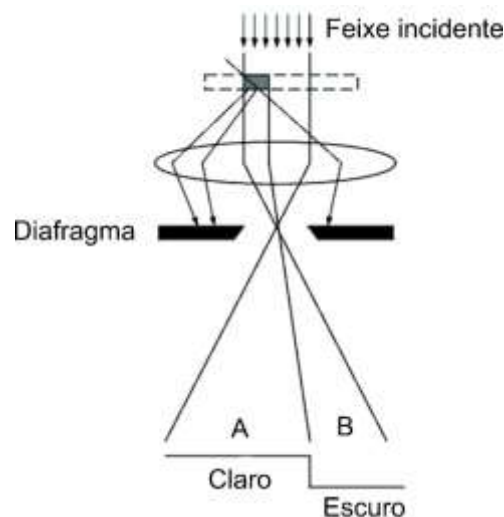


Figura 25: Representação esquemática do contraste de absorção no MET (adaptada) [51].

Ademais, este mecanismo de contraste forma imagens como ilustrada na figura 26 e são predominante utilizados na caracterização de materiais sólidos e amostras biológicas.

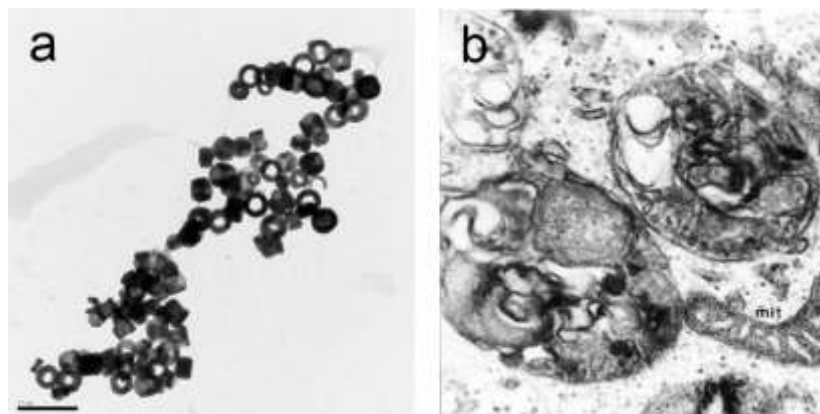


Figura 26: Imagens TEM obtidas por contraste de absorção em a) nanopartículas de magnetita deste trabalho e; b) células do sistema circulatório (hemócitos), com destaque para a identificação de uma mitocôndria (mit), (adaptada). [83]

No contraste de difração, as imagens são formadas no plano focal posterior da lente objetiva que na verdade se trata de uma figura de difração, produto de uma transformada de Fourier em relação a imagem real [80]. Neste caso, conforme mostra a figura 27, o raio incidente ao atravessar a amostra é desviado de sua trajetória natural e sofre difração, que por sua vez é captada e transformada em imagem, (figura 28 - a). Com essa técnica é possível efetuar uma análise qualitativa de fases, onde a figura de difração permitem determinar a estrutura cristalina e os respectivos parâmetros do reticulado, assim como a orientação da microrregião analisada [81].

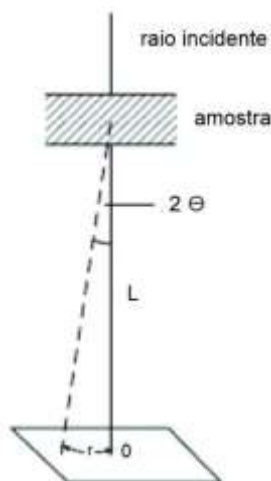


Figura 27: Representação da geometria da difração no MET (adaptada) [80]

O contraste de fase por sua vez, é muito utilizado em materiais não corados, ou totalmente transparentes, como células, tecidos finos, vírus bactérias parasitas dentre outros materiais que não fornecem bons resultados em imagens através de outras técnicas de microscopia eletrônica. Neste processo, um feixe de elétrons, após incidir na amostra, será observado como um feixe de raios eletromagnéticos, todos com a mesma intensidade, porém exibindo diferença de fase [80]. Como tais fases não são identificadas pela óptica do olho humano, a microscopia modifica esta diferença (de fase) com amplitude que a torne perceptível ao olho humano [80][81], a exemplo das imagens ilustradas na figura 28-b.

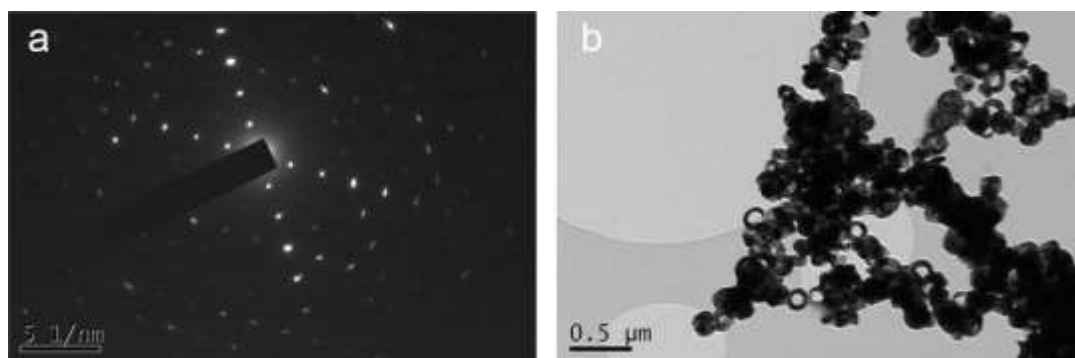


Figura 28: Imagens de MET; a) pelo método de difração, (figura de difração; e b) e pelo método de fase, através da técnica de microscopia de Lorentz, em nanopartículas desenvolvidas no presente trabalho, obtidas no laboratório de microscopia do CBPF.

No que concerne a preparação de amostras do MET, ela pode variar a depender do tipo de material; materiais biológicos sólidos por exemplo, são normalmente analisados a partir de cortes extremamente finos, os demais materiais como os analisados neste trabalho são depositados em pequenas “grades” específicas a que podem variar de tamanho ou modelo a depender do material a ser utilizado e da necessidade de cada análise.

3.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

O Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV), é um equipamento muito versátil de grande utilidade em laboratórios, sejam eles de pesquisa e/ou de aplicação, sendo um instrumento capaz de fornecer rapidamente informações de imagem e dados importantes sobre a morfologia, identificação de elementos químicos, orientação cristalina, diferenciação entre elementos, potencial elétrico, campos magnéticos localizados de uma amostra, dentre outras informações [80].

Conforme ilustrado na figura 29, o MEV é basicamente formado por uma coluna óptico-eletrônica (canhão de elétrons e sistema de demagnificação), de uma unidade de varredura, da câmara a qual está inserida a amostra, de um sistema com detectores de elétrons e de visualização da imagem.

Os elétrons disparados continuamente na amostra durante o ensaio, realizam uma varredura na superfície da amostra objeto de análise e após interagirem com a região nos fornecem informações sobre o material. Quando o feixe primário incide na amostra, parte dos elétrons se espalham e constituem um volume de interação, cuja forma depende, sobretudo, da tensão de aceleração e do número atômico do material [84]. A partir deste

volume, os elétrons e/ou ondas eletromagnéticas produzidos são utilizados para formar as imagens ou para efetuar análises físico-químicas através da técnica EDS.

Diferente do que ocorre no MET, na Microscopia Eletrônica de Varredura, as imagens se formam indiretamente, ou seja, não existe um caminho ótico entre a amostra e a imagem. Os sistemas de geração e de visualização da imagem são apartados e a imagem é consequência do mapeamento das interações que advêm entre elétrons e a superfície da amostra [80].

Para que os sinais captados se tornem efetivamente uma imagem, as partículas e/ou os raios eletromagnéticos resultantes da interação do feixe eletrônico com a amostra devem retornar à superfície da amostra e daí atingirem o detector, que pode ser de dois tipos: detector de elétrons primários e de elétrons retro espalhados. Isso porque, diferentes sinais podem ser emitidos pelo material e a possibilidade de escolha por um ou outro detector se torna pertinente e mais proveitosa. Dentre eles, o mais utilizado para obtenção da imagem de superfície são os que captam os elétrons secundários ou também chamados de elétrons retroespalhados.

Os elétrons secundários no MEV resultam da interação do feixe eletrônico com o material constituinte da amostra e compõem os sinais mais importantes no MEV [80]. Estes elétrons resultantes são de baixa energia ($<50\text{eV}$), embora possuam poder de penetração, não podem percorrer um grande trajeto dentro do material. Eles fornecem principalmente imagem originadas a partir do contraste da topografia do material, sendo suas interações as que permitem obter a melhor resolução no equipamento, por estas razões, são mais utilizados para uma análise da morfologia e superfície do material [84]. Por sua vez, os elétrons retroespalhados, são elétrons de alta energia, variando de 50eV , até o valor da energia do elétron primário, são resultantes de colisões elásticas a partir da incidência do feixe primário com o material, assim, quanto maior o número atômico médio, maior a probabilidade do elétrons retroespalhados serem emitidos para fora da amostra. Dependendo da energia do feixe incidente e do material eles podem se originar desde camadas superficiais até das mais profundas da amostra, sendo capazes de fornecer informações sobre as características de variação de composição. [77][84].

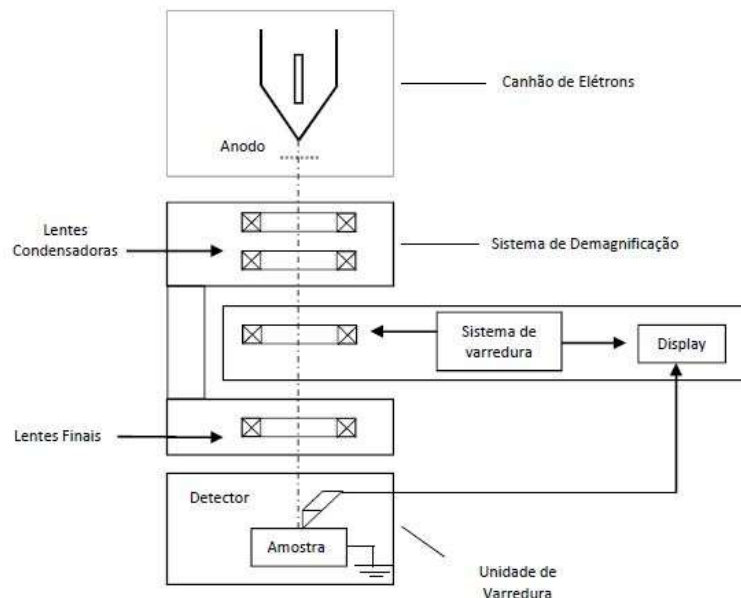


Figura 29: Representação esquemática dos principais componentes do Microscópio Eletrônico de Varredura (adaptado) [85].

3.2.3 Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDS)

A espectroscopia de raios X por dispersão de energia (EDS, também abreviada como EDX ou XEDS), é uma técnica acoplada ao microscópio eletrônico de varredura, que permite uma análise química elementar do material a ser estudado.

Seu funcionamento consiste em utilizar as funcionalidades do MEV, já mencionadas, onde uma amostra é excitada por uma fonte de elétrons de alta energia, (neste caso, o feixe de elétrons do próprio MEV), que atinge o material fazendo com que dissipe parte da energia absorvida, ejetando um elétron da camada central. Consequentemente um elétron de camada mais externa, com energia mais alta, procura preencher a “lacuna” existente, liberando a diferença de energia através da emissão de raios X (figura 30) que é captada por um sensor e posteriormente convertida em um espectro característico, vinculado ao átomo que originou a emissão [80].

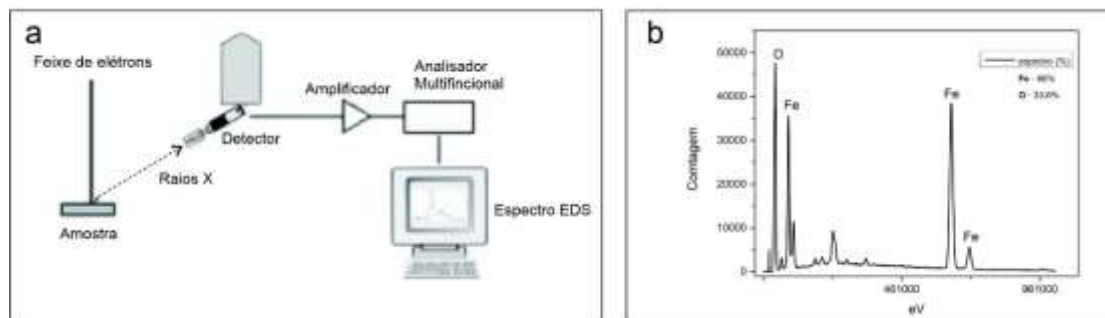


Figura 30: a) Esquema de obtenção do espectro no EDS (adaptado) [80] e; b) espectro fornecido pelo equipamento e posteriormente plotado.

Os dados obtidos permitem a realização de uma análise composicional de um determinado volume de amostra (em um ponto escolhido pelo operador), que foi excitado pela energia dos elétrons. A posição dos picos no espectro caracteriza e identifica determinado elemento, enquanto a intensidade do sinal corresponde à concentração do elemento, ambos são apontados pelo próprio sistema do MEV a partir de um vasto banco de dados que está inserido no *software* do equipamento.

3.3 Difração de Raios X

A difratometria de raios X é uma importante técnica não destrutiva e de alta versatilidade, é largamente utilizada na análise e caracterização de estruturas cristalógicas, monocristalinas ou policristalinas, tanto em materiais naturais ou sintéticos. Ela fornece informações essenciais, como, tamanho, simetria, orientação dentre outras, encontrando aplicações em diversos campos do conhecimento [86].

Nesta técnica é possível análise de materiais sólidos como pós (homogeneizado e na forma de pó finamente disperso), pastilhas, filmes finos e demais sólidos que sejam compatíveis ao porta-amostra de forma que preencha completamente sua cavidade e fique rente ao plano superior do porta-amostra.

A figura 31, ilustra os principais componentes do difratômetro de raios X.

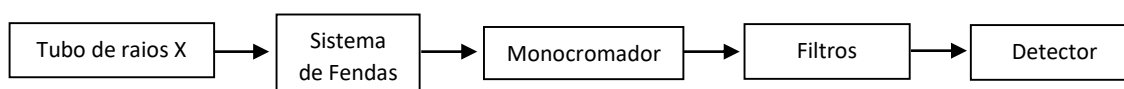


Figura 31: Componentes básicos para o funcionamento do difratômetro de Raios X

Basicamente o feixe de raios X emergentes do tubo encontram um sistema de fendas que possuem a função de limitar as divergências e controlar a divergência axial do feixe de raios X, além de influenciar na melhoria da forma dos picos do difratograma. Após a radiação encontra o monocromador, que possui a função de seletiva de permitir que apenas a radiação com o comprimento de onda de interesse chegue até detector, esta barreira é corroborada com os filtros que são normalmente formados por uma fina lâmina metálica com o objetivo de impedir que comprimentos de onda indesejados cheguem até o detector [56].

A ocorrência do fenômeno de difração de raios X, depende dos aspectos geométricos do cristal, isto é, da rede cristalina, e da disposição relativa do cristal quando sujeito à radiação incidente. Esses fatores geométricos decorrem principalmente em razão das distâncias interatômicas, do grupo espacial que caracteriza a simetria do cristal e o comprimento de onda da radiação incidente [56].

Na difração de raios X a radiação é dispersa pelos elétrons dos átomos que compõem o material, sem que ocorra mudança de comprimento de onda. Os feixes difratados são formados quando as reflexões provenientes dos planos paralelos de átomos produzem interferência construtiva.

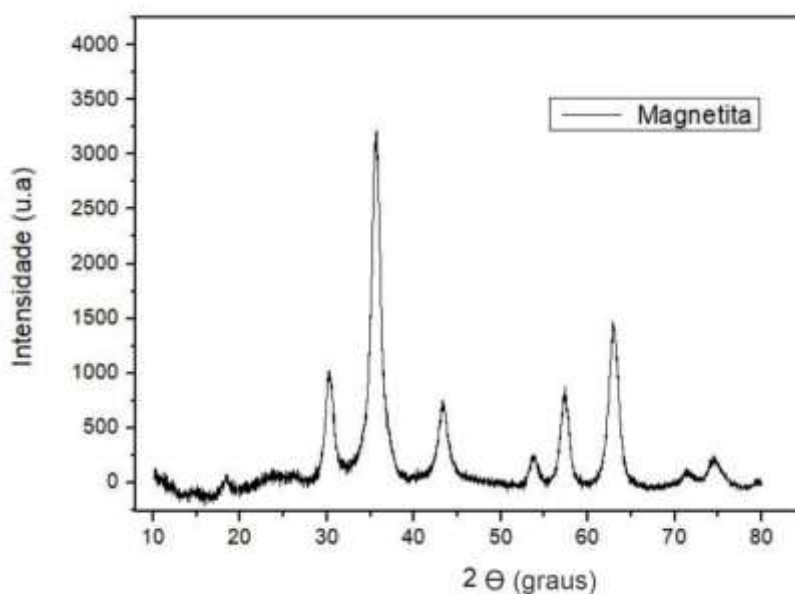


Figura 32:Resultado de um difratograma de raios X, com picos característicos de magnetita

A figura 33 mostra uma seção de um cristal com arranjos em planos paralelos, distantes e separados entre si por uma distância d_{hkl} (sendo: h ; k ; l os índices de Miller relacionados a uma determinada família de planos cristalinos) [87]. Além disso a periodicidade da rede cristalina faz com que haja planos de átomos separados por uma distância fixa nas diferentes direções do espaço [87] [88].

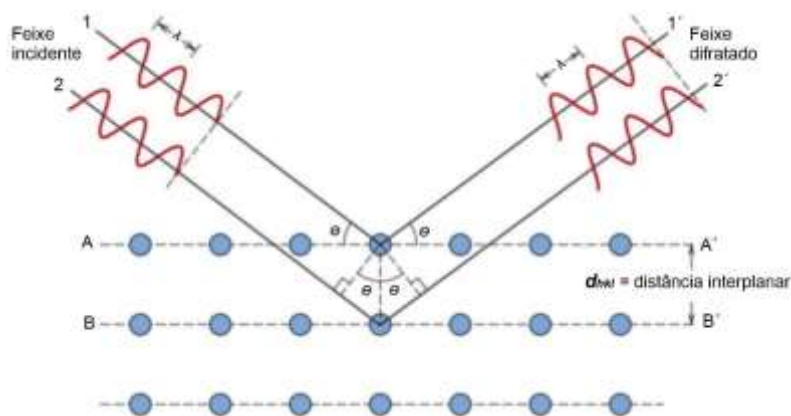


Figura 33: Esquema ilustrativo do fenômeno de difração de raios-X em um cristal (adaptado) [89].

Ainda considerando a figura 33, hipoteticamente, suponha que um feixe de raios X, paralelo e monocromático, com comprimento de onda λ , incida com um ângulo Θ em relação aos planos cristalinos paralelos. A depender do ângulo Θ , os feixes, ao incidirem nas camadas atômicas são parcialmente refletidos uma vez que o espalhamento não é totalmente elástico [87]. O feixe difratado pelo material produz como consequência, um difratograma que é interpretado através dos picos, registrados em um espectro de intensidade versus ângulos 2θ , conforme demonstrado da figura 34. A formação desses picos de difração se deve justamente à *Lei de Bragg* quando vista em nível de planos cristalinos [88].

$$n\lambda = 2d_{hkl} \sin\theta \quad (26)$$

A nível atômico, a diferença de caminho óptico entre os raios espalhados por planos adjacentes será de $2d_{hkl} \sin\theta$ [87][88], desta forma, para que ocorra uma interferência construtiva e a equação 26 seja satisfeita; é necessário que a diferença do caminho óptico seja um múltiplo inteiro de λ , ou seja, $n\lambda$ [87][89]. Quando esta relação é obedecida há o aparecimento de um pico de intensidade característico da rede cristalina [88].

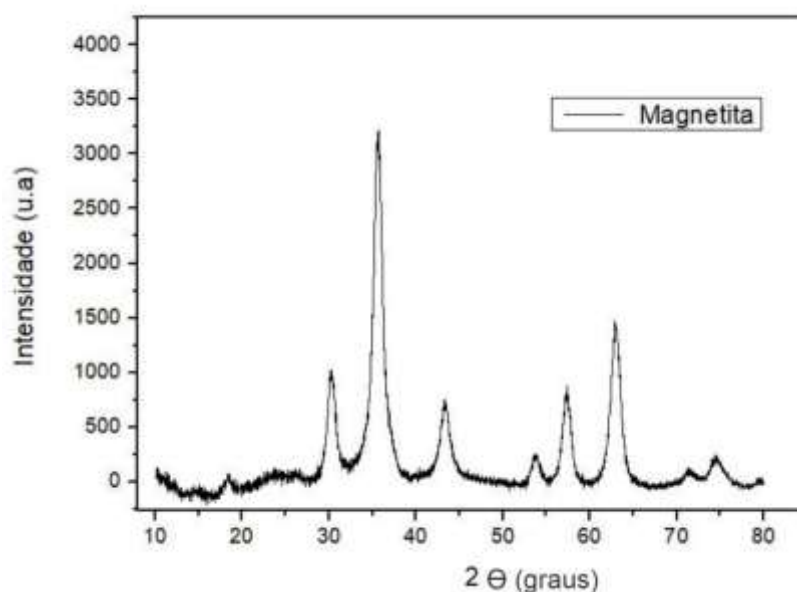


Figura 34: Resultado de um difratograma de raios X, com picos característicos de magnetita

Assim de posse do ângulo Θ e conhecendo o comprimento de onda (λ) da radiação incidente pode se determinar a distância interplacar e consequentemente a rede cristalina do material.

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

O teste de absorção de energia neste trabalho tem o objetivo de fornecer informações fundamentais para analisar a qualidade das nanoestruturas a partir do quanto cada material pode transferir de calor para determinado tecido em razão da transformação de 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 2.7.

A figura 35 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 [86].

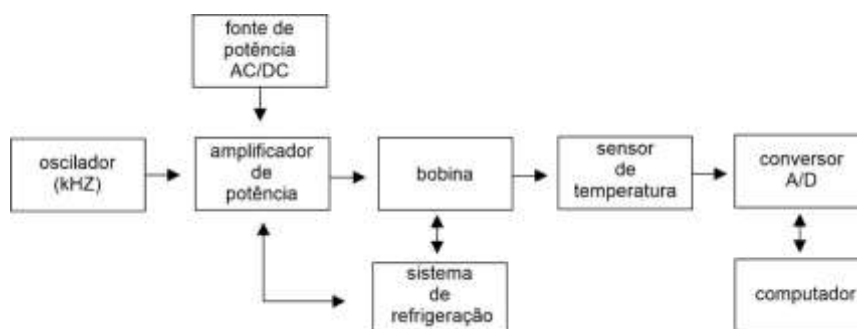


Figura 35: Diagrama de funcionamento do equipamento de hipertermia magnética em nanopartículas a fim de obter o SAR (adaptada) [6].

Para realizar a medida, uma amostra de magnetita que foi submetida ao processo de síntese e redução conforme visto anteriormente tem sua massa aferida e é diluída em água destilada ou em Polisorbato 80 ($C_{64}H_{124}O_{26}$) em seguida adicionada em um porta amostra de 5ml conforme ilustrado pela figura 36, após, o porta amostra é posicionado e alinhado no interior da bobina, onde estará sujeita a um campo magnético oscilante, com tempo, intensidade do campo e frequência previamente definidos pelo operador. A alteração da temperatura é aferida através de um sensor imerso na solução, que capta a elevação de temperatura no interior da solução que é imediatamente convertida em sinal digital.

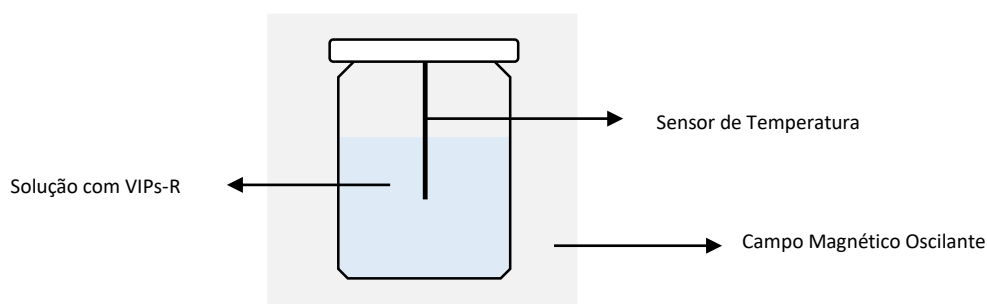


Figura 36: Representação do interior do equipamento que mede o SAR, onde uma solução de água destilada com VIPs-R é submetida a um campo magnético oscilante; sendo a elevação de temperatura detectada por um sensor.

Após a realização da medida os dados podem ser plotados e formam curvas de aquecimento como o ilustrado pela figura 37.

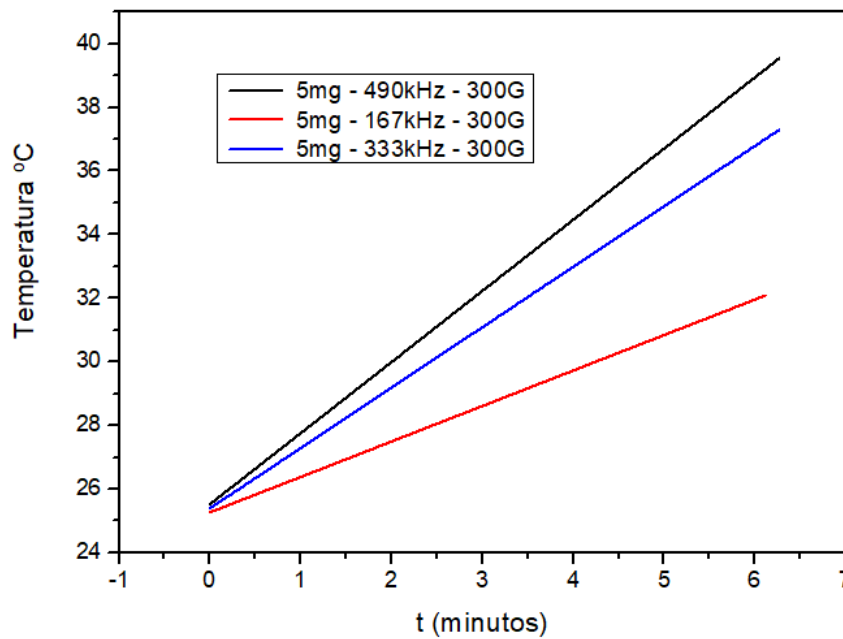


Figura 37: Exemplo de um gráfico com dados ajustados obtido a partir dos resultados de hipertermia magnética.

3.5 Magnetometria de Amostra Vibrante

Um métodos mais utilizados para estudar as características magnéticas de uma amostra, é por meio do Magnetômetro de Amostra Vibrante (do inglês, *Vibrating Sample Magnetometer* - VSM), com este equipamento é possível medir propriedades magnéticas intrínsecas de materiais, como a identificação de curvas de *histerese*, curva de magnetização em função do campo magnético aplicado, curva de aquecimento ou resfriamento, dentre outras possibilidades que vão depender da marca e modelo de equipamento.

A figura 38, representa os principais componentes de um magnetômetro, basicamente a amostra é presa à extremidade de uma haste rígida, posicionada entre bobinas de detecção³, sendo a outra extremidade presa a um alto falante que fornece a frequência de vibração na amostra. Esta frequência “ f ” pode ser controlada e amplificada através de um *lock-in* que oferece grande sensibilidade de ajuste dos parâmetros, podendo ser acessado através de um software [90]. Em razão da vibração causada pelo alto falante, ocorre a variação do fluxo magnético em relação ao tempo, em consequência, uma tensão de mesma frequência é induzida nas bobinas de detecção [20][90].

³ Vários arranjos de bobinas de detecção são possíveis, mas basicamente existem VSMs com bobinas supercondutoras ou não supercondutoras [27]. Neste trabalho foram utilizados dois modelos de VSM e apenas um com capacidade supercondutora.

$$\varepsilon = -\frac{d\phi}{dt} = \frac{d\phi}{dz} \frac{dz}{dt} \quad (27)$$
$$\varepsilon = \sigma GA 2\pi f \cos(2\pi ft) \quad (28)$$

As curvas de magnetização obtidas no VSM podem possuir características diferentes o que pode ser reflexo de vários fatores, mas também dependem das dimensões da partícula [90][91] o que é de interesse deste trabalho. Como em nanopartículas a relação superfície/volume é grande comparado com partículas consideravelmente maiores, isso pode influenciar as propriedades magnéticas das partículas analisadas [91]. Assim os

dados obtidos são importantes para que, além de caracterização das partículas, seja possível compará-las com outros resultados de materiais macroscópicos ou demais nanoestruturas sintetizadas por processos distintos do utilizado neste trabalho.

CAPÍTULO 4

4 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS E EQUIPAMENTOS

Neste capítulo, será realizada uma abordagem descritiva dos procedimentos e dos equipamentos utilizados na síntese e caracterização de nanoestruturas de hematita e magnetita.

Os dados experimentais foram extraídos das nanoestruturas sintetizadas pelo método hidrotérmico, onde todas as amostras foram identificadas pela abreviações *VIP*⁴ ou *VIPR*⁵, seguida das letras A, B ou C, onde o “R” identifica que amostra passou pelo método de oxirredução e as letras A, B e C, identificam qual a morfologia da nanoestrutura, podendo ser respectivamente, anel, tubo menor ou tubo maior, conforme ilustrado na tabela 03. A título de exemplo: *VIPR* - A (magnetita em formato de anel - amostra reduzida); *VIP*-A (hematita em formato de anel - amostra não reduzida).

Tabela 3: Classificação das nanopartículas de acordo com morfologia e tipo de material.

Morfologia	Subclasse (Tipo)
Anel	A
Tubo menor	B
Tubo maior	C

Ressalta-se que os procedimentos descritos neste capítulo foram realizados em três locais distintos; no Laboratório de Desenvolvimento de Dispositivos Multifuncionais (GDDM) da Universidade Estadual de Maringá, no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF-RJ) e mediante cooperação entre o grupo GDDM e o *Polymer Materials Engineering* (IMP) da Universidade Claude Bernard de Lyon na França, os quais são creditados aos respectivos locais em cada tópico a seguir.

4.1 Construção do reator da síntese hidrotérmica

⁴ Vortex Iron oxide Particle

⁵ Reduced vortex iron oxide particle

Para que seja possível a ocorrência do processo de cristalização da síntese hidrotérmica é necessária a utilização de um reator que proporcione a permanência do sistema durante 48h em meio aquoso sob altas temperatura e pressão.

Em um primeiro momento foram quatro tentativas frestadas de confecção de um reator que fosse adequado ao processo de síntese. Os primeiros reatores permitiam vazamento dos gases internos o que causava a diminuição da pressão e consequente desequilíbrio do sistema.

Estes primeiros protótipos de reatores, consistiam basicamente em corpo externo com tampa fixada por parafusos, ambos de liga de aço com um copo interno de silicone e tampa de silicone. A vedação do sistema entre tampa o corpo do reator era realizada por meio de retentores (*o-rings*) de silicone, os quais suportavam temperaturas de trabalho, respectivamente de até 300°.

Ainda que a síntese não atingisse temperaturas elevadas, (no máximo 220 °C), em um primeiro momento, todos os quatro protótipos de reatores não foram adequados devido ao vazamento de pressão nos retentores poliméricos, causado pela visível degradação sofrida pelas partes metálicas e retentores, além da considerável dilatação do material metálico, o que inviabilizou aquele modelo de reator e necessitou adaptações para que o sistema permanecesse pressurizado por várias horas.

Diante dessa necessidade, em parceria com o laboratório de materiais magnéticos do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF), fora desenvolvido um reator (figura 39), que proporcionasse as condições físico-químicas necessárias para a ocorrência da síntese.



Figura 39: Autoclave desenvolvido para reação hidrotérmica.

Este reator consiste principalmente em 4 partes maciças torneadas, conforme indicado na figura 39, onde a parte 1 e 2, são compostas por aço inoxidável de “Série 400⁶” de alta resistência, este material, além de oferecer excelente resistência à corrosão sob tensão, também possui baixa dilatação térmica e alta resistência à oxidação quando submetido a altas temperaturas [92], o que contribui para que a pressão interna permaneça, aproximadamente constante, sem que ocorra vazamentos. Na parte 3 e 4, o copo e tampa, foram confeccionadas a partir de um bloco maciço de Politetrafluoretileno – PTFE (Teflon®⁷), um polímero fundamentado em fluorocarbonos com múltiplas ligações entre carbono e flúor, proporcionando um material com propriedades mecânicas e químicas adequadas as necessidades do processo de síntese hidrotérmica, tais como: baixa dilatação térmica, alta resistência química e temperatura de fusão entre 320 a 340 °C [93].

Neste sistema, todas as partes são encaixadas perfeitamente de forma a minimizar qualquer espaço entre elas, com o fim de evitar o vazamento de fluidos ou gases e dispensar o uso de *o-rings*. O reator então é lavado, lacrado com 6 (seis) parafusos de aço inoxidável acoplados com arruelas de pressão e levado pela primeira vez ao forno por 5 (cinco) horas a uma temperatura de 220°C, apenas com água destilada, para propiciar a queima de impurezas adquiridas durante o processo de fabricação. Após atingir a temperatura ambiente por inércia o reator está pronto para utilização

4.2 Síntese de Nanopartículas – Método Hidrotérmico

A síntese de hidrotérmica de nanoestruturas foi realizada em um primeiro momento no CBPF e depois reproduzida no laboratório GDDM-UEM.

Como discutido na subseção 3.1, síntese hidrotérmica reproduzida neste trabalho, tem como objetivo a produção de nanopartículas de hematita de (α - Fe_2O_3) que serão posteriormente transformadas, via oxirredução, em nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4).

Para realização do processo, conforme ilustrado na figura 40, adiciona-se 80mL de água destilada no recipiente de Teflon® (figura 39 - 3 e 4) do reator que possui capacidade para 100mL, após, adiciona-se diretamente na água destilada o FeCl_3 – Cloreto de Ferro, (0,04 M), Na_2SO_4 – Sulfato de Sódio ($2,2 \times 10^{-3}$ M) e NaH_2PO_4 - Dihidrogenofosfato de Sódio (H_2O), (10^{-4} M), em seguida a tampa é vedada e a solução é agitada mecanicamente por trinta segundos.

⁶ A série 400 é a dos aços inoxidáveis ferríticos, aços magnéticos com estrutura cúbica de corpo centrado, basicamente ligas Fe-Cr.

⁷ Teflon® é um polímero de PTFE desenvolvido pela DuPont

Durante o procedimento é importante que na sequência de adição dos solutos, o Cloreto de Ferro – (FeCl_3) seja adicionado primeiro, pois observou-se durante as sínteses que por ser um material altamente higroscópico, o tempo em contato com o ar gera visivelmente um acúmulo de água, o que pode ser prejudicial ao processo de síntese e razão do aumento do volume de água no sistema.

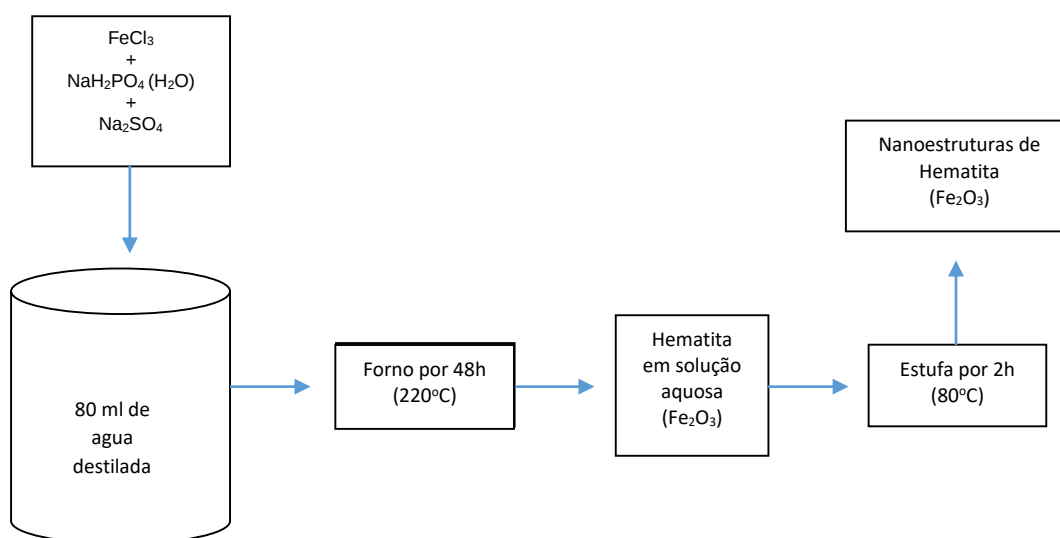


Figura 40: Esquema ilustrativo do processo de síntese hidrotérmica de nanoanéis e nanotubos.

Após, o reator é levado ao forno (figura 41), onde é submetido a uma rampa de temperatura controlada, até atingir 220°C e permanecendo por um período de 48h.



Figura 41: Forno utilizado na síntese hidrotérmica

Decorrido o período de 48h, aguarda-se o reator atingir a temperatura ambiente por inércia, as sequencia o reator é retirado do forno e o material é lavado com o objetivo de manter o PH na solução próximo ao neutro [2][70][52]. Para efetuar a lavagem, a solução

obtida no reator é transferida para um *Becker*, onde permanece em repouso por 2h até a formação de um precipitado, conforme mostra a figura 42.



Figura 42: Precipitado formado após a síntese hidrotérmica.

Após a formação do precipitado, tem início o processo de lavagem, o qual deve ser repetido por três vezes. Nele, com o auxílio de uma pipeta, a água sobre o precipitado é retirada até o limite em que visualmente seja possível perceber que as nanopartículas comecem a ser sugadas pela pipeta, nesse momento é necessário completar o *Becker* com água destilada até que se atinja novamente 80mL e adicioná-la ao agitador magnético por 5min (cinco minutos), em seguida aguarda-se a formação do precipitado e inicia-se novamente o processo.



Figura 43: Estufa utilizada para secagem das nanoestruturas de hematita.

Findada a lavagem, o precipitado é transferido para estufa de secagem (figura 43) onde permanece por 2h sob uma temperatura de 80°C. Como resultado, obtém-se um pó

avermelhado de nanopartículas basicamente formado por hematita, como mostrado na figura 44.

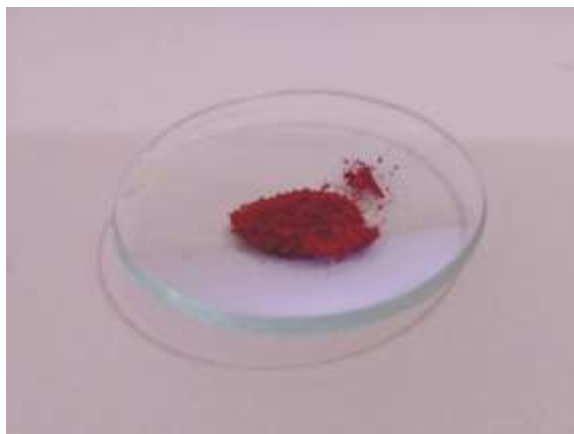


Figura 44: Partículas de hematita (VIP) após secagem.

Ademais, é importante ressaltar que a técnica de lavagem aqui utilizada é distinta da realizada em outros trabalhos que utilizam a síntese hidrotérmica, naqueles, a lavagem é efetuada por meio de uma centrífuga [2][7][8][25][52]. Neste trabalho foi observado que a técnica de lavagem em centrífuga acarretou grande perdas de material em razão da deposição de nanopartículas nas paredes dos tubos portadores de solução aquosa, motivo que a tornou inviável para os objetivos do presente trabalho.

Desta forma, a adoção da técnica de lavagem descrita acima se deu após a realização de testes onde verificou-se empiricamente, por tentativa e erro, que o *ph* da solução se tornava neutro após a terceira lavagem.

Seguindo o procedimento descrito, cada síntese produz um rendimento médio da ordem de 120mg. Após, o produto de cada síntese é catalogado com denominação “VIP” (*Vortex Iron oxide Particle*) seguido de um numero natural.

4.3 Oxirredução de nanopartículas

O material sintetizado tal como descrito no item 4.2 segue para oxirredução, onde é acondicionado em uma navícula de porcelana (figura 45-a), em seguida, o material foi inserido no interior de um forno tubular termoprogramável (figura 46), o qual permite a passagem de fluxo contínuo de gás para que a reação de oxirredução ocorra, conforme sequencia ilustrada na figura 47.

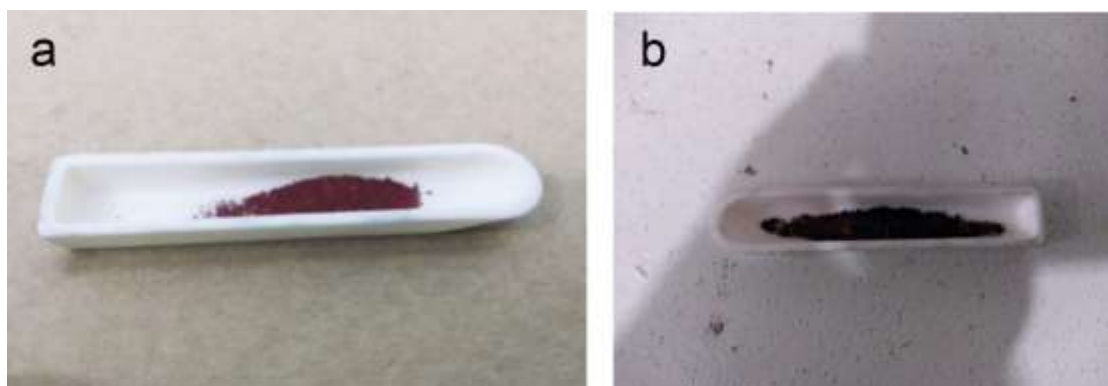


Figura 45: a) Nanopartículas de hematita produto da síntese hidrotérmica; b) nanopartículas de magnetita após o processo de oxirredução.

No interior do forno, as nanopartículas de hematita foram submetidas a um tratamento térmico com elevação progressiva de temperatura de 10°C por minuto até atingir 400 °C, permanecendo nesta temperatura durante 1h. Todo o processo ocorreu sob fluxo de uma mistura de gases, composto por 90% argônio e 10% hidrogênio, com uma taxa de 120ml/min. O fluxo foi mantido durante toda a rampa de aquecimento e resfriamento até temperatura ambiente, garantindo que em nenhum momento as partículas fossem expostas em altas temperaturas à atmosfera.

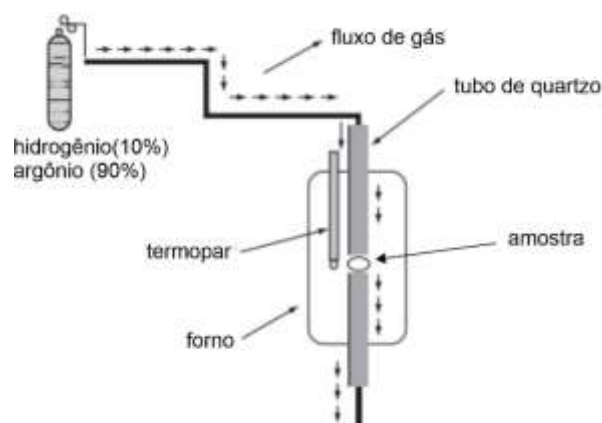


Figura 46: Ilustração esquemática do forno de fluxo termo programável utilizado na oxirredução (adaptado)[81]

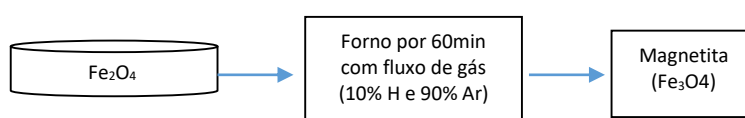


Figura 47: Ordem do procedimento de oxirredução

Ao término do processo de redução, as nanopartícula alteram de cor, passando do vermelho característico da hematita para o tom escuro como mostrado na figuras 45-b e 48 [72]. Como já mencionado no início deste capítulo, com o intuito de padronizar a nomenclatura do início do processo as partículas receberam denominação “VIPR” (*Reduce Vortex Iron oxide Particle*) seguida de um número natural.

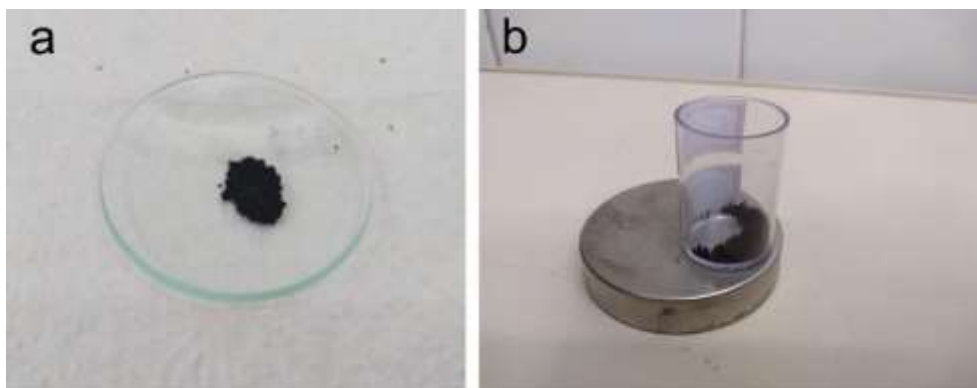


Figura 48: a) Nanopartículas de magnetita, após a redução (VIPR) e; b) sob a influência de um imã.

Em seguida o material segue para primeira análise no Microscópio Eletrônico de Varredura, caso as nanopartículas sejam viáveis, ou seja, possua a morfologia esperada, de anel ou tubo, seguem para caracterização em outros equipamentos, conforme descritos nos tópicos subsequentes.

4.4 Microscopia Eletrônica de Transmissão

As microscopias foram realizadas em dois equipamentos distintos, utilizando um TEM (Transmission Electron Microscope) de alta resolução JEOL 2100F- 200KV no LABNANO – Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas – CBPF (figura 49-A) e um TEM, JEOL JEM 1400 de alta resolução, com voltagem de aceleração de até 120 Kv, do Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP) da Universidade Estadual de Maringá (figura 49-B).

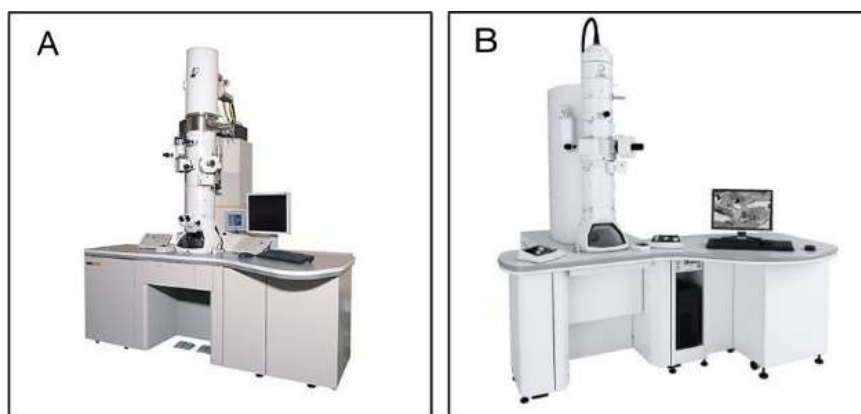


Figura 49: Modelo de Microscópio Eletrônico de Trasmissão utilizados no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (A) e na Universidade Estadual de Maringá (B). Fonte JEOL [104].

Para que determinado material possa ser analisado no MET, ele requer uma cuidadosa preparação. Por isso, materiais com características distintas, demandam técnicas de preparação distintas, como no caso de amostras biológicas sólidas, onde podem ser feitas análises através de cortes ultrafinos de forma a preservar as propriedades originais durante a análise.

Na realização das medidas, uma pequena quantidade (<0,3 miligramas) do nanocompósito foi adicionada em 5 ml de água destilada, em seguida, através de uma ponta ultrassônica a solução foi submetida a agitação por 1 (um) minuto, com o objetivo de separar as nanopartículas e diminuir o número de aglomerados que eventualmente tenham se formado, na sequência, com o auxílio de uma pipeta uma gota da solução é extraída e depositada em uma grade com substrato de carbono, específica para realização da medida.

4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

As imagens obtidas por meio da técnica de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas no Laboratório de Microscopia Eletrônica de Duplo Feixe, parte integrante do COMCAP (Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa) da UEM, microscópio FEI Scios é um microscópio de varredura do tipo Crossbeam (figura 50).



Figura 50: Foto do microscópio eletrônico de varredura em que foram realizadas as medidas. Fonte UEM [95]

Para realização das medidas, similarmente ao procedimento de preparação do TEM, uma pequena quantidade do material é colocada em suspensão, onde são adicionados em 5 ml de água destilada ou propanona (acetona), em seguida através de uma ponta ultrassônica a solução foi submetida a agitação por 1 minuto, com o objetivo de separar as nanopartículas e diminuir o número de aglomerados que possam ter se formado, na sequência, com o auxílio de uma pipeta foram adicionadas duas gotas da solução em suportes cilíndricos de alumínio os quais foram previamente recobertos com uma fina camada de *Mica*⁸, está por sua vez tem a função de auxílio na obtenção de imagens de alta qualidade, em razão das características dos materiais que a compõe, sendo de fácil clivagem, (o que permite a separação em lâminas muito finas); alta flexibilidade; baixa condutividade térmica e elétrica [94].

Após a secagem, os suportes foram metalizados com uma fina camada de ouro no interior de uma câmara de vácuo marca Bal-Tec, modelo SCD 050 Sputter Coater, pertencente ao Complexo de Centrais de Apoio à Pesquisa (COMCAP). Dessa maneira, após incidência do feixe de elétrons, e da varredura da superfície do nanocompósito, foram obtidas as micrografias através do detector de elétrons secundários.

4.6 Difração de Raios X

⁸ Mica, é um termo genérico aplicado ao grupo dos minerais constituído por silicatos hidratados de alumínio, potássio, sódio, ferro, magnésio e, por vezes, lítio, cristalizado no sistema monoclinico, com diferentes composições químicas e propriedades físicas [24].

A análise por difratometria de raios X foram realizadas por meio do difratômetro de raios X Shimadzu modelo XRD-7000, com radiação de $K\alpha$ com tubo de Cu pertencente ao Grupo de Desenvolvimento de Dispositivos Multifuncionais – GDDM/ UEM (figura 51).



Figura 51: Difratômetro de raios X pertencente ao GDDM-UEM

Tais medidas foram realizadas com uma velocidade de varredura de $2^{\circ}\text{C}/\text{min}$, operando na geometria convencional $\theta-2\theta$. A análise se deu, inicialmente nas partículas de hematita, logo após a síntese hidrotérmica e após a oxirredução nas partículas de magnetita.

Para realização da análise as nanoestruturas foram utilizadas na forma sólida (homogeneizado e na forma de pó finamente disperso) onde foram adicionadas na cavidade de um porta-amostra de forma que preencha completamente a cavidade do porta-amostra e fique rente ao plano superior do mesmo.

4.7 Magnetometria de Amostra Vibrante

Os dados referentes a magnetometria de amostra vibrante foram obtidas através de um magnetômetro (figura 52) pertencente ao laboratório do Grupo de Desenvolvimento de Dispositivos Multifuncionais (GDDM-UEM).

Através do mencionado equipamento, foram obtidas curvas de magnetização das nanoestruturas VIPR-A, B e C, submetidas a temperaturas de 5 K, 7 K e 273 K.



Figura 52: a) Porta amostra; b) e c) Magnetômetro utilizado pertencente ao Grupo GDDM-UEM.

Para realização da medida, inicialmente foi aferida a massa das nanopartículas de magnetita em sua forma sólida (pó fino). Conforme já mencionado na seção 3.5 e ilustrado nas figuras 38 e 52-a, a amostra é fixada em um porta amostra acoplado na extremidade de uma vareta não magnética e posicionada entre as bobinas captadoras do equipamento, onde é submetida a uma frequência de vibração, produzindo um campo magnético oscilante e consequentemente gerando uma tensão alternada induzida nas bobinas captadoras. Posteriormente os sinais são lidos pelo computador que através de processamento de dados, forneceu informações sobre a magnetização (M) em função do campo magnético (H).

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

As medidas de SAR foram realizadas em um dois equipamentos distintos, sendo, DM100 series da *Nano Scale Biomagnetics* com uma frequência de 307 KHz e um campo magnético oscilante máximo de 200 Oe pertencente ao LABNANO – Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas – CBPF e D5 Series da *Nano Scale Biomagnetics* do Polymer Materials Engineering (IMP) da Universidade Claude Bernard de Lyon na França

Foram realizados testes em nanoestruturas do tipo VIPR-A, B e C, submetidas a campos de 100G, 200G e 300G e frequência de 167 kHz, 333kHz e 490kHz. Para isso, 5mg do material foram adicionados em um porta amostra (conforme mencionado na seção 3.4) contendo 5ml de água destilada (figura 36), onde foram submetidas aos respectivos campos magnéticos e frequências, previamente selecionadas pelo operador.

CAPÍTULO 5

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Capítulo dedicado a exposição e discussão dos resultados obtidos durante o desenvolvimento do presente trabalho.

5.1 Microscopia Eletrônica de Transmissão

Com o objetivo de identificar a morfologia das nanoestruturas, o material foi submetido a análise de Microscopia Eletrônica de Varredura, a qual, foi realizada em dois momentos distintos, após a síntese hidrotérmica e após a oxirredução. A primeira para identificar a ocorrência de formação de nanoestruturas que obedecem a anisotropia de forma esperada, com crescimento em formato de anel ou tubo e demais informações de sua superfície, como a eventual formação de aglomerados ou destruição de partículas durante a manipulação, assim como, outras informações que fossem identificáveis através de imagens de alta resolução. Em um segundo momento, imediatamente após a oxirredução, foram obtidas imagens, principalmente para observar possíveis efeitos, em razão de altas temperatura, na morfologia do material como por exemplo a destruição ou fusão entre partículas e/ou aglomerados.

A ilustração abaixo (figura 53) proveniente de uma microscopia eletrônica de transmissão de campo escuro realizada em uma VIPR- A (*Reduce Vortex Iron oxide Particle*), obtida no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas –CBPF, mostra uma nanopartícula produzida neste trabalho e suas respectivas dimensões. Sendo melhor representada pela ilustração gráfica obtida a partir do software *ImageJ*®. Nela é possível identificar, que a nanopartícula em questão possui orifício interno e formado de anel/tubo, com dimensões que variam entre 200nm (altura) e 400 nm (diâmetro). Este resultado está em conformidade com os obtidos em outros trabalhos [2][7][8][52], sobretudo, com o resultado apresentado por JIA, C. C. et al [7], em seu estudo que inaugurou a produção de nanoanéis e nanotubos, onde as partículas anelares possuíam dimensões na faixa de 200nm, assim como o obtido no presente trabalho. Além disso a figura 53 - b, evidencia que a nanopartícula possui as laterais externas e internas ao furo com coloração mais brilhante, o que é reflexo do número relativamente grande de átomos em relação ao outras partes do nanoanel [7][8][24].

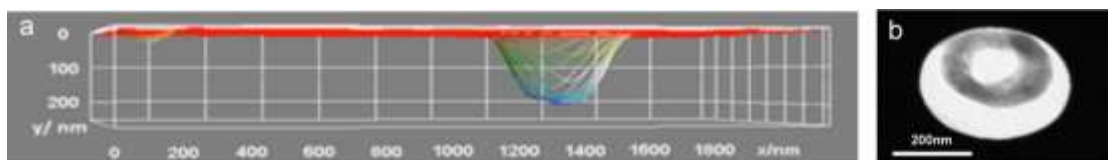


Figura 53: Representação esquemática das dimensões da VIP-R, comprimento e diâmetro; por meio do software “ImageJ”; b) a partir de Imagem de Microscopia Eletrônica de Transmissão.

Na figura 54, são apresentadas um conjunto de imagens de nanopartículas reduzidas (a,b e c)⁹, obtidas no LABNANO - CBPF e não reduzidas (d, e e f)¹⁰ obtidas no COMCAP – UEM. De acordo com as imagens obtidas em ambos laboratórios, é possível identificar que as nanopartículas apresentaram morfologia anelar dentro das dimensões que se enquadram naquelas esperadas para o aparecimento de efeitos quânticos, como o *vórtex* (ver tópico 2.5). Isto porque, as partículas com orifício no centro e dimensões entre 70nm e 400nm podem propiciar o aparecimento do *vórtex* magnético, que por sua vez pode potencializar os efeitos quânticos que provem da nanoestrutura, entre eles a hipertermia magnética [25][52].

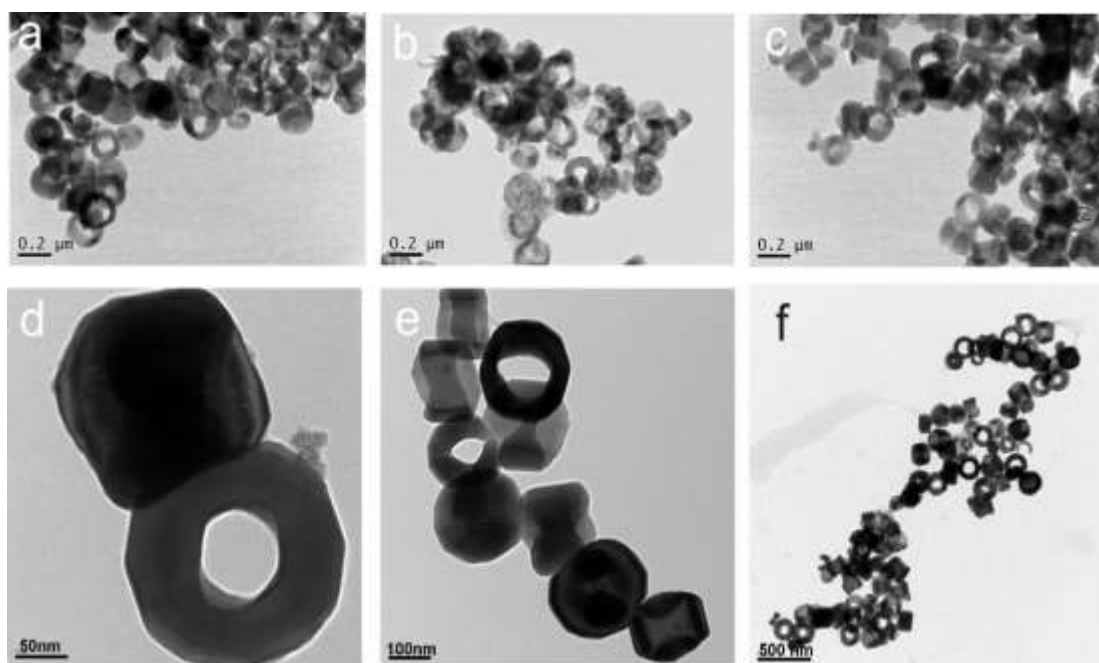


Figura 54: Imagens de Microscopia Eletrônica de Transmissão;(a, b, c) Imagem de nanopartículas reduzidas obtidas no LABNANO - CBPF; (d,e,f) Imagem de nanopartículas não reduzidas obtidas no COMCAP – UEM.

⁹ A síntese foi realizada completamente nos Laboratórios do CBPF.

¹⁰ A síntese foi realizada completamente nos Laboratórios do GDDM-UEM.

Assim, através das imagens **d**, **e** e **f**, é possível observar que a síntese hidrotérmica ocorreu conforme planejado, formando nanoestruturas com orifício interno. Corrobora-se a isso as imagens **a**, **b** e **c**, as quais evidenciam que as nanopartículas submetidas ao processo de oxirredução mantiveram seu “*status quo*” anterior a oxirredução, ou seja, sua morfologia não foi afetada pelas altas temperaturas¹¹, e que as condições de atmosfera controlada e temperatura ocorridas na oxirredução, não ofereceu efeito destrutivo ou modificativo no formato das nanopartículas, assim como observado nas imagens de TEM realizadas em outros trabalhos [2][7][8][25][52].

5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

Os resultados obtidos por meio da Microscopia Eletrônica de Varredura, buscaram a princípio, identificar a morfologia das nanopartícula, sua regularidade de crescimento na formação dos tubos e/ou anéis e orifícios, identificar o material que as compõe, assim como a influência dos íons sulfato e fosfato na anisotropia de crescimento das nanoestruturas.

A análise ocorreu em nanoestruturas produzidas integralmente no laboratório do COMCAP-UEM e foram realizadas logo após a síntese hidrotérmica e a oxirredução. Para realização das análises, inicialmente uma pequena quantidade do nanocompósito (<3mg) foi adicionada em 5 ml de água destilada, em seguida a solução foi submetida a agitação mecânica, através de uma ponta ultrassônica por um minuto, esta última, com o objetivo de separar as nanopartículas umas das outras e mantê-las em suspensão¹². Após, com o auxílio de uma pipeta, foram adicionadas duas gotas da solução em suportes cilíndricos de alumínio que foram previamente recobertos com uma fina camada de mica¹³, a qual serve de auxílio na obtenção de imagens de alta resolução em razão das características dos materiais que a compõe, sendo de fácil clivagem, (o que permite a separação em lâminas muito finas); alta flexibilidade; baixa condutividade térmica e elétrica [94]. Em seguida os suportes seguem para a estufa de secagem, onde permanecem por 10 (dez) minutos a uma temperatura de 60°C. Posteriormente o conjunto já seco segue para o processo de metalização, onde recebem uma fina camada de ouro no interior de uma câmara de vácuo marca Bal-Tec, modelo SCD 050 *Sputter Coater*, pertencente ao Complexo de Centrais de

¹¹ Temperatura limite obtida na oxirredução foi de 400° C (vide seção 4.3).

¹² A suspensão consiste em mistura heterogênea de uma substância sólida distribuída em um líquido, onde o sólido não é dissolvido no líquido [105].

¹³ Mica, do latim *micare* (brilho), é um termo genérico aplicado ao grupo dos minerais constituído por silicatos hidratados de alumínio, potássio, sódio, ferro, magnésio e, por vezes, lítio, cristalizado no sistema monoclinico, com diferentes composições químicas e propriedades físicas [94].

Apoio à Pesquisa (COMCAP). Dessa maneira, após incidência do feixe de elétrons, e da varredura da superfície do nanocompósito, foram obtidas imagens de alta resolução, conforme identificadas na figura 55 e 56.

A tabela 4 ilustra as classificações das partículas com as concentrações de fosfato e sulfato utilizados na síntese das nanoestruturas ilustradas na figura 55.

Tabela 4: Representação da contribuição da concentração de Na_2SO_4 , na morfologia da nanopartícula

Concentração de Na_2SO_4 (g)	Concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (g)	Tipo
0,0035	0,0009	A
0,004	0,0012	B
0,00624	0,0031	C

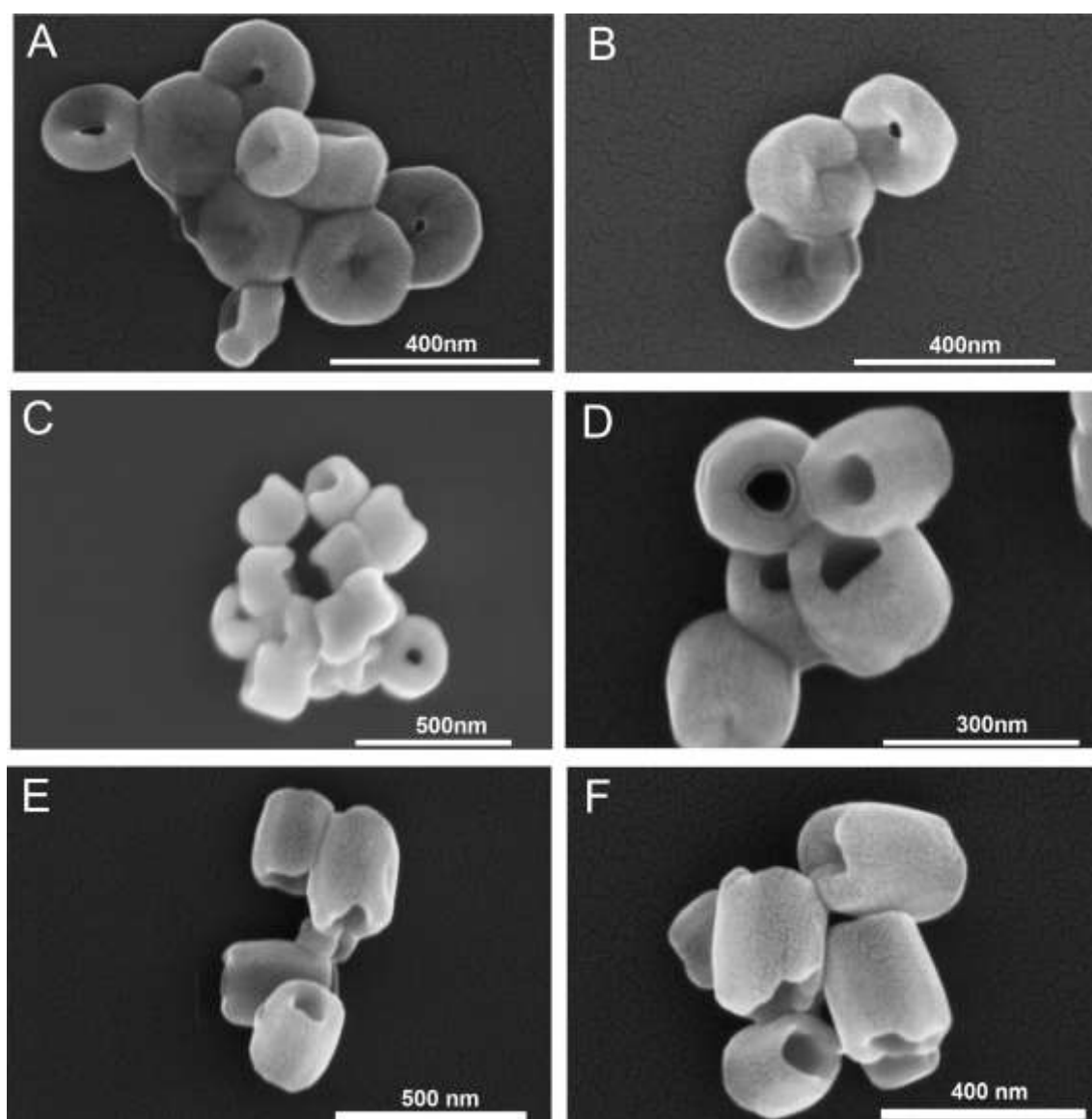


Figura 55: Microscopia Eletrônica de Varredura das partículas sintetizadas não reduzidas. (A e B) partículas VIP-A; (C e D) partícula VIP-B; (E e F) partícula VIP-C.

Nesta primeira análise, buscou-se analisar a morfologia a partir da influência das concentrações de (sulfato) Na_2SO_4 e fosfato (NaH_2PO_4).

As imagens da figura 55 foram realizadas antes da oxirredução e permitiram identificar e determinar, que as partículas possuem formato crescente em A, B e C, sendo respectivamente nanopartículas, VIPA, VIPB e VIPC, ou seja, com formato variando de anel até tubo, além de possuir orifício interno crescente.

Através da correlação entre as concentrações da tabela 4 e as imagens da figura 55, é nítida a influência dos íons fosfato e sulfato na formação da nanoestrutura, assim como explicado na seção 3.1.

Neste sentido, é possível identificar a existência da intrínseca relação entre a anisotropia de crescimento, responsável pela alteração controlada da morfologia, com a variação da concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ e Na_2SO_4 . Ou seja, a partir da correlação das concentrações utilizadas na síntese hidrotérmica e imagens obtidas no MEV, é possível identificar que os ânions fosfato e sulfato agem em conjunto e são responsáveis pelo o processo de anisotropia de formação na nanoestrutura, sendo os íons fosfato (PO_4^{3-}) os principais causadores do crescimento evolutivo das partículas a medida que sua concentração aumentada, já os íons sulfato (SO_4), são responsáveis pela formação do orifício da nanoestrutura [8][25][35][52].

Ademais, embora estudos anteriores que não utilizam a síntese hidrotérmica [96] mostrarem que na dissolução da hematita não evidenciem a ocorrência preferencialmente em faces de cristal específicas, neste trabalho e demais trabalhos anteriores que utilizam a síntese hidrotérmica [7][8][25] foi identificado que adsorção seletiva de íons fosfato favorece a dissolução em eixo longitudinal e faz com que o tubo de hematita cresça analogamente a um bastão, conforme vemos nas imagens da figuras 55 - C e 56 – E e F.

De modo análogo, a tabela 5 ilustra as classificações das partículas com as concentrações de fosfato e sulfato utilizados na síntese das nanoestruturas ilustradas na figura 56.

Porém, neste caso, as concentrações de sulfato se mantiveram constantes. Isto porque as nanoestruturas submetidas a oxirredução foram apenas aquelas selecionadas após análises morfológicas de microscopia eletrônica de varredura. Assim, durante as sínteses, observou-se empiricamente, tendo como base o diâmetro medido dos orifícios das nanoestruturas obtidas em outros trabalhos [06][07][25][35][66], que o melhor resultado obtido para a formação dos orifícios internos foi obtido como a concentração de 0,00624 g de Na_2SO_4 .

Tabela 5: Representação da contribuição da concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, na morfologia da nanopartícula.

Concentração de Na_2SO_4 (g)	Concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (g)	Tipo
0,00624	0,00100	A
0,00624	0,00198	B
0,00624	0,00370	C

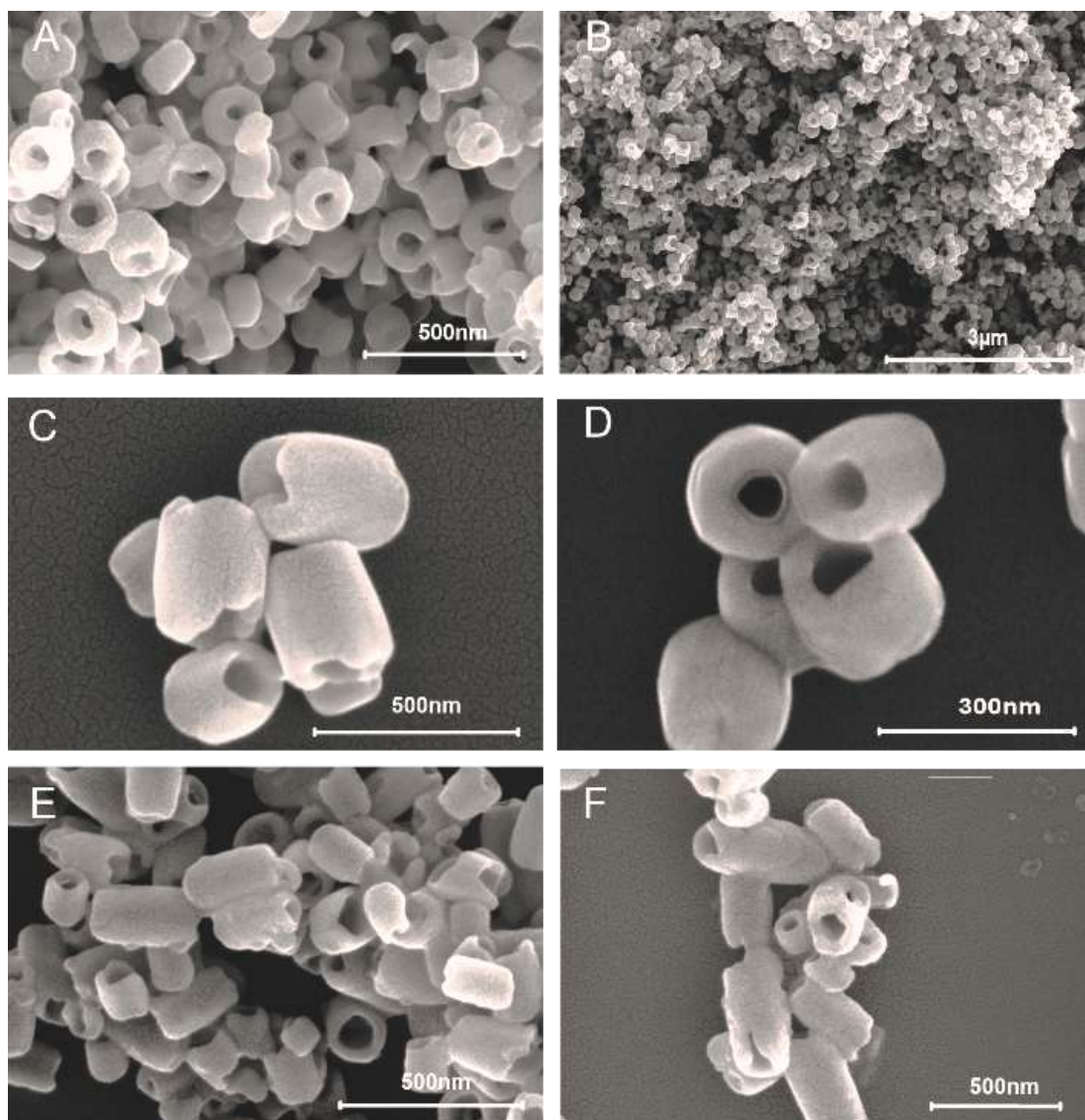


Figura 56: Imagem de Microscopia Eletrônica de Varredura de nanopartículas de óxido de ferro reduzidas (magnetita) preparadas por reação hidrotérmica: (A) e (B) partículas de nanoanéis; (C) e (D) intermediário entre o anel e o tubo; (E) e (F) nanonubo.

Analogamente ao que observou-se na microscopia eletrônica de transmissão, as imagens de MEV (figura 56) mostram que as nanoestruturas submetidas ao processo de oxirredução mantiveram sua morfologia, como também, não foram observadas circunstâncias que potencialmente possam influenciar na qualidade esperada das nanoestruturas, como fusões entre partículas, desaparecimento no orifício interno, quebra e porosidade. Isto é um forte indicativo de que as condições de pressão e temperatura ocorridas na oxirredução, não ofereceram efeito destrutivo ou modificativo no formato na morfologia do material.

Além disso, como observado na tabela 4 e figura 55, é possível identificar nas nanoestruturas da figura 56 a ocorrência da modificação morfológica da nanopartícula,

entre anel e tubo, a partir do aumento da variação da concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, sendo este o responsável pelo crescimento encapsulado da partícula. [6][7][25][35]. Além disso, como a concentração de Na_2SO_4 foi constante não houve grandes alterações na formação do orifício interno da nanoestrutura.

Ainda com o intuito de observar a tendência de crescimento das nanoestruturas, foram realizadas histogramas¹⁴ em VIPs, A, e C, os quais foram divididos em diâmetro total, diâmetro interno (furo) e comprimento externo (parede externa), conforme, figuras 57 à 65 listadas abaixo:

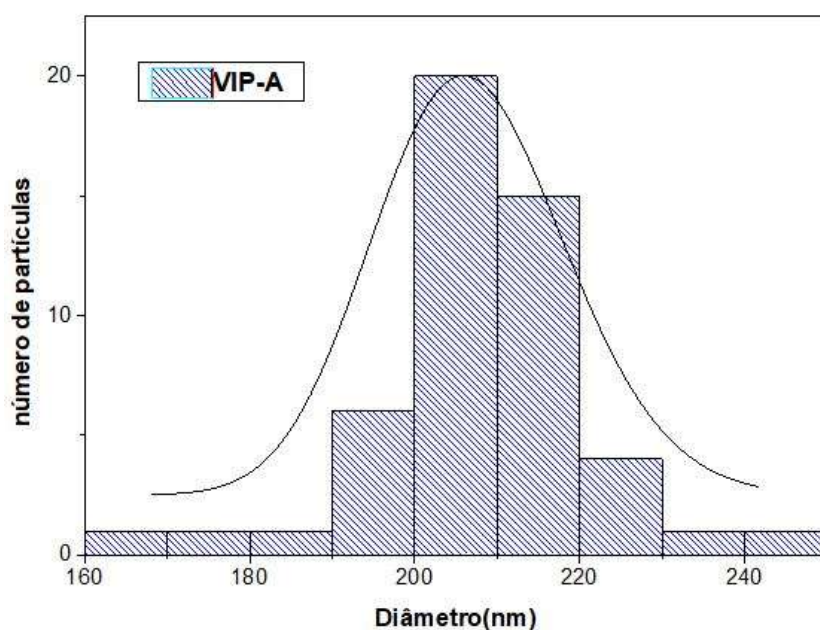


Figura 57: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-A) em relação ao diâmetro total.

¹⁴ Para realização dos histogramas, foram utilizadas imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura, obtidas em nanoestruturas não reduzidas (VIPs)

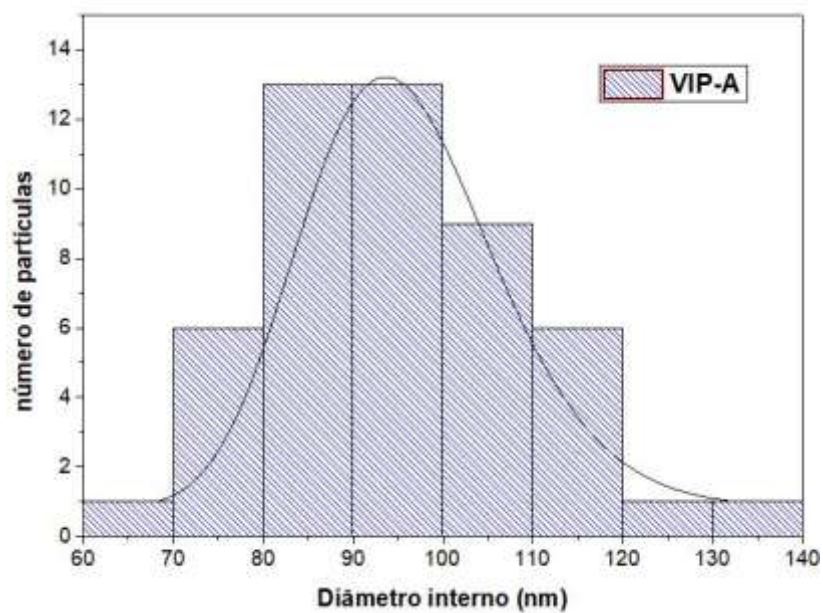


Figura 58: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-A) em relação ao diâmetro interno (furo).

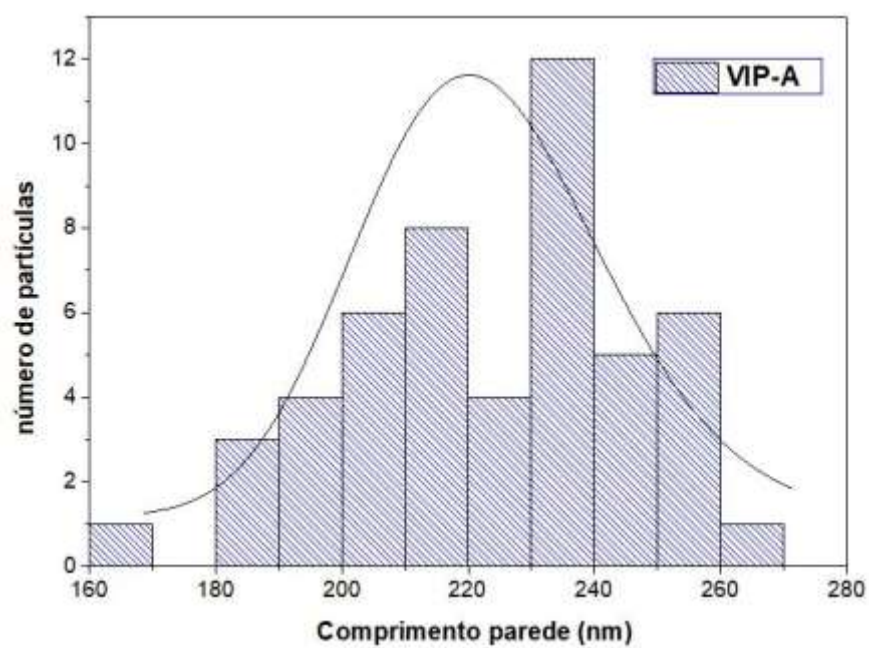


Figura 59: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-A) em relação ao comprimento externo da parede.

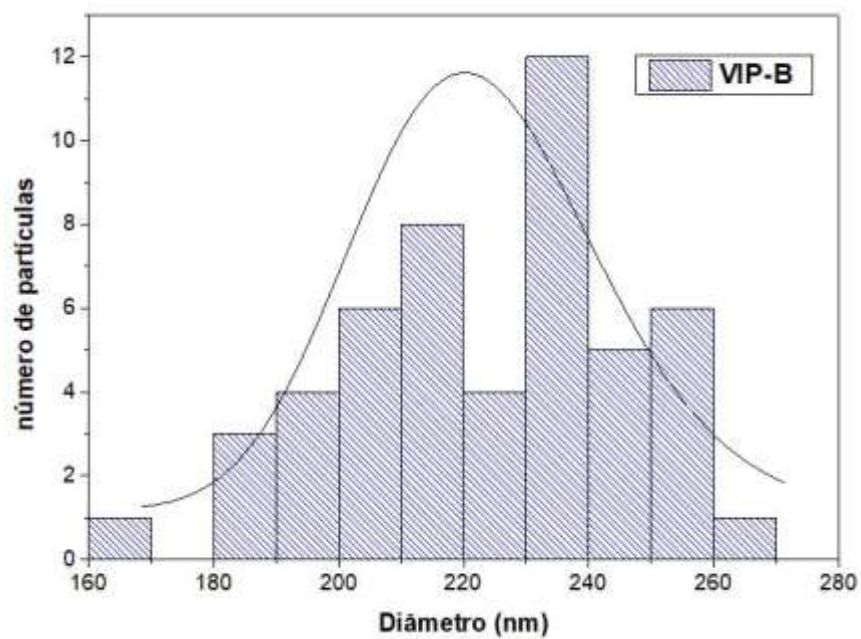


Figura 60: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-B) em relação ao diâmetro total.

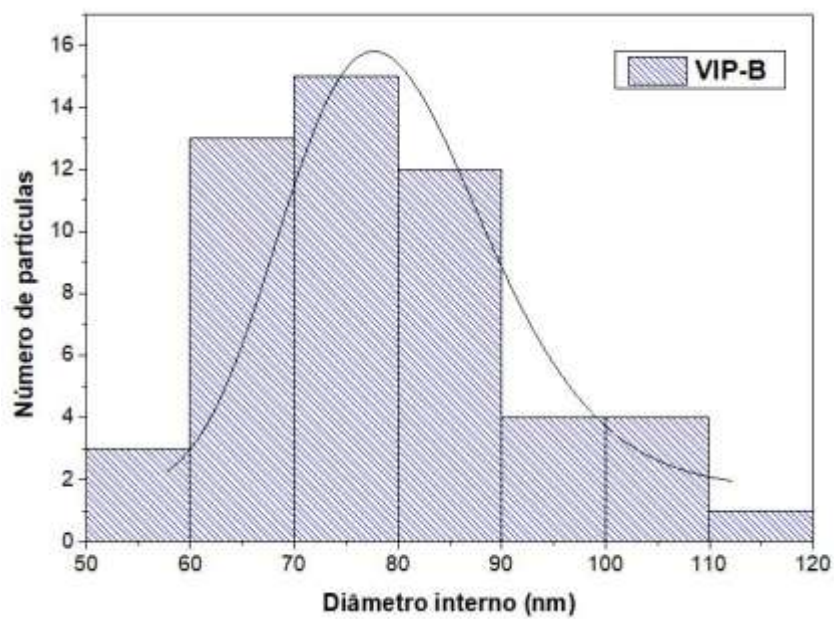


Figura 61: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-B) em relação ao diâmetro interno (furo).

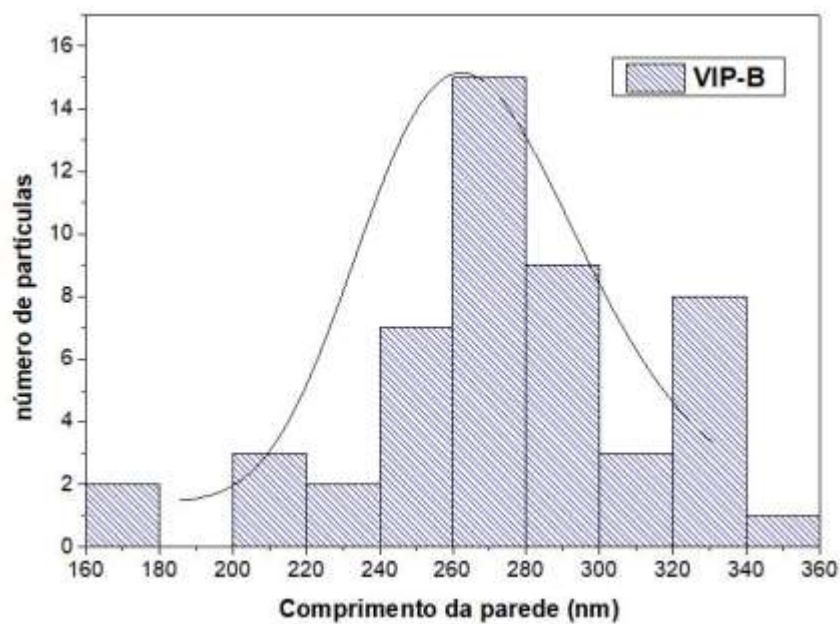


Figura 62: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-B) em relação ao comprimento externo da parede.

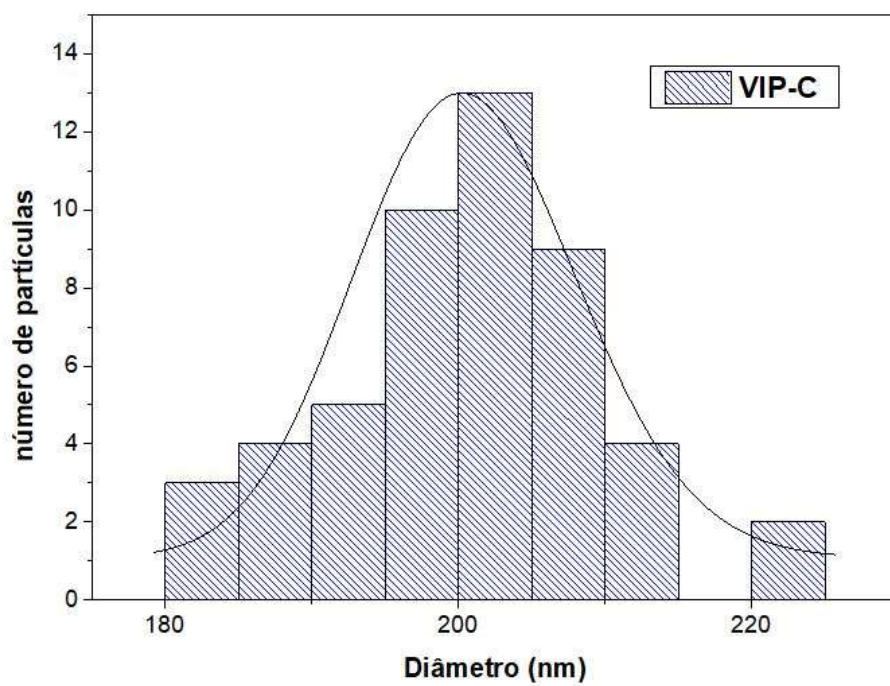


Figura 63: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-C) em relação ao diâmetro total.

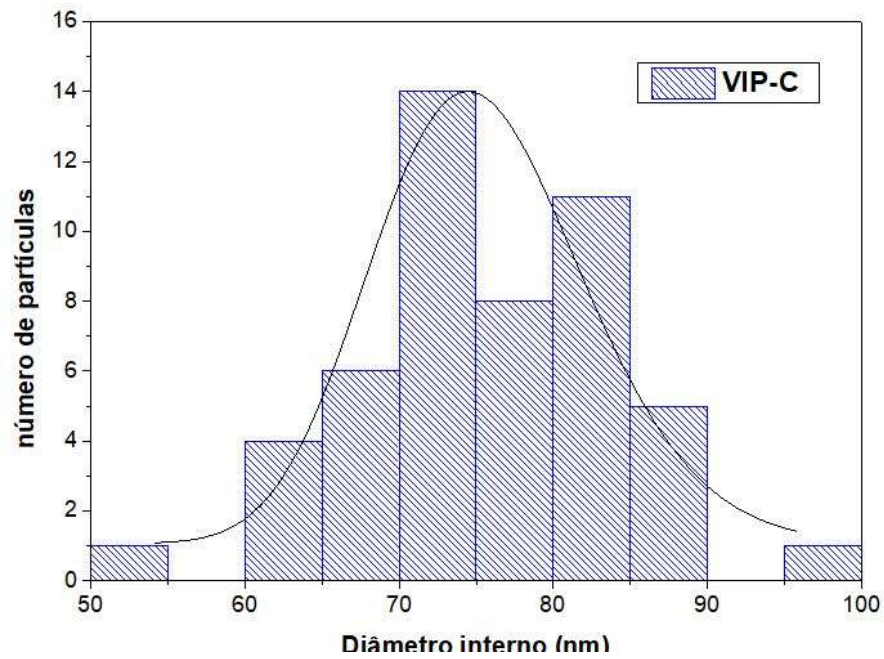


Figura 64: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-C) em relação ao diâmetro interno (furo).

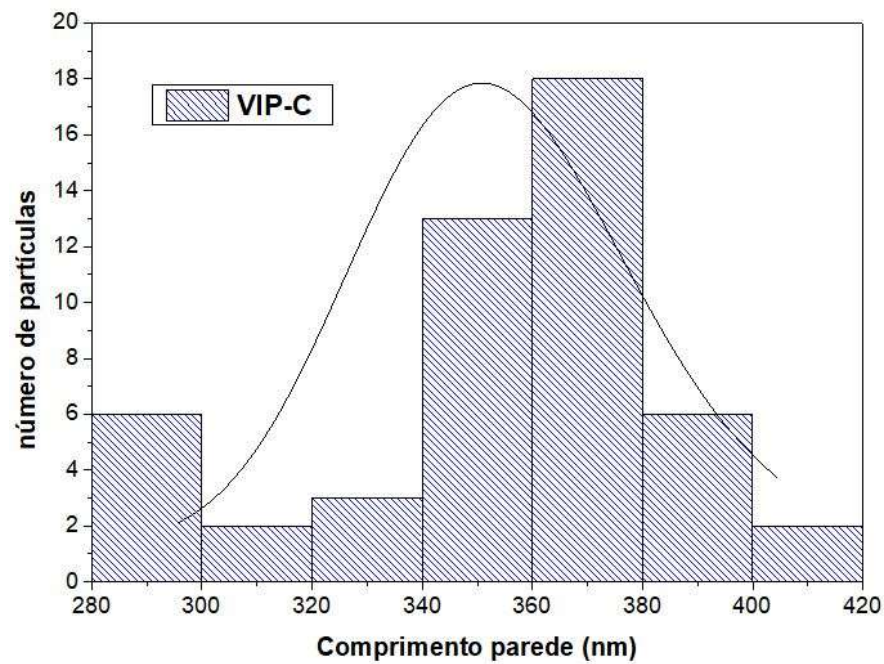


Figura 65: Histograma de distribuição de nanopartículas (VIP-C) em relação ao comprimento externo da parede.

Desta forma, corroborando as imagens de MEV (figura 56) e os histogramas (figuras 57 à 65) é possível identificar que as nanoestruturas obedecem uma regularidade de crescimento.

Este controle morfológico é de extrema importância, tendo em vista que através desta característica é possível sintetizar nanomateriais dentro das dimensões capazes de formar o Vortex Magnético, o qual fornece resultados positivos para aplicação em hipertermia magnética [2][41].

5.2.1 Espectroscopia por Energia Dispersiva de Raios X (EDX)

Os dados referentes a espectroscopia por energia dispersiva de raios X foram realizadas em um espectrometro, pertencente ao complexo de centrais de apoio à pesquisa (COMCAP). Como o EDX é um acessório acoplado ao MEV, as medidas foram obtidas concomitantemente à realização da microscopia eletrônica de varredura. Desta forma, o material e a técnica de preparação, para realização das micrografias de EDX foram os mesmo utilizados no MEV.

Os testes foram realizados em amostras de VIPR-A, VIPR-B e VIPR-C com o intuito de quantificar a porcentagem de Fe e O em cada amostra e correlacionar o percentual encontrado com o esperado para magnetita (aproximadamente 72,4% de ferro e 26,7% de oxigênio [27]). Além disso, buscou-se analisar a presença de outros elementos, principalmente aqueles indesejados que possam ser encontrados em razão das etapas do processo de síntese e/ou preparação das amostras.

Importante destacar que a porcentagem representada nos gráficos é relativa, e leva em consideração apenas os respectivos átomos de Fe e O, desta forma, a soma de ambos percentuais sempre será 100%.

Abaixo, na figura 66, estão representados os resultados dos espectros EDX.

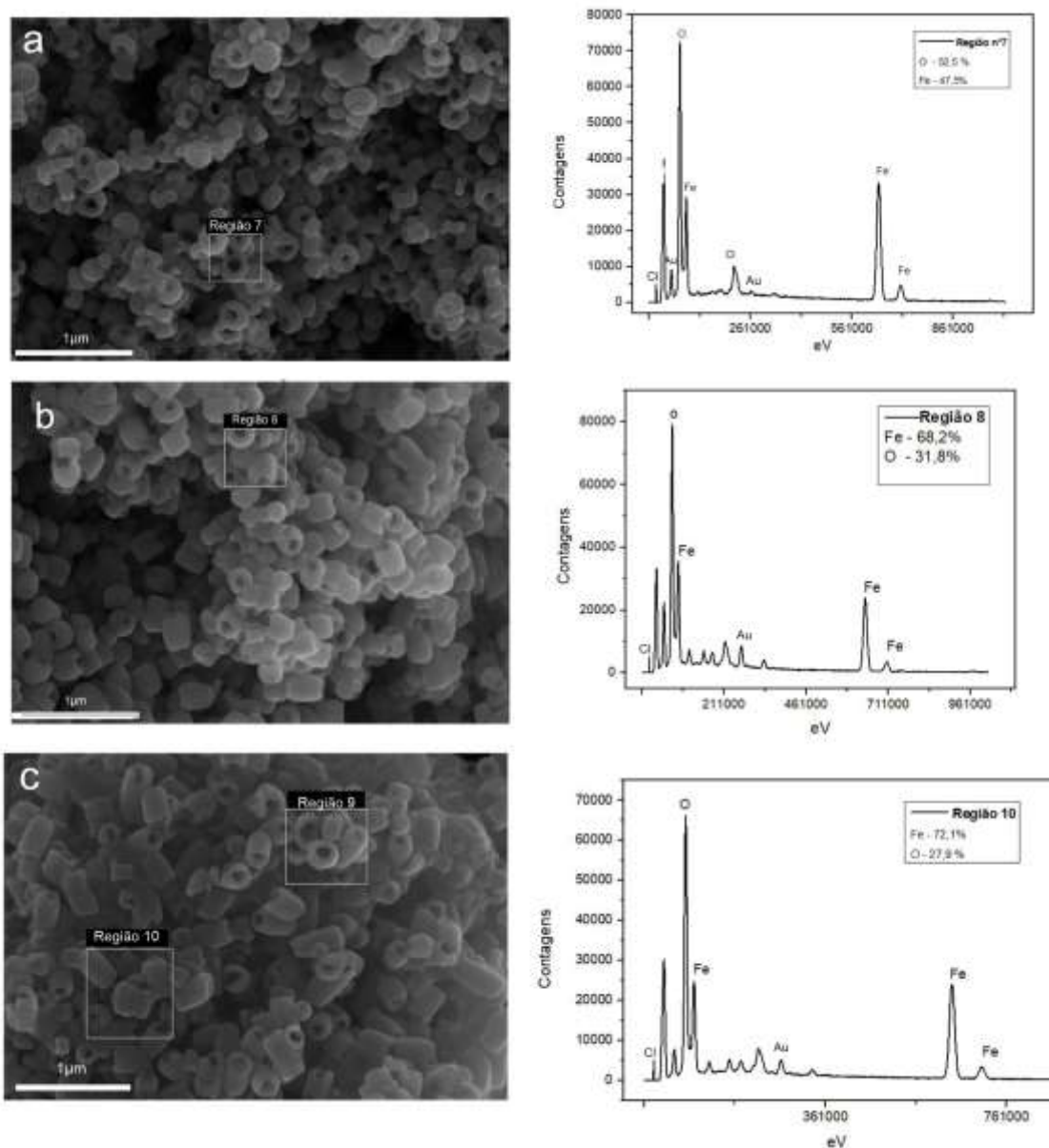


Figura 66: Espectro fornecido pelo EDS com picos característicos de elementos presentes no ponto escolhido para varredura em amostras; a) VIPR-A; b) VIPR-B e c) VIPR-C.

Conforme ilustrado na figura 66 (a, b e c), os espectros das regiões 7, 8, e 10, fornecem picos de elementos presentes no material, neles é possível verificar que todas regiões analisadas, possuem picos, do ferro (Fe) e oxigênio (O), principalmente oriundos da magnetita. Os picos presentes em todas imagens (a, b e c) apontam a presença alumínio (Al) e ouro (Au). O aparecimento destes dois últimos, podem estar relacionados ao material constituinte do suporte, sobre o qual são depositadas as amostras, pois o mesmo é constituído de alumínio, assim como o ouro pode ser constatado pelo espectrômetro, devido ao processo de metalização por deposição de ouro, a qual os suportes são submetidos conforme descrito na seção 4.5. Outra possibilidade, é a

presença de *mica*, ou “moscovita”, tipo de *mica* com fórmula molecular ($\text{KAl}_2[\text{Si}_3\text{AlO}_{10}](\text{OH}, \text{F}_2)$) comumente utilizada na fabricação de finas camadas, que são empregadas na construção de circuitos eletrônicos, [94], que é utilizada sobre o suporte para melhorar o contraste das imagens de Microscopia.

Além dos elementos mencionados, nota-se a presença de Cloro (Cl), possivelmente oriundo da água, em razão do processo de síntese das nanoestruturas, isto porque a água utilizada para realização das lavagens não consistiu em água desmineralizada, mas apenas água destilada.

Em todas regiões, foram identificados picos de Fe e O, porém, notadamente divergente da proporção esperada para a magnetita (72,4% de ferro e 26,7% de oxigênio). Isso ocorre, pois conforme mencionado, existem outros elementos que são sensíveis a detecção do espectrômetro, como é o caso da mica ($\text{KAl}_2[\text{Si}_3\text{AlO}_{10}](\text{OH}, \text{F}_2)$) [47][94] e o próprio processo de síntese, que pode permitir que subsista vestígios de outros elementos como do recipiente utilizado para o processo é constituído pelo Politetrafluoretileno – PTFE, Teflon®, conforme descrito na seção 4.1, como este material é baseado em fluorocarbonos com múltiplas fortes ligações carbono-flúor, alguns átomos de carbono podem resistir ao processo de lavagem e conseqüentemente identificados no EDX. Outra possibilidade que justifica o aparecimento de mais átomos de oxigênio, por exemplo, se deve ao processo de preparação das amostras a serem analisadas no MEV/EDS, onde o material a ser analisado é colocado em suspensão com propanona ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), que por sua vez pode alterar a contagens de átomos no momento da medida.

5.3 Difração de Raios X

Foram realizadas medidas de Difração de Raios X em amostras do material sintetizado através da técnica hidrotérmica, antes e após a oxirredução. A análise teve como objetivo comprovar a identidade da hematita e da magnetita, a partir da identificação das referentes fases destes materiais, visando principalmente a identificação de hematita após a síntese hidrotérmica e assim constatar que a síntese ocorreu de maneira satisfatória, como também, identificar a regularidade da técnica oxirredução através da identificação da magnetita.

As figuras 67, 68 e 69, mostram os difratogramas obtidos nas nanoestruturas antes da oxirredução, sendo respectivamente os resultados obtidos nas amostras com morfologia A, B e C (anel, tubo menor e tubo maior), onde é possível identificar que todos os picos

presentes, foram indexados (JCPDS: 33-0664) como correspondendo à fase da hematita (α - Fe_2O_3) [7][8][24][27][52][97][98].

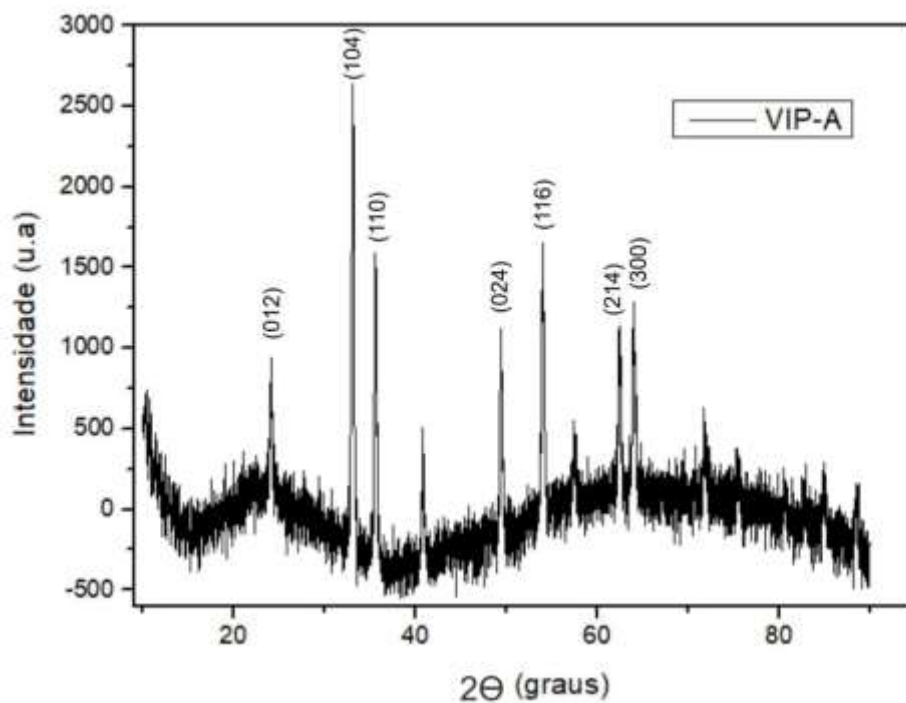


Figura 67: Difratoograma de amostra de hematita (VIP-A).

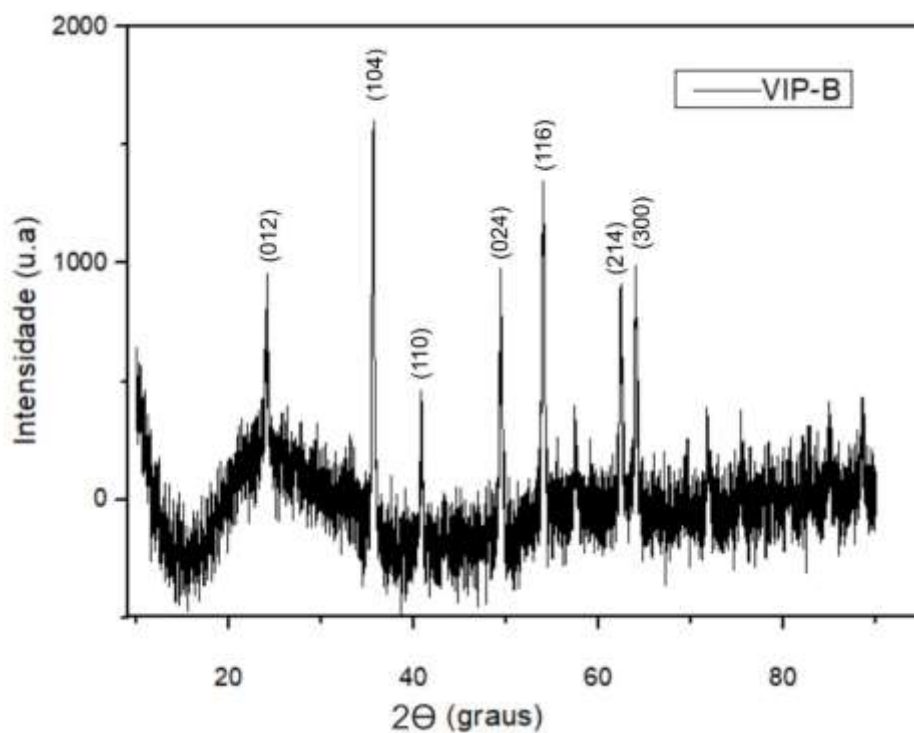


Figura 68: Difratoograma de amostra de hematita (VIP-B).

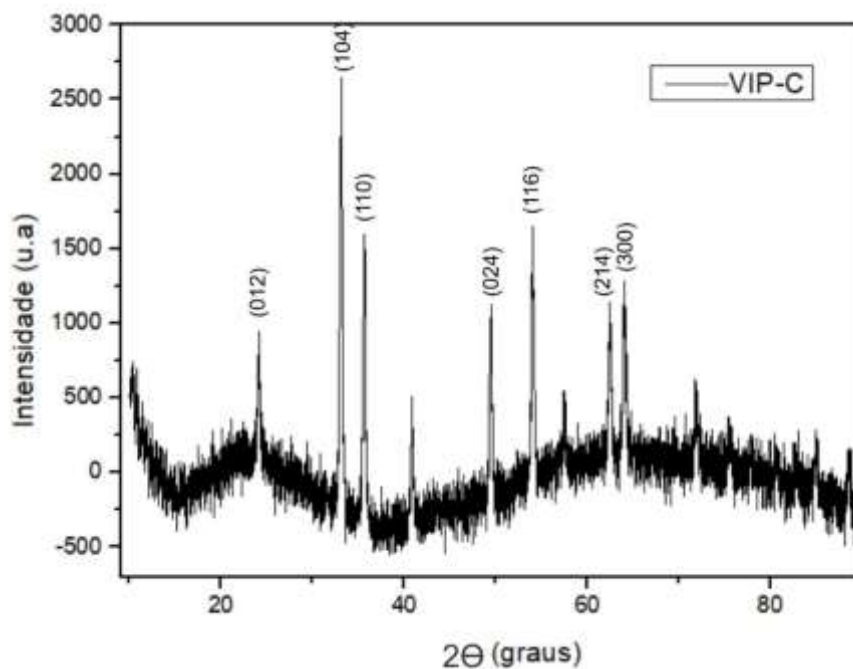


Figura 69: Difratoograma de amostra de hematita (VIP-C).

Posteriormente os resultados obtidos nas amostras de morfologia (A, B e C) depois da oxirredução são apresentados nas figuras 70, 71 e 72, onde é possível identificar a

ocorrência de alta cristalinidade dos materiais, todos os quais são bem indexados para a estrutura espinélica inversa pura, da magnetita (Fe_3O_4) [2][7][8][35].

Ademais, observados os picos de difração característicos, sendo os valores de ângulo (2θ) e as intensidades relativas semelhantes aos descritos na ficha cristalográfica (JPCDS 11-0614) corrobora para a identificação do material analisado conter magnetita (Fe_3O_4) em sua composição.

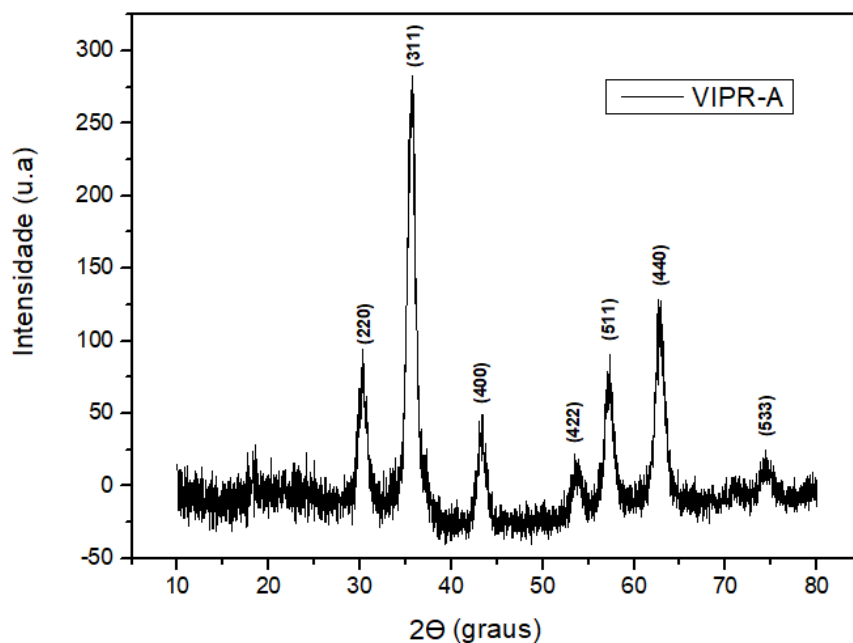


Figura 70: Difratoograma de amostra de magnetita (VIPR-A).

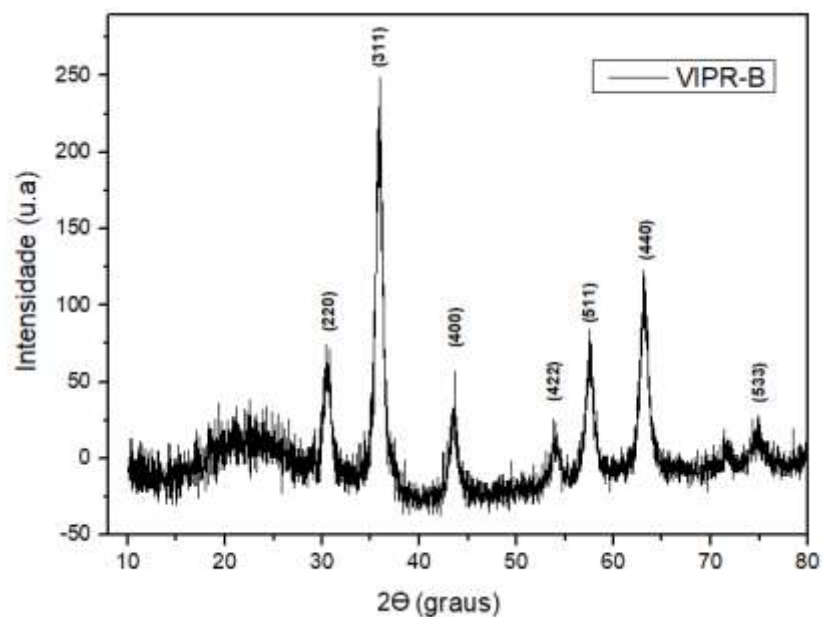


Figura 71: Difratoograma de amostra de magnetita (VIPR-B).

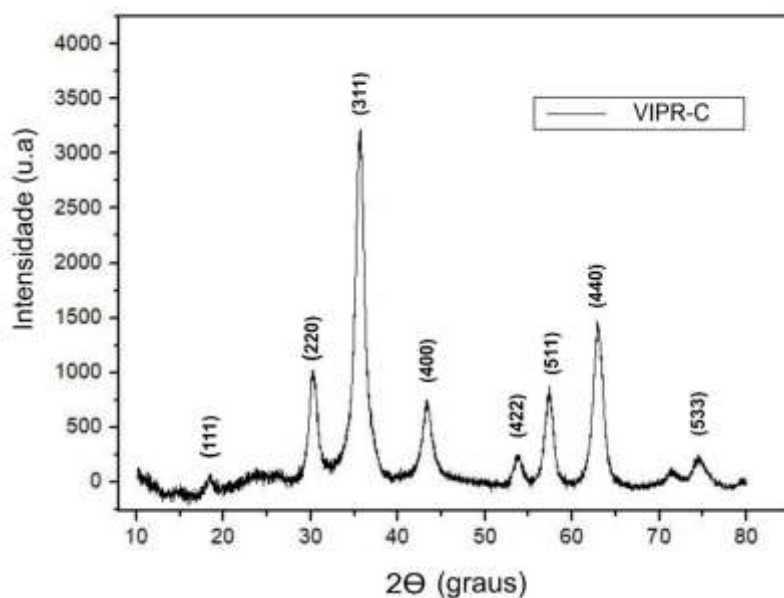


Figura 72: Difratoograma de amostra de magnetita (VIPR-C).

É preciso ressaltar que a difração de raios X uma técnica viável para apontar a possível identificação das fases da magnetita [7][8][24][52], principalmente em experimentos onde a síntese pode ser controlada como é o caso deste trabalho que utiliza

a síntese hidrotérmica. Todavia, uma ponderação a ser observada se deve ao fato das fases da magnetita (Fe_3O_4) e da maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) serem extremamente próximas, desta forma, a diferenciação entre ambos materiais (magnetita e maghemita) exclusivamente a partir dos difratogramas de raios X se torna complexo, porque esses minerais apresentam estrutura cristalina similar [35][99]. Somado a isso, o tamanho reduzido das partículas, dificultam sobremaneira essa identificação, por deslocarem os reflexos e torná-los mais largos [100][101]. Outro ponto importante é que tais alargamentos (dos picos) apontam a manutenção de tamanhos de partículas manométricas (informação que é corroborada através de imagens de microscopia nos tópicos a seguir) após o tratamento de redução da amostra, reforçando o caráter não modificativo ou destrutivo da técnica de redução.

No entanto, o material submetido a análise do difratograma (após a oxirredução) possuía coloração preta, característica da magnetita, e diferente da coloração marrom presente na maghemita [24][44]. O que reforça a tese de que o material submetido a difração de raios X, trata-se de magnetita.

5.4 Magnetometria de amostra Vibrante

A fim de identificar as propriedades magnéticas das nanopartículas processadas, foram realizadas medições de magnetometria de amostra vibrante. Os resultados mostram o comportamento magnético das nanoestruturas após oxidação-redução. As curvas de magnetização versus campo magnético aplicado foram obtidas a 5 K e 273 K em uma faixa de campo de até 20.000 Oe.

Neste sentido as figuras 73, 74 e 75, mostram o comportamento magnético das nanoestruturas após a oxirredução através das curvas de magnetização vs. campo magnético aplicado, sob a influência de temperaturas constantes de 5K, 7K e 273K.

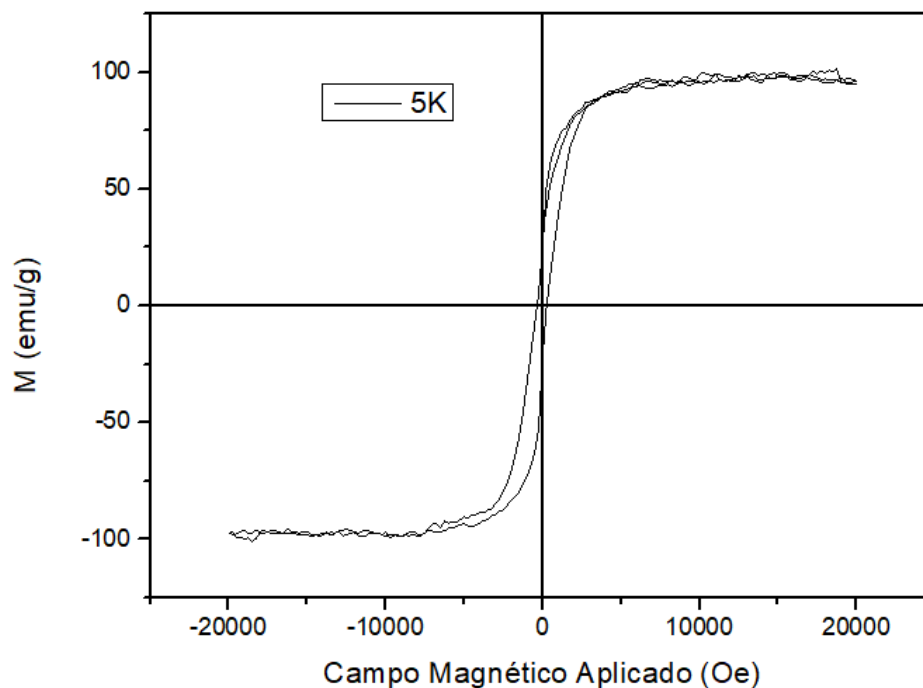


Figura 73: Curva de magnetização x campo magnético aplicado (H) as nanoestruturas VIPR-C submetidas a temperatura de 5K.

Conforme ilustrado na figura 73, é possível identificar que as curvas de magnetização vs. campo magnético fornecem um ciclo de histerese que se assemelha a um comportamento superparamagnético, sendo os valores de magnetização de remanescência e a coercividade muito pequenos na ausência de um campo magnético externo [45]. O mesmo padrão é identificado nos resultados representados nas demais figuras, 74 e 75.

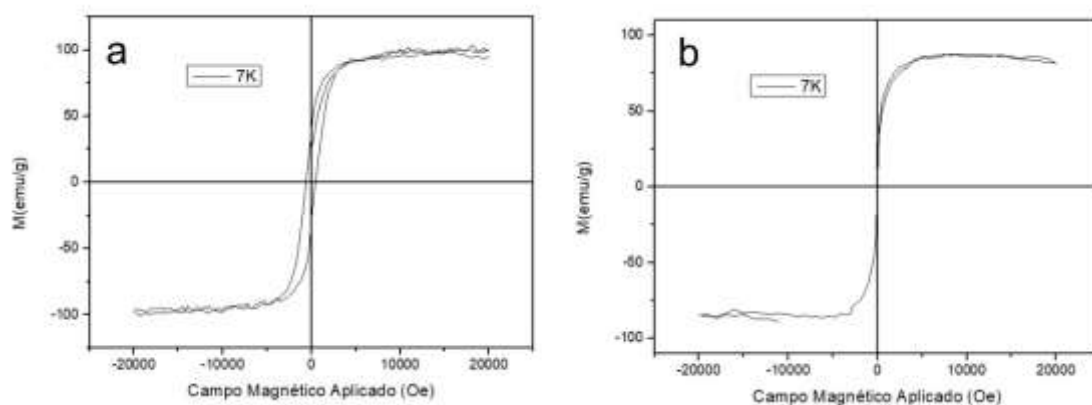


Figura 74: Curva de magnetização x campo magnético aplicado (H) em nanoestruturas de Fe_3O_4 submetidas a temperatura de 7K em duas respectivas medidas: a) em partículas tubulares VIPR-C e; b) partículas anelares-VIPR-A.

No que se refere a magnetização de saturação, foi possível observar resultados bem definidos apenas na VIPR-C submetida a temperatura de 5K (figura 73) com 99,23 emu/g e VIPR-C submetida a temperatura de 7K, (figura 74) com 97,84 emu/g, que é próximo ao esperado (92 emu/g) em partículas macroscópicas (*bulk*) de Fe_3O_4 [8][102]. Contudo, em outras amostras, VIPR-A - 7K (figura 75-b e 75-a), VIPR-B - 273K (figura 75-b) e VIPR-C-273K (figura 75-c), não foi possível identificar valores definidos para M_s . No primeiro caso nota-se um decréscimo da magnetização a medida que o campo magnético aumenta, já no segundo e terceiro a magnetização não encontra os valores de saturação dentro dos parâmetros escolhidos para medida, sendo observado uma curva ainda crescente da magnetização sem apontar o ponto de M_s .

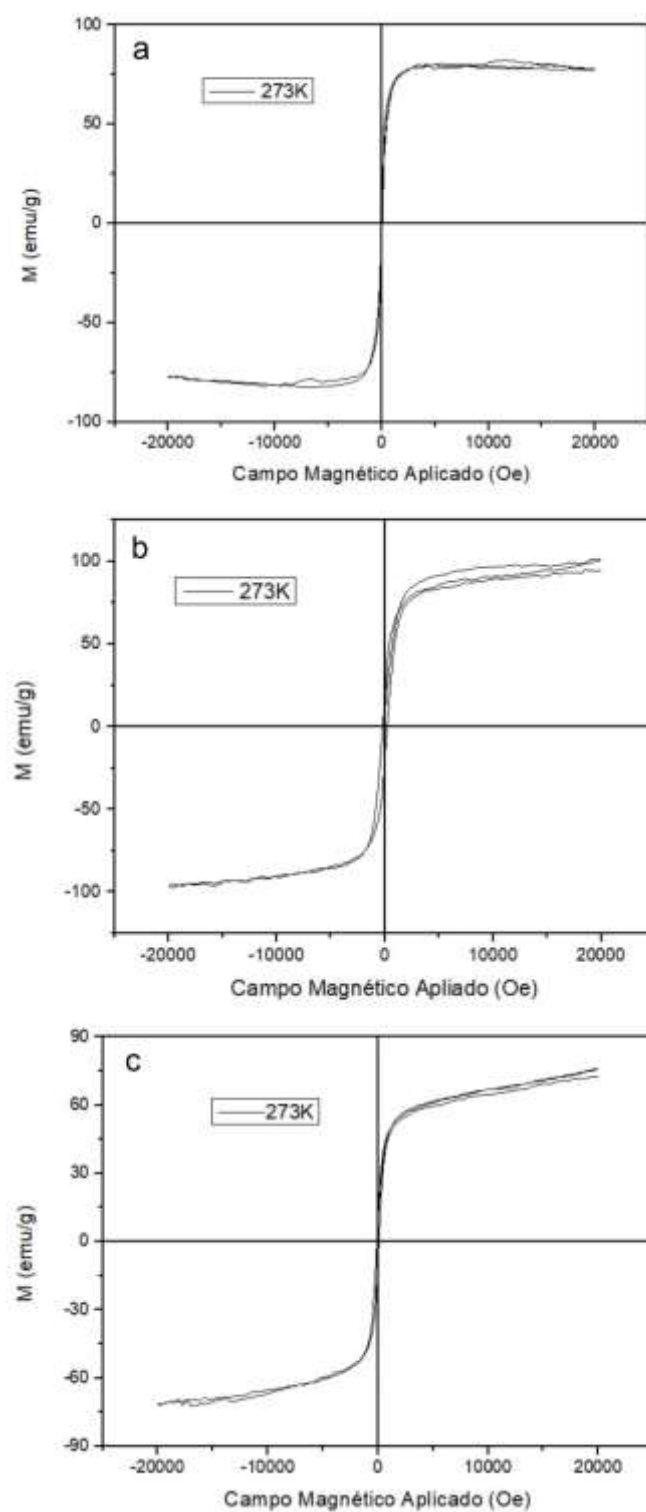


Figura 75: Curva de magnetização x campo magnético aplicado (H) em nanoestruturas de Fe_3O_4 submetidas a temperatura de 273K em três respectivas medidas: a) em nanopartículas VIPR-A ; b) nanopartículas VIPR-B e; c) nanopartículas VIPR-C.

Esta diferença da magnetização de saturação pode ser atribuída ao crescimento dos efeitos de superfície, que aumentam a medida que a partícula decresce de tamanho [103].

Outro aspecto importante se deve a diferença entre a magnetização de saturação encontrada nas VIPRs obtidas neste trabalho com o que normalmente é observado na literatura em SPIONs [6][35][52], enquanto os valores bem definidos encontrados neste trabalho foram de 99,23 emu/g e 97,84 emu/g, as SPIONs apresentam inferiores, de aproximadamente 20 emu/g, sendo que este último pode não ser proveitoso para aplicações em hipertermia magnética [35].

Como já mencionado no item 2.5.1 os possíveis estados magnéticos atípicos apresentados pelos nanoanéis magnéticos estão os estados vórtice e *onion* [109][113]. Os momentos magnéticos são alinhados circunferencialmente ao longo do anel no estado de vórtice. O estado *onion* é metaestável, nele os momentos se alinham simetricamente em diferentes hemisférios do anel, criando uma estrutura de parede de domínio [113].

Neste sentido, à forma da curva de histerese apresentados pelas figuras 73, 74 e 75, não foi observado nenhum sinal de transição *onion* em partículas anelares. A forma da curva se assemelha a de um sistema superparamagnético, mas devido ao tamanho e microestrutura das nanopartículas, pode-se decifrar se tratar de um estado vórtice. A configuração de um estado de vórtice é apresentada em alguns trabalhos relatados na literatura [52][106][109].

Portanto, o estado magnético presente quando um campo magnético externo é aplicado é possivelmente o estado de vórtice nas amostras produzidas neste trabalho. No entanto, estudos mais detalhados são necessários para concluir se o estado presente nos nanoanéis produzidos neste trabalho é o estado de vórtice ou o estado de *onion* ou em estado de coexistência dessas duas orientações magnéticas.

Ademais, embora nem todos resultados tenham apresentado magnetização de saturação bem definida todas apresentaram magnetização superior a 20 emu/g (normalmente encontradas em SPIONs).

Assim, apesar das ponderações, os resultados evidenciam que as nanopartículas sintetizadas através do método hidrotérmico, após o processo de oxirredução, possuem propriedades magnéticas, possibilitando que o nanocompósito obtido possa ser utilizado para aplicações de hipertermia magnética [2][3]. Além disso, nanoestruturas com estados semelhantes a vórtices oferecem novas oportunidades para obter suspensões magnéticas estáveis e magnetizações de alta saturação simultaneamente [106][107]. Em comparação com as nanopartículas superparamagnéticas, os nanoanéis com o estado magnético

assemelhado ao estado vórtice possuem uma magnetização de saturação muito maior. Assim, os materiais obtidos neste trabalho possuem propriedades microestruturais e magnéticas importantes e cogentes para serem controladas/guiadas por um campo magnético, possibilitando, por exemplo a entrega de fármacos a alvos específicos [108][110]. Tais características também permitem a absorção de energia transmitida por meio de um campo magnético alternado, propriedade fundamental para a utilização deste material em tratamentos de câncer por hipertermia magnética [111][112].

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

As medidas de hipertermia magnética foram realizados conforme descritos as seção 3.4. Foram utilizadas as nanoestruturas VIPR-A, VIPR-B e VIPR-C e todas medidas foram realizadas utilizando a concentração de 5g/mg de material.

As figuras 76, 77 e 78, fornecem respectivamente as curvas de aquecimento para partículas VIPR-A, VIPR-B e VIPR-C.

Nas duas primeiras (figura 76 e 77) foram realizadas medidas com um campo magnético fixo em 300G e frequência variável de 167kHz, 333kHz e 490kHz. Da análise das curvas é possível observar que o maior SAR dentre as duas foi de 34,6620 W/g e ocorreu em na VIPR-B com campo magnético de 300G e frequência de 490kHz; o menor SAR, 4,3826 W/g ocorreu na VIPR-A com campo magnético de 300G e frequência de 167 kHz. Finalmente a figura 78 ilustra as curvas de aquecimento com parâmetros de frequência constante em 490kHz e campo variável em 100G, 200G e 300G, com valores de SAR respectivamente 4,58 W/g, 9,96 W/g e 34,6620 W/g.

A partir da análise de todas as curvas é possível identificar que, à medida que a frequência e campo magnético aumentam o Δ_T também cresce. Isto ocorre devido a influência da frequência na taxa de absorção, conforme demonstra equação 19 (seção 2.6).

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 Δ_T por haver um número menor de nanopartícula em suspensão e conseqüentemente no resultado final do SAR, conforme descrito na equação 15.

Quando comparadas, as curvas de aquecimento da VIPR-A (figura 76) e VIPR-B (figura 77), apontam grande diferença no resultado do SAR para mesmos valores de campo magnético e frequências, conforme dados das tabelas 6 e 7. Isso ocorre, pois, além campo magnético e frequência o valor do SAR depende também de outros parâmetros como: estrutura das nanopartículas (tamanho, forma e estrutura do cristal), propriedades magnéticas (magnetocristalina, magnetoelástica) [33].

Neste sentido, conforme resultados das tabelas 6 e 7, quando sujeitas a mesmos valores de frequência e campo magnético, as nanoestruturas VIPRs-A e VIPRs-B forneceram diferentes valores para o SAR, sendo que as VIPRs-B obtiveram valores superiores de SAR em todos os patamares comparativos com as VIPRs-A, o que aponta a influência da anisotropia de forma no resultado do SAR [25].

Com relação ao resultado das nanoestruturas VIPR-C, é importante ressaltar que a opção em utilizar os parâmetros máximos de frequência disponíveis no equipamento (490kHz) se justifica em razão dos resultados obtidos nos demais testes (VIPR-A e VIPR-B) já terem indicado que os *melhores resultados*¹⁵ para o SAR ocorriam para as referidas faixas de frequência.

Nesta perspectiva, quando comparamos as curvas de aquecimento das VIPRs-A, VIPRs-B e VIPRs-C, (figuras, 76, 77 e 78 e tabelas 6, 7 e 8) para os valores máximos de frequência e campo magnético, a dizer, 490kHz e 300G, nota-se que os valores de SAR foram: 9,3627 W/g em VIPRs-A, 34,6620 W/g em VIPRs-B e 36,0564 em VIPRs-C W/g.

¹⁵ Entende-se como melhores resultados aqueles com valores passíveis de aplicação em hipertermia magnética.

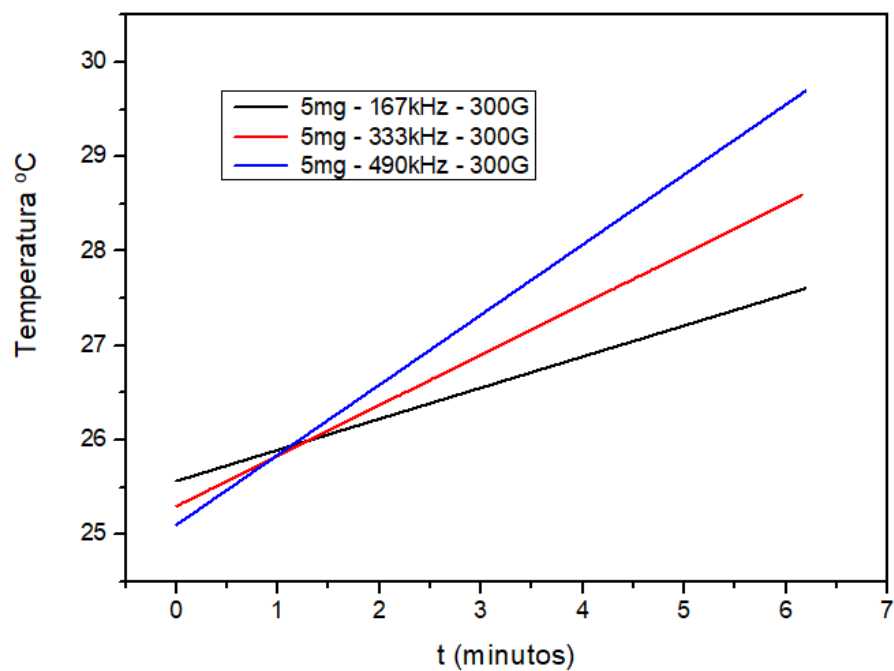


Figura 76: Variação de temperatura da amostra VIPR-A em função do tempo.

Tabela 6: Resultado SAR em amostra VIPR-A.

Campo – H(G)	Concentração(g/ml)	Frequência- f (kHz)	$\Delta T(^{\circ}C)$	SAR (W/g)
300	5	167	2,2	4,3826
300	5	333	3,3	6,5738
300	5	490	4,7	9,3627

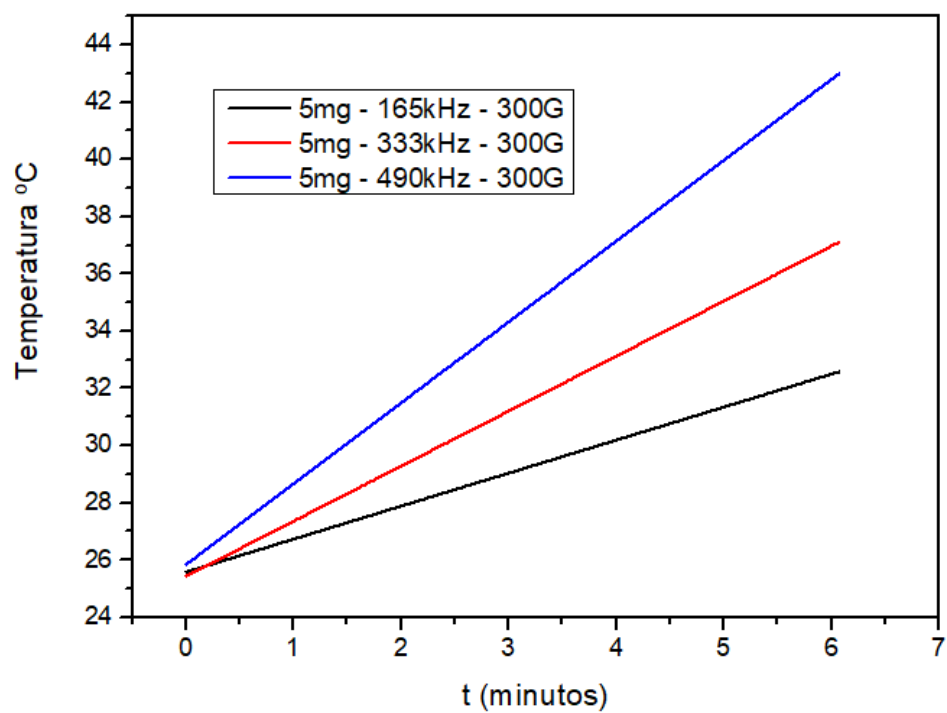


Figura 77: Variação de temperatura da amostra VIPR-B em função do tempo:

Tabela 7: Resultado SAR em amostra VIPR-B.

Campo – H(G)	Concentração(g/ml)	Frequência- f (kHz)	$\Delta T(^{\circ}\text{C})$	SAR (W/g)
300	5	167	7,4000	14,7413
300	5	333	11,9000	23,7056
300	5	490	18,1000	36,0564

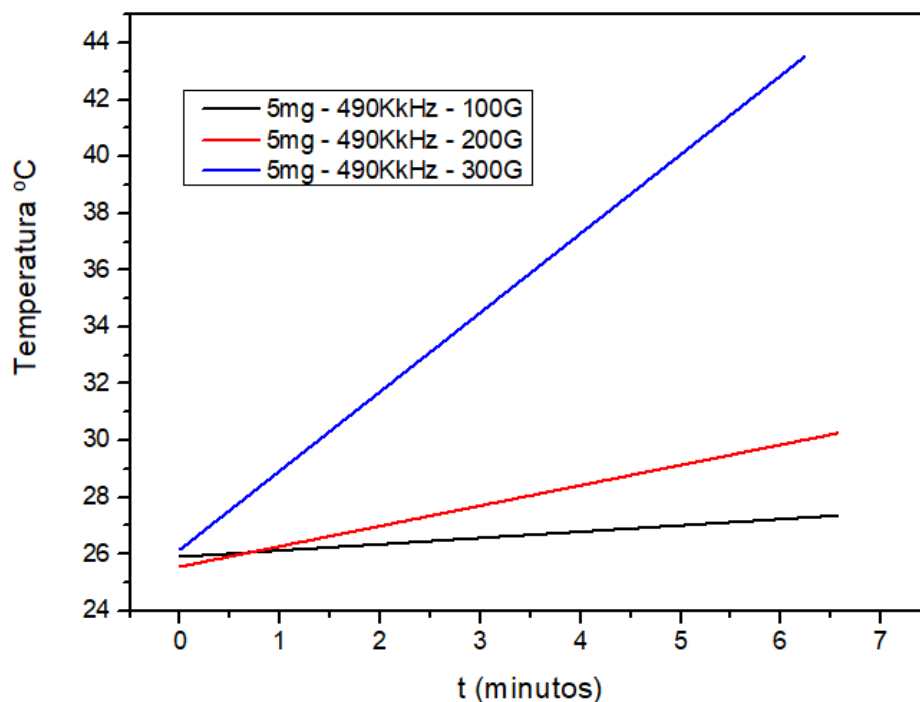


Figura 78:Variação de temperatura da amostra VIPR-C em função do tempo

Tabela 8:Resultado SAR em amostra VIPR-C

Campo – H(G)	Concentração(g/ml)	Frequência- f (kHz)	$\Delta T(^{\circ}C)$	SAR (W/g)
100	5	490	2,3	4,58
200	5	490	5,0	9,9603
300	5	490	17,4	34,6620

Ademais, mesmo com as ponderações feitas acima, os resultados obtidos, apontam que as nanoestruturas apresentam características magnéticas intrínsecas; e 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), as nanoestruturas forneceram resultados diversos para mesmos valores de campo magnético e frequência, o que indica grande influência da morfologia da nanopartícula. Nesta acepção, as nanoestruturas VIPRs-B e VIPR-C forneceram resultados de SAR condizentes com aqueles em que ocorrem perecimento de células tumorais [5]. Isso mostra que as nanoestruturas presente trabalho possuem potencial para aplicações de hipertermia magnética [2][28][52].

CAPÍTULO 6

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos objetivos propostos para o presente trabalho e com base nos resultados obtidos, concluímos que: (i) a difração de raios X constatou que o material em análise, sintetizado pelo método da síntese hidrotérmica possui a alta cristalinidade, além disso, quando indexada à estrutura espinélio inversa da magnetita (Fe_3O_4) o ângulo de difração e as intensidades relativas são semelhantes aos descritos no arquivo cristalográfico JPCDS 11-0614. Pode-se ainda observar que o alargamento dos picos de difração é mantido, sugerindo a manutenção de tamanhos de partículas nanométricas após o tratamento de redução da amostra; (ii) a microscopia eletrônica de transmissão foi possível identificar, que a nanoestruturas possuem orifício interno e formado de anel/tubo, com dimensões que variam entre 200nm (altura) e 400 nm, como também foi identificado que as laterais externas e internas ao furo com coloração mais brilhante, são consequência do número relativamente grande de átomos em relação ao outra partes do nanoanel/tubo, além disso, as imagens apontaram que a morfologia não foi afetada pelas altas temperaturas durante a oxirredução; (iii) através da microscopia eletrônica de varredura, observou-se que a hematita possuía dimensões nanométricas com morfologia anelar/tubular, sendo possível controlar através da síntese hidrotérmica, seu formato entre anel e tubo de acordo com a concentração de $\text{NaH}_2\text{PO}_4:\text{H}_2\text{O}$; (iv) de acordo com os testes com EDS (espectroscopia por energia dispersiva de raios X) os picos presentes em todas imagens (a, b e c) apontam a presença alumínio (Al) e ouro (Au). O aparecimento destes dois últimos, podem estar relacionados ao material constituinte do suporte, sobre o qual são depositadas as amostras, pois o mesmo é constituído de alumínio, assim como o ouro pode ser constatado pelo espectrômetro, devido ao processo de metalização por deposição de ouro, a qual os suportes são submetidos, outra possibilidade do aparecimento dos picos se deve a presença de mica, ou “moscovita”, tipo de mica com formula molecular ($\text{KAl}_2[\text{Si}_3\text{AlO}_{10}](\text{OH},\text{F}_2)$) comumente utilizada na fabricação de finas camadas, que é utilizada sobre o suporte para melhorar o contraste das imagens de Microscopia. Além dos elementos mencionados, nota-se a presença de Cloro (Cl), possivelmente oriundo da água, em razão do processo de síntese das nanoestruturas, isto porque a água utilizada para realização das lavagens não consistiu em água desmineralizada, mas apenas água destilada; (v) a partir dos resultados de Magnetometria de Amostra Vibrante foi possível identificar que as curvas de magnetização vs. campo magnético dos materiais em estudo, fornecem um ciclo de histerese que se assemelha a um comportamento

superparamagnético, presente em nanopartículas, sendo os valores de magnetização de remanescência e a coercividade muito pequenos na ausência de um campo magnético externo, além disso, e como consequência as nanopartículas sintetizadas pelo método hidrotérmico, após o processo de oxidação-redução, possuem propriedades magnéticas que permitem que as mesmas sejam controlados através de um campo magnético e, possivelmente, sejam aplicados em processos de hipertermia magnética e carreamento de fármacos, além disso o estado magnético presente quando um campo magnético externo é aplicado é possivelmente o estado de vórtice. No entanto, estudos mais detalhados são necessários para concluir se o estado presente nos nanomateriais produzidos neste trabalho é o estado de vórtice ou o estado de *onion* ou em estado de coexistência dessas duas orientações magnéticas; (vi) por fim, os resultados de SAR mostraram que os maiores valores foram provenientes de nanoestruturas VIPR-B e VIPR-C, respectivamente 36,0564 W/g e 34,6620 W/g, com parâmetros de campo magnético de 300 O_e e frequência de 490kHz, como também, foi possível identificar que o SAR depende também de outros parâmetros como: estrutura das nanopartículas (tamanho, forma e estrutura do cristal), propriedades magnéticas (magnetocristalina, magnetoelástica). Ademais, os resultados de SAR encontrados para VIPR-B e VIPR-C, estão dentro dos valores capazes de destruir células cancerosas, tornando tais materiais uma opção viável para aplicações em hipertermia magnética e/ou serem utilizados sinergicamente em outras aplicações como por exemplo em carreamento de fármacos.

6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS

Para estudos futuros e visando a continuidade do presente trabalho, inicialmente pretendemos aperfeiçoar o autoclave utilizado na síntese hidrotérmica, elevando sua capacidade de produção, tendo em vista um maior rendimento líquido de material a cada ciclo da síntese. Além disso, procurar-se-á melhorar o controle do processo, com a instalação de sensores de pressão interna do reator.

Desta forma, a partir de uma síntese com maior rendimento e mais controlada, pretende-se funcionalizar as nanoestruturas com fármacos e/ou radio fármacos comprovadamente úteis para o tratamento de carcinomas e cumular os efeitos da hipertermia com os efeitos decorrentes do material funcionalizador, objetivando efeitos sinérgicos deste conjunto.

Dentre os materiais a serem utilizados para funcionalização das nanoestruturas, alguns possuem especial interesse como o Iodo – 131, utilizado na cintilografia de tireoide e/ou captação, que pode ser explorado a partir da hipertermia magnética, Samário-153, um elemento de baixo custo, utilizado para alívio da dor em doentes com metástases ósseas, como também o Irídio-192 que combinado a nanopartículas pode ser aplicado em postos específicos a partir do campo magnético o que pode acelerar o tratamento da braquiterapia, além de outros fármacos, não radioativos que possibilitem boas perspectivas para aplicações, como o folato que revestido em nanopartículas pode levar quimioterápicos até as células cancerosas, uma vez que estas possuem mais receptores de folato que as células normais.

REFERÊNCIAS

- [1] BRASIL. *Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil*. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2019.
- [2] DIAS, C. S. B. *Estudo de vórtice magnético em nanopartícula para aplicações em hipertermia magnética*. Tese de Doutorado. UNICAMP, 2014.
- [3] RIEHEMANN, K. et al. *Nanomedicine—challenge and perspectives*. *Angewandte Chemie*, v. 48, n. 5, p. 872–97, jan. 2009.
- [4] NIKIFOROV; VLADIMIR, N. *Biomedical Applications of Magnetic Nanoparticles*. *Magnetic Nanoparticles*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, p. 393 – 455, 2009.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] JIA, C. C. et al. *Single Crystalline Iron Oxide Nanotubes*. *Angewandte Chemie*, v. 117, p. 4402 –4407, 2005.
- [8] JIA, C. C. et al. *Large-scale synthesis of single-crystalline iron oxide magnetic nanorings*. *Journal of the American Chemical Society*, v. 130, n. 50, p. 16968–77, 2008.
- [9] JACOBI, M. M., “*El admirable mundo Nano: Nanociencia y Nanotecnología*” In *SLTCAUCHO*. *Revista SLT Caucho*, v. 4, p. 8-15, 2014.
- [10] BASTOS, PAIVA, R. M. *Nanotecnologia: Uma revolução no desenvolvimento de novos produtos*. Curso de Engenharia de Produção, UFJF. v. 28, 2006.
- [11] EUROPEAN COMMISSION. *Recommendation on the definition of a nanomaterial*. Brussels; EC; 2011. Acesso em 30 jun. 2021. Disponível em: <http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/#definition>.
- [12] FILIPPONI, L; SUTHERLAND, D. *Nanotechnologies: Principles, Applications, Implications and Hands-on Activities*. European Commission Directorate-General for Research and Innovation Industrial Technologies. Maio de 2014.

- [13] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: Disponível em: <http://www.iaea.org/inis/collection/NCLCollectionStore/_Public/45/073/45073468.pdf>. Acesso em: 25 de março 2021
- [14] CANCINO, J; MARANGONI, VS; ZUCOLOTTI, V. *Nanotechnology in medicine: concepts and concerns*. Quím. Nova v. 37, Jun 2014.
- [15] MARTINS, M. A.; TRINDADE, T. *Os nanomateriais e a descoberta de novos mundos na bancada do químico*. Quimica Nova, v. 35. p.1434- 1446, 2012.
- [16] JAIN, P. K.; ELSAYED, I. H.; EL-SAYED, M. A. *Au nanoparticles target cancer*. *Nano Today*, v.1, p. 18-29, 2007.
- [17] RIBEIRO, G. A. P. *As Propriedades Magnéticas da Matéria em Primeiro Contato*. *Revista Brasileira de Ensino de Física*, v. 22, 2000.
- [18] NOVAK, M. A. *Introdução ao Magnetismo*. II Escola Brasileira de Magnetismo IF-UFRJ. 1999. Disponível em: <http://www.cbpf.br/~labmag/miguel.pdf>. Acesso em 25/06/2021.
- [19] BERTOTTI, G. *Hysteresis in Magnetism: For Physicists, Materials Scientists, and Engineers*. Academic Press. 1ª edição, 1998.
- [20] GUACHÚ, F. P. et al. *Diseno y calibracion de um magnetometro de muestra vibrante: caracterizacion de materiales magnéticos*. *Revista de Física*, nº 56, jun. de 2018.
- [21] SILVA, S. P. *Estudo de nanopartículas magnéticas recobertas por polímeros derivados de epóxidos de ácidos graxos do biodiesel*. Tese de Doutorado. Universidade Federal Do Rio Grande do Sul. Porto Alegre – RS, 2015.
- [22] TEJA, A.S.; KOH, P.-Y.; *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. Elsevier, v. 55, p. 22-45, mar. de 2009.
- [23] GUIMARAES, A. *Principles of nanomagnetism*. *NanoScience and Technology*. Springer. 2ª edição, 2009.
- [24] CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. *Introduction to magnetic materials*. 2ª edição. John Wiley & Sons, 2011.
- [25] 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.
- [26] FARIAS, R. N; LIMA, L. F. C. P. *Introdução ao Magnetismo dos Materiais*. Editora Livraria da Física. São Paulo, jan. 2005.

- [27] DAVID J. D.; ÖZDEMİR, Ö. *Rock Magnetism, Fundamentals and Frontiers*. Cambridge Studies in Magnetism, v. 3, 1997.
- [28] WEISS, P. *L'hypothese du champ moleculaire et la propriete ferromagnetique*. Physique. J. Phys. Theor, vol. 6, p. 661-690, set. 1907.
- [29] ARANTES, F. R. *Estudo do comportamento magnético de nanopartícula de magnetita e nanofios de níquel diluídos em cristais líquidos liotrópicos*. USP. São Paulo, 2010.
- [30] TEJA, A. S.; KOH, P, Y. *Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles*. Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials, v. 55, p. 22-45, jun. 2009.
- [31] GESHEV, J. P. *Anisotropia Magnética*. III Escola Brasileira de Magnetismo Jorge André Swieca. Porto Alegre – RS, 2002.
- [32] WILLIAM, F. W.; HASHEMI, J. *Foundations of materials science and engineering*. McGraw-Hill Higher Education, 2006.
- [33] VARVARO, G.; CASOLI, F. *Ultra-high-density magnetic recording: storage materials and media designs*. 1ª edição. Jenny Stanford Publishing, mar. 2016.
- [34] HANDLEY, R. C. O. *Modern Magnetic materials: principles and applications*. Wiley & Sons, 2000.x'
- [35] VILLAR, B. M. G. *Estudo de vórtices magnéticos em nanoanéis de Fe₃O₄ recobertos por SiO₂*. CBPF. Rio de Janeiro-RJ, 2019.
- [36] SAJJIA, M.; BAROUTAJI, A.; OLABI, A. *The introduction of cobalt ferrite nanoparticles as a solution for magnetostrictive applications*. Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, 2017.
- [37] BRASIL. *Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial*. Cartilha sobre nanotecnologia. 2ª EDIÇÃO. Brasília-DF, 2010.
- [38] FERREIRA, A. P.; SARGENTELLI, V. *Magnetic nanoparticles: the cobalt*. Eclética Química, v. 35, p. 153 - 163, 2010.
- [39] SIDHU, P.S.; GILKES, R. J.; POSNER, A. M. *The synthesis and some properties of Co, Ni, Zn, Cu, Mn and Cd substituted Magnetites*. Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry, v. 40, p. 429-435, 1978.

- [40] FONTANIVE, V. C. P.; KHALIL, N. M.; COTICA, L. F.; MAINARDES, R. M. *Aspectos físicos e biológicos de nanopartículas de ferritas magnéticas*. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 35, p. 549-558, 2014.
- [41] LACAVAL, Z. G. M. *Aplicações biomédicas das nanopartículas magnéticas*. In: *Nanotecnologia*. Art Liber Editora, p.175-181, 2006.
- [42] PIMENTA, M. A.; MELO, C. P. *Nanociências e nanotecnologia*. Parcerias Estratégicas, vol. 9, nº 18, ago. 2004.
- [43] 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.
- [44] LEAL, R. *Estudo da magnetita como material adsorvedor de íons Uranilo*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares - IPEN/CNEN-SP, São Paulo. Disponível em: <<http://repositorio.ipen.br/handle/123456789/9299>>. Acesso em: 10 dez. 2021.
- [45] VENDRAME, S. C. *Síntese, caracterização e análise de citotoxicidade de nanopartículas de magnetita para aplicações biomédicas*. Dissertação de mestrado em ciências farmacêuticas. UNICENTRO. Guarapuva-PR. Disponível em: <https://www.unicentro.br/posgraduacao/mestrado/farmacia/dissertacoes/turma1-unicentro/Disserta%C3%A7%C3%A3o%20Sheila.pdf>. Acesso em 11 dez. 2021.
- [46] WEISSELEDER, R. et al. *Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity*. American Journal of Roentgenology, v. 152, p. 167-173, 1989.
- [47] HANNICKEL A. *Estudo de nanopartículas de magnetita obtidas pelos métodos de coprecipitação, biossíntese e moagem*. Instituto Militar de Engenharia. Rio de Janeiro-RJ, 2011.
- [48] DE SOUZA, L. M.; PORTO, P. S. da S.; MUNIZ, E. P. *The use of green synthesis in the production of iron oxide magnetic nanoparticles: a bibliometric analysis*. Research, Society and Development, v. 8, n. 1, p. e1081518, 2019.
- [49] LAURENT, S.; DUTZ, S.; HÄFELI, U. O.; MAHMOUDI, M. *Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles*. Advances in colloid and interface science, v. 166, n. 1-2, p. 8–23, ago. 2011.
- [50] LOPES, S. P.; FALCARE, R. S.; HENRIQUE, S. J. *Sistemas de Liberação Controlada*. Pharmacia Brasileira. São Paulo, 2007.

- [51] XIAO-LI, L. et al. *Novel magnetic vortex nanorings/nanodiscs: Synthesis and theranostic applications*. Chinese Physics B, vol. 24, 2015.
- [52] DIAS, C. S. B. et al. *Shape Tailored Magnetic Nanorings for Intracellular Hyperthermia, Cancer Therapy*. Scientific Reports, v. 7, nov. 2017.
- [53] DEATSCH, A. E.; EVANS, A. B. *Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. 354, p. 163-172, 2014.
- [54] BARONZIO, G. A. *Brief Overview of Hyperthermia in Cancer Treatment*. Journal of Integrative Oncology, v. 03, n. 01, p. 1–10, 2014.
- [55] 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.
- [56] SANTOS, A. O. *Difração de raios X de n feixes na caracterização estrutural de monocristais sob a ação de temperatura e campo elétrico externo*. Tese de Doutorado, Campinas-SP, 2006. Disponível em: <http://bdtd.uftm.edu.br/bitstream/tede/584/5/Dissert%20Roney%20E%20S%20Melo.pdf>. Acesso em 20 dez. 2021.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] BEHDADFAR, B. et al. *Synthesis of high intrinsic loss power aqueous ferro fluids of iron oxide nanoparticles by citric acid-assisted hydrothermal reduction route*. Journal of Solid State Chemistry, v. 187, p.20-26, 2012.
- [60] ZHANG, L. Y.; GU, H. C.; WANG, X. M. *Magnetite ferrofluid with high specific absorption rate for application in hyperthermia*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. 311, p. 228-233, 2007.
- [61] CARREY, J.; MEHDAOUI, B.; RESPAUD, M. *Simple models for dynamic hysteresis loop calculations of magnetic single-domain nanoparticles: Application to magnetic hyperthermia optimization*. Journal of Applied Physics, v. 109, 2011.
- [62] LEE, J. H. et al. *Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction*. Nature Nanotechnology, v. 6, p. 418-422, 2011.

- [63] DUTZ, S. et al. *Hysteresis losses of magnetic nanoparticle powders in the single domain size range*. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. p. 305-3012, jan. 2007.
- [64] SHLIOMIS, M. I. *Magnetic fluids*. Soviet Physics Uspekhi, v. 17, nº 2, p. 153, 1974
- [65] ROSENSWEING, R. E. *Heating magnetic fluid with alternating magnetic field*. The Journal of Magnetism and Magnetic Materials, v. 252, p. 370-374, 2002.
- [66] HU X.; YU, J.C.; GONG J. et al. *α -Fe₂O₃ nanorings prepared by a microwave-assisted hydrothermal process and their sensing properties*, Advanced Materials, nº 19, p. 2324–2329, 2007.
- [67] ALMEIDA, T. P.; FAY, M.; ZHU, Y.; BROWN, P. D. *Process Map for the Hydrothermal Synthesis of α -Fe₂O₃ Nanorods*. The Journal of Physical Chemistry C, v. 113, n. 43, p. 18689–18698, out. 2009.
- [68] FENG, S.; XU, R. *New Materials in Hydrothermal Synthesis*. Accounts of chemical research, v. 34, p. 239 -247, 2001.
- [69] CUSHING, B. L.; KOLESCNICHENKO, V. L.; O'Connor, C. J. *Recent Advances in the Liquid – Phase Syntheses of Inorganic Nanoparticles*. Chemical Reviews, v.104, p. 3893-3946, set. 2004.
- [70] MOURÃO, H. A. L. *Novas Rotas para síntese hidrotérmica de nanoestruturas de óxido de titânio*. Tese de doutorado. São Carlos-SP, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/handle/ufscar/6221>. Acesso em 20/12/2021.
- [71] FRANCISQUINI, E.; SCHOENMAKER, J.; SOUZA, J. A. *Nanopartículas Magnéticas e suas Aplicações. Série química: Ciência e tecnologia-química supramolecular e nanotecnologia*, São Paulo, Atheneu, p. 592, 2014.
- [72] CORNELL, R. M.; SCHWERTMANN, U. *The Iron Oxides. Structure, Properties, Reactions, Occurences and Uses*. 2ª, Wiley, p. 703, 2003.
- [73] KOTZ, J. C.; TREICHEL, P. M.; TOWNSEND, J. R.; TREICHEL, D. A. *Oxidation-Reduction Reactions*. Chemistry and Chemical Reactivity, Instructor's Edition, 9ª ed., p. 125-131, 2015.
- [74] GONORING, T. B. *Análise cinética da redução de finos de hematita por plasma frio e por hidrogênio em baixas temperaturas*. Dissertação de Mestrado. Instituto Federal do Espírito Santo. Vitória-ES, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ifes.edu.br/xmlui/handle/123456789/324>. Acesso em 17/10/2021.

- [75] COLOMBO, U.; GAZZARRINI, F.; LANZAVECCHIA, G. *Mechanisms of iron oxides reduction at temperatures below 400°C*. Materials Science and Engineering, v. 2, n. 3, p. 125-135, 1967.
- [76] Página da internet. <https://sites.google.com/site/biologersbio/microscopios-e-outras-ferramentas>. Acesso em 17/06/2021.
- [77] EISBERG, R.; RESNICK, R. *Física Quântica*, 8ª edição, Editora Campus. Rio de Janeiro, 1994.
- [78] TIPLER, P. A.; LIEWELLYN, R. A. *Física Moderna*, 3ª edição, LTC. Rio de Janeiro, 2001.
- [79] GOLDSTEIN, G. I.; NEWBURY, D. E.; ECHLIN, P.; JOY, D. C.; FIORI, C.; LIFSHIN, E. *Scanning electron microscopy and x-ray microanalysis*, 3ª ed. Springer Science. New York, 1981.
- [80] MANNHEIMER, W. A. et al. *Microscopia dos Materiais: Uma Introdução*. Sociedade brasileira de microscopia e microanálise. Rio de Janeiro, 2002.
- [81] PADILHA, A. F. *Apostila: Microscopia Eletrônica de Transmissão*. EPUSP. São Paulo, 2004. Disponível em: www2.sorocaba.unesp.br/professor/jrborto/2008S2/POSMAT/MET_notes.pdf. Acesso em 30/06/2021.
- [82] RAMOS, T. M. *Potencialidade da Microscopia eletrônica de transmissão e varredura e confocal como ferramenta para análises de amostras biológicas*. UFRGS, Porto Alegre, p. 16-20, 2013.
- [83] SANTOS, M. A. V. et al. *Ultrastructural aspects of hemocytes from Biomphalaria glabrata Say (1818) (Gastropoda: Planorbidae) analysed with transmission electronic microscopy*. Zoologia, Acta Amazonia, v. 39, set 2009.
- [84] DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. *Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras*. Rio Grande do Sul. PUC-RS, 2007.
- [85] MELISKA, A. M. *Microscopia Eletrônica de Varredura e Microanálise. Apostila*. Universidade Federal de Santa Catarina- Laboratório de Materiais. LCM, Florianópolis - SC. Disponível em: http://www.usp.br/nanobiodev/wp-content/uploads/MEV_Apostila.pdf. Acesso em: 10/11/2021.
- [86] BEDÊ, P. M. *Produção e caracterização de nanopartículas poliméricas magnéticas para utilização biomedical*. Dissertação de mestrado. Instituto Militar de Engenharia. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em:

http://www.ime.eb.mil.br/arquivos/teses/se4/cm/Pedro_B_Dissert.pdf. Acesso em 05/11/2021.

[87] CULLITY, B. D. *Elements of X-ray Diraction*. Second edition, Addison Wesley, 1978.

[88] SASAKI, J. M; BLEICHER, L. *Apostila: Introdução à difração de raios-x em cristais*. Universidade Federal do Ceará. Disponível em: <http://www.raiosx.ufc.br/site/wp-content/uploads/downloads/2013/01/apostila.pdf>. Acesso em 03/09/2021.

[89] CALLISTER, W. D.; RETHWISCH, D. G. *Materials science and engineering: an introduction*, 7a. New York, John Wiley & Sons, 2007.

[90] SAMPAIO, L. C.; GARCIA, F; et al. *Técnicas de Magnetometria*. Revista Brasileira de Ensino de Física, v. 22, nº. 3. Rio de Janeiro-RJ, 2000.

[91] DUARTE, E. L. *Síntese e caracterização de nanopartículas baseadas em óxidos de ferro*. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. São Paulo, 2005. Disponível em: http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Paula%20Pinheiro%20Paganini_D.pdf. Acesso em: 15/11/2021.

[92] CARBÓ, H. M. Aços Inoxidáveis: aplicações e especificações. São Paulo: ArcelorMittal Inox Brasil, p. 55, 2008. Disponível em: http://www.aperam.com/brazil/port/produtos_servicos/sucroalcooleiro/pdfs/apostila_tecnica.pdf. Acesso em: 18/11/2021.

[93] STRABELLI, P. G.; SCIUT, V. F.; MONTILHA, F. V.; CANTO, L. B. C. *Effects of Sintering Variables on the Microstructure of Isostatically Pressed PTFE Parts*. Polímeros, vol. 24, n. 5, p. 612-619, 2014.

[94] CAVALCANTE, P. M. T.; BALTAR, C. A. M.; SAMPAIO, J. A. *Mica. Rochas & minerais industriais*. CETEM/MCT, Rio de Janeiro, 2005.

[95] Página da internet: <http://www.cpr.uem.br/pite/index.php/infraestrutura-tecnologica/laboratorios/2263-laboratorio-de-microscopia-eletronica-duplo-feixe>. Acesso em 31/07/2021.

- [96] CORNELL, R. M.; GIOVANOLI, R. *Acid dissolution of hematites of different morphologies*. Clay Miner, v. 28, p. 223-232, 1993.
- [97] KÖNIG, U.; PÖLLMANN, H.; ANGÉLICA, R. S. *O Refinamento de Rietveld como um método para o controle de qualidade de minérios de ferro*. Mineração. Revista Escola de Minas, v. 55, 2002.
- [98] BISH, D. L.; POST, J.E. *Modern powder diffraction. Reviews in Mineralogy*. Mineralogical Society of America, v. 20, p.369, 1989.
- [99] FONTES, M.P.F.; OLIVEIRA, T. S.; COSTA, L.M.; CAMPOS, A. A. G. *Magnetic separation and evaluation of magnetization of Brazilian soils from different parent materials*. Geoderma, v. 96, p. 81-99, 2000.
- [100] BATISTA, M. A.; COSTA, A. C. S.; SOUZA JUNIOR, I. G.; BIGHAM, J. M. *Cristallochemical characterization of synthetic Zn-substituted maghemite ($\gamma\text{-Fe}_{2-x}\text{Zn}_x\text{O}_3$)*. Revista Brasileira de Ciência do Solo, v. 32, p. 561-568, 2008.
- [101] SILVA, A. R.; JUNIR, I. G. S.; COSTA, A. C. S. *Suscetibilidade magnética do horizonte b de solos do estado do Paraná*. Revista Brasileira de Ciência do Solo, v. 34, p. 329-337, 2010.
- [102] SMIT, J.; WIJN, H. P. FERRIE. *The Fe_3O_4 nanorings are single-crystalline, a property inherited*. Wiley- New York, p. 369, 1959.
- [103] VALSTYN, E. P.; HANTON, J. P.; MORRISH, A. H. *Ferromagnetic Resonance of Single-Domain Particle*. Phys. Rev, v. 128, p. 2078–2087, 1962.
- [104] Página da internet. <https://www.jeol.co.jp/en/>. Acesso em 10/01/2022.
- [105] WHITE, D. P. *Química. A Ciência Central 9ª Edição*. Pearson Education, 2005.
- [106] LIU, X. L.; YANG, Y.; WU, J. P.; ZHANG, H. Y. F.; FAN, H. M.; DING, J. “*Novel magnetic vortex nanorings/nanodiscs: Synthesis and theranostic applications*,” Chin. Physics B, vol. 24, no. 12, p. 127505, 2015.
- [107] LEWIS, G. R. et al., “*Magnetic vortex states in toroidal iron oxide nanoparticles: Combining micromagnetics with tomography*,” Nano Lett., vol. 20, no. 10, pp. 7405–7412, 2020. doi: 10.1021/acs.nanolett.0c02795
- [108] MITCHELL, M. J.; BILLINGSLEY, M. M.; HALEY, R. M.; WECHSLER, M. E.; PEPPAS, N. A.; LANGER, R. “*Engineering precision nanoparticles for drug delivery*,” Nat. Rev. Drug Discov., vol. 20, no. 2, pp. 101–124, 2021. doi:10.1038/s41573-020-0090-8

- [109] YANG, T. et al., “*Manipulation of magnetization states of ferromagnetic nanorings by an applied azimuthal Oersted field*,” Appl. Phys. Lett., vol. 98, no. 24, p. 242505, 2011. doi: 10.1063/1.3599714
- [110] LIU, X. et al., “*Magnetic nanomaterials-mediated cancer diagnosis and therapy*,” Prog. Biomed. Eng., vol. 4, no. 1, p. 012005, 2022. doi: 10.1088/2516-1091/ac3111
- [111] LIU, X. et al., “*Graphene oxide-grafted magnetic nanorings mediated magnetothermodynamic therapy favoring reactive oxygen species-related immune response for enhanced antitumor efficacy*,” ACS Nano, vol. 14, no. 2, pp. 1936–1950, 2020. doi: 10.1021/acsnano.9b08320
- [112] GAVILÁN, H. et al., “*Magnetic nanoparticles and clusters for magnetic hyperthermia: optimizing their heat performance and developing combinatorial therapies to tackle cancer*,” Chem. Soc. Rev., vol. 50, no. 20, pp. 11614–11667, 2021. doi: 10.1039/D1CS00427A
- [113] GUO, Z. G.; PAN, L. Q.; QIU, H. M.; RAFIQUE, M. Y. R.; ZENG, S. “*Micromagnetic simulation of CoFe magnetic nanorings: Switching behavior in external magnetic field*,” Adv. Mat. Res., vol. 710, pp. 80–84, 2013. doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.710.80