

RESSALVA

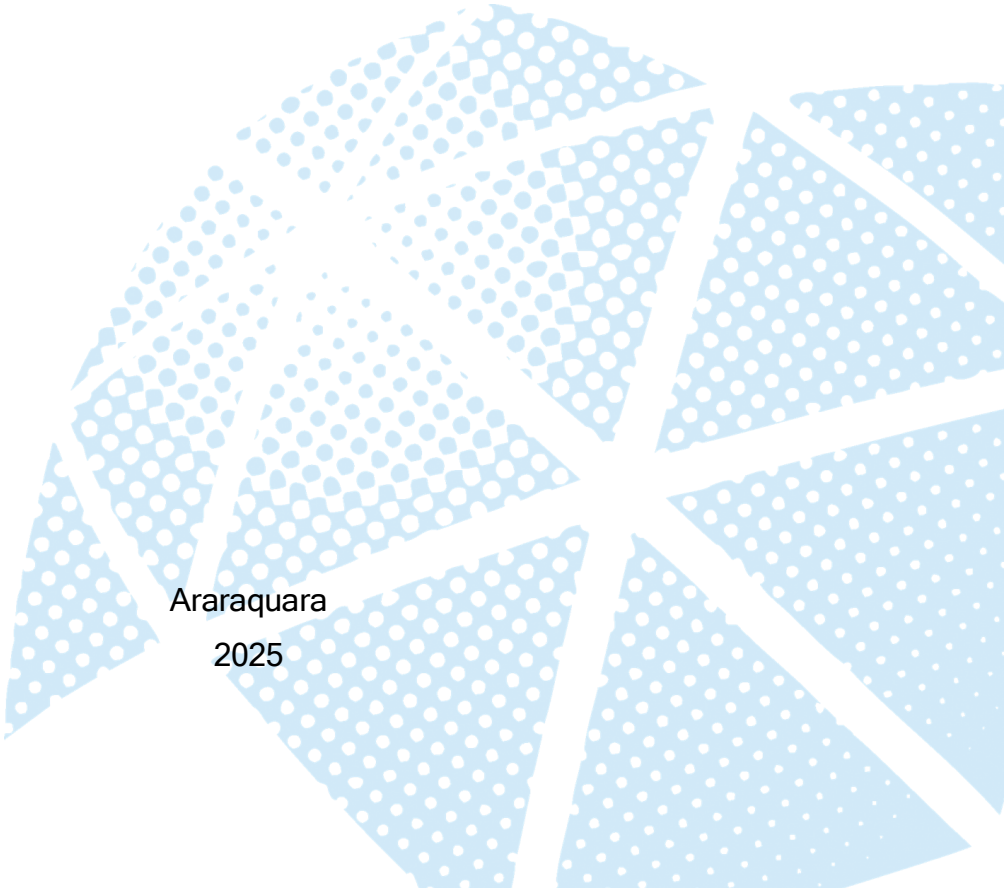
**Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
documento será
disponibilizado somente a
partir de 25/10/2026.**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Química - Câmpus de Araraquara

CAMILA BARBOSA LEAL DE OLIVEIRA

**SÍNTESE DE ÓXIDO DE GRAFENO COM NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA O TRATAMENTO POR HIPERtermia MAGNÉTICA DE CâNCER DE
PELE NÃO-MELANOMÁTICO**

Araraquara
2025



CAMILA BARBOSA LEAL DE OLIVEIRA

**SÍNTESE DE ÓXIDO DE GRAFENO COM NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA O TRATAMENTO POR HIPERTERMIA MAGNÉTICA DE CÂNCER DE
PELE NÃO-MELANOMÁTICO**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, para obtenção do título de Mestra em Química.

Área de Concentração: Química.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques

Araraquara

2025

O48s Oliveira, Camila Barbosa Leal de
Síntese de óxido de grafeno com nanopartículas magnéticas para o tratamento por hipertermia magnética de câncer de pele não-melanomático / Camila Barbosa Leal de Oliveira. --
Araraquara, 2025
81 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Rodrigo Fernando Costa Marques

1. Físico-química. 2. Óxido de grafeno. 3. Nanopartículas. 4. Materiais magneticos. 5. Pele câncer. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Síntese de óxido de grafeno com nanopartículas magnéticas para o tratamento por hipertermia magnética de câncer de pele não-melanomático"

AUTORA: CAMILA BARBOSA LEAL DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: RODRIGO FERNANDO COSTA MARQUES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Química, pela Comissão Examinadora:



46098924-29d9-4614
-854f-11f336813650
2025.10.30 16:22:55
-03'00"

Prof. Dr. RODRIGO FERNANDO COSTA MARQUES (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Documento assinado digitalmente

 **CELSO MOLINA**
Data: 30/10/2025 11:41:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. CELSO MOLINA (Participação Virtual)
IIstituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas (ICAQF), UNIFESP, Diadema

Documento assinado digitalmente

 **DANIEL FARINHA VALEZI**
Data: 30/10/2025 14:09:37-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. DANIEL FARINHA VALEZI (Participação Virtual)
Departamento de Física e Matemática / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Araraquara, 24 de outubro de 2025.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa desenvolve nanomateriais inovadores para terapia de câncer de pele não-melanoma via hipertermia magnética. Visa tratamento mais eficaz, direcionado e menos tóxico, promovendo saúde (ODS 3) e inovação tecnológica (ODS 9) com potencial econômico e social.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research develops innovative nanomaterials for non-melanoma skin cancer therapy via magnetic hyperthermia. It aims for more effective, targeted, and less toxic treatment, fostering health (SDG 3) and technological innovation (SDG 9) with economic and social potential.

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO	
	CAMILA BARBOSA LEAL DE OLIVEIRA 25/09/1996
Nacionalidade	Brasileira
Nome em citações bibliográficas:	Oliveira, C. B. L.
Endereço profissional	Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Campus de Araraquara Departamento de Química Analítica. Físico-Química e Inorgânica Rua Francisco Degni, 55 Quitandinha, Araraquara – SP CEP 14800-900
Currículo Lattes	http://lattes.cnpq.br/5209225014867614
ORCID	https://orcid.org/0009-0009-4499-2578
outro identificador	
FORMAÇÃO ACADÊMICA	
0000/9999	Bacharelado em Química Tecnológica Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA	
PARTICIPAÇÃO EM BANCAS E ORIENTAÇÕES	

Bancas de trabalhos de conclusão
Orientações
PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS
ConBraPa - Conferencia Brasileira de Planejamento Experimental e Análise de Dados, 2024, (Virtual). “<i>Síntese de óxido de grafeno com nanopartículas magnéticas para o tratamento por hipertermia magnética de cancer de pele não melanomático.</i>” 2024. (Participação em evento nacional com apresentação oral). Workshop Internacional Sustentare e Wipis, 2024, (Virtual). “<i>Síntese de nanopartículas de ZnO e ZnO Au e seu potencial em fotodegradação.</i>”, 2024. (Participação em evento internacional com apresentação de pôster).

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa.

RESUMO

O câncer de pele não melanoma (CPNM) representa um dos tipos mais prevalentes de câncer, com mais de 1,2 milhão de novos casos registrados em 2022, segundo a GLOBOCAN. Sua alta incidência e potencial para sequelas funcionais e estéticas, demandam novas abordagens terapêuticas mais precisas e menos invasivas. Para encontrar alternativas de terapias mais efetivas, direcionadas e econômicas investigam-se materiais biocompatíveis, estáveis, de baixo custo e com potencial terapêutico. Neste contexto, o óxido de grafeno (OG) surge como uma opção promissora, devido à sua biocompatibilidade, estabilidade, baixo custo e versatilidade de funcionalização como base para o desenvolvimento de materiais para aplicações biomédicas. Este trabalho explorou a síntese e funcionalização do óxido de grafeno com a adição de óxido de ferro magnético e ácido fólico para tratamento de CPNM por hipertermia magnética. O processo sintético para obtenção do óxido de grafeno utilizou o método de Hummers modificado, seguido pela incorporação de óxido de ferro magnético por coprecipitação. A funcionalização foi finalizada com a ligação covalente do ácido fólico à superfície das nanopartículas, empregando-se dois métodos distintos de acoplamento: um em meio não-aquoso via DCC/NHS/DMSO e outro em meio aquoso via EDC/NHS, conferindo ao material propriedades magnéticas, térmicas e biológicas conjugadas na mesma estrutura. A técnica de hipertermia magnética utiliza um campo magnético alternado para gerar calor local, que, por sua vez, produz radicais livres capazes de induzir a morte celular. O ácido fólico, conhecido por sua alta afinidade e especificidade para receptores de folato sobreexpressos na superfície das células cancerosas, direciona a entrega seletiva para o tratamento nas células afetadas. A caracterização dos materiais foi realizada por diversas técnicas, a fim de verificar as propriedades físico-químicas em cada etapa da fabricação. A espectroscopia RAMAN, UV/Vis e FTIR confirmaram a oxidação eficaz do grafite e a estrutura do óxido de grafeno. A difratometria de raios X (DRX) e a microscopia eletrônica de varredura (MEV) confirmaram a presença e morfologia das nanopartículas esféricas de óxido de ferro, bem como, com análises adicionais, atestaram o caráter magnético das folhas de óxido de grafeno. Estas técnicas e métodos de análise também confirmam a modificação e funcionalização da superfície do material com grupos aminossilanos, garantindo a incorporação covalente do ácido fólico. Adicionalmente, a caracterização citológica foi realizada para avaliar a viabilidade celular dos nanomateriais. Os resultados obtidos validam a eficiência do método de síntese e a funcionalização dos materiais, comprovando que a rota sintética estabelecida permite a obtenção de nanopartículas de óxido de grafeno magnético (OGM) e suas variantes funcionais (OGMAF) com as propriedades desejadas para a aplicação em benefício das terapias de hipertermia magnética. A combinação de propriedades magnéticas, capacidade de direcionamento específico e biocompatibilidade do OGMAF sugere seu potencial como estratégia promissora e bem caracterizada para terapias inovadoras no tratamento de CPNM.

Palavras-chave: Nanopartículas, Óxido de grafeno, Magnético, Câncer de pele não melanoma, Funcionalização, Caracterização.

ABSTRACT

Non-melanoma skin cancer (NMSC) is one of the most prevalent types of cancer, with more than 1.2 million new cases reported in 2022, according to GLOBOCAN. Its high incidence and potential for functional and aesthetic sequelae require new, more precise, and less invasive therapeutic approaches. To find more effective, targeted, and cost-effective therapeutic alternatives, biocompatible, stable, low-cost materials with therapeutic potential are being investigated. In this context, graphene oxide (GO) emerges as a promising option due to its biocompatibility, stability, low cost, and versatility of functionalization as a basis for the development of materials for biomedical applications. This work explored the synthesis and functionalization of graphene oxide with the addition of magnetic iron oxide and folic acid for the treatment of NMSC using magnetic hyperthermia. The synthetic process to obtain graphene oxide used the modified Hummers method, followed by the incorporation of magnetic iron oxide by coprecipitation. Functionalization was completed by covalently attaching folic acid to the nanoparticle surface using two distinct coupling methods: one in a non-aqueous medium via DCC/NHS/DMSO and the other in an aqueous medium via EDC/NHS, conferring magnetic, thermal, and biological properties to the material combined in a single structure. The magnetic hyperthermia technique uses an alternating magnetic field to generate local heat, which in turn produces free radicals capable of inducing cell death. Folic acid, known for its high affinity and specificity for folate receptors overexpressed on the surface of cancer cells, directs selective delivery of the treatment to the affected cells. Material characterization was performed using several techniques to verify the physicochemical properties at each stage of fabrication. RAMAN spectroscopy, UV/Vis, and FTIR confirmed the effective oxidation of graphite and the structure of graphene oxide. X-ray diffractometry (XRD) and scanning electron microscopy (SEM) confirmed the presence and morphology of spherical iron oxide nanoparticles, and, with additional analyses, confirmed the magnetic nature of the graphene oxide sheets. These analytical techniques and methods also confirmed the modification and functionalization of the material's surface with aminosilane groups, ensuring the covalent incorporation of folic acid. Additionally, cytological characterization was performed to assess the cellular viability of the nanomaterials. The results obtained validate the efficiency of the synthesis method and the functionalization of the materials, demonstrating that the established synthetic route allows the production of magnetic graphene oxide (MGO) nanoparticles and their functional variants (MGOFAs) with the desired properties for application in magnetic hyperthermia therapies. The combination of magnetic properties, specific targeting capacity, and biocompatibility of MGOFAs suggests its potential as a promising and well-characterized strategy for innovative therapies in the treatment of NMSC.

Keywords: Nanoparticles; Graphene oxide; Magnetic; Non-melanoma skin cancer; Functionalization; Characterization.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Regra ABCDE para ajuda na identificação do câncer de pele melanoma.....	27
Figura 2 –	Esquema de relaxação de Neél e Brown.....	29
Figura 3 –	Estrutura de óxido de grafeno.....	30
Figura 4 –	Estrutura do ácido fólico.....	33
Figura 5 –	Esquematização da síntese do óxido de grafeno	37
Figura 6 –	Rota sintética do óxido de grafeno e representação do espaçamento entre camadas: grafite, óxido de grafite e óxido de grafeno	38
Figura 7 –	Esquematização da síntese do óxido de grafeno magnético funcionalizado com APTES (OGMf)	41
Figura 8 –	Processo de síntese do óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico pelo método 1 (OGMAF-1)	42
Figura 9 –	Processo de síntese do óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico pelo método 2 (OGMAF-2)	44
Figura 10 –	Difratogramas de raios X de grafite e óxido de grafeno (OG)	49
Figura 11 –	Espectro RAMAN do grafite e óxido de grafeno (OG)	51
Figura 12 –	Espectroscopia de Infravermelho do óxido de grafeno (OG)	52
Figura 13 –	Análise termogravimétrica do óxido de grafeno (OG)	53
Figura 14 –	Micrografias tratadas do óxido de grafeno (OG) com aproximações de 100nm e 1µm.....	54
Figura 15 –	Dispersão coloidal do óxido de grafeno magnético (OGM) em solução de hidróxido de amônio: A) ausência de campo magnético externo e B) com campo magnético.....	55
Figura 16 –	Difratometria de Raios X do óxido de grafeno (OG) e óxido de grafeno magnético (OGM)	56
Figura 17 –	Espectro RAMAN do óxido de grafeno (OG) e óxido de grafeno magnético (OGM) e suas deconvoluções dos picos D e G.....	58
Figura 18 –	Espectroscopia no infravermelho do óxido de grafeno (OG) e óxido de grafeno magnético (OGM)	58
Figura 19 –	Análise termogravimétrica do óxido de grafeno (OG) e óxido de grafeno magnético (OGM)	60

Figura 20 –	Micrografias tratadas do óxido de grafeno magnético (OGM) com aproximações de 100nm e 1µm	61
Figura 21 –	Difratogramas de raios X de óxido de grafeno magnético (OGM), óxido de grafeno magnético funcionalizado com APTES (OGMf), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 1 (OGMAF-1) e óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 2 (OGMAF-2)	63
Figura 22 –	Espectros na região do Infravermelho do óxido de grafeno (OG), óxido de grafeno magnético (OGM), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 1 (OGMAF-1) e óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 2 (OGMAF-2)	65
Figura 23 –	Análise termogravimétrica das amostras de óxido de grafeno (OG), óxido de grafeno magnético (OGM), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 1 (OGMAF-1) e óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 2 (OGMAF-2)	66
Figura 24 –	Espectros Raman da amostra de óxido de grafeno magnético (OGM), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 1 (OGMAF-1), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 2 (OGMAF-2) e deconvoluções dos picos D e G.	67
Figura 25 –	Espectro na região Uv-Vis de óxido de grafeno (OG), ácido fólico (AF), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 1 (OGMAF-1) e óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 2 (OGMAF-2)	69
Figura 26 –	Hipertermia magnética do óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 1 (OGMAF-1) e óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 2 (OGMAF-2)	70
Figura 27 –	Micrografias tratadas do óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico com aproximações de 100nm e 1µm	71
Figura 28 –	Avaliação da viabilidade celular <i>in vitro</i> em fibroblastos humanos (HDFn) (A) após 24 horas de exposição à OG-M (5 µg.mL ⁻¹), OG-M-	

AF1 (1, 2,5 e 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) e OG-M-AF2 (1, 2,5 e 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) em
comparação ao grupo controle (C -) (B). 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Atribuições dos sinais de absorção na região do infravermelho para o óxido de grafeno (OG).....	52
Tabela 2 –	Atribuições dos sinais de absorção na região do infravermelho para o óxido de grafeno (OG) e óxido de grafeno magnético (OGM)	59
Tabela 3 –	Atribuições dos sinais de absorção na região do infravermelho para o óxido de grafeno magnético funcionalizado com APTES (OGMf), óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico — método 1 (OGMAF-1) e óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico – método 2 (OGMAF-2)	64

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Chemical Society
AF	Ácido Fólico
AMF	Campo Magnético Alternado
APTES	3-aminopropiltrietoxissilano
C-	Controle Negativo
C+	Controle Positivo
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DCC	Diciclohexancarboxiimida
DNCs	Doenças Não Comunicáveis
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DRX	Difratometria de Raios X
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
HDFn	Fibroblastos Dérmicos Humanos Neonatais
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IQ	Instituto de Química (UNESP)
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
MEV-FEG	Microscopia Eletrônica de Varredura de Alta Resolução
MRI	Imagem por Ressonância Magnética
NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer
NHS	N-hidroxisulfosuccinimida
ODS	Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
OG	Óxido de Grafeno
OGMf	Óxido de Grafeno Magnético com 3-aminopropiltrietoxissilano
OGMAF-1	Óxido de Grafeno Magnético Funcionalizado com Ácido Fólico (Método 1)
OGMAF-2	Óxido de Grafeno Magnético Funcionalizado com Ácido Fólico (Método 2)

OGM	Óxido de Grafeno Magnético
PROPG	Pró-Reitoria de Pós-Graduação (UNESP)
RF	Receptor de Folato
RM	Ressonância Magnética
RNA	Ácido Ribonucleico
SBQ	Sociedade Brasileira de Química
TGA	Análise Termogravimétrica
UNESP	Universidade Estadual Paulista
UV/Vis	Espectroscopia Ultravioleta/Visível

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Graus Celsius
Å	Ångström
kA·m ⁻¹	Quiloampere por metro
kHz	Quilohertz
nm	Nanômetro
µm	Micrômetro
sp ²	Hibridização sp ²
sp ³	Hibridização sp ³
ν	Frequência / Vibrações de Estiramento
ωD/ω	Razão das larguras à meia altura do pico D e G
G ω	Ômega
ID/IG	Razão da Intensidade das Bandas D e G
δ	Vibrações de Deformação
θ	Teta, ângulo de Bragg

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	25
2.1 CÂNCER DE PELE.....	25
2.2 TERAPIA POR HIPERTERMIA MAGNÉTICA (THM)	27
2.3 ÓXIDO DE GRAFENO	30
2.4 NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO MAGNÉTICAS.....	31
2.5 ÁCIDO FÓLICO.....	32
2.6 TOXICIDADE DE NANOMATERIAIS E VIABILIDADE CELULAR.....	34
3 OBJETIVOS.....	35
3.1 OBJETIVO GERAL	35
3.1.1 Objetivos Específicos.....	35
4 METODOLOGIA.....	36
4.1 SÍNTESE DO ÓXIDO DE GRAFENO (OG)	36
4.2 SÍNTESE DO ÓXIDO DE GRAFENO MAGNÉTICO (OGM)	39
4.3 SÍNTESE DO ÓXIDO DE GRAFENO MAGNÉTICO FUNCIONALIZADO COM ÁCIDO FÓLICO (OGMAF)	40
4.3.1 Síntese do óxido de grafeno magnético funcionalizado com 3- aminopropiltietoxisil (OGMf)	40
4.3.2 Síntese do óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico utilizando o método 1 (OGMAF-1).....	41
4.3.3 Síntese do óxido de grafeno magnético funcionalizado com ácido fólico utilizando o método 2 (OGMAF-2)	43
4.4 CARACTERIZAÇÕES	45
4.4.1 Espectroscopia Raman.....	45
4.4.2 Espectroscopia UV-Vis	45
4.4.3 Difractometria de Raios X.....	45
4.4.4 Espectroscopia no Infravermelho.....	46
4.4.5 Microscopia de Varredura Eletrônica de Alta Resolução (MEV-FEG).....	46
4.4.6 Análise Termogravimétrica (TGA).....	46
4.4.7 Campo Magnético Alternado	46
4.5 ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR.....	47

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1 CARACTERIZAÇÕES	49
5.1.1 Óxido de grafeno (OG)	49
5.1.2 Magnetização do óxido de grafeno com óxido de ferro (OGM)	54
5.1.3 Funcionalização do óxido de grafeno magnético com ácido fólico (OGMAF)...	62
5.2 ENSAIO DE VIABILIDADE CELULAR.....	72
6 CONCLUSÃO.....	74
REFERÊNCIAS	65

1 INTRODUÇÃO

O termo câncer engloba um grupo de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado e pela proliferação de células anormais, constituindo um dos maiores desafios da saúde global. Essas enfermidades resultam em uma alteração das propriedades normais das células, desencadeada por uma série de eventos moleculares em diversas regiões no organismo vivo. Nas células alteradas, o controle natural sistêmico que impede seu crescimento excessivo é inibido. Portanto, a célula invade outros tecidos causando sua disseminação, pois não mais necessita de sinais específicos para induzir o crescimento e divisão celular. Estas mudanças, impulsionadas por mutações genéticas, levam a novas características celulares hereditárias, como a formação de novas estruturas anômalas, a diminuição da adesão celular e a produção de novas enzimas alteradas¹. Tais mutações tendem a se acumular com o passar do tempo e acarretam anormalidades adicionais, o que pode resultar na morte celular ou fazer com que a célula ganhe vantagem seletiva, que precede o aumento na rapidez da multiplicação dessas células cancerosas. Se estas permanecem em seu local de origem, são denominadas de benignas; se invadem outros tecidos, são chamadas de malignas, podendo apresentar metástase e enviar células cancerígenas a sítios distantes no corpo onde novos tumores podem se formar².

Em uma visão global, pela *World Health Statistics*, em 2025 as doenças não comunicáveis (DNCs), que incluem principalmente cânceres, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas e diabetes, continuam sendo um desafio para a saúde global. Dados de 2021 mostram que as DNCs são responsáveis por cerca de 18 milhões de mortes prematuras, de pessoas com menos de 70 anos, representando mais da metade dos óbitos nessa faixa etária. Dentre estas mortes, estatísticas mostram que os números seguem em ascensão devido ao crescimento e envelhecimento populacional. O mundo ainda está longe de atingir as metas estabelecidas pelos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), de redução de morte prematuras por um terço³. Seguindo em perspectiva de doenças não comunicáveis (DNCs), o câncer se destaca como uma doença de saúde pública de grande impacto mundial. A pesquisa realizada pelo projeto *GLOBOCAN* em 2022, revelou quase 20 milhões de novos casos e cerca de 9,7 milhões de óbitos por câncer em todo o mundo. Verificou-se que 62,9% dos casos novos e 71,6% dos óbitos estão notavelmente concentradas em regiões em desenvolvimento como Ásia, América

Latina, Caribe e África, que englobam a maioria dos países em desenvolvimento. Em especial o câncer de pele ganha destaque pela sua alta incidência em todas as populações, apresentando-se em forma de melanoma, mais raro e agressivo, e de ausência de melanoma ou não-melanoma. Em 2022, na última pesquisa mundial, foram registrados mais de 1,2 milhões de novos casos de câncer de pele não-melanoma (NMSC) e quase 70 mil óbitos, colocando o NMSC em 5º lugar como o câncer mais incidente globalmente. Em comparação, o melanoma de pele registrou cerca de 332 mil casos e cerca de 59 mil óbitos, figurando como o 17º em termos de incidência⁴.

Com um olhar local, em uma estimativa de incidência do câncer no Brasil pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), publicada e embasada em dados trienais sobre a incidência de câncer no país, foram disponibilizadas as estimativas 2023. No contexto brasileiro, o número de novos casos de câncer por ano corresponderá a 704 mil, sendo 220 mil destes casos correspondentes aos de pele não melanoma. Onde, em distribuição geográfica não homogênea devido a vários fatores, 70% dessa incidência se concentra nas Regiões Sul e Sudeste⁵. Ainda segundo o Inca, especificamente por meio de seu Atlas de Mortalidade por câncer, atualizado regularmente com base no Sistema de Informações de Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, o compilado de dados mostrou o número de óbitos para o Brasil. Em 2021, para ambos os sexos e todas as idades, o câncer, englobando todas as neoplasias malignas de localizações diversas, foi responsável por cerca de 260 mil óbitos por causa conhecida registrados. Sendo destas, mais de 3,3 mil causados pelo câncer de pele não-melanoma (e 2164 de câncer de pele melanoma)⁶. O principal fator de risco para todos os tipos de câncer de pele é a exposição excessiva à radiação solar, principalmente à radiação ultravioleta. Esse dano induz lesões no DNA e é cumulativo, sendo que para seu desenvolvimento a idade, o sexo e a susceptibilidade individual também são fatores associados importantes. Se os tumores forem diagnosticados e tratados de forma precoce e adequada, em sua fase inicial, haverá um bom prognóstico, porém este pode piorar se os melanomas forem diagnosticados em fase avançada ou de metástase. No Brasil, o câncer de pele não melanoma é o mais frequente, o que reforça sua relevância como um alvo prioritário para inovações no tratamento oncológico⁵.

É necessário enfatizar que o câncer tem caráter múltiplo, o qual pode se manifestar com diversidade de sintomas e por isso apresenta taxas distintas de

mortalidade para cada caso. Por suas peculiaridades há inúmeras maneiras pelas quais esta doença pode ser abordada de forma a obter terapias e prevenções específicas. Os diagnósticos, exames, assistência e tratamentos de alta qualidade, complexidade e tecnologia exigem pesquisas e investimento constantes, que levam à melhoria na saúde preventiva e a exames modernos e tratamentos mais efetivos para o desenvolvimento científico que beneficie a saúde pública ⁷. Há diferentes pesquisas que abordam o tema, mas em especial o rápido desenvolvimento da medicina e da terapia direcionada com enfoque em nanomateriais promoveu o surgimento e avanço de diversos nanosistemas com diferentes composições e morfologias para otimização de biosensores, diagnóstico por imagem e terapias para diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de pele ^{8,9}.

Com a finalidade de se oferecer opções de melhores e mais econômicas alternativas ao tratamento de câncer, buscam-se materiais biocompatíveis, estáveis, de baixo custo e com potencial terapêutico. Com estas características em mente foi escolhido o óxido de grafeno (OG) como a base a ser funcionalizada. Este possui propriedades físico-químicas interessantes, tais como ser um material atóxico, hidrofílico, capaz de absorver luz e com boa estabilidade térmica, além de apresentar excelente condutividade térmica, permitindo que o material se aqueça ao longo de toda sua superfície de forma homogênea. Sendo esta uma propriedade considerável para certas aplicações terapêuticas, como no caso da hipertermia induzida, que trata os tumores cancerígenos com o aquecimento controlado. Também possui em sua superfície grupos funcionais como hidroxil, epóxi e carboxil que viabilizam sua funcionalização^{10,11}. Por estes motivos é um material que vem despertando interesse na última década e, portanto, sendo desenvolvido de maneira promissora com objetivo de satisfazer aplicações biomédicas diversas, especialmente no tratamento de câncer ^{59,60}. A síntese de OG mais conhecida atualmente é a do método de Hummers e Offman, o método original utiliza H_2SO_4 e $NaNO_3$ que se interpõem entre as folhas de grafite posteriormente oxidadas pela adição de $KMnO_4$. Este método foi modificado para a remoção do $NaNO_3$, pois este forma os gases tóxicos NO_2 e N_2O_4 durante a síntese. Embora esta modificação evite a formação de gases tóxicos, a rota com H_2SO_4 ainda gera gases de enxofre tóxicos, requerendo atenção especial à ventilação e segurança ^{12,13,32}.

Os constantes estudos baseados em sua funcionalização mostram diversos nanosistemas a base de OG, empregando diferentes tipos de compostos tal como

metais, óxidos metálicos, sílicas, ampla gama de polímeros, nanopartículas fluorescentes entre outros^{14-18,21,61}. Estes compostos incorporados ao óxido de grafeno podem agregar propriedades biológicas ou oferecer novas perspectivas para aplicações, abrangendo diferentes composições, funcionalizações, estruturas e métodos para síntese a fim de obter aplicações biomédicas versáteis e multifuncionais.

As propriedades teranósticas desses nanosistemas a base de OG já são exploradas para diagnóstico por imagem guiada, diversas terapias fotônicas, quimioterapias, biosensores e diversas outras^{19,22}. Com o objetivo de aumentar seus efeitos teranósticos são também realizados estudos que analisam o óxido de ferro e sua atuação junto ao OG. As nanopartículas superparamagnéticas vem sendo amplamente exploradas mostrando diversas rotas sintéticas, de maneira a ser empregadas em pesquisas científicas e também atuar em diferentes aplicações tecnológicas como: aplicações biossensíveis, aplicações médicas, entrega direcionada de fármacos, como agentes de contraste em ressonância magnética (MRI), tintas magnéticas para impressão a jato, reparo de tecidos, imunoensaio, remoção de impurezas de produtos biológicos fluidos, hipertermia, administração de drogas e separação celular entre outros^{20,23}.

Dessas aplicações tecnológicas na área médica alguns tratamentos de câncer vêm ganhando visibilidade. Destes se destaca a terapia por hipertermia magnética, uma terapia térmica que se baseia no emprego de campos eletromagnéticos alternados. No caso do tratamento de câncer, empregam-se as nanopartículas magnéticas, que podem ser guiadas por um campo magnético, sendo que atualmente não se observam contraindicações para humanos, exceto aqueles pacientes com materiais magnetizáveis no corpo, como dispositivos médicos com bateria ou materiais metálicos^{24,27}. Também podem ser detectadas utilizando imagem por ressonância magnética (MRI) e liberar calor por sua exposição a um campo magnético alternado (AMF), onde também geram radicais livres. Essa geração de radicais, como as espécies reativas de oxigênio, é catalisada pelos íons de ferro das nanopartículas (reação tipo Fenton) e intensificada pelo aquecimento local, que acelera essas reações e aumenta o estresse oxidativo. Estes dois fatores (o calor e os radicais livres) são cruciais para a citotoxicidade e destruição do tumor, explorando a maior sensibilidade das células cancerígenas^{19,28,33,63}. A utilização dessas técnicas permite carregar, liberar e em alguns casos ativar, de maneira controlada, os compostos

6 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados comprovam a obtenção dos produtos OG, OGM, OGMAF-1 e OGMAF -2, assim estabelecendo uma rota padrão para a síntese. As quais foram propostas, ajustadas e modificadas a partir do estudo prático dos métodos e rotas sintéticas disponíveis na literatura. Para formação do óxido de grafeno foi utilizado o método de Hummers modificado, este se mostra eficiente através dos dados característicos apresentados nos espectros Raman, UV/Vis, infravermelho que mostram a efetiva oxidação do grafite. Sua estrutura foi confirmada pelos difratogramas de raios X e termogravimetrias, e sua morfologia pelas micrografias da microscopia eletrônica de varredura, que também evidenciam a obtenção e forma das nanopartículas esféricas de óxido de ferro, dando caráter magnético às folhas de óxido de grafeno a partir do método de coprecipitação. Estas técnicas e métodos de análise são utilizados também para atestar a funcionalização da superfície do óxido de grafeno magnético, modificada com grupos aminosilanos possibilitando a incorporação por ligação covalente ao ácido fólico. Ensaios de viabilidade celular em HDFn demonstram ausência de citotoxicidade, indicando excelente biocompatibilidade inicial. Testes de hipertermia magnética comprovaram o potencial termogênico do produto final. A combinação de propriedades magnéticas, de direcionamento específico e de biocompatibilidade do material desenvolvido sugere um potencial promissor para futuras pesquisas e para sua aplicação terapêutica no tratamento de câncer de pele não-melanomático.

REFERÊNCIAS

1. DOES, A.; THIEL, T.; JOHNSON, N. Rediscovering biology: molecular to global perspectives. Annenberg learner, Washington, 2003.
2. AMERICAN CANCER SOCIETY; Cancer Facts and Figures. 2017.
3. World Health Organization. *World health statistics 2025: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. Geneva: World Health Organization; 2025.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer factsheets*. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en/factsheets-cancers>. Acesso em: 2025
5. Instituto Nacional de Câncer (INCA). *Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro, RJ: INCA, 2022.
6. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Atlas de Mortalidade por Câncer. Dados de 2021. Disponível em: www.inca.gov.br. Acessado em: 2025.
7. AKHAVAN, Omid; GHADERI, Elham. Graphene nanomesh promises extremely efficient in vivo photothermal therapy. *Small*, v. 9, n. 21, p. 3593-3601, 2013.
8. ZHOU, Y.; JING, X.; CHEN, Y. Material chemistry of graphene oxide-based nanocomposites for theranostic nanomedicine. *Journal of Materials Chemistry B*, v. 5, n. 32, p. 6451-6470, 2017.
9. PATRA, J.K. et al. Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of Nanobiotechnology*, 2018.
10. PARK, Young Ho; PARK, Sung Young; IN, Insik. Direct noncovalent conjugation of folic acid on reduced graphene oxide as anticancer drug carrier. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, v. 30, p. 190-196, 2015.
11. GOENKA, Sumit; SANT, Vinayak; SANT, Shilpa. Graphene-based nanomaterials for drug delivery and tissue engineering. **Journal of Controlled Release**, v. 173, p. 75-88, 2014.
12. MORNET, Stéphane et al. Magnetic nanoparticle design for medical diagnosis and therapy. *Journal of Materials Chemistry*, v. 14, n. 14, p. 2161-2175, 2004.
13. YADAV, Sandeep et al. An update on graphene oxide: applications and toxicity. **ACS omega**, v. 7, n. 40, p. 35387-35445, 2022.
14. ALPHANDERY, Edouard et al. Chains of magnetosomes extracted from AMB-1 magnetotactic bacteria for application in alternative magnetic field cancer therapy. *ACS nano*, v. 5, n. 8, p. 6279-6296, 2011.

15. LAURENT, S. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations and biological applications. *Chemical Reviews*, v. 108, p. 2064-2110, 2007.
16. WU, H. et al. Control on the formation of Fe₃O₄ nanoparticles on chemically reduced graphene oxide surfaces. *CrystEngComm*, v. 14, p. 499-504, 2012.
17. SHEN, J. et al. One step synthesis of graphene oxide-magnetic nanoparticle composite. *The Journal of Physical Chemistry C*, v. 114, p. 1498-1503, 2010.
18. ZHANG, Jiawen et al. Poly (acrylic acid) functionalized magnetic graphene oxide nanocomposite for removal of methylene blue. *RSC Advances*, v. 5, n. 41, p. 32272-32282, 2015.
19. WYDRA, Robert J. et al. Accelerated generation of free radicals by iron oxide nanoparticles in the presence of an alternating magnetic field. *RSC advances*, v. 5, n. 24, p. 18888-18893, 2015.
20. HUANG, W. H.; Liauh, T. C.; Review: Therapeutic Applications of Heat in Cancer Therapy. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 2011.
21. PRIYADARSINI, Subhashree et al. Graphene and graphene oxide as nanomaterials for medicine and biology application. **Journal of Nanostructure in Chemistry**, v. 8, n. 2, p. 123-137, 2018.
22. QUAGLIARINI, Erica et al. The influence of protein corona on Graphene Oxide: implications for biomedical theranostics. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 21, n. 1, p. 267, 2023.
23. MAURO, Nicolò et al. Functionalization of metal and carbon nanoparticles with potential in cancer theranostics. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3085, 2021.24.
24. GUPTA, Ajay Kumar; GUPTA, Mona. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, v. 26, n. 18, p. 3995-4021, 2005.
25. Zarbin A. J. G; Oliveira M. M. Nanoestruturas de carbono (nanotubos, grafeno): Quo Vadis?. *Química Nova* vol.36 no.10 São Paulo, 2013.
26. HUMMERS, W. S. Jr.; Offerman, R. E. Preparation of graphitic oxide. *Journal of the American Chemical Society*, v. 80, p. 1339, 1958.
27. BEKOVIĆ, Miloš et al. Magnetic nanoparticles as mediators for magnetic hyperthermia therapy applications: A status review. **Applied Sciences**, v. 13, n. 17, p. 9548, 2023.

28. BEOLA, Lilianne et al. Dual role of magnetic nanoparticles as intracellular hotspots and extracellular matrix disruptors triggered by magnetic hyperthermia in 3D cell culture models. **ACS applied materials & interfaces**, v. 10, n. 51, p. 44301-44313, 2018.
29. Ramdas, B. et al. Emerging Frontiers and future Directions in nanomedicine: A comprehensive review. *International Journal of Current Research in Physiology and Pharmacology*, v. 8, Issue 1, 2024.
30. RUBIA-RODRÍGUEZ, I. et al. Whither magnetic hyperthermia? A tentative roadmap. *Materials*, v. 14, n. 4, p. 706, 2021.
31. PHILIP, John. Magnetic nanofluids (Ferrofluids): Recent advances, applications, challenges, and future directions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 311, p. 102810, 2023.
32. CHEN, J. et al. An improved Hummers method for eco-friendly synthesis of graphene oxide. *Carbon*, v. 64, p. 225-229, 2013.
33. ZUBIR, Nor Aida et al. Structural and functional investigation of graphene oxide–Fe₃O₄ nanocomposites for the heterogeneous Fenton-like reaction. *Scientific reports*, v. 4, p. 4594, 2014.
34. KARIMI, Zahra; KARIMI, L.; SHOKROLLAHI, H. J. M. S. Nano-magnetic particles used in biomedicine: Core and coating materials. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 5, p. 2465-2475, 2013.
35. DE LA ENCARNACIÓN, Cristina; DE ABERASTURI, Dorleta Jimenez; LIZMARZÁN, Luis M. Multifunctional plasmonic-magnetic nanoparticles for bioimaging and hyperthermia. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 189, p. 114484, 2022.
36. LI, Jianmin et al. Recent advances in targeted drug delivery strategy for enhancing oncotherapy. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 9, p. 2233, 2023.
37. PARVATHANENI, Vineela; SHUKLA, Snehal K.; GUPTA, Vivek. Development and characterization of folic acid-conjugated amodiaquine-loaded nanoparticles—efficacy in cancer treatment. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, p. 1001, 2023.
38. SZWED, Marzena; MARCZAK, Agnieszka. Application of nanoparticles for magnetic hyperthermia for cancer treatment—the current state of knowledge. **Cancers**, v. 16, n. 6, p. 1156, 2024.
39. CHANG, David et al. Biologically targeted magnetic hyperthermia: Potential and limitations. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 831, 2018.

40. MAMUN, Al; SABANTINA, Lilia. Electrospun Magnetic Nanofiber Mats for Magnetic Hyperthermia in Cancer Treatment Applications—Technology, Mechanism, and Materials. **Polymers**, v. 15, n. 8, p. 1902, 2023.
41. LUKÁCSI, Szilvia; MUNKÁCSY, Gyöngyi; GYÓRFFY, Balázs. Harnessing hyperthermia: molecular, cellular, and immunological insights for enhanced anticancer therapies. **Integrative Cancer Therapies**, v. 23, p. 15347354241242094, 2024.
42. ABREU, M. Marc; CHOCRON, Alberto F.; SMADJA, David M. From cold to hot: mechanisms of hyperthermia in modulating tumor immunology for enhanced immunotherapy. **Frontiers in Immunology**, v. 16, p. 1487296, 2025.
43. SHARMA, Horrick; MONDAL, Somrita. Functionalized graphene oxide for chemotherapeutic drug delivery and cancer treatment: a promising material in nanomedicine. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p. 6280, 2020.
44. SHULPEKOVA, Yulia et al. The concept of folic acid in health and disease. **Molecules**, v. 26, n. 12, p. 3731, 2021.
45. KANG, J. H. et al. Hidden second oxidation step of Hummers method. **Chemistry of Materials**, v. 28, n. 3, p. 756-764, 2016.
46. LI, C. et al. Revisiting the Oxidation of Graphite: Reaction Mechanism, Chemical Stability, and Structure Self-Regulation. **ACS Omega**, 2020.
47. POSUDIEVSKY, O. Y. et al. Preparation of graphene oxide by solvent-free mechanochemical oxidation of graphite. **Journal of Materials Chemistry**, 2012.
48. FATIMAH, I. et al. Synthesis of iron-based magnetic nanocomposites: A review. **Arabian Journal of Chemistry**, Sleman, v. 14, n. 7, p. 103301, 2021.
49. LYUBUTIN, I. S. et al. Synthesis and characterization of graphene modified by iron oxide nanoparticles. **Materials Chemistry and Physics**, Amsterdam, v. 220, p. 306-314, 2018.
50. AKHTAR, M. S. et al. Green synthesis of magnetite iron oxide nanoparticles using *Azadirachta indica* leaf extract loaded on reduced graphene oxide and degradation of methylene blue. **Scientific Reports**, Londres, v. 14, n. 1, p. 18172, 2024.
51. AZCONA, P.; LÓPEZ-CORRAL, I.; LASSALLE, V. Fabrication of folic acid magnetic nanotheranostics: An insight on the formation mechanism, physicochemical properties and stability in simulated physiological media. **Colloids and Surfaces A**, v. 537, p. 185-196, 2018.

52. UDOMSOM, S. et al. Novel Rapid Protein Coating Technique for Silicon Photonic Biosensor to Improve Surface Morphology and Increase Bioreceptor Density. **Coatings**, v. 11, n. 595, 2021.
53. FENG, X. et al. A novel folic acid-conjugated TiO₂–SiO₂ photosensitizer for cancer targeting in photodynamic therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 125, p. 197-205, 2015.
54. LEMOS, R. C. Testes de citotoxicidade in vitro no controle da qualidade de biomateriais empregados em luvas utilizadas por profissionais da FIOCRUZ. 119f. Dissertação de Mestrado – Programa de PósGraduação em Vigilância Sanitária do instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz — 2018.
55. VITIPON, Marianne; AKINGBAGBOHUN, Esther; RABILLOUD, Thierry. The VVBlue assay: a plate-readable, dye exclusion-based cell viability assay for the toxicological testing of chemicals. **RSC advances**, v. 15, n. 23, p. 17885-17896, 2025.
56. DEY, M. K.; REDDY, A. V. R.; SATPATI, A. K. Determination of melamine by a reduced graphene oxide–gold nanoparticle composite carbon paste electrode. **Analytical Letters**, v. 49, n. 17, p. 2703-2715, 2016.
57. HAMID, Fitri Handayani et al. Synthesis and characterization of Nanozyme-supported Reduced Graphene Oxide/Chitosan/Ag as an enzyme-like catalyst for Carbaryl Pesticide Detection. 2025.
58. SATTAR, Abdul et al. Photothermal performance of nanofluids: An experimental study on direct absorption solar energy conversion using graphene oxide and its binary composites for water purification. **Energy Conversion and Management: X**, v. 26, p. 100898, 2025.
59. DASH, Banendu Sunder et al. Functionalized reduced graphene oxide as a versatile tool for cancer therapy. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 2989, 2021.
60. LIU, Lijun et al. Recent progress of graphene oxide-based multifunctional nanomaterials for cancer treatment. **Cancer Nanotechnology**, v. 12, n. 1, p. 18, 2021.
61. SHAFIEE, Ali; IRAVANI, Siavash; VARMA, Rajender S. Graphene and graphene oxide with anticancer applications: Challenges and future perspectives. **MedComm**, v. 3, n. 1, p. e118, 2022.

62. LOPEZ-DIAZ, David et al. Towards understanding the Raman spectrum of graphene oxide: the effect of the chemical composition. **Coatings**, v. 10, n. 6, p. 524, 2020.
63. MAI, Trang; HILT, J. Zach. Magnetic nanoparticles: Reactive oxygen species generation and potential therapeutic applications. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 19, n. 7, p. 253, 2017.feb
64. MAHMOUDI, M. et al. Cell toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Journal of colloid and interface science**, v. 336, n. 2, p. 510-518, 2009.