

GABRIEL GARCIA

**APLICAÇÃO DE PARTÍCULAS FERROMAGNÉTICAS DE NiFe_2O_4 PARA O
TRATAMENTO DE CÂNCERES E TUMORES POR HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Guaratinguetá - SP

2016

GABRIEL GARCIA

**APLICAÇÃO DE PARTÍCULAS FERROMAGNÉTICAS DE NiFe_2O_4 PARA O
TRATAMENTO DE CÂNCERES E TUMORES POR HIPERTERMIA MAGNÉTICA**

Trabalho de Graduação apresentado ao Conselho de Curso de Graduação do Departamento de Materiais e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista (FEG-UNESP) como requisito para a obtenção do grau de Bacharel em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Zirpoli Simões

Guaratinguetá - SP

2016

G216a	<p data-bbox="347 853 518 884">Garcia, Gabriel</p> <p data-bbox="347 891 1318 987">Aplicação de partículas ferromagnéticas de NiFe₂O₄ para o tratamento de cânceres e tumores por hipertermia magnética / Gabriel Garcia – Guaratinguetá, 2016. 70 f. : il.</p> <p data-bbox="387 1003 620 1034">Bibliografia: f. 65-70</p> <p data-bbox="347 1097 1318 1173">Trabalho de Graduação em Engenharia de Materiais – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, 2016.</p> <p data-bbox="387 1189 895 1220">Orientador: Prof. Dr. Alexandre Zirpoli Simões</p> <p data-bbox="387 1227 812 1258">Coorientador: Prof. Dr. Leandro Rocha</p> <p data-bbox="387 1364 1230 1395">1. Nanopartículas. 2. Ferrita (materiais magnéticos) 3. Termoterapia. I. Título</p> <p data-bbox="1193 1447 1318 1478">CDU 620.1</p>
-------	--


GABRIEL GARCIA


ESTE TRABALHO DE GRADUAÇÃO FOI JULGADO ADEQUADO COMO
PARTE DO REQUISITO PARA A OBTENÇÃO DO DIPLOMA DE
"GRADUADO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS"

APROVADO EM SUA FORMA FINAL PELO CONSELHO DE CURSO DE
GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

Prof. Dr. Miguel Angel Ramirez
Coordenador

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. Alexandre Zirpoli Simões
Orientador/UNESP-FEG


Leonardo S. R. Rocha
UNESP-FEG

Maria Gabriela Araújo Ranieri
UNESP-FEG

Novembro, 2016

Em homenagem aos meus pais,
Homero de Souza Garcia e Keila Garcia, pelo amor
incondicional e ensinamentos, que juntamente com as artes
marciais, forjaram o homem que me tornei hoje.

AGRADECIMENTOS

Agradeço enormemente a Deus, a todos os anjos e espíritos de luz pela iluminação que permitiu que eu trilhasse este caminho, desenvolvendo um projeto capaz de ajudar as pessoas.

Aos meus pais Homero de Souza Garcia e Keila Garcia, se algum dia eu me tornar 1% do que vocês representam para mim, eu serei o homem mais feliz da terra. Vocês são fontes de inspiração para a batalha do dia a dia, para a vontade de sermos pessoas melhores e de mudarmos o mundo. Agradeço também aos meus familiares, Nancy, Bruno e Bruninho e especialmente a Vera.

Ao meu orientador Prof^o Alexandre Zirpoli Simões, pela amizade e ensinamentos desde o primeiro ano de faculdade e também a Prof^a Maria Odila por todas as oportunidades acadêmicas. Agradeço de maneira especial todos os professores, pelos ensinamentos que me capacitaram para o mercado de trabalho, bem como aos membros do CEPID e CNPq pelo apoio e fomento de toda a pesquisa.

As artes marciais, que desde pequeno me ajudam a compreender o mundo de maneira mais igualitária e solidária, especialmente através dos ensinamentos do Mestre White Wagner e de todo o projeto Cidadão Campeão.

Aos amigos de faculdade, pelas horas de estudo, motivação e dedicação.

Aos moradores da república Chatuba, por apoiarem e me ensinarem muitas coisas que refletem hoje na minha pessoa.

Aos amigos da GERDAU pelos ensinamentos, paciência e amizade durante o estágio.

“As coisas que um dia eu imaginei como minhas maiores conquistas foram apenas o primeiro passo rumo a um futuro que apenas comecei a visualizar.”

Onisciência,

Jace Berelen

GARCIA, G. **Aplicação de partículas ferromagnéticas de NiFe_2O_4 para o tratamento de cânceres e tumores por hipertermia magnética.** 2016. 75 f. Trabalho de Graduação (Graduação em Engenharia de Materiais) – Faculdade de Engenharia do Campus de Guaratinguetá, Universidade Estadual Paulista, Guaratinguetá, 2016.

RESUMO

O câncer é uma das doenças que mais mata atualmente, com uma estimativa de taxa bruta de incidência de 596.070 novos casos por ano (INCA, 2016). A necessidade de inovação em relação aos métodos de tratamento é notável, tendo em vista que os métodos atuais, como a quimioterapia, radioterapia e intervenções cirúrgicas são extremamente invasivos e acabam por muitas vezes a interferir de maneira drástica na vida da pessoa. Explorando novos métodos de tratamento, a partir dos anos 1970 surgiram os primeiros estudos modernos sobre a técnica da hipertermia, que consiste em aumentar a temperatura para danificar a célula em questão. Dentre os diversos tipos de nano partículas, que diferem entre si especialmente pela dificuldade e preço de desenvolvimento, destaca-se a ferrita de níquel (NiFe_2O_4), cuja síntese advém de substâncias químicas acessíveis e baratas. Este projeto propõe investigar as propriedades estruturais e magnéticas da ferrita de níquel processados através do método hidrotermal-microondas. A síntese de nanopartículas foi realizada a partir de soluções aquosas diluídas dos sais reagentes, que posteriormente seguiram para o micro-ondas para o crescimento das partículas. As partículas obtidas após o processamento foram caracterizadas por difração de raios X, refinamento de Rietveld, espectroscopia Raman e infravermelho com transformada de Fourier. A morfologia das partículas foi observada por microscopia eletrônica de varredura com canhão de elétrons por emissão de campo, com o intuito de entender a organização das nanopartículas e sua estrutura resultante. A curva de histerese magnética revela o comportamento magnético da ferrita estudada. O controle da homogeneidade química, estrutura cristalina e microestrutura visam obter nanopartículas com propriedades compatíveis com seu uso na magneto-hipertermia. O processamento em hidrotermal a 140°C e 32 minutos resultou em um material com comportamento estritamente ferromagnético, ideal para as aplicações na área em questão.

PALAVRAS-CHAVE: Nanopartículas. Hidrotermal. Ferritas. Hipertermia. Morfologia.

GARCIA, G. **Appliation of NiFe_2O_4 nanoparticles for the treatment of câncer and tumors by magnetic hyperthermia.** 2016. 75 s. Graduate Work (Graduate in Materials Engineering) – Faculdade de Engenharia do Campus de Guaratinguetá, Universidade Estadual Paulista, Guaratinguetá, 2016.

ABSTRACT

Cancer is a disease that currently kills most people, with an estimated gross rate of incidence of 596,070 new cases per year (INCA, 2016). The need for innovation in relation to methods of treatment is remarkable, considering that current methods such as chemotherapy, radiotherapy, and surgical operations are highly invasive and often end up interfering drastically in the patient's life. Exploring new methods of treatment, in 1970 the first Modern studies on hyperthermia technique were presented, which consists in increasing the temperature to damage the cancer cells. Among the various types of nanoparticles, which differ especially about the systhesis difficulty and price, there is the nickel ferrite (NiFe_2O_4), whose synthesis comes from accessible and cheap chemicals. This project investigates the structural and magnetic properties of nickel ferrite processed by hydrothermal-microwave method. The synthesis of nanoparticles was carried out using dilute aqueous solutions of salts reagents which subsequently followed for the microwaves to the growth of the particles. The particles obtained after processing were characterized by X-ray Rietveld refinement, Raman spectroscopy and Fourier transform infrared. The particle morphology was observed by scanning electron microscopy with electron gun for field emission, in order to understand the organization of nanoparticles and their resulting structure. Magnetic hysteresis curve shows the magnetic behavior of the studied ferrite. The control of chemical homogeneity, crystal structure and microstructure aim to obtain nanoparticles with properties compatible with their use in magneto-hyperthermia. The hydrothermal processing at 140 ° C and 32 minutes resulted in a material with strictly ferromagnetic behavior, ideal for applications in the area in question.

KEYWORDS: Nanoparticles. Hydrothermal. Ferrites. Hyperthermia. Morphology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 a) – Esquemática dos aglomerados de nanopartículas.....	27
Figura 1 b) – Aglomerados de nanopartículas de NiFe ₂ O ₄ obtido por MEV	27
Figura 2 – Estrutura espinélio.....	29
Figura 3 a) – Sistema hidrotérmico microondas.....	31
Figura 3 b) – Meio reacional aquecido por microondas	31
Figura 3c) – Acoplamento da água com microondas 53	
Figura 9 – Espectroscopia Raman para o NiFe ₂ O ₄ com diferentes mineralizadores	31
Quadro 1 – Compostos e pureza dos reagentes	33
Figura 4 – Transferência para o copo de teflon e para a célula de hidrotermalização e sistema hidrotermal de microondas	34
Figura 5 – Forno de microondas doméstico: Sistema adaptado para sínteses de materiais cerâmicos	35
Figura 6 – Aspecto da síntese após 32 minutos a 140°C	44
Figura 7 – Formação de pequenos cristais durante a síntese assistida por microondas	45
Figura 8 – Análise de Rietveld para nanopartículas de NiFe ₂ O ₄ obtidas por HAM.....	46
Figura 9 – Espectroscopia Raman para o NiFe ₂ O ₄ com diferentes mineralizadores	48
Figura 10 – Espectros de FTIR para NiFe ₂ O ₄ para diferentes mineralizadores	49
Figura 11 – Micrografia FEG-SEM para o NiFe ₂ O ₄ em escala nanométrica.....	51
Figura 12 – Gráfico de histerese magnética do material NiFe ₂ O ₄	52
Figura 13 – Espectros FTIR dos polímeros epoxídicos. Todas as curvas são do polímero DGEBA com: Vermelho (3DCM); Verde (IPD); Preto (4MPip).....	54
Figura 14 – Curva de DSC para o polímero DGEBA/3DCM, após o programa de cura.....	55
Figura 15 – Micrografias MEV das superfícies do vidro e do polímero DGEBA/IPD depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue: A e B – (Vidro) e C e D – (Polímero DGEBA/IPD)	56
Figura 16 – Micrografias MEV para as superfícies dos polímeros DGEBA/3DCM e DGEBA/4MPip depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue: A e B – (Polímero DGEBA/3DCM) e C e D – (Polímero DGEBA/4MPip)	57
Figura 17 – Porcentagem de plaquetas aderidas na superfície dos polímeros com morfologia arredondada depois do contato com o sangue	58
Figura 18 – Adesão de plaquetas humanas nas superfícies dos polímeros. Determinado pelo ensaio LDH.....	59

Figura 19 – Formação de trombos versus tempo nas superfícies dos materiais poliméricos e o vidro.....	60
Figura 20 – Quantidade de HSA e HFb adsorvida para os materiais DGEBA/IPD, DGEBA/3DCM e DGEBA/4MPip.....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Banco de dados de espectros Raman para estruturas AB_2O_4 . Resultados deste trabalho não inclusos	47
Tabela 2 – Características para bandas específicas do $NiFe_2O_4$	50
Tabela 3 – Temperatura de transição vítrea dos materiais determinada por DSC, após o programa de cura	55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EPI	Equipamento de Proteção Individual
INCA	Instituto Nacional do Cancer
NCI	National Cancer Institute
RAMAN	Espectroscopia Raman
FTIR	Espectroscopia no Infravermelho com Transformada de Fourier
FEG-SEM	Microscopia Eletrônica de Varredura com Emissão de Campo
DRX	Difração de Raios-X
VSM	Magnetometro de Amostra Vibrante
MAV	Magnetometro de Amostra Vibrante
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
HM	Método Hidrotermal

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	OBJETIVOS	16
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	INFORMAÇÕES SOBRE O CÂNCER	17
2.2	FORMAÇÃO DO CÂNCER.....	19
2.3	MÉTODOS DE TRATAMENTO – QUIMIOTERAPIA	22
2.4	MÉTODOS DE TRATAMENTO - RADIOTERAPIA	23
2.5	TOXICIDADE DOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS	24
2.6	NOVA ALTERNATIVA: HIPERTERMIA MAGNÉTICA	24
2.7	NANOESTRUTURAS	26
2.8	FERRITAS	27
2.9	FERRITA DE NÍQUEL	28
2.10	SÍNTESE HIDROTÉRMICA ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS	29
2.11	DIGLICIDIL ÉTER DO BISFENOL A (DGEBA)	32
3	METODOLOGIA	33
3.1	REAGENTES UTILIZADOS	33
3.2	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	33
4	ANÁLISES REALIZADAS	37
4.1	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO UTILIZADAS	37
4.1.1	Medidas de Difração de Raios-X	37
4.1.2	Refinamento Rietveld	37
4.1.3	Medidas de Espectroscopia Raman	38
4.1.4	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)	39
4.1.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	39
4.1.6	Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM/MAV)	40
4.1.7	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) e FTIR para a matriz epoxídica	40
4.2	TOXICIDADE DOS REAGENTES	42
4.2.1	Manuseio dos Reagentes	42
4.2.2	Descarte e Tratamento de Resíduos	42
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	44
5.1	ANÁLISES PARA O NiFe ₂ O ₄	44

5.1.1	Análise de Difração de raios X e Refinamento Rietveld	45
5.1.2	Espectroscopia de Espalhamento Raman	46
5.1.3	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR)	48
5.1.4	Microscopia Eletrônica de Varrudura (FEG-SEM)	51
5.1.5	Análise do Comportamento Magnético – Histerese Magnética	52
5.2	ANÁLISES PARA O ENCAPSULAMENTO POLIMÉRICO	53
5.2.1	Espectroscopia FTIR e Determinação por DSC da Matriz Epoxídica	53
5.2.2	Adesão de Plaquetas e Ativação	55
5.2.3	Tromborresistência	59
5.2.4	Adsorção de Proteínas	60
6	CONCLUSÕES	63
7	SUGESTÕES FUTURAS	65
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	66

1 INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais mata atualmente, com uma estimativa de taxa bruta de incidência de 596.070 novos casos por ano (INCA, 2016). A necessidade de inovação em relação aos métodos de tratamento é notável, tendo em vista que os métodos atuais, como a quimioterapia, radioterapia e intervenções cirúrgicas são extremamente invasivos e acabam por muitas vezes a interferir de maneira drástica na vida da pessoa.

Explorando novos métodos de tratamento, a partir dos anos 1970 surgiram os primeiros estudos modernos sobre a técnica da hipertermia, que consiste em aumentar a temperatura para danificar a célula em questão. O uso médico da hipertermia é tão antigo quanto à própria medicina, e um limitante para essa técnica é que o aquecimento poderia também danificar células saudáveis adjacentes. A possibilidade do controle desta técnica concretizou-se a partir anos 1980 devido a uma área aparentemente não relacionada: A física de nanopartículas magnéticas.

Dentre os diversos tipos de nanopartículas, que diferem entre si especialmente pela dificuldade e preço de desenvolvimento, destaca-se a ferrita de níquel (NiFe_2O_4), cuja síntese advém de substâncias químicas acessíveis e baratas. Dentre os métodos de processamento de ferritas, como Pechini, hidrotermal, combustão e sol-gel, se processada em um método viável energeticamente, como a síntese hidrotermal assistida por micro-ondas, torna-se um agente promissor nos estudos relacionados à hipertermia.

A ferrita de níquel é um material que apresenta como principal característica o ferromagnetismo, propriedade indispensável para o controle de temperatura. A literatura relata diversas tentativas de processamento deste material, principalmente por sol-gel e combustão, porém a síntese por micro-ondas é pouco explorada. A técnica hidrotermal assistida por micro-ondas permite controle de parâmetros de processamento que viabilizam a síntese de ferritas nanométricas.

1.1 OBJETIVOS

O principal objetivo deste trabalho é sintetizar e caracterizar partículas de ferrita de níquel NiFe_2O_4 obtidos via método hidrotermal assistido por micro-ondas.

Como objetivos específicos, podemos citar:

- Processamento de partículas nanométricas de NiFe_2O_4 pelo método hidrotermal-micro-ondas. Analisar a influência dos parâmetros de processamento (temperatura e tempo de exposição à radiação micro-ondas) na morfologia e propriedades magnéticas;
- Estimar a morfologia das nanopartículas por Microscopia Eletrônica de Varredura com Emissão de Campo (FEG-SEM). Estimar o tamanho e parâmetros de rede das nanopartículas obtidas por Difractometria de Raios-X (DRX) e Refinamento Rietveld, bem como analisar a estrutura a curta distância e a pureza das fases presentes pelas análises de Espectroscopia Raman e Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FT-RAMAN e FT-IR, respectivamente).
- Avaliar as propriedades magnéticas do material, principalmente em relação ao comportamento magnético através do Magnetômetro de Amostra Vibrante (VSM).

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 INFORMAÇÕES SOBRE O CÂNCER

No Brasil, o câncer representa a segunda causa de óbito na população adulta, sendo que, de acordo com as previsões do Instituto Nacional do Câncer, a incidência da doença no ano de 2003 atingiria de 186.155 casos novos em homens e 216.035 em mulheres, com mortalidade de 68.350 e 58.610 casos, respectivamente. Quanto à distribuição geográfica, estima-se que 8,21% dos casos ocorram na Região Nordeste, 9,11% no Norte, 12,3% no Centro-Oeste; 13,96% no Sudeste e 17,07% no Sul (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

Em relação ao tipo de câncer, o de maior incidência é o de pele do tipo não melanoma, com previsão em 2003 de 39.000 casos novos em homens e 43.155 em mulheres. Entretanto, o câncer de maior mortalidade em homens é o de vias aéreas inferiores, responsável por 3.475 óbitos previstos para 2003 e em mulheres é o de mama, com estimativas de 41.610 novos casos e 9.335 óbitos, também em 2003 (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

Em crianças com idade até 15 anos, as neoplasias malignas mais frequentes em ordem decrescente são leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central e do sistema simpático, rabdomiossarcomas, tumor de Wilms, retinoblastomas e tumores ósseos. Estima-se uma incidência anual em todo o mundo de 200.000 casos novos de câncer em criança, o que extrapolado para nosso país resultaria a cifra de 6.000 crianças por ano. O tipo mais comum de câncer na criança é a leucemia linfocítica aguda, cuja sobrevida atual situa-se em torno de 75% dos casos (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

O diagnóstico e tratamento dos diferentes tipos de câncer, em todas as idades, sofreram expressivos avanços nos últimos 20 anos. Modelos e métodos de imagem, análises bioquímicas e métodos de biologia molecular têm permitido o diagnóstico apurado, acompanhamento adequado e avaliação do prognóstico dos pacientes. O diagnóstico precoce aliado aos atuais métodos terapêuticos (radioterapia, quimioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea) têm permitido índices de sobrevida progressivamente maiores em casos considerados incuráveis até há pouco tempo. Ressalte-se também a importância do constante surgimento de medicamentos quimioterápicos mais eficazes e o emprego do esquema combinado de drogas (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

Adicionalmente, sabe-se que mais de 50% dos casos de câncer ocorrem com a participação de hábitos nocivos, tais como tabagismo, sedentarismo, contatos com carcinógenos ambientais, alimentação inadequada contendo excesso de nitrosaminas, de gordura animal, corantes e conservantes. Estima-se que, se o número de fumantes no mundo fosse reduzido em 30% mais vidas seriam salvas do que se conseguiu com a somatória de todos os avanços da oncologia dos últimos 10 anos. Conscientização da população, através da mídia, além da facilitação do acesso de fumantes a ambulatórios específicos para a cessação do tabagismo, com orientações e medicações apropriadas sem custo, constituem medidas eficazes a serem tomadas. Outra medida, de caráter governamental, seria, a exemplo da França, o aumento do preço do maço de cigarros decorrente de maior cobrança de impostos que poderiam ser revertidos para propaganda antitabagista e para pesquisas voltadas para o combate ao câncer (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

Dois outros aspectos merecem atenção. A forma de aprovação de drogas no Brasil ainda precisa se ampliar, para incluir a aprovação provisória e condicionada de novos medicamentos que já se mostraram efetivos e seguros nas fases I e II de pesquisa clínica, dependentes, entretanto, de mais estudos de fase III para sua aprovação definitiva. Tal prática, conhecida nos Estados Unidos como "fast track", está consagrada em países desenvolvidos, onde os critérios para aprovação são exemplarmente rigorosos. Tal medida é especialmente crucial para medicamentos destinados à Aids e ao câncer. Adicionalmente, é necessário ainda melhorar o acesso de pacientes a protocolos de pesquisa clínica, criando novos centros de investigação financiados por tributos incidentes sobre tabaco e bebidas alcoólicas, como antes sugerido (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

Os índices de mortalidade do câncer ainda são altos, apesar de apresentarem tendência de declínio. Cada nova possibilidade terapêutica traz esperança de maior tempo de sobrevivência e de melhor qualidade de vida aos pacientes. Em revistas indexadas, que constam no Medline, surgem mais de 80 mil artigos científicos a cada ano, versando sobre diferentes aspectos da doença. Dada a importância de se ampliarem os horizontes nesta área, a Revista da AMB incluiu uma nova Editoria, a de Cancerologia, que tem o intuito de trazer um enfoque mais específico para esta área da Medicina. A tarefa de educar, sensibilizar e efetivamente integrar médicos na luta contra o câncer agora conta com mais um eficiente aliado (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2004).

2.2 FORMAÇÃO DO CANCER

Em 2000, Robert Weinberg e Douglas Hanahan, o primeiro do MIT Massachusetts Institute of Technology, o segundo da Universidade da Califórnia, escreveram um artigo de revisão publicado pela revista *Cell*, muito citado, que apresenta o ponto de vista dominante sobre o câncer. Ambos são lideranças científicas do campo; Weinberg tem lugar especial por ter identificado, na década de 1980, tanto o primeiro gene da classe dos promotores de tumores chamados oncogenes, quanto o primeiro da classe dos genes supressores de tumores. Hanahan, por outro lado, estuda o desenvolvimento de câncer em ratos transgênicos. A revisão intitula-se *The Hallmarks of Cancer*; nela, como resumo do conhecimento reunido em 25 anos de pesquisa sobre a doença, os autores apresentam seis "características adquiridas" necessárias para que células comuns se transformem em células cancerosas (TEIXEIRA, M., 2007).

A relação das chamadas características adquiridas dá uma ideia melhor de como os cientistas pensam a células, os genes e seu funcionamento. São elas: autossuficiência em sinais de crescimento; insensibilidade para sinais de inibição de crescimento; evasão da morte celular programada; potencial ilimitado de replicação; angiogênese sustentada; capacidade de invadir tecidos e criar metástases. (DUESBERG, P., 2005, M, TEIXEIRA., 2007, GRIMM, D., 2004, HANANAH, D. e WEINBERG, A.R., 2000, MARX, J., 2002). Detalhadamente, teremos:

Autossuficiência em sinais de crescimento: Para que células normais saiam do estado chamado "quiescente" e comecem a se proliferar, é necessário que recebam sinais vindos de fora, de outras células de seu entorno. Células cancerosas, cultivadas em laboratório, mostram grande independência o vocabulário da biologia é basicamente antropomórfico desses sinais para começar a se multiplicar. Por exemplo: se os pesquisadores quiserem induzir divisão em células normais, precisam oferecer a elas os chamados "fatores de crescimento". Um dos processos que ocorrem em células cancerosas e que dá a elas a citada autossuficiência vem de adquirirem a habilidade de produzir seus próprios fatores de crescimento, dispensando os presentes no ambiente. Na produção desses fatores de crescimento "autóctones" (que, em células normais, servem para desencadear o crescimento nas células vizinhas), certos oncogenes mutados desempenham papel relevante.

Insensibilidade a sinais de inibição de crescimento: Em um tecido em que há milhões ou bilhões de células, o controle sobre sua multiplicação é absolutamente necessário para que o tecido permaneça parecido consigo mesmo ao longo do tempo e para que seu equilíbrio possa ser mantido. Uma das formas de controle do crescimento celular foi delineada acima:

Para sair da quiescência, a célula recebe, principalmente, sinais vindos do ambiente em seu entorno seja de outras células, seja da chamada matriz extracelular, que preenche o espaço entre elas. Da mesma forma, há sinais bioquímicos que agem para inibir a divisão celular. Eles podem ser de dois tipos: os que forçam a célula a sair do estado proliferativo para o estado quiescente, do qual pode reemergir quando o ambiente enviar sinais para isso; ou ser mantida em estado pós-mitose, quando a divisão já está terminada. Para trilhar o caminho que leva uma célula a se tornar cancerosa, ela precisa desenvolver a capacidade de evitar esses sinais, para não ver inibida a sua própria proliferação. Os cientistas afirmam que está demonstrada a ligação de um gene supressor de tumor o gene do retinoblastoma, mutado, com esse processo. O gene se chama assim por desencadear, quando inativo por mutação, o câncer chamado retinoblastoma, que atinge a retina e é comum em crianças.

Evasão da morte celular programada: Essa capacidade, dizem os cientistas, está presente "talvez em todos os cânceres". O programa de morte celular (ou apoptose) está presente, pensam os cientistas, em todas as células do corpo. Na revisão, a apoptose é descrita assim: "Uma vez desencadeada por uma variedade de sinais fisiológicos, este programa se desenrola em uma série de passos precisamente coreografados: membranas celulares são rompidas, as estruturas citoplasmáticas e nucleares são quebradas, o citosol é secretado, os cromossomos degradados e o núcleo, fragmentado, tudo de 30 a 120 minutos. No final, o cadáver da célula é engolfado pelas células vizinhas em um tecido e desaparecem, em geral em 24 horas". A maquinaria da apoptose, diz o texto, compõe-se de sensores proteínas que fiscalizam o ambiente interno da célula e externo a ela em busca de sinais de que ela deve viver ou morrer; e de executores, comandados por esses sensores, que se encarregam de causar a morte celular. Um exemplo de morte celular programada: quando tomamos muito sol, a pele descasca; o descascar é o resultado de o programa da apoptose ter entrado em ação em razão do grande dano causado ao genoma de milhões de células da pele por efeito do excesso de sol. Para um tumor crescer, as células cancerosas ou pré-cancerosas devem adquirir a habilidade de desativar a pena de morte, à qual são candidatas fortes dado o fato de seus genomas estarem cheios de defeitos. Os cientistas sabem que a perda da função de um gene muito conhecido da classe dos genes supressores de tumor o p53 dá às células cancerosas a capacidade de escapar do corredor da morte celular.

Potencial de replicação ilimitado: As três habilidades do câncer listadas acima levam a um despareamento entre a capacidade de crescer de uma célula e os sinais que vêm do ambiente interno ou externo a ela. Mesmo tendo adquirido essas habilidades, ainda assim a

célula, em um certo momento, vai parar de se duplicar. É a senescência, característica das células normais correlacionada ao funcionamento normal de dois genes supressores de tumor: o do retinoblastoma e o p53; de acordo com os autores, esse "programa" parece operar independentemente de qualquer sinalização célula a célula: é interno à célula. Para se tornar cancerosa, uma célula deve contornar a senescência e se tornar... imortal ou seja, deve adquirir a capacidade de se replicar indefinidamente, o que é feito quando ocorrem mutações em genes determinados.

Angiogênese sustentada: Todas as células dependem de oxigênio e nutrientes que são fornecidos através da vascularização dos tecidos. Isso obriga todas as células de um tecido a estar, em média, a pelo menos milímetros de distância de um vaso capilar. Quando um tumor cresce, suas células vão se distanciando dos vasos que alimentam o tecido. Por isso, as células cancerosas, ou pré-cancerosas, devem providenciar o surgimento de vasos capilares que as nutram. Sem isso, um tumor não cresce. Ocorre que, no tecido sadio, a angiogênese nascimento de vasos é também um processo cuidadosamente regulado. Estudando o desenvolvimento de cânceres em ratos, os cientistas do campo aprenderam que é no meio do caminho para o câncer completamente desenvolvido que a capacidade de induzir a formação de vasos capilares é adquirida. O mecanismo não está completamente entendido, dizem os autores da revisão; mas sabe-se que, mais uma vez, a perda de função do p53, em um certo tipo de tumor, leva ao bloqueio da produção de um fator inibidor de formação de vasos.

Invasão de tecidos e metástase: Os autores admitem que este é o território menos conhecido que mecanismos dão às células cancerosas primeiro, a habilidade de invadir os tecidos próximos e depois colonizar outros tecidos, distantes do tumor originário. No entanto, 90% das mortes por câncer se devem a esta capacidade. A razão da ignorância, informam, é o fato de a pesquisa em câncer ter se ocupado em estudar os mecanismos intracelulares *in vitro* e "voltou as costas" ao fato biológico de que o desenvolvimento do câncer envolve mudanças nas interações entre as células pré-cancerosas e os tecidos em sua vizinhança.

As seis características adquiridas, que fazem de um tumor um câncer, capaz de crescer até se tornar letal, todas surgem, nessa visão, de mutações genéticas. De acordo com esta teoria, no mínimo quatro e até sete dessas mutações são necessárias, acumuladas, no genoma das células de um mesmo tecido, para o desenvolvimento do câncer.

As mutações genéticas que, segundo essa corrente de pensamento, originam o câncer perturbam o que é descrito na literatura como a delicada e precisa maquinaria celular, regida a partir dos genes que estão em seu genoma. Os genes que são pedaços especiais da molécula

de DNA comandam a produção de proteínas. Para os cientistas, as proteínas realizam tarefas de comunicação: de célula para célula, de célula para seu entorno, e dentro da própria célula. As proteínas envolvidas no desencadeamento do processo de muitos passos que leva ao câncer são, principalmente, aquelas envolvidas em tarefas de vigiar e deparar os erros ocorridos na duplicação do DNA, durante a divisão celular. As proteínas sintetizadas a partir dos genes da classe supressores de tumor, por exemplo, podem sinalizar quimicamente para a célula não se dividir mais se erros de duplicação atingiram regiões importantes do genoma. (Essa checagem para a localização de erros no genoma é, também, comunicada por meio de proteínas, produzidas por outros genes). Mas se erros de copiagem acontecem em algum desses genes, toda a cadeia envolvida na supressão do erro pode parar de funcionar e a célula defeituosa pode começar a multiplicar o seu defeito e dar lugar a outros, numa cadeia que vai sempre resultando em mais defeitos (DUESBERG, P., 2005, M, TEIXEIRA., 2007, GRIMM, D., 2004, HANANAH, D. e WEINBERG, A.R., 2000, MARX, J., 2002, STOCK, R. e HARVEY, B., 2003).

2.3 MÉTODOS DE TRATAMENTO - QUIMIOTERAPIA

Segundo o INCA, quimioterapia é um tratamento que utiliza medicamentos para destruir as células doentes que formam um tumor. Dentro do corpo humano, cada medicamento age de uma maneira diferente. Por este motivo são utilizados vários tipos a cada vez que o paciente recebe o tratamento. Estes medicamentos se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, destruindo as células doentes que estão formando o tumor e impedindo, também, que elas se espalhem pelo corpo. O paciente pode receber a quimioterapia como tratamento único ou aliado a outros, como radioterapia e/ou cirurgia (PRO-ONCO, 1993).

A quimioterapia pode ser feita com a aplicação de um ou mais quimioterápicos. O uso de drogas isoladas (monoquimioterapia) mostrou-se ineficaz em induzir respostas completas ou parciais significativas, na maioria dos tumores, sendo atualmente de uso muito restrito. A poliquimioterapia é de eficácia comprovada e tem como objetivos atingir populações celulares em diferentes fases do ciclo celular, utilizar a ação sinérgica das drogas, diminuir o desenvolvimento de resistência às drogas e promover maior resposta por dose administrada,

podendo ser utilizada em combinação com a cirurgia e a radioterapia (PRO-ONCO, 1993, INCA, 2016).

2.4 MÉTODOS DE TRATAMENTO - RADIOTERAPIA

É um tratamento no qual se utilizam radiações para destruir um tumor ou impedir que suas células aumentem. Estas radiações não são vistas e durante a aplicação o paciente não sente nada. A radioterapia pode ser usada em combinação com a quimioterapia ou outros recursos usados no tratamento dos tumores (INCA, 2016).

Metade dos pacientes com câncer é tratados com radiações, e é cada vez maior o número de pessoas que ficam curadas com este tratamento. Para muitos pacientes, é um meio bastante eficaz, fazendo com que o tumor desapareça e a doença fique controlada, ou até mesmo curada. Quando não é possível obter a cura, a radioterapia pode contribuir para a melhoria da qualidade de vida. Isso porque as aplicações diminuem o tamanho do tumor, o que alivia a pressão, reduz hemorragias, dores e outros sintomas, proporcionando alívio aos pacientes (INCA, 2016).

O número de aplicações necessárias pode variar de acordo com a extensão e a localização do tumor, dos resultados dos exames e do estado de saúde do paciente. Para programar o tratamento, é utilizado um aparelho chamado simulador. Através de radiografias, o médico delimita a área a ser tratada, marcando a pele com uma tinta vermelha. Para que a radiação atinja somente a região marcada, em alguns casos pode ser feito um molde de gesso ou de plástico, para que o paciente se mantenha na mesma posição durante a aplicação. O paciente ficará deitado sob o aparelho, que estará direcionado para o traçado sobre a pele. É possível que sejam usados protetores de chumbo entre o aparelho e algumas partes do corpo, para proteger os tecidos e órgãos sadios (PRO-ONCO, 1993, INCA, 2016).

2.5 TOXICIDADE DOS TRATAMENTOS CONVENCIONAIS

Os quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células tumorais. As estruturas normais que se renovam constantemente, como a medula óssea, os pelos e a mucosa do tubo

digestivo, são também atingidas pela ação dos quimioterápicos. No entanto, como as células normais apresentam um tempo de recuperação previsível, ao contrário das células anaplásicas, é possível que a quimioterapia seja aplicada repetidamente, desde que observado o intervalo de tempo necessário para a recuperação da medula óssea e da mucosa do tubo digestivo. Por este motivo, a quimioterapia é aplicada em ciclos periódicos.

Os efeitos terapêuticos e tóxicos dos quimioterápicos dependem do tempo de exposição e da concentração plasmática da droga. A toxicidade é variável para os diversos tecidos e depende da droga utilizada. Nem todos os quimioterápicos ocasionam efeitos indesejáveis tais como mielodepressão, alopecia e alterações gastrintestinais (náuseas, vômitos e diarreia (PRO-ONCO, 1993, INCA, 2016).

Dentre todas as reações adversas que podem acontecer, é crescente o interesse da ciência para o desenvolvimento de rotas alternativas, que possam tratar de maneira efetiva a doença sem trazer danos a saúde da pessoa em tratamento. Dentre muitos métodos em estudo, destaca-se a hipertermia magnética (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002).

2.6 NOVA ALTERNATIVA: HIPERTERMIA MAGNÉTICA

Nos dias de hoje, os estudos e desenvolvimentos de tratamentos medicinais para o combate do câncer e tumores vem crescendo de maneira notável, devido à necessidade crescente de se obter algum método menos invasivo e menos prejudicial à saúde se comparado com os métodos atuais, tais como a quimioterapia e a radioterapia. A hipertermia, conhecida como terapia térmica ou termoterapia, é um tipo de tratamento do cancro, em que o tecido do corpo é exposto a altas temperaturas, chegando até a 45°C. Linhas de pesquisa recentes mostram que as altas temperaturas podem danificar as células cancerígenas, causando nenhuma ou mínima lesão nos tecidos normais (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002). Ao matar as células cancerígenas e danificar as proteínas no interior das células e das estruturas circundantes (ALEXANDER, H.R., 2001). Este tratamento pode encolher e até extinguir por completo tumores, desnaturando as células pela ação da alta temperatura.

Estudos clínicos têm analisado a hipertermia em combinação com radioterapia e/ou quimioterapia. O tratamento de muitos tipos de câncer, incluindo o sarcoma, melanoma e cânceres localizados na cabeça e pescoço, cérebro, pulmão, esôfago, mama, bexiga, reto, fígado, apêndice, colo do útero, e revestimento peritoneal (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002,

FALK, M.H.; ISSELS., 2001, ZHAO, D *et al.*, 2006). Muitos destes estudos, mas não todos, demonstraram uma redução significativa no tamanho do tumor quando a hipertermia é combinado com outros tratamentos (HERGT, R. *et al.*, 2006, PERECIN, C.J. *et al.*, 2010, KAPP, D.S. *et al.*, 2000).

A grande maioria dos tecidos não é afetada, tampouco danificada durante a hipertermia. Isso se deve ao fato de que as células do corpo humano estão habituadas para funcionar em uma faixa de temperatura próxima a 37° C, porém, elas suportam uma variação relativamente alta, e dependendo do tempo de exposição, podem manter-se em estado saudável suportando até 43.8° C. No entanto, devido às características biológicas de cada grupo isolado de tecidos do corpo humano, a hipertermia pode ocasionar no aumento repentino da temperatura de algumas partes do corpo, podendo em alguns casos resultar em queimaduras, bolhas, desconforto ou dor (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002).

De acordo com o NCI – National Cancer Institute (Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos), dos Estados Unidos da América, a hipertermia é uma técnica que possui diversas dificuldades a serem vencidas. Uma das principais barreiras que dificultam as linhas de pesquisa a desenvolverem e oferecerem este tratamento a um preço acessível é o tipo de material utilizado para o desenvolvimento desta terapia (HERGT, R. *et al.*, 2006). Atualmente, existem diferentes tipos de materiais utilizados na hipertermia. Os componentes envolvidos nessa terapia são materiais magnéticos como óxidos de ferro (ferrofluidos) e técnicas como aplicação de campo magnético oscilante. A aplicação deste campo em fluidos magnéticos é capaz de gerar calor pela transformação de energia magnética em térmica, elevando a temperatura local a uma faixa de 41 a 46°C, na qual se mata a célula tumoral sem matar a célula normal (ALEXANDER, H.R., 2001). Estes materiais são os óxidos de ferro, ferritas de cobalto, ítrio, níquel e de outros metais (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002).

Os materiais citados, utilizados nos estudos sobre a hipertermia, são materiais cerâmicos de difícil obtenção e processamento (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002).. Faz-se necessário que o material obtido tenha um tamanho muito reduzido, da ordem de poucos nanômetros, capaz de circular dentro do corpo e dos tecidos, e de também interagir de maneira adequada com as células em questão (DEWHIRST, M.W., 2000). Outra questão pertinente é a toxicidade do material que está sendo introduzido no corpo do paciente. Muitas destas partículas cerâmicas são tóxicas e necessitam de um revestimento adequado para poderem ser manipuladas dentro do corpo humano. Este revestimento pode ser feito de

diferentes maneiras, sendo muito utilizados revestimentos poliméricos, tais como a resina epóxi, maltodextrina e quitosana (HILDERBRANDT, B *et al.*, 2002)., encapsulando as partículas e tornando-as não agressivas para o corpo humano.

2.7 NANOESTRUTURAS

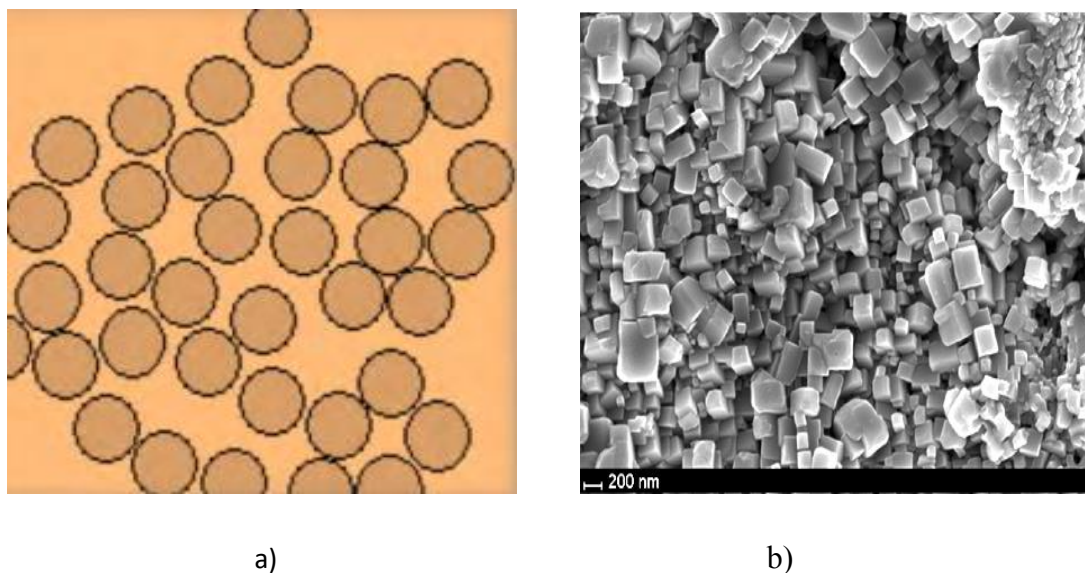
O material nanoestruturado é aquele que apresenta uma microestrutura com um tamanho característico (em pelo menos uma direção) menor que 100 nm (GLEITER, H., 1992), e são definidos como materiais policristalinos, mono ou multifásicos com tamanhos de grãos na escala nanométrica, constituídos principalmente de nanocristais (KEAR, B.H. *et al.*, 2001).

Estes materiais, que têm manipulação controlada de sua estrutura em nível atômico, podem ser classificados de acordo com sua microestrutura, composição química ou quanto à sua forma dimensional (GLEITER, H., 1992, GLEITER, H., 1995).

Devido a estas dimensões muito pequenas, os materiais nanoestruturados policristalinos são estruturalmente caracterizados por uma grande fração volumétrica de contornos de grãos ou interfaces, as quais podem alterar significativamente uma variedade de propriedades físicas e químicas quando comparados aos materiais cristalinos microestruturados. Estas variações nas propriedades resultam do tamanho reduzido, forma dos cristalitos, baixa densidade e/ou número de coordenação nas interfaces entre os grãos (KEAR, B.H. *et al.*, 2001).

Os pós nanoparticulados possuem a característica de se aglomerar ou se agregar. Os aglomerados são definidos como um conjunto de nanopartículas mantidas próximas por forças fracas dos tipos van der Waals (GLEITER, H., 1992).

Figura 1 - a) Esquemática dos aglomerados de nanopartículas e b) Aglomerados de nanopartículas de NiFe_2O_4 obtido por MEV.



Fonte: a) e b): Próprio autor

Os materiais nanoestruturados apresentam propriedades com comportamento quântico que diferem drasticamente daquelas apresentadas pelo mesmo material de mesma composição química em escalas maiores. Abaixo dos 100 nanômetros, a física quântica transforma as propriedades dos elementos e compostos convencionais. Estas propriedades, tais como resistência, elasticidade, condutividade e cor podem mudar e continuar mudando quanto menor for sua dimensão. Entretanto, sua microestrutura, dimensão, distribuição de grãos e morfologia dos contornos, interfaces e arranjos atômicos são fatores que vão determinar as propriedades dos materiais nanoestruturados.

2.8 FERRITAS

Em termos de microestrutura, o tamanho médio, a porosidade e o contorno de grão são fatores que interferem diretamente nas propriedades magnéticas extrínsecas das ferritas. Tais fatores podem ser controlados durante o processamento e permitem que o material seja o mais adequado possível à determinada aplicação. Na utilização na hipertermia, por exemplo, o controle de grão é necessário para estabilizar as propriedades magnéticas. Neste caso, quanto

melhor estruturada for a fase do material, melhor serão os resultados (COSTA, A.C.F.M; MORELLI, M.R; KIMINAMI, R.H.G.A., 2003).

As várias pesquisas realizadas com os ferritas magnéticas tem o intuito de verificar as mudanças das propriedades deste material ao dopá-lo com outros materiais. A obtenção de ferritas de alta qualidade para algumas aplicações particulares é propiciada pelo conhecimento da microestrutura do material. Desta forma, é possível saber o quanto de impurezas deve ser adicionado às ferritas para aprimorar determinados parâmetros, sem que outros se tornem inadequados (COSTA, A.C.F.M; MORELLI, M.R; KIMINAMI, R.H.G.A., 2003).

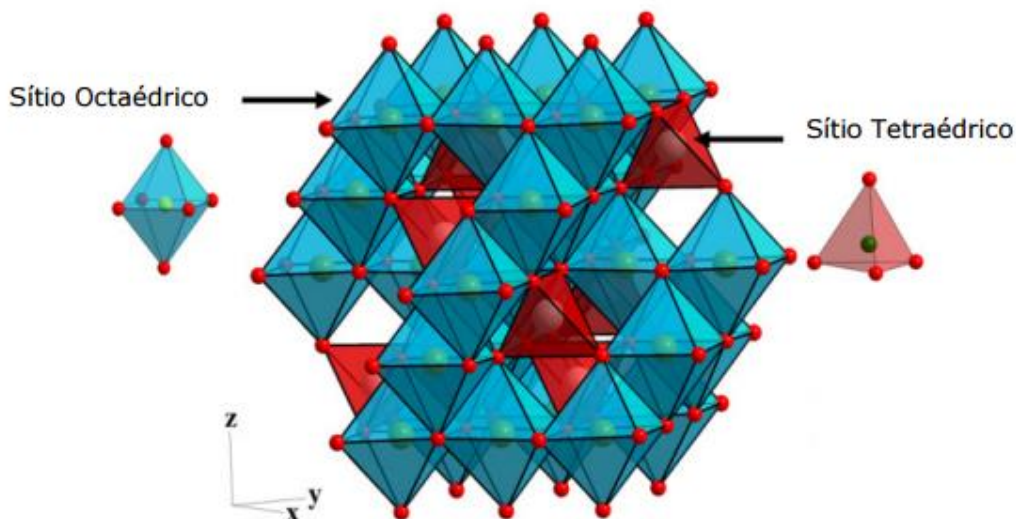
Assim, uma vez definidas as metas de propriedades elétricas e magnéticas de uma ferrita, a seleção da composição química e dos parâmetros de fabricação necessários para o cumprimento de tais metas deve ser analisada, o material é produzido na forma adequada à finalidade a que se destina. Neste sentido, diversos trabalhos de pesquisas têm sido realizados com vistas ao desenvolvimento de metodologias aplicadas na obtenção de ferritas magnéticas para diferentes aplicações eletroeletrônicas e biológicas e em diferentes áreas da ciência e da tecnologia (HOSSAIN, A.K.M.A. *et al.*, 2007).

2.9 FERRITA DE NÍQUEL

A ferrita de níquel (NiFe_2O_4) é um material cerâmico que apresenta estrutura do tipo espinélio inversa. É considerado como um material ferromagnético mole, pois possui baixo campo coercitivo e alta permeabilidade (HOSSAIN, A.K.M.A. *et al.*, 2007).. Além disso, entre outros materiais magnéticos, apresenta relativamente alta resistividade elétrica, dureza mecânica, estabilidade química e custos razoáveis, que permitem uma ampla variedade de aplicações em diversos dispositivos eletrônicos (HOSSAIN, A.K.M.A. *et al.*, 2007). As propriedades magnéticas específicas desse tipo de material dependem do grau de densificação e da microestrutura do produto final que, por sua vez, se vinculam a fatores, tais como características do pó e parâmetros de sinterização (JOB, A.E. *et al.*, 2014) Convencionalmente, os pós de NiFe_2O_4 são obtidos por reação em estado sólido de mistura de óxidos, mas grandes esforços têm sido realizados no desenvolvimento de métodos

alternativos de síntese química visando o controle das características do pó, principalmente pureza, morfologia e tamanho médio das partículas. Na síntese especificamente de ferritas de níquel, vários métodos de síntese têm sido utilizados, entre eles, o citrato gel, coprecipitação, reação por combustão, sol-gel (HOSSAIN, A.K.M.A. *et al.*, 2007) e Pechini (PECHINI, M.P.). Entre os métodos de síntese mencionados. O método de síntese hidrotérmal assistido por micro-ondas é pouco explorado para a síntese desses materiais na atualidade.

Figura 2. Estrutura espinélio



Fonte: JOB, 2014.

2.10 SÍNTESE HIDROTÉRMAL ASSISTIDA POR MICROONDAS

A síntese hidrotérmica-microondas foi proposta por Komarneni em 1982 e colaboradores em 1992 e recentemente tem sido utilizado para síntese rápida de numerosas cerâmicas e pós metálicos. A síntese hidrotérmica produz pós com alta pureza, alta cristalinidade, tamanho médio de partícula de 3 nanômetros até micrometros, estreita distribuição de partículas e bom controle estequiométrico, a baixas temperaturas. Dentre as aplicações para os materiais processados, variam desde aplicações eletrônicas como

dielétricos (piezoelétricos e cerâmicas eletroópticas transparentes) até materiais magnéticos com propriedades interessantes no ramo da medicina (FASOL, G., 1998).

Ela é uma técnica de síntese rápida e pode ter alto rendimento de produto. Com ela o tamanho e morfologia das partículas podem ser controlados alterando-se as variáveis do processo (SCZANCOSK, 2009; KINGSTON, 1988). O método hidrotermal destaca-se pela capacidade de criar fases cristalinas que não são estáveis no ponto de fusão. Além disso, materiais que têm uma pressão de vapor elevada perto dos seus pontos de fusão podem também ser processados por este método. De acordo com a literatura, esta rota de processamento garante uma boa homogeneidade da composição química do material que será obtido, além de fornecer tamanho de partículas ideais para o uso na hipertermia. Este método necessita de fornos de alta qualidade e impossibilita a manutenção e observação do crescimento dos cristais durante o processo (TENNE, R., 1992, BRAUN, P., 1996).

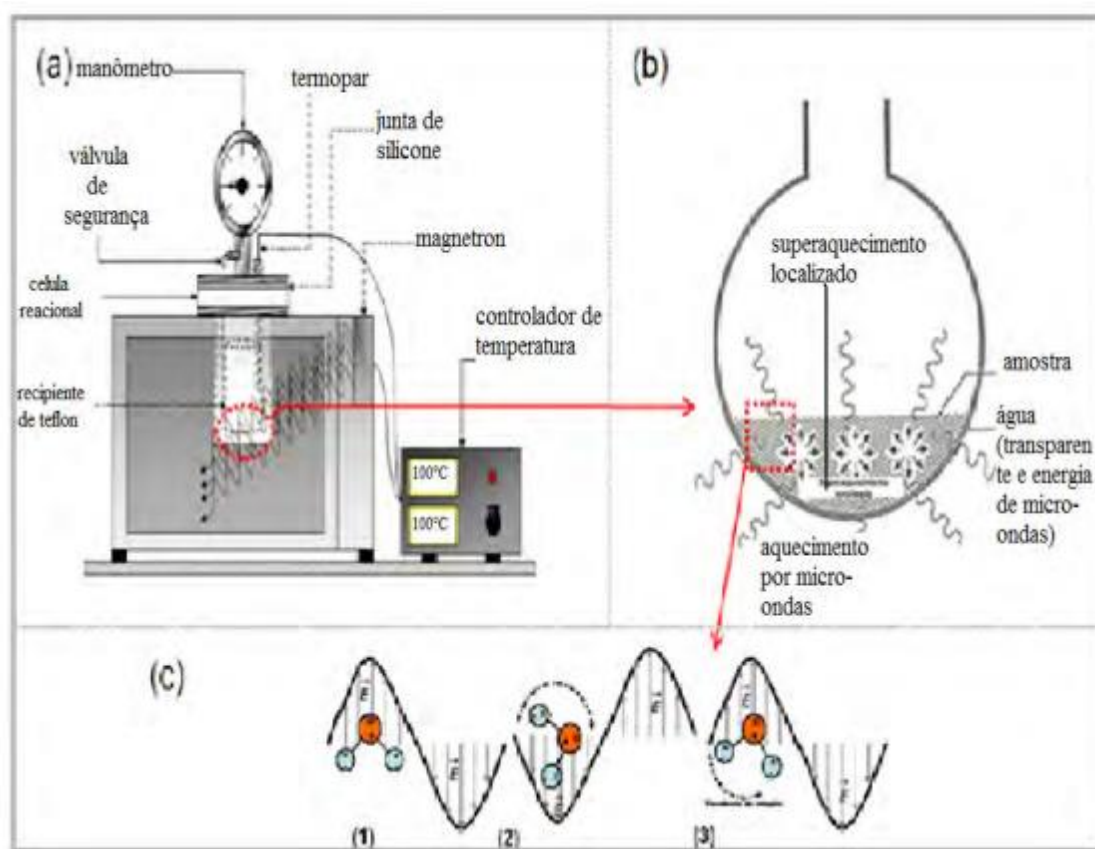
Comparada a outros métodos, a síntese hidrotérmica é reconhecida como ideal para a precipitação de pós-cerâmicos com pequeno tamanho de partícula, morfologia uniforme e alta cristalinidade em um único passo experimental, utilizando baixas temperaturas e pressões [45-50], fase líquida com sais dissolvidos em temperaturas elevada. Esta fase em solução, que deve ser mantida durante a síntese, funciona como meio para o transporte de massa, promovendo uma rápida cinética de transformação de fase. Desta forma, esta técnica é bastante indicada para a preparação de partículas cristalinas (FASOL, 1998; YU, 2004; LIEBER, 1998; ZHU, 2002; TENNE, 1992).

Neste processo, a energia livre necessária para estabilizar várias fases em equilíbrio, sob condições atmosféricas, é reduzida. Isto permite que estas fases possam ser formadas pelo efeito da temperatura e pressão. Uma variável da técnica de síntese hidrotérmica é a síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas (FASOL, 1998; YU, 2004; LIEBER, 1998; ZHU, 2002; TENNE, 1992).

Este método difere do convencional pelos seguintes motivos: (a) rápido aquecimento até a temperatura de cristalização, devido ao aquecimento volumétrico, resultando em nucleação homogênea; (b) rápida saturação pela dissolução de géis precipitados; (c) menor tempo de cristalização comparado ao aquecimento em autoclave convencional; (d) processo eficiente e econômico (MA; BANDO; SATO, 2002)

No sistema hidrotermal micro-ondas a radiação eletromagnética interage com os dipolos induzidos ou permanentes das moléculas do solvente (água) e das partículas dispersas. Os dipolos das moléculas orientam-se na mesma direção do campo elétrico dessas ondas. A figura 9 exibe o sistema por micro-ondas, assim como o meio reacional:

Figura 3. (a) sistema hidrotérmico micro-ondas; (b) meio reacional aquecido por micro-ondas; (c) acoplamento da água com as micro-ondas.



Fonte: (TRANQUILIN, 2008; KINGSTON, 1988).

O aquecimento e as interações que esse sistema proporciona no processamento por micro-ondas tem sido o foco de interesse e estudo da comunidade científica, em função das vantagens que a técnica apresenta. Diante disso, esse método de processamento está sendo muito utilizado na síntese de vários tipos de materiais cerâmicos (DEUS, R.C. *et al.*, 2012)

A utilização combinada do tratamento por magneto-hipertermia pode resultar em elevada especificidade tanto pelas características do polímero, como pela composição do material ferromagnético de composição estequiométrica previamente estabelecida. Deve-se

ressaltar que o domínio do controle dos parâmetros físico-químicos envolvidos na parte de síntese macromolecular por policondensação da matriz polimérica é conhecido. O domínio desta técnica é a chave para a produção de sistemas nanoestruturados de microestrutura e tamanho controlado quanto à sua dispersão, elementos estes indispensáveis para aplicações de nanomateriais em magneto-hipertermia. Há cerca de uma década pesquisadores têm se dedicado à pesquisa para obtenção de nanopartículas e superfícies poliméricas biocompatíveis, particularmente àquelas compatíveis com o fluido biológico vital; o sangue (BRAUN, P.V., 1996).

2.11 DIGLICIDIL DE ETER DO BISFENOL A (DGEBA)

Polímeros epóxi têm sido usados para revestir aços inoxidáveis que se expandem na artéria cardíaca danificada para aumentar o fluxo sanguíneo. O uso desse tipo de polímero é atrativo para o encapsulamento das nanopartículas ferromagnéticas através da dispersão polimérica. Este argumento pode ser confirmado através de estudos com compatibilidade do sangue humano e células de ovários de ratos chineses, nos quais foi mostrado propriedades antitrombóticas e baixa citotoxicidade (GONZÁLEZ, G.F; LEYVA, M.E; HIGA, A. A .A., 2009). Além do mais, sabe-se que formulações epoxídicas possuem excelentes propriedades adesivas em vários metais (OUDAD, W. *et al.*, 2012). Os problemas são: propriedade adesiva diminui no ambiente fisiológico pela absorção de umidade (DE MORAIS, A.B. *et al.*, 2007) e alta rigidez (CLAYTON, A. M., 1998). Entretanto, com uma seletiva escolha dos monômeros e aditivos, os polímeros podem ser obtidos melhorando tais propriedades. Dessa maneira, é possível aumentar a adesão, a flexibilidade e a dureza das matrizes epóxi (GONZÁLEZ, G.F; LEYVA, M.E; HIGA, A. A. A., 2009, PASCAULT, J. P. *et al.*, 2002).

3. METODOLOGIA

3.1 REAGENTES UTILIZADOS

Os dados técnicos, como pureza, fórmula química e os respectivos fornecedores estão dispostos abaixo na tabela 1:

Quadro 1 - Compostos e purezas

Reagentes	Grau de pureza	Fornecedor	Fórmula química
Citrato de Ferro e Amônio III	99,99%	Synth	$C_6H_{11}Fe(NO)_7$
Nitrato de níquel hexahidratado	99,99%	Merck	$Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$

A rota de processamento e características dos produtos utilizados será abordada abaixo.

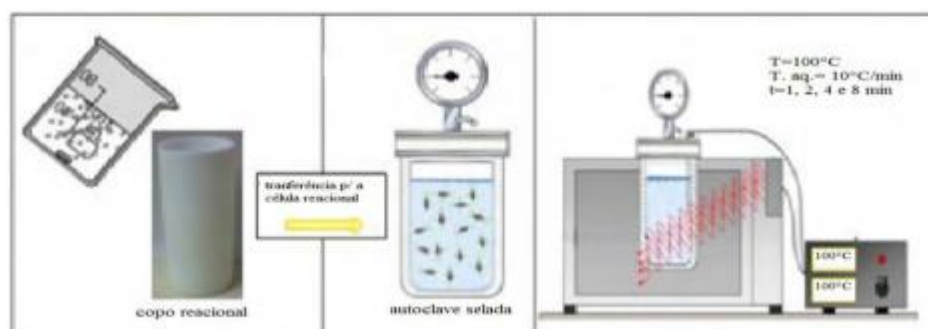
3.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Nanopartículas de $NiFe_2O_4$ foram sintetizados usando o método de síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas. O procedimento experimental para preparação da $NiFe_2O_4$ foi realizado criando uma solução composta por duas substâncias, o Citrato de Ferro e Amônio III (99% pureza) em meio aquoso, seguido de aquecimento à temperatura de 50°C,

sob agitação constante com o auxílio de um agitador magnético. A segunda substância, o sal Nitrato de Níquel Hexahidratado foi solubilizado também em água, a 50°C, nos mesmos parâmetros da substância anterior. As duas soluções (Citrato de Ferro e Amônio III e Nitrato de Níquel Hexahidratado), foram adicionadas em um béquer, em constante agitação, para dissolução de qualquer resquício dos precursores. Após isto, a solução final ficou de repouso por um período de uma semana, para estabilização dos componentes. Não houve nenhum tipo de ajuste de pH ou adição de surfactantes neste experimento.

A solução resultante foi transferida para uma autoclave de teflon (Figura 4) que foi lacrada e inserido em um forno de síntese hidrotérmica assistido por micro-ondas doméstico (Panasonic modelo NN-ST357WRP - 2,45 GHz, 800 W), desenvolvido a partir da modificação de um forno de micro-ondas (Figura 5). Para garantir um melhor controle e desempenho deste sistema durante as sínteses, o forno de micro-ondas teve o seu painel eletrônico de programação totalmente desativado e o funcionamento do magnetron sendo diretamente operado por um controlador externo de temperatura. Também é importante ressaltar que os componentes metálicos deste equipamento (parafusos, tampa de aço inox etc.) foram devidamente aterradas, com a finalidade de evitar a formação de arcos voltaicos que possam resultar em danos ao equipamento

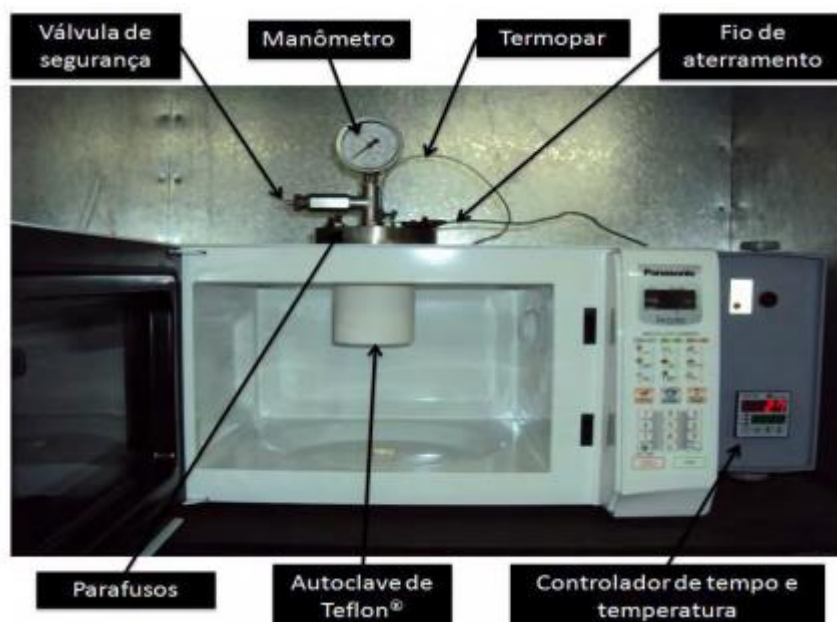
Figura 4. Transferência para o copo de teflon e para a célula de hidrotermalização e sistema hidrotérmico de micro-ondas. (adaptado de LIMA, 2010)



Fonte: LIMA, 2010.

Quanto à célula de hidrotermalização (Figura 5) a mesma é constituída por três partes principais, tais como: válvula de segurança, manômetro e célula reacional. A válvula de segurança, como o próprio nome diz, é responsável por manter a segurança tanto do operador como do equipamento. O manômetro, construído com aço inoxidável, tem a finalidade de fornecer o valor da pressão interna dentro da célula de hidrotermalização.

Figura 5. Forno de micro-ondas doméstico: Sistema adaptado para sínteses de materiais cerâmicos



Fonte: SOUZA, 2011.

Neste caso, a célula reacional foi construída quase que completamente com Teflon devido este polímero praticamente não reagir com outras substâncias químicas devido à proteção exercida pelos seus átomos de flúor (KEYSON, D. *et al.*, 2006). Além disto, este material possui a capacidade de suportar temperaturas de aproximadamente 300 °C. Este polímero além de ser um excelente isolante elétrico, também possui uma baixa perda calorífica (KEYSON, D. *et al.*, 2006). Desta forma, o Teflon é um material transparente a ação de micro-ondas. Outra característica importante da célula de hidrotermalização é que a pressão interna do sistema depende das condições de temperatura de processamento e da pressão de vapor dos reagentes envolvidos na reação química. Portanto, este equipamento não

permite qualquer tipo de controle sobre a pressão interna, mas apenas sobre as variáveis físicas de temperatura, tempo de processamento e taxa de aquecimento. No interior do sistema, as micro-ondas são emitidas pelo magnetron e espalhadas por todas as direções no interior do equipamento. A radiação ao passar através da célula reacional de Teflon inicia um processo de vibração dos dipolos permanentes que estão presentes na solução química. Devido a este mecanismo, ocorre um aquecimento desta solução que conseqüentemente acaba favorecendo o acoplamento entre os reagentes para a formação dos compostos finais.

A síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas foi realizada a 140°C por 32 minutos, tempo de processamento ideal que será explicado na seção “Resultados e Discussão”. A taxa de aquecimento deste sistema foi fixada em 10°C/min e a pressão na autoclave foi estabilizada em 1,2 atm. Após a síntese HM, a autoclave foi naturalmente resfriada à temperatura ambiente. A suspensão resultante foi lavada várias vezes com água deionizada, com o auxílio de uma centrífuga. Após isso, o precipitado em forma de uma espécie de resina vermelha/laranja, foi a estufa por 2h a 350°C para total desidratação, a fim de se obter uma fase sólida.

4. ANÁLISES REALIZADAS

4.1 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

4.1.1 MEDIDAS DE DIFRAÇÃO DE RAIOS-X

A estrutura cristalográfica dos pós foi determinada em um difratômetro da marca Rigaku modelo Dmax/2500PC (Japan). O equipamento foi operado sob as condições de 40kV e 150 mA. A radiação utilizada para as medidas foi a cobre-K α ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) e a taxa de varredura empregada foi de 0,02°/s para um intervalo em 2θ de 10 à 75°. O refinamento estrutural por método Rietveld foi feito no programa GSAS. A padronização de Rietveld foi realizada na faixa de 2θ de 20° à 130°, usando um passo angular de 0,02°/s.

4.1.2 REFINAMENTO DE RIETVELD

A análise de refinamento de Rietveld é uma ferramenta voltada para a interpretação dos padrões de difração de nêutrons ou de raios X. A ideia fundamental deste método é encontrar o melhor ajuste possível de um difratograma experimental em relação a um padrão difratométrico. Isto permite extrair informações relacionadas à estrutura cristalina de um sólido (determinação de fases cristalográficas, dimensões da célula unitária, posições atômicas, tamanho de cristalito, microdeformações de rede, orientação preferencial) sem levar em consideração os efeitos provenientes de anomalias instrumentais ou de radiação de fundo (YOUNG, R. A., 1993, BISH, D. L., 1988).

No método de Rietveld, o critério para o refinamento dos parâmetros é definido por meio de uma função de minimização de resíduo (S) baseado no princípio dos mínimos quadrados, ou seja: (YOUNG, R. A., 1993):

$$S = \sum_{i=1}^N w_i (y_i - y_{ic})^2 \quad (1)$$

N é o número de pontos medidos no difratograma, w_i é o peso atribuído a cada intensidade ($w_i = 1/y_i$), y_i e y_{ic} são as intensidades observadas e calculadas no i -ésimo ponto, respectivamente. Para verificar a qualidade do ajuste, devem-se examinar alguns indicadores de confiabilidade rotineiramente executados no método de Rietveld, sendo que os mais comuns são: R_{wp} , R_{exp} e χ^2 . O índice ponderado do refinamento em função dos pontos do perfil (R_{wp}) é descrito por (JANSEN, E; SCHAFER, W; WILL, G., 1994):

$$R_{wp} = \sqrt{\frac{\sum_i w_i (y_i - y_{ic})^2}{\sum_i w_i (y_i)^2}} \quad (2)$$

O valor estatisticamente esperado para o R_{wp} (R_{exp}) é estimado pela seguinte equação (JANSEN, E; SCHAFER, W; WILL, G., 1994):

$$R_{exp} = \sqrt{\frac{(N - P)}{\sum_i w_i (y_i)^2}} \quad (3)$$

onde P é o número de parâmetros refinados. O fator de convergência ou precisão do ajuste (χ^2) é determinado por (YOUNG, R. A., 1993):

$$\chi^2 = \frac{R_{wp}}{R_{exp}} \quad (4)$$

Um valor de χ^2 igual 1 na equação 4, indica que o R_{wp} atingiu o máximo dos valores estatisticamente esperados (R_{exp}) para todos os parâmetros refinados.

Os perfis e a assimetria dos picos foram ajustados por intermédio da função pseudo-Voigt modificada de THOMPSON-COX-HASTINGS (LARSON, A. C; VON DREELE, R. B., 1994) e pelo modelo de FINGER (FINGER, L. W; COX, D. E; JEPHCOAT, A. P., 1994).

Os padrões difratométricos usados nos refinamentos foram retirados do banco de dados ICSD (Inorganic Crystal Structure Database) (LAB SPHERE).

4.1.3-MEDIDAS DE ESPECTROSCOPIA RAMAN

A espectroscopia de espalhamento Raman é uma técnica complementar à DRX, pelo fato de ser mais sensível às mudanças estruturais de ordem local em um dado material. Nesta pesquisa, as medidas de espectroscopia de espalhamento Raman com transformada de Fourier (FT-Raman) foram realizadas em temperatura ambiente com o auxílio de um espectrômetro modelo RFS100 (Bruker, Alemanha) equipado com um laser de Nd-YAG ($\lambda = 1064 \text{ nm}$) operado em 100 mW. Para a região compreendida de 50 cm^{-1} a 1200 cm^{-1} , foram feitas 32 varreduras com resolução espectral de 4 cm^{-1} .

4.1.4- ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho é utilizada na identificação de unidades estruturais encontradas nas substâncias com base nas frequências vibracionais de suas moléculas. As bandas registradas são decorrentes da absorção da radiação eletromagnética, resultante dos movimentos de vibração dos átomos constituintes de uma molécula. No caso de sólidos, existe um grande número de bandas, sendo que cada uma corresponde a um tipo de vibração específica de um composto (SALA, O., 1996).

Neste trabalho, a espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi realizada empregando um espectrômetro modelo Equinox 55 (Bruker, Alemanha) em modo de refletância difusa. Os espectros foram medidos com 32 varreduras na região entre 385 cm^{-1} e 4000 cm^{-1} , usando uma resolução de 4 cm^{-1} . Todas estas medidas foram feitas em temperatura ambiente.

Quanto ao preparo das amostras, inicialmente misturou-se uma alíquota de 200 mg de pó de NiFe_2O_4 com 1,5 mg de brometo de potássio (substância opticamente transparente à λ

situados na região de infravermelho). Posteriormente, foi necessário o uso de um pistilo e de um almofariz para desaglomerar e homogeneizar o tamanho das partículas desta pequena quantidade de material.

4.1.5-MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Nos materiais sólidos, além da composição química, a estrutura cristalina e a morfologia são dois fatores de grande relevância que podem influenciar significativamente no comportamento das propriedades físicas dos mesmos. Em relação à morfologia, incluem-se principalmente o tamanho e a forma das estruturas ou dos grãos formados. Para poder estimar com precisão a microestrutura obtida dos pós de NiFe_2O_4 foi utilizada a técnica de microscopia eletrônica de varredura por canhão de emissão de campo de alta resolução (FEG-SEM). As medidas de FEG-SEM foram realizadas por meio de um equipamento da marca Carl Zeiss (Alemanha), modelo Supra 35-VP operado com feixe de elétrons incidentes de 6 kV.

4.1.6-MAGNETOMETRO DE AMOSTRA VIBRANTE (VSM/MAV)

As caracterizações magnéticas dos materiais obtidos foram analisadas por um Magnetômetro de Amostra Vibrante (MAV). O funcionamento de um MAV baseia-se na medida do campo magnético e sua resposta (magnetização), obtendo-se assim as curvas de magnetização ($M \times H$) ou de Indução ($B \times H$). Para isto a amostra é fixada na extremidade de uma haste rígida e o campo pode ser aplicado tanto na direção transversal como na longitudinal à direção de vibração. Usualmente a simetria axial é usada quando a fonte de campo magnético é uma bobina supercondutora. A outra extremidade da haste é fixada à membrana de um alto-falante ou a um motor com um sistema de polias ou engrenagens. O primeiro permite mais baixas amplitudes e mais altas frequências (tipicamente, 1 mm e 80 Hz), no entanto é menos estável quanta à amplitude de vibração. O MAV possui uma sensibilidade de 10^{-5} emu. Vale a pena destacar dois detalhes: um deles é que a medida de

magnetização feita com o deslocamento da amostra permite eliminar outras contribuições que não as oriundas da amostra; o segundo é que a medida é realizada com o auxílio de detecção síncrona com o uso de um amplificador lock-in, o que proporciona um grande aumento de sensibilidade. Nos magnetômetros convencionais, os sistemas apresentam uma bobina de entrada (pick-up) que é conectada às bobinas de detecção (acopladas com a amostra), e uma bobina de modulação, que permite incorporar as vantagens técnicas da realimentação (feedback) e da detecção síncrona (lock-in).

4.1.7-CALORIMETRIA EXPLORATÓRIO DIFERENCIAL (DSC) E FT-IR PARA A MATRIZ EPOXÍDICA

As medições para as amostras curadas usando a espectroscopia com transformada de Fourier na região do infravermelho (FTIR) foram realizadas usando espectrômetro Perkin Elmer, modelo Spectrum 100 equipado com acessório universal de amostragem ATR com um cristal de diamante. Os espectros foram registrados com uma resolução de 4 cm^{-1} e pelo menos 32 varreduras na faixa de 650 cm^{-1} a 4000 cm^{-1} .

A temperatura de transição vítrea (T_g), e o calor residual (ΔH), nas amostras após a cura foi determinada por calorimetria exploratória diferencial (DSC) utilizando um calorímetro Shimadzu, modelo DSC 60 em atmosfera de nitrogênio gasoso. As amostras ($\sim 10,0\text{ mg}$) foram aquecidas de 37 até $140\text{ }^\circ\text{C}$ com uma taxa de aquecimento de $10\text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$ sob um fluxo de nitrogênio gasoso de 50 mL min^{-1} . Considerou-se temperatura de transição vítrea T_g o início da queda da alteração na capacidade calorífica.

4.2 TOXICIDADE DOS REAGENTES

Para os dois reagentes, segundo informações das fichas de informação de produtos químicos da CETESB, teremos:

- $C_6H_{11}FeNO_7$ em forma de pó: Irritante para o nariz, garganta e olhos. Se inalado, causará tosse ou dificuldade respiratória. Caso o contato ocorra, manter as pálpebras abertas e enxaguar com muita água. Se a respiração for dificuldade ou parar, dar oxigênio ou fazer respiração artificial.
- $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ em forma sólida: Irritante para a pele e olhos. Se ingerido, causará náusea e vômito. Caso haja contato, remover as roupas e sapatos contaminados e enxaguar com muita água. Manter pálpebras abertas e realizar enxague com muita água. Manter a vítima aquecida.

4.2.1 MANUSEIO DOS REAGENTES

Para peneirar, diluir, ou pesar os sais, deve ser usado os EPIs adequados; os Equipamentos de Proteção Individual necessários para o manuseio, dos pós são: luvas, botas, avental de PVC; óculos de segurança; e máscara do tipo Niosh, contra pós e gases, com filtro de pó misto. Evitar a formação de poeira, e abrir o frasco e manusear com cuidado.

4.2.2 DESCARTE E TRATAMENTO DE RESÍDUOS

- $C_6H_{11}FeNO_7$: O material deve ser dissolvido em: água; solução ácida ou oxidado a um estado solúvel em água. Precipitar o material como sulfeto, ajustando o pH da solução para 7, até completa precipitação. Filtrar os insolúveis e enterrar em um aterro para produtos químicos. Destruir qualquer excesso de sulfeto com hipoclorito de sódio. Neutralizar a solução e drenar para o esgoto com muita água. Recomenda-se o acompanhamento por um especialista do órgão ambiental.
- $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$: o material deve ser dissolvido em: 1) água , 2) solução ácida ou 3) oxidado até um estado solúvel em água. Precipitar o material, como sulfeto, ajustando o ph da solução para 7, até a completa precipitação. Filtrar os insolúveis e enterrá-los em um aterro para produtos químicos. Destruir qualquer excesso de sulfeto, com

hipoclorito de sódio. Neutralizar a solução e drenar para o esgoto, com muita água. Recomenda-se o acompanhamento por um especialista do órgão ambiental.

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1. ANÁLISES PARA O NiFe_2O_4

Este capítulo apresenta resultados obtidos por meio das técnicas de difração de raios-X (DRX), Refinamento de Rietveld, Espectroscopia Raman (FT-Raman), Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR) e Microscopia Eletrônica de Varredura (FEG-SEM) das nanopartículas de NiFe_2O_4 , a fim de se caracterizar estruturalmente e morfológicamente as partículas formadas, para posteriores análises.

Após a síntese hidrotermal assistida por micro-ondas, obtivemos o seguinte resultado (Figuras 6 e 7). O aspecto resinoso deve-se ao fato do sistema ainda conter água. Para eliminar o restante de fase líquida, o béquer foi disposto em uma estufa a 100°C por aproximadamente 48 horas, para total eliminação de quaisquer resquícios de água.

Figura 6. Aspecto da síntese após 32 minutos a 140°C .



Fonte: Próprio Autor

Figura 7. Formação de pequenos cristais durante a síntese assistida por micro-ondas.



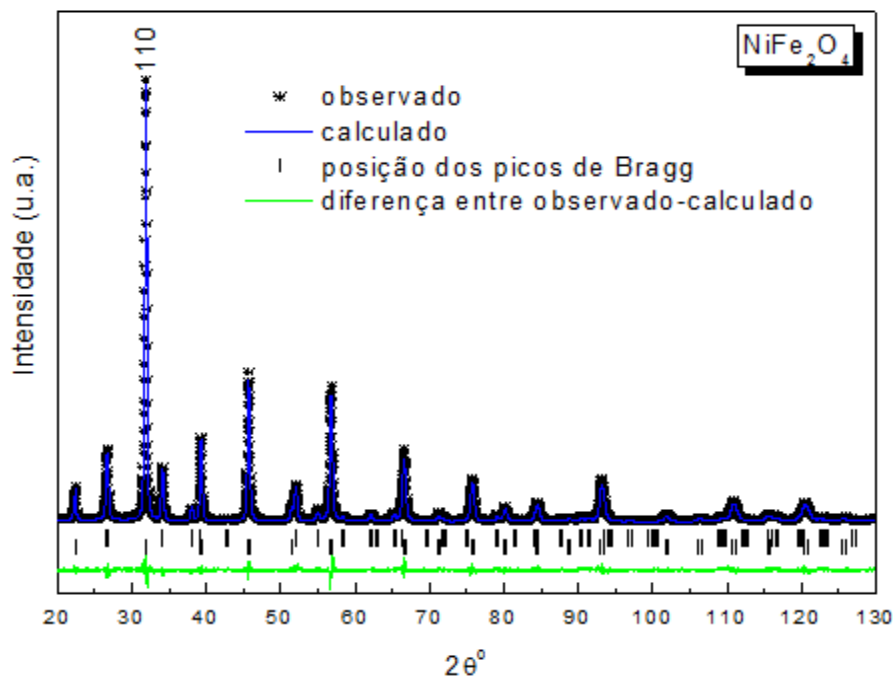
Fonte: Próprio Autor

5.1.1. ANÁLISES DA DIFRAÇÃO DE RAIOS-X E REFINAMENTO DE RIETVELD

A difratometria de raios-X se mostra uma excelente técnica para caracterizar uma amostra. Nesta análise, as nanopartículas magnéticas foram caracterizadas, quanto à formação de fase e cristalinidade. Os picos de difração presentes foram identificados e comparados de acordo com a ficha JCPDS 86-2267, com grupo espacial $fd3m$. Comparando o resultado aos dados encontrados na literatura, nota-se que os picos de Bragg são coincidentes, não havendo picos referentes à presença de uma segunda fase. Pelo difratograma de raios X ilustrado na Figura 9 pode-se evidenciar que a fase $NiFe_2O_4$ com estrutura do tipo espinélio foi obtida com elevada cristalinidade. Esse comportamento estrutural pode ser atribuído à alta energia fornecida ao sistema no reator hidrotermal assistido por micro-ondas fazendo com que os átomos se movimentem com maior intensidade dificultando a formação de fase secundária e com isso favorecendo a formação da fase desejada. O programa EXPO foi usado para a determinação da estrutura. Os resultados do refinamento permitiram o ajuste de perfil no valor de $R_{wp} = 4,935\%$. Setenta e seis reflexões independentes foram extraídas sendo que as 36

mais fortes e as 12 mais fracas foram usadas no método direto de solução de fase. No final do processo EXPO 7 picos foram encontrados e são apresentados na Figura 9.

Figura 8. Análise de Rietveld de nanopartículas de NiFe_2O_4 obtidas por HAM.



Fonte: Próprio autor

5.1.2 ESPECTROSCOPIA DE ESPALHAMENTO RAMAN

Esta análise é fundamental para confirmar a estrutura e fase que o material formou durante a síntese. Para confirmar a formação de ferrita de níquel, o espectro FT-Raman foi obtido conforme Figura 10. Uma estrutura cúbica do tipo espinélio inverso com um único modo Raman em aproximadamente 490 cm^{-1} , tendo simetria $F2g$, pode ser considerado como um modo de agitação simétrica dos átomos de O em torno de cada átomo de Fe. Uma vez que apenas os átomos de O se movem, o modo de vibração é quase independente da massa do cátion. A tabela 2 mostra diferentes modos de espalhamento para diferentes estruturas (HOSTERMAN, B. D., 2011). A rápida transformação e organização estrutural das

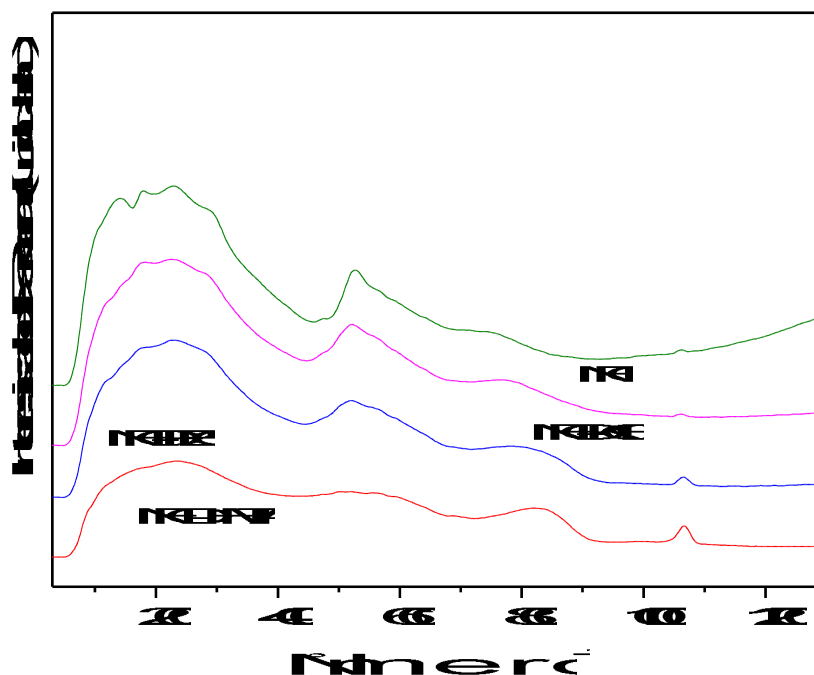
partículas de NiFe_2O_4 pelo método hidrotermal assistido por micro-ondas pode ser relacionada com o aquecimento que ocorre a partir do interior para a superfície da partícula. A energia de micro-ondas é transformada em calor por meio da interação entre as moléculas e átomos com o campo eletromagnético. Isto resulta em uma interação de aquecimento interno e volumétrico dos pós que promove a formação de gradientes de temperatura e fluxos de calor.

Tabela 1. Banco de dados de espectros Raman para estruturas AB_2O_4 . Resultados deste trabalho não inclusos.

Spinel	$F_{2g}(1)$	E_g	$F_{2g}(2)$	$F_{2g}(3)$	A_{1g}
<i>Chromites</i>					
CdCr_2O_4 [93]	134	343	499	600	647
CoCr_2O_4 [81]		454			692
CuCr_2O_4 [94]	190			623	680
FeCr_2O_4 [45]					686
MgCr_2O_4 [48]	227	447	544	614	687
MnCr_2O_4 [76, 80]		457	511	600	671,685
NiCr_2O_4 [47]	181	425	511	580	686
ZnCr_2O_4 [93, 95]	180	430,457	511	605	687
<i>Ferrites</i>					
CoFe_2O_4 [96]	210	312	470	576	624sh, 695
MgFe_2O_4 [97]	217	333	486	554	646, 715
Fe_3O_4 [51]	193	306		538	668
NiFe_2O_4 [64]			460sh, 492	574sh, 595	654sh, 702
ZnFe_2O_4 [98]	221	246	355	451	647
<i>Aluminates</i>					
CoAl_2O_4 [99]	201			516	615
MgAl_2O_4 [87]	311	410	492	671	772
ZnAl_2O_4 [100]	197	417	509	658	758
<i>Other Spinel</i>					
CoCo_2O_4 [101]	194	482	522	618	691
ZnGa_2O_4 [102]		638	467	611	714

Fonte: HOSTERMAN, B. D. (2011)

Figura 9. Espectroscopia de espalhamento Raman para o NiFe_2O_4 com diferentes mineralizadores.



Fonte: Próprio autor

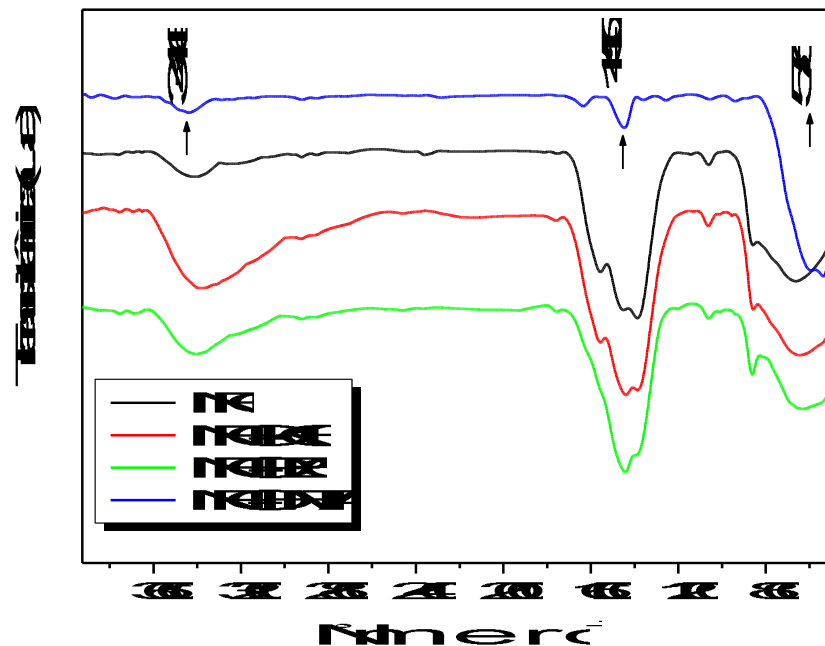
5.1.3 ESPECTROSCOPIA DE ABSORÇÃO NA REGIÃO DO INFRAVERMELHO (FTIR)

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho foi utilizada como uma técnica complementar a espectroscopia de espalhamento Raman, procurando identificar possíveis modificações no comportamento das unidades estruturais referentes ao NiFe_2O_4 e/ou detectar prováveis presenças de fases adicionais ou espécies contaminantes adsorvidas na superfície das amostras.

A Figura 10 ilustra os espectros de FT-IR do pó de NiFe_2O_4 com diferentes mineralizadores. Bandas intensas foram observadas em 3446, 1450, 595 cm^{-1} e um pouco acima do último valor. As bandas intensas em 3446 correspondem aos modos ν (O-H) de

moléculas de água (H-ligado) e δ (OH), respectivamente. A água residual e os grupos hidroxil são normalmente detectados nas amostras de NiFe_2O_4 , independentemente do método de síntese utilizado e mais calor no tratamento é necessário para a sua eliminação.

Figura 10. Espectros de FTIR para NiFe_2O_4 para diferentes mineralizadores.



Fonte: Próprio autor

A estrutura cristalina do espinélio tem 8 posições com simetria tetraédrica e 16 posições com simetria octaédrica, isto é, os íons de oxigênio circundam os íons metálicos formando tetraédricos e octaédricos. As propriedades magnéticas decorrem da existência de íons magnéticos, como Fe, Ni, Co, Mn ou terras raras, no lugar do Mg ou Al. Se o íon divalente estiver no sítio tetraédrico e o trivalente no sítio octaédrico a ferrita é dita espinélio normal, mas se os íons divalentes estiverem no sítio octaédrico e os trivalentes no sítio tetraédrico e octaédrico ela é dita como espinélio inversa. Podemos representar as ferritas de espinélio normal e inversa como $(\text{M}^{2+})[\text{Fe}^{3+}]_4\text{O}_4$ e $(\text{Fe}^{3+})[\text{M}^{2+}\text{Fe}^{3+}]_4\text{O}_4$ onde os íons entre parênteses estão no sítio tetraédrico e os íons entre os colchetes estão no sítio octaédricos. A

distribuição dos íons entre os sítios octaédricos e tetraédricos é determinada por um balanço de energia na rede cristalina. Esta distribuição é importante, pois as propriedades das ferritas dependem, entre outros fatores, da distribuição dos cátions nos sítios tetraédricos e octaédricos. Porém, alguns cátions apresentam certa preferência entre os sítios cristalográficos na temperatura ambiente (O'HANDLEY, R. C., 2000). Outros fatores que influenciam as propriedades das ferritas são o tamanho, a forma dos grãos e o histórico térmico das amostras e como foram preparadas (HOFLMANN, E. A., 1995). Para os espinélios, temos as seguintes representações nas bandas de vibração. As bandas do FTIR dos pós na faixa entre 800-400 cm^{-1} são usualmente caracterizadas por vibrações de íons metálicos na rede do cristal. As principais faixas neste intervalo para as ferritas ocorrem por volta de 600 e 400 cm^{-1} , correspondentes a estiramentos dos sítios tetraédricos e octaédricos da estrutura cristalina (WALDRON, R. D., 1955). O estiramento mais intenso é observado no intervalo entre 600-550 cm^{-1} devido a vibrações do metal no sítio tetraédrico $\text{Mtetra} \leftrightarrow \text{O}$, enquanto que a banda menos intensa, usualmente observada no intervalo entre 450-385 cm^{-1} (MOUALLEMBAHOUT, M; BERTRAND, S; PEÑA, O., 2005) é atribuída ao estiramento 36 metal-oxigênio nas posições octaédricas. A vibração no sítio tetraédrico é mais intensa do que no sítio octaédrico, devido aos valores do comprimento da ligação mais curto em tetraedros do que em octaedros.

Tabela 2. Características para bandas específicas do NiFe_2O_4 .

Bandas	Características
3435 e 1589 cm^{-1}	Bandas intensas correspondendo ao modo vibracional da ligação (O-H) e moléculas de água
400-800 cm^{-1}	Íons metálicos na rede do cristal.
400-600 cm^{-1}	Estiramento dos sítios tetraédricos e octaédricos
550-600 cm^{-1}	575: Estiramento das ligações M-O no sítio tetraédrico
385-450 cm^{-1}	Estiramento das ligações M-O no sítio octaédrico
1385-1450 cm^{-1}	Banda acentuada é indicativo de alongamento de vibrações N=O,

indicando vestígios de nitrato

1055 cm⁻¹ Vibrações associadas à falta de coordenação dos íons adsorvidos NO₃⁻¹

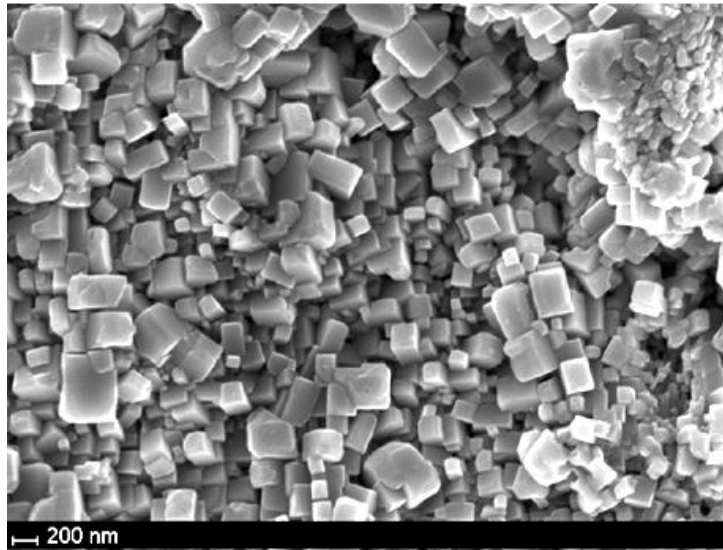
Fonte: Próprio autor

Em processamento hidrotermal micro-ondas, a frequência de alta radiação eletromagnética interage com o dipolo permanente do líquido (H₂O), que inicia o aquecimento rápido a partir da rotação resultante molecular. Além disso, dipolos permanentes ou induzidos na fase dispersa causam rápido aquecimento das partículas, resultando em excesso do líquido circundante na reação o que causa um superaquecimento localizado.

5.1.4 MICROSCOPIA ELETRONICA DE VARREDURA (FEG - SEM)

Micrografias FEG-SEM de NiFe₂O₄ obtidos apenas para o composto puro mostradas nas Figura 11. De acordo com a imagem, a maioria das partículas é homogênea e bem distribuída. O tamanho individual de cada partícula está entre 70 e 90 nm, enquanto os grandes aglomerados estão na faixa dos μm. O processo de agregação aleatória entre as pequenas partículas pode ser relacionado com um aumento das taxas de colisão efetiva entre pequenas partículas que são submetidas à radiação de micro-ondas. A energia de micro-ondas favorece um crescimento anisotrópico causado pelas diferenças nas energias de superfície, o que pode ocasionar imperfeições ou diferenças entre a altura e a largura destas partículas.

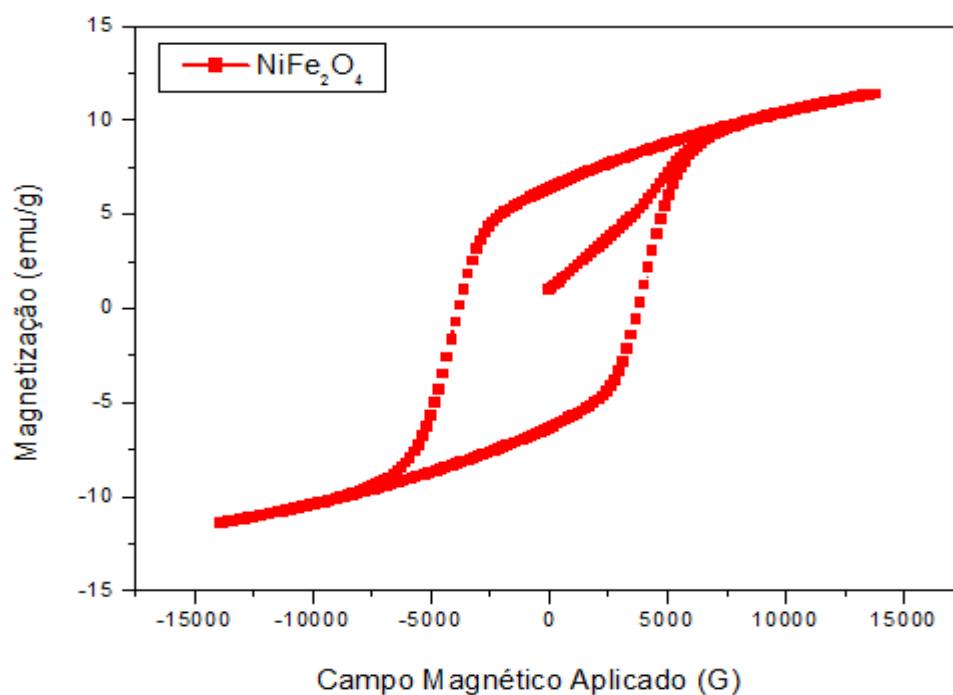
Figura 11. Micrografia FEG-SEM para o NiFe_2O_4 em escala nanométrica.



Fonte: Próprio autor

5.1.5 ANALISE DO COMPORTAMENTO MAGNETICO – HISTERESE MAGNETICA (VAM)

A histerese magnética M-H na temperatura ambiente foi realizada para o sistema NiFe_2O_4 . A amostra apresenta “loop” de saturação com comportamento magnético típico de um material ferromagnético causado pelo pequeno volume do cristal e ao efeito do alto campo interno, Figura 13. Esse campo interno pode ser gerado pela distribuição assimétrica das vacâncias de oxigênio carregadas. Este efeito induz ao alinhamento dos dipolos complexos e distribuição assimétrica de vacâncias de oxigênio carregadas, i.e.; vacâncias de oxigênio carregadas positivamente (Vo^+) próximas do eletrodo negativo e aprisionamento dos elétrons próximos do eletrodo positivo.

Figura 12. Gráfico de histerese magnética do material NiFe_2O_4 

Fonte: Próprio autor

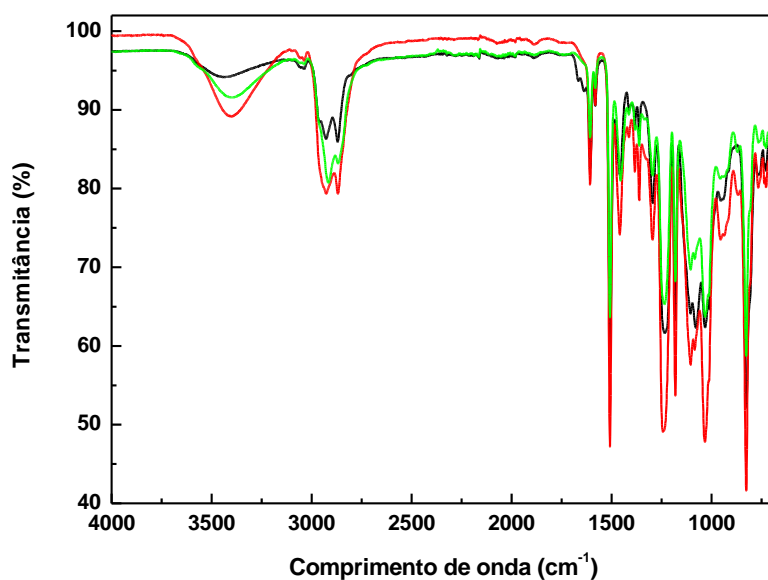
5.2 ANÁLISES DOS POLÍMEROS PARA ENCAPSULAMENTO

5.2.1 ESPECTROSCOPIA FTIR E DETERMINAÇÃO POR DSC DA MATRIZ EPOXIDICA

Os espectros FTIR das amostras após a cura são mostrados na Figura 15. Nestes espectros aparecem as bandas de adsorção típicas divulgadas na literatura para o éter diglicídico do bisfenol A ligado a compostos com grupos amina alifática (RUCKESTEIN, E; MARMUR, A; RAKOWER, S. R., 1969) tais como: bandas de adsorção em 3387 cm^{-1} atribuídas à vibração do grupo hidroxila $-\text{OH}$, e bandas de adsorção em 2911 e 2865 cm^{-1} associadas às vibrações de estiramento de ligações C-H do tipo sp^3 , atribuídas a compostos alifáticos, banda associada com o anel ciclo-alifático em 1451 cm^{-1} , bandas de adsorção em 1605 , 1580 e 1508 cm^{-1} e 827 cm^{-1} atribuídas com o anel aromático e à substituição 1,4;

bandas de adsorção em 1453, 1380, 1360 e 1294 cm^{-1} associadas aos grupos metilo e metileno e bandas associadas ao grupo éter C-O-C em 236 e 1031 cm^{-1} . Além do mais, observa-se que não aparece a banda de adsorção em 915 cm^{-1} que corresponde à banda de vibração fundamental do grupo epóxi. Os espectros FTIR sugerem que todos os polímeros epoxídicos chegaram a uma alta conversão, e que não há diferenças significativas nas bandas de adsorção para os três materiais poliméricos.

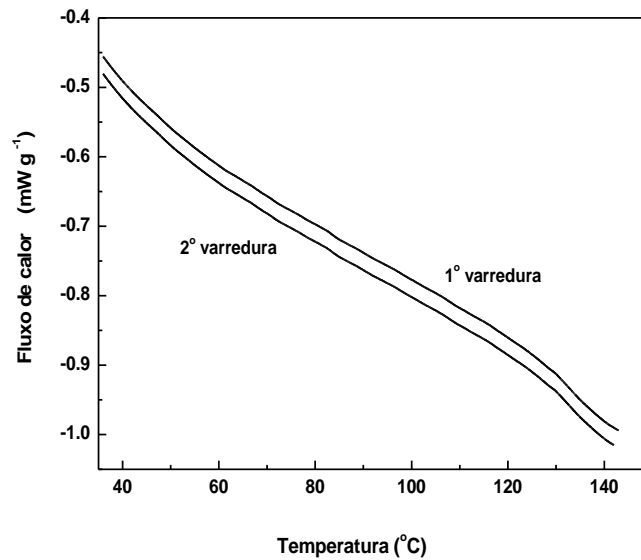
Figura 13. Espectros FTIR dos polímeros epoxídicos. DGEBA/3DCM (—), DGEBA/IPD (—) e DGEBA/4MPip (—).



Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

As curvas de DSC do material DGEBA/3DCM são apresentadas na Figura 14. Ficou evidente que depois da primeira, e segunda varredura é obtido o mesmo valor de T_g , (125 $^{\circ}\text{C}$), e nenhum calor residual (ΔH), foi observado tanto na primeira varredura quanto na segunda varredura. Estes resultados sugerem que a cura alcançada foi total, ou melhor, que a T_g do material chegou ao seu valor máximo. Resultados semelhantes foram obtidos para os outros materiais e seus resultados do DSC estão apresentados na Tabela 4. Os resultados indicam que com o programa de cura utilizado os polímeros alcançaram alta conversão.

Figura 14: Curvas de DSC para o polímero DGEBA/3DCM, após o programa de cura.



Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

Tabela 3: Temperatura de transição vítrea dos materiais determinada por DSC, após o programa de cura.

Polímeros epoxídicos	1ª varredura (T °C)	2ª varredura (T °C)
DGEG/4MPip	55,5	55,3
DGEG/IPD	100,2	100,3
DGEG/3DCM	125,0	125,1

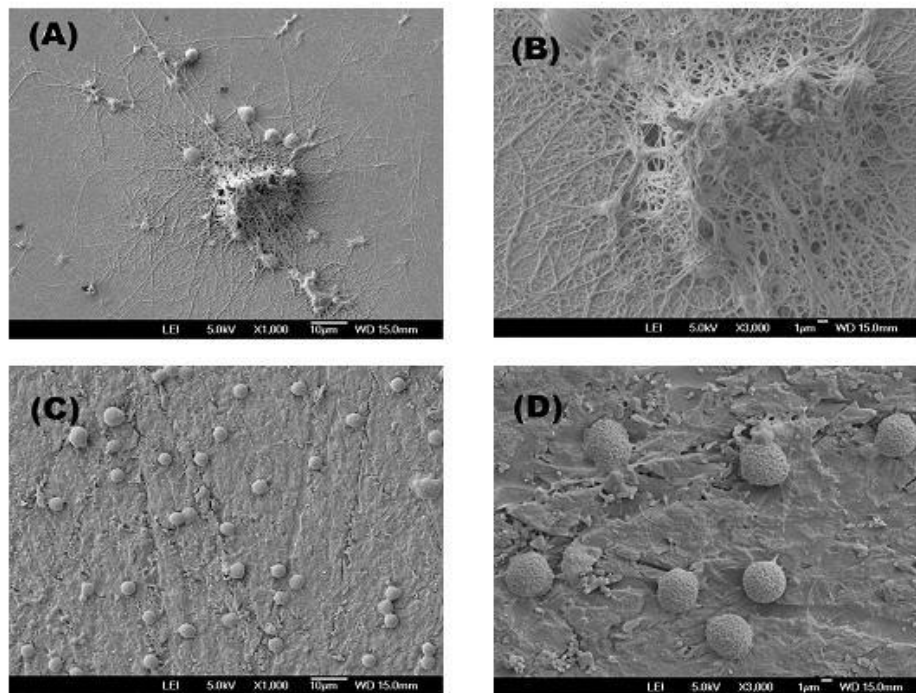
Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

5.2.2 ADESÃO DE PLAQUETAS E ATIVAÇÃO

As morfologias das plaquetas observadas nas imagens obtidas por MEV usando ampliações de 1000x e 3000x são apresentadas nas Figuras 15 e 16.

A superfície de vidro (Fig. 16 A e B) mostrou o maior número de plaquetas ativadas deixando evidente uma maior agregação de plaquetas, grande número de malha de fibrina e formação de trombos quando comparada às superfícies dos polímeros. Este resultado era esperado, pois o vidro foi utilizado como controle nestas experiências, devido à sua propriedade trombogênica bem conhecida (RUCKESTEIN, E; MARMUR, A; RAKOWER, S. R., 1969; PACKHAM, M. A. *et al.*, 1969).

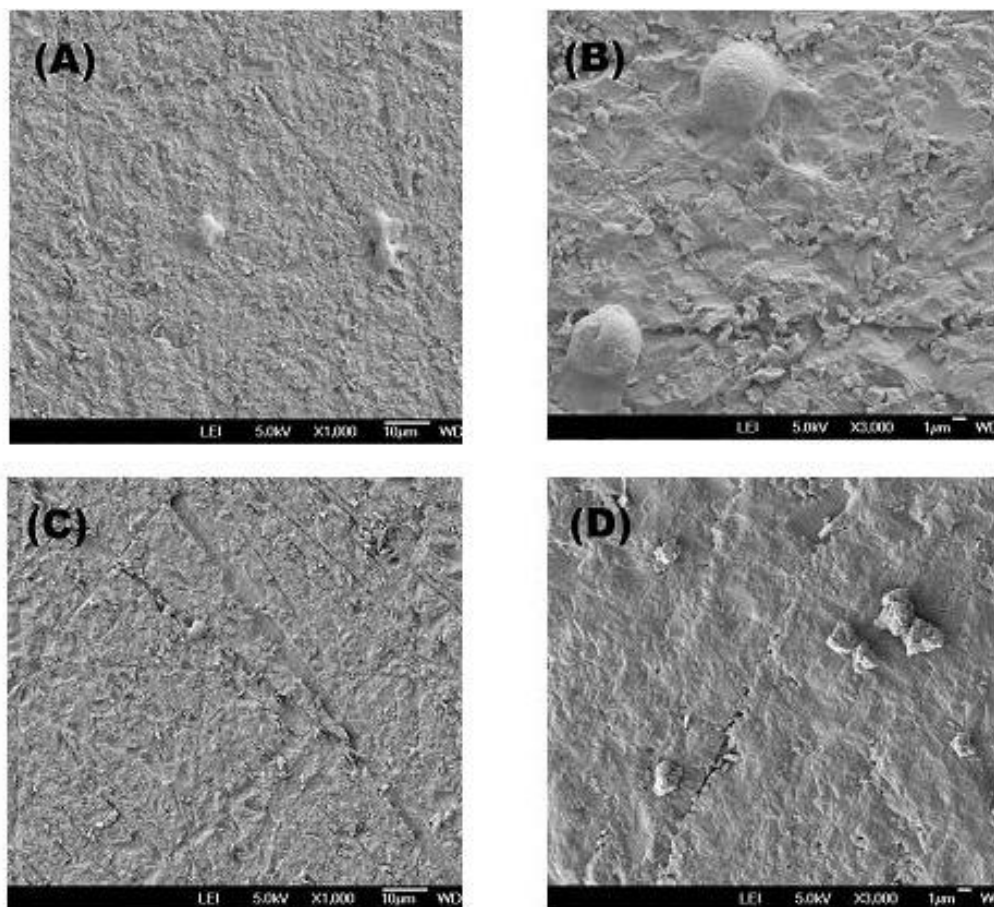
Figura 15. Micrografias MEV das superfícies do vidro e do polímero DGEBA/IPD depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue: A e B - (Vidro) e (C e D) - Polímero DGEBA/IPD.



Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

A microscopia eletrônica de varredura da superfície do material DGEBA/IPD (Fig. 17 C e D) após o contato com o sangue apresentou propriedades mais adequadas de hemocompatibilidade considerando que exibe um maior número de plaquetas aderidas com morfologia arredondada. Já nas superfícies dos materiais poliméricos DGEBA/3DCM (Fig. 18 A e B) e DGEBA/4MPip (Fig. 18 C e D) foi evidente um menor número de plaquetas aderidas também com morfologia arredondada, o que sugere em todos os materiais estudados as plaquetas foram menos ativadas. Pois antes da ativação, as plaquetas do sangue humano são discóides. Após a ativação, exibem uma progressão de morfologias de discóides para esféricas, e para dendríticas inteiramente espalhadas como relatado na literatura (ALLEN, R. D *et al.*, 1979; GOODMAN, S. L *et al.*, 1984; GOODMAN, S. L ET AL., 1989; GEMMELL, C. *et al.*, 1995; ALVES, S. B., DE QUEIROZ, A. A. A., HIGA, O. Z., 2003; WEISENBERG, B. A., MOORADIAN, D. L., 2002; BAGHERI-KHOULENJANI, S., MIRZADEH, H., 2012).

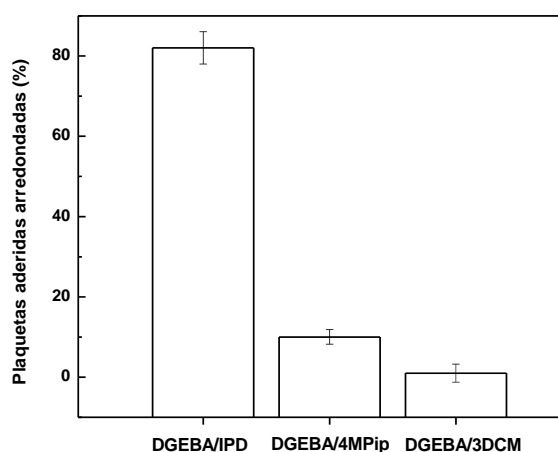
Figura 16. Micrografias MEV das superfícies dos polímeros DGEBA/3DCM e DGEBA/4MPip depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue: (A e B) – Polímero DGEBA/3DCM e (C e D) – Polímero DGEBA/4MPip.



A Figura 17 mostra a porcentagem de plaquetas aderidas com morfologia discóides/esféricas que são mais desejáveis do ponto de vista de maior hemocompatibilidade para uma superfície sintética com o sangue (NAIR, B N., VARMA, H. K., JOHN, A., 2008). O número total de plaquetas em cada imagem foi obtido pela soma do número de plaquetas com esta morfologia, e os valores calculados são o resultado da média de mais de duas imagens da superfície de cada material polimérico. Observou-se que a porcentagem de plaquetas com esta morfologia foi maior para o material DGEBA/IPD, o que sugere que dos materiais estudados este apresenta a maior potencialidade de compatibilidade com o sangue.

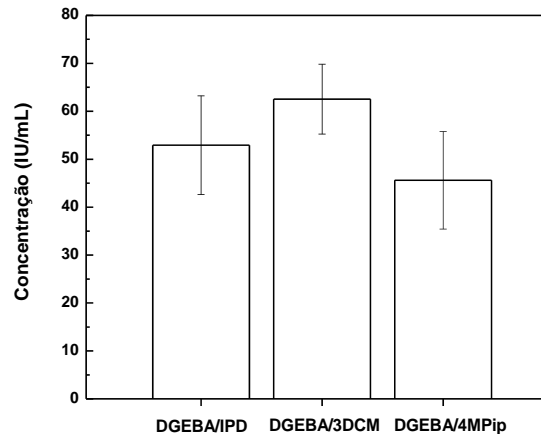
A adesão de plaquetas na superfície dos materiais foi também avaliada pela atividade do lactato desidrogenase (LDH) (GONZÁLEZ, G. F *et al.*, 2011), com o objetivo de investigar o potencial das superfícies dos materiais poliméricos para capturar e ativar plaquetas. Níveis elevados de LDH estão associados à adesão de plaquetas e agregados (RATNER, B. D., 2000). Os resultados são apresentados na Figura 18.

Figura 17. Porcentagem de plaquetas aderidas na superfície dos polímeros com morfologia arredondada depois do contato com o sangue.



Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

Figura 18. Adesão de plaquetas humanas nas superfícies dos polímeros. Determinado pelo ensaio LDH.



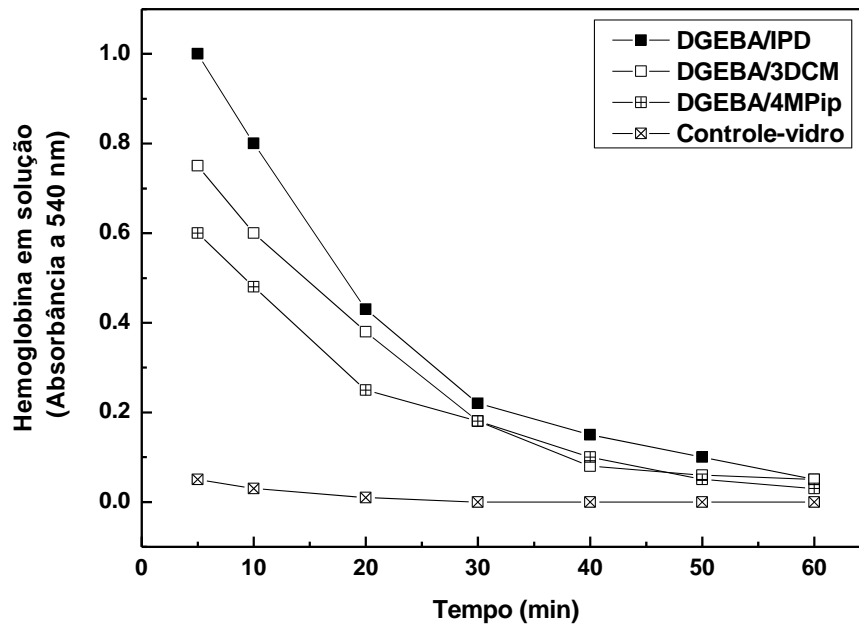
Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

A resposta da superfície dos materiais poliméricos determinada pelo ensaio LDH revelou uma maior adsorção de plaquetas em ordem crescente para os materiais poliméricos DGEBA/4MPip, DGEBA/IPD e DGEBA/3DCM o que pode estar relacionado à topografia superficial (BRASH, J. L., 2000), e às características intrínsecas tais como; composição química, cristalinidade, hidrofobicidade e energia livre superficial.

5.2.3 TROMBORESISTENCIA

A Figura 19 mostra o comportamento da coagulação do sangue para as superfícies dos polímeros e do vidro. A absorbância da solução de hemoglobina hemolisada varia com o tempo e quanto maior o valor de absorbância, maior o trombo. O tempo de coagulação foi definido no momento em que a absorbância é igual a 0,1 e um tempo de coagulação maior implica melhor hemocompatibilidade.

Figura 19. Formação de trombos versus tempo nas superfícies dos materiais polímeros e o vidro.



Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

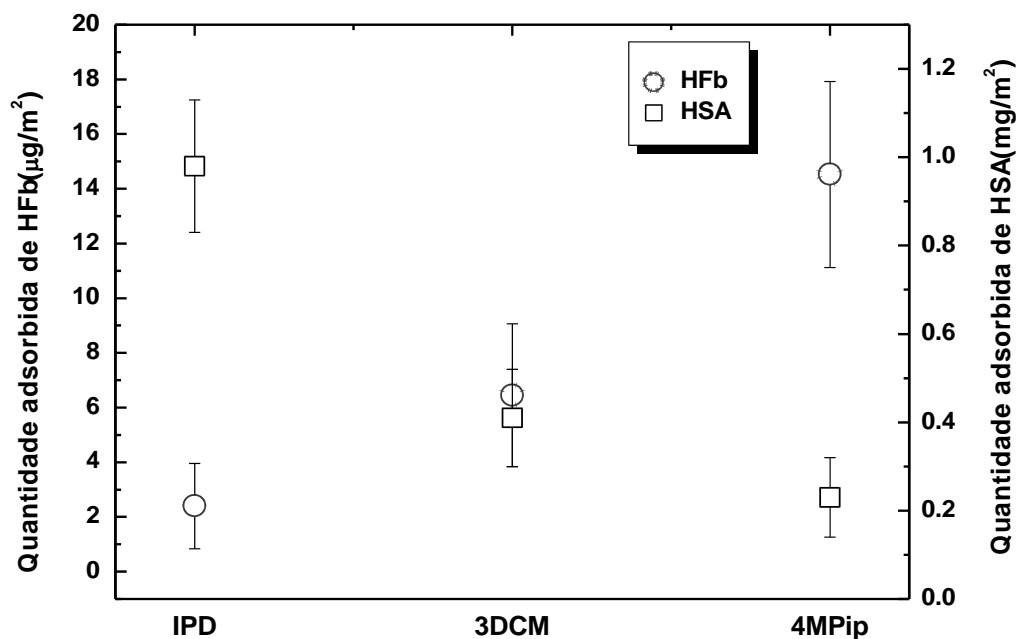
Os tempos de coagulação das superfícies dos materiais DGEBA/IPD e DGEBA/3DCM resultaram maiores do que os tempos de coagulação da superfície do material DGEBA/4MPip, indicando que a coagulação destes dois materiais poliméricos resulta mais lenta e, portanto, estes materiais são menos trombogênicos. Estes resultados também indicam um menor potencial para a ativação pela via extrínseca, e coagulação para as superfícies dos materiais DGEBA/IPD e DGEBA/3DCM.

5.2.4 ADSORÇÃO DE PROTEÍNAS

Os resultados são mostrados na Figura 20. A adsorção das proteínas HSA e HFb na superfície dos materiais poliméricos foram estudadas com o objetivo de examinar a extensão

da interação das superfícies com as proteínas em solução fisiológica (PBS, pH 7,4). Quando uma superfície de material sintético é colocada em contato com o sangue, o primeiro evento a ocorrer é a adsorção das proteínas do plasma sob a superfície, seguido de adesão de plaquetas e ativação (XU LING-CHONG. *et al.*, 1999):

Figura 20. Quantidade de HSA e HFb adsorvida para os materiais DGEBA/IPD, DGEBA/3DCM, DGEBA/4MPip.



Fonte: Filiberto Gonzalez Garcia

Na superfície do material DGEBA/IPD foi observada uma maior adsorção de HSA quando comparada à adsorção de HFb, o que sugere um comportamento não-trombogênico (XU LING-CHONG. *et al.*, 1999). A superfície do material DGEBA/3DCM mostrou também uma maior adsorção de HSA quando comparada à adsorção de HFb, mas neste caso menos significativa quando comparada à adsorção do material DGEBA/IPD o que sugere um menor comportamento não-trombogênico. O material DGEBA/4MPip exibe baixa adsorção de HSA

e maior adsorção de HFb, indicando um comportamento mais trombogênico entre os materiais estudados.

Sabe-se que o tipo e quantidade de proteínas do sangue adsorvidas na interface biomaterial/sangue dita em grande parte a ativação das plaquetas induzidas pela superfície. Neste sentido, a adsorção de fibrinogênio (HFb) nas superfícies de materiais sintéticos é conhecida por acelerar a adesão e ativação de plaquetas, no entanto, a adsorção de albumina (HSA) pode inibir a ativação de plaquetas e, portanto, não promover a formação de coágulos (XU LING-CHONG. *et al.*, 1999; WOLF, M. F., ANDWRAON, M. J, 2012). Assim, a relativa maior adsorção de HSA quando comparada à adsorção de HFb dos materiais epoxídicos pode ser um bom indicativo de baixa adesão e ativação de plaquetas por estas superfícies poliméricas.

6. CONCLUSÕES

Nota-se que o método de síntese hidrotermal assistido por micro-ondas demonstrou ser um método de síntese eficiente na obtenção de nanopartículas de NiFe_2O_4 , sendo de grande importância, devido ao fato de sua cinética de reação ter um incremento na magnitude de 1-2 ordens para a formação de materiais em escala nanométrica com diferentes morfologias. O fato de necessitar de uma baixa temperatura de síntese, 140°C e possuir uma rápida taxa de aquecimento, faz com que ele tenha uma redução no tempo de processamento alinhado com um baixo custo energético, sendo por estes motivos, ambientalmente amigável. O grande interesse na síntese destas nanopartículas envolve também a sua baixa toxicidade, prevenindo riscos a saúde no local de trabalho e danos ao meio ambiente.

Os refinamentos de Rietveld para a amostra de NiFe_2O_4 apresentam picos característicos da estrutura espinélio inverso, com alta cristalinidade. Esse comportamento estrutural pode ser atribuído à alta energia fornecida ao sistema no reator hidrotermal assistido por micro-ondas fazendo com que os átomos se movimentem com maior intensidade dificultando a formação de fase secundária

A espectroscopia Raman revelou uma estrutura cúbica do tipo espinélio inverso com um único modo Raman em aproximadamente 490 cm^{-1} , tendo simetria $F2g$, pode ser considerado como um modo de agitação simétrica dos átomos de O em torno de cada átomo de Fe. Uma vez que apenas os átomos de O se movem, o modo de vibração é quase independente da massa do cátion. O FTIR, feito para complementar a espectroscopia Raman, mostrou bandas intensas em regiões que comprovam as interações entre metal e oxigênio, principalmente na faixa de $550\text{-}600\text{ cm}^{-1}$. As outras bandas correspondem a resquícios de reagentes e presença de água.

Micrografias de FEG-SEM das nanopartículas de NiFe_2O_4 preparados pelos métodos de SHM (síntese hidrotermal por micro-ondas) revelam a existência de partículas com aspecto cúbico uma vez que cristais com altas energias de superfície crescem rapidamente.

A curva de histerese magnética apresenta loop de saturação característica de um material ferromagnético, devido ao pequeno volume do cristal e alto campo interno, sendo ideal para desenvolver estudos futuros sobre a aplicação em magnetohipertermia.

As matrizes DGEBA/IPD e DGEBA/3DCM mostraram resultados das interações biológicas *in vitro* entre a superfície dos materiais com o sangue, como: alta adsorção de albumina e baixa adsorção de fibrinogênio, assim como a supressão de ativação de plaquetas,

atividade do lactato desidrogenase (LDH) e boas propriedades de tromboresistência para os materiais, indicando que estes materiais são promissores para encapsulamento das nanopartículas.

7. SUGESTÕES FUTURAS

Como sugestões futuras para este trabalho, podemos citar a continuação dos estudos das propriedades magnéticas deste material, como a determinação da temperatura de transição de Curie-Weiss, bem como o encapsulamento da ferrita de níquel pelo polímero DGEBA com avaliação morfológica e magnética do compósito.

REFERÊNCIAS

- ADAIR, J. H., KERCHENER, J. A., BELL, N. S., CARASSO, M. L. Synthesis and Characterization of Advanced Materials. **ACS Symposium Series 681., Am. Chem. Soc.**, Washington, DC, 1998.
- AKTHER HOSSAIN, A. K. M; MAHMUD, S. T; SEKI, M; KAWAI, T; TABATA, H. **Magnetic materials**. 210-219, 2007.
- ALVES, S. B., DE QUEIROZ, A. A. A., HIGA, O. Z. Digital image processing for biocompatibility studies of clinical implante materials. **Artificial Organs**, v.27, n.5, p. 444-446, 2003. Disponível em: doi:10.1046/j.1525-1594.2003.07246.x. Acesso em: 25 ago. 2016.
- ALEXANDER, H. R. Isolation perfusion. In: DEVITA JR, V. T ., HELLMAN, S, ROSENBERG, S. A. **Cancer: principles and practice of oncology**. v. 1 - 2. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- ALIVISATOS, A. P., **Science.**, v. 271, n. 933 (1996)
- ALLEN, R. D., ZACHARSKI, L. R., WIDIRSTKY, S. T., ROSENSTEIN, R., ZAITLIN, L. M., BURGESS, D. R. Transformation and motility of human platelets: details of the shape change and release reaction observed by optical and electron microscopy. **The Journal of Cell Biological**, v.83 n.1, 126-142, 1979.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Câncer no Brasil: presente e futuro. **Rev. [online]**. 2004, v.50, n.1, p.1-1. ISSN 0104-4230. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302004000100001>. <Acesso em 12/09/2016>
- BAGHERI-KHOULENJANI, S., MIRZADEH, H. Polystyrene surface modification using excimer laser and radio-frequency plasma: blood compatibility evaluations. **Progress in Biomaterials**, 1(4), 1-8, 2012. doi:10.1186/2194-0517-1-4
- BISH, D.L. & HOWARD, S.A. Qualitative phase analysis using the Rietveld method. **J. Appl. Cryst.**, 21: 86,
- BRASH, J. L. Exploiting the current paradigm of blood-material interactions for the rational design of blood-compatible materials. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, 11(11), 1135-1146, 2000. doi:10.1163/156856200744237
- BRAUN, P. V., OSEAR, P., STUPP, S. I. **Nature.**, 380 (1996) 325. 1988.
- CHEN, D; CHEN, D; JIAO, X; ZHAO, Y. **Hydrothermal synthesis and characterization of octahedral nickel ferrite particles**. Hong Kong: University of Hong Kong, 2011.
- CLAYTON, A. M. Epoxy Resins. **Chemistry and Technology**; Marcel Dekker: New York, 2nd ed., 1988.
- COLOMBINI, D., MARTINEZ-VEGA, J. J., MERLE, G. Dynamical mechanical

investigations of the effects of water sorption and physical ageing on an epoxy resin system. **Polymer** 2002; 43: 4479-4485.

COSTA, A. C. F. M.; LEITE; A. M. D; FERREIRA, H. S; KIMINAMI, R. H. G. A. J. **European Ceramic Society**. 10, 28 (2008) 2033- 2037.

COSTA, A . C. F. M.; MORELLI, M. R. and KIMINAMI, R. H. G. A..Microestrutura e propriedades magnéticas de ferritas Ni-Zn-Sm. **Cerâmica** [online]. 2003, vol.49, n.311, pp.168-173. ISSN 0366-6913. <http://dx.doi.org/10.1590/S0366-691320030003000>

COSTA, F. M; VAINA, K. M. S; MIOLA, E. J; ANTONIO, S. G. PAIVA-SANTOS; C. O; KIMINAMI, R. H. G. A. Rev. **Electrical Material Process**. 6.1 (2011) 06-10. [6] S. Prasad, N. S. Gajbhiye, J. All. Comp. 265 (1998) 87- 92.

CRISOSTOMO, B.L.L. Ferritas magnéticas e suas aplicações na eletroeletrônica, **Jornal pet-eletrica**. Disponível em < <http://jornalpet.ee.ufcg.edu.br/materias/ed41art2>>. Acesso em 12 set. 2016.

CUI, Y., LIEBER, C. M. **Science.**, 291 (2001) 851.

DAI, E. W., WONG, H. J., LU, Y. Z., FAN, S. S., LIEBER, C.M. **Nature.**, 375

DE MORAIS, A. B., PEREIRA, A. B., TEIXEIRA, J. P., CAVALEIRO, N. C. Strength of epoxy adhesive-bonded stainless-steel joints. **Int J Adhes Adhes** 2007; 27: 679-686.

DEUS, R. C.; CILENSE, M.; FOSCHINI, C. R; RAMIREZ, M. A; LONGO, E.; SIMÕES, A.Z. **Influence of mineralizer agents on the growth of crystalline CeO₂ nanospheres by the microwave-hydrothermal method**. J. Alloy and Compounds, Guaratinguetá, 2012.

DEWHIRST, M.W; GIBBS. F.A Jr; REMER, R.B; SAMULSKI, T.V. Hyperthermia. In: Gunderson LL, Tepper JE, editors. **Clinical Radiation Oncology**. 1st ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000.

DUESBERG, P. Chromosomal chaos and cancer. **Scientific American**, p. 35-41, May 2007.

DUESBERG, P. et al. **The chromosomal basis of cancer**. **Cellular Oncology**, v. 27, p. 293-318, 2005.

FALK, M.H; ISSELS, R.D. Hyperthermia in oncology. **International Journal of Hyperthermia** 2001; v. 17 n.1. p. 1–18.

FASOL, G., “Applied physics - nanowires: small is beautiful”., v. 280, p. 545-546, 1998.

FINGER, L.W.; COX, D.E. & JEPHCOAT, A.P. A correction for powder diffraction peak asymmetry due to axial divergence. **J. Appl. Cryst.**, v.27 n. 892, 1994.

GEMMELL, C., RAMIREZ, S., YEO, E., SEFTON, M. Platelet activation in whole blood by artificial surfaces: Identification of platelet-derived micro-particles and activated platelet binding to leukocytes as material-induced activation events. **Journal of Laboratory and**

Clinical Medicine, 125(2), 276-287, 1995.

GLEITER, H. Nanostructured materials: state of the art and perspectives. **Nanostructured Mater**, v. 6, p. 3-14, 1995

GLEITER, H. Materials with ultrafine microstructures: retrospective and perspectives. **Nanostructured Materials**, v. 1, p. 1-19, 1992.

GOODMAN, S. L., GRASEL, T. G., COOPER, S. L., ALBRECHT, R. M. Platelet shape change and cytoskeletal reorganization on polyurethaneureas. **Journal of Biomedical Materials Research: Part A**, 23(1), 105-123, 1989. doi:10.1002/jbm.820230109

GOODMAN, S. L., LELAH, M. D., LAMBRECHT, L. K., COOPER, S. L., ALBRECHT, R. M. In vitro vs. ex vivo platelet deposition on polymer surfaces. **Scanning Electron Microscopy**, 1, 279-290, 1984.

GONZÁLEZ, G. F., LEYVA, M. E., DE QUEIROZ, A. A. A., HIGA, O. Z. Epoxy networks for medicine applications: Mechanical properties and In vitro biological properties. **J Appl Polym Sci** 2009; 112: 1215-1225.

GONZÁLEZ, G. F., LEYVA, M. E., DE QUEIROZ, A. A. A., SIMÕES, A. Z. Durability of adhesives based on different epoxy/aliphatic amine networks. **Int J Adhes Adhes** 2011; 31: 177-181.

GRIMM, D. Disease backs cancer origin theory. **Science**, v. 306, p. 389, 15 October 2004.

HANANAH, D, e WEINBERG; ROBERT, A.. The Hallmarks of Cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-70, January 7, 2000.

HERGT, R; DUTZ, S; MULLER, R; ZEISBERG. **Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy**, 2006.

HILDEBRANDT, B; WUST, P; AHLERS, O, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, 2002; 43(1):33–56.

HOSTERMAN, B.D. **Raman Spectroscopic Study of Solid Solution Spinel Oxides** University of Nevada, Las Vegas, pag. 37, 2011.

HOFLMANN, E. A. **Environmental Applications of Semiconductor Photocatalysis**. Chemical Reviews, 95, 1995.

HU, J.T.; MIN, O.Y.; YANG P.D.; LIEBER, C. M., “Controlled growth and electrical properties of heterojunctions of carbon nanotubes and silicon nanowires”, **Nature.**, v. 399, p. 48-51, 1999

HU, J. T., MIN, O. Y., YANG, P. D., LIEBER, C. M. **Nature.**, 399 (1999) 48.

JANSEN, E.; SCHÄFER, W. & WILL, G. R values in analysis of powder diffraction data using Rietveld refinement. **J. Appl. Cryst.**, 27: 492, 1994.

JOB, A. E. et al. Utilization of composites and Nanocomposites on natural rubber and ceramic nanoparticles as control agents for leishmania. **Interch Open Science**. 414-440, 2014.

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.

KEAR, B. H.; COLAIZZI, W. E.; LIAO, S.-C. On the processing of nanocrystalline and nanocomposite ceramics. **Scripta Mater.**, v. 44, p. 2065-2068, 2001.

KEYSON, D.; LONGO, E.; VASCONCELOS, J. S.; VARELA, J. A.; ÉBER, S.; DERMADEROSIAN, A. “Síntese e Processamento de Cerâmicas em Forno de Microondas Doméstico”. **Cerâmica**, v. 52, n. 321. São Paulo, Jan./Mar 2006.

KOMARNENI, S., LI, Q. H., ROY, R. J. **Mater. Chem.**, v. 4, p. 1903, 1994.

KOMARNENI, S., ROY, R., LI, Q. H. **Mater. Res. Bull.**, v. 27, p. 1393, 1992.

LAB SPHERE. **Advancing the technology of light, measure, create, reflect**. Disponível em: <<http://www.labsphere.com>>. Acesso em: 23 set. 2016.

LARSON, A.C. & VON DREELE, R.B. **General structure analysis system (GSAS)**. Los Alamos National Laboratory Report LAUR, 86, 1994.

LIEBER, C.M., “One-dimensional nanostructures: chemistry, physics & applications”, **Solid State Commun.**, v. 107, p. 607-616, 1998.

MA, R.Z.; BANDO, Y.; SATO, T., “Controlled synthesis of BN nanotubes, nanobamboos, and nanocables”, **Adv. Mater.**, v. 14, p. 366-368, 2002.

MARX, J. Debate surges over the origins of genomic defects in cancer. **Science**, v. 297, p. 544-6, July 26, 2002.

MOON, J., KERCHENER, J. A., KRARUP, H., ADAIR, J. H. J. **Mater. Res.**, v.14, n. 2, p. 425, 1999.

MOON, J., LI, T., RANDALL, C. A., ADAIR, J. H. J. **Mater. Res.**, v. 12, n. 1, p.189, 1997.

MOUALLEM-BAHOUT, M.; BERTRAND, S.; PEÑA, O. Synthesis and characterization of Zn_{1-x}Ni_xFe₂O₄ spinels prepared by a citrate precursor. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 178, p. 1080-1086 2005.

MOULSON, A. J., HERBERT, J. M. **Electroceramics: materials, properties and applications**. Chapman & Hall: London UK, 1993.

NAIR, B. N., VARMA, H. K., JOHN A. Platelet-rich plasma and fibrin glue-coated bioactive ceramics enhance growth and differentiation of goat bone marrow-derived stem cells. **Journal of Tissue Engineering Part A**, v. 15, n. 7, p. 1619-1631, 2009. Disponível em: doi:10.1089/ten.tea.2008.0229 Acesso em: 25 ago. 2016

OUHAD, W.; MADAN, K.; BOUIADJRA, B. B.; BELHOUARI, M.; COHENDOZ, S., TOUZAIN, S., FEAUGAS, X. Effect of humidity adsorption by the adhesive on the performances of bonded composite repairs in aircraft structure. **Composites: Part B** 2012; 43: 3419-3424.

O'HANDLEY, R. C. **Modern Magnetic Materials**. New York: WileyInterscience Publication John Wiley & Sons, 2000. 123-130 p. 11.

OVERGAARD, J; OVERGAARD, M. Hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy in the treatment of malignant melanoma. **Int J Hyperthermia** 1987; v.3, p. 483-501.

PACKHAM, M. A., EVANS, G., GLYNN, M. F., MUSTARD, J. F. The effect of plasma proteins on the interaction of platelets with glass surfaces. **Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, v. 73, n.4, p. 686-697, 1969.

PASCAULT, J. P.; SAUTEREAU, H., VERDU, J., WILLIAMS, R. J. J. **Thermosetting Polymers**; Marcel Dekker: New York, 2002.

PECHINI, M. P. U.S: **Patent**, v. 3, n. 231, p. 218, 25 jan. 2016

PERECIN, C.J; YOSHIOKA, S.A.; OLIVEIRA A.M.D; CHITTA, V.A; CERIZE, N.N.P.Perecin, S. A. **Nanopartículas superparamagnéticas encapsuladas com polímeros para aplicação no tratamento de câncer por hipertermia**. Programa de Pós-Graduação Interunidades Bioengenharia - Universidade de São Paulo, 2010.

PRO-ONCO. **Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino-serviço**. 2 ed. rev. atual. Rio de Janeiro: Pro-onco 1993.

PUJAR, R. B; KULKARNI, C. B; BELLAD, B. K; CHOUGULE, J. R. **Mater. Sci. Lett.** V. 16 p. 668-1669, 1997

RATNER, B. D. Blood compatibility : a perspective. **Journal of Biomaterials Science Polymer Edition**, v. 11, n. 11, p.1107-1119, 2000. Disponível em: doi:10.1163/156856200744219. Acesso em: 25 ago 2016.

RUCKESNTEIN, E., MARMUR, A., RAKOWER, S. R. Sedimentation and adhesion of platelets onto a horizontal glass surface. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 36, n. 2, p. 334-342, 1976.

SALA, O. **Fundamentos da Espectroscopia Raman e no Infravermelho**. São Paulo: Editora Unesp, 1996.

SCZANCOSKI, J. C. **Estudo das propriedades óticas e morfológicas de pós de SrMoO₄ processados em sistemas hidrotérmicos**. Tese (Doutorado). 2011. Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.

STOCK, ROBERT, P; HARVEY B.. The sigmoidal curve of cancer. **Nature Biotechnology**, v. 21, p. 13-4, January 2003.

TEIXEIRA, M. **Explicação diversa para a origem do câncer, com foco nos cromossomos**,

e não nos genes, ganha corpo no establishment científico. **Rev. latinoam. psicopatol. fundam. [online]**. 2007, vol.10, n.4, p.664-676. ISSN 1415-4714. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1415-47142007000400008>. Acesso em: 25 ago 2016.

TOBY, B.H. EXPGUI , A graphical user interface for GSAS. **J. Appl. Cryst.**, v.34 p. 210, 2001.

VAN DER ZEE, J. Heating the patient: a promising approach. **Annals of Oncology**, v. 13, n. 8, p. 1173–1184, 2002;

WALDRON, R. D. Infrared spectra of ferrites. **Physical Review**, v 99, n. 41, 1955.

WANG, H.; ZHU, J. J.; ZHU, J. M.; LIAO, X. H.; XU, S.; DING, T.; CHEN, H. Y., Preparation of nanocrystalline ceria particles by sonochemical and microwave assisted heating methods. **Physical Chemistry Chemical Physics** v.4, n.15, p.3794-3799, 2002

WEISENBERG, B. A., MOORADIAN, D. L. Hemocompatibility of materials used in microelectromechanical systems: Platelet adhesion and morphology in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research, Part A**, v. 60, n.2, 283-291, 2002. Disponível em: doi:10.1002/jbm.10076. acesso em: 25 ago 2016.

WOLF, M. F., ANDWRAON, M. J. Practical approach to blood compatibility assessments: General considerations and standards. In Boutran J. P. (ed.), **Biocompatibility and performance of medical devices** p. 159-200. Woodhead Publishers, 2012.

WUST P; HILDERBRANDT, B; SREENIVASA, G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. **The Lancet Oncology** v..3, n. 8, p. 487–497,2002;

XU LING-CHONG., SOMAN, P., AGNIHOTRI, A., SIEDLECKI, C. A. Atomic force microscopy methods characterizing protein interactions with microphase-separated polyurethane biomaterials. In: PULEO, D.A.; BIZIOS, R. **Biological interactions on materials surface: Understanding and controlling protein, cell and tissue response** p. 43-67. Springer Publishers, 1999.

YONG, R.A. **The Rietveld Method**. Oxford, Oxford University Press, 1993. p.1-13.

YU, J.G.; YU, J.C.; HO, W.K.; WU, L.; WANG, X.C. A simple and general method for the synthesis of multicomponent Na₂V₆O₁₆.3H₂O single-crystal nanobelts. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 126, p. 3422-3423, 2004.

ZHAO, D.; ENG, X.; XIA, Q.; TANG, J. Inductive heat property of FeO, nanoparticles in AC magnetic field for local hyperthermia. **Rare Metals**. v. 25, Spec. Issue, p .621, 2006