



UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE  
PROCESSOS QUÍMICOS E BIOQUÍMICOS



YASMIN MILENA LOTH BUENO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MAGNETITA RECOBERTA POR  
MALTODEXTRINA COM POTENCIAL PARA APLICAÇÃO EM  
HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Dissertação de mestrado

**Pato Branco  
2023**

**YASMIN MILENA LOTH BUENO**

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MAGNETITA RECOBERTA POR  
MALTODEXTRINA COM POTENCIAL PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA  
MAGNÉTICA**

Synthesis and characterization of magnetite coated by maltodextrin with potential application in magnetic hyperthermia

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do Título de Mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)  
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Brackmann  
Coorientador: Prof. Dr. Odivaldo Cambraia Alves

Pato Branco  
2023



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Esta licença permite download e compartilhamento do trabalho desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es), sem a possibilidade de alterá-lo ou utilizá-lo para fins comerciais. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



Ministério da Educação  
**Universidade Tecnológica Federal do Paraná**  
Pato Branco  
Departamento de Química  
Curso de Bacharelado em Química



---

YASMIN MILENA LOTH BUENO

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MAGNETITA RECOBERTA POR  
MALTODEXTRINA COM POTENCIAL PARA APLICAÇÃO EM HIPERTERMIA  
MAGNÉTICA**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestra Em Tecnologia De Processos Químicos E Bioquímicos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Tecnologia De Processos Químicos E Bioquímicos

Data de aprovação: 28 de julho de 2023

Prof. Dr. Rodrigo Brackmann - Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Profª. Dra. Liliam Cristina Angelo - Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. Odivaldo Cambraia Alves - Universidade Federal Fluminense  
Profª. Dra. Raquel dosciatti bini - Colégio Vicentino Nossa Senhora Das Graças

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 28/07/2023.

Documento foi gerado eletronicamente em: 28/07/2023 11:43:03

Para conferir a autenticidade deste documento acesse:

<http://sistemas2.utfpr.edu.br/sistemas.utfpr.edu.br/documentos>

Informe o Código Verificador: 00220737 e Código CRC: 414C4F83

*“Dedico este trabalho aos meus pais, Mada e Nico.*

*Sem eles nada seria possível.”*

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus pela vida e pelo equilíbrio espiritual. Aos meus pais, Madalena Tzechuk e Sebastião Altair Loth Bueno, por todo amor, apoio, suporte necessário e ao incentivo a começar e principalmente terminar o mestrado, que estão sempre presentes caminhando comigo. Ao meu irmão Joneson Wellington Loth Bueno, a minha cunhada Bianca Jaqueline Gavasso, e o amor da minha vida, meu sobrinho Davi Miguel Bueno.

Ao meu querido orientador, Rodrigo Brackmann, que se aventurou comigo nesse tema de mestrado, auxiliou, ensinou, aprendeu e me escutou, além de meu orientador, se tornar um amigo. Além disso, agradeço ao meu coorientador, Odivaldo Cambraia Alves, que me recebeu de braços abertos no Rio de Janeiro para as análises. Minha eterna gratidão.

Gostaria de registrar a minha gratidão e carinho especialmente à Andressa Pilonetto, técnica de Laboratório de Solos, e à professora Raquel Dalla Costa da Rocha, que me ajudaram a realizar os experimentos, compartilharam sua sabedoria, disponibilizaram reagentes e equipamentos.

Ao meu namorado, Filipe Kalil da Silva Naves, que me auxiliou emocionalmente, e também na realização da parte experimental, sempre se fez presente quando as coisas não estavam dando certo, assegurando que tudo daria certo. Aos meus amigos Irineia, Daiane, Paulo, Larah, Marcus, Bruna, João, Rodolfo, Paula, Felipe, Lucas, Tamires, Gabriel, Aninha, Ana, Alberto, Dany e Ariel, por todas as risadas, conversas, conselhos e momentos de descontração.

Gostaria de agradecer ao Marcel Guimarães Martins, que contribuiu significativamente com o projeto, e esteve presente quando as dúvidas surgiram, e que auxiliou com as análises no Rio. A sua empresa MagTech, e aos seus colaboradores, Marla, Jéssica e Celmo.

Agradeço à Universidade Tecnológica Federal do Paraná por tudo. Aos professores das disciplinas cursadas, pelos ensinamentos compartilhados. Ao Departamento Acadêmico de Engenharia Mecânica da UTFPR campus Pato Branco, ao Laboratório Multiusuário Central de Análises da UTFPR campus Pato Branco, ao Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF), ao Centro de Caracterização Multiusuário em Pesquisa e Desenvolvimento de Materiais (C<sup>2</sup>MMA) da UTFPR

campus Ponta Grossa, pelos laboratórios e infraestrutura disponibilizada para realização deste trabalho.

Agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001 pelo apoio financeiro.

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que isso se tornasse possível.

Meu muito obrigada!

## RESUMO

As ferritas, em especial a magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), têm sido objeto de estudo em diversas aplicações. Dentre as propostas de aplicação, está a nanomedicina, que pode vir a ser usada para tratamento de câncer por meio de hipertermia magnética. Esse tratamento de hipertermia magnética envolve a aplicação de nanopartículas magnéticas nos pacientes, visando ao acúmulo nas áreas tumorais. Por meio da aplicação de um campo magnético alternado, essas partículas são aquecidas até atingir uma temperatura terapêutica, no qual apenas as células cancerígenas sofrem danos ou morte celular. Nesse contexto, o objetivo principal deste trabalho é a síntese, por meio do método de coprecipitação, de nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  e recobri-las com maltodextrina por meio de um planejamento fatorial completo ( $3^2$ ). As variáveis de entrada incluem a concentração de precursores de ferro e quantidade de maltodextrina, e variáveis de saída compreendem a taxa de absorção específica, diâmetro médio de cristalito e magnetização de saturação. Todas as amostras do planejamento experimental foram caracterizadas por DRX, FTIR-ATR, tamanho hidrodinâmico pela análise de espalhamento de luz dinâmico, microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia energia dispersiva, medidas magnéticas, ressonância paramagnética eletrônica e hipertermia magnética. Selecionaram-se amostras contendo a mesma concentração de precursor de ferro, mas com quantidade distintas de maltodextrina, para a determinação do potencial zeta. A metodologia possibilitou a obtenção de nanopartículas de magnetita recobertas por maltodextrina com características superparamagnéticas, com diâmetros médios de cristalito inferior a 12,5 nm, com alta dispersão de tamanhos e aglomerações, que foram confirmadas pelas caracterizações realizadas. Os resultados das análises estatísticas, através da análise de matriz de correlação demonstraram que o diâmetro médio de cristalito e a magnetização de saturação são significativos quando estão correlacionados com as variáveis de entrada. Para o diâmetro médio de cristalito, os precursores de ferro têm efeito significativo, com o aumento de precursor de ferro se tem um aumento no diâmetro médio de cristalito. Quanto à magnetização de saturação, o conjunto experimental mais eficiente é composto por uma maior quantidade de precursores de ferro e uma menor quantidade de maltodextrina, o que era esperado e está de acordo com a literatura.

Palavras chaves: magnetita, maltodextrina, nanopartículas superparamagnética, hipertermia magnética.

## ABSTRACT

Ferrites, especially magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), have been studied in several applications. Among the proposed applications is nanomedicine, which may be used to treat cancer via magnetic hyperthermia. Magnetic hyperthermia treatment employs magnetic nanoparticles that are applied to patients to accumulate in tumor tissue and, through the application of an alternating magnetic field, they are heated to a therapeutic temperature, where only cancer cells suffer damage or cell death. In this context, the main objective of this work is the synthesis, through the coprecipitation method, of  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  nanoparticles and coating them with maltodextrin through a complete factorial design ( $2^3$ ), with the input variables being the concentration of iron precursors and the amount of maltodextrin, and output variables, the specific absorption rate, mean crystallite diameter and saturation magnetization. All samples of the experimental design were characterized by X-ray diffraction, Fourier transform infrared spectroscopy, hydrodynamic size by dynamic light scattering analysis, scanning electron microscopy with energy dispersive spectroscopy, magnetic measurements, electron paramagnetic resonance and magnetic hyperthermia. Samples containing the same concentration of iron precursor and the different amount of maltodextrin were selected and analyzed to determine the zeta potential. The methodology allowed obtaining magnetite nanoparticles coated with maltodextrin with superparamagnetic characteristics, with an average crystallite diameter of less than 12.5 nm, with high dispersion of sizes and agglomerations, which were confirmed by the characterizations carried out. The results of the statistical analyzes through the correlation matrix analysis showed that the mean crystallite diameter and the saturation magnetization are significant when they are correlated with the input variables. For the average crystallite diameter, the iron precursors have a significant effect, with an increase in the iron precursor there is an increase in the average crystallite diameter. The best experimental set for saturation magnetization is composed of a higher amount of iron precursors and a lower amount of maltodextrin, which was expected and is in line with the literature.

Keywords: magnetite, maltodextrin, synthesis, superparamagnetic, magnetic hyperthermia.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Vasculatura normal (a) e vasculatura cancerígena (b) .....	26
Figura 2: Processo de apoptose celular, por meio de hipertermia magnética.....	28
Figura 3: Gerador de campo magnético alternado NanoActivator® da Magforce .....	32
Figura 4: Estrutura cristalina da magnetita .....	35
Figura 5: Molécula de maltodextrina e ligações glicosídicas $\alpha$ 1-4 .....	39
Figura 6: Configuração dos materiais na ausência e presença de um campo magnético: (a) diamagnético, (b) paramagnético, (c) ferromagnético .....	41
Figura 7: Diagrama mostrando a configuração do momento magnético de spin dos íons $Fe^{2+}$ e $Fe^{+3}$ de magnetita .....	43
Figura 8: Curva da coercividade por tamanho de um nanomaterial, representando que com o aumento do tamanho como se comporta as propriedades .....	44
Figura 9: Representação esquemática da relaxação Néel e Brown para a geração de calor pela contribuição de ambos os mecanismos .....	45
Figura 10: Fluxograma resumido das etapas realizadas no trabalho .....	47
Figura 11: Sistema experimental utilizado para a síntese das nanopartículas de magnetita recobertas com maltodextrina .....	50
Figura 12: Produto das sínteses do planejamento experimental, após as lavagens .....	52
Figura 13: Cubeta de plástico utilizada para as análises de DLS (a) e cubeta utilizada para o potencial zeta (b).....	56
Figura 14: EPR de uma amostra hipotética com uso de microondas, sendo, à esquerda, o espectro de absorção, e, à direita, o espectro derivado de absorção correspondente.....	58
Figura 15: Difratogramas de raios X das amostras de $Fe_3O_4@maltodextrina$ .....	62
Figura 16: Difratogramas de raios X das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ refinados pelo método de Rietveld .....	66
Figura 17: Espectros de FTIR-ATR das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ .....	67
Figura 18: Conjunto de imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ .....	70
Figura 19: Conjunto de imagens das análises de MEV/EDS: (A) MEV da amostra com aumento nominal de 2kx; (B) mapa de Fe e (C) mapa de O, obtidos via EDS das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ .....	72
Figura 20: Distribuição de tamanho das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ em água, em triplicata.....	76
Figura 21: Curvas de magnetização das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ sob ação de campos magnéticos externos variando de -20000 a +20000 Oe.....	77
Figura 22: Curvas de magnetização das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ sob ação de campos magnéticos externos próximos a zero .....	80
Figura 23: EPR das nanopartículas de $Fe_3O_4@maltodextrina$ analisadas à temperatura ambiente em um capilar com água destilada ( $1\text{ mg mL}^{-1}$ ).....	81

<b>Figura 24: - Perfil de liberação de calor das nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina sob aplicação de campo magnético a 46,99 kA m<sup>-1</sup> e 225 KHz ([NPM] = 5,0 mg ml<sup>-1</sup>)</b> .....	<b>84</b>
<b>Figura 25: Diagrama com valores de diâmetro médio de cristalito preditos pelo modelo e observados experimentalmente</b> .....	<b>90</b>
<b>Figura 26: Superfície de resposta (A) e curva de nível (B) para o modelo de diâmetro médio de cristalito da equação 19</b> .....	<b>91</b>
<b>Figura 27: Diagrama com valores de magnetização de saturação preditos pelo modelo e observados</b> .....	<b>92</b>
<b>Figura 28: Superfície de resposta (A) e curva de nível (B) para o modelo de magnetização de saturação para a Equação 20</b> .....	<b>94</b>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Intervalo de variação das variáveis de entrada empregadas no planejamento fatorial completo.....	48
Tabela 2: Planejamento fatorial completo $3^2$ .....	49
Tabela 3: Parâmetros de rede e parâmetros de qualidade dos refinamentos dos difratogramas pelo método de Rietveld para as nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina.....	64
Tabela 4: Potencial zeta em água (pH = 6,0) das amostras S6, S7, S8 e $\text{Fe}_3\text{O}_4$ .....	75
Tabela 5: Parâmetros magnéticos das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina.....	78
Tabela 6: Parâmetros obtidos do sinal de EPR das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina ...	82
Tabela 7: SLP e ILP das nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina sob aplicação de campo magnético a $46,99 \text{ kA m}^{-1}$ e $225 \text{ KHz}$ ( $[\text{NPM}] = 5,0 \text{ mg ml}^{-1}$ ).....	84
Tabela 8: Condições das variáveis de entrada normalizadas e as variáveis de saídas.....	86
Tabela 9: Análise estatística dos pontos centrais (média e desvio padrão).....	87
Tabela 10: Matriz de correlação entre todas as variáveis .....	87

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR	Reflectância total atenuada <i>(Attenuated Total Reflection)</i>
CBPF	Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas
DLS	Espalhamento de luz dinâmico <i>(Dynamic Light Scattering)</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DRX	Difratometria de raios X
EDS	Espectroscopia por energia dispersiva <i>(Energy Dispersive System)</i>
EPR	Ressonância paramagnética eletrônica
f	Frequência
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Fe	Ferro
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Magnetita
FTIR	Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier <i>(Fourier transform infrared spectroscopy)</i>
g <sub>eff</sub>	Divisão espectroscopia efetiva
H	Campo magnético
h	Amplitude da intensidade
H <sub>c</sub>	campo coercivo
ILP	Perda intrínseca de potência <i>(Intrinsic loss power)</i>
JCPDS	<i>Joint Committee of Powder Diffraction Standards</i>
M	Magnetização
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
M <sub>r</sub>	Magnetização remanescente
M <sub>s</sub>	Magnetização de saturação
NPMs	nanopartículas magnéticas
pH	Potencial hidrogeniônico
PPMS	<i>Physical Properties Measurements System</i>
SAR	Taxa de absorção específica

	<i>(Specific absorption rate)</i>
SLP	Perda específica de potência <i>(Specific loss power)</i>
T <sub>c</sub>	Temperatura de Curie
UTFPR	Universidade Tecnológica Federal do Paraná
VSM	Magnetometria de amostra vibratória <i>(Vibrating Sample Magnetometer)</i>
α-Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	Hematita
γ-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	Maghemita
λ	Comprimento de onda

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	16
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	18
<b>2.1 Objetivo geral</b> .....	18
<b>2.2 Objetivos específicos</b> .....	18
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
<b>3.1 Aspectos gerais da oncologia</b> .....	19
3.1.1 Tratamentos do câncer .....	19
<b>3.2 Hipertermia</b> .....	21
3.2.1 Hipertermia magnética .....	27
<b>3.3 Nanopartículas magnéticas</b> .....	32
3.3.1 Magnetita .....	33
3.3.2 Recobrimento das nanopartículas magnéticas .....	37
3.3.3 Recobrimento de NPMs por Maltodextrina.....	39
<b>3.4 Propriedades magnéticas</b> .....	40
3.4.1 Propriedades magnéticas da magnetita .....	43
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	47
<b>4.1 Planejamento fatorial completo (3<sup>2</sup>)</b> .....	48
<b>4.2 Síntese dos materiais</b> .....	49
4.2.1 Materiais e sistema reacional de síntese .....	49
4.2.2 Síntese das nanopartículas Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @maltodextrina .....	51
<b>4.3 Caracterizações das nanopartículas Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina</b> .....	53
4.3.1 Difratomia de raios X e refinamento de Rietveld.....	53
4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier ..	55
4.3.3 Microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia por energia dispersiva de raios X (MEV-EDS) .....	55

4.3.4	Potencial zeta e espalhamento de luz dinâmico (DLS)	55
4.3.5	Medidas de magnetização	56
4.3.6	Ressonância paramagnética eletrônica	57
4.3.7	Hipertermia magnética	58
<b>4.4</b>	<b>Análise estatística multivariada</b>	<b>60</b>
4.4.1	Análise estatística prévia	60
4.4.2	Modelo estatístico empírico	60
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b>	<b>62</b>
<b>5.1</b>	<b>Caracterizações das nanopartículas Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina</b>	<b>62</b>
5.1.1	Difratometria de raios X (DRX)	62
5.1.2	Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR-ATR)	67
5.1.3	Microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia por energia dispersiva (MEV/EDS)	69
5.1.4	Potencial zeta e espalhamento de luz dinâmico (DLS)	74
5.1.5	Medidas de magnetização	77
5.1.6	Ressonância paramagnética eletrônica	81
5.1.7	Hipertermia magnética	83
<b>5.2</b>	<b>Análises estatísticas</b>	<b>86</b>
5.2.1	Análise de erro e dispersão de dados	87
5.2.2	Modelos empíricos	89
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	<b>95</b>
<b>APÊNDICE A</b>	<b>- Memória de cálculo</b>	<b>104</b>
<b>APÊNDICE B</b>	<b>- MEV</b>	<b>107</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é a ciência de estudo de materiais de tamanho nanométrico, cujas características peculiares permitem sua utilização em diferentes áreas, dentre as quais se destaca a nanomedicina. Esta é voltada à aplicação de nanomateriais na área médica, visando o desenvolvimento de novos diagnósticos e tratamentos de doenças. Um dos empregos de nanomateriais concentra-se no tratamento e diagnóstico oncológico, devido ao fato de o câncer ser uma das principais causas de morte em todo o mundo, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (WHO, 2022).

O câncer é uma enfermidade com inúmeros tipos que se desenvolve em diferentes partes do corpo, e esse é um dos desafios devido à sua heterogeneidade. O câncer é decorrente a mutações na estrutura genética da célula (AWAD *et al.*, 2023). Geralmente, a doença é descoberta tardiamente, já em estágios avançados, apresentando poucos resultados de tratamentos bem sucedidos. Os tratamentos tradicionais vêm sendo aprimorados de forma a aumentar a sua efetividade e diminuir a sua agressividade.

Nesse contexto, estudos recentes têm objetivado o desenvolvimento de tratamentos mais eficientes ou adjuvantes aos já existentes. Podendo-se aumentar, dessa forma, o número de pacientes curados e reduzir a recidiva, diminuir a taxa de mortalidade. Além disso, a pesquisa busca tratamentos menos agressivos e com menos efeitos adversos, promovendo uma melhor qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento (DANEWALIA; SINGH, 2021).

Um tratamento adjuvante aos tradicionais, chamado de hipertermia magnética, vem apresentando potencial para auxílio na efetividade, e apresenta menor agressividade aos pacientes (DANEWALIA; SINGH, 2021). Nesse procedimento, são administradas nanopartículas magnéticas no paciente, e, por meio da aplicação de um campo magnético externo, é possível direcionar essas nanopartículas para o órgão ou área específica que se necessitam tratar. Além disso, quando expostas ao campo magnético alternado, a interação das nanopartículas magnéticas com o campo magnético eleva a sua temperatura e, conseqüentemente, a temperatura da célula cancerosa, podendo resultar em danos ou apoptose celular das células cancerosas (MAHESH; SINGH;

TALUKDAR, 2023). No entanto, para que ocorra a apoptose celular, as nanopartículas devem possuir algumas propriedades, tais como morfologia adequada, tamanho diminuto, biocompatibilidade e biodegradabilidade, dentre outras (ELVENY et al., 2021).

Nesse cenário, destacam-se as ferritas, em particular as nanopartículas de magnetita, que possuem propriedades adequadas visando a aplicação em hipertermia magnética, tais como baixa toxicidade celular, alto ordenamento e momento magnético, boa estabilidade química, e ao seu tamanho reduzido, podem apresentar propriedades superparamagnéticas. O comportamento magnético das ferritas deve-se à organização dos cátions na rede cristalina (JONAK; BORAH, 2021), além de estar associado à morfologia, estrutura e estequiometria durante a síntese dessas nanopartículas (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022). Entre as metodologias utilizadas para síntese, o método de coprecipitação química possibilita a obtenção de nanopartículas com propriedades adequadas por meio de um método simples, rápido e econômico (PHILIP, 2023).

No entanto, com dimensões nanométricas, as nanopartículas tendem a se agregar, podendo facilmente resultar na perda de suas propriedades magnéticas. Portanto, para que esses danos não ocorram, é possível recobri-las com material biocompatível, como biopolímeros. O recobrimento por biopolímeros agrega vantagens às nanopartículas, incluindo estabilidade, disponibilidade em solução, e estabilidade oxidativa, além de não ser tóxico aos seres humanos.

Nesse contexto, esse trabalho visa otimizar as condições de síntese por meio da coprecipitação para obtenção de nanopartículas de magnetita com propriedades aprimoradas para aplicação em hipertermia magnética. Avaliar-se-á a influência da concentração de precursores de ferro e a massa de maltodextrina empregada na capacidade das nanopartículas de aquecerem o meio circundante quando submetidas a uma campo magnético externo.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo principal sintetizar nanopartículas superparamagnéticas de magnetita recobertas com maltodextrina por método de coprecipitação, com propriedades e dimensões adequadas para aplicação em hipertermia magnética, visando tratamentos oncológicos.

### 2.2 Objetivos específicos

Entre os objetivos específicos, destacam-se:

- Sintetizar, via método de coprecipitação, nanopartículas dispersas superparamagnéticas de magnetita recobertas com maltodextrina empregando planejamento experimental do tipo completo;
- Caracterizar as propriedades estruturais e morfológicas das nanopartículas superparamagnéticas de magnetita recobertas com maltodextrina via difratometria de raios X, espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier e Microscopia Eletrônica de Varredura com Espectroscopia por energia dispersiva de raios X.
- Avaliar as propriedades magnéticas, potencial de superfície e hipertermia das nanopartículas de magnetita superparamagnéticas recobertas por maltodextrina.
- Avaliar a influência dos parâmetros de síntese, como a concentração de precursores de ferro e a quantidade de maltodextrina na taxa de absorção específica, diâmetro médio de cristalito e magnetização de saturação por meio de análises estatísticas para as nanopartículas superparamagnéticas de magnetita recobertas com maltodextrina.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Aspectos gerais da oncologia

O câncer é um dos maiores causadores de mortes em países desenvolvidos, e a segunda causa mais comum de mortes em países em desenvolvimento. Trata-se de uma doença caracterizada com inúmeros tipos, podendo se desenvolver em diferentes regiões do corpo (MANSOURI *et al.*, 2021; NAIN *et al.*, 2023). O câncer se desenvolve devido a uma mutação na estrutura genética e epigenética que interrompe o ciclo natural das células, que seria a divisão celular e apoptose. Essas mutações, provocam um aumento na reprodução de células anômalas no organismo, desencadeando uma proliferação descontrolada (ELVENY *et al.*, 2021; AWAD *et al.*, 2023). O câncer pode se manifestar de maneiras distintas em cada organismo, sendo que fatores ambientais, genéticos e estilo de vida podem influenciar na ocorrência e no desenvolvimento do câncer (AWAD *et al.*, 2023).

A oncologia, especialidade médica voltada para o estudo de tratamentos para tumores malignos e prevenção para o câncer, tem alcançado avanços significativos nos últimos anos. Tem desenvolvido novos tratamentos ou aumentando a taxa de efetividade de tratamentos já existentes com menor toxicidade, e esse cenário tem apresentado grande progresso nos últimos anos (ELVENY *et al.*, 2021; AWAD *et al.*, 2023).

##### 3.1.1 Tratamentos do câncer

Ainda não foi desenvolvido um único mecanismo que possa eliminar as células anômalas de forma precisa. São utilizados métodos individuais ou a combinação de técnicas de várias modalidades, com o objetivo de atingir resultados satisfatórios. Todos apresentam vantagens e desvantagens (DANEWALIA; SINGH, 2021).

Os três principais tratamentos terapêuticos usados para tratar células neoplásicas malignas atualmente são as cirurgias tradicionais, radioterapia e quimioterapia, que podem ser usados em conjunto ou separadamente

(MANSOURI *et al.*, 2021). Esses são considerados tratamentos convencionais e apresentam limitações, como a alta agressividade, a baixa especificidade, podendo resultar em reações adversas, e chances de recorrência, e um baixo prognóstico em alguns casos devido à resistência criada por múltiplas mutações (MORTEZAEI *et al.*, 2021).

As cirurgias são comumente indicadas para pacientes que tenham um tumor em um local ou numa região, e que esteja nos estágios iniciais (YU *et al.*, 2021). Em alguns casos, verifica-se que, após a cirurgia, ainda há ocorrência de novos tumores, devido à disseminação das células cancerígenas, sendo, dessa forma, registradas recorrências e necessitando do uso de outro tratamento (MORTEZAEI *et al.*, 2021).

Já a radioterapia faz uso de radiação ionizante. As células neoplásicas malignas são mais sensíveis do que as células saudáveis à radiação. Esse método é eficaz para danificar as células cancerígenas, pois causa danos irreversíveis às fitas do ácido desoxirribonucleico (DNA) das células, o que resulta em uma diminuição do crescimento celular ou apoptose. Alguns problemas relacionados à exposição dos tecidos saudáveis circundantes à radiação são os efeitos colaterais e danos à qualidade de vida por longos períodos de tempo (MANSOURI *et al.*, 2021; PEIRAVI *et al.*, 2022). Dessa forma, estão sendo estudadas adaptações para que a radioterapia se torne uma técnica mais precisa e menos prejudicial aos pacientes, ou que seja combinada com outra técnica para diminuir a exposição e o tempo de tratamento (DANEWALIA; SINGH, 2021; YU *et al.*, 2021).

A quimioterapia é empregada geralmente quando ocorre metástase ou para tumores localizados (MANSOURI *et al.*, 2021). Utilizam-se antineoplásicos, que têm como objetivo destruir as células neoplásicas malignas, interrompendo seu crescimento e divisão. No entanto, os efeitos desses agentes recaem sobre as células de crescimento rápido. Além de atingir as células cancerígenas, a quimioterapia também interfere nas células saudáveis, como as células formadoras de sangue, os folículos pilosos, as células do trato digestivo e o sistema reprodutivo, diminuindo assim a qualidade de vida do paciente (AWAD *et al.*, 2023).

Os dois tipos de terapêuticos, a quimioterapia e a radioterapia, podem causar toxicidade sistêmica ao longo do tratamento, sobretudo com o aumento das doses (AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023). Dessa forma, vêm sendo desenvolvidos novos tratamentos ou complementares aos já existentes, com o intuito de aumentar a eficiência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento.

Tratamentos oncológicos direcionados, como a imunoterapia, têm se destacado nos últimos tempos. Essa técnica é clinicamente utilizada no tratamento de células neoplásicas em conjunto com outro tratamento, sendo a quarta terapia mais utilizada mundialmente (TAN; LI; ZHU, 2020). A imunoterapia tem como foco realizar estímulos no sistema imunológico do paciente para atacar células neoplásicas. À medida que o tempo passa, os estudos têm demonstrado uma crescente eficiência (LI *et al.*, 2023). No entanto, ainda não se tem a compreensão total dos riscos e seus benefícios a essa técnica (RIBEIRO *et al.*, 2022).

Outro exemplo de tratamento está sendo desenvolvido e aperfeiçoado, é a terapia genética ou a engenharia celular. A terapia celular pode ser realizada através de células-tronco ou pela abordagem das células CAR-T (*chimeric antigen receptor*) (GARCÍA-FERNÁNDEZ; FUENTE FREIRE, 2023), além da engenharia de tecidos (RONALDSON-BOUCHARD *et al.*, 2022) e a hipertermia, dentre outros, alguns já empregados e outros encontram-se em fase de estudo.

### **3.2 Hipertermia**

O tratamento por hipertermia tem ganhado notoriedade nos últimos anos na oncologia, no entanto, trata-se de uma técnica antiga (MORTEZAEE *et al.*, 2021). O termo hipertermia tem origem nas palavras gregas “*hiper*”, que significa subir, e “*therme*”, que significa calor, portanto, ao aumento da temperatura (DANEWALIA; SINGH, 2021).

Na oncologia, essa elevação se dá quando a temperatura ultrapassa a fisiológica e é aplicada visando atingir as células cancerosas, que ocorra morte ou danos celulares (MAHESH; SINGH; TALUKDAR, 2023). Usa-se uma fonte

artificial para aumentar a temperatura desses tecidos alvos; por serem mais termossensíveis, as células cancerosas podem sofrer apoptose quando submetidas a mudanças bruscas de temperatura (PEIRAVI *et al.*, 2022). Esse tratamento é empregado para reduzir a proliferação celular descontrolada. Se não houver apoptose, a célula ficará mais vulnerável, o que pode resultar em um aumento dos efeitos citotóxicos para tratamentos de radioterapia ou quimioterapia, podendo diminuir as doses dos mesmos. Nesse sentido, a hipertermia é usada como tratamento adjuvante, não de forma isolada (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023).

As células neoplásicas malignas apresentam fisiologia distinta em relação às células saudáveis. A célula cancerosa desenvolve tecidos e vasos sanguíneos heterogêneos, o que resulta numa oxidação menor, um baixo pH e pouca nutrição. Devido a essas características, as células cancerosas demonstram resistência às drogas (AWAD *et al.*, 2023).

É possível notar, na

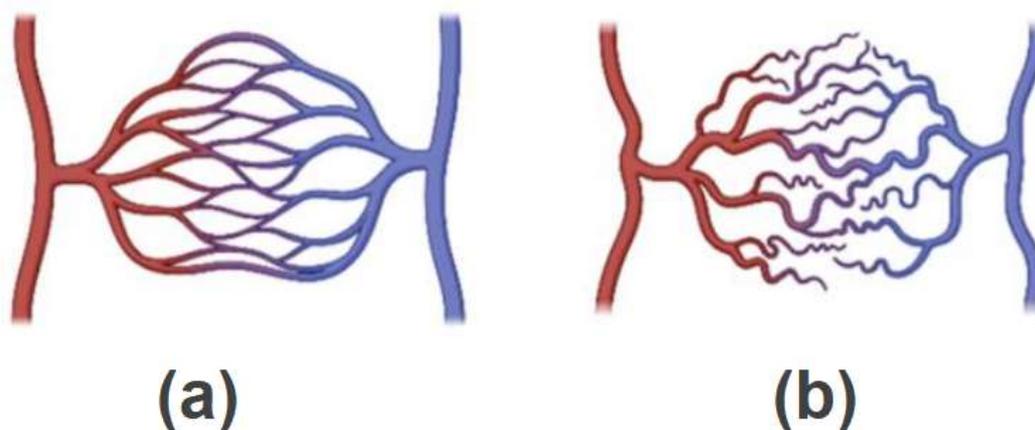
Figura 1, uma comparação entre a vasculatura normal,

Figura 1 (a), e a vasculatura da célula cancerígena,

Figura 1 (b). As células cancerígenas exibem uma menor circulação sanguínea devido à sua heterogeneidade (DANEWALIA; SINGH, 2021). Entretanto, quando submetidas ao aquecimento, há um aumento no fluxo sanguíneo, o que estimula a vascularização. Conseqüentemente, quando a hipertermia é empregada em conjunto com outro tratamento, verifica-se uma melhor internalização do medicamento, como o caso da associação da hipertermia à quimioterapia (MORTEZAEE *et al.*, 2021).

A técnica de hipertermia é capaz de afetar a função de proteínas, membranas celulares, estruturas celulares, enzimas de reparo de ácidos nucleicos e, conseqüentemente, levando assim à destruir células cancerígenas, e pode causar também danos aos tecidos saudáveis circundantes. A morte celular pelo aquecimento pode ocorrer por diversos mecanismos (PEIRAVI *et al.*, 2022).

Figura 1: Vasculatura normal (a) e vasculatura cancerígena (b)



Fonte: Awad *et al.* (2023).

Um dos principais mecanismos da morte celular devido ao calor é atribuído à desnaturação proteica. As proteínas individuais apresentam um limite específico de temperatura a que podem ser expostas, sendo que a sua desnaturação ocorre em temperaturas superiores a 40 °C. Quanto mais alta a temperatura, mais proteínas tendem a desnaturar, explicando, assim, o fenômeno de apoptose celular associado ao aumento da temperatura. Na faixa entre 40 e 42 °C, é registrado outro fenômeno, a agregação proteica, pelo qual uma pequena quantidade de proteína é desnaturada. Temperaturas na faixa de 42 a 46 °C, observa-se o acionamento de apoptose celular; já temperaturas superiores a 46 °C resultam em necrose celular, sendo ambos os mecanismos responsáveis por morte celular (DANEWALIA; SINGH, 2021; PEIRAVI *et al.*, 2022; MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023)

A elevação da temperatura na hipertermia pode ser oriunda do uso de ultrassom, radiofrequência, infravermelho, *laser*, perfusão de água quente, microondas, ondas de rádio, e uso de nanopartículas (NAIN *et al.*, 2023). Existem diversas maneiras de realizar o tratamento: local, quando a célula neoplásica maligna é pequena e está localizada em um local específico; regional, quando o câncer maligno é maior e mais desenvolvido, podendo até acometer órgãos inteiros, membros ou orifícios; ou o corpo inteiro, quando já ocorreu metástase, dentre outras formas (MORTEZAEI *et al.*, 2021; MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023). Quanto ao aquecimento, esse pode ser superficial ou profundo,

dependendo da espessura a ser aquecida, e interno ou externo (PEIRAVI *et al.*, 2022).

Um ponto positivo do tratamento por hipertermia é que os efeitos colaterais são moderados, ou seja, menos intensos em comparação aos efeitos dos tratamentos de radioterapia e quimioterapia (LIU *et al.*, 2020). Há comprovações de diferentes ensaios clínicos que mostraram que a associação das técnicas de radioterapia tumoral e hipertermia resulta em um tratamento com maior eficiência em cura do câncer em relação aos tratamentos individuais. Isso ocorre pois o calor auxiliar na inativação de proteínas e na sua desnaturação das mesmas, o que resultou no reparo do DNA, e induz efeitos citotóxicos nas células resistentes à radioterapia (MORTEZAEE *et al.*, 2021; PEIRAVI *et al.*, 2022).

No entanto, o tratamento com hipertermia apresenta desafios de eficácia em casos de cânceres graves e tumores profundos, devido à falta de distribuição homogênea do aquecimento desses tumores, o que resulta em um superaquecimento no volume do tumor. Em alguns casos, o fluxo de calor não atinge as áreas profundas dos tumores malignos, mas sim os tecidos saudáveis na superfície do corpo, que receberão mais calor do que o tecido alvo, o que pode levar a sérios efeitos colaterais (MORTEZAEE *et al.*, 2021; NAIN *et al.*, 2023).

Dessa forma, surge uma nova abordagem para minimizar esses problemas, a hipertermia com nanopartículas magnéticas.

### 3.2.1 Hipertermia magnética

A hipertermia magnética, também conhecida como magneto-hipertermia, consiste na técnica de hipertermia associada à nanotecnologia, que veio suprir as limitações que estavam sendo encontrados na aplicação da hipertermia (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023).

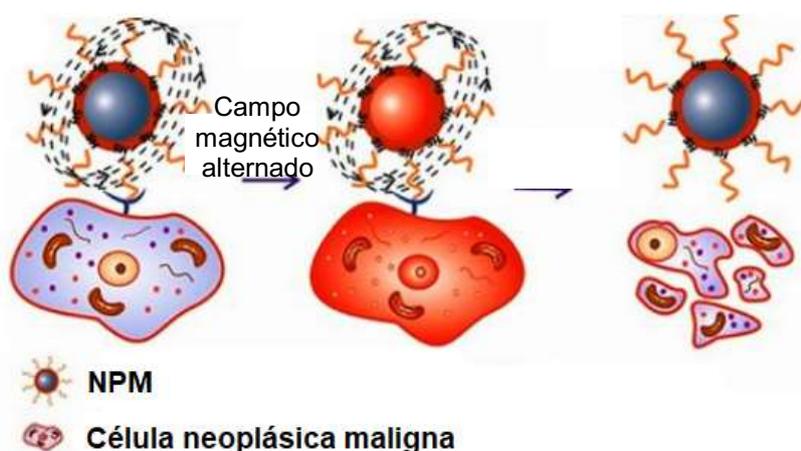
A hipertermia magnética visa o direcionamento de nanopartículas magnéticas (NPMs) para o tecido tumoral maligno e, por meio de um campo magnético alternado, essas nanopartículas são aquecidas e, por consequência, aquecem os tumores profundamente (SKUMIEL *et al.*, 2020), algo que até então a hipertermia não conseguia alcançar (MORTEZAEE *et al.*, 2021). A eficácia

dessa técnica em proporcionar bons prognósticos está na internalização das NPMs nas células e na eficiência de conversão térmica local, com o direcionamento das NPMs (MAHESH; SINGH; TALUKDAR, 2023).

Existem várias maneiras de administrar as NPMs, a maioria em fase de estudo. Uma das opções é a administração por injeções intravenosas, permitindo que as NPMs sejam transportadas através da circulação sanguínea. É importante que as partículas sejam pequenas para permanecer na circulação após a injeção e passar pelos sistemas capilares de órgãos e tecidos (IONCICA *et al.*, 2023). Outra possibilidade é a injeção que é injetada diretamente na área de interesse intratumoral. Posteriormente, essas nanopartículas serão naturalmente eliminadas pelo corpo após algumas semanas (PEIRAVI *et al.*, 2022).

A Figura 2 apresenta, de forma simplificada, o funcionamento da hipertermia magnética empregando NPMs e um campo magnético alternado. Quando no interior do corpo, as NPMs circulam pelos vasos sanguíneos e o direcionamento é dado através da aplicação do campo magnético. Dessa forma, as NPMs serão direcionadas para o sistema circulatório e tecido alvo (AMIRI; SALAVATI-NIASARI; AKBARI, 2019; KHIZAR *et al.*, 2021). Através da aplicação do campo magnético alternado, provoca-se um aumento da temperatura nas NPMs e conseqüentemente da célula em que estão retidas, induzindo apoptose celular, conforme ilustrado na Figura 2 (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023).

**Figura 2: Processo de apoptose celular, por meio de hipertermia magnética**



Fonte: Khizar *et al.*, (2021) com modificações.

As células induzem o processo apoptose celular quando se eleva a temperatura para 42 °C até 46 °C, já em torno de 48 °C, ocorre necrose celular (DANEWALIA; SINGH, 2021; PEIRAVI *et al.*, 2022; MAHESH; SINGH; TALUKDAR, 2023). A necrose celular pode resultar em danos biológicos, devido ao vazamento de componentes celulares que prejudicam os tecidos saudáveis e desencadeiam uma forte resposta imune. Portanto, a apoptose é preferível (RIBEIRO *et al.*, 2022).

A combinação da quimioterapia com a hipertermia magnética permite que os fármacos atuem em locais específicos, as células cancerígenas. O aquecimento pela hipertermia promove um aumento no fluxo sanguíneo e uma melhor oxigenação do núcleo do tumor, o que resulta numa melhor absorção dos agentes quimioterápicos, sem causar grandes danos às células saudáveis (LIU *et al.*, 2020; MORTEZAEI *et al.*, 2021). Em comparação com os tratamentos tradicionais usados isoladamente, há um considerável aumento na efetividade dos tratamentos quando em conjunto. A associação da hipertermia magnética à quimioterapia possibilita a redução das doses de medicamentos, enquanto em conjunto com a radioterapia, diminui a exposição à radiação, reduzindo assim os efeitos colaterais (DANEWALIA; SINGH, 2021; PHILIP, 2023).

Para máxima efetividade do tratamento de hipertermia magnética e para evitar danos biológicos, bem como a perda de qualidade de vida durante o tratamento, é importante levar em conta diversos fatores, como campo magnético alternado controlado, assim como a frequência do campo magnético ( $f$ ) e amplitude da intensidade ( $h$ ), pois existe um limite biológico (SKUMIEL *et al.*, 2020). São preferíveis materiais magnéticos com um elevado valor de magnetização de saturação e ausência de remanência magnética nas NPMs (DANEWALIA; SINGH, 2021). Em geral, busca-se que as NPMs apresentem monodomínio magnético (LIU *et al.*, 2020; PEIRAVI *et al.*, 2021).

Além disso, as NPMs devem possuir biocompatibilidade e biodegradabilidade, ter seletividade aos tecidos ou células alvos, morfologia, estrutura química, superfície adequada, quantidade de nanopartículas necessária para danificar as células cancerosas sem levar a toxicidade às células saudáveis, ter capacidade de internalizar no tecido biológico e tamanho diminuto (LIU *et al.*, 2020; SÁNCHEZ *et al.*, 2021).

As NPMs devem ter tamanhos compreendidos entre 10 e 100 nm, pois acumular-se-ão rapidamente no tecido tumoral (SÁNCHEZ *et al.*, 2021). Além de considerar a absorção pelas células cancerígenas, deve-se ater à absorção em outros órgãos. É recomendável que as NPMs devem ser maiores do que 10 nm para que o organismo não elimine as NPMs pelo sistema renal antes de o tratamento ter sido realizado. Ao mesmo tempo é desejável que o tamanho das NPMs devem ser inferiores a 200 nm para não serem excretadas pelo fígado e baço (IONCICA *et al.*, 2023).

Um dos primeiros estudos com materiais magnéticos com aplicação de um campo magnético alternado foi conduzido em 1941, por Gilchrist *et al.* (1941). Os pesquisadores realizaram testes utilizando diferentes materiais magnéticos, concluindo que um material promissor, dentre os testados, era o óxido de ferro ( $\text{Fe}_2\text{O}_2$ ). Os autores ainda apresentaram várias sugestões futuras para melhorias do processo de hipertermia magnética, que o torna um dos primeiros e mais significativos trabalhos nessa área (GILCHRIST *et al.*, 1957; MAHESH; SINGH; TALUKDAR, 2023).

A partir do primeiro estudo a respeito, houve significativos avanços. Desde 2016, vem sendo realizado tratamento oncológico via hipertermia magnética por uma empresa sediada na Alemanha, chamada *Magforce*, que emprega nanomateriais superparamagnéticos em tumores de glioblastoma, e recentemente no câncer de próstata. A empresa possui aprovação da Comissão Europeia (MAGFORCE, 2022).

O tratamento se dá por meio de um fluido magnético chamado NanoTherm® aplicado no paciente. Com um planejamento, consegue-se ter acompanhamento preciso das nanopartículas no cérebro do paciente, que é exposto a um campo magnético alternado, conforme a

Figura 3. Com a rápida alternância da polaridade do campo, as nanopartículas NanoTherm® aumentam a temperatura (MAGFORCE, 2022; MAHESH; SINGH; TALUKDAR, 2023).

**Figura 3: Gerador de campo magnético alternado NanoActivator® da Magforce**



Fonte: Magforce (2022).

### 3.3 Nanopartículas magnéticas

A nanotecnologia é a ciência relacionada ao estudos das sínteses e comportamentos das nanopartículas, que tem se desenvolvido rapidamente, sendo amplamente aplicada em diferentes áreas, tais como biotecnologia, medicina, dentre tantas outras (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022). Na medicina, os estudos de nanomateriais para emprego em tratamentos, medicamentos e diagnósticos é denominado nanomedicina (ELVENY *et al.*, 2021).

Uma área que se destaca na nanomedicina são as nanopartículas que exibem magnetismo, chamadas de nanopartículas magnéticas, que, além de serem estudadas para aplicação em tratamentos oncológicos, também podem ser aplicadas em exames de imagens, liberação de drogas no organismo, fluorescência, realce de contraste por ressonância magnética e teranósticos (EZEALIGO *et al.*, 2021; AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023).

O exame de imagem permite identificar o local exato onde o tumor está localizado, o que torna possível um melhor direcionamento no tratamento oncológico. Isso se deve ao fato de que, quando expostas a raios X, as NPMs emitem radiação fluorescente, tornando-as ideais para o exame de imagens (ELVENY *et al.*, 2021; KHIZAR *et al.*, 2021). As NPMs também podem ser usadas como carreadores de liberação controlada de quimioterápicos e estão

sendo investigadas para emprego em teranósticos, que consiste no diagnóstico enquanto se realiza o tratamento (NING *et al.*, 2022; ANJUM *et al.*, 2023).

Na aplicação da hipertermia magnética as NPMs devem ser seguras e eficientes na sua principal função de converter ondas eletromagnéticas em energia térmica (LIU *et al.*, 2020; PEIRAVI *et al.*, 2022). Basicamente, vêm sendo divididas em duas classes: as nanopartículas de ligas metálicas e as nanopartículas de óxido metálico magnético (PEIRAVI *et al.*, 2022).

As nanopartículas metálicas ou bimetálicas são aquelas de ferro, níquel, níquel e silício, níquel e cobre, ferro e platina, entre outras combinações. Goswami (2019) sintetizou nanopartículas de Fe e Pt e realizou caracterizações das propriedades magnéticas e testes com interação das partículas com linhagens de células cancerosas, concluindo que as nanopartículas são promissoras para o emprego em hipertermia (GOSWAMI, 2019). Outros autores, contudo, expressam preocupação quanto a esses elementos sofrerem corrosão e possíveis problemas de biocompatibilidade quando não recobertos (DANEWALIA; SINGH, 2021; NANDHINI; SHOBANA, 2022).

Nanopartículas de óxidos metálicos magnéticos, como, por exemplo, óxido de níquel (RAMANA *et al.*, 2021), óxido de cobalto (HEYDARYAN *et al.*, 2023), óxido de ferro (LEMINE *et al.*, 2020), dopados ou não, são considerados de grande relevância devido às suas propriedades únicas e compatíveis para o tratamento por hipertermia magnética.

Inclusive, o óxido de ferro já vem sendo usado clinicamente, sendo aplicado em muitos campos, como administração de medicamentos, ressonância magnética, terapia genética e reparo de tecidos e biossensores, cujo uso é aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e pela Comissão Europeia (AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023). Há um produto aprovado pela FDA disponível comercialmente pela *GastroMARK* e uma nanopartícula superparamagnética de óxido de ferro revestida e suspensa em solução aquosa denominada Ferumoxytol (KHIZAR *et al.*, 2021).

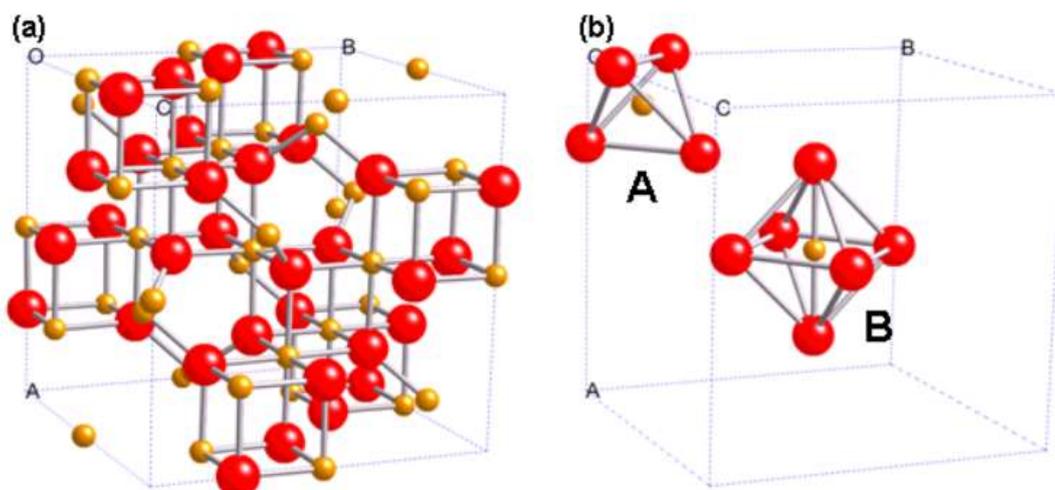
### 3.3.1 Magnetita

O óxido de ferro podem apresentar 16 tipos, com vários polimorfismos, tais como a hematita ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), a magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) e a maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) (HADADIAN *et al.*, 2022). A magnetita é um óxido magnético da família das ferritas, que apresentam fórmula geral  $\text{M}^{2+}\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_4^{-2}$ , onde  $\text{M}^{2+}$  representa um metal bivalente. São materiais magnéticos química e termicamente estáveis (AMIRI; SALAVATI-NIASARI; AKBARI, 2019; YADAV *et al.*, 2020). Ademais, a maghemita e a magnetita possuem a propriedade de biocompatibilidade, sendo também estudadas para uso em biomedicina (EZEALIGO *et al.*, 2021; NANDHINI; SHOBANA, 2022).

As ferritas do tipo espinélio apresentam estrutura cristalina cúbica de face centrada, com 96 sítios por célula unitária, sendo 64 sítios tetraédricos e 32 octaédricos. No entanto, a distribuição dos cátions ocupa apenas 8 sítios tetraédricos e 16 sítios octaédricos (JONAK; BORAH, 2021). As ferritas do tipo espinélio podem ser classificadas em três tipos dependendo da disposição dos cátions nos sítios tetraédricos e octaédricos: espinélio normal, espinélio inverso e espinélio misto (AMIRI; SALAVATI-NIASARI; AKBARI, 2019; GORE; JADHAV, 2020).

A magnetita possui fórmula  $\text{Fe}^{2+}\text{Fe}_2^{3+}\text{O}_4^{-2}$ , onde  $\text{M}^{2+}$  é um íon ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), sendo que a fórmula ainda apresenta dois íons férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) e quatro ânions  $\text{O}^{2-}$  (GORE; JADHAV, 2020). A magnetita apresenta uma estrutura densa de espinélio inverso, onde os íons  $\text{Fe}^{2+}$  ocupam metade dos sítios octaédricos, ao passo que metade dos íons  $\text{Fe}^{3+}$  completam os sítios octaédricos ocupados e a outra metade ocupa os sítios tetraédricos, como mostra a Figura 4. A magnetita pode apresentar diferentes morfologias, como cubos, discos, placas, octaedros, tetraedros, tetrápodes, flores, bastonetes, tubos, hexágonos, octópodes, anéis, entre outras formas, podendo ser sólidas, ocas ou porosas (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022).

Figura 4: Estrutura cristalina da magnetita



Fonte: Geronimo Perez (2011).

A magnetita se sobressai em relação às outras nanopartículas devido às suas propriedades notáveis, como alta resistência elétrica e térmica, além das suas características magnéticas, como a perda insignificante de correntes parasitas em altas frequências e a magnetização de saturação relativamente alta, tornando-as uma classe distinta (SHATERABADI; NABIYOUNI; SOLEYMANI, 2020; NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022). Além de serem biocompatíveis, apresentam toxicidade celular reduzida (NAIN *et al.*, 2023). Deve-se ressaltar que a toxicidade está intimamente relacionada com a concentração, dose, estrutura, composição química e química de superfície, entre outros fatores (MORTEZAEI *et al.*, 2021).

Em ambas as estruturas, maghemita e magnetita, o acoplamento antiferromagnético entre os cátions em sítios octaédricos e tetraédricos ocorre através de ânions de oxigênio. O momento magnético é resultado da diferença entre o número de spins. Contudo, devido às lacunas na maghemita e à diferença entre o arranjo dos cátions em sítios octaédricos e tetraédricos, quando calculado o momento magnético por fórmula unitária, o valor resultante para a magnetita é maior do que o da maghemita. Dessa forma, a magnetita é preferida em muitas aplicações (HADADIAN *et al.*, 2022).

A síntese das NPMs exerce influência significativa nas propriedades magnéticas do material resultante. Pequenas alterações nas condições de

síntese pode resultar em nanopartículas com tamanhos, cristalinidade e química de superfície distintos, o que pode representar problemas para aplicações biomédicas (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022).

Jonak e Borah (2021) realizam a síntese de magnetita pelo método solvotérmico em três diferentes temperaturas, com e sem recobrimento posteriormente à síntese, com o intuito de observar rearranjos catiônicos distintos que poderiam ocorrer entre os sítios octaédricos e tetraédricos. Os autores concluíram que diferentes condições de síntese resultaram em significativas modificações estruturais e magnéticas, o que confirma que essas propriedades são interligadas e são essenciais para um adequado aquecimento das nanopartículas.

Há uma série de estudos em andamento para obtenção de maior reprodutibilidade nas sínteses, pureza das NPMs, melhor controle de tamanho, nucleação e crescimento dos cristais. As NPMs podem ser sintetizadas por diferentes métodos, sejam eles físicos, biológicos ou químicos (EZEALIGO *et al.*, 2021; KHIZAR *et al.*, 2021).

A coprecipitação é um método químico que, basicamente, consiste em uma etapa de nucleação, seguida pelo crescimento. É uma das técnicas mais utilizadas atualmente para síntese de nanopartículas devido à sua simplicidade quando comparada às outras técnicas químicas, com altos rendimentos e economia (PHILIP, 2023). A liberação controlada de ânions e cátions, e o controle de aumento de pH, agitação e temperatura podem favorecer a regulação da nucleação e cinética de crescimento de partículas, o que pode resultar na síntese de nanopartículas monodispersas (NKURIKIYIMFURA *et al.*, 2020).

Por outro lado, fatores como o adequado controle de crescimento de cristais, o processo de nucleação e aglomeração ainda necessitam ser mais profundamente investigados, pois ainda não são totalmente compreendidos quando se trabalha com tamanhos diminutos (ELVENY *et al.*, 2021; PERECIN *et al.*, 2021; NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022).

Outros estudos têm associado nanopartículas de magnetita sintetizadas por coprecipitação química com outros materiais visando aplicação em hipertermia magnética, como os trabalhos de Skumiel *et al.* (2020), investigaram a magnetita recoberta com dextran, Hazarikae Borah (2022), sintetizaram  $\text{Fe}_3\text{O}_4$

dopada com térbio, e Hajalilou *et al.* (2021) empregaram a coprecipitação verde e sintetizaram nanopartículas de magnetita recobertas com prata.

Nkurikiyimfura *et al.* (2020), sintetizaram nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  superparamagnéticas monodispersas mediante método de coprecipitação à temperatura ambiente sob agitação e valor de pH controlado. Os autores demonstraram que as nanopartículas produzidas, apresentam ser candidatas promissoras em várias aplicações, dentre elas, a hipertermia magnética. Esses trabalhos reportam o potencial da magnetita via método de coprecipitação para aplicação em tratamento de câncer por meio de hipertermia magnética.

Em contrapartida, as NPMs de magnetita possuem pontos a serem estudados para obtenção de resultados mais satisfatórios. A instabilidade em ar ou em solução são questões importantes para a aplicação oncológica. Quando em contato com oxigênio, são facilmente oxidadas, o que resulta em uma redução ou perda das suas características magnéticas (EZEALIGO *et al.*, 2021; NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022).

Partículas superparamagnéticas de domínio único podem se aglomerar ao longo do tempo, com o intuito de diminuir a energia livre da superfície. Esse fenômeno é chamado de estabilidade coloidal e ocorre devido à atração magnética dipolo dipolo, que resulta em baixa estabilidade e dispersão. É possível recobri-las a fim de induzir repulsão eletrostática, estérica ou eletroestérica entre as NPMs para que não ocorram essas aglomerações (MARTINS, 2017; AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023; PHILIP, 2023).

Nesse sentido, para evitar esses problemas nas nanopartículas de magnetita superparamagnéticas para fins biológicos, devem ser recobertas ou revestidas com algum composto estável (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022).

### 3.3.2 Recobrimento das nanopartículas magnéticas

Quando no organismo, a superfície das nanopartículas sem recobrimento sofre degradação estrutural causada pelo ambiente, o que leva a uma modificação significativa das propriedades das NMPs. Com essas mudanças, o corpo pode assimilar nanopartículas de magnetita por meio de uma

degradação, e acabar liberando íons livres de ferro por mecanismos de homeostase, que podem ser armazenados, causando assim excesso de íons de ferro na forma de ferritina, causando problemas no organismo (SÁNCHEZ *et al.*, 2021).

Para evitar perdas de propriedades das nanopartículas e danos ao organismo, uma das estratégias é funcionalizar a sua superfície. A tentativa de recobrir é, sobretudo, uma estratégia para diminuir a agregação, melhorar a afinidade química, estabilidade, dispersibilidade, biodistribuição, tempo de circulação sanguínea, evitar captação indesejada pelo sistema imunológico e para não haver perdas de suas propriedades magnéticas por oxidação (RADÓN *et al.*, 2020; AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023).

Os recobrimentos podem ser acoplados quimicamente na superfície das nanopartículas, podendo ser por materiais orgânicos, inorgânicos, polímeros, biomoléculas, entre outros. Todavia, com o aumento da camada externa das NPMs, há um alargamento, o que pode diminuir a magnitude de sua magnetização de saturação. O tamanho e o material escolhido são importantes para determinar as propriedades finais (NICULESCU; CHIRCOV; GRUMEZESCU, 2022).

No que tange às propriedades de superfície das NPMs, fora as já citadas anteriormente, deseja-se que apresentem superfícies hidrofílicas para uma fácil circulação pelo corpo, pois, se a superfície das NPMs for hidrofóbica, pode ocorrer fagocitose (EZEALIGO *et al.*, 2021; IONCICA *et al.*, 2023). Nesse sentido, é necessária uma estabilização coloidal das NPMs em pH neutro. A escolha do recobrimento é de suma importância, sendo alguns exemplos abordados na literatura (MARTINS, 2016; EZEALIGO *et al.*, 2021).

Alguns exemplos de recobrimentos em nanopartículas visando hipertermia magnética são relatados por SÁNGHEZ *et al.* (2021), que recobriam nanopartículas magnéticas de  $Mn_{0,6}Ga_{0,4}Fe_2O_4$  por ácido oleico e Pluronic F127, tiveram êxito no revestimento, e apontam potencial para serem usadas como sementes térmicas para destruir células cancerígenas. Rani; Dehiya (2020) sintetizaram nanopartículas de  $Fe_3O_4$  revestidas com dióxido de titânio, empregando, durante a síntese, utilizando diferentes tensoativos, os compósitos apresentaram tamanhos diferentes devido aos uso de diferentes tensoativos usados nas sínteses, mas todas as sínteses tiveram sucesso quanto ao

recobrimento. Gawali *et al.* (2021) sintetizaram nanopartículas magnéticas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  funcionalizadas com ácido glutárico, foram funcionalizadas com sucesso e pelos testes de internalização celular se mostraram eficazes para internalizar em células cancerígenas.

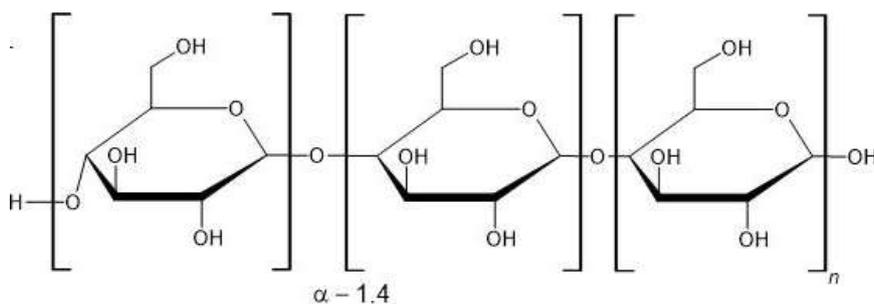
### 3.3.3 Recobrimento de NPMs por Maltodextrina

São comumente usados agentes para revestir e preservar as propriedades da nanopartículas, dentre as possibilidades de recobrimento estão os biopolímeros, que apresentam pontos positivos para funcionalização de nanopartículas, como sua biocompatibilidade, ecologicamente viáveis, grande disponibilidade, não tóxicos, dessa forma essas moléculas podem ser adsorvidas fisicamente ou ligadas quimicamente na superfície de partículas magnéticas (PAIS; GEORGE; RAO, 2021; PHILIP, 2023).

A maltodextrina é um biopolímero de carboidrato, proveniente de uma hidrólise ácida ou enzimática de um amido (TAN; LI; ZHU, 2020). A maltodextrina tem fórmula molecular  $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$ . É uma combinação de três a dezessete unidades de D-glicose, que estão ligadas, principalmente, por ligações glicosídicas  $\alpha$  1-4 (PAIS; GEORGE; RAO, 2021; PERECIN *et al.*, 2022), conforme demonstrado na Figura 5.

A massa molecular da maltodextrina é variável uma vez que é composta por longas cadeias de carboidratos, na qual as moléculas de glicose são repetidamente ligadas entre si. Dessa forma, é considerada um carboidrato complexo, como a glicose (PIRSA; MAHMUDI; EHSANI, 2023). É facilmente solúvel em água e pouco/quase insolúvel em álcool (TAN; LI; ZHU, 2020).

**Figura 5: Molécula de maltodextrina e ligações glicosídicas  $\alpha$  1-4**



**Fonte: Tan; Li; Zhu (2020) com modificações.**

É um agente que apresenta vantagens, como custo relativamente baixo, baixa viscosidade em altas concentrações e boa proteção contra a oxidação (SANA EI-MOGHADAM *et al.*, 2023), além de aumentar a estabilidade quando utilizado como agente de revestimento (OKUMUŞ *et al.*, 2021). A sua estrutura é composta por moléculas de glicose que podem ser facilmente atraídas por tecidos cancerosos devido à alta afinidade das células malignas por glicose (SHATERABADI; NABIYOUNI; SOLEYMANI, 2020; PERECIN *et al.*, 2022). Além disso, moléculas de lactose e glicose podem promover a passagem por barreiras biológicas, como a membrana plasmática e a barreira hematoencefálica (PERECIN *et al.*, 2022).

Poucas publicações foram encontradas na literatura técnico-científica sobre nanopartículas magnéticas recobertas por maltodextrina. Perecin *et al.* (2022) sintetizaram nanopartículas de magnetita pelo método de coprecipitação, que foram encapsuladas por meio de *Nano Spray Drying* com diferentes polímeros, dentre eles a maltodextrina visando aplicação em hipertermia magnética, a técnica se mostrou eficiente e a partir dos testes realizados indicou viabilidade para a aplicação biomédica. Zheng *et al.* (2014) estudaram microesferas magnéticas modificadas com maltodextrina  $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -maltodextrina, as sínteses foram bem sucedidas e a estrutura núcleo/casca estava bem definida.

Nesse contexto, sínteses visando a obtenção de materiais magnéticos de interesse recobertas com biomoléculas e um *design* de NPMs eficiente com sínteses reprodutíveis, sem tendência à agregação e com boa magnetização, precisam ser alcançados para aplicação na biomedicina (KHIZAR *et al.*, 2021).

### 3.4 Propriedades magnéticas

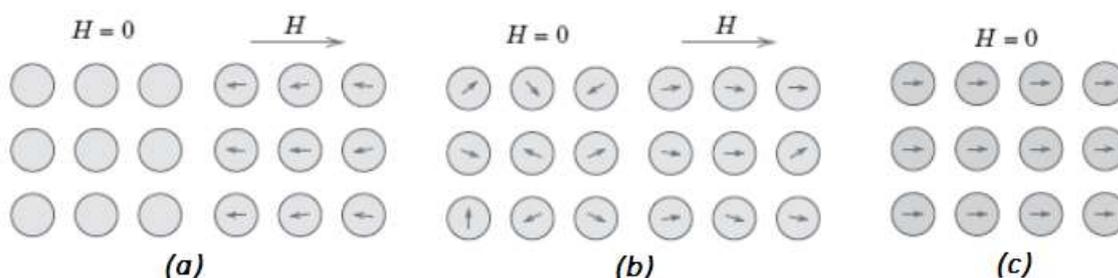
As propriedades magnéticas são associadas aos sólidos e decorrem do comportamento dos elétrons em torno do átomo (GORE; JADHAV, 2020). Pode-se classificar os materiais no que diz respeito ao ordenamento magnético coletivo do momento magnético microscópico, decorrente principalmente do orbital eletrônico e dos graus de liberdade de spin. Nesse sentido, têm-se as

classes de diamagnéticos, paramagnéticos, ferromagnéticos, entre outros (RIBEIRO *et al.*, 2022).

A maioria dos materiais apresenta propriedades diamagnéticas, ou seja, não possuem momento magnético, e, quando se aplica um campo magnético externo, o movimento orbital eletrônico produz magnetização oposta a direção do campo aplicado, produzindo magnetização oposta e negativa, como mostrado na Figura 6 (a). Os tecidos biológicos, na grande maioria, são considerados diamagnéticos (GORE; JADHAV, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2022).

Os materiais paramagnéticos não apresentam momento magnético resultante na ausência de um campo magnético externo. Na presença de um campo magnético, não se registra histerese, mas apresentam susceptibilidade magnética fraca, como representado na Figura 6 (b), pois os elétrons tendem a se alinhar, dessa forma, resultando em uma magnetização positiva (GORE; JADHAV, 2020).

**Figura 6: Configuração dos materiais na ausência e presença de um campo magnético: (a) diamagnético, (b) paramagnético, (c) ferromagnético**



**Fonte: Callister; Rethwisch, (2019).**

Os materiais ferromagnéticos possuem regiões magnéticas permanentes, ou seja, mesmo na ausência do campo magnético, apresentam magnetização espontânea. Para minimizar essa energia, têm-se os chamados domínios magnéticos, que constituem regiões em que os materiais exibem magnetização uniforme, tendo-se um pequeno valor de magnetização advindo dessas regiões, o que se deve aos domínios estarem em ordenamento magnético paralelo, conforme mostra a Figura 6 (c). No entanto, quando se aplica um campo magnético externo, a magnetização é mais forte uma vez que todos os domínios magnéticos estão alinhados na direção do campo. Em geral,

esses materiais tendem a apresentar estruturas cristalinas complexas (CALLISTER; RETHWISCH, 2019; MONTAZERSAHEB *et al.*, 2023).

Os materiais com características ferrimagnéticas são semelhantes aos antiferromagnéticos, apresentam momentos na mesma direção e sentidos opostos, mas com intensidades diferentes (CALLISTER; RETHWISCH, 2019; GORE; JADHAV, 2020). A medida de magnetização está ligada com a intensidade do campo magnético aplicado nos materiais, e a orientação da magnetização varia ao longo das paredes de domínio conforme o campo (RIBEIRO *et al.*, 2022).

A ordem magnética de um material também depende da temperatura. Com o aumento da temperatura de um sólido magnético, a vibração dos átomos tende a aumentar. Em temperaturas altas, os dipolos magnéticos perdem o alinhamento, podendo-se alcançar uma temperatura crítica, em que ocorre uma transição de estado em materiais ferromagnéticos, de um estado ordenado para um estado desordenado (GORE; JADHAV, 2020). Essa temperatura é conhecida como temperatura de Curie ( $T_c$ ) (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

Ou seja, em valores de temperatura abaixo da  $T_c$ , o material apresenta magnetização espontânea. Já em valores superiores a  $T_c$ , o material perde as propriedades magnéticas, tornando-se assim um material paramagnético (CALLISTER; RETHWISCH, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2022). Um exemplo é a magnetita cuja temperatura de Curie é de aproximadamente 585 °C, dessa forma, quando se atinge essa temperatura, não se tem mais um material magnético (ZHANG *et al.*, 2020)

É recomendável que os materiais empregados para tratamento de câncer por hipertermia magnética apresentam propriedades ferromagnéticas e ferrimagnéticas uma vez que nanopartículas com essas propriedades, quando em tamanho diminutos, são compostas por um único domínio, mantendo-se, dessa forma, a alta suscetibilidade magnética do material, enquanto inibe-se a retenção da magnetização, possibilitando a aplicação desses nanomateriais na biomedicina de forma mais segura. Se as nanopartículas não apresentassem tais características, configurariam ímãs permanentes dentro do corpo, com maior probabilidade de agregação, com potencial de bloqueio de vasos sanguíneos e indução de trombos, sendo, pois, uma opção inviável. Nesse sentido,

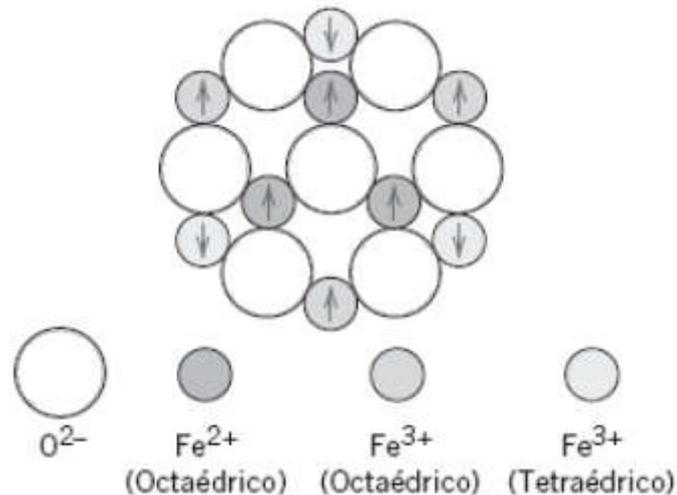
nanopartículas superparamagnéticas são ideais para aplicação na nanomedicina (BEHROUZKIA *et al.*, 2016; SECHOVSKÝ, 2018).

### 3.4.1 Propriedades magnéticas da magnetita

A magnetita é considerada um material ferrimagnético, que apresenta íons de ferro com estados de valência 2+ e 3+ na proporção de 1:2, respectivamente. Os momentos magnéticos de spin dos íons ferrosos ( $\text{Fe}^{2+}$ ) e férricos ( $\text{Fe}^{3+}$ ) são diferentes, e o ânion  $\text{O}^{2-}$  é magneticamente neutro (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

Cabe lembrar que os íons de ferro podem ocupar sítios tetraédricos ou octaédricos na rede cristalina da magnetita. Os íons divalentes ocupam apenas sítios octaédricos, estando os spins todos alinhados, conforme representado na Figura 7. Já os íons trivalentes se situam em mesmo número nos sítios octaédricos e tetraédricos, sendo as orientações dos spins contrárias para os referidos sítios, resultando, portanto, em um cancelamento dos spins. Dessa forma, a magnetização resultante da magnetita é devida apenas aos íons ferrosos (CALLISTER; RETHWISCH, 2019).

**Figura 7: Diagrama mostrando a configuração do momento magnético de spin dos íons  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  de magnetita**



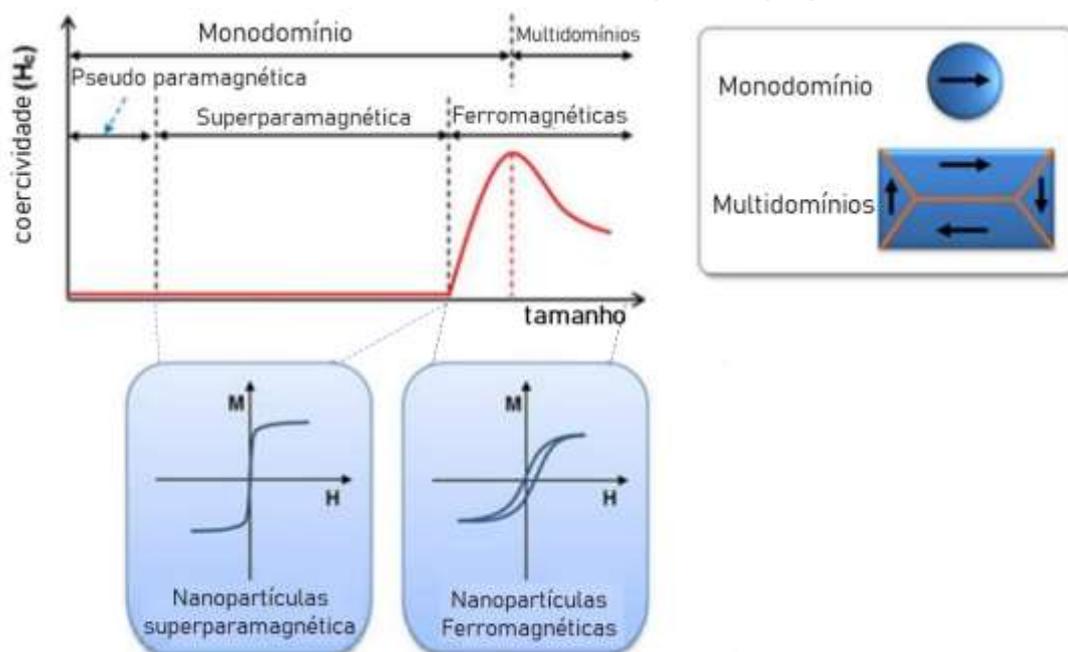
Fonte: Callister; Rethwisch (2019).

A magnetita, que é ferrimagnética, pode apresentar um estado superparamagnético, o que está relacionado ao tamanho da partícula. Verifica-se que, quando se atinge um tamanho crítico, tem-se a formação de mono domínios (NANDHINI; SHOBANA, 2022). O tamanho crítico para a magnetita

apresentar a transição de multidomínio para domínio único é geralmente por volta de 100 nm (NAIN *et al.*, 2023). Acima de uma temperatura característica, conhecida como temperatura de bloqueio, as nanopartículas magnéticas exibem o comportamento superparamagnético (NKURIKIYIMFURA *et al.*, 2020). Outros tamanhos, tais como 20 nm, já foram reportados na literatura com propriedades superparamagnéticas para qualquer valor de temperatura (LIU *et al.*, 2020).

Tamanhos diminutos caracterizam materiais superparamagnéticos, em que a histerese da curva  $M$  versus  $H$  praticamente inexiste e o campo coercivo tende a zero, conforme é mostrado na Figura 8. Já tamanhos acima do diâmetro crítico, resultam em materiais ferrimagnéticos, que apresentam histerese e valor considerável de campo coercivo (ou coercividade), na Figura 8 (MORTEZAEI *et al.*, 2021).

**Figura 8: Curva da coercividade por tamanho de um nanomaterial, representando que com o aumento do tamanho como se comporta as propriedades**



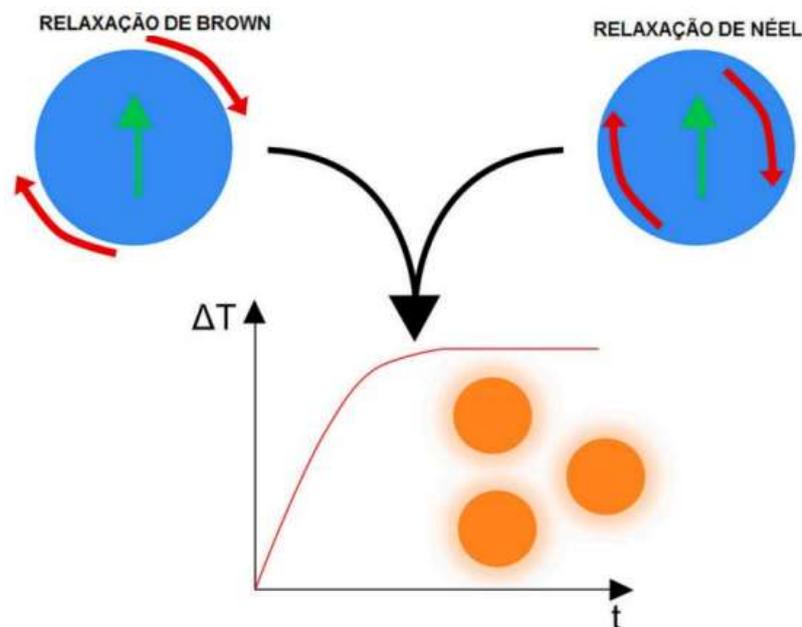
**Fonte: Liu *et al.*, (2020) com adaptações.**

Quando tratamos com partículas de multidomínios, a transformação de energia eletromagnética para térmica se dá pela perda por histerese magnética, que depende de quão rápida a magnetização segue as mudanças do campo magnético alternado (LIU *et al.*, 2020; HAJALILOU *et al.*, 2021). Um exemplo de perda é o que ocorre com nanopartículas ferrimagnéticas com multidomínios, em que geralmente ocorre transformação através de histerese (YU *et al.*, 2021).

Um sistema de monodomínio pode ter dois estados magnéticos distintos (Figura 8): o regime bloqueado ocorre quando há histerese na curva de magnetização, e o regime desbloqueado é aquele em que o material não apresenta magnetização remanescente e seu valor de coercividade é igual a zero (LIU *et al.*, 2020; HAJALILOU *et al.*, 2021).

Para esses dois regimes, bloqueado e desbloqueado, que apresentam um único domínio, a transformação de energia eletromagnética para térmica quando aplicado um campo em nanopartículas magnéticas é explicada pela relaxação Néel e Brown, mas isso depende do tamanho do núcleo magnético da partícula e do tamanho hidrodinâmico (RIBEIRO *et al.*, 2022; NAIN *et al.*, 2023).

**Figura 9: Representação esquemática da relaxação Néel e Brown para a geração de calor pela contribuição de ambos os mecanismos**



Fonte: Ribeiro *et al.*, (2022).

A relaxação de Néel ocorre quando a partícula permanece fixa em uma posição e seu vetor de momento de dipolo tenta se alinhar com o campo magnético contra a barreira de energia cristalina de sua estrutura interna. A transformação de energia ocorre, pois os momentos magnéticos se alteram rapidamente devido à sua estrutura interna, como é representado na Figura 9 (LIU *et al.*, 2020; NAIN *et al.*, 2023).

Já a relaxação Brown ocorre devido à resistência viscosa do fluido com NMPs quando essas partículas giram para se alinharem com o campo magnético externo (NAIN *et al.*, 2023). Isso ocorre devido ao atrito externo da rotação física que está ocorrendo entre o meio e as nanopartículas, conforme representado na Figura 9. Ambos os mecanismos podem ocorrer simultaneamente, e a geração de calor dependerá de suas contribuições relativas (RIBEIRO *et al.*, 2022).

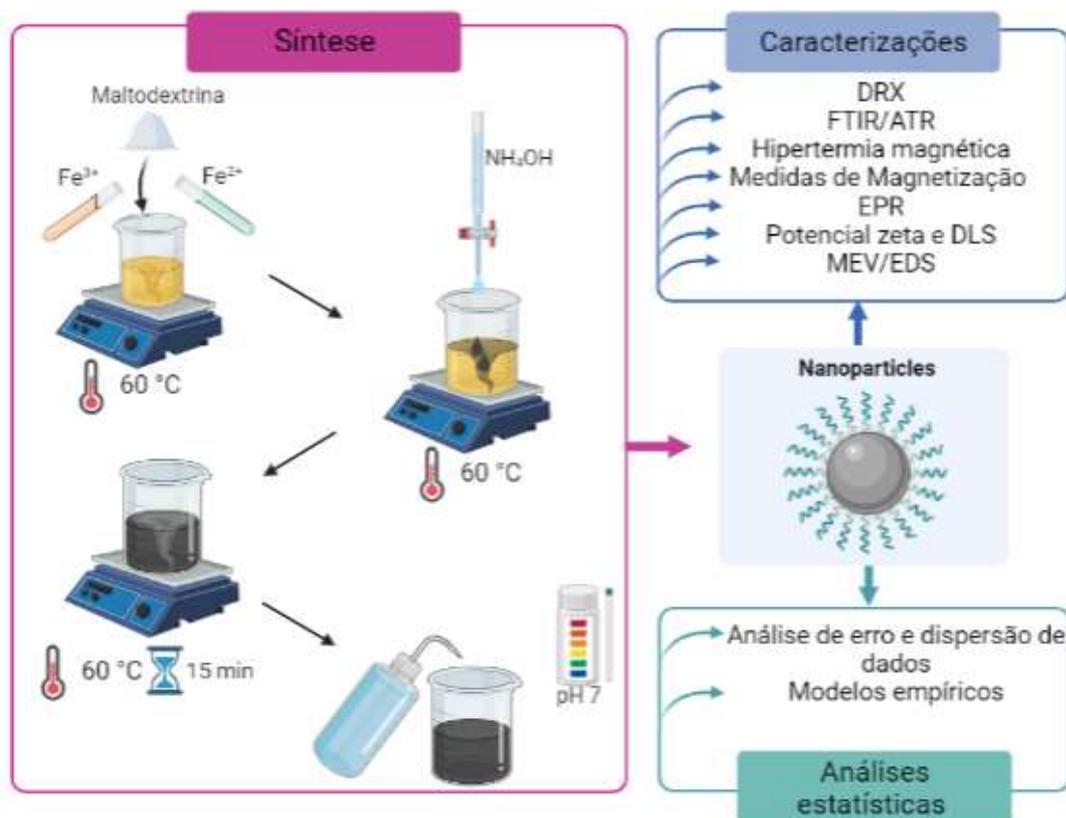
Esse mecanismo de geração de calor através de Néel e Brown pode ser observado com partículas superparamagnéticas e com as ferromagnéticas, que apresentem um único domínio, mas as que têm característica superparamagnética devido à flutuação térmica apresentam a valores de remanescência e coercividade iguais a zero (MARTINS, 2017; LIU *et al.*, 2020).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

A síntese das nanopartículas de magnetita recobertas com maltodextrina foram conduzidas de acordo com o planejamento experimental do tipo fatorial completo. Nesse planejamento, as variáveis de entrada incluíram a soma das concentrações de  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  e a massa de maltodextrina, e, enquanto as variáveis de saída compreenderam o diâmetro médio de cristalito, a taxa de absorção específica e a magnetização de saturação. O planejamento experimental teve o intuito de se determinar as condições de síntese das nanopartículas de magnetita recobertas por maltodextrina pelo método de coprecipitação química de  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  em meio alcalino que resultem em um material com propriedades adequadas para possível emprego em hipertermia magnética visando tratamento oncológico.

A Figura 10 apresenta, de forma resumida, as etapas que foram executadas neste trabalho.

Figura 10: Fluxograma resumido das etapas realizadas no trabalho



Fonte: Autoria própria (2023).

#### 4.1 Planejamento fatorial completo ( $3^2$ )

O planejamento fatorial completo foi utilizado para a extração de informações do sistema com o número mínimo de experimentos de forma a otimizar a síntese de magnetita recoberta com maltodextrina por meio da avaliação estatística dos dados. Para tanto, empregou-se o planejamento fatorial completo com três níveis (k),  $k=3$ .

As variáveis de entrada avaliadas foram a soma das concentrações dos sais precursores de ferro ( $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$ ), e a massa de maltodextrina empregada nas sínteses. Os valores reais e codificados das variáveis são apresentados na Tabela 1, os quais foram determinados com base em testes preliminares.

**Tabela 1: Intervalo de variação das variáveis de entrada empregadas no planejamento fatorial completo**

Variáveis Independentes			Níveis codificados e experimentais das variáveis independentes		
			-1	0	+1
1	Concentração $\text{Fe}^{2+}$ e $\text{Fe}^{3+}$	(mol L <sup>-1</sup> )	0,02	0,06	0,1
2	Maltodextrina	(g)	0,5	1,5	2,5

Fonte: Autoria própria (2023).

Por meio dessa modalidade de planejamento experimental completo de três níveis, foram executados 11 experimentos, incluindo triplicata no ponto central.

A Tabela 2 apresenta as condições para a realização do planejamento fatorial completo de síntese da magnetita recoberta por maltodextrina pelo método de coprecipitação de  $\text{Fe}^{2+}$  e  $\text{Fe}^{3+}$  em meio alcalino. Cabe ressaltar que os experimentos foram conduzidos de forma aleatória, buscando minimizar potenciais erros.

Tabela 2: Planejamento fatorial completo 3<sup>2</sup>

Ensaio	Variáveis codificadas		Variáveis reais	
	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	Concentração Fe <sup>2+</sup> + Fe <sup>3+</sup> (mol L <sup>-1</sup> )	Maltodextrina (g)
S1	-1	-1	0,02	0,5
S2	-1	0	0,02	1,5
S3	-1	1	0,02	2,5
S4	0	-1	0,06	0,5
S5	0	1	0,06	2,5
S6	1	-1	0,10	0,5
S7	1	0	0,10	1,5
S8	1	1	0,10	2,5
S9	0	0	0,06	1,5
S10	0	0	0,06	1,5
S11	0	0	0,06	1,5

Fonte: Autoria própria (2023).

## 4.2 Síntese dos materiais

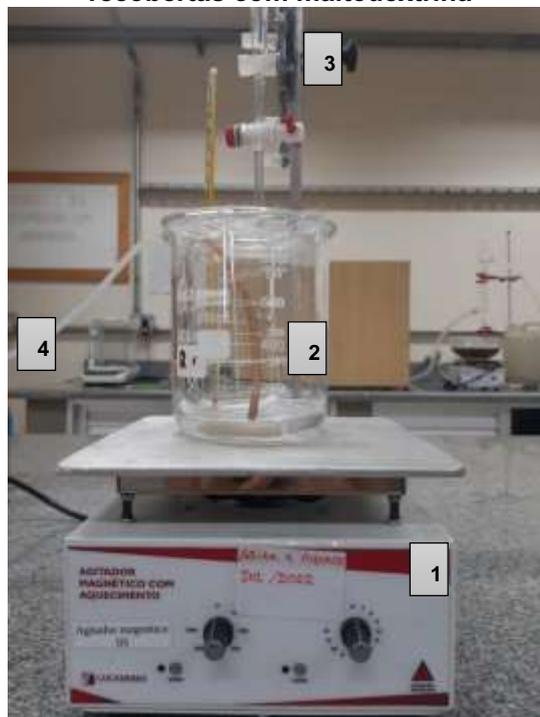
### 4.2.1 Materiais e sistema reacional de síntese

O sistema experimental utilizado para a síntese das nanopartículas de magnetita recobertas por maltodextrina, apresentado na Figura 11, compreende:

- 1- Chapa de aquecimento e agitação magnética para homogeneização do sistema reacional;
- 2- Béquer de 800 mL, no qual foram inseridos 200 mL de água para configurar um banho maria. Dentro deste, foi acondicionado béquer de 600 mL no qual foram adicionadas as soluções e a barra magnética;
- 3- Suporte universal com garras para sustentar a bureta para o gotejamento constante da base (hidróxido de amônio). Também foi fixado um termômetro para controle da temperatura;
- 4- Entrada de nitrogênio gasoso para borbulhamento na solução, garantindo, dessa forma, a eliminação de oxigênio do meio reacional. Isso foi adotado

minimizando a oxidação do ferro, que poderia levar à formação de outras fases distintas, que não a magnetita.

**Figura 11: Sistema experimental utilizado para a síntese das nanopartículas de magnetita recobertas com maltodextrina**



Fonte: Autoria própria (2023).

Os reagentes necessários para as sínteses foram empregados conforme recebimento, sem purificação prévia. A seguir são especificados os reagentes utilizados:

- 1- Cloreto de Ferro (III) hexahidratado ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ), da marca NEON, pureza de 97 até 102%.
- 2- Sulfato de Ferro (II) heptahidratado ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ), da marca MERCK, com pureza de 99,95%.
- 3- Cloreto de cálcio dihidratado ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), da marca Dinâmica, com pureza de 99 até 105%.
- 4- Solução de hidróxido de amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ), com teor de 28-30% p/v em água, da marca SYNTH.
- 5- Maltodextrina MOR-REX 1910, da marca Plury Química LTDA.
- 6- Água destilada obtida diariamente por um sistema de destilação da universidade.

A utilização desses reagentes, conforme especificados, compreendeu para assegurar uma futura reprodutibilidade e integridade das sínteses realizadas.

#### 4.2.2 Síntese das nanopartículas Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina

Primeiramente obteve-se o cloreto ferroso (FeCl<sub>2</sub>) por meio da reação entre o sulfato ferroso heptahidratado e o cloreto de cálcio dihidratado, conforme apresentado na Equação 1. Soluções aquosas de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O e de FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O foram preparadas separadamente, com concentrações de 0,02 mol L<sup>-1</sup>, 0,06 mol L<sup>-1</sup> ou 0,1 mol L<sup>-1</sup> dependendo das condições determinadas pelo planejamento experimental. Vertiam-se 50 mL da solução de CaCl<sub>2</sub>.2H<sub>2</sub>O sobre 50 mL da solução de FeSO<sub>4</sub>.7H<sub>2</sub>O, e a mistura era então filtrada em sistema de filtração a vácuo. O produto de interesse consistia na solução aquosa de FeCl<sub>2</sub> obtida pelo processo de filtração.

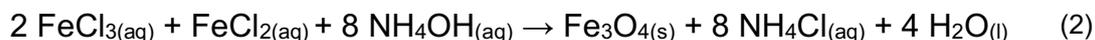


Paralelamente, foram preparadas soluções aquosas de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O em água destilada, nas concentrações de 0,02 mol L<sup>-1</sup>, 0,06 mol L<sup>-1</sup> e 0,1 mol L<sup>-1</sup> conforme delineado pelo planejamento experimental. Devido à coloração característica do reagente, não foi necessária a purificação do mesmo.

Posteriormente, 100 mL da solução de FeCl<sub>3</sub> e 100 mL da solução FeCl<sub>2</sub> foram misturados em um mesmo béquer, disposto, por sua vez, no interior de outro béquer com água (banho maria). O sistema foi colocado sobre chapa de aquecimento e submetido a agitação enérgica com auxílio de barra magnética até atingir a temperatura de equilíbrio térmico do conjunto igual a 60 °C. Ainda, para minimizar a oxidação do ferro durante o processo de síntese, manteve-se o sistema sob borbulhamento de N<sub>2</sub>.

Quando atingida a temperatura alvo foi alcançada, foi adicionada, ao sistema reacional, a maltodextrina (0,5 g, 1,5 g ou 2,5 g, dependendo do planejamento experimental). Após a completa homogeneização, gotejaram-se lentamente 20 mL de hidróxido de amônio (NH<sub>4</sub>OH) (28-30% p/v) na mistura

reacional. Um precipitado de coloração preto foi formado, o qual permaneceu na solução por 15 minutos adicionais sob agitação e borbulhamento de N<sub>2</sub>. O pH do meio reacional após esse procedimento de 11. A Equação 2 apresenta a reação global de síntese da magnetita.



Dessa maneira, fizeram-se necessárias diversas lavagens do precipitado produzido (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). Esse precipitado foi ressuspenso em água destilada com auxílio de bastão de vidro, repetindo-se o processo de separação magnética com auxílio de um ímã. Essas lavagens foram realizadas até que o sobrenadante apresentasse pH neutro, garantindo, dessa forma, que fosse removido o excesso da base, impurezas e reagente em excesso.

As amostras foram armazenadas em suspensão em água para minimizar a oxidação e aglomeração das partículas, conforme mostrado na Figura 12. Quando se fazia necessário o seu uso, as suspensões eram então secas durante 30 min a 60 °C em vidros relógio em estufa.

**Figura 12: Produto das sínteses do planejamento experimental, após as lavagens**



Fonte: Autoria própria (2023).

### 4.3 Caracterizações das nanopartículas Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina

#### 4.3.1 Difratomia de raios X e refinamento de Rietveld

A análise de difratometria de raios X (DRX) teve como principal objetivo identificar as fases presentes nas nanopartículas sintetizadas (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina) por meio da comparação dos padrões de difração experimentais com os disponíveis no banco de dados JCPDS (*Joint Committee of Powder Diffraction Standards*).

Os difratogramas de raios X foram obtidos em modo semicontínuo (*step*) na faixa de ângulo de Bragg de  $3^\circ \leq 2\theta \leq 90^\circ$ , com passo de  $0,02^\circ$  e tempo de leitura de 1 s por passo, em equipamento Rigaku, modelo Miniflex 600, operado a 40 kV e 15 mA com radiação de cobre (CuK $\alpha$   $\lambda=1,5418$  Å). As análises foram realizadas na Central de Análises da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR) campus Pato Branco.

Os difratogramas foram refinados por meio do método de Rietveld, empregando o *software* GSAS com interface gráfica EXPGUI. Essa abordagem visou determinar as propriedades cristalográficas dos materiais sintetizados pelo planejamento experimental, como os parâmetros de rede, e também estimar o tamanho médio de cristalito. Para se obter tais informações, é necessário que um modelo matemático se ajuste adequadamente aos difratogramas, minimizando uma função objetivo, que, neste trabalho, definiu-se como sendo o método dos mínimos quadrados (Equação 3) (IZUMI, 1996).

$$S_y = \sum_i W_i \times (I_{obs} - I_{calc})^2 \quad (3)$$

Nesta equação,  $S_y$  é a função de resíduos a ser minimizada,  $W_i$  representa o fator de ponderação ( $W_i = 1/I_{obs}$ ),  $I_{obs}$  é a intensidade observada, e  $I_{calc}$  é a intensidade calculada. As equações a seguir permitem calcular os índices que determinam a qualidade de um refinamento:

$$R_p = 100 \times \frac{\sum_{i=1,n} (y_i - y_{c,i})}{\sum_{i=1,n} y_i} \quad (4)$$

$R_p$  representa o fator de perfil (Equação 4), onde  $n$  é o número total de pontos que foram utilizados no refinamento,  $y_i$  são os dados experimentais, e  $y_{c,i}$ , os valores calculados. Essas mesmas variáveis estão contidas nas equações dos demais parâmetros de qualidade dos refinamentos apresentadas a seguir:

$$R_{wp} = 100 \times \left( \frac{\sum_{i=1,n} (y_i - y_{c,i})^2}{\sum_{i=1,n} w_i y_i^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

O fator de perfil ponderado ( $R_{wp}$ ) (Equação 5) possibilita a análise da convergência do refinamento já que traz, em seu numerador, a função que está sendo minimizada.

$$R_{exp} = 100 \times \frac{n - p}{\sum_i w_i y_i^2} \quad (6)$$

Na Equação 6 do fator de perfil ponderado esperado ( $R_{exp}$ ),  $n$  representa o número total de pontos que foram utilizados no refinamento e  $p$ , o número de parâmetros refinados, sendo que  $n - p$  caracteriza os graus de liberdade do sistema (IZUMI, 1996).

$$x_v^2 = \left( \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \right)^2 \quad (7)$$

Por fim, Equação 7 do qui quadrado reduzido ( $x_v^2$ ) corresponde ao quadrado da razão entre o fator de perfil ponderado ( $R_{wp}$ ) e o fator de perfil ponderado esperado ( $R_{exp}$ ) (IZUMI, 1996). Esses parâmetros  $R_{wp}$ ,  $R_{exp}$  e  $x_v^2$  forneceram informações sobre a qualidade do modelo aos difratogramas experimentais.

Foram calculados os tamanhos médios dos cristalitos com base nos difratogramas de raios X utilizando a equação de Scherrer, Equação 8:

$$d = \frac{k \cdot \lambda}{\cos(\theta) \cdot \beta} \quad (8)$$

Onde  $d$  é o tamanho do cristalito;  $k$  é o fator de forma (assumida 0,893, devido a forma de interesse ser esférica);  $\lambda$  é comprimento de onda da análise (assumida  $\lambda=1,5418 \text{ \AA}$ );  $\theta$  representa o ângulo de difração e, o  $\beta$  correspondente à largura do pico à meia altura (AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023).

#### 4.3.2 Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

A análise de espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR, do inglês *Fourier transform infrared spectroscopy*) utilizando reflectância total atenuada (ATR, do inglês *Attenuated Total Reflection*) (FTIR-ATR) foi utilizada visando observar as bandas de interação química das camadas na superfície, os grupamentos químicos presentes na superfície e avaliar se houve o seu recobrimento pela maltodextrina.

As análises foram conduzidas no modo de transmitância, na faixa de  $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ , resolução de  $1 \text{ cm}^{-1}$  e 32 acumulações, em equipamento Perkin Elmer Frontier com fonte de infravermelho policromática e detector tipo DTGS, na Central de Análises da UTFPR campus Pato Branco.

#### 4.3.3 Microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia por energia dispersiva de raios X (MEV-EDS)

As análises foram realizadas em equipamento de microscopia eletrônica de varredura (MEV) de marca Tescan, modelo Vega3 com metalizador marca Quorum, modelo SC7620, acoplado a um detector de espectroscopia por energia dispersiva (EDS, do inglês *Energy Dispersive System*) marca Oxford, modelo x-Act, visando identificar as características morfológicas e os lementos presentes (carbono, oxigênio e ferro). As análises foram conduzidas na UTFPR campus Ponta Grossa.

#### 4.3.4 Potencial zeta e espalhamento de luz dinâmico (DLS)

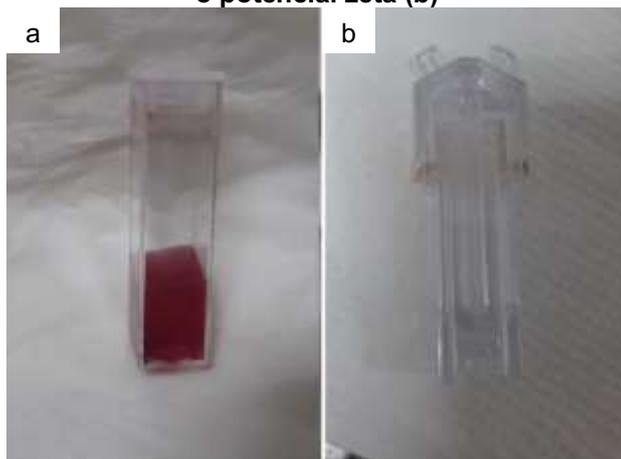
Análises de potencial zeta e de espalhamento de luz dinâmico (DLS – *Dynamic Light Scattering*) foram realizadas em equipamento Zetasizer da

Malvern Instruments, Nano series, modelo Nano-ZS, e os dados foram registrados no *software* Zetasizer, desenvolvido pela própria Malvern®. As análises foram conduzidas no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF).

As análises de DLS foram realizadas em água com o objetivo de determinar o diâmetro médio hidrodinâmico. Uma determinada massa das nanopartículas foi dispersa em água e sonicada para desaglomeração. Posteriormente as amostras foram analisadas em cubetas de plástico, conforme mostrado na Figura 13 (a). Para as análises de potencial zeta, foram empregadas cubetas semelhantes à mostrada na Figura 13 (b).

Utilizou-se um feixe de laser de He-Ne, de  $\lambda = 633$  nm e potência de 4 mW, e o equipamento utiliza ângulo de detecção de luz espalhada fixo em  $\theta=90^\circ$ . As análises foram realizadas à temperatura ambiente e em triplicada.

**Figura 13: Cubeta de plástico utilizada para as análises de DLS (a) e cubeta utilizada para o potencial zeta (b)**



**Fonte: Autoria própria (2023).**

#### 4.3.5 Medidas de magnetização

As medidas de magnetização foram conduzidas visando se ter o conhecimento dos comportamentos das nanopartículas e quantificar os parâmetros magnéticos. As medidas foram à temperatura ambiente, sob campo variável de 20000 a -20000 Oe, em equipamento Versalab PPMS (*Physical Properties Measurements System*) da Quantum Design utilizando modo VSM (*Vibrating Sample Magnetometer*). Utilizaram-se aproximadamente 10 mg das amostras secas.

Os ensaios foram realizados no laboratório no CBPF.

#### 4.3.6 Ressonância paramagnética eletrônica

As medidas de ressonância paramagnética eletrônica (EPR, do inglês *electron paramagnetic resonance*) foram realizadas em equipamento EMX Plus da Bruker usando cavidade de banda-X com frequência de microondas aproximada de 9 GHz e potência de microondas de 5 mW, frequência e amplitude de modulação de 100 KHz e 5 G, respectivamente, à temperatura ambiente. As análises foram realizadas no laboratório multi usuários no CBPF.

Para tentar diminuir o efeito de aglomerações, as amostras foram dispersas em água e medidas em capilares de vidro com igual volume na cavidade ressonante. Os parâmetros calculados a partir dos espectros obtidos foram o parâmetro de razão de assimetria ( $A$ ), os  $\Delta B_{High}$  e  $\Delta B_{Low}$  são calculados a partir da curva, conforme representado na Figura 14, calculado pela Equação 9 (KLENCŠÁR *et al.*, 2019):

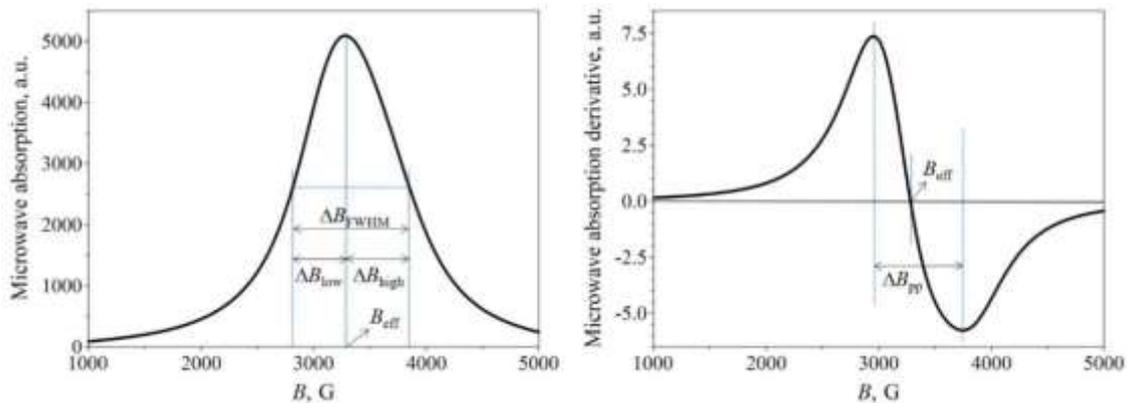
$$A = \frac{\Delta B_{High}}{\Delta B_{Low}} \quad (9)$$

Outro parâmetro calculado é a divisão espectroscópica efetiva ( $g_{eff}$ ) (Equação 10), onde  $h$  é a constante de Planck ( $6,626 \cdot 10^{-34} \text{ J s}^{-1}$ ),  $\mu_B$  é o magneton de Bohr ( $9,274 \cdot 10^{-28} \text{ J G}^{-1}$ ), e  $\nu$  é a frequência de microondas (KLENCŠÁR *et al.*, 2019):

$$g_{eff} = \frac{h \nu}{\mu_B B_{eff}} \quad (10)$$

A Figura 14 apresenta um gráfico genérico para representação de onde foram obtidos os valores para o cálculo dos parâmetros.

Figura 14: EPR de uma amostra hipotética com uso de microondas, sendo, à esquerda, o espectro de absorção, e, à direita, o espectro derivado de absorção correspondente



Fonte: Klencsár *et al.*, (2018).

#### 4.3.7 Hipertermia magnética

As medidas de hipertermia magnética foram realizadas em equipamento nanoScale Biomagnetics, modelo DMC 1, DM 100 *Series System Controller*, operado na frequência fixa de 225 KHz, intensidade de campo magnético de 199,5 A e força de campo magnético de 509,5 Oe, ou seja  $46,99 \text{ kA m}^{-1}$ , sendo avaliado o potencial de aquecimento durante 5 minutos. As amostras foram secas e então 5 mg foram ressuspensos em 1 mL de água ultrapura, e colocadas em ultrassom durante o tempo médio de 3 minutos para ressuspensão das nanopartículas. As análises foram realizadas no Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF).

Para experimentos de hipertermia magnética *in vitro*, *in vivo* e em ensaios clínicos, a limitação biológica para o campo magnético e a frequência deve ser levada em consideração para não afetar os tecidos saudáveis. O produto entre a força do campo magnético e a frequência deve ser inferior a  $5 \times 10^9 \text{ A m}^{-1} \text{ Hz}$  (Equação 11) (LIU *et al.*, 2020; HAJALILLOU *et al.*, 2021).

$$h f < 5 \cdot 10^9 \text{ (A m}^{-1} \text{ Hz)} \quad (11)$$

Apesar dessa restrição, extrapolou-se o limite biológico uma vez que visava-se realizar o cálculo do SLP (*specific loss power*) com alta qualidade,

sendo que condições mais brandas de análise costumam apresentar maiores valores de erros associados às análises.

Com os dados coletados, foi calculada a taxa de absorção específica (SAR do inglês *specific absorption rate*), seguindo a Equação 12.

$$SAR = \frac{W}{m} = c \frac{m'}{m} \left( \frac{dT}{dt} \right) \quad (12)$$

Em que  $W$  representa a potência,  $\frac{dT}{dt}$  é a taxa de variação da temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) com o tempo (s). E  $c$  é a capacidade calorífica do conjunto, nanopartícula e o solvente,  $m'$  é a massa do conjunto e  $m$  sendo a massa de nanopartículas (MARTINS, 2017).

Os valores de SAR foram convertidos em perda específica de potência (SLP do inglês *specific loss power*) pela Equação 13 (SKUMIEL et al., 2020).

$$SLP = \left[ c_p + \frac{\rho_{H_2O} c_{H_2O}}{\rho_p} \right] \frac{\Delta T}{\Delta t} \quad (13)$$

Onde  $c_p$  é o calor específico da partícula, no caso da magnetita, ( $c_p = 0,16 \text{ cal g}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ ),  $\rho_{H_2O}$  é massa específica da água ( $\rho_{H_2O} = 1.000,0 \text{ mg mL}^{-1}$ ),  $c_{H_2O}$  é o calor específico da água ( $c_{H_2O} = 1,0 \text{ cal g}^{-1} \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ ), e  $\rho_p$  é a concentração mássica das nanopartículas ( $\rho_p = 5 \text{ mg mL}^{-1}$ ).

Para fins de normalização para que a frequência e a amplitude do campo magnético empregados nas análises não venham a interferir nas comparações com a literatura, foi calculado o parâmetro  $ILP$ , que representa a perda específica de potência ( $ILP$  do inglês *Intrinsic loss power*), que corresponde à razão entre o  $SLP$  e o produto entre a intensidade do campo magnético alternado ao quadrado vezes e a frequência ( $H^2 f$ ), como apresentado na Equação 14 (PERECIN et al., 2022).

$$ILP = \frac{SLP}{H^2 f} \quad (14)$$

## 4.4 Análise estatística multivariada

### 4.4.1 Análise estatística prévia

Foram realizadas três análises prévias dos resultados experimentais. A média aritmética simples (Equação 15) e o desvio padrão (Equação 16) foram calculados com base nas variáveis de saída (diâmetro médio de cristalito, taxa de absorção específica e magnetização de saturação), com base nas tréplicas do ponto central. Os erros foram considerados constantes em toda a região experimental (AZEVEDO, 2016).

$$M = \frac{\sum x_i}{n} \quad (15)$$

A média é a razão entre o somatório dos resultados obtidos no planejamento fatorial completo do ponto central e a população, onde  $n$  é igual a três (AZEVEDO, 2016).

$$\text{Desvio Padrão} = \sqrt{\frac{\sum (x - M)^2}{n}} \quad (16)$$

Na fórmula do desvio padrão,  $x$  representa os resultados da triplicata do ponto central do planejamento fatorial completo,  $M$  é a média, e  $n$  é a população, em que  $n$  é igual a três (AZEVEDO, 2016). Além disso, realizou-se uma análise de correlação entre as variáveis de entrada e saída, admitindo-se uma distribuição normal de probabilidades com um intervalo de confiança de 95%.

### 4.4.2 Modelo estatístico empírico

A construção dos modelos empíricos correspondentes ao planejamento fatorial completo para a estimação de parâmetros foi baseada na função objetivo

( $F_{obj}$ ) (Equação 17), que foi desenvolvida com base no método de mínimos quadrados, admitindo-se as hipóteses de um modelo perfeito, ou seja considerando-se que os erros do sistema seguem uma distribuição normal, que as medidas experimentais não estão correlacionadas (MARTINS, 2017).

$$F_{obj} = \sum_{i=1}^N (y_i^{exp} - y_i^{cal})^2 \quad (17)$$

Onde  $N$  é o número de experimentos,  $y^{exp}$  representa o valor experimental medido e  $y^{cal}$ , o valor calculado pelo modelo.

O procedimento de estimação de parâmetros foi realizado usando o método de Hooke-Jeeves e Quasi-Newton para minimizar a função objetivo, com perturbação relativa de  $10^{-13}$  para cálculo de derivadas, número máximo de 100 iterações e  $10^{-7}$  como critério de convergência (MARTINS, 2017).

A definição do modelo empírico foi realizada a partir de tentativas, tendo em vista os efeitos principais das variáveis, efeitos de sinergia entre as variáveis e efeitos quadráticos das variáveis. A Equação 18 apresenta a expressão genérica que serviu de base para se chegar às equações de resposta. Os parâmetros do modelo são representados por  $a_i$ , enquanto  $z_1$  e  $z_2$  são as variáveis independentes do modelo, ou seja a concentração de precursores de ferro e a quantidade de maltodextrina empregadas durante a síntese.  $S$  representa a variável resposta dependente do modelo, isto é diâmetro médio de cristalito, perda específica de potência e magnetização de saturação (MARTINS, 2017).

$$S = a_0 + a_1z_1 + a_2z_2 + a_3z_1z_2 + a_4z_1^2 + a_5z_2^2 + a_6z_1^2z_2 + a_7z_1z_2^2 + a_8z_1^2z_2^2 \quad (18)$$

Os modelos finais obtidos consideram apenas os parâmetros significativos (com confiança mínima de 0,95) e coeficientes de correlação próximos à unidade, o que torna possível descrever o sistema com o mínimo de parâmetros, permitindo assim a realização de análises estatísticas significativas.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

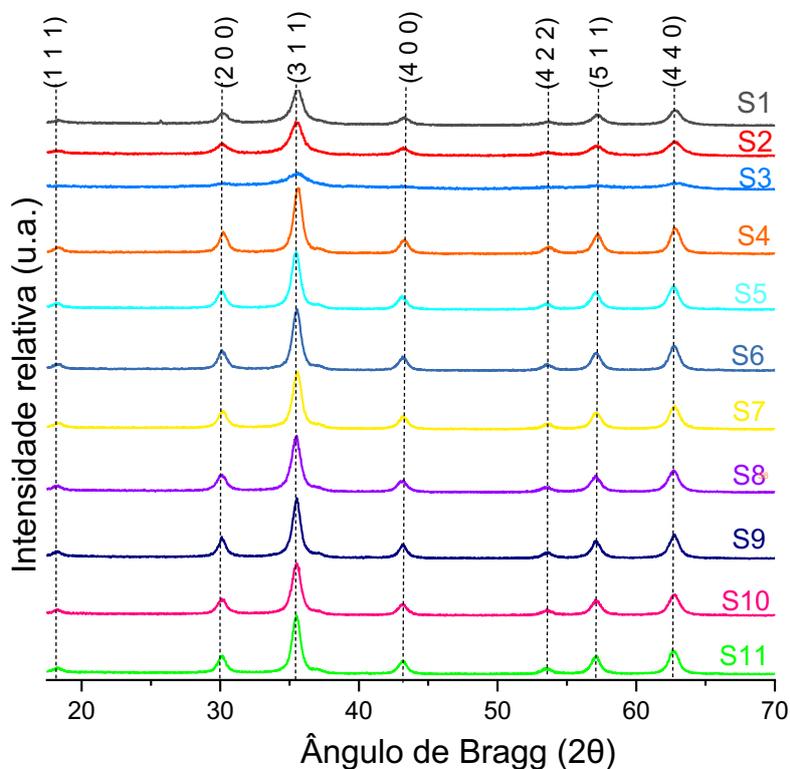
### 5.1 Caracterizações das nanopartículas $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina

Estudos prévios demonstraram a necessidade de uma atmosfera de nitrogênio para a formação de nanopartículas de magnetita uma vez que, sem essa atmosfera, não eram obtidos precipitados pretos devido à baixa concentração dos precursores e à proporção desejada de maltodextrina/magnetita.

#### 5.1.1 Difratometria de raios X (DRX)

A Figura 15 apresenta os difratogramas de raios X das 11 amostras sintetizadas neste trabalho, e, a partir desses dados, foi possível realizar a identificação das fases presentes.

Figura 15: Difratomogramas de raios X das amostras de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina



Fonte: Autoria própria (2023).

Por comparação com os valores de  $2\theta$  fornecidos pelo padrão JCPDS 75-0033, pode-se inferir que todas as amostras apresentaram fase única de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), correspondente à estrutura de tipo espinélio cúbica de face centrada e grupo espacial  $\text{Fd}\bar{3}\text{m}$  (2 2 7). Os picos característicos referentes à fase magnetita foram registrados em  $18,313^\circ$  (1 1 1);  $30,124^\circ$  (2 0 0);  $35,482^\circ$  (3 1 1);  $43,123^\circ$  (4 0 0);  $57,031^\circ$  (5 1 1) e  $62,627^\circ$  (4 4 0). O pico em  $35,482^\circ$ , característico da magnetita, é o de máxima intensidade em todos os difratogramas (PHAM *et al.*, 2016; SINGH; SRIVASTAVA; SINGH, 2017; RADÓN *et al.*, 2020; HADADIAN *et al.*, 2022).

Observa-se que as amostras S1, S2 e S3 apresentaram os menores graus de cristalinidade. Em comum, nas sínteses dessas amostras, empregou-se a menor concentração de ferro. Essa observação pode ser explicada pelo fato de, nessas amostras, a razão maltodextrina/ferro ser muito elevada, o que gera muitos pontos de nucleação e conseqüentemente diminuição do tamanho dos cristais e desfavorecendo a cristalinidade.

Singh *et al* (2017) sintetizaram magnetita empregando um agente surfactante e redutor, a piperidina, alterando as concentrações do precursor de ferro. Os autores verificaram que as diferentes concentrações de ferro impactaram na forma e na cristalinidade da magnetita. Durante a síntese, os autores determinaram a ocorrência de uma etapa intermediária de formação do complexo  $\text{Fe}(\text{OH})_2$ , e que, quanto maior a concentração de ferro, mais rapidamente se dá essa etapa, o que faz com que as taxas de nucleação e crescimento sejam altas, favorecendo a formação de nanocristais em formato de esferas com alta cristalinidade, sem direção específica, sendo esta uma morfologia termodinamicamente favorecida. Já em baixas concentrações de ferro, a etapa de nucleação ocorre separadamente da etapa de crescimento, dessa forma é favorecida a taxa de crescimento dos cristais em diferentes direções, não apresentando elevada cristalinidade.

A equação de Scherrer foi empregada para se estimar os valores dos tamanhos médios dos cristalitos apresentados na Tabela 3, com base no pico mais intenso (3 1 1) da magnetita (AKL; KAMEL; EL-GHAFFAR, 2023).

Na Figura 16, são apresentados os difratogramas de raios X das amostras refinados pelo método de Rietveld, para se comprovar a formação de uma única fase, a magnetita. Os dados experimentais estão apresentados em pontos pretos

( $I_{obs}$ ), e os modelos matemáticos a eles ajustados estão representados em rosa ( $I_{calc}$ ), e, por último, é apresentado o erro em linha azul, que é a diferença entre os dados experimentais e calculados ( $I_{obs} - I_{calc}$ ). Os parâmetros de rede da magnetita e os valores dos parâmetros de qualidade dos refinamentos são apresentados na Tabela 3.

**Tabela 3: Parâmetros de rede e parâmetros de qualidade dos refinamentos dos difratogramas pelo método de Rietveld para as nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina**

<b>Amostras</b>	<b>Diâmetro médio do cristalito (nm)</b>	<b>Parâmetro de rede (Å)</b>	$\chi^2$	$R_{wp}(\%)$	$R_{exp}(\%)$
<b>S1</b>	10,3	8,364 <u>981</u>	1,68	14,01	10,49
<b>S2</b>	8,3	8,361 <u>972</u>	1,69	14,19	10,60
<b>S3</b>	6,3	8,351 <u>261</u>	2,40	17,34	12,52
<b>S4</b>	12,1	8,373 <u>425</u>	1,53	13,67	9,96
<b>S5</b>	12,5	8,374 <u>629</u>	1,32	12,96	9,37
<b>S6</b>	12,4	8,375 <u>437</u>	1,45	13,58	9,83
<b>S7</b>	11,9	8,374 <u>132</u>	1,26	12,54	9,17
<b>S8</b>	11,5	8,376 <u>363</u>	1,40	13,11	9,59
<b>S9</b>	10,9	8,373 <u>074</u>	1,14	13,38	9,68
<b>S10</b>	11,8	8,368 <u>252</u>	1,33	13,20	9,78
<b>S11</b>	8,2	8,378 <u>291</u>	1,22	12,66	9,41

Fonte: Autoria própria (2023).

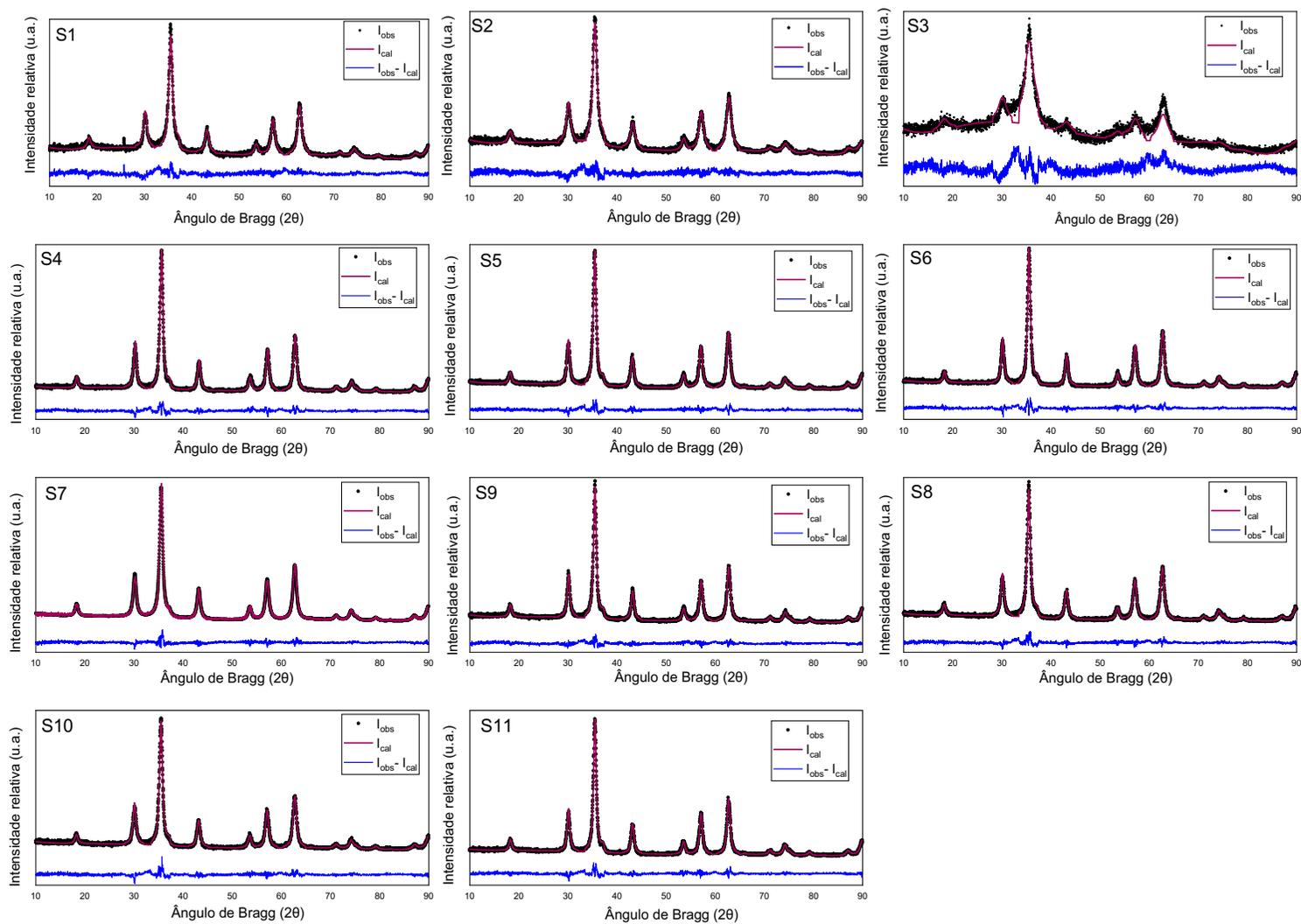
Verifica-se que o fator de perfil ponderado ( $R_{wp}$ ) e o fator de perfil ponderado esperado ( $R_{exp}$ ) assumem valores menores do que 15% para todas as amostras, com exceção da S3, indicando que as informações cristalográficas obtidas por meio do refinamento são válidas. O qui quadrado reduzido ( $\chi^2$ ), que indica o quão satisfatório é o ajuste do modelo, apresentou valores inferiores a 1,70 para todas as amostras, com exceção novamente da S3, cujo valor foi de 2,40.

Nesse sentido, é preciso investigar o porquê do modelo matemático não se ajustar adequadamente aos dados experimentais obtidos para a amostra S3. Uma vez que é a síntese que emprega menor concentração de precursores de

ferro e maior quantidade de maltodextrina. Quando comparado visualmente com a coloração da S3 com as demais amostras (Figura 12) observa-se uma coloração mais a marrom característica de outros óxidos de ferro, visto isso pode estar ocorrendo de ter uma mistura de óxido de ferro e não só a fase de magnetita.

Por meio do refinamento de Rietveld, foi possível determinar os parâmetros de rede da magnetita (Tabela 3) visto que os valores comumente apresentados na literatura é de aproximadamente 8,39 Å (HADADIAN *et al.*, 2022). Observa-se que o comportamento do parâmetro de rede é semelhante ao do tamanho de cristalito das amostras. As amostras S1, S2 e S3, que apresentaram os menores tamanhos de cristalito em função da menor concentração de ferro, também foram as amostras com menor parâmetro de rede.

Figura 16: Difratogramas de raios X das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina refinados pelo método de Rietveld

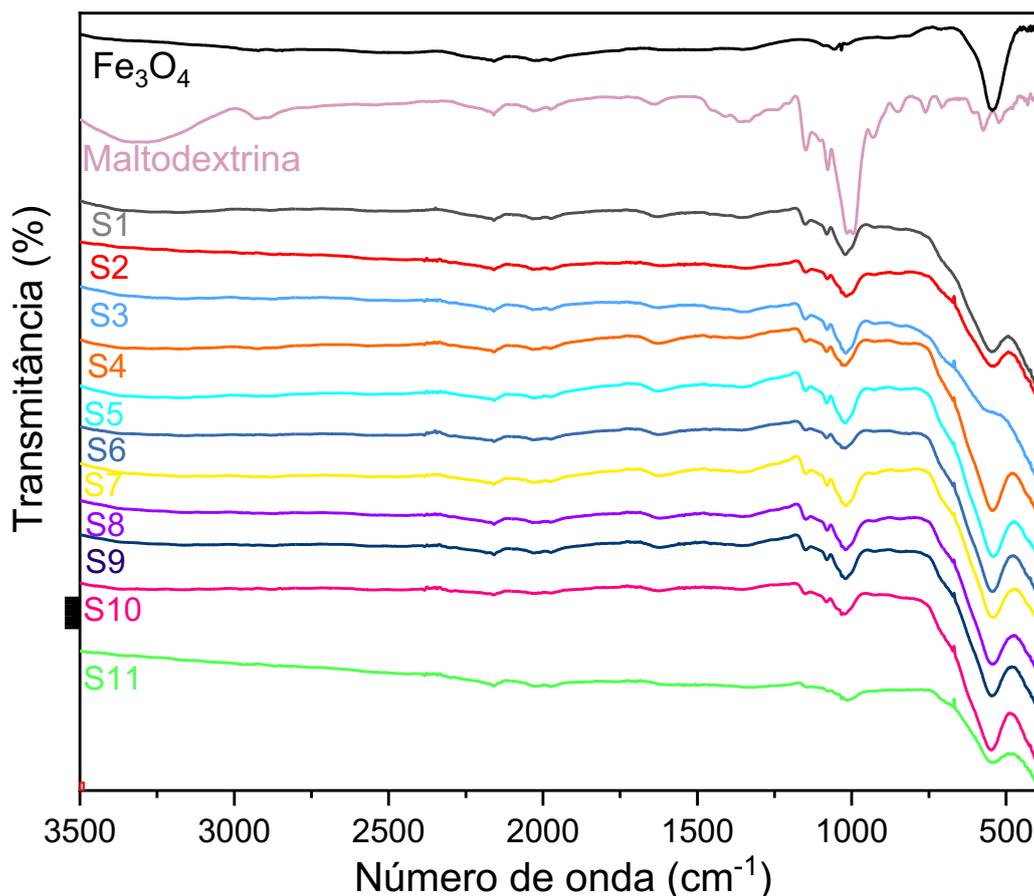


Fonte: Autoria própria (2023).

### 5.1.2 Espectroscopia na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR-ATR)

Os espectros de FTIR-ATR na região de 4000 a 400  $\text{cm}^{-1}$  das amostras são apresentados na Figura 17.

Figura 17: Espectros de FTIR-ATR das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina



Fonte: Autoria própria (2023).

Analisando-se o espectro de FTIR da  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , observa-se uma banda na região de 540  $\text{cm}^{-1}$ , que, de acordo com a literatura, é característica do alongamento da ligação Fe-O dos sítios tetraédricos na estrutura do espinélio (STOIA; ISTRATIE; PĂCURARIU, 2016; RADOŃ *et al.*, 2020; JONAK; BORAH, 2021; HADADIAN *et al.*, 2022). Essa banda também está presente nos espectros de todas as nanopartículas recobertas, com exceção da amostra S3.

Em muitos estudos, uma banda extensivamente citada da magnetita é próximo de 385  $\text{cm}^{-1}$ , que é devida à ligação Fe-O dos sítios octaédricos,

característica das ligações na estrutura do espinélio, mas não foi possível notar devido à detecção do equipamento ir somente até  $400\text{ cm}^{-1}$  (STOIA; ISTRATIE; PĂCURARIU, 2016; JONAK; BORAH, 2021; HADADIAN *et al.*, 2022).

No espectro de FTIR da maltodextrina, verifica-se um conjunto de bandas na região entre  $900$  e  $1200\text{ cm}^{-1}$ , que atribui-se à ligação simétrica C-O-C das ligações de glicose da molécula da maltodextrina (PUNITHA; UVARANI; PANNEERSELVAM, 2015; MAQSOU DLOU *et al.*, 2020; PAIS; GEORGE; RAO, 2021). Essa banda também pode ser visualizada nos espectros de todas as amostras, assegurando que a maltodextrina foi, de fato, incorporada à magnetita. Na amostra S11 observa-se que foi pouco evidente, porém isso pode vir de alguma interferência durante a análise visto que sua linha base se apresenta diferente das demais.

Observa-se, no espectro de FTIR da maltodextrina, também uma banda que se estende de  $3000$  a  $3500\text{ cm}^{-1}$ , que provavelmente se refere ao alongamento vibracional de ligações O-H das moléculas de maltodextrina (MAQSOU DLOU *et al.*, 2020), e as bandas de baixa intensidade por volta de  $1620\text{ cm}^{-1}$  podem ser atribuídas à vibração de flexão H-O no plano (SRITHAM; GUNASEKARAN, 2017), assim como uma banda em  $1350\text{ cm}^{-1}$ , que sugere-se à ligação simétrica C-O-C das ligações de glicose da molécula da maltodextrina (PUNITHA; UVARANI; PANNEERSELVAM, 2015; PAIS; GEORGE; RAO, 2021). Essas bandas não são observadas nos espectros das nanopartículas recobertas.

Muito se discute na literatura sobre o fato de os difratogramas de raios X da maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) e da magnetita serem semelhantes. Dessa forma, apenas pela técnica de DRX, não é possível confirmar se a estrutura formada corresponde à magnetita ou à maghemita (YADAV *et al.*, 2020; HADADIAN *et al.*, 2022). Com os resultados de FTIR pode-se sugerir se a presença de magnetita pura ou talvez um misto de magnetita e maghemita (STOIA; ISTRATIE; PĂCURARIU, 2016). De acordo com a literatura, a maghemita apresenta bandas compreendidas entre  $700$  e  $500\text{ cm}^{-1}$  e (HADADIAN *et al.*, 2022), conforme apresentado na Figura 17, as amostras absorvem nesse intervalo, porém são sugeridas essas bandas para outras ligações, assim não é diferenciar-las.

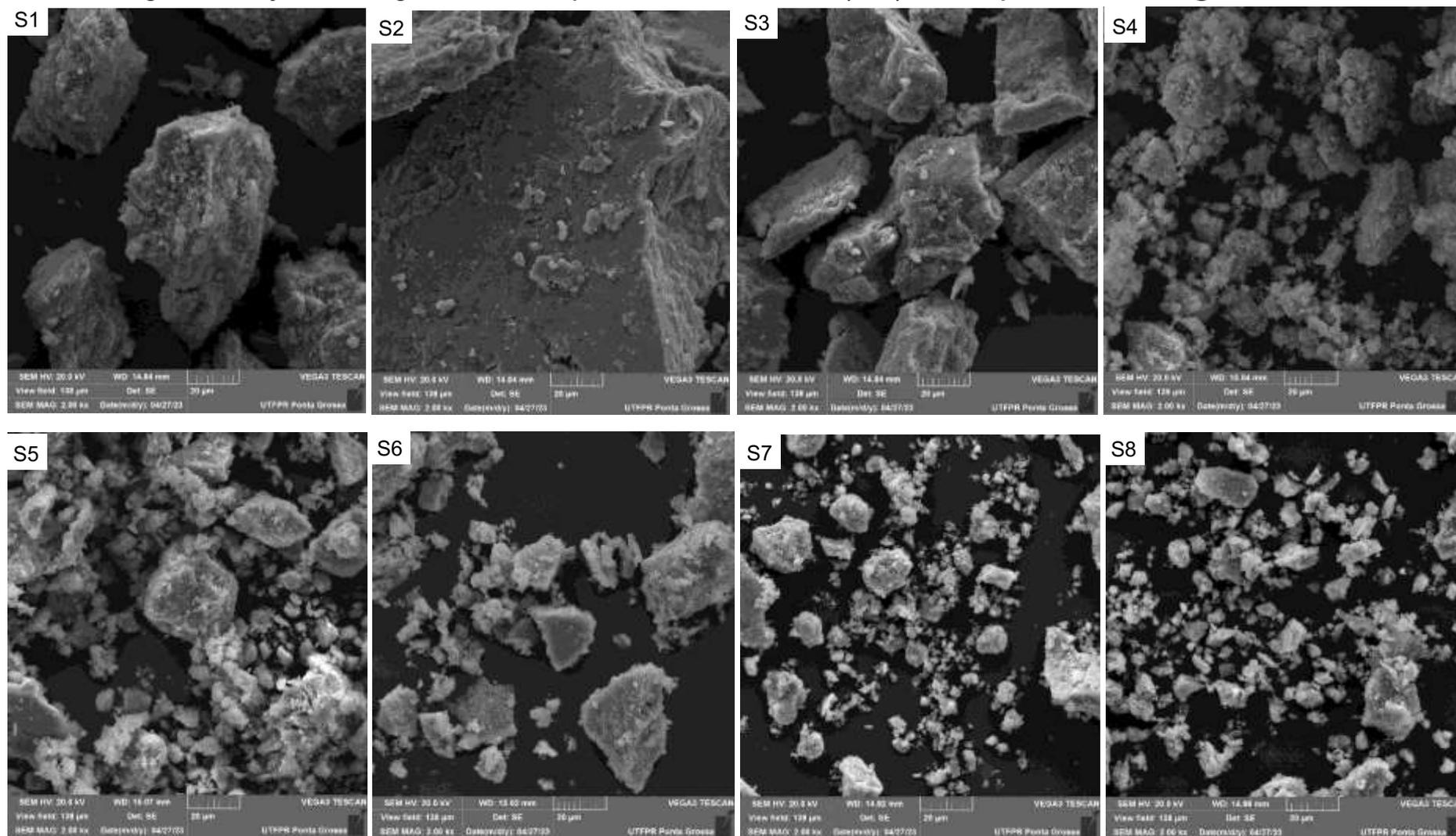
### 5.1.3 Microscopia eletrônica de varredura com espectroscopia por energia dispersiva (MEV/EDS)

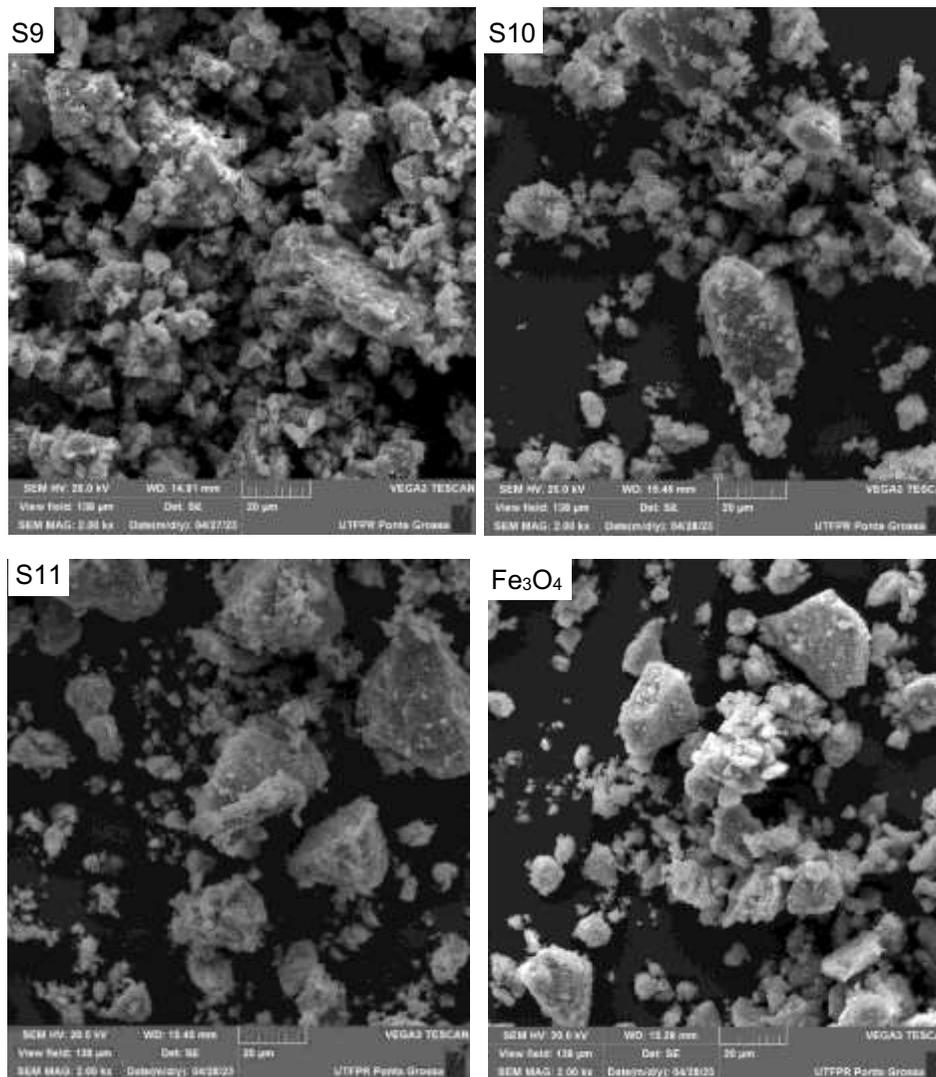
A fim de se identificar as características morfológicas das nanopartículas de magnetita recobertas, realizou-se a análise MEV/EDS. A Figura 18 apresenta as imagens de MEV. Optou-se por apresentar as ampliações de 2 kx, por mostrar uma amostragem representativa para uma investigação quanto à aglomeração, mas as amostras também foram analisadas com as ampliações de 5 kx e 500 kx, que estão dispostas no Apêndice B.

As imagens sugerem haver agrupamento das microestruturas, em diferentes tamanhos, na faixa de 10 até 200  $\mu\text{m}$ . É possível notar aglomerados em toda essa faixa de tamanhos, o que pode ser devido ao tamanho reduzido das nanopartículas, como evidenciado pela técnica de DRX, o que resulta em uma alta energia superficial, gerando aglomerados para minimizá-la (FAVELA-CAMACHO *et al.*, 2019; RADOŃ *et al.*, 2020).

Visava-se, por meio do recobrimento das nanopartículas com a maltodextrina, minimizar esse fenômeno de aglomeração uma vez que o recobrimento objetivava reduzir as forças de atração das nanopartículas por efeitos estéricos ou eletrônicos (MARTINS; DISSERTAÇÃO, 2017; PHILIP, 2023), no entanto, pelas imagens de MEV (Figura 18), observa-se que houve, de fato, interação das nanopartículas, formando agregados de tamanho micrométrico. A análise das imagens de MEV sugere a formação de maiores aglomerados para as amostras S1, S2 e S3, em cujas sínteses empregou-se a menor concentração de ferro, o que indica que esse é um parâmetro importante no tamanho das partículas. Em função da maltodextrina não possuir cargas elétricas expressivas, é possível que o efeito estérico também não esteja sendo eficiente, e a presença da maltodextrina, ao invés de reduzir a aglomeração, na verdade, favorece-a.

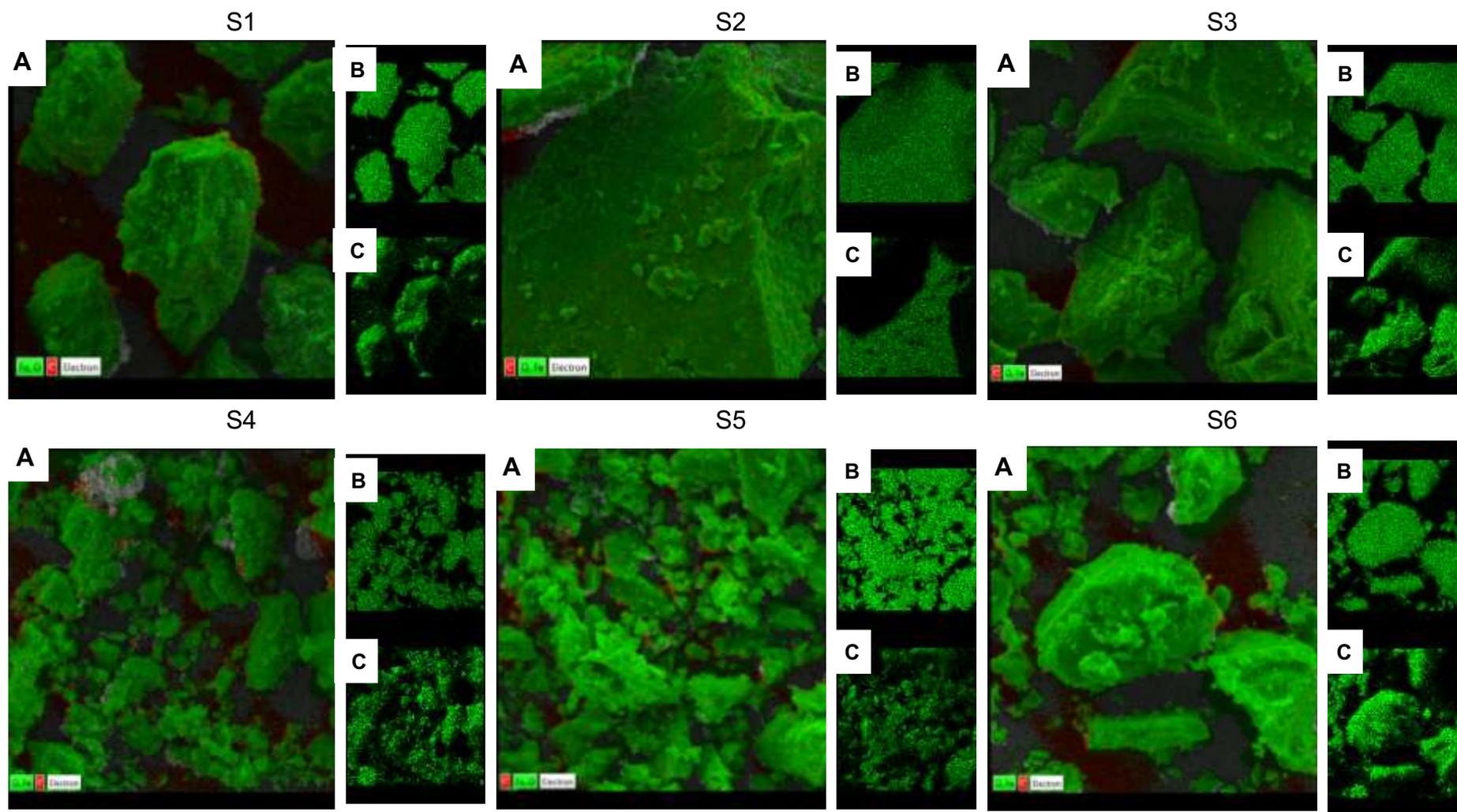
Não é possível notar uma morfologia regular das nanopartículas. É importante salientar que, ao analisarmos o Apêndice B na Figura 5kx relativa à amostra S3, é possível identificar partículas com formato esférico, o que seria esperado para todas as amostras.

Figura 18: Conjunto de imagens de microscopia eletrônica de varredura (MEV) das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina



Fonte: Autoria própria (2023).

Figura 19: Conjunto de imagens das análises de MEV/EDS: (A) MEV da amostra com aumento nominal de 2kx; (B) mapa de Fe e (C) mapa de O, obtidos via EDS das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina





A análise de EDS identificou os elementos químicos presentes nas amostras sintetizadas. As imagens são apresentadas na Figura 19(a). Verifica-se, nas imagens, a presença de carbono recobrando as partículas de magnetita, o que evidencia que o recobrimento com a maltodextrina de fato ocorreu, o que corrobora os resultados de FTIR. Por outro lado, esse recobrimento não foi homogêneo.

#### 5.1.4 Potencial zeta e espalhamento de luz dinâmico (DLS)

As medidas de DLS permitem determinar o diâmetro hidrodinâmico ( $D_h$ ) médio das amostras, ou seja, as dimensões das nanopartículas quando suspensas em água (SKUMIEL *et al.*, 2020). As medidas foram realizadas em triplicata e são apresentadas na Figura 20.

Verifica que a amostra  $Fe_3O_4$  (Figura 20) apresenta distribuição de tamanhos de partícula variando de 100 nm até aproximadamente 6500 nm. Dentre todas as amostras, esta foi a que apresentou a mais ampla distribuição de tamanhos de partícula. Todas as demais amostras apresentaram uma distribuição relativamente estreita de tamanhos de partícula em torno de 1400 nm. Não se sabe ao certo o grau de solvatação dessas nanopartículas, o que pode influenciar no seu tamanho real.

As análises de potencial de superfície das nanopartículas recobertas com maltodextrina e das nanopartículas de  $Fe_3O_4$  foram conduzidas em meio aquoso, em pH 6,0. A seleção de amostras para o potencial zeta se deve ao fato deste grupo de amostras apresentar as maiores concentrações de ferro durante a síntese, enquanto a maltodextrina ocorre devido à variação nas quantidades utilizadas durante a síntese, o que permitiu avaliar as diferentes concentrações de maltodextrina. Os resultados são apresentados na Tabela 4.

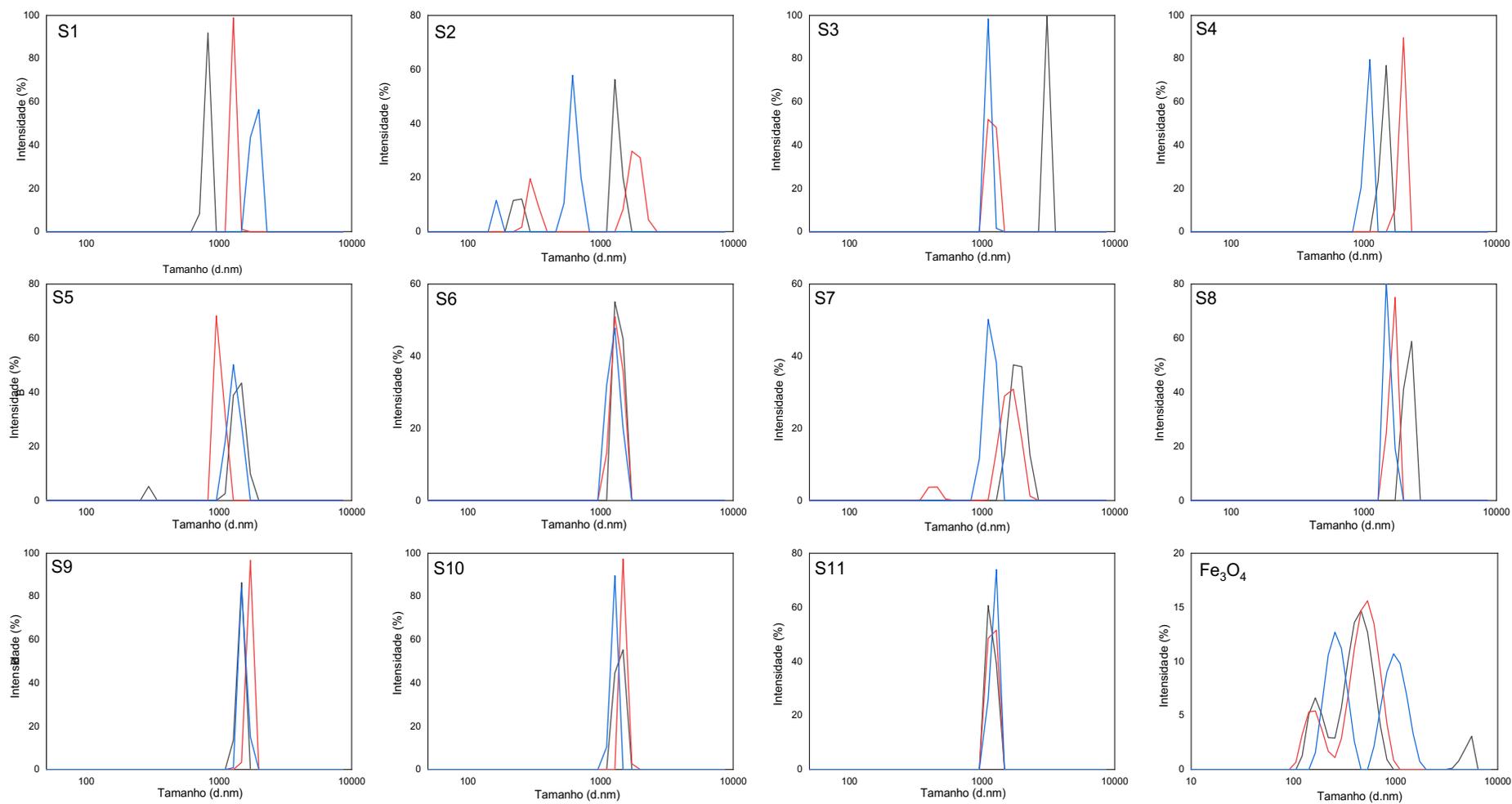
**Tabela 4: Potencial zeta em água (pH = 6,0) das amostras S6, S7, S8 e Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**

<b>Amostra</b>	<b>Potencial Zeta (mV)</b>
S6	- 3,51 ± 0,0184
S7	- 6,68 ± 0,0208
S8	- 8,98 ± 0,0158
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	- 42,20 ± 0,641

**Fonte: Autoria própria (2023).**

O potencial zeta da magnetita apresenta um valor relativamente elevado, em módulo, o que caracteriza partículas estáveis. A literatura sugere que valores elevados do potencial zeta, acima de 25 mV em módulo, caracterizam sistemas estáveis em solução, e a agregação é reduzida. Por outro lado, quanto mais próximo de zero, maior a tendência de agregação das partículas (PAIS; GEORGE; RAO, 2021; IONCICA *et al.*, 2023).

Verifica-se uma redução do valor de potencial zeta das amostras recobertas com maltodextrina em relação à magnetita, chegando a valores próximos de zero, o que pode explicar a sua aglomeração, conforme verificado nas imagens de MEV e nos resultados de DLS.

**Figura 20: Distribuição de tamanho das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina em água, em triplicata**

Fonte: Autoria própria (2023).

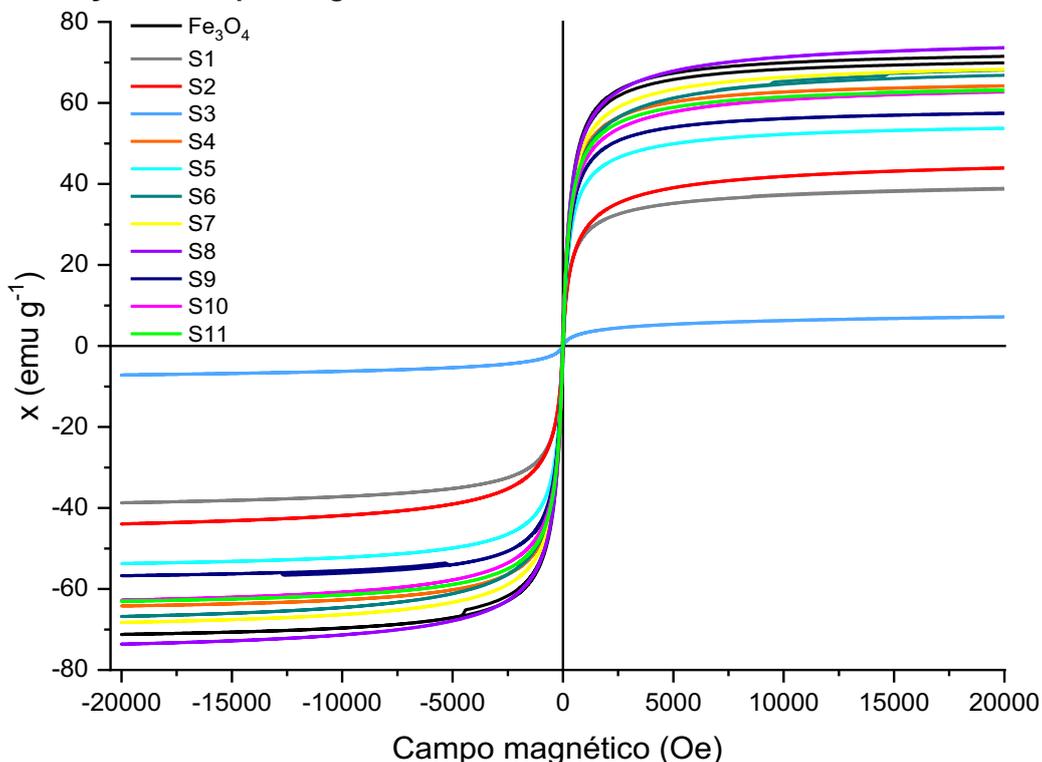
### 5.1.5 Medidas de magnetização

Um teste simples para verificar o caráter magnético das nanopartículas foi realizado, aproximando-se um ímã das amostras. Observou-se que todas elas sofreram influência do campo magnético criado pelo ímã. Algumas apresentaram maior influência e outras, pouca influência, mostrando que todas as amostras possuem magnetização macroscópica.

As propriedades magnéticas dos materiais sintetizados foram analisadas por meio da técnica de magnetometria de amostra vibrante (VSM), sendo que as curvas de magnetização obtidas estão apresentadas na Figura 21. Na Figura 22, por sua vez, é mostrada a região de campo baixo das curvas de magnetização que possibilita a determinação da magnetização remanescente e campo coercitivo.

É possível observar, na Figura 21, que a amostra S8 apresentou o maior valor de  $M_s$  (72,62  $\text{emu g}^{-1}$ ), seguida das amostras S7 (68,22  $\text{emu g}^{-1}$ ) e S6 (67,77  $\text{emu g}^{-1}$ ). O que essas três amostras têm em comum é o maior teor de ferro empregado na síntese conforme o planejamento experimental.

**Figura 21: Curvas de magnetização das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina sob ação de campos magnéticos externos variando de -20000 a +20000 Oe**



Na Tabela 5, são apresentados os valores de magnetização de saturação ( $M_s$ ), que corresponde à máxima magnetização do material, geralmente determinada em valores elevados de campo magnético aplicado. A magnetização remanescente ( $M_r$ ), por sua vez, corresponde à magnetização do material quando o campo magnético externo é zero e, por fim, o campo coercivo ( $H_c$ ) é o valor de campo magnético externo necessário para reduzir a magnetização da amostra a zero (GORE; JADHAV, 2020; RIBEIRO *et al.*, 2022).

**Tabela 5: Parâmetros magnéticos das nanopartículas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina**

Amostras	$M_s$	$M_r$	$H_c$
	(emu g <sup>-1</sup> )		(Oe)
S1	38,82	0,16	1,33
S2	44,30	0,28	2,29
S3	7,30	0,04	3,06
S4	64,31	0,87	3,01
S5	53,50	0,11	- 0,09
S6	67,77	0,25	1,18
S7	68,22	0,27	1,37
S8	72,62	0,10	0,66
S9	57,43	0,49	9,91
S10	62,85	0,22	0,60
S11	62,85	0,52	1,94
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	70,70	3,85	25,19

Fonte: Autoria própria (2023).

Os fatores que podem influenciar nos diferentes valores de  $M_s$  das amostras de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@maltodextrina apresentados podem ser desordem de superfície, que pode apresentar uma camada não magnética, também chamada de camada morta, o que pode ser uma explicação para esses baixos valores de magnetização de saturação verificados neste trabalho (KLENCŠÁR *et al.*, 2019). Outra explicação pode ser a distribuição de cátions durante o processo de cristalização das partículas. Alterações na distribuição de íons Fe<sup>2+</sup> e Fe<sup>3+</sup> nos

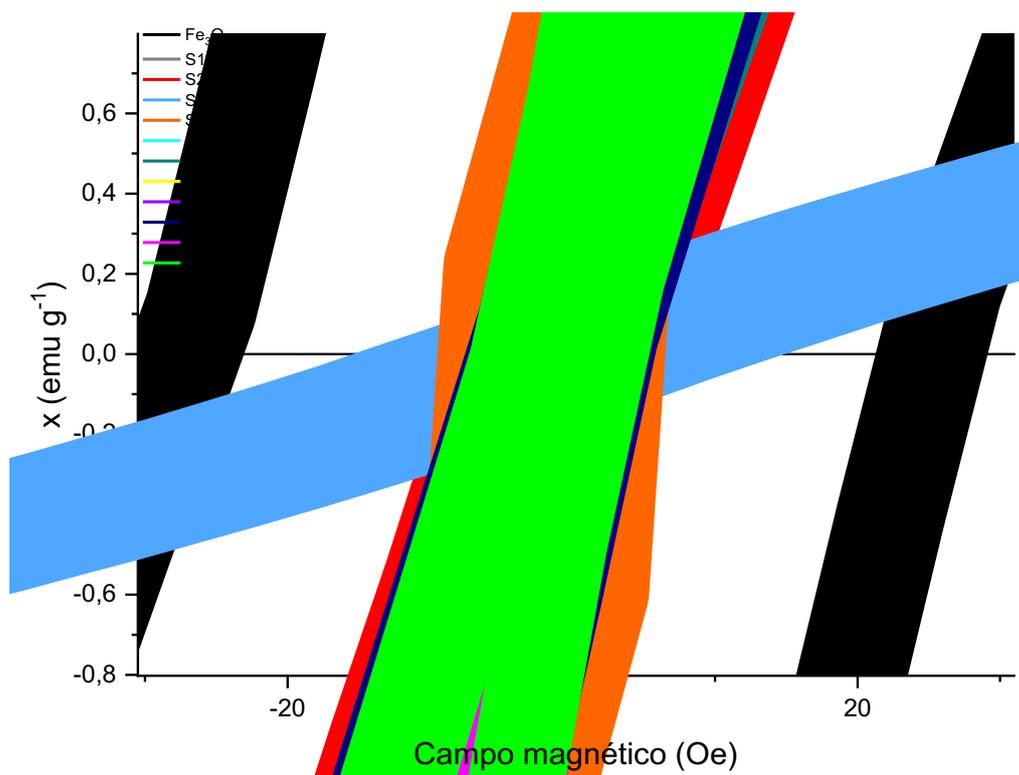
sítios octaédricos tendem a diminuir os valores de  $M_s$  (WANG et al., 2009). Diferentes magnetizações de saturação são produzidas dependendo das relações  $Fe^{2+}/Fe^{3+}$  nas redes catiônicas tetraédricas ou octaédricas afetadas pelo processo de síntese (IONCICA et al., 2023).

Observa-se que S1 (38,82 emu g<sup>-1</sup>), S2 (44,30 emu g<sup>-1</sup>) e S3 (7,30 emu g<sup>-1</sup>) apresentaram os menores valores de  $M_s$ , o que pode ser atribuído à baixa concentração de ferro empregado nas sínteses.

A amostra S3 apresentou menor valor de  $M_s$  em relação às outras amostras, tendo um comportamento distinto das demais em todas as análises. A literatura sugere que partículas de magnetita, com tamanhos inferiores a 8 nm, podem ser facilmente oxidadas à maghemita. Já em áreas maiores, pode haver oxidação superficial, assim formando uma estrutura núcleo casca de magnetita/maghemita (HADADIAN et al., 2022). Diante disso, em função da relativa baixa magnetização de saturação, característica de maghemita (KRZYMINIEWSKI et al., 2014), e com os tamanhos de parâmetro de rede inferiores aos das demais amostras (HADADIAN et al., 2022), sugere-se que, ao longo do tempo, essa amostra pode ter sido parcial ou completamente oxidada. Ao ser analisada por VSM, o que ocorreu em momento posterior à análise de DRX e FTIR, possivelmente não havia mais a fase magnetita, mas sim a fase maghemita ou um misto de óxidos de ferro. Além disso, com o decorrer do tempo, a coloração da referida amostra mudou de preto para marrom.

Os valores relativamente baixos de  $M_r$  e de  $H_c$  ( Figura 22) sugerem o comportamento superparamagnético de todas as amostras de  $Fe_3O_4@maltodextrina$  e não ferrimagnéticas, o que é típico de amostras de magnetita com cristalito diminuto. Tal afirmação corrobora os resultados de DRX, que apontaram valores baixos de tamanho de cristalito para todas as amostras. As nanopartículas exibem um estado superparamagnético à temperatura ambiente, o que é indicado pela histerese pouco expressiva, logo as nanopartículas magnéticas não retêm resíduos significativos de magnetismo após a suspensão do campo magnético externo.

**Figura 22: Curvas de magnetização das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina sob ação de campos magnéticos externos próximos a zero**



Fonte: Autoria própria (2023).

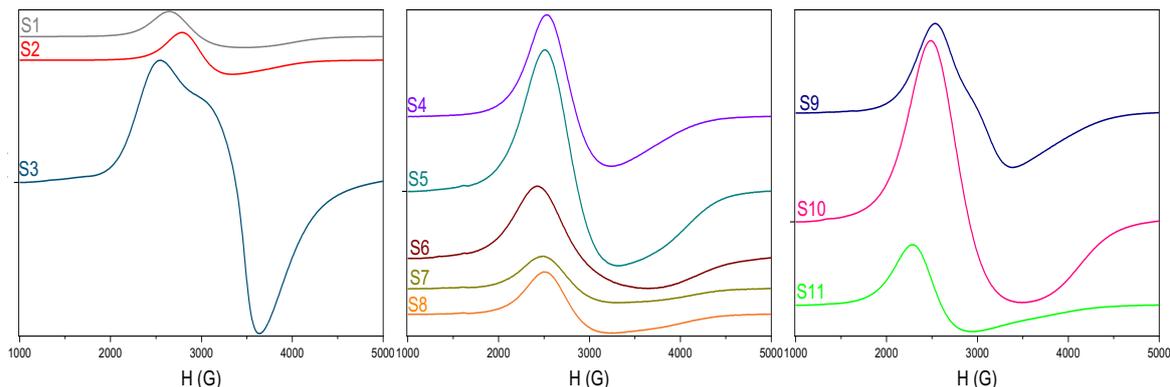
Para a aplicação biológica proposta, o ideal é a utilização de nanopartículas superparamagnéticas uma vez que um dos fatores para o controle da geração de calor é o tamanho. Partículas menores exibem geração de calor devido ao relaxamento de Néel e Brown, durante a aplicação de um campo magnético alternado. Após cessar o campo, as partículas superparamagnéticas exibem coercividade zero e remanência zero, portanto nenhuma interação magnética será gerada posteriormente ao tratamento (DANEWALIA; SINGH, 2021)

Quando se empregam materiais ferrimagnéticos e ferromagnéticos, a geração de calor depende da histerese, e, quanto maior a área de histerese, maior geração de calor sob campo magnético alternado, e após cessá-lo, os materiais empregados podem vir a apresentar remanescência magnética (DANEWALIA; SINGH, 2021). Nanopartículas superparamagnéticas têm melhor capacidade de dispersar o calor quando comparadas a outras sem essa propriedade (KHIZAR *et al.*, 2021).

### 5.1.6 Ressonância paramagnética eletrônica (EPR)

Outra técnica usada para caracterizar as nanopartículas  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina são apresentados na Figura 23 e, a partir das curvas obtidas pelos espectros, determinaram-se os parâmetros exibidos na Tabela 6.

**Figura 23: EPR das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina analisadas à temperatura ambiente em um capilar com água destilada ( $1 \text{ mg mL}^{-1}$ )**



Fonte: Autoria própria (2023).

Esse tipo de sinal intenso e não alongado verificado nos espectros é característico de nanopartículas superparamagnéticas, o que reforça resultados já apresentados pelas medidas magnéticas, que já indicavam tal comportamento para as amostras, e previsto pelo tamanho médio de cristalito calculado. Observa-se que os valores de parâmetro divisão espectroscópica efetiva ( $g_{eff}$ ) apresentado na Tabela 6 são superiores a 2,07, isso confirma as propriedades superparamagnética (KLENCŠÁR *et al.*, 2019; HAZARIKA; BORAH, 2022).

A Tabela 6 também apresenta os valores da razão de assimetria ( $A$ ). Klencsár *et al.* (2018) afirmam que valores de  $A$  acima de 1,0 caracterizam comportamento de cristalito de anisotropia magnetocristalina cúbica negativa, como já foi relatado para magnetita quando em temperatura ambiente.

O comportamento de anisotropia magnetocristalina está diretamente ligado à distribuição dos cátions nos sítios octaédricos e tetraédricos, sendo devida ao acoplamento spin órbita. No cristal, os elétrons do sítio de cada átomo não podem assumir qualquer órbita devido ao campo elétrico cristalino e a superposição de função de onda de átomos vizinhos. Devido a isso afeta a magnetização do cristal via acoplamento spin órbita Mesmo que não haja

mudança na composição química do núcleo magnético, essa distribuição impacta o magnetismo (YU *et al.*, 2021).

**Tabela 6: Parâmetros obtidos do sinal de EPR das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina**

<b>Amostras</b>	<b><math>g_{eff}</math></b>	<b>A</b>
<b>S1</b>	2,34	1,78
<b>S2</b>	2,29	1,54
<b>S3</b>	2,07	0,68
<b>S4</b>	2,44	1,64
<b>S5</b>	2,43	1,52
<b>S6</b>	2,40	1,88
<b>S7</b>	2,43	1,78
<b>S8</b>	2,45	1,79
<b>S9</b>	2,31	1,16
<b>S10</b>	2,40	1,71
<b>S11</b>	2,69	1,89

**Fonte: Autoria própria (2023).**

Dessa forma, espera-se que a anisotropia magneto cristalina esteja relacionada à estrutura e composição dos cristalitos, através de um acoplamento spin órbita, assim os íons ferrosos podem contribuir de forma significativa. Portanto, levando em consideração as diferentes concentrações de íons ferrosos na composição, quanto maior a quantidade de íons  $\text{Fe}^{2+}$  na estrutura cristalina, maiores os valores de  $A$  e  $g_{eff}$ , pode-se esperar que essas amostras com maiores valores tenham composição mais próxima à magnetita (KLENCŠÁR *et al.*, 2019).

Os valores apresentados na Tabela 6 indicam que todas as amostras analisadas, com exceção da amostra S3, apresentam valores elevados de  $A$  e  $g_{eff}$ , corroborando o que já havia sido discutido a respeito da fase magnetita presente nas amostras.

A amostra S3 apresenta um comportamento diferenciado na Tabela 6 em relação às outras, tendo um valor menor 1,0, o que indica que ela não apresenta anisotropia magnetocristalina, assim não tendo os planos preferenciais de

magnetização. Além disso, quando analisada por VSM, ela apresentou a menor magnetização de saturação. Assim reafirmando que provavelmente, não havia mais a fase magnetita, mas sim a fase maghemita ou um misto de óxidos de ferro.

Para análises que têm como base a magnetização das amostras, é importante salientar que diminutas mudanças no seu tamanho, na composição química do núcleo, grau de cristalinidade e diâmetro das nanopartículas podem causar grandes mudanças nessas medidas (R. Krzyminiewski et. al 2014).

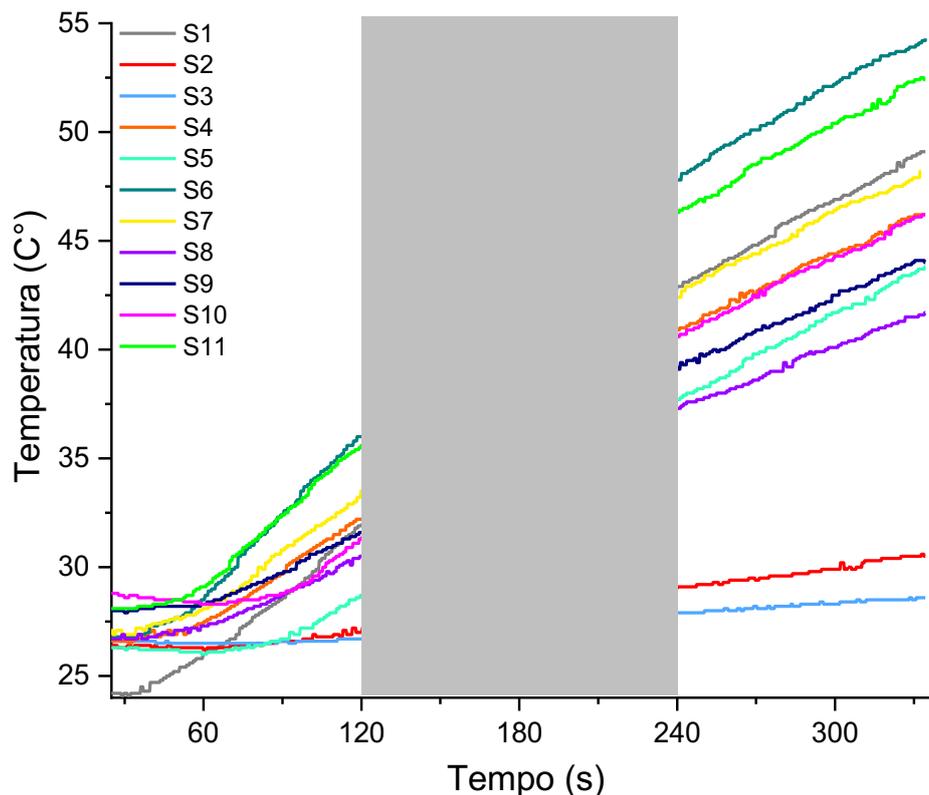
#### 5.1.7 Hipertermia magnética

Os perfis de liberação de calor das nanopartículas magnéticas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina nos testes de hipertermia magnética são apresentados na Figura 24.

Observa-se que, com exceção das amostras S2, S3 e S8, todas as demais atingiram a temperatura terapêutica mínima de 43 °C que deve ser utilizada durante o tratamento, pois é nessa temperatura que ocorre a apoptose das células cancerígenas (NAIN *et al.*, 2023).

A partir das inclinações das curvas apresentadas, foi calculado a perda específica de potência (SLP) pela Equação 13 para quantificação da eficiência do material para gerar calor por indução de campo magnético alternado, em que se utilizou a região demarcada em cinza (de 120 a 240 s). Os resultados são apresentados na Tabela 7. Verifica-se que as amostras S1, S5, S6 e S11 apresentaram os maiores valores em comparação às demais amostras, consequentemente as mesmas amostras também apresentaram os maiores valores de perda específica de potência (ILP), calculados a partir da Equação 14. Não houve uma tendência clara nos valores de SLP e ILP apresentados.

Figura 24: - Perfil de liberação de calor das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina sob aplicação de campo magnético a  $46,99 \text{ kA m}^{-1}$  e  $225 \text{ KHz}$  ( $[\text{NPM}] = 5,0 \text{ mg ml}^{-1}$ )



Fonte: Autoria própria (2023).

Tabela 7: SLP e ILP das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina sob aplicação de campo magnético a  $46,99 \text{ kA m}^{-1}$  e  $225 \text{ KHz}$  ( $[\text{NPM}] = 5,0 \text{ mg ml}^{-1}$ )

Amostras	SLP ( $\text{W g}^{-1}$ )	ILP ( $\text{nH m}^2 \text{ kg}^{-1}$ )
S1	76,56	0,15
S2	13,54	0,03
S3	8,72	0,02
S4	59,81	0,12
S5	77,12	0,16
S6	80,68	0,16
S7	62,25	0,13
S8	46,34	0,09
S9	53,25	0,11
S10	63,86	0,13
S11	75,09	0,15

Fonte: Autoria própria (2023).

A literatura apresenta valores ILP obtidos por nanopartículas de magnetita recobertas por dextrana de  $0,587 \text{ nH m}^2 \text{ kg}^{-1}$  em fluido com baixa viscosidade e

0,428 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> em fluido para alta viscosidade (SHATERABADI; NABIYOUNI; SOLEYMANI, 2020). Jonak; Borah (2021) realizaram experimentos com a nanopartícula de magnetita, com redistribuição dos cátions através de tratamento térmico em diferentes temperaturas, e obtendo ILP de: 1,8 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> sem realização de tratamento térmico, 1,9 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> para amostra submetida a tratamento 50 °C, 2,7 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> submetida a tratamento 150 °C e 2,8 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> submetida a tratamento 600 °C.

Hajalilou *et al.* (2022) determinaram valores de ILP para nanopartículas de magnetita sintetizadas, tendo menor ILP de 0,19 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> para amostra via coprecipitação química com 1,2 g L<sup>-1</sup> AgNO<sub>3</sub>, e maior ILP de 0,79 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> para amostra via método hidrotérmico com 0,22 g L<sup>-1</sup> AgNO<sub>3</sub>. Gawali *et al.* (2020) determinaram os valores de ILP para nanopartículas magnéticas de Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> funcionalizadas com ácido glutárico de 0,12 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> para concentração de 2,5 mg mL<sup>-1</sup>, 0,20 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> para 1,0 mg mL<sup>-1</sup> e 0,34 nH m<sup>2</sup> kg<sup>-1</sup> para 0,5 mg mL<sup>-1</sup>.

É perceptível que diferentes recobrimentos, temperaturas, métodos de síntese e agentes constituintes das nanopartículas conferem diferentes valores de ILP às amostras. As nanopartículas sintetizadas nesse trabalho não apresentam valores de ILP superiores aos encontrados na literatura. Fatores que podem ter influenciado para os valores relativamente reduzidos de SAR compreendem a vasta distribuição de tamanho de aglomerados/partículas em suspensão, conforme observado nas análises de MEV e pelos valores de diâmetro hidrodinâmico.

Para se obter valores elevados de SAR, os tamanhos das nanopartículas magnéticas devem estar em uma distribuição estreita. Além disso, a concentração e dispersão também influenciam nos valores de SAR, pois isso interfere mais pela relaxação Néel, sendo afetado pela interação dipolo dipolo. Aumentando-se a concentração ou aglomeração, aumentam-se as interações interpartículas, o que leva a uma diminuição do valor de SAR, e conseqüentemente, dos valores de SLP e ILP também serão impactados uma vez que a interação dipolar é menos significativa em baixas concentrações ou altas dispersões de nanopartículas magnéticas (YU *et al.*, 2021).

Perecin *et al.* (2021) apontam que, para se obter valores elevados do SAR, a etapa de nucleação é considerada crítica, ressaltando que a

magnetização de saturação, cristalinidade e tamanho, concentração e valor do campo magnético alternado aplicado influenciam no valor desse parâmetro.

Ressalta-se que foram empregados valores de intensidade de campo magnético alternado e frequência acima do recomendado para aplicações biológicas na quantificação dos valores de SAR. Tem-se total ciência de que, com esses valores, haveria danos aos tecidos saudáveis e circundantes, mas o objetivo foi obter resultados preliminares de melhor qualidade.

## 5.2 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram baseadas no conjunto completo dos experimentos que integram o planejamento fatorial completo realizado e com os respectivos valores das variáveis de saída sendo a taxa de absorção específica (SLP), o tamanho do diâmetro médio de cristalito (DC) e a magnetização de saturação (MS), com o intuito de validar os resultados obtidos, apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8: Condições das variáveis de entrada normalizadas e as variáveis de saídas**

<b>Ensaio</b>	<b>Z<sub>1</sub></b>	<b>Z<sub>2</sub></b>	<b>SLP</b> (W g <sup>-1</sup> )	<b>DC</b> (nm)	<b>MS</b> (emu g <sup>-1</sup> )
<b>S1</b>	-1	-1	76,56	10,3	38,82
<b>S2</b>	-1	0	13,54	8,3	44,3
<b>S3</b>	-1	1	8,72	6,3	7,3
<b>S4</b>	0	-1	59,81	12,1	64,31
<b>S5</b>	0	1	77,12	12,5	53,5
<b>S6</b>	1	-1	80,68	12,4	67,77
<b>S7</b>	1	0	62,25	11,9	68,22
<b>S8</b>	1	1	46,34	11,5	72,62
<b>S9</b>	0	0	53,25	10,9	57,43
<b>S10</b>	0	0	63,86	11,8	62,85
<b>S11</b>	0	0	75,09	8,2	70,70

**Fonte: Autoria própria (2023).**

### 5.2.1 Análise de erro e dispersão de dados

A otimização do modelo se iniciou pela análise da triplicata do ponto central. Os dados foram tratados e apresentados na Tabela 9, que apresenta a média e desvio padrão, expressando o erro das análises, que foi expandido para todos os ensaios e considerado constante.

**Tabela 9: Análise estatística dos pontos centrais (média e desvio padrão)**

Variáveis de saída	Média	Desvio padrão
Taxa de absorção específica ( $W\ g^{-1}$ )	64,07	10,92
Diâmetro médio de cristalito (nm)	10,30	1,53
Magnetização de saturação ( $emu\ g^{-1}$ )	63,66	6,67

Fonte: Autoria própria (2023).

Realizou-se uma análise multivariada de correlação para verificar se há interação entre as variáveis, sendo os resultados apresentados na Tabela 10, que adicionalmente apresenta as interações entre as variáveis de entrada do planejamento fatorial completo e resulta em uma matriz identidade, área destacada em cinza, devido à ortogonalidade do planejamento fatorial completo proposto.

**Tabela 10: Matriz de correlação entre todas as variáveis**

Variáveis	Z <sub>1</sub>	Z <sub>2</sub>	SLP ( $W\ g^{-1}$ )	DC (nm)	MS ( $emu\ g^{-1}$ )
Z <sub>1</sub>	1,00	0,00	0,47	0,68	0,81
Z <sub>2</sub>	0,00	1,00	-0,44	-0,28	-0,26
SLP ( $W\ g^{-1}$ )	0,47	-0,44	1,00	0,68	0,61
DC (nm)	0,68	-0,28	0,68	1,00	0,76
MS ( $emu\ g^{-1}$ )	0,81	-0,26	0,61	0,76	1,00

Fonte: Autoria própria (2023).

A análise da matriz de correlação (Tabela 10) entre as variáveis de entrada e saída demonstra interação significativa de primeira ordem entre os

pares: concentração de precursor de ferro ( $Z_1$ ) e o diâmetro médio de cristalito (DC); DC e a taxa de absorção específica (SLP); magnetização de saturação (MS) com  $Z_1$ ; MS com o SLP; e MS com DC.

Ao se averiguar o conjunto de  $Z_1$  e SLP, embora não seja significativo, quando se analisa o sinal dos parâmetros, tem-se que o aumento de  $Z_1$  aumenta o SLP. As nanopartículas apresentam tamanho médio de cristalito abaixo de 30 nm e têm comportamento superparamagnético uma vez que estão no mesmo regime magnético, o que já foi confirmado pelas análises de medidas magnéticas e EPR, dessa forma a concentração de precursores de ferro durante a síntese impacta na liberação de calor via relaxação Néel e Brown. No entanto, quando analisamos  $Z_2$  em conjunto com o SLP, nota-se que não houve interação significativa. Todavia quanto mais maltodextrina no meio de síntese, menor a liberação de calor visto o caráter oxidante da maltodextrina.

Houve interação significativa entre DC e MS, diretamente proporcional a SLP. Quanto maior o diâmetro médio de cristalito e a magnetização de saturação, maior a liberação de calor. Esse comportamento já era esperado após a análise dos resultados de magnetização das amostras uma vez que, em função das características de nanopartículas superparamagnéticas, o aquecimento é causado pela relaxação de Néel e Brown, e, nesse processo, o tamanho e a magnetização são fatores determinantes para o aquecimento das nanopartículas (NAIN *et al.*, 2023).

$Z_1$  e DC estão significativamente correlacionados. Quanto maior  $Z_1$ , ou seja, maior a concentração dos precursores dos íons férricos e ferrosos no meio reacional, maior o valor do tamanho médio de cristalito, o que se deve à maior proximidade das etapas de nucleação e crescimento durante a síntese das nanopartículas. Podemos notar a correlação não significativa entre  $Z_2$  e DC, em que, ao analisar-se o sinal dos parâmetros, tem-se, quanto maior  $Z_2$ , menor o valor de DC. Essa correlação é decorrente da relação entre a maior quantidade de maltodextrina, que confere mais pontos de nucleação durante o processo de síntese, e conseqüentemente menor o DC das nanopartículas formadas quando comparado para mesma quantidade de precursor de ferro (PERECIN *et al.*, 2021).

Com o intuito de se aprofundar o entendimento sobre a relação das variáveis de entrada com as variáveis de saída, aplicaram-se modelos empíricos e analisaram-se as superfícies de resposta.

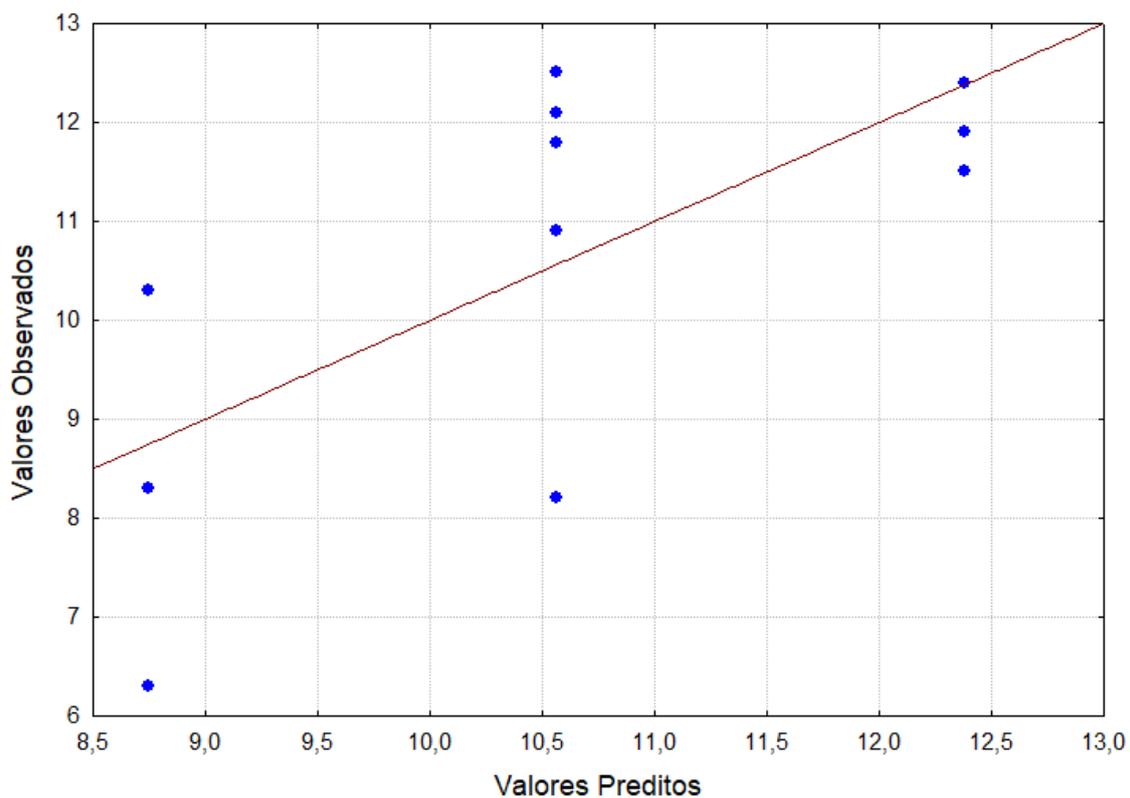
### 5.2.2 Modelos empíricos

Os valores normalizados das variáveis de entrada, bem como os valores de diâmetro médio do cristalito (Tabela 8), foram analisados no software *Statistica* para a predição do modelo estatístico empírico, que seguiu a Equação 18. O modelo final obtido para o diâmetro médio do cristalito é apresentado pela Equação 19.

$$DC (nm) = 10,56(\pm 0,48) + 1,82(\pm 0,65) Z_1(mol L^{-1}) \quad (19)$$

A Equação 19, sendo um modelo de primeira ordem, mostra que o diâmetro médio do cristalito exerce efeitos significativos sobre o desempenho e  $Z_1$  uma vez que todos os parâmetros significativos para o DC foram expressos com seus respectivos erros paramétricos. A avaliação estatística resultou num valor de coeficiente de correlação de 0,6806, o que indica que o ajuste não foi ideal. Este ajuste pode ser observado na Figura 25, que apresenta o diagrama que relaciona os valores observados experimentalmente com os valores preditos pelo modelo. É possível notar que os valores preditos e observados estão distantes da linha vermelha, devido ao ajuste não ser o melhor modelo.

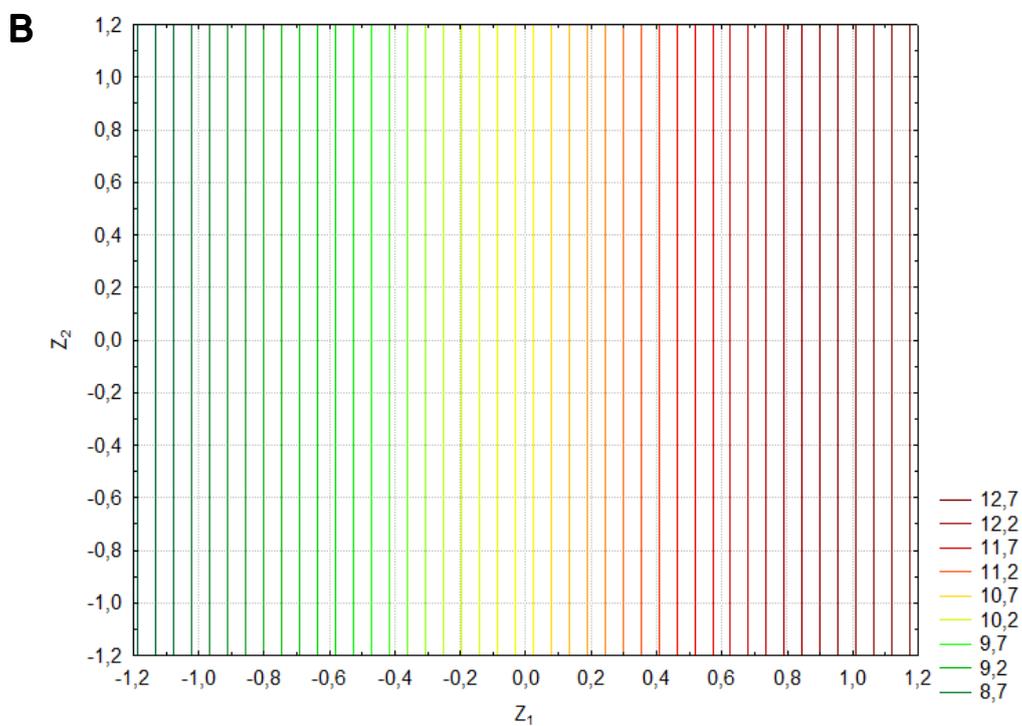
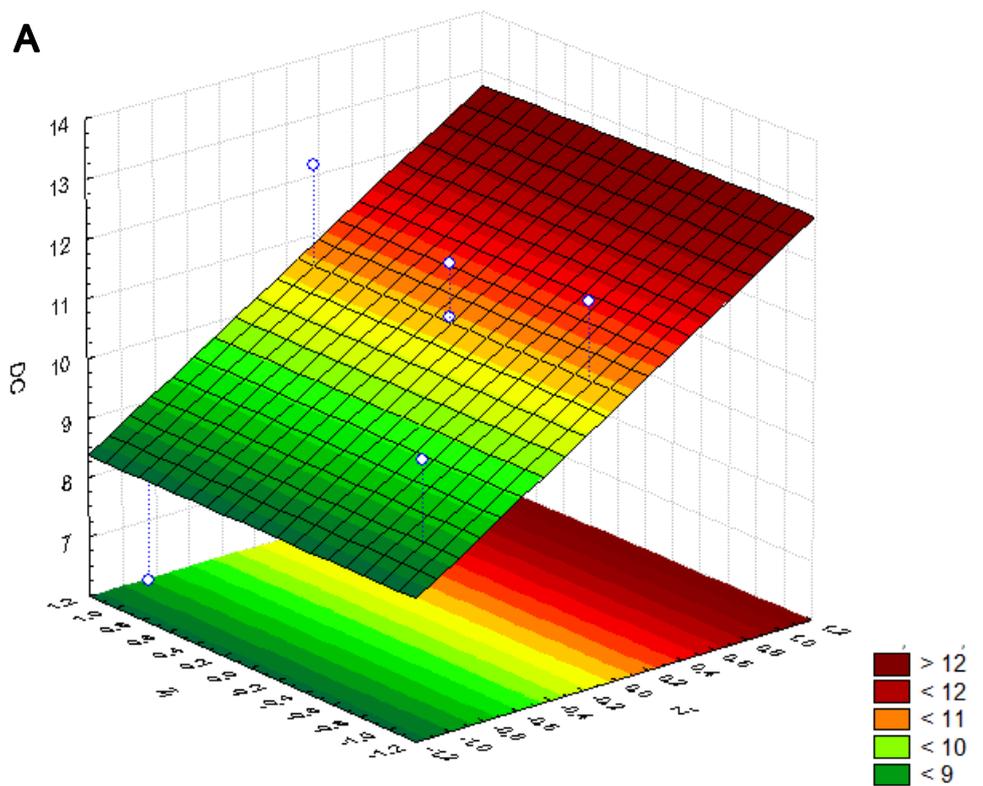
**Figura 25: Diagrama com valores de diâmetro médio de cristalito preditos pelo modelo e observados experimentalmente**



**Fonte: Autoria própria (2023).**

Complementarmente, são apresentadas as superfícies de resposta e curvas de nível na Figura 26, ilustrando o comportamento de primeira ordem do modelo. O modelo empírico confirma que a concentração de precursores de ferro durante a síntese exerce um efeito significativo sobre o diâmetro do cristalito, informação já discutida anteriormente, e reportada na literatura (SINGH; SRIVASTAVA; SINGH, 2017). Embora não seja o melhor efeito, mostra o quão importante o parâmetro de concentração dos precursores é em uma síntese para controle de tamanho de nanopartícula uma vez que o fator tamanho deve ser considerado quando se trata para a aplicação de hipertermia magnética visando tratamento oncológico.

Figura 26: Superfície de resposta (A) e curva de nível (B) para o modelo de diâmetro médio de cristalito da equação 19



Fonte: Autoria própria (2023).

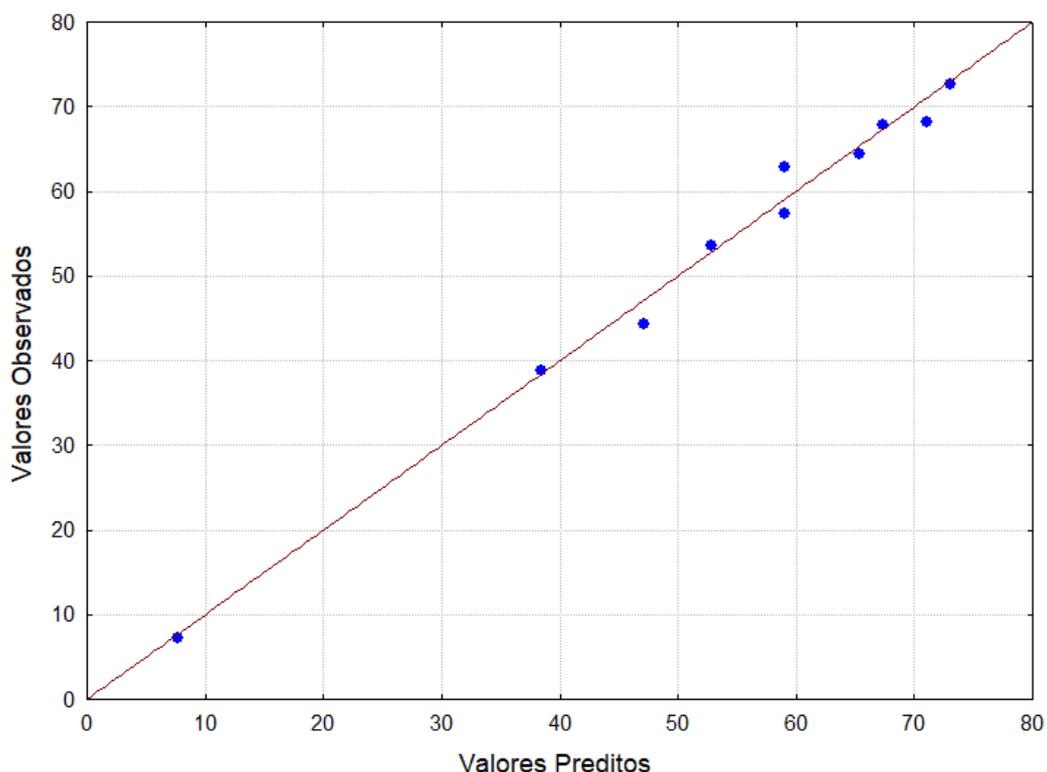
O modelo final obtido para a magnetização de saturação (MS) é apresentado pela Equação 20:

$$MS = 59,07(\pm 1,19) + 11,96(\pm 2,22) Z_1 - 6,24(\pm 1,28) Z_2 + 9,09(\pm 1,57) Z_1 Z_2 + 11,61(\pm 2,72) Z_1 Z_2^2 - 12,44(\pm 1,99)(Z_1)^2 (Z_2)^2 \quad (20)$$

A Equação 20 é um modelo de segunda ordem, sendo que a equação apresenta todos os parâmetros significativos para o MS, expressos com seus respectivos erros paramétricos. A avaliação estatística resultou num valor de coeficiente de correlação de 0,9929, o que indica um bom ajuste dos parâmetros ao modelo.

Este ajuste satisfatório pode ser observado na Figura 27, que apresenta o diagrama que relaciona os valores observados experimentalmente com os valores preditos pelo modelo. Os valores observados estão muito próximos aos preditos.

**Figura 27: Diagrama com valores de magnetização de saturação preditos pelo modelo e observados**

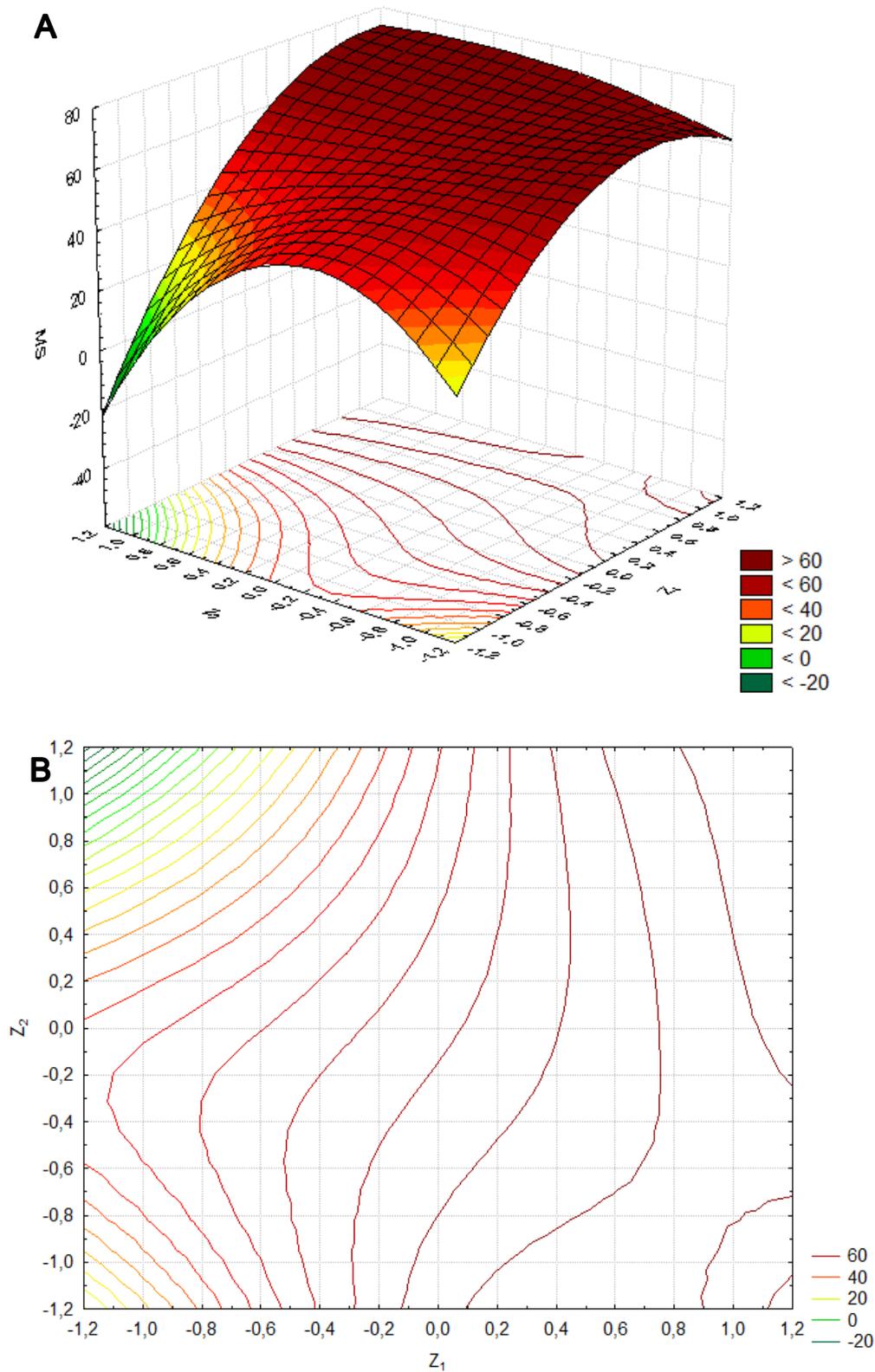


Fonte: Autoria própria (2023).

Além disso, é apresentada a superfície de resposta, Figura 28 (A), e curva de nível, Figura 28 (B), que ilustram o comportamento do respectivo modelo. Para os valores de magnetização segundo o gráfico da Figura 28 (B),  $Z_1$  no quadrante inferior e  $Z_2$  para o quadrante positivo ao lado esquerdo, onde são os menores valores de magnetização de saturação, o que é devido ao  $Z_1$  estar em pouca quantidade e  $Z_2$  estar muito, sendo muito agente oxidante no meio. No entanto, valores baixos de precursores de ferro e de maltodextrina é uma região de instabilidade uma vez que, a maltodextrina está oxidando uma pequena quantidade de precursores. O ideal seria a utilização dos quadrantes para  $Z_1$  sendo o lado inferior positivo, e qualquer quadrante acima de 0 para  $Z_2$ , apresenta as melhores respostas.

Ressaltando que a maltodextrina é uma molécula orgânica, e, portanto, quanto maior a quantidade dela na superfície da nanopartícula, menor será a magnetização de saturação, visto que ela é uma material que não contribui para a magnetização. A magnetização de saturação está muito ligada com a quantidade de íons ferro que se tem nas amostras, quanto maior a quantidade, maior a magnetização de saturação.

Figura 28: Superfície de resposta (A) e curva de nível (B) para o modelo de magnetização de saturação para a Equação 20



Fonte: Autoria própria (2023).

## 6 CONCLUSÃO

A utilização do método de síntese por coprecipitação química permitiu a obtenção exitosa de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro, magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), com recobrimento de maltodextrina de forma simples e econômica.

A formação das nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina foi confirmada pela análise de DRX. Os materiais produzidos são cristalinos e apresentam tamanho médio de cristalito compreendido entre 6,3 e 12,5 nm, que são adequados pois apresentam propriedades superparamagnéticas próxima a essa faixa. Os parâmetros de rede e de qualidade dos refinamentos dos difratogramas pelo método de Rietveld, com exceção da S3, todas as amostras revelaram um ajuste satisfatório do modelo matemático aos dados experimentais.

Os espectros de FTIR-ATR confirmaram a presença de maltodextrina nas nanopartículas de  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ @maltodextrina. Por meio das imagens de MEV e espectros de EDS, foi possível constatar que as nanopartículas não apresentaram morfologia definida. Além disso, observou-se a formação de aglomerados micrométricos e um recobrimento não homogêneo. Ao se analisar o diâmetro médio hidrodinâmico, verificou-se uma ampla faixa de tamanhos de aglomerados, variando de 100 nm a 6500 nm para  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ , e para as amostras do planejamento experimental ficou em torno de 1400 nm. O potencial zeta demonstrou que, quando em pH 6,0, quanto maior a quantidade de maltodextrina empregada durante a síntese, diminui o potencial de superfície das nanopartículas, o que resulta na agregação, corroborando os resultados de MEV-EDS e diâmetro médio hidrodinâmico.

Ao se avaliar as medidas magnéticas e espectros de EPR, confirmou-se o seu comportamento superparamagnético em todas as amostras, devido às curvas de magnetização remanescentes e ao campo coercivo estarem próximas a zero. As maiores concentrações de precursores de ferro empregadas durante as sínteses levaram a valores mais elevados de magnetização de saturação. O teste de hipertermia magnética apontou que com exceção das amostras S2, S3 e S8, todas as demais são capazes de atingir a temperatura terapêutica, e o valor mais alto de ILP foi para as amostras S5 e S6 foi de  $0,16 \text{ nH m}^2 \text{ kg}^{-1}$ .

As análises dos resultados e as análises estatísticas permitiram concluir que os parâmetros de síntese mais adequados contemplam maior concentração de precursores de ferro e menor quantidade de maltodextrina. No entanto, a maltodextrina não demonstra ser um recobrimento interessante para essa aplicação, devido ao fato de contribuir para a agregação das partículas, além de não ser estável em solução. Enfatiza-se que a nanopartícula magnética de magnetita possui propriedades adequadas para o emprego em hipertermia magnética, mas ainda é necessário um maior aprimoramento quanto à aglomeração e química de superfícies uma vez que a maltodextrina não se mostrou um recobrimento eficaz para minimizar agregação.

## 7 REFERÊNCIAS

AKL, M. A.; KAMEL, A. M.; EL-GHAFFAR, M. A. A. Biodegradable functionalized magnetite nanoparticles as binary-targeting carrier for breast carcinoma. **BMC Chemistry**, v. 17, n. 1, p. 1–18, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13065-023-00915-4>>.

AMIRI, M.; SALAVATI-NIASARI, M.; AKBARI, A. Magnetic nanocarriers: Evolution of spinel ferrites for medical applications. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 265, p. 29–44, 2019.

ANJUM, T. et al. Magnetic nanomaterials as drug delivery vehicles and therapeutic constructs to treat cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 80, n. November 2022, p. 104103, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104103>>.

AWAD, N. S. et al. Tumor vasculature vs tumor cell targeting: Understanding the latest trends in using functional nanoparticles for cancer treatment. **OpenNano**, v. 11, n. February, p. 100136, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100136>>.

AZEVEDO, P. R. M. de. *Introdução à estatística*. 3. ed. Natal: EDUFRN, 2016.

BEHROUZKIA, Z. et al. Hyperthermia: How can it be used? **Oman Medical Journal**, v. 31, n. 2, p. 89–97, 2016.

CALLISTER, W. D. J.; RETHWISCH, D. *Fundamentos da Ciência e Engenharia de Materiais - Uma Abordagem Integrada*. 5ª edição ed. [s.l.] LTC, 2019.

DANEWALIA, S. S.; SINGH, K. Bioactive glasses and glass–ceramics for hyperthermia treatment of cancer: state-of-art, challenges, and future perspectives. **Materials Today Bio**, v. 10, n. October 2020, p. 100100, 2021a. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100100>>.

ELVENY, M. et al. A state-of-the-art review on the application of various pharmaceutical nanoparticles as a promising technology in cancer treatment. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 10, p. 103352, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103352>>.

EZEALIGO, U. S. et al. Iron oxide nanoparticles in biological systems: Antibacterial and toxicology perspective. **JCIS Open**, v. 4, n. October, p. 100027, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jciso.2021.100027>>.

FAVELA-CAMACHO, S. E. et al. How to decrease the agglomeration of magnetite nanoparticles and increase their stability using surface properties. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v.

574, n. April, p. 29–35, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.04.016>>.

GARCÍA-FERNÁNDEZ, J.; FUENTE FREIRE, M. de la. Exosome-like systems: Nanotechnology to overcome challenges for targeted cancer therapies. **Cancer Letters**, v. 561, n. March, 2023.

GAWALI, S. L. et al. Immobilization of protein on Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles for magnetic hyperthermia application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 166, p. 851–860, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.241>>.

GERONIMO PEREZ. Produção e Caracterização de Estruturas de Magnetita : Nanopartículas , **Filmes Finos e Padrões Litografados**. p. 132, 2011.

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

GORE, S. K.; JADHAV, S. S. *Basics of ferrites*. Maharashtra, India: **Elsevier Inc.**, 2020.

GOSWAMI, M. M.; DAS, A.; DE, D. Wetchemical synthesis of FePt nanoparticles: Tuning of magnetic properties and biofunctionalization for hyperthermia therapy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 475, p. 93–97, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2018.11.024>>.

HADADIAN, Y. et al. From Low to High Saturation Magnetization in Magnetite Nanoparticles: The Crucial Role of the Molar Ratios between the Chemicals. **ACS Omega**, 2022.

HAJALILOU, A. et al. Superparamagnetic Ag-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> composites nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 537, n. March, p. 168242, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2021.168242>>.

HAZARIKA, K. P.; BORAH, J. P. Biocompatible Tb doped Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles with enhanced heating efficiency for magnetic hyperthermia application. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 560, n. June, 2022.

HEYDARYAN, K. et al. Reaction time-induced improvement in hyperthermia properties of cobalt ferrite nanoparticles with different sizes. **Materials Chemistry and Physics**, v. 303, n. April, p. 127773, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.127773>>.

IONCICA, M. C. et al. Investigation of Cubic and Spherical IONPs' Rheological

Characteristics and Aggregation Patterns from the Perspective of Magnetic Targeting. *Magnetochemistry*, v. 9, n. 4, 2023.

IZUMI, F. Chapter 7 The rietveld method and its applications to synchrotron X-ray powder data. *Analytical Spectroscopy Library*, v. 7, n. C, p. 405–452, 1996.

JONAK, S.; BORAH, J. P. Correlation between cation distribution and heating efficiency of annealed Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles. *Materials Today Communications*, v. 26, p. 101789, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101789>>.

KHIZAR, S. et al. Magnetic Nanoparticles: From Synthesis to Theranostic Applications. *ACS Applied Nano Materials*, v. 4, n. 5, p. 4284–4306, 2021.

KLENCŠÁR, Z. et al. The effect of preparation conditions on magnetite nanoparticles obtained via chemical co-precipitation. *Materials Chemistry and Physics*, v. 223, n. November, p. 122–132, 2019.

KRZYMINIEWSKI, R. et al. EPR spectroscopy and imaging of TEMPO-labeled magnetite nanoparticles. *Current Applied Physics*, v. 14, n. 5, p. 798–804, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cap.2014.03.021>>.

LEMINE, O. M. et al. Comparative heating efficiency of hematite ( $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) and nickel ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia application. *Ceramics International*, v. 46, n. 18, p. 28821–28827, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.08.047>>.

LI, T. et al. Artificial intelligence in cancer immunotherapy: Applications in neoantigen recognition, antibody design and immunotherapy response prediction. *Seminars in Cancer Biology*, v. 91, n. February, p. 50–69, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.semcan.2023.02.007>>.

LIU, X. et al. Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy. *Theranostics*, v. 10, n. 8, p. 3793–3815, 2020.

MAGFORCE. *NanoTherm® fights the tumor from the inside*. Disponível em: <[https://www.magforce.com/en/home/our\\_therapy/](https://www.magforce.com/en/home/our_therapy/)>. Acesso em: 23 Jun. 2022

MAHESH, N.; SINGH, N.; TALUKDAR, P. Investigation of a breast cancer magnetic hyperthermia through mathematical modeling of intratumoral nanoparticle distribution and temperature elevations. *Thermal Science and Engineering Progress*, v. 40, n. February, 2023.

MANSOURI, V. et al. Recent advances in regenerative medicine strategies for

cancer treatment. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 141, n. June, p. 111875, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111875>>.

MAQSOUDELOU, A. et al. Stability and structural properties of bee pollen protein hydrolysate microencapsulated using maltodextrin and whey protein concentrate. **Heliyon**, v. 6, n. 5, p. e03731, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03731>>.

MARTINS, M. G. *Encapsulamento de nanopartículas magnéticas em polímeros acrílicos e avaliação de hipertermia para potencial tratamento de câncer*. Tese de mestrado. 2017. Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2017.

MONTAZERSAHEB, P. et al. Magnetic nanoparticle-based hyperthermia: A prospect in cancer stem cell tracking and therapy. **Life Sciences**, v. 323, n. February, p. 121714, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121714>>.

MORTEZAEI, K. et al. Synergic effects of nanoparticles-mediated hyperthermia in radiotherapy/chemotherapy of cancer. **Life Sciences**, v. 269, n. December 2020, p. 119020, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119020>>.

NAIN, S. et al. The SLP estimation of the nanoparticle systems using size-dependent magnetic properties for the magnetic hyperthermia therapy. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 565, n. September 2022, 2023.

NANDHINI, G.; SHOBANA, M. K. Role of ferrite nanoparticles in hyperthermia applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 552, n. November 2021, p. 169236, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2022.169236>>.

NICULESCU, A. G.; CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. M. Magnetite nanoparticles: Synthesis methods – A comparative review. **Methods**, v. 199, n. March 2021, p. 16–27, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2021.04.018>>.

NING, L. et al. Nanocellulose-based drug carriers: Functional design, controllable synthesis, and therapeutic applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 222, n. PA, p. 1500–1510, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.09.266>>.

NKURIKIYIMFURA, I. et al. Temperature-dependent magnetic properties of magnetite nanoparticles synthesized via coprecipitation method. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 846, 2020.

OKUMUŞ, E. et al. A novel coating material: Ellagitannins-loaded maltodextrin

and lecithin-based nanomaterials. *Food Bioscience*, v. 42, n. March, 2021.

PAIS, M.; GEORGE, S. D.; RAO, P. Interfacial adsorption of nanoparticles of maltodextrin for enhanced protection of metal surface. *Surfaces and Interfaces*, v. 26, n. February, p. 101418, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.surfin.2021.101418>>.

PEIRAVI, M. et al. Magnetic hyperthermia: Potentials and limitations. *Journal of the Indian Chemical Society*, v. 99, n. 1, p. 100269, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jics.2021.100269>>.

PERECIN, C. J. et al. Aqueous synthesis of magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia: Formation mechanism approach, high water-dispersity and stability. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 627, n. June, 2021.

PERECIN, C. J. et al. Synthesis and Characterization of Magnetic Composite Theragnostics by Nano Spray Drying. *Materials*, v. 15, n. 5, 2022.

PHAM, X. N. et al. Synthesis and characterization of chitosan-coated magnetite nanoparticles and their application in curcumin drug delivery. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, v. 7, n. 4, 2016.

PHILIP, J. Magnetic nanofluids (Ferrofluids): Recent advances, applications, challenges, and future directions. *Advances in Colloid and Interface Science*, v. 311, n. November 2022, 2023.

PIRSA, S.; MAHMUDI, M.; EHSANI, A. Biodegradable film based on cress seed mucilage, modified with lutein, maltodextrin and alumina nanoparticles: Physicochemical properties and lutein controlled release. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 224, n. October 2022, p. 1588–1599, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.10.244>>.

PUNITHA, S.; UVARANI, R.; PANNEERSELVAM, A. Acoustical and spectroscopic studies in aqueous solutions of polymer and dextrin's binary complex formation. *International Journal of ChemTech Research*, v. 7, n. 2, p. 629–638, 2015.

RADOŃ, A. et al. Influence of magnetite nanoparticles surface dissolution, stabilization and functionalization by malonic acid on the catalytic activity, magnetic and electrical properties. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 607, n. August, p. 125446, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125446>>.

RAMANA, P. V. et al. A study of uncoated and coated nickel-zinc ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia. *Materials Chemistry and Physics*, v.

266, n. March, p. 124546, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2021.124546>>.

RANI, N.; DEHIYA, B. S. Influence of anionic and non-ionic surfactants on the synthesis of core-shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@TiO<sub>2</sub> nanocomposite synthesized by hydrothermal method. *Ceramics International*, v. 46, n. 15, p. 23516–23525, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.06.122>>.

RIBEIRO, T. P. et al. Nanomaterials in cancer: Reviewing the combination of hyperthermia and triggered chemotherapy. *Journal of Controlled Release*, v. 347, n. February, p. 89–103, 2022.

RONALDSON-BOUCHARD, K. et al. Engineering complexity in human tissue models of cancer. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 184, p. 114181, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114181>>.

SANAEI-MOGHADAM, M. et al. Evaluation of the effect of maltodextrin and hydroxyethyl cellulose solution containing ZnO and Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanoparticles on the CO<sub>2</sub> release in sodium bicarbonate coating process. *Fuel*, v. 331, n. September 2022, 2023.

SÁNCHEZ, J. et al. Heating capacity and biocompatibility of Pluronic-coated manganese gallium ferrites for magnetic hyperthermia treatment. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 612, n. July 2020, 2021.

SECHOVSKÝ, V. Magnetism in Solids: General Introduction, *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*, 2001.

SHATERABADI, Z.; NABIYOUNI, G.; SOLEYMANI, M. Correlation between effects of the particle size and magnetic field strength on the magnetic hyperthermia efficiency of dextran-coated magnetite nanoparticles. *Materials Science and Engineering C*, v. 117, n. March, 2020.

SINGH, A. K.; SRIVASTAVA, O. N.; SINGH, K. Shape and Size-Dependent Magnetic Properties of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles Synthesized Using Piperidine. *Nanoscale Research Letters*, v. 12, p. 0–6, 2017.

SKUMIEL, A. et al. The influence of magnetic nanoparticle concentration with dextran polymers in agar gel on heating efficiency in magnetic hyperthermia. *Journal of Molecular Liquids*, v. 304, p. 0–5, 2020.

SRITHAM, E.; GUNASEKARAN, S. FTIR spectroscopic evaluation of sucrose-maltodextrin-sodium citrate bioglass. *Food Hydrocolloids*, v. 70, p. 371–382, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.04.023>>.

STOIA, M.; ISTRATIE, R.; PĂCURARIU, C. Investigation of magnetite nanoparticles stability in air by thermal analysis and FTIR spectroscopy. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 125, n. 3, p. 1185–1198, 2016.

TAN, S.; LI, D.; ZHU, X. Cancer immunotherapy: Pros, cons and beyond. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 124, n. December 2019, 2020.

WANG, J. et al. Synthesis of monodisperse nanocrystals of high crystallinity magnetite through solvothermal process. **Materials Chemistry and Physics**, v. 113, n. 1, p. 6–9, 2009.

WHO. *World Health Organization*. <https://www.who.int/> Acesso em: 23 fev. 2023

YADAV, B. Sen et al. Facile Synthesis of Substantially Magnetic Hollow Nanospheres of Maghemite ( $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) Originated from Magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) via Solvothermal Method. **Journal of Superconductivity and Novel Magnetism**, v. 33, n. 7, p. 2199–2208, 2020.

YU, X. et al. Research progress on magnetic nanoparticles for magnetic induction hyperthermia of malignant tumor. **Ceramics International**, v. 47, n. 5, p. 5909–5917, 2021.

ZHANG, H. et al. Leucine-coated cobalt ferrite nanoparticles: Synthesis, characterization and potential biomedical applications for drug delivery. **Physics Letters, Section A: General, Atomic and Solid State Physics**, v. 384, n. 24, p. 126600, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.physleta.2020.126600>>.

ZHENG, J. et al. Maltodextrin-modified magnetic microspheres for selective enrichment of maltose binding proteins. **ACS Applied Materials and Interfaces**, v. 6, n. 5, p. 3568–3574, 2014.

## **APÊNDICE A - Memória de cálculo**

## I. Cálculo Soluções Aquosas:

1) Soluções aquosas de  $\text{FeCl}_3$ 

Massa molar PM ( $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) =  $270,30 \text{ g mol}^{-1}$

$0,02 \text{ mol L}^{-1}$	$0,06 \text{ mol L}^{-1}$	$0,1 \text{ mol L}^{-1}$
<b><math>n^\circ \text{ mols} = CxV</math></b>		
$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,02 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,002 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,06 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,006 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,01 \text{ mol}$
<b><math>m = n \times \text{PM}</math></b>		
$m = 0,002 \text{ mol} \times \frac{270,30 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 0,5406 \text{ g}$	$m = 0,006 \text{ mol} \times \frac{270,30 \text{ g}}{1 \text{ mol}} =$ $1,6218 \text{ g}$	$m = 0,01 \text{ mol} \times \frac{270,30 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 2,7039 \text{ g}$
<b><math>V_{\text{H}_2\text{O}} = 100 \text{ mL}</math></b>		

2) Soluções aquosas de  $\text{FeSO}_4$ 

Massa molar PM ( $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) =  $278,01 \text{ g mol}^{-1}$

$0,02 \text{ mol L}^{-1}$	$0,06 \text{ mol L}^{-1}$	$0,1 \text{ mol L}^{-1}$
<b><math>n^\circ \text{ mols} = CxV</math></b>		
$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,02 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,002 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,06 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,006 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,01 \text{ mol}$
<b><math>m = nx \text{ PM}</math></b>		
$0,002 \text{ mol} \times \frac{270,30 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 0,5560 \text{ g}$	$0,006 \text{ mol} \times \frac{270,30 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 1,6681 \text{ g}$	$0,01 \text{ mol} \times \frac{270,30 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 2,7801 \text{ g}$
<b><math>V_{\text{H}_2\text{O}} = 100 \text{ mL}</math></b>		

3) Soluções aquosas de  $\text{CaCl}_2$ 

Massa molar PM ( $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) =  $147,01 \text{ g mol}^{-1}$

$0,02 \text{ mol L}^{-1}$	$0,06 \text{ mol L}^{-1}$	$0,1 \text{ mol L}^{-1}$
<b><math>n^\circ \text{ mols} = CxV</math></b>		
$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,02 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,002 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,06 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,006 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,01 \text{ mol}$
<b><math>m = nx \text{ PM}</math></b>		
$0,002 \text{ mol} \times \frac{147,01 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 0,2940 \text{ g}$	$0,006 \text{ mol} \times \frac{147,01 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 0,8821 \text{ g}$	$0,01 \text{ mol} \times \frac{147,01 \text{ g}}{1 \text{ mol}}$ $= 1,4701 \text{ g}$
<b><math>V_{\text{H}_2\text{O}} = 100 \text{ mL}</math></b>		

II. Rendimento teórico da  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 

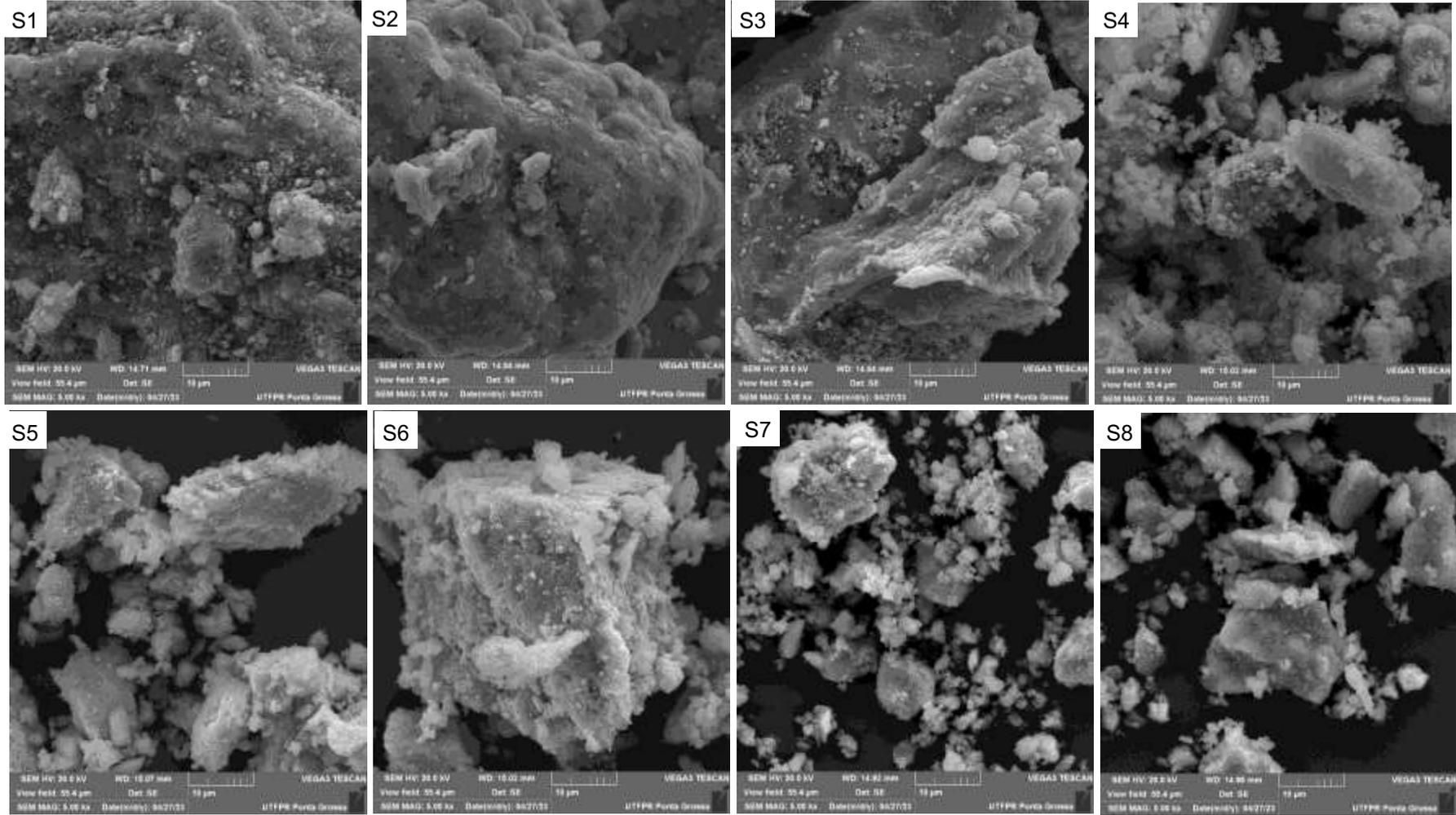
$$PM (\text{Fe}_3\text{O}_4) = 231,5 \text{ g mol}^{-1}$$

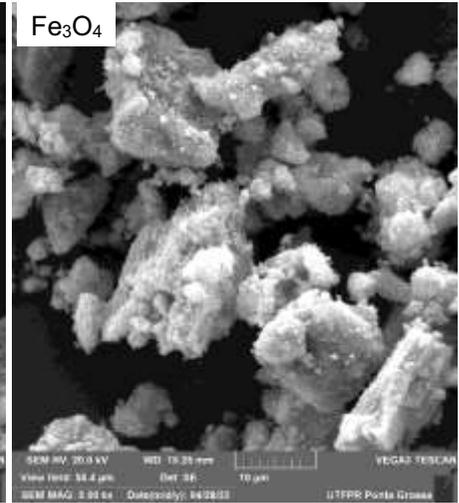
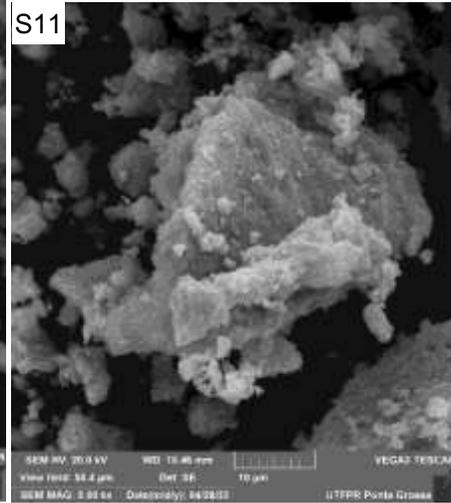
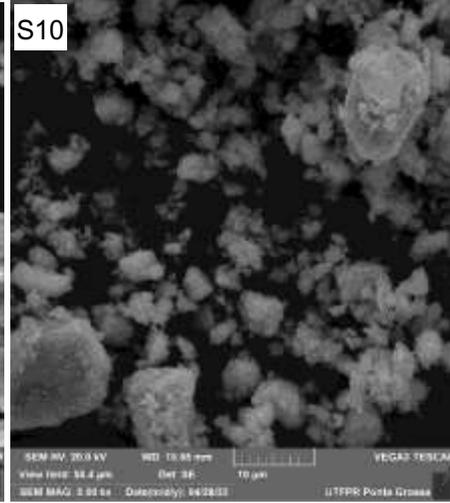
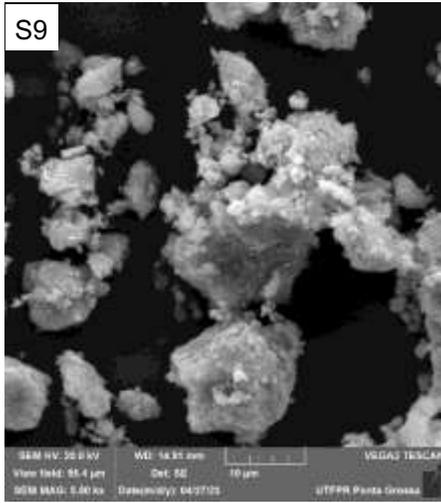
$$[\text{Fe}^{2+}] = [\text{Fe}^{3+}] = 0,02 \text{ mol L}^{-1} \quad [\text{Fe}^{2+}] = [\text{Fe}^{3+}] = 0,06 \text{ mol L}^{-1} \quad [\text{Fe}^{2+}] = [\text{Fe}^{3+}] = 0,1 \text{ mol L}^{-1}$$

$n \text{ Fe}^{2+} = n \text{ Fe}^{3+} = CxV$		
$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,02 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,002 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,06 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,006 \text{ mol}$	$n^\circ \text{ mols} = \frac{0,1 \text{ mol}}{1 \text{ L}} \times 0,1 \text{ L} =$ $0,01 \text{ mol}$
$n \text{ Fe}_3\text{O}_4 = \frac{n \text{ FeCl}_3}{2}$		
$\frac{0,02 \text{ mol}}{2} = 0,001 \text{ mol}$	$\frac{0,06 \text{ mol}}{2} = 0,003 \text{ mol}$	$\frac{0,1 \text{ mol}}{2} = 0,05 \text{ mol}$
$m \text{ Fe}_3\text{O}_4 = \frac{n \text{ FeCl}_3}{2} \times PM (\text{Fe}_3\text{O}_4)$		
$0,001 \text{ mol} \times 231,5 \text{ g mol}^{-1} =$ $0,2315 \text{ g}$	$0,006 \text{ mol} \times 231,5 \text{ g mol}^{-1} =$ $0,6945 \text{ g}$	$0,005 \text{ mol} \times 231,5 \text{ g mol}^{-1} =$ $1,1575 \text{ g}$

## **APÊNDICE B - MEV**

I- 5 kx





II- 500 kx

