



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – UFAM

**ESTUDO DA SUSPENSÃO DO ÓLEO DE *COPAÍBA MULTIJULGA* COM
NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITAS SUBSTITUÍDAS**

LILIAM GLEICY DE SOUZA OLIVEIRA

Manaus
2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – UFAM

LILIAM GLEICY DE SOUZA OLIVEIRA

“ESTUDO DA SUSPENSÃO DO ÓLEO DE *COPAÍBA MULTIJULGA* COM
NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITAS SUBSTITUÍDAS”

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química, área de concentração Química Analítica.

Orientador: Prof. Dr. Genilson Pereira Santana

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

O48e Oliveira, Liliam Gleicy Souza
Estudo da suspensão do óleo de copaiba Multijulga com
Nanopartículas de magnetitas substituídas / Liliam Gleicy Souza
Oliveira. 2015
73 f.: il.; 31 cm.

Orientador: Genilson Pereira Santana
Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do
Amazonas.

1. Óxido de ferro. 2. Nanopartículas. 3. Ferrofluido. 4. Copaífera
Multijulga. I. Santana, Genilson Pereira II. Universidade Federal do
Amazonas III. Título

**“ESTUDO DA SUSPENSÃO DO ÓLEO DE COPAÍBA
MULTIJULGA COM NANOPARTÍCULAS DE
MAGNETITAS SUBSTITUÍDAS”**

Liliam Gleicy de Souza Oliveira

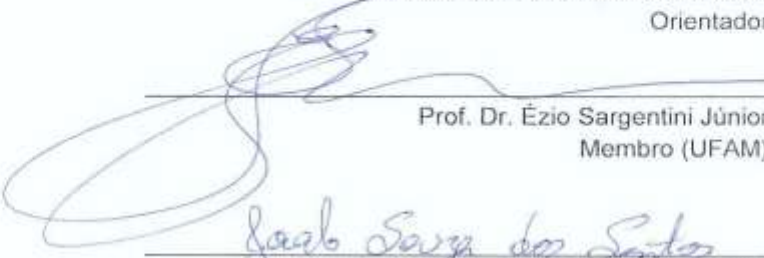
Tese de Doutorado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química, do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal do Amazonas como requisito parcial para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada em 03 de setembro de 2015

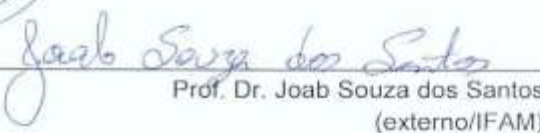
COMISSÃO EXAMINADORA




Prof. Dr. Genilson Pereira Santana
Universidade Federal do Amazonas
Orientador



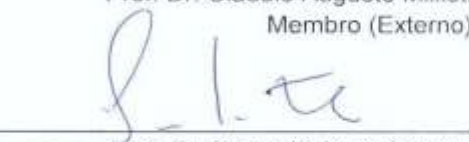
Prof. Dr. Ézio Sargentini Júnior
Membro (UFAM)



Prof. Dr. Joab Souza dos Santos
(externo/UFAM)



Prof. Dr. Cláudio Augusto Millioti
Membro (Externo)



Prof. Dr. Edson Valente Chaves
(externo/UFAM).

Universidade Federal do Amazonas
Manaus, 03 de setembro de 2015.

*Dedico este trabalho à
Comunidade Acadêmica, como
mais uma contribuição na
construção do conhecimento!*

...O que não te **desafia** não te **transforma**...

Autor Anônimo

AGRADECIMENTOS

Meus primeiros agradecimentos vão para o Senhor Deus Todo Poderoso, por me acompanhar e permitir que eu chegasse até aqui.

Ao meu Orientador, Prof. Dr. Genilson Pereira Santana, que me ensinou muito nesta etapa acadêmica, com sua dedicação, tolerância e fala mansa, como todo mineiro sabe ser.

Aos Colegas do PPGQ, Ilsa Valois, Christian Gama, Paulo Renan, Katiurcia, Marcondes Silva, Wamber Broni, Mauro Pio, Fabio, Anderson e Erasmo pelo companheirismo. Ao colega, João Vitor Loureiro por tantas vezes atender ao meu auxílio. E em especial ao também professor Pedro Ivo (In memoriam).

À minha amiga, também colega do PPGQ e anjo da guarda em vida, Socorro Silva, por ser a minha maior incentivadora, estando comigo sempre.

Ao CPPF-INPA, pelas leituras no FT-NIR, pelo auxílio do Christian e concessão e confiança da pesquisadora Dra. Maria de Jesus. Ao Laboratório de Técnicas Mineralógicas (Departamento de Geociências-DEGEO UFAM), na pessoa das professoras Dras. Adriana Horbe e Carol, pelas Micrografias e EDS realizadas. E ao professor Dr. Vijayendra Garg (Instituto de Física-Unb), pelas medidas de Mossbauer.

Aos professores, Dr. Adrian Martin Pohlit, Dr. Ézio Sargentini Júnior e Dra. Neila de Almeida Braga pela participação e sugestões no Exame de Qualificação.

Aos professores, Dr. Cláudio Millioti, Dr. Ézio Sargentini Júnior, Dr. Édson Valente Chaves e Dr. Joab Souza dos Santos, pela participação e discussão valiosa que me oportunizaram durante a Defesa da Tese.

À Vó Edna, pela sua inestimável ajuda com minha filha. À minha Mãe, minha eterna companheira.

Aos meus amores, meu esposo Erivan Passos e minha filha, Maria Eduarda pela força, incentivo, paciência e superação, que só pelo nosso imenso amor de família, tudo foi possível.

Por fim, agradeço a todos aqueles, que contribuíram direta e indiretamente, para a realização desta pesquisa.

RESUMO

A nanotecnologia destaca-se em muitas áreas do conhecimento, por exemplo, nanopartículas magnéticas de óxidos de ferro contribuem na terapia e diagnóstico do câncer. Nanopartículas dos óxidos de ferro magnéticos (NM) como magnetita (Fe_3O_4) e maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) auxiliam na detecção precoce de tumores por ressonância magnética nuclear e impregnam-se em células cancerígenas para a erradicação dos tumores por hipertermia. Todavia, a aplicação dos óxidos de ferro magnéticos depende da rota sintética do nanomaterial magnético e sua incorporação nas células cancerígenas. Sendo assim, uma série de NM, substituídas por Ni e Co, foi sintetizada por coprecipitação neste trabalho a fim de incorporá-las em óleo de copaíba da espécie *Copaifera multijuga* como forma de produzir nanomateriais capazes de interagir com células cancerígenas. Seis NM substituídas por Ni (Ni 1, Ni 2, Ni 3) e Co (Co1, Co 2, Co 3) foram escolhidas usando as técnicas exploratórias de HCA e PCA com o programa R (pacote ChemoSpec) aplicadas a espectros de difração de raios X. As NM selecionadas foram estudadas por DRX, FT-NIR, MEV-EDS e Espectroscopia Mössbauer em amostras incorporadas em óleo de *C. multijuga* e não incorporadas. Os resultados de DRX, FT-NIR e MEV mostraram uma mistura de magnetita/maghemita distribuída em partículas pequeno tamanho médio de partículas ou mesmo amorfas. Esse fato sugere que o processo de síntese gerou a formação de NM com morfologias diferentes. Os espectros Mössbauer sugerem comportamentos diferentes à medida que aumenta a substituição isomórfica, ou seja, quanto maior é a substituição mais superparamagnética é a NM sintetizada.

Palavras-Chaves : Óxido de ferro, nanopartículas, ferrofluido, *Copaifera multijuga*

ABSTRACT

Nanotechnology excels in many areas of expertise, for example, magnetic nanoparticles of iron oxides contribute to the therapy and diagnosis of cancer. Nanoparticles from iron oxides (NM) and magnetite (Fe_3O_4) and maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) assist in early detection of tumors by nuclear magnetic resonance and permeate into cancer cells for the eradication of tumors by hyperthermia. However, the application of magnetic iron oxides depends on the synthetic route of the magnetic nanomaterial and their incorporation in cancer cells. Thus, a series of NM, replaced by Ni and Co, was synthesized by co-precipitation in this work to incorporate them into *Copaiba oil* *Copaifera multijuga* as a way to produce nanomaterials able to interact with cancer cells. Six NM replaced by Ni (Ni 1 Ni 2, Ni 3) and Co (Co1, Co 2, Co 3) were chosen using the exploratory techniques HCA and PCA with the R software (ChemoSpec packet) applied to spectra ray diffraction X. Selected NM were studied by XRD, FT-NIR, SEM-EDS and Mössbauer spectroscopy on samples embedded in *C. oil multijuga* and not incorporated. The results of XRD, SEM and FT-NIR showed a mixture of magnetite / maghemite particles distributed in small average particle size, or even amorphous. This suggests that the synthesis process generated the formation of NM with different morphologies. The Mössbauer spectra suggest different behavior as it increases the isomorphic substitution, so the higher is the substitution is superparamagnetic NM synthesized.

Keywords : Iron oxide, nanoparticle, iron fluid, *C. multijuga*

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
1. INTRODUÇÃO GERAL	13
Fluido Magnético	16
O Óleo de Copaíba na Terapia do Câncer	18
Referências	21
2. AS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE FERRO MAGNÉTICOS NA TERAPIA DO CÂNCER: UMA REVISÃO	26
Resumo	26
Abstract	26
Introdução	27
Metodologia	28
Aplicações de NM no câncer	28
Requisitos de NM no tratamento do câncer	29
Estrutura Química das NM	30
Síntese das NM	31
Fluido Magnético	40
Conclusão	44
Agradecimentos	45
Divulgação	45
Referências	45

3. INCORPORAÇÃO DE NANOMATERIAIS MAGNÉTICOS EM ÓLEO DE COPAÍBA (C. MULTIJUGA)	53
Introdução	53
Procedimento experimental	54
<i>Síntese das NM</i>	54
<i>Caracterização cristalina das NM</i>	55
<i>Análises químicas das NM</i>	56
<i>Preparação da suspensão NM e óleo de copaíba</i>	56
<i>Resultados e Discussão</i>	56
<i>Escolha da Série de NM sintetizadas</i>	56
<i>Estudo de difração de raios X das séries de magnetitas de Co e Ni</i>	59
<i>Análises Químicas</i>	62
<i>MEV das nm puras e incorporadas ao óleo de copaíba</i>	64
<i>Espectroscopia Mössbauer das magnetitas no óleo de copaíba</i>	67
<i>Conclusão</i>	69
Referências	70
4.0. Considerações Finais	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 - Evolução dos nanossistemas. Adaptado de Kamaly et al., (2012).....	14
Figura 1.2 - Representação de duas partículas com diâmetro d em um líquido carreador; a espessura da camada protetora é δ (camada iônica /e ou molecular), s é a distância de superfície das partículas e r é a distância entre os centros das partículas.....	17
Figura 1.3 - Estruturas dos esqueletos das substâncias isoladas da copaíba.	19
Figura 2.1 - Esquema de tratamento do câncer com NM. Adaptado de Ito et al., (2005).	28
Figura 2.2 - Estrutura da magnetita, as bolas menores indicam Fe^{2+} e Fe^{3+} , denominada de sítio B (sítio octaédrico) e outra parte por uma bola menor rachurada, referente ao íon Fe^{3+} , chamada de sítio A (sítio tetraédrico). A linha pontilhada indica a diagonal do eixo [111], eixo de fácil magnetização (fonte: Sheng-Nan et al., 2014)	30
Figura 2.3 - Efeito da substituição sobre a magnetização das magnetitas. Fonte: Junk et al., (2008).....	33
Figura 2.4 - Representa em (a) um fluido iônico (presente a repulsão eletrostática) e em (b) um fluido surfactado (presente a barreira tensoativa, feita pelas moléculas do surfactante) ou fluido magnético.	40
Figura 2.5 - (a) ligantes trocadores de íons, (b) ligante de adição e (c) encapsulamento inorgânico. F representa o grupo funcional usado para obter a NM ligada ao ligante (Fonte: Xie et al., 2009).....	41
Figura 2.6 - Algumas NM ligadas a macromoléculas bastante citadas na literatura. Fontes: Amstad et al. (2009), Patel et al. (2010), Hossain et al. (2012), Su et al. (2013), Tran et al., (2015), Shleich et al.,(2015).	43
Figura 3.1 - (a) Variância acumulativa das componentes principais. (b) Gráfico final do processo de ortogonalização dos difratogramas de raios X. (c) Boxplot construído pelo método de Bootstrap. (d) PC-loading das componentes principais PC1 e PC2 e um difratograma de raios X das magnetitas sintetizadas.	58
Figura 3.2 - Dendograma da série de raios X de pó das amostras de NM substituída por cobalto (Co1-Co10), níquel (Ni1-Ni10) e magnetita (Mt)	59
Figura 3.3 - DRX de pó e FT-NIR das NM pura e substituídas por Ni e Co.....	61
Figura 3.4 - EDS da Fe_3O_4 e das séries de Ni (Ni 1; Ni 2 ;Ni 3) e Co (Co 1; Co 2;Co 3).....	64
Figura 3.5 - Micrografias da Fe_3O_4 e das séries de Ni (Ni 1; Ni 2; Ni 3) e Co (Co 1; Co 2;Co 3).....	65
Figura 3.6 - Micrografia da amostra Co 3 em óleo de copaíba.	67
Figura 3.7 - Espectro de Mossbauer obtidos das séries de magnetitas substituídas por Cobalto (Co1, Co2,Co 3) e por Níquel (Ni1, Ni2, Ni 3) à temperatura de 298 K.....	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Alguns fármacos a base de NM encontrados no mercado	15
Tabela 2.1 - Variedades de métodos de sínteses encontrados na literatura	34
Tabela 2.2 - Algumas NM ligadas aos principais surfactantes	42
Tabela 3.1 - Composição química das magnetitas sintetizadas em percentagem. Ferro total (Fe ₂ O ₃) obtido por volumetria e os substituintes Co e Ni por ICP-OES	63
Tabela 3.2 - Área (nm ²) média das magnetitas/maghemitas sintetizadas obtidas do MEV	66
Tabela 3.3 – Parâmetros obtidos dos espectros Mössbauer a 298 K.	69

Capítulo 1

1. INTRODUÇÃO GERAL

A nanociência e nanotecnologia investigam e desenvolvem materiais em escalas atômica, molecular e macromolecular. Na escala nanométrica, os átomos possuem características peculiares, podendo ser tolerantes a variações de temperaturas, reatividades químicas, condutividade elétrica ou mesmo exibir força de intensidade extraordinária (FROM et al., 2009). Por causa dessas características, há grande interesse industrial pelos nanomateriais. Os nanomateriais já são empregados na indústria de cosméticos, tintas, revestimentos, tecidos, catalisadores, biotecnologia, farmacêutica, etc. (PAVON e OKAMOTO, 2007). É interessante citar que a nanociência é uma área transversal que exige o conhecimento de vários domínios científicos, como engenharia de materiais, energia, biotecnologia, eletrônica e computação (FATAL e EUGÊNIO, 2010)

A aplicação da nanotecnologia para o desenvolvimento de medicamentos mais seguros e eficazes alterou o panorama das indústrias farmacêuticas. Os sistemas de veiculação de fármacos, assim como o ritmo exponencial de inovação e sucessos emergentes baseados em nanopartículas, impulsionaram a nanomedicina (KAMALY et al., 2012).

A Comissão Europeia considera que a nanotecnologia é a ciência que estuda a compreensão e o controle da matéria a dimensões entre 1 a 1.000 nm, englobando engenharias e tecnologias, envolvendo áreas como a imagiologia, medição, modelação e manipulação de matéria a nanoescala. Muito embora, existe na literatura debates e discussões sobre a dimensão do material para ser considerado um nanomaterial. Há diversos grupos (acadêmicos, científicos e industriais) que consideram que um nanomaterial deve ter dimensões entre 1 e 100 nm (DUNCAN e GASPARG, 2011).

A exploração das potencialidades da nanotecnologia se concentra nas maiores expectativas para manipular a matéria de modo a obter nanomaterial do mesmo tamanho de biomoléculas para interação com as células humanas. Os nanomateriais possibilitaram diversas soluções de várias doenças, como diagnóstico e terapias. Geralmente, o princípio de atuação se concentra em estimular mecanismos de reparação individuais (COUVREUR e VAUTHIER, 2006).

A nanomedicina na indústria farmacêutica engloba três áreas principais da nanotecnologia (DUNCAN e GASPARG, 2011): *Diagnóstico* (biosensores e ferramentas cirúrgicas que podem ser utilizadas externamente em um doente); *Agentes de imagem e tecnologias de monitoração* (diagnóstico nas células do doente); e *Tecnologias de inovação e biomateriais* (veiculação e libertação de fármacos e, promoção da reparação e engenharia tecidual). A administração do nanomedicamento é realizada, normalmente, por vias tópica, oral, parental, pulmonar, implante cirúrgico, entre outras. Em outras situações, a administração do nanomaterial é apenas

manipulações *ex vivo*. Os nanomedicamentos podem ser desenvolvidos tanto como sistemas de veiculação de fármacos como medicamentos biologicamente ativos. A ressalva de que o termo engloba sistemas complexos de escala nanométrica, compostos pelo menos por dois componentes, um dos quais é o princípio ativo.

Historicamente, o desenvolvimento de nanomateriais iniciou na década de 1960 com estudos de mecanismos coloidais com veiculação de fármacos. Nesse período destacam-se estudos sobre Lipossomas (BANGHAM, 1993); Nanopartículas e nanocápsulas (SPEISER, 1979), Complexos Fármaco-DNA (TROUET et al., 1982), conjugados de fármaco-polímero (DAVIS, 2002), PEG (polietilenoglicol) (KAMALY et al., 2012). A Figura 1.1 mostra a evolução dos nanomateriais até a década de 2000. É importante destacar que as nanotecnologias foram categorizadas em várias classes, de acordo com diferentes características físico-químicas e tamanho em nanoescalas: por exemplo, lipossomas (80-200 nm), nanopartículas (20-1000 nm), polímeros terapêuticos (5-25 nm), bloco micelar copolimérico (50-200 nm), nanopartículas de ouro (5-50 nm) e nanocristais (100-1000 nm).

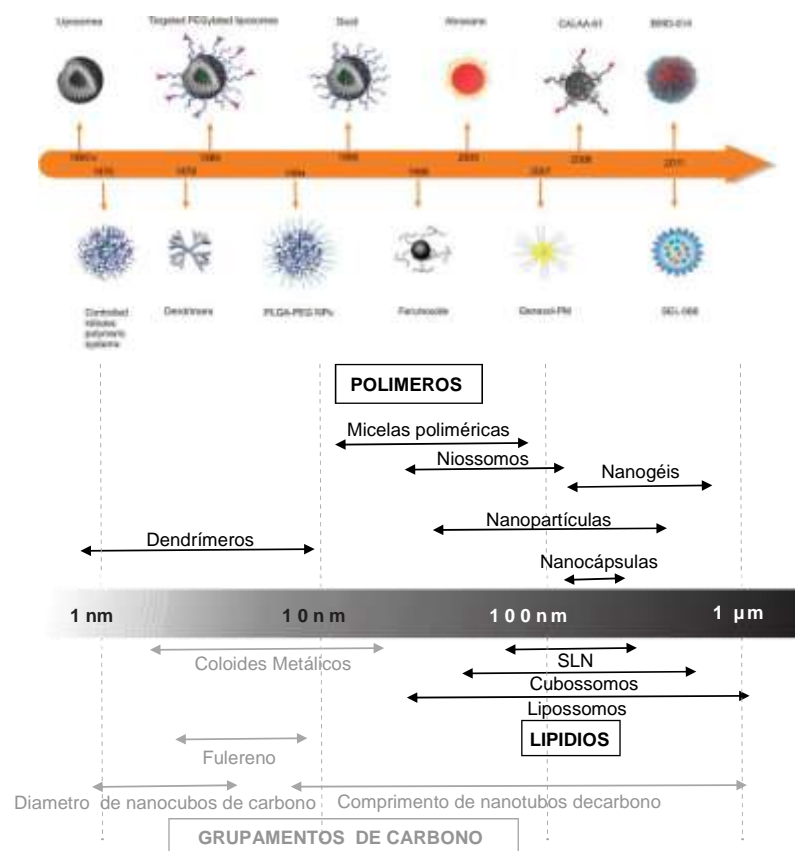


Figura 1.1 - Evolução dos nanossistemas. Adaptado de Kamaly et al., (2012).

Em síntese muitos nanomateriais já foram desenvolvidos tendo como base diversas substâncias, desde metais a proteínas. Dentre os quais podem ser citados aqueles feitos de carbono, óxidos de sílica, óxidos metálicos, nanocristais, lipídeos, polímeros, dendrímeros, pontos quânticos, etc. (SANNA; PALA e SECHI, 2014). Especialmente, os nanomateriais desenvolvidos a base de óxidos de ferro magnéticos (NM) são utilizados ao mesmo tempo no diagnóstico e terapia de células cancerígenas (CANCINO et al., 2014). A partir dos anos 90, as NM começaram a ser clinicamente aplicadas em soluções para infusão parental, usadas para tratar anemias e como agentes de imagem para ressonância magnética (RMN). A aplicação das NM na medicina tem como marco a bioconjugação de ligantes como anticorpos, fragmentos de anticorpos, peptídeos, aptâmeros, açúcares e pequenas moléculas de superfície, com vista a obter NP dirigidas (KAMALY et al., 2012).

As NM são constituídas de magnetita (Fe_3O_4) e maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e destacam-se devido à sua propriedade superparamagnética que são especialmente interessantes em aplicações médicas (SHENG-NAN et al., 2014). A grande vantagem das NM é que elas são relativamente inertes, atóxicas e estão presentes nos organismos vivos (BALAMURUGAN et al., 2014). A Tabela 1.1 mostra fármacos a base de NM encontrados no mercado.

Tabela 1.1 - Alguns fármacos a base de NM encontrados no mercado

Fármaco	Comentário	Referência
NM com isotiocianato de fluoresceína (FITC)	Usado para imagiologia multimodal	Yang et al., (2014).
Terapia fotodinâmica (PDT Pc 4)	Agente para RMN e drogas	Wang et al., (2014).
DOXIL®	Usado em doentes com Sarcoma de Kaposi associado ao HIV.	Udhain, Skubitz e Northfelt, (2007).
Abraxane®	Usado para cancro metastático da mama.	Montana et al., (2011).
Genexol -PM®	Usado no tratamento de cancro metastático da mama	Kim et al., (2010).

No caso da terapia do câncer, as NM podem ser usadas para realizar a hipertermia, um procedimento terapêutico utilizado no campo da oncologia para elevar artificialmente a temperatura do tecido do corpo para destruir as células cancerosas, bem como impedir o seu subsequente

crescimento. Especificamente, as NM são usadas também como marcadoras de tumores cancerígenos em medidas de RMN. Ao serem dispersas em líquido carreador orgânico ou inorgânico, elas entram na célula cancerígena sendo capazes de fornecer imagens de estruturas anatômicas dos tumores (DAN et al., 2015). Todavia, a aplicabilidade das NM na terapia do câncer depende de sua biocompatibilidade com as células. Estrategicamente, diversos materiais são testados dentre os quais o mais utilizado são aqueles a base de óleos, especificamente o ácido oleico.

Fluido Magnético

A biocompatibilidades de NM é geralmente obtida com suspensões coloidais feita de nanopartículas com propriedades superparamagnéticas. Esses fluidos magnéticos (FM) são suspensões coloidais composto de NM revestidas com uma camada de surfactante. O ferrofluido recomendado deve ser estável no tempo, inclusive quando submetida a forças magnéticas (KNOBEL e GOYA, 2004). Salienta-se que a eficiência da terapia do câncer está baseada na biocompatibilidade dos fluidos magnéticos ao tecido tumoral. Somente assim é possível acumular e reter seletivamente a NM (PAN et al., 2005; XIE e SANGYONG, 2012).

O FM é constituído por NM (fase dispersa sólida) em uma fase dispersora (solvente orgânico ou aquoso). A aplicabilidade do FM depende de sua estabilidade desde a preparação, no armazenamento até a aplicação tecnológica. Um exemplo clássico de FM que atende a esses pré-requisitos são NM a base de maghemita dispersas em meio orgânico como hidrocarbonetos ou em água. Em termos de aplicação tecnológica, a propriedade mais importante do FM é a estabilidade, que pode ser obtida por dois processos físicos: i) repulsão eletrostática e/ou ii) estérica (ROSENSWEIG, 1985).

Todavia, ao longo do tempo, os FM tendem a se aglomerar para reduzir a alta energia livre da superfície. Como esse processo é lento, as propriedades dos FM se mantêm inalteradas por longo período. Portanto, essa estabilidade não se trata de uma estabilidade termodinâmica e sim de uma agregação muito lenta. Ela é chamada de estabilidade coloidal, e se refere a estabilização cinética (DURAN, MATOSO, MORAIS , 2006).

A agregação pode acontecer por dois processos: a floculação ou a coagulação. Na primeira se formam flocos, agregados de partículas coloidais, pouco densos e de desfazem por diluição ou adição de eletrólitos. Já a coagulação é resultante de uma agregação de partículas primárias na forma de um coágulo, mais coeso e denso que o floco. Além disso, os FM são diferenciados pelo tipo de interação que ocorrem com as NM no solvente para manter a estabilidade. Na prática é possível encontrar Fluidos Magnéticos Iônicos (FMI), que evitam a agregação com uma interação

eletrostática e os Fluidos Magnéticos Surfactados (FMS), que são NM recobertas por um surfactante. Geralmente, nos FMS ocorre repulsão estérica que se contrapõe à ação das forças de Van der Waals e de Dipolo magnético (SHAW,1975).

Outro aspecto a ser considerado é que um FM típico contém aproximadamente 10^{16} partículas / cm^{-3} (SOUSA et al, 2001), o que torna colisões entre elas bastante frequente. Ao considerar duas cargas de mesma intensidade e de sinais iguais, separadas por uma distância $s + d$ (s = distância de superfície e d = diâmetro das partículas). A Figura 1.2, mostra um esquema que representa duas partículas em um solvente, cuja interação dipolo-dipolo E_{dd} com momentos magnéticos m_1 e m_2 é dada por ROSENSWEIG, (1985).

$$E_{dd} = \frac{1}{4\pi\mu_0} \left[\frac{m_1 \cdot m_2}{r^3} - \frac{3}{r^5} (m_1 \cdot r) (m_2 \cdot r) \right] \quad (1)$$

Quando os momentos estão alinhados, ou seja, $m_1 = m$, $m_2 = m$ e $r = r$, a equação acima pode ser reescrita como:

$$E_{dd} = \frac{1}{4\pi\mu_0} \left[\frac{m^2}{r^3} - \frac{3}{r^5} (m)(m) \right] = \frac{m^2}{2\pi\mu_0 r^3} \quad (2)$$

Considerando-se agora que $r = (s + d)$ e que $m = \frac{\mu_0 M \pi d^3}{6}$ (M = magnetização, μ_0 = permeabilidade do vácuo e d = diâmetro das partículas) tem-se:

$$E_{dd} = \frac{\mu_0 M^2 \pi d^3}{9(l+2)^3} \text{ em que } \left(l = \frac{2s}{d} \right) \text{ ou } E_{dd} = \frac{\mu_0 M^2 V}{12} \quad (3)$$

Quando é considerando o caso das partículas em contato, ou seja, $l = 0$ e o volume das partículas $V = \frac{\pi d^3}{6}$.

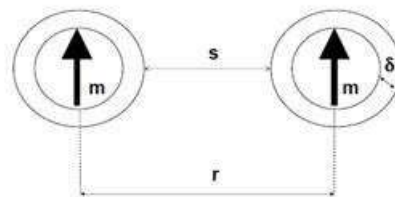


Figura 1.2 - Representação de duas partículas com diâmetro d em um líquido carreador; a espessura da camada protetora é δ (camada iônica /e ou molecular), s é a distância de superfície das partículas e r é a distância entre os centros das partículas.

Normalmente, as cargas e potenciais de superfície iguais e de mesmo sinal nos FM tendem a se repelir, sendo criada uma barreira de potencial que impede a agregação (MASSART,1981). Em solvente polar, as NM apresentam cargas superficiais, distribuídas em torno das partículas. O efeito de movimento térmico das NM leva à formação da dupla camada elétrica, formada por uma região

interna, com os íons adsorvidos e uma região difusa, onde se distribuem os contra-íons e os co-íons (SHAW,1975). No caso de solvente orgânico, a interação entre as cargas é repulsiva, sendo fortemente influenciada pelo tipo de molécula orgânica que adsorve as NM. Quando adsorvidas nas superfícies das NM, as moléculas orgânicas com alta afinidade pelo líquido dispersor apresentam uma interação estérica entre elas. Dessa forma, a aproximação das NM e a eventual agregação das mesmas são impedidas devido ao preenchimento dos espaços ao redor delas.

As moléculas orgânicas são conhecidas como agentes de proteção e são formadas por grupos polares que se ligam à superfície das NP e por causa das escolhidas com propriedades semelhantes às do líquido carreador. O papel desse material adsorvido, ou surfactante, é produzir uma repulsão entrópica para suprimir a atração de curto alcance promovida pela força de van der Waals, prevenindo uma agregação irreversível (SHAFI et al., 2001). Quando duas partículas se aproximam uma da outra, elas tendem a comprimir as camadas adsorvidas na superfície que agem como amortecedores. Os agentes de proteção ocupam muito volume, podendo diminuir proporcionalmente a parte magnética sólida do fluido, e ainda, longas cadeias podem causar floculação (ROSENSWEIG, 1985).

Um exemplo muito conhecido de uma molécula de proteção é o ácido oleico ($C_{18}H_{34}O_2$) que possui em sua estrutura o grupo carboxílico (COOH), o mesmo ocorre com o ácido copálico presente em óleo de copaíba, que é o seu biomarcador.

1.2.O Óleo de Copaíba na Terapia do Câncer

As copaibeiras (pau d'óleo) são árvores de crescimento lento, alcançam de 25 a 40 m de altura, podendo viver até 400 anos. O tronco é áspero, de coloração escura, medindo de 0,4 a 4,0 m de diâmetro, as folhas são alternadas, pecioladas e penuladas. Os frutos contêm uma semente ovóide, envolvida por um arilo abundante e colorido. As flores são pequenas, apétalas, hermafroditas e arrançadas em panículos axilares (ALENCAR, 1982). Essas árvores são nativas da região tropical da América Latina e também da África Ocidental, sendo encontradas espécies do México ao norte da Argentina. Por possuir quatro diferentes variedades: *C. langsdorfii* var. *grandifolia*, *grandiflora*, *laxa* e *glabra*, a espécie *C. langsdorfii* Desf. se destaca por estar distribuída por todo o território brasileiro (LEITE e LLERAS, 1993).

A indústria de perfumes e cosméticos tem mostrado grande interesse pelo aroma do óleo de copaíba, principalmente a fração de sesquiterpenos, cujo valor chega a ser 600 vezes maior que o do óleo bruto. O óleo de copaíba também é matéria-prima para vernizes, lacas, tintas, fixadores de perfumes, fabricação de papel e produtos medicinais, nos quais têm indicação para diversas

enfermidades (VEIGA Jr e PINTO, 2002; VEIGA Jr, 1997).

O gênero *Copaifera* possui 72 espécies, as mais abundantes são *C. officinalis* L. (norte do Amazonas, Roraima, Colômbia, Venezuela e San Salvador) (ANDRADE Jr. et al., 2000), *C. guianensis* Desf. (Guianas), *C. reticulata* Ducke, *C. multijuga* Hayne (Amazônia), *C. confertiflora* Bth (Piauí), *C. langsdorffii* Desf. (Brasil, Argentina e Paraguai), *C. coriacea* Mart. (Bahia), *C. cearensis* Huber ex Ducke (Ceará) (MORS, 1966; SOUZA e ABREU, 1977; PERROT, 1994).

A composição química do óleo de copaíba tem aproximadamente 72 sesquiterpenos, distribuídos em hidrocarbonetos e hidrocarbonetos oxigenados (aproximadamente 90%), e 28 diterpenos (predominantemente ácidos carboxílicos) (SANTANNA et al., 2007). Apesar da incerteza da quantidade de sesquiterpenos a literatura mostra a predominância de β -cariofileno seguido de α -humuleno (SANTANNA et al., 2007; LIMA et al., 2003; GOMES et al., 2008; VEIGA Jr., 2007). Dentre os quais, α -humuleno apresentou atividades antiinflamatória e analgésica e o β -cariofileno anti-edêmica, antiinflamatória, bactericida e insetífuga, e outras propriedades do óleo de copaíba também foram registradas na literatura: como antiúlcera, antiviral e anti-rinovírus (VEIGA Jr. e PINTO, 2002).

Dentre os 28 diterpenos, os esqueletos caurano, labdano e clerodano (Figura 1.3) prevalecem nos óleos de copaíba estudados (MACIEL et al., 2002). A eles são atribuídos à defesa contra predadores, fitófagos, patógenos e injúria mecânica. A presença de substâncias químicas em uma determinada espécie pode estar ligada à sua sazonalidade, variando conforme o ambiente, principalmente, aqueles ligados a fatores climáticos (OLIVEIRA et al., 2006). Nas espécies de *Copaifera* esses fatores sugerem o fato do ácido copálico ser a única substância encontrada. Por essa razão, esse diterpeno pode ser usado como biomarcador de óleos de copaíba (VEIGA Jr. e PINTO, 2002; VEIGA Jr., 1997; OLIVEIRA, 2006).

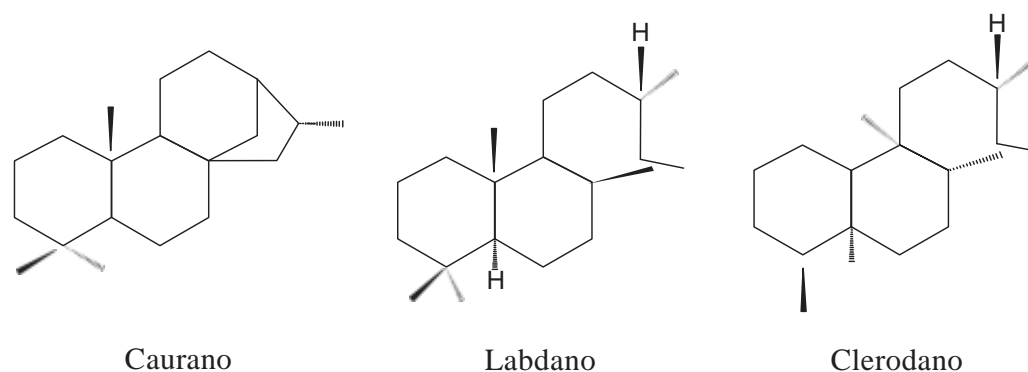


Figura 1.3 - Estruturas dos esqueletos das substâncias isoladas da copaíba.

A atividade anti-tumoral *in vivo* e *in vitro* também é atribuída ao óleo de copaíba, especificamente o *C. multijuga*. Lima et al., (2003) reportam que o óleo de *C. multijuga* conseguiu inibir o crescimento tumoral (melanoma murino B16F10) reduzindo a formação dos nódulos de metástase no tecido pulmonar. Experimentos de viabilidade celular *in vitro* mostram significativa redução no número de células de melanoma viáveis. Uma avaliação da ação da resina copaíba e suas frações foram eficientes na inibição da metástase pulmonar e tumor de crescimento induzido por células de melanoma em camundongos e citotoxicidade *in vivo*. Além disso, o óleo de *C. multijuga* possui atividade antineoplásica *in vitro* com capacidade de inibir significativamente a proliferação celular além de diminuir o crescimento do tumor *in vivo* de 58%, de uma linhagem de melanoma murino (VEIGA Jr. e PINTO, 2002; LIMA et al., 2003).

Em ensaios contra células de mastocitoma murino P815 indicam que o óleo de *C. multijuga* é potente na atividade anti-tumoral (LIMA et al., 2000). Esse resultado não é consenso na literatura, pois Brito et al., (2010) observaram que o aumento da dose do óleo de *C. multijuga* é proporcional a redução do crescimento do tumor. Segundo os autores a ação da *C. multijuga* é semelhante aos glicocorticóides; ou seja, são utilizados como anti-inflamatório em doses mais baixas e como imunossupressores em doses maiores. Assim, as atividades antitumoral e antiinflamatória do óleo de *C. multijuga* está em função da dose depende.

Outro aspecto a ser considerado, são os componentes do óleo de *C. multijuga* responsáveis pela a atividade antitumoral. Gomes et al., (2008) mostrou que existe diferença de atividade antitumoral para a frações metanólica, hexânica e clorofórmica do óleo de *C. multijuga*. Enquanto as frações hexânica e clorofórmica se mostraram ativas para células do tumor ascítico, revertendo medula e contagem de células do sangue para valores semelhantes ao grupo controle e inibindo o crescimento de vários mediadores inflamatórios (proteína total, de PGE2, o óxido nítrico e TNF) em líquido de ascite, a fração metanólica foi tóxica. Especificamente, o efeito antineoplásico pode ser atribuído à presença de β -cariofileno, bisaboleno e γ -cariofileno, três sesquiterpenos encontrados majoritariamente nas frações hexânica e clorofórmica. Essa afirmação é sustentada pela quantidade de registros de trabalhos publicados que indicam a predominância dos três sesquiterpenos (GOMES et al., 2008 ; LIMA et al., 2003; SANTANNA et al., 2007).

1.3.Referências

- ALENCAR, J. C. Estudos Silviculturais de uma população natural de Copaifera multijulga Hayne-Leguminosae, na Amazônia Central. Produção de óleo resina. Acta Amazônica, 1982, 12(1), 75-89.
- BALAMURUGAN, M.; SARAVANAN, S.; SOGA,T. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles by Using Eucalyptus Globulus Plant Extract.. e-J. Surf. Sci. Nanotech. Vol. 12 (2014) 363-367.
- BANGHAM, A. D. Liposomes: the Babraham connection. Chem. Phys. Lipids 64, 275–85 (1993).
- BRITO, N.M.B.; BRITO, M.V.H.; CARVALHO, R.K.V.; MATOS, L.T.M.B.; LOBATO, R.C.; CORREA, S.C.; BRITO, R.B. The effect of copaiba balsam on Walker 256 carcinoma inoculated into the vagina and uterine cervix of female rats. Acta Cir. Bras. 2010, 25, 176–180
- CANCINO,J.; MARANGONI,V.S.;ZUCOLOTTO,V. Nanotecnologia em medicina: Aspectos fundamentais e principais preocupações. Quim. Nova, Vol. 37, No. 3, 521-526, 2014. DOI: 10.5935/0100-4042.20140086.
- COUVREUR, P., VAUTHIER, C. Nanotechnology: Intelligent design to treat complex disease. Pharmaceutical Research, 2006, 23, 1417-1450.
- DAN, M.; BAE,Y.; PITTMAN,T.A.;YOKEL, R. Alternating Magnetic Field-induced hyperthermia increases iron oxide nanoparticles cell association/uptake and flux in blood-brain barrier models. Pharmaceutical Research, 2015, V.32 (5), 1615-1625. DOI: 10.1007/S11095-014-1561-6.
- DAVIS, F. F. The origin of peganology. Adv. Drug Deliv. Rev. 54, 457–8 (2002).
- DUNCAN,R.; GASPAR,R. Nanomedicine (s) under the microscope. 2011. Mol. Pharmaceutics, 2011, 8 (6), 2101–2141 DOI: 10.1021/mp200394t.
- DURAN, N.;MATOSO,L.H.C.; MORAIS,P.C.(Org.). Nanotecnologia: Introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação. 1 ed. São Paulo: Artiliber, 2006.v.1,83-99.
- FATAL, V. ; EUGÉNIO, J. Evolução da Nanotecnologia: abordagem nacional e internacional. INPI 1–22 (2010).
- FROM, C. et al. Communication from the commission to the council , the European parliament Nanosciences and nanotechnologies : An action plan for Europe 2005-2009. (2009).
- GOMES, N.M; REZENDE, C.M; FONTES, S.P.; HOVELL A.M.C.; LANDGRAF R.G.; MATHEUS, M.E.; PINTO, A.C.; FERNANDES, P.D. Antineoplastic activity of Copaifera multijuga oil and fractions against ascitic and solid Ehrlich tumor. Journal of Ethnopharmacology 119 (2008) 179–184.

KAMALY, N.; Z.; VALENCIA, P.M; RADOVIC-MORENO, AF.; FAROKHZAD, OC. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translation. *Chem Soc Rev.* 2012;41(7):2971–3010.

KIM, T.Y;CHUNG,J.Y;SHIN,S.G;KIM,S.C. Phase I and pharmacokinetic study of Genexol-PM, a cremophor-free,polymeric micelle-formulated paclitaxel, in patients with advanced malignancies. *Clin. Cancer Res.* 10, 3708–16 (2004).

KNOBEL, M.; GOYA, G. F. Ferramentas Magnéticas na escala do átomo. *Sci. Am. Bras.*, p. 58-66, 2004.

LEITE, A. M. C.; LLERAS, E.; Áreas prioritárias na amazônia para conservação dos recursos genéticos de espécies florestais nativas: fase preliminar *Acta Bot. Bras.* 1993, 7, 61 .

LIMA, S. R. M.; VEIGA JR., V. F.; PINTO, A. C.; HENRIQUES, M. G. M. O.; trabalho não publicado. 214. 16º Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil, Recife, Brasil, 2000. in Veiga Jr , V.F. ; Pinto, A. C. O GÊNERO *Copaifera* L. , 2002. *Quim. Nova*, 25, No. 2, 273-286.

LIMA S.R.M. ; JUNIOR VF ; CHRISTO HB ; PINTO AC ; FERNANDES PD (2003). In vivo e in vitro sobre a Atividade anticancerígena de *Copaifera multijuga* Hayne e suas frações. *Phytotherapy Research.* 17(9): 1048-1053.

MACIEL, M.A.M; PINTO, A.C ; VEIGA, JR. V.F (2002). Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. *Química Nova.* 25(3): 429-438.

MASSART, R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. *IEEE*, v.17, n.2, 1247-1248,1981.

MONTANA, M.;DUCROS,C.;VERHAEGHE,P. Albumin-bound paclitaxel: the benefit of this new formulation in the treatment of various cancers. *J. Chemother.* 23, 59–66 (2011).

MORS, W.; RIZZINI, C. T.; *Useful Plants of Brazil*; Holden-Day Inc.: San Francisco, 1966, p. 45

OLIVEIRA, E.C.P.; LAMEIRA, O.A.; ZOGHBI, M.G.B. Identificação da época de coleta do óleo-resina de copaíba (*Copaifera* spp.) .*Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, v.8, n.3, p.14-23, 2006.

PAN,B.F.;GAO,F.; AO, L.M. Investigation of interactions between dendrimer-coated magnetite nanoparticles and bovine serum albumin. *Journal of magnetism and magnetic materials.* 293 (1), 2005, 252-258.

PAVON, L. F., OKAMOTO, O. K. Aplicações de recursos nanobiotecnológicos em câncer. *Einstein*, 2007, 5(1), 74-77.

PERROT, E.; *Matières premières usuelles du Règne végétal*; Tomo II, Masson et Cie. Éditeurs: Paris, 1994, p. 2344 .

ROSENSWEIG, R. E. *Ferrohydrodynamics*. 1ed. New York, 1985.

SANNA, V.; PALA, N.; SECHI, M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *Review. International Journal of Nanomedicine*, 2014;9, 467-489.

SANT'ANNA, B.M. P.; FONTES, S.P. ; PINTO, A.P.; REZENDE, C.M. Characterization of Woody Odorant Contributors in Copaiba Oil (*Copaifera multijuga* Hayne). *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol. 18, No. 5, 984-989, 2007. DOI:10.1590/S0103-50532007000500016.

SOUSA, M.H.; RUBIM, J.C.; SOBRINHO, P.G.; TOURINHO, F.A. Biocompatible magnetic fluid precursors based on aspartic and glutamic acid modified maghemite nanostructures. *J. Magn. Mater.*, v.225, n.1-2, p.67-72. 2001.

SOUZA, A. F. R. D.; ABREU, C. L. B.; *Arq. Jard. Bot. Rio de Janeiro* 1977,20, 1993 .

SHAFI, K.V.P.M.; ULMAN, A.; YANG, N.L.; ESTOURNÈS, C.; WHITE, H.; RAFAILOVICH, M. Sonochemical synthesis of functionalized amorphous iron oxide nanoparticles. *Langmuir*, v.17, n.16, 5093-5097, 2001

SHAW, D.J. *Introdução à química dos colóides e de superfícies*. São Paulo: Blucher, 1975

SHENG-NAN, S., CHAO, W., ZAN-ZAN, Z., YANG-LONG, H., VENKATRAMAN, S. S., ZHICHUAN, X. *Chinese Physics B*, 2014, 23(3), 037503.1-037503.19. Doi: 10.1088/1674-1056/23/3/037503.

SPEISER, P. P. Non-liposomal nanocapsules, methodology and application. *Front. Biol.* 48, 653–68 (1979).

TROUET, A.; MASQUELIER, M.; BAURAIN, R.; DEPRez-DE CAMPENEERE, D. A. Covalent linkage between daunorubicin and proteins that is stable in serum and reversible by lysosomal hydrolases, as required for a lysosomotropic drug-carrier conjugate: in vitro and in vivo studies. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 79, 626–9 (1982).

UDHRAIN, A.; SKUBITZ, K. M.; NORTHFELT, D. W. Pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Int. J. Nanomedicine* 2, 345–52 (2007).

VEIGA JR., V. F. ; PATITUCCI, M.L.; PINTO, A. C. Controle de autenticidade de óleos de copaíba comerciais por cromatografia gasosa de alta resolução. *Química nova*, 20(6) (1997).

VEIGA JR , V.F. ; PINTO, A. C. O. GÊNERO Copaifera L. , 2002. *Quim. Nova*, 25, No. 2, 273-286.

WANG, D.; FEI, B.; HALIG, L.V.; QIN, X.; HU, Z.; WANG,Y.A.;CHEN, Z.; KIM, S.; SHIN,D.M.; CHEN, Z. Targeted Iron OxideNanoparticle for Photodynamic Therapy and Imaging of Head and Neck Cancer. *ACS Nano*, 2014; 8(7), 6620–6632, DOI: 10.1021/nn501652j.

XIE, J., SANGYONG, J. Magnetic Nanoparticle-based theranostics. *Theranostics*, 2012, 2(1): 122-124. Therapy and Dual Optical/Magnetic Resonance Imaging. *Small*, 2009, pp1862-1868.

YANG, K.M.; CHO, H.; CHOI, H.J.; PIAO, Y. Synthesis of water well dispersed PEGylated iron oxide nanoparticles for MR/optical lymph node imaging. *J. Mater. Chem. B*, 2014, 2, 3355-3364. DOI: 10.1039/C4TB00084F.

Capítulo 2

2. AS NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDOS DE FERRO MAGNÉTICOS NA TERAPIA DO CÂNCER: UMA REVISÃO¹

Liliam Gleicy de Souza Oliveira², Vijayendra Garg³, Genilson Pereira Santana^{4,*}

Resumo

Extensos e contínuos esforços dos pesquisadores ainda não resultaram em terapia apropriada para o tratamento do câncer, e ainda continua a ser uma das principais causas de morte humana. A taxa de mortalidade por câncer é principalmente por causa da falta de diagnóstico precoce. Atualmente, a ineficácia do regime terapêutico é atribuída à detecção de vários tumores em fases avançadas. Nanotecnologia em biomedicina, farmacêuticos, cosméticos e produtos eletrônicos têm aplicações cada vez maiores. Em particular, o uso de nanopartículas de óxido de ferro magnético (NM) tem contribuído para a terapia do câncer. O número de aplicações biomédicas NM aumentou exponencialmente ao longo dos anos. Alguns exemplos são os sistemas biossensores magnéticos, fontes de calor locais para o tratamento do cancro com hipertermia, imunoenaios de separação, veículos de fármacos, agentes de contraste para imagiologia por ressonância magnética e imagens de partículas magnéticas, etc. NM são feitos de nanocristais a partir de magnetita (Fe_3O_4) e a sua forma oxidada maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Aqui, nesta revisão é tratada a síntese, aplicações, estrutura química, e fluidos magnéticos de nanopartículas usadas na terapia do câncer.

Palavras-Chave: Ferrofluido, magnetita, maghemita, estrutura química, síntese.

Abstract

Extensive and continuous efforts by scientific researchers have not yet resulted in suitable therapy for cancer treatment, and it still continues to be one of the leading causes of human death. The mortality rate from cancer is mainly because of the lack of precocious diagnosis. Currently, the inefficacy of therapeutic regimen is attributed the detection of several tumors in advanced stages. Nanotechnology in biomedicine, pharmaceuticals, cosmetics, and electronics have ever-wide applications. In particular, use of magnetic iron oxide nanoparticles (NM) has contributed to the

¹*Parte da tese de doutorado em Química do Programa de Pós-graduação em Química do primeiro autor (LGSO)

² Professora Adjunta do Departamento de Engenharia Química do Centro Universitário Luterano de Manaus, CEULM-ULBRA, Av. Carlos Drummond de Andrade, 1460, Conjunto Atílio Andreazza, Japiim II, Manaus, Amazonas, email:liliam_gso@yahoo.com.br

³ Pesquisador Associado, Universidade de Brasília, Instituto de Física, 70910900, DF, Email:garg@unb.br

⁴ Professor Associado do Departamento de Química, do Instituto de Ciências Exatas, da Universidade Federal do Amazonas, Av. Gal. Rodrigo Octávio, 3.000, Coroado II, Manaus, Amazonas, *Email correspondência: gsantana2005@gmail.com

cancer therapy. The number of NM biomedical applications increased exponentially over the few years. A few examples are magnetic biosensor systems, local heat sources for cancer treatment with hyperthermia, separation immunoassays, drug carriers, contrast agents for magnetic resonance imaging and magnetic particle imaging, etc. NM are nanocrystals made from magnetite (Fe_3O_4) and its oxidized form maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Here, in this review, we look into synthesis, applications, chemical structure, and magnetic fluids of nanoparticles used in cancer therapy.

Keywords: Ferrofluid, magnetite, maghemite, chemical structure, synthesis.

Introdução

A nanotecnologia é uma tecnologia associada à manipulação da matéria em escala nanométrica. Nessa escala, os átomos apresentam características bastante peculiares, podendo ser tolerantes a variações de temperatura, reatividade química, condutividade elétrica, etc. Particularidades que explicam o grande interesse industrial por esses nanomateriais. Eles são amplamente empregados em cosméticos, tintas, revestimentos, tecidos, catalisadores etc. (PAVON e OKAMOTO, 2007). Revolucionariamente, os nanomateriais estão possibilitando o tratamento de diversas doenças (COUVREUR e VAUTHIER, 2006).

Por ter alto potencial biomédico, as NM vem sendo introduzidas como nanomaterial em várias aplicações médicas, particularmente no tratamento do câncer (CALERO et al., 2015; IV et al., 2015). As NM são formadas pela magnetita e maghemita, dois óxidos de ferro com ampla gama de aplicações tecnológicas. Esses óxidos são aplicados em baterias de lítio, supercapacitores, em catalises, entre outros usos (SHENG-NAN et al., 2014).

A eficiência do tratamento com NM está baseada na biocompatibilidade dos fluídos magnéticos ao tecido tumoral. Os óxidos de ferro magnéticos na escala nanométrica apresentam uma extraordinária biocompatibilidade biológica, além de suas propriedades magnéticas e versatilidade de engenharia (EL-HAMMADI e ARIAS, 2015). Por causa disso, é possível a acumulação e retenção seletiva de NM em células cancerosas (XIE e SANGYNONG, 2012). É interessante citar que o superparamagnetismo é uma das características importantes na aplicação das NM (LIU et al., 2013; LAURENT et al., 2014; SHIN; KIM; CHEON, 2015). Uma vez dentro das células, as NM são extensivamente testadas para o tratamento do câncer por hipertemia, ou mesmo por detecção. No caso específico do câncer, a Figura 2.1, apresenta uma síntese de suas aplicações.

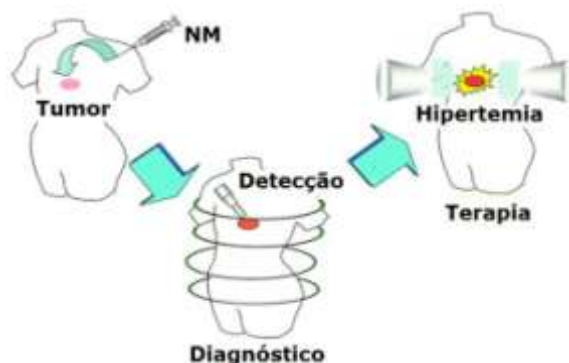


Figura 2.1 - Esquema de tratamento do câncer com NM. Adaptado de Ito et al.,(2005).

Nesta revisão serão discutidos aspectos importantes como, aplicações, requisitos, estrutura química, síntese e fluidos magnéticos de NM utilizadas no tratamento de células cancerígenas.

Metodologia

Somente literatura científica no período de 2000 a 2015 foi considerado para esta revisão. Foram consultadas fontes bibliográficas como: *Scopus, Scirus, Scielo e Google Acadêmico*.

Aplicações de NM no câncer

NM são amplamente utilizadas para aplicações no tratamento do câncer devido à sua elevada estabilidade em sistemas biológicos e baixa toxicidade, atuando como segmentação celular, separação de células, carregamento de droga e ressonância magnética (SHENG-NAN et al., 2014). As NM são especialmente usadas, pois acionam um mecanismo de liberação eficaz do agente no interior da célula. Por ter forte afinidade por células específicas e alta eficiência, as NM devem se ligar às moléculas químicas ou biológicas aumentando a eficiência na liberação da droga (KOHLENER et al., 2005). As NM têm potencial de superar as limitações associadas com a distribuição sistêmica dos agentes quimioterapêuticos convencionais, diminuindo a dosagem e efeitos relacionados com o uso inespecíficos de fármacos citotóxicos pelos tecidos saudáveis (SUN; LEE; ZHANG, 2008).

Na ressonância magnética nuclear (RMN), as NM são dispersas em líquido carreador orgânico ou inorgânico. Baseada no comportamento diferente dos prótons de diferentes tecidos, a RMN fornece imagens de estruturas anatômicas, bem destacadas pelo uso de agentes contrastantes. As NM, especialmente < 10 nm, tornaram-se uma alternativa importante de agentes de contraste na RMN (JUNK et al., 2008; SHIN; KIM; CHEON, 2015).

A hipertermia é um procedimento terapêutico utilizado na oncologia para elevar artificialmente a temperatura para destruir as células cancerosas. Esse procedimento é uma das terapias bastante usadas no tratamento do câncer. A medicina utiliza a hipertermia associada com outras terapias, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia do gene e imunoterapia (DEWHIRST et al., 2000). Normalmente, a hipertermia é usada em associação com a radioterapia no tratamento do câncer de mama, melanoma, glioblastoma, tumores de cabeça e pescoço e câncer de colo do útero com significativa melhora do paciente (WUST et al., 2002; FALK e ISSELS, 2001; KAPP et al., 2000).

A hipertermia começou no final década de 1950, cujos primeiros resultados mostraram que partículas de óxido de ferro quando injetadas em nódulos cancerosos de cachorros provocavam aumento de temperatura aos serem submetidas a campos magnéticos alternados (HILGER et al., 2005). Naquela época, os resultados ainda eram bastante inadequados, com termometria inexata e parâmetros de campo magnético pobre. Deve ser mencionado o fato na qual as temperaturas em as células cancerosas são afetadas ainda não é consensual na literatura. Pavon e Okamoto (2007) sugerem temperaturas variando entre 41 e 42 °C. Devido aos resultados que a alta temperatura pode produzir nos tecidos, como coagulação (> 50 °C), ablação (60 a 90 °C) e carbonização (> 200 °C). Chichel et al., (2007) sustentam que temperaturas 40-48 °C durante um período de uma hora ou mais são ideais. Independente do intervalo de temperatura, a relação dose-resposta térmica varia entre as linhas de células e depende, ainda, de fatores microambientais, como pH. Depois de um choque térmico, todos os tipos de células apresentam aumento de termoresistência por 24-48 h (WUST et al., 2002).

Requisitos de NM no tratamento do câncer

Para ser aplicado no tratamento do câncer as NM deve ter os seguintes pré-requisitos (LEE et al., 2007; NISHIO et al., 2008):

- i) Demonstrar uma resposta prática ao campo magnético aplicado por magnetos permanentes;
- ii) Ser completamente esférica e de tamanho uniforme;
- iii) Exibir alta dispersabilidade e estabilidade em solventes; e
- iv) Formar ligações específicas com determinadas proteínas.

Os pré-requisitos apresentados têm como objetivo evitar o problema de aglomeração das NM na corrente sanguínea que provoca a embolia e a morte do doente (BELESSI et al., 2008).

A ligação entre macromoléculas hidrofílicas, especialmente biomoléculas, e NM é vital para produzir ferrofluidos em água, úteis no tratamento do câncer. A vantagem dessa interação é sua funcionalização com centros orgânicos das células cancerosas (XIE et al., 2009). A injeção direta de NM no tumor sólido seguida de aplicação de campo magnético é capaz de induzir a sua regressão.

Para serem utilizadas para fins biomédicos as NM devem se ligar a moléculas biologicamente complexas, como anticorpos monoclonais, lecitinas, peptídeos, hormônios, vitaminas, nucleotídeos ou drogas. (SADEGUIANI et al., 2005).

O desafio é, portanto, desenvolver NM capazes de internalizar seletivamente nas células cancerosas e gerar calor após a aplicação do campo magnético (FORTIN et al., 2008). O efeito antitumoral de fluídos magnéticos em pequenas doses sob campos magnéticos já se revelaram bastante eficiente na redução do tamanho do tumor mamários de gatos (SINCAI et al., 2005). O que representa uma vantagem muito grande; uma vez que, os tratamentos à base de quimioterapia para ter efeito exigem aplicação de altas doses de drogas com consequentes efeitos colaterais (ARIAS et al., 2008). Esses resultados fazem com que seja necessário minimizar o problema, para isso a agregação das condições fisiológicas, como o uso de altas concentrações de sais, proteínas ou dispersabilidade em água (BELESSI et al., 2008).

Estrutura Química das NM

A magnetita é um óxido de ferro magnético isoestrutural ao espinélio com distribuição catiônica invertida, em que os íons Fe^{3+} coordenam o oxigênio em simetria tetraédrica e Fe^{2+} e Fe^{3+} ocupam proporções equivalentes de sítios octaédricos, formando um grupo espacial $Fd3m$ (Figura 2.2). Estruturalmente, é representada por $[\text{Fe}^{3+}]\{\text{Fe}^{3+}\text{Fe}^{2+}\}\text{O}_4$ em que [] denota cátions nos sítios tetraédricos e { } nos octaédricos.

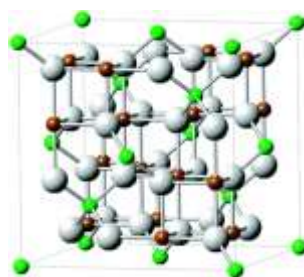


Figura 2.2 - Estrutura da magnetita, as bolas menores indicam Fe^{2+} e Fe^{3+} , denominada de sítio B (sítio octaédrico) e outra parte por uma bola menor rachurada, referente ao íon Fe^{3+} , chamada de sítio A (sítio tetraédrico). A linha pontilhada indica a diagonal do eixo [111], eixo de fácil magnetização (fonte: Sheng-Nan et al., 2014).

Outra substância de forte caráter magnético é a maghemita, que é um dos produtos da magnetita. Sua composição química idêntica a da hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), daí ser representada por $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Enquanto que na magnetita ocorrem 24 átomos de ferro (16 como Fe^{3+} e 8 como Fe^{2+}) por 32 átomos de oxigênio, por unidade de célula, na maghemita possui 21,33 átomos de ferro, todos como Fe^{3+} , por 32 átomos de oxigênio, por unidade de célula. Uma vez que, as estruturas são idênticas e que a magnetita possui 2,67 átomos de ferro a mais que a maghemita, por unidade de célula, na estrutura desta deverão existir 2,67 vacâncias por unidade de célula. Assim a fórmula a maghemita será $[\text{Fe}^{3+}]_{5/3}\{\text{Fe}^{3+}_{1/3}\}_{1/3}\text{O}_4$, [] representa sítios tetraédricos, { } sítios octaédricos e \square representa vacâncias.

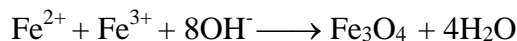
A maghemita pode apresentar simetria cúbica ($a_0 = 0,8350$ nm), ou simetria tetragonal ($a_0 = 0,8340$ nm; $c_0 = 0,2502$ nm). Quando as vacâncias estão localizadas no sítio B e são ordenadas, a simetria é tetragonal, mas se forem arranjas de maneira aleatória, prevalecerá a simetria cúbica.

Uma questão primordial a ser discutida na estrutura da NM é a diferença existente entre as partículas sintetizadas. O material sintetizado normalmente é formado pela combinação de diversas propriedades físico-química, com ferro ou superparamagnéticas, semicondutoras ou opticamente ativas. Além disso, as NM sintetizadas são formadas por uma grande distribuição de partículas formando conglomerados de diferentes espécies. Essas estruturas são facilmente influenciadas por interações inter e extrapartículas, por exemplo, as eletrostáticas, dipolar ou de van der Waals, entre outras (DISCH et al., 2013).

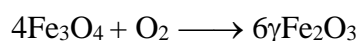
Síntese das NM

Existem na literatura muitos métodos de síntese de NM: microemulsão em água em óleo, poligalol, deposição, co-precipitação, sol-gel, pirólise, decomposição térmica do precursor orgânico, hidrotermal entre outras. Dependendo do método utilizado as NM podem ser sintetizadas com diferentes propriedades, como forma cristalina, tamanhos, distribuição de tamanho, cristalinidade, propriedade magnética, dispersabilidade, etc. Neste trabalho é tratado o preparo de NM sintetizadas por co-precipitação, cujas características são: i) um método relativamente simples; ii) custo de síntese relativamente baixo, iii) a NM pode ser sintetizada em água, iv) o método é extremamente flexível em que a NM por ter suas propriedades física e química alteradas por mudanças no valor de pH e temperatura, v) o método é extremamente reprodutível com a fixação das variáveis, por exemplo, pH ou temperatura. Muito embora, apresente problema heterogeneidade na distribuição do tamanho de partículas e cristalinidade (WU et al., 2015; VENGSARKAR e ROBERTS, 2014).

O método de co-precipitação é considerado um dos mais simples para a síntese de óxidos de ferro magnéticos. Essa síntese foi desenvolvida há mais de 30 anos atrás, atualmente existem uma variedade muito grande de modificações desse método de obtenção de magnetita. Basicamente o método consiste da co-precipitação de Fe^{2+} com Fe^{3+} :



Quando exposta a camada superficial é instantaneamente convertida em maghemita (SANTHOSH e ULRICH, 2013):



As sínteses de NM necessariamente passam pela produção de magnetita. Existem diversos métodos de síntese de magnetita a grande maioria está baseada na mistura de uma solução de sulfato ferroso (FeSO_4) e hidróxido de potássio (KOH) a 90 °C. O aquecimento sugerido é de 60 minutos, seguida de agitação, resfriamento e secagem. Para obtenção do precipitado preto típico de magnetita é necessário o uso de atmosfera inerte, sendo o nitrogênio o gás mais utilizado. A questão da síntese da magnetita é a obtenção de um espinélio invertido formado por $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$. A preservação do estado de oxidação (II) é feita com o uso de hidrazina ou ferro metálico.

É possível encontrar na literatura outras formas de sintetizar magnetita. Por exemplo: i) redução de hematita a 400 °C em atmosfera de 5% de H_2 /95% de Ar, saturada com vapor de água e livre de oxigênio; ii) reação a 85 °C de solução de sulfato ferroso amoniacal com sulfato de hidroxiamina com solução tampão de acetato de sódio pH 7,0-8,0. A suspensão é mantida em atmosfera de nitrogênio; iii) Transformação redutiva numa ampola selada de suspensão de akaganeita na presença de hidrazina no intervalo de pH de 9,5-11,5 a 100 °C; iv) decomposição de solução alcalina (0.2-0.4 mol L^{-1} de OH^-) de Fe(III)-NTA (NTA/Fe =1) a 217 °C em autoclave.

Todavia, as magnetitas são muito sensíveis à oxidação, transformando-se rapidamente em maghemita. Para evitar a oxidação, a estabilidade das magnetitas pode ser aumentada com o uso de substituintes, geralmente as magnetitas mais estáveis são aquelas que contém Mn, Ni e Co. A capacidade magnética das magnetitas é fortemente influenciada pela substituição isomórfica, pois altera a quantidade de *spin* bem como sua posição nos sítios tetraédricos e octaédricos. A Figura 2.3 , mostra o efeito da substituição sobre a magnetização (JUNK et al., 2008).

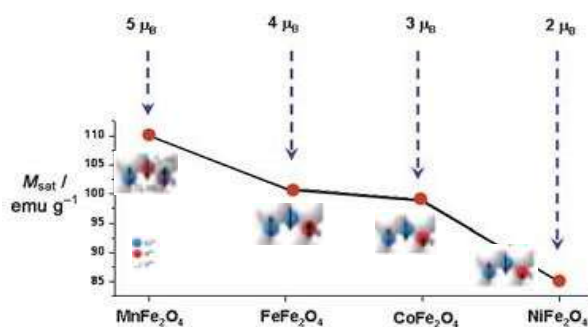


Figura 2.3 - Efeito da substituição sobre a magnetização das magnetitas. Fonte: Junk et al., (2008).

Para ser aplicada como NM, as magnetitas e maghemita precisam ter como pré-requisitos alta estabilidade, tamanho <10 nm e forma definida. A síntese de NM necessariamente deve ser acompanhada de um controle rígido do tamanho de partículas. Normalmente, as sínteses conduzem à formação de NM multinucleares, muito aplicadas para a realização de imagens e hipertermia (BLANCO-ANDUJAR et al., 2015). Por ser monodispersa, as NM mononucleares apresentam maior eficiência farmacodinâmica, sendo mais específica no tratamento de células cancerígenas (GUTIÉRREZ et al., 2015).

Por outro lado, a síntese da NM tem que produzir um material que seja biocompatível com as moléculas e sua funcionalização, além de possui alta estabilidade (SHENG-NAN et al., 2014). Nesse sentido é possível encontrar diversas rotas sintéticas na literatura, destacando aquelas baseadas no uso de surfactantes. A Tabela 2.1 mostra uma série de sínteses encontradas na literatura para a produção de NM com vários surfactantes, como ácidos oleicos e láuricos entre outros. A variedade de rotas sintéticas apresentadas é explicada pela necessidade da obtenção de uma NM que tenha aplicação no ambiente aquoso, seja ao mesmo tempo hidrofóbico e hidrofílico. Normalmente, essas características estão presentes em ligantes que tenham interação forte com superfícies da NM (BLOEMEN et al., 2012). Essas características são exigidas pois a NM para ter aplicação biomédica deve ser estável em valor de pH 7,0 em um ambiente fisiológico. Deve ser mencionado que a estabilidade coloidal da NM sintetizada na forma de fluído irá depender de suas cargas superficiais. O aumento e efetividade da carga superficial estão diretamente ligados aos surfactantes, bem como tamanho das partículas de NM. No caso da NM o seu tamanho deve ser suficientemente pequeno para apresenta propriedades eletrostáticas (AKBARZADEH, SAMIIEI e DAVARAN, 2012).

Tabela 2.1 - Variedades de métodos de sínteses encontrados na literatura.

Síntese	Comentário	Referência
Tirosina e histidina	As nanopartículas foram sintetizadas <i>in situ</i> aquecida, cujos resultados demonstram que esses aminoácidos se encontraram quimiosorvido sobre a superfície das nanomagnetita.	Culita et al., (2008)
Quitosana e N-trimetil quitosana	A magnetita é produzida a partir de $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em solução alcalina, sendo o ferrofluido produzido homogeneizado com quitosana em solução acética. As nanopartículas produzidas são bastante estáveis e superparamagnéticas a temperatura ambiente, com alta saturação magnética e baixa quantidade de matéria orgânica, possuem ordenamento ferrimagnético perfeito com um baixo grau de frustação de <i>spin</i> , entre outras.	Belessi et al., (2008)
Poli(L-lisina) ou L-lysina	O Fe^{3+} e Fe^{2+} são precipitados com NH_4OH , sendo as impurezas retiradas com água desmineralizada e a magnetita oxidada para maghemita com hipoclorito de sódio em meio de citrato de sódio. Os colóides obtidos são misturados com poli(L-lisina) e L-lisina.	Babič et al., (2008)
Ibuprofeno	Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH em atmosfera inerte. As nanomagnetitas (~7 nm) foram separadas com água e superfluidos de ácido oleico. As nanopartículas são incorporadas ao ibuprofeno usando uma microemulsão preparada com ácido esteárico e o álcool 1-octadecanol e com cetona.	Pang et al., (2007)

Polyaspartato	<p>Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação. Os cristais formados passaram por agitação a $75\text{ }^\circ\text{C}$ por 30 minutos, seguida de separação magnética e lavagem com água (8 vezes). O material magnético separado é tratado com HCl para obtenção de hidrosol de magnetita. Subsequentemente, é adicionado ácido sódico de polyaspartico no valor de $\text{pH}= 9-10$, seguida de redução para pH ácido com HCl. Os núcleos de nanopartículas é separado com o aumento de temperatura para $50\text{ }^\circ\text{C}$.</p>	Aurich et al., (2007)
Poly ϵ -caprolactona	<p>Método de emulsão - Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação. A emulsão é preparada com a mistura da droga Poly ϵ-caprolactona, magnetita em diclorometano, seguida de adição de água, ultrasom e centrifugação.</p>	Yang et al., (2006)
CoFe ₂ O ₄ e ácido oleico	<p>A síntese é feita com a mistura de etanol absoluto, hexano, éter benzílico, 1,2-hexadecanadiol, ácido oleico, oleilamina, acetilacetato de cobalto e ferro. Inicialmente, as partículas namagnéticas de CoFe₂O₄ são sintetizadas em meio de NH_4OH sub atmosfera de N_2. As nanopartículas são dispersas por agitação magnética com ácido oleico a $100\text{ }^\circ\text{C}$, seguida de refluxo a $285\text{ }^\circ\text{C}$. Nas condições ambiente os ferrofluidos são separados por centrifugação.</p>	Kim et al., (2008)
Copolimeros – poli (3-(trimetoxysilil)propil metalacrilato-r-PEG metil eter	<p>Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação em atmosfera de N_2. A magnetita formada é separada com imã externo, seguida de mistura com poly(TMSMA-r-PEGMA-r-NAS) e centrifugação.</p>	Lee et al., (2007)

metalacrilato-r-N-acriloxissucnamida		
MnFe ₂ O ₄ com ácido láurico	Síntese da ferrita baseada na coprecipitação do MnCl ₂ com FeCl ₃ em NH ₄ OH em atmosfera de N ₂ , seguida do preparo da emulsão com ácido láurico a 100 °C, filtração e centrifugação.	Pradhan et al., (2007)
Peptídeos	Síntese de magnetita na presença de peptídeos a partir de FeCl ₃ e FeCl ₂ em meio alcalino de NH ₄ OH com moderada agitação.	Mařík et al., (2003)
Ácido decanóico	Mostra o efeito da utilização de ácido decanóico como ligante sobre a síntese de ferro nanopartículas de óxido . Este procedimento permitiu controlar o tamanho de partícula de 5 nm até cerca de 50 nm, por ajuste da temperatura de síntese final. Apresentaram alta magnetização de saturação de cerca de 80-83 emu / g em baixa temperatura.	Guardia et al., (2009)
Óxido de ferro a base água	Um método de difusão de solvente modificado e de fácil utilização para a coencapsulação tanto de uma droga anticâncer e corantes no infravermelho próximo que permite o uso em ressonância óptica / magnética levando as células cancerosas a apoptose.	Santra et al., (2009)
Óxido de ferro com (PEG-gallol)	Mostra a síntese de óxido de ferro recobertos por poli (etileno-glicol) -gallol (PEG-gallol), estabilizadas individualmente com revestimentos furtivos ≈9 nm de espessura, obtendo-se a estabilidade de partícula durante pelo menos 20 meses.	Amstad et al., (2009)
Óxido de ferro com (PEG- copolímero	As nanopartículas de óxido de ferro foram revestidas com um peguilado copolímero tribloco anfílico,	Chen et al., (2009)

tribloco anfifílico)	tornando-os solúveis em água ou de função extensível. Estas partículas foram então conjugados com um corante fluorescente no infravermelho próximo (NIRF), IRDye800 e cíclico Arginina-glicina-Ácido aspártico (RGD) contendo péptido C (RGDyK).	
Óxido de ferro com ácido oleico	As NM foram sintetizadas pela decomposição térmica de tris-acetilacetato férrico na presença de 1-metil-2-pirrolidona. O tamanho e forma das partículas pode ser diversificado através de variações dos parâmetros de reação. Por exemplo, com a adição de ácido oleico, partículas menores foram produzidas. Além disso, a elevação da temperatura de reação favorecia uma morfologia regular das partículas.	Qin et al., (2009)
Ácido glucônico, ácido lactobiônico e ácido poliacrílico	A síntese de nanopartículas de óxido de ferro (maguemita), revestidas com moléculas biológicas (ácido glucônico, ácido lactobiônico ou do ácido poliacrílico), por co-precipitação. Usou-se FeCl ₃ e FeCl ₂ (2:1) e dissolvidos em 20 mL de água deionizada e agitada e aquecida a 60 ° C, em meio inerte (gás argônio) e básico (NaOH 0,25 M ou 0,50M).	Dozier et al., (2010)
DL-DOPA	Foi desenvolvido uma classe de agentes de contrastes a base de nanopartículas. A sonda consiste de um óxido de ferro superparamagnético (SPIO) ou núcleo de óxido de manganês revestido com 3,4-di-hidroxi-ácido d, 1-fenilalanina (DL-DOPA). O quelante de ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA) foi conjugado com os terminais de DOPA. As nanopartículas modificadas permitem a quelação de cobre para a imagiologia de	Patel et al., (2010)

	<p>PET(tomografia de emissão pósitron). A eficácia de rotulagem celular, citotoxicidade e relaxividade destas nanopartículas foram avaliados e comparados com as mesmas propriedades de um dos agentes de contraste de MRI mais vulgarmente utilizados, o Feridex®.</p>	
<p>PEA -2,2 etilenodioxo-2-etilamina (EDEA)</p>	<p>Síntese de magnetita por co-precipitação a partir de FeCl₃ e FeCl₂ e 2,2 etilenodioxo-2-etilamina (EDEA) na presença de PEG a 120°C.</p>	<p>Zhang et al., (2010)</p>
<p>PEI- polietilenoamina e polietilenoamina-g-polietienoglicol (PEGPEI)</p>	<p>Síntese de maghemita (γ-Fe₂O₃) de alta cristalinidade e revestidas por polietilenoamina (PEI) e também por polietilenoamina-polietienoglicol (PEGPEI) visando melhor estabilidade.</p>	<p>Schweiger et al., (2011)</p>
<p>N,N-di(2 minooxietil)N, N-iodeto de dimetilamonio</p>	<p>Síntese de magnetita, preparados por co-precipitação controlada. Foram suspensos em água ultrapura (5 mL) por breve sonicação (cerca de 10-15 min, banho de ultra-sons). À suspensão foi adicionada uma solução de de N, N-di (2 amino oxietil)N,N- iodeto de dimetilamônio (17,0 mg, 0,058 mmol) em água (5 mL).</p>	<p>Nantz et al., (2011)</p>
<p>Ácido oleico e Oleilamina.</p>	<p>Síntese de óxido de ferro a partir de Fe (acac) e 1,2-dodecanodiol dissolvidos em éter de benzila, ácido oleico e oleilamina. A mistura é desidratada a 110 °C sob gás argônio. Após arrefecimento, adicionou-se etanol anidro às nanopartículas separadas. São purificadas com cetona, amônia, isopropanol, centrifugada e sonicadas . Lavada com acetona, tolueno e etanol, para remover o ácido oleico e</p>	<p>Hossain et al., (2012)</p>

	oleilamina.	
	<p>1. Síntese da magnetita obtida por co-precipitação e revertidas com ácido oleico por Quimiossorção. Foram preparadas a pH= 11, a temperatura inicial de 45 ° C e a uma velocidade de agitação 800 rpm, com o tamanho de $7,8 \pm 1,9$ nm.</p> <p>2. A síntese de (maghemita/magnetita) foi realizada em duas etapas pela decomposição termal do Oleato de ferro. O oleato de ferro foi preparado pelo aquecimento da suspensão de cloreto de ferro hexaidratado e oleato de sódio numa mistura de solventes (hexano/água deionizada/etanol) a 70°C/4h. O oleato de ferro e o ácido oleico foram dissolvidos em octadeceno e homogeneizados a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 320°C numa faixa de 3,3°C sob atmosfera inerte (N₂)/1 hora. A solução negra resultante foi resfriada com adição de etanol para precipitação das partículas. A solução foi centrifugada.</p>	<p>Mahdavi et al. (2013) e Bear et al. (2014)</p>
Ácido Oleico		
Oleamina;ouro; polímeros;sílica;tali o.	<p>Revisão sobre as sínteses mais empregadas: Magnetita com oleamina; magnetita com ouro; magnetita com polímeros; magnetita com sílica; magnetita com Talio e maguemita com cádmio.</p>	<p>Nan et al., (2014)</p>
PEG (mono e dietilenoglicol)	<p>Na síntese de óxido de ferro de magnetita (Fe₃O₄) foi usado o (FeCl₂ · 4H₂O) (FeCl₃ · 6H₂O) em 2:1 (água deionizada).Usou-se produtos químicos de grau reagente,mas purificação não foi realizado. Preparados em meio alcalinos (NaOH) sob agitação mecânica de 1200 revoluções / min. Esta reação foi realizada durante 30 minutos a 20 ° C em atmosfera livre. Após a formação de precipitado negro foi</p>	<p>Rashid et al., (2015)</p>

lavado com água deionizada e secou-se em estufa a 60 °C. Foram revertidas com PEG (mono e dietilenoglicol).

Fluido Magnético

Os ferrofluidos ou fluidos magnéticos, são suspensões coloidais de partículas magnéticas revestidas com uma camada de surfactante dispersas em um líquido portador. As NM devem ser pequenas, com dimensões típicas na ordem de 10 nm, e ficar separadas umas das outras à medida que vão sendo suspensas no surfactante. O ferrofluido para ser considerado “verdadeiro”, a suspensão de partículas deve ser estável no tempo, inclusive quando submetida a forças magnéticas (KNOBEL e GOYA, 2004).

As forças atrativas magnéticas e as energias de superfície favorecem a agregação das partículas (HARRIS, 2002). Surfactantes são usados para produzir uma repulsão entrópica necessária para vencer a intensa atração de Van der Waals de curto alcance, prevenindo que as partículas se aproximem uma das outras, estabilizando o coloide. Outra função dos surfactantes é possibilitar a internalização das NM nos receptores, os lisossomos das células cancerígenas para efetivamente erradicar os tumores *in vivo* (FOURMY, 2015). A Figura 2.4, ilustra partículas de 10^{-13} a 10^{-18} por cm^3 dispersas em surfactantes apropriados formando aglomerados de NM.

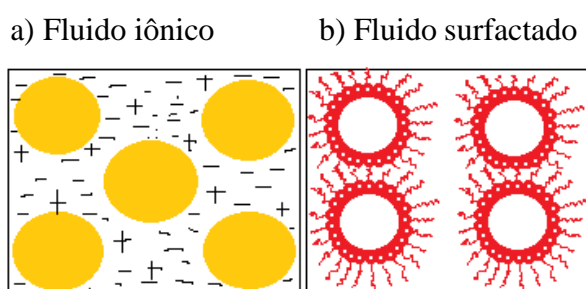


Figura 2.4 - Representa em (a) um fluido iônico (presente a repulsão eletrostática) e em (b) um fluido surfactado (presente a barreira tensoativa, feita pelas moléculas do surfactante) ou fluido magnético.

O estado da arte é obter nanomaterial que tenha ligantes funcionais capazes de dotar novas ferramentas as NM tornando mais efetivas no tratamento do câncer. Esses ligantes podem ser divididos em duas classes: natural ou sintéticos. Os ligantes naturais incluem os polímeros como gelatina, dextrana, chitosana, entre outros. Os ligantes sintéticos incluem polímeros como polivinil-alcool (PVA), polivinil-pirrolidonas (PVP), ácido poliláticos-co-glicolicos (PLGA) entre outros

(JIN et al., 2014). A literatura cita outra classificação em termos de categoria, que são: i) ligantes trocadores de íons, ligantes de adição e encapsulamento inorgânico.

Na Figura 2.5, são mostradas algumas dessas tentativas em que pode ser percebido o uso de macromoléculas orgânicas com finalidades e propriedades bastante peculiares. Em resumo, os grupos de ligantes podem ser divididos em (SHUBAYEV, PISANIC, JIN, 2009):

- i) Polímeros orgânicos, como dextrana, chitosana, polietileno glicol, polifosfatos, polianlina;
- ii) Surfactantes orgânicos, como oleato de sódio e dodecilamina;
- iii) Metais inorgânicos, como ouro;
- iv) Óxidos inorgânicos, como sílica e carbono; e
- v) Estrutura e moléculas bioativas, como o lipossomos, peptídeos e ligante/receptor.

O desenvolvimento das NM busca em linhas gerais formulações farmacêuticas para os óxidos de ferro magnéticos. Para isso, são incluídos esses ligantes com a finalidade de tornar as NM atóxicas; ou seja, o corpo humano não tenha efeitos tóxicos desses nanomateriais, sendo, portanto, administrados, por exemplo, por injeções intravenosas para que seu poder de cura seja efetivo (GUTIÉRREZ et al., 2015).

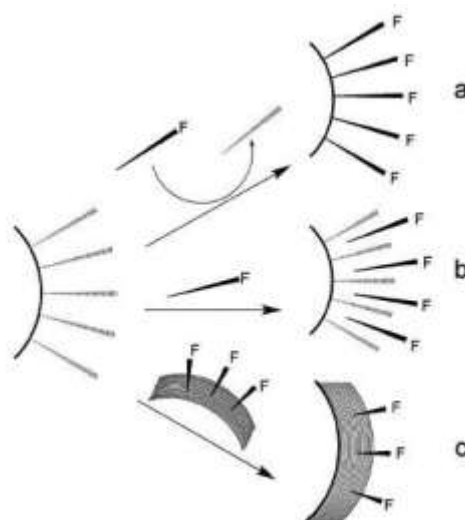
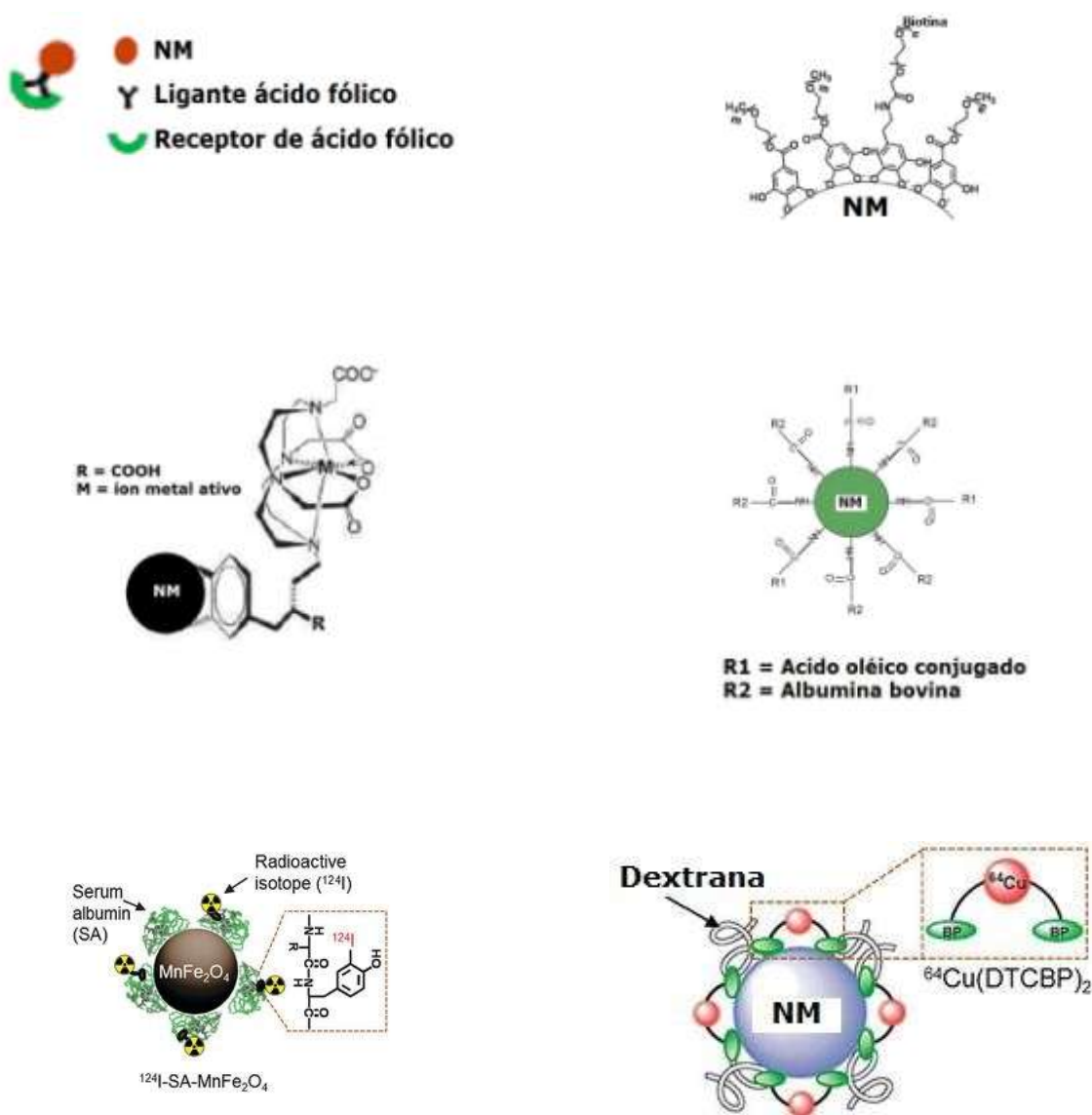


Figura 2.5 - (a) ligantes trocadores de íons, (b) ligante de adição e (c) encapsulamento inorgânico. F representa o grupo funcional usado para obter a NM ligada ao ligante (Fonte: Xie et al., 2009).

Na verdade, NM-ligantes são extensivamente usadas, por causa da formação de superfícies carregadas positivamente (Figura 2.6). Tais superfícies interagem com as cargas negativas das membranas das células facilitando a interiorização das NM devido as interações eletrostáticas. Por

exemplo, a poli(L-lisina), é um peptídeo carregado positivamente amplamente usada com um agente de transfecção de liberação de genes. Já os polissacarídeos, especialmente aqueles de fontes naturais, exibem a propriedade específicas quando comparadas com outros materiais, principalmente solubilidade em água, biocompatibilidade, biodegradabilidade, atividade biológica e baixo custo. Essas substâncias quando são submetidas ao contato com NM fixam esses nanomateriais facilmente em valores básicos de pH. O poli(1,4-β-D-glucopiranosamina, um polissacarídeo bastante testado na literatura, apresentou resultados interessantes na absorção de NM (WEN JIANG et al., 2013).

A Tabela 2.2, mostra um resumo dos principais surfactantes citados na literatura.



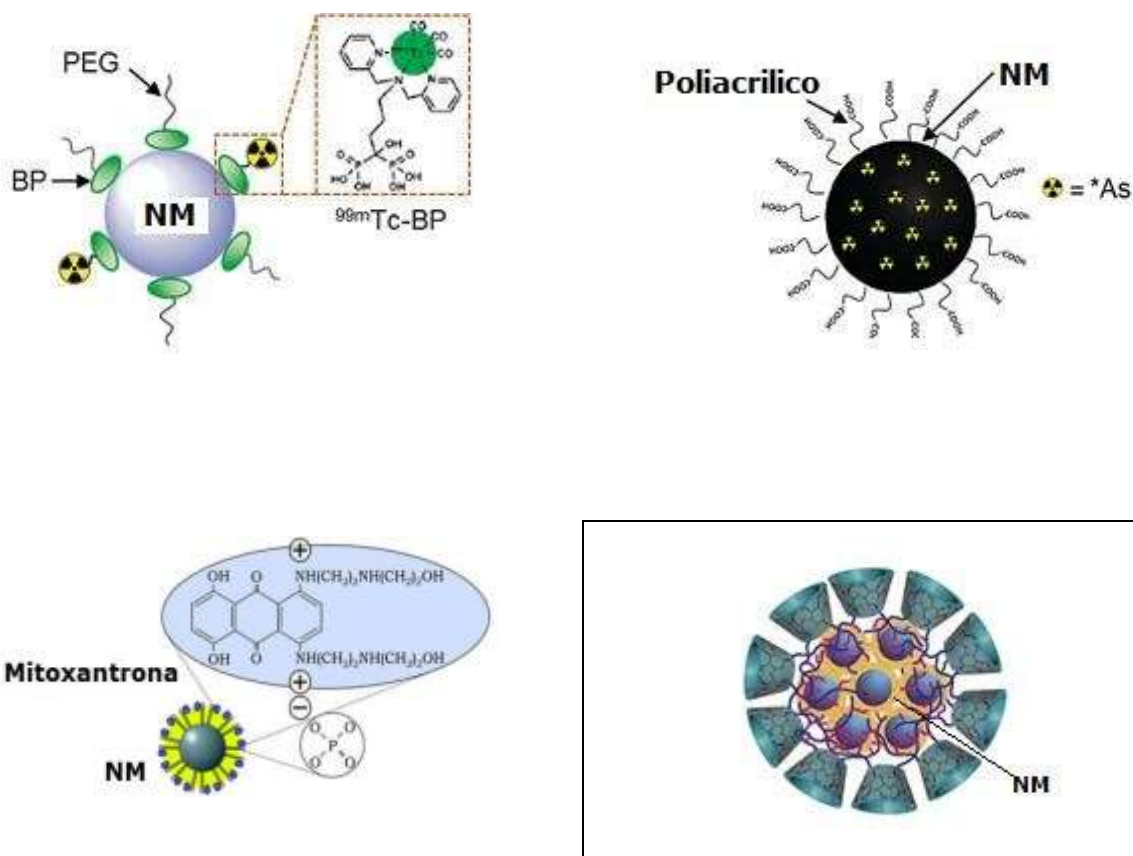


Figura 2.6 - Algumas NM ligadas a macromoléculas bastante citadas na literatura. Fontes: Amstad et al., (2009), Patel et al., (2010), Hossain et al., (2012), Su et al., (2013), Tran et al., (2015), Shleich et al.,(2015).

Tabela 2.2 - Algumas NM ligadas aos principais surfactantes

Nome	NM	Surfactante	Função
Tirosina e histidina	Fe_3O_4	Tirosina e histidina	$\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ -histidina $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$ - tirosina
Quitosana e N-trimetil quitosana	Fe_3O_4	Quitosana e N-trimetil quitosana	$(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_5)_n$ (polissacarídeo)
Poli(L-lisina) ou L-lysina	Fe_3O_4	Poli(L-lisina) ou L-lysina	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$
Ibuprofeno	Fe_3O_4	Ibuprofeno	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$

poliaspartato	Fe ₃ O ₄	poliaspartato	C ₄ H ₇ NO ₄
ε-prolactona	Fe ₃ O ₄	ε-prolactona	[(CH ₂) ₅ CO ₂] _n
CoFe ₂ O ₄ e ácido oleico	Fe ₃ O ₄	Ácido oleico	CoFe ₂ O ₄ e C ₁₈ H ₃₄ O ₂
Copolímeros – poli (3-(trimetoxysilil)propil metalacrilato-r-PEG metil eter metalacrilato-r-N-acriloxissucnamida	Fe ₃ O ₄	Copolímeros – poli (3-(trimetoxysilil)propil metalacrilato-r-PEG metil eter metalacrilato-r-N-acriloxissucnamida	H ₂ C=C(CH ₃)CO ₂ (CH ₂) ₃ Si(OCH ₃) ₃ CH ₂ =C(CH ₃)COOCH ₃ . C ₆ H ₈ NO ₄
Peptídeos	Fe ₃ O ₄	Peptídeos	(C ₈ H ₈) _n
Ácido decanóico	Fe ₃ O ₄ / γ-Fe ₂ O ₃	Ácido decanóico	C ₁₀ H ₂₀ O ₂
PAA-ácido poliacrílico	Fe ₃ O ₄ / γ-Fe ₂ O ₃	ácido poliacrílico	(C ₃ H ₄ O ₂) _n
PEG-gallol	Fe ₃ O ₄	PEG	C ₁₁ H ₁₄ O ₆ N-biotina e C ₉ H ₇ O ₆ -CH ₃
Ácido fólico	Fe ₃ O ₄	Ácido fólico	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆
Ácido Oleico	Fe ₃ O ₄ / γ-Fe ₂ O ₃	Ácido Oleico	C ₁₈ H ₃₄ O ₂

Conclusão

É indiscutível que as NM estão se tornando uma alternativa viável não só no tratamento, mas também no processo de detecção de câncer. Essa afirmação é corroborada pela quantidade de rotas sintéticas propostas na literatura. Indubitavelmente, a busca é a obtenção um material que tenha ao mesmo tempo propriedades magnéticas, com propriedades superparamagneticas devido ao seu tamanho, além disso, seja biocompatível com as células cancerígenas.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Amazonas (FAPEAM), pela Bolsa de Doutorado.

Divulgação

Este artigo é inédito e não está sendo considerado para qualquer outra publicação. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, deste artigo, por meio eletrônico.

Referências

- AKBARZADEH, A., SAMIEI, M., DAVARAN, S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 2012, 7, 144.
- AMSTAD, E., ZURCHER, S., MASHAGHI, A., WONG, J., MARCUS, T., ERIK REIMHULT, E. Surface Functionalization of Single Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Targeted Magnetic Resonance Imaging. *Small*, 2009, v.5:11, pp1334-1342. DOI: 10.1002/smll. 200801328.
- ARIAS, J. L REDDY, L. H., COUVREUR, P. Magnetoresponse squalenoyl gemcitabine composite nanoparticles for cancer active targeting. *Langmuir*, 2008, 24, 7512-7519.
- AURICH, K., SCHWALBE, M., CLEMENT, J. H., WEITSCHIES, W., BUSKE, N. Polyaspartate coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007, 311, 1-5.
- BABIČ, M., HORÁK, D., TRCHOVÁ, M., JENDELOVÁ, P., GLOGAROVÁ, K., LESNÝ, P., HERYNEK, V., HÁJEK, M., SYKOVÁ, E. Poly(L-lysine)-Modified iron oxide nanoparticles for stem cell labeling. *Bioconjugate chemistry*, 2008, 19, 740-750. doi: 10.1021/bc700410z.
- BEAR, J., BIN YU, BIN, BLANCO-ANDUJAR, C., MCNAUGHTER, P., SOUTHERN, P., MARC-KRYSTELLE, M., PANKHURST, Q., PARKINA, I. A low cost synthesis method for functionalised iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia from readily available materials. *Faraday Discussions, Journal of Royal Society of Chemistry, Online*, 2014. DOI: 10.1039/c4fd00062e.
- BELESSI, V., ZBORIL, R., TUCEK, J., MASHLAN, M. Ferrofluids from magnetic-chitosan hybrids. *Chemical Material*, 2008, 20, 3298-3305.
- BLANCO-ANDUJAR, C., ORTEGA, D., SOUTHERA, P., PANKHURST, Q. A., THANH, N. T. K. High performance multi-core iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: microwave

synthesis, and the role of core-to-core interactions. *Nanoscale*, 2015, 7, 1768-1775. DOI: 10.1039/C4NR06239F

BLOEMEN, M., BRULLOT, W., LUONG, T. T., GEUKENS, N., GILS, A., VERBIEST, T. Improved functionalization of oleic-coated iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Nanoparticles Research*, 2012, 14, 1100. Doi: 10.1007/s11051-012-1100-5

CALLERO, M., CHIAPPI, M., LAZARO-CARILLO, A., RODRÍGUEZ, M. J., CHICHÓN, F. J., CROSBIE-STANTON, K., PRINA-MELLO, A., VOLKOV, Y., VILLANUEVA, A., CARRASCOSA. Characterization of interaction of magnetic nanoparticles with breast cancer cells. *Journal of Nanobiotechnology*, 2015, 13, 1-16. DOI 10.1186/s12951-015-0073-9

CHEN, K., XIE J., XU, H., BEHERAS, D., MICHALSKIA, M. H., BISWAL, S., WANG, A., CHEN XIAOYUAN. Triblock copolymer coated iron oxide nanoparticle conjugate for tumor integrin targeting. *Biomaterials*, 30, 2009, 6912-6919. DOI:10.1016/j.biomaterials.2009.08.045.

CHICHEŁ, A.; KOWRONEK, J.; KUBASZEWSKA, M.; KANIKOWSKI, M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2007; 12(5): 267-275.

COUVREUR, P., VAUTHIER, C. Nanotechnology: Intelligent design to treat complex disease. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23, 1417-1450.

CULITA, D. C., MARINESCU, G., PATRON, L., CARP, O., CIZMAS, C. B., DIAMANDESCU, L. Superparamagnetic nanomagnetites modified with histidine and tyrosine. *Materials Chemistry and Physics*, 2008, 111, 381-385.

DEWHIRST MW., GIBBS FA JR, ROEMER RB, SAMULSKI TV: Hyperthermia. In: Gunderson LL, Tepper JE (eds.). *Clinical Radiation Oncology*. 1st ed. Chapter 14. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000; 256–82.

DISH, S., WETTERSKOG, E., HERMANN, R. P., KOROLKOV, D., BUSCH, P., BOESECKE, P., LYON, O., VAINIO, U., SALAZAR-ALVAREZ, G., BERGSTRÖM, L., BRÜCKEL, T. Structural diversity in iron oxide nanoparticle assemblies as directed by particle morphology and orientation. *Nanoscale*, 2013, 5, 3969-3975.

DOZIER, D., PALCHOUDHURY, S., BAO, Y. Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles with Biological Coatings. *JOSHUA*, 2010, V. 7, 16-18.

EL-HAMMADI, M., ARIAS, J. L. Iron oxide-based multifunctional nanoparticulate systems for biomedical applications: a patent review (2008-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2015, 25(6): 691-709.

- FALK, M. H., ISSELS, R. D: Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia*, 2001; 17(1): 1–18.
- FORTIN, J. P., GAZEAU, F., WILHELM, C. Intracellular heating of living cells through Néel relaxation of magnetic nanoparticles. *The European Biophysics Journal with Biophysics Letters*, 2008, 37, 223-228.
- FOURMY, D. Targeted nanoscale magnetic hyperthermia: challenges and potentials of peptide-based targeting. *Nanomedicine*, 2015, 10(6), 893-896. Doi: 10.2217/NNM.14.236
- GUARDIA, P., PÉREZ, N., LABART, A., BATTLE, X. Controlled Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles over a wide size. *Nanotecnologia*, 2009, 5843-5847.
- GUTIÉRREZ, L., COSTO, R., GRÜTTNER, C., WESTPHAL, F., GEHRKE, N., HEINKE, D., FORNARA, A., PANKHURST, Q. A., JOHANSSON, C., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., MORALES, M. P. Synthesis methods to prepare single- and multi-core iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Dalton Transactions*, 2015, 44, 2943-2952. DOI: 10.1039/C4DT03013C.
- HARRIS, L. A. Polymer stabilized magnetite nanoparticles and poly(propylene oxide) modified styrene-dimethacrylate networks. 2002. 161 f. Tese (Doctor of Philosophy in Chemistry), Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia.
- HILGER, I., HERGT, R., KAISER, W. A. Towards breast cancer treatment by magnetic heating. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293, 314-319.
- HOSSAIN M., LUO Y., SUN Z., WANG, C., ZHANG, M. FU, H., QIAO, Y., SU, M. X-ray enabled detection and eradication of circulating tumor cells with nanoparticles. *Biosensors and Bioelectronics*, 2012, .DOI.org/10.1016/j.bios.2012.06.020.
- ITO, A., SHINKAI, M., HONDA, H., KOBAYASHI, T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, v. 100, n. 1, p. 1-11, 2005. Doi: 10.1263/jbb.100.1.
- IV, M., TELISCHAK, N., FENG, D., HOLDSWORTH, S. J., YEOM, K. W., DALTRUP-LINK, H. E. Clinical applications of iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging of brain tumors. *Nanomedicine*, 2015, 10(6), 993-1018. DOI 10.2217/nnm.14.203
- JIN, R., LIN, B., LI, D., AI, H. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, 18: 18-27.
- JUNK, Y-W., LEE, J-H., CHEON, J. Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 7 n. 8, 5122-5135, 2008.

Doi: [10.1002/anie.200701674/pdf](https://doi.org/10.1002/anie.200701674/pdf).

KAPP D. S., HAHN, G. M., CARLSON, R.W. Principles of Hyperthermia. In: Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, et al, editors. Cancer Medicine e.5. 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc., 2000.

KNOBEL, M.; GOYA, G. F. Ferramentas Magnéticas na escala do átomo. *Sci. Am. Bras.*, p. 58-66, 2004.

KIM, D-H., NIKLES, D., JOHNSON, D., BRAZEL, C. Heat generation of aqueously dispersed CoFe₂O₄ nanoparticles as heating agents for magnetically activated drug delivery and hyperthermia. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 320 (2008) 2390– 2396. DOI:10.1016/j.jmmm.2008.05.023.

KOHLER, N., SUN, C., WANG, J., ZHANG, W. Methotrexate-Modified Superparamagnetic Nanoparticles and Their Intracellular Uptake into Human Cancer Cells. *Langmuir*, 2005, 21 (19), 8858–8864. DOI: 10.1021/la0503451.

LAURENT, S., SAEI, A. A., BEHZADI, S., PANHIFAR, A., MAHMOUDI, M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2014, 11(9): 1449-1470. doi: 10.1517/17425247.2014.924501.

LEE, H., YU, M. K., PARK, S., MOON, S., JUN MIN, J., JEONG, Y. Y., KANG, H., JON, S. Thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and application as a dual imaging probe for cancer in vivo. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129, 12739-12745.

LIU, G., GAO, J., AI, J., CHEN, X. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles. *Small*, 2013, 9(10): 1533-1545.

MAHDAVI, M., AHMAD, M. B., HARON, M. J., NAMVAR, F.; NADI, B.; RAHMAN, M. Z. A. Amin, J. Synthesis, Surface Modification and Characterisation of Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Molecules* 2013, 18, 7533-7548.

MARIK, J., LAU, D., SONG, A., WANG, X., LIU, R., LAM, K. Magnetization of large polystyrene peptide beads for capturing and expanding cancer cells. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 264 (2003) 153–157. DOI: 10.1016/S0304-8853(03)00179-3.

NAN, S.; WEI CHAO, W.; ZAN-ZAN, Z.; YANG-LONG, H.; VENKATRAMANA, S.; ZHICHUAN, X. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and surface coating techniques for biomedical applications. *Chin. Phys. B* Vol. 23, No. 3 (2014) 037503.

- NANTZ,M., BISWAS, S., GORDON, L., CLARK, G. Click assembly of magnetic nanovectors for gene delivery. *Biomaterials*. (2011): 32(10): 2683–2688.
- NISHIO,K., MASAIKE,Y.,IKEDA,M., NARIMATSU,H., GOKON,N., TSUBOUCHI,S., HATAKEYAMA,M.,SAKAMOTO,S., HANYU,N., ADARSH S.,A.,KAWAGUCHI,H., ABE,M., HIROSHI HANDA,H.. Development of novel magnetic nano-carriers for high-perfomance affinity purification. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2008, 64, 162-169.
- PANG, X. J., ZHOU, J., CHEN, J. J., YU, M.H., CUI, F.D., ZHOU, W.L. Synthesis of ibuprofen loaded magnetic solid lipid nanoparticles. *IEEE transactions on magnetics*, 2007, 43(6), 2415-2417.
- PATEL, D.; KELL, A.; SIMARD, B.; XIANG, BO; LIN, H. Y.; TIAN, G. The cell labeling efficacy, cytotoxicity and relaxivity of copper-activated MRI/PET imaging contrast agents. *Biomaterials*, 32, 4, pp. 1167-1176, 2010-10-28.
- PAVON, L. F., OKAMOTO, O. K. Aplicações de recursos nanobiotecnológicos em câncer. *Einstein*, 2007, 5(1), 74-77.
- PRADHAN, P., GIRI, J., BANERJEE, R., BELLARE, J., BAHADUR, D. Preparation and characterization of magneses ferrite-based magnetic liposomes for hyperthermia treatment of cancer, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007, 311, 208-215.
- QIN, C.,LI, C., HUA,Y., SHEN,J., YE, M. Facile synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles using 1-methyl-2-pyrrolidone as a functional. 2009,336 (1-3),130–134. DOI:10.1016/j.colsurfa.2008.11.040.
- RASHIDJ.K., MUNIR,A.,SALAMAT,A.,MUHAMMAD,B.,UHAMMAD,N., BUTT, RAFIQ,A., MUHAMMAD,N., ABUBAKAR,S. Comparison of Doxorubicin Anticancer Drug Loading on Different Metal Oxide Nanoparticles. 2015, *Medicine*, v.94, ed.11, 67p. DOI: 10.1097/MD.0000000000000617.
- SADEGHIANI, N.; BARBOSA, L.S. ; SILVA, L.P.; AZEVEDO, R.B.; MORAIS, P.C.; LACAVA, Z.G.M. Genotoxicity and inflammatory investigation in mice treated with magnetite nanoparticles surface coated with polyaspartic acid. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 289, p.466-468, 2005. [Doi:10.1016/j.jmmm.2004.11.131](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2004.11.131)
- SANTRA, S., KAITTANIS, C., GRIMM, J. AND PEREZ, J. M. Drug/DyeLoaded, Multifunctional Iron Oxide Nanoparticles for Combined Targeted Cancer Therapy and Dual Optical/Magnetic Resonance Imaging. *Small*, 2009, 5: 1862–1868. doi: 10.1002/sml.200900389
- SINCAI,M.,GANGA,D.,GANGA,M., ARGHERIE,D., BICA,D.Antitumor effect of magnetite

nanoparticles in mammary adenocarcinoma. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 293 (2005) 438–441. doi:10.1016/j.jmmm.2005.02.074

SCHLEICH, N., DANHIER, F., PRÉAT, V. Iron oxide-loaded nanotheranostics: Major obstacles to in vivo studies and clinical translation. *Journal of Controlled Release*. 2015, 198, 35-54. Doi: 10.1016/j.jconrel.2014.11.024

SCHWEIGERA, C., PIETZONKAB, C., HEVERHAGENC, J., KISSELA, T. Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly(ethylene imine)-g-poly(ethylene glycol) for potential biomedical application: Synthesis, stability, cytotoxicity and imaging. *International Journal of Pharmaceutics* Volume 408:1–2, 15 April 2011, pp 130–137.

SHENG-NAN, S., CHAO, W., ZAN-ZAN, Z., YANG-LONG, H., VENKATRAMAN, S. S., ZHI-CHUAN, X. *Chinese Physics B*, 2014, 23(3), 037503.1-037503.19. Doi: 10.1088/1674-1056/23/3/037503

SHIN, T-H., KIM, S., CHEON, J. Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal imaging. *The Royal Society of Chemistry*, 2015, 120-179.

SHUBAYEV, V. I., PISANIC II, T., JIN, S. Magnetic nanoparticles for theragnostics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2009, 61, 462-477. Doi:10.1016/j.addr.2009.03.007

SU, H., LIU, Y., WANG, D., WU, C., XIA, C., GONG, Q., SONG, B., AI, H. Amphiphilic starlike dextran wrapped superparamagnetic iron oxide nanoparticle clusters as effective magnetic resonance imaging probes. *Biomaterials*, 2013, 34(4), 1193-1203. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.056

SUN C., LEE, J.S.H., ZHANG, M. Magnetic Nanoparticles in MR Imaging and Drug Delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2008, 60(11):1252-1265. doi: 10.1016/j.addr.2008.03.018

TRAN, K.N., TRAN, P.L.H., VO, T.V., TRAIN, T. Effect of pH on the Synthesis of Fucoidan-coated Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *5th International on Biomedical Engineering in Vietnam*. 2015, IFMBE Proceedings 46, DOI: 10.1007/978-3-319-11776-8.

VENGSARKAR, P. S., ROBERTS, C. B. Solid-stabilized emulsion formation using stearyl lactylate coated iron oxide nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 2014, 16, 2627-2634.

WEN JIANG, L. L., LUO, K., SONG, H., LAN, F., WU, Y., GU, Z. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for Non-invasive stem cell labeling and tracking. *Theranostics*, 2013, 3(8):595-615.

WU, Y., YANG, X., YI, X., LIU, Y., CHEN, Y., LIU, G., LI, R-W. Magnetic nanoparticle for

biomedicine applications. *Jornal of Nanotechnology: Nanomedicine & Nanobiotechnology*, 2015,1, 1-7.

WUST P, HILDEBRANDT B, SREENIVASA G, RAU,B., GELLERMANN, J., RIESS,H., FELIX,R., SCHLAG, P.M. Hyperthermia in combined treatment of cancer.*Lancet Oncol*, 2002; 3: 487–97.

XIE, J., HUANG, J., LI, X., SUN, S., CHEN, X. Iron oxide nanoparticle platform for biomedical applications. *Current Medicinal Chemistry*, 2009, 16, 1278-1294.

XIE, J., SANGYONG, J. Magnetic Nanoparticle-based theranostics. *Theranostics*, 2012, 2(1): 122-124. *Therapy and Dual Optical/Magnetic Resonance Imaging. Small*, 2009, pp1862-1868.

YANG, J., PARK, S.-B, YOON, H-G, HUH, Y.-M, HAAM, S. Preparation of poly E-caprolactone nanoparticles containing magnetite for magnetic drug carrier. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 324, 185-190.

ZHANG, M., SUN,C, DU,K.,FANG,C., BHATTARAIN., VEISEH,O., KIVIT,F., STEPHEN,Z., LEE,D., ELLENBOGEN,R-G., RATNER,B. PEG-Mediated Synthesis of Highly Dispersive Multifunctional Superparamagnetic Nanoparticles: Their Physicochemical Properties and Function In Vivo . *Nano*, 2010, 4(4): 2402–2410.DOI 10.1021/nn100190v.

Capítulo 3

3. INCORPORAÇÃO DE NANOMATERIAIS MAGNÉTICOS EM ÓLEO DE COPAÍBA (*C. MULTIJUGA*)

Introdução

Nanomateriais magnéticos de óxidos de ferro (magnetita e maghemita) são utilizados em vários campos da pesquisa, como bateria de lítio, supercapacitores, catalises, agentes terapêuticos, produtos bioquímicos, etc. (SHENG-NAN; CHAO; ZAN-ZAN, 2014) (STANICKI et al., 2015). As nanopartículas magnéticas (NM) estão sendo usadas como marcadoras na ressonância magnética nuclear (RMN) (WU et al., 2015a; LI et al., 2013; REN et al., 2014), quando dispersas em líquido carreador orgânico ou inorgânico, as NM penetram na célula cancerígena, aumentando a capacidade da RMN em fornecer imagens mais precisas das estruturas anatômicas dos tumores. As NM são usadas também para realizar o processo de hipertermia, um procedimento terapêutico utilizado no campo da oncologia para elevar artificialmente a temperatura para destruir células cancerosas bem como impedir o seu subsequente crescimento.

A eficiência das NM depende do encapsulamento dessa nanopartículas, tornando-as protegidas contra a oxidação, mas também aumentando o seu poder de penetração nas células cancerígenas. (ZHANG et al., 2015) A alta performance da NM está relacionada à formação de microesferas em fluídos magnéticos com propriedades superparamagnéticas. (LI et al., 2013), (CALERO et al., 2015) Fatores como tamanho do cristal, nível de cristalização, forma entre outros são essencial para o estabelecimento da qualidade da NM. (SHENG-NAN; CHAO; ZAN-ZAN, 2014) A agregação das nanopartículas tem papel relevante nos fluídos, pois as propriedades magnéticas destes sistemas variam consideravelmente conforme o conglomerado formado. Além disso, as forças, como Van der Waals e eletrostáticas, dipolo-dipolo entre outras, que são inerentes ao nanomateriais e suas vizinhas, dependem do contato e da distâncias entre as NM. (GUTIÉRREZ et al., 2015)

Dentre os fluídos magnéticos estudados na literatura, óleos a base de ácido oléico se destacam por causa de sua capacidade de produzir emulsões com NM extremamente estáveis. Esses

óleos juntamente como partículas magnéticas a base de magnetita, maghemita e magnetitas substituídas (ferritas) formam esferas na escala nanométricas com propriedades adequadas à aplicações médicas (VENGSARKAR e ROBERTS, 2014).

Outra característica dos óleos são suas aplicações na cura de diversas doenças. Desde tempos muitos remotos, o óleo vem sendo aplicado na terapia de doenças. Especialmente na Amazônia, o gênero *Copaifera*, com 72 espécies identificadas, é conhecido na medicina popular por ter propriedades anti-inflamatórias em seu óleo, cuja composição química é formada por cerca de 72 sesquiterpenos. De modo geral, o óleo possui hidrocarbonetos e hidrocarbonetos oxigenados (aproximadamente 90%), diterpenos e ácidos carboxílicos.(SANT'ANNA et al., 2007). A capacidade anti-inflamatória é explicada pela presença de α -humuleno e β -cariofileno. A literatura registra também atividades anti-edêmica, bactericida, insetífuga, antiúlcera, antiviral, anti-rinovírus e anti-tumoral (VEIGA; PINTO, 2002). A espécie *C. multijuga* destaca-se por apresentar atividade antitumoral, principalmente para tumor ascítico. O seu óleo é capaz de reverter a contagem de células cancerígenas do sangue e inibir o crescimento de vários mediadores inflamatórios, como proteína total, de PGE2, o óxido nítrico e TNF em líquido de ascite (GOMES et al., 2008).

Neste contexto, a junção de NM com o óleo de copaíba pode contribuir para produzir fármacos mais eficientes na terapia de câncer. Portanto, este trabalho tem como objetivo sintetizar NM substituídas, incorporando-as em óleos da espécie *C. multijuga*.

Procedimento experimental

a) Síntese das NM

Os procedimentos de síntese das NM pelo método da co-precipitação (SHENG-NAN; CHAO; ZAN-ZAN, 2014; WU et al., 2015b), tendo como sais de Fe^{2+} e Fe^{3+} , respectivamente o $\text{FeSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Vetec) e $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Vetec) na proporção 2:1. No caso dos substituintes isomórficos foram usadas as proporções 0,25-2,5 de Ni e Co (Vetec). Todas as sínteses foram realizadas a temperatura de 60 °C por 30 minutos, seguida da elevação do valor de pH com NaOH (Nuclear)1,5

mol L⁻¹ ou NH₄OH (Nuclear) a 25 %, obedecendo a especificidade de cada íon metálico. Em todas as sínteses as magnetitas foram deixadas em repouso até completo resfriamento, sendo então separadas sob agitação em agitador magnético.

b) Caracterização cristalina das NM

As NM foram submetidas a DRX em difratômetro Shimadzu (Lab X – XRD-6000), dotado de um tubo de cobre ($\lambda = 1,54060$) e fonte de K α Cu. Condições de medida: velocidade de varredura = 2 θ min⁻¹ e constante de tempo = 5 s, intervalo de 3° a 60° (2 θ), voltagem = 40 Kv, Corrente = 30 mA e fenda = 0,15 e passo (deg) = 0,02. Para evitar a orientação preferencial, as NM foram depositadas em lamínulas de vidro e fixada com auxílio de álcool etílico.

Para o estudo no FT-NIR, as NM foram colocadas em porta-amostras adaptados de vidro, de 5 cm de diâmetro e 2,0 cm de altura, de base plana. As medidas foram feitas em Espectrofotômetro Modelo Antaris II-FT-NIR (Thermo Nicolet); tipo de laser (He/Ne); comprimento de onda 632.8 nm no intervalo de comprimento de 1000-400 cm⁻¹.

As análises de microscopia eletrônica de varredura acoplado ao EDS foram realizadas em microscópio QUANTA 250 da FEI, dotado de detectores de Elétrons Secundários de Difração (ETD), Elétrons retroespalhados (BSED – Backscattering Electron Diffraction)) e Modo Ambiental (GSED – Gaseous Secondary Electron Detector). Antes das medidas as NM foram metalizadas para a realização da análise morfológica, sendo as imagens obtidas sob tensão de aceleração de 20,00 kV, corrente de 102.3 μ A e pressão 12.98 e⁻¹ mbar.

Os espectros de Mossbauer foram registados em geometria de transmissão, no modo de aceleração constante, usando um transdutor Wissell acoplado a uma fonte de Cobalto 57 (cerca de 6 mCi por segundo) na matriz de Rh. A calibração da velocidade por canal foi feito usando uma folha fina de ferro α . Todos os dados foram ajustados utilizando mínimos quadrados MOSSWIN, programa disponível comercialmente. Os dados de temperatura do azoto líquido foram registrados utilizando um criostato e Janis azoto líquido como refrigerante.

c) *Análises químicas das NM*

As concentrações de FeO nas NM foram determinadas por dicromatometria, em amostras de cerca de 0,1000 g, dissolvidas em 1 mL de HCl concentrado sob aquecimento brando (60 °C durante 30 minutos, em atmosfera de livre). A titulação com $K_2Cr_2O_7$ a 0,1 mol L⁻¹ foi realizada após a adição de 10 mL de ácido bórico a 2,5% e 10 mL H₂SO₄ + H₃PO₄ (1:1). O ponto final foi detectado com difenilaminossulfonato de bário a 0,3% na coloração púrpura.

As concentrações de Fe₂O₃ também foi obtida por dicromatometria, tendo as cerca de 0,1000 g de NM após a digestão tratadas com gotas de SnCl₂ seguida da adição de 10 mL de HgCl₂. A partir daí a titulação foi realizada da mesma forma que a determinação de FeO.

Nas NM foram determinadas as concentrações de Fe, Co, Ni, Al, Ba, Cr, Co, Mn e Zn por ICP-OES.

d) *Preparação da suspensão NM e óleo de copaíba*

O preparo da suspensão foi realizado pela mistura de NM (0,0300 g) com óleo de copaíba (1,5-2,0 µL). A mistura foi agitada em Vortex a 100% por 5 min., seguida de filtração a vácuo em Millipore de 0,45 µm. Para validar a suspensão foi submetida a MEV-EDS.

Resultados e Discussão

Escolha da Série de NM sintetizadas

Para verificar as similaridades entre as NM sintetizadas foram realizadas análises exploratórias multivariadas usando o programa R(R CORE TEAM, 2015) e o pacote ChemoSpec,(HANSON, 2015) desenvolvido para fazer HCA e PCA de espectros DRX. Inicialmente, difratogramas de raios X foram normalizados e os deslocamentos corrigidos para garantir que todos os dados tivessem os pesos estatísticos. A Figura 3.1(a) mostra as percentagens correspondente ao processo de redução das variáveis em respectivos componentes principais. Nota-se que as componentes PC1 com 49% e PC2 com 20% correspondem a 69% dos dados. Na Figura

3.1(b) verifica-se que o processo de ortonormalização dos dados para 69% são pouco dispersos, o que permite sugerir que a redução dos dados em duas dimensões é aceitável. Os dados podem ser interpretados por dose de exatidão em duas componentes principais PC1 e PC2. O gráfico de boxplot como resultado da análise *bootstrap* sugerem que os difratogramas de raios X foram reduzidos adequadamente Figura 3.1(c). As caixas de *boxplot* mostram que existem poucos outliers; principalmente para as componentes PC1 e PC2. Dessa forma, a interpretação dos dados podem ser realizadas pela análise das componentes principais. O gráfico de *PC-loading* mostrado na Figura 3.1(d) indicam que a componente PC1 é caracterizada por reflexões típicas de magnetitas/maghemitas ou com pequeno tamanho de partículas ou amorfas. Na segunda componente PC2, observa-se que as reflexões caracterizam a presença de magnetitas cristalinas. Sendo assim, a análise exploratória dos difratogramas de raios X foi realizada em uma mistura composta por magnetitas/maghemitas cristalinas e de pequeno tamanho de partículas ou mesmo amorfas.

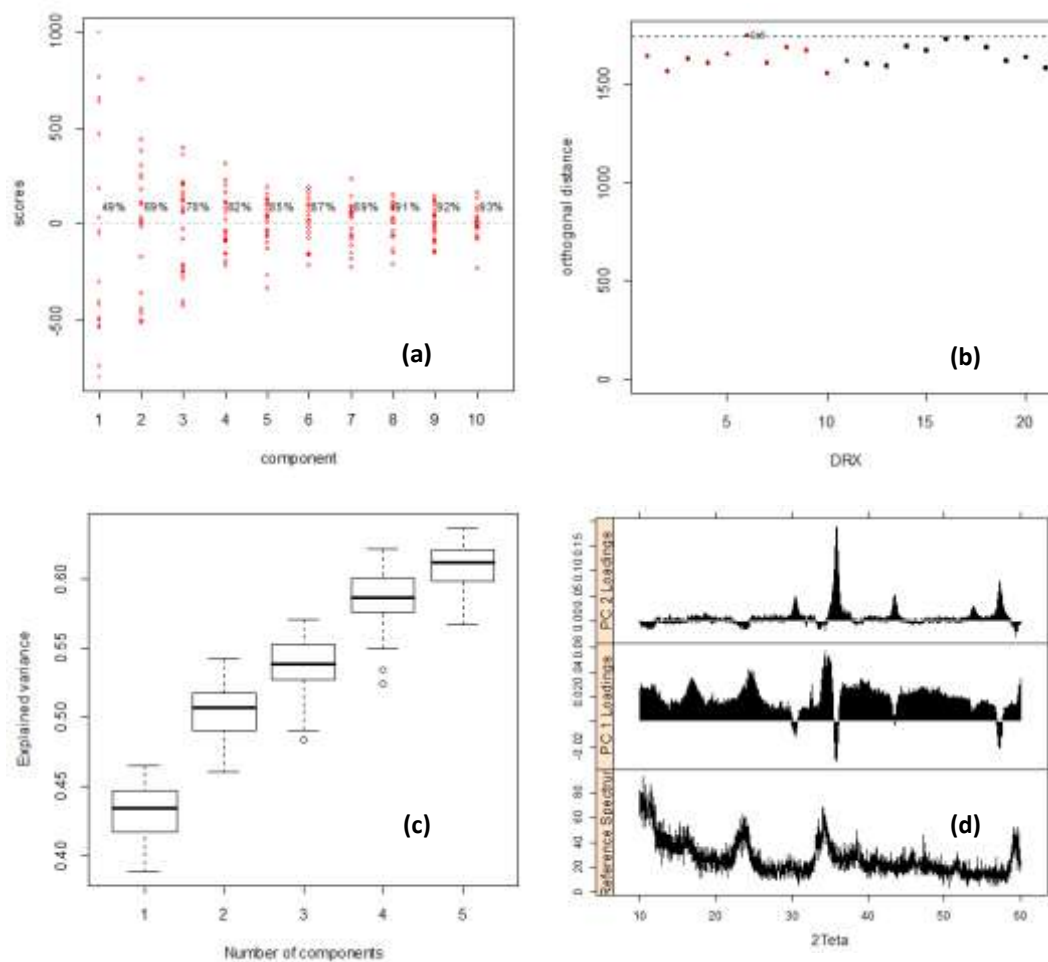


Figura 3.1 – (a) Variância acumulada das componentes principais. (b) Gráfico final do processo de ortogonalização dos difratogramas de raios X. (c) Boxplot construído pelo método de Bootstrap. (d) PC-loading das componentes principais PC1 e PC2 e um difratograma de raios X das magnetitas sintetizadas.

Na Figura 3.2, são mostrados o dendrograma referente a análise de HCA e o gráfico de PC-Scores das componentes PC1 versus PC2. Tanto no dendrograma como no PC-Scores é possível observar a formação de três grupos. O primeiro referente as amostras Co4-Co10; o segundo referente as amostras Co1-Co3, Ni1-Ni3 e Mt (magnetita), o terceiro referente as amostras de Ni4-N10. Como o dendrograma e PC-Scores são construídos de forma a mostrar a similaridades entre as variáveis, pode ser afirmado que os difratogramas de raios X das magnetitas substituídas Co1-Co3 e Ni1-Ni3 sugerem que o processo de síntese foi capaz de produzir NM com estruturas cristalinas das magnetitas puras. Por outro lado, os dois grupos formados indicam claramente que os

difratograma de raios X são relativos a duas séries de magnetitas substituídas por cobalto e níquel. A série de Ni é formada pelas amostras Ni4-Ni10 e a série de Co é composta por Co4-Co10. Baseado nesses resultados a magnetita não substituída, Co 1, Co 2, Co 3, Ni 1, Ni 2 e Ni 3 foram escolhidos para a produção de emulsões com óleo de copaíba. Uma vez que, espera-se que as magnetitas escolhidas tenham as mesmas propriedades magnéticas de uma magnetita sem substituição isomórfica.

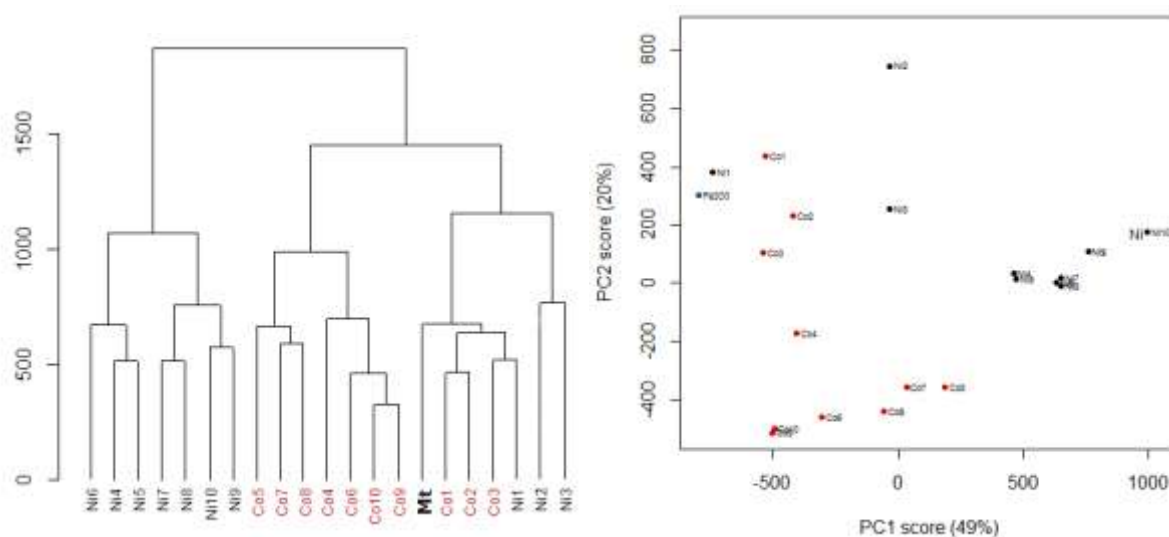


Figura 3.2 - Dendrograma da série de raios X de pó das amostras de NM substituída por cobalto (Co1-Co10), níquel (Ni1-Ni10) e magnetita (Mt).

Estudo de difração de raios X das séries de magnetitas de Co e Ni

Os DRX da NM substituídas por Co e Ni apresentam um padrão de difração típico de espinélio invertido de óxidos magnético de ferro (Figura 3.3). Os DRX apresentam, de modo geral, reflexões típicas de Fe_3O_4 . No caso das séries de Co e Ni são observadas duas reflexões entre 10° e $25^\circ/\theta$ que diferenciam o Co-3, Ni-2 e Ni-3 da magnetita não-substituída. A diferença observada no DRX da magnetita substituída e não-substituída sugere que esse composto pode estar apresentando fase intermediária entre magnetita e maghemita e/ou oxidação com a formação de hematita.

Contudo, as adições de sais de Co e Ni causam substituições isomórficas na magnetita. Com a adição de Co e Ni é possível observar uma redução no valor de parâmetro de rede em relação à

magnetita não substituída (SHENG-NAN; CHAO; ZAN-ZAN, 2014). Nota-se um aumento no valor de parâmetro de rede na série de Co e uma redução na série de Ni. Apesar desse comportamento, o teste de *t*-pareado com $p = 0,6784$ para nível de significância de 0,95 não mostra diferenças significativas entre as duas séries. Isso significa que o processo de síntese conduz inicialmente um processo de substituição isomórfica, no entanto, as adições subsequentes causam redução do tamanho de partículas com pouco efeito sobre o parâmetro de rede. De certa forma, o efeito inicial da redução do parâmetro de rede era esperado devido às diferenças entre os raios iônicos de $\text{Fe}^{2+} = 0,078$ nm, $\text{Co}^{2+} = 0,072$ nm e $\text{Ni} = 0,069$ nm. Nota-se que Co^{2+} e Ni^{2+} a contração na cela unitária da magnetita substituída é próxima uma da outra, o que também explicaria a semelhança obtida no cálculo estatístico referente aos parâmetros de rede. Não pode ser descartada a presença de magnetita cujo parâmetro de rede varia de 0,8338 a 0,8389 nm (CORNELL e SCHWERTMANN, 2006).

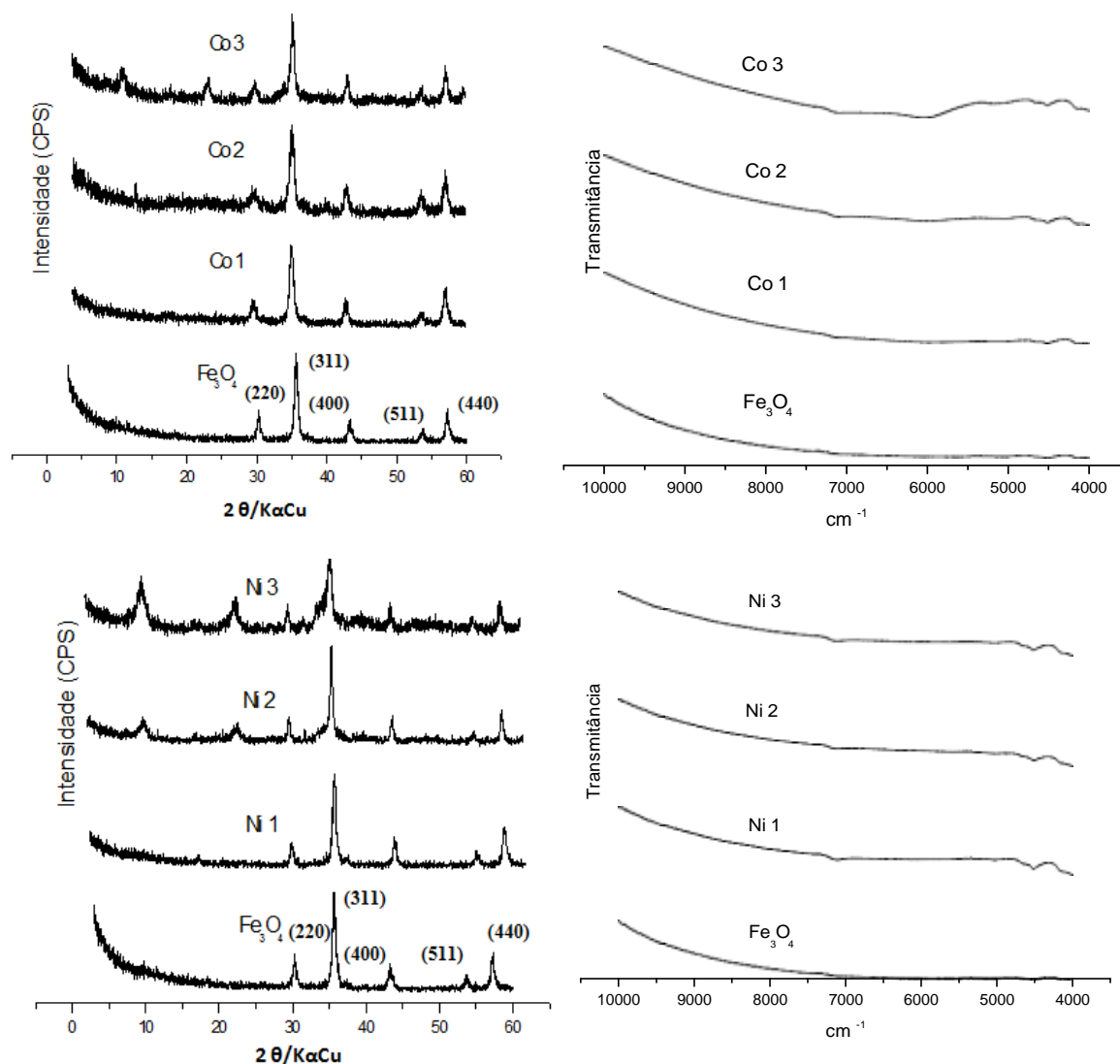


Figura 3.3 - DRX de pó e FT-NIR das NM pura e substituídas por Ni e Co.

É possível observar no espectro da magnetita a presença de uma banda larga com máximo em torno de 7.000 cm^{-1} e uma outra em torno de 4500 cm^{-1} , característica da sua formação, o que sugere ser o produto da reação (Figura 3.3). Contudo, a segunda banda não foi encontrada como referência na literatura com espectros FT-NIR, mas observa-se o seu aparecimento em alguns espectros da série de Co. Os espectros de Co 1, Co 2 e Co 3, exibem uma banda de absorção, característica da ferrita de cobalto (CoFe_2O_4), em torno de 6.000 cm^{-1} , com bandas em 5972.2 , 6011.8 e 6030.6 cm^{-1} , respectivamente, que pode ser atribuídas aos cátions de Co (II) dos sítios tetraédricos, porém os sítios octaédricos não apresentaram absorção no FT-NIR. Também foi observado nos espectros de Co 1 a Co 3, as bandas de absorção em 4520.4 , 4520.5 e 4523.1 cm^{-1} ,

respectivamente, o que sugere haver ainda a presença de magnetita, de acordo com o aparecimento em seu espectro. Como nota-se o aparecimento nas ferritas de níquel, as bandas de absorção em torno de 7000 cm^{-1} , pode-se sugerir tal padrão similar aos das ferritas de cobalto. Essas bandas demonstram que o efeito da substituição gradativa do heteroátomo leva a modificação da intensidade das bandas em 7000 cm^{-1} e em 4500 cm^{-1} .

Análises Químicas

Ao contrário que era esperado, as análises químicas não apresentam valores típicos para a formação de uma magnetita pura, cujo teor de Fe_2O_3 é de 72,35%. A Tabela 3.1 mostra, em sua maioria, valores diferentes da quantidade de ferro na forma de Fe_2O_3 . Somente a síntese Co 1 apresentou um valor próximo do teórico. A variedade de teores encontrados para o ferro nas magnetitas obtidas pode ser explicada pelo processo de síntese. Por se tratar de uma síntese baseada em precipitação a possibilidade de formação de compostos intermediários é muito grande. Baseado nessa possibilidade pode ser afirmado que os baixos valores encontrados são atribuídos à formação de ferrihidrita ou mesmo de oxi-hidróxidos. O método de síntese aplicado apresenta uma particularidade a se considerada que, além de ter sido realizada em atmosfera livre, favorece a oxidação de Fe^{2+} . No entanto, pode ocorrer hidrólises devido à formação de gradientes de pH causadas pela adição de NaOH.

A literatura mostra que durante o processo de síntese por precipitação é acompanhado por um processo de desidratação. Durante a eliminação das moléculas de água, ocorre a formação de oxi-hidróxidos e desprotonação de OH causando um desbalanceamento de cargas. Para compensar na rede cristalina do óxido de ferro formado ocorrem redistribuição e migração de Fe^{3+} (CORNELL e SCHWERTMANN, 2006).

Tabela 3.1 - Composição química das magnetitas sintetizadas em percentagem. Ferro total (Fe_2O_3) obtido por volumetria e os substituintes Co e Ni por ICP-OES

Amostra	Fe_2O_3	CoO	NiO
Pura	86,49	-	-
Co 1	71,23	0,022	-
Co 2	63,92	0,036	-
Co 3	46,83	0,037	-
Ni 1	79,84	-	0,024
Ni 2	59,08	-	0,029
Ni 3	45,00	-	0,037

Outro aspecto, são as mudanças bruscas do valor de pH de ácido para básico (vice-versa). Em princípio, esse processo conduziria à geração de formas hidrolisadas o que tornaria difícil a reprodutibilidade dos resultados. Essa afirmação é válida quando se considera apenas a basicidade geral do meio reacional. As sínteses realizadas com NaOH a $1,5 \text{ mol L}^{-1}$ e NH_4OH a 25% observou-se que as magnetitas sintetizadas apresentavam reprodutibilidade de acordo com o valor de pH utilizado. Para magnetita substituída com Co os resultados foram reprodutíveis quando se utilizou NaOH, cujo valor de pH foi elevado em torno de 7,0-9,0. Para as magnetitas substituída por Ni os resultados foram reprodutíveis com o uso de NH_4OH tendo desta vez uma variação de pH de 9-12.

Em termos de substituição isomórfica verifica-se que o teores tanto de Co quanto de Ni são próximas. O teste *t*-pareado com $p = 0,6035$ mostra que as magnetitas contendo Co e Ni apresentam mesmo nível de substituição isomórfica. Esse resultado confirma a hipótese de igualdade obtida pelos parâmetros de rede. Portanto, o processo de síntese utilizado neste trabalho geram magnetitas com baixo grau de substituição isomórfica.

A Figura 3.4 mostra os EDS das amostras sintetizadas cujo principal resultado é o aumento do pico referente aos substituintes Co e Ni acompanhado pela redução do pico referente ao ferro. Como o processo de medida é realizado no cristal, aparecimentos de picos podem ser atribuídos à substituição isomórfica; ou seja, as magnetitas sintetizadas possuem em sua estrutura Co e Ni como substituintes. Nota-se na região de menor energia o aparecimento de diversos picos em função da

quantidade de substituintes adicionadas. Esse resultado pode ser explicado pela redução de tamanho de partícula e formação de oxi-hidróxidos no processo de síntese.

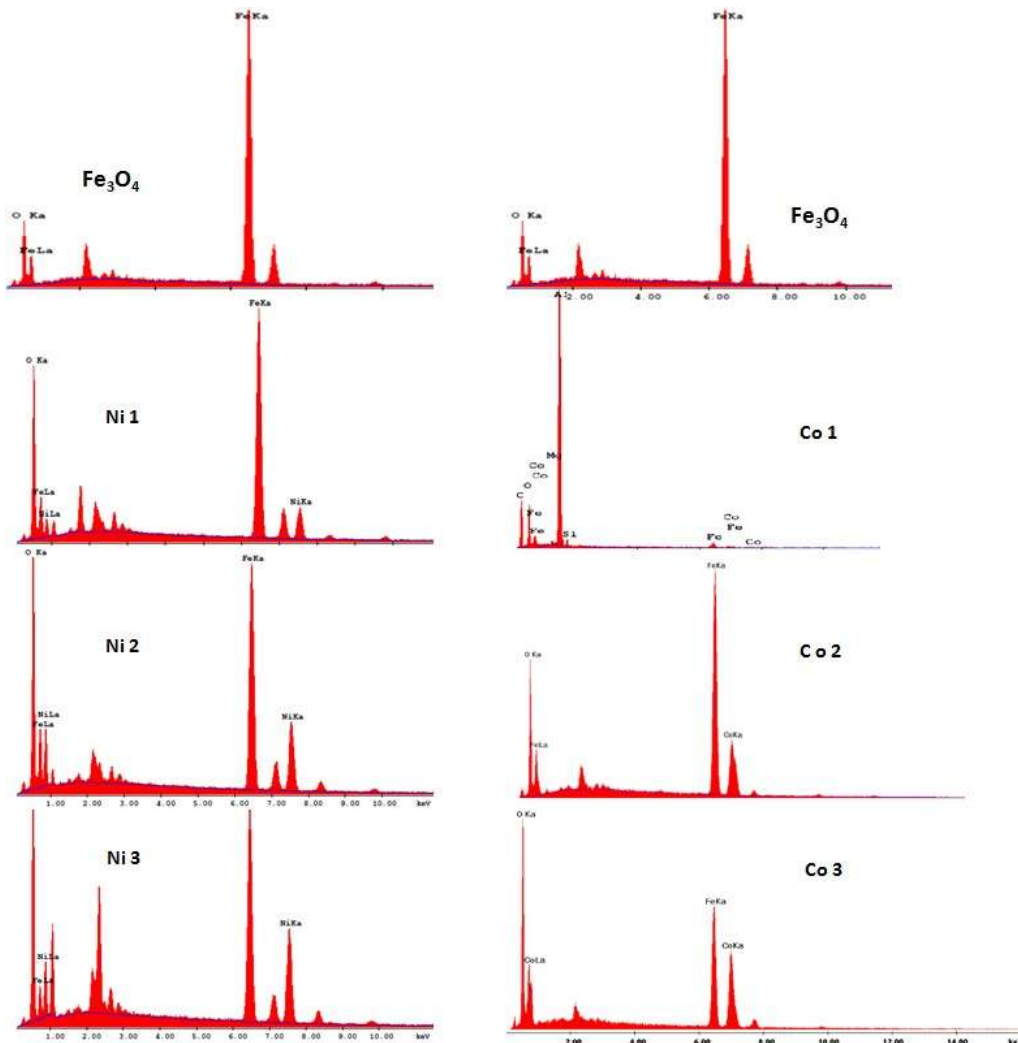
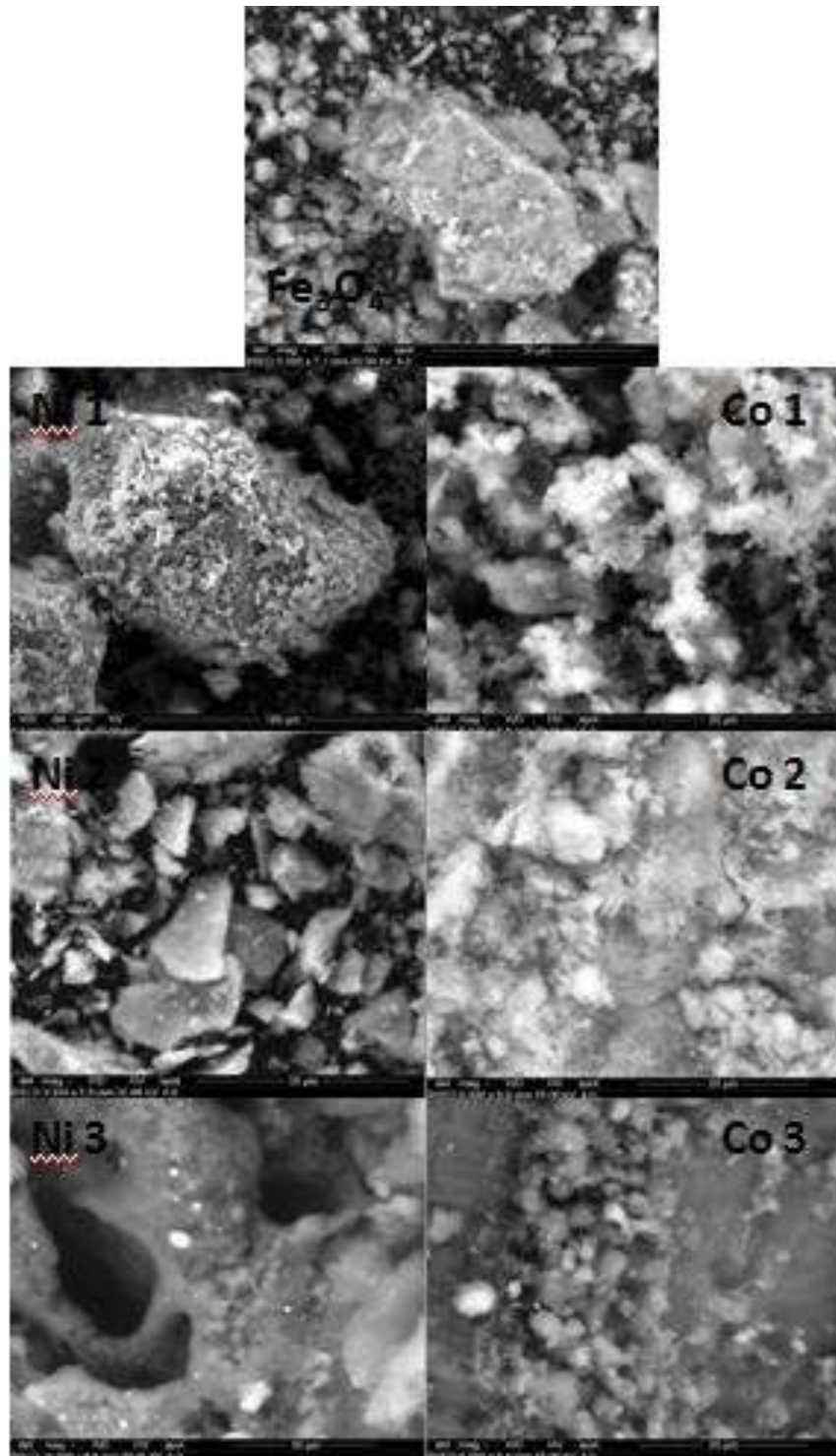


Figura 3.4 – EDS da Fe_3O_4 e das séries de Ni (Ni 1; Ni 2 ;Ni 3) e Co (Co 1; Co 2;Co 3).

MEV das nm puras e incorporadas ao óleo de copaíba

Os MEV das magnetitas são caracterizados por vários tipos e tamanhos de cristais tanto não incorporada (Figura 3.5) quanto incorporada ao óleo (Figura 3.6). Nas micrografias verifica-se alguns cristais plano (011), típicos de magnetita octaédrica. Por outro lado, a presença de cubos de magnetitas é marcante por toda a extensão da micrografia. Esse comportamento sugere que o processo de síntese gerou a formação de magnetitas com morfologias diferentes. Deve ser mencionado que a filtração em membranas $0,45 \mu\text{m}$ não foi capaz de eliminar e nem reduzir as agregações de NM suspensas. Esse observação pode ser comprovada na micrografia mostrada na

Figura 3.5.

Figura 3.5 – Micrografias da Fe_3O_4 e das séries de Ni (Ni 1; Ni 2; Ni 3) e Co (Co 1; Co 2; Co 3).

As micrografias foram tratadas com o software de domínio público ImageJ (RASBAND, 2015), que é um software para processamento e análise de imagens (Figura 3.6). A determinação da

área das partículas estudadas como sugerido por Hannickel et al.,(2002), cujas imagens transformadas para 8 bits e o tamanho de partículas analisadas. A área (nm^2), apresentada na Tabela 3.2, é caracterizada por uma redução a medidas que aumenta a quantidade dos substituintes isomórficos Ni e Co. Outra consideração é que o processo de síntese de magnetitas por coprecipitação produz uma distribuição de partículas constituída de partículas muito pequena a relativamente grandes. Todavia, o processo de filtração com a membrana 0,45 μm e a emulsão produzida com óleos de copaiba foi suficiente para formar agregados de magnetitas.

Tabela 3.2 – Área (nm^2) média das magnetitas/maghemitas sintetizadas obtidas do MEV

Magnetita	Média Área (nm^2)	Desvio-padrão
Não substituída	48	102,0
Ni1	29	140
Ni2	5	69
Ni3	2	27
Co1	15	34,5
Co2	2	62
Co3	2	63
Magnetita /Óleo		
	9	23
Ni1	-	-
Ni2	-	-
Ni3	-	-
Co1	19	31,2
Co2	73	40,3
Co3	6	27,1

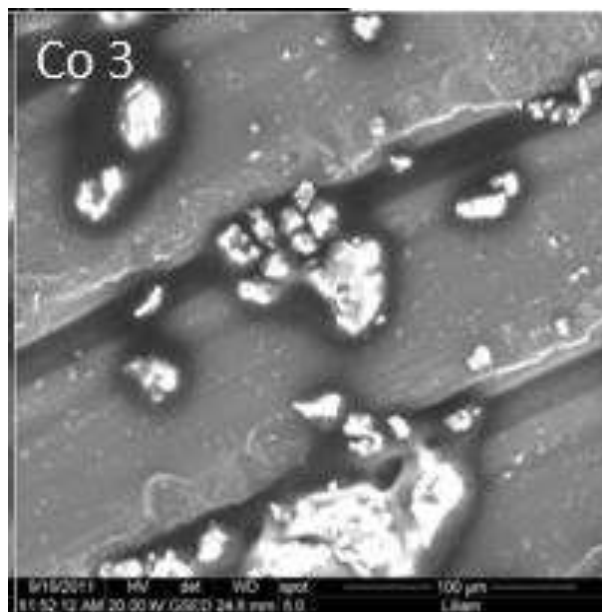


Figura 3.6 – Micrografia da amostra Co 3 em óleo de copaíba.

Espectroscopia Mössbauer das magnetitas no óleo de copaíba

Os espectros Mössbauer a 298K das séries de magnetitas substituídas por cobalto e níquel são destacadas por comportamentos diferentes à medida que aumenta a substituição isomórfica (Figura 3.7). Fica bastante evidente nos espectros Mössbauer que as magnéticas Co1 e Ni1 a existência de dois sextetos formados de magnetitas (Tabela 3). A medida que aumenta a substituição observa-se o aparecimento de um dubleto na parte central do espectro Mössbauer indicando claramente a formação de uma distribuição de partículas formadas por magnetitas com tamanhos diferentes. Neste ponto, o dubleto na área central já caracterizada a presença de partículas superparamagnéticas. O efeito superamagnético é mais evidente nas amostras Co3 e Ni3.

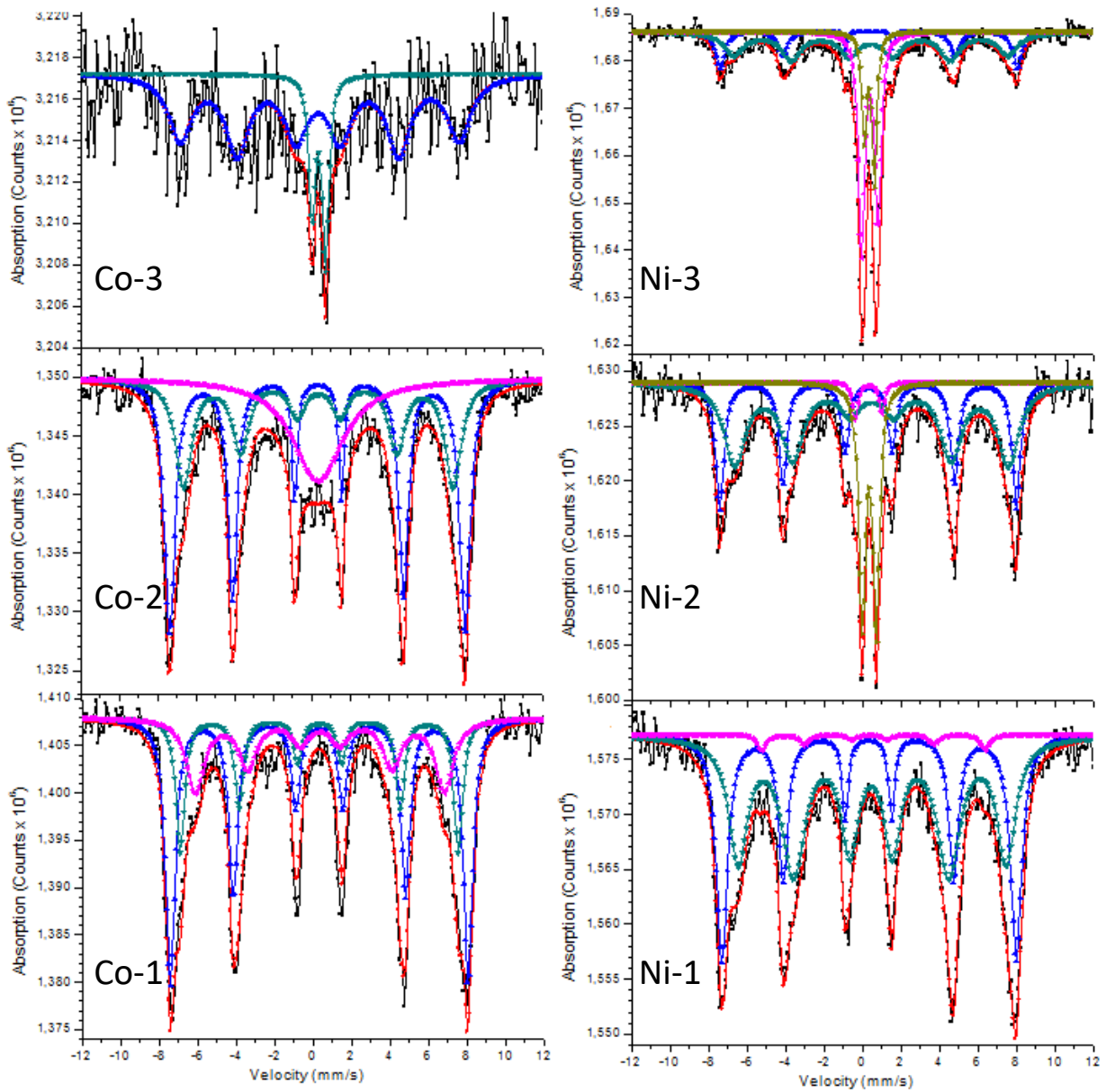


Figura 3.7 – Espectros Mössbauer a 298 K das amostras de NM substituídas por níquel e cobalto.

Tabela 3.3- Parâmetros obtidos dos espectros Mössbauer a 298 K.

Absorvedor	Parâmetros Mössbauer	Ni3	Ni1	Ni2	Co1	Co2	Co3
Fe ³⁺	AR (%)	15,4	37,1	30,1	49,8	46,8	81,6
	δ (mm s ⁻¹)	0,32(1)	0,32(1)	0,30(1)	0,32(1)	0,31(1)	0,38(8)
	B _{hf}	47,9(2)	47,5(1)	47,9(1)	48,1(1)	47,7 (1)	45,1(7)
	ϵ (mm s ⁻¹)	-0,01(3)	0,03(2)	-0,0(0,020)	-0,00(1)	-0,04(1)	0,09(15)
Fe ²⁺	Area (%)	38,3	60,6	48,8	23,7	30,5	
	δ (mm s ⁻¹)	0,42(4)	0,47(2)	0,48(3)	0,33 (1)	0,36 (2)	
	B _{hf}	44,3(7)	43,3(3)	44,2(4)	44,9(1)	43,6 (3)	
	ϵ (mm s ⁻¹)	0,01(7)	0,06(4)	-0,01(5)	-0,02 (2)	-0,02 (4)	
Fe ³⁺	Area (%)		2,3		26,5		
	δ (mm s ⁻¹)		0,43(10)		0,34 (3)		
	B _{hf}		36,1(7)		40,2 (3)		
	ϵ (mm s ⁻¹)		0,23(20)		0,00 (48)		
Fe ³⁺	Area (%)	31,4		2,3		22,7	18,4
	δ (mm s ⁻¹)	0,36(1)		0,30(5)		0,33(6)	0,37(3)
	Δ (mm s ⁻¹)	0,85(6)		1,38(12)		0,35(3)	0,70(5)
Fe ³⁺	Area (%)	15,0		18,8			
	δ (mm s ⁻¹)	0,35(1)		0,34(1)			
	Δ (mm s ⁻¹)	0,53(3)		0,73(2)			

AR = área relativa, δ = deslocamento isomérico, ϵ , Δ = desdobramento quadrupolar

Conclusão

A síntese realizada neste trabalho levou a formação de magnetita e de magnetita-maghemita de Cobalto (Co 3) e de magnetita-maghemita de Níquel (Ni 1), como demonstrado no DRX e pelo parâmetro de rede obtido. As outras fases de óxido de ferro (Co 1, Co 2, Ni 2 e Ni 3) com base nos parâmetros de rede são menores que o da maghemita portanto são inconclusivas ainda. As suspensões de óleo de copaíba com magnetita e com a série de cobalto qualitativamente se apresentaram estáveis com os óxidos de ferro ($< 0,45 \mu$) suspenso em solução.

Referências

- CALLERO, M., CHIAPPI, M., LAZARO-CARILLO, A., RODRÍGUEZ, M. J., CHICHÓN, F. J., CROSBIE-STANTON, K., PRINA-MELLO, A., VOLKOV, Y., VILLANUEVA, A., CARRASCOSA. Characterization of interaction of magnetic nanoparticles with breast cancer cells. **Journal of Nanobiotechnology**, 2015, 13, 1-16. DOI 10.1186/s12951-015-0073-9.
- CORNELL, R.; SCHWERTMANN, U. S. **The Iron Oxides- Structure, Properties, Reactions, Occurrence and Uses**. 2a. ed. Weinheim: [s.n.].
- GOMES, N.M; REZENDE, C.M; FONTES, S.P.; HOVELL A.M.C.; LANDGRAF R.G.; MATHEUS, M.E.; PINTO, A.C.; FERNANDES, P.D. Antineoplastic activity of Copaifera multijuga oil and fractions against ascitic and solid Ehrlich tumor. **Journal of Ethnopharmacology** 119 (2008) 179–184.
- GUTIÉRREZ, L., COSTO, R., GRÜTTNER, C., WESTPHAL, F., GEHRKE, N., HEINKE, D., FORNARA, A., PANKHURST, Q. A., JOHANSSON, C., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., MORALES, M. P. Synthesis methods to prepare single- and multi-core iron oxide nanoparticles for biomedical applications. **Dalton Transactions**, 2015, 44, 2943-2952. DOI: 10.1039/C4DT03013C.
- HANNICKEL, A., SILVA, M., BARROS, H., ALBUQUERQUE, M. Image J como ferramenta para medida da área de partículas de magnetita em três escalas nanométricas. **CIT**, v. 4, p. 16–26, 2002.
- HANSON, B. A. **ChemoSpec: Exploratory Chemometrics for Spectroscopy. R package version 4.1.15**, 2015. Disponível em: <github.com/bryanhanson/ChemoSpec>
- LI, L., JIANG, W., LUO, K., SONG, H., FANG LAN, F., WU, Y., ZHONGWEI GU, Z.. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for non-invasive stem cell labeling and tracking. **Theranostics**, v. 3, n. 8, p. 595–615, 2013.
- R CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing** Vienna, Austria R Foundation for Statistical Computing, , 2015. Disponível em: <<http://www.r-project.org/>>
- RASBAND, W. **Image J** National Institutes of Health, , 2015. Disponível em: <image.nih.gov/ij/index.html>
- REN, X., CHEN, H., YANG, V., SUN, D.. Iron oxide nanoparticle-based theranostics for cancer imaging and therapy. **Frontiers of Chemical Science and Engineering**, v. 8, n. 3, p. 253–264, 2014. DOI: 10.1007./s11705-014-1425-y
- SANT'ANNA, B.M. P.; FONTES, S.P. ; PINTO, A.P.; REZENDE, C.M. Characterization of Woody Odorant Contributors in Copaiba Oil (Copaifera multijuga Hayne). **J. Braz. Chem. Soc.**,

Vol. 18, No. 5, 984-989, 2007. DOI:10.1590/S0103-50532007000500016.

SHENG-NAN, S., CHAO, W., ZAN-ZAN, Z., YANG-LONG, H., VENKATRAMAN, S. S., ZHI-CHUAN, X. **Chinese Physics B**, 2014, 23(3), 037503.1-037503.19. DOI: 10.1088/1674-1056/23/3/037503.

STANICKI,D., VANDER ELST,L., MULLER,R-N.,LAURENT,S. Synthesis and processing of magnetic nanoparticles. **Current Opinion in Chemical Engineering**. 2015, 8:7–14. DOI:10.1016/j.coche.2015.01.003.

VEIGA, V. F.; PINTO, A. C. O gênero Copaifera L. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 273–286, 2002.

VENGSARKAR, P. S.; ROBERTS, C. B. Solid-stabilized emulsion formation using stearyl lactylate coated iron oxide nanoparticles. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 16, n. 10, p. 2627, 2014.

WU, Y., YANG, X., YI, X., LIU, Y., CHEN, Y., LIU, G., LI, R-W. Magnetic nanoparticle for biomedicine applications. **Jornal of Nanotechnology: Nanomedicine & Nanobiotechnology**, 2015,1, 1-7.

WU, Y. et al. Magnetic Nanoparticle for Biomedicine Applications.

Nanotechnology:Nanomedicine & Nanobiotechnology, v. 2, p. 003, 2015b.

ZHANG,F.,YU,S., HOU,G., XU,N., WU,Z., LU YUE,L. Miniemulsion-based assembly of iron oxide nanoparticles and synthesis of magnetic polymer nanospheres. **Colloid and Polymer Science**, v. 293, p. 1893–1902, 2015. DOI 10.1007/s00396-015-3585-9

Capítulo 4

4.0 Considerações finais

Muito embora, existam uma grande variedade de estudos sobre NM e suas funcionalizações com substâncias orgânicas e inorgânicas, novas formas necessitam ser exploradas, como no caso de sua associação com o óleo de copaíba, genuinamente amazônico, comprovadamente com propriedades antineoplásicas, no que se refere a geração de ferrofluido estável e viável para aplicações biomédicas.

As perspectivas são inúmeras, pois nessa pesquisa foram estudadas um grupamento apenas de amostras apontada pelo HCA e PCA dentre três grupamentos gerados. O que aponta novas chances de pesquisas ainda na série de Níquel e na de Cobalto. Sem mencionar o fato de novas incorporações isomórficas, até com um range maior para a série adotada e também o uso de outro gênero de copaífera. E tendendo a testes de biocompatibilidade.

Dentre as contribuições deste estudo está a comprovação da possibilidade de se sintetizar NM de diferentes tamanhos em atmosfera livre e o prolongamento de sua estabilidade pela incorporação de cátions isomórficos no retículo cristalino do óxido de ferro gerado.

Os resultados mostraram a formação de NM de diferentes tamanhos e que as adições de sais de Co e Ni causaram substituições isomórficas na magnetita, no qual foi possível observar uma redução no valor de parâmetro de rede em relação à magnetita não substituída. Isso significa que o processo de síntese conduz inicialmente a um processo de substituição isomórfica, no entanto, as adições subsequentes causaram redução do tamanho de partículas com pouco efeito sobre o parâmetro de rede, dado ao fato dos raios iônicos dos mesmos serem aproximados. Os espectros de Mossbauer confirmaram o superparagnetismo das magnetita-maghemitas, pela presença de dubletos na parte central do espectro, característica inerente de formação de NM. Observou-se que com o aumento da substituição isomórfica, houve um indicativo da formação de uma distribuição de partículas formadas por magnetita como evidenciado nas amostras de magnetita e de magnetita-

maghemita de Cobalto (Co 3) e de magnetita-maghemita de Niquel (Ni 1), como demonstrado no DRX e pelo parâmetro de rede obtido. As outras fases de óxido de ferro (Co 1, Co 2, Ni 2 e Ni 3) com base nos parâmetros de rede são menores que o da maghemita portanto são inconclusivas ainda. As suspensões de óleo de copaíba com magnetita e com a série de cobalto qualitativamente se apresentaram estáveis com os óxidos de ferro ($< 0,45 \mu$) suspenso em solução.