

ELIDES BORSARI PINTO FERREIRA

**Síntese e caracterização de nanopartículas com estrutura granada para
tratamento do câncer por hipertermia**

Elides Borsari Pinto Ferreira

**Síntese e caracterização de nanopartículas com estrutura granada para
tratamento do câncer por hipertermia**

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia
do Campus de Guaratinguetá, Universidade
Estadual Paulista, para a obtenção do título de
Doutora em Ciências no Programa em
Engenharia Mecânica na área de Materiais.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Zirpoli Simões
Co-orientador: Prof. Dr. Maurício Algatti.

Guaratinguetá-SP
2020

F383s	Ferreira, Elides Borsari Pinto Síntese e caracterização de nanopartículas com estrutura granada para tratamento de câncer por hipertemia / Elides Borsari Pinto Ferreira – Guaratinguetá, 2020 125 f. : il. Bibliografia: f. 115-125 Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá, 2020. Orientador: Prof. Dr. Alexandre Zirpoli Simões Coorientador: Prof. Dr. Maurício Algatti 1. Nanopartículas. 2. Hipotermia. 3. Nanocompósitos (Materiais) I. Título. CDU573.62(043)
-------	--

Luciana Máximo

Bibliotecária-CRB-8/3595

ÉLIDES BORSARI PINTO

ESTA TESE FOI JULGADA ADEQUADA PARA A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE
“DOUTOR EM ENGENHARIA MECÂNICA”

PROGRAMA: ENGENHARIA MECÂNICA
CURSO: DOUTORADO

APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO


Prof. Dr.ª Ivonete Ávila
Coordenadora

BANCA EXAMINADORA:


Prof. Dr. ALEXANDRE ZIRPOLI SIMÕES
Orientador / UNESP/FEG
participou por videoconferência


Prof. Dr. ROGÉRIO PINTO MOTA
UNESP/FEG
participou por videoconferência


Prof. Dr. CÉSAR RENATO FOSCHINI
UNESP/FEB
participou por videoconferência


Dra. ANA LÚCIA DO AMARAL ESCADA
UNESP/FEG
participou por videoconferência


Prof. Dr. FILIBERTO GONZALEZ GARCIA
UNIFEI
participou por videoconferência

Agosto de 2020

DADOS CURRICULARES

ELIDES BORSARI PINTO FERREIRA

NASCIMENTO: 13/01/1955 – Sorocaba/SP

FILIAÇÃO: Pai: Edgar Soares Pinto
Mãe: Herminda Borsari Pinto

1975/1978: Graduação em Processos de Produção
Faculdade de Tecnologia de Sorocaba - FATEC

2005/2007: Graduação em Licenciatura em Física
Universidade de Sorocaba - UNISO

2014/2016: Pós-Graduação - nível Mestrado - área de Eng^a de Materiais
Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

2016/2020: Pós-Graduação - nível Doutorado - área de Eng^a de Materiais
Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Dedico este trabalho ao meu Pai Celestial, que me deu a vida, força e condições para executar esta pesquisa. Ao meu orientador Dr. Alexandre Zirpoli Simões, que sempre me apoiou. Ao meu marido, aos meus filhos, netos e irmãos por todo apoio, e paciência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por tudo que me tem oferecido do Universo e a grande oportunidade desta tese ser realizada com a sua presença! Ao meu orientador Dr. Alexandre Zirpoli Simões, por todo incentivo, instrução científica e paciência; ao meu co-orientador Dr. Maurício Algatti, pelo apoio; ao corpo docente; as Bibliotecárias da UNESP- Guaratinguetá e Sorocaba; aos Coordenadores da UNESP/Sorocaba Dr. Nilson Cruz e Dra. Elidiane Rangel; ao Profº Dr. José Roberto Bortoleto e ao Dr. Steve Durant pela utilização constante do laboratório e pelo incentivo; a banca da UNESP/FEG da (Qualificação) pelas correções, que muito contribuiu para atingir os objetivos finais desse trabalho. Não tenho palavras para expressar minha gratidão. Que Deus abençoe imensamente a vida desses profissionais que executam seu trabalho com tanta competência e habilidade.

Ao meu marido Ilídio Firmino Ferreira; aos meus filhos Vitor Borsari Ferreira, Vanessa Borsari Ferreira, William Gonçalves Ferreira pela ajuda e paciência; aos meus netos Gabriel e Sofia; e as minhas noras Fernanda Lisboa Borsari e Alessandra Ferreira, aos meus irmãos, pelo apoio. Agradeço a todos e peço perdão pela minha ausência durante o desenvolvimento desse trabalho.

A minha amiga, Dra. Mércia Lopes por estar sempre presente; aos meus colegas do laboratório LAP TEC, UNESP/Sorocaba e aos amigos Dra Thaís Matiello, e o Doutorando Rafael Parra, quem muito me incentivaram e também nas discussões científicas; aos meus irmãos ; a Dra. Regina de Deus que indicou o meu orientador; a minha amiga profissional da Língua Portuguesa Regiane Shiga Muracami Araújo, que com competência e habilidade fez a correção da tese e a bióloga Dra Elaine Conceição de Oliveira pelas discussões Biológicas, q. E a profissional e a amiga Denilce de Almeida Oliveira Veloso, pela força e coragem, e a leitura dinâmica dessa Tese.

Aos Laboratórios da UNESP/FEG (Guaratinguetá) e Sorocaba e outros grupos de pesquisa envolvidos nesse trabalho.

RESUMO

Esse trabalho visa o desenvolvimento de nanopartículas com estrutura tipo granada obtidas a 140°C por 15, 30 e 60 min através da síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas, e aplicação como método terapêutico complementar de hipertermia magnética. Dados de Difração de raios X indicam que independente do tempo de síntese, as nanopartículas são monofásicas e possuem picos bem estreitos, indicando ordem a longo alcance. Medidas de capacitância em função temperatura foram feitas para determinar a temperatura de transição de fase (Curie Weiss) as quais ocorrem próximo de 53, 47 e 37 °C para os tempos de 15, 30 e 60 min, respectivamente. Foram estudadas propriedades biológicas in vitro de três polímeros epoxídicos modificados com diluente reativo. As interações biológicas entre os polímeros epoxídicos e o sangue foram estudadas por ensaios biológicos in vitro. Estudos de adsorção de proteínas, adesão de plaquetas, atividade do lactato desidrogenase (LDH) e propriedades de tromboresistência estão apresentados. Os ensaios de adsorção de proteínas na superfície dos polímeros mostraram que os polímeros epoxídicos adsorvem mais albumina do que fibrinogênio. Os resultados relacionados à adesão de plaquetas, atividade do lactato desidrogenase e propriedades de tromboresistência indicaram que os materiais à base de DGEBA/IPD e DGEBA/3DCM exibem comportamento hemocompatível. Desta maneira, assume-se que estes polímeros epoxídicos são materiais compatíveis com o sangue. Ensaio de citometria de fluxo demonstraram que, após 24h, para todas as concentrações de YIG testadas, a viabilidade celular permaneceu superior a 95%. Dados de citotoxicidade indicam que o complexo ^{99m}Tc - YIG apresentou excelente estabilidade em solução fisiológica (NaCl 0,9%) e em plasma; as NPs de ^{99m}Tc - YIG foram rapidamente absorvidos por vários órgãos, inclusive pelo tecido tumoral, apresentando assim um tempo de meia-vida bifásico caracterizado pela rápida redução dos níveis plasmáticos na primeira fase.

PALAVRAS-CHAVE: Magneto-hipertermia. Resina epoxídica. Nanopartículas magnéticas. Reator hidrotermal.

ABSTRACT

This work aims at the development of nanoparticles with garnet structure obtained at 140°C for 15 min, 30 min and 60 min through hydrothermal synthesis assisted by microwave, and application as a therapeutic method of Magnetic Hyperthermia. The obtained nanoparticles indicated that all soaking times leading to well organized system as evidenced by XRD data. The Curie-Weiss capacitance measurements were made to determine the phase transition temperature of the nanoparticles and the phase transitions obtained were about 53, 47 and 37°C for the 15, 30 and 60 min, respectively. The in vitro biological properties of three epoxy polymers modified with reactive diluent were evaluated. Biological interaction between epoxy polymers and blood were studied by in vitro biological assays. Studies of protein adsorption, platelet adhesion, lactate dehydrogenase (LDH) activity, and thromboresistance properties are presented. Protein adsorption assay on the surface of the polymers showed that epoxy polymers adsorb more albumin than fibrinogen. Results related platelet adhesion, lactate dehydrogenase activity and thromboresistance properties indicated that DGEBA/IPD and DGEBA/3DCM based materials exhibit thermo compatible behavior. In this way, we assume that these epoxy polymers are compatible with blood. Flow cytometry demonstrated that, after 24h, for all tested YIG concentrations, cell viability remained above 95%. Cytotoxicity data indicate that the ^{99m}Tc -YIG complex showed excellent stability in physiological solution (0.9% NaCl) and in plasma; ^{99m}Tc -YIG NPs were rapidly absorbed by various organs, including tumor tissue, thus presenting a biphasic half-life characterized by a rapid reduction in plasma levels in the first phase.

KEYWORDS: Magneto-hyperthermia. Epoxy. Cancer. Magnetic nanoparticles. Hydrothermal microwave synthesis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Índice do número de novos casos de câncer e mortes.....	19
Figura 2: Número de casos por órgão do corpo.	20
Figura 3: Organização fisiológica de vasos sanguíneos normais (A) e vasos sanguíneos tumorais (B), respectivamente.	21
Figura 4: Efeito Sinérgico- Radioterapia sozinha e Hipertermia mais Radioterapia.....	22
Figura 5: Efeito Sinérgico- Quimioterapia e Hipertermia.....	23
Figura 6: Tipos de crescimento celular.....	24
Figura 7: Representação da Metástase	25
Figura 8: Magneto-Hipertermia no tumor gerado pelo uso de nanopartículas.	26
Figura 9: Efeito EPR de Nanopartículas em tumores.	27
Figura 10: Estrutura cristalina de YIG-Al.....	32
Figura 11: Escalas nanométricas de sistemas imunológicos naturais e das nanoesferas magnéticas.	33
Figura 12: Domínio Magnético.....	35
Figura 13: Ciclo Histerese de um magnético.....	36
Figura 14: Ilustração mostrando dos domínios com magnetização antiparalela separadas por cima parede de Bloch.	37
Figura 15: Monodomínio com diâmetro (D) menor que o diâmetro crítico (Dc).....	38
Figura 16: Diferentes tipos de comportamento magnéticos.....	38
Figura 17: Influência da magnetização com a temperatura.....	39
Figura 18: Comportamento característico de Magnetização M em função de tempo de um material.	40
Figura 19: Representação do anel epóxi A e B, mecanismo de ruptura.....	42
Figura 20: Equações que representam a reação de obtenção do DGEBA.....	44
Figura 21: Equações que representam a reação de obtenção entre o bisfenol A e epicloridina para a formação do DEGBA.....	44
Figura 22: Determinação do equivalente epóxi por meio de titulação.....	45
Figura 23 Estágios de cura em polímeros.....	46
Figura 24: Reação dos grupos epóxi com aminas primárias (A) e secundárias (B)	48
Figura 25: Reação entre os grupos epóxi e os grupos hidroxila.....	48
Figura 26: Acessórios do forno micro-onda.....	51
Figura 27: Equipamento hidrotermal micro-onda que atinge 150° C.....	52

Figura 28: As figuras referentes (a) solução resultante após centrifugação;(b) lavagem das nanopartículas; (c) secagem das nanopartículas;(d) obtenção das nanopartículas.	52
Figura 29: Sequência do processo de síntese dos pós.....	53
Figura 30: Organograma de ensaios Biológicos.....	61
Figura 31: DRX para as amostras tratadas termicamente a 140°, em tempos de 15,30 e 60 min.	67
Figura 32: Padrão obtido por meio do Refinamento Rietveld para a amostra de ferrita de ítrio dopado com alumínio obtida pelo método HAM. Ao lado observa-se uma representação da célula unitária obtida também com o refinamento. Os átomos azuis são de ítrio, laranjas são ferro, os beges são alumínio e, os vermelhos são oxigênio.	68
Figura 33: Espectros Raman de pós de YIG-Al sintetizados a 140°C através de método de síntese hidrotermal de micro-ondas com tempo de cristalização de : a) 15, b) 30 e c) 60 min.	70
Figura 34: FT-IR Infra vermelho FT-IR Infra vermelho - Espectros de pós de YIG-Al sintetizados a 140°C através de método de síntese hidrotermal de micro-ondas com tempo de e imersão de: a) 15, b) 30 e c) 60min.	71
Figura 35: Microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo (FEG-SEM) pós de YIG-Al, sintetizados a 140°C através de método de síntese hidrotermal de micro-ondas com tempo de imersão de : a) 15, b) 30 e c) 60min. X, em duas regiões diferentes.	72
Figura 36: Micrografias da amostra pós de YIG-Al de ampliações de (A) e C) 100.000 X e (B) E (D) 50.000.	73
Figura 37: Distribuição do tamanho médio das partículas no HAM a 30 minutos.	74
Figura38:Microscopia Eletrônica de Transmissão de nanopartículas de YIG-Al, sintetizadas a 140°C através do método de síntese hidrotérmica de micro-onda com tempos de cristalização de a) 15, b)30 e c)60min.	75
Figura 39: Curvas de M-H de YIG-Al, sintetizadas a 140°C através do método de síntese hidrotérmica de micro-onda com tempos de cristalização de 15 (a) 30 (b) e (c) 60 min.....	76
Figura 40: Curvas de histerese magnética de nanopartículas de YIG-Al nas temperaturas de 300 K, 200K e 5K, como inset está o zoom da região de histerese.	77
Figura 41: Curva ZFC/FC a 5 mT para a amostra de ferrita de ítrio dopada com alumínio.....	78
Figura 42: Curva de Magnetização vs. Temperatura utilizada para o cálculo da temperatura de Curie.	80

Figura 43: Permissividade dos pós de YIG-Al, em função da temperatura a 140°C, obtida através de síntese hidrotermal de micro-ondas com tempos de imersão 15, 30 e 60 min. O espectro MossBauer dos pós com o tempo de cristalização de 30 min, atribuído a Fe^{3+}	81
Figura 44: Espectros FTIR dos polímeros epoxídicos. DGEBA/3DCM, DGEBA/IPD e DGEBA/4MPip	83
Figura 45: Curvas de DSC para o polímero DGEBA/3DCM após o programa de cura.	84
Figura 46: Micrografias eletrônica de varredura (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).	86
Figura 47: Micrografia eletrônica de varredura (MEV) de superfície , do vidro e do polímero DGEBA/IPD depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue (C e D) - Polímero DGEBA/IPD	86
Figura 48: Micrografia eletrônica de varredura (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)	87
Figura 49: Micrografia eletrônica de varredura MEV das superfícies dos polímero DGEBA/3DCM e (C e D) –Polímero DGEBA/4MPip.	87
Figura 50: Porcentagem de plaquetas aderidas na superfície dos polímeros com morfologia arredondada depois do contato com o sangue.....	88
Figura 51: A adesão de plaquetas humanas nas superfícies dos polímeros. Determinado pelo ensaio LDH	89
Figura 52: Formação de trombos versus tempo nas superfícies dos materiais polímeros e o vidro.	90
Figura 53: Quantidade de HSA e HFb adsorvida para os materiais DGEBA/IPD, DGEBA/3DCM e DGEBA/4MiPip.....	91
Figura 54: Teste de Citotoxicidade (teste de contato. cultura 24 horas) com células MG-63, DGEBA/IPD, DGEBA/4MiPip., DGEBA/3DCM.	93
Figura 55: Mecanismo para ocorrer a silanização.	94
Figura 56: FTIR da YIG modificada com Al após sinalização.	95
Figura 57: FEG-SEM das nanopartículas encapsuladas. O sistema apresenta boa dispersão, ainda que possa existir locais com aglomeração	96
Figura 58: Estabilidade de radiomarcção do complexo $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - YIG, em função do tempo.	97

Figura 59: Imagens cintilográficas obtidas após a administração endovenosa de ^{99m}Tc - YIG em camundongos sadios.....	98
Figura 60: Imagens cintilográficas obtidas após a 1,8,12,e24hs administração endovenosa de ^{99m}Tc - YIG em camundongo BALB/C, portador do tumor de Erlich.	101

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades típicas da resina epóxi DGEBA	45
Tabela 2: Reagentes utilizados	53
Tabela 3: Resultados da titulação da resina Epóxi DGEBA.....	55
Tabela 4: Estrutura química e características dos monômeros e aminas utilizadas.....	56
Tabela 5: As formulações epoxídicas	57
Tabela 6: Parâmetros estruturais encontrados por Refinamento Rietveld do material obtido pelo método HAM.....	69
Tabela 7: Resumo das principais atribuições das bandas de absorção para o DGEBA.	82
Tabela 8: Temperatura de transição vítrea dos materiais.....	85

ABREVIATURAS E SIGLAS

MHT - Magneto-Hipertermia

NPMs - Nanopartículas Magnéticas

T_c - Temperatura de Curie

DGEBA – Éter Diglicídico do Bisfenol A

DGEBD - Éter Diglicídico Butanodiol

INCA - Instituto Nacional do Câncer

D_c - Diâmetro Crítico

M - Magnetização

M_s - Magnetização de Saturação

M_r - Magnetização Remanente

H_c - Campo Coercitivo

H - Campo Magnético

HSA - Albumina do Soro Humano

HFb – Fibrinogênio de Soro Humano

YFeAl – Ferrita de Alumínio e Ytria

YIG – Ferrita de Ytria

MHz - Mega Hertz

GHz - Giga Hertz

T_g - Transição Vítrea

3DCM4,4' - Diamino-3,3'-dimetil-Diciclohexilmetano.

4MPip4 - Metilpiperidina

DSC - Calorimetria exploratória diferencial

DRX - Difractometria de Raios X

MET - Microscopia Eletrônica de Transmissão

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

FTIR - Espectroscopia de Transformada de Fourier no InfraVermelho

LDH - Atividade do lactato desidrogenase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS.....	18
1.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	CÂNCER.....	23
2.2	EFEITO AUMENTADO DE PERMEABILIDADE E RETENÇÃO AUMENTADO	26
2.3	MECANISMO DE CURA DOS SISTEMAS EPÓXI/AMINA.	27
2.4	SÍNTESE HIDROTÉRMICA ASSISTIDA POR MICROONDAS	29
2.4.1	Estrutura granada natural	31
2.4.2	Nanopartículas Magnéticas (NPMS) e Aplicação.....	32
2.4.3	Domínios magnéticos.....	34
2.4.4	Magnetismo nos Materiais.....	38
2.4.5	Histerese Magnética	39
2.5	MATERIAL DE REVESTIMENTO	41
2.5.1	Polímeros epóxi.....	42
2.5.2	Sistemas epóxi a base do éter diglicidílico do bisfenol A (DGEBA) e aminas cicloalifáticas.....	43
2.5.3	Mecanismo de Cura dos Sistemas Epóxi/amina	46
2.5.4	Biomateriais	49
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	51
3.1	SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS VIA ROTA HIDROTHERMAL ASSISTIDA POR MICRO-ONDA.	51
3.1.1	Preparo das Soluções.....	52
3.2	SEQUÊNCIA DOS PÓS.	53
3.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA A SÍNTESE DO MATERIAL DE REVESTIMENTO.	54
3.3.1	Determinação do equivalente epóxi da resina DGEBA por titulação potenciométrica	54
3.4	PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	56
3.4.1	Silanização das cerâmicas.....	57
3.4.2	Revestimento das cerâmicas	58

4	TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES	59
4.1	TOXICIDADE DOS REAGENTES	600
4.1.1	Manuseio de reagentes	60
4.1.2	Descarte e tratamento de resíduos	60
4.2	ENSAIOS BIOLÓGICOS	611
4.2.1	Ensaio Biológico in Vitro	61
4.2.1.1	Estudos da Citotoxicidades in vitro	61
4.3	TROMBORRESISTÊNCIA.....	63
4.4	ADSORÇÃO DE PROTEÍNAS.....	63
4.5	ADSORÇÃO DE PLAQUETAS	64
4.6	PREPARO E MARCAÇÃO DO COMPLEXO ^{99m} Tc-YIG	64
4.6.1	Reação de complexação	Erro! Indicador não definido.
4.6.2	Pureza radioquímica	65
4.6.3	Estabilidade da radiomarcagem em plasma in vitro	65
4.6.4	Estudos em animais	66
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES	67
5.1	CARACTERIZAÇÃO PROSPECTIVA DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS.....	67
5.2	RESULTADOS OBTIDOS NA SÍNTESE DO MATERIAL DE REVESTIMENTO	811
5.2.1	Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	81
5.2.2	Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)	83
5.3	ENSAIOS BIOLÓGICOS	85
5.3.1	Adesão de plaquetas e ativação pela microscopia eletrônica de varredura (MEV)	85
5.3.2	Tromborresistência	89
5.3.3	Adsorção de proteínas	90
6	ESTUDO DE CITOTOXICIDADE	92
6.1	FUNCIONALIZAÇÃO DA NANOPARTÍCULA E INÍCIO DO ESTUDO DO ENCAPSULADO.....	93
6.2	ESTABILIDADE DA RADIOMARCAÇÃO IN VITRO	96
7	CONCLUSÕES	102
8	SUGESTÕES PARA ATIVIDADES FUTURAS	104
	REFERÊNCIAS	Erro! Indicador não definido.

1 INTRODUÇÃO

Apesar de todo o avanço alcançado na medicina clínica preventiva, o câncer é uma ameaça oculta de surgimento inesperado e pronunciada. A evolução da medicina ao longo do último século promoveu uma importante alteração neste prognóstico desfavorável, permitindo que um grande percentual dos portadores de câncer tenha atualmente a oportunidade da cura como uma realidade significativamente viável. Neste trabalho a metodologia de síntese escolhida foi o tratamento hidrotérmico assistido por micro-ondas pelo fato de ser um método vantajoso, eficiente e fácil de implementar, e por ser um trabalho inédito, e terapêutico complementar, para o câncer. No presente século é consequência de vários fatores, destacando-se o desenvolvimento de políticas de saúde que visam a prevenção, avanço alcançado nos métodos de diagnóstico e métodos cirúrgicos e o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos. O ser humano é composto por uma estrutura formada por cerca de 100 trilhões de células. Todas estas células, com exceção das hemácias, contêm o mesmo DNA, apresentando-se, no entanto com formato, estrutura e funções diferentes em consequência de sua variada expressão gênica (ou genética). Essa variedade celular inclui ao mesmo tempo um comportamento bastante diverso quanto ao ritmo de proliferação de cada tecido em decorrência principalmente de seu nível de diferenciação e função tecidual. Assim sendo, observa-se uma extremidade desta biodiversidade, células extremamente diferenciadas como os neurônios e as células musculares, os quais não realizam qualquer divisão ao longo de toda a vida do indivíduo, sendo impossível sua reposição no caso de perda do tecido biológico. Por outro lado, as células epiteliais apresentam uma atividade proliferativa intensa devido à necessidade de reposição do grande número de células perdidas através do processo fisiológico de apoptose. Outras células apresentam ainda uma atividade proliferativa intermediária como as células hepáticas, que se dividem uma vez a cada ano. Ao ritmo de atividade proliferativa damos o nome de ciclo celular e a replicação de molécula da vida, o DNA, representa um momento crítico na evolução celular do tecido biológico.

Diversos são os esforços para desenvolver um tratamento para o câncer mais eficaz, medicamentos com menores efeitos colaterais, menor custo e ao mesmo tempo uma melhora na qualidade de vida do paciente. Normalmente, as células crescem e dividem-se para produzir mais células do que o organismo necessita. Este é um processo muito bem organizado, regulado e essencial para manter o organismo sadio. Em determinadas circunstâncias, as células podem dividir-se sem que isto seja necessário e então formar uma

massa de tecidos sem função biológica denominada tumor. Os tumores podem ser benignos ou malignos (GUO; THOMPSON, 2006).

Um interessante método terapêutico complementar é de hipertermia magnética o qual se baseia na utilização de nanopartículas magnéticas (NPMS). A Magneto Hipertermia (MH) é um procedimento em duas etapas: As NPMS são injetadas no tumor do paciente, sendo introduzido um campo magnético alternado com uma frequência de amplitude escolhida. As nanopartículas magnéticas são aplicadas por drug-delivery após administração intravenosa sendo que devido a excitação das NPMS, a temperatura das células cancerígenas aumenta. Esse aumento de temperatura que ocorre entre (42- 45°C) mata as células do tumor necrosado ($T > 50^\circ\text{C}$) (ADAIR et. al., 2009). A utilização adequada da hipertermia é capaz de aquecer o câncer e, o mais possível, os tecidos saudáveis circundantes (FISHER, 1985). A literatura indica que a seletividade necessária pode ser alcançada através de um material magnético na forma de partículas, com granulometria controlada que deve ser menor que um micrão no diâmetro. As partículas magnéticas podem ser guiadas, ou localizadas em um alvo específico, através de um campo magnético externo segundo (FISHER, 1985).

Desde a sua descoberta, em 1956 (BERTAUT; FORRAT, 1956), a YIG (Ferrita de Ytria), possui interessantes propriedades como baixa perda dielétrica, estreita ressonância na região de micro-ondas, magnetização de saturação elevada, e resultado da interação da supertroca. Esse composto é subdividido em unidades de Fe, onde os íons ítrio ocupam 24c dodecaedros, sítios de dois íons de ferro. Uma vez que estas partículas atingem a temperatura de Curie, nenhum calor é gerado, impedindo o superaquecimento e danificando os tecidos. A substituição de íons metálicos na estrutura de ferrita pode afetar as propriedades magnéticas elétricas e dielétrica das ferritas (AZADI MOTLAGH; MOZAFFARI; AMIGHIAN, 2009)(AKHTAR et. al., 2014). Esta fase em solução fornece o transporte em massa, aumentando a cinética de transformação de fase, resultando assim em partículas com alta cristalinidade. Embora nanopartículas de YIG com elevada magnetização seja significativo para hipertermia, sua temperatura de Curie controlável (ou ponto de Curie) é uma propriedade igualmente importante. Acima de temperatura de Curie, o material ferromagnético se torna paramagnético. Quando exposto a um campo magnético externo YIG gera calor devido a transição de Néel. Nesse trabalho, a síntese hidrotermal de micro-ondas, que permite rápido aquecimento até temperatura de cristalização e saturação pela dissolução de géis precipitados, menor tempo de cristalização comparado ao aquecimento de autoclave convencional, além de ser um processo eficiente e econômico, foi empregada devido a possibilidade de obtenção de pós de alta pureza com distribuição de partículas em baixas temperaturas. A substituição de

íons metálicos na estrutura de ferrita pode afetar as propriedades magnéticas e elétricas como (F.GRASSET et. al.2001) demonstrou. Para estequiometria ($\text{YFe}_5\text{Al}_x\text{O}_{12}$) a temperatura de Curie pode ser controlada ajustando a relação Fe/Al, permitindo que tais partículas sejam úteis para aplicações em hipertermia.

1.1 OBJETIVOS

Os principais objetivos desse trabalho são síntese e caracterização de partículas nanoestruturadas, otimização da formulação de resina do tipo DGEBA e endurecedor, utilizando a técnica de calorimetria exploratória diferencial (DSC).

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Sintetizar cerâmicas de composição $\text{Y}_3\text{Fe}_{5-x}\text{Al}_x\text{O}_{12}$ com $x=1,6 < x < 1,7$, pelo método hidrotermal assistido por microondas;

Encapsulamento de partículas utilizando técnicas de polimerização em fase heterogênea utilizando monômeros epoxídicos;

Preparo de nanopartículas bioativas e biocompatíveis com o fluido fisiológico, empregando de técnicas de polimerização com radiomarcagem de NPs com Tc-99m e estudar, *in vivo*, a estabilidade radiomarcagem dos complexos $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -YIG em presença de plasma de camundongo e solução salina.

2 REVISÃO DE LITERATURA

Os tumores malignos são considerados câncer. As células de um tumor maligno são anormais e dividem-se sem controle ou organização. Estas células podem invadir e destruir os tecidos em torno delas. Além disso, difundir-se por vasos sanguíneos ou linfáticos, através dos quais podem disseminar-se para outras partes do organismo. Esta disseminação de células cancerosas é chamada de metástase.(WEISENBERG; MOORADIAN, 2002).

Qualquer órgão do corpo pode ser sede de um tumor maligno. Sabe-se que os tumores malignos mais frequentes são os de pele, fígado, próstata, estômago, mama e útero. Em particular, o câncer de fígado é sexto câncer mais comum no mundo. No Brasil, o câncer de fígado tem uma importância relativamente menor, uma vez que não figura entre os dez mais incidentes, conforme Figura 1.

Figura 1: Índice do número de novos casos de câncer e mortes.



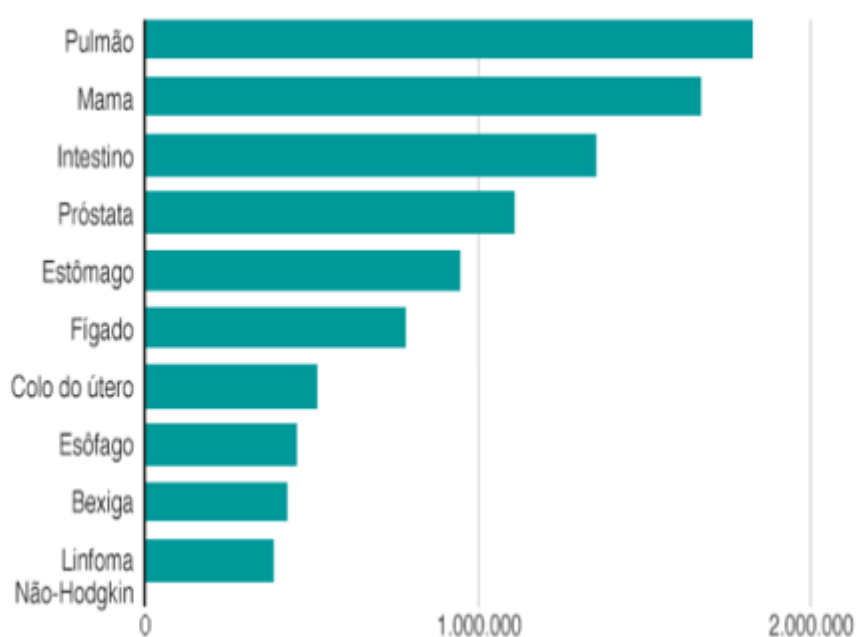
Fonte: INCA (2014).

O câncer de fígado afeta mais homens do que mulheres. Em 2003 foram, aproximadamente, 17.300 novos casos (11.700 homens e 5.600 mulheres) (WEISENBERG; MOORADIAN, 2002) cada ano, estima-se que 14.400 pessoas morrerão pela doença. A incidência e mortalidade do câncer hepático têm aumentado consideravelmente no mundo, principalmente em alguns países da Ásia e África. Cerca de 4 % das mortes por câncer no

Brasil, anualmente, são causados pelo câncer de fígado (INCA 14), conforme Figura 2. Para que uma célula evolua de seu estado normal, até assumir as características de uma célula neoplásica, é necessária a ocorrência de uma série de mutações envolvendo a ativação de oncogênes e inativação de supressores de tumor, tornando-se insensível aos estímulos apoptóticos. Entretanto, aparentemente isto não é suficiente para que esta célula dê origem a um tumor com volume detectável e capaz de ameaçar a vida do indivíduo. Para que um determinado grupo de células consiga manter um crescimento sustentado é necessário que exista uma fonte de suprimento sanguíneo específico e constante (GUO; THOMPSON, 2006).

No século passado, descobriu-se que os tumores apresentam uma vascularização bastante proeminente em relação aos tecidos normais (SHUBIK,1982). A vascularização exacerbada demonstrou ser uma condição essencial para que ocorra o desenvolvimento neoplásico. Este fato se deve ao desenvolvimento de micro vasos a partir de células endoteliais pertencentes a capilares situados próximos às células neoplásicas.

Figura 2: Número de casos por órgão do corpo.

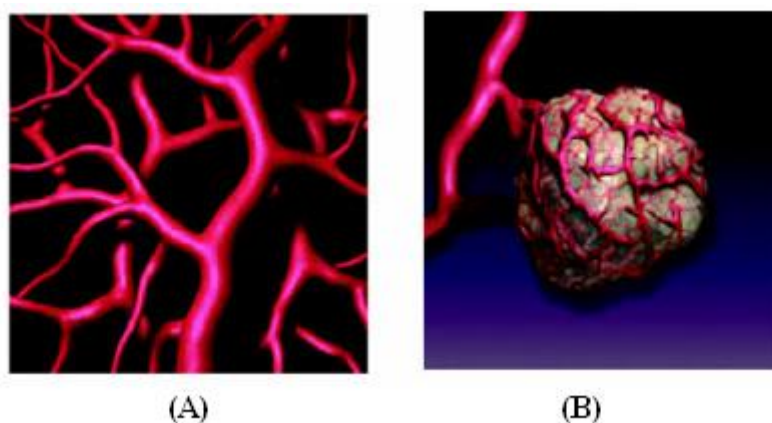


Fonte: INCA (2014).

A presença de um crescimento vascular aumentado em um tecido tumoral demonstra a existência de um forte estímulo para as células endoteliais, capaz de alterar seu estado proliferativo normal, bem como a natureza local deste estímulo, uma vez que tal proliferação irá ocorrer apenas no segmento adjacente ao surgimento de um diminuto clone de células

neoplásicas, conforme Figura 3. A este crescimento vascular localizado denomina-se angiogênese. (SHUBIK, 1982). Estudos provenientes de diversos modelos sugerem que a ativação angiogênica ocorre em etapas diferentes durante a progressão tumoral e em diferentes tipos de neoplasia (GUO; THOMPSON, 2006). Contudo, uma vez que o tumor ultrapasse essa fase, novos vasos são formados continuamente. A hipóxia, em áreas necróticas do tumor, é o estímulo permanente para o crescimento e garante que as células tumorais recebam os nutrientes necessários para manter o crescimento e também possibilita a via de transporte das células tumorais para sítios distantes, onde podem formar metástases (WEISENBERG 1992; MOORADIAN).

Figura 3: Organização fisiológica de vasos sanguíneos normais (A) e vasos sanguíneos tumorais (B), respectivamente.



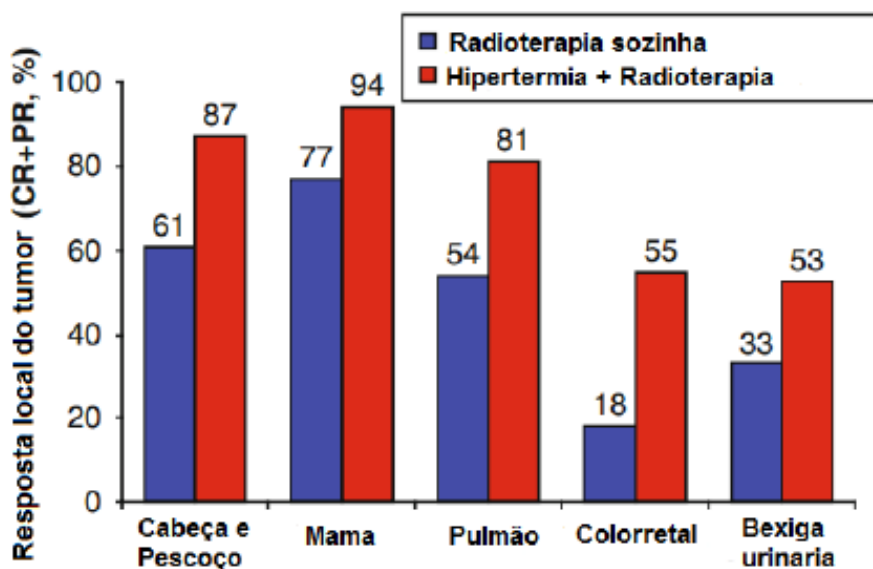
Fonte: INCA (2017).

Atualmente são cinco as modalidades convencionais empregadas no tratamento do câncer: cirurgia, quimioterapia, radioterapia, hipertermia e imunoterapia. Destas cinco modalidades, nenhuma delas por si só consegue a erradicação total do tecido tumoral maligno (BERTAUT; FORRAT, 1956). A hipertermia pertence à lista dos tratamentos convencionais aceitos pela “American Cancer Society” e continua sendo uma das mais poderosas modalidades terapêuticas para melhorar a evolução dos pacientes com câncer. (INCA, 2019). Também é um dos melhores coadjuvantes que aumenta a eficácia da radioterapia e da quimioterapia (GUO; THOMPSON, 2006).

Experimentos clínicos de Fase III comprovam que quando a hipertermia foi associada com a radioterapia, ela melhorou o controle local do melanoma de 28% para 46% em 2 anos de estudos, o aumento da remissão total do câncer recorrente de mama de 38% para 60%

.(INCA, 2019), aumentou o índice de remissão total do câncer avançado cervical de 57% para 82% e no glioblastoma (CAMERON W. BRENNAN, et. al. 2013) multiforme aumentou a sobrevida de 2 anos de 15% para 31%, conforme ilustra a Figura 4.

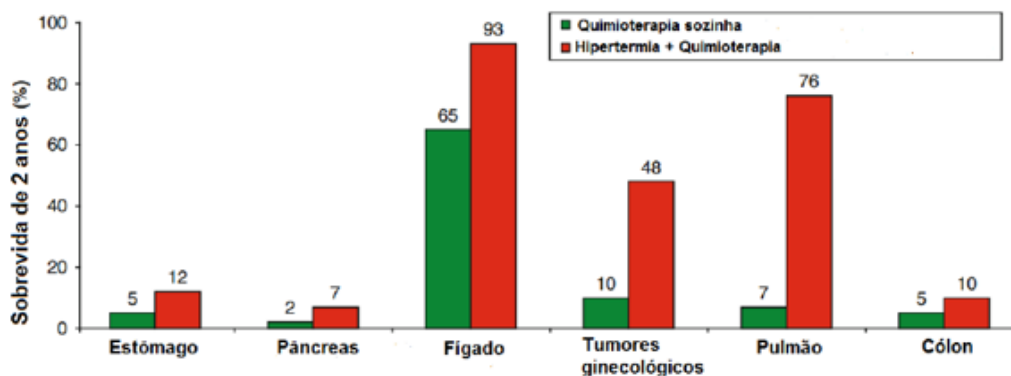
Figura 4: Efeito Sinérgico Radioterapia sozinha e Hipertermia mais Radioterapia.



Fonte: Brennan, et al. (2013).

Um novo tratamento pode aumentar a sobrevida dos pacientes com glioblastoma multiforme (GBM). (CAMERON W.BRENNAN, et al 2013). Um pequeno estudo de fase II, utilizou pacientes que após serem submetidos a ressecção cirúrgica e tratamento quimioterápico, receberam uma vacina experimental e apresentaram sobrevida acima de 5 anos. Sabe-se que sobrevida média dos pacientes com GBM é de aproximadamente 15 anos. A hipertermia é um procedimento terapêutico empregado para proporcionar aumento de temperatura em uma região do corpo que esteja afetada por uma neoplasia, com o objetivo de causar a lise das células cancerosas (SHUBIK, 1982). Seu princípio de funcionamento se baseia no fato de que a temperatura de 41°C a 42°C tem o efeito de destruir diretamente as células tumorais, uma vez que estas são menos resistentes a aumentos bruscos de temperatura do que as células normais circunvizinhas, conforme ilustra a Figura 5. O aumento de temperatura requerido pela hipertermia pode ser atingido, entre outros métodos, pelo uso de nanopartículas magnéticas. (CHENG; YANG, 2007).

Figura 5: Efeito Sinérgico-Quimioterapia e Hipertermia.



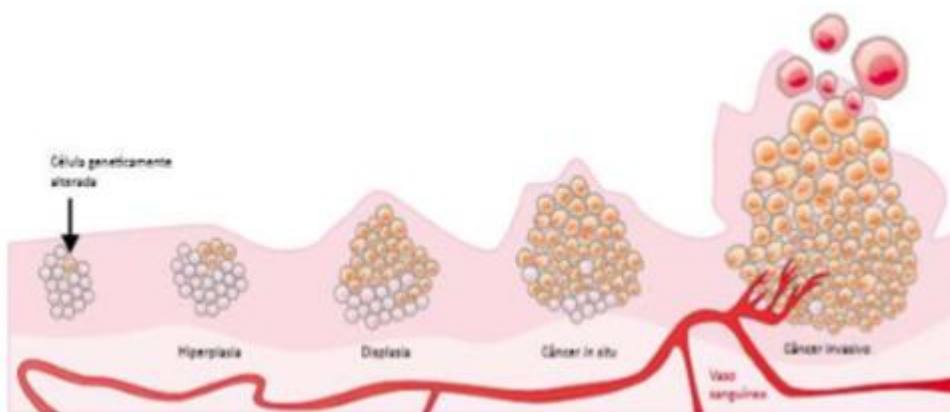
Fonte: Brennan, et al. (2013).

2.1 CÂNCER

Câncer é uma doença que resulta no desarranjo, entre a divisão celular e a destruição das células. Os cânceres das crianças são mais comumente associados a uma proliferação desordenada de células (WEISENBERG; MOORADIAN, 2002). Como ele se manifesta, os sintomas do câncer são inespecíficos, pois são os mesmos que aparecem também em outras doenças como a palidez, febre, fraqueza, dores nos membros e outros. Como o câncer se espalha, as células cancerosas apresentam como um rápido crescimento e desordenado, sendo capazes de invadir as estruturas próximas e chegar as veias e artérias (WEISENBERG; MOORADIAN, 2002). Através destas as células cancerígenas são capazes de chegar e crescer em outras regiões do corpo, distante do local da doença, constituídas as chamadas metástases. Hoje o câncer é um dos problemas de saúde pública mais complicado que o sistema de saúde brasileiro enfrenta, dada a sua magnitude nociva, epidemiológica e econômica. Destaca-se que pelo menos um terço dos novos casos poderiam ser prevenidos. A palavra câncer vem do grego "Karkinos" quer dizer caranguejo. O câncer foi detectado em múmias egípcias, comprovando que já comprometia o homem há mais de 3 mil anos antes de Cristo. A maioria das células cresce, multiplica e morre, ordenadamente, exceto algumas que nunca se dividem como os neurônios: já as células do tecido epitelial dividem-se de forma rápida e contínua. É um processo organizado e essencial para manter o organismo saudável. E há caso como a neoplasia, que as células, por razões variadas se dividem rapidamente, e muitas vezes de forma incontrolável. O resultado anormal e desordenado de crescimento

celular é a produção em excesso de determinados tecidos que podem ocasionar processos inflamatórios infecciosos, ou mesmo crescimento celulares benignos (massa localizada de células), formando o tumor. Há tumores benignos, classificados pelo seu comportamento biológico e histogênese, que tendem a apresentar crescimento lento e expansivo, determinando a compressão dos tecidos vizinhos. Há também os tumores malignos que possuem crescimento rápido, desordenado e destrutivo mais conhecido como câncer (WEISENBERG; MOORADIAN, 2002). O câncer é denominado para designar inúmeras patologias que têm em comum o crescimento desordenado e proliferação anormal de células, as quais podem invadir órgãos, tecidos e se espalharem para outros órgãos, ou regiões do corpo, que chamamos de metástase, num acúmulo de anormalidades genéticas e epigenéticas que levam a disfunção celular. No crescimento controlado, tem-se um aumento localizado e autolimitado do número de células de tecido normais que formam o organismo, causado por estímulos fisiológicos. Nele as células são normais ou com pequenas alterações na sua forma e função, podendo ser iguais, ou diferentes do tecido, onde se instalam. O efeito é reversível após o término dos estímulos que o provocaram. A hiperplasia, a metaplasia e a displasia são exemplos desse tipo de crescimento celular, conforme ilustra a Figura 6.

Figura 6: Tipos de crescimento celular.

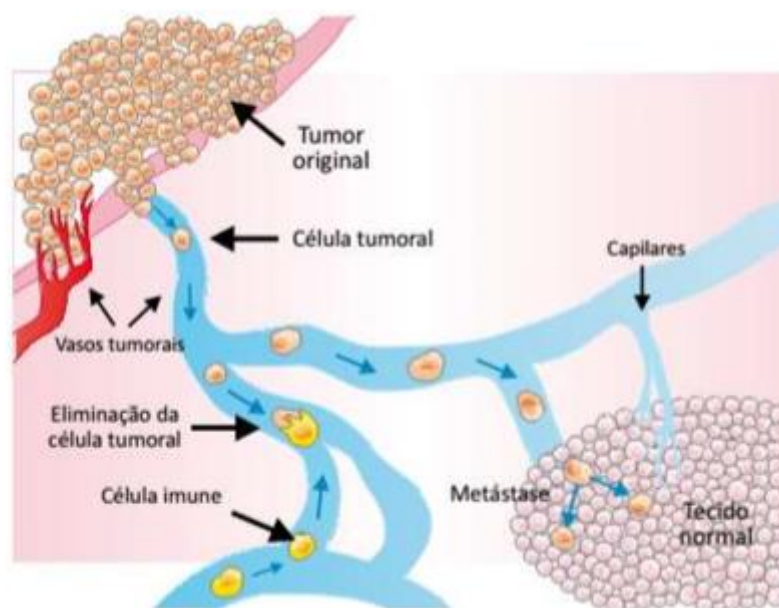


Fonte: Silva (2018).

O câncer não invasivo, ou carcinoma (in situ), é o primeiro estágio em que o câncer pode ser classificado (essa classificação não se aplica aos cânceres do sistema sanguíneo). Nesse estágio (in situ) as células cancerosas estão somente na camada de tecido na qual se desenvolveram e ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. A maioria dos cânceres (in situ) é curável, se for tratada antes de progredir para fase de câncer invasivo

(GUO; THOMPSON, 2006). No câncer invasivo as células cancerosas invadem outras camadas celulares do órgão, ganham a corrente sanguínea ou linfática e têm a capacidade de se disseminar, para outras partes do corpo. Essa capacidade de invasão e disseminação que os tumores malignos apresentam de produzir outros tumores, em outras partes do corpo, a partir de uma já existente, é a principal característica do câncer. Esses novos focos de doença são chamados de metástases, conforme ilustra a Figura 7.

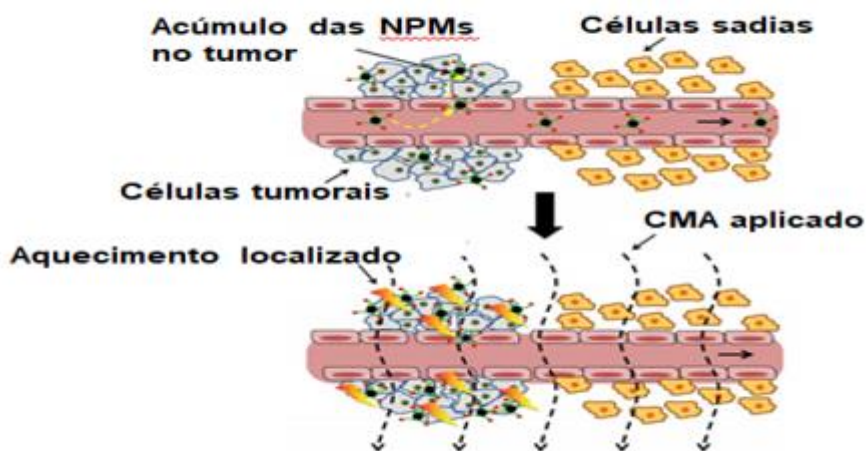
Figura 7: Representação da Metástase.



Fonte: Silva (2018).

O câncer pode surgir em qualquer parte do corpo. Alguns órgãos são mais afetados do que outros: e cada órgão por sua vez pode ser acometido por tipos diferenciados de tumor, mais ou menos agressivos (WEISENBERG; MOORADIAN, 2002). Os vários tipos de câncer são classificados de acordo com a localização primária do tumor. Contudo, as NPMs estão sujeitas a depuração pelo sistema imunitário. Dado que sua eliminação prematura pode comprometer a acumulação nas células tumorais; a estratégia utilizada para esse fim assenta sobre a modificação das NPMs, conforme ilustra a Figura 8 (FISHER, 1985) (HOBBS et al., 1998).

Figura 8: Magneto-Hipertermia no tumor gerado pelo uso de nanopartículas.



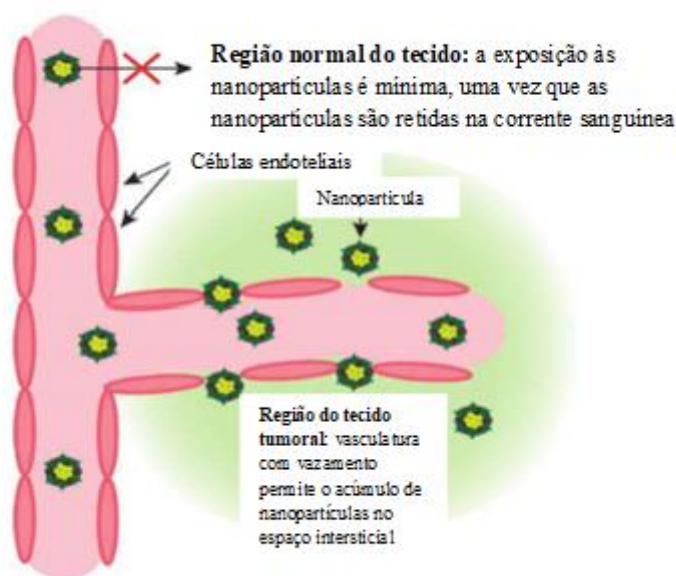
Fonte: Cole, Yang, David (2011).

2.2 EFEITO AUMENTADO DE PERMEABILIDADE E RETENÇÃO AUMENTADO.

A organização e estrutura da vascularização anormal do tumor implicam um fluxo de sangue heterogêneo (SHUBIK, 1982)(JAIN, 2010). Os vasos sanguíneos que alimentam o tumor são altamente irregulares, ou que diz respeito à sua arquitetura, quando comparados aos tecidos normais. Os vasos tumorais possuem uma distribuição espacial heterogênea e tortuosa conduzindo a espaços avasculares de diversos tamanhos (SHUBIK, 1982)(FISHER, 1985). A presença destas regiões não perfundidas cria um (XU; GAO, 2009) microambiente tumoral e hostil (com baixa pressão parcial e tecido necrosado) que induz a progressão do tumor e a resistência a fármacos reduzindo a eficácia de veiculação de agentes terapêuticos ao tumor, como provoca a resistência a vários fármacos citotóxicos. Diante desse quadro, encontramos poros nas vasculaturas tumorais, com variação de 100 nm a várias centenas de nanômetros de diâmetros, sendo que os vasos normais de 5 a 10 nm (SHUBIK, 1982) (JAIN, 2010) (VARELA et al., 1998). A anomalia vascular é toda desordem de estrutura ou crescimento de vasos sanguíneos, podendo ser congênita, hereditária ou adquirida. Podem ser classificadas em tumores vasculares, anomalias onde ocorre proliferação celular em alguma fase de seu desenvolvimento (ex.: hemangioma), ou malformações vasculares, anomalias onde existem alterações morfoestruturais causadas por problemas durante a embriogênese ou adquiridas (ex.: malformação capilar). Algumas anomalias vasculares desafiam a classificação, havendo controvérsia sobre sua natureza: tumor ou malformação (ex.: linfangioma, ou malformação linfática, Os tumores são geralmente caracterizados pela deficiência de vasos linfáticos. A

ineficiência do sistema linfático em conjunto com o aumento da permeabilidade da vasculatura do tumor resulta no efeito EPR. Assim, as NPMs como outras macromoléculas tem então os tempos de retenção aumentadas no tumor, resultando em maiores concentrações localizadas do que no plasma, ou outros tecidos (DEUS et al., 2013) (YANG; A; 2004) (FISHER, 1985). Para que possa retirar o máximo partido do efeito EPR, as NPMs, devem permanecer em circulação o tempo necessário, para que se proporcione a sua acumulação no tumor, conforme ilustra a Figura 9.

Figura 9: Efeito EPR de Nanopartículas em tumores.



Fonte: MatSumura; Maeda (1998).

2.3 MECANISMO DE CURA DOS SISTEMAS EPÓXI/AMINA.

As resinas epóxicas podem ser curadas com vários agentes de cura, também chamados de endurecedores, inclusive ácidos Lewis. Os principais produtos usados nas Indústrias são: aminas alifáticas, adutos de aminas, poliamidas, aminas cicloalifáticas, anidridos, poliamidoaminas, aminas aromáticas. Aminas alifáticas, são em sua maioria, líquidos de baixa viscosidade com odor característicos e irritantes. As vantagens são: rápida cura a temperatura ambiente, baixo custo, baixa viscosidade, boa resistência química, fácil mistura com a resina. As desvantagens, são: curto tempo de trabalho, alta exotermia, alta toxicidade, relação crítica de mistura, pode causar "blush" (névoa ou oleosidade). Os adutos de aminas são resultantes da mistura de resina epóxi ou diluente reativo com excesso.

As poliamidas são obtidas através da reação da dimerização de aminas alifáticas como o dietilenotriamina (DETA) com diácidos ou ácidos graxos de cadeia longa resultando em polímeros de alto peso molecular que variam de um líquido até a sólidos. As vantagens são: rápida cura a temperatura ambiente, baixo custo, baixa viscosidade, boa resistência química, fácil a mistura com a resina.

Aminas cicloalifáticas- possuem anéis cíclicos fazendo com que apresentem menor volatilidade, maior estabilidade a luz, menor reatividade e melhor retenção de cores. Em estado puro encontram grande dificuldade de cura, a temperatura ambiente devido a sua baixa reatividade. Uma das mais usadas é a isoforodiamina (IPDA), porém normalmente com algumas modificações, a exemplo o uso de aceleradores de reações. Poliaminoamidas ou poliamidoaminas- provenientes de uma reação de poliamida com excesso estequiométrico de amina. Obtém-se um produto com características intermediárias entre uma poliamida e uma amina alifática. Maior tenacidade e adesividade.

O excelente desempenho e propriedades mecânicas dos sistemas epóxi são obtidos pela transformação dos precursores em um sistema tridimensional insolúvel e infusível, através da formação de ligações cruzadas, durante a chamada reação de cura. Para isso o monômero epóxi e o co-monômero são tratados pelo calor até alcançar a Tg máxima do sistema. Isto pode ser influenciado pelos sistemas escolhidos dentre os que podem ser processados por diferentes métodos, em determinadas condições de cura e propriedades físicas, químicas e térmicas desejadas. Cura total significa, na terminologia química, a completa ou total cura, onde todos os grupos reativos, como grupo epóxi ou ácidos carboxílicos, ou os grupos ativos, presentes nas moléculas do oligômero epóxi e agente de cura são consumidos durante a reação química. Os agentes de cura são compostos químicos polifuncionais que são usados em conjunto com o oligômero epóxi em uma proporção estequiométrica, dependendo do sistema (CANEVAROLO JR., 2010). Os oligômeros epóxi podem ser convertidos em um estado vítreo entre cruzado, através da reação com mais de 50 classes de compostos químicos (PLATZER, 1986). Aminas, poliamidas, anidridos, ácidos de Lewis, ureias, melanina, complexos de BF₃, aminas complexas, imidas e outros, têm sido utilizados como endurecedores para resinas epoxídicas, destacando-se, as aminas ciclo-alifáticas (UGLEA et. al. 1988). Temperaturas elevadas de transição vítrea podem ser obtidas com este tipo de agente de cura, devido à diferença na estrutura tridimensional formada nas ligações cruzadas. Articulação formada, após a cura, está diretamente relacionada a esta estrutura cíclica. Esses tipos de estruturas são mais flexíveis que aquelas formadas com aminas aromáticas. As aminas primárias e secundárias são os agentes de cura mais estudados e utilizados para as

resinas epóxi. Reação dos grupos epóxi com aminas primárias (A) e secundárias (B). A reação de um grupo epóxi com uma amina primária, inicialmente, produz um álcool secundário e uma amina secundária. Essa amina, por sua vez, reage com outro grupo epóxi produzindo uma amina terciária e outro grupo hidroxila secundário. A reação de cura inicial, com uma amina secundária, produz uma amina terciária e um álcool secundário. Nenhuma reação competitiva é detectada entre um grupo hidroxila secundária da cadeia da resina epóxi e um grupo epóxi gerando um éter, desde que a razão epóxi/amina seja estequiométrica ou com excesso de amina. Entretanto, com excesso de epóxi, os grupos hidroxila secundários, formados gradualmente, reagirão com os grupos epóxi ocorrendo o que se conhece como reação de homopolimerização, entre os grupos epóxi e os grupos hidroxila (SHECHTER; WYNSTRA; KURKJY, 2005).

A atuação das ligações cruzadas sobre as propriedades das resinas epóxi tem sido estudada, variando a razão estequiométrica entre o oligômero epóxi e o agente de cura controlando a densidade de ligações cruzadas. Em geral, quando aumenta a densidade de ligações cruzadas e mudanças tais como na razão estequiométrica inevitavelmente, irá alterar as propriedades dos materiais. A estrutura química (aromático ou alifático) e a massa molecular e o número de grupos ativos do agente de cura utilizado também influenciará na densidade de ligações cruzadas produzidas durante a reação de cura (CHANG, T.D. et al. 1982). Os oligômeros epóxi, antes da cura, têm características termoplásticas, e as propriedades desejáveis destes compostos normalmente aparecem, após a cura, onde são convertidos em um sistema termorrígido. Tais reações químicas provocam uma mudança no estado físico do material, partindo de um líquido viscoso para um gel e se transformando em um material vitrificado, onde apresentam excelentes propriedades adesivas, mecânicas, térmicas e elétricas.

2.4 SÍNTESE HIDROTÉRMICA ASSISTIDA POR MICROONDAS

No interior do sistema reacional, micro-ondas são emitidas e espalhadas para todas as direções pelo magnéton no interior do equipamento. A radiação ao passar através da célula reacional de PTFE e interagir com a solução inicia-se um processo de vibração dos dipolos permanentes da solução química presente. Isso faz com que internamente haverá um aumento na pressão, devido à evaporação da água, até que seja atingido um equilíbrio. Dessa forma, não ocorrerá a evaporação total do líquido. O aquecimento da “autoclave” fornecerá energia ao sistema para que ocorra o crescimento das partículas. Após o tratamento hidrotérmico, os

cristais são separados por centrifugação, lavados e secos. Partículas inorgânicas e seu processo são os princípios da síntese hidrotérmica de partículas. O processo de dissolução-recristalização foi observado quando partículas em suspensão se dissolvem, supersaturando a fase de solução e ocorrendo assim uma precipitação. São utilizados os sólidos suspensos e parcialmente solúveis em água, mineralizadores como ácidos, bases ou outros agentes complexantes (ADAIR et al., 2009). Uma modificação do método hidrotérmico é o aquecimento por meio de microondas. O termo hidrotérmico micro-ondas, recentemente, tem sido utilizado para síntese rápida de numerosas cerâmicas e pós-metálicos (SHUBIK, 1982). Este método oferece algumas vantagens distintas sobre a síntese hidrotérmica convencional: (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 (MADOU; MORRISON, 2016) (BORSARI et al., 2018).

O presente trabalho de pesquisa visa a obtenção de nanopartículas magnéticas livres de chumbo pela rota hidrotérmica assistida por micro-ondas. Tratando-se desse tipo de metodologia, existem amplas possibilidades de estudo a serem feitas devido às muitas variáveis que regem a síntese, exemplo: pH, concentração dos reagentes, temperatura, pressão, tempo de aquecimento, e outros. Por isso é necessário um longo tempo para a produção e otimização dos nanomateriais. Este processo consiste em um forno de micro-ondas doméstico (frequência 2,45 GHz), com potência de 800 watts, contendo um reator de PTFE (politetrafluoretileno) Teflon (R) no qual é inserido um copo coletor, do mesmo material que recebe a mistura reacional. Esse material foi escolhido devido este polímero praticamente não reagir com outras substâncias químicas devido à proteção exercida pelos seus átomos de flúor além de ser um excelente isolante elétrico, possui também baixa perda dielétrica ($\sim 3,0 \times 10^{-4}$) e também possui a capacidade de suportar temperaturas de aproximadamente 300°C. Além do reator, o sistema de hidrotermalização é composto por um termopar, que serve para monitorar a temperatura do sistema, uma junta de vedação em silicone, um manômetro construído com aço inoxidável que tem a finalidade de fornecer o valor da pressão interna dentro da célula de hidrotermalização para monitoração da pressão, uma válvula de segurança que é responsável por manter a segurança do sistema e um controlador de temperatura adaptado ao forno de microondas.

A obtenção de nanoestruturas de óxidos metálicos têm sido obtida por meio de variados e diferentes métodos tais como: síntese de sais fundidos (IM et al., 2008)(PASHA et al.,

2007) (SOBHANI-NASAB et al., 2018), soroquímica (SARKAR, 2011), evaporação térmica dentre outros (MADOU; MORRISON, 2016). Em especial, o crescimento controlado de nanoestruturas na presença de surfactantes direcionadores de estruturas tem atraído muita atenção por causa da flexibilidade deste processo químico e por ele ser aplicável para a obtenção de um certo número de metais e calcogenetos (GROSSEAU; BACHIORRINI; GUILHOT, 1997). Entretanto, as aplicações de crescimento de óxidos metálicos têm sido raras (TAKETOMI et. al., 1993). Em anos recentes, na literatura, tem sido descrito com sucesso a preparação de nanoestruturas de PbO_2 , Pb_3O_4 , Cu, Cu_2O , CuO e BaF_2 unidimensionais usando-se os métodos mencionados (VARELA et. al., 1998).

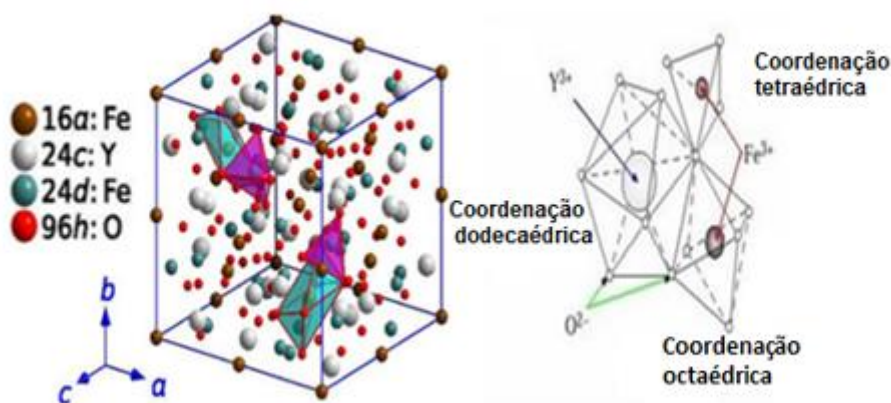
Neste sentido, as nanoestruturas obtidas por sínteses na fase de vapor têm despertado grande interesse por exigir condições reacionais e, por sua vez, as sínteses em fase sólida comumente não asseguram a totalidade de reação do sistema, o que pode resultar em impurezas nos produtos ou baixa cristalinidade. Uma maneira encontrada para superar estas dificuldades, tem sido o emprego de rotas sintéticas que ocorra em solução, usufruindo neste caso de condições de sínteses amenas com excelente controle estequiométrico e de pureza dos produtos obtidos.

2.4.1 Estrutura granada natural

Cerâmicas ferromagnéticas a base de Ítrio, ferro e alumínio, de composição ($\text{Y}_3\text{Fe}_{5-x}\text{Al}_x\text{O}_{12}$) cuja temperatura de Curie pode ser ajustada próxima do ambiente podem ser utilizadas para o tratamento de tumores por Hipertermia. As fases de óxido contendo ferro, com estrutura cúbica $\text{A}_3\text{B}_5\text{O}_{12}$, as suas propriedades magnéticas, ópticas, térmicas, mecânicas, elétricas tais como ferromagnéticas, alta condutibilidade, térmica alta resistência elétrica, coeficiente de expansão de eficiência de transferência de energia e magnetização de saturação controlável. O ajuste da composição na estrutura ($\text{Y}_3\text{Fe}_{5-x}\text{Al}_x\text{O}_{12}$) ($1,6 \leq x \leq 1,7$) faz com que essas nanopartículas magnéticas com alta magnetização, responda muito bem ao campo magnético externo aplicado e com poder de controle da intensidade e da frequência do campo usados para gerar o calor (BERTAUT, et al 1956). Nesse trabalho foi discutido a importância do controle da temperatura de Curie (T_c), próxima a temperatura ambiente, pelo controle da razão Fe/Al. Através de campo magnético externo, as partículas podem ser guiadas, ou localizadas com um alvo específico, conforme (BERTAUT; FORRAT, 1956). Dentre muitos tipos de materiais que tenham sido estudados para hipertermia, a maioria deles consiste em óxido de ferro com composição $\text{Y}_3\text{Fe}_{5-x}\text{Al}_x\text{O}_{12}$, (AZADI MOTLAGH;

MOZAFFARI; AMIGHIAN, 2009). Nesta estrutura há oito fórmulas unitárias, em uma célula com parâmetro de rede $a = (12,376 \text{ Angstroms})$. A densidade medida por difração de raios-x é de 5170 Kg/m^3 à temperatura ambiente. Três tipos de sub-redes: tetraédrica, octaédrica e dodecaédrica, sendo circundados, por quatro, seis, oito, íons de oxigênio, conforme Figura 10, estão presentes. Entre os cinco íons de ferro, que representam uma fórmula unitária, 3 estão em 24 sítios octaédricos e dois estão em 16 sítios tetraédricos (LAURENT et al., 2011). Um momento magnético de 5B por fórmula unitária resulta de interações antiferromagnética de super troca entre íons Fe^{3+} nestes 2 sítios através da intervenção de íons intermediárias, conforme mostraram os estudos (MADOU; MORRISON, 2016)(WU; HE; JIANG, 2008). Os momentos magnéticos de spins que se tendem a alinhar paralelamente uns aos outros, em campo magnético. Algumas propriedades magnéticas como magnetização, remanescência e coercividade depende da estrutura do material.

Figura 10: Estrutura cristalina de YIG- Al.



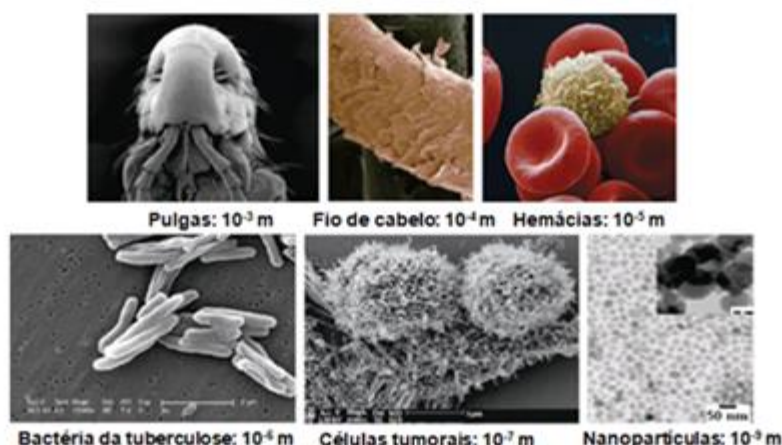
Fonte: Thongmee et al. (1999).

2.4.2 Nanopartículas Magnéticas (NPMS) e Aplicação.

A Nanotecnologia, por definição, está relacionada à manipulação da matéria em escala em que os materiais revelam características exclusivas, e não encontradas quando o material é analisado em escalas macroscópicas. O tamanho em nano materiais depende basicamente dos fenômenos de superfície e efeitos de confinamento quântico. Quando um determinado material tem pelo menos uma dimensão reduzida à nanoescala os vetores de onda eletrônica tornam-se

quantizados e o sistema apresenta seus níveis de energia discretos (SOUZA FILHO E FAGAN,2011). Nano (do grego “anão”) é um prefixo usado na ciência para denominar um bilionésimo de metro ($10^{-9}\text{m}=1\text{ nm}$). Uma ilustração comparativa da escala de tamanho entre os sistemas biológicos e nanopartículas sintéticas é ilustrado pelas micrografias do microscópio eletrônico de varredura conforme Figura 11.

Figura 11: Escala nanométrica de sistemas biológicos naturais e das nanoesferas magnéticas.



Fonte: Pestana (2014).

Nanopartículas magnéticas (NPMs) são materiais nanoestruturados entre 1 e 100 nm de diâmetro que direcionam sua movimentação na presença de campo magnético. A capacidade de serem manipuladas por um gradiente de campo magnético externo para transporte e imobilização *in vivo* de modo não invasivo as tornam candidatas promissoras para muitos estudos. A nanotecnologia, por definição, está relacionada à manipulação da matéria em uma escala em que os materiais revelam características exclusivas, ou seja, não encontradas quando o mesmo material é analisado em escala macroscópica. A origem das propriedades induzida pelo tamanho em nanomateriais depende basicamente dos fenômenos de superfície e efeitos de confinamento quântico. Quando um determinado material tem pelo menos uma dimensão reduzida à nanoescala, os vetores de onda eletrônica tornam-se quantizados e o sistema apresenta seus níveis de energia discretos (SOUZA FILHO E FAGAN, 2011).

A diminuição no tamanho da partícula permite que uma fração cada vez maior dos átomos que a compõem localizem-se em sua superfície, tornando seu papel cada vez mais relevante. Esses átomos possuem uma vizinhança bem diferente da dos átomos do interior da partícula, e assim podem afetar as propriedades físicas e magnéticas do material. Essa grande

razão área superficial versus volume das nanopartículas é uma característica vantajosa para torná-las funcionais ou para sua utilização no transporte de substâncias.

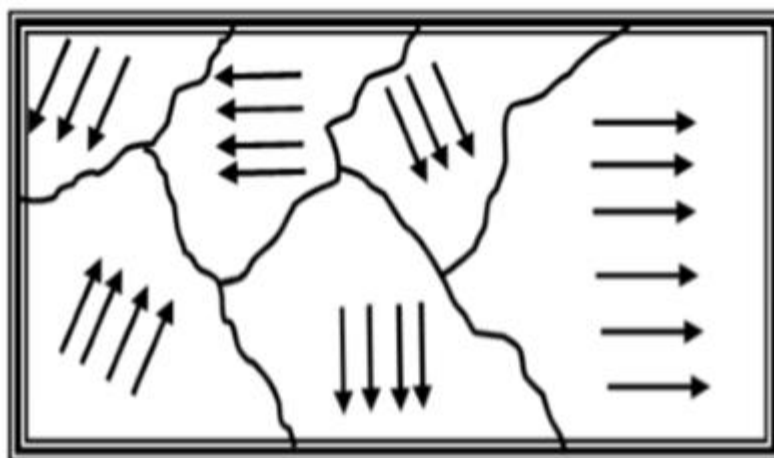
O tamanho das nanopartículas deve ser controlado e homogêneo favorecendo o processo de conversão da energia magnética em calor, já que proporciona uma distribuição homogênea da temperatura dentro do tecido tumoral.

2.4.3 Domínios magnéticos

Materiais ferromagnéticos e ferrimagnéticos podem existir, tanto no estado magnetizado quanto desmagnetizado, e isto se deve a orientação (alinhamento) dos momentos magnéticos atômicos ou moleculares no material. Cada átomo se comporta como um minúsculo ímã permanente e, eventualmente, se alinha paralelamente aos seus vizinhos em regiões dentro do material (FARIA, LIMA, 2006). Tais regiões são denominadas de domínios magnéticos.

O conceito tem sua origem na necessidade de explicar o comportamento de materiais magnéticos desmagnetizados, mesmo possuindo magnetização espontânea diferente de zero. O fato é que embora certas regiões no interior do material estejam magnetizadas em uma direção, de forma espontânea, os domínios estão arranjados aleatoriamente uns em relação aos outros, assim a energia total do conjunto é minimizada e como resultado tem-se uma magnetização nula (SOARES J, F. H. 2012). A Figura 12 representa a formação de domínios nas nanopartículas.

Figura 12: Domínios magnéticos aleatórios em um material.



Fonte: Faria; Lima (2005).

Um material ferromagnético, após ser aquecido acima da temperatura de Curie (T_c) e resfriado, se divide, espontaneamente, em domínios magnéticos nos quais os momentos magnéticos estão alinhados paralelamente, conforme ilustrado na Figura 12, mas sem resultar em um campo externo uma vez que os domínios encontram-se dispostos aleatoriamente. A razão para a formação de domínios, é encontrada no balanço de energia envolvida nesse processo. Quatro contribuições energéticas básicas estão envolvidas nesse fenômeno:

- Energia de troca;
- Energia magnetostática;
- Energia de anisotropia;
- Energia magnetostritiva

Assim, a energia total é dada pela soma destas quatro contribuições.

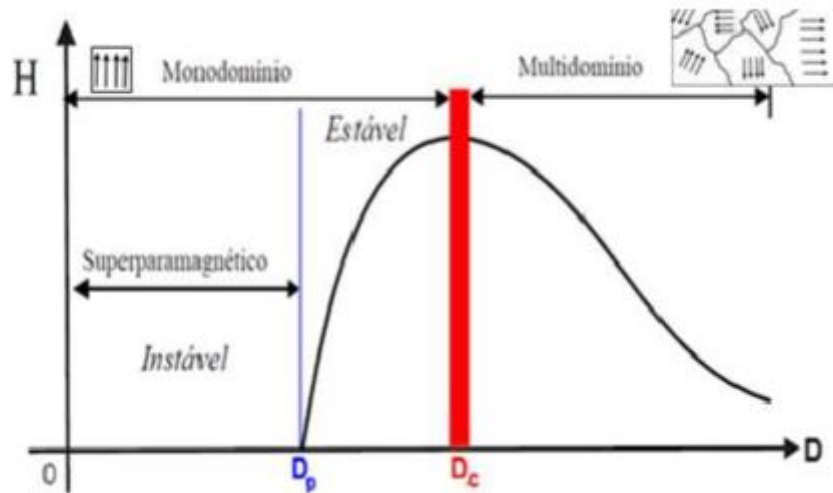
Um sistema sempre tende para o estado de menor energia e, para que a energia de um material ferromagnético ou antiferromagnético ou ferrimagnético seja mínima, deve haver a formação de domínios magnéticos em seu interior (FARIA, LIMA, 2005).

Dessa forma, cada uma das energias acima é minimizada de acordo com certas particularidades. Para a energia de troca, é necessário alinhar todos os momentos de dipolos atômicos paralelamente. Em se tratando da energia magnetostática, que é a energia de um campo magnético externo, será mínima quando o campo magnético externo for reduzido, isso pode ocorrer quando se reduz o tamanho das partículas. A energia de anisotropia é mínima, quando a magnetização ocorrer numa direção cristalográfica, denomina de fácil magnetização. A energia magnetostritiva associada à deformação de um corpo, provocada pela ação de um campo magnético, é minimizada quando o material estiver orientado de tal maneira que ocorrerão mudanças em suas dimensões ao longo do eixo de magnetização.

Materiais ferromagnéticos possuem configurações multidomínios (CULLITY, GRAHAM, 2009). No entanto, abaixo de um determinado diâmetro crítico (D_c), o material apresenta apenas um domínio.

Nanopartículas magnéticas com diâmetro abaixo do diâmetro crítico, formam um único domínio magnético, enquanto que acima desse valor elas tendem a se dividir em múltiplos domínios na tentativa de diminuir a energia magnetostática (GUPTA, GUPTA, 2005). A Figura 13 ilustra a magnetização do material em função do D_c .

Figura 13: Ciclo de histerese de um magnético.



Fonte: Resnick; Walker et al. (2009).

A região que separa dois domínios vizinhos magnetizados em direções diferentes é conhecida como parede de domínios, ilustra na Figura 14. A mudança na direção dos spins não ocorre de forma descontínua de um plano cristalino para o seguinte, mas sim de modo gradual, ao longo de vários planos atômicos (KITTEL, C.; 2006). Embora dois domínios se encontrem em direções diferentes, eles podem permanecer na mesma direção, devido a interação de troca entre os mesmos, portanto a redução da energia total é provocada devido a anulação dos momentos entre os domínios. Quando o tamanho de uma partícula é reduzido, a densidade de spins presentes na parede de domínio aumenta. Sendo assim, abaixo de um determinado diâmetro crítico (D_c) a fração de spins é tal que o aumento da energia de troca é maior que a diminuição da energia dipolar, fazendo com que a criação de domínios fique dispendiosa do ponto de vista energético, então a partícula torna-se um monodomínio.

Figura 14: Ilustração mostrando dois domínios com magnetização antiparalela separada por uma parede de Bloch.



Fonte: Faria; Lima (2005).

Utilizando a equação 1, pode-se determinar se as nanopartículas de dado material são multidomínios ou monodomínios. Na expressão abaixo:

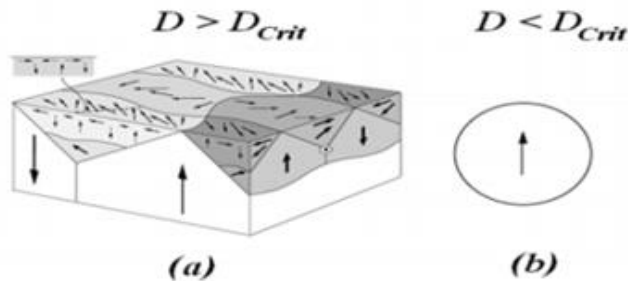
A é a constante de energia de troca

M_s é magnetização de saturação do material.

$$D_c = 2\sqrt{A/M_s} \quad (1)$$

Assim, se o diâmetro da nanopartícula for inferior ao diâmetro crítico ($D < D_c$) ela será monodomínio, do contrário a mesma será multidomínio. Com isso, os momentos magnéticos num monodomínio possuem uma mesma direção. A Figura 15 ilustra a relação do diâmetro da nanopartícula (D) com o diâmetro crítico (D_c), assim como, a orientação dos momentos em cada caso.

Figura 15: (a) Multidomínios com diâmetro (D) maior que o diâmetro crítico (D_c); (b) Monodomínios com diâmetro (D) menor que o diâmetro crítico (D_c).

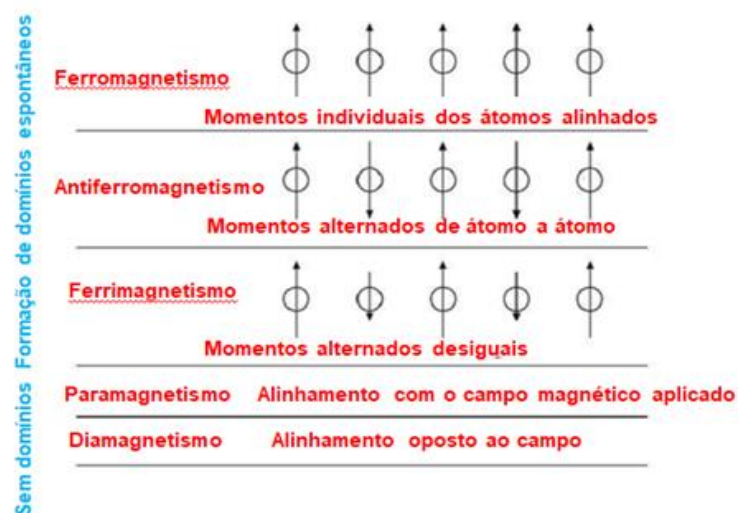


Fonte: Faria; Lima (2005).

2.4.4 Magnetismo nos Materiais

Os materiais podem ser organizados em diferentes tipos, como ferromagnético, antiferromagnético, ferrimagnético, paramagnético e diamagnético, entre outras, dependendo da sua resposta a um campo magnético externo aplicado (GUPTA, A.K. AND M.GUPTA, 2005). A Figura 16 representa os diferentes tipos de comportamento magnéticos.

Figura 16: Diferentes tipos de comportamentos magnéticos.



Fonte: Bordini (2006).

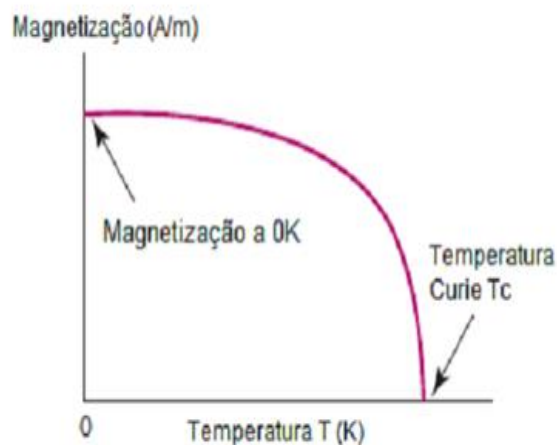
Cada tipo de átomo possui características magnéticas diferentes, logo, o somatório dos momentos magnéticos de cada átomo ditará o comportamento magnético de cada material (BORDINI, 2006). De particular interesse neste trabalho são os materiais ferromagnéticos por

ter um efeito magnético forte, capazes de produzir energia magnética em presença de um campo magnético oscilante, suficiente para obter temperatura desejável no interior de tecidos cancerígeno. Abaixo de uma determinada temperatura, determinada temperatura de Curie (T_c), um material ferromagnético possui uma magnetização espontânea, isto é, todos os momentos magnéticos numa região de escala microscópica (domínios) estão alinhados. Acima da temperatura de Curie, o material passa a ter comportamento paramagnético (SINNECKER, 2000).

2.4.5 Histerese Magnética

O comportamento magnético é a resposta macroscópica do material quando está submetido a campos externos. Quando a temperatura é aumentada, a desordem térmica aumenta e a magnetização diminui, tendendo à zero, até alcançar a temperatura de Curie (T_c). A Figura 17 apresenta o comportamento característico da magnetização M em função da temperatura T de um material magnético.

Figura 17: Influência da temperatura com a magnetização.

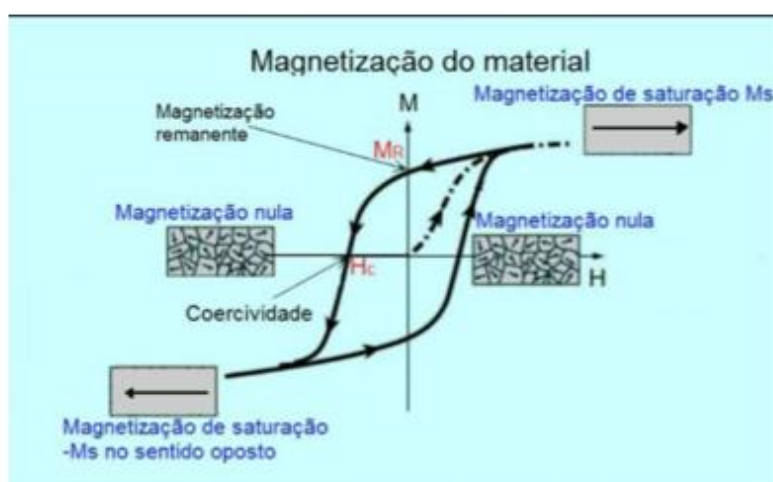


Fonte: Harris (2002).

Quando a temperatura ultrapassa o valor de T_c , o sistema passa da fase ordenada (momentos magnéticos alinhados) para a fase paramagnética, sofrendo assim uma transição de fase (HARRIS, 2002). Uma forma de estudar os processos de magnetização num material ferromagnético é submetê-lo a um campo externo oscilante, e seguir o comportamento da magnetização total do material à medida que o campo aplicado se altera. Podemos então

traçar uma curva de magnetização em função do campo. Esta curva será uma somatória de todos os processos reversíveis e irreversíveis de magnetização que vão ocorrendo à medida que o campo varia. Este estudo é feito através das curvas de magnetização, que normalmente apresentam uma histerese e por isto são também conhecidas por curvas de histerese (RESNIK, et al., 2009). A medida experimental da magnetização (M) em função do campo magnético aplicado (H) é ilustrada na Figura 18.

Figura 18: Comportamento característico de Magnetização M , em função do tempo t de um material magnético.



Fonte: Cullity; Gram (2009).

O ciclo de histerese de um material magnético é obtido ao aplicar sobre ele um campo magnético (H) e medir a sua magnetização de saturação (M_s). O campo inicialmente é nulo e é aumentado gradativamente, até o material não mudar mais sua magnetização com a aplicação de campo, atingindo a magnetização de saturação (M_s). Depois, ele é reduzido até atingir o valor nulo novamente. Entretanto, após a aplicação do campo, geralmente o valor da magnetização não é o mesmo da magnetização inicial, sendo chamada magnetização remanente (M_r). O sentido do campo é, então, invertido e vai sendo aumentado mais uma vez. O campo reverso necessário para fazer com que a magnetização retorne ao valor nulo é conhecido como campo coercivo (H_c). O campo continua sendo aumentado até o material alcançar novamente o valor de saturação no sentido inverso. O campo é posteriormente reduzido e mais uma vez invertido, até fechar o ciclo.

Em linhas gerais, o ciclo de histerese mostra o quanto um material se magnetiza sob a influência de um campo magnético externo e o quanto de magnetização permanece nele após

a retirada do mesmo (KNOBE, 2006). Os retângulos com a seta, representados na Figura 18, sugerem a existência de domínios magnéticos no material. Na verdade, as setas representam os momentos magnéticos, algo como ímãs microscópicos responsáveis pela magnetização do material. No estado desmagnetizado, os momentos magnéticos dos domínios apontam aleatoriamente em todas as direções. É por isso que nesse estado a magnetização total é nula. À medida que a intensidade do campo magnético H aumenta, os momentos magnéticos tendem a seguir a orientação do campo externo. Os momentos magnéticos que apontam no sentido do campo externo produzem a magnetização do material, que cresce até a magnetização de saturação e este é um processo que exige energia. Se o campo for retirado, o material não retorna imediatamente à condição inicial, pois o material ainda exibe uma magnetização remanente. Esta magnetização remanente foi motivada pelo atraso da desmagnetização em relação ao campo externo. Este fenômeno recebeu a denominação de histerese, que em grego significa atraso.

A existência da magnetização remanente implica que parte dos momentos magnéticos ainda permanece orientada. Ou seja, no retorno rumo à magnetização nula, o material não devolve imediatamente toda a energia que gasta no processo inicial. Parte dessa energia fica temporariamente armazenada e será devolvida após um breve intervalo. Quer seja imediatamente ou após algum tempo, a energia devolvida ou perdida, conforme o ponto de vista aparece sob a forma de calor, cuja quantidade é proporcional à área englobada pelo ciclo de histerese, que corresponde ao ciclo fechado.

2.5 MATERIAL DE REVESTIMENTO

Para o emprego das cerâmicas em aplicações biomédicas as espécies presentes na superfície das partículas desempenham papel de mesmo ou até de maior importância que a natureza do núcleo metálico (EFFENGERGER, 2012). Para uso *in vivo*, o recobrimento das NPMs é um fator determinante, uma vez que possibilita a estabilidade das partículas e suas interações com o organismo. Quando dispersas em solução, elas tendem a formar aglomerados sob duas formas diferentes: através da floculação (pequenos agregados) ou coagulação (agregados mais densos), dependendo do tempo que permanecem em repouso. Nesse sentido, o recobrimento impede essa aglomeração, aumentando a estabilidade das NPMs, assim como pode torná-las com baixa toxicidade, ser biocompatível, e ainda existe a possibilidade de prover grupos funcionais à superfície para favorecer a derivação, evitar a captação (uptake) imediata pelo sistema retículo endotelial (SER) e finalmente evitar a

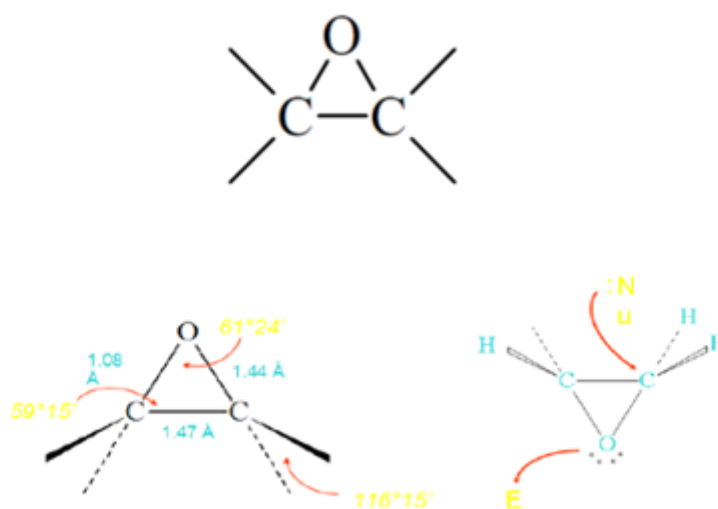
ligação do ferro com componentes do sangue (GAOA, XU B, 2009). Para essas aplicações, as nanopartículas magnéticas devem atravessar a barreira endotelial e se acumularem especificamente nas células alvo, sem danos às células normais.

Para atingir este objetivo, nesta pesquisa realizou-se o revestimento das cerâmicas com uma matriz epóxi, usando como monômero o éter diglicídico do bisfenol A (DGEBA) e agentes de cura aminas ciclo-alifáticas.

2.5.1 Polímeros epóxi

Dentre as diversas classes de polímeros epóxi, os oligômeros a base de bisfenol A são os mais estudados e utilizados. Muitos componentes de materiais feitos à base de polímeros epóxi apresentam excelentes propriedades mecânicas, térmicas e elétricas, e facilidade de processamento. Fatores importantes que influenciam seu desempenho são o arranjo molecular, condições de cura e a relação entre o oligômero epóxi e o agente de cura (LEVY NETO, F.; PARDINI, L.C. 2006). O oligômero epóxi contém em sua molécula dois ou mais anéis epóxi, sendo que estes grupos geralmente se encontram no extremo da molécula. O anel epóxi tem a forma de aproximadamente um triângulo equilátero, ou seja, o seu vínculo com ângulos de cerca de 60°, o que o torna extremamente tenso. O anel epóxi torna-o mais reativos do que outros especialmente no sentido dos nucleófilos, como está representado na Figura 19.

Figura 19: Representação do anel epóxi, e as figuras A e B, mecanismo de ruptura.



Fonte: Levy Neto; Pardini (2006); Canevaloro Jr. (2010).

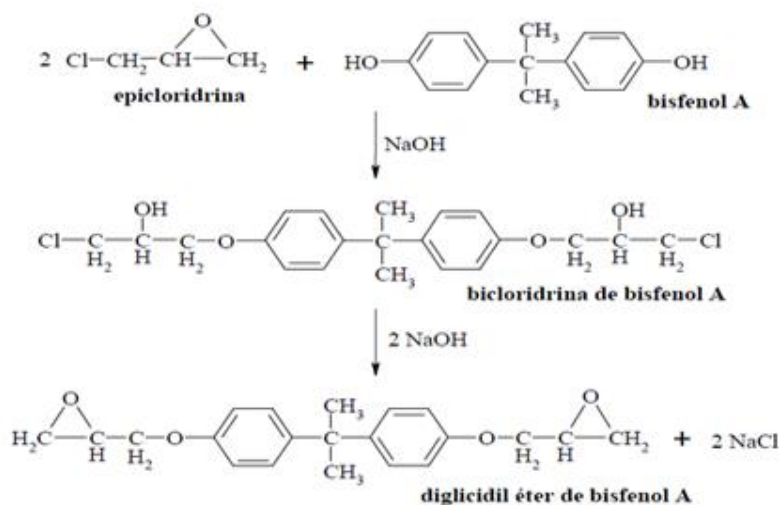
Com um considerável número de compostos químicos, tais como aminas alifáticas e aromáticas, anidridos de ácido e poliamidas e etc. Pode sofrer uma abertura e posterior reticulação da resina, devido à grande reatividade do anel epóxi na sua estrutura. (UGLEA, 1988).

Desse modo, diversos sistemas epóxi podem ser escolhidos, obtendo-se diferentes propriedades mecânicas, físicas e resistência química em função do tipo do composto, ou seja, do tipo de oligômero epóxi e endurecedor empregado. Para um sistema epóxi escolhido, as propriedades finais também podem ser modificadas variando parâmetros de processo. Os principais parâmetros incluem a seleção do agente de cura, a proporção entre a resina e o agente de cura, o tempo e a temperatura de cura (GONZÁLEZ-GARCIA. et al., 2005).

2.5.2 Sistemas epóxi a base do éter diglicidílico do bisfenol A (DGEBA) e aminas cicloalifáticas

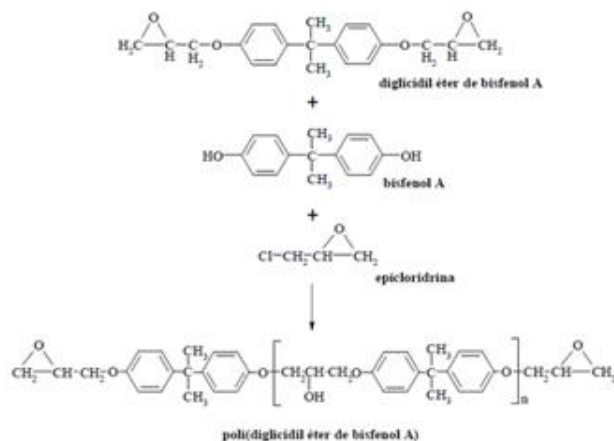
O composto químico mais comum utilizado para sintetizar o oligômero epóxi é o bisfenol A (2,2-bis (2,3-epoxipropofenil)-propano), que reagem com a epicloridrina (2,3-epoxi-1-cloropropano), na presença de hidróxido de sódio como catalisador, para produzir éter diglicidílico do bisfenol (DGEBA) (UGLEA, 1998). Para a produção do DGEBA, dois moles de epicloridrina reagem com uma solução básica de bisfenol A, representadas nas equações da Figura 20.

Figura 20: Equações que representam a reação de obtenção do DGEBA.



Fonte: Uglea (1998).

Figura 21: Equação que representa a competição entre o bisfenol A e epicloridrina, para a formação do DGEBA.

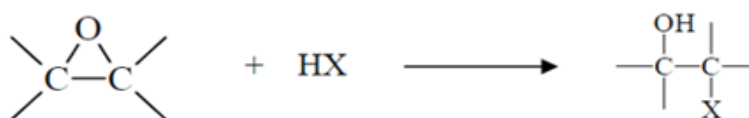


Fonte: Uglea (1998).

À primeira vista, a reação mostra ser em duas etapas: na primeira utilizando hidróxido de sódio como catalisador e, a segunda, utilizando hidróxido de sódio como reagente. Porém, a prática adotada industrialmente para produzir oligômeros sólidos e líquidos é utilizar um alto excesso de epicloridrina, sob estas condições. A epicloridrina e o diglicidil éter de bisfenol A competem entre si para reagir com bisfenol A não consumido. Como consequência, macromoléculas de bisfenol A são sempre produzidas, representada na Figura 21. Os valores de n nas resinas comuns no mercado podem variar em valores que vão desde 0,03 até 10. A

temperatura ambiente os monómeros são sólidos cristalinos para valores de n próximos de zero, líquidos para $n = 0,5$ e sólidos amorfos com uma temperatura de transição vítrea, T_g entre 40 e 90° para valores de n maiores. As resinas epóxi são caracterizadas pela sua viscosidade, ponto de fusão, cor, número de hidroxilas, porcentagem de insaturação, distribuição de peso molecular e outros, por meio de procedimentos padronizados (LEE, H. NEVILLE, 1967). No caso de resinas líquidas, a viscosidade merece atenção especial, pois é dependente da temperatura, e a alteração em poucos graus pode produzir diferenças significativas nas características de processamento. A quantidade de grupos epóxi é relatada em termos de “equivalente epóxi” ou o “peso equivalente epóxi” e é definida como o peso da resina em gramas que contêm um equivalente grama de epóxi, conforme tabela1. Esse parâmetro é utilizado no cálculo da proporção de agente de cura necessário, e pode ser determinado por análise de infravermelho ou por titulação com um grupo HX e representado na Figura 22.

Figura 22: Determinação do equivalente epóxi por meio de titulação.



Fonte: Uglea (1998).

A Tabela 1 mostra algumas propriedades típicas da resina epóxi tipo DGEBA.

Tabela 1: Propriedades típicas da resina epóxi DGEBA.

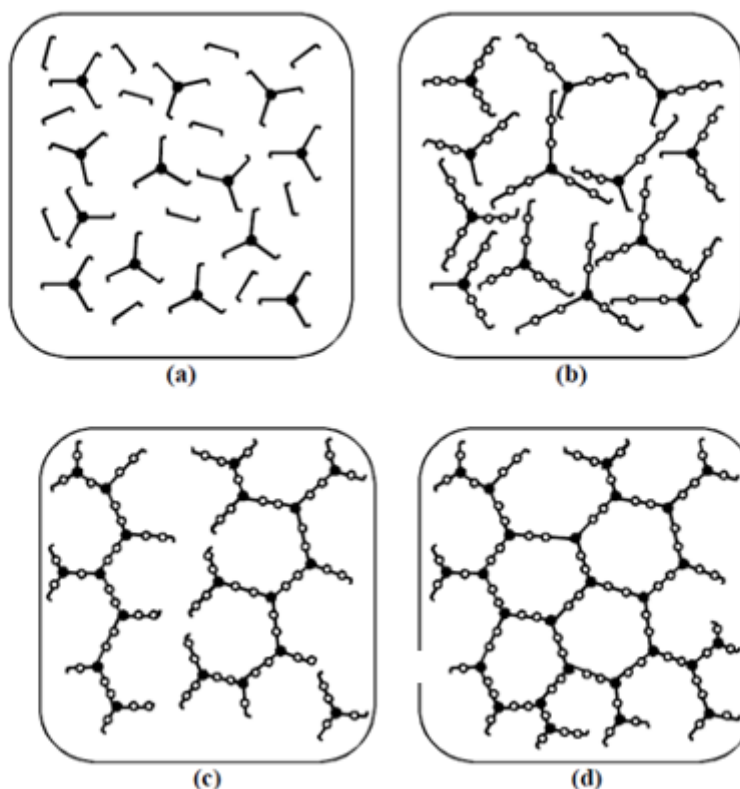
Peso Molecular Médio (Mw)	Equivalente Epóxi (EEW)	Faixa de Viscosidade (mPa.s) 25°C
340	172-178	4000-6000
350	178-186	6500-9500
370	186-192	11000-15000

Fonte: Gonzáles (2007).

2.5.3 Mecanismo de Cura dos Sistemas Epóxi/amina

Cura total significa, na terminologia química, a completa ou total cura, onde todos os grupos reativos, como grupo epóxi ou ácidos carboxílicos, ou os grupos ativos, presentes nas moléculas do oligômero epóxi e agente de cura são consumidos durante a reação química. O excelente desempenho e propriedades mecânicas dos sistemas epóxi são obtidos pela transformação dos precursores em um sistema tridimensional insolúvel e infusível, através da formação de ligações cruzadas, durante a chamada reação de cura. Para isso o monômero epóxi e o agente de cura são tratados pelo calor até alcançar a temperatura de transição vítrea (T_g) máxima do sistema. Isto pode ser influenciado pelos sistemas escolhidos dentre os que podem se processados por diferentes métodos, em determinadas condições de cura e propriedades físicas, químicas e térmicas desejadas. A cinética de polimerização de resinas epóxi apresenta três estágios de cura bem definidos (GARCIA SANSEVERO, 2009). As etapas dos estágios de cura podem ser representadas na Figura 23.

Figura 23: Estágios de cura em polímeros epóxi.



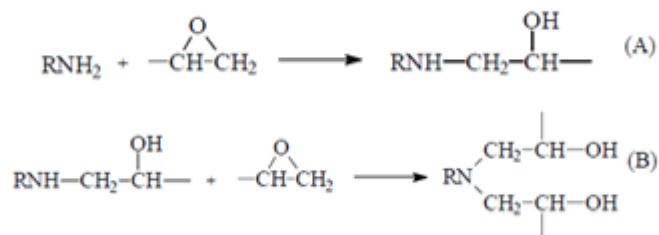
Fonte: Hadad (1998).

Inicialmente, com a mistura dos reagentes, ocorre apenas a difusão no estado líquido das moléculas de resina e agente de cura, caracterizando-se como uma etapa de Indução **(a)**. Após um tempo t , iniciasse o crescimento e ramificação das cadeias poliméricas **(b)**, no qual as ligações covalentes começam a cruzar-se formando uma rede reticulada **(c)**. Esta segunda etapa é chamada de gelificação e é governada pela cinética química de Arrhenius. O material passa de um estado líquido para um estado de borracha, adquirindo propriedades elásticas não presentes em moléculas de baixo peso molecular. Este material está constituído por uma fração de oligômeros sem reagir e redes entrecruzadas. A viscosidade, no início constante, neste momento cresce de modo exponencialmente. Esta transição é denominada tempo de gelificação ou t_{gel} .

Quando a reticulação das cadeias se torna total, forma-se uma estrutura rígida, e as reações químicas cessam, permitindo apenas fenômenos de difusão no estado sólido. Ocorre então a última etapa, que é chamada de vitrificação **(d)** e é marcada por uma transição de um estado líquido ou estado de borracha para um estado vítreo, como uma consequência do incremento da massa molecular antes da gelificação, ou o incremento na densidade de emaranhamento depois da gelificação. O tempo no qual ocorre essa transição é conhecido como tempo de vitrificação t_{vit} . Os agentes de cura são compostos químicos polifuncionais que são usados em conjunto com o oligômero epóxi em uma proporção estequiométrica, dependendo do sistema (UGLEA, 1998). Os oligômeros epóxidicos podem ser convertidos em um estado vítreo entrecruzado, através da reação com mais de 50 classes de compostos químicos. Aminas, poliamidas, anidridos, ácidos de Lewis, ureias, melanina, complexos de BF_3 , aminas complexas, imidas e outros têm sido utilizados como endurecedores para resinas epóxi, destacando-se, neste cenário as aminas cicloalifáticas (UGLEA, 1988). As aminas cicloalifáticas são diferenciadas por ter uma estrutura cíclica. Têm baixa viscosidade e um desempenho térmico-mecânico relativamente mais elevado quando comparado às aminas alifáticas. Temperaturas elevadas de transição vítrea podem ser obtidas com este tipo de agente de cura, devido à diferença na estrutura tridimensional formada nas ligações cruzadas. A reticulação formada, após a cura, está diretamente relacionada a estrutura cíclica. Esses tipos de estruturas são mais flexíveis que aquelas formadas com aminas aromáticas.

As aminas primárias e secundárias são os agentes de cura mais estudados e utilizados para as resinas epóxi (UGLEA, 1988). Reações com aminas primárias e secundárias são ilustradas nas equações da Figura 24 (A) e (B), respectivamente.

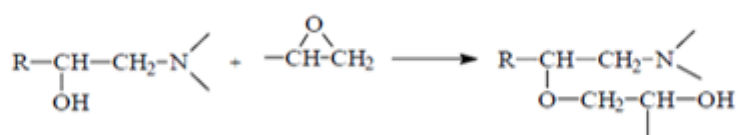
Figura 24: Reação dos grupos epóxi com aminas primárias (A) e secundárias (B).



Fonte: Uglea (1998).

A reação de um grupo epóxi com uma amina primária, inicialmente, produz um álcool secundário e uma amina secundária. Essa amina, por sua vez, reage com outro grupo epóxi produzindo uma amina terciária e outro grupo hidroxila secundário. A reação de cura inicial, com uma amina secundária, produz uma amina terciária e um álcool secundário. Nenhuma reação competitiva é detectada entre um grupo hidroxila secundária da cadeia da resina epóxi e um grupo epóxi gerando um éter, desde que a razão epóxi/amina seja estequiométrica ou com excesso de amina. Entretanto, com excesso de epóxi, os grupos hidroxila secundários, formados gradualmente, reagirão com os grupos epóxi ocorrendo o que se conhece como reação de homopolimerização como ilustra a Figura 25 (MARK, BIKALES, OVERBERGER, MENGES, 1986).

Figura 25: Reação entre os grupos epóxi e os grupos hidroxila.



Fonte: Mark (1986).

O efeito das ligações cruzadas sobre as propriedades das resinas epóxi tem sido estudado, variando a razão estequiométrica entre o oligômero epóxi e o agente de cura e, com isso, controlando a densidade de ligações cruzadas (CHOL, et al., 2001). Em geral, quando aumenta a densidade de ligações cruzadas e mudanças tais como na razão estequiométrica inevitavelmente, irá alterar as propriedades dos materiais. A estrutura química (aromático ou alifático) e a massa molecular e o número de grupos ativos do agente de cura utilizado também influenciarão na densidade de ligações cruzadas produzidas durante a reação de cura (CHANG, et al., 1982). Os oligômeros epóxi, antes da cura, têm características

termoplásticas, e após a cura, são convertidos em um sistema termorrígido, sofrendo uma mudança no estado físico do material, partindo de um líquido viscoso para um gel e se transformando em um material vitrificado, onde apresentam excelentes propriedades adesivas, mecânicas, térmicas e elétricas (GONZÁLEZ, et al., 2007).

O principal objetivo do revestimento das NPMs é permitir a biocompatibilidade entre o material magnético e o meio biológico no qual está inserida, isolando-a fisicamente do ambiente de aplicação. O material de parede consiste na barreira externa e geralmente é feito de compostos que formam uma rede com a estrutura. Esses compostos são normalmente polímeros. Existe uma variedade de técnicas de revestimento, sendo que neste projeto foi utilizada a técnica de nano encapsulamento por dispersão polimérica. Na dispersão polimérica, a fase orgânica (constituída de uma mistura de monômeros, de iniciador e de uma mistura de diluentes orgânicos) é dispersa por meio de agitação mecânica, sob a forma de gotas esféricas em uma fase aquosa. Durante a polimerização ocorre separação de fases, originando uma fase rica em polímero e outra rica em diluente. O polímero precipita na forma de esferas separando-se como um aglomerado de nanoesferas. Em seguida, ocorre a ligação das nanoesferas pela polimerização dos monômeros residuais que as solvavam. A estrutura morfológica formada depende da afinidade termodinâmica do diluente pelo polímero. Se o diluente apresentar afinidade pelo polímero, na etapa de separação de fases, as cadeias poliméricas e os núcleos se tornam menos emaranhados e, conseqüentemente, as microesferas mais solvatadas se apresentam menos compactadas, originando um maior número de poros de tamanho pequeno.

2.5.4 Biomateriais

Materiais usados para se confeccionar dispositivos que pode substituir uma parte do corpo ou uma função sua, de modo seguro, confiável, econômico e fisiologicamente aceitável. Materiais tanto de origem sintética, como natural em contato com os tecidos, sangue e fluídos biológicos para uso em aplicações que envolvem próteses, diagnóstico ou terapia sem afetar de modo adverso o organismo vivo e seus componentes. De uma maneira geral um biomaterial deve possuir as seguintes propriedades (FONSECA, et al 2005): ser biocompatível; não ser tóxico ou carcinogênico; possuir estabilidade mecânica; ter peso e densidade adequados; ter baixo custo e ser fácil a fabricação; estimular reações biológicas favoráveis em relação a sua função de uso; De acordo com a sua natureza química, um biomaterial pode ser classificado em duas grande categoria: os naturais que incluem o

colágeno, a seda, a queratina, a elastina, polissacarídeos e tecidos como o pericárdio bovino, e os sintéticos que incluem os polímeros sintéticos, os metais e ligas metálicas e as cerâmicas. Levando-se em consideração a resposta biológica causada pelo biomaterial hospedeiro, pode classificá-lo (GRANJEIRO, et al 2009) como:

Bionertes: são aqueles que não provocam reação de corpo estranho no organismo e estão em contato direto com o tecido receptor. Ex: Titânio: Biotolerados modernamente aceitos pelo tecido receptor e são geralmente por tecido fibroso, por exemplo, aço inoxidável e os polímeros (PMMA) polimetilmetacrilato.

Bioativos: Entram em contato direto com os tecidos vivos devidos aos íons Ca^{+2} e/ou PO_4^{-2} presentes nos substitutos ósseos, favorecendo uma ligação química com o tecido, por exemplo a hidroxiapatita (HAp) e os biovidros.

Reabsorvíveis: Lentamente degradáveis e gradualmente substituídos pelo tecido, por exemplo, fosfato tricálcico (TCP) e biovidros. A biocompatibilidade é o ponto de destaque, pois o sucesso do uso de biomateriais depende diretamente desta característica que é predominante encontrada nas biocerâmicas (DUARTE et al, 2006).

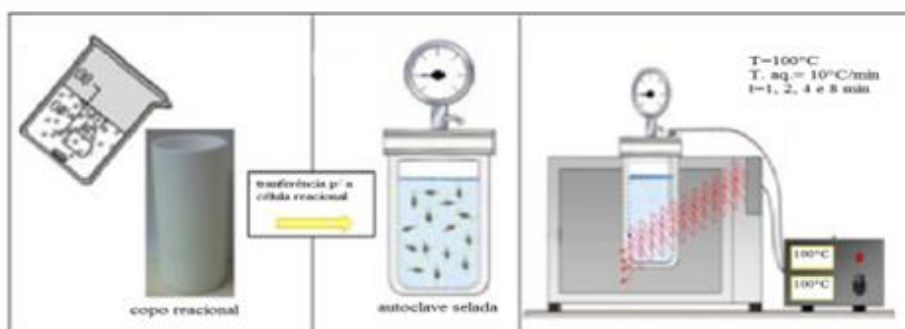
3 MATERIAIS E MÉTODOS

Neste capítulo são descritos os procedimentos experimentais para a síntese das cerâmicas com propriedades magnéticas.

3.1 SÍNTESE DE NANOPARTÍCULAS VIA ROTA HIDROTHERMAL ASSISTIDA POR MICRO-ONDA.

O processo hidrotérmico é considerado como um método adequado para a preparação de óxidos cerâmicos utilizados em aplicações eletrônicas, tais como: dielétricos, piezoelétricos e cerâmicas eletroópticas transparentes (SOBHANI-NASAB et al., 2018). O processamento hidrotérmico envolve o tratamento de soluções homogêneas ou suspensões aquosas de óxidos submetidas a temperatura (entre 60 e 500 °C) e pressão controladas. A fase em solução mantida durante a síntese funciona como meio para o transporte de massa, promovendo cinética rápida de transformação de fase. O coeficiente de difusão da fase em solução, o qual representa um papel importante na formação de partículas, é da ordem de 10^{-9} a 10^{-6} m²/s, maior do que o coeficiente de difusão para reações de estado sólido, o qual é da ordem de 10^{-14} m²/s. Em condições de temperatura e pressão controladas, a energia livre necessária para estabilizar as fases em equilíbrio é mínima, como é demonstrado o equipamento hidrotérmico assistido por microondas, ilustradas nas Figuras 26 a 28.

Figura 26: Acessórios do micro-ondas.



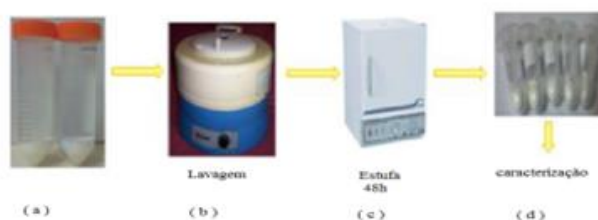
Fonte: Próprio autor.

Figura 27: Equipamento hidrotermal micro-ondas que atinge 150°C.



Fonte: Próprio autor.

Figura 28: As figuras referentes (a) Solução resultante após centrifugação; (b) lavagem das nanopartículas; (c) secagem das nanopartículas; (d) obtenção das nanopartículas.



Fonte: Próprio autor.

3.1.1 Preparo das Soluções

À solução estoque de citrato de alumínio ($\text{AlC}_5\text{H}_5\text{O}_7$) previamente preparada adicionou-se citrato de ferro amoniacal ($\text{FeC}_6\text{H}_5\text{O}_7 \cdot \text{NH}_4\text{OH}$). Já o nitrato de ítrio hidratado [$\text{Y}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$] foi solubilizado em água com ajuda de gotas de ácido nítrico (HNO_3) sob aquecimento, uma vez que este nitrato não é solúvel em água, mas sim em ácido nítrico concentrado. As duas soluções foram misturadas resultando em uma solução final com pH 3. Esta solução final foi colocada no micro-ondas a 140 °C por 15, 30 e 60 min. Após este tempo, foi retirada a solução, conforme demonstra a Figura 28 (a), e por 3 vezes foi centrifugada, a fim de separar a fase sólida da líquida, sendo usado o ultrassom e descartada após final dessa etapa. Foi colocado o sólido na estufa (c), onde permaneceu por 48 horas, em uma temperatura de 100°C, e posteriormente encaminhado para as caracterizações.

A Tabela 2 demonstra os reagentes realizados e as condições de síntese das nanopartículas. Os pós, foram resfriados dentro do forno, com o intuito de atingir uma estrutura bem homogênea. Depois as amostras foram lavadas em água destilada e secas em estufa por 24 horas. Um esquema ilustrativo do processo de síntese dos pós está representado na Figura 29.

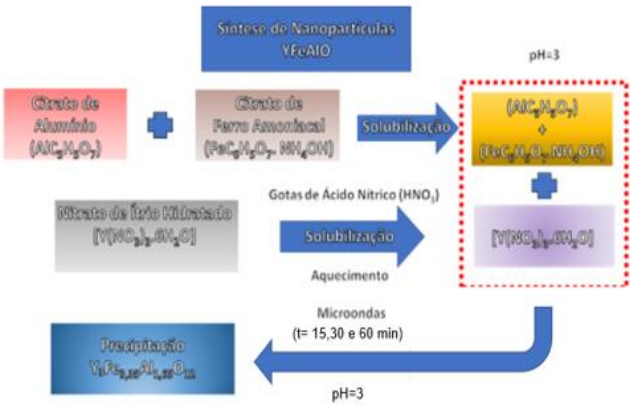
Tabela 2: Reagentes utilizados para a síntese das nanopartículas YIG-Al.

Reagentes	Grau de Pureza (%)	Fornecedor	Fórmula
Nitrato de Ítria Hidratado	99,9	Aldrich	$Y(NO_3)_3 \cdot 6 H_2O$
Citrato de Ferro Amoniacal	99,5	Merck	$FeC_6H_5O_7 \cdot NH_4OH$
Citrato de Alumínio	99,9	Aldrich	$AlC_3H_5O_7$

Fonte: Próprio autor.

3.2 SEQUÊNCIA DOS PÓS.

Figura 29: Sequência do processo de síntese dos pós.



Fonte: Próprio autor.

3.3 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS PARA A SÍNTESE DO MATERIAL DE REVESTIMENTO.

Para o sistema epóxi escolhido, as propriedades finais também podem ser modificadas variando parâmetros de processo. Os principais parâmetros incluem a seleção do agente de cura, a proporção entre a resina e o agente de cura, o tempo e a temperatura de cura. Todas essas variáveis afetam de modo global a estrutura macromolecular formada (F. GONZÁLEZ-GARCIA, 2005). Para a preparação correta da estequiometria e/a =1, entre a resina epóxi e o agente de cura, faz-se necessário a determinação de equivalente epóxi da resina, por titulação potenciométrica.

3.3.1 Determinação do equivalente epóxi da resina DGEBA por titulação potenciométrica

O peso equivalente da resina foi determinado pelo método volumétrico usando ácido bromídrico gerado “in situ”, segundo a norma ASTM 1652 (AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS, 1997). A resina epóxi foi dissolvida num solvente adequado e a solução resultante titulada por ácido bromídrico.

Em um béquer de 150 ml uma quantidade de resina pré-fixada foi pesada com precisão de $\pm 10^{-4}$ g. Posteriormente, neste mesmo béquer com a resina foram colocados, aproximadamente 20 ml de cloreto de metileno e 10 ml de brometo de tetraetilamônio e 6 gotas de cristal violeta como indicador. A solução depois de homogeneizada foi titulada com uma solução padronizada de ácido perclórico (0,1610 M). Imediatamente após a solução passar do azul para verde, foi anotado o volume adicionado ($25 \text{ ml} \pm 0,1 \text{ ml}$) do ácido. Os resultados da titulação estão apresentados na tabela 3.

Para o cálculo do peso equivalente de epóxi foram utilizadas as Equações (2 e 3).

$$E = 4.3 V.N/W \quad (2)$$

$$WEEW = 43.100/E \quad (3)$$

Onde V é o volume de ácido perclórico utilizado (ml), N é a concentração de ácido perclórico (0,1610 M), W é o peso de resina utilizada (g), E é o percentual de grupos epoxídicos na resina (%) e W é o equivalente epóxi da resina. Na Tabela 3 são apresentados

os valores da titulação potenciométrica da resina epóxi DGEBA, assim como o percentual de epóxi e o equivalente epóxi calculado a partir das equações 2 e 3 e respectivamente. Os resultados são a média de seis determinações. O equivalente epóxi utilizado nas formulações foi 186 gramas de resina que contém um equivalente de grupos epóxi (EEW em g eq^{-1}). Estes resultados encontrados são comparáveis com os reportados na literatura, 182-192 g eq^{-1} (SHELL CHEMICAL, 1995).

Tabela 3: Resultados da Titulação da Resina Epóxi-DGEBA.

DER 331	Massa da resina epoxídica (g)	Volume de ácido Perclórico (ml)	Percentual epóxi (%)	Equivalente epoxidico (geq^{-1})
1	0,4300	13,9	21,9	184,6
2	0,4099	13,7	23,1	186,1
3	0,4051	13,5	23,0	187,0
4	0,4047	15,5	23,1	186,1
5	0,4081	13,6	23,0	186,1
6	0,4099	13,7	23,1	186,1
Média			$22,76 \pm 0,1$	$185 \pm 1,0$

Fonte: Próprio autor.

Abaixo estão discriminadas as formulações da tabela 4, usadas neste estudo:

- Éter Diglicidílico do Bisfenol A (DGEBA, DER 331, Dow Química do Brasil) com 185,5 g eq^{-1} de grupos epóxi, que foi determinado por titulação ácida. Este monômero epóxi foi cuidadosamente desidratado a vácuo, a 80 °C antes de sua utilização;
- Diluente reativo Éter Diglicidílico de 1,4-Butanodiol (DGEBD, Sigma-Aldrich, 60%), com uma massa equivalente de grupos epóxi, conforme determinado por titulação ácida de 123,4 eq^{-1} .

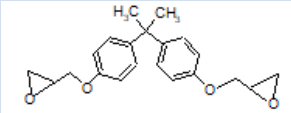
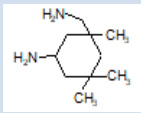
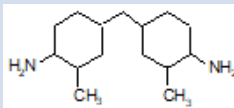
Como agentes de cura, foram utilizadas as aminas ciclo-alifáticas:

- Agente de cura 5-amino-1,3,3-trimetilciclohexanoamina ou Isoforona diamina (IPD), usado como recebido.
- Agente de cura; 4,4'-diamino-3,3'-dimetil-diciclohexilmetano (3DCM, Sigma-Aldrich, 99%), usado como recebido.
- Agente de cura 4-metilpiperidina (4MPip), usado como recebido.

As aminas IPD e 3DCM com uma massa equivalente de grupos hidrogênio-amina de 42,6 e 59,6 g eq^{-1} , respectivamente, determinado por titulação potenciométrica em meio

aquoso (GARCIA, F. G. et al., 2007). A estrutura química, fornecedor, pureza e massa molecular dos vários produtos utilizados estão listadas na Tabela 4.

Tabela 4: Estrutura química e características dos monômeros e amins utilizadas.

Monômero	Estrutura química	Fornecedor	M g/mol
DGEBA		Dow Chemical	~ 371.00
DGEBD		Aldrich 60%	~ 202.25
IPD		Aldrich 99%	~ 170.5
4 MPip		Aldrich 96%	~ 98.17
3DCM		Aldrich 99%	~ 238.41

Fonte: Próprio autor.

3.4 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS

As formulações contendo 3DCM e IPD foram modificadas pela adição de diluente reativo, éter diglicidílico do butanodiol (DGEBD), ao monômero epoxídico, usando uma concentração de 30 phr (30g de DGEBD para cada 100g de DGEBA), enquanto que para a formulação 4MPip foi usada uma concentração de 5 phr (5 g de DGEBD para cada 100 g de DGEBA). Estas diferentes formulações, foram em função da viscosidade de cada agente de cura, quanto maior a massa molar do endurecedor, maior a viscosidade da mistura. Logo, para a formulação 4MPip, com uma massa molar de 98,17 g mol^{-1} , foi usada uma concentração de apenas 5 phr do DGEBD. O endurecedor 3DCM e IPD, com uma massa molar igual à 238,41 g mol^{-1} e 170,5 g mol^{-1} , respectivamente, foram usadas uma concentração maior do DGEBD, de 30 phr. Os diluentes têm por objetivo principal reduzir a viscosidade e melhorar as características de manipulação das formulações. Os diluentes reativos além de reduzir a

viscosidade do meio reacional aceleram a velocidade de cura e o grau de cura. Todas as formulações foram preparadas por pesagem do monômero modificado e do agente de cura, em proporção estequiométrica (grupos epóxi/hidrogênio amina e/a = 1).

As formulações estão representadas na Tabela 5 abaixo:

Tabela 5: Formulações epoxídicas estudadas.

Monômero	Amina	Proporção	Nome da formulação
DGEBA	IPD	30 phr	DGEBA/IPD-30 phr
DGEBA	3-DCM	30 phr	DGEBA/3DCM-30 phr
DGEBA	4-Mpip	5 phr	DGEBA-4 MPip 5 phr

Fonte: Próprio autor.

Todas as formulações foram cuidadosamente submetidas à agitação, durante 5 min à temperatura ambiente (25 °C) para assegurar uma mistura homogênea. Em seguida, as misturas líquidas foram desgaseificadas a vácuo, por 10 min, à temperatura ambiente (25 °C), depois vertida em moldes de poli (etileno) (cilíndricos) e submetida a 60 °C durante 4 h. Para a etapa de pós-cura, cada amostra com uma cura incompleta nos moldes de poli (etileno) foram removidas para moldes de vidro (cilíndricos). A etapa de pós-cura das formulações à base de 3DCM e IPD foi de 180 °C e 160 °C, durante 2 h, respectivamente. Para a formulação à base 4MPip foi utilizado um programa de cura em duas etapas, a primeira a 60 °C, durante 30 min, e a segunda a 120 °C, durante 6 h. Terminada a etapa de pós-cura as amostras foram deixadas arrefecer lentamente, até atingir à temperatura ambiente.

3.4.1 Silanização das cerâmicas

Nesta pesquisa, nanopartículas de composição YIG-Al, foram funcionalizadas com 3-aminopropiltrimetóxisilano (APTMS), para posterior revestimento com a matriz epóxi a base do DGEBA. Em um reator de 500 ml, sob aquecimento, equipado com condensador de refluxo foi adicionado aproximadamente 2 gramas das nanopartículas YIG-Al com estequiometria desejada, as que foram dispersas em 300 ml de etanol 95% de pureza por agitação mecânica, usando uma velocidade da haste de 1000 rpm. Anteriormente à adição das

nanopartículas, o pH da solução foi ajustado com o auxílio de um pH-metro, a um valor de 6 pela adição de gotas de ácido acético. Quando a mistura atingiu 50°C, foi adicionada à dispersão uma quantidade de 0,57 mmol de 3-aminopropiltrimetóxisilano (APTMS) ($d = 1,027$ g/ml e 97%, de pureza da Sigma-Aldrich). Estas condições foram mantidas durante 4 horas. As NPMs foram lavadas com água destilada e finalmente, com etanol 95% a fim de eliminar resíduos de APTMS, depois filtradas e secadas.

3.4.2 Revestimento das cerâmicas

Em um reator de 500 ml, equipado com condensador de refluxo, contendo 400 mL de água destilada (pH= 6) a 50°C, sob agitação mecânica a 400 rpm foi adicionado 1 grama de lauril sulfato de sódio. Depois da dissolução do surfactante, foi adicionado 1 grama das nanopartículas de YIG-Al, já silanizadas com APTMS, as que ficaram dispersas no meio reacional, sob agitação mecânica, durante 10 min. A formulação DGEBA/IPD foi escolhida para o revestimento, pois esta formulação evidenciou que, o programa de cura utilizado, foi o que mais alcançou a conversão e também apresentou melhores propriedades biológicas. Em seguida, foi adicionado o monômero DGEBA em solução de diclorometano (CH_2Cl_2), (volátil e não solúvel em água, sendo evaporado durante o processo). A massa do agente de cura, IPD, foi adicionada, separadamente, de acordo com a estequiometria $e/a=1$, dissolvidos em etanol absoluto por separado, mantendo a agitação durante 15 min. Com o aumento da temperatura para 80°C, foram mantidas sob agitação a 800 rpm durante 4 horas. Ao término da reação, as nanoesferas, foram lavadas com água destilada, para a retirada do agente de suspensão, e com etanol, para a retirada de monômeros residuais, filtradas e, posteriormente secas em estufa, a 50 °C, por 72 horas.

4 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÕES

Para determinar a temperatura de transição vítrea dos polímeros, empregou-se a técnica de (DSC), o equipamento utilizado foi o STA 8000 – Simultaneous Thermal Analyser - da Perkin Elmer (UNESP – Faculdade de Engenharia de Guaratinguetá). A espectroscopia de absorção na região do infravermelho médio com transformada de Fourier (FTIR) permitiu identificar as ligações e contaminantes presentes nos compostos inorgânicos e orgânicos presentes nessa pesquisa. Neste trabalho a espectroscopia de absorção na região do infravermelho com Transformada de Fourier (FT-IR) foi realizada empregando um espectrômetro da Perken Elmer, modelo Spectrum 100 do DFQ da UNESP no Campus de Guaratinguetá. A análise foi realizada em temperatura ambiente, com o material na forma de pó e usando o modo de refletância difusa. Para caracterização de DRX, informações obtidas sobre a cristalinidade, fases, e planos de orientação a longa distância dos materiais na forma de pós, foi utilizado um difratômetro Rigaku®, (modelo RINT2000, realizando varredura angular em 2θ de 20 a 80°, em feixe monocromático de raios X por radiação $K\alpha$ de cobre (50 kV, 120 mA) sobre o material, com incrementos $\Delta 2\theta = 0,02^\circ$. Os difratogramas obtidos foram analisados e o cálculo de refinamento de Rietveld, uma coleta especial de dados foi necessária. Os ensaios foram realizados na FEG-UNESP. As medidas de espectroscopia de espalhamento Raman das amostras foram realizadas em temperatura ambiente com o auxílio de um espectrômetro modelo Synapse 65 (HORIBA Jobin Yvon) acoplado com um microscópio óptico modelo BX41 (Olympus) e equipado com um laser de Nd-YAG ($\lambda = 514,5\text{nm}$) operado em 10mW na UFSCAR.

Microscopia eletrônica de varredura com canhão de emissão por campo foram realizadas por um equipamento da FEG-MEV da marca Carl Zeis, modelo supra 35-VP, operado com feixe de elétrons incidentes de 6KV. A microscopia eletrônica de transmissão permite atingir a faixa atômica. O equipamento utilizado foi Philips CM-20-EPFL Lausanne. A resolução é da ordem de 0,2nm e observa-se a estrutura cristalina dos materiais com todos os detalhes. Empregou-se um feixe iônico (Ion, Bal-Tec, Modelo Res 10) em ambos os lados da amostra, ângulo de incidência de 10° e a tensão de corrente nos canhões de 3,5 KV e 1,5 mA.

A técnica mais comum para medidas da magnetização, na temperatura ambiente é o magnetômetro de amostra vibrante (MAV). O MAV utilizado foi da Quantum Design PPMS Dyna Cool, do grupo do Prof. Dr Michael Farle, na Universidade Duisburg-Essen, na Alemanha, durante a realização do projeto BEPE. Este equipamento pode operar com ± 9

Tesla e temperaturas de 1,8-1000 K. Esta técnica foi utilizada para obter-se curvas de histerese magnética com 3 T em várias temperaturas (5-300K), curva ZFC/FC, e curva de magnetização vs. temperatura com 0,02 T de 5K a 600K. A curva de histerese magnética também foi medida no MAV da marca Lake Shore, modelo 1707 do Departamento de Física e Química (DFQ) da UNIFEI em temperatura ambiente.

As medidas de capacitância foram realizadas em função da temperatura em amostras compactadas e lixadas, paralelas entre as faces e depositadas eletrodos de ouro nas faces paralelas utilizando de um sputtering Baltec SCD. Medidas de permissividade dielétrica (ϵ), foram realizadas em um impedancímetro HP4192A LF Mountain View (5Hz a 13 MHz), acoplado a um forno Flyever, com controle de temperatura FE50RP que atinge 800°C, em uma frequência de 100 KHz.

O espectro Mössbauer foi obtido no Espectrofotômetro Mössbauer comercial, com fonte de ^{57}Co dispersa em matriz de Rh e as amostras prensadas entre dois discos de lucite. Os espectros Mössbauer do composto YIG-Al foi medido a 300K.

4.1 TOXICIDADE DOS REAGENTES

4.1.1 Manuseio de reagentes

Os procedimentos de manipulação de óxidos metálicos incluem estocagem à temperatura ambiente, em depósito fechado, e com boa ventilação. Para peneirar, diluir, ou pesar os óxidos, deve ser usado ; os Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) adequados; Os EPIs 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. Em caso de contato com os olhos, lavar abundantemente com água e procurar auxílio médico.

4.1.2 Descarte e tratamento de resíduos

Os óxidos metálicos são poluentes e prejudiciais ao meio ambiente (água, solo e ar), por serem muito tóxicos para fauna e flora. Todos os resíduos de óxidos metálicos e materiais contaminados devem ser descartados em local específico apropriado para lixo perigoso, e devem ser destruídos, em incineradores químicos adequados, sob altas temperaturas. Deve-se evitar que os resíduos escoem para cursos de água e os efluentes industriais e esgotos devem

ser tratados antes de serem despejados nos rios. Muitas vezes é necessário precipitar cátions e ânions tóxicos, para facilitar o descarte. Os cátions e ânions podem ser divididos em íons de alta periculosidade.

4.2 ENSAIOS BIOLÓGICOS

4.2.1 Ensaios Biológicos in Vitro

4.2.1.1 Estudos da Citotoxicidades in vitro

A caracterização da citotoxicidade in vitro é uma prática comum na avaliação biológica de produtos para a saúde, e fundamental para a análise inicial da biocompatibilidade dos mesmos. Pela exposição de uma cultura celular a determinado biomaterial de interesse, é possível caracterizar reações adversas de citotoxicidade resultantes. Segundo a norma ISO 10993-5(2009) (1) há três categorias de ensaios de citotoxicidade, a saber: contato direto, por extrato e difusão em ágar, os quais diferem quanto à forma pela qual as células são expostas ao material em análise. Além disso, enquanto os ensaios de contato direto e por extrato possibilitam a avaliação qualitativa e quantitativa da presença e severidade de efeito citotóxico, o teste de contato indireto permite apenas a avaliação qualitativa da citotoxicidade após ensaio.

Figura 30: Organograma Ensaios Biológicos.



Fonte: Próprio autor.

No teste de citotoxicidade utilizam-se extratos dos materiais a serem testados em contato com uma cultura de células de mamíferos, em microplacas para cultura celular, de 96 poços, e a avaliação da citotoxicidade pode ser realizada utilizando-se o método de incorporação do corante vital vermelho neutro. O ensaio de incorporação do vermelho neutro é um teste *in vitro* eficaz, de baixo custo, reprodutível e quantitativo para selecionar substâncias potencialmente tóxicas. Está baseado no fato de que o vermelho neutro é um corante solúvel em água e que passa através da membrana plasmática e se concentra nos lisossomas de células vivas onde se fixa por ligações eletrostáticas nos sítios aniônicos da matriz lisossoma. Muitas substâncias danificam as membranas celulares e lisossomais resultando no decréscimo de captura e ligação do vermelho neutro. Portanto é possível distinguir entre células vivas e mortas pela medida da intensidade de cor final (Avaliação da Citotoxicidade de Biocerâmicas Desenvolvidas para uso em Sistemas de Implantes (DAGUANOL, SANTOS, ROGER)).

Neste ensaio temos vários resultados, aonde é dada a morte celular programada que é definida como apoptose ou morte celular, é um tipo de “autodestruição celular”, requer energia e síntese proteica para a sua execução. Relacionado com a homeostase na regulação fisiológica do tamanho dos tecidos, exercendo um papel oposto ao da mitose. Fisiologicamente falando, o suicídio celular ocorre no desenvolvimento embrionário, na organogênese, na renovação de células epiteliais e hematopoiéticas, na involução cíclica dos órgãos reprodutivos da mulher, na atrofia induzida pela remoção de fatores de crescimentos ou hormônios, na involução de alguns órgãos e ainda na regressão de tumores. Portanto consiste em um tipo de morte programada, desejável e necessária que participa na formação dos órgãos e que persiste em alguns sistemas adultos como a pele e o sistema imunológico. A necrose difere da apoptose por representar um fenômeno degenerativo irreversível, causado por agressão intensa. Trata-se pois, da degradação progressiva das estruturas celulares sempre que existem agressões ambientais severas. É interessante salientar que o mesmo agente etiológico pode provocar tanto necrose quanto apoptose; sendo que a severidade da agressão parece ser o fator determinante do tipo de morte celular. Vários agentes etiológicos já foram confirmados como indutores de apoptose, entre eles diversas viroses, isquemia, hipertermia e várias toxinas. Neste tipo de ensaio biológico foram utilizadas as células MG-63 osteoblásticas, células de osteosar como a de humano (*European Collection of cell cultures-ECCACC*), enriquecida com 10% de soro letal bovino inativado (SFB) e 1% de antibiótico (penicilina- streptomycin) (todos da Bioclon A,G) em estufa a 37°C E 5% de CO₂ e em trocas de meio de cultura a cada 2 dias.

4.3 TROMBORRESISTÊNCIA

A tromborresistência das superfícies dos materiais foi avaliada pelo método adaptado da cinética do tempo de coagulação. O sangue é coletado de um voluntário saudável, 0,5ml de sangue, sendo adicionado na superfície de cada material. Em um tempo predeterminado, de 5,10,20,30,40,50 e 60 min, os materiais transferidos para placas de Petri contendo 20ml de PBS pH 7,4 e incubou-se durante 5 min. As células vermelhas do sangue, que não foram aderidas na superfície do material, hemolisadas e a hemoglobina livre foram dispersas na água. A concentração de hemoglobina livre em água foi espectro fotometricamente medida por monitoramento da absorbância a 540 nm. Os valores de absorbância foram representados graficamente em função do tempo de contato com o sangue. O valor médio é calculado, pela soma de 3 medidas.

4.4 ADSORÇÃO DE PROTEÍNAS

A adsorção de proteínas de um fluido biológico em uma superfície sólida é um problema de interesse em vários processos biológicos, médicos e tecnológicos. Este fenômeno é um dos primeiros eventos que ocorre quando materiais sintéticos são colocados em contato com um sistema biológico. Em menos de 1 segundo após o contato do material sintético, proteínas, são observadas nas superfícies do mesmo. As células entram em contato com a camada de proteína ao invés da superfície do biomaterial. Em questão de minutos uma monocamada de proteína adsorve na maioria das superfícies. Portanto, o desempenho desses materiais dependerá primeiro da camada de proteína adsorvida, pois essa camada de proteína interage diretamente com os componentes do sistema biológico. As células entram em contato com a camada de proteína ao invés da superfície do biomaterial. Como essas células respondem especificamente a proteínas, a formação do filme interfacial de proteína pode ser o evento que controla posteriores biorreatores a materiais sintéticos. A adsorção de proteínas em materiais sintéticos localizados na corrente sanguínea ocorre sob condições que são complexas, visto que o plasma é constituído por uma variedade de proteínas diferentes. Cada proteína está presente no plasma em uma concentração característica.

4.5 ADSORÇÃO DE PLAQUETAS

Para esse estudo, o sangue é coletado de doadores saudáveis de acordo com a declaração Helsinki e aprovado pelo comitê de ética local. A compatibilidade das formulações DGEBA com o sangue foi avaliada pelo ensaio de adesão plaquetária aberto-estático com sangue humano. O início do procedimento experimental, consistiu em mistura de solução de substâncias, obtendo com isso 5 gramas de amostra com a utilização de micro-onda.

4.6 PREPARO E MARCAÇÃO DO COMPLEXO ^{99m}Tc -YIG

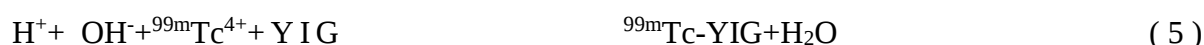
Inicialmente, foram pesadas 20mg das NPs de YIG:Al as quais foram dispersas em 10 ml de água ultrapura com auxílio de um ultrassom de alta frequência (CPX 500, Cole-Palmer Instruments, Vernon Hills, EUA), durante 30 minutos e em banho de gelo. A amostra preparada foi colocada no banho de ultrassom por 20 minutos para desaglomeração e logo após, o tubo foi deixado em repouso durante 10 minutos para a decantação das nanopartículas maiores. Para a radiomarcagem, uma alíquota de 100µl da amostra após a decantação foi colocada em um frasco. Foram adicionados 200µl da solução de cloreto estânico em HCl 0,25M (1mg/l). O pH foi ajustado para 7,0 com solução de hidróxido de sódio 1,0M. O frasco foi lacrado e realizou-se vácuo. Em seguida, foram adicionados 100µL de pertecnetato de sódio ($^{99m}\text{TcO}_4^-$). A mistura reagente foi mantida em temperatura ambiente por 15 min. O conteúdo foi transferido para um tubo Eppendorf®, o frasco foi lavado com 500µl de cloreto de sódio (NaCl 0,9% p/v) e, em seguida, centrifugado a 10000 rpm/min durante 10 min, para purificação da amostra. O sobrenadante foi separado do sólido formado, coletado e transferido para outro tubo Eppendorf®. Foram adicionados 500µl de salina no tubo Eppendorf®, contendo o sólido, o qual foi levado ao banho de ultrassom para completa ressuspensão da amostra. As reações envolvidas no preparo do complexo ^{99m}Tc -YIG-Al estão descritas a seguir, (equações 4 e 5).

4.6.1 Reação de complexação

Etapa I:



Etapa II:



4.6.2 Pureza radioquímica

Para a determinação do rendimento da marcação, foi utilizado o método de cromatografia de camada delgada (CCD). Uma pequena alíquota da suspensão preparada, conforme descrito no item anterior, foi aplicada a 1cm da base da placa cromatográfica de papel Whatman® 3 (fase estacionária) e arrastada pela fase móvel (metiletilcetona) para determinação de tecnécio livre ($^{99\text{m}}\text{TcO}^{4-}$). O óxido de tecnécio ($^{99\text{m}}\text{TcO}_2$) foi removido da preparação por centrifugação, em 10.000 x g por 10 minutos. Após secagem, as fitas foram cortadas na metade e a porcentagem da pureza foi obtida por meio do cálculo de porcentagem de impureza radioquímica (equações 6 e 7). A radioatividade presente nas tiras de cromatografia foi determinada por um contador gama (Wallac Wizard 1470-020 Gamma Counter, Perkins Elmer Inc., Waltham, Massachusetts, EUA).

$$\%^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- = \frac{\text{Radioatividade da região superior da tira de papel}}{\text{Radioatividade da região inferior da tira de papel}} \times 100 \quad (6)$$

$$\%^{99\text{m}}\text{TcO}_2 = \text{Radioatividade sobrenadante} - \%^{99\text{m}}\text{TcO}_4^- \quad (7)$$

Para a determinação da pureza radioquímica foi calculado o teor de $^{99\text{m}}\text{TcO}^{4-}$ formado após a marcação e, o teor de $^{99\text{m}}\text{TcO}_2$, após o processo de centrifugação, utilizando as Equações 6 e 7.

4.6.3 Estabilidade da radiomarcção em plasma in vitro

Para obtenção do plasma, foi coletado um volume (aproximadamente 1mL) de sangue de camundongos Balb/C sadios e colocado em um tubo Eppendorf® contendo anticoagulante. Os tubos foram centrifugados a 10.000 x g por 10 min para que houvesse a separação do plasma dos demais elementos sanguíneos. Para cada 1mL de plasma foram adicionados 100 µL da amostra contendo ^{99m}Tc -YIG. A amostra foi mantida sob agitação, a 37°C. Foram retiradas alíquotas nos tempos de 1, 2, 4, 6 e 24 horas e aplicadas na placa de CCD, para avaliação da pureza radioquímica, conforme descrito anteriormente.

4.6.4 Estudos em animais

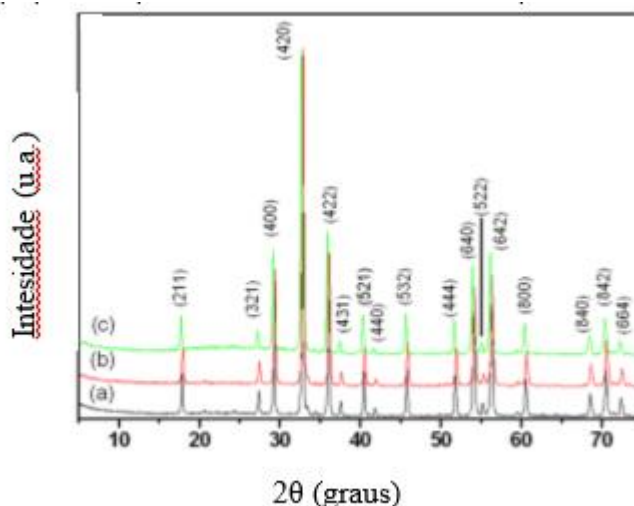
Todos os experimentos realizados em animais foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da UFMG (CEUA). Foram utilizados camundongos BALB/c fêmeas, com peso corpóreo entre 20 a 25g, adquiridos e mantidos no biotério da Faculdade de Farmácia (FaFar) da UFMG, com livre acesso à água e comida, sob ciclo claro-escuro de 12 h (início às 7:00 h) e temperatura controlada ($24 \pm 2^\circ\text{C}$).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 CARACTERIZAÇÃO PROSPECTIVA DAS NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS

Visando caracterizar a formação da estrutura cristalina tipo granada, a difratometria de raios X, foi realizada para nanopós de YIG modificados com Al variando-se o tempo de síntese no reator hidrotermal assistido por micro-ondas de 15, 30 e 60 minutos. O difratograma da Figura 31, para as amostras tratadas à temperatura de 140°C, mostra que houve a formação de fase cristalina para todos os tempos utilizados, 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. Logo, independentemente do tempo de cristalização todas as amostras obtidas são monofásicas. Pode-se observar que o padrão apresenta picos bem estreitos, isto indica que o material está bem organizado a longa distância interatômica.

Figura 31: DRX, par as amostras tratadas termicamente a 140°C, em tempos de (a) 15, (b) 30 e (c) 60 min, através do micro-onda hidrotermal, método de síntese.

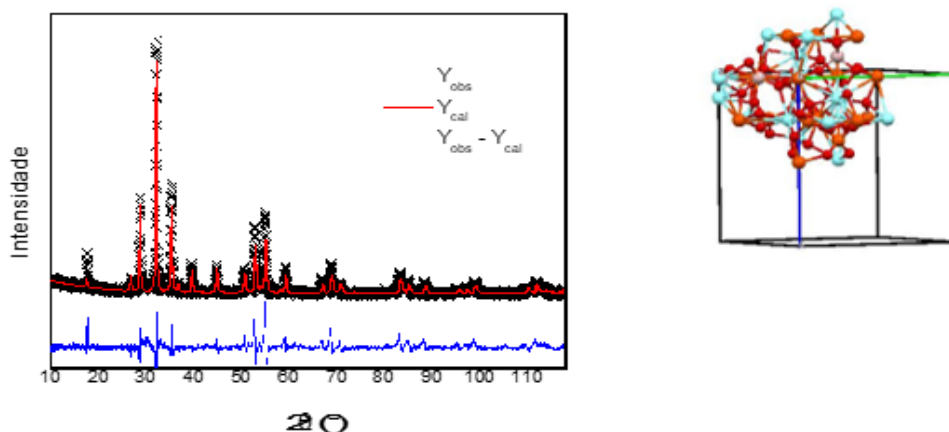


Fonte: Próprio autor.

Não foram identificadas fases secundárias embora o refinamento de Rietveld mostrou que existem alguns picos residuais devido as tensões geradas na cristalização da fase pelo microondas (MUSA, et al., 2018). Todos os picos da fase da ferrita de ítrio dopada com alumínio foram encontrados e indexados. Nota-se uma deficiência dos elementos, com exceção do ferro. O valor do parâmetro de rede é um pouco acima do apresentado para o YIG

dopado com Al, sendo que se esperava uma diminuição do parâmetro de rede com a adição do alumínio. Isto foi observado no material cuja composição está apresentada com menor concentração de alumínio. Esta divergência pode ser atribuída ao fato de que a técnica de refinamento tem suas limitações quando se trata de medidas quantitativas e, como mostra a Figura 32, existem alguns picos de baixa cristalinidade. A baixa quantidade de alumínio presente na amostra refinada pode ter impacto na temperatura de Curie do sistema. Em relação a estrutura e o grupo espacial, estes eram esperados para estrutura do tipo granada. A estrutura obtida está demonstrada no canto direito da Figura 32.

Figura 32: Padrão obtido por meio do Refinamento Rietveld para a amostra de ferrita de ítrio dopado com alumínio obtida pelo método HAM. Ao lado observa-se uma representação da célula unitária obtida também com o refinamento. Os átomos azuis são de ítrio, laranja são ferro, os beges alumínio e, os vermelhos são oxigênio, conforme figura abaixo.



Fonte: Próprio autor.

O tamanho do cristalito foi determinado utilizando a equação de Debye Scherrer a qual mostra a relação do tamanho do cristalito com o ângulo de difração (Θ), a largura da meia altura (β), fator de forma (k), comprimento de onda da radiação (equação 8). Na equação 9, utilizou-se para o cálculo do parâmetro de rede, a distância interplanar (d) e, os índices de miller ($h k l$). O tamanho de cristalito e o parâmetro de rede calculados foram 32 ± 5 e $1,22 \pm 0.02$ nm, respectivamente.:

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

$$A = d\sqrt{h^2 + k^2 + l^2} \quad (9)$$

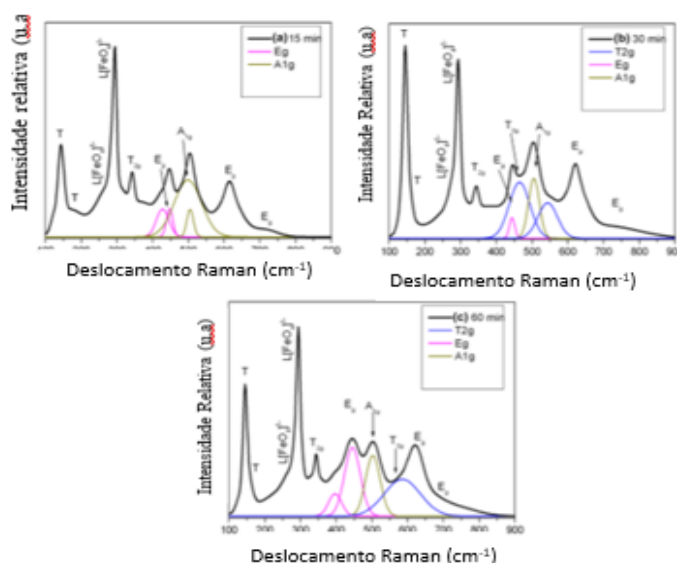
Tabela 6: Parâmetros estruturais encontrados por Refinamento Rietveld do material obtido pelo Método HAM.

Composição	Parâmetro de Rede	Volume da célula unitária	Estrutura	Grupo Espacial
$Y_{2,77}Fe_{3,92}Al_{1,11}O_{10,90}$	1,251 nm	1,956 nm ³	Cúbica	1a-3d

Fonte: Próprio autor.

O espectro Raman ilustrado na Figura 33, revela algumas mudanças evidentes na frequência de vibração de moléculas à medida que o tempo de cristalização aumenta. Nove modos associados a vibração interna do grupo molecular FeO_4 , foram evidenciados. Abaixo de 300 cm^{-1} , esses modos são caracterizados como translacional(T) de $Y^{3+}[FeO_6]^{9-}$ e os modos acima de 300 cm^{-1} são atribuídos aos modos vibracionais internos correspondentes a T_{2g} , E_g e A_{1g} . As principais diferenças nos espectros observados são evidenciadas entre $400\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ com uma redução na intensidade relativa desses modos em relação ao modo E_g da banda 620 cm^{-1} . Com o emprego da deconvolução gaussiana, evidenciou a sobreposição dos modos A_{1g} , E_g e T_{2g} . À medida que o tempo de cristalização aumenta os modos E_g e T_{2g} , são mais evidentes e o modo A_{1g} é suprimido. Com essa demonstração a estrutura da rede sofreu uma distorção em eixo simétrico em relação ao eixo A_{1g} , e houve uma flexão na rede cristalina distorcida na forma bidimensional (E_g) e tridimensional (T_{2g}). O maior tempo de cristalização proporciona maior energia, enfim causa anisotropia no crescimento estrutural, a curta distância causando certo grau de desordem na rede cristalina. Outro fato observado é o deslocamento dos íons alumínio no sítio do ferro à medida que o tempo de cristalização aumenta. No cristal YIG, existem 16 redes. Uma octaédrica com 6 íons de oxigênio coordenados e 24 redes tetraédrica, cada uma com 4 íons de oxigênio coordenados. O deslocamento de íons Fe^{3+} pode ocorrer, em qualquer dessas redes. Como os modos vibracionais induzidos por Al^{3+} , geram intensidades de modo mais alto, sinais espectrais remanescentes podem, portanto, ser atribuídos aquela rede nas quais 6 íons Al^{3+} ainda não estão deslocados. O ligeiro aumento de magnitude do modo translacional para a amostra cristalizada a 30 minutos indica que os íons Fe coexistem em dois sítios na rede da estrutura granada conforme posteriormente observado por espectroscopia Mossbauer.

Figura 33: Espectros Raman de pós de YIG-Al sintetizados a 140°C por: (a) 15, (b) 30 e (c) 60 min.

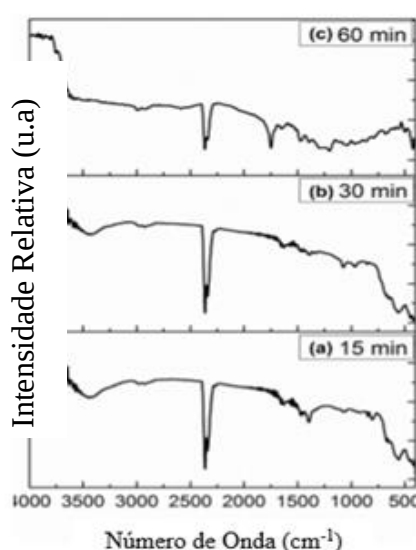


Fonte: Próprio autor.

O espectro de infravermelho (FT-IR), ilustrado na Figura 34, refere-se as bandas de absorção para todos os tempos de cristalização. A banda larga a 3000-3600 cm^{-1} é o resultado do alongamento antissimétrico e simétrico dos grupos de ligação H_2O e OH^{-1} , enquanto uma banda a 1630 cm^{-1} corresponde às vibrações de flexão de H_2O . Especificamente, bandas de absorção fortes a 400-600 cm^{-1} são atribuídas à vibração de estiramento e flexão da ligação Fe-O que é característica dos grupos octaédricos de FeO_6 . A formação de uma estrutura cristalina pode ser confirmada pela presença da banda de metal-oxigênio. A água residual e os grupos hidroxí são usualmente detectados nas amostras cultivadas e é necessário tratamento térmico adicional para a sua eliminação (pela evaporação, por exemplo). É bem conhecido que a hidroxilação de íons metálicos e a desprotonação podem ser aceleradas aumentando a temperatura ou a pressão da solução. No processamento de microondas hidrotermal, a radiação eletromagnética de alta frequência interage com o dipolo permanente do líquido (H_2O) que inicia o aquecimento rápido a partir da rotação molecular resultante, e dipolos permanentes ou induzidos na fase dispersa causam aquecimento rápido das partículas, o que resulta em uma temperatura de reação superior à temperatura de superaquecimento localizada no líquido envolvente. Das duas bandas, a banda de alta frequência (ν_1) é atribuída à ligação tetraédrica metal-oxigênio e a segunda frequência (ν_2) à ligação octaédrica metal-oxigênio correspondente a: (1) vibração de alongamento $\text{Me}_\text{T}\text{-O-Me}_\text{O}$ 600-550 cm^{-1} (2) $\text{Me}_\text{O} \leftrightarrow \text{O}$ vibração de estiramento 450-385 cm^{-1} aqui O é oxigênio, Me_O é metal no sítio octaédrico e

Me_T no sítio tetraédrico. As bandas de absorção de metal-oxigênio (1) e (2) são pronunciadas para todas as estruturas de espinélio e essencialmente para ferritas, que também são vistas nestas amostras. Os dados espectrais de FT-IR revelam duas bandas entre $578\text{-}564\text{ cm}^{-1}$ e $472\text{-}443\text{ cm}^{-1}$ que estão de acordo com o valor relatado. Bandas características de traços de carbonato podem ser atribuídas à água adsorvida devido ao contato da amostra com o ambiente próximo de 1500 cm^{-1} conforme (Figura 34).

Figura 34: FT-IR Infravermelho- Espectros de pós de YIG-Al sintetizados a 140°C por: (a) 15, (b) 30 e (c) 60 min.

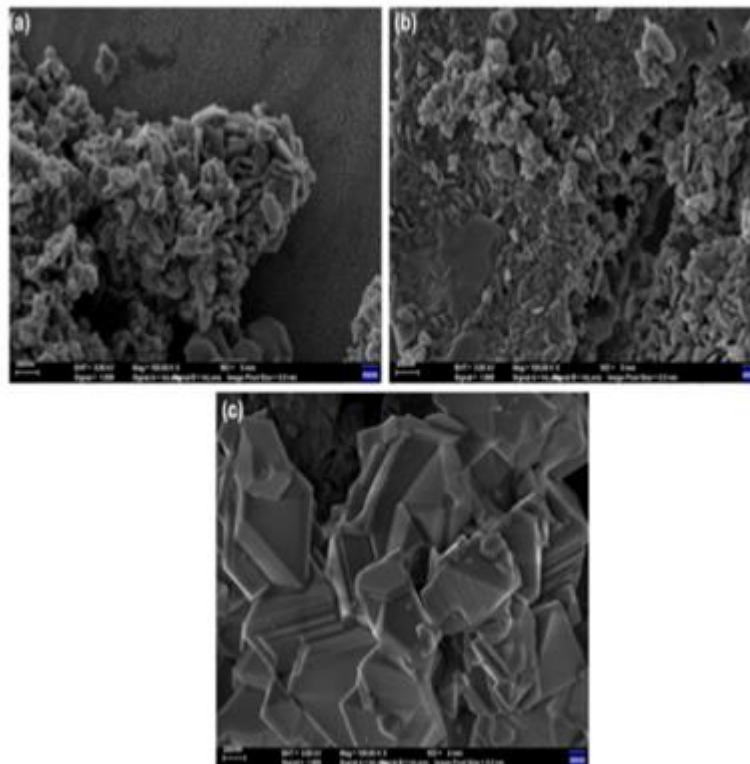


Fonte: Próprio autor.

Foi avaliado a morfologia das partículas utilizando Micrografia Eletrônica de Varredura, (FEG-SEM) conforme ilustra a Figura 35. As amostras preparadas através da síntese hidrotérmica de micro-ondas, com diferentes tempos de cristalização a 15, 30 e 60 min revelam que com o aumento do tempo no reator não levou a partículas de forma irregular. Os tamanhos dos cristais aumentam com o tempo de síntese e, conseqüentemente, a energia de superfície dos cristais. O tamanho das partículas varia de 20 a 60 nm com alguns aglomerados. Esses aglomerados surgem devido ao tratamento hidrotérmico em meio aquoso devido as forças de Van der Waals que agem nas partículas devido aos grupos OH. A morfologia das partículas ocorre na forma de placas. Durante a cristalização hidrotérmica, vários fatores influenciaram a formação de partículas como tempo de síntese, temperatura de cristalização. As condições de temperatura e pressão são mantidas durante o processo hidrotérmico não sendo observado uma segunda fase e, no entanto, o processo de dissolução e

cristalização continuou no fluído supersaturado, que o sistema auto estabiliza impedindo a formação de complexos iônicos e limitando o crescimento de cristalitos da estrutura granada a tamanhos nanométricos.

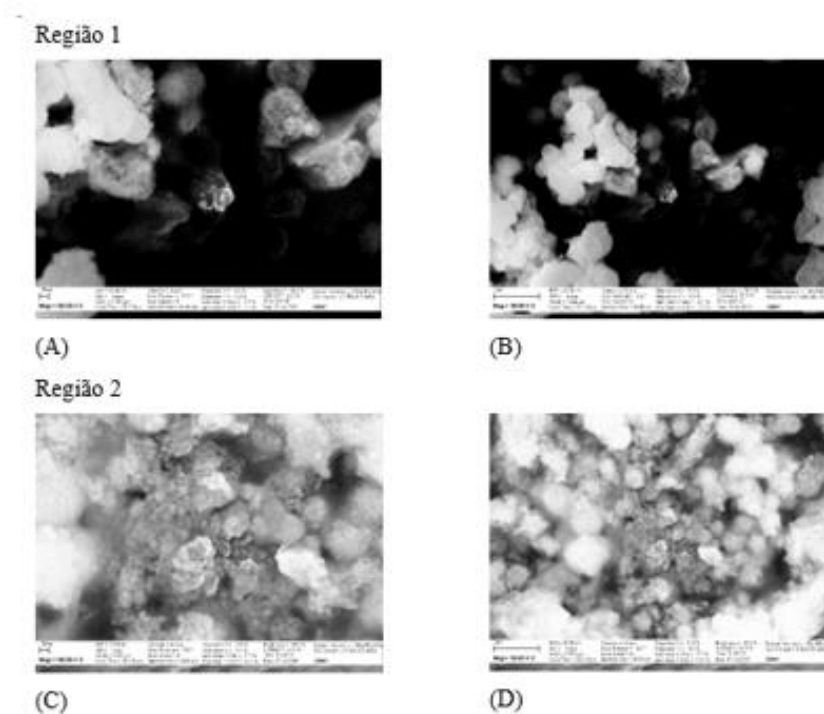
Figura 35: Micrografia Eletrônica de Varredura por emissão de campo (FEG-SEM) dos pós de YIG- Al sintetizados a 140°C por: (a) 15, (b) 30 e (c) 60 min.



Fonte: Próprio autor.

A Figura 36, mostra a micrografias do material obtido por 30 minutos em duas regiões distintas e com ampliações de 50.000 e 100.000 X. A micrografia é utilizada para determinar o tamanho médio de partículas e morfologia. Pode-se observar que algumas partículas apresentam forma circular, mas a morfologia não está muito clara devido ao alto nível de aglomerados. Na ampliação mais baixa, nota-se a formação de placas. Estes resultados são condizentes com os apresentados anteriormente para explicar a morfologia e aglomerados.

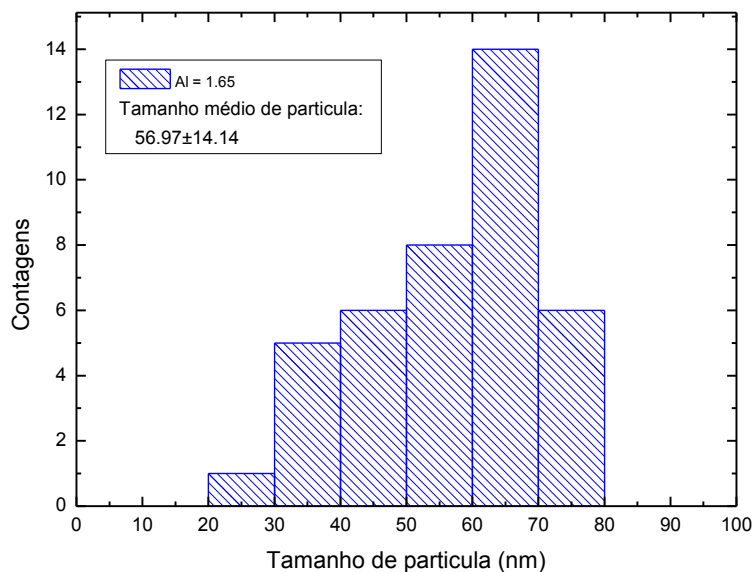
Figura 36: Micrografias da amostra YIG-Al com ampliações de (A) e (C) 100.000 X e (B) e (D) 50.000 X, em duas regiões diferentes.



Fonte: Próprio autor.

A distribuição do tamanho de partículas para a amostra em questão está representada na Figura 37. O tamanho médio das partículas é de 57 ± 14 nm. É importante notar que o tamanho de partícula encontrado neste caso é próximo do valor apresentado na literatura, e que estes valores são, aproximadamente, o dobro do tamanho de cristalito calculado a partir dos dados de raios X, isto significa que uma partícula é um aglomerado de cristalitos.

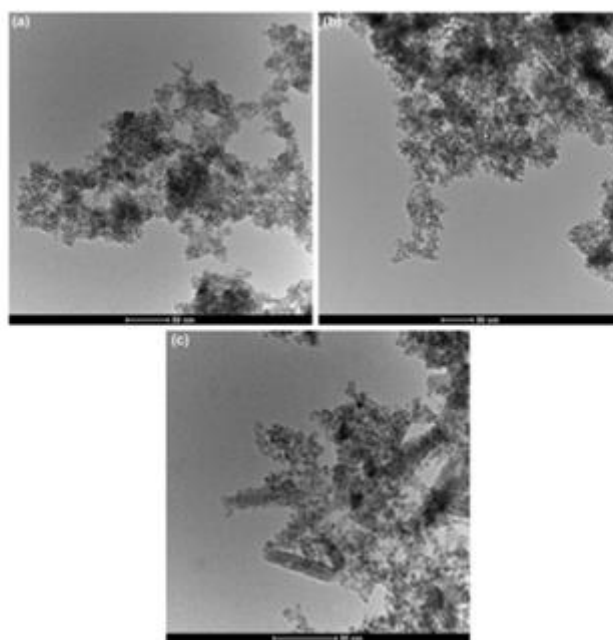
Figura 37: Distribuição do tamanho médio das partículas no HAM a 30 minutos.



Fonte: Próprio autor.

As imagens de microscopia eletrônica de transmissão (MET), foram utilizadas para avaliar a forma e o tamanho das partículas cristalinas de YIG-Al para os tempos de 15, 30, e 60 min no reator de micro-ondas. Nota-se que as cerâmicas obtidas são compostas de partículas de forma regulares, sendo que a morfologia é semelhante para todas os tempos de síntese. Nestas micrografias, são observadas nanopartículas com dimensões que variam de 40 a 70 nm. Conclui-se que com estes resultados que, as nanopartículas são cristalinas e consistentes com os resultados de difração de raios-x, levando a afirmar que não existe qualquer estado intermediário entre o amorfo e o cristalino. O pequeno tamanho das partículas sintetizadas em um menor tempo de síntese pode ser explicado da seguinte forma: muitos núcleos são formados na solução no início da reação, prossegue em uma solução muito diluída, não há reagente suficiente para o crescimento das partículas e como consequência, as partículas não crescem além de 40 nm. À medida que o tempo de síntese, chega a 60 min, os grandes aglomerados desaparecem e se tornam menores e isométricos, assim o tamanho de partículas máximo, aumentou o valor para 70 nm conforme a Figura 38.

Figura 38: Micrografia eletrônica de transmissão de pós de YIG-Al sintetizados a 140°C por:
(a) 15, (b) 30 e (c) 60 min.

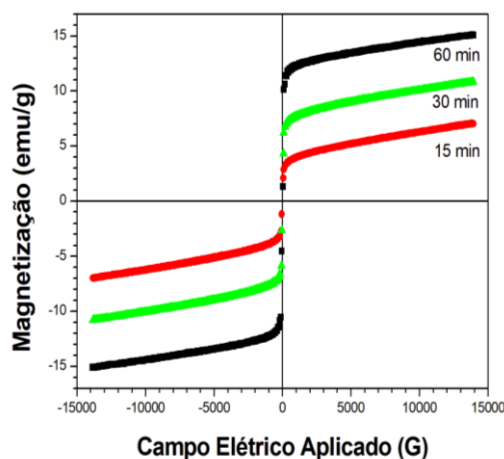


Fonte: Próprio autor.

A histerese magnética M-H medida a temperatura ambiente para as nanopartículas cristalizadas em diferentes tempos de síntese, estão ilustradas na Figura 39. As amostras apresentaram “loops” de saturação independente do tempo de cristalização. O comportamento da curva magnética sugere que a distribuição do Al e Fe na rede em diferentes concentrações podem estar atribuídas à diferença na morfologia, densidade de defeitos e composição de fase. Inicialmente, os íons Fe^{3+} ocupam o tetraedro (d) e o octaedro (a), sítios antiferromagnéticos, por conseguinte, o momento magnético é uma resposta à interação negativa na supertroca dos íons Fe^{3+} nos sítios a e d. No início da dopagem, os íons Al^{3+} substituem de preferência os íons Fe^{3+} no sítio d, em pequenas quantidades, e tendem a ocupar o octaedro quando a concentração de íons Al^{3+} aumenta. Os íons Fe^{3+} são substituídos pelos íons não magnéticos Al^{3+} nos sítios (d) e (a) e a interação da supertroca dos íons de ferro na rede são reduzidas, consequentemente reduzindo a magnetização, pela baixa relação Fe/Al. Como é bem conhecido, o sítio tetraédrico é menor do que o sítio octaédrico, logo, o íon menor persistentemente procura uma menor local. No entanto, menos energia é convertida em calor como a diminuição da relação Fe/Al, uma vez que a magnetização de saturação da magnetização é proporcional à presença de íons Fe^{3+} no composto. O comportamento magnético para maiores tempos de síntese pode estar relacionado ao pequeno volume do

crystal e ao efeito do alto campo interno das amostras. O 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 duplamente ionizadas e aprisionamento dos elétrons próximos das interfaces entre partículas. Embora a magnetização remanescente seja maior para os pós cristalizados a 60 minutos, o elevado tempo no micro-ondas (60 minutos) pode com o tempo causar danos ao magnetron o que pode acarretar no mal funcionamento do sistema de síntese. Portanto, 30 minutos mostra-se como promissor para obtenção desta fase complexa.

Figura 39: Curvas de M de YIG-Al sintetizadas a 140°C através do método de síntese hidrotérmica de micro-onda com tempos de cristalização de 15 (a) 30 (b) e (c) 60 min.

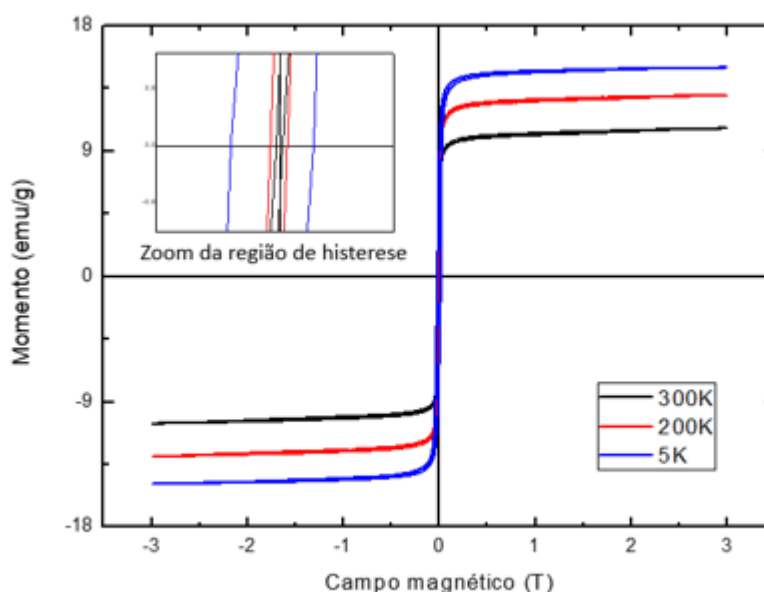


Fonte: Próprio autor.

Curvas de histerese magnética em diferentes temperaturas (5K, 10K, 25K, 50K, 100K, 150K, 200K, 250K, 300K) foram medidas para a amostra cristalizada a 30 minutos. Na Figura 40, as curvas de histerese nas temperaturas de 300K, 200K e 5K, estão representadas. Essas três temperaturas resumem as principais diferenças que ocorrem quando há alteração na temperatura. A 5K, uma histerese aberta é observada para a amostra, mas muito pequena. O campo coercitivo ($\mu_0 H_C$) é 18 mT, mas quando a temperatura é aumentada o campo coercitivo se torna menor, chegando a 1 mT quando o ensaio foi feito a 300 K. Por esta razão, este material pode ser chamado de levemente magnético. Quando um campo magnético é aplicado até a saturação de magnetização e então, retorna para um campo nulo, a magnetização não é completamente cancelada, então existe uma magnetização remanescente. O campo coercitivo é aplicado na direção oposta para anular esta magnetização residual, tornando-se zero. Dessa

forma, um campo coercitivo estreito significa que este processo é facilitado. Coercitividades pequenas podem ser vantajosas para aplicações como módulo de mudança de fase (HUANG C.C. et al 2014). A magnetização remanescente (M_r) encontrada foi de 1,08 emu/g. Como descrito por Musa (2018), quando o conteúdo de alumínio na amostra é aumentando a M_r diminui, até que com Al = 1,8, a estrutura granada se torna paramagnética. Isto é um efeito da substituição de íons de Fe^{3+} por íons de Al^{3+} , os quais possuem M_r nula (MUSA, et al, 2018). A magnetização de saturação (M_s) encontrada foi de 10,60 emu/g. Esses valores são maiores do que esperados, considerando-se uma concentração de alumínio igual a 1,65, isto pode ser explicado por que, provavelmente, a concentração de alumínio real na amostra é menor do que os valores calculados na síntese. Esperam-se menores valores de magnetização de saturação quanto mais íons Al^{3+} estão presentes na amostra, devido a sua natureza paramagnética que reduz a interação de super troca entre os sítios a- e d- do material (ANUPAMA, et al, 2017)(MUSA, et al, 2018).

Figura 40: Curvas de histerese magnética de nanopartículas de YIG-Al nas temperaturas de 300 K, 200 K e 5 K, como inset está o zoom da região de histerese.

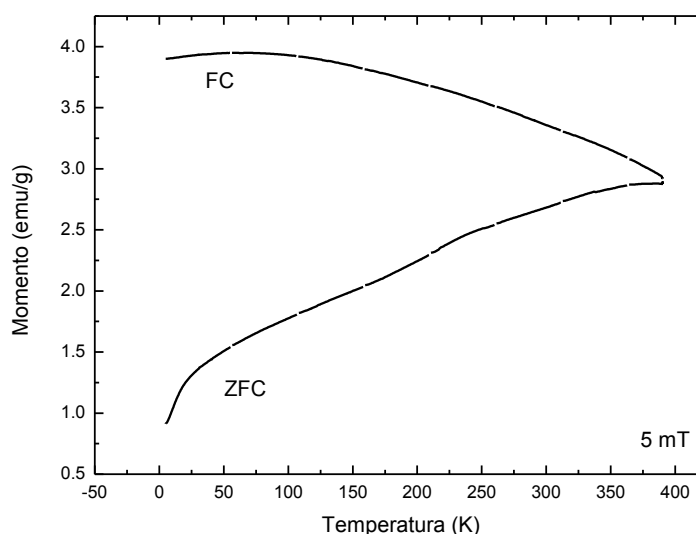


Fonte: Próprio autor.

A relação entre a magnetização e a temperatura depois do resfriamento a campo nulo e depois do resfriamento a um campo aplicado está mostrado na Figura 41. Esse formato da curva ZFC/FC pode ser associado a um comportamento ferromagnético, o qual também foi observado na curva de histerese. Também, pode-se notar que a temperatura de Curie é maior

do que 400 K. É conhecido que para a ferrita de ítrio pura, a temperatura de Curie é de aproximadamente 555 K (GRASSET, MORNET) por isso, assume-se que a curva iria colapsar caso a temperatura fosse aumentada. Com a diminuição da temperatura, a magnetização na parte FC (M_{FC}) aumenta consideravelmente, enquanto a magnetização na parte ZFC (M_{FC}) diminui com uma taxa menor. Na temperatura de 390 K, a irreversibilidade começa a ser observada, pois nesse ponto $M_{ZFC} > M_{FC}$, e o máximo valor da M_{ZFC} é atingido.

Figura 41: Curva ZFC/FC a 5 mT para a amostra de ferrita de ítro dopada com alumínio.



Fonte: Próprio autor.

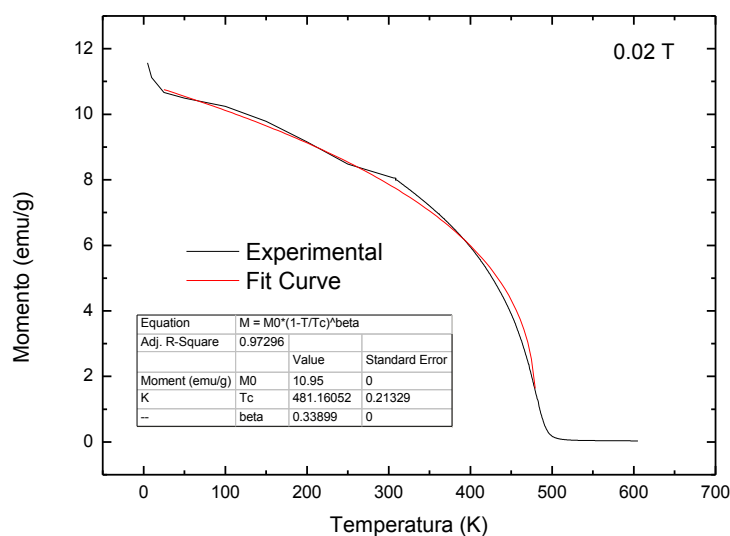
Transições de fase mudam as propriedades em um sistema termodinâmico e, isto acontece perto de uma região crítica. Essas transições de fase podem ser de primeira ou segunda ordem. Uma transição de primeira ordem, geralmente, está relacionada com o calor latente (fusão, evaporação), enquanto uma transição de segunda ordem, é uma transição de fase contínua (susceptibilidade, calor específico ou mudanças no comprimento). No segundo caso, o parâmetro de ordem tem um comportamento contínuo, até um ponto crítico, e pode-se observar que o fenômeno segue a lei de potências (MAGNETISM MATO -1-26). Um exemplo de transição de fase de segunda ordem é a transição do ferromagnetismo para o paramagnetismo, na qual aumentando-se a temperatura, em uma temperatura crítica o comportamento magnético é alterado (SCHOOL OF PHYSICAL SCIENCE): Neste caso, o parâmetro de ordem está relacionado com a magnetização espontânea. Esse parâmetro é uma quantidade adimensional e pode ser zero para a fase paramagnético ou não-nula para o comportamento ferromagnético. Esse fenômeno é descrito de acordo com a lei de potência, e

a teoria de campo médio. A lei de potência para uma transição de fase de segunda ordem é descrita na equação 10, abaixo (MAGNETISM -MATO -1-26):

$$M(T)_{T \rightarrow T_c} \approx M_0 \beta \quad (10)$$

Na qual, M é magnetização, T é temperatura, T_c é temperatura crítica, e β é o expoente crítico. O expoente crítico é um fator importante para o estudo da transição de fase porque representa um valor universal, ou seja, que não é dependente de detalhes microscópicos. Na qual, M é magnetização, T é temperatura, T_c é temperatura crítica, e β é o expoente crítico. O expoente crítico é um fator importante para o estudo da transição de fase porque representa um valor universal, ou seja, que não é dependente de detalhes microscópicos (MAGNETISM-MATO 1-26). A lei de potência apresentada na equação foi usada para ajustar a curva Magnetização vs. Temperatura obtida, esta curva está representada na Figura 42. A partir do ajuste foi possível encontrar a temperatura de Curie (T_c) da amostra, que é igual a $(481,16 \pm 0,21)$ K. Quanto maior o conteúdo de alumínio na amostra, é esperado uma menor T_c , assim como a magnetização. Por isso, dependendo da aplicação desejada pode-se utilizar uma quantidade de alumínio para alcançar a T_c ideal. Quando cátions não magnéticos são introduzidos em um sistema magnético, a constante de troca entre os cátions nos sítios (J) é reduzida, então o número de interações magnéticas principais por íons magnético diminui. Contudo, para a composição com a concentração de alumínio (x) dentro de $1,5 < x < 1,8$ é esperado que a T_c seja próxima a temperatura ambiente (GRASSET F. et al 2010) (ORTEGA, RAMIREZ, et al, 2014). Para uma composição com $x = 2,5$, foi reportado que a T_c era igual a 110 K. O valor obtido de T_c para a amostra neste trabalho mostra que, menos alumínio do que o necessário para chegar-se a temperatura ambiente foi fornecido, esperava-se a atingir uma composição de YIG-Al, mas o valor de T_c obtido indica que a quantidade de alumínio na amostra deve ser no máximo $x = 0,5$, (GRASSET F. et al 2001) a qual estaria de acordo com a composição encontrada pela análise de EDX, pois convertendo-se 1,7 at-% em porcentagem atômica para número de mols, chegamos a $x = 0,34$ mol.

Figura 42: Curva de Magnetização vs. Temperatura utilizada para o cálculo da temperatura de Curie.

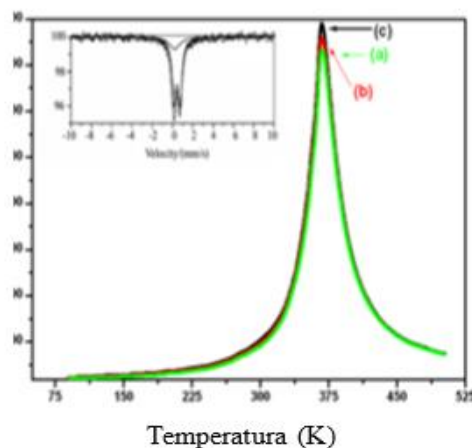


Fonte: Próprio autor.

A dependência da temperatura da permissividade dielétrica é mostrada na Figura 43. As permissividades medidas a 10 kHz são 14300, 11600 e 4660, respectivamente. As transições de fase ocorrem em torno de 53, 47 e 37 °C. Uma transição de fase estrutural corresponde ao estado de transição não polar para o estado polar a T_e . A permissividade dielétrica aumenta gradualmente com um aumento na temperatura acima da temperatura de transição (T_c) ou ponto Curie e então diminui. Além disso, a permissividade dielétrica máxima e a temperatura máxima correspondente (T_m), dependem do tempo. A magnitude da permissividade dielétrica diminui para os tempos de 15, 30 e 60 min respectivamente, e a T_c decai, indicando que a polarização dielétrica é um tipo de relaxação natural. A região em torno do pico dielétrico é ampla devido a uma desordem no arranjo dos cátions em um ou mais sítios cristalográficos da estrutura. A redução da permissividade dielétrica indica que íons Al^{3+} migram para os cristais YIG, eles preenchem gradualmente os tetraedros e octaedros e substituem o Fe^{3+} como íon central. O aumento da organização reflete em maior quantidade de alumínio conduzindo a menor temperatura de Curie. Portanto, no estudo do tempo de sinterização, valores de T_c estão próximos a temperatura ambiente. O pequeno desvio comprado a medida realizada na curva da Figura 44 pode estar relacionado a diferença no tamanho de partícula do material na forma de pós ou na forma de bulk, como determinado por espectroscopia dielétrica. Os espectros de Mossbauer da granada estudada obtidos em 30 min são mostrados como inset.

Os resultados indicam que os íons Ferro se apresentam somente como Fe (III) devido a presença de doublets os quais foram reduzidos e são iguais em largura e intensidade.

Figura 43: Permissividade dos pós de YIG-Al, em função da temperatura a 140°C, obtida através de síntese hidrotermal de micro-ondas com tempos de imersão 15, 30 e 60 min. O espectro Mossbauer dos pós com o tempo de imersão de 30 min, atribuído a Fe^{3+} .



Fonte: Próprio autor.

5.2 RESULTADOS OBTIDOS NA SÍNTESE DO MATERIAL DE REVESTIMENTO

O material de revestimento base do DGEBA, foi caracterizado por Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (FTIR), Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC). Os ensaios biológicos realizados foram a tromborresistência, adsorção de proteínas, adesão de plaquetas, ensaios de citotoxicidade *in vitro* e viabilidade celular por microscopia de luz.

5.2.1 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros FTIR das amostras após a cura são mostrados na Figura 44. Nestes espectros aparecem as bandas de adsorção típicas divulgadas na literatura para o Éter Diglicidílico do Bisfenol A (DGEBA) ligado a compostos com grupos amina alifática (DONALD et al., 2009) como:

- a) Bandas de adsorção em 3390 cm^{-1} atribuídas à vibração do grupo hidroxila -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.
- b) Banda associada com o anel cicloalifático em 1451 cm^{-1} .
- c) Bandas de adsorção em 1605 , 1580 e 1508 cm^{-1} e 827 cm^{-1} atribuídas com o anel aromático e à substituição 1,4.
- d) Bandas de adsorção entre 1290 e 1450 cm^{-1} associadas aos grupos metilo e metileno.
- e) Bandas associadas ao grupo éter C-O-C em 1031 cm^{-1} .

Observa-se que não aparece a banda de adsorção em 915 cm^{-1} que corresponde à banda de vibração fundamental do grupo epóxi.

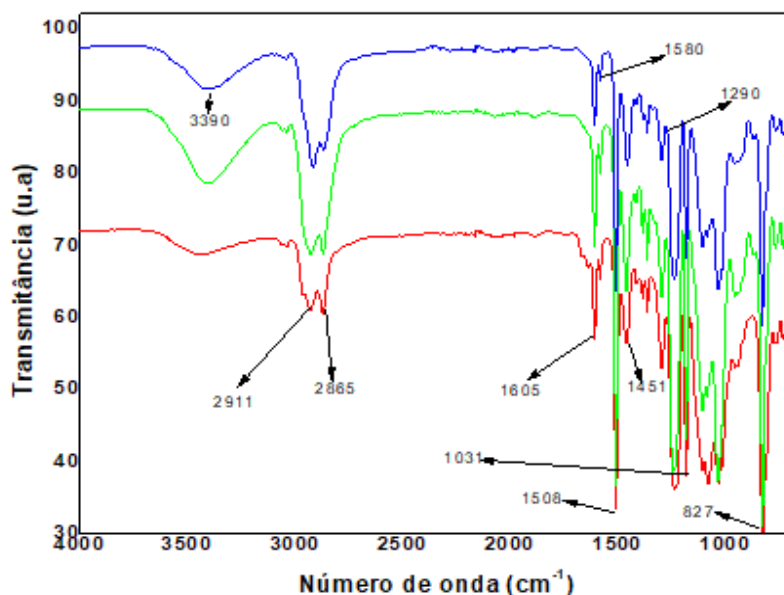
Os espectros FTIR sugerem que todas as formulações chegaram a uma alta conversão, e que não há diferenças significativas nas bandas de adsorção para os três materiais poliméricos. O resumo das principais atribuições das bandas de absorção para o DGEBA, conforme tabela 7.

Tabela 7: Resumo das principais atribuições das bandas de absorção para o DGEBA, ligado a compostos com grupos amina alifática.

Frequência vibracional (cm^{-1})	Atribuições
3390	Deformação angular do grupo -OH
2911-2865	Estiramento C-H do carbono SP^3
1451	Anel <u>cicloalifático</u>
1605-1508-827	Substituição 1,4 do anel aromático
1290-1450	Grupos metilo e metileno
1031	Ligação éter: C-O-C

Fonte: Próprio autor.

Figura 44: Espectros FTIR dos polímeros epóxi: DGEBA/3DCM (---), DGEBA/IPD (---) e DGEBA/4MPip (-----).



Fonte: Próprio autor.

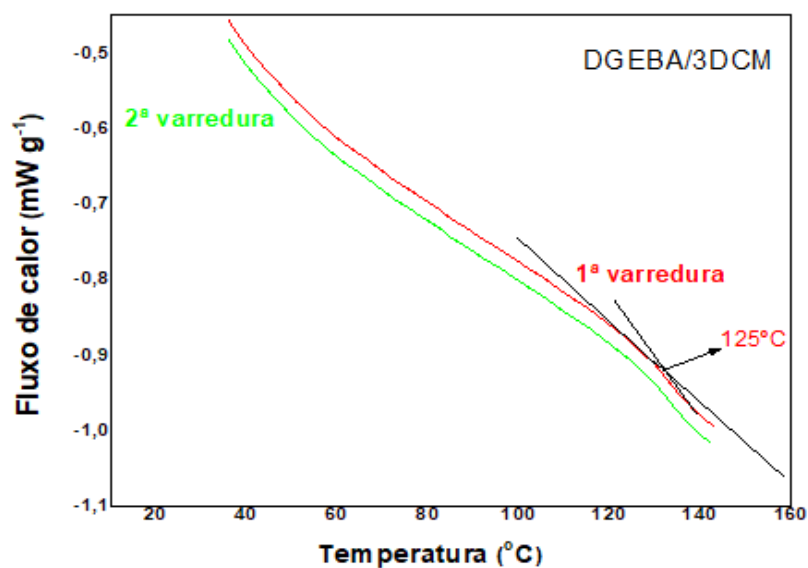
5.2.2 Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC)

Este ensaio consiste em medir a quantidade de energia necessária para estabelecer o equilíbrio térmico entre uma amostra e um material inerte de referência. É necessário varrer uma faixa de temperatura na qual se espera encontrar um fenômeno interesse que é a transição vítrea. A temperatura de transição vítrea T_g , é frequentemente expressa como a temperatura do movimento cooperativo das cadeias poliméricas é atingido, fazendo com que o material passe de sólido rígido para borrachoso. Isso permite que as cadeias deslizem umas sobre as outras quando uma força é aplicada. Antes do início da transição vítrea, a capacidade térmica do material varia linearmente; ao longo da faixa de temperatura em que ocorre a transição, varia de modo a formar uma curva; e após a transição, volta a variar linearmente, mas com coeficiente angular diferente. Neste contexto, a T_g é a temperatura que corresponde ao ponto de intersecção dos dois segmentos de reta. As curvas de DSC do material DGEBA/3DCM são apresentadas na Figura 45. Depois da primeira, e segunda varredura foi obtido o mesmo valor da temperatura vítrea de 125 °C, para a formulação DGEBA/3DCM. Resultados semelhantes foram encontrados para cada uma das outras formulações, e nenhum

calor residual (ΔH) foi observado. Esses resultados sugerem que a cura alcançada foi total, ou melhor, que a T_g do material alcançou seu valor máximo.

Os sistemas onde foi utilizado o agente de cura 3DCM e IPD apresentam maiores valores de T_g , devido ao fato de que estes promovem formação de redes poliméricas mais rígidas. Baixos valores de T_g refletem a baixa densidade de reticulação (J. P. PASCAULT, et. al., 2002), destes polímeros.

Figura 45: Curvas de DSC para o polímero DGEBA/3DCM após o programa de cura.



Fonte: Próprio autor.

A T_g obtida para os outros materiais estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8: Temperatura de transição vítrea dos materiais determinada por DSC, após o programa de cura.

Formulações epoxídicas	1ª varredura (T °C)	2ª varredura (T °C)
DGEBA/4MPip	55,5	55,3
DGEBA/IPD	100,2	100,3
DGEBA/3DCM	125,0	125,1

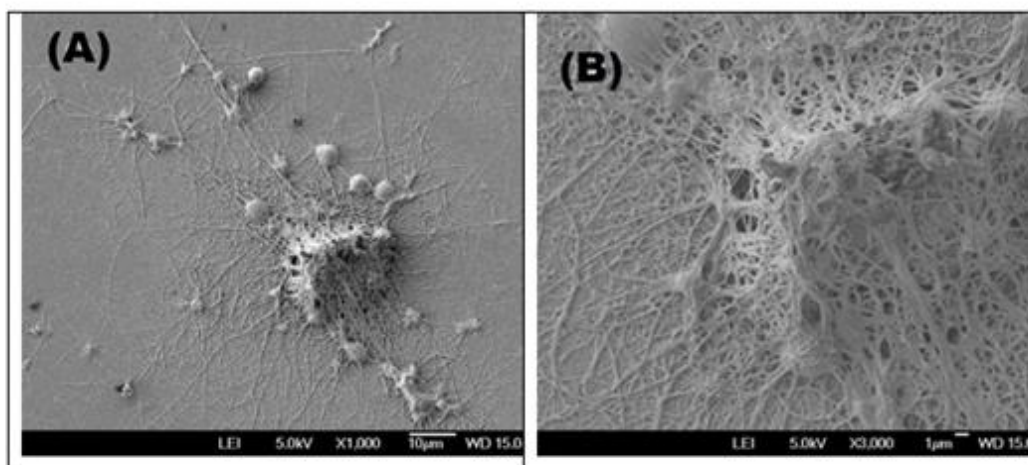
Fonte: Próprio autor.

5.3 ENSAIOS BIOLÓGICOS

5.3.1 Adesão de plaquetas e ativação pela microscopia eletrônica de varredura (MEV)

As morfologias das plaquetas observadas nas imagens obtidas por (MEV) usando ampliações de 1000x e 3000x são apresentadas nas Figuras 46 e 47. A superfície de vidro (Figura 46 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 (RUCKENSTEIN, et al., 1976; PACKHAM, et al., 1969).

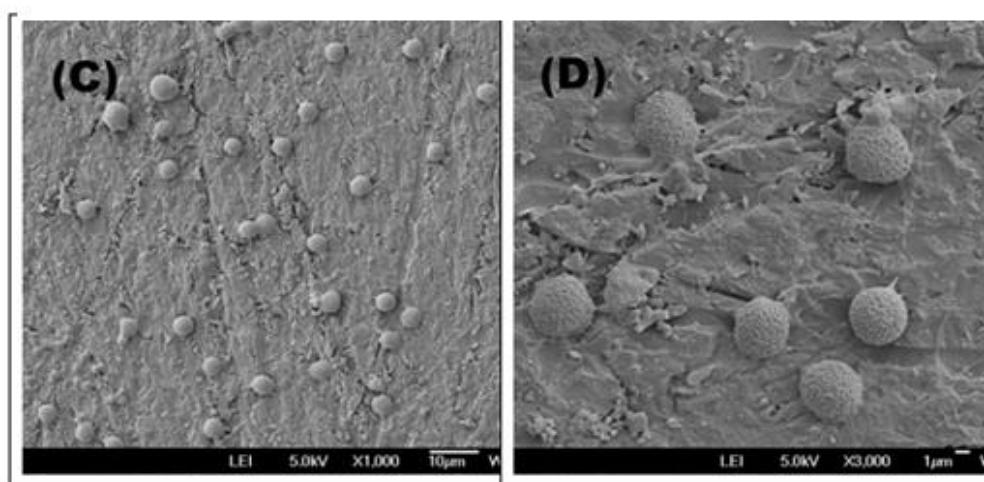
Figura 46: (A e B) Microscopia eletrônica de varredura do vidro depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue.



Fonte: Próprio autor.

A microscopia eletrônica de varredura da superfície do material DGEBA/IPD, após o contato com o sangue apresentou propriedades mais adequadas de hemocompatibilidade, considerando que exibe um maior número de plaquetas aderidas com morfologia arredondada, mostrado nas Figuras 47 (C e D).

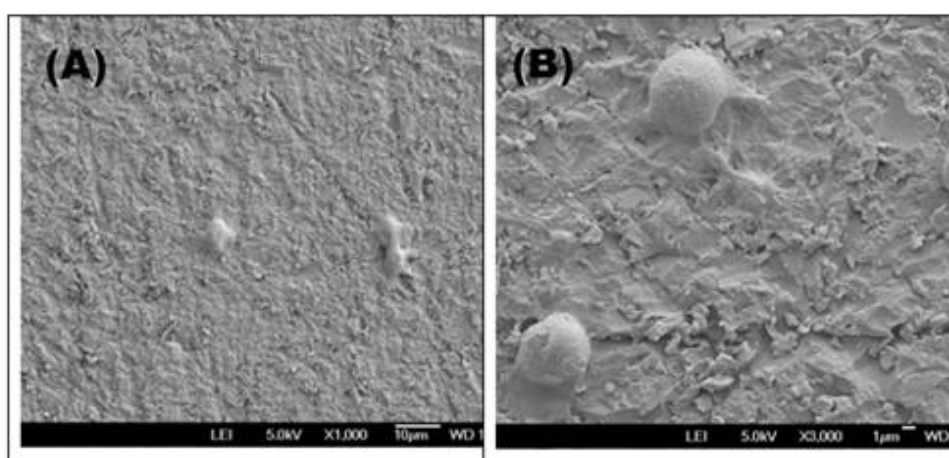
Figura 47: (C e D) Microscopia eletrônica de varredura das superfícies do polímero DGEBA/IPD depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue.



Fonte: Próprio autor.

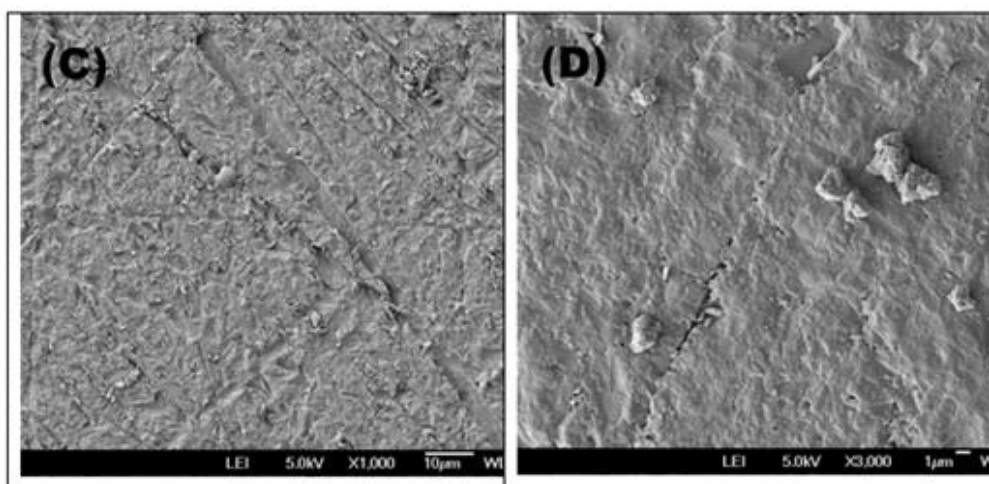
Nas superfícies dos materiais poliméricos DGEBA/3DCM (Figura 47 A e B) foi evidente um menor número de plaquetas aderidas também com morfologia arredondada, o que sugere em todos os materiais estudados as plaquetas foram menos ativadas. Pois antes da ativação, as plaquetas do sangue humano são discóides, e após a ativação, exibem uma progressão de morfologias de discóides para esféricas, e para dendríticas inteiramente espalhadas como relatado na literatura (ALLEN, et al 1979; ALVES,2003).

Figura 48: (A e B) Microscopia eletrônica de varredura das superfícies dos polímeros DGEBA/3DCM depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue.



Fonte: Próprio autor.

Figura 49: (C e D) Microscopia eletrônica de varredura das superfícies do polímero DGEBA/4MPip depois de um tempo de incubação de 180 s com o sangue.

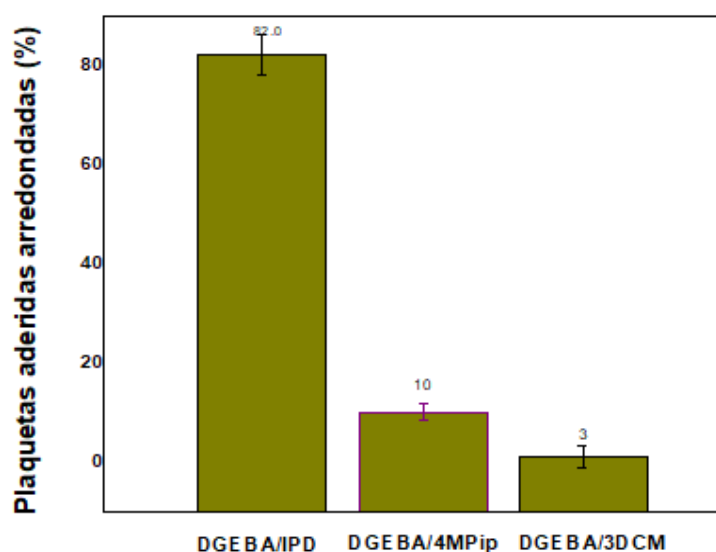


Fonte: Próprio autor.

Nas superfícies dos materiais poliméricos DGEBA/4MPip, (Figura 49 C e D) também se observa um menor número de plaquetas aderidas também com morfologia arredondada, sugerindo que também não houve ativação de plaquetas.

A Figura 50 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 (WEISENBERG, MOORADIAN, 2002). 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 de 82% para o material DGEBA/IPD, o que sugere que dos materiais estudados este apresenta a maior potencialidade de compatibilidade com o sangue.

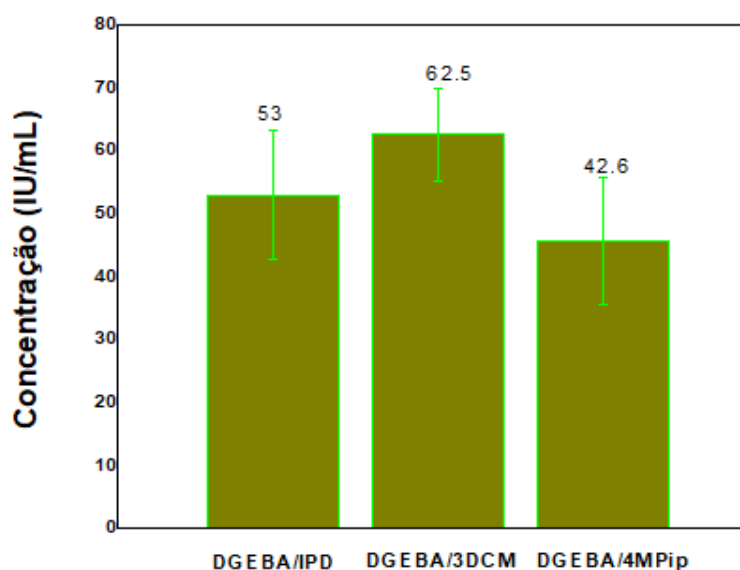
Figura 50: Porcentagem de plaquetas aderidas na superfície dos polímeros com morfologia arredondada depois do contato com o sangue.



Fonte: Próprio autor.

A adesão de plaquetas na superfície dos materiais conforme, Figura 51, foi também avaliada pela atividade do lactato desidrogenase (LDH) (TAMADA, KULIK, IKADA, 1995), com o objetivo de investigar o potencial das superfícies dos materiais poliméricos para capturar e ativar plaquetas, (teste feito por adesão celular) (Figura 51). Níveis elevados de LDH estão associados à adesão de plaquetas e agregados (BAGHERI-KHOULENJANI, MIRZADEH, 2012).

Figura 51: Adesão de plaquetas humanas nas superfícies dos polímeros, determinado pelo ensaio LDH.



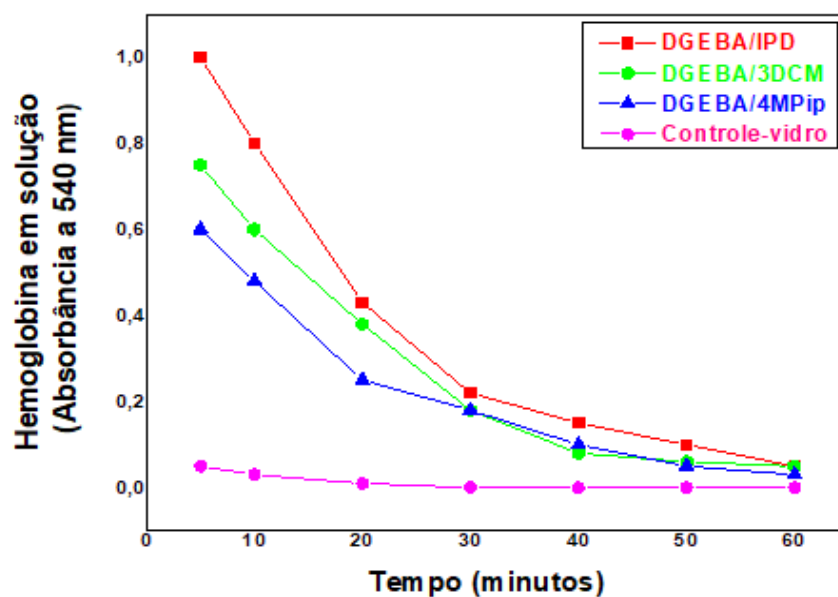
Fonte: Próprio autor.

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,(NAIR, 2009) e às características intrínsecas tais como; composição química, cristalinidade, hidrofobicidade e energia livre superficial.

5.3.2 Tromborresistência

A Figura 52 mostra o comportamento da coagulação do sangue para as superfícies dos polímeros e do vidro. A absorbância da solução de hemoglobina hemolisada diminui com o tempo, e quanto maior o valor de absorbância lida, maior a quantidade de hemoglobina na solução, indicando que menores quantidades de células vermelhas do sangue foram aderidas ao material, implicando em menor formação de trombos. Neste ensaio, o vidro foi utilizado como referência, uma vez que esta superfície é altamente trombogênica. A absorbância das superfícies dos materiais DGEBA/IPD e DGEBA/3DCM, resultam maiores que a absorbância da superfície do material DGEBA/4MPip, indicando que a coagulação destes dois materiais poliméricos resulta mais lenta e, portanto, estes materiais são menos trombogênicos.

Figura 52: Formação de trombos versus tempo nas superfícies dos materiais polímeros e o vidro.

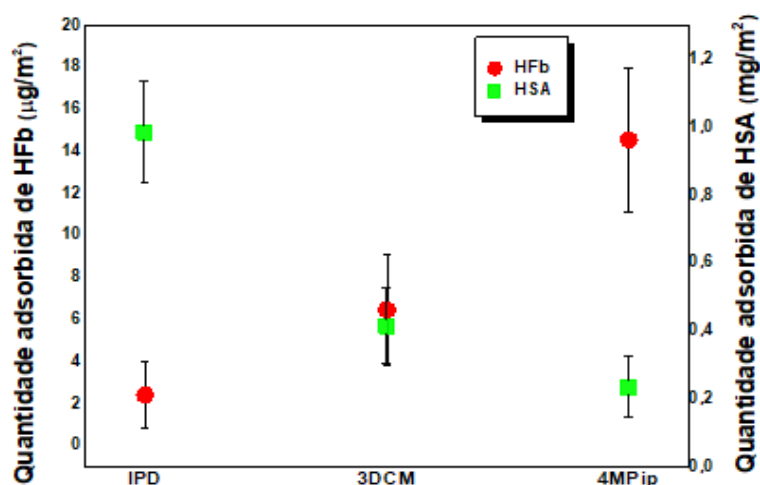


Fonte: Próprio autor.

5.3.3 Adsorção de proteínas

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). Os resultados são mostrados na Figura 53. 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 (RATNER, 2000; BRASH, 2000).

Figura 53: Quantidade de HSA e HFb adsorvida para os materiais DGEBA/IPD, DGEBA/3DCM e DGEBA/4MPip.



Fonte: Próprio autor.

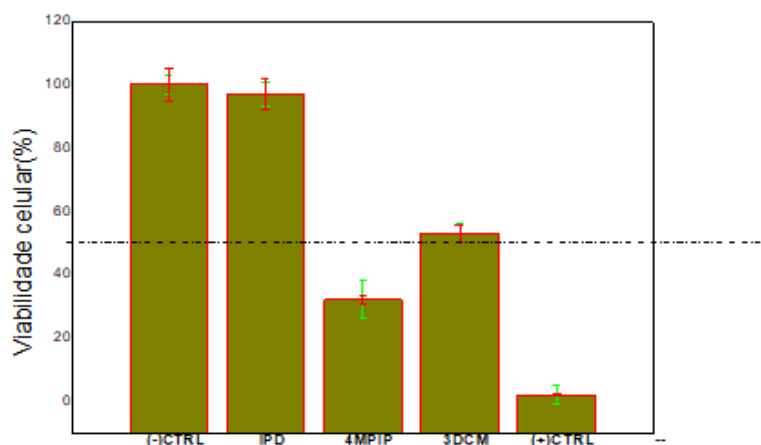
Na superfície do material DGEBA/IPD foi observada uma maior adsorção de HSA quando comparada à adsorção de HFb, o que sugere um comportamento não trombogênico (XU LI-CHONG, et al., 1999). A superfície do material DGEBA/3DCM mostrou também uma adsorção de HSA equivalente à adsorção de HFb, o que sugere 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. Nesse 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 (RATNER, 2000; WOLF, ANDWRAON, 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. Desde que a viabilidade celular da amostra de referência seja de 100%, a viabilidade superior a 80% foi atribuída à ausência de citotoxicidade, viabilidade entre 80% e 60% a uma ligeira citotoxicidade, viabilidade entre 60 e 50% a moderada citotoxicidade e se a sobrevivência celular for menor que 50%, a citotoxicidade da amostra foi designada como grave, conforme Figura 55.

6 ESTUDO DE CITOTOXICIDADE

O objetivo dos estudos de citotoxicidade realizados nesse estudo foi avaliar o potencial tóxico das NPs sintetizadas no reator microondas e encapsuladas no copolímero adequado. Células em processo de necrose apresentam permeabilidade celular alterada o que favorece a difusão do corante para o seu meio intracelular e consequentemente a maior taxa de ligação às aminas intracelulares de células em processo de morte celular do que de células viáveis impermeáveis. Células em processo de morte celular apresentam intensidade de fluorescência de 2-3 ordens de grandeza maior, em comparação às células viáveis. A interação das NPs com células dos diferentes tecidos de organismos vivos é diretamente influenciada pelas suas propriedades físicas e químicas, tais como, composição, estrutura cristalina, tamanho, carga superficial, propriedades elétricas, pKa, grau de ionização, dentro outras (NAJAFI-HAJIVAR et al. 2016). Uma vez presente na circulação sanguínea de mamíferos, essas NPs podem interagir com várias macromoléculas presentes no plasma sanguíneo, como proteínas plasmáticas, por exemplo, e também com macromoléculas constituintes das células, tais como receptores, DNA, dentre outros. Adicionalmente, a interação entre NPs e essas macromoléculas depende de fatores relacionados ao organismo, dentre os quais, espécie, fatores genéticos, fatores imunológicos, estado nutricional, sexo, estado hormonal, idade, massa corpórea, estado emocional, estado patológico (JOHNSTON et al. 2009). Dessa forma, os estudos de citotoxicidade, *in vitro*, em diferentes linhagens celulares podem apresentar resultados não conclusivos, uma vez que as células cultivadas isoladamente não apresentam o mesmo metabolismo, mecanismos de defesa e as mesmas interações do que aquelas apresentadas dentro de um sistema vivo (WILLIAMS, 2008), portanto, a realização de ensaios *in vitro* não exclui a necessidade de ensaios de citotoxicidade *in vivo* para a avaliação adequada do potencial tóxico de NPs com potencial para aplicações em química medicinal (DUBEY,2015).

Figura 54: Teste de citotoxicidade (teste de contato, cultura 24 hs) com células MG63: DGEBA/IPD, DGEBA/4MPip, DGEBA/3DCM.



Fonte: Próprio autor.

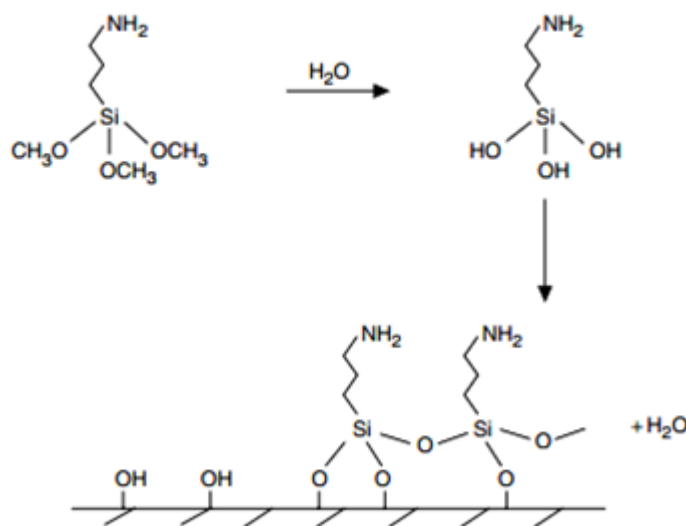
Os resultados indicam que as amostra DGEBA/ IPD, foi sem efeito citotóxico, onde as viabilidades celulares atingiram mais de 90%. A amostra com formulação DGEBA/3DCM induziu citotoxicidade moderada (53%) contra células MG63. A formulação 4MPip exibe viabilidade celular de 28% e sugere citotoxicidade grave após a exposição do DGEBA com células MG63 in vitro.

6.1 FUNCIONALIZAÇÃO DA NANOPARTÍCULA E INÍCIO DO ESTUDO DO ENCAPSULADO

Um dos processos de silanização conhecidos trata-se de uma reação entre um alcoxissilano ($R-Si(OR')_3$) e um material sólido não envolve um único mecanismo, e muitos intermediários diferentes são possíveis. Nesta etapa da pesquisa, um procedimento de silanização ácida de etanol foi usado para depositar aminopropilalcóxissilano ($NH_2-(CH_2)_3Si(OCH_3)_3$) na superfície das nanopartículas. O mecanismo, como mostra a Figura 55, a seguir, consiste em, primeiramente, colocar o organossilano em solução alcoólica (etanol) de ácido, que atuará como catalisador. Assim, após hidrólise, ocorre condensação para formar o polímero de silano. Na hidrólise, os grupos alcóxido ($-OCH_3$) são substituídos por hidroxilas ($-OH$) para formar grupos reativos de silanol, que se condensam com outros grupos silanol para produzir ligações siloxano ($Si-O-Si$). Como subprodutos dessa etapa, tem-se álcool e água formados. Além disso, ocorre desidratação e adsorção de polímeros de silano

para o material cerâmico. É importante salientar que na segunda etapa, o polímero se associa às nanopartículas formando uma ligação covalente com os grupos OH, como ilustra a Figura 55, fica evidenciado que o processo de funcionalização do substrato cerâmico foi alcançado.

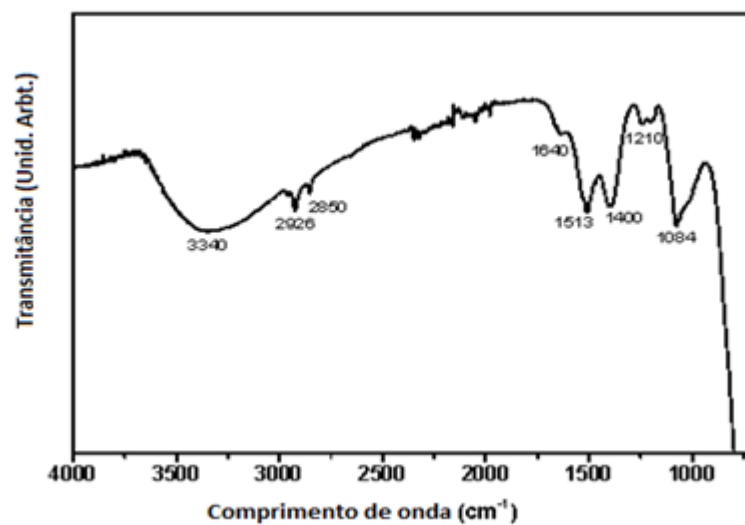
Figura 55: Mecanismo para ocorrer a silanização.



Fonte: Próprio autor.

A espectroscopia de absorção na região do infravermelho (Figura 56) permitiu mostrar os eventos que ocorreram após silanização dos pós de YIG modificados com Al cristalinos derivados da reação hidrotérmica no tempo de cristalização de 30 minutos. A interação entre o polímero e superfície das nanopartículas foi confirmada pelas bandas identificadas como: bandas de 3610 cm^{-1} a 3670 cm^{-1} atribuídas ao grupo hidroxila -OH . Bandas de 2926 cm^{-1} e 2850 cm^{-1} associadas às vibrações de estiramento das ligações C-H. Banda associada ao anel cicloalifático a 1400 cm^{-1} . O espectro exibe três bandas de 1513 cm^{-1} , 1500 cm^{-1} e 1640 cm^{-1} atribuídas ao anel aromático. Bandas a 1470 cm^{-1} , 2850 cm^{-1} e 2960 cm^{-1} associadas aos grupos metilo e metileno. Uma banda associada ao grupo de éter C-O-C a 1084 cm^{-1} e uma banda a 1210 cm^{-1} correspondendo a éter alifático.

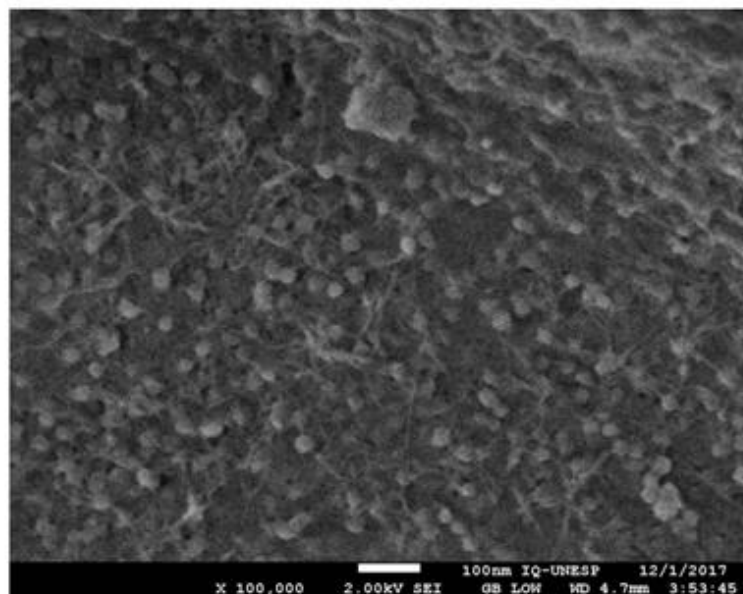
Figura 56: FTIR da YIG modificada com Al após silanização.



Fonte: Próprio autor.

A microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo (Figura 57) foi utilizada para analisar a morfologia de pós com estrutura tipo granada cristalinos após revestimento com matriz epóxi\amina. A amostra apresenta tamanho de partícula esférica com dimensão de 20 a 80 nm. Esse resultado sugere que as nanopartículas, após o revestimento com o polímero epóxi, ficaram com o formato esférico, sendo uma morfologia desejada para aplicação em magneto hipertermia.

Figura 57: Microscopia Eletrônica de Varredura (FEG-SEM) das nanopartículas encapsuladas. O sistema apresenta boa dispersão, ainda que possa existir locais com aglomeração.



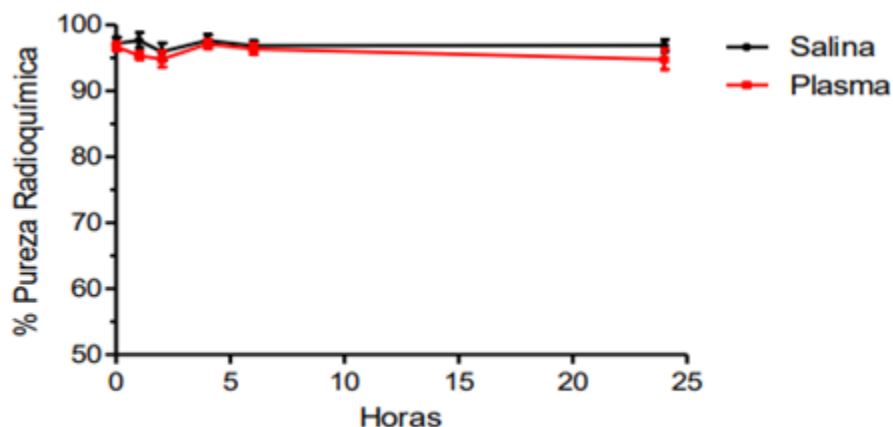
Fonte: Próprio autor.

6.2 ESTABILIDADE DA RADIOMARCAÇÃO IN VITRO

Para a obtenção de resultados robustos a partir do uso de complexos radiomarcados, em pesquisa ou em diagnóstico, é desejável que os compostos radiomarcados sejam estáveis nos veículos utilizados antes da administração nos animais, assim como nos fluidos biológicos. A Figura 58 representa os resultados de estabilidade da radiomarcação, in vitro, por intermédio da análise da pureza radioquímica do ^{99m}Tc -YIG em solução de cloreto de sódio 0,9% (p/v) e em plasma de camundongo, durante 24 horas. Observou-se que os complexos radiomarcados de ^{99m}Tc -YIG são estáveis em solução de NaCl 0,9% e em plasma de camundongo, por até 24 horas, uma vez que em todos os tempos de análise, as amostras apresentaram pureza radioquímica superior a 90%. Após 24 horas do processo de radiomarcação o complexo ^{99m}Tc -YIG permaneceu estável nos dois meios testados, com valores de pureza radioquímica de $96,9\% \pm 1,6$ e de $97,1\% \pm 1,5$, em solução de NaCl e em plasma de camundongo, respectivamente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os valores médios de pureza radioquímica apresentados nos diferentes meios testados, o que sugere a formação de um sistema com excelente estabilidade, por até 24 horas. Nanopartículas radiomarcadas constituem uma nova classe de materiais que despertam o interesse de vários pesquisadores devido ao seu potencial para aplicações em técnicas de diagnóstico de imagem baseadas em

cintilografia, devido à sua estabilidade em meio biológico e ao seu longo tempo de circulação (DE BARROS et al. 2012). Nesse trabalho, demonstrou-se pela primeira vez que NPs de YIG originam complexos estáveis com o radioisótopo ^{99m}Tc em dois meios de interesse, solução fisiológica de cloreto de sódio (0,9%) e plasma de camundongo, por até 24 horas.

Figura 58: Estabilidade de radiomarcção do complexo ^{99m}Tc -YIG em função do tempo.



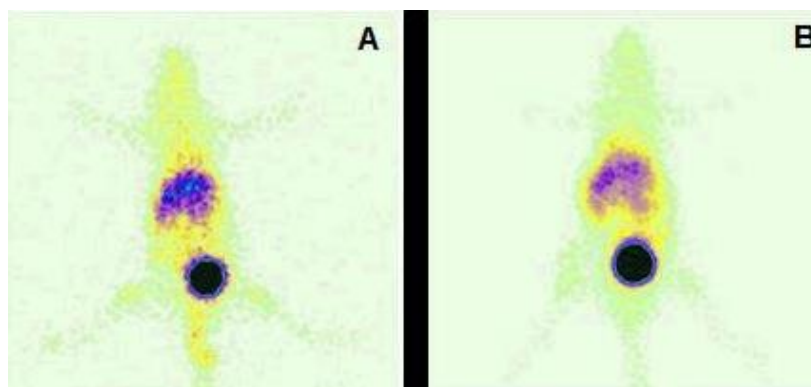
Os pontos representam a média $\pm$ DP. n=4/grupo.

Fonte: Próprio autor.

As imagens cintilográficas obtidas nesse trabalho estão representadas na Figura 59, sendo possível observar o perfil de captação do complexo de ^{99m}Tc -YIG pelos órgãos e tecidos analisados. Nota-se que o estômago e a tireoide não obtiveram uma captação significativa, indicando baixo teor de impurezas radioquímicas, o que não compromete a qualidade da imagem com radiações de fundo ao redor dos tecidos e do sangue. As imagens ilustram a maior captação do complexo radiomarcado pelo fígado, baço e pulmões, devido ao seu acúmulo nos órgãos ricos em células fagocitárias. As imagens cintilográficas (Fig. 59) demonstraram a presença de grande quantidade do complexo na bexiga, realçando a participação do sistema renal na eliminação das NPs sintetizadas nesse trabalho, com tamanho menor que 5nm. Outros estudos também reiteram a importância do tamanho médio de partícula no perfil de eliminação das NPs da circulação. Elgrabli e cols. (2015) demonstraram ampla captação de NPs de TiO_2 pelo fígado, baço e pulmões, realçando a importância das células fagocitárias desses tecidos na remoção de NPs da circulação, mas também demonstraram a eliminação dessas NPs pela via renal (ELGRABLI et al. 2015). Yang e cols. (2015) também avaliaram a influência do tamanho das NPs no perfil de distribuição, de forma que NPs de FeO menores que 10 nm foram rapidamente absorvidas pelos rins e pelo fígado,

enquanto doses maiores de NPs com tamanho superior a 40 nm foram absorvidas pelo baço (YANG et al. 2015). Em outro estudo, Yang e cols. (2014) observaram baixa absorção de NPs de quantum dots de ZnO funcionalizadas com polietilenoglicol (PEG) pelos rins, e demonstraram a importância da via hepática-intestinal para a eliminação dessas NPs.

Figura 59: Imagens cintilográficas obtidas após a administração endovenosa do ^{99m}Tc -YIG em camundongos saudáveis.



Fonte: Próprio autor.

A estabilidade de complexos radiomarcados implica em robustez dos experimentos conduzidos em longos períodos de tempo, visto que se houver degradação das amostras radiomarcadas durante a realização dos ensaios, *in vivo*, a quantidade de radiação detectada pelos cintilógrafos será alterada pela presença impurezas, tais como $^{99m}\text{TcO}_4^-$ e $^{99m}\text{TcO}_2$, e, portanto, os resultados não serão confiáveis. Dessa maneira, os resultados aqui apresentados sugerem que o complexo ^{99m}Tc -YIG possibilitará a realização de ensaios robustos de biodistribuição, *in vivo* (DE BARROS et al. 2012). Todos os processos farmacocinéticos de substâncias químicas em organismos vivos dependem da sua eficiência em atravessar as membranas biológicas, portanto, as propriedades físico-químicas da membrana e das substâncias de interesse definem o seu comportamento durante esses processos. Dentre os fatores que contribuem para a evolução dos processos farmacocinéticos, destacam-se a composição, a solubilidade, o grau de ionização, a lipossolubilidade, o tamanho, a forma, a carga residual da superfície (potencial zeta) e a taxa de ligação das substâncias de interesse às proteínas plasmáticas (BUXTON, 2010). Além disso, o processo de distribuição de substâncias em organismos vivos depende de fatores fisiológicos do animal, tais como, o fluxo sanguíneo e linfático que alcança os órgãos, os quais, por sua vez, dependem do débito cardíaco, do fluxo sanguíneo regional, da permeabilidade capilar e do volume tecidual (YU; ZHENG, 2015). A primeira etapa do estudo do comportamento farmacocinético abrange a

avaliação do tempo de permanência do material em estudo na circulação sanguínea, denominado tempo de meia vida. Na primeira fase da meia vida biológica, órgãos que recebem maior volume de sangue, como fígado, rins, cérebro, pulmões e outros, receberão a maior dose da substância estudada. Por conseguinte, a segunda fase de distribuição das substâncias, *in vivo*, é representada pela sua chegada até os tecidos menos irrigados, tais como, pele, tecido adiposo, músculos e a maioria dos órgãos (ERNSTING, et al. 2013).

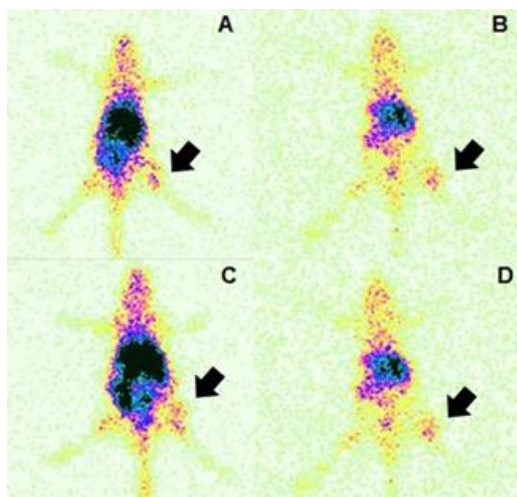
Além do volume de sangue que os órgãos recebem, outro fator fisiológico que limita a distribuição de nanopartículas pelos tecidos é a permeabilidade capilar, que pode ser entendida como o espaço existente entre as células endoteliais que compõem a parede dos vasos sanguíneos. Tecidos como o fígado, o baço e a medula óssea, mesmo em condições fisiológicas, apresentam maior permeabilidade vascular, devido a importantes funções fisiológicas realizadas por esses tecidos, dentre as quais reconhecimento e remoção de substâncias estranhas ao organismo, denominadas xenobióticos (GONZALEZ, TUKEY, 2010). Para a remoção de NPs da circulação na primeira fase da depuração plasmática, o baço e o fígado são os órgãos mais ativos (DONG et al., 2014).

Para aplicações em química medicinal, especialmente para favorecer a ocorrência do efeito EPR, é desejável que as NPs apresentem um longo tempo de circulação. Alguns trabalhos associam o tamanho médio de nanopartículas à sua taxa de depuração (LIU, MORI, HUANG, 1992). Os tamanhos dos poros ou fenestras dos capilares de alguns órgãos são fatores limitantes do processo de difusão de NPs para o seu interior, de forma que NPs com tamanho menor que 5nm são rapidamente eliminadas pelos rins, aquelas com tamanho menor que 50nm atravessam passivamente as fenestras vasculares hepáticas e por fim NPs com diâmetro médio entre 400 e 500nm alcançam o baço. As fenestras vasculares dos tumores, por sua vez, variam de 400 a 600 nm até microns. Dessa forma, NPs de interesse para aplicações em ter diagnóstico do câncer devem apresentar um tamanho médio superior a 50 nm e inferior a 400 nm, visando um maior tempo de circulação (CHOI, et al., 2007). O processo de organização é uma das barreiras biológicas mais importantes nas aplicações biomédicas de nanopartículas, pois as proteínas opsoninas presentes no soro sanguíneo podem se ligar rapidamente a nanopartículas, permitindo que os macrófagos as reconheçam e removam da corrente sanguínea.

A Figura 60 ilustra as imagens cintilográficas obtidas após 1, 8, 12 e 24 horas de administração endovenosa de ^{99m}Tc - YIG em camundongos BALB/c portadores de tumor de Ehrlich. As imagens cintilográficas revelaram um perfil semelhante àquele apresentado para o perfil de biodistribuição do radiofármaco para animais sadios (Figura 60), o que sugere que a

presença do tumor não altera a distribuição da suspensão de ^{99m}Tc -YIG em camundongos BALB/ c portadores de tumor de Ehrlich. As imagens obtidas também demonstraram a maior captação do complexo pelo tumor em relação ao músculo contralateral (controle negativo). Nesse ínterim, os estudos de biodistribuição aqui apresentados revelam que NPs de ^{99m}Tc -YIG podem ser úteis na identificação de tumor de Ehrlich e, provavelmente, de outros tipos de tumores sólidos. Portanto, demonstrou-se que o complexo ^{99m}Tc -YIG apresentou excelente estabilidade em solução fisiológica (NaCl 0,9%) e em plasma; as NPs de ^{99m}Tc -YIG foram rapidamente absorvidos por vários órgãos, inclusive pelo tecido tumoral, apresentando assim um tempo de meia-vida bifásico caracterizado pela rápida redução dos níveis plasmáticos na primeira fase. Demonstrou-se também que, provavelmente, as NPs de ^{99m}Tc -YIG são eliminadas principalmente pela via renal; apresentaram longo tempo de circulação plasmática e apresentaram efeito EPR significativo. Dessa forma, observa-se que as nanopartículas oferecem segurança para aplicações como radiofármaco em estudos envolvendo animais contendo o tumor de Ehrlich, contudo algumas modificações em sua superfície podem ser úteis para reduzir a sua fagocitose pelas células de defesa localizadas no baço, pulmão e fígado. A baixa seletividade das drogas antitumorais disponíveis na clínica é um problema impactante durante a condução da quimioterapia de pacientes com câncer, visto que muitas drogas são potencialmente citotóxicas e podem ocasionar danos irreversíveis nos tecidos saudáveis (CHABNER et al. 2010). A proposta do uso de NPs em teranóstico do câncer surgiu como uma expectativa para resolver esse problema, contudo, assim como foi demonstrado nesse estudo, muitos trabalhos também revelam que NPs não são exclusivamente absorvidas pelo tecido tumoral. Com o intuito de aumentar o tempo de circulação plasmática de NPs candidatas a aplicações em pesquisa e ter diagnóstico do câncer, algumas estratégias foram propostas no intuito de melhorar a seletividade de NPs, tais como a injeção intratumoral e a funcionalização da superfície das NPs com moléculas inertes ao meio biológico. Atualmente a estratégia mais aceita é a funcionalização da superfície de NPs com moléculas, geralmente hidrossolúveis, que alteram algumas propriedades das NPs. Estudos revelam que a funcionalização é capaz de promover mudanças nos valores do potencial zeta das NPs, tornando-os neutros ($\pm 10\text{mV}$), de promover o aumento do tamanho médio hidrodinâmico e a diminuição da ligação de proteínas plasmáticas, tais como as opsoninas, de forma que essas mudanças reduzem de maneira expressiva a fagocitose das NPs por células fagocitárias do fígado, baço e pulmões, conseqüentemente ocorre o aumento da biodisponibilidade e do tempo de circulação permitindo que doses maiores das NPs sejam absorvidas pelo tecido tumoral.

Figura 60: Imagens cintilográfica obtidas após a administração endovenosa de ^{99m}Tc -YIG
A: 1 hora, B: 8 horas, C: 12 horas e D: 24 horas após a administração endovenosa; as setas indicam o tumor.



Fonte: Próprio autor.

7 CONCLUSÕES

- O método de síntese hidrotérmica assistida por micro-ondas permitiu a obtenção de pós com estrutura granada a 140°C utilizando-se de pH ácido para todos os tempos de cristalização.
- O tempo de síntese no reator hidrotermal tem papel fundamental na rede cristalina, alterando o tamanho dos nanocristais e as propriedades magnéticas.
- A espectroscopia de espalhamento Raman, mostra variações evidentes das frequências de vibrações nas moléculas devido a substituição dos íons Fe^{3+} , pelos íons Al^{3+} .
- Os espectros de FTIR, mostra que para todas as estequiometrias estudadas, os modos vibracionais são semelhantes, e indicam ausência de contaminantes provenientes da cristalização no microondas.
- Independentemente do tempo de síntese nota-se a presença de partículas aglomeradas com tamanho variando de 20-60 nm e comportamento levemente ferromagnético.
- A T_c depende dos tempos de cristalização indicando que a polarização dielétrica é um tipo de relaxação natural. A redução da permissividade dielétrica indica que íons Al^{3+} migram para os cristais YIG, eles preenchem gradualmente os tetraedros e octaedros e substituem o Fe^{3+} como íon central.
- Medidas de FC/ZFC levaram a temperatura de Curie (T_c) em torno de $(481,16 \pm 0,21)$ K para a amostra cristalizada a 30 minutos devido à baixa concentração de Al obtida pelo refinamento estrutural.
- 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 por (aumento da ativação de plaquetas), atividade do lactato desidrogenase (LDH) e boas propriedades de trombo resistência para os materiais, indicando que estes materiais são promissores para encapsulamento das nanopartículas ferromagnéticas.
- Na Caracterização, por FTIR, para a matriz polimérica das variantes DGEBA, nos revela, alta conversão, em ambos casos, não havendo diferenças significativas nas bandas de absorção isso se confirma na análise por DSC, que o processo nessa pesquisa foi de alta conversão no sentido de programa de cura realizado.
- Os resultados das interações biológicas, entre a superfície dos materiais com o sangue, sendo baixa adsorção de fibrinogênio e alta adsorção de albumina e aumento da ativação de

plaquetas, e o LDH (atividade do lactato desidrogene, demonstrou que o material é de grande aplicabilidade).

- Estudos de viabilidade celular de nanopartículas com estrutura granada em linhagem de células normais de rim humano, foi demonstrada a biocompatibilidade dessas NPs através do mecanismo de morte celular utilizando a técnica de citometria de fluxo. Com base nos resultados aqui apresentados sugere-se que as NPs de YIG obtidas através do método hidrotermal assistido por micro-ondas podem ser utilizadas com segurança em estudos conduzidos *in vivo*.
- Adicionalmente, o presente trabalho demonstrou a capacidade de bioacumulação das nanopartículas com estrutura granada no tumor de Ehrlich induzido em camundongos Balb/C. Em conjunto, esses resultados apoiam a hipótese de que nanopartículas com estrutura granada são importantes candidatas para aplicações em sistemas multifuncionais para ter diagnóstico do câncer.

8 SUGESTÕES PARA ATIVIDADES FUTURAS

Com o objetivo de se aprimorar os estudos para utilização das nanopartículas revestidas (NPR) com matriz epóxi na medicina oncológica utilizando hipertermia magnética e liberação de quimioterápico simultaneamente, faz-se necessário aprofundar os conhecimentos sobre o processo de síntese e seu comportamento em condições *in vitro* e *in vivo*. Espera-se que esta Tese forneça as ferramentas iniciais para o desenvolvimento de NPR versáteis quanto a sua atuação na medicina oncológica. Sendo assim, as perspectivas futuras desse trabalho são:

- i) Aperfeiçoar e padronizar as condições de síntese das NPMs, buscando uma estequiometria que satisfaça o comportamento magnético desejável; Determinar o comportamento magnético e a distribuição do tamanho de partícula após silanização e encapsulamento;
- ii) Analisar de forma mais completa o comportamento biocompatível das NPR, com o objetivo de se investigar a biocompatibilidade e sua hemocompatibilidade *in vitro* e *in vivo*;
- iii) Avaliar de modo mais completo a eficácia *in vitro* e *in vivo* das nanopartículas através de testes de hipertermia e liberação de calor utilizando modelo de experimentação animal;
- iv) Acoplamento de fármacos anticancerígenos às superfícies das nanopartículas revestidas;
- v) Estudo da liberação controlada *in vitro* de fármaco anticancerígeno.

REFERÊNCIAS

- ADAIR, J. H. *et al.* Application of chemical principles in the solution synthesis and processing of ceramic and metal particles. *In*: SERIO, M. A.; GRUEN, D. M.; MALHOTRA, R. (org.). **Synthesis of characterization of advanced materials**. New York: American Chemical Society, 1997. cap. 9, p. 82–94. .
- AKHTAR, M. *et al.* Structural, morphological, dielectric and magnetic characterizations of NiO. 6CuO. 2ZnO. 2Fe₂O₄ (NCZF/MWCNTs/PVDF) nanocomposites for multilayer chip. **Ceramics International**, Oxford, v. 40, n. 10, part. A, p. 15821-15829, dez. 2014. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S027288421401164X>. Acesso em: 7 jun. 2019.
- ALIVISATOS, A. P. Semiconductor clusters, nanocrystals, and quantum dots. **Science**, United States, v. 271, n. 5251, p. 933-937, feb. 1996. Disponível em: <http://jstor.org/stable/2889983>. Acesso em: 7 jun. 2019.
- ANUPAMA, A. V. *et al.* Synthesis of coral-shaped yttrium-aluminium-iron garnets by solution-combustion method. **Ceramics International**, Oxford, v. 44, n. 3, p. 3024–3031, 2018. Disponível em: doi:10.1016/j.ceramint.2017.11.059. Acesso em: 7 jun. 2019
- AUNSPRUNK, D. H.; KNIGHTON, D. R.; FOLKMAN, J. Differentiation of vascular endothelium in the chick chorioallantois: autoradiographic a structural and study. **Developmental Biology**, Maryland Heights, v. 38, n. 2, p. 237-248, 1974. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0012160674900049>. Acesso em: 7 jun. 2019.
- AZADI MOTLAGH, Z.; MOZAFFARI, M.; AMIGHIAN, J. Preparation of nano-sized al-substituted yttrium iron garnets by the mechanochemical method and investigation of their magnetic properties. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Amsterdam, v. 321, n. 13, p. 1980–1984, jun. 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/243293622_Preparation_of_Nano-Sized_Al-Substituted_Yttrium_Iron_Garnets_by_the_Mechanochemical_Method_and_Investigation_of_Their_Magnetic_Properties. Acesso em: 7 jun. 2019.
- BARROS, A. L. B. *et al.* Emerging role of radiolabeled nanoparticles as an effective diagnostic technique. **EJNMMI Research**, Germany, v. 2, n. 1, p. 39, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22809406/>. Acesso em: 7 jun. 2019.
- BARROS, A. L. B. *et al.* Synthesis, characterization, and biodistribution studies of ^{99m}Tc-labeled SBA-16 mesoporous silica nanoparticles. **Materials Science and Engineering C.**, Netherlands, v. 56, p. 181–188, nov. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26249579/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

BERTAUT, F.; FORRAT, F. Structure des ferrites ferrimagnetiques des terres rares. **Comptes rendus de l'Académie des Sciences**, France, v. 242, n. 1, p. 382, 1956.

BORSARI, E. *et al.* Microwave-hydrothermal synthesis of $Y_3Fe_{3,35}Al_{1,65}O_{12}$ nanoparticles for magneto-hyperthermia application. **Journal of Materials Science: materials in electronics**, United States, n. 21, 5 nov. 2018. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10854-018-9988-x>. Acesso em: 7 jun. 2019.

BRENNAM, C. W. *et al.* The somate genomic landscape of Glioblastoma. **Cell**, United States, v. 155, n. 2, p. 462- 477, oct. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120142/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

BURT, H. M. *et al.* Controlled delivery of taxol from microspheres composed of a blend of ethylene-vinyl acetate copolymer and poly (d,l-lactic acid). **Cancer Letters**, Ireland, v. 88, n. 1, p. 73-79, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7531612/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

BUXTONI, L. O. Farmacocinética e farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. cap. 1.

CANEVALORO JÚNIOR, S. V. **Ciências dos polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. 3. ed. São Paulo: Artliber, 2010.

CARLO, E. C. *et al.* Avaliação do efeito osteoindutor da hidroxiapatita e do biovidro implantados em tecido subcutâneo de cão. **Revista Ceres**, Viçosa/MG, v. 57, n. 316, 2007. Disponível em: <http://www.ceres.ufv.br/ojs/index.php/ceres/article/view/3287>. Acesso em: 7 jun. 2019.

CASTRO, F.; CELESTINO, J.; QUEIROZ, A. A. A. Propriedades magnéticas e biocompatíveis de nanocompósitos para utilização em Biocompatible and magnetic properties of nanocomposites for use in magneto. **Revista Brasileira de Física Médica**, v. 4, n. 1, p. 79–82, 2010. Disponível em: <https://www.rbfm.org.br/rbfm/article/view/63>. Acesso em: 7 jun. 2019.

CUI, Y.; LIEBER, C. M. Functional nanoscale electronic devices assembled using silicon nanowire building blocks. **Science**, United States, v. 291, n. 5505, p. 851-853, feb. 2001. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/291/5505/851>. Acesso em: 7 jun. 2019.

CHABNER, B. C. *et al.* Agentes antineoplásicos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K.L. **Goodman e Gilman**: as bases farmacológicas da terapêutica. 11. Ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. Cap. 51.

CHANG, T. D.; CARR, S. H.; BRITTAIN, J. O. Studies of epoxy resin systems: part B: effect of crosslinking of the physical properties of an epoxy resin. **Polymer Engineering & Science**, United States, v. 22, n.18, p. 1213–1220, dez. 1982. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pen.760221807>. Acesso em: 7 jun. 2019.

CHENG, Z.; YANG, H. Synthesis and magnetic properties of Sm- deY₃Fe₃Al₅O₁₂ nanoparticles. **Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures**, Netherlands, v. 39, n. 2, p. 198–202, set. 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386947707001002?via%3Dihub>. Acesso em: 7 jun. 2019.

CHOI, J. *et al.* Organic/inorganic hybrid composites from cubic silsesquioxanes. **Journal of the American Chemical Society**, United States, v. 123, n. 46, p. 11420–11430, nov. 2001. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja010720l>. Acesso em: 7 jun. 2019.

CHOI, H. S. *et al.* Renal clearance of quantum dots. **Nature Biotechnology**, United States, v. 25, p. 1165– 1170, 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt1340.pdf?origin=ppub>. Acesso em: 7 jun. 2019.

DAGUANO, J. K. M. F.; SANTOS, C.; ROGER, S. O. Avaliação da citotoxicidade de biocerâmicas desenvolvidas para uso em sistemas de implantes. **Matéria**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 1, 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-70762007000100017. Acesso em: 20 out. 2019.

DALT, S. *et al.* Magnetic and Mössbauer behavior of the nanostructured MgFe₂O₄ spinel obtained at low temperature. **Powder Technology**, Netherlands, v. 210, n. 2, p. 103-108, jun. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032591011001045>. Acesso em: 7 jun. 2019.

DEUS, R. C. *et al.* Influence of mineralizer agents on the growth of crystalline CeO₂ nanospheres by the microwave-hydrothermal method. **Journal of Alloys and Compounds**, Netherlands, 2013. Disponível: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925838812017513>. Acesso em: 7 jun. 2019

DIVYA, M. *et al.* Biopolymer gelatin-coated zinc oxide nanoparticles showed high antibacterial, antibiofilm and anti-angiogenic activity. **Journal of Photochemistry & Photobiology B: Biology**, Netherlands, v. 178, p. 211-218, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1011134417312216>. Acesso em: 7 jun. 2019.

DOLET, N. *et al.* Sintering mechanisms of 0.99 SnO₂-0.01 CuO mixtures. **Journal of Materials Science**, United States, v. 30, n. 2, p. 365–368, 1995. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00354397>. Acesso em: 7 jun. 2019.

DONG, K. *et al.* Biocompatible and high-performance amino acids capped MnWO₄ nanocasting as a novel non-lanthanide contrast agent for X-ray computed tomography and T1-weighted magnetic resonance imaging. **Nanoscale**, United Kingdom, n. 4, 2014. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/nr/c3nr05455a#!divAbstract>. Acesso em: 7 jun. 2019.

DUBEY, P. *et al.* Perturbation of cellular mechanistic system by silver nanoparticle toxicity: cytotoxic, genotoxic and epigenetic potentials. **Advances in Colloid and Interface Science**, Netherlands, v. 221, p. 4–21, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001868615000433>. Acesso em: 7 jun. 2019.

EFFENBERGER, F. B. **Nanomateriais magnéticos para aplicações em terapia e imagem**. 2012. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/46/46136/tde-10092012-111655/pt-br.php>. Acesso em: 7 jun. 2019.

ELGRABIE, D. *et al.* Biodistribution and clearance of TiO₂ nanoparticles in rats after intravenous injection. **PLoS ONE**, United States, v. 10, n. 4, p. 1–13, 2015. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0124490>. Acesso em: 7 jun. 2019.

EGHBALI-ARANI, M. *et al.* Ultrasound-assisted synthesis of YbVO₄ nanostructure and YbVO₄/CuWO₄ nanocomposites for enhanced photocatalytic degradation of organic dyes under visible light. **Ultrasonics Sonochemistry**, Netherlands, v. 43, p. 120–135, 2018.

ERNSTING, M. J. *et al.* Factors controlling the pharmacokinetics, biodistribution and intratumoral penetration of nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, Netherlands, v. 172, n. 3, p. 782–794, dez. 2013.

FARIA, R. N.; LIMA, L. F. C. F. **Introdução ao magnetismo dos materiais**. São Paulo: Livraria da Física, 2005. 198 p.

FISHER, E. R. Comment on “interobserver reproducibility of histopathological features in stage II breast cancer”, by KW Gilchrist *et al.* **Breast Cancer Research and Treatment**, United States, v. 5, n. 1, p. 11–16, 1985. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01807643>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J.; KLAGSBRUN, M. Angiogenic factors. **Science**, United States, v. 235, n. 4787, p. 442–447, jan. 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2432664/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J.; HAUDENSCHILD, C. C.; ZETTER, B. R. Long-term culture of capillary endothelial cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A**, United States, v. 76, n. 10, p. 5217- 5221, 1979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/291937/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? **Nature Reviews Drug Discovery**, United Kingdom, v. 6, n. 4, p. 273-86, abr. 2007. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd2115>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J. *et al.* Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. **The Journal of Experimental Medicine**, United States, v. 133, n. 2, p. 275, 1971a. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4332371/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. **The New England Journal of Medicine**, New England, v. 285, n. 21, p. 1182-1186, 1971b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4938153/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J.; COLE, P.; ZIMMERMAN, S. Tumor behavior in isolated perfused organs: in vitro growth and metastases of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal segment. **Annals of Surgery**, United States, v. 164, n. 3, p. 491-502, set. 1966. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5951515/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J.; HAUDENSCHILD, C. C.; ZETTER, B. R. Long-term culture of capillary endothelial cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A**, United States, v. 76, n. 10, p. 5217- 5221, oct. 1979. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/291937/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J.; KLAGSBRUN, M. Angiogenic factors. **Science**. United States, v. 235, n. 4787, p. 442-447, jan. 1987. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2432664/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

FOLKMAN, J.; LONG JUNIOR, D. M.; BECKER, F. F. Growth and metastasis of tumor in organ culture. **Cancer**, United States, v. 16, p. 453-467, abr. 1963. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13958548/>. Acesso em 7 jun. 2019.

FONSECA, T. S. Resposta tecidual induzida por Biodentine™ e MTA Branco em subcutâneo de ratos. 2014. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2014. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/115646>. Acesso em: 16 out. 2019.

FRANCISQUINI, E.; SCHOENMAKER, J.; SOUZA, J. A. Nanopartículas magnéticas e suas aplicações. In: ALVES, W. A. **Química supramolecular e nanotecnologia**. São Paulo: Atheneu, 2014. cap. 14. p. 269–289.

GHALAMFARSA, G. *et al.* Anti-angiogenic effects of CD73-specific siRNA-loaded nanoparticles in breast cancer-bearing mice. **Journal of Cellular Physiology**, United States, v. 233, n. 10, p. 7165-7177, oct. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29741783/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

GOSPODAROWICZ, D. *et al.* Clonal growth of bovine vascular endothelial cells: fibroblast growth factor as a survival agent. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, United States, v. 73, n. 11, p. 4120-4124, nov. 1976. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1069301/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

GONZÁLEZ-GARCIA, F.; MIGUEZ, E.; SOARES, B. G. Caracterização do sistema éter diglicídico do bisfenol A / poliaminas alifáticas. **Polímeros**, Brasil, v. 15, n. 4, p. 261-267, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0104-14282005000400010&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 7 jun. 2019.

GRASSET, F. *et al.* Synthesis, magnetic properties, surface modification and cytotoxicity evaluation of $\text{deY}_3\text{Fe}_{5-x}\text{Al}_x\text{O}_{12}$ ($0 \leq x \leq 2$) garnet submicron particles for biomedical applications. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Netherlands, v. 234, n. 3, p. 409-418, 2001. Disponível em: <https://www.osti.gov/etdeweb/biblio/20275082>. Acesso em: 7 jun. 2019.

GEMINI-PIPERNI, S. *et al.* Kinome profiling of osteoblasts on hydroxyapatite opens new avenues on biomaterial cell signaling. **Biotechnology and Bioengineering**, Hoboken, v. 111, n. 9, p. 1900-1905, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/116179>. Acesso em: 7 jun. 2019.

GONZALEZ, F. J.; TUKEY, R. H. Metabolismo dos fármacos. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (ed.). **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. cap. 3.

GROSSEAU, P.; BACHIORRINI, A.; GUILHOT, B. Preparation of polycrystalline yttrium iron garnet ceramics. **Powder Technology**, Netherlands, v. 93, n. 3, p. 247-251, oct. 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032591097032798>. Acesso em: 7 jun. 2019.

GUO, S. W.; THOMPSON, E. A. Performing the exact test of hardy-weinberg proportion for multiple alleles. **Biometrics**, United Kingdom, v. 48, n. 2, p. 361-372, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1637966/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

HANGAI, B. *et al.* Superparamagnetic behaviour of zinc ferrite obtained by the microwave assisted method. **Journal of Materials Science: materials in electronics**, United States, v. 28, n. 14, p. 10772-10779, 8 jul. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10854-017-6854-1>. Acesso em: 7 jun. 2019.

HARRIS, L. A. **Polymer stabilized magnetite nanoparticles and poly(propylene oxide) Modified Styrene-Dimethacrylate**. 2002. Dissertation (Doctor of Philosophy in Chemistry) – Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia, 2002. Disponível em: <https://vtechworks.lib.vt.edu/bitstream/handle/10919/27547/LAH-etd.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. acesso em 7 jun. 2019.

HEUX, L. *et al.* Dynamic mechanical and ^{13}C n.m.r. investigations of molecular motions involved in the β relaxation of epoxy networks based on DGEBA and aliphatic amines. **Polymer**, United Kingdom, v. 38, n. 8, p. 1767–1778, 1997. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032386196006945>. Acesso em: 7 jun. 2019.

HOBBS, S. K. *et al.* Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, United States, v. 95, n. 8, p. 4607–12, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9539785/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

HUANG, C.-C. *et al.* Performance improvement of S-band phase shifter using Al, Mn and Gd doped Y and sintering optimization. **Journal of Alloys and Compounds**, Netherlands, v. 643, S193–S198, 2015. Disponível em: doi:10.1016/j.jallcom.2014.12.123. Acesso em: 7 jun. 2019

IM, J. M. *et al.* Synthesis of nano-crystalline GdO_{1.9} for IT-SOFC by aerosol flame deposition. **Ceramics International**, United Kingdom, v. 34, n. 4, p. 877–881, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2007.09.040>. Acesso em: 7 jun. 2019.

IMAI, K. *et al.* Effects of cell viability and *in vitro* angiogenesis with nanostructured zinc oxide. **Nano Biomedicine**, Japan, v. 3, n. 1, p. 237–241, 2011. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/nano/3/1/3_1_237/_article. Acesso em: 7 jun. 2019.

INCA - Instituto Nacional de Câncer. **Estatísticas de câncer**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>. Acesso em: 7 jun. 2019.

JAIN, R. K.; STYLIANOPOULOS, T. Delivering nanomedicine to solid tumors. **Nature Review Clinical Oncology**, United Kingdom, v. 7, p. 653–664, 2010. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2010.139>. Acesso em: 7 jun. 2019.

JOHNSTON, H. J. *et al.* Identification of the mechanisms that drive the toxicity of TiO₂ particulates: the contribution of physicochemical characteristics. **Particle and Fibre Toxicology**, United Kingdom, v. 6, n. 33, p. 1–27, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804608/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

KNOBE, I. M. Aplicações do magnetismo. **Ciência Hoje**, 2005. Disponível em: <http://cienciahoje.org.br/artigo/aplicacoes-do-magnetismo/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

KNOLL, A. *et al.* A comparison of two controlled-release delivery systems for the delivery of amiloride to control angiogenesis. **Microvascular Research**, United States, v. 58, n. 1, p. 1-9, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10388598/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

KUNJACHAN, S. *et al.* Nanoparticle mediated tumor vascular disruption: a novel strategy in radiation therapy. **Nano Letters**, United States, v. 15, n. 11, p. 1-26, set. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26418302/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

LAURENT, S. *et al.* Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles. **Advances in Colloid and Interface Science**, Netherlands, v. 166, n. 1-2, p. 8-23, apr. 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/51155439_Magnetic_fluid_hyperthermia_Focus_on_superparamagnetic_iron_oxide_nanoparticles. Acesso em: 7 jun. 2019.

LEMINE, O. M. *et al.* Synthesis, structural, magnetic and optical properties of nanocrystalline ZnFe₂O₄. **Physica B: condensed matter**, Netherlands, v. 406, n. 10, p. 1989-1994, apr. 2011. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/229209864_Synthesis_structural_magnetic_and_optical_properties_of_nanocrystalline_ZnFe2O4. Acesso em: 7 jun. 2019.

LEVY NETO, F.; PARDINI, L. C. **Compósitos estruturais: ciência e tecnologia**. São Paulo: Edgard Blücher, 2006.

LIS, S.; HUANG, L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. **Molecular Pharmaceutics**, United States, v. 5, n. 4, p. 496-504, jul./ago. 2008. Disponível em: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611037/#:~:text=The%20pharmacokinetics%20\(PK\)%20and%20tissue,determine%20their%20PK%20and%20biodistribution](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18611037/#:~:text=The%20pharmacokinetics%20(PK)%20and%20tissue,determine%20their%20PK%20and%20biodistribution). Acesso em: 7 jun. 2019.

LIU, D.; MORI, A.; HUANG, L. Role of liposome size and RES blockade in controlling biodistribution and tumor uptake of GM1-containing liposomes. **Biochimica et Biophysica Acta**, Netherlands, v. 1104, n. 1, p. 95-101, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1550858/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

MAJEROVÁ, M. *et al.* Magnetic properties of yttrium iron garnet polycrystalline material prepared by spray-drying synthesis. In: INTERNATIONAL CONFERENCE MEASUREMENT, 10., Smolenice, Slovakia. **Proceedings [...]**. Slovakia, 2015. Disponível em: https://www.measurement.sk/M2015/proceedings/285_Majerova-1.pdf. Acesso em: 7 jun. 2019.

MORAIS, *et al.* **Informação e informática em saúde: Caleidoscópio Contemporâneo da Saúde**, v. 12, n. 3, p. 553-565, 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232007000300002&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 7 jun. 2019.

MORRISON J. MADOU. Chemical sensing with solid state -devices- 2012- fundamentos de engenharia elétrica e construção de sensores e estudo de estado sólidos.

MOTLAGH, Z. A.; MOZAFFARI, M.; AMIGHIAN, J. Preparation of nano-sized Al-substituted yttrium iron garnets by the mechanochemical method and investigation of their magnetic properties. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Netherlands, v. 321, n. 13, p. 1980–1984, 2009. Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez87.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S0304885308012821>. Acesso em: 7 jun. 2019.

MUSA, M. A. *et al.* Structural and magnetic properties of yttrium aluminum iron garnet (YAlG) nanoferrite prepared via auto-combustion sol–gel synthesis. **Journal of the Australian Ceramic Society**, Australia. v. 54, p. 55–63, 2018. Disponível em: [doi:10.1007/s41779-017-0126-7](https://doi.org/10.1007/s41779-017-0126-7). Acesso em: 7 jun. 2019.

NAJAFI-HAJIVAR, S. *et al.* Overview on experimental models of interactions between nanoparticles and the immune system. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, France, v. 83, p. 1365–1378, oct. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27580456/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

NGUYET, D. T. T. *et al.* Temperature-dependent magnetic properties of yttrium iron garnet nanoparticles prepared by citrate sol–gel. **Journal of Alloys and Compounds**, Netherlands, v. 541, p. 18–22, nov. 2012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925838812011139>. Acesso em: 7 jun. 2019.

OVERGAARD, J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, United States, v. 16, n. 3, p. 535–549, mar. 1989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2646256/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

OCHI, M.; YAMASHITA, K.; SHIMBO, M. The mechanism for occurrence of internal stress during curing epoxide resins. **Journal of Applied Polymer Science**, United States, v. 43, n. 11, p. 2013–2019, 5 dez. 1991. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/app.1991.070431108>. Acesso em: 7 jun. 2019.

OCHI, M.; YOSHIKUMI, M.; SHIMBO, M. Mechanical and dielectric relaxations of epoxide resins containing the spiro-ring structure. II. Effect of the introduction of methoxy branches on low-temperature relaxations of epoxide resins. **Journal of Polymer Science**, United States, Part B: Polymer Physics, v. 25, n. 9, p. 1817–1827, set. 1987. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/polb.1987.090250903>. Acesso em: 7 jun. 2019.

ODA, C. M. R. *et al.* Synthesis, characterization and radiolabeling of polymeric nano-micelles as a platform for tumor delivering. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, France, v. 89, p. 268-275, may 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332217303396>. Acesso em: 7 jun. 2019.

ORTEGA, P. P. S. *et al.* Synthesis, structure and magnetic properties of $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ garnets prepared by the soft chemical method. **Processing and Application of Ceramics**, Serbia, v. 8, n. 4, p. 211–218, 2014. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/135528>. Acesso em: 7 jun. 2019.

PAIVA, D. *et al.* Novel magnetic–dielectric composite ceramic obtained from $Y_3Fe_{5-x}Al_xO_{12}$ and $CaTiO_3$. **Journal of Alloys and Compounds**, Netherlands, v. 644, p. 763–769, 2015. Disponível em: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-acb600ee-345b-34f5-9769-62f96490c325>. Acesso em: 7 jun. 2019.

PARKER, K. L. **Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010. cap. 51.

PASHA, U. M. *et al.* In situ Raman spectroscopy of A -site doped barium titanate. **Applied Physics Letters**, United States, v. 91, n. 6, p. 062908, 6 ago. 2007.

PHILLIPS, W. T. Delivery of gamma-imaging agents by liposomes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Netherlands, v. 37, n. 1-3, p. 13-32, apr. 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10837724/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

PIANARO, S. A. *et al.* Microstructure and electric properties of a SnO_2 based varistor. **Ceramics International**, Oxford, v. 25, n. 1, p. 1–6, 1 jan. 1999. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/36572>. Acesso em: 7 jun. 2019.

PLATZER, N. Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, H. F. Mark, N. M. Bikales, C. G. Overberger, and G. Menges, Wiley-Interscience, New York, 1985, 720 pp. **Journal of Polymer Science Part C: polymer letters**, United States, v. 24, n. 7, p. 359–360, jul. 1986. Disponível em: Acesso em: 7 jun. 2019.

ROCHA, H. H. B. **Estudos das propriedades estruturais e de transporte dos compósitos magneto- dielétrico $[(Fe_{5/8}Cr_{3/8})_2O_3]_x - [(Fe_{1/4}Cu_{3/8}Ti_{3/8})_2O_3]_{100-x}$** . 2006. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) – Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2006. Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2114>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SALAVATI-NIASARI, M. *et al.* Facile synthesis and characterization of CdTiO₃ nanoparticles by Pechini sol–gel method. **Journal of Materials Science: materials in electronics**, United States, v. 28, p. 14965–14973, 22 out. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10854-017-7369-5>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SARKAR, Z. K.; SARKAR, F. K. Synthesis and magnetic properties investigations of Fe₃O₄ nanoparticles. **International Journal Nanoscience and Nanotechnology**, India, v. 7, n. 4, p. 197–200, dec. 2011. Disponível em: http://www.ijnnonline.net/article_3932_5f9270c032e602afd9e98e3be1e79188.pdf. Acesso em: 7 jun. 2019.

SCHOOL Of PHYSICAL SCIENCE. **First and second order phase transitions**. Disponível em: https://ps.uci.edu/~cyu/p115A/LectureNotes/Lecture19/html_version/lecture19.html. Acesso em: 7 jun. 2019.

SERWAY, R. A.; JEWET JÚNIOR, J. W. **Princípios da Física: eletromagnetismo**. 5.ed. São Paulo: Cengage, 2014. v. 3.

SHECHTER, L.; WYNSTRA, J.; KURKJY, R. P. Glycidyl ether reaction with amines. **Industrial & Engineering Chemistry**, United States, v. 48, n. 1, p. 94–97, jan. 1956. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ie50553a029>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SHUBIK, P. Vascularization of tumors: a review. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Germany, v. 103, n. 3, p. 211–226, jul. 1982. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6181069/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SINNECKER, P. Materiais magneticos doces e materiais ferromagneticos amorfos. **Revista Brasileira do Ensino de Física**, v. 22, n. 3, p. 396–405, set. 2000. Disponível em: http://www.sbfisica.org.br/rbef/pdf/v22_396.pdf. Acesso em: 7 jun. 2019.

SILVA, G. B. **Quantificação de apoptose e necrose mediante corantes fluorescentes e análises de imagens no cultivo de células corantes**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) – Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2007. Disponível em: <https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/3981/1471.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SILVA, Á. C. F. **Síntese e revestimento de nanopartículas ferromagnéticas com polímeros epóxi para aplicações biomédicas**. 2018. 151 f. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Itajubá, Itajubá, 2018. Disponível em: <https://repositorio.unifei.edu.br/xmlui/handle/123456789/1867>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SOARES JÚNIOR, F. H. **Efeitos de superfície nas propriedades magnéticas do nanocompósito de CoFe₂O₄/Ag**. 2012. 89 f. Dissertação (Mestrado em Física) - PPGF Universidade Estadual do Rio Grande do Norte, Mossoró, 2012. Disponível em: https://ppgf.uern.br/files/Dissertacao/Dissertao_Francisco_Holanda.pdf. Acesso em: 7 jun. 2019.

SOBHANI-NASAB, A. *et al.* Sonochemical synthesis of terbium tungstate for developing high power supercapacitors with enhanced energy densities. **Ultrasonics Sonochemistry**, Netherlands, v. 45, p. 189–196, mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29705312/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

SOUZA FILHO, A. G.; FAGAN, S. B. Nanomaterials properties. *In*: BERGMANN, A.; ANDRADE, M. J. (org.). **Nanostructured materials for engineering applications**. Berlin: Springer-Verlag, v.1, p. 5-22, 2011.

TAKETOMI, S. *et al.* Transparent magnetic fluid: preparation of YIG ultrafine particles. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Netherlands, v. 122, n. 1–3, p. 6–9, 1993. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0304885393910275>. Acesso em: 7 jun. 2019.

UGLEA, C. V. **Oligomer technology and applications**. Boca Raton: C Press, 1998.

VALENÇA, A. L. **Modelo molecular para o magnetismo em ferrita de cobalto**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Materiais) – Universidade Federal de Pernambuco, Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/24423/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Alessandra%20Lyra%20Valen%c3%a7a.pdf>. Acesso em: 7 jun. 2019.

VARELA, J. A. *et al.* Effect of atmosphere and dopants on sintering of SnO₂. **Science of Sintering**, v. 34, n. 1, p. 23-31, 2002. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/handle/11449/67081>. Acesso em: 7 jun. 2019.

WEISENBERG, B. A.; MOORADIAN, D. L. Hemocompatibility of materials used in microelectromechanical systems: platelet adhesion and morphology in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research**, United States, v. 60, n. 2, p. 283–291, maio 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11857435/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

WILLIAMS, D. F. On the mechanisms of biocompatibility. **Biomaterials**. Netherlands, v. 29, n. 20, p. 2941- 2953, jul. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440630/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

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**. 2nd ed. Elsevier, 2012. p. 159-200.

WU, W.; HE, Q.; JIANG, C. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis and surface functionalization strategies. **Nanoscale Research Letters**, Germany, v. 3, n. 11, p. 397–415, 2 nov. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3244954/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

XU, B.; GAO, J. H. Applications of nanomaterials inside cells. **Nano Today**, United Kingdom, v. 4, n. 1, p. 37-51, feb. 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1748013208000078>. Acesso em: 7 jun. 2019.

XU, L-C. *et al.* A. Atomic force microscopy methods characterizing protein interactions with microphase-separated polyurethane biomaterials. In: PULEO, D. A.; BIZIOS, R. (ed.). **Biological interactions on materials surface: understanding and controlling protein, cell and tissue response**. New York: Springer Verlag, 1999. P. 43-67.

YANG, L.; KRUSE, B. U. Revised Kubelka–Munk theory: I. theory and application. **Journal of the Optical Society of America A**, United States, v. 21, n. 10, p. 1942- 1952, 2004. <https://www.osapublishing.org/josaa/abstract.cfm?uri=josaa-21-10-1933>. Acesso em: 7 jun. 2019.

YANG, L. *et al.* Size dependent biodistribution and toxicokinetics of iron oxide magnetic nanoparticles in mice. **Nanoscale**, United Kingdom, n. 2, 2015. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2015/nr/c4nr05061d#!divAbstract>. Acesso em: 7 jun. 2019.

YANG, Y. *et al.* Toxicity and biodistribution of aqueous synthesized ZnS and ZnO quantum dots in mice. **Nanotoxicology**, United Kingdom, v. 8, n. 1, p. 107-116, feb. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245670/>. Acesso em: 7 jun. 2019.

YU, H. *et al.* Synthesis of nanocrystalline yttrium iron garnet by low temperature solid state reaction. **Materials Characterization**, United States, v. 62, n. 4, p. 378–381, apr. 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044580311000337>. Acesso em: 7 jun. 2019.

ZIESSMAN, H. A.; O'MALLEY, J. P.; THRALL, J. H. **Nuclear medicine: the requisites**. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014.

