

RESSALVA

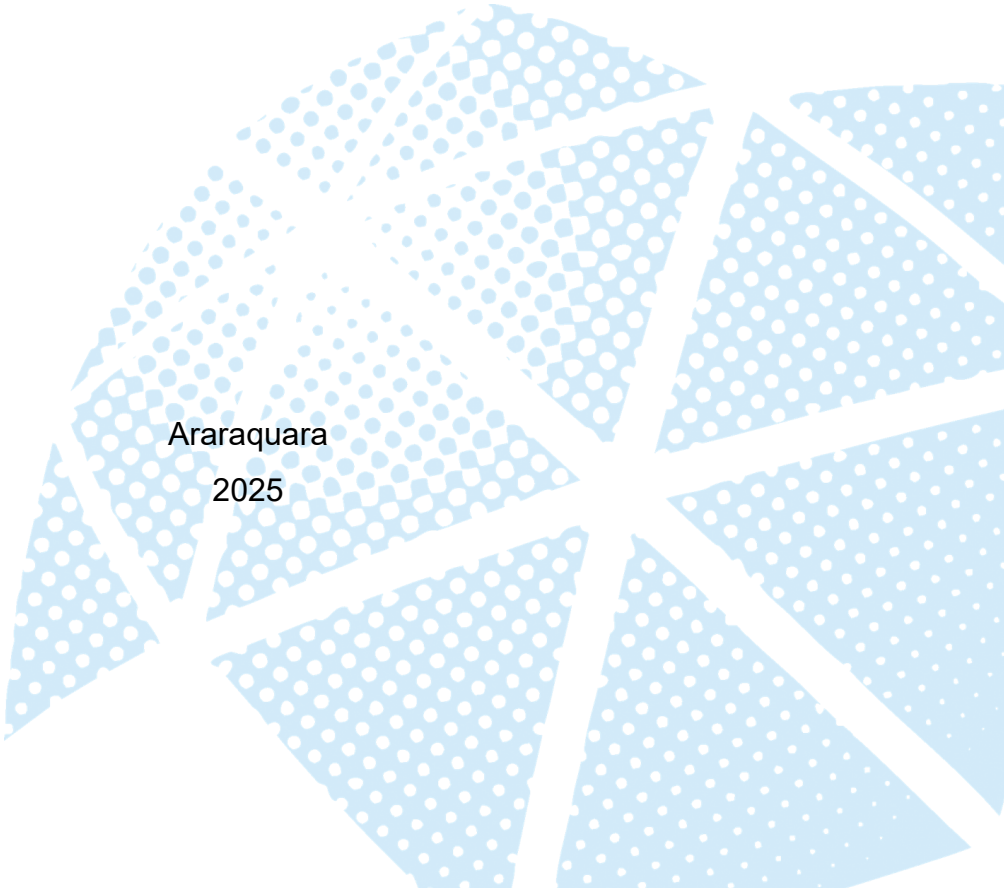
**Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
documento será
disponibilizado somente a
partir de 01/07/2027.**

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

DRIELY DA SILVA LIMA

**Desenvolvimento de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ funcionalizadas com
polímero termorresponsivo poli(alilamina-alilureia) para aplicações em
hipertermia magnética**

Araraquara
2025



DRIELY DA SILVA LIMA

**Desenvolvimento de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ funcionalizadas com
polímero termorresponsivo poli(alilamina-alilureia) para aplicações em
hipertermia magnética**

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

Orientador: Prof. Dr. Celso V. Santilli

Araraquara

2025

L732d Lima, Driely da Silva
Desenvolvimento de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$
funcionalizadas com polímero termorresponsivo
poli(alilamina-alilureia) para aplicações em hipertermia
magnética / Driely da Silva Lima. -- Araraquara, 2025
114 f. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Celso Valentim Santilli

1. magnetita. 2. sílica. 3. nanopartículas. 4. hipertermia
induzida. 5. polímeros. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O desenvolvimento de nanopartículas multifuncionais para liberação controlada de fármacos e hipertermia contribui para o avanço no tratamento do câncer. Alinha-se ao Objetivo do Desenvolvimento Sustentável 3 (Saúde e Bem-Estar), ao promover acesso a terapias mais eficazes, inovadoras e acessíveis.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The development of multifunctional nanoparticles for controlled drug release and hyperthermia contributes to advances in cancer treatment. It aligns with Sustainable Development Goal 3 (Good Health and Well-Being) by promoting access to more effective, innovative and affordable therapies.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "Desenvolvimento de nanopartículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4@ \text{SiO}_2$ funcionalizadas com polímero termoresponsivo poli(alilamina-alilureia) para aplicação em hipertermia magnética"

AUTORA: DRIELY DA SILVA LIMA

ORIENTADOR: CELSO VALENTIM SANTILLI

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

celso v. Santilli

Prof. Dr. CELSO VALENTIM SANTILLI (Participação Presencial)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

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

Prof. Dr. LAUDEMIR CARLOS VARANDA (Participação Presencial)
Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - USP - São Carlos

Araraquara, 30 de junho de 2025

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO	
	DRIELY DA SILVA LIMA 20/10/1995
Nacionalidade	Brasileira
Nome em citações bibliográficas:	LIMA,D.S.
Endereço profissional	Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Campus de Araraquara, Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica Rua Francisco Degni, 55 Quitandinha, Araraquara – SP CEP 14800-900 Telefone: (16) 3301-9500
Currículo Lattes	http://lattes.cnpq.br/6947438516487253
ORCID	https://orcid.org/0000-0002-6815-0975
FORMAÇÃO ACADÊMICA	
2017/2023	Bacharelado em Química Instituto de Química de Araraquara UNESP – Araraquara, SP
2012/2013	Técnico em Meio Ambiente Escola Técnica Estadual Guaracy Silveira – São Paulo, SP
EXPERIÊNCIAS ACADÊMICAS	
Pesquisa científica	
21/11/2023 – 01/12/2023	Extensão universitária em Radioproteção: Proteção Radiológica com ênfase para uso, manuseio e preparo de fontes radioativas não seladas. (Carga horária: 50 h). Instituto de Física de São Carlos - Universidade de São Paulo, Brasil.
25 – 27/09/2023	Realização de medidas XPCS/SAXS como pesquisadora. Linha Cateretê. Laboratório Nacional de Luz Síncrotron – LNLS-SIRIUS, Campinas, SP, Brasil.
Experiências acadêmicas (ensino e extensão)	
05/03/2024 a	Estágio Docência (Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à

25/06/2024	Docência no Ensino Superior - PAADES) na disciplina Introdução ao Estudo da Química (Bacharelado em Química) do curso de Bacharelado em Química, em conjunto com o Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques e a Profa. Dra. Cintia Milagre. (Carga horária: 30 h). Instituto de Química -Unesp, Araraquara, SP, Brasil.
Março a junho de 2024	Docência no ensino superior: fundamentos e práticas pedagógicas. (Carga horária: 30 h). Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil.
01/11/2020 a 27/03/2021.	Monitora da disciplina Química Analítica II do curso de Licenciatura em Química, sob orientação da Profa. Dra. Fabíola Manhas Verbi Pereira. (Carga horária: 60 h). Instituto de Química -Unesp, Araraquara, SP, Brasil.
PARTICIPAÇÃO EM COMISSÕES DE REPRESENTAÇÃO DISCENTE	
Participação na Comissão da Biblioteca como representante discente da pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Química de IQ-UNESP com mandato de 06/10/2023 a 05/10/2024.	
PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	
XXII B-MRS Meeting, 2024, Santos – SP. Poster: Meeting.Magnetic Fluid Hyperthermia ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) Integrated with Thermally Induced Polymer UCST for Controlled Drug Release.	
I WORKSHOP DE IMPRESSÃO 3D (IWS3D), 2024, São Carlos – SP	
Workshop on Advanced Solid State NMR (WASS-NMR), 2023, São Carlos – SP	
II Workshop de Cristalografia de São Carlos, 2023, São Carlos – SP	
XXXIV Congresso de Iniciação Científica da Unesp, 2022, Araraquara - SP. Poster: Nanocarreador polimérico termossensível baseado em poli(acrilamida-co-acrilonitrila).	
XXXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, <i>Online</i> . Poster: Desenvolvimento de micelas poliméricas com temperatura crítica superior de solução (UCST) e sua aplicação como nanocarreadores termossensíveis. 2021.	

Dedico este trabalho à minha família em especial aos meus pais Maria de Lourdes, Damião e ao meu irmão Daniel. Obrigada por todo apoio, compreensão e muito amor. À minha vó Natalia (*in memoriam*), um grande exemplo de perseverança. Aos meus amigos Max, Mayara, Adriana, Lariça, Ranilson, Thalita, Beatriz, Lara, Nayara, Renê, Patrícia, Sarah, Rafaela, Paloma e Alexandre por todo apoio, carinho, compreensão nos momentos mais difíceis; pelas conversas, risadas e aventuras durante essa caminhada. Ao meu querido mestre Helliomar Barbosa por iniciar e incentivar o meu caminho no mundo da ciência.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Profº Dr. Celso Santilli por todos os ensinamentos, oportunidades, apoio e respeito ao longo desses anos.

À Profª Sandra Pulcinelli pela colaboração científica.

Ao Profº Peter Hammer pelas análises e discussões sobre XPS e colaboração científica. Em especial pelos bate-papo durante a pausa do café da tarde.

Ao Grupos de Físico-Química de Materiais por todo o suporte científico, estrutural e um bom ambiente para a realização desse trabalho.

Ao técnico Rafael Romano Domenegueti pelas medidas no espectrofotômetro UV-VIS e todo o suporte técnico.

Ao Dr. Rodolfo Piazza pelas medidas de DLS e potencial zeta e pelas sugestões importantes no trabalho.

A todos os funcionários do Instituto de Química de Araraquara UNESP por proporcionar um bom ambiente de trabalho, ensino e estrutura de qualidade para meu crescimento acadêmico e pessoal. Aos meus professores por todo o conhecimento compartilhado.

Ao ensino público, gratuito e de qualidade por mudar a minha vida.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Número do Processo: 88887.802597/2023-00.

À Fundação de Apoio à Ciência, Tecnologia e Educação (FACTE) pela concessão de bolsa auxílio de pesquisa.

“Essa é pra você que não virou comida de tubarão”
(Mano Brown*)

* Frase dita durante os shows do grupo Racionais MC's

RESUMO

O câncer é uma das principais causa de mortalidade do mundo, impulsionando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas mais eficazes. Nesse cenário, os sistemas de liberação controlado de fármacos e as terapias baseadas em nanomateriais, como a hipertermia de fluido magnético, vem se destacando como estratégias promissoras. A utilização de nanopartículas magnéticas, em especial as de óxido de ferro, possibilita a combinação de propriedades físicas e químicas que favorecem sua aplicação como agentes terapêuticos. Para tornar essas nanopartículas mais eficientes é necessário aprimorar sua estabilidade coloidal, a funcionalidade e a resposta a estímulos externos. Esta dissertação é focada no desenvolvimento de um sistema multifuncional composto de nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) revestidas com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) e funcionalizadas com o polímero termorresponsivo poli(alilureia) (PAU), com temperatura crítica de solução superior, visando aplicações em terapias contra o câncer. A síntese do polímero PAU foi realizada a partir da conversão dos grupos amina do precursor poli(cloridrato de alilamina) (PAH) por meio de uma rota inovadora utilizando ureia. A formação dos grupos ureído foi confirmada por RMN de ^1H e FTIR. O polímero apresentou comportamento UCST em solução salina tampão fosfato (PBS, 5 mg.mL^{-1}), com transição de fase em 41°C , e estabilidade térmica até 112°C . A estrutura caroço@casca de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ sintetizada foi confirmada por DRX, MET, FTIR e XPS. O recobrimento com SiO_2 não comprometeu a estrutura cristalina da magnetita e aumentou significativamente a área de superfície (de 85 para $469 \text{ m}^2.\text{g}$) indicando a maior porosa. A funcionalização das $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ com o polímero PAU foi confirmada por FTIR e XPS. Análises de espalhamento dinâmico de luz (DLS) demonstraram a responsividade térmica da estrutura $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$, com aumento do raio hidrodinâmico com o aquecimento acima de 37°C . Nos ensaios de hipertermia magnética, observou-se uma redução na eficiência térmica com o aumento da espessura do revestimento (ΔT de 13°C para 4°C), porém a amostra funcionalizada manteve a temperatura por mais tempo após o desligamento do campo, sugerindo efeito de retenção de calor devido à camada polimérica.

Palavras-chave: magnetita; sílica; nanopartículas; polímero termossensível; UCST; hipertermia magnética; sistema de entrega de fármacos.

ABSTRACT

The cancer is one of the leading causes of mortality worldwide, driving the development of more effective therapeutic approaches. In this context, controlled drug delivery systems and nanomaterial-based therapies, such as magnetic fluid hyperthermia, have emerged as promising strategies. The use of magnetic nanoparticles, particularly iron oxide nanoparticles, enables the combination of physical and chemical properties that favor their application as therapeutic agents. To enhance the efficiency of these nanoparticles, it is necessary to improve their colloidal stability, functionality, and responsiveness to external stimuli. This dissertation is focused on the development of multifunctional system composed of magnetite nanoparticles (Fe_3O_4) coated with porous silica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$) and functionalized with the thermoresponsive polymer poly(allylurea) (PAU) presenting Upper Critical Solution Temperature (UCST), aiming applications in cancer therapies. The synthesis of the PAU was achieved by converting the amine groups of the poly(allylamine hydrochloride) (PAH) precursor through an innovative route using urea. The formation of ureido groups was confirmed by ^1H -NMR and FTIR analyses. The polymer exhibited UCST-type behavior in PBS solution (5 mg.mL^{-1}), with a phase transition at 41°C and thermal stability up to 112°C . Core-shell $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ structures were synthesized and confirmed by XRD, TEM, FTIR and XPS. The silica coating did not compromise the crystalline structure of the magnetite and significantly increased the surface area (from 85 to $469 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$), indicating a more porous structure. The functionalization of $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ with the PAU was confirmed by FTIR and XPS. DLS analyses demonstrated the thermal responsiveness of the $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -PAU system, with an increase in hydrodynamic radius upon heating above 37°C . In magnetic hyperthermia assays, a reduction in heating efficiency was observed with increased coating thickness (ΔT from 13° to 4°C). However, the functionalized sample maintained its temperature for a longer period after the magnetic field was turned off, suggesting a heat retention effect provided by the polymer layer.

Keywords: magnetite; silica; nanoparticles; thermosensitive polymer; UCST; hyperthermia; drug delivery system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Esquema ilustrativo do desenvolvimento de um plataforma multifuncional, baseada na combinação entre o caroço magnético (propriedades magnéticas), e a casca porosa de sílica, que confere estabilidade e permite a funcionalização com polímeros termorresponsivo, visando sistemas de liberação controlada de fármacos combinada com a terapia de hipertermia magnética.	25
Figura 2: Diagrama de equilíbrio de fase de sistemas poliméricos com temperatura crítica de solução superior (UCST).	27
Figura 3: Célula unitária cúbica de face centrada da magnetita, com ampliação de um tetraedro e um octaedro compartilhando um átomo de oxigênio. Os átomos de ferro são representados pelas esferas em vermelho (Fe_{Th}) e amarelo (Fe_{Oh}); e oxigênios (O) como esferas verdes. As setas indicam o deslocamento dos átomos de oxigênio dentro da célula unitária (parâmetro interno $u > 0$).	29
Figura 4: Gráfico da magnetização de saturação em função da temperatura para o ferro metálico e a magnetita (Fe_3O_4).	31
Figura 5: (a) Estados de spin dos materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos. (b) Organização dos momentos magnéticos de materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos e materiais superparamagnéticos pela aplicação de campo magnético externo. (c) Ciclo de magnetização e efeito de histerese de materiais ferrimagnéticos e superparamagnéticos.	32
Figura 6: Esquema do emprego da hipertermia de fluido magnético, em que as SPIONs são direcionadas a células tumorais e aquecidas localmente por um campo magnético alternado (CMA). A técnica tem potencial para utilização em terapias combinadas e para liberação controlada de fármacos.	36
Figura 7: Mecanismo de reação da ureia com amina para a formação do polímero PAU, com base na formação do ácido isociânico <i>in situ</i> em solução aquosa.	39
Figura 8: Esquema das etapas de síntese das NPM de Fe_3O_4	40
Figura 9: Esquema das etapas de recobrimento das NPM com sílica e obtenção da esturra caroço@casca ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$).	41
Figura 10: Esquema das etapas de recobrimento das NPM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ com PAU ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$).	43
Figura 11: Estrutura do polímero poli(cloridrato de alilamina)-poli(alilureia).	46

Figura 12: (a) Sistema de caracterização da hipertermia magnética; (b) ajuste do sensor de temperatura; (c) Sensor de temperatura ajustado ao centro do vial de vidro.	51
Figura 13: Espectros de RMN de ^1H em D_2O mostrando a conversão do polímero precursor PAH em PAU ao longo do tempo de reação com ureia.	54
Figura 14: Espectros de FTIR dos polímeros PAH e PAU, evidenciando a conversão dos grupos amina em grupos ureido após a conversão com ureia.	55
Figura 15: a) Curvas TGA do polímero PAH, sob atmosfera de N_2 (—) e ar (---) em uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$; b) Derivada das curvas TGA do polímero PAH.	57
Figura 16: Curvas TGA/DTA do polímero PAH.	58
Figura 17: a) Curvas TGA do polímero PAU, sob atmosfera de N_2 (—) e ar (---) em uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}.\text{min}^{-1}$; b) Derivada das curvas TGA do polímero PAU.	60
Figura 18: Curvas TGA/DTA do polímero PAU.	62
Figura 19: a) Curvas de transmitância em 680 nm obtidas por UV-Vis das soluções poliméricas de PAH e PAU ($5 \text{ mg}.\text{mL}^{-1}$ em PBS), monitorando o comportamento termorresponsivo. b) Representação esquemática da transição conformacional do polímero PAU durante o aquecimento e resfriamento.	64
Figura 20: a) Espectros de RMN de ^1H das amostras de PAH-PAU com diferentes proporções de grupo ureido; b) Curvas de transmitância em 670 nm obtidas por UV-Vis para amostras de PAH-PAU com diferentes proporção de grupos ureido.	66
Figura 21: Evolução da transmitância em 670 nm das soluções de PAU em função da temperatura para diferentes concentrações ($3 \text{ mg}.\text{mL}^{-1}$, $5 \text{ mg}.\text{mL}^{-1}$ e $7 \text{ mg}.\text{mL}^{-1}$) em PBS.	68
Figura 22: Comportamento termorresponsivo do PAU em solução PBS, monitorado por DLS.	69
Figura 23: a) Espectros de RMN de ^1H da solução polimérica de PAU em D_2O , obtidos em três temperaturas distintas; b) Intensidade integrada do sinal correspondente do próton Hd em função da temperatura.	70
Figura 24: Fotografias das nanopartículas de óxido de ferro antes (a) e após (b) o revestimento com sílica, evidenciando a resposta magnética dos materiais frente a um ímã. (c) Padrões de DRX das amostras de magnetita antes e após o	

revestimento com sílica comparadas com referência de magnetita AMCSD 0020516.	74
Figura 25: a) Micrografias obtidas por MET das NPM de magnetita; b) Micrografias das amostra de magnetita revestida com sílica, a presença da camada de sílica é sugerida pelo menor contraste da região externa das partículas; c) histograma de distribuição de tamanho das NPM de magnetita.	77
Figura 26: Espectros de FTIR das amostras Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, evidenciando os grupos funcionais presentes antes e após o revestimento com sílica.	79
Figura 27: a) Espectro total de XPS da amostra Fe_3O_4 , evidenciando os sinais característicos dos elementos Fe (Fe 2p) e O (O 1s); b) Espectro na região Fe 2p, característicos dos estados de oxidação $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{+3}$ presentes na estrutura de Fe_3O_4	80
Figura 28: Espectros de alta resolução dos elementos principais (Fe (a), O (b) e C (c)) da amostra Fe_3O_4	82
Figura 29: a) Espectro de alta resolução de XPS da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, revelando os sinais correspondentes aos elementos Fe, Si, O e C; Espectros de alta resolução dos elementos principais: Si (b), Fe (c), O (d) e C (f) da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	85
Figura 30: Curvas de potencial zeta em função do pH para as amostras Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	88
Figura 31: a) isotermas de absorção e dessorção e b) distribuição do tamanho de poros para a amostra Fe_3O_4 ; c) isotermas de absorção e dessorção e d) distribuição de tamanho de poros para a amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	89
Figura 32: Esquema representativo das amostras Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ sintetizadas.	90
Figura 33: Espectros FTIR das amostras PAU, $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$	93
Figura 34: (a) espectro total de XPS da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$; espectros de alta resolução dos elementos que compõe a amostras $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$: Fe (b), Si (c), N (d), O (e) e C (f).	94
Figura 35: Proposta de mecanismo para a reação de acoplamento do polímero PAU nas NPM de $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	97
Figura 36: Esquema representativo da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$ de acordo com o mecanismo proposto e análise da concentração relativa atômica (at.%) por XPS.	98
Figura 37: Comportamento termorresponsivo da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$ em solução PBS, monitorado por DLS.	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Identificação das amostras PAH-PAU de acordo com a proporção de grupos ureido na cadeia polimérica.....	67
Tabela 2: Comparação entre os parâmetros estruturais do padrão de magnetita com os obtidos por DRX das amostras de Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$	75
Tabela 3: Valores de FWHM e tamanhos de cristalito estimados para o óxido de ferro antes (Fe_3O_4) e após o revestimento com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$).....	76
Tabela 4: Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos espectros de XPS de alta resolução dos elementos da amostra Fe_3O_4 , incluindo a posição dos picos de energia de ligação, a FWHM e a atribuição dos sinais.....	83
Tabela 5: Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos espectros de XPS de alta resolução dos elementos da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, incluindo a posição dos picos de energia de ligação, a FWHM e a atribuição dos sinais.....	86
Tabela 6: Concentração relativa atômica (at%) dos elementos presentes nas amostras Fe_3O_4 e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ obtidas por XPS.....	87
Tabela 7: Parâmetros obtidos a partir do ajuste dos espectros de XPS de alta resolução dos elementos da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, incluindo a posição dos picos de energia de ligação, a FWHM e a atribuição dos sinais.....	95
Tabela 8: Valores de SAR e ILP para as amostras Fe_3O_4 , $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ e $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ -PAU.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BET	Brunauer-Emmet-Teller
CMA	Campo magnético alternado
DLS	Dynamic light scattering
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTA	Análise térmica diferencial
EMA	European medicines agency
FDA	Food and drug administration
FTIR	Fourier transform infrared spectroscopy
FWHM	Full width at half maximum
H-NMR	Próton nuclear magnetic resonance spectroscopy
ILP	Intrinsic loss power
LCST	Lower critical solution temperature
MFH	Magnetic fluid hyperthermia
NP	Nanopartículas
NPM	Nanopartículas magnéticas
Oh	Octaédrico
PAH	Poli(cloridrato de alilamina)
PAU	Poli(alilureia)
PBS	Phosphate buffered saline
PIE	Ponto isoelétrico
PNIPAm	Poli(n-isopropilacrilamida)
PTFE	Politetrafluoretileno
SAR	Specific absorption rate
SPIONs	Superparamagnetic iron oxide nanoparticles
TC	Temperatura de Curie

TCL	Temperatura do ponto de clarificação
TCP	Temperatura ponto de turvação
TEM	Transmission electron microscopy
TGA	Thermogravimetric analysis
Th	Tetraédrico
UCST	Upper critical solution
UV-Vis	Espectroscopia na região do ultravioleta e visível
XPS	X-ray photoelectron spectroscopy
XRD	X-ray diffraction

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	Diferencial
λ	Comprimento de onda
β	Largura à meia altura
γ	Tensão de superfície
ζ	Potencial zeta
θ	Ângulo de difração

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
2.1	POLÍMEROS TERMORRESPONSIVOS DO TIPO UCST	26
2.2	NANOPARTÍCULAS DE ÓXIDO DE FERRO	28
2.2.1	Magnetita (Fe_3O_4)	29
2.2.2	Hipertermia de Fluido Magnético	34
3	OBJETIVOS	37
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	37
4	MATERIAIS E MÉTODOS	38
4.1	MATERIAIS	38
4.2	PARTE EXPERIMENTAL	38
4.2.1	Síntese do polímero poli(alilureia) (PAU)	38
4.2.2	Síntese das NPM de Fe_3O_4	40
3.2.3	Síntese das NPM revestidas com sílica ($\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$)	41
4.2.3	Revestimento das NPM $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ com PAU.	41
4.3	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	43
4.3.1	Caracterização dos pós	43
4.3.1.1	Difração de raios X (DRX)	43
4.3.1.2	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	44
4.3.1.3	Análise termogravimétrica (TGA)	45
4.3.1.4	Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios X (XPS)	45
4.3.1.5	Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	45
4.3.1.6	Microscopia eletrônica de transmissão (MET)	46
4.3.1.7	Fisissorção de nitrogênio	47
4.3.2	Caracterização das suspensões	48
4.3.2.1	Potencial Zeta (ζ)	48
4.3.2.2	Espectroscopia na região do ultravioleta e visível (UV-Vis)	48
4.3.3	Estudo do comportamento termorresponsivo do polímero PAU	49
4.3.3.1	Determinação da transição termorresponsivo por UV-vis	49
4.3.3.2	Raio hidrodinâmico do PAU em função da temperatura.	49
4.3.3.3	Análise da transição de fase por ^1H -RMN em função da temperatura	50

4.3.4	Hipertermia de Fluido Magnético (MHF)	50
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
5.1	POLI(ALILUREIA) (PAU)	53
5.1.1	Características estruturais	53
5.1.2	Comportamento térmico	56
5.1.3	Comportamento termorresponsivo	63
5.1.3.1	Determinação da temperatura de clarificação (T_{CL}) do PAU.	63
5.1.3.2	Influência dos grupos ureido na temperatura de clarificação (T_{CL})	65
5.1.3.3	Efeito da concentração da solução de PAU na separação de fases.	67
5.1.4	Conclusões parciais	71
5.2	NPM DE MAGNETITA REVESTIDAS DE SÍLICA	73
5.2.1	Análise estrutural e morfológica	73
5.2.2	Composição química, análise de superfície e estrutura porosa.	78
5.2.3	Conclusões parciais	90
5.3	NPM DE $Fe_3O_4@SiO_2$ REVESTIDAS COM PAU	92
5.3.1	Análise da estrutura química	92
5.3.2	Raio hidrodinâmico das NPM $Fe_3O_4@SiO_2$-PAU em função da temperatura.	98
5.3.3	Hipertermia de Fluido Magnético (MHF)	100
6	CONCLUSÕES	103
7	PERSPECTIVAS FUTURAS	104
	REFERÊNCIAS	105

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, os nanomateriais tem desempenhado um papel central na inovação de sistemas terapêuticos e de diagnósticos, oferecendo soluções específicas e eficazes^{1,2}. Nanomateriais são definidos como materiais que possuem ao menos uma de suas dimensões estruturais entre 1 e 100 nanômetros. Nessa escala, os nanomateriais apresentam propriedades distintas a dos materiais macroscópicos, incluindo efeitos quânticos, reatividade aumentada e características térmicas, magnéticas e óticas^{1,3,4}. O uso de nanopartículas (NP), em particular, tem se destacado devido à sua alta razão superfície-volume, propriedades físico-químicas únicas e a possibilidade de funcionalização, que permite diferentes aplicações como, terapias fototérmica e fotodinâmicas, agentes de contraste por ressonância magnética e como sistemas de entrega direcionada de fármacos^{1,5}. O potencial dos nanomateriais atraiu a atenção da indústria, criando um mercado global de nanotecnologia expressivo em dispositivos médicos avaliado em US\$ 3 bilhões em 2021, com projeção de crescimento, atingindo aproximadamente US\$ 7 bilhões até o final dessa década³.

O câncer continua sendo uma das principais causas de mortalidade no mundo. Dados do Observatório Global do Câncer, uma iniciativa da Agência Internacional de Pesquisa Sobre o Câncer (agência especializada da Organização Mundial da Saúde), indicaram que em 2022 o número de novos casos de câncer foi de 19.965.054, sendo o número de mortes de 9.736.520⁶. Estima-se que 1 em cada 5 pessoas desenvolverá câncer ao longo da vida, e que cerca de 1 em cada 9 homens e 1 em cada 12 mulheres morrerão em decorrência dessa doença⁷. Até 2050 a previsão é de 35 milhões de novos casos de câncer⁷. Diante desse cenário e da complexidade da doença e dos efeitos adversos associados às terapias convencionais, há uma demanda crescente por sistemas terapêuticos mais eficazes e seletivos^{1,8-10}. Nanomateriais, formados por nanopartículas magnéticas (NPM) funcionalizadas, têm se destacado por permitir a liberação controlada e direcionada de fármacos em resposta a estímulos externos^{8,10,11}. Esse tipo de abordagem torna esses materiais relevantes para o avanço de terapias oncológicas eficazes.

As nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) destacam-se devido as suas propriedades superparamagnéticas (vide seção 2.1) e sua biocompatibilidade

comprovada e aprovada pela agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (do inglês, *Food and Drug Administration*, FDA) e pela Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*, EMA) para diferentes aplicações terapêuticas, como a hipertermia magnética^{1,10,12}. Um exemplo relevante de aplicação clínica é o NanoTherm®, sistema baseado em nanopartículas de óxido de ferro, que foi aprovado em 2010 pela EMA para o tratamento de glioblastoma recorrente utilizando um campo magnético alternado. Posteriormente, em fevereiro de 2018, o NanoTherm® recebeu aprovação do FDA para realização de testes clínicos em humano nos Estados Unidos, voltados ao tratamento do câncer de próstata. Contudo, a utilização direta na magnetita apresenta limitações, como instabilidade coloidal, tendência à aglomeração e à oxidação^{10,13}. A funcionalização da superfície de nanopartículas de magnetita com compostos orgânicos ou inorgânicos tem se mostrando uma estratégia eficaz para reduzir esses problemas, por meio da criação de impedimentos estéricos reduzindo interação indesejadas ou a introdução de cargas na superfície das NP, que proporcionam interações eletrostáticas repulsivas^{10,13,14}. Essas modificações da superfície não apenas melhoram significativamente a estabilidade coloidal das NP, mas também aumentam sua biocompatibilidade. Isto possibilita a conciliação com grupos funcionais ou moléculas voltadas para aplicações terapêuticas e diagnósticas, ampliando assim o potencial de uso das NPM em diversas áreas da nanomedicina^{10,14}. Dentre os diversos compostos utilizados no revestimento da NP, destaca-se a sílica (SiO_2). A sílica é amplamente empregada por sua biocompatibilidade, por proporcionar melhoras na estabilidade coloidal, impedir a oxidação das NP. Além disso, a facilidade de funcionalização de superfície da sílica mesoporosa melhora a capacidade das NP em aplicações que exigem a adsorção-dessorção de moléculas, como na liberação de fármacos^{14,15}.

Uma configuração promissora é a estrutura caroço@casca, especificamente $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, onde a funcionalização da superfície com polímeros termorresponsivos (que respondem a variações da temperatura) permite controlar de maneira altamente eficaz a liberação de fármacos¹⁶. Esses polímeros podem ser agrupados em duas principais classes de comportamento térmico (vide sessão 2.1.3): i) que possuem uma temperatura crítica inferior (do inglês *Lower Critical Solution Temperature*, LCST), onde a solubilidade do polímero, diminui com o

aumento da temperatura, e ii) os que possuem temperatura crítica superior (do inglês *Upper Critical Solution Temperature*, UCST), onde a solubilidade aumenta com o acréscimo da temperatura^{16,17}. Os polímeros com comportamento do tipo LCST, como a poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAm), são mais amplamente explorados, mas os do tipo UCST têm ganhado crescente atenção devido ao seu mecanismo particular e potencial para aplicações específicas em sistemas de liberação controlada de fármacos^{11,18}.

Em sistemas UCST, as interações entre as cadeias poliméricas superam as interações com o solvente em temperaturas abaixo de um ponto crítico, resultando na agregação das cadeias e na insolubilidade do polímero^{16,17}. Em temperaturas acima desse ponto crítico, as interações polímero-polímero diminuem e aumenta as interações polímero-solvente, levando à sua solubilização^{16,17}. Assim, o sistema pode permanecer “enovelado” (conformação globular, pouco miscível) em temperaturas fisiológicas normais (36-37°C) e ser ativado termicamente em temperaturas superiores (conformação bobina, miscível) para “desenovelar” o sistema. Apesar de existirem desafios, como a ampla faixa de transição de fase que dificultam o controle preciso da liberação, o desenvolvimento de polímeros e copolímeros UCST com estreitas janelas de transição de fase são promissores^{11,19}. Entre os polímeros UCST destaca-se os derivados de ureido, que apresentam comportamento do tipo UCST em condições fisiológicas e demonstram baixa citotoxicidade^{11,20}. A formação de interações de hidrogênio entre os grupos ureidos é um fator primordial que controla essa resposta térmica, permitindo que esses polímeros atuem como materiais inteligentes sensíveis a temperatura para a liberação controlada de fármacos^{18,20}.

Nesse contexto, a combinação entre as propriedades magnéticas do caroço de magnética, com a casca porosa de sílica, que proporciona estabilidade coloidal e uma base para funcionalização com polímeros termorresponsivo UCST, representa uma abordagem promissora para o desenvolvimento de plataformas multifuncionais para sistemas de liberação controlada e direcionada de fármacos¹¹. Nesse arranjo caroço@casca funcionalizado, o polímero ancorado na superfície atua como um bloqueador mecânico dos poros da sílica: abaixo da temperatura de transição de fase o polímero permanece colapsado, “fechando” os poros e consequentemente impedindo a liberação do fármaco presente nos poros, enquanto nas temperaturas

acima da transição de fase, o polímero torna-se solúvel, promovendo a “abertura” dos poros e a difusão do fármaco, conforme ilustrado na Figura 1. Além disso, o uso de um campo magnético alternado (CMA) externo permite o direcionamento das NPM ao alvo, como também possibilita o uso do superparamagnetismo na geração de calor suficiente para promover a transição de fase do polímero e ao mesmo tempo induzir apoptose de células tumorais (terapia por hipertermia magnética)^{1,8}.

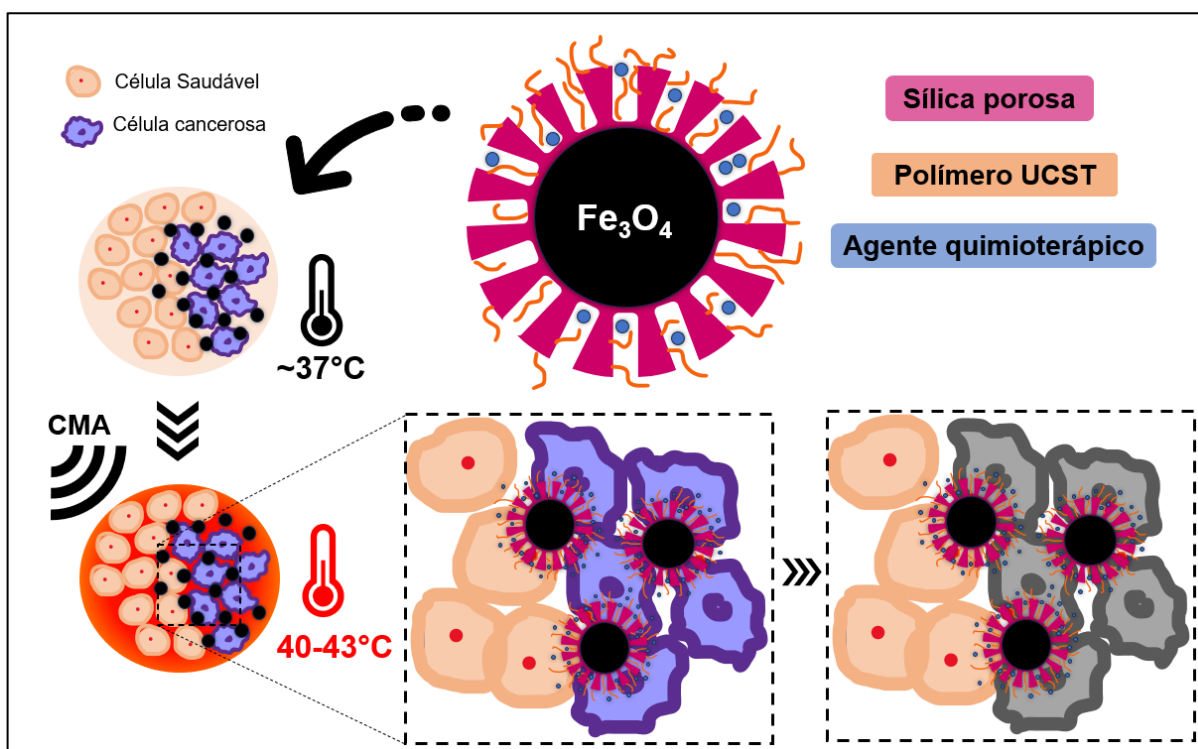


Figura 1: Esquema ilustrativo do desenvolvimento de um plataforma multifuncional, baseada na combinação entre o caroço magnético (propriedades magnéticas), e a casca porosa de sílica, que confere estabilidade e permite a funcionalização com polímeros termorresponsivo, visando sistemas de liberação controlada de fármacos combinada com a terapia de hipertermia magnética.

Fonte: elaborada pela própria autora.

Nesta dissertação, foi realizada a síntese do sistema $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ funcionalizada com o polímero poli(alilureia) (PAU) do tipo UCST, seguida de uma caracterização físico-química detalhada, com o objetivo de compreender suas propriedades estruturais, magnéticas, térmicas e de resposta funcional. Os resultados obtidos fornecem contribuições importantes para o desenvolvimento de sistemas inteligentes de liberação controlada e localizada de agentes terapêuticos combinada com a terapia de hipertermia magnética.

6 CONCLUSÕES

A funcionalização das nanopartículas de magnetita revestidas de sílica com o polímero PAU foi realizada com sucesso, como confirmado pelas técnicas de FTIR, XPS e os estudos de hipertermia magnética. Os espectros de XPS demonstraram coerência com a estrutura do material $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$ proposto no mecanismo, confirmando a presença dos grupos funcionais atribuídos à funcionalização da superfície das NPM.

As medidas de DLS evidenciaram a capacidade de resposta da amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$ com a variação da temperatura. Acima de 37°C ocorreu o aumento do raio hidrodinâmico médio, evidenciando a transição de fase do polímero PAU. Esse comportamento foi atribuído a mudança de conformação de globular para bobina, em função do aumento da temperatura. A capacidade demonstrada pelas NPM $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$ de responder à temperatura, principalmente próximo a 37°C , torna o sistema promissor para aplicações de liberação controlada ativada por estímulos externo.

Nos ensaios de hipertermia magnética, observou-se uma redução na eficiência de aquecimento à medida que a superfície das NPM de magnetita ($\Delta T_{\text{Fe}_3\text{O}_4} = 13^\circ\text{C}$) foi modificada com a camada de sílica ($\Delta T_{\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2} = 8^\circ$) e polímero ($\Delta T_{\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}} = 4^\circ\text{C}$). A diminuição dos valores de SAR e ILP também ocorreu com o aumento da espessura da camada da NPM funcionalizada. Esse resultado indica que as camadas agem como barreira térmica, diminuindo a transferência de calor para o meio, além de restringir a mobilidade rotacional das NPM. A amostra $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2\text{-PAU}$ manteve a temperatura por um período mesmo após o desligamento do CMA, diferente das demais amostras, sugerindo um efeito de retenção térmica proporcionado pela camada do polímero, possivelmente relacionada à sua baixa condutividade térmica e sua conformação estrutural.

O conjunto de resultados demonstram que a síntese das NPM de magnetita revestidas de sílica e com o polímero PAU foi bem-sucedida. A funcionalização com o polímero conferiu ao sistema propriedades termorresponsivo e estabilidade coloidal, com potencial para aplicações biomédicas, especialmente em sistemas liberação de fármacos controlado por temperatura, em conjunto com a terapia de hipertermia magnética.

7 PERSPECTIVAS FUTURAS

As possibilidades de aprofundamento do conhecimentos relacionados a aplicação dos materiais desenvolvidos neste trabalho são: ensaios de liberação controlada para avaliar o desempenho das NPM funcionalizadas como um material termorresponsivo para liberação controlada de fármacos. Além disso, nos ensaios de hipertermia magnética, estudos adicionais devem incluir a variação da concentração das NPM, visando definir a concentração ótima para o uso terapêutico que engloba a eficiência de aquecimento e biocompatibilidade. Explorar a reversibilidade térmica do sistema completo seria interessante, realizando ciclos de aquecimento e resfriamento para analisar sua estabilidade nessas condições.

Na área do polímero, para melhor compreender o comportamento termorresponsivo, ensaios em solução, em diferentes valores de pH são recomendados, uma vez que a transição de fase pode ser sensível ao pH do meio. Com isso será possível aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na transição conformacional do polímero, tendo a possibilidade de ajustar a composição do polímero para aplicações mais específicas.

REFERÊNCIAS

- 1 SOETAERT, F.; KORANGATH, P.; SERANTES, D.; FIERING, S.; IVKOV, R. Cancer therapy with iron oxide nanoparticles: agents of thermal and immune therapies. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 163–164, p. 65–83, 2020.
- 2 DUDCHENKO, N.; PAWAR, S.; PERELSHTEIN, I.; FIXLER, D. Magnetite Nanoparticles: synthesis and applications in optics and nanophotonics. **Materials**, v. 15, n. 7, 2022.
- 3 LIN, C.; HUANG, X.; XUE, Y.; JIANG, S.; CHEN, C.; LIU, Y.; CHEN, K. Advances in medical devices using nanomaterials and nanotechnology: innovation and regulatory science. **Bioactive Materials**, v. 48, p. 353–369, 2025.
- 4 ATTIA, N.; ABD EL-MONAEM, E.; EL-AQAPA, H.; ELASHERY, S.; ELTAWEL, A.; EL KADY, M.; KHALIFA, S.; HAWASH, H.; EL-SEEDI, H. Iron oxide nanoparticles and their pharmaceutical applications. **Applied Surface Science Advances**, v. 11, 2022.
- 5 ABBASI, R.; SHINEH, G.; MOBARAKI, M.; DOUGHTY, S.; TAYEBI, L. Structural parameters of nanoparticles affecting their toxicity for biomedical applications: a review. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 25, n. 3, p. 1–35, 2023.
- 6 CANCER TODAY. **Global Cancer Observatory 2022**. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/en>. Acesso em: 18 maio. 2025.
- 7 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICA DA SAÚDE. **Carga global de câncer aumenta em meio à crescente necessidade de serviços**, 2024. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/1-2-2024-carga-global-cancer-aumenta-em-meio-crescente-necessidade-servicos>. Acesso em: 18 maio. 2025.
- 8 PUCCI, C.; DEGL'INNOCENTI, A.; BELENLI GÜMÜŞ, M.; CIOFANI, G. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: recent advancements, molecular effects, and future directions in the omics era. **Biomaterials Science**, v. 10, n. 9, p. 2103–2121, 2022.
- 9 KAYAL, S. Thermoresponsive magnetic/polymer composite nanoparticles for biomedical applications. **Materials Today: Proceedings**, v. 41, p. 1116–1119, 2021.
10. VASSALLO, M.; MARTELLA, D.; BARRERA, G.; CELEGATO, F.; COÏSSON, M.; FERRERO, R.; OLIVETTI, E.; TROIA, A.; SÖZERI, H.; PERMEGGIANI, C.; WIERSMA, D.; TIBERTO, P.; MANZIN, A. Improvement of hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles by surface coating. **ACS Omega**, v. 8, n. 2, p. 2143–2154, 2023.
- 11 MORITA, Y.; KOUDAI, K.; TOKU, Y.; KIMURA, Y.; LUO, Q.; SONG, G.; JU, Y. Nanocarriers for drug-delivery systems using a ureido-derivatized polymer

gatekeeper for temperature-controlled spatiotemporal on–off drug release. **Biomaterials Advances**, v. 139, 213026, 2022.

12 CHEN, Y.; HOU, S. Application of magnetic nanoparticles in cell therapy. **Stem Cell Research & Therapy**, 2022 13:1, v. 13, n. 1, p. 1–9, 2022.

13 TURRINA, C.; OPPELT, A.; MITZKUS, M.; BERENSMEIER, S.; SCHWAMINGER, S. P. Silica-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles: New insights into the influence of coating thickness on the particle properties and lasioglossin binding. **MRS communications**, v. 12, p. 632–639, 2022.

14 GARCÍA, L.; GARAIO, E.; LOPEZ-ORTEGA, A.; GALARRETA-RODRIGUES, I.; CERVERE-GABALDA, L.; CRUZ-QUESADA, G.; CORNEJO, A.; GARRIDO, J.; GOMEZ-POLO, C.; PEREZ-LANDEZABAL, J. Fe₃O₄-SiO₂ Mesoporous core/shell nanoparticles for magnetic field-induced ibuprofen-controlled release. **Langmuir**, v. 39, n. 1, p. 211–219, 2023.

15 WANG, Y.; ZHAO, W.; HAN, N.; BAI, LING.; LI, J.; LIU, J.; CHE, E.; HU, L.; ZHANG, Q.; JIANG, T.; WANG, S. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 11, n. 2, p. 313–327, 2015.

16 ZARRINTAJ, P.; JOUYANDEH, M.; GANJALI, M.; HADAVAND, B.; MOZAFARI, M.; SHEIKO, S.; VATANKHAH-VARNOOSFADERANI, M.; GUTIERREZ, T.; SAED, M. Thermo-sensitive polymers in medicine: a review. **European Polymer Journal**, v. 117, p. 402–423, 2019.

17 COWIE, J.; ARRIGUI, V. Polymers in Solution. *In*: COWIE, J.; ARRIGUI, V. **Polymers: chemistry and physics of modern materials**. 3rd. ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2007. p. 197–227.

18 NISKANEN, J.; TENHU, H. How to manipulate the upper critical solution temperature (UCST)? **Polymer Chemistry**, v. 8, n. 1, p. 220–232, 2017.

19 SEURING, J.; AGARWAL, S. First example of a universal and cost-effective approach: Polymers with tunable upper critical solution temperature in water and electrolyte solution. **Macromolecules**, v. 45, n. 9, p. 3910–3918, 2012.

20 SHIMADA, N.; INO, H.; MAIE, K.; NAKAYAMA, M.; KANO, A.; MARUYAMA, A. Ureido-derivatized polymers based on both poly(allylurea) and poly(l -citrulline) exhibit UCST-type phase transition behavior under physiologically relevant conditions. **Biomacromolecules**, v. 12, n. 10, p. 3418–3422, 2011.

21 BORDAT, A.; BOISSENOT, T.; NICOLAS, J.; TSAPIS, N. Thermoresponsive polymer nanocarriers for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 138, n. 1, p. 167–192, 2019.

- 22 SEURING, J.; AGARWAL, S. Polymers with upper critical solution temperature in aqueous solution. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 33, n. 22, p. 1898–1920, 2012.
- 23 BANSAL, K.; UPADHYAY, P.; SARAOGI, G.; ROSLING, A.; ROSENHOLM, J. Advances in thermo-responsive polymers exhibiting upper critical solution temperature (UCST). **eXPRESS Polymer Letters**, v. 13, n. 11, p. 974–992, 2019.
- 24 WU, W.; WU, Z.; YU, T.; JIANG, C.; KIM, W. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. **Science and Technology of Advanced Materials**, v. 16, n. 2, 023501, 2015.
- 25 NATARAJAN, S.; HARINI, K.; GAJULA, G.; SARMENTO, B.; NEVES-PETERSEN, M.; THIAGARAJAN, V. Multifunctional magnetic iron oxide nanoparticles: diverse synthetic approaches, surface modifications, cytotoxicity towards biomedical and industrial applications. **BMC Materials**, v. 1, n. 1, p. 1–22, 2019.
- 26 JIANG, F.; LI, X.; ZHU, Y.; TANG, Z. Synthesis and magnetic characterizations of uniform iron oxide nanoparticles. **Physica B: Condensed Matter**, v. 443, p. 1–5, 2014.
- 27 JOLIVET, J.; HENRY, M.; LIVAGE, J. Olation: polycations, phases solides. In: JOLIVET, J.; HENRY, M.; LIVAGE, J. **De la Solution à l'oxyde**: condensation des cations en solution aqueuse, chimie de surface des oxydes. Paris: InterEditions/CNRS Editions, 1994, chap. 3, p. 103-108.
- 28 LESIAK, B.; RANGAM, N.; JIRICEK, P.; GORDEEV, I.; TOTH, J.; KÖVER, L.; MOHAI, M.; BOROWICZ, P. Surface study of Fe₃O₄ nanoparticles functionalized with biocompatible adsorbed molecules. **Frontiers in Chemistry**, v. 7, 2019.
- 29 RADU, T.; IACOVITA, C.; BENEÀ, D.; TURCU, R. X-Ray Photoelectron spectroscopic characterization of iron oxide nanoparticles. **Applied Surface Science**, v. 405, p. 337–343, 2017.
- 30 FRIAK, M.; SCHINDLMAYR, A.; SHEFFELER, M. Ab initio study of the half-metal to metal transition in strained magnetite. **New Journal of Physics**, v. 9, n. 5, p. 5, 2007.
- 31 MORENO, R.; POYSER, S.; MEILAK, D.; MEO, A.; JENKINS, S.; LAZAROV, V.; VALLEJO-FERNANDEZ, G.; MAJETICH, S.; EVANS, R. The role of faceting and elongation on the magnetic anisotropy of magnetite Fe₃O₄ nanocrystals. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–14, 2020.
- 32 CALLISTER JR., W.; RETHWISCH, D. Propriedades Magnéticas. In: CALLISTER JR., W.; RETHWISCH, D. **Ciência e engenharia de materiais**: uma introdução. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2020. p. 638-665. E-book. Disponível em:

<http://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788521637325/>. Acesso em: 19 de maio 2025.

33 SEZER, N.; ARI, İ.; BIÇER, Y.; KOÇ, M. Superparamagnetic nanoarchitectures: multimodal functionalities and applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 538, 168300, 2021.

34 ABENOJAR, E.; WICKRAMASINGHE, S.; BAS-CONCEPCION, J.; SAMIA, A. Structural effects on the magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 26, n. 5, p. 440–448, 2016.

35 KACEM, M.; ESSOUMHI, A.; DIB, M. Magnetic iron oxide-based materials and their hyperthermia application: a review. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 166, 112510, 2024.

36 PERECIN, C.; TIRICH, B.; NAGAMINE, L.; PORTO, G.; ROCHA, F.; CERIZE, N.; VARANDA, L. Aqueous synthesis of magnetite nanoparticles for magnetic hyperthermia: Formation mechanism approach, high water-dispersity and stability. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 627, p. 127169, 2021.

37 LANIER, O.; KOROTYCH, O.; MONSALVE, A.; WABLE, D.; SAVLIWALA, S.; GROOMS, N.; NACEA, C.; TUITT, O.; DOBSON, J. Evaluation of magnetic nanoparticles for magnetic fluid hyperthermia. **International Journal of Hyperthermia**, v. 36, n. 1, p. 687–701, 2019.

38 CASTELLANOS-RUBIO, I.; ARRIORTUA, O.; MARCANO, L.; RODRIGO, I.; IGLESIAS-ROJAS, D.; BARON, A.; OLAZAGOITIA-GARMENDIA, A.; OLIVI, L.; PLAZAOLA, F.; FDEZ-GUBIEDA, M.; CASTELLANOS-RUBIO, A.; GARITAONANDIA, J.; ORUE, I.; INSAUSTI, M. Shaping up Zn-Doped magnetite nanoparticles from mono- and bimetallic oleates: the impact of Zn content, Fe vacancies, and morphology on magnetic hyperthermia performance. **Chemistry of Materials**, v. 33, n. 9, p. 3139–3154, 2021.

39 CHANG, D.; LIM, M.; GOOS, J.; QIAO, R.; NG, Y.; MANSFELD, F.; JACKSON, M.; DAVIS, T.; KAVALLARIS, M. Biologically targeted magnetic hyperthermia: potential and limitations. **Frontiers in Pharmacology**, v. 9, 386237, 2018.

40 GUERRERO-ALBURQUERQUE, N.; ZHAO, S.; RENTSCH, D.; KOEBEL, M.; LATTUADA, M.; MALFAIT, W. Ureido functionalization through Amine-Urea transamidation under mild reaction conditions. **Polymers**, v. 13, n. 10, 1583, 2021.

41 MASSART, R. Preparation of aqueous magnetic liquids in alkaline and acidic media. **IEEE Transactions on Magnetics**, v. 17, n. 2, p. 1247–1248, 1981.

42 DENG, Y.; WANG, C.; HU, J.; YANG, W.; FU, S. Investigation of formation of silica-coated magnetite nanoparticles via sol-gel approach. **Colloids and surfaces A: physicochemical and engineering aspects**, v. 262, p. 87–93, 2005.

- 43 LIU, Y.; LI, Y.; LI, X. M.; HE, T. Kinetics of (3-aminopropyl)triethoxysilane (aptes) silanization of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Langmuir**, v. 29, n. 49, p. 15275–15282, 2013.
- 44 CULLITY, B.; STOCK, S. Diffraction I: Directions of Diffracted Beams. *In*: CULLITY, B.; STOCK, S. **Elements of X-ray diffraction**. 2nd ed. Massachusetts: Addison-Wesley, 2001. Chap. 3, p 84-87.
- 45 KLEIN, D. Aminas. *In*: KLEIN, D. **Química orgânica**. 2. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2016, v. 2. Cap. 23, p. 424-472.
- 46 PAVIA, D.; LAMPMAN, G.; KRIZ, G.; VYVYAN, J. **Introdução à espectroscopia**. 4.ed. Porto Alegre: Cengage Learning, 2010. 716 p.
- 47 LOWELL, S.; SHIELDS, J.; THOMAS, M.; THOMMES, M. **Characterization of porous solids and powders**: surface area, pore size, and density. Dordrecht; Boston: Springer 2004. 350 p.
- 48 ROQUE-MALHERBE, R. **Adsorption and diffusion in nanoporous materials**. 2ed. Boca Raton: CRC Press, 2007. 318 p.
- 49 ZHANG, Q.; WEBER, C.; SCHUBERT, U.; HOOGENBOOM, R. Thermoresponsive polymers with lower critical solution temperature: from fundamental aspects and measuring techniques to recommended turbidimetry conditions. **Materials Horizons**, v. 4, p. 109, 2017.
- 50 YUAN, Y.; TAHEJA, K.; MILBRANDT, N.; BEILHARZ, S.; TENE, S.; OSHABALEEBWA, S.; GURKAN, U.; SAMIA, A.; KARAYILAN, M. Thermoresponsive polymers with LCST transition: synthesis, characterization, and their impact on biomedical frontiers. **RSC Applied Polymers**, v. 1, n. 2, p. 158–189, 2023.
- 51 PAPADOPOULOS, C.; EFTHIMIADOU, E.; PISSAS, M.; FUENTES, D.; BOUKOS, N.; PSYCHARIS, V.; KORDAS, G.; LOUKOPOULOS, V.; KAGADIS, G. Magnetic fluid hyperthermia simulations in evaluation of SAR calculation methods. **Physica Medica**, v. 71, p. 39–52, 2020.
- 52 EBRAHIMISADR, S.; ASLIBEIKI, B.; ASADI, R. Magnetic hyperthermia properties of iron oxide nanoparticles: The effect of concentration. **Physica C: Superconductivity and its Applications**, v. 549, p. 119–121, 2018.
- 53 PASWAN, S.; JUMARI, S.; KAR, M.; SINGH, A.; PATHAK, H.; BORAH, J.; KUMAR, L. Optimization of structure-property relationships in nickel ferrite nanoparticles annealed at different temperature. **Journal of Physics and Chemistry of Solids**, v. 151, 109928, 2021.
- 54 LANDI, G. T. Simple models for the heating curve in magnetic hyperthermia experiments. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 326, p. 14–21, 2013.

- 55 WELLS, J.; ORTEGA, D.; STEINHOFF, U.; DUTZ, S.; GARAIO, E.; SANDRE, O.; NATIVIDAD, E.; CRUZ, M.; BRERO, F.; SOUTHERN, P.; PANKHURST, Q.; SPASSOV, S.; RADIOMAG. Challenges and recommendations for magnetic hyperthermia characterization measurements. **International Journal of Hyperthermia**, v. 38, n. 1, p. 447–460, 2021.
- 56 MASUDA, T.; SHIMADA, N.; SASAKI, T.; MARUYAMA, A.; AKIMOTO, A.; YOSHIDA, R. Design of a Tunable Self-Oscillating Polymer with Ureido and Ru(bpy)₃ Moieties. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 56, n. 32, p. 9459–9462, 2017.
- 57 SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies**: tables and charts. 2 ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1997. 264 p.
- 58 SMITH, B. **Infrared spectral interpretation**: a systematic approach. Boca Raton: CRC Press, 1999. 288 p.
- 59 KOENIG, J. **Spectroscopy of polymers**. Washington, DC: American Chemical Society, 1992. 328 p.
- 60 HATAKEYAMA, T.; QUINN, F. **Thermal analysis**: fundamentals and applications to polymer science. New York: John Wiley, 1994. 168 p.
- 61 CHUANG, F.; TSI, H.; CHOW, J.; TSEN, W.; SHU, Y.; JANG, S. Thermal degradation of poly(siloxane-urethane) copolymers. **Polymer Degradation and Stability**, v. 93, n. 10, p. 1753–1761, 2008.
- 62 SHAO, L.; LUTKENHAUS, J. Thermochemical properties of free-standing electrostatic layer-by-layer assemblies containing poly(allylamine hydrochloride) and poly(acrylic acid). **Soft Matter**, v.6, p. 3363-3369, 2010.
- 63 ZHAO, H.; WU, X.; TIAN, W.; REN, S. Synthesis and thermal property of Poly(Allylamine Hydrochloride). **Advanced Materials Research**, v. 150–151, p. 1480–1483, 2011.
- 64 MOLDOVEANU, S. Pyrolysis of Amines and Imines. *In*: MOLDOVEANU, S. **Techniques and Instrumentation in Analytical Chemistry**. Amsterdam; Oxford: Elsevier, p. 349–364, 2010. (v.28).
- 65 MENCZEL, J.; PRIME, R. **Thermal analysis of polymers**: fundamentals and applications. New Jersey: John Wiley & Sons, 2009. 704 p.
- 66 MOLDOVEANU, S. **Analytical pyrolysis of synthetic organic polymers**. Amsterdam; Oxford: Elsevier, p. 714, 1988.
- 67 KITAHARA, Y.; OKUYAMA, K.; OZAWA, K.; SUGA, T.; TAKAHASHI, S.; FUJII, T. Thermal decomposition of acrylamide from polyacrylamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 110, n. 1, p. 423–429, 2012.

- 68 FU, X.; YANG, Q.; ZHANG, Y. Thermal decomposition behavior and mechanism study of cationic polyacrylamide. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 146, n. 3, p. 1371–1381, 2021.
- 69 ASADUJJAMAN, A.; KENT, B.; BERTIN, A. Phase transition and aggregation behaviour of an UCST-type copolymer poly(acrylamide-co-acrylonitrile) in water: effect of acrylonitrile content, concentration in solution, copolymer chain length and presence of electrolyte. **Soft Matter**, v. 13, n. 3, p. 658–669, 2017.
- 70 ZHANG, C.; PENG, H.; LI, W.; LIU, L.; PUTTICK, S.; REID, J.; BERNARDI, S.; SEARLES, D.; ZHANG, A.; WHITTAKER, A. Conformation transitions of thermoresponsive dendronized polymers across the lower critical solution temperature. **Macromolecules**, v. 49, n. 3, p. 900–908, 2016.
- 71 KONEFAŁ, R.; SPĚVÁČEK, J.; ČERNOCH, P. Thermoresponsive poly(2-oxazoline) homopolymers and copolymers in aqueous solutions studied by NMR spectroscopy and dynamic light scattering. **European Polymer Journal**, v. 100, p. 241–252, 2018.
- 72 MORENO, A.; GUERRERO, M.; ALONSO, E.; TORRES, A.; PAVÓN, J. Development of a new FT-IR method for the determination of iron oxide: optimization of the synthesis of suitable magnetic nanoparticles as sorbent in magnetic solid phase extraction. **New Journal of Chemistry**, v. 41, n. 17, p. 8804–8811, 2017.
- 73 KIM, Y.; AN, G. Surface engineering of Fe₃O₄@SiO₂ Core–Shell nanoparticles: role of CTAB/TEOS ratio. **Ceramics International**, v. 51, n. 1, p. 379–385, 2025.
- 74 RAVELO-ACUÑA, D.; FUENTES-GARCIA, J.; YEE-MADEIRA, H.; DIAZ-CANO, A.; GOYA, G.; SANTOYO-SALAZAR, J. Sonochemical magnetite encapsulation in silica at low irradiation power. **Materials Letters**, v. 250, p. 103–107, 2019.
- 75 FUENTES-GARCÍA, J.; ALAVARSE, A.; CASTRO, C.; GIACOMELLI, F.; IBARRA, M.; BONVENT, J.; GOYA, G. Sonochemical route for mesoporous silica-coated magnetic nanoparticles towards pH-triggered drug delivery system. **Journal of Materials Research and Technology**, v. 15, p. 52–67, 2021.
- 76 LU, P.; ZHANG, J.; LIU, Y.; SUN, D.; LIU, G.; HONG, G.; NI, J. Synthesis and characteristic of the Fe₃O₄@SiO₂@Eu(DBM)₃·2H₂O/SiO₂ luminomagnetic microspheres with core-shell structure. **Talanta**, v. 82, n. 2, p. 450–457, 2010.
- 77 YAMASHITA, T.; HAYES, P. Analysis of XPS spectra of Fe²⁺ and Fe³⁺ ions in oxide materials. **Applied Surface Science**, v. 254, n. 8, p. 2441–2449, 2008.
- 78 BAGUS, P.; NELIN, C.; BRUNDLE, C.; CRIST, B.; LAHIRI, N.; ROSSO, K. Combined multiplet theory and experiment for the Fe 2p and 3p XPS of FeO and Fe₂O₃. **Journal of Chemical Physics**, v. 154, n. 9, 94709, 2021.

- 79 MOULDER, J.; STICKLE, W.; SOBOL, P.; BOMBEN, K. **Handbook of X-ray Photoelectron Spectroscopy**: a reference book of standard spectra for identification and interpretation of XPS data. Eden Prairie: Perkin-Elmer Corporation, 1992. 261 p.
- 80 ATREI, A.; LESIAK-ORLOWSKA, B.; TÓTH, J. Magnetite nanoparticles functionalized with citrate: A surface science study by XPS and ToF-SIMS. **Applied Surface Science**, v. 602, 154366, 2022.
- 81 PETRAN, A.; RADU, T.; BORODI, G.; NAN, A.; SUCIU, M.; TURCU, R. Effects of rare earth doping on multi-core iron oxide nanoparticles properties. **Applied Surface Science**, v. 428, p. 492–499, 2018.
- 82 SCHWAMINGER, S.; BAUER, D.; FRAGA-GARCÍA, P.; WAGNER, F.; BERENSMEIER, S. Oxidation of magnetite nanoparticles: impact on surface and crystal properties. **CrystEngComm**, v. 19, n. 2, p. 246–255, 2017.
- 83 MASLAKOV, K.; TETERIN, Y.; SAFONOV, A.; YARZHEMSKY, V.; TETERIN, A.; ARTEM'EV, G.; ZIN'KOVSKAYA, I. Structure of X-Ray photoelectron spectra of magnetite. **Inorganic Materials**, v. 60, n. 6, p. 745–754, 2024.
- 84 WERNER, W.; CHUDZICKI, M.; SMEKAL, W.; POWELL, C. J. Interpretation of nanoparticle X-ray photoelectron intensities. **Applied Physics Letters**, v. 104, n. 24, 2014.
- 85 POWELL, C.; TOUGAARD, S.; WERNER, W.; SMEKAL, W. Sample-morphology effects on x-ray photoelectron peak intensities. **Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films**, v. 31, n. 2, 2013.
- 86 DZHARDIMALIEVA, G.; BONDARENKO, L.; ILLES, E.; TOMBACZ, E.; TROPSKAYA, N.; MAGOMEDOV, I.; OREKHOV, A.; KYDRALIEVA, K. Colloidal stability of silica-modified magnetite nanoparticles: comparison of various dispersion techniques. **Nanomaterials**, v. 11, n. 12, 3295, 2021.
- 87 ZOU, J.; PENG, Y.; TANG, Y. A facile bi-phase synthesis of Fe₃O₄@SiO₂ core-shell nanoparticles with tunable film thicknesses. **RSC Advances**, v. 4, n. 19, p. 9693–9700, 2014.
- 88 WANG, J.; ZHENG, S.; SHAO, Y.; LIU, J.; XU, Z.; ZHU, D. Amino-functionalized Fe₃O₄@SiO₂ core-shell magnetic nanomaterial as a novel adsorbent for aqueous heavy metals removal. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 349, n. 1, p. 293–299, 2010.
- 89 MALVERN. **Zeta potential**: an introduction in 30 minutes. Disponível em: <https://www.research.colostate.edu/wp-content/uploads/2018/11/ZetaPotential-Introduction-in-30min-Malvern.pdf>. Acesso em: 10 maio. 2025.
- 90 KESHAVERZ, H.; KHAVANDI, A.; ALAMOLHODA, S.; NAIMI-JAMAL, M. pH-Sensitive magnetite mesoporous silica nanocomposites for controlled drug delivery and hyperthermia. **RSC Advances**, v. 10, n. 64, p. 39008–39016, 2020.

91 THOMMES, M.; KANEKO, K.; NEIMARK, A.; OLIVIER, J.; RODRIGUEZ-REINOSO, F.; ROUQUEROL, J.; SING, K. Physisorption of gases, with special reference to the evaluation of surface area and pore size distribution (IUPAC Technical Report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 87, n. 9–10, p. 1051–1069, 2015.

92 GREGG, S.; SING, K. **Adsorption, surface area and porosity**. New York: Academic Press, 1982. 303.

93 WANG, C.; YAN, Q.; LIU, H.; ZHOU, X.; XIAO, S. Different EDC/NHS activation mechanisms between PAA and PMAA brushes and the following amidation reactions. **Langmuir**, v. 27, n. 19, p. 12058–12068, 2011.

94 ACRES, R.; ELLIS, A.; ALVINO, J.; LENAHAAN, C.; KHODAKOV, D.; METHA, G.; ANDERSSON, G. Molecular structure of 3-aminopropyltriethoxysilane layers formed on silanol-terminated silicon surfaces. **Journal of Physical Chemistry C**, v. 116, n. 10, p. 6289–6297, 2012.

95 AN, Y.; CHEN, M.; XUE, Q.; LIU, W. Preparation and self-assembly of carboxylic acid-functionalized silica. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 311, n. 2, p. 507–513, 2007.

96 CAREY, F. **Advanced organic chemistry**: Part A: Structure and Mechanisms. New York: Springer, 2007. 1203 p.

97 BART, J.; TIGGELAAR, R.; YANG, M.; SCHLAUTMANN, S.; ZUILHOF, H.; GARDENIERS, H. Room-temperature intermediate layer bonding for microfluidic devices. **Lab On a Chip**, v. 9, p. 3481–3488, 2009.

98 ACCIARETTI, F.; VESENTINI, S.; CIPOLLA, L. Fabrication strategies towards hydrogels for biomedical application: chemical and mechanical insights. **Chemistry: an Asian Journal**, v. 17, n. 22, 2022.

99 SHATERABADI, Z.; NABIYOUNI, G.; SOLEYMANI, M. Physics responsible for heating efficiency and self-controlled temperature rise of magnetic nanoparticles in magnetic hyperthermia therapy. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 133, p. 9–19, 2018.

100 DEATSCH, A.; EVANS, E. Heating efficiency in magnetic nanoparticle hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 354, p. 163–172, 2014.

101 OTA, S.; TAKEMURA, Y. Characterization of Néel and Brownian relaxations isolated from complex dynamics influenced by dipole interactions in magnetic nanoparticles. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 123, n. 47, p. 28859–28866, 2019.

102 EL-BOUBBOU, K.; LEMINE, O.; ALGESSAIR, S.; MADKHALI, N.; AL-NAJAR, B.; ALMARI, E.; ALI, R.; HENINI, M. Preparation and characterization of various

PVPylated divalent metal-doped ferrite nanoparticles for magnetic hyperthermia.
RSC Advances, v. 14, n. 22, p. 15664–15679, 2024.