

CENTRO FEDERAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DE MINAS GERAIS
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS
GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MATERIAIS

FLÁVIA NUNES DUQUE DE MEDEIROS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOFIBRAS DE POLI(ÁLCOOL
VINÍLICO) COMO REVESTIMENTO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA**

BELO HORIZONTE

2017

FLÁVIA NUNES DUQUE DE MEDEIROS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOFIBRAS DE POLI(ÁLCOOL
VINÍLICO) COMO REVESTIMENTO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado ao Departamento de Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharela em Engenharia de Materiais.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Roberta Viana Ferreira

BELO HORIZONTE

2017

FLÁVIA NUNES DUQUE DE MEDEIROS

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOFIBRAS DE POLI(ÁLCOOL
VINÍLICO) COMO REVESTIMENTO DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS
PARA TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado ao Departamento de Engenharia de
Materiais do Centro Federal de Educação
Tecnológica de Minas Gerais como requisito
parcial para a obtenção do título de Bacharela
em Engenharia de Materiais.

Aprovado em 05/07/2017

BANCA EXAMINADORA

Aline Bruna da Silva – CEFET-MG

Marcello Rosa Dumont – CEFET-MG

Roberta Viana Ferreira (orientadora) – CEFET-MG

RESUMO

Neste trabalho foram produzidas e caracterizadas nanofibras de poli(álcool vinílico) contendo nanopartículas magnéticas encapsuladas para potencial aplicação no tratamento de câncer como agentes causadores de hipertermia. Optou-se pelo revestimento com PVA devido às suas propriedades de biocompatibilidade e biodegradabilidade. A técnica usada foi a eletrospinning, que, por determinação adequada de parâmetros, possibilitou a produção de nanofibras com diâmetros conforme encontrado na literatura sob as mesmas condições. Foram estudadas duas massas molares diferentes de PVA a fim de verificar a possibilidade de formação de nanofibras. Foram obtidas nanofibras de PVA2 puro, PVA1 com carga magnética e PVA2 com carga magnética, por aplicação de tensão de 20 e 25 kV. A caracterização por MEV e EDS permitiu a confirmação da presença de ferro na amostra e a verificação da morfologia e orientação das fibras. Por fim, foi possível concluir que os resultados obtidos reforçam o grande potencial do PVA como revestimento de nanopartículas magnéticas, a depender das condições de homogeneização e dos parâmetros do processo de eletrospinning.

Palavras-chave: nanofibras, PVA, nanopartículas magnéticas, eletrospinning.

ABSTRACT

In this work, polyvinyl alcohol nanofibres containing encapsulated magnetic nanoparticles were produced and characterized for potential application in cancer treatment as hyperthermia causing agents. PVA coating was chosen because of its biocompatibility and biodegradability properties. The technique used was electrospinning, which, through proper determination of parameters, enabled the production of nanofibres with diameters as found in the literature under the same conditions. Two different PVA molar masses were studied in order to verify the possibility of nanofibres generation. Nanofibres of pure PVA2, PVA1 with magnetic charge and PVA2 with magnetic charge were obtained by applying voltage of 20 and 25 kV. The characterization by MEV and EDS allowed confirmation of iron presence in the sample and verification of the fibers morphology and orientation. Finally, it was possible to conclude that the results obtained reinforce the great potential of PVA as magnetic nanoparticles coating, depending on the homogenization conditions and the parameters of the electrospinning process.

Keywords: nanofibres, PVA, magnetic nanoparticles, electrospinning.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 7 |
| 2 OBJETIVOS | 9 |
| 2.1 Objetivo geral | 9 |
| 2.2 Objetivos específicos | 9 |
| 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA..... | 10 |
| 3.1 NANOTECNOLOGIA EM MEDICINA | 10 |
| 3.1.1 Nanopartículas magnéticas (NPMs) | 11 |
| 3.1.2 Poli(álcool vinílico) (PVA) | 14 |
| 3.1.3 Nanopartículas magnéticas revestidas com PVA | 16 |
| 3.2 FIBRAS POLIMÉRICAS OBTIDAS POR ELETROFIAÇÃO | 18 |
| 3.2.1 Conceitualização da técnica | 18 |
| 3.2.2 Parâmetros que influenciam o processo de eletrofiação..... | 19 |
| 3.3 TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA | 22 |
| 3.3.1 Conceitualização do tratamento | 22 |
| 3.3.2 Terapia baseada em Hipertermia Magnética: MagForce Nanotechnologies..... | 24 |
| 3.4 FIBRAS MAGNÉTICAS UTILIZADAS EM TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA | 26 |
| 4 PARTE EXPERIMENTAL | 30 |
| 4.1 MATERIAIS | 30 |
| 4.2 METODOLOGIA..... | 30 |
| 4.2.1 Preparo da solução aquosa de PVA | 31 |
| 4.2.2 Preparo das fibras de PVA..... | 31 |
| 4.2.3 Preparo da suspensão de nanopartículas magnéticas na solução aquosa de PVA..... | 31 |
| 4.2.4 Preparo das fibras de PVA contendo nanopartículas magnéticas encapsuladas | 32 |
| 4.2.5 Caracterização | 32 |
| 4.2.5.1 Análise de Difração de Raios X | 32 |
| 4.2.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura..... | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO | 33 |
| 4.3.1 Caracterização das NPMs..... | 33 |
| 4.3.2 Preparo e eletrofição das soluções aquosas de PVA puro | 34 |
| 4.3.3 Preparo e eletrofição das suspensões de nanopartículas magnéticas em PVA..... | 43 |
| 5 CONCLUSÕES..... | 63 |
| 6 TRABALHOS FUTUROS | 64 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 65 |

1 INTRODUÇÃO

O interesse pela abordagem deste estudo surgiu mediante vivência da autora com vítimas de câncer. Por vezes irresoluto, este mal é fruto da divisão descontrolada das próprias células do indivíduo afetado. Existem mais de 100 variações da doença, denominadas de acordo com a região corporal afetada (National Cancer Institute, 2016).

Atualmente há diversas alternativas de combate ao câncer, mas nenhuma delas é plenamente efetiva de maneira isolada. Diante disso, foi desenvolvida uma nova terapia – a hipertermia – para ser utilizada em conjunto com as demais e otimizar o tratamento. O método consiste basicamente em expor o tumor a altas temperaturas que destroem os tecidos diretamente (remoção térmica) ou tornam as células cancerígenas mais susceptíveis a outras técnicas de tratamento (sensitização térmica). Para que a hipertermia ocorra, alguns materiais são necessários. O agente causador do método é o item mais importante, pois é ele que proporciona o aumento de temperatura e consequente ação no tumor alvo. Esse agente pode ser recoberto por um segundo material, que forneça proteção tanto ao núcleo quanto ao meio externo, sem diminuir a ação do agente. Os agentes causadores de hipertermia mais utilizados têm sido as nanopartículas magnéticas de óxido de ferro (FRANCISQUINI, 2014).

As nanopartículas magnéticas são óxidos de ferro formados por diferentes tipos de ferritas cúbicas. São materiais com diversas aplicações no meio biomédico. Respondem ressonantemente a um campo magnético alternado, transformando energia magnética em calor. Tamanho e superfície das partículas exercem influência no comportamento magnético. Apesar das vantagens, apresentam alta tendência a aglomeração e instabilidade durante longos períodos de tempo, além da susceptibilidade à oxidação. Uma alternativa interessante para evitar tais problemas consiste de revestir as nanopartículas magnéticas com materiais poliméricos (RASHIDI, 2016).

O poli(álcool vinílico) ou PVA é um polímero com excelentes atributos de biocompatibilidade, sintetizado pela hidrólise do poli(acetato de vinila). Suas propriedades básicas dependem do grau de hidrólise e polimerização, é um excelente adesivo, tem boa resistência a solventes e à passagem de oxigênio. É solúvel em água, semicristalino e possui boas características interfaciais (MARTEN, 1985 e ARANHA, 2001).

Como proposta de produção de nanofibras poliméricas, tem-se a técnica de eletrofiação. É uma técnica relativamente simples que permite a obtenção de fibras dentro de um extenso

intervalo de diâmetro. Através do controle dos parâmetros de solução e de processo, é possível alcançar os mais distintos resultados a partir das propriedades e funcionalidades do polímero utilizado (HUANG et al., 2003).

Investimentos de qualquer natureza neste tema se enquadram como um empreendimento social, pois caso venha a apresentar resultados positivos será crucial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes de câncer. Além da importância tecnológica e social, este trabalho é justificado por sua relevância acadêmica. Busca-se, além de explorar a Ciência dos Materiais, fornecer novos materiais com potencial para tratamento. O caráter multidisciplinar do tema visa a contribuição cumulativa do conhecimento já existente para que no futuro as mortes pela doença sejam reduzidas ou os efeitos negativos atenuados.

O presente estudo consiste de preparo de novos materiais para potencial aplicação como agentes causadores de hipertermia na forma de nanofibras de poli(álcool vinílico) contendo nanopartículas magnéticas encapsuladas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Produzir e caracterizar nanofibras de poli(álcool vinílico) contendo nanopartículas magnéticas encapsuladas para potencial aplicação no tratamento de câncer como agentes causadores de hipertermia.

2.2 Objetivos específicos

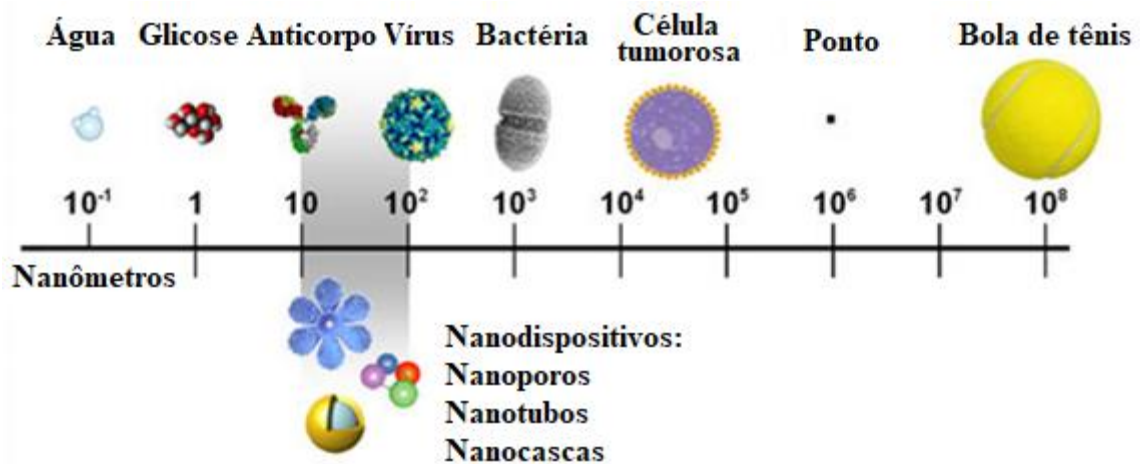
- Avaliar os parâmetros do processo de eletrospinning do material para obtenção de nanofibras de PVA com nanopartículas magnéticas encapsuladas;
- Examinar a dispersão das nanopartículas magnéticas (NPMs) em suspensões de PVA;
- Verificar se as NPMs em solução são depositadas junto às nanofibras;
- Investigar a influência da presença de NPMs nas nanofibras de PVA.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 NANOTECNOLOGIA EM MEDICINA

A nanotecnologia é o desenvolvimento de dispositivos nanométricos medidos em escala molecular. São de 100 a 10.000 vezes menores que as células humanas e semelhantes em tamanho às biomoléculas grandes, como enzimas e receptores (Figura 1). Devido às dimensões, interagem prontamente com biomoléculas tanto na superfície quanto no interior das células. Dispositivos em nanoescala inferior a 50 nanômetros penetram facilmente a maioria das células, enquanto aqueles inferiores a 20 nanômetros conseguem sair de vasos sanguíneos e circular pelo corpo (National Cancer Institute, 2016).

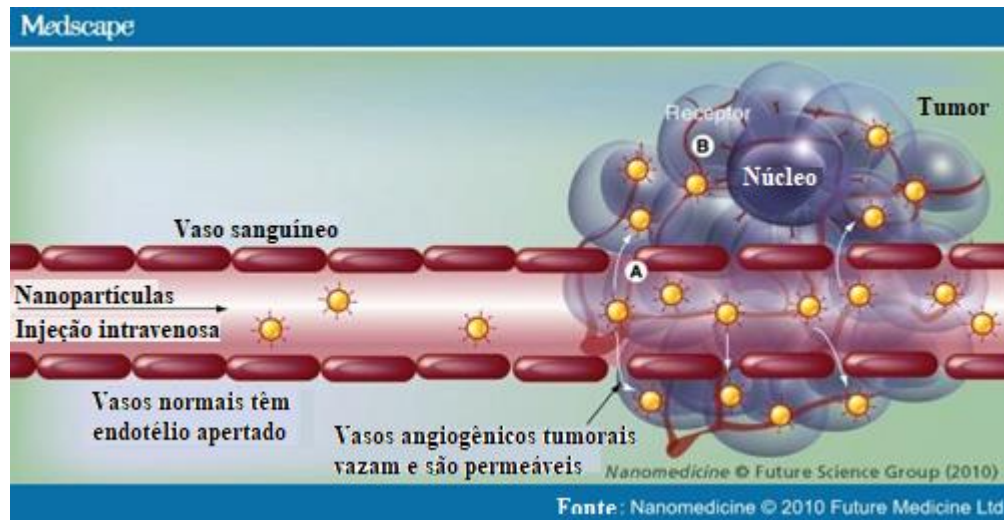
Figura 1 – Comparação do tamanho de nanoestruturas com macroestruturas.



Fonte: Adaptado de National Cancer Institute, 2016.

Desde o surgimento da nanomedicina, diversas aplicações de nanomateriais em diagnósticos e tratamentos têm sido descritas na literatura. A liberação de fármacos foi uma das primeiras áreas a serem desenvolvidas neste cenário e uma das que mais evoluíram ao longo dos anos. É consenso entre os pesquisadores que a nanomedicina pode ser aplicada como uma medicina molecular refinada, estudando caso a caso, do diagnóstico precoce até o tratamento pontual, minimizando os riscos para o organismo do paciente. A utilização de nanomateriais traz melhorias nas instrumentações e metodologias tradicionais de análise a cada nova descoberta. Por isso, o emprego de técnicas de diagnóstico baseadas em nanopartículas oferece uma alta sensibilidade, como no caso do diagnóstico de câncer em estágio inicial (CANCINO, 2014). Materiais nanoestruturados podem, por exemplo, ser acumulados em tumores sólidos por um mecanismo passivo de aumento da retenção e permeabilidade, conhecido como EPR (do inglês *enhanced permeability and retention effect*), assim como mostrado na Figura 2.

Figura 2 – Liberação avançada de droga em tumores sólidos usando nanopartículas. (A) Liberação direcionada passiva. (B) Liberação direcionada ativa.



Fonte: Adaptado de Medscape, 2016.

Na liberação direcionada passiva, após a injeção intravenosa, as nanopartículas ficam acumuladas nos tumores através da vasculatura permeável (EPR). Já na liberação direcionada ativa, as nanopartículas revestidas se ligam a receptores nas células cancerígenas, resultando em reconhecimento de célula específica. Cancino (2014) então afirma que, em outras palavras, o aumento da permeabilidade vascular responsável pela alimentação e rápido crescimento tumoral pode ser aproveitado para acúmulo de biomateriais farmacológicos (CANCINO, 2014).

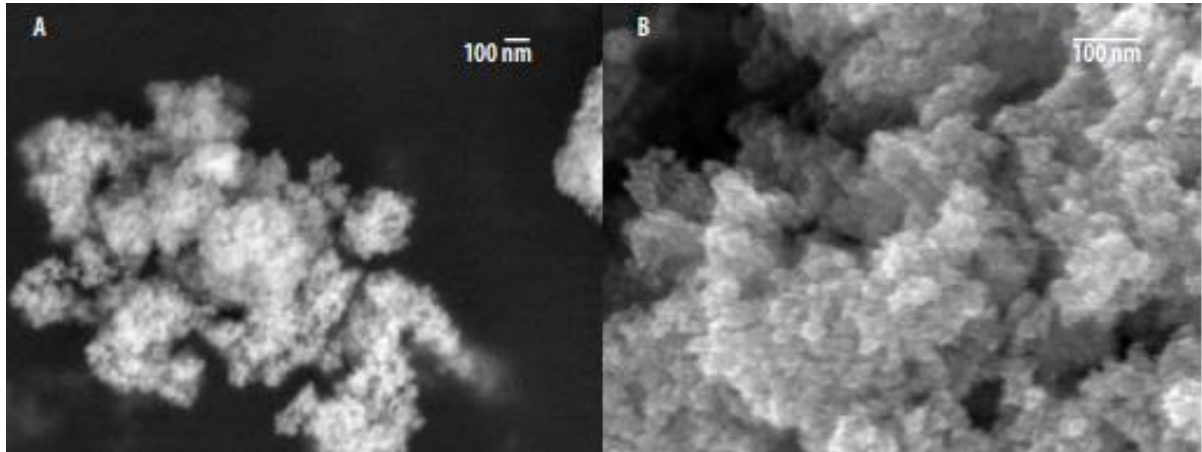
3.1.1 Nanopartículas magnéticas (NPMs)

As nanopartículas magnéticas são materiais que possuem propriedades estruturais, físicas, térmicas, elétricas e magnéticas diferentes das propriedades em escala macroscópica. Tamanho e superfície das partículas exercem influência no comportamento magnético e novas propriedades podem ser observadas nas NPMs, como o superparamagnetismo. Sob a ação de um campo magnético, geram um sinal mais intenso que o sinal de qualquer biomolécula, permitindo o fácil reconhecimento das NPMs por ímãs ou sensores magnéticos (FERREIRA, 2013).

Segundo Martins (2012), nanopartículas magnéticas podem ser formadas por diferentes tipos de ferritas cúbicas que apresentam a expressão geral $M^{2+}Fe_2O_4$, sendo que M^{2+} é um metal dentre os elementos manganês, cobre, níquel, zinco ou ferro. A fórmula Fe_3O_4 corresponde à magnetita, enquanto $\gamma-Fe_2O_3$ representa a maghemita (SUN, 2004). Nanoestruturas magnéticas

têm sido intensivamente estudadas devido às várias possibilidades de aplicação, como diagnósticos clínicos, separação mineral, dispositivos de armazenamento magnético, absorção de micro-ondas, materiais magneto-ópticos e filtros de micro-ondas (MOHANDES, 2010). Na medicina, esses materiais têm se mostrado altamente eficientes para atuação em sistemas de liberação de drogas (CHERTOK, 2008), como agentes de contraste em imagens de ressonância magnética (ANDREAS, 2012) e no tratamento de câncer por hipertermia magnética (FORTIN, 2007). Neste último caso, NPMs absorvem a energia de um campo magnético alternado, convertendo-a em calor ao responder por ressonância (LAURENT, 2008). Uma das razões para seu reconhecimento na ciência de materiais é o fato das propriedades dos nanocristais não dependerem apenas da composição, mas também da forma, tamanho, estrutura, fase e distribuição de tamanho (MOHANDES, 2011). Ghanbari (2014) assegura que a reatividade das nanopartículas pode ser monitorada ao controlar sua morfologia pois a superfície exposta tem planos cristalográficos distintos que variam com a forma. Algumas imagens de nanoestruturas de magnetita obtidas por MEV são mostradas na Figura 3.

Figura 3 – Imagens obtidas por microscopia eletrônica de varredura de alta resolução mostrando nanopartículas de Fe_2O_4 em matriz orgânica.



Fonte: FRANCISQUINI, 2014.

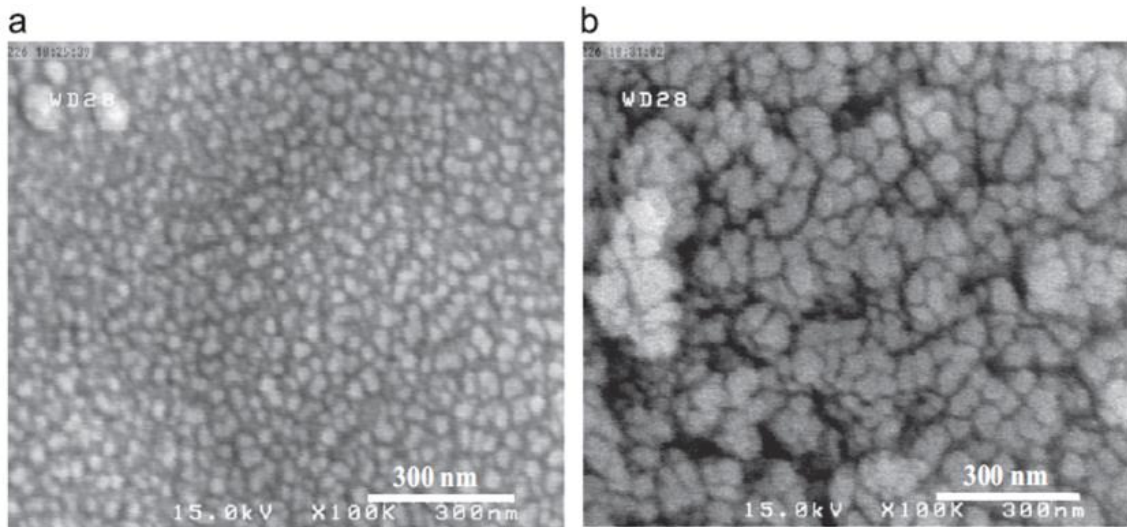
Um problema inevitável associado a partículas no intervalo nanométrico de tamanho é a instabilidade intrínseca durante longos períodos de tempo (SCHUTH et al., 2007). Os maiores obstáculos para a implantação das NPMs no contexto prático estão geralmente relacionados com a relação superfície/volume desses sistemas. Ou seja, a mesma característica que proporciona às NPMs propriedades especiais também gera problemas de estabilidade (FRANCISQUINI, 2014). Tais partículas pequenas tendem a formar aglomerados para reduzir a energia livre total do sistema, associada à relação área superficial elevada sobre taxa de

volume das partículas nanométricas (SCHUTH et al., 2007). Mesmo quando as partículas primárias têm forma esférica e tamanhos uniformes, dependendo do tipo do processamento e das forças envolvidas, os aglomerados podem apresentar orientações preferenciais de partículas (VASCONCELOS et al., 1997). As nanopartículas magnéticas possuem baixa estabilidade frente à aglomeração, uma vez que nanopartículas de metais de transição são apenas cineticamente estáveis e a formação do metal massivo (*bulk*) é termodinamicamente estável (FIGUEIREDO, 1987). Além disso, as nanopartículas metálicas sem revestimento são altamente ativas quimicamente e facilmente oxidadas no ar, resultando geralmente em perda de magnetismo e dispersibilidade. Para muitas aplicações, é crucial desenvolver estratégias de proteção para evitar a coalescência e para estabilizar quimicamente as nanopartículas magnéticas sem revestimento contra a degradação durante ou após a síntese. Essas estratégias compreendem enxertos ou revestimentos com espécies orgânicas, incluindo surfactantes e polímeros, ou revestimento com uma camada inorgânica, tal como sílica e carbono. Em muitos casos, as camadas protetoras não só estabilizam as nanopartículas, como também podem ser usadas para uma posterior funcionalização (SCHUTH et al., 2007).

Materiais orgânicos e inorgânicos vêm sendo utilizados como revestimento na modificação superficial de NPMs para aprimorar a segurança em suas aplicações biomédicas. Materiais para tal função podem ser, entre outros, polietilenoglicol (PEG), poli(álcool vinílico) (PVA), revestimentos a base de acrilato, poliésteres sintéticos, alginato, quitosana, ouro e sílica (LAURENT, 2011). Polímeros usados para revestimento superficial são classificados em diferentes categorias, como hidrofílicos ou anfifílicos, neutros ou carregados, homopolímeros ou copolímeros (FANG, 2009). Podem ser ancorados às superfícies das NPMs através de ligações de hidrogênio, forças eletrostáticas ou por ligações pseudocovalentes (TERRENO, 2010). Em geral, espera-se que as NPMs revestidas com polímeros tenham exterior hidrofílico, alta solubilidade e estabilidade em água. Por apresentar tais características e ainda ser renomado como um polímero biocompatível, em muitos casos o PVA é utilizado.

Um possível recobrimento das NPMs protegeria o núcleo de Fe_3O_4 contra oxidação, sem reduzir significativamente suas propriedades magnéticas (BAN et al., 2005). O encapsulamento de NPMs dentro de uma matriz polimérica não magnética melhora as propriedades intrínsecas das NPMs como a estabilidade química e dispersibilidade, previne a aglomeração e reduz toxicidade (RASHIDI, 2016). Algumas diferenças visuais entre amostras de NPMs revestidas e não revestidas com PVA são vistas na Figura 4 (RAHIMI, 2013).

Figura 4 – MEV de amostras (a) não revestidas e (b) revestidas com PVA.

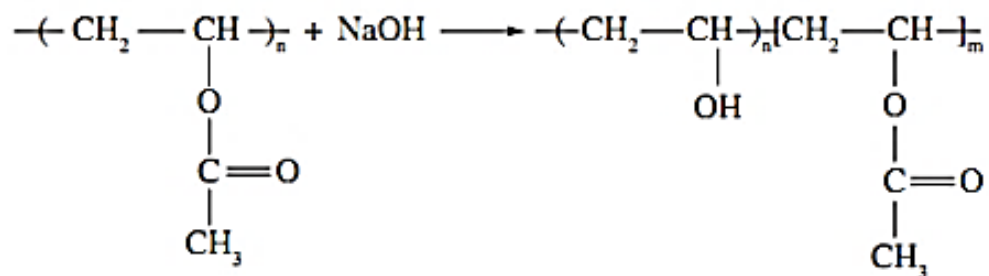


Fonte: RAHIMI, 2013.

3.1.2 Poli(álcool vinílico) (PVA)

Poli(álcool vinílico) ou PVA, um polímero sintético hidrofílico, solúvel em água, biodegradável e biocompatível, tem sido amplamente usado em diferentes áreas do campo biomédico (PARADOSSI et al., 2003 e JIANG, 2011). Foi sintetizado pela primeira vez em 1924, por Herrman e Haehnel, através da hidrólise do poli(acetato de vinila) (Figura 5), que é a forma de obtenção comercial utilizada até hoje (ARANHA, 2001 e GUERRINI et al., 2006).

Figura 5 – Estrutura química do poli(álcool vinílico) obtido através da hidrólise alcalina do poli(acetato de vinila).



Fonte: ARANHA, 2001.

As propriedades básicas do PVA (cuja estrutura química é vista na Figura 6) dependem do grau de polimerização e do grau de hidrólise. Esse polímero é um excelente adesivo, possui boa resistência a solventes, óleos e graxas e sua resistência à passagem de oxigênio é superior à de qualquer polímero conhecido (MARTEN, 1985). É um dos poucos polímeros

aquosa mesmo em temperatura ambiente. O efeito da temperatura na solubilidade está associado à quebra das ligações de hidrogênio. Com o aquecimento, tais ligações são rompidas e as forças intra e intermoleculares diminuem, logo a solubilidade aumenta. Por outro lado, o aumento da temperatura pode quebrar também as ligações de hidrogênio com a água diminuindo a solubilidade (ARANHA, 2001).

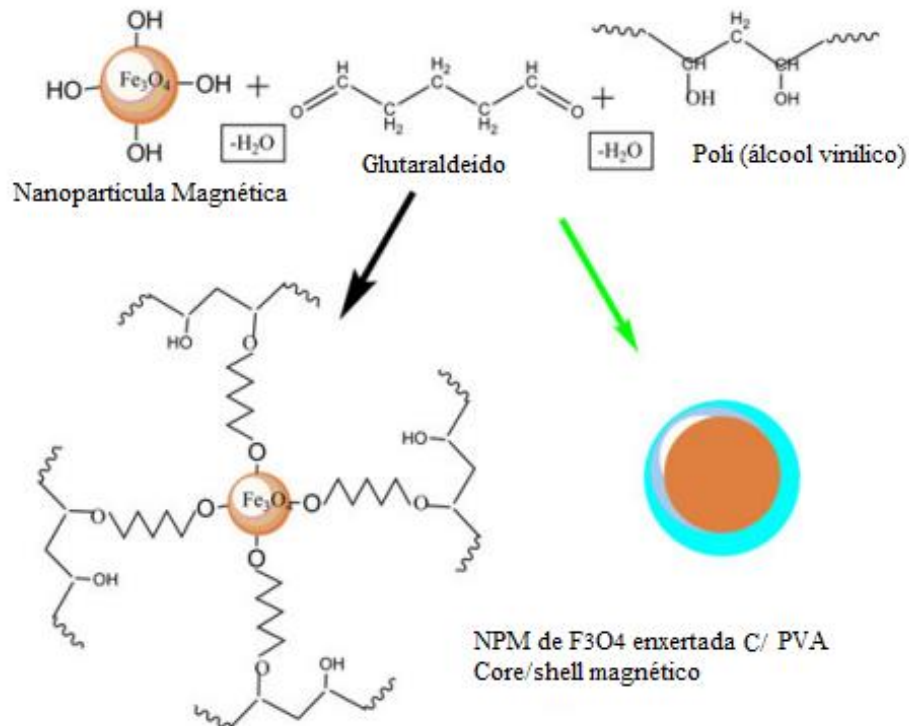
3.1.3 Nanopartículas magnéticas revestidas com PVA

A exposição às nanopartículas magnéticas tem sido associada a efeitos tóxicos significativos, como inflamação, formação de corpos apoptóticos, alteração da função mitocondrial, vazamento de membrana de lactato desidrogenase (ensaio LDH), geração de espécies reativas a oxigênio, aumento de micronúcleos e condensação de cromossomos (KIM et al., 2011). NPMs têm potencial para induzir citotoxicidade que pode se manifestar prejudicando as funções dos principais componentes da célula: mitocôndrias, núcleo e DNA (OBERDORSTER, 2007). Sendo assim, segundo Kim et al. (2011), para ser usada efetivamente em qualquer aplicação clínica e para melhorar a biocompatibilidade e a biodistribuição, a nanopartícula magnética é recoberta com um revestimento anfifílico. Também pode ser projetada para se ligar a moléculas biológicas complexas, como anticorpos, peptídeos, hormônios ou drogas (SADEGHIANI, 2005). Nanopartículas magnéticas comercialmente disponíveis são revestidas com materiais como silício, dextrana e citrato.

Qiu et al. (2016) reportaram, em seu estudo sobre hidrogel de microesferas magnéticas de PVA, que há obstáculos para a embolização prolongada devido à natureza intrínseca das substâncias utilizadas, e que os agentes são varridos pela corrente sanguínea. A embolização é crucial no combate ao câncer pois representa o bloqueio do fornecimento vascular para um tumor. Esferas poliméricas sólidas são um tipo de agente embólico comumente usado clinicamente para bloquear vasos periféricos. Quando o tamanho das esferas é maior que o tamanho do vaso, a embolização pode ocorrer e a princípio pode durar permanentemente (QIU et al., 2016).

Kim et al. (2011) relataram, após contínuos esforços de funcionalização de substratos metálicos e não metálicos com diferentes polímeros e métodos de polimerização, a funcionalização da superfície de NPMs com enxerto de poli(álcool vinílico) (PVA) através de glutaraldeído (GLA), formando um hidrogel magnético, como visto na Figura 7.

Figura 7 – Enxertia de poli(álcool vinílico) na superfície da Fe_3O_4 .



Fonte: Adaptado de KIM et al. (2011).

Na maioria das aplicações médicas estabelecidas, 10 nm é o tamanho preferido de nanopartículas. Neste limite de tamanho a energia magnética das nanopartículas é minimizada até que atingem domínio magnético único (NADEEM, 2016). Obaidat et al. (2015) observou o comportamento superparamagnético das nanopartículas quando sintetizadas na escala mencionada sem modificação da superfície e a rápida resposta ao campo magnético aplicado, mantendo a remanência e a coercitividade desprezíveis. A modificação superficial das nanopartículas pode contribuir com a variação do tamanho e do comportamento magnético. Nadeem (2016) estudou o impacto do revestimento de PVA na magnetização de saturação das nanopartículas de forma a reduzir o valor do campo magnético necessário para controlar o movimento das nanopartículas no sangue. A redução da magnetização de saturação com o aumento da concentração de PVA também foi relatada por Kayal et al. (2010). O efeito de diluição da água absorvida, junto ao teor de hidroxila (-OH), afeta imensamente a superfície das nanopartículas ao distorcer o alinhamento das rotações da superfície (MARTINEZ, 1998). Nadeem (2016) concluiu que o revestimento de PVA de fato influencia no caráter magnético final das nanopartículas.

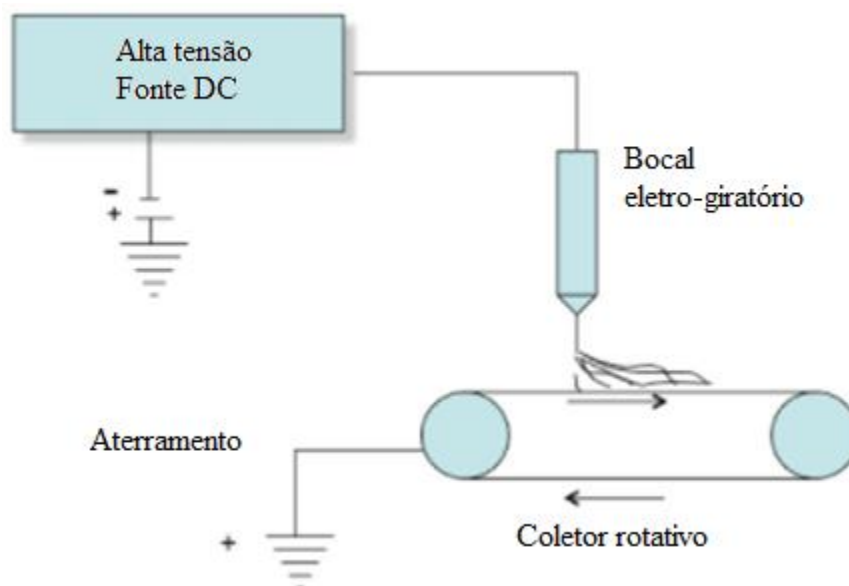
3.2 FIBRAS POLIMÉRICAS OBTIDAS POR ELETROFIAÇÃO

3.2.1 Conceitualização da técnica

Um dos métodos mais versáteis para a produção de nanofibras é a eletrofiação. Essa técnica permite a produção de fibras de polímeros com diâmetros nanométricos utilizando campos elétricos. Nanofibras produzidas a partir do processo de eletrofiação apresentam vantagens como alta área superficial, grande variedade de formas e tamanhos e capacidade de controle de composição para alcançar os resultados desejados a partir de suas propriedades e funcionalidades (HUANG et al., 2003).

É possível visualizar, na Figura 8, um esquema da técnica de eletrofiação.

Figura 8 – Esquema da técnica de eletrofiação.



Fonte: Adaptado de NaBond, 2011.

Três componentes são necessários para o processo: uma fonte de alta tensão, um tubo capilar com uma agulha de pequeno diâmetro e uma placa coletora ligada à terra. A alta tensão é necessária para criar um jato carregado eletricamente com solução de polímero sai do capilar. Um eletrodo é fixado à agulha e outro é fixado ao coletor. O campo elétrico é aplicado na extremidade do capilar contendo o fluido, o que induz carga sobre a superfície do líquido. A contração das cargas causa uma força diretamente oposta à tensão superficial. Com o aumento da intensidade do campo elétrico, a superfície do fluido na ponta do capilar alonga e forma um cone chamado “Cone de Taylor” (SILL, 2008). O jato é estável somente na ponta da agulha, depois apresenta instabilidade durante o caminho ao coletor, com carga elétrica oposta. No

tempo entre a saída da seringa e o depósito no coletor, o solvente apropriado evapora e as fibras secas são depositadas na placa coletora como uma rede interconectada (SCHUEREN et al., 2010). O processo envolve um estiramento rápido do jato eletrificado e uma rápida evaporação do solvente. Deste modo, as cadeias poliméricas emaranhadas experimentam uma força de cisalhamento durante a deposição e solidificam quando atingem a placa coletora, impedindo a volta às condições de equilíbrio (RAMAKRISHNA et al., 2005). O processo de eletrofiação depende de muitos parâmetros associados, classificados amplamente em parâmetros de solução, parâmetros de processo e parâmetros ambientais. Esses parâmetros podem influenciar a transformação das soluções de polímeros em nanofibras (HUANG et al., 2003).

3.2.2 Parâmetros que influenciam o processo de eletrofiação

A viscosidade é a medida da resistência ou fricção interna de uma substância ao escoamento quando sujeito a uma tensão tangencial. Geralmente, a viscosidade da solução está relacionada com o grau de emaranhamento das cadeias moleculares do polímero na solução. Quando a viscosidade da solução é muito baixa, pode ocorrer formação de microgotas em vez do jato polimérico. Fatores que afetam a viscosidade da solução também afetarão o processo e as fibras resultantes (KULKARNI et al., 2010). Uma das condições necessárias para a eletrofiação ocorrer com formação das fibras, é que um polímero em solução tenha um peso molecular adequado, além da viscosidade da solução. A viscosidade da solução desempenha um papel importante na determinação do tamanho e morfologia durante a fiação de fibras poliméricas. As soluções de polímero de viscosidade muito altas geralmente exibem estresse de relaxamento, o que poderia impedir a fratura dos jatos durante o processo ou o endurecimento da solução na ponta da agulha antes da eletrofiação ser iniciada. Um aumento na viscosidade ou concentração da solução dá origem a uma fibra com maior diâmetro e mais uniforme. Para a solução de baixa viscosidade é comum encontrar *beads* ao longo das fibras, devido a uma grande quantidade de moléculas de solvente e poucas cadeias entrelaçadas, o que faz com que a tensão superficial seja um fator dominante do sistema ao longo do jato, gerando instabilidade do mesmo, enquanto acima de uma concentração crítica, uma estrutura contínua é obtida e a morfologia é afetada pela concentração da solução (RAMAKRISHNA et al., 2005).

A tensão superficial refere-se à tensão aproximada na camada superficial de um fluido. Quando a solução se encontra em estado de equilíbrio, as moléculas no interior dessa solução são solicitadas igualmente em todas as direções pelas forças de atração das moléculas vizinhas.

As moléculas da superfície do fluido sofrem apenas atração lateral e inferior. Devido à interação conjunta destas forças, existe uma tensão na superfície que faz com que ela se comporte como uma membrana elástica. Um fluido em contato com uma superfície sólida toma uma forma, determinada pela relação entre três forças: a força da gravidade, a força da interação entre as suas moléculas (forças de coesão) e a força de interação entre essas moléculas e as partículas da superfície sólida (forças de aderência) (MOORE, 1976). Na eletrofiação, as cargas da solução polimérica devem ser altas o suficiente para vencer a tensão superficial da solução. Com a redução da tensão superficial de uma solução, fibras podem ser obtidas sem grânulos. Geralmente, a alta tensão superficial de uma solução inibe o processo de eletrofiação por causa da instabilidade dos jatos e a geração de gotas pulverizadas. Basicamente, a tensão superficial determina os limites superior e inferior do processo de eletrofiação se todas as outras variáveis são mantidas constantes (BHARDWAJ, 2010).

A condutividade de uma solução é determinada pela capacidade de movimento dos íons H^+ presentes na solução, ou a facilidade com que a solução é capaz de conduzir uma corrente elétrica (MOORE, 1976). Quando uma diferença de potencial é aplicada a um determinado volume de solução, a intensidade da corrente que flui pela solução será proporcional à quantidade de íons presentes. Soluções com alta condutividade têm maior capacidade de carga do que soluções com baixa condutividade. A condutividade elétrica da solução é determinada principalmente pelo tipo de polímero e pelo solvente utilizado. Com o aumento da condutividade elétrica da solução, existe uma diminuição significativa no diâmetro das nanofibras eletrofiadas, enquanto que uma baixa condutividade da solução resulta em alongamento insuficiente do jato pela força elétrica para produzir fibras uniformes e livres de grânulos. Em síntese, o aumento da condutividade elétrica da solução ou a densidade de cargas é usado para reduzir e uniformizar o diâmetro das fibras e, ao mesmo tempo, diminuir o número de defeitos (BHARDWAJ, 2010).

Um aumento na tensão aplicada (através da intensidade do campo elétrico) aumenta a força eletrostática repulsiva sobre o jato de fluido que favorece a diminuição do diâmetro da fibra. Na maioria dos casos, uma tensão mais elevada provoca um maior alongamento da solução devido a maiores forças eletrostáticas no jato e esse efeito conduz a uma redução no diâmetro da fibra e também uma rápida evaporação do solvente a partir dos resultados da formação de fibras em uma tensão mais alta. Há também uma maior probabilidade de formação de defeitos. Assim, a tensão influencia o diâmetro da fibra, mas o nível de significância varia

com a concentração da solução de polímero concentração da solução e da distância entre a ponta e a placa coletora (BHARDWAJ, 2010).

A vazão da solução determina a quantidade de solução disponível para a eletrofiação. Em geral, o aumento da vazão favorece o aumento do diâmetro da fibra, embora exista um limite do diâmetro para o sucessivo aumento da vazão. Vazões elevadas também podem originar fibras com defeitos, devido à elevada quantidade de solvente que deve evaporar antes de alcançar placa coletora (MEGELSKI et al., 2002). O sucesso da eletrofiação depende também do equilíbrio da vazão, uma vez que quantidades insuficientes ou excessivas impossibilitam a realização. No primeiro caso, o Cone de Taylor na extremidade do capilar não se mantém, caso o fluxo seja insuficiente para substituir a solução projetada ao coletor. No segundo caso, as forças do campo elétrico são impedidas de atuar (na orientação do jato) perante fluxos elevados de solução. Quando isso acontece, a gota que origina o jato é desprendida pela ação da gravidade, sem antes sofrer orientação elétrica (BHARDWAJ, 2010).

Uma distância mínima é necessária para dar ao solvente tempo suficiente de evaporação antes de atingir a placa coletora, caso contrário, com distâncias pequenas ou grandes, os grânulos têm sido observados (SILL, 2008). Um importante aspecto físico da eletrofiação de nanofibras é a evaporação do solvente utilizado para dissolver o polímero, então há uma distância ótima entre a ponta da agulha e a placa coletora que favorece o processo de evaporação para melhorar a produção de nanofibras livres de grânulos (BHARDWAJ, Kundu, 2010).

Além de parâmetros de solução e de processamento, há também parâmetros ambientais que incluem umidade e temperatura. Com o aumento da temperatura, há um rendimento de fibras com diminuição do diâmetro e esse declínio é atribuído à diminuição da viscosidade das soluções do polímero. Aumentando a umidade pode ocorrer um surgimento de pequenos poros circulares na superfície das fibras. Pelo princípio de funcionamento da eletrofiação, a condutividade elétrica aplicada durante o processo é responsável pelo prolongamento do jato polimérico, que é contrariado pelas forças viscosas em conjunto com a tensão superficial. Se a viscosidade da solução diminuir em função de uma temperatura mais elevada, a taxa de distensão aumenta e conseqüentemente formam-se fibras de diâmetros menores. Assim, a partir da solução e parâmetros de processamento, os parâmetros ambientais também podem afetar o processo de eletrofiação (BHARDWAJ, 2010).

3.3 TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERTERMIA

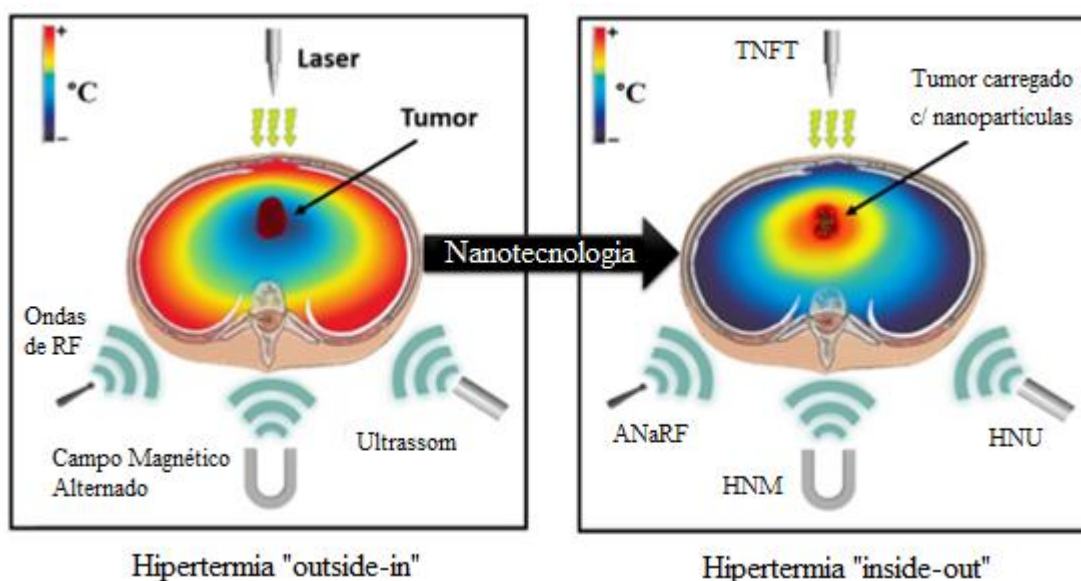
3.3.1 Conceitualização do tratamento

Câncer é uma das maiores causas de mortes ao redor do mundo. Remoção física por cirurgia, radioterapia e quimioterapia são considerados os principais métodos convencionais para tratamento, porém são sujeitos a limitações. Apesar dos avanços técnicos recentes nesses métodos, a necessidade de um tratamento de fato eficiente ainda prevalece (HEHR, 2003).

Recentemente foi introduzida a hipertermia como uma terapia auxiliar que tem grandes expectativas de combate ao câncer. Hipertermia é definida como um tratamento no qual o tecido-alvo é exposto a altas temperaturas que destroem os tecidos diretamente (remoção térmica com temperaturas superiores a 47 °C) ou tornam as células cancerígenas mais susceptíveis a outras técnicas de tratamento (sensitização térmica com temperaturas na faixa de 41-45 °C). Seu funcionamento é baseado no fato de que a temperatura elevada por 30 minutos ou mais tem o efeito de destruir diretamente as células tumorais, que são menos resistentes a aumentos bruscos de temperatura do que as células normais circunvizinhas (HUILGOL et al., 2010). Muitos experimentos clínicos conduzidos em tumores de mama, cervicais, de bexiga, cerebrais, na cabeça e no pescoço demonstraram que a adição da hipertermia à radioterapia ou quimioterapia significativamente melhora o controle do tumor e as chances de sobrevivência do paciente (HARIMA, 2009 e VERNON et al., 1996).

A seleção de meios apropriados para o fornecimento de calor no tumor é uma questão importante e desafiadora para a hipertermia. Diferentes fontes de energia são atualmente usadas para esquentar o tumor, incluindo micro-ondas, radiofrequência, laser e ultrassom. A hipertermia convencional gera um gradiente de temperatura com o máximo na superfície corpórea que instantaneamente decresce com a distância da fonte externa (chamada *outside-in* e esquematizada na Figura 9). Neste tipo de hipertermia, a maior parte da energia é dissipada nos tecidos saudáveis situados ao longo do caminho da radiação externa. Como resultado, não há discriminação térmica entre o tecido-alvo e os tecidos próximos normais, e essa falta de seletividade no aquecimento de tecidos pode levar a efeitos colaterais sérios (KOSSATZ, 2015). Essa desvantagem deve ser levada em consideração no desenvolvimento de um método eficiente de hipertermia. Esforços contínuos nesse campo levaram ao emprego de nanopartículas como agentes causadores de hipertermia (BEIK, 2016).

Figura 9 – Nanopartículas são concentradas dentro do tumor e absorvem energia proveniente de várias fontes externas para realçar a hipertermia.



Fonte: Adaptado de BEIK, 2016.

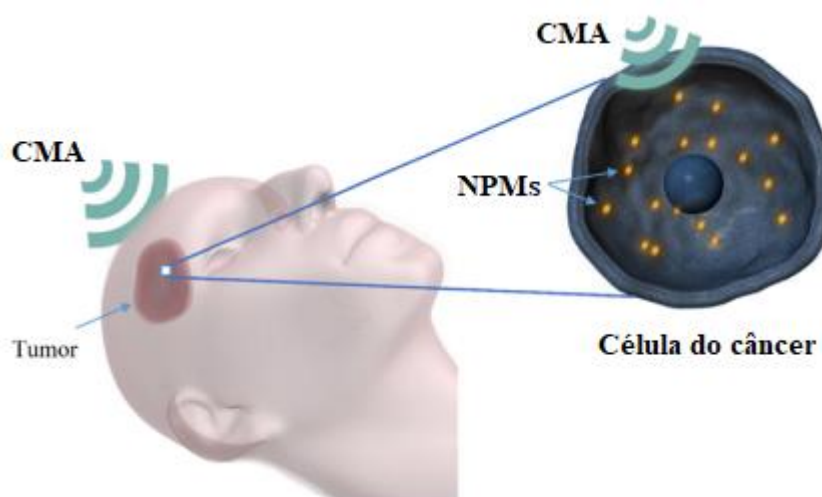
Baseado no efeito hipertérmico das NPMs, desenvolveu-se um método de destruição de tumores malignos, a hipertermia nanomagnética (HNM) (BAÑOBRE-LÓPEZ, 2013 e SINGH, 2014). Além de serem submetidas a movimentos de rotação e translação, as NPMs também podem ser aquecidas com a ação de um campo magnético externo (FRANCISQUINI, 2014). Devido às propriedades magnéticas e biológicas (biocompatibilidade, funcionalização com compostos orgânicos e inorgânicos, mínima toxicidade e facilidade de excreção), as partículas à base de óxidos de ferro (Fe_3O_4 e $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) são as mais estudadas para tratamentos com hipertermia (FRANCISQUINI, 2014 e BAÑOBRE-LÓPEZ, 2013).

A maior vantagem da HNM é a maior eficiência na localização de células cancerígenas, proporcionada pela habilidade que as NPMs possuem de serem distribuídas em regiões pequenas e fazer distinção entre os perfis de temperatura (BAÑOBRE-LÓPEZ, 2013 e SILVA, 2011). É uma das primeiras aplicações de nanotecnologia em biomedicina a ser introduzida no meio clínico. Diversas publicações reportam estudos da HNM em tratamento de câncer de próstata, esôfago e fígado, com benefícios terapêuticos e prolongamento do tempo de vida em relação à radioterapia convencional (BEIK, 2016).

A técnica é um tratamento não invasivo baseado na dissipação de energia por nanomateriais magnéticos na presença de um campo magnético alternado (CMA) (DUTZ, 2014 e KOBAYASHI, 2011). O tratamento consiste em injetar partículas magnéticas biocompatíveis

diretamente no tumor ou em vasos sanguíneos que irrigam a região. Depois, o aquecimento das partículas (e do tecido tumoral) é induzido com a aplicação do campo magnético. Esta situação é ilustrada na Figura 10.

Figura 10 – NPMs são primeiro injetadas e subsequentemente expostas ao CMA para gerar o calor desejado no tumor-alvo dentro do corpo.



Fonte: Adaptado de BEIK, 2016.

O princípio básico desse aquecimento segue a lei de indução de Faraday: correntes elétricas são induzidas em qualquer material condutor sujeito a uma variação de fluxo magnético. Caso o material possua resistividade, calor será gerado por efeito Joule. Se for ferromagnético ou superparamagnético, esse efeito é acentuado, já que a intensa magnetização amplifica a variação de fluxo magnético. Estudos afirmam que nanopartículas de óxido de ferro com alta estabilidade em tecido tumoral possibilitam tratamento multifracionado após uma única injeção (FRANCISQUINI, 2014).

3.3.2 Terapia baseada em Hipertermia Magnética: MagForce Nanotechnologies

A MagForce AG é pioneira no tratamento de câncer por nanotecnologia. Foi a primeira companhia no mundo a receber aprovação regulatória para um tratamento médico com nanopartículas (MagForce, 2016).

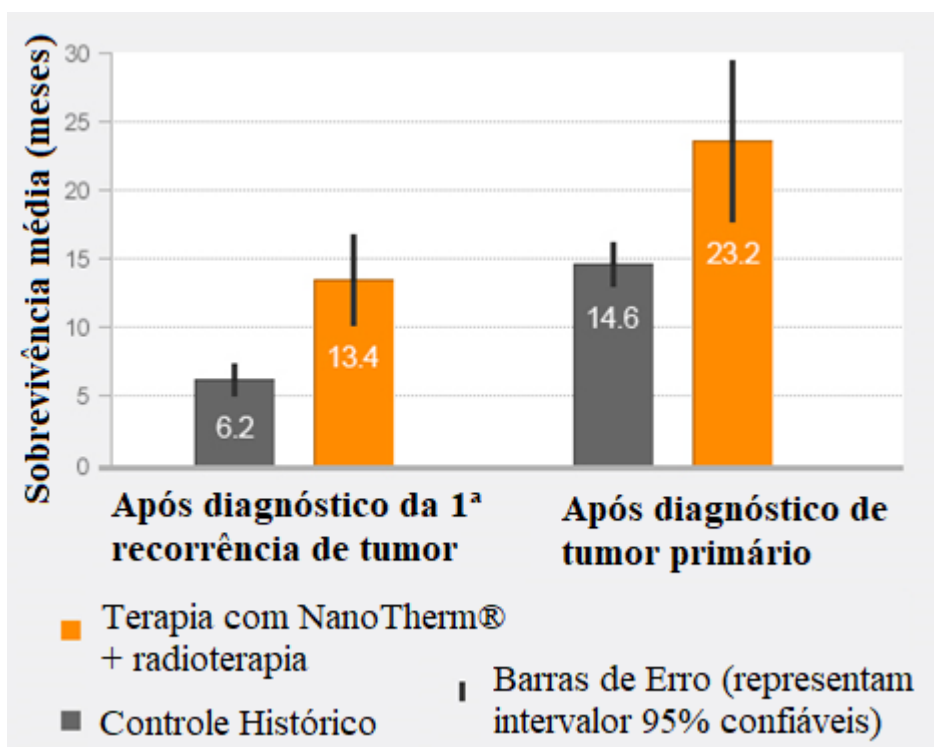
A terapia intratumoral NanoTherm® é baseada no princípio da introdução de nanopartículas magnéticas diretamente no tumor, com subsequente aquecimento através de um campo magnético alternado que muda sua polaridade até 100 mil vezes por segundo. Com aproximadamente 15 nanômetros de diâmetro, as nanopartículas (suspensas em água) são

compostas por um núcleo de óxido de ferro (que confere o caráter superparamagnético) com revestimento de aminossilano (responsável pela dispersão em água com formação de solução coloidal para futura introdução no corpo via seringa) (MagForce, 2016).

Dependendo da duração do tratamento e das temperaturas alcançadas dentro do tumor, as células tumorais são irreparavelmente danificadas ou sensibilizadas para quimio e/ou radioterapia adicional. Em outras palavras, o método pode ser usado como monoterapia ou em combinação com outras terapias para realçar a eficiência (MagForce, 2016).

As nanopartículas NanoTherm® já foram clinicamente testadas em aproximadamente 90 pacientes com tumores cerebrais e cerca de 80 pacientes com outros tumores como câncer pancreático, prostático ou esofágico. MagForce AG possui selo CE (Certificado Europeu) na Alemanha e na União Europeia para tratamento de tumores cerebrais com a terapia NanoTherm® (MagForce, 2016). Na Figura 11 é possível ver a comparação da sobrevivência de pacientes que fizeram tratamento com NanoTherm® combinado a radioterapia e pacientes com histórico médico similar, porém que permaneceram apenas com o tratamento convencional.

Figura 11 – Benefícios de sobrevivência da combinação do NanoTherm® com radiação externa para tratamento de tumores cerebrais.



Fonte: Adaptado de MagForce, 2016.

Relatam-se os benefícios à sobrevivência com o tratamento NanoTherm® combinado com radioterapia em 59 pacientes com glioblastoma recorrente. A sobrevivência global após o diagnóstico da 1ª recorrência de tumor foi de 13,4 meses com o tratamento *versus* 6,2 meses sem o tratamento. Quanto à sobrevivência global, após o diagnóstico de tumor primário foi de 23,2 meses com tratamento *versus* 14,6 meses sem tratamento. Há um possível erro de 5 % nos dados apresentados (MagForce, 2016).

3.4 FIBRAS MAGNÉTICAS UTILIZADAS EM TRATAMENTO DE CÂNCER POR HIPERtermia

Huang et al. (2012), em seu estudo, usou nanofibras poliméricas eletrofiadas com nanopartículas magnéticas para capturar células de câncer metastático e matá-las através de hipertermia magnética, colocando as nanofibras na vizinhança imediata do tumor. Yang et al. (2015), por sua vez, desenvolveu um dispositivo de administração de fármacos anticancerígenos, combinando um sistema micelar de direcionamento ativo e nanofibras poliméricas implantáveis para reduzir a administração sistemática de remédios através de repetidas injeções por via intravenosa para terapia contra câncer. Os casos mencionados exploram a hipertermia ou a quimioterapia isoladamente. Portanto, seria indicado desenvolver uma matriz de nanocarreadores magnéticos inteligentemente funcionalizada, localmente administrável que possa enviar as partículas magnéticas com precisão através de um método cirúrgico ou endoscópico para a região tumoral. Sistemas magnéticos de liberação de fármacos baseados em nanofibras foram relatados por Savva et al. (2013). Tal método não só alcança uma maior eficácia terapêutica e baixa toxicidade, mas também disponibiliza nanopartículas magnéticas para a aplicação repetida de hipertermia quando necessário, que resulta em uma melhoria na qualidade de vida do paciente.

Em seu estudo, Sasikala et al. (2015) estabelece a construção de uma matriz de nanofibra inteligente, com nanopartículas de óxido de ferro monodispersas e *bortezomib*, uma droga quimioterapêutica. A matriz de nanofibra com incorporação de NPMs foi fabricada com poli(ácido lático-co-ácido glicólico), polímero biocompatível. A fim de facilitar o fornecimento de fármaco anticancerígeno, as nanofibras poliméricas com nanopartículas magnéticas foram inicialmente funcionalizadas com dopamina por meio da polimerização oxidativa da dopamina. Assim, a nanofibra magnética inteligente poderia ser usada para aplicar hipertermia em um campo magnético alternado (CMA) e para obter liberação de fármaco controlada específica

para células de câncer. Por fim, foi desenvolvido com sucesso um dispositivo de nanofibra magnética implantável para tratamento repetido de hipertermia e liberação controlada de fármaco. O estudo *in vitro* confirmou que o dispositivo inteligente de nanofibra magnética exibiu uma eficácia anticancerígena sinérgica devido à aplicação simultânea de hipertermia e administração de fármaco. O dispositivo pode ser colocado na proximidade imediata de um tumor. Portanto, é uma via segura para o carreamento de fármacos antitumorais, bem como para a retenção de nanopartículas magnéticas na região em concentração suficiente para hipertermia (SASIKALA et al., 2015).

Kim et al. (2014) testaram polivinilpirrolidona (PVP) como polímero usado na fabricação de nanofibras com nanopartículas magnéticas. Este polímero pode ser dissolvido em vários solventes tais como etanol, metanol e diclorometano para formar soluções passíveis de eletrofição, que, por sua vez, pode ser usada para fazer nanofibras de PVP com facilidade. Por exemplo, foi desenvolvida uma eletrofição de PVP usando atmosfera de dióxido de carbono em alta pressão para controlar o tamanho e a morfologia do produto obtido (WAHYUDIONO, 2013). As nanofibras de PVP encontraram muitas aplicações, incluindo dispositivos fotoeletrônicos, cicatrização de feridas e administração de fármacos. Uma vez que o PVP é um polímero solúvel em água e biocompatível, pode atuar como agente de ligação para o uso de nanomateriais funcionais em terapias diversas. De acordo com Kim et al. (2014), o polímero PVP pode proporcionar uma distribuição mais precisa de nanopartículas na região do tumor. O objetivo do trabalho de Kim et al. (2014) foi preparar nanofibras de PVP contendo óxido superparamagnético e testar as propriedades de hipertermia. Por fim, concluiu-se que as nanofibras de PVP com óxido de ferro e óxido de cobalto apresentaram o mais rápido aumento de temperatura entre os demais materiais testados e que óxido de titânio poderia ser usado para regular temperaturas.

Amarjargal et al. (2013), em seu estudo sobre nanopartículas magnéticas com membrana de poliuretano, sintetizaram NPMs por método de precipitação modificada seguido de tratamento hidrotermal e subsequentemente as imobilizou em nanofibras eletrofiadas de poliuretano. Descobriu-se que as NPMs aderiram fortemente à superfície de poliuretano e que tiveram boa dispersão pelas nanofibras. As membranas das nanofibras compósitas apresentaram alta magnetização de saturação e notável efeito de aquecimento ao se aplicar um campo magnético alternado, superior ao material isolado, representando um alto potencial de aplicação em tratamento por hipertermia.

No trabalho desenvolvido por Liu et al. (2012) foram relatados os resultados da incorporação de NPMs em fibras eletrofiadas de polimetilglutarimida (PMGI) para manipulação celular remota. Considerando o fato de que as células podem ser facilmente anexadas às nanofibras, mas dificilmente as absorvem no corpo celular, Liu et al. (2012) acreditou que a técnica baseada em nanofibras fosse vantajosa em relação à técnica convencional de nanopartículas magnéticas isoladas. Para demonstração, foram usados os métodos de eletrofição e sonicação para produzir nanofibras poliméricas com nanopartículas magnéticas uniformemente segmentadas, com um comprimento típico de alguns micrometros. Esses segmentos de nanofibra apresentaram boas propriedades superparamagnéticas e resposta rápida ao campo magnético externo. Os trechos com nanopartículas magnéticas possuem grande potencial para inúmeras aplicações biomédicas. Por exemplo, devido à alta capacidade de carga, os segmentos podem fornecer aquecimento suficiente ao serem submetidos a um campo magnético alternado para matar células do câncer (hipertermia magnética).

Para superar problemas como o fácil transporte das NPMs pelo fluxo sanguíneo e fácil dispersão para outros órgãos e tecidos durante o tratamento por hipertermia, Lin et al. (2012) propôs uma matriz magnética inserida por meio de um método cirúrgico ou endoscópico na região do tumor. Para evitar as desvantagens associadas ao uso de nanopartículas, um estudo anterior investigou a formação *in situ* de um gel que incorpora nanopartículas de óxido de ferro superparamagnéticas como tratamento minimamente invasivo (endoscópico) de lesões de câncer por hipertermia local induzida magneticamente. No entanto, a toxicidade associada aos solventes orgânicos utilizados para preparar as formulações de organogel, que consistiu em precipitar polímeros dissolvidos em vários solventes orgânicos, deixou dúvidas quanto à aplicação clínica (LE RENARD et al., 2010). No trabalho de Lin et al. (2012), uma matriz compósita contendo nanopartículas de magnetita e nanofibras de quitosana biodegradáveis foi explorada como potencial modo de tratamento com hipertermia. As vantagens de usar uma matriz biodegradável de nanofibras em vez de microfibras incluem uma taxa de degradação mais rápida, bem como um maior número de partículas imobilizadas, que podem ser resultado da alta relação superfície por volume associada às matrizes de nanofibra (DAHLIN et al., 2011). O foco da pesquisa foram as fibras eletrofiadas para aplicações biomédicas. A quitosana é um polissacarídeo natural, biocompatível, biodegradável, não tóxico e mucoadesivo, o que a torna interessante para tais aplicações (WANG et al., 2011 e ZHANG et al., 2011). Uma matriz magnética foi preparada a partir de nanofibras eletrofiadas à base de quitosana, sendo que as nanopartículas magnéticas foram satisfatoriamente incorporadas por diferentes métodos. Testes

de aquecimento mostraram que as nanofibras poliméricas com nanopartículas magnéticas de quitosana são capazes de elevar a temperatura a 45 °C sob a ação de um campo magnético alternado, podendo com essas condições reduzir significativamente a taxa de proliferação e crescimento das células malignas. O material não apresentou citotoxicidade. Com isso, as nanofibras de quitosana com nanopartículas magnéticas comprovaram potencial para terapia antitumoral por hipertermia por inserção cirúrgica ou endoscópica (LIN et al. 2012).

Conforme apresentado ao longo da seção, em geral o revestimento de nanopartículas magnéticas com membrana polimérica eleva a magnetização em relação à partícula isolada e, com isso, potencializa o efeito de aquecimento sob campos magnéticos alternados. O revestimento polimérico protege o núcleo magnético contra oxidação, promove estabilidade química e ajuda a prevenir a aglomeração ao promover dispersão de partículas, além de reduzir os possíveis efeitos tóxicos. De acordo com Lao (2004), a viabilidade de escolha do PVA e da magnetita é devida à consagrada biocompatibilidade e ao conhecido histórico de uso clínico. Óxido de ferro é quimicamente estável, não tóxico e não carcinogênico. As outras alternativas de materiais magnéticos ainda encaram alguns problemas quando à toxicidade e biocompatibilidade. A literatura de Thorat et al. (2012) afirma que, comparado a outros tipos de revestimento, o PVA incorpora partículas em menor tamanho e, com isso, as nanofibras poliméricas com nanopartículas magnéticas apresentam menor citotoxicidade. O PVA apresenta alta eficiência de aquecimento, crucial para sua aplicação em um compósito magnético para tratamento do câncer por hipertermia.

4 PARTE EXPERIMENTAL

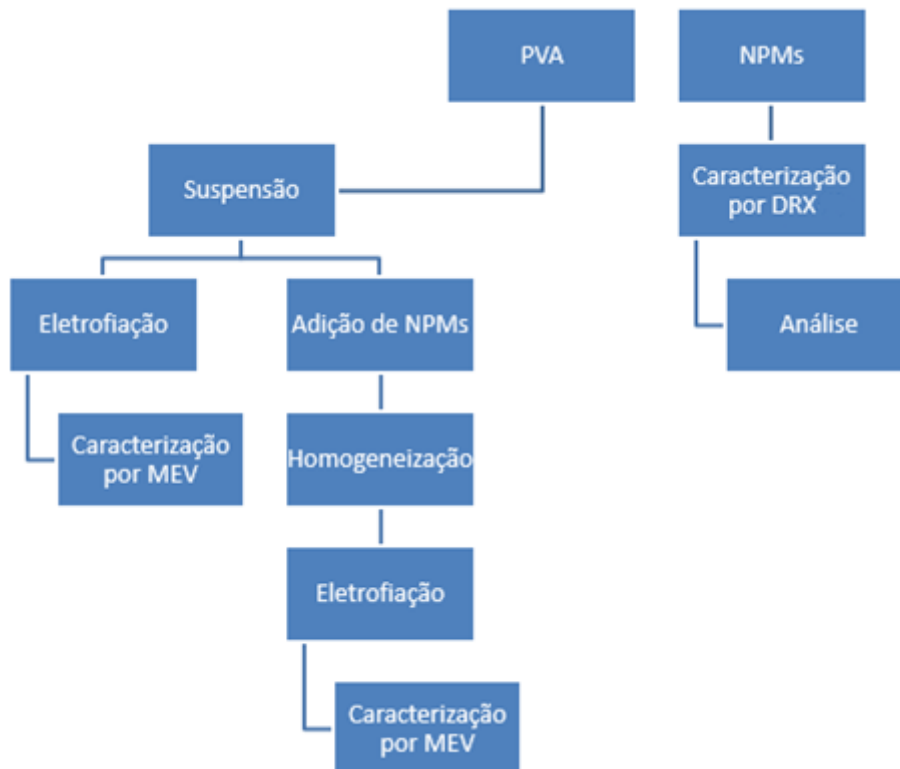
4.1 MATERIAIS

- Foram utilizados dois tipos de poli(álcool vinílico):
 - PVA da marca Fluka, com massa molar igual a $145.000 \text{ g.mol}^{-1}$ e grau de hidrólise entre 99,0 a 99,8 % (será referido como PVA1);
 - PVA da marca Vetec Química Fina LTDA, com massa molar igual a $72.000 \text{ g.mol}^{-1}$ e grau de hidrólise de 98 % (PVA2).
- As nanopartículas magnéticas são constituídas de uma mistura de magnetita e maghemita nanoparticulada (tamanho médio 10 nm) e foram fornecidas pelo Laboratório de Materiais e Pilhas à Combustível do Departamento de Química da UFMG.

4.2 METODOLOGIA

A metodologia adotada no presente trabalho está demonstrada na Figura 12.

Figura 12 – Fluxograma metodológico do trabalho.



Fonte: Própria autora.

4.2.1 Preparo da solução aquosa de PVA

A solução do polímero em água foi preparada com uma concentração igual a 10 %m/m. Uma massa igual a 2 g de PVA foi adicionada a 20 mL de água mantida sob agitação (IKA C-MAG HS 7) durante 3 h a 70 °C, em seguida a temperatura foi reduzida para 50 °C e a agitação foi mantida durante 7 h. As amostras foram denominadas AR1 preparada com o PVA de alta massa molar (PVA1) e AR2 preparada com o PVA de baixa massa molar (PVA2).

4.2.2 Preparo das fibras de PVA

As fibras de PVA foram produzidas através da eletrofiação da solução AR2. O procedimento foi realizado em um equipamento de eletrofiação NaBond Nano E-Spinning Unit adaptado. Os parâmetros utilizados, em função de resultados obtidos pelo grupo de pesquisa da instituição, foram: vazão de 3,0 mL.h⁻¹; distância de trabalho de 144 mm entre agulha e coletor; diâmetro da agulha de 0,8 mm; capacidade da seringa de 10 mL; valores de tensão de 20 e 25 kV; rotação de 100 RPM com erro de ± 10 RPM; tempo total de 90 min; temperatura ambiente a 25 °C. Foram usadas tiras de papel alumínio para coleta das nanofibras. As particularidades de cada processo de eletrofiação estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1 – Parâmetros de eletrofiação das fibras de PVA puro.

| Amostra | Concentração (%m/m) | Condição | Tensão (kV) | Tempo de fiação (min) | Vazão (mL.h ⁻¹) | Nanofibra gerada |
|---------|------------------------|----------|----------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|
| AR2 | 10 | C1 | 20 | 90 | 3,0 | AR2-20 |
| | 10 | C2 | 25 | 90 | 3,0 | AR2-25 |

Fonte: Própria autora.

4.2.3 Preparo da suspensão de nanopartículas magnéticas na solução aquosa de PVA

A suspensão de nanopartículas magnéticas em solução de PVA foi preparada com uma concentração de 1 %m/m NP/PVA. Uma massa igual a 0,02 g de nanopartícula magnética foi adicionada às soluções de PVA e o sistema foi sonificado por 4 h em banho ultrassônico QUIMIS Q335D. Em seguida a suspensão foi agitada durante 3 h a temperatura de 70 °C e subsequentemente a 50 °C durante 7 h. Foram produzidas quatro amostras: amostras 1 e 3 com

PVA1 e amostras 2 e 4 com PVA2. Excepcionalmente a amostra 1 foi sonicada por 2 h e a amostra 2 foi preparada com PVA e nanopartículas adicionados ao mesmo tempo, sem antes solubilizar o PVA2.

4.2.4 Preparo das fibras de PVA contendo nanopartículas magnéticas encapsuladas

As fibras de PVA com nanopartículas magnéticas foram produzidas através da eletrofiação das soluções 3 e 4. O procedimento foi realizado da mesma forma que o preparo das fibras de PVA puro. As particularidades de cada processo de eletrofiação estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros de eletrofiação das fibras de PVA com nanopartículas.

| Amostra | Concentração (%m/m) | Condição | Tensão (kV) | Tempo de fiação (min) | Vazão (mL.h ⁻¹) | Nanofibra gerada |
|---------|---------------------|----------|-------------|-----------------------|-----------------------------|------------------|
| 3 | 10 | C1 | 20 | 90 | 3,0 | 3-20 |
| | 10 | C2 | 25 | 90 | 3,0 | 3-25 |
| 4 | 10 | C1 | 20 | 90 | 3,0 | 4-20 |
| | 10 | C2 | 25 | 90 | 3,0 | 4-25 |

Fonte: Própria autora.

4.2.5 Caracterização

4.2.5.1 Análise de Difração de Raios X

As nanopartículas magnéticas isoladas foram caracterizadas por Difração de Raios X (DRX) em um difratômetro Shimadzu XRD-7000. A amostra foi preparada em um porta-amostras de vidro e os parâmetros utilizados neste ensaio foram ângulo de varredura de 10° a 80°, passo de 0,02 s⁻¹ e velocidade de 1° por minuto, com uso de alvo metálico de cobre.

4.2.5.2 Microscopia Eletrônica de Varredura

As nanofibras produzidas foram caracterizadas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) em um microscópio Shimadzu SSX-550 sem deposição de ouro. As imagens foram obtidas com tensão de aceleração de 15 kV e 2,24 A de corrente no filamento. As nanofibras 3-20, 3-25, 4-20 e 4-25 foram analisadas por Espectroscopia de Raios X por

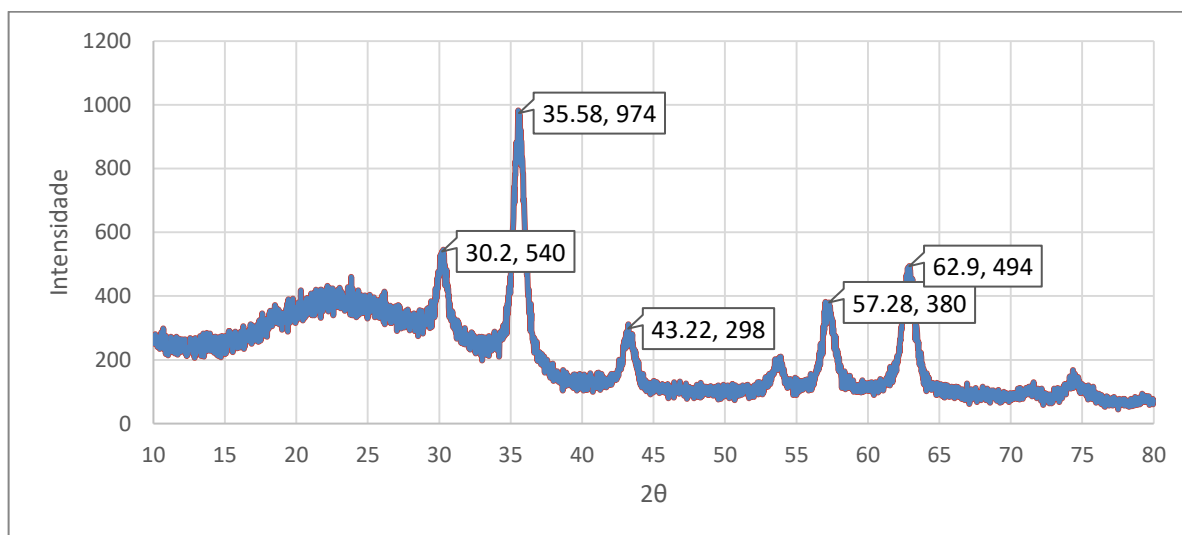
Dispersão em Energia (EDS) (equipamento acoplado ao MEV) com 10 eV de resolução energética para um tempo total de análise de aproximadamente 1 minuto por amostra. O software ImageJ 1.50i foi usado para obter o tamanho médio das nanofibras e em cada amostra foram medidos 50 diâmetros.

4.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.3.1 Caracterização das NPMs

Os resultados numéricos fornecidos pelo equipamento de DRX foram utilizados para a composição do gráfico da Figura 13.

Figura 13 – Difratoograma das NPMs.



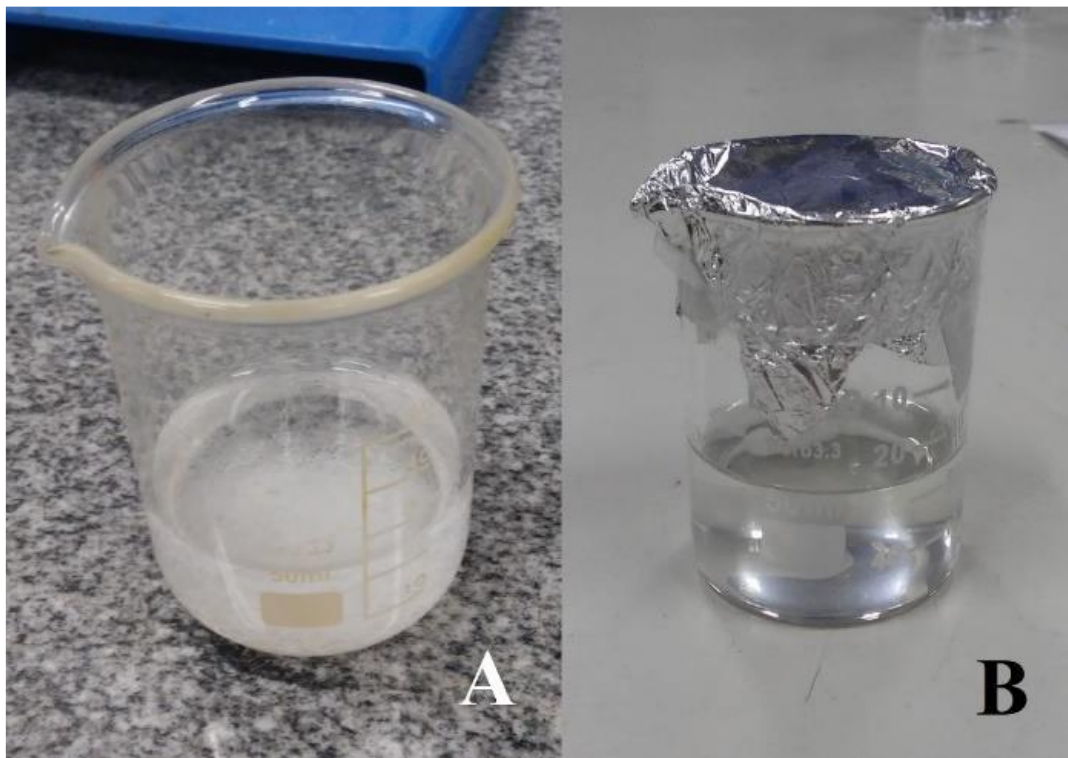
Fonte: Própria autora.

Em função da massa e da tendência aglomerante das partículas, foi utilizado um porta-amostras de vidro, suficientemente pequeno para comportar o material e ainda conseguir um resultado fiel. Por esse motivo, junto aos picos cristalográficos existem bandas características de material amorfo (vidro). Tomando a literatura de Suter (2011) como referencial e fazendo a comparação com o difratograma obtido, percebe-se que as NPMs utilizadas neste trabalho apresentaram picos cristalográficos em ângulos previstos para magnetita e maghemita, portanto é possível considerar os resultados alcançados como NPMs que de fato seriam utilizadas para aplicação na hipertermia magnética (SUTER et al., 2011).

4.3.2 Preparo e eletrofiação das soluções aquosas de PVA puro

As soluções AR1 e AR2 exibiram diferentes comportamentos. O PVA1 não formou solução verdadeira, apresentando material sólido suspenso mesmo após 10 horas de agitação em temperaturas elevadas. Já a solução preparada com o PVA2 mostrou-se homogênea e estável (Figura 14), portanto foi escolhida para a produção de nanofibras.

Figura 14 – (A) PVA2 logo quando foi colocado em água, com pó visível. (B) Após o processo de agitação magnética, PVA2 completamente homogêneo em água.



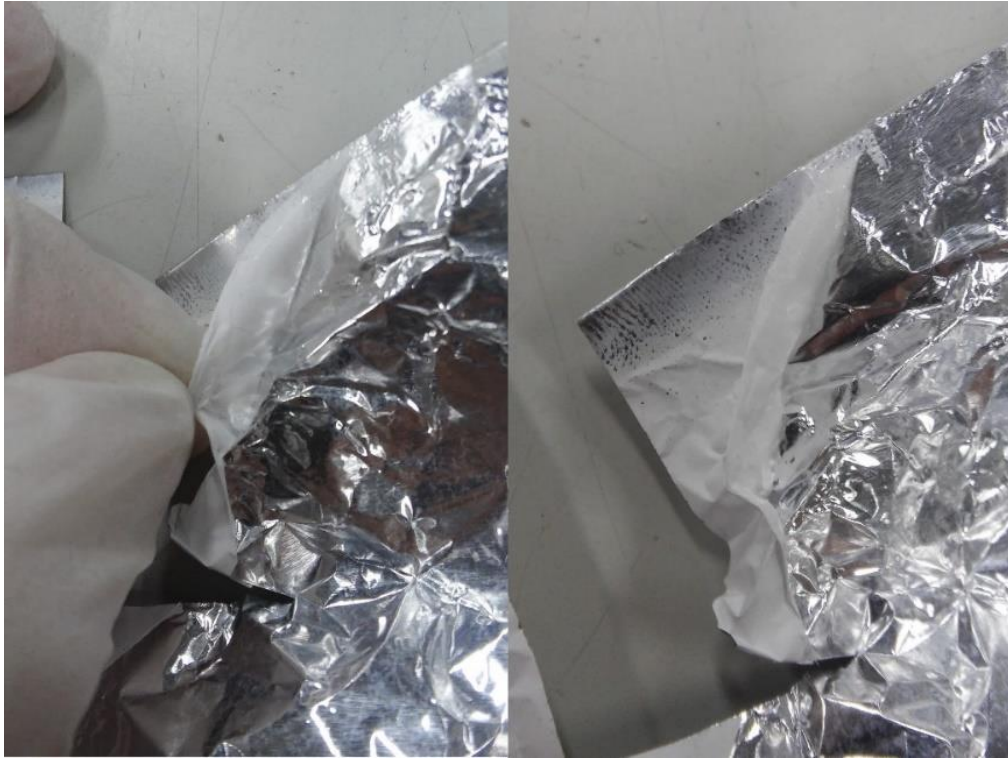
Fonte: Própria autora.

Um polímero com alta massa molar é menos solúvel, gastando mais tempo para se dissolver quando comparado a um polímero com uma menor massa molar (WANNATONG et al., 2004). Se o PVA1 fosse mantido em agitação por mais tempo ou sob maior temperatura, a condição homogênea teria sido atingida. A massa molar de um polímero também influencia diretamente a viscosidade da solução, que está associada ao grau de emaranhamentos das cadeias poliméricas do polímero em solução. Para que ocorra a formação de fibras uniformes e sem *beads* (contas) no processo de eletrofiação, é necessário que se tenha um valor mínimo de emaranhamento, o qual corresponde a um valor de viscosidade mínima (COSTA et al., 2012). Um aumento na viscosidade ou concentração da solução origina fibra com diâmetro maior e mais uniforme. Quando a viscosidade da solução é muito baixa pode não haver material suficiente no jato e grau de emaranhamento adequado para que uma fibra contínua se forme.

Por outro lado, se a viscosidade da solução for muito alta, a agulha pode ficar obstruída, ou então a bomba pode não ter potência suficiente para bombear uma solução muito viscosa, que inviabilizaria o processo de eletrofiação (KULKARNI et al., 2010; COLLINS et al., 2012).

As fibras produzidas utilizando a solução AR2 a 20 kV são exibidas na Figura 15.

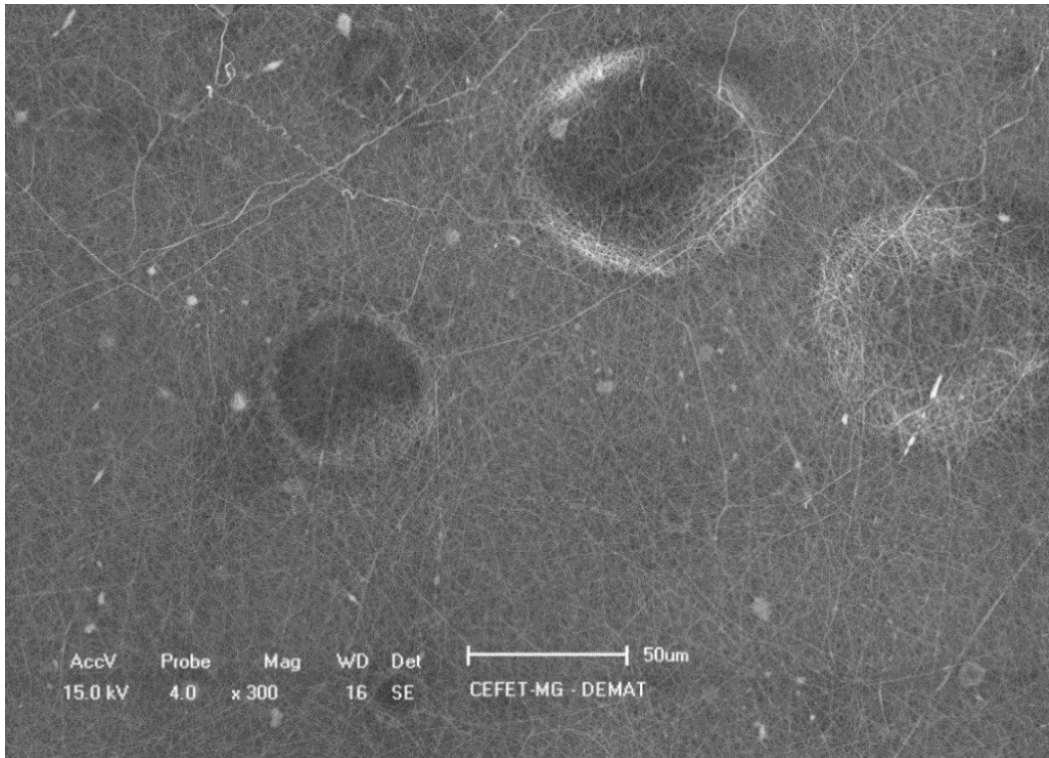
Figura 15 – Camada referencial de nanofibras (20kV).



Fonte: Própria autora.

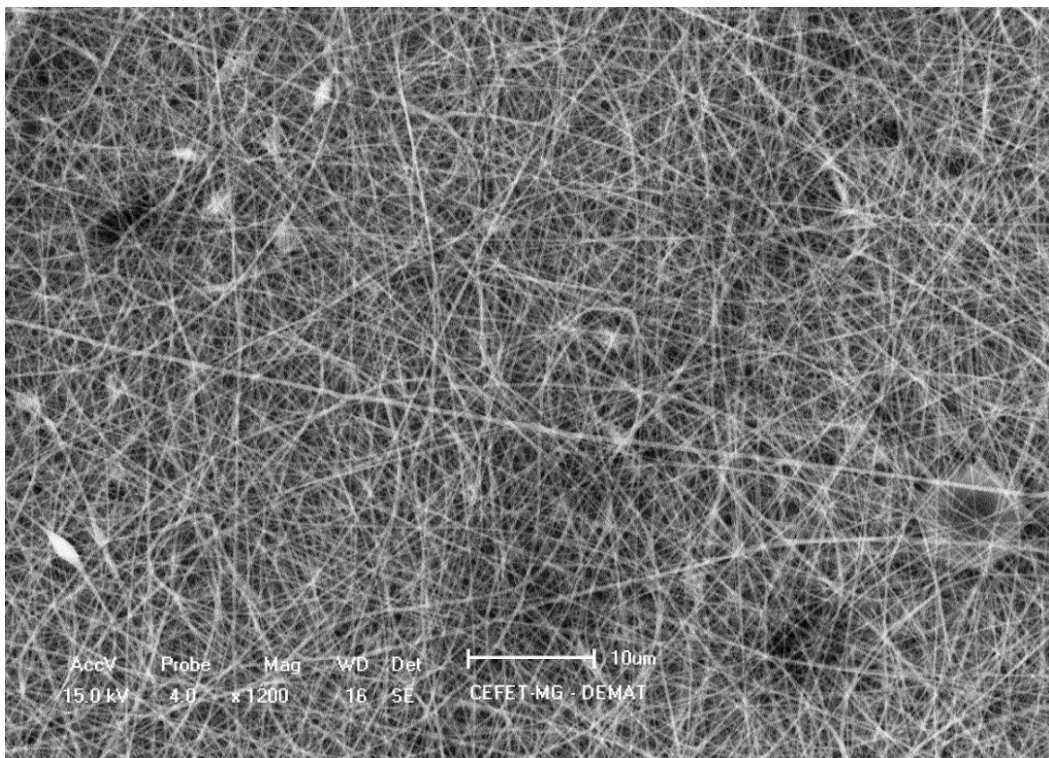
Houve deposição de camada fina e heterogênea do PVA2 na superfície do papel alumínio. As imagens por MEV obtidas para o material são mostradas nas Figuras 16 a 19.

Figura 16 – Imagem da AR2-20 por MEV.



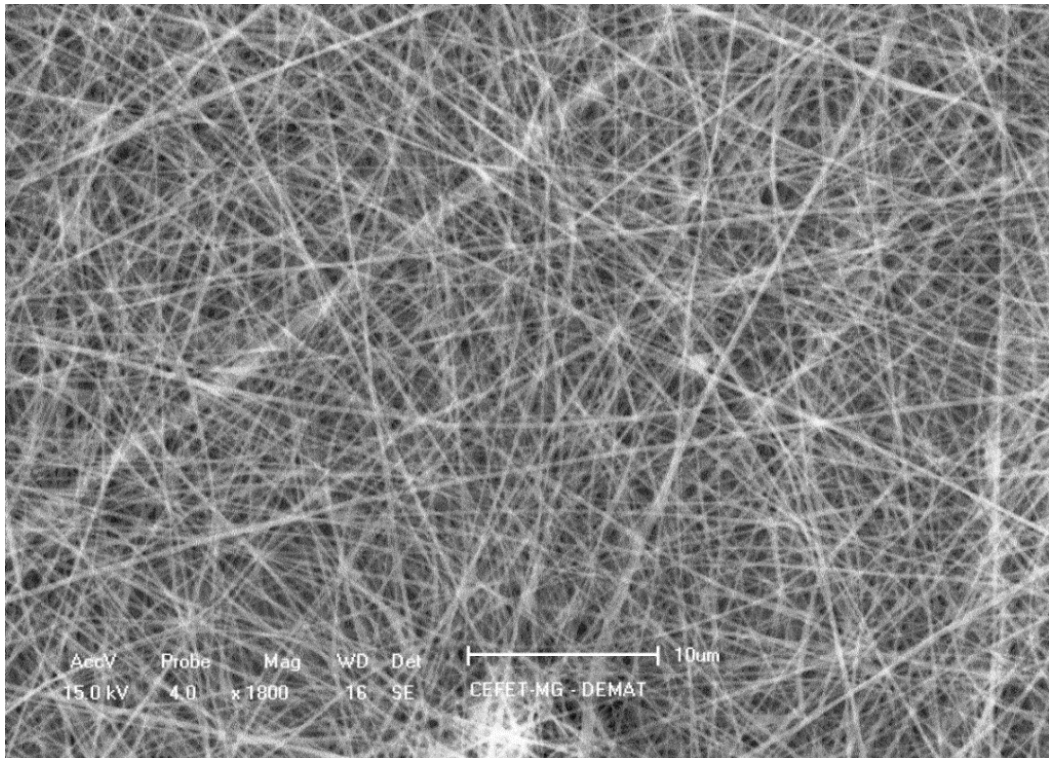
Fonte: Própria autora.

Figura 17 – Imagem da AR2-20 por MEV.



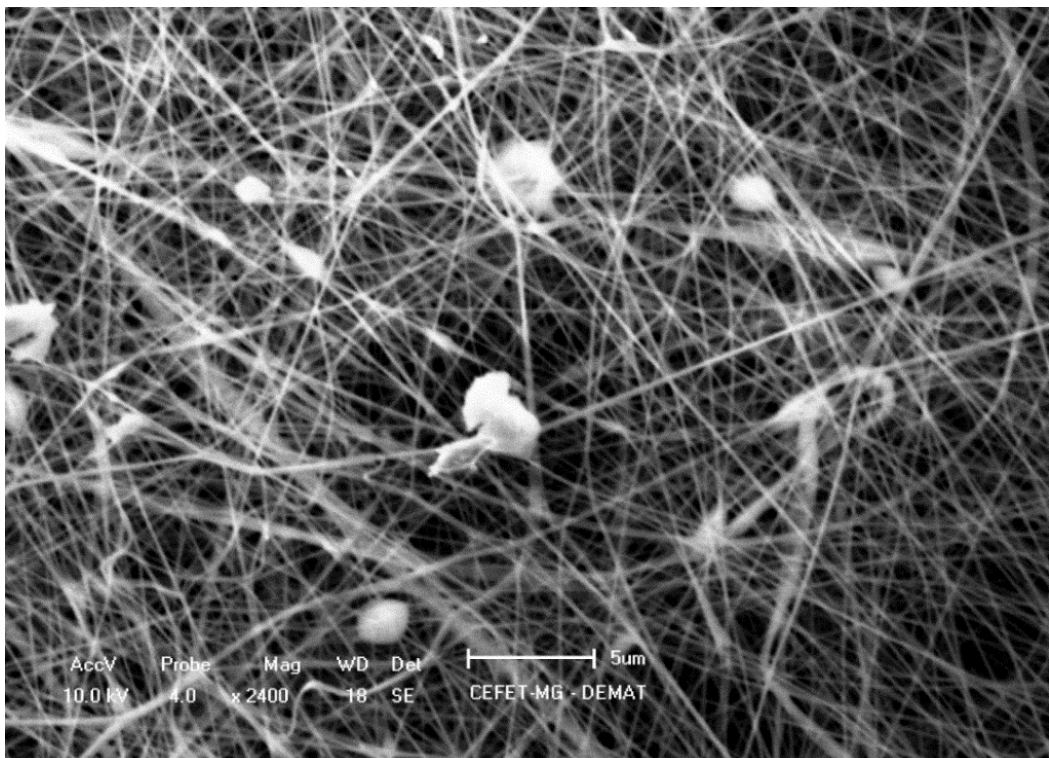
Fonte: Própria autora.

Figura 18 – Imagem da AR2-20 por MEV.



Fonte: Própria autora.

Figura 19 – Imagem da AR2-20 por MEV.



Fonte: Própria autora.

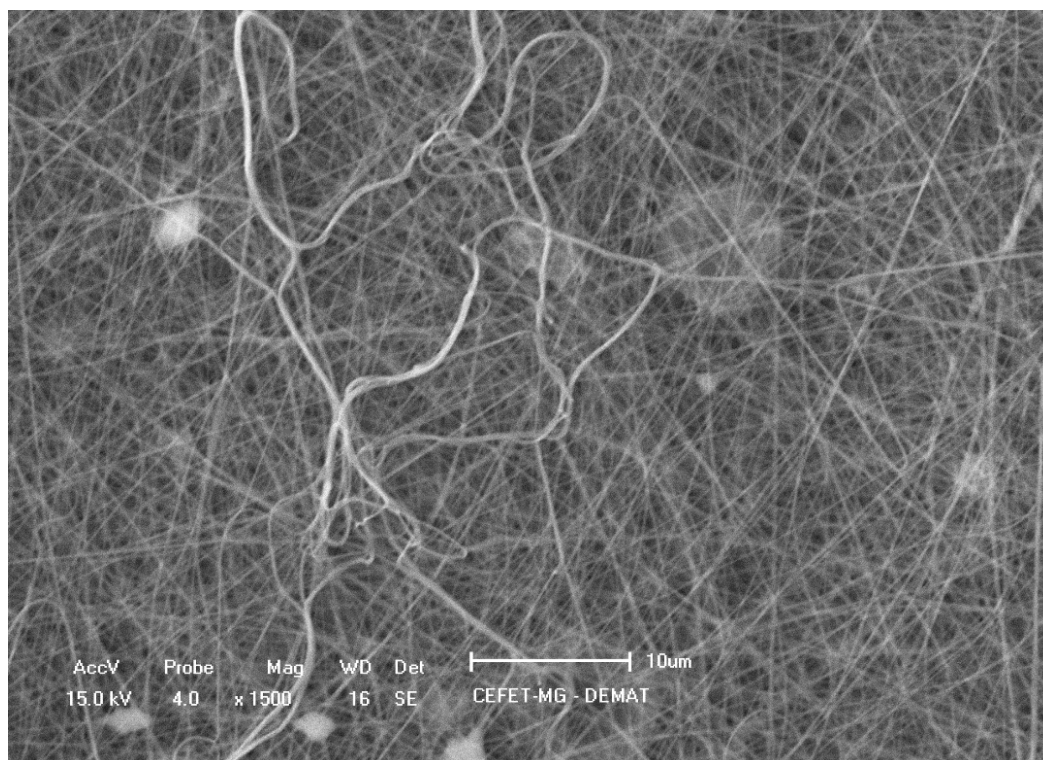
As imagens obtidas por MEV comprovam que a fina camada do PVA2 foi depositada na forma de nanofibras com diâmetro médio de 207 ± 53 nm. Para condições semelhantes de preparo de nanofibras de PVA de massa molar igual a $124.000 \text{ g.mol}^{-1}$, SHI et al. (2016) encontraram diâmetros de 91,2 a 241,8 nm. Já El-Aziz (2016) encontrou nanofibras de PVA com diâmetro médio de 231,5 nm para soluções 10 %m/m. Os resultados encontrados neste estudo têm caráter intermediário de tamanho (EL-AZIZ, 2016 e SHI et al., 2016).

É possível observar defeitos na forma de sulcos (Figura 16), que podem ser atribuídos à descontinuidade na deposição, ocasionadas pela desconformidade de parâmetros como umidade, temperatura e composição do ar (MEDEIROS et al., 2009).

As imagens por MEV das Figuras 16 a 19 exibem ainda partículas com formato arredondado que podem ser *beads*, devido à instabilidade do jato de solução polimérica (FONG, 1999) ou gotas concentradas de PVA (STEPANYAN et al. 2016). A vazão da solução determina a quantidade de material disponível para a eletrofiação. Vazão elevada necessita de um tempo maior para vaporização do solvente para não originar fibras com defeitos (HUANG et al., 2003). Para que o solvente tenha tempo suficiente para evaporar, o ideal é que o fluxo seja contínuo e a taxa de alimentação seja baixa (WANG et al., 2011). A vazão de $3,0 \text{ mL.h}^{-1}$ foi usada para todos os processos de eletrofiação. Como houve a formação de *beads*, é plausível que este valor diminua um pouco nos próximos experimentos baseados neste trabalho, permitindo a evaporação completa do solvente. Entretanto, é importante não utilizar uma vazão excessivamente baixa, ou o material pode endurecer no tubo de alimentação.

É mostrada na Figura 20 uma imagem adquirida por microscopia da amostra AR2-20 obtida em uma região diferente das exibidas nas Figuras anteriores.

Figura 20 – Imagem da AR2-20 por MEV.

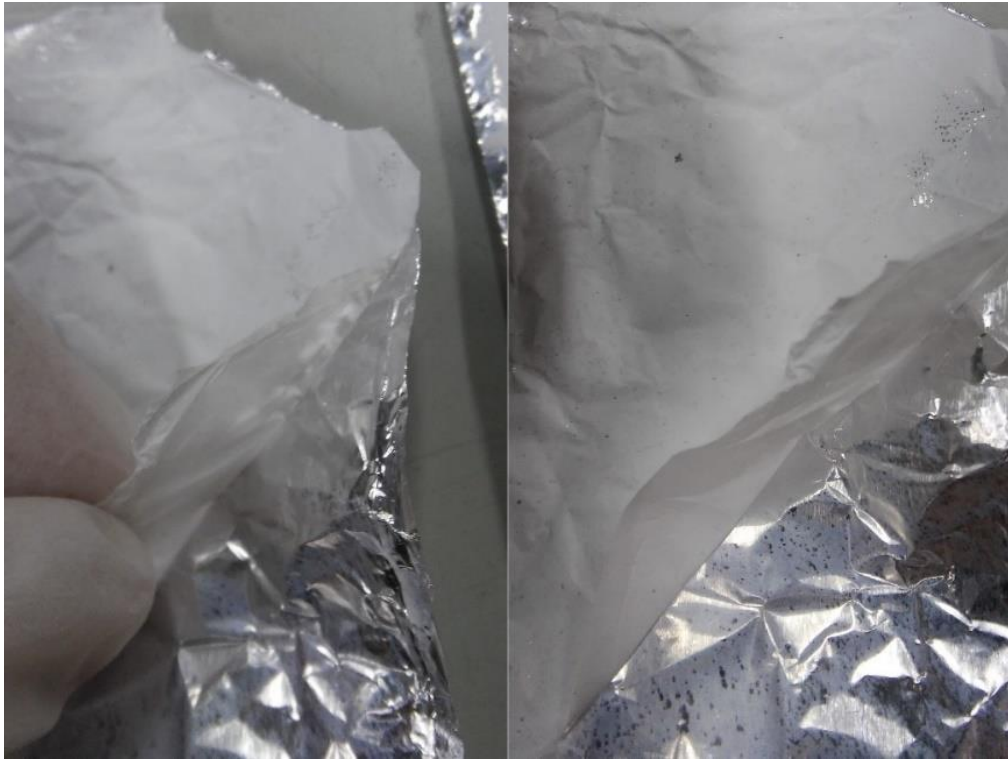


Fonte: Própria autora.

A imagem da Figura 20 mostra uma fibra aleatória na superfície da manta de fibras. O solvente do polímero inicia a evaporação no momento da ejeção e continua durante toda a viagem e após a deposição das fibras dentro e ao redor do coletor. Após a deposição no coletor, as fibras tendem a se conectar a outras fibras pela presença de solvente residual no momento da deposição, resultando em uma configuração aleatória. Outra explicação envolve a rotação do coletor, que precisa de um valor mínimo para proporcionar a deposição estirada de nanofibras. Neves et al. (2006) revelam que a deposição aleatória de fibras em um coletor de alumínio faz com que sejam formadas malhas em camadas durante a eletrofição, causando fibras de orientação aleatória (NEVES, N. M.; et al., 2006).

Em um segundo momento, a solução AR2 foi eletrofiada a 25 kV de tensão. As fibras produzidas são exibidas na Figura 21. Houve deposição de camada homogênea e mais espessa que a anterior do PVA2 na superfície do papel alumínio. Acredita-se que o aumento na tensão utilizada tenha proporcionado a deposição mais espessa de material pois a tensão foi o único parâmetro variado, os demais parâmetros foram mantidos constantes.

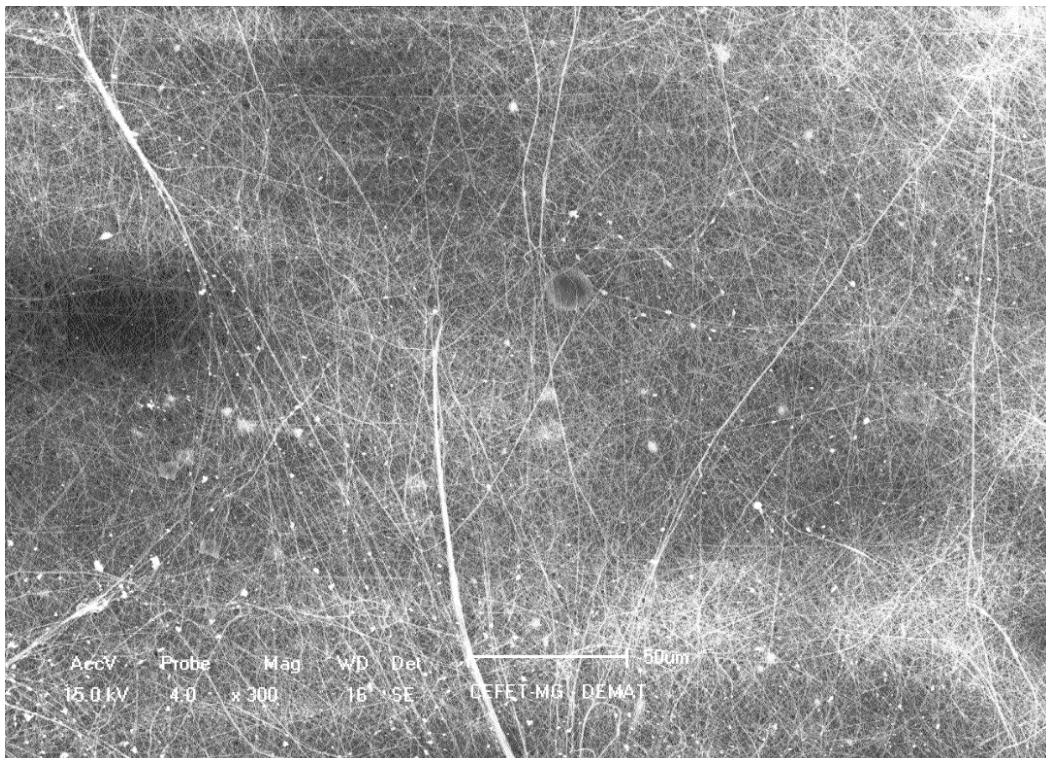
Figura 21 – Camada referencial de nanofibras (25kV).



Fonte: Própria autora.

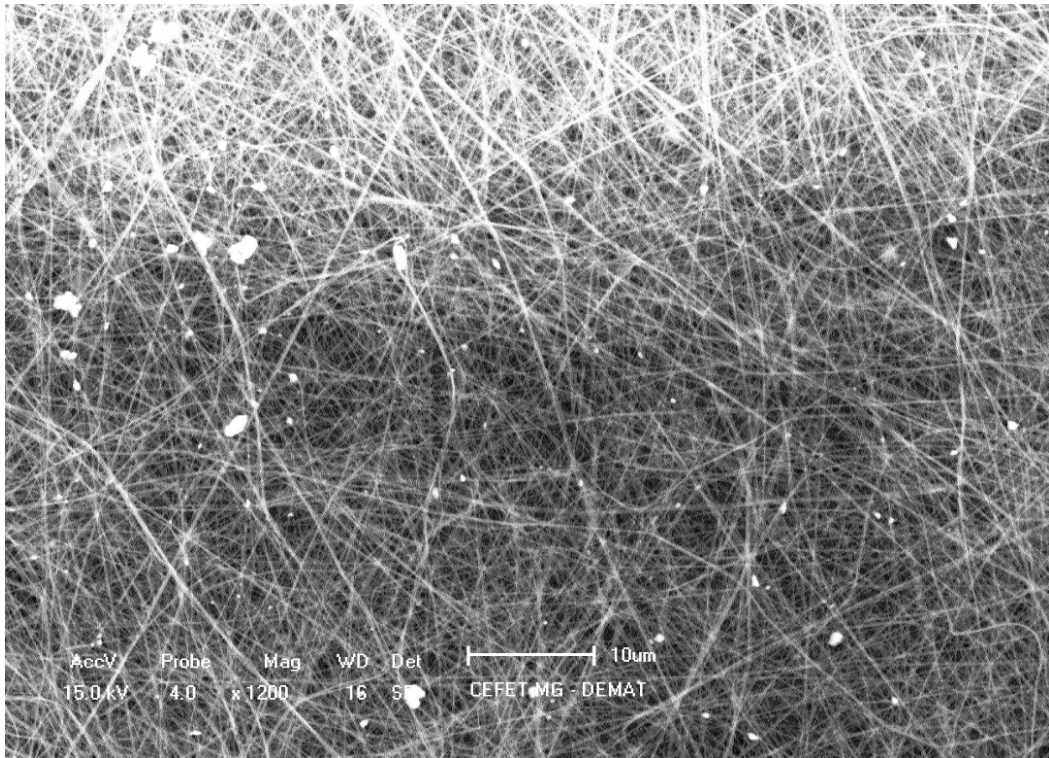
As imagens por MEV obtidas para o material são mostradas nas Figuras 22 a 26.

Figura 22 – Imagem da AR2-25 por MEV.



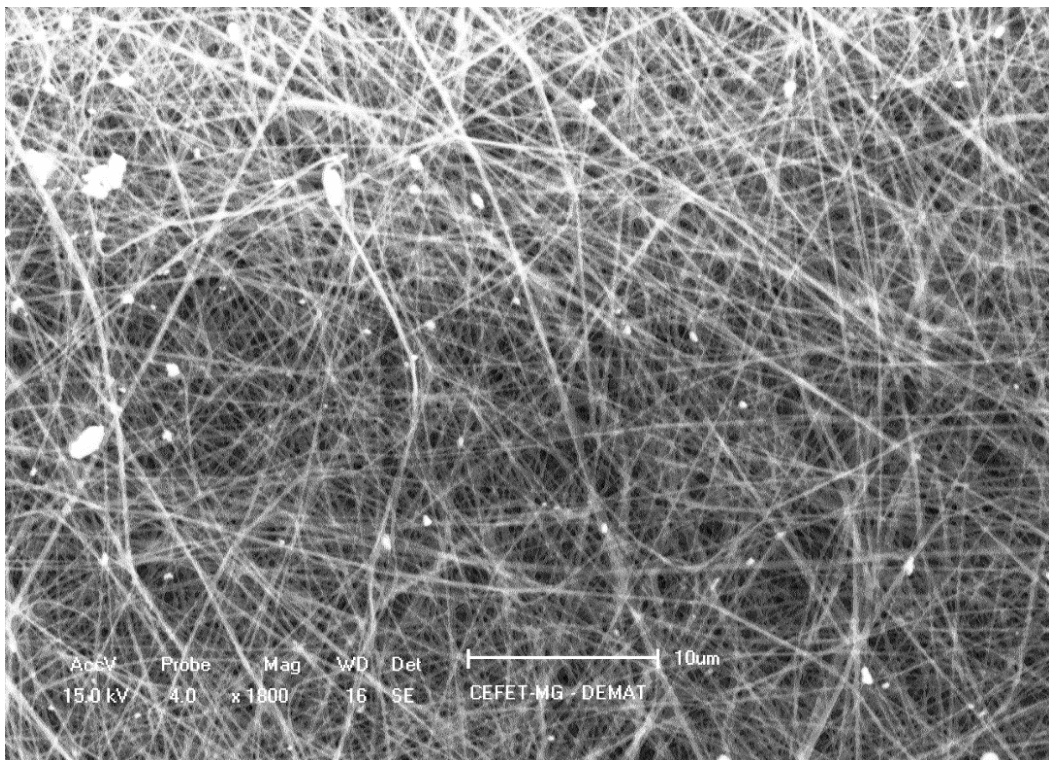
Fonte: Própria autora.

Figura 23 – Imagem da AR2-25 por MEV.



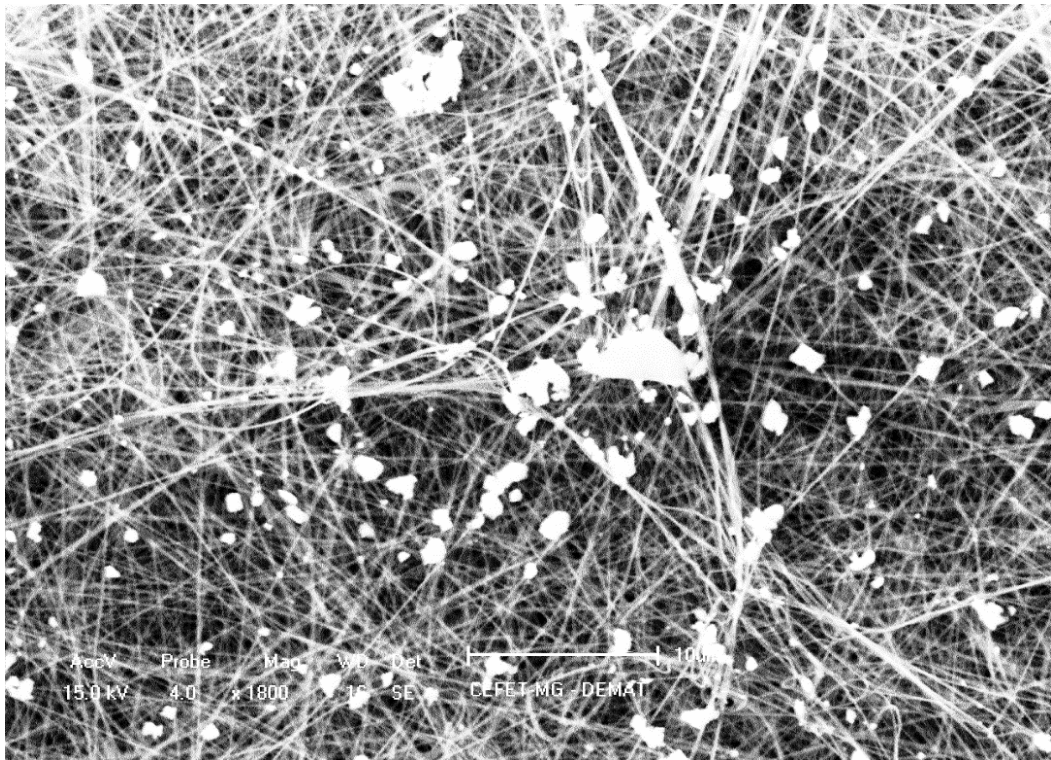
Fonte: Própria autora.

Figura 24 – Imagem da AR2-25 por MEV.



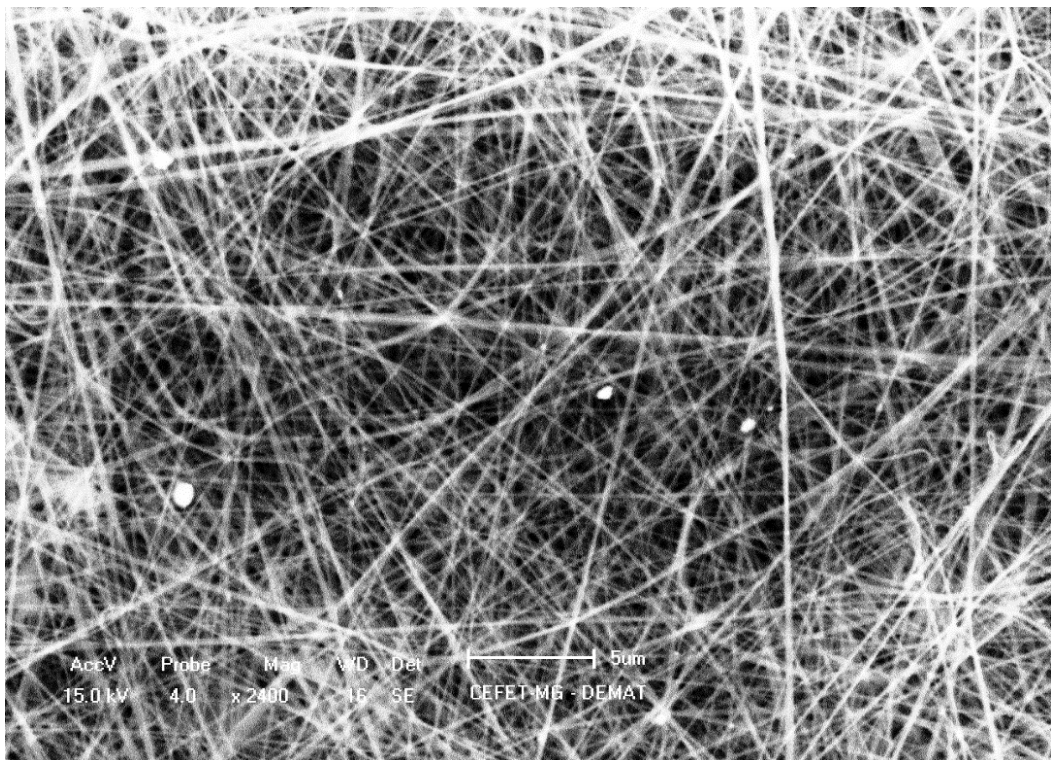
Fonte: Própria autora.

Figura 25 – Imagem da AR2-25 por MEV.



Fonte: Própria autora.

Figura 26 – Imagem da AR2-25 por MEV.



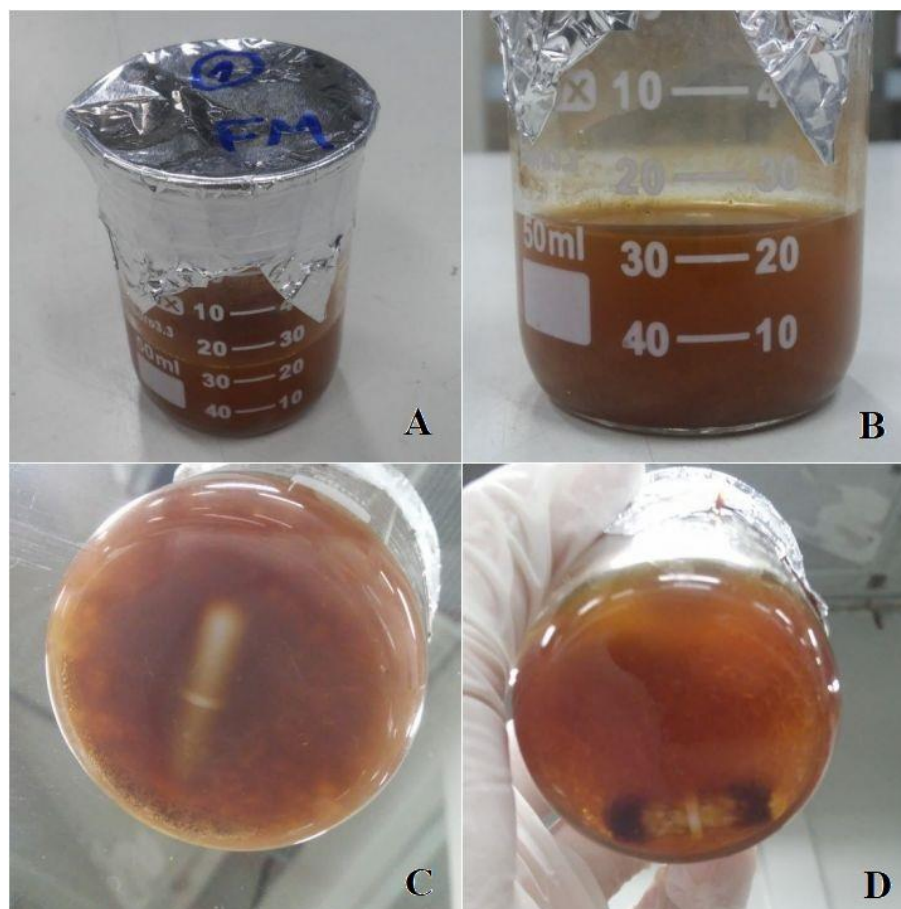
Fonte: Própria autora.

As imagens por MEV comprovam que a camada do PVA2 foi depositada na forma de nanofibras, e o diâmetro médio encontrado foi de 185 ± 88 nm, condizente com o diâmetro reportado no estudo de Shi et al. (2016). Novamente é possível observar, no centro da Figura 22, os defeitos descritos por Medeiros et al. (2009) como descontinuidades na deposição, desta vez com tamanhos menores que os sulcos da nanofibra AR2-20. É possível notar a recorrência da formação de partículas com formato arredondado, em especial na Figura 25. O tamanho médio das partículas presentes na fibra AR2-25 é substancialmente menor que o tamanho médio das partículas na fibra AR2-20.

4.3.3 Preparo e eletrofição das suspensões de nanopartículas magnéticas em PVA

A imagem exibida na Figura 27 mostra a amostra 1 de PVA1 com nanopartículas.

Figura 27 – (A e B) Amostra 1 após 2 h de sonicação. (C) Amostra 1 após sonicação e agitação magnética. (D) Amostra 1 após descanso.

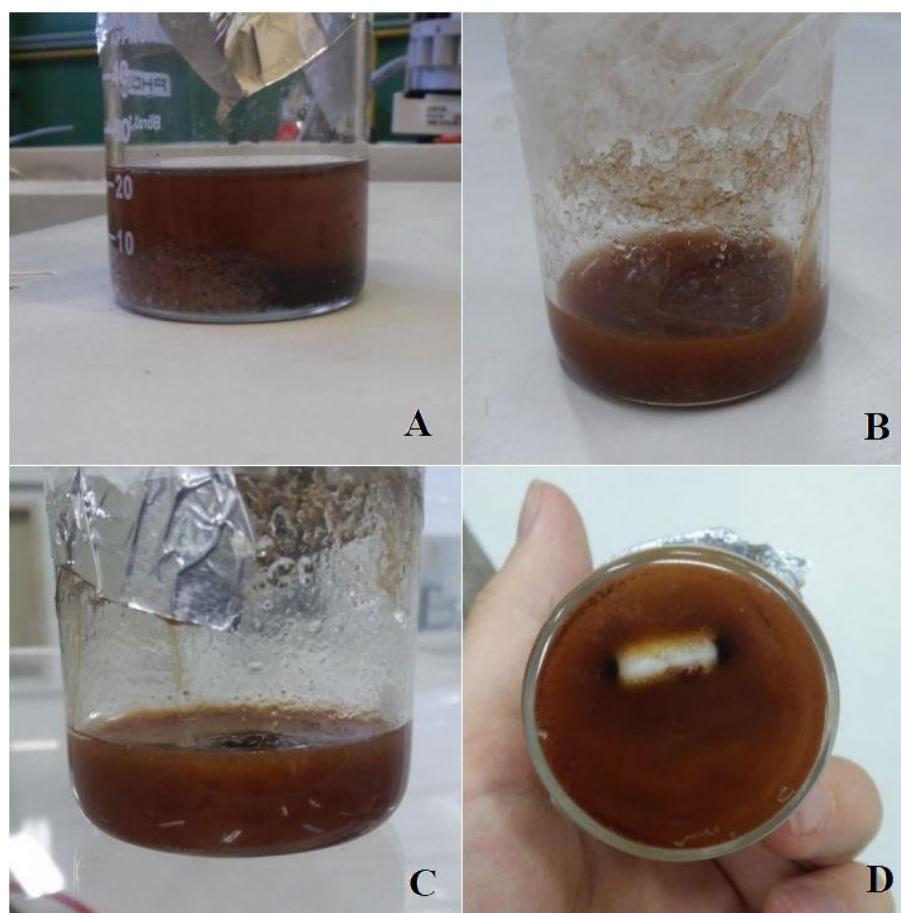


Fonte: Própria autora.

A suspensão 1 foi obtida após a sonicação durante 2 h e agitação durante 10 h. Após esse tempo as nanopartículas magnéticas estavam dispersas por todo o líquido, porém havia partículas sólidas do PVA1. A suspensão obtida não exibiu viscosidade e homogeneidade necessárias para a técnica de eletrofição. Após descanso, houve deposição de nanopartículas na superfície da barra magnética.

A imagem exibida na Figura 28 revela a amostra 2 de PVA2 com nanopartículas magnéticas.

Figura 28 – (A) Amostra 2 ao adicionar os componentes. (B e C) Amostra 2 após 4 h de ultrassom e 10 h de agitação magnética, com conteúdo muito viscoso. (D) Atração entre NPMs e barra na amostra 2.



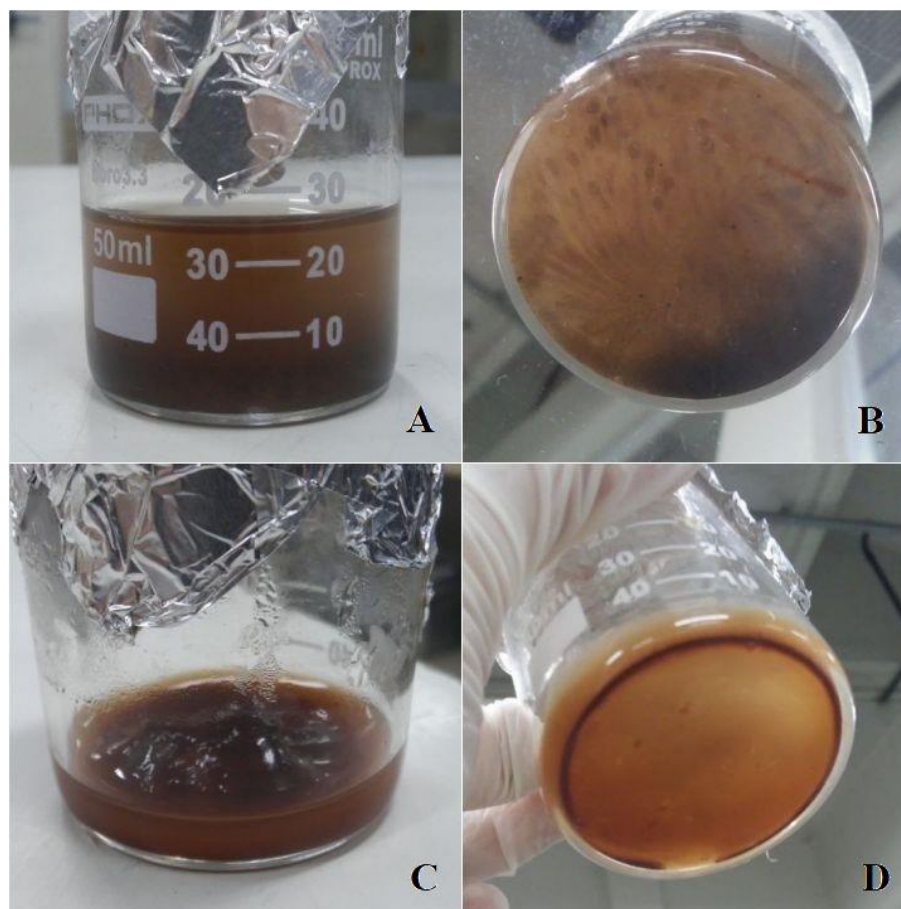
Fonte: Própria autora.

A amostra 2 de nanopartículas magnéticas foi obtida após a sonicação durante 4 h e agitação durante 10 h. O PVA2 e as NPMs foram adicionados à água ao mesmo tempo. Após esse tempo as nanopartículas magnéticas estavam dispersas por todo o líquido, porém a mistura adquiriu alta viscosidade e havia partículas sólidas do PVA2. A suspensão obtida não exibiu viscosidade e homogeneidade necessárias para a técnica de eletrofição.

Conforme Collins et al. (2012), a viscosidade é decisiva para a funcionalidade do processo de eletrofição (COLLINS et al., 2012). A amostra 1 apresentou baixa concentração com pouco polímero dissolvido em água (além de NPMs dispersas). A amostra 2 foi um caso de altas concentração e viscosidade, tendo a passagem impedida pelo capilar.

A imagem exibida na Figura 29 revela a amostra 3 de PVA1 com nanopartículas.

Figura 29 – (A e B) Amostra 3 após 4 horas de ultrassom. (C) Amostra 3 após agitação magnética. (D) Resto de amostra 3 com viscosidade adequada após nova adição de água, nova agitação e eletrofição.



Fonte: Própria autora.

A solução 3 foi obtida após a sonicação durante 4 h e agitação durante 10 h. Houve perda de água por evaporação e vedação inadequada, e o volume diminuiu consideravelmente. Determinou-se a adição de 20 mL de água e a amostra retornou à agitação magnética por 24 h. Após esse tempo as nanopartículas magnéticas estavam dispersas por todo o líquido e a solução mostrou-se homogênea e estável, portanto foi escolhida para a produção de nanofibras.

A amostra 3 apresentou viscosidade e homogeneidade adequadas para a eletrofição. As imagens do material depositado estão exibidas na Figura 30.

Figura 30 – Eletrofiiação da amostra 3. (A) 20 kV à esquerda e 25 kV à direita. (B) Descolamento da amostra 3-20. (C) Descolamento da amostra 3-25.

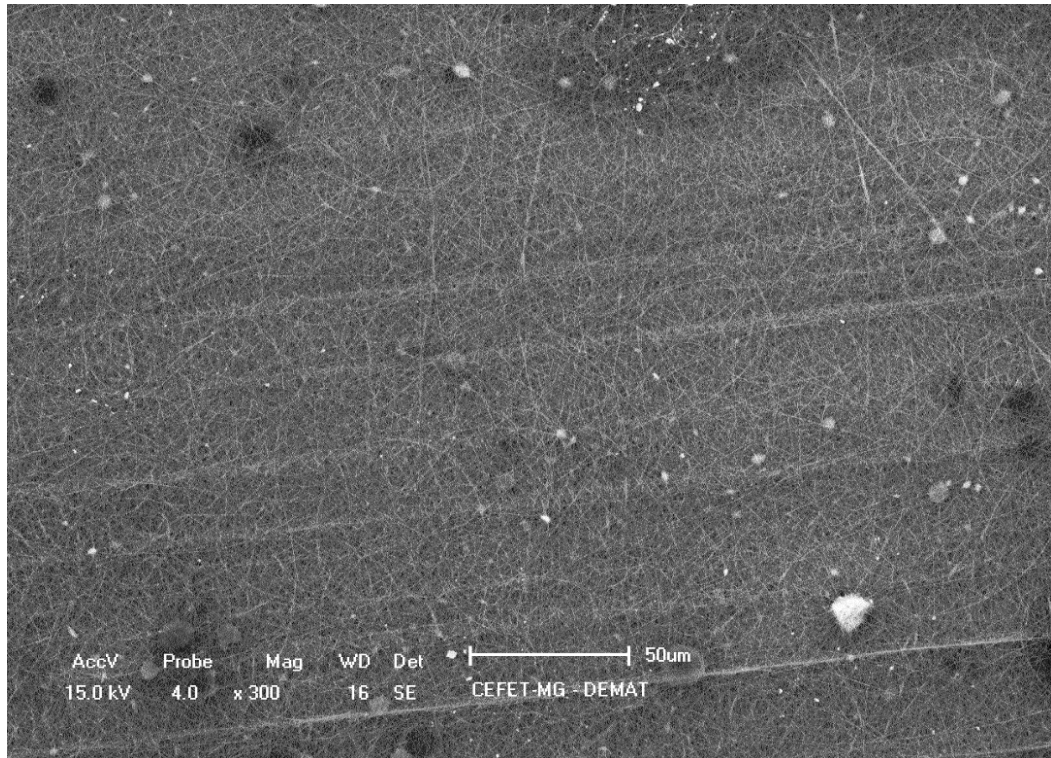


Fonte: Própria autora.

É possível observar que houve deposição de camada fina e heterogênea do PVA1 na superfície do papel alumínio. Observou-se também que a deposição foi melhor no processo realizado a 25 kV, assim como ocorreu com as fibras de PVA puro. O material 3-25 é caracterizado por maiores espessura e resistência.

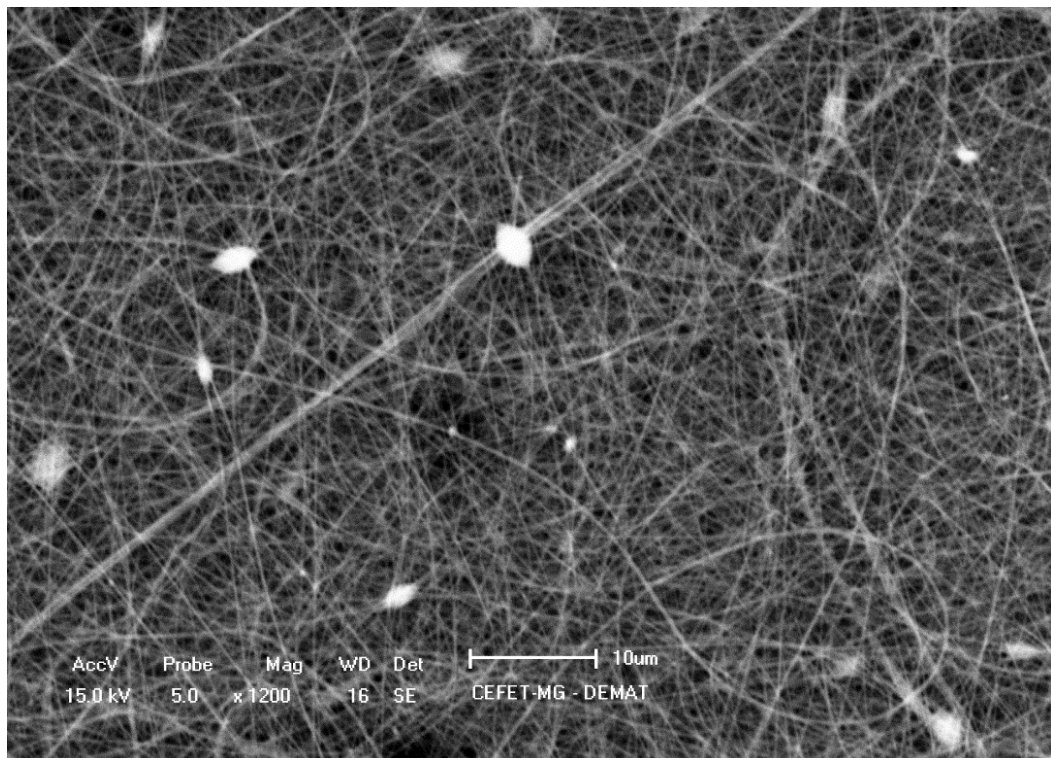
As nanofibras 3-20 foram submetidas ao MEV e ao EDS para verificar se houve incorporação de nanopartículas magnéticas. As imagens por MEV obtidas para o material são mostradas nas Figuras 31 a 34 e os resultados do EDS são mostrados na Figura 35.

Figura 31 – Imagem da 3-20 por MEV.



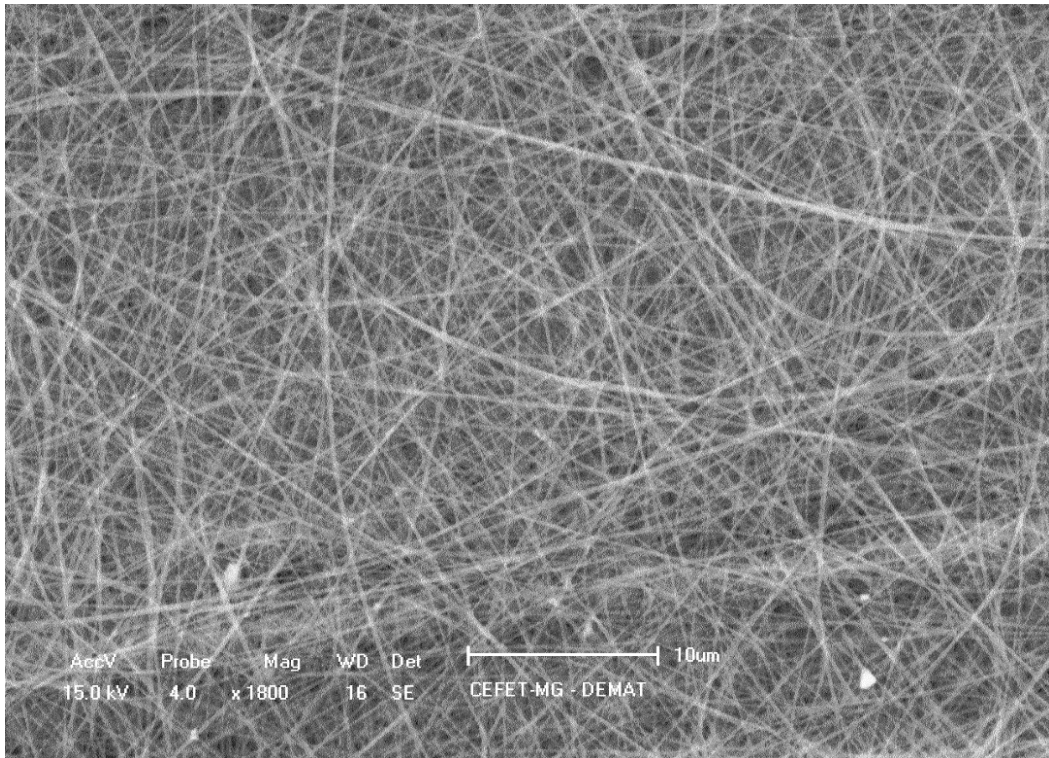
Fonte: Própria autora.

Figura 32 – Imagem da 3-20 por MEV.



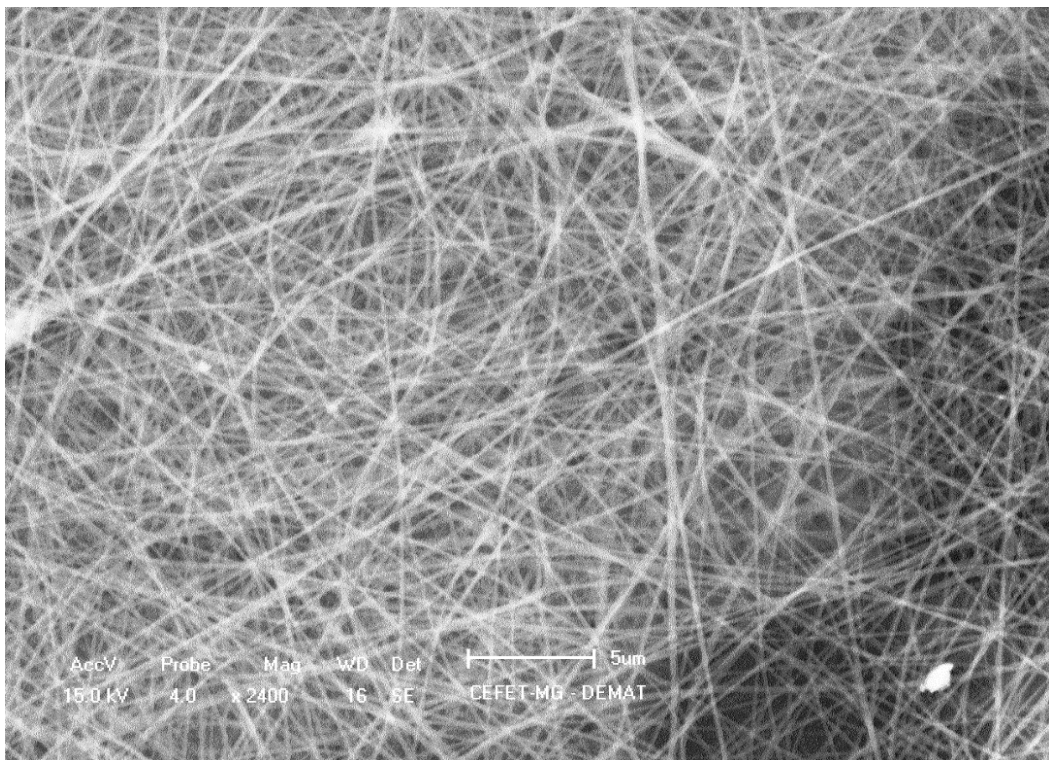
Fonte: Própria autora.

Figura 33 – Imagem da 3-20 por MEV.



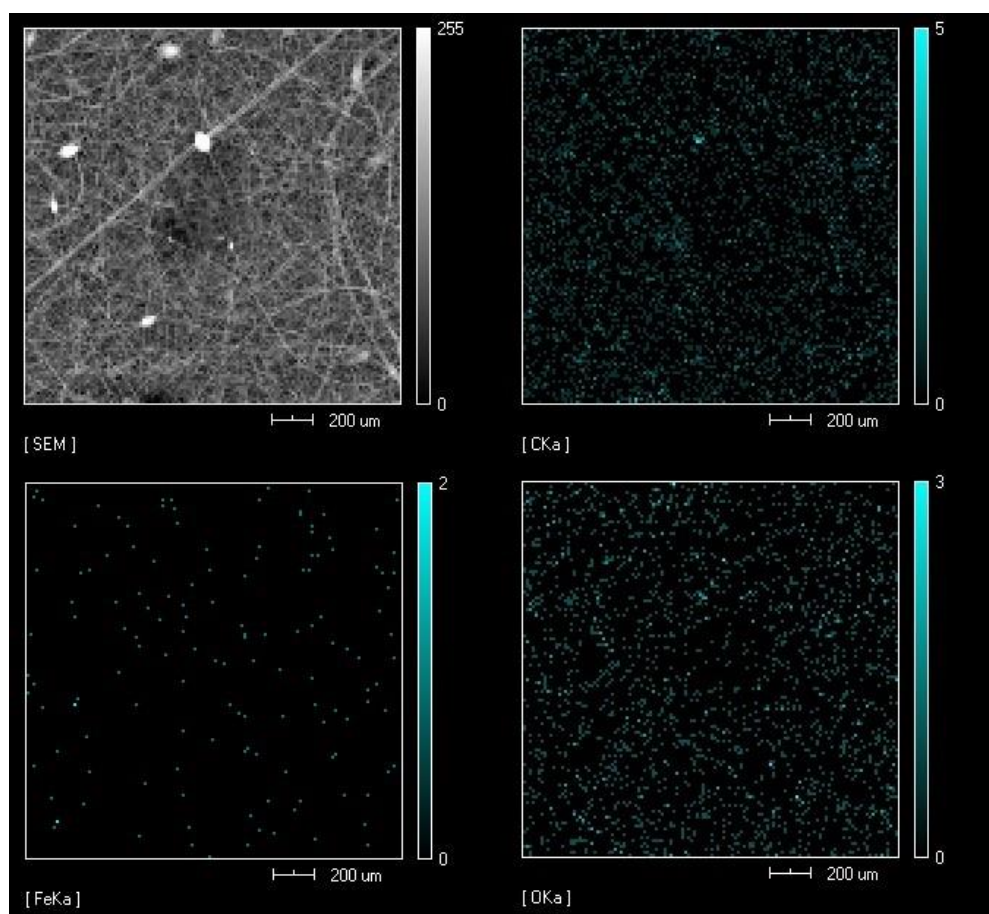
Fonte: Própria autora.

Figura 34 – Imagem da 3-20 por MEV.



Fonte: Própria autora.

Figura 35 – EDS das nanofibras 3-20.



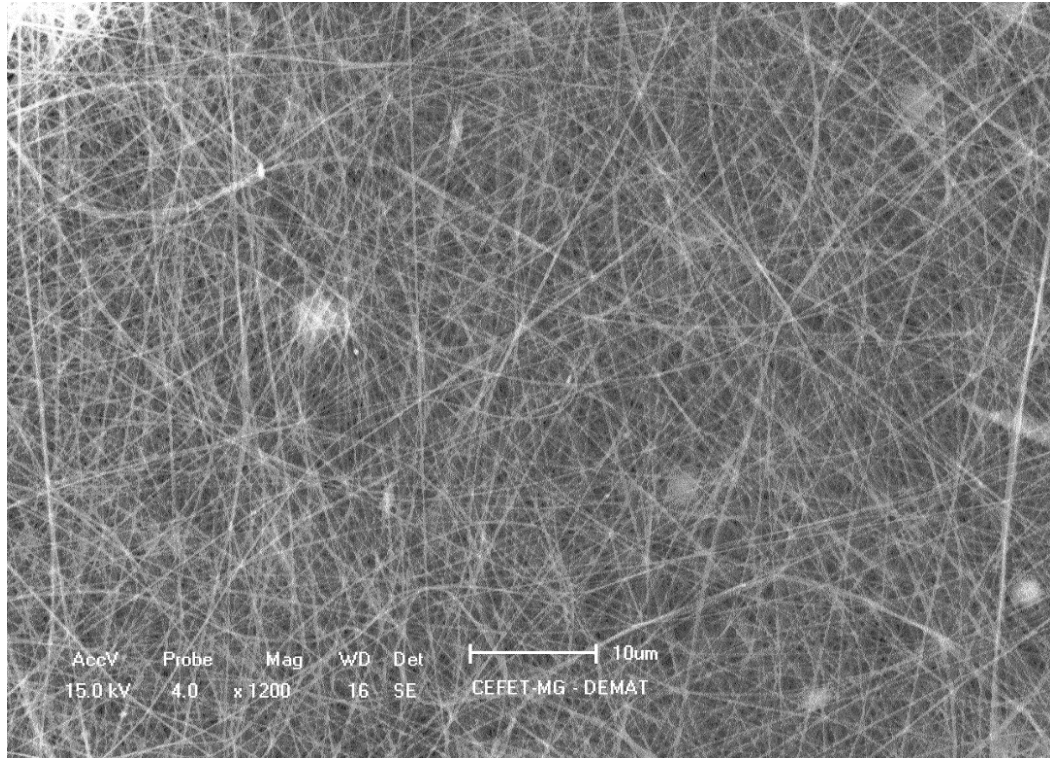
Fonte: Própria autora.

O diâmetro médio encontrado para as nanofibras da 3-20 foi 193 ± 83 nm. Como nos casos anteriores, houve formação de partículas irregulares. Os aglomerados de carga surgem como nova hipótese para tais partículas, pois desta vez houve adição de NPMs.

A presença de ferro por toda a área analisada sugere que a incorporação de nanopartículas magnéticas nas fibras tenha sido realizada. O oxigênio aparece em maior proporção pois está presente na cadeia do polímero e também na nanopartícula magnética, que é um óxido de ferro. Carbono é particular ao polímero, portanto é compreensível que a incidência seja mais intensa. Percebe-se que onde havia uma partícula destoante na área analisada, a incidência de carbono e oxigênio foi maior. Sendo assim, propõe-se que as partículas são polímero não solubilizado e que a fibra não contém nanopartículas magnéticas aglomeradas.

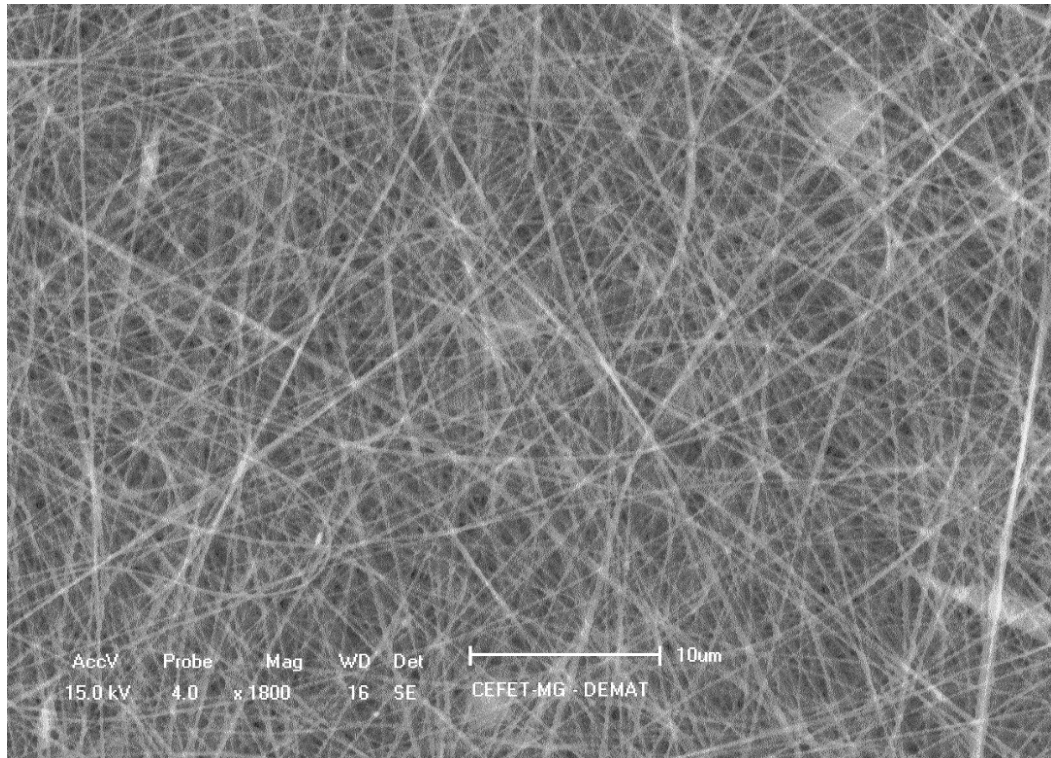
As nanofibras 3-25 foram submetidas ao MEV e ao EDS para verificar se houve deposição de NPMs. As imagens por MEV obtidas para o material são mostradas nas Figuras 36 a 38 e os resultados do EDS são mostrados na Figura 39.

Figura 36 – Imagem da 3-25 por MEV.



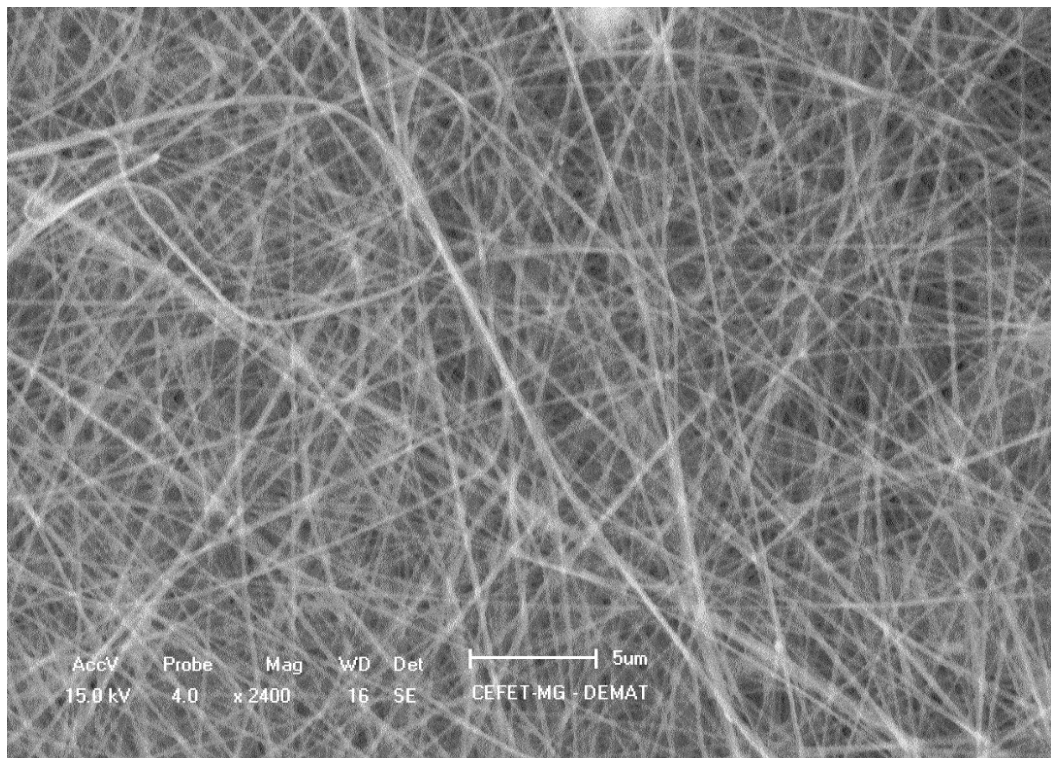
Fonte: Própria autora.

Figura 37 – Imagem da 3-25 por MEV.



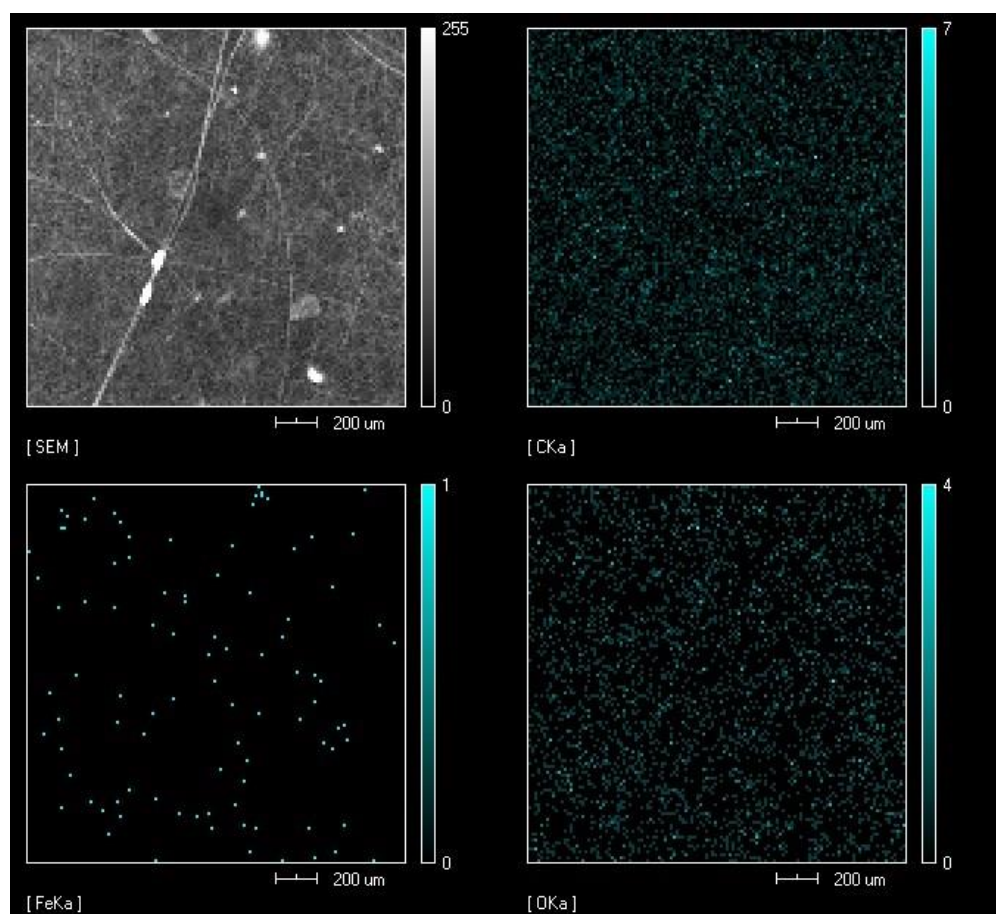
Fonte: Própria autora.

Figura 38 – Imagem da 3-25 por MEV.



Fonte: Própria autora.

Figura 39 – EDS das nanofibras 3-25.



Fonte: Própria autora.

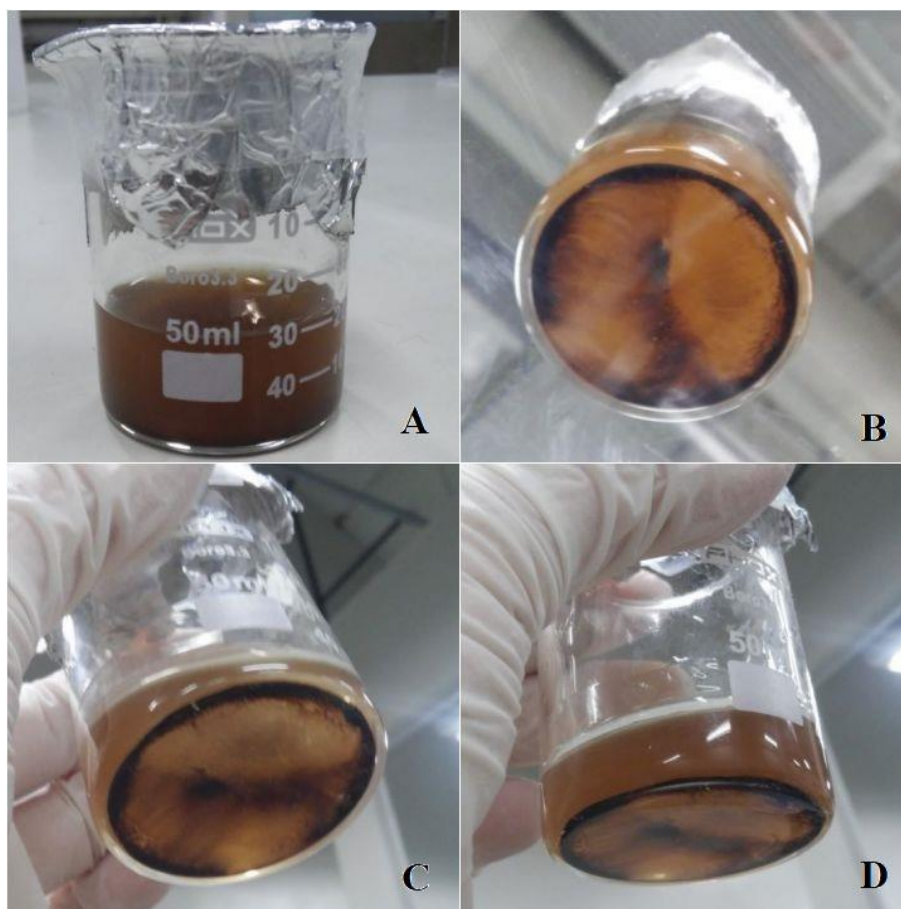
O diâmetro médio encontrado para as nanofibras 3-25 foi 177 ± 62 nm. A deposição foi homogênea em sua maioria. As imagens mostram que há partículas irregulares em menor frequência de aparecimento. Há também nanofibras não orientadas, provavelmente devido ao atrelamento de várias fibras (NEVES, N. M.; et al., 2006). Em comparação com as nanofibras obtidas anteriormente, o diâmetro foi menor. É possível que a suspensão 3 tivesse alta condutividade elétrica, pois o aumento da condutividade elétrica da solução diminui significativamente o diâmetro das nanofibras eletrofiadas e o número de defeitos, enquanto que a baixa condutividade da solução forma um alongamento insuficiente do jato pela força elétrica para formação de fibras uniformes e livres de grânulos (BHARDWAJ e KUNDU, 2010). Pelos resultados obtidos, é possível que o PVA1 de maior massa molar tenha gerado uma solução de maior condutividade elétrica pois o diâmetro das nanofibras foi menor. Todavia, não se mostrou livre de grânulos como previsto na literatura.

O EDS revelou ferro por toda a extensão, sugerindo a incorporação de nanopartículas magnéticas nas fibras. Oxigênio, carbono e hidrogênio com incidências mais intensas conforme

explicado anteriormente. Os pontos com aglomerados não mostraram alteração de composição química, então é possível dizer que neste caso eram *beads* e não partículas poliméricas ou nanopartículas magnéticas aglomeradas. Outros aspectos que comprovam essa hipótese é o formato alongado das partículas e o posicionamento das mesmas no eixo das nanofibras, características previstas para *beads*.

A imagem exibida na Figura 40 revela a solução 4 de PVA2 com nanopartículas.

Figura 40 – Diferentes vistas da amostra após 4 horas de banho ultrassônico.



Fonte: Própria autora.

A suspensão 4 foi obtida após a sonicação durante 4 h e agitação durante 10 h. Após esse tempo a fase líquida da solução mostrou-se homogênea e estável, com dispersão de nanopartículas, portanto foi escolhida para a produção de nanofibras.

A amostra 4 apresentou viscosidade e homogeneidade adequadas para a eletrofiação. As imagens do material depositado estão exibidas na Figura 41.

Figura 41 – Eletrofição da amostra 4. (A) 20 kV à esquerda e 25 kV à direita. (B) Descolamento da amostra 4-20. (C) Descolamento da amostra 4-25.

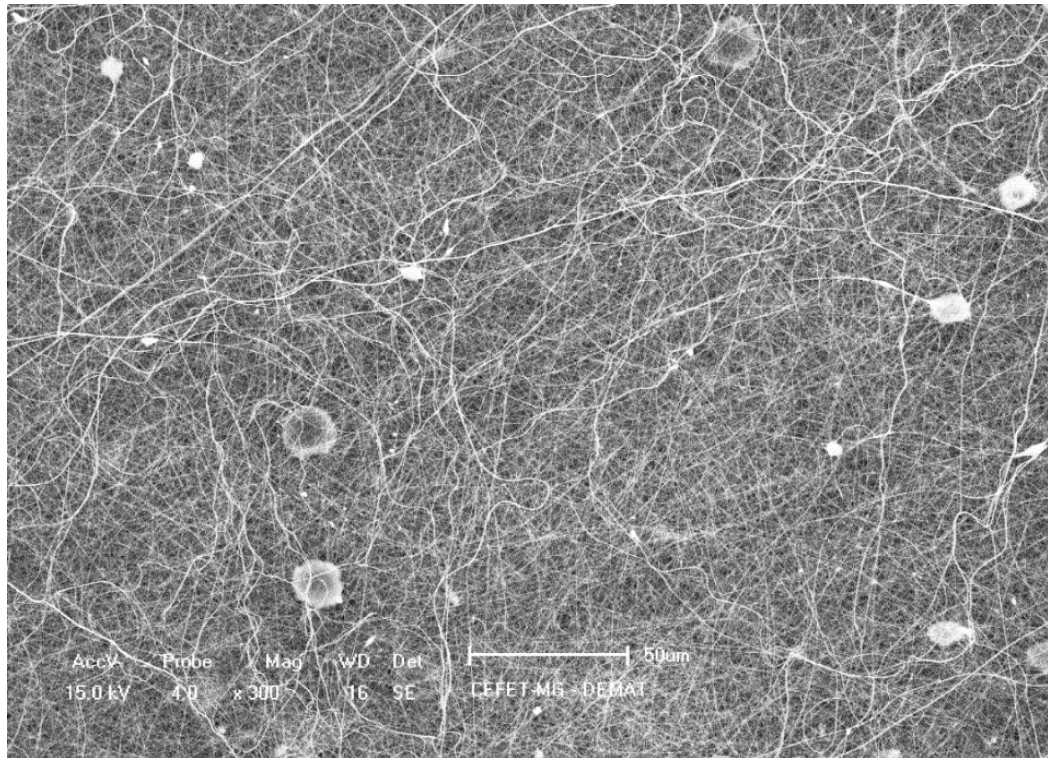


Fonte: Própria autora.

É possível observar que houve deposição de camada fina e heterogênea do PVA1 na superfície do papel alumínio. Observou-se também que a deposição foi melhor no processo realizado a 25 kV, assim como ocorreu com as fibras anteriores. O material 4-25 é caracterizado por maiores espessura e resistência.

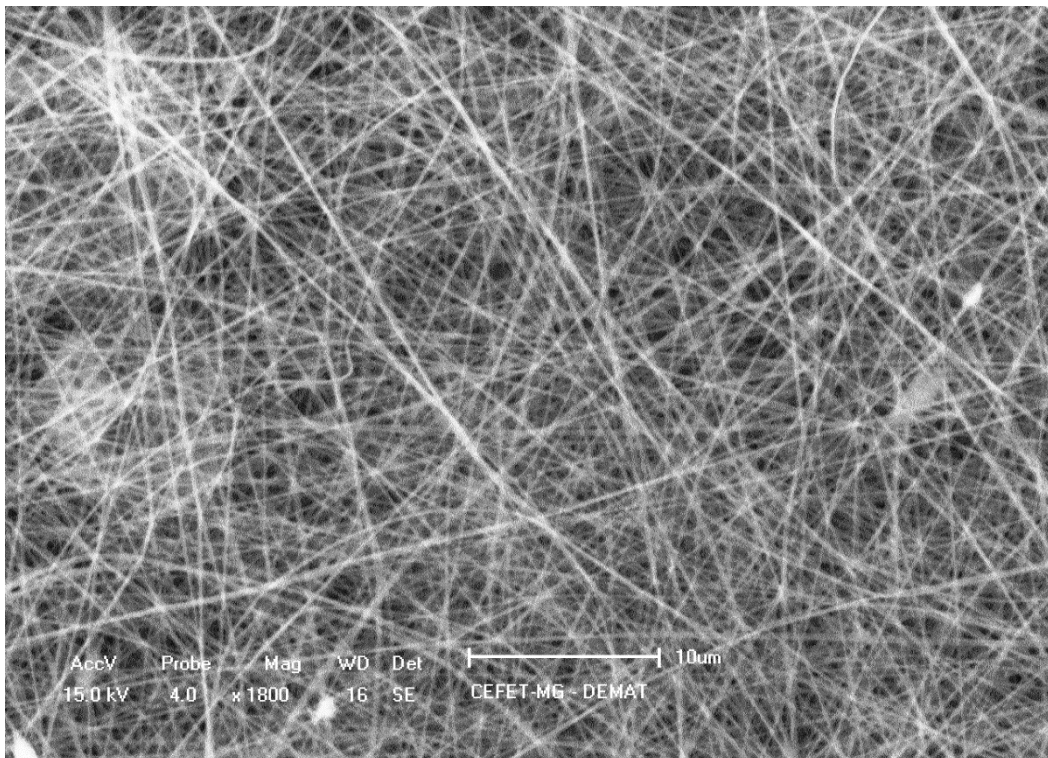
As nanofibras 4-20 foram submetidas ao MEV. As imagens obtidas para o material são mostradas nas Figuras 42 a 45.

Figura 42 – Imagem da 4-20 por MEV.



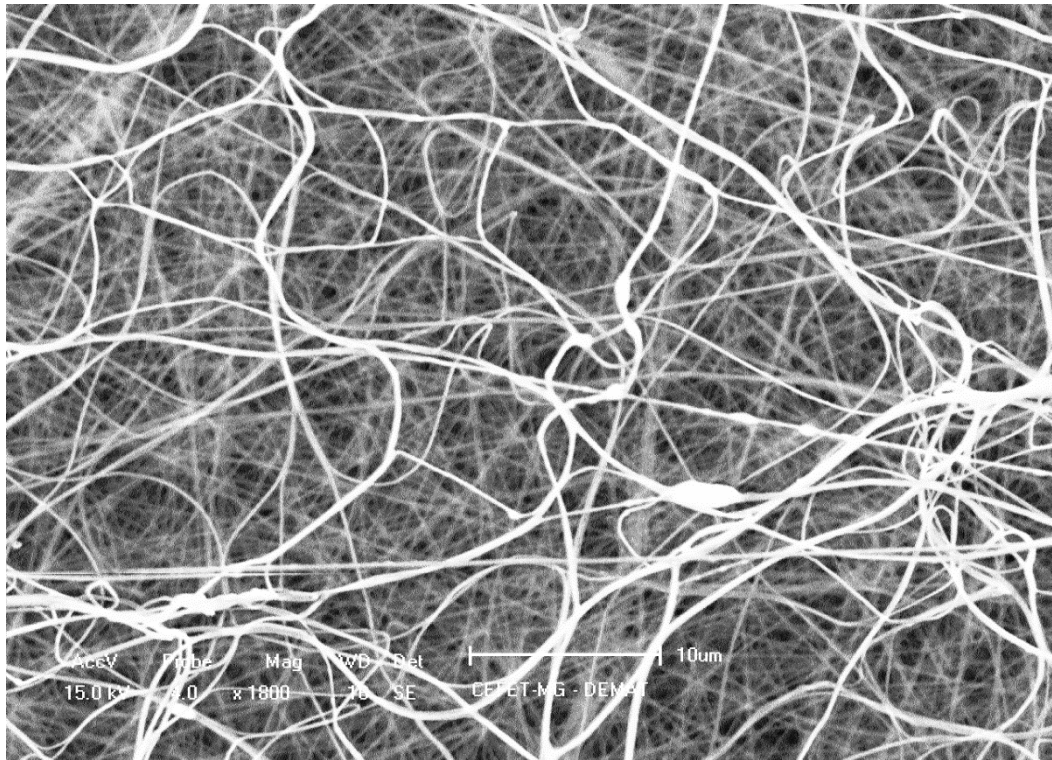
Fonte: Própria autora.

Figura 43 – Imagem da 4-20 por MEV.



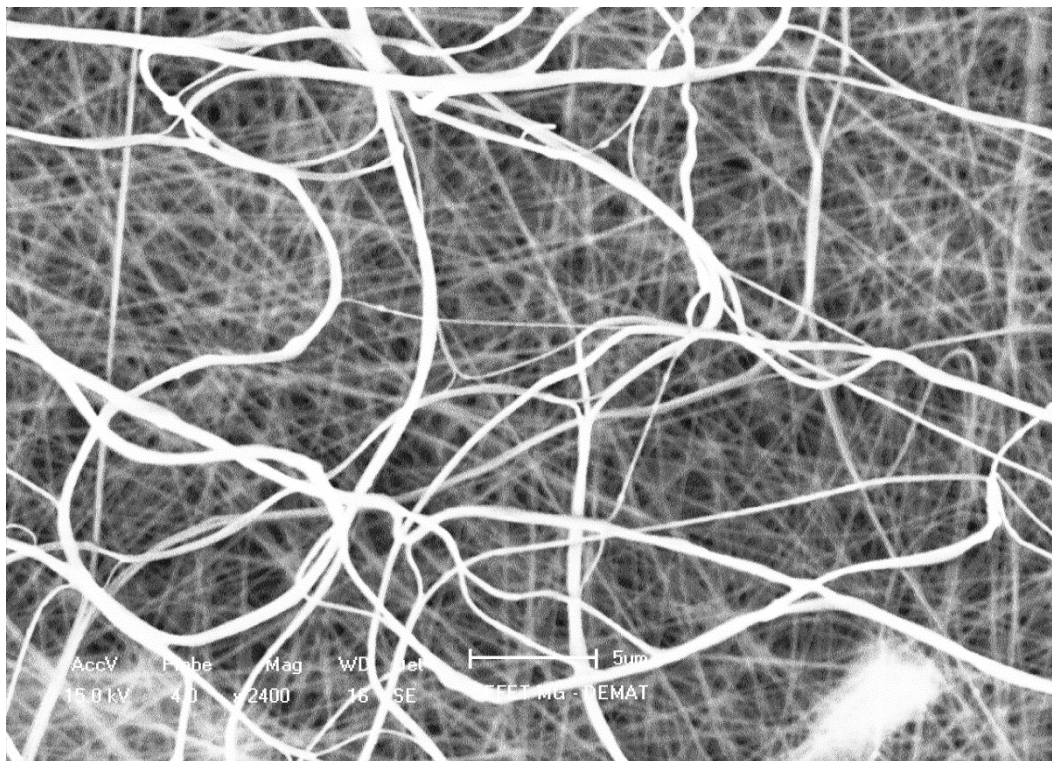
Fonte: Própria autora.

Figura 44 – Imagem da 4-20 por MEV.



Fonte: Própria autora.

Figura 45 – Imagem da 4-20 por MEV.

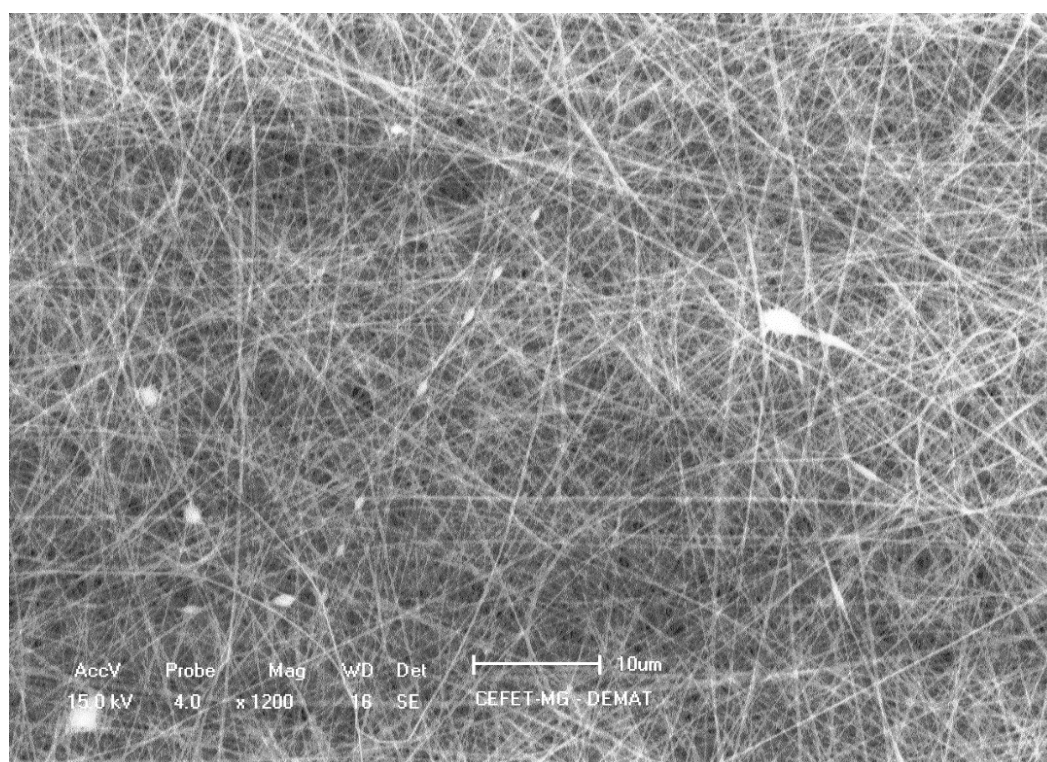


Fonte: Própria autora.

A 4-20 apresentou a maior incidência de nanofibras aleatórias dentre todas as fibras coletadas. Acredita-se que a razão para isso seja a formação de diversas bolhas ao longo do canal alimentador da seringa, causando, ao chegarem no capilar (ponta da agulha), interrupções frequentes na formação do jato polimérico. A descontinuidade no jato para deposição da nanofibra origina formatos curvos e aleatórios (KIM et al., 2016). O diâmetro médio das nanofibras alinhadas é 218 ± 61 nm, enquanto que o diâmetro médio das nanofibras aleatórias é 383 ± 125 nm (um aumento de 76 %). Kim et al. (2016) reportaram um aumento na espessura de suas nanofibras de 79 a 144 % após 8 h de eletrofiação. Não foi realizado EDS para a amostra 4-20 por ausência de nitrogênio líquido.

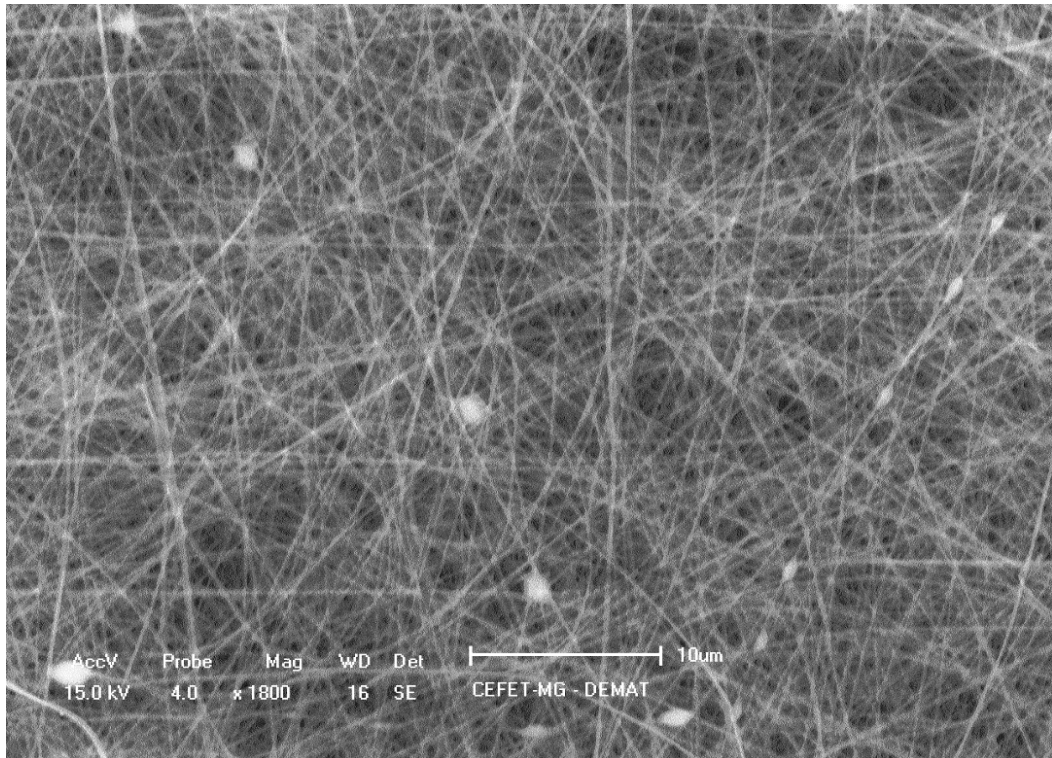
As nanofibras 4-25 foram submetidas ao MEV e ao EDS para verificar se houve deposição de NPMs. As imagens de MEV obtidas são mostradas nas Figuras 46 a 49.

Figura 46 – Imagem da 4-25 por MEV.



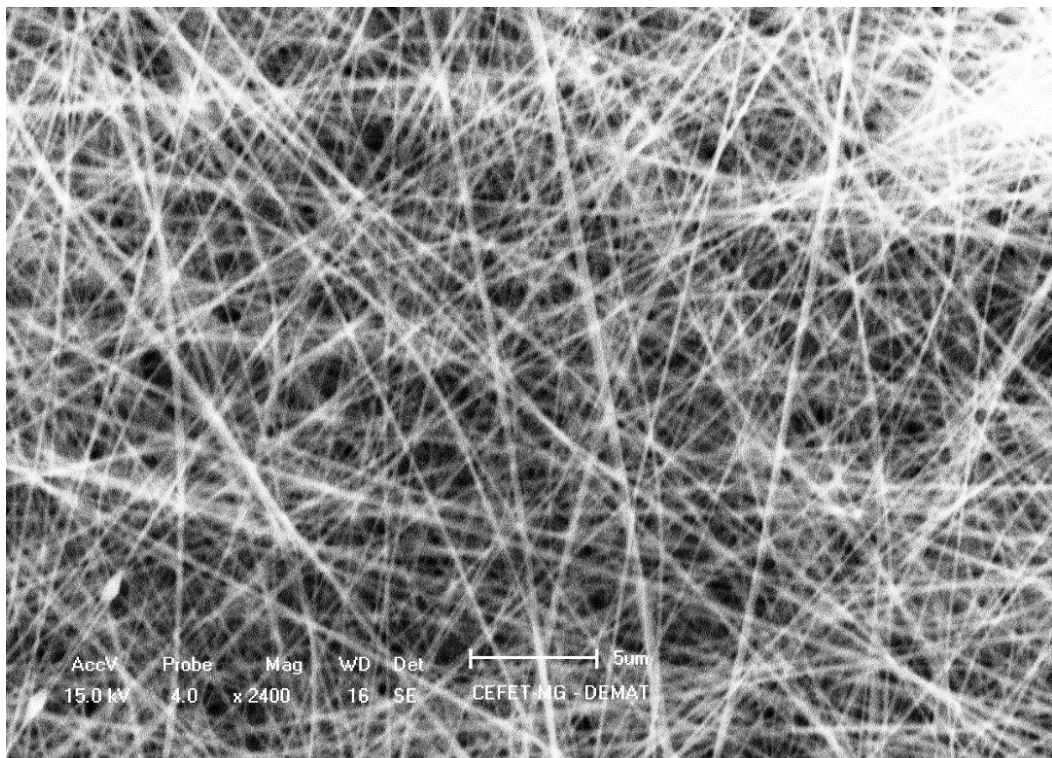
Fonte: Própria autora.

Figura 47 – Imagem da 4-25 por MEV.

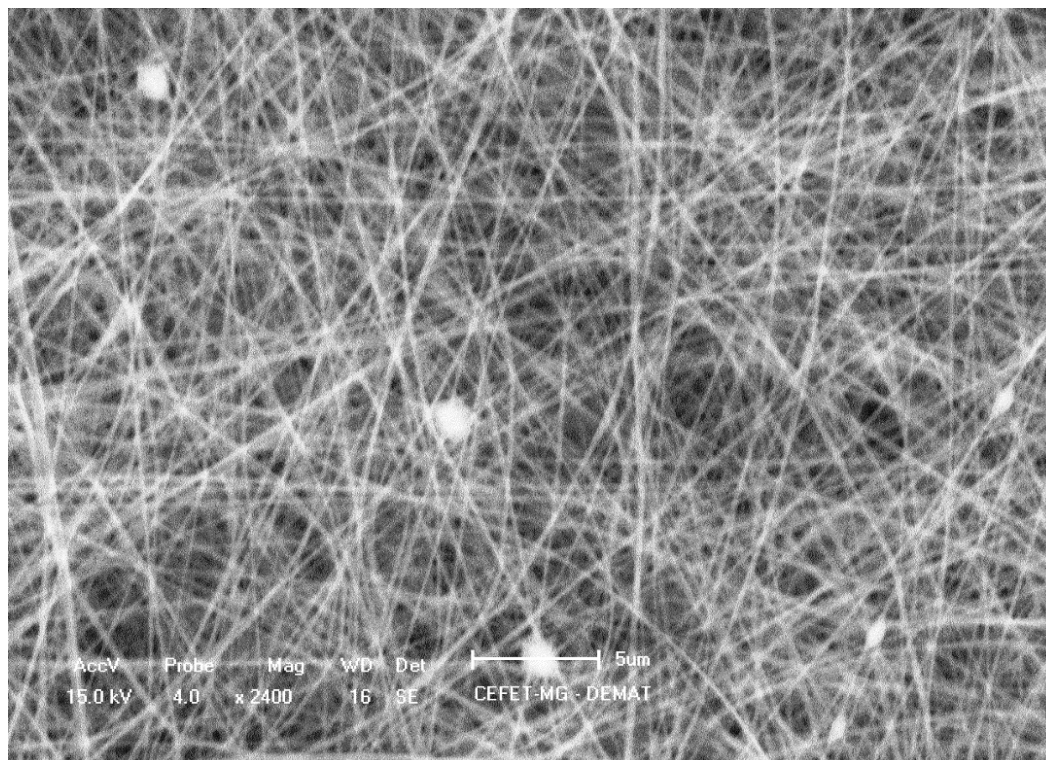


Fonte: Própria autora.

Figura 48 – Imagem da 4-25 por MEV.



Fonte: Própria autora.

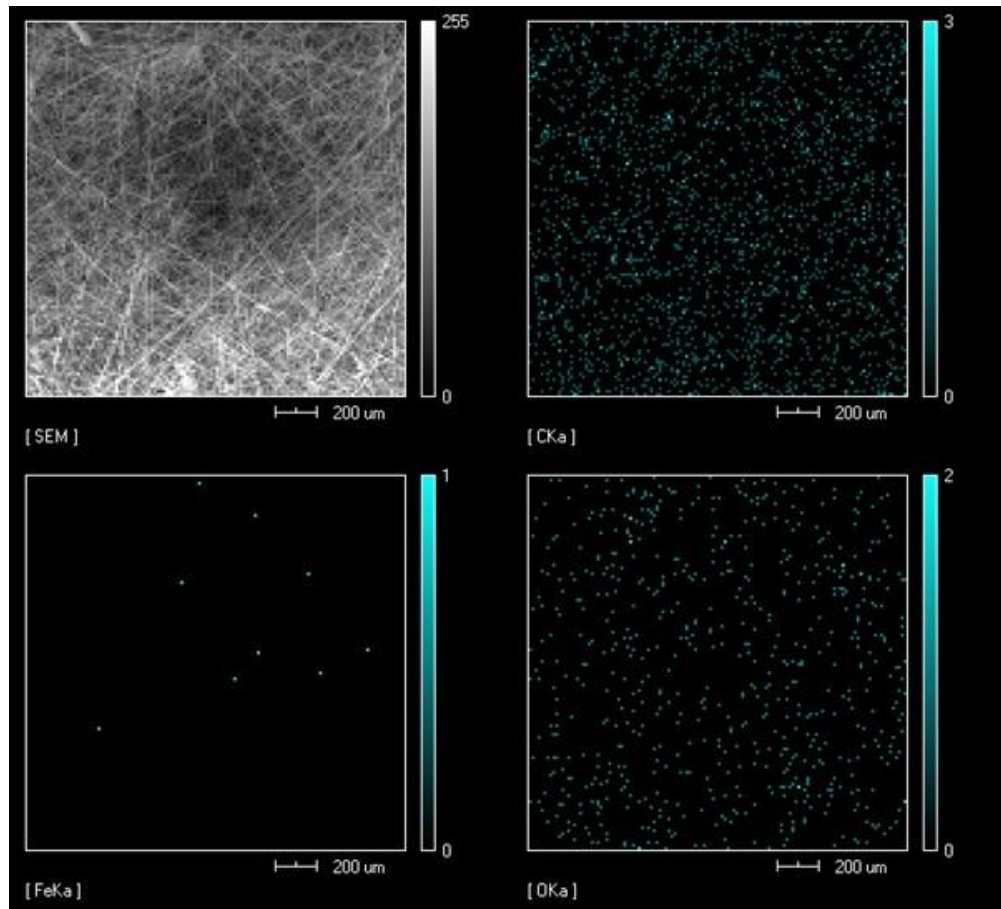
Figura 49 – Imagem da 4-25 por MEV.

Fonte: Própria autora.

Foi encontrado um diâmetro médio de 203 ± 49 nm. A fibra 4-25 foi a que apresentou a melhor homogeneidade e menor desvio padrão do diâmetro de nanofibras. Ainda assim, alguns casos isolados de partículas irregulares estavam presentes. Em relação à análise das nanofibras de PVA2 puro, AR2-20 e AR2-25, as nanofibras carregadas com NPMs (4-20 e 4-25) apresentaram diâmetros médios ligeiramente maiores e, para o caso da 4-20, uma quantidade significativa de fibras aleatórias. Porém, como vantagem, uma quantidade notoriamente menor de partículas irregulares como *beads* ou partículas poliméricas não dissolvidas. Ahire et al. (2017) alcançaram resultados análogos, com o aumento do diâmetro das nanofibras com o aumento das cargas (AHIRE et al., 2017). Do mesmo modo, Park et al. (2010) demonstraram que o diâmetro médio das fibras de PVA aumentou com a adição de carga em solução (PARK et al., 2010).

Os resultados do EDS da nanofibra 4-25 são mostrados na Figura 50.

Figura 50 – EDS das nanofibras 4-25.



Fonte: Própria autora.

Ao contrário do que se esperava, o ferro não teve uma incidência tão satisfatória no resultado do EDS como as fibras 3-20 e 3-25. Não obstante, ainda se mostrou presente. É suposto que o precipitado escuro no fundo da amostra 4 (mostrado na Figura 40) seja um acúmulo de nanopartículas, sendo que apenas uma pequena parte tenha sido efetivamente depositada na fibra 4-25.

Na maioria dos casos, uma tensão mais elevada provoca uma alongação da solução devido a maiores forças eletrostáticas no jato, como também um forte campo elétrico, o que implica em redução no diâmetro das fibras e uma rápida evaporação do solvente. Assim, a tensão influencia no diâmetro das fibras, mas juntamente com a concentração da solução do polímero e a distância entre a ponta e a placa coletora (BHARDWAJ e KUNDU, 2010). De fato, os diâmetros médios obtidos foram menores para todas as fibras formadas a 25 kV em relação ao resultado da mesma amostra a 20 kV. A tensão aplicada entre a agulha contendo a solução e o coletor é facilmente ajustada e crucial na eletrospiação. Assim que a força eletrostática supera a tensão superficial da solução, a alta tensão irá induzir cargas na solução

junto com o campo elétrico externo (BAJI et al., 2010). Tensões menores não permitiriam uma formação satisfatória de nanofibras e valores maiores seriam interessantes mas aumentariam o risco de operação do equipamento. Para os três materiais que passaram pelo processo de eletrofiação, a tensão de 25 kV proporcionou a formação de uma camada mais espessa e contínua que a tensão de 20 kV, o que indica que 25 kV está mais próximo da condição ideal de síntese para o compósito em questão.

As amostras de PVA2, de maneira geral, apresentaram as melhores viscosidades para uma condição adequada de eletrofiação. A fibra com melhor deposição e homogeneização foi a 4-25, tanto em escala macroscópica como em análise por MEV. O diâmetro de nanofibra adequado e a falta de anormalidades como um todo foram comprovadas pela caracterização. A que teve melhor dispersão de NPMs foi a 3-20 seguida da 3-25, indicando que a amostra 3 teve a melhor disseminação de partículas e que a parte superior da amostra (o processo a 20 kV foi realizado antes) continha mais NPMs que a parte inferior.

Baseado nas nanofibras obtidas por Park (2010), os resultados aqui apresentados estão dentro da faixa esperada. Ainda que tenham sido formados *beads* e nanofibras de orientação aleatória, as imagens por MEV revelam quão homogênea foi a deposição em todas as fibras sintetizadas. A Tabela 3 consolida os valores de diâmetro médio das fibras produzidas para os parâmetros determinados.

Tabela 3. Resumo das medidas de diâmetro.

| Concentração (%m/m) | Nanofibra | PVA | Tensão (kV) | Diâmetro médio (nm) |
|------------------------|-----------|-----|-------------|------------------------|
| 10 | AR2-20 | 2 | 20 | 207 ± 53 |
| 10 | AR2-25 | | 25 | 185 ± 88 |
| 10 | 3-20 | 1 | 20 | 193 ± 83 |
| 10 | 3-25 | | 25 | 177 ± 62 |
| 10 | 4-20 | 2 | 20 | 218 ± 61 |
| 10 | 4-25 | | 25 | 203 ± 49 |

Fonte: Própria autora.

O diâmetro interno da agulha tem efeito sobre o processo de eletrofiação. Quando o volume da gota na ponta da agulha é reduzido com a redução do diâmetro da agulha, a tensão superficial da gota aumenta. Para a mesma tensão fornecida, a força eletrostática deve ser maior para que se inicie o jato. (BAJI et al., 2010). O diâmetro de 0,8 mm foi um valor intermediário que otimizou a força eletrostática necessária com os requisitos de tamanho perante a

viscosidade do material. Diâmetros menores não permitiriam a saída do polímero em solução pelo capilar (ficaria preso na seringa) e diâmetros maiores não seriam suficientemente finos para permitir a técnica (seriam formadas gotas e não jatos nanométricos).

Um coletor metálico cilíndrico em rotação é muito utilizado para obtenção de nanofibras alinhadas. A tração fornecida pela velocidade da rotação do cilindro é o mecanismo que define o alinhamento dessas fibras. Quando o cilindro apresenta uma rotação baixa não há mecanismo de alinhamento das fibras, as quais acabam por apresentar formas aleatórias (BAJI et al., 2010). Apesar de ter sido usada rotação de 100 RPM com erro de ± 10 RPM para todos os processos, a fibra 4-20 apresentou formas aleatórias em excesso. Uma possível explicação é que, durante a oscilação, o cilindro tenha ficado mais tempo no valor mínimo de 90 RPM, portanto sendo caracterizada como rotação baixa.

Para dispersar nanopartículas em líquidos é aconselhável usar dispositivos ultrassônicos. A aplicação de ultrassom tem múltiplos efeitos, sendo o mais conveniente a quebra de aglomerados de partículas devido ao fenômeno de cavitação, o qual, segundo Gedanken (2004), supera as forças de ligação entre as partículas do pó. O mais indicado seria um dispositivo realmente projetado para dispersão, mas o equipamento disponível era um banho ultrassônico. Sua principal aplicação é na limpeza de utensílios e materiais de laboratórios químicos. Sendo assim, a dispersão ideal de nanopartículas não foi alcançada, e tal fato foi visivelmente comprovado pela deposição de NPMs no fundo do béquer para todas as amostras.

Os *beads* tendem a ser formados em menor quantidade nas nanofibras com o aumento da carga, possivelmente pois a adição de carga minimiza os emaranhados da cadeia polimérica (YALCINKAYA, 2016). Os casos que registraram maior número e diâmetro de *beads* foram as fibras de PVA2 puro.

Em relação ao diâmetro da nanofibra, a literatura de Stepanyan et al. (2016) enfatizam a influência das propriedades da solução do polímero, como a concentração, o peso molecular, a condutividade e a volatilidade do solvente. Também são relevantes os parâmetros do processo, como a tensão aplicada e as condições de temperatura e umidade. Por outro lado, devido à falta de modelos quantitativos, o intervalo de diâmetro é frequentemente obtido por teste e erro. Como muitos parâmetros estão envolvidos no processo, o ajuste do diâmetro da fibra torna-se um exercício metuculoso e erros percentuais relativamente pequenos são toleráveis (STEPANYAN et al., 2016).

5 CONCLUSÕES

Foram efetuadas a produção e a caracterização das fibras de poli(álcool vinílico) contendo ferro, possivelmente representando nanopartículas magnéticas encapsuladas. Houve dispersão de nanopartículas magnéticas em todas as amostras nas quais foram colocadas, em proporções variadas. Ao tornar a mistura um material de coloração marrom, comprova-se que foram dispersadas. A necessidade da etapa de agitação magnética interfere na distribuição homogênea de partículas pela mistura, pois se depositam na superfície das barras magnéticas. É possível visualizar a precipitação de nanopartículas magnéticas no fundo dos recipientes, indicando que o material não se dispersa como um todo.

A técnica de eletrofição permitiu a obtenção de diferentes diâmetros de fibras por meio da escolha dos parâmetros. Nas condições de 144 mm de distância de trabalho, 3 mL.h⁻¹ de vazão e 10 %m/m de concentração, foram obtidas as seguintes nanofibras: AR2-20 de PVA2 puro eletrofiado a 20 kV com diâmetro médio de 207 ± 53 nm; AR2-25 de PVA2 puro eletrofiado a 25 kV com diâmetro médio de 185 ± 88 nm; 3-20 de PVA1 com nanopartículas magnéticas eletrofiado a 20 kV com diâmetro médio de 193 ± 83 nm; 3-25 de PVA1 com nanopartículas magnéticas eletrofiado a 25 kV com diâmetro médio de 177 ± 62 nm; 4-20 de PVA2 com nanopartículas magnéticas eletrofiado a 20 kV com diâmetro médio de 218 ± 61 nm; e 4-25 de PVA2 com nanopartículas magnéticas eletrofiado a 25 kV com diâmetro médio de 203 ± 49 nm.

O elemento ferro foi reconhecido nas nanofibras poliméricas em todos os casos, mas em intensidades diferentes. Fibras 3-20 e 3-25 de PVA1 exibiram uma distribuição satisfatória de ferro por toda a extensão da amostra, enquanto a fibra 4-25 de PVA2 apresentou indicadores de ferro em apenas alguns pontos. A presença de carga aumentou o diâmetro médio das nanofibras.

O compósito que apresentou condições ótimas para ser submetido ao processo de eletrofição foi a amostra 4. Consequentemente, causou a deposição da camada mais homogênea e menor desvio padrão de diâmetro das nanofibras. Contudo, apresentou a menor incidência de ferro, isto é, a menor incorporação de nanopartículas caso tenha ocorrido. Acredita-se que a melhor rota de preparo seja a rota da fibra 4-25, porém com alterações nos parâmetros visando melhor dispersão de nanopartículas.

6 TRABALHOS FUTUROS

Para um entendimento mais abrangente da síntese de nanofibras de PVA com nanopartículas magnéticas, os seguintes trabalhos são sugeridos:

- Ensaio de viscosidade, buscando quantificar a viscosidade das soluções e definir a concentração ideal de PVA de determinada massa molar para efetuar a respectiva eletrofiação com o mínimo de defeitos;
- Espectroscopia de infravermelho, de forma a avaliar a composição química do compósito e comparar com os resultados de microscopia, verificando a incorporação efetiva de nanopartículas magnéticas;
- Análise termogravimétrica, para examinar a resposta térmica do compósito e a eventual perda de massa, determinando a eficiência do revestimento polimérico contra a oxidação das nanopartículas magnéticas quando submetidas a aumentos de temperatura;
- Testes de biocompatibilidade, para verificar se o compósito de fato tem potencial para aplicações biomédicas em organismos afetados pelo câncer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- National Cancer Institute. **Understanding Nanotechnology**. Disponível em <<http://nano.cancer.gov/learn/understanding/>>. Acesso em 6 de maio de 2016.
- CANCINO, Juliana; MARANGONI, Valéria S.; ZUCOLOTTI, Valtencir. **Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações**. Química Nova, São Paulo, jun. 2014, v. 37, n. 3, p. 521-526.
- FERREIRA, R. V. **Síntese e caracterização de magnetolipossomas termossensíveis contendo fármacos antitumorais encapsulados**. UFMG, ICEX, Departamento de Química. Belo Horizonte, 2013.
- MARTINS, M. A.; Trindade, T. **Os nanomateriais e a descoberta de novos mundos na bancada do químico**. Química Nova, 2012, Vol. 35, No. 7, p. 1434-1446.
- SUN, S.; et al. **Monodisperse MFe₂O₄ (M = Fe, Co, Mn) nanoparticles**. Journal of the American Chemical Society, 2004, v. 126, p. 273–279.
- MOHANDÉS, F.; DAVAR, F.; SALAVATI-NIASARI, M. J. **Preparation of Co₃O₄ nanoparticles by nonhydrolytic thermolysis of [Co(Pht)(H₂O)]_n polymers**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, abr. 2010, v. 322, n. 7, p. 872-877.
- CHERTOK, B.; et al. **Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors**. Biomaterials, fev. 2008, v. 29, n. 4.
- ANDREAS, K.; et al. **Highly efficient magnetic stem cell labelling with citrate-coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles for MRI tracking**. Biomaterials, jun. 2012, v. 33, n. 18, p. 4515-4525.
- FORTIN, J. P.; et al. **Size-sorted anionic iron oxide nanomagnets as colloidal mediators for magnetic hyperthermia**. American Chemical Society, mar. 2007, v. 129, n. 9, p. 2628-2635.
- LAURENT, S.; et al. **Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications**. Chem. Rev., jun. 2008, v. 108, n. 6, p. 2064–2110.
- MOHANDÉS, F.; et al. **The production of Nickel(hydr)oxide nanostructures via the thermolysis of metalorganic frameworks**. Current Nanoscience, 2011, v. 7, n. 2, p. 260-266.

GHANBARI, D.; SALAVATI-NIASARI, M.; GHASEMI-KOOCH, M. **A sonochemical method for synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles and thermal stable PVA-based magnetic nanocomposite**. Elsevier, Kashan, jan. 2014, v. 20, n. 6, p. 3970-3974.

FRANCISQUINI, E.; SCHOENMAKER, J.; SOUZA, J. A. **Nanopartículas Magnéticas e suas Aplicações**. Química Supramolecular e Nanotecnologia, W. A. Eds. São Paulo: Atheneu, 2014, p. 269.

SCHUTH, F.; SALABAS, E. L.; LU, A-H. **Magnetic Nanoparticles: Synthesis, Protection, Functionalization, and Application**. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, v. 46, p. 1222-1244.

VASCONCELOS, V.; PINTO, L. C. M. **Estudo de orientação de partículas em aglomerados gerados por modelos bidimensionais**. Cerâmica, Belo Horizonte, 1997, v. 43, n. 283-284.

FIGUEIREDO, J. L.; RIBEIRO, F. R. **Catálise heterogênea**. Fundação Calouste Gulbenkian, 1987.

LAURENT, S.; et al. **Magnetic fluid hyperthermia: focus on superparamagnetic iron oxide nanoparticles**. Advances in Colloid and Interface Science, 2011, v. 166, p. 8-23.

FANG, C.; ZHANG, M. **Multifunctional magnetic nanoparticles for medical imaging applications**. Journal of Materials Chemistry, 2009, v. 19, p. 6258–6266.

TERRENO, E. **Challenges for molecular magnetic resonance imaging**. Chemical Reviews, 2010, v. 110, p. 3019–3042.

BAN, Z. H.; et al. **The synthesis of core-shell iron@gold nanoparticles and their characterization**. J. Mater. Chem. 2005, v. 43, n. 15, p. 4660.

RASHIDI, S.; ATAIE, A. **Structural and magnetic characteristics of PVA/CoFe₂O₄ nanocomposites prepared via mechanical alloying method**. Materials Research Bulletin, 2016, v. 80, p. 321-328.

RAHIMI, M.; et al. **The effect of polyvinyl alcohol (PVA) coating on structural, magnetic properties and spin dynamics of Ni_{0.3}Zn_{0.7}Fe₂O₄ ferrite nanoparticles**. Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 2013, v. 347, p. 139-145.

PARADOSSI, G.; et al. **Poly (vinyl alcohol) as versatile biomaterial for potential biomedical applications**. J. Mater. Sci., 2003, Mater. Med. v. 14, p. 687–691.

JIANG, S.; LIU, S.; FENG, W. **PVA hydrogel properties for biomedical application**. Elsevier, Tianjin, abr. 2011, v. 4, n. 7, p. 1228-1233.

ARANHA, I. B.; LUCAS, E. F. **Poli(Álcool Vinílico) Modificado com Cadeias Hidrocarbônicas: Avaliação do Balanço Hidrófilo/Lipófilo**. Polímeros: Ciência e Tecnologia, 2001, v. 11, n. 4, p. 174-181.

GUERRINI, M.L.; et al. **Eletrofição do poli(álcool vinílico) via solução aquosa**. Polímeros: Ciência e Tecnologia, 2006, v. 16, n. 4, p. 286-293.

MARTEN, F. L. **Vinyl alcohol polymers**. Encyclopaedia of Polymer Science and Engineering, New York, 1985, vol. 17.

BATYRBEKOV, E. O.; ISKAKOV, R.; ZHUBANOV, B. A. **Synthetic and natural polymers as drug carriers for tuberculosis treatment**. Makromol. Symp, fev. 1998, v. 127, n. 1.

FINCH, C. A. **Poly Vinyl Alcohol, Properties and Applications**. John-Wiley, New York, 1973.

SAUNDERS, K. J. **Organic Polymer Chemistry**. Chapman and Hall, London, 1973.

KIM, S. Y.; RAMARAJ, B.; YOON, K. R. **Preparation and characterization of polyvinyl alcohol-grafted Fe₃O₄ magnetic nanoparticles through glutaraldehyde**. Surf. Interface Anal., 2011, v. 44, n. 9, p. 1238-1242.

OBERDORSTER, G.; STONE V.; DONALDSON, K. **Toxicology of nanoparticles: A historical perspective**. Nanotoxicology, 2007, v. 1, n. 1, p. 2-25.

SADEGHIANI, N.; et al. **Genotoxicity and inflammatory investigation in mice treated with magnetite nanoparticles surface coated with polyaspartic acid**. J. Magn. Mater., 2005, v. 289, p. 466-468.

QIU, S.; et al. **Synthesis and Characterization of Magnetic Polyvinyl Alcohol (PVA) Hydrogel Microspheres for the Embolization of Blood Vessel**. IEEE Trans Biomed Eng., abr. 2016, v. 63, n. 4, p. 730-736.

NADEEM, M.; et al. **Magnetic Properties of Polyvinyl Alcohol and Doxorubicine Loaded Iron Oxide Nanoparticles for Anticancer Drug Delivery Applications**. PLoS One, jun. 2016, v. 11, n. 6.

OBAIDAT, I. M.; ISSA, B.; HAIK Y. **Magnetic Properties of Magnetic Nanoparticles for Efficient Hyperthermia**. *Nanomaterials*, 2015, v. 5, n. 1, p. 63–89.

KAYAL, S.; RAMANUJAN, R. **Doxorubicin loaded PVA coated iron oxide nanoparticles for targeted drug delivery**. *Materials Science and Engineering: C.*, 2010, v. 30, n. 3.

MARTINEZ, B.; et al. **Low temperature surface spin-glass transition in γ -Fe₂O₃ nanoparticles**. *Physical Review Letters*, 1998, v. 80, n. 1, p. 181.

HUANG, Z. M.; et al. **Review on polymer nanofibers by electrospinning and their applications in nanocomposites**. *Composites Science and Technology*, 2003, v. 63.

SILL, T. J.; RECUM, H. A. **Electrospinning: Applications in drug delivery and tissue engineering**. *Biomaterials*, 2008, v. 29, p. 1989-2006.

SCHUEREN, L. V.; et al. **The development of polyamide 6.6 nanofibres with a pH-sensitive function by electrospinning**. *European Polymer Journal*, 2010, v. 46, p. 2229–2239.

RAMAKRISHNA, S.; et al. **An Introduction to Electrospinning and Nanofibers**. World Scientific, Singapore, 2005.

KULKARNI, A.; BAMBOLE, V. A.; MAHANWAR, P. A. **Electrospinning of Polymers, Their Modelling and Applications**. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, abr. 2010, v. 49, n. 5, p. 427-441.

HEHR, T.; et al. **Current and potential role of thermoradiotherapy for solid tumours**. *Oncol. Res. Treat.*, 2003, v. 26, p. 295–302.

HUILGOL, N. G.; S.; SRIDHAR, C. R. **Hyperthermia with radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancer: a report of randomized trial**. *J. Cancer Res.*, 2010, v. 6, p. 492–496.

HARIMA, Y.; SAWADA, S. **A randomized clinical trial of radiation therapy versus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma**. *Int. J. Hyperth.*, 2001, v. 17, n. 97–105, p. 344–346.

VERNON, C. C.; et al. **Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials**. *Int. Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 1996, v. 35, p. 731–744.

KOSSATZ, S.; et al. **Efficient treatment of breast cancer xenografts with multifunctionalized iron oxide nanoparticles combining magnetic hyperthermia and anti-cancer drug delivery.** *Breast Cancer Res.*, 2015, v. 17, p. 1–17.

BEIK, J.; et al. **Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: From fundamental principles to advanced applications.** *Journal of Controlled Release*, jun. 2016, v. 235.

BAÑOBRE-LÓPEZ, M.; TEJEIRO, A.; RIVAS, J. **Magnetic nanoparticle-based hyperthermia for cancer treatment,** *Rep. Pract. Oncol. Radiother.*, 2013, v. 18, p. 397–400.

SINGH, A.; SAHOO, S. K. **Magnetic nanoparticles: a novel platform for cancer theranostics,** *Drug Discov.*, 2014, v. 19, p. 474–481.

SILVA, A. C.; et al. **Application of hyperthermia induced by superparamagnetic iron oxide nanoparticles in glioma treatment.** *International Journal of Nanomedicine*, São Paulo, 2011, v. 6, p. 591–603.

DUTZ, S.; HERGT, R. **Magnetic particle hyperthermia—a promising tumour therapy?** *Nanotechnology*, 2014, v. 25.

KOBAYASHI, T. **Cancer hyperthermia using magnetic nanoparticles.** *Biotechnol. J.*, 2011, v. 6, p. 1342–1347.

MagForce. **Using advanced nanomedicine for innovative therapies.** Disponível em <<http://www.magforce.de/en/unternehmen/ueber-uns.html>>. Acesso em 19 de junho de 2016.

MagForce. **NanoTherm® Therapy Information for the Treatment of Brain Tumors.** Disponível em <<http://www.magforce.de/en/patienten/beschreibung-der-therapie.html>>. Acesso em 19 de junho de 2016.

NaBond. **Nanofiber Electrospinning Unit from NaBond.** Disponível em <<https://goo.gl/D7zKvu>>. Acesso em 18 de maio de 2017.

HUANG, C. B.; et al. **Magnetic electrospun fibers for cancer therapy.** *Adv. Funct. Mater.*, 2012, v. 22, p. 2479–2486.

YANG, G.; et al. **An implantable activetargeting micelle-in-nanofiber device for efficient and safe cancer therapy.** *ACS Nano*, 2015, v. 9, p. 1161–1174.

SAVVA, I.; et al. **Fabrication, Characterization, and Evaluation in Drug Release Properties of Magnetoactive Poly(ethylene oxide)–Poly(l-lactide) Electrospun Membranes.** *Biomacromolecules*, 2013, v. 14, n. 12, p. 4436–4446.

SASIKALA, A. R. K.; et al. **An implantable smart magnetic nanofiber device for endoscopic hyperthermia treatment and tumor-triggered controlled drug release.** *Acta Biomaterialia*, 2016, v. 31, p. 122–133.

KIM, J.; et al. **Magnetic Hyperthermia Behavior of Electrospun Polyvinylpyrrolidone (PVP) Nanofibers Containing Magnetic Oxide Materials.** *Advances in Research*, 2014, v. 3, n. 1, p. 84-91.

WAHYUDIONO S.; et al. **Generation of PVP fibers by electrospinning in one-step process under high-pressure CO₂.** *International Journal of Industrial Chemistry*, 2013, v. 4, n. 27.

AMARJARGAL, A.; et al. **Controlled assembly of superparamagnetic iron oxide nanoparticles on electrospun PU nanofibrous membrane: A novel heat-generating substrate for magnetic hyperthermia application.** *European Polymer Journal*, dez. 2013, v. 49, n. 12, p. 3796-3805.

LIU, J.; et al. **Segmented magnetic nanofibers for single cell manipulation.** *Applied Surface Science*, jul. 2012, v. 258, n. 19, p. 7530-7535.

LIN, T.-C.; LIN, F.-H.; LIN, J.-C. **In vitro feasibility study of the use of a magnetic electrospun chitosan nanofiber composite for hyperthermia treatment of tumor cells.** *Acta Biomaterialia*, jul. 2012, v. 8, n. 7, p. 2704-2711.

LE RENARD, P. E.; et al. **The in vivo performance of magnetic particle-loaded injectable, in situ gelling, carriers for the delivery of local hyperthermia.** *Biomaterials*, 2010, v. 31, p. 691–705.

DAHLIN, R. L.; KASPER, F. K.; MIKOS, A. G. **Polymeric nanofibers in tissue engineering.** *Tissue Eng Part B*, 2011, v. 17, p. 349–364.

WANG, J. W.; CHEN, C. Y.; KUO, Y. M. **Preparation and characterization of chitosan-coated hydroxyapatite nanoparticles as a promising non-viral vector for gene delivery.** *J Appl Polym Sci*, 2011, v. 121, p. 3531–3540.

ZHANG, M. Q.; **Influence of processing parameters on pore structure of 3D porous chitosan–alginate polyelectrolyte complex scaffolds.** J Biomed Mater Res A, 2011, v. 98A, p. 614–620.

LAO, L. L.; RAMANUJAN, R. V. **Magnetic and hydrogel composite materials for hyperthermia applications.** Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2004, v. 15, p. 1061-1064.

THORAT, N. D.; et al. Polyvinyl alcohol: an efficient fuel for synthesis of superparamagnetic LSMO nanoparticles for biomedical application. Dalton Trans., 2012, v. 41, p. 3060.

SHI, W.; et al. **Preparation and characterization of phosphotungstic acid/PVA nanofiber composite catalytic membranes via electrospinning for biodiesel production.** Fuel, 2016.

EL-AZIZ, A. M.; EL-MAGHRABY, A.; TAHA, N. A. **Comparison between polyvinyl alcohol (PVA) nanofiber and polyvinyl alcohol (PVA) nanofiber/hydroxyapatite (HA) for removal of Zn²⁺ ions from wastewater.** Arabian Journal of Chemistry, 2016.

NEVES, N. M.; et al. **Patterned nanofiber meshes for biomedical applications.** Nanotech., 2006, v. 2, p. 155 – 158.

MEDEIROS, E. S.; et al. **Solution Blow Spinning: A New Method to Produce Micro- and Nanofibers from Polymer Solutions.** Journal of Applied Polymer Science, p. 2322-2330, abr. 2009.

FONG, H.; CHUN, I.; RENEKER, D. H. **Beaded nanofibers formed during electrospinning.** Polymer, 1999, v. 40, p. 4585–4592.

STEPANYAN, R.; et al. **Nanofiber diameter in electrospinning of polymer solutions: Model and experiment.** Polymer, 2016.

KIM, J. I.; et al. **A Controlled Design of Aligned and Random Nanofibers for 3D Bi-functionalized Nerve Conduits Fabricated via a Novel Electrospinning Set-up.** Sci. Rep., 2016, v. 6.

AHIRE, J. J.; et al. **Surfactin-loaded polyvinyl alcohol (PVA) nanofibers alters adhesion of *Listeria monocytogenes* to polystyrene.** Materials Science and Engineering, 2017, v. 77, p. 27–33.

PARK, J.-C.; et al. **Electrospun poly(vinyl alcohol) nanofibers: effects of degree of hydrolysis and enhanced water stability**. *Polymer Journal*, 2010, v. 42, p. 273–276.

BAJI, A.; et al. **Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties**. *Composites Science and Technology*, Elsevier, mai. 2010, v. 70, n. 5, p. 703-718.

GEDANKEN, A. **Using sonochemistry for the fabrication of nanomaterials**. *Ultrasonic Sonochemistry Invited Contributions*, 2004, Elsevier B.V.

YALCINKAYA, F. **Preparation of Various Nanofiber Layers Using Wire Electrospinning System**. *Arabian Journal of Chemistry*, 2016.

SUTER, M.; et al. **A photopatternable superparamagnetic nanocomposite: Material characterization and fabrication of microstructures**. *Sensors and Actuators B: Chemical*, ago. 2011, v. 156, n. 1, p. 433-443.

WANNATONG, L.; SIRIVAT, A.; SUPAPHOL, P. **Effects of solvents on electrospun polymeric fibers: preliminary study on polystyrene**. *Polymer International*, nov, 2004, v. 53, n. 11, p. 1851–1859.

COSTA, R. G. F.; et al. **Eletrofição de Polímeros em Solução: Aplicações e Perspectivas**. *Polímeros, Artigo Técnico Científico*, 2012, v. 22, n. 2, p. 178-185.

COLLINS, G.; et al. **Charge generation, charge transport, and residual charge in the electrospinning of polymers: A review of issues and complications**. *Journal of Applied Physics*, Melville, fev. 2012, v. 111, n. 4, p. 719-724.

BHARDWAJ, N.; KUNDU, S. C. **Electrospinning: A fascinating fiber fabrication technique**. *Biotechnology Advances*, Elsevier, jan. 2010, v. 28, n. 3, p. 325-347.