



As nanopartículas de óxidos de ferro magnéticos na terapia do câncer¹

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

Resumo

Submetido /05/2015 – Aceito 18/05 /2015 – Publicado on-line 25/08/2015

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

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

Abstract

Extensive and continuous efforts by scientific researchers have not yet resulted in suitable therapy for cancer treatment, and it still continues to be one of the leading causes of human death. The mortality rate from cancer is mainly because of the lack of precocious diagnosis. Currently, the inefficacy of therapeutic regimen is attributed the detection of several tumors in advanced stages. Nanotechnology in biomedicine, pharmaceuticals, cosmetics, and electronics have ever-wide applications. In particular, use of magnetic iron oxide nanoparticles (NM) has contributed to the cancer therapy. The number of NM biomedical applications increased exponentially over the few years. A few examples are magnetic biosensor systems, local heat sources for cancer treatment with hyperthermia, separation immunoassays, drug carriers, contrast agents for magnetic resonance imaging and magnetic particle imaging, etc. NM are nanocrystals made from magnetite (Fe_3O_4) and its oxidized form maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Here, in this review, we look into synthesis, applications, chemical structure, and magnetic fluids of nanoparticles used in cancer therapy.

Key-words: Ferrofluid, magnetite, maghemite, chemical structure, synthesis.

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

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

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

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

1. Introdução

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

Por ter alto potencial biomédico, as NM vem sendo introduzidas como nanomaterial em várias aplicações médicas, particularmente no tratamento do câncer (CALERO et al., 2015, IV et al., 2015). As NM são formadas pela magnetita e maghemita, dois óxidos de ferro com ampla gama de aplicações tecnológicas. Esses óxidos são aplicados em baterias de lítio (KOO et al., 2012), supercapacitores (DU et al., 2009), em catálises (LIN et al., 2013), entre outros usos (SHENG-NAN et al., 2014).

A eficiência do tratamento com NM está baseada na biocompatibilidade dos fluídos magnéticos ao tecido tumoral. As NM apresentam uma extraordinária biocompatibilidade biológica (WU et al., 2015), além de suas propriedades magnéticas e versatilidade de engenharia (EL-HAMMADI e ARIAS, 2015). Por causa disso, é possível a acumulação e retenção seletiva de NM em células cancerosas (XIE e SANGYONG, 2012). É interessante citar que o superparamagnetismo é uma das características importantes na aplicação das NM (LIU et al., 2013; LAURENT et al., 2014; SHIN; KIM; CHEON, 2015). Uma vez dentro das células, as NM são extensivamente testadas para o tratamento do câncer por hipotermia, ou mesmo por detecção. No caso específico do câncer, a Figura 1 apresenta a última aplicação citada.

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

2. Metodologia

Foram consultadas somente literatura científica no período de 2000 a 2015 para esta

revisão, fontes bibliográficas como: *Scopus*, *Scirus*, *Scielo* e *Google Acadêmico*.

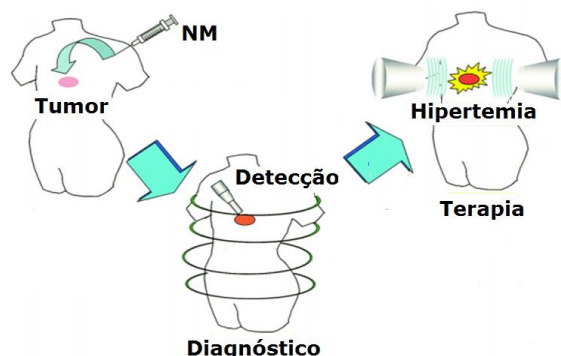


Figura 1. Esquema de tratamento do câncer com NM. Adaptado de Ito et al., (2005).

3. Aplicações de NM no câncer

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

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

A hipotermia é um procedimento terapêutico utilizado na oncologia para elevar artificialmente a temperatura para destruir as células cancerosas. Esse procedimento é uma das terapias bastante usadas no tratamento do câncer. A medicina utiliza a hipotermia associada com

outras terapias, como cirurgia, radioterapia, quimioterapia do gene e imunoterapia (DEWHIRST et al., 2000). Normalmente, a hipertermia é usada em associação com a radioterapia no tratamento do câncer de mama, melanoma, glioblastoma, tumores de cabeça e pescoço e câncer de colo do útero com significativa melhora do paciente (WUST et al., 2002; FALK e ISSELS, 2001; KAPPS et al., 2000).

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

4. Requisitos de NM no tratamento do câncer

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

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

Os pré-requisitos apresentados têm como objetivo evitar o problema de aglomeração das

NM na corrente sanguínea que provoca a embolia e a morte do doente (BELESSI et al., 2008).

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

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

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

5. Estrutura Química das NM

A magnetita é um óxido de ferro magnético isoestrutural ao espinélio com distribuição catiônica invertida, em que os íons Fe^{3+} coordenam o oxigênio em simetria tetraédrica e Fe^{2+} e Fe^{3+} ocupam proporções equivalentes de sítios octaédricos, formando um grupo espacial $Fd\bar{3}m$ (Figura 2). Estruturalmente, é representada por $[Fe^{3+}]\{Fe^{3+} Fe^{2+}\}O_4$ em que [] denota cátions nos sítios tetraédricos e { } nos octaédricos.

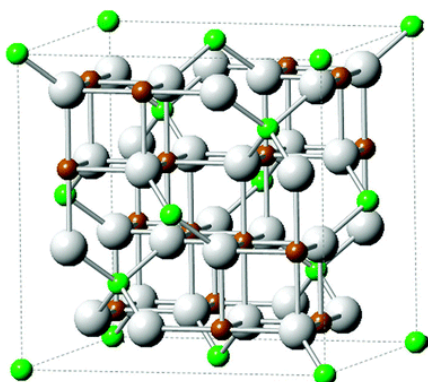


Figura 2. Estrutura da magnetita, as bolas menores indicam Fe^{2+} e Fe^{3+} , denominada de sítio B (sítio octaédrico) e outra parte por uma bola menor rachurada, referente ao íon Fe^{3+} , chamada de sítio A (sítio tetraédrico). A linha pontilhada indica a diagonal do eixo [111], eixo de fácil magnetização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

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

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

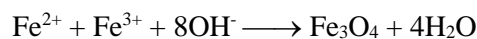
Uma questão primordial a ser discutida na estrutura das NM é a diferença existente entre as partículas sintetizadas. O material sintetizado normalmente é formado pela combinação de diversas propriedades físico-química, com ferro ou superparamagnéticas, semicondutoras ou opticamente ativas. Além disso,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

eletrostáticas, dipolar ou de van der Waals, entre outras (DISCH et al., 2013).

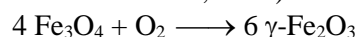
6. Síntese das NM

Existem na literatura muitos métodos de síntese de NM: microemulsão em água em óleo, poligalol, deposição, co-precipitação, sol-gel, pirólise, decomposição térmica do precursor orgânico, hidrotermal entre outras. Dependendo do método utilizado as NM podem ser sintetizadas com diferentes propriedades, como forma cristalina, tamanhos, distribuição de tamanho, cristalinidade, propriedade magnética, dispersabilidade, etc. Neste trabalho é tratado o preparo de NM sintetizadas por co-precipitação, cujas características são: i) um método relativamente simples; ii) custo de síntese relativamente baixo, iii) a NM pode ser sintetizada em água, iv) o método é extremamente flexível em que a NM por ter suas propriedades física e química alteradas por mudanças no valor de pH e temperatura (SCHÜTH, LU e SALABAS, 2007) o método é extremamente reprodutível com a fixação das variáveis, por exemplo, pH ou temperatura, muito embora, apresente problema relacionado à heterogeneidade na distribuição do tamanho de partículas e cristalinidade (WU et al., 2015; VENGSARKAR e ROBERTS, 2014).

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



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



As sínteses de NM necessariamente passam pela produção de magnetita. Existem diversos métodos de síntese de magnetita a grande maioria está baseada na mistura de uma solução de sulfato ferroso (FeSO_4) e hidróxido de potássio (KOH) a 90°C . O aquecimento sugerido é de 60 minutos, seguida de agitação, resfriamento e secagem. Para obtenção do precipitado preto típico de magnetita é necessário o uso de atmosfera inerte, sendo o nitrogênio o gás mais utilizado. A questão da síntese da magnetita é a

obtenção de um espinélio invertido formado por Fe^{2+}/Fe^{3+} . A preservação do estado de oxidação (II) é feita com o uso de hidrazina ou ferro metálico.

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

Todavia, as magnetitas são muito sensíveis à oxidação, transformando-se rapidamente em maghemita. Para evitar a oxidação, a estabilidade das magnetitas pode ser aumentada com o uso de substituintes, geralmente as magnetitas mais estáveis são aquelas que contém Mn, Ni e Co. A capacidade magnética das magnetitas é fortemente influenciada pela substituição isomórfica, pois altera a quantidade de *spin* bem como sua posição nos sítios tetraédricos e octaédricos. A Figura 3, mostra o efeito da substituição sobre a magnetização (JUN et al., 2008).

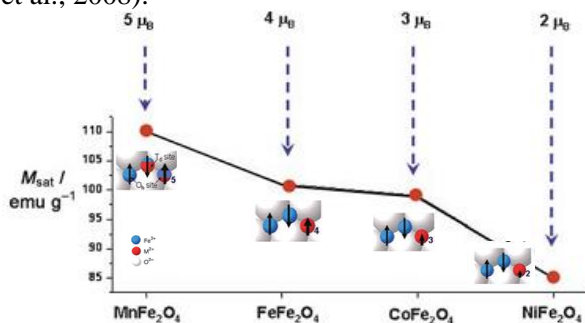


Figura 3- Efeito da substituição sobre a magnetização das magnetitas. Fonte: Junk et al. (2008).

Para ser aplicada como NM, as magnetitas e maghemita precisam ter como pré-requisitos alta estabilidade, tamanho <10 nm e forma definida. A síntese de NM necessariamente deve ser acompanhada de um controle rígido do tamanho de partículas. Normalmente, as sínteses conduzem à formação de NM multinucleares, muito aplicadas para a realização de imagens e

Tabela 1. Variedades de métodos de sínteses encontrados na literatura.

hipertemia (BLANCO-ANDUJAR et al., 2015). Por ser monodispersa, as NM mononucleares apresentam maior eficiência farmacodinâmica, sendo mais específica no tratamento de células cancerígenas (GUTIÉRREZ et al. 2015).

Por outro lado, a síntese das NM têmmm que produzir um material que seja biocompatível com as moléculas e sua funcionalização, além de possuir alta estabilidade (SHENG-NAN et al., 2014). Nesse sentido é possível encontrar diversas rotas sintéticas na literatura, destacando aquelas baseadas no uso de surfactantes. A Tabela 1 mostra uma série de sínteses encontradas na literatura para a produção de NM com vários surfactantes, como ácidos oleicos e láuricos entre outros. A variedade de rotas sintéticas apresentadas é explicada pela necessidade da obtenção de uma NM que tenha aplicação no ambiente aquoso, seja ao mesmo tempo hidrofóbico e hidrofílico. Normalmente, essas características estão presentes em ligantes que tenham interação forte com superfícies da NM (BLOEMEN et al., 2012). Essas características são exigidas pois a NM para ter aplicação biomédica deve ser estável em valor de pH 7,0 em um ambiente fisiológico. Deve ser mencionado que a estabilidade coloidal da NM sintetizada na forma de fluido irá depender de suas cargas superficiais. O aumento e efetividade da carga superficial estão diretamente ligados aos surfactantes, bem como tamanho das partículas de NM. No caso da NM o seu tamanho deve ser suficientemente pequeno para apresenta propriedades eletrostáticas (AKBARZADEH, SAMIIEI e DAVARAN, 2012).

7. Fluido Magnético

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

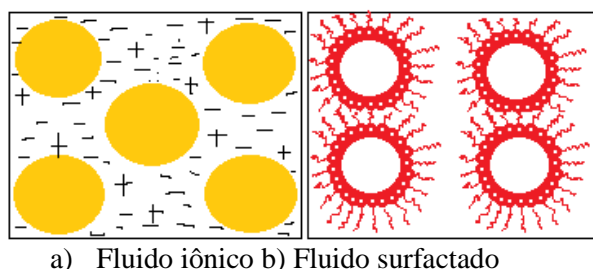
Síntese	Comentário	Referência
Tirosina e histidina	As nanopartículas foram sintetizadas in situ aquecida, cujos resultados demonstram que esses aminoácidos se encontraram quimiosorvidos sobre a superfície das nanomagnetita.	Culita et al., (2008)
Quitosana e N-trimetil quitosana	A magnetita é produzida a partir de $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ em solução alcalina, sendo o ferrofluido produzido homogeneizado com quitosana em solução acética. As nanopartículas produzidas são bastante estáveis e superparamagnéticas a temperatura ambiente, com alta saturação magnética e baixa quantidade de matéria orgânica, possuem ordenamento ferrimagnético perfeito com um baixo grau de frustação de <i>spin</i> , entre outras.	Belessi et al., (2008)
Poli(L-lisina) ou L-lisina	O Fe^{3+} e Fe^{2+} são precipitados com NH_4OH , sendo as impurezas retiradas com água desmineralizada e a magnetita oxidada para maghemita com hipoclorito de sódio em meio de citrato de sódio. Os colóides obtidos são misturados com poli(L-lisina) e L-lisina.	Babič et al., (2008)
Ibuprofeno	Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH em atmosfera inerte. As nanomagnetitas (~7 nm) foram separadas com água e superfluidos de ácido oleico. As nanopartículas são incorporadas ao ibuprofeno usando uma microemulsão preparada com ácido esteárico e o álcool 1-octadecanol e com cetona.	Pang et al., (2007)
Polyaspartato	Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação. Os cristais formados passaram por agitação a 75 °C por 30 minutos, seguida de separação magnética e lavagem com água (8 vezes). O material magnético separado é tratado com HCl para obtenção de hidrosol de magnetita. Subsequentemente, é adicionado ácido sódico de polyaspartato no valor de pH= 9-10, seguida de redução para pH ácido com HCl. Os núcleos de nanopartículas é separado com o aumento de temperatura para 50 °C.	Aurich et al., (2007)
Poly ε-caprolactona	Método de emulsão - Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação. A emulsão é preparada com a mistura da droga Poly ε-caprolactona, magnetita em diclorometano, seguida de adição de água, ultrassom e centrifugação.	Yang et al., (2006)
CoFe_2O_4 e ácido oleico	A síntese é feita com a mistura de etanol absoluto, hexano, éter benzílico, 1,2-hexadecanadiol, ácido oleico, oleilamina, acetilacetato de cobalto e ferro. Inicialmente, as partículas namagnéticas de CoFe_2O_4 são sintetizadas em meio de NH_4OH sub atmosfera de N_2 . As nanopartículas são dispersas por agitação magnética com ácido oleico a 100 °C, seguida de refluxo a 285 °C. Nas condições ambiente os ferrofluidos são separados por centrifugação.	Kim et al., (2008)
Copolímeros – poli (3-(trimetoxysilil)propil metalacrilato-r-PEG metil eter metalacrilato-r-N-acriloxissucnamida	Síntese de magnetita a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação em atmosfera de N_2 . A magnetita formada é separada com ímã externo, seguida de mistura com poly(TMSMA-r-PEGMA-r-NAS) e centrifugação.	Lee et al., (2007)
MnFe_2O_4 com ácido láurico	Síntese da ferrita baseada na coprecipitação do MnCl_2 com FeCl_3 em NH_4OH em atmosfera de N_2 , seguida do preparo da emulsão com ácido láurico a 100 °C, filtração e centrifugação.	Pradhan et al., (2007)
Peptídeos	Síntese de magnetita na presença de peptídeos a partir de FeCl_3 e FeCl_2 em meio alcalino de NH_4OH com moderada agitação.	Mařík et al., (2003)
Ácido decanóico	Mostra o efeito da utilização de ácido decanóico como ligante sobre a síntese de ferro nanopartículas de óxido. Este procedimento permitiu controlar o tamanho de partícula de 5 nm até cerca de 50 nm, por ajuste da temperatura de síntese final. Apresentaram alta magnetização de saturação de cerca de 80-83 emu / g em baixa temperatura.	Guardia et al., (2009)

Óxido de ferro a base água	Um método de difusão de solvente modificado e de fácil utilização para a coencapsulação tanto de uma droga anticâncer e corantes no infravermelho próximo que permite o uso em ressonância óptica / magnética levando as células cancerosas a apoptose.	Santra et al., (2009)
Óxido de ferro com (PEG-gallol)	Mostra a síntese de óxido de ferro recobertos por poli (etileno-glicol) - gallol (PEG-gallol), estabilizadas individualmente com revestimentos furtivos ≈9 nm de espessura, obtendo-se a estabilidade de partícula durante pelo menos 20 meses.	Amstad et al., (2009)
Óxido de ferro com (PEG- copolímero tribloco anfífilico)	As nanopartículas de óxido de ferro foram revestidas com um peguado copolímero tribloco anfífilico, tornando-os solúveis em água ou de função extensível. Estas partículas foram então conjugadas com um corante fluorescente no infravermelho próximo (NIRF), IRDye800 e cíclico Arginina-glicina-Ácido aspártico (RGD) contendo péptido C (RGDyK).	Chen et al., (2009)
Óxido de ferro com ácido oleico	As NM foram sintetizadas pela decomposição térmica de tris-acetilacetato férrico na presença de 1-metil-2-pirrolidona. O tamanho e forma das partículas pode ser diversificado através de variações dos parâmetros de reação. Por exemplo, com a adição de tensoativo ácido oleico, partículas menores foram produzidas. Além disso, a elevação da temperatura de reação favorecia uma morfologia regular das partículas.	Qin et al., (2009)
Ácido glucônico, ácido lactobiônico e ácido poliacrílico	A síntese de nanopartículas de óxido de ferro (magnetita), revestidas com moléculas biológicas (ácido glucônico, ácido lactobiônico ou do ácido poliacrílico), por co-precipitação. Usou-se FeCl ₃ e FeCl ₂ (2:1) e dissolvidos em 20 mL de água deionizada e agitada e aquecida a 60 ° C, em meio inerte (gás argônio) e básico (NaOH 0,25 M ou 0,50M).	Dozier et al., (2010)
DL-DOPA	Foi desenvolvido uma classe de agentes de contrastes a base de nanopartículas. A sonda consiste de um óxido de ferro superparamagnético (SPIO) ou núcleo de óxido de manganês revestido com 3,4-di-hidroxi-ácido d, l-fenilalanina (DL-DOPA). O quelante de ácido 1,4,7,10-tetra-azaciclododecano-1,4,7,10-tetra-acético (DOTA) foi conjugado com os terminais de DOPA. As nanopartículas modificadas permitem a quelação de cobre para a imagiologia de PET (tomografia de emissão pósitron). A eficácia de rotulagem celular, citotoxicidade e relaxividade destas nanopartículas foram avaliados e comparados com as mesmas propriedades de um dos agentes de contraste de MRI mais vulgarmente utilizados, o Feridex®.	Patel et al., (2010)
PEA -2,2 etilenodioxo-2-etilamina (EDEA)	Síntese de magnetita por co-precipitação a partir de FeCl ₃ e FeCl ₂ e 2,2 etilenodioxo-2-etilamina (EDEA) na presença de PEG a 120°C.	Zhang et al., (2010)
PEI- polietilenoamina e polietilenoamina-g-poli(etilenoglicol) (PEGPEI)	Síntese de maghemita (γ-Fe ₂ O ₃) de alta cristalinidade e revestidas por polietilenoamina (PEI) e também por polietilenoamina-poli(etilenoglicol) (PEGPEI) visando melhor estabilidade.	Schweiger et al., (2011)
N,N-di(2 minooxietil)N, N-iodeto de dimetilamônio	Síntese de magnetita, preparados por co-precipitação controlada. Foram suspensos em água ultrapura (5 mL) por breve sonicação (cerca de 10-15 min, banho de ultra-sons). À suspensão foi adicionada uma solução de de N, N-di (2 aminooxietil)N,N- iodeto de dimetilamônio (17,0 mg, 0,058 mmol) em água (5 mL).	Nantz et al., (2011)
Ácido oleico e Oleilamina.	Síntese de óxido de ferro a partir de Fe (acac) e 1,2-dodecanodiol dissolvidos em éter de benzila, ácido oleico e oleilamina. A mistura é desidratada a 110 °C sob gás argônio. Após arrefecimento, adicionou-se etanol anidro às nanopartículas separadas. São purificadas com cetona, amônia, isopropanol, centrifugada e sonicadas. Lavada com acetona, tolueno e etanol, para remover o ácido oleico e oleilamina.	Hossain et al., (2012)
Ácido Oleico	1. Síntese da magnetita obtida por co-precipitação e revertidas com ácido oleico por Quimiossorção. Foram preparadas a pH= 11, a temperatura inicial de 45 ° C e a uma velocidade de agitação 800 rpm, com o tamanho de 7,8 ± 1,9 nm.	Mahdavi et al. (2013) e Bear et al. (2014)

2. A síntese de (maghemita/magnetita) foi realizada em duas etapas pela decomposição termal do Oleato de ferro. O oleato de ferro foi preparado pelo aquecimento da suspensão de cloreto de ferro hexaidratado e oleato de sódio numa mistura de solventes (hexano/água deionizada/etanol) a 70°C/4h. O oleato de ferro e o ácido oleico foram dissolvidos em octadeceno e homogeneizados a temperatura ambiente. A mistura reacional foi aquecida a 320°C numa faixa de 3,3°C sob atmosfera inerte (N₂)/1 hora. A solução negra resultante foi resfriada com adição de etanol para precipitação das partículas. A solução foi centrifugada.

Oleamina;ouro; polímeros;sílica;tálio.	Revisão sobre as sínteses mais empregadas: Magnetita com oleamina; magnetita com ouro; magnetita com polímeros; magnetita com sílica; magnetita com Tálio e maguemita com cádmio.	Nan et al., (2014)
PEG (mono e dietilenoglicol)	Na síntese de óxido de ferro de magnetita (Fe ₃ O ₄) foi usado o (FeCl ₂ · 4H ₂ O) (FeCl ₃ · 6H ₂ O) em 2:1 (água deionizada).Usou-se produtos químicos de grau reagente,mas purificação não foi realizado. Preparados em meio alcalinos (NaOH) sob agitação mecânica de 1200 revoluções / min. Esta reação foi realizada durante 30 minutos a 20 ° C em atmosfera livre. Após a formação de precipitado negro foi lavado com água deionizada e secou-se em estufa a 60 °C. Foram revertidas com PEG (mono e dietilenoglicol).	Rashid et al., (2015)

As forças atrativas magnéticas e as energias de superfície favorecem a agregação das partículas (HARRIS, 2002). Surfactantes são usados para produzir uma repulsão entrópica necessária para vencer a intensa atração de Van der Waals de curto alcance, prevenindo que as partículas se aproximem umas das outras, estabilizando o colóide. Outra função dos surfactantes é possibilitar a internalização das NM nos receptores, os lisossomos das células cancerígenas para efetivamente erradicar os tumores *in vivo* (FOURMY, 2015). A Figura 4, ilustra partículas de 10⁻¹³ a 10⁻¹⁸ por cm³ dispersas em surfactantes apropriados formando aglomerados de NM.



a) Fluidio iônico b) Fluidio surfactado

Figura 4: Representa em (a) um fluido iônico (presente a repulsão eletrostática) e em (b) um fluido surfactado (presente a barreira tensoativa, feita pelas moléculas do surfactante) ou fluido magnético.

É obter nanomaterial que tenha ligantes funcionais capazes de dotar novas ferramentas as NM tornando mais efetivas no tratamento do câncer. Esses ligantes podem ser divididos em

duas classes: natural ou sintéticos. Os ligantes naturais incluem os polímeros como gelatina, dextrana, chitosana, entre outros. Os ligantes sintéticos incluem polímeros como polivinil-alcool (PVA), polivinil-pirrolidonas (PVP), ácido polilático-co-glicólico (PLGA) entre outros (JIN et al., 2014). A literatura cita outra classificação em termos de categoria, que são: i) ligantes trocadores de íons, ligantes de adição e encapsulamento inorgânico, conforme mostrado na Figura 5 (XIE et al., 2009).

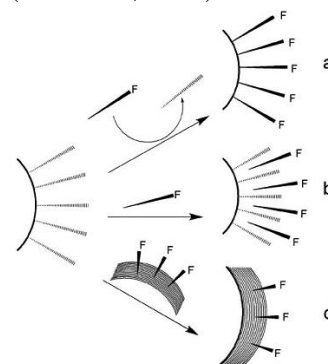


Figura 5 – (a) ligantes trocadores de íons, (b) ligante de adição e (c) encapsulamento inorgânico. F representa o grupo funcional usado para obter a NM ligada ao ligante (Fonte: Xie et al., 2009).

Na Figura 6 são mostradas algumas dessas tentativas em que pode ser percebido o uso de macromoléculas orgânicas com finalidades e propriedades bastante peculiares. Em resumo, os grupos de ligantes podem ser divididos em (SHUBAYEV, PISANIC, JIN, 2009):



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

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

Na verdade, NM-ligantes são extensivamente usadas, por causa da formação de superfícies carregadas positivamente. Tais superfícies interagem com as cargas negativas das membranas das células facilitando a interiorização das NM devido as interações eletrostáticas. Por exemplo, a poli(L-lisina), é um peptídeo carregado positivamente amplamente usada com um agente de transfecção de liberação de genes. Já os polissacarídeos, especialmente aqueles de fontes naturais, exibem a propriedade específicas quando comparadas com outros materiais, principalmente solubilidade em água, biocompatibilidade, biodegradabilidade, atividade biológica e baixo custo. Essas substâncias quando são submetidas ao contato com NM fixam esses nanomateriais facilmente em valores básicos de pH. O poli(1,4-β-D-glucopiranosamina, um polissacarídeo bastante testado na literatura, apresentou resultados interessantes na absorção de NM (WEN JIANG et al., 2013).

A Tabela 2 mostra um resumo dos principais surfactantes citados na literatura.

9. Conclusão

É indiscutível que as NM estão se tornando uma alternativa viável não só no tratamento, mas também no processo de detecção de câncer. Essa afirmação é corroborada pela quantidade de rotas sintéticas propostas na literatura. Indubitavelmente, a busca de um material que tenha ao mesmo tempo propriedades

magnéticas, com propriedades superparamagnéticas devido ao seu tamanho, além disso, seja biocompatível com as células cancerígenas.

Agradecimentos

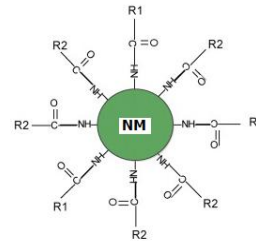
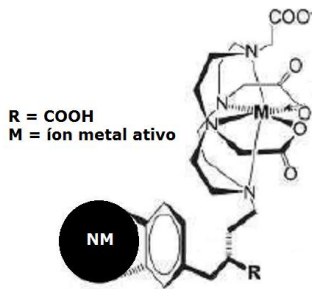
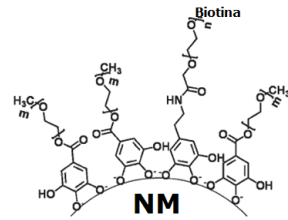
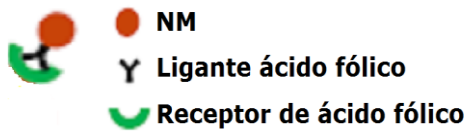
À Fundação de Amparo a Pesquisa do Amazonas (FAPEAM), pela Bolsa de Doutorado.

Divulgação

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

Referências

- AKBARZADEH, A., SAMIEI, M., DAVARAN, S. Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 2012, 7, 144. DOI 10.1186/1556-276X-7-144.
- AMSTAD, E., ZURCHER, S., MASHAGHI, A., WONG, J., MARCUS, T., ERIK REIMHULT, E. Surface Functionalization of Single Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles for Targeted Magnetic Resonance Imaging. *Small*, 2009, v.5:11, pp1334-1342. DOI: 10.1002/smll.200801328.
- ARIAS, J. L REDDY, L. H., COUVREUR, P. Magneto-responsive squalenoyl gemcitabine composite nanoparticles for cancer active targeting. *Langmuir*, 2008, 24, 7512-7519. DOI: 10.1021/la800547s
- BELESSI, V., ZBORIL, R., TUCEK, J. ET AL., Ferrofluids from magnetic-chitosan hybrids. *Chemical Material*, 2008, 20, 3298-3305.
- BLANCO-ANDUJAR, C., ORTEGA, D., SOUTHERA, P., PANKHURST, Q. A., THANH, N. T. K. High performance multi-core iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia: microwave synthesis, and the role of core-to-core interactions. *Nanoscale*, 2015, 7, 1768-1775. DOI: 10.1039/C4NR06239F



R1 = Ácido oléico conjugado
 R2 = Albumina bovina

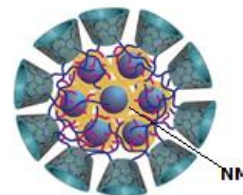
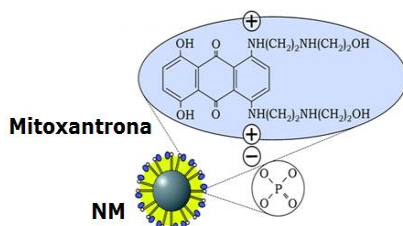
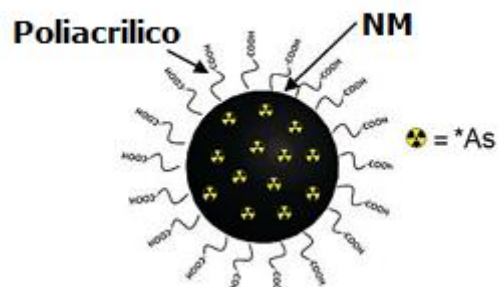
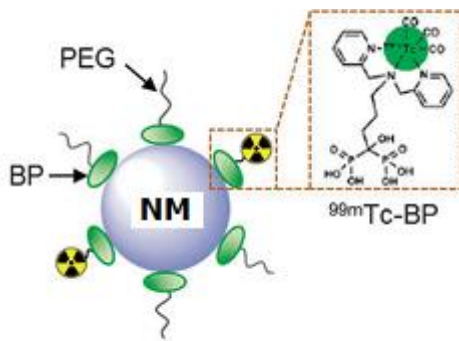
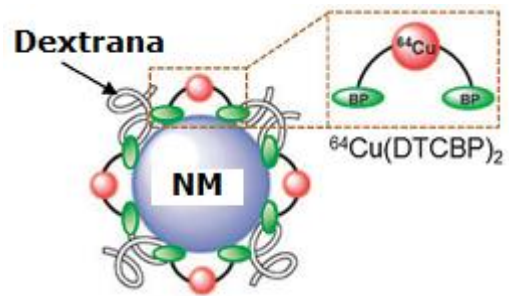
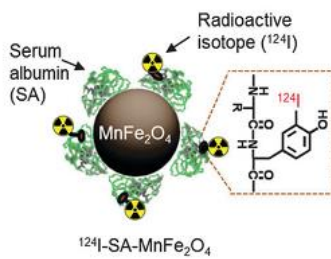


Figura 6 – Algumas NM ligadas a macromoléculas bastante citadas na literatura. Fontes: Amstad et al. (2009), Patel et al. (2010), Hossain et al. (2012), Su et al. (2013), Tran, Vo e Tran (2015), Shleich et al.(2015).

Tabela 2 - Algumas NM ligadas aos principais surfactantes

Nome	NM	Surfactante	Função
Tirosina e histidina	Fe ₃ O ₄	Tirosina e histidina	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂ -histidina C ₉ H ₁₁ NO ₃ - tirosina
Quitosana e N-trimetil quitosana	Fe ₃ O ₄	Quitosana e N-trimetil quitosana	(C ₆ H ₁₁ NO ₅) _n (polissacarídeo)
Poli(L-lisina) ou L-lysina	Fe ₃ O ₄	Poli(L-lisina) ou L-lysina	C ₈ H ₁₅ NO ₂
Ibuprofeno	Fe ₃ O ₄	Ibuprofeno	C ₁₃ H ₁₈ O ₂
poliaspartato	Fe ₃ O ₄	poliaspartato	C ₄ H ₇ NO ₄
ε-prolactona	Fe ₃ O ₄	ε-prolactona	[(CH ₂) ₅ CO ₂] _n
CoFe ₂ O ₄ e ácido oleico	Fe ₃ O ₄	Ácido oleico	CoFe ₂ O ₄ e C ₁₈ H ₃₄ O ₂
Copolímeros – poli (3-(trimetoxysilil)propil metalacrilato-r-PEG metil eter metalacrilato-r-N-acriloxissucnamida	Fe ₃ O ₄	Copolímeros – poli (3-(trimetoxysilil)propil metalacrilato-r-PEG metil eter metalacrilato-r-N-acriloxissucnamida	H ₂ C=C(CH ₃)CO ₂ (CH ₂) ₃ Si(OC H ₃) ₃ CH ₂ =C(CH ₃)COOCH ₃ . C ₆ H ₈ NO ₄
Peptídeos	Fe ₃ O ₄	Peptídeos	(C ₈ H ₈) _n
Ácido decanóico	Fe ₃ O ₄ / γ-Fe ₂ O ₃	Ácido decanóico	C ₁₀ H ₂₀ O ₂
PAA-ácido poliacrílico	Fe ₃ O ₄ / γ-Fe ₂ O ₃	ácido poliacrílico	(C ₃ H ₄ O ₂) _n
PEG-gallol	Fe ₃ O ₄	PEG	C ₁₁ H ₁₄ O ₆ N-biotina e C ₉ H ₇ O ₆ -CH ₃
Ácido fólico	Fe ₃ O ₄	Ácido fólico	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₆
Ácido Oleico	Fe ₃ O ₄ / γ-Fe ₂ O ₃	Ácido Oleico	C ₁₈ H ₃₄ O ₂

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

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

CHENG, F.-Y., SU, C.-H., YANG, Y.-S., YEH, C.-S.; TSAI, C.-Y., WU, C.-L., WU, M.-T., SHIEH, D.-B. Characterization of aqueous dispersions of Fe₃O₄ nanoparticles and their biomedical applications.

Biomaterials 26 (2005) 729–738. DOI:10.1016/j.biomaterials.2004.03.016.

AURICH, K., SCHWALBE, M., CLEMENT, J. H., WEITSCHIES, W., BUSKE, N. Polyaspartate coated magnetite nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007, 311, 1-5. DOI:10.1016/j.jmmm.2006.11.154.

BABIČ, M., HORÁK, D., TRCHOVÁ, M., JENDELOVÁ, P., GLOGAROVÁ, K., LESNÝ, P., HERYNEK, V., HÁJEK, M., SYKOVÁ, E. Poly(L-lysine)-Modified iron oxide nanoparticles for stem cell labeling. *Bioconjugate chemistry*, 2008, 19, 740-750. DOI: 10.1021/bc700410z.

BEAR, J., BIN YU, BIN, BLANCO-ANDUJAR, C., MCNAUGHTER, P., SOUTHERN, P., MARC-KRYSTELLE, M., PANKHURST, Q., PARKINA, I. A



low cost synthesis method for functionalised iron oxide nanoparticles for magnetic hyperthermia from readily available materials. *Faraday Discussions, Journal of Royal Society of Chemistry, Online*, 2014. DOI: 10.1039/c4fd00062e.

CHICHEŁ, A.; KOWRONEK, J.; KUBASZEWSKA, M.; KANIKOWSKI, M. Hyperthermia – description of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2007; 12(5): 267-275. DOI:10.1016/S1507-1367(10)60065-X.

COUVREUR, P., VAUTHIER, C. Nanotechnology: Intelligent design to treat complex disease. *Pharmaceutical Research*, 2006, 23, 1417-1450. DOI: 10.1007/s11095-006-0284-8

CULITA, D. C., MARINESCU, G., PATRON, L., CARP, O., CIZMAS, C. B., DIAMANDESCU, L. Superparamagnetic nanomagnetites modified with histidine and tyrosine. *Materials Chemistry and Physics*, 2008, 111, 381-385. DOI:10.1016/j.matchemphys.2008.04.033.

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

DISH, S., WETTERSKOG, E., HERMANN, R. P., KOROLKOV, D., BUSCH, P., BOESECKE, P., LYON, O., VAINIO, U., SALAZAR-ALVAREZ, G., BERGSTRÖM, L., BRÜCKEL, T. Structural diversity in iron oxide nanoparticle assemblies as directed by particle morphology and orientation. *Nanoscale*, 2013, 5, 3969-3975. DOI: [10.1039/C3NR33282A](https://doi.org/10.1039/C3NR33282A)

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

DU, X., WANG, C., CHEN, M., JIAO, Y., WANG, J. Electrochemical Performances of Nanoparticles Fe₃O₄/Activated Carbon Supercapacitor using KOH electrolyte solution. *Phys.Chem.C*, 2009, 113(6)2643-2646. DOI:10.1021/jp8088269.

EAMEGDOOL, S. S., IL, M. W. W., PHAM, B. T. T., HAWKETT, B. S., GRIEVE, S. M., CHAN-LING, T. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticle prelabelling of human neural precursor cells. *Biomaterials*, 2014, 21:5549-5564. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.061

EL-HAMMADI, M., ARIAS, J. L. Iron oxide-based multifunctional nanoparticulate systems for

biomedical applications: a patent review (2008-present). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 2015, 25(6): 691-709. DOI:10.1517/13543776.2015.1028358)

FALK, M. H., ISSELS, R. D: Hyperthermia in oncology. *Int J Hyperthermia*, 2001; 17(1): 1–18. DOI:10.1080/02656730118511

FORTIN, J. P., GAZEAU, F., WILHELM, C. Intracellular heating of living cells through Néel relaxation of magnetic nanoparticles. *The European Biophysics Journal with Biophysics Letters*, 2008, 37, 223-228. DOI:10.1007/s00249-007-0197-4.

FOURMY, D. Targeted nanoscale magnetic hyperthermia: challenges and potentials of peptide-based targeting. *Nanomedicine*, 2015, 10(6), 893-896. DOI: 10.2217/NNM.14.236

GUARDIA, P., PÉREZ, N., LABART, A., BATTLE, X. Controlled Synthesis of Iron Oxide Nanoparticles over a wide size. *Nanotecnologia*, 2009, 5843-5847. DOI: 10.1021/la903767e

GUPTA, A. K., GUPTA, M. Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Biomaterials*, 2005, 26, 3995-4021. DOI:10.1016/j.biomaterials.2004.10.012

GUTIÉRREZ, L., COSTO, R., GRÜTTNER, C., WESTPHAL, F., GEHRKE, N., HEINKE, D., FORNARA, A., PANKHURST, Q. A., JOHANSSON, C., VEINTEMILLAS-VERDAGUER, S., MORALES, M. P. Synthesis methods to prepare single- and multi-core iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Dalton Transactions*, 2015, 44, 2943-2952. DOI: 10.1039/C4DT03013C

HARRIS, L. A. Polymer stabilized magnetite nanoparticles and poly(propylene oxide) modified styrene-dimethacrylate networks. 2002. 161 f. Tese (Doctor of Philosophy in Chemistry), Faculty of the Virginia Polytechnic Institute and State University, Virginia.

HILGER, I., HERGT, R., KAISER, W. A. Towards breast cancer treatment by magnetic heating. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293, 314-319. DOI:10.1016/j.jmmm.2005.02.026.

ITO, A., SHINKAI, M., HONDA, H., KOBAYASHI, T. Medical application of functionalized magnetic nanoparticles. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, v. 100, n. 1, p. 1-11, 2005. DOI: 10.1263/jbb.100.1.



IV, M., TELISCHAK, N., FENG, D., HOLDSWORTH, S. J., YEOM, K. W., DALTRUP-LINK, H. E. Clinical applications of iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging of brain tumors. *Nanomedicine*, 2015, 10(6), 993-1018. DOI 10.2217/nnm.14.203

JIN, R., LIN, B., LI, D., AI, H. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MR imaging and therapy: design considerations and clinical applications. *Current Opinion in Pharmacology*, 2014, 18: 18-27. DOI:10.1016/j.coph.2014.08.002.

JUNK, Y-W., LEE, J-H., CHEON, J. Chemical design of nanoparticle probes for high-performance magnetic resonance imaging. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 7 n. 8, 5122-5135, 2008. DOI: [10.1002/anie.200701674/pdf](https://doi.org/10.1002/anie.200701674/pdf)

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

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

KOO, B., XIONG, H., SLATER, M. D., PRAKAPENKA, V. B., BALASUBRAMANIAN, M., PODSIADLO, P., JOHNSON, C., RAJH, T., SHEVCHENKO, E. Hollow Iron Oxide Nanoparticles for Application in Lithium Ion batteries. *Nano Lett.*, 2012, 12 (5), 2429-2435. DOI:10.1021/nl3004286.

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

LEE, H., YU, M. K., PARK, S., MOON, S., JUN MIN, J., JEONG, Y. Y., KANG, H., JON, S. Thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and application as a dual imaging probe for cancer in vivo. *Journal of the American Chemical Society*, 2007, 129, 12739-12745. DOI: 10.1021/ja072210i

LIN, S., SHEN, C., LU, D., WANG, C., GAO, H.-J. Synthesis of Pt nanoparticles anchored on graphene-encapsulated Fe₃O₄ magnetic nanospheres and their use as catalysts for

methanol oxidation. *Carbon*, 2013, 53, 112-119. DOI:10.1016/j.carbon.2012.10.037.

LIU, G., GAO, J., AI, J., CHEN, X. Applications and potential toxicity of magnetic iron oxide nanoparticles. *Small*, 2013, 9(10): 1533-1545. DOI: 10.1002/smll.201201531

MAHDAVI, M., AHMAD, M. B., HARON, M. J., NAMVAR, F., NADI, B., RAHMAN, M. Z. A. Amin, J. Synthesis, Surface Modification and Characterisation of Biocompatible Magnetic Iron Oxide Nanoparticles for Biomedical Applications. *Molecules* 2013, 18, 7533-7548. DOI: [10.3390/molecules18077533](https://doi.org/10.3390/molecules18077533)

MORNET, S., VASSEUR, S., GRASSET, F., VEVERKA, P., GOGLIO, G., DEMOURGUES, A., PORTIER, POLLERT, E., DUGUET, E. Magnetic nanoparticle design for medical applications. *Progress in Solid State Chemistry*, 2006, 34, 237-247.

NAN, S.; WEI CHAO, W.; ZAN-ZAN, Z.; YANG-LONG, H.; VENKATRAMANA, S.; ZHI-CHUAN, X. Magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis and surface coating techniques for biomedical applications. *Chin. Phys. B* Vol. 23, No. 3 (2014) 037503. doi: [10.1088/1674-1056/23/3/037503](https://doi.org/10.1088/1674-1056/23/3/037503)

NANTZ, M., BISWAS, S., GORDON, L., CLARK, G. Click assembly of magnetic nanovectors for gene delivery. *Biomaterials*. (2011): 32(10): 2683-2688.

NISHIO, K., MASAIKE, Y., IKEDA, M. et al. Development of novel magnetic nano-carriers for high-performance affinity purification. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2008, 64, 162-169.

PANG, X. J., ZHOU, J., CHEN, J. J., YU, M. H., CUI, F. D., ZHOU, W. L. Synthesis of ibuprofen loaded magnetic solid lipid nanoparticles. *IEEE transactions on magnetics*, 2007, 43(6), 2415-2417. DOI: [10.1109/TMAG.2007.894123](https://doi.org/10.1109/TMAG.2007.894123)

PATEL, D.; KELL, A.; SIMARD, B.; XIANG, BO; LIN, H. Y.; TIAN, G. The cell labeling efficacy, cytotoxicity and relaxivity of copper-activated MRI/PET imaging contrast agents. *Biomaterials*, 32, 4, pp. 1167-1176, 2010-10-28. DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.10.013.

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



PRADHAN, P., GIRI, J., BANERJEE, R., BELLARE, J., BAHADUR, D. Preparation and characterization of magnese ferrite-based magnetic liposomes for hyperthermia treatment of cancer, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2007, 311, 208-215. DOI:[10.1016/j.jmmm.2006.10.1179](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2006.10.1179)

QIN, C., LI, C., HUA, Y., SHEN, J., YE, M. Facile synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles using 1-methyl-2-pyrrolidone as a functional. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2009, 336, (1-3) 130-134. DOI:[10.1016/j.colsurfa.2008.11.040](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2008.11.040).

SADEGHIANI, N.; BARBOSA, L.S.; SILVA, L.P.; AZEVEDO, R.B.; MORAIS, P.C.; LACAVAL, Z.G.M. Genotoxicity and inflammatory investigation in mice treated with magnetite nanoparticles surface coated with polyaspartic acid. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 289, p.466-468, 2005. DOI:[10.1016/j.jmmm.2004.11.131](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2004.11.131)

SANTHOSH, P. B., ULRICH, N. P. Multifunctional superparamagnetic iron oxide nanoparticles: Promising tools in cancer theranostics. *Cancer Letter*, 2013, 336, 8-17. DOI: [10.1016/j.canlet.2013.04.032](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.04.032)

SANTRA, S., KAITTANIS, C., GRIMM, J. AND PEREZ, J. M. Drug/Dye Loaded, Multifunctional Iron Oxide Nanoparticles for Combined Targeted Cancer Therapy and Dual Optical/Magnetic Resonance Imaging. *Small*, 2009, 5: 1862–1868. DOI: [10.1002/sml.200900389](https://doi.org/10.1002/sml.200900389)

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

SCHWEIGER, C., PIETZONKA, C., HEVERHAGEN, J., KISSELA, T. Novel magnetic iron oxide nanoparticles coated with poly(ethylene imine)-g-poly(ethylene glycol) for potential biomedical application: Synthesis, stability, cytotoxicity and imaging. *International Journal of Pharmaceutics* Volume 408:1–2, 15 April 2011, pp 130–137. DOI:[10.1016/j.ijpharm.2010.12.046](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.12.046).

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

SHIN, T-H., KIM, S., CHEON, J. Recent advances in magnetic nanoparticle-based multi-modal

imaging. *The Royal Society of Chemistry*, 2015, 120-179. DOI: [10.1039/C4CS00345D](https://doi.org/10.1039/C4CS00345D)

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

SCHÜTH, F., LU, A.H., SALABAS, E.L. Magnetic nanoparticles: synthesis, protection, functionalization, and application. 2007, *Angew Chem Int Ed Engl* 46:1222-1244. DOI: [10.1002/anie.200602866](https://doi.org/10.1002/anie.200602866)

SINCAI, M., GANGA, D., GANGA, M., ARGHERIE, D., BICA, D. Antitumor effect of magnetite nanoparticles in cat mammary adenocarcinoma. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293, 438-441. DOI:[10.1016/j.jmmm.2005.02.074](https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2005.02.074)

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

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

VENGSARKAR, P. S., ROBERTS, C. B. Solid-stabilized emulsion formation using stearyl lactylate coated iron oxide nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 2014, 16, 2627-2634. DOI: [10.1007/s11051-014-2627-4](https://doi.org/10.1007/s11051-014-2627-4).

WEN JIANG, L. L., LUO, K., SONG, H., LAN, F., WU, Y., GU, Z. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as MRI contrast agents for Non-invasive stem cell labeling and tracking. *Theranostics*, 2013, 3(8):595-615. DOI: [10.7150/thno.5366](https://doi.org/10.7150/thno.5366)

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

WUST P, HILDEBRANDT B, SREENIVASA G, RAU, B., GELLERMANN, J., RIESS, H., FELIX, R., SCHLAG, P.M. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol*, 2002; 3: 487–97. DOI:[10.1016/S1470-2045\(02\)00818-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(02)00818-5).



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

DOI:10.2174/092986709787846604.

XIE, J., SANGYONG, J. Magnetic Nanoparticle-based theranostics. *Theranostics*, 2012, 2(1): 122-124. Therapy and Dual Optical/Magnetic Resonance Imaging. *Small*, 2009, pp1862-1868. DOI:10.7150/thno4051

YANG, J., PARK, S.-B, YOON, H-G, HUH, Y.-M, HAAM, S. Preparation of poly E-caprolactone nanoparticles containing magnetite for magnetic drug carrier. *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, 324, 185-190. DOI:10.1016/j.ijpharm.2006.06.029