



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
CENTRO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DOS MATERIAIS

NANOTUBOS DE TITANATO E SUAS MULTIFUNCIONALIDADES: ESTUDO DE
PROPRIEDADES MAGNÉTICAS E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS

Suziete Batista Soares Gusmão

Orientador: Prof. Dr. Bartolomeu Cruz Viana Neto

Coorientador: Prof. Dr. Anderson de Oliveira Lobo

Teresina - Piauí

2022

SUZIETE BATISTA SOARES GUSMÃO

**NANOTUBOS DE TITANATO E SUAS MULTIFUNCIONALIDADES: ESTUDO DE
PROPRIEDADES MAGNÉTICAS E APLICAÇÕES BIOLÓGICAS**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais da Universidade Federal do Piauí – UFPI, como Requisito complementar à obtenção do título de Doutora em Ciência e Engenharia dos Materiais.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Bartolomeu Cruz Viana Neto
COORIENTADOR: Prof. Dr. Anderson de Oliveira Lobo

Teresina – Piauí
2022

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Piauí
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco
Divisão de Representação da Informação

G982n Gusmão, Suziete Batista Soares.
Nanotubos de titanato e suas multifuncionalidades : estudo de propriedades magnéticas e aplicações biológicas / Suziete Batista Soares Gusmão. -- 2022.
161 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais, Teresina, 2022.
“Orientador: Prof. Dr. Bartolomeu Cruz Viana Neto”.
“Coorientador: Prof. Dr. Anderson de Oliveira Lobo”.

1. Nanotecnologia. 2. Nanotubos de titanato. 3. Hidroxiapatita.
4. Nano-heteroestrutura. 5. Decoração nanopartículas. I. Viana Neto, Bartolomeu Cruz. II. Lobo, Anderson de Oliveira. III. Título.

CDD 620.112

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DOS MATERIAIS – PPGCM

FOLHA DE APROVAÇÃO – DEFESA DE TESE

DISCENTE: Suziete Batista Soares Gusmão

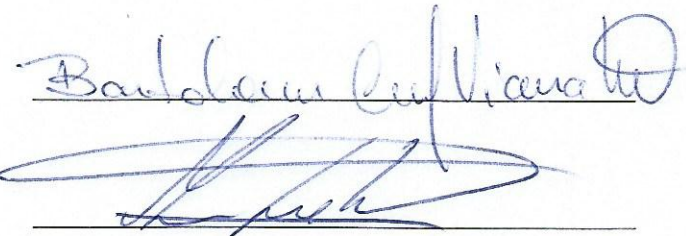
TÍTULO DA TESE: “Nanotubos de titanato e suas multifuncionalidades: estudo de propriedades magnéticas e aplicações biológicas”.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Bartolomeu Cruz Viana Neto

BANCA EXAMINADORA:

ASSINATURA

Prof. Dr. Bartolomeu Cruz Viana Neto – UFPI
(Orientador-Presidente)

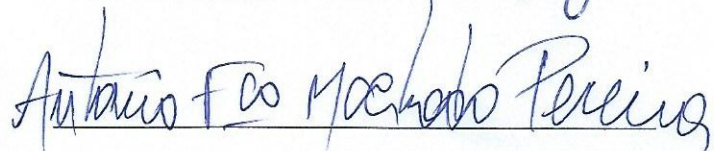


Prof. Dr. Anderson de Oliveira Lobo – UFPI
(Coorientador)

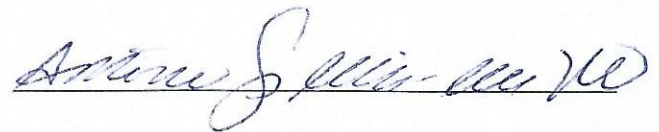
Prof. Dr. Edson Cavalcanti da Silva Filho – UFPI
(Examinador Interno)



Prof. Dr. Antônio Francisco Machado Pereira – UFPI
(Examinador Externo ao Programa)



Prof. Dr. Antônio Luiz Martins Maia Filho – UESPI
(Examinador Externo à Instituição)



Prof. Dr. Diego Stefani Teodoro Martinez – LNNano /
CNPEM (Examinador Externo à Instituição)

ACESSOREMOTO

DATA DA AVALIAÇÃO: 06 de Dezembro de 2022.

HORÁRIO: 08:30h

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Giovanni Gusmão e Vinícius Gusmão e a meu marido Gustavo Gusmão pelo amor, carinho, paciência e compreensão.

A minha mãe Suzete Soares e meu irmão Luiz Felipe por todo amor.

Agradecimentos

A gratidão é um dos sentimentos mais nobres que somos capazes de expressar, pois este é talvez o único sentimento que nos toma por instinto e que não pode existir sem uma real motivação.

Por este motivo agradeço a Deus, por me guiar até aqui, me concedendo força, perseverança e fé que me ajudam em todos os momentos da minha vida.

Sou muito grata a minha família, em especial a minha querida avó **Ivanda Soares** por me mostrar como ser forte independente do que aconteça, a minha mãe **Suzete Soares** por todo amor, apoio, pelas constantes orações, pela compreensão nos momentos de ausência, pelas nossas ligações diárias. Tudo o que sou devo a vocês!

Sou grata ao meu irmão **Luiz Felipe Soares** e minha prima **Kiara Queiroga** pelo apoio em minhas escolhas, pela amizade, compreensão nos momentos de ausência e por todo amor.

Sou imensamente grata aos meus filhos, **Giovanni Gusmão** e **Vinícius Gusmão**, que são fontes de motivação para minha vida, nas suas mais puras formas de amor, me serviram de combustível diário, mesmo sem entenderem o que faço. Agradeço também ao meu marido, **Gustavo Gusmão** pelo companheirismo, por estar comigo me dando força e acreditando nesse sonho, por me dizer sempre o que precisava ouvir, por todo apoio, incentivo, compreensão e amor.

Sou grata a **Thaliane Sousa** pelo apoio, amizade e por cuidar tão bem do meu lar.

Sou muito grata a meu orientador Prof. **Bartolomeu Viana** que me proporcionou uma grande aprendizagem acompanhada de um excelente desenvolvimento profissional, pela disponibilidade, conversas, foi amigo e compreensivo durante todo esse período.

Agradeço a meu coorientador Prof. **Anderson Lobo** por trazer novas ideias ao grupo e proporcionar que eu trabalhasse com a hidroxiapatita e pelas discussões científicas.

Sou grata ao Prof. **Edson Cavalcanti** que mesmo talvez sem saber me fez acreditar em minha capacidade, incentivando e ensinando a cada conversa.

Meus agradecimentos também aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais da UFPI, com tive o privilégio do convívio e aprendizado, Professor(a) **Josy, Eroni, Ramón, Márcia, Marcília, Rómulo, Laércio e Milton**.

Agradeço aos professores **Diego Stefani**, **Antônio Machado** pelas sugestões/correções da minha tese de doutorado e disponibilidade em participar da minha banca de doutorado.

Expresso minha gratidão ao professor **Alan Meneses** da UFMA/São Luis pela ajuda com as análises de DRX e refinamento Rietveld, professor **Dalton Dittz** da UFPI/Teresina pelas análises de viabilidade celular, professor **Angel Alberto** por me permitir utilizar o ultrassom de ponta durante as sínteses da hidroxiapatita, professor **Guilherme Abreu** da UFPR/Curitiba pelas análises de XPS e ao professor **Francílio Oliveira** pela parceria e ajuda com a elaboração do projeto de pesquisa e aprovação na Comissão de Ética para o Uso de Animais na UNINOVAFAPI.

Sou grata aos Professores do Núcleo de Pesquisa em Biotecnologia e Biodiversidade - UESPI, **Antônio Maia**, **Lucielma Pinto** e ao veterinário **Daniel**, que não pouparam esforços para realização dos testes *In Vivo* e análises histopatológica, resultados importantes para o bom de desenvolvimento deste trabalho.

Quero agradecer aos amigos do grupo e parceiros de trabalhos **Débora Sales**, **Tainara Oliveira**, **Rubens Costa**, **Gelson Rodrigues** e **Yuset Guerra** que estiveram comigo ao longo desse doutorado pelos trabalhos realizados juntos e pela amizade de muito valor. Nunca deixarei de ser grata ao **Thalles Marques** e **Anupama Ghosh** que foram parceiros desde o início com muitas horas de trabalho e diversão, por uma boa e produtiva amizade e parceria científica.

Quero agradecer aos novos amigos que foram surgindo ao longo do meu doutorado como a **Valéria Denise**, **Danielle Benigno**, **Leila Moreira**, **Michelle Madeira**, **Luiz Filho** e a **Aline Aparecida Carvalho**, **Ariane Nascimento** e a **Joyce Borges** que estão comigo desde o início da nossa Pós Graduação. Obrigada pela amizade, confiança, discussões produtivas e pelos momentos de descontrações.

Grata ao LIMAV, em especial ao **Kelson Fernandes** por sempre estar pronto e disposto ajudar e pela amizade durante todo esse tempo.

Grata ao FisMat, pelo suporte para realização da minha pesquisa e possibilidade de utilização de equipamentos de análises.

Grata a UFPI, pelo suporte e oportunidade de cursar uma Pós-Graduação com nível de excelência.

Grata ao GERATEC - UESPI, pela oportunidade de realizar análises de UV-VIS e, por sempre me acolher tão bem.

Grata à CAPES/ FAPEPI pelo apoio financeiro.

“Poucos são aqueles que vêm com seus próprios olhos e sentem com seus próprios corações”.

Albert Einstein.

“Entregue o seu caminho ao senhor, confie nele, e ele agirá”.

Salmos 37:5.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	20
REFERÊNCIAS	23
CAPÍTULO 1: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	
NANOTUBOS DE TITANATO E NANOCOMPÓSITOS DE TITANATO, ESTRUTURA E PROPRIEDADES.....	26
1. INTRODUÇÃO	28
2. NANOTECNOLOGIA	30
3. NANOTUBOS DE TITANATO.....	32
3.1 Evolução dos métodos de sínteses dos nanotubos a base de óxido titânio.....	32
3.2 Formação dos nanotubos de titanato	36
3.3 Estrutura, morfologia e composição dos nanotubos de titanato.....	38
3.4 Nano-heteroestrutura titanato-anatásio	41
3.5 Troca iônica em nanotubos de titanato.....	44
3.6 Método de troca iônica e deposição de nanopartículas nos nanotubos de titanato	45
3.7 Nanotubos de titanato trocados com íons de ferro: formação e caracterização de nanopartículas de ferro.....	49
3.8 Aplicações biológicas dos nanotubos de titanato.....	50
4. Nanocompósitos de titanatos.....	57
5. CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60

CAPÍTULO 2: ARTIGO 1

DESENVOLVIMENTO DE NANO-HETEROESTRUTURA DE TITANATO DECORADO COM NANOPARTICULAS DE FERRO: ESTRUTURA E PROPRIEDADES MAGNÉTICAS.....	70
1. INTRODUÇÃO	74
2. PARTE EXPERIMENTAL	77
2.1 Reagentes	77
2.2 Síntese da nano-heteroestrutura – TiNT@AnNP.....	77
2.3 Reações de troca iônica com íons Fe^{3+}	78
2.4 Caracterização das nano-heteroestruturas	79
2.4.1 Difração de raios-X (DRX)	79
2.4.2 Espectroscopia Raman	80
2.4.3 Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (MET-AR)	80
2.4.4 Microscopia eletrônica de transmissão de varredura (MET-V)	80
2.4.5 Espectroscopia de energia dispersiva (EDS)	81

2.4.6 Espectroscopia óptica na região ultravioleta e visível	81
2.4.7 Mössbauer	81
2.4.8 Medidas magnéticas	82
2.4.9 Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X (XPS)	82
3. RESULTADOS.....	83
4. CONCLUSÕES	104
REFERÊNCIAS.....	105

CAPÍTULO 3: ARTIGO 2

NANOCOMPÓSITOS DE TITANATO-HIDROXIAPATITA APLICADOS EM REGENERAÇÃO ÓSSEA.....	112
1. INTRODUÇÃO	116
2. PARTE EXPERIMENTAL	119
2.1 Reagentes	119
2.2 Síntese dos Nanotubos de Titanato	119
2.3 Produção dos Nanocompósitos, nHAp/TiNT	120
2.4 Caracterização dos nanocompósitos	121
2.4.1 Espectroscopia Raman	121
2.4.2 Difração de raios-X	122
2.4.3 Espectroscopia de absorção na região infravermelha de refletância total atenuada – ATR -FTIR	123
2.4.4 Análise de tamanho de partículas e potencial Zeta ..	123
2.4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura ..	124
2.5 Estudo In Vitro	124
2.5.1 Ensaio de bioatividade	124
2.5.2 Viabilidade Celular	125
2.6 Estudo In Vivo	126
2.6.1 Aspecto Ético	126
2.6.2 Animais	126
2.6.3 Procedimento Cirúrgico	126
2.6.4 Período experimental	128
2.6.5 Análise por espectroscopia Raman da tíbia.....	129
2.6.6 Análise histopatológica	130
2.6.7 Análise estatística.....	131
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	132
4. CONCLUSÃO	155
REFERÊNCIAS.....	156
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	161

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO 1

Figura 1: Ilustração esquemática de possíveis maneiras de aplicações nanotecnológicas presentes no nosso dia-a-dia.	31
Figura 2: Nanotubos de óxido de titânio alinhados verticalmente produzidos via replicação polimérica	33
Figura 3: Imagens por microscopia eletrônica de transmissão mostrando os nanotubos de titanato produzidos por Kasuga.....	35
Figura 4: Formação de nanoestruturas tubulares. (a) Empilhamento de nanofolhas de titanato, (b) empilhamento com uma nanofolha maior que as demais, (c) nanofolhas curvadas para diminuir a energia do sistema.....	38
Figura 5: Esquema da estrutura dos nanotubos de trititanato de sódio, ($\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$) na forma de poliedros. Nas cores: roxo, estrutura octaédrica de titânio; vermelho, átomos de oxigênio e amarelo, íons de sódio (Na^+).....	39
Figura 6: (a – d) Produção dos nanotubos obtidos a partir do tratamento hidrotérmico e (f) imagem por microscopia eletrônica de varredura mostrando a morfologia dos nanotubos de titanato.....	40
Figura 7: Imagens MEV e MET de alta resolução dos nanotubos de titanato mostrando: a) NaTiNT em aglomerados, b) Distância entre camadas NaTiNT , diâmetros interno e externo (linhas vermelhas na imagem direita) e na imagem insertada mostrando a seção transversal dos TiNTs em forma de scroll.	41
Figura 8: (a – b) Imagens ilustrativas da árvore de jaboticaba: tronco e fruta, (c) Imagem por MET de nanotubos de titanato decorado com nanopartículas de anatase (TiNT@AnNP), mostrando semelhança.	44
Figura 9: Processo de troca de cátions com próton na parede dos nanotubos, seguido de nanopartículas na superfície externa dos nanotubos de titanato.....	47
Figura 10: (A) Cinética de encapsulamento de genisteína em TiNTs , (B) TGA de TiNTs e TiNTs/Genisteína e (C) Liberação do fármaco em condições fisiológicas simulado.	52
Figura 11: Viabilidade em linhagem celular (HeLa) em contato com TiNT e TiNTs modificados com diferentes íons.	53
Figura 12: (a) Estudos de fluorescência com emissão 678 nm e (b) Nanohíbridos conjugado em aglomerados.	55
Figura 13: TiNTs – USPIO a) sem e b) com a presença do campo magnético, c) ilustração do TiNTs – USPIO, d) Imagens de ressonância magnéticas só com USPIO e USPIO – TiNTs em várias concentrações e) Imagens de ressonância magnética com com TiNTs-USPIO	56

CAPÍTULO 2

Figura 1: Esquema de preparação da amostra TiNT@AnNP pelo método hidrotérmico assistido por microondas	78
Figura 2: Esquema do processo de troca iônica da amostra Fe-TiNT@AnNP decorada com nanopartículas de ferro.....	79
Figura 3: Espectro Raman mostrando as bandas características dos nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de anatásio (TiNT@AnNP) e nanotubos com íons de ferro (Fe-TiNT@AnNP)..	83
Figura 4: Difração de raios-X das nanoheteroestruturas (TiNT@AnNP) e (Fe-TiNT@AnNP) mostrando as novas fases formadas após a troca iônica.....	85
Figura 5: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão de varredura mostrando (a, b) TiNT@AnNP como preparado e (c,d) após a reação de troca de íons com Fe^{3+}	88

Figura 6: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução de (a – c) TiNT@AnNP e (d –f) Fe-TiNT@AnNP.	89
Figura 7: Imagens por microscopia eletrônica de transmissão de varredura com detector anelar de campo escuro de alto ângulo de Fe-TiNT@AnNP mostrando (a) inclusões de nanopartículas de ferro na estrutura dos nanotubos, (b) e (c) nanopartículas decorando a superfície dos nanotubos, imagem inserida revelando as distâncias interplanares, (d) mapeamento por EDS dos elementos químicos presentes na superfície dos nanotubos e (e) espectro EDS adquiridos em duas posições como mostrado em (d).. ...	91
Figura 8: Apresenta os espectros UV-Vis de absorção das nanoheteroestruturas TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP.	93
Figura 9: Energia de Band gap das amostras (a) TiNT@AnNP e (b) Fe-TiNT@AnNP através do método de Kubelka-Munk.....	94
Figura 10: Espectros MÖssbauer do ⁵⁷ Fe obtidos para amostra Fe-TiNT@AnNP em 298 K e 25 K....	95
Figura 11: Curvas de magnetização para as amostras TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP (a) Inserção inferior mostrando as curvas de magnetização abertas confirmando o comportamento ferromagnético e (b) Curvas M-H após subtrair o componente paramagnético e ajustado usando a lei de aproximação..	96
Figura 12: Espectro de XPS da nano-heteroestrutura de ferro (a) Fe-TiNT@AnNP, (b) deconvolução dos subpicos de Fe,mostrando a posição do Fe (I e II), (c) O 1s deconvoluidos em subpicos e (d) Ti em subpicos, mostrando os picos 2p _{3/2} e 2p _{1/2} das espécies Ti ⁴⁺ e Ti ³⁺	101

CAPÍTULO 3

Figura 1: Representação da síntese dos nanotubos de titanato pelo método hidrotérmico convencional	120
Figura 2: Representação da síntese dos nanocompósitos, hidroxiapatita com diferentes concentrações de massa de nanotubos de titanato pelo método por precipitação.....	121
Figura 3: Fotografia do procedimento cirúrgico para realizar (a) cavidade óssea e (b) implante dos nanocompósitos	128
Figura 4: (a) Difratogramas de raios-X: nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% mostrando os planos hidroxiapatita e do TiNT e (b) Perfil de refinamento pelo método Rietveld com a diferença entre o observado e calculado para a HAp.....	133
Figura 5: (a) Espectros Raman para nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% e (b) Zoom da região 100 a 900 cm ⁻¹	135
Figura 6: : Espectros ATR-FTIR das amostras citadas no gráfico, mostrando os picos característicos da hidroxiapatita e nanotubos de titanato	138
Figura 7: Imagens por MEV da nanohidroxiapatita, nanotubos de titanato e dos nanocompósitos nHAp/TiNT em diferentes concentrações (1, 2, 3, e 10 %) de TiNT e mapeamento elementar da nHAp/TiNT10%.....	141
Figura 8: Espectros por FTIR-ATR das amostras nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% após 14 dias de imersas em SBF 5X.	144
Figura 9: Análises de citotoxicidade dos nanocompósitos nHAp/TiNT em diferentes porcentagens (1%, 2%, 3% e 10% m/m) de TiNT) em célula L929. A viabilidade celular foi determinada após exposição por 24 horas dos nanocompósitos, em concentrações de até 300 µg/mL. Os dados são expressos como ± erro padrão *p<0,05, **p <0,01, *** p< 0,001 and **** p<0,0001, em comparação ao controle, ANOVA unidirecional (pós-teste de Dunnett).....	147
Figura 10: Análises estáticas de 15 dias (a) e 30 dias (b), espectros Raman de 15 dias (c) e (d) 30 dias mostrando o pico 961 cm ⁻¹ dos grupos experimentais tratados e sem tratamento em comparação ao osso normal. a = p<0,0001 quando comparado ao grupo Hígido; b = p<0,0001 quando comparado ao grupo HAp/TiNT10 %, ns = Não significativo... ..	148

Figura 11: Análises histopatológicas dos reparos ósseos nos dois períodos experimentais: 15 dias (a) e 30 dias (b) mostrando todos os grupos: HAp, TiNT, HAp/TiNT1%, HAp/TiNT2%, HAp/TiNT3% e HAp/TiNT10%. $a = p < 0.0001$ quando comparado ao grupo controle sem qualquer tratamento..... 150

Figura 12: Análises histológicas dos grupos dos nanocompósitos CG1 (grupo controle sem tratamento), CG2 (HAp), CG3 (TiNT), G1 (HAp/TiNT1%), G2 (HAp/TiNT2%), G3 (HAp/TiNT3%) e G10 (HAp/TiNT10%) na esquerda as imagens de 15 dias e na direita imagem de 30 dias. Médula óssea (MO), seta (presença de material, corpo estranho), Osso neoformado (NB), Osso original (B) e Defeito ósseo (DO)... 151

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO 2

- Tabela 1:** Valores da magnetização de saturação (M_s), magnetização remanescente (M_r) e campo coercivo (H_c)..... 98
- Tabela 2:** Composição elementar superficial do Fe-TiNT@AnNP estimados pelo espectro XPS 103

CAPÍTULO 3

- Tabela 1:** Representação dos componentes e quantidades utilizadas na produção de SBF (5x)..... 125
- Tabela 2:** Nome dos grupos de animais em períodos de avaliação após a implantação. *GC1, GC2, GC3 - grupos controles e G1, G2, G3, G10 - grupos com diferentes concentrações de TiNTs... .. 127
- Tabela 3:** Resultados do refinamento Rietveld dos parâmetros de rede (a , b e c = dimensões da rede; α , β e γ = ângulos, volume da célula unitária (V), densidade da célula (ρ) para o cristal da nHAp.. 134
- Tabela 4:** Apresenta os índices de cristalinidade calculados através das análises por espectroscopia Raman e DRX. 136
- Tabela 5:** Amostras dos nanocompósitos nHAp/TiNT (1%, 2%, 3% e 10%) em diferentes concentrações mostrando tamanho do cristalito.. 137
- Tabela 6:** Valores das médias realizada em triplicata de potencial Zeta e espalhamento de luz dinâmico e índice de polidispersão... .. 139
- Tabela 7:** Mostrando a presença de Ti nos nanobiomateriais e a razão atômica..... 142
- Tabela 8:** Valores de pH em diferentes intervalos de tempo, 7 e 14 dias de emersão em solução de SBF.....143
- Tabela 9:** Média dos valores obtidos pela análise de FTIR-ATR para os cálculos dos conteúdos de íon de carbonato CO_3^{2-} das amostras nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% após 14 dias de imersão em SBF 5X..... ..145

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

DRX – Difração de raios-X

FTIR – Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

EDS – Espectroscopia de dispersão de energia de raios-X

MEV – Microscopia eletrônica de varredura

MET – Microscopia eletrônica de transmissão

SAED – Análise difração de elétrons

XPS – Espectroscopia de fotoelétrons de raios-X

UV/ Vis – Ultravioleta/Visível

HAp – Hidroxiapatita

TiO₂ – Dióxido de titânio

NaOH – Hidróxido de sódio

NaTiNT – Nanotubos de titanato de sódio

TiNTs – Nanotubos de titanato

TiNT@AnNP – Nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de TiO₂-anatásio

Fe-TiNT@AnNP – Nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de oxi-hidróxido e óxido de ferro

nHAp/TiNT (1%, 2%, 3% e 10%) – Nanocompósitos hidroxiapatita e nanotubos de titanato em diferentes concentrações de massa de nanotubos de titanato.

pH – Potencial hidrogeniônico

hkl – Índices de Miller

D – Distância interlamelar entre os planos

nm – Nanômetro (unidade de comprimento, 1 nm = 10⁻⁹ m)

hν – Energia do fóton

E_{gap} – Energia de *band gap*

RESUMO

A nanotecnologia aliada no desenvolvimento de nanomateriais surge como uma ciência que tem potencial em diferentes tipos de aplicações, havendo um foco de interesse na área de ciências dos materiais e biomédica. Assim, surge a necessidade por diferentes classes de materiais com o objetivo de melhorar propriedades físicas, químicas e biológicas permeando a nanoescala. Neste trabalho, nano-heteroestruturas com propriedades magnéticas. Utilizou-se como suporte nanoestruturado: nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de anatásio sintetizados pelo método hidrotérmico assistido por microondas, os nanotubos de titanato foram submetidos a modificações químicas envolvendo reação de troca iônica, os íons de Na^+ , presentes nos nanotubos como preparados, foram trocados por íons de Fe^{3+} ocorrendo a decoração com nanopartículas com propriedades magnéticas na superfície externa e entre as camadas dos nanotubos. Os resultados mostraram que a substituição dos íons de Na^+ pelos íons de Fe^{3+} , resultou em um aumento na distância interlamelar dos TiNTs. As caracterizações por difração de raios-X e espectroscopia Mössbauer confirmaram a formação de fases de ferro, $\beta\text{-FeOOH}$ e $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, após a substituição de Fe^{3+} . Adicionalmente, MET-V e MET-AR revelaram uma nano-heteroestrutura complexa com abundantes nanopartículas de $\beta\text{-FeOOH} \approx 5$ nm nos espaços intercamadas, bem como nanopartículas de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3 \approx 10$ nm nas paredes externas do Fe-TiNT@AnNP. As curvas magnéticas revelaram uma contribuição ferromagnética em combinação com um componente paramagnético para as duas amostras. A substituição iônica nos nanotubos de titanato com íons de ferro levou a formação de uma nano-heteroestrutura complexa, apresentando alterações nas propriedades ópticas e magnéticas. Estes resultados, indicam que as duas nanoestruturas investigadas possuem propriedades magnéticas e podem vislumbrar aplicações em diferentes áreas: ambiental (tratamento de efluentes têxteis) e biomedicina (sistema de imagiologia). Relatamos também neste trabalho a síntese de nanocompósitos híbridos de nHAp/TiNTs em diferentes concentrações, (1%, 2%, 3% e 10%

em massa de TiNT) por meio da precipitação aquosa úmida. Observamos, por difração de raios-X, espectroscopia Raman e FTIR, picos característicos dos grupos de fosfato e carbonato das amostras sintetizadas. Além disso, o refinamento de Rietveld confirmou a estrutura da HAp, a adição de TiNT afeta a morfologia dos nanocompósitos, diminuindo o tamanho médio do cristalito de 54 nm (HAp) para 34 nm (HAp/TiNT10%), confirmando sua incorporação. Os índices de cristalinidade calculados através do espectro Raman, banda $\approx 961 \text{ cm}^{-1}$ (fosfato) e das intensidades dos planos (112) e (300) pelos difratogramas de raios-X mostraram que os valores decrescem de acordo com o aumento das concentrações dos TiNTs, o que confirma a sua adição a estrutura. Imagens de microscopia eletrônica de varredura mostraram a presença de TiNT. Considerando a importância de um material biocompatível, verificamos a atividade citotóxica em uma linhagem de fibroblastos (L929) em diferentes concentrações 300 $\mu\text{g/mL}$ a 0, 58 $\mu\text{g/mL}$, revelando que não houve morte celular notável em nenhuma das concentrações utilizadas. A atividade regenerativa *in vivo* foi realizada usando modelos animais ooforectomizados organizados em 7 grupos contendo 5 animais cada, ocorrendo regeneração tecidual em todos os grupos testados. A reparação óssea foi estatisticamente maior no grupo HAp/TiNT10% ($p < 0,0100$) em comparação ao grupo controle (sem qualquer tratamento), no período experimental de 30 dias Assim, os nanomateriais são promissores para a medicina regenerativa do tecido ósseo.

Palavras-chave: Nanotecnologia, nanotubos de titanato, hidroxiapatita, nano-heteroestrutura, decoração nanopartículas.

ABSTRACT

Nanotechnology allied in the development of nanomaterials emerges as a science that has potential in different types of applications, with a focus of interest in the area of materials science and biomedical. Thus, the need for different classes of materials arises in order to improve physical, chemical and biological properties permeating the nanoscale. In this work, nano-heterostructures with magnetic properties. It was used as nanostructured support: Titanate nanotubes decorated with anatase nanoparticles synthesized by the hydrothermal method assisted by microwave, the titanate nanotubes were subjected to chemical modifications involving ion exchange reaction, Na^+ ions, present in the nanotubes as prepared, were exchanged for Fe^{3+} ions occurring the decoration with nanoparticles with magnetic properties on the outer surface and between the layers of the nanotubes. The results showed that the substitution of Na^+ ions by Fe^{3+} ions resulted in an increase in the interlamellar distance of TiNTs. Characterizations by X-ray diffraction and Mössbauer spectroscopy confirmed the formation of iron phases, β -FeOOH and α - Fe_2O_3 , after Fe^{3+} substitution. Additionally, MET-V and MET-AR revealed a complex nano-heterostructure with abundant nanoparticles of β -FeOOH 5 nm in the interlayer spaces, as well as nanoparticles of α - Fe_2O_3 10 nm on the outer walls of Fe-TiNT@AnNP. The magnetic curves revealed a ferromagnetic contribution in combination with a paramagnetic component for the two samples. The ion substitution in Titanate nanotubes with iron ions led to the formation of a complex nano-heterostructure, presenting changes in optical and magnetic properties. These results indicate that the two investigated nanostructures have magnetic properties and can envision applications in different areas: environmental (treatment of textile effluents) and biomedicine (imaging system). We also report in this work the synthesis of hybrid nanocomposites of nHAp/TiNTs at different concentrations (1%, 2%, 3% and 10% by mass of TiNT) by means of wet aqueous precipitation. We observed, by X-ray diffraction, Raman and FTIR spectroscopy, peaks characteristic of the

phosphate and carbonate groups of the synthesized samples. In addition, the Rietveld refinement confirmed the structure of HAp, the addition of TiNT affects the morphology of the nanocomposites, reducing the average size of the crystallite from 54 nm (HAp) to 34 nm (HAp/TiNT10%), confirming its incorporation. The crystallinity indexes calculated through the Raman spectrum, band 961 cm^{-1} (phosphate) and intensities of the planes (112) and (300) by the X-ray diffractograms showed that the values decrease according to the increase of TiNTs concentrations, which confirms its addition to structure. Scanning electron microscopy images showed the presence of TiNT. Considering the importance of a biocompatible material, we verified the cytotoxic activity in a fibroblast cell line (L929) at different concentrations 300 $\mu\text{g/mL}$ to 0, 58 $\mu\text{g/mL}$, revealing that there was no noticeable cell death in any of the concentrations used. In vivo regenerative activity was performed using animal models oophorectomized organized into 7 groups containing 5 animals each, occurring tissue regeneration in all groups tested. Bone repair was statistically higher in the HAp/TiNT10% group ($p < 0.0100$) compared to the control group (without any treatment), in the experimental period of 30 days.

Keywords: Nanotechnology, titanate nanotubes, hydroxyapatite, nano-heterostructure, decoration nanoparticles.

APRESENTAÇÃO

A nanotecnologia é um ramo emergente e interdisciplinar da ciência que lida com a criação e uso de materiais inteligentes, superfícies e dispositivos a nível molecular voltados para aplicações que se expandiram para muitas áreas, incluído ciência de materiais, medicina e engenharia biomédica (Geesala *et al.*, 2016; Mazaheri *et al.*, 2015).

A integração de materiais inteligentes para aplicações em nanomedicina é um desafio, necessita ter um tamanho comparável a maioria dos sistemas biológicos. Por isso, os materiais nano (10^{-9} m), denominados de nanomateriais são candidatos promissores para atender aos requisitos básicos devido ao seu tamanho. Assim, a nanotecnologia se beneficia com a utilização de nanomateriais devido ao seu tamanho reduzido e, conseqüentemente torna os processos de aplicações biomédicos menos invasivos e possivelmente implantáveis no humano (Carofiglio *et al.*, 2020). Além disso, outra vantagem são as propriedades físico-químicas dos nanomateriais que são ajustadas através dos métodos de síntese existentes com o intuito de aprimorar suas funcionalidades sem precedentes em relação ao material precursor (Genchi *et al.*, 2017).

Nesse contexto, alguns nanomateriais com funcionalidades melhoradas são caracterizados pela coexistência de propriedades físicas e químicas específicas, como propriedades ópticas, magnéticas ou catalíticas de modo que os efeitos de imagem quanto ao uso terapêutico são combinados dentro do mesmo nanomaterial (Carofiglio *et al.*, 2020). Dentro deste cenário, é possível preparar materiais nanométricos capazes de serem injetados no corpo humano, atingir o órgão alvo específico e liberar o agente terapêutico, mas também serem monitorados e visualizados diretamente no local alvo. Como relatados nos trabalhos de (Baati *et al.*, 2016; Mirjolet *et al.*, 2017; Papa *et al.*, 2011; Sallem *et al.*, 2017).

Outra abordagem bem sucedida para os nanomateriais é aplicação na engenharia de tecidos como ferramenta capaz de promover o reparo de tecidos danificados (Oliveira *et al.*, 2019; Polley *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2019). Assim, o uso específico de materiais cerâmicos alguns exemplos incluem: hidroxiapatita como agente bioativo para a engenharia de tecidos ósseos (Dapporto, Tampieri e Sprio, 2017) e nano-heteroestruturas de titanato decorados com nanopartículas de óxido de ferro com propriedades magnéticas, que foram propostas com sucesso como agentes de contraste de ressonância magnética (Papa *et al.*, 2011). Deste modo, os nanotubos de titanato e suas nano-heteroestruturas híbridas complexas são materiais versáteis utilizáveis para arquitetar outras nanoestruturas híbridas com classes distintas de materiais como: metais, cerâmicos e polímeros com foco nas suas propriedades sem precedente, desejáveis para aplicações incluindo a área da biomedicina (Paris *et al.*, 2015; Sallem *et al.*, 2017; Sprio *et al.*, 2013). Além disso, os nanotubos de titanato possuem propriedades estruturais como alta área de superfície, mesoporoso, capacidade de troca iônica, boa biocompatibilidade, não citotóxico que podem ser usados em ortopedia como reforço, para ajustar as propriedades da superfície e, assim, fornece uma superfície nanoestruturada que promova a adesão e função das células ósseas (Polley *et al.*, 2020).

Nesse contexto, essa tese aborda a multifuncionalidade dos nanotubos de titanato, no estudo das modificações das nano-heteroestruturas de titanato através da reação de troca iônica substituindo os íons de sódio por íons de Ferro ocorrendo a decoração da superfície com oxihidróxido e óxido de ferro, bem como, abordará também sobre a produção de um nanocompósito: hidroxiapatita que é um material de origem sintética, e nanotubos de titanato, fornecendo uma alta área de superfície nano que podem apresentar um bom desempenho para as aplicações em biomedicina devido as propriedades aprimoradas desses dois materiais. Assim, espera-se que estes trabalhos relatados nessa tese, possam contribuir cientificamente

sobre a possibilidade de novas aplicações na área de biomedicina e na disseminação na comunidade acadêmica para o grande leque de possibilidades de contínuo estudos.

Para situar um melhor entendimento do leitor, a presente tese está organizada em três capítulos, escritos na forma de artigos, além da introdução geral, considerações finais do estudo realizado e referências bibliográfica.

O primeiro capítulo apresenta uma revisão bibliográfica sucinta sobre nanotecnologia, em especial, uma breve revisão sobre as sínteses ao longo das décadas dos nanotubos de titanato e suas propriedades, possibilidades de modificações e aplicações voltadas principalmente para área biomédica e possibilidades de união para projeção da hidroxiapatita e dos nanotubos de titanato.

O segundo capítulo descreve o primeiro artigo experimental publicado dessa tese, trata-se de nanotubos de titanato trocados ionicamente com ferro (III), mostrando a importância desse estudo acerca da estrutura e propriedades magnéticas, detalhes da síntese, técnicas empregadas na caracterização e no estudo físico-químico e estrutural das amostras foram analisadas e discutidas.

O terceiro capítulo está destinado ao segundo artigo experimental publicado dessa tese, apresenta a importância no desenvolvimento de um nanocompósito, composto por hidroxiapatita e nanotubos de titanato em diferentes concentrações com relação a massa dos titanatos. Descrevendo passo-a-passo do procedimento experimental para a obtenção destes materiais, técnicas que foram utilizadas para as análises dos materiais produzidos, bem como aplicação, avaliando a atividade regenerativa *in vivo*, utilizando modelo animal ooforectomizado.

REFERÊNCIAS

BAATI, T.; KEFI, B. B.; AOUDANE, A.; NJIM, L.; CHASPOUL, F.; HERESANU, V.; KERKENI, A.; NEFFATI, F.; HAMMAMI, M. (2016). Biocompatible titanate nanotubes with high loading capacity of genistein: cytotoxicity study and anti-migratory effect on U87-MG cancer cell lines. *RSC Advances*, v. 6, n. 103, p. 101688–101696.

CAROFIOLIO, M.; BARUI, S.; CAUDA, V.; LAURENTI, M. (2020). Doped zinc oxide nanoparticles: Synthesis, characterization and potential use in nanomedicine. *Applied Sciences (Switzerland)*, v. 10, n. 15.

DAPPORTO, M.; TAMPIERI, A.; SPRIO, S. (2017). Composite calcium phosphate/titania scaffolds in bone tissue engineering. *Application of Titanium Dioxide*, p. 43–59.

GEESALA, R.; BAR, N.; DHOKE, N. R.; BASAK, P.; DAS, A. (2016). Porous polymer scaffold for on-site delivery of stem cells - Protects from oxidative stress and potentiates wound tissue repair. *Biomaterials*, v. 77, p. 1–13.

GENCHI, G. G.; MARINO, A.; TAPEINOS, C.; CIOFANI, G. (2017). Smart materials meet multifunctional biomedical devices: Current and prospective implications for nanomedicine. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 5, p. 1–8.

MAZAHARI, M.; ESLAHI, N.; ORDIKHANI, F.; TAMJID, E.; SIMCHI, A. (2015). Nanomedicine applications in orthopedic medicine: State of the art. *International Journal of Nanomedicine*, v. 10, p. 6039–6054.

MIRJOLET, C.; BOUDON, J.; LOISEAU, A.; CHEVRIER, S.; BOIDOT, R.; OUDOT, A.; COLLIN, B.; MARTIN, E.; JOY, P. A.; MILLOT, N.; CRÉHANGE, G. (2017). Docetaxel-titanate nanotubes enhance radiosensitivity in an androgen-independent prostate cancer model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 12, p. 6357–6364.

OLIVEIRA, F. C.; CARVALHO, J. O.; GUSMÃO, S. B. S.; GONÇALVES, L. DE S.; MENDES, L. M. S.; FREITAS, S. A. P.; GUSMÃO, G. O. DE M.; VIANA, B. C.; MARCIANO, F. R.; LOBO, A. O. (2019). High loads of nano-hydroxyapatite/graphene nanoribbon composites guided bone regeneration using an osteoporotic animal model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 14, p. 865–874.

PAPA, A.; MAURIZI, L.; VANDROUX, D.; WALKER, P.; MILLOT, N.; BOURGOGNE, D.; SAVARY, A. A. (2011). Synthesis of Titanate Nanotubes Directly Coated with USPIO in

Hydrothermal Conditions : A New Detectable Nanocarrier. p. 19012–19017.

PARIS, J.; BERNHARD, Y.; BOUDON, J.; HEINTZ, O.; MILLOT, N.; DECREAU, R. A. (2015). Phthalocyanine–titanate nanotubes: a promising nanocarrier detectable by optical imaging in the so-called imaging window. *RSC Advances*, v. 5, n. 9, p. 6315–6322.

POLLEY, C.; DISTLER, T.; DETSCH, R.; LUND, H.; SPRINGER, A.; BOCCACCINI, A. R.; SEITZ, H. (2020). 3D printing of piezoelectric barium titanate-hydroxyapatite scaffolds with interconnected porosity for bone tissue engineering. *Materials*, v. 13, n. 7, p. 1–16.

QIAO, H. *et al.* (2019). Gallium loading into a polydopamine-functionalised SrTiO₃ nanotube with combined osteoinductive and antimicrobial activities. *C. Ceramics International*, v. 45, n. 17, p. 22183–22195.

SALLEM, F.; BOUDON, J.; HEINTZ, O.; SÉVERIN, I.; MEGRICHE, A.; MILLOT, N. (2017). Synthesis and characterization of chitosan-coated titanate nanotubes: towards a new safe nanocarrier. *Dalton Transactions*, v. 46, n. 44, p. 15386–15398.

SPRIO, S.; GUICCIARDI, S.; DAPPORTO, M.; MELANDRI, C.; TAMPIERI, A. (2013). Synthesis and mechanical behavior of β -tricalcium phosphate/titania composites addressed to regeneration of long bone segments. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 17, p. 1–10..

CAPÍTULO 1 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
NANOTUBOS DE TITANATO E NANOCOMPÓSITOS DE TITANATO,
ESTRUTURA E PROPRIEDADES

Nanotubos de titanato e nanocompósitos de titanato, estrutura e propriedades

Suziete Batista Soares Gusmão¹, Anderson de Oliveira Lobo¹, Bartolomeu Cruz Viana Neto¹.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências e Engenharia dos Materiais, Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV), Centro de Ciências da Natureza CCN2, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

RESUMO

A nanotecnologia aliada no desenvolvimento de nanomateriais com foco na área de ciências dos materiais e biomédica tem sido o interesse de estudo, incluído aplicações em nanomedicina necessitando de um tamanho comparável a maioria dos sistemas biológicos e propriedades adequadas como biocompatibilidade. Assim, os nanotubos de titanato sintetizados através de diferentes métodos ao longo dos anos vem sendo utilizados com interesse na estrutura tubular, possibilidade de modificação da superfície externa dos nanotubos, especialmente através da reação troca iônica projetando nano-heteroestruturas complexas com o aprimoramento das propriedades ópticas, morfológicas e magnéticas devido as modificações em suas propriedades físico-química. A união de dois materiais com propriedades distintas um do outro é uma outra abordagem interessante dos titanatos com o intuito de aprimorar as propriedades em um único material produzindo um nanocompósito biocompatíveis para aplicações biológicas.

Palavras chave: Nanotubos de titanato, nano-heteroestrutura, modificação, troca iônica nanocompósitos.

ABSTRACT

Nanotechnology allied in the development of nanomaterials focusing on the area of materials science and biomedical has been the interest of study, included applications in nanomedicine requiring a comparable size to most biological systems and suitable properties such as biocompatibility. Thus, the titanate nanotubes synthesized through different methods over the years have been used with interest in the tubular structure, possibility of modification of the outer surface of the nanotubes, especially through the ion exchange reaction projecting nano-complex heterostructures with the improvement of optical, morphological and magnetic properties due to modifications in their physico-chemical properties. The union of two materials with distinct properties is another interesting approach of the titanates in order to improve the properties in a single material producing a biocompatible nanocomposite for biological applications.

Keywords: Titanate nanotubes, nano-heterostructure, modification, ion exchange nanocomposites.

1. INTRODUÇÃO

Com desenvolvimento populacional em todo o mundo, pesquisas relacionadas a nanotecnologia, atuando em diversas áreas da ciência com a finalidade de melhorar a qualidade de vida vêm sendo um campo emergente principalmente na área médica que engloba engenharia de tecidos ósseos (Qu *et al.*, 2019; Roux *et al.*, 2015).

Os ossos e suas doenças relacionadas são uma das causas mundial de incapacidade e de dor, e ainda permanecem como um dos problemas graves na ortopedia. Partes dos defeitos ou lesões ósseas são causados pela velhice, traumas por acidentes de trânsito, doenças degenerativas (osteoporose), entre outros, visto ainda como um importante desafio clínico, afetando à saúde e qualidade de vida (Armiento *et al.*, 2020; Qu *et al.*, 2019).

No entanto, o principal requisito para qualquer material a ser colocado no corpo humano é que ele exiba boa biocompatibilidade e resistência à corrosão no fluido corporal fisiológico (López *et al.*, 2019). Os biomateriais artificiais ou naturais que possam atuar como um substituto a estrutura biológica perdida ou infectada é uma possibilidade (Geesala *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2015).

Dentre os materiais de reforço, até hoje o titânio é o preferido, utilizados para próteses ortopédicas por possuir módulo de elasticidade mais próximo ao do osso (Long e Rack, 1994; Niinomi, 2007). Porém, a longevidade do titânio como implante ósseo muitas vezes falha após uso prolongado devido a união incompleta entre o implante e o osso circundante (Liu, Chu e Ding, 2004). A fim de melhorar a interação do material implante e aumentar a longevidade, bioatividade e crescimento ósseo do material, tratamentos de superfície como rugosidade, revestimento de hidroxiapatita, formação de fases de titanato ou tratamentos químicos (Li, *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2015) têm sido sugerido.

Neste aspecto, a busca por nanomateriais que possam atender esta demanda global têm sido um dos impulsos desse trabalho, permitindo a nanoescala através dos nanocompósitos. Os nanotubos de titanato são materiais unidimensionais, altamente versáteis com um enorme potencial para aplicações biomédicas, energética, ambiental, cujas excelentes propriedades desencadearam uma abundância de pesquisas desde a descoberta em 1998 (Kasuga *et al.*, 1998). Possuem excelente propriedades estruturais, com alta área de superfície, capacidade de troca iônica, porosidade e baixa citotoxicidade que os categorizaram como bom material para atuar no campo de sistemas biológicos ganhando destaque como um material de reforço (Cunha *et al.*, 2013; Qiao *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2022).

Além disso, titânia e nanoestruturas complexas de nanotubos de titanato podem ser adequadamente funcionalizados com a inclusão de grupos funcionais, íons de metais de transição de vários estados de oxidação e/ou decorados com nanopartículas de modo a conferir propriedades eletroquímicas e fotocatalíticas interessantes (Morgado *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2019).

O fosfatos de cálcio são amplamente utilizados no reparo de regeneração de tecidos ósseos (Tavorini *et al.*, 2021). A hidroxiapatita é uma das cerâmicas mais atraente na utilização como biomaterial, pois contém a composição química e semelhança com ossos e dentes (Qu *et al.*, 2019), desempenhando um excelente papel em aplicações biomédicas por serem biocompatíveis, osteocondutoras e bioativas, (Qu *et al.*, 2019). Embora a HAp possa se ligar diretamente aos ossos naturais, a natureza frágil e a baixa resistência impedem suas aplicações clínicas sob condições de carga. Uma das abordagens mais comuns para superar essa fraqueza e fornecer melhor resistência, incorporando materiais de reforço como CNTs, TiO₂, ZrO₂ (Fathyunes *et al.*, 2018; Gopi *et al.*, 2013; Praveen *et al.*, 2007) .

Nesta presente revisão, serão abordadas sobre como os nanotubos de titanato e sua nano-heteroestruturas complexas oferecem grande potencial de aplicações dependendo da composição/estequiometria e/ou grupos funcionais presentes na superfície. Nano-heteroestruturas de titanato (nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de óxido de titânio) são trocados ionicamente com diferentes íons podendo gerar nano-heteroestruturas complexa, como foi interesse nas propriedades magnéticas da nano-heteroestrutura trocada ionicamente com íons de Fe^{3+} , podendo ser destinados a distintas aplicações como agentes de contraste imagiológica e em adsorção de corantes bem como aplicações biomédicas sobre o uso de biomateriais como a hidroxiapatita, unida a outro nanomaterial a fim de aprimorar as propriedades em um único material, formando os nanocompósitos: hidroxiapatita e nanotubos de titanato

2. NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia é uma tecnologia interdisciplinar que surgiu como uma ciência que tem o potencial de revolucionar qualquer campo que seja aplicada. Em todo o mundo, o impacto da nanociência e tecnologia está crescendo, havendo um aumento nas aplicações para diversas áreas, incluindo a ciência dos materiais, engenharia biomédica e medicina (Mazaheri *et al.*, 2015; Sridhar *et al.*, 2015).

Entre as muitas funções desta tecnologia, a principal é a criação e utilização de superfícies, materiais e dispositivos a nível molecular. A nanotecnologia aliada a nanomedicina projeta e sintetiza materiais em nanoescala e sistemas de materiais que melhoram a saúde humana. Existem muitas maneiras de fazer isso, incluindo aplicações em terapias, diagnósticos *in vitro*, vacinas, imagens *in vivo*, entrega de medicamentos e medicina regenerativa (Geesala *et al.*, 2016; Mazaheri *et al.*, 2015). Por exemplo, a Figura 1, mostra algumas das muitas maneiras pelas quais a nanotecnologia pode impactar em diversas áreas de aplicação.

As propriedades dos materiais mudam significativamente quando seu tamanho é reduzido ao nível nanométrico e quando utilizados, o desempenho do sistema resultante é melhorado a um nível sem precedentes, tornando os avanços baseados nos métodos em nanotecnologia médica os maiores investimentos de pesquisas direcionadas em nanotecnologia (Qu *et al.*, 2019).

Figura 1: Ilustração esquemática de possíveis maneiras de aplicações nanotecnológicas presentes no nosso dia-a-dia.



Fonte: Elaborado pela autora e adaptado de (Mazaheri *et al.*, 2015).

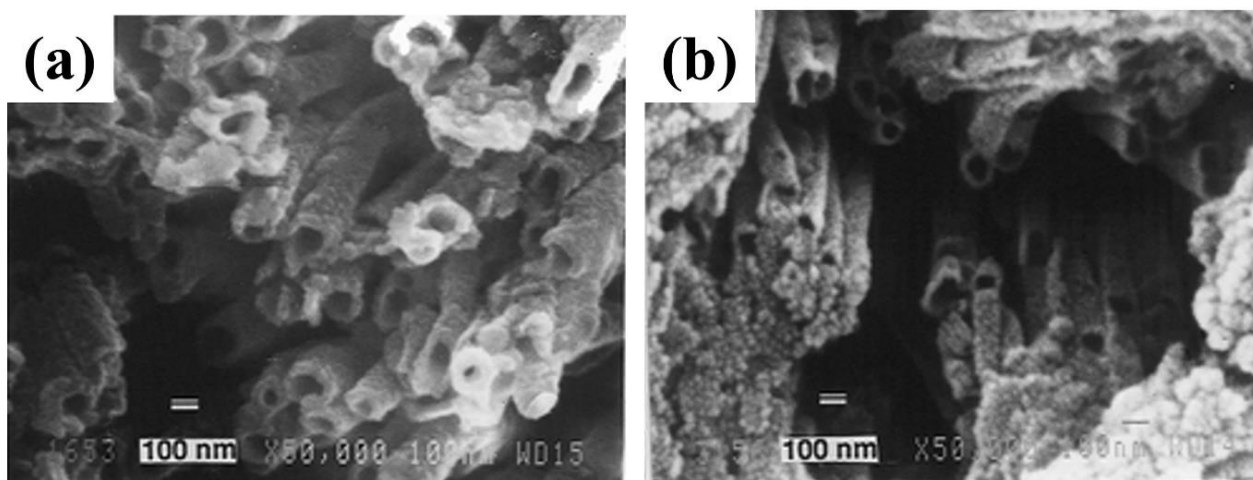
3. NANOTUBOS DE TITANATO

3.1 Evolução dos métodos de sínteses dos nanotubos a base de óxido titânio

Há algum tempo vem sendo discutido na literatura, os mais variados tipos de métodos para o preparo de nanoestruturas como os nanotubos de titanato. Nesse primeiro capítulo desta tese, revisamos brevemente também sobre os métodos de fabricação para sintetizar os nanotubos de titanato a partir do óxido de titânio nas três estruturas cristalinas mais comuns do pó de TiO_2 (anatásio, rutilo e bruquita), podendo gerar diferentes morfologias em dimensões nanométricas como nanotubos de titanato.

Em 1996, a primeira síntese nanotubos à base de TiO_2 foi relatado por Hoyer *et al.*, (1996). O método utilizado pelo autor, conhecido como replicação polimérica, consistia na polimerização com o uso de metil-metacrilato sobre os nanoporos de óxido de alumínio recoberto por um filme de ouro de aproximadamente 100 Å, com a intenção de evitar o fechamento dos poros. A deposição da titânia se dava num molde polimérico e a alumina era removida com solução de hidróxido de sódio, resultando num filme com bastões de polimetilmetacrilato (PMMA) perpendicular à superfície com uma fina camada de ouro entre os bastões. O eletrodo era lavado em uma diluição de HCl e seco em dietilenoglicol a 80 °C por 10 minutos, acetona a 40 °C para dissolver o molde de PMMA, resultando em nanotubos de óxido de titânio amorfo, que necessitava ser tratado a 450 °C por 1 hora para que ocorresse a transição do óxido de titânio amorfo para a fase anatásio. A Figura 2, mostra que os nanotubos formados possuíam diâmetros interno que eram controlados pelo tamanho dos poros do molde, e variavam de 70 – 100 nm e diâmetro de parede variando 30 – 50 nm (Hoyer, 1996).

Figura 2: Nanotubos de óxido de titânio alinhados verticalmente produzidos via replicação polimérica



Fonte: "Reimpresso (adaptado) com permissão de {HOYER, P. FORMAÇÃO OF A TITANIUM DIOXIDE NANOTUBES ARRAY, 1996}. Copyright {2022} American Chemical Society."

Embora essa técnica de replicação polimérica tenha demonstrando-se eficiente para a formação dos nanotubos de óxidos de titânio e que outros grupos de pesquisas tenham continuado os estudos como por exemplo: (Imai *et al.*, 1999) e (Michailowski *et al.*, 2001) até o ano 2002, a técnica de replicação polimérica apresentava uma desvantagem com relação à utilização de templates, possuía um custo muito elevado devido os produtos para a fabricação serem sofisticados e, não podendo ser reutilizáveis uma vez que são destruídos por reação química.

Pouco tempo depois, Zwilling *et al.*, (1999), relataram o método por meio de uma oxidação anódica eletroquímica que foi utilizada pela primeira vez na síntese de uma estrutura porosa de TiO_2 sobre chapas de titânio utilizando como eletrólito uma solução de ácido crômio/ácido fluorídrico. No entanto, esse método foi utilizado para obtenção de nanotubos de TiO_2 e, uma das desvantagens desse método é a utilização de um solvente altamente tóxico como o ácido fluorídrico.

Ainda, com o intuito de sintetizar nanotubos a base de TiO_2 , sem o uso de moldes, como os relatados por Hoyer. Depois de dois, em 1998, Kasuga *et al.*, (1998) propuseram a obtenção de nanotubos de óxido de titânio por meio de tratamento hidrotérmico a partir do uso das misturas dos pós, óxido de titânio e óxido de silício ($\text{TiO}_2 - \text{SiO}_2$), em solução alcalina aquosa de hidróxido de sódio (NaOH), relatando em seu trabalho a obtenção de nanotubos de óxido de titânio e SiO_2 amorfo, em que a remoção do SiO_2 era possível por meio do tratamento químico (Kasuga *et al.*, 1998).

Entretanto, a primeira síntese hidrotérmica de nanotubos de titanato realizada sem direcionadores foi relatada por Kasuga et al. em 1998, quando eles acreditavam se tratar da formação de nanotubos de TiO_2 . O método hidrotérmico consiste na reação entre óxido de titânio precursor tanto na fase anatásio quanto rutilo ambos em solução aquosa de hidróxido de sódio, seguida da lavagem com água e ácido diluído de HCl como relatado em seguida por (Kasuga *et al.*, 1999). Para os autores, tratava-se da quebra das ligações Ti-O-Ti, sendo formadas ligações Ti-O-Na e Ti-OH, que em seguida regeneravam a ligação Ti-O-Ti numa conformação lamelar precursora e, os nanotubos, seriam formados após um tratamento por meio de uma solução aquosa de ácido clorídrico. Nem os próprios autores tinham o conhecimento naquela época de tamanha descoberta, os nanotubos de titanato são nanomateriais diferentes dos nanotubos de óxido de titânio, uma das suas principais diferenças é que os nanotubos de TiO_2 e titanato são que os nanotubos de titanato além de possuir cavidade oca, abertos em ambas as extremidades (Fig. 3), eles têm camadas múltiplas formando tipo um rocambole e possuem a capacidade de troca iônica.

Até agora, três métodos principais foram desenvolvidos e se concretizaram inicialmente para a produção de nanotubos de TiO_2 quanto de titanato, ou seja, via moldes químico, hidrotérmico e anodização eletroquímica.

Figura 3: Imagens por microscopia eletrônica de transmissão mostrando os nanotubos de titanato produzidos por Kasuga.



Fonte: “Reimpresso (adaptado) com permissão de {KASUGA, T.; HIRAMATSU, M.; HOSON, A.; SEKINO, T. FORMAÇÃO OF A TITANIUM OXIDE NANOTUBES, 1998}. Copyright {2022} American Chemical Society”.

De fato, desde a primeira vez da utilização do método hidrotérmico que produziram pela primeira vez nanotubos de titanto (Kasuga *et al.*, 1998), essa metodologia tem sido uma das mais utilizados nos últimos anos devido ser um método eficiente, de fácil uso e baixo custo (Li *et al.*, 2014), recebendo a atenção de muitos pesquisadores (Bavykin *et al.*, 2004; Mechichi, Mhiri e Sayadi, 2006; Peng *et al.*, 2010; Wang, 2002), os quais buscaram entender o mecanismo de formação e estrutura dos nanotubos titanato. Porém, uma desvantagem do método hidrotérmico convencional é o seu longo tempo de reação (de 20 h – 96 h), tempo necessário para que ocorra a completa formação dos nanotubos (Marques, *et al.*, 2015; Ferreira, 2006).

Voltando um pouco mais, precisamente em 1996, (Komarneni *et al.*, 1996) propuseram a utilização do método hidrotérmico assistido por microondas nas sínteses de pós-cerâmicos.

Este método despertou a atenção e interesse na síntese de compostos orgânicos e inorgânicos e no tratamento térmico de muitos materiais no lugar do aquecimento convencional, uma vez, que o um método de aquecimento por microondas é mais rápido no processamento da reação, torna-o mais eficiente em comparação ao método hidrotérmico convencional que necessita de mais tempo para a formação dos nanotubos de titatanato (Oghbaei e Mirzaee, 2010).

O aquecimento rápido induzido pela irradiação por microondas geralmente envolve interações diretas do microondas com os átomos, íons e moléculas do material (Youn *et al.*, 2014). Por outro lado, o processamento híbrido por microondas combina efetivamente o aquecimento direto induzido pelo microondas e o aquecimento indireto de uma fonte de calor, evitando uma temperatura não uniforme entre o interior e o exterior do material (Oghbaei e Mirzaee, 2010). Assim, o uso da irradiação por microondas através do método hidrotérmico possui algumas vantagens quanto à redução do tempo e menores temperaturas de processamento reacional favorecendo o rápido processamento para a formação dos nanotubos, o que o torna com boa viabilidade econômica e amigável do meio ambiente (Hao, Gyawali e Lee, 2016; Manfroi *et al.*, 2014).

Em 2005, foi a primeira vez que Wang *et al.*, (2005), fez a primeira adaptação da irradiação por microondas na síntese hidrotérmica alcalina a partir do pó TiO₂-anatásio proposta por Kasuga *et al.*, 1998. Os autores relataram que o tempo de processamento para a formação dos nanotubos de titanato foi reduzido para 6 horas (Wang *et al.*, 2005).

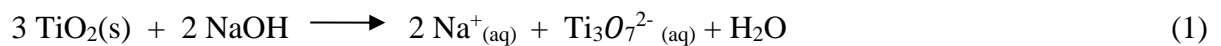
Em meio a tantas suposições, atualmente o mecanismo reacional dos nanotubos a partir do óxido de titânio mais aceito na literatura é discutido a seguir.

3.2 Formação dos nanotubos de titanato

O mecanismo de formação dos nanotubos de titanatos foi bastante discutido e aceito na literatura (Kukovecz *et al.*, 2005; Ou e Lo, 2007). Desta forma, houve um entendimento do

mecanismo reacional dos nanotubos, e foi possível descrever com maior precisão a sua estrutura, morfologia e composição.

Kukovecz *et al.*, (2005), relataram nanomateriais sintetizados pelo método hidrotérmico por diferentes intervalos de tempos, as imagens de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução mostraram que os nanomateriais obtidos após 1, 2 e 3 h processamento reacional, apresentavam-se com formato de pequenos objetos curvados com medindo 10 nm de comprimento, formando uma espécie de espiral. No entanto, o nanomaterial sintetizado por um tempo reacional de 72 h, não mostrava o mesmo formato dos demais, nanoespiral (Kukovecz *et al.*, 2005). Através desta observação, os autores sugeriram que o ataque químico inicial na superfície de titânia formaria um composto que se recristalizaria em nanofolhas de trititanatos ($\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$), que se curvaria formando essas nanoespirais, por dissolução do óxido de titânio precursor da seguinte forma:



Através de cálculos (Bavykin *et al.*, 2006; Bavykin, e Walsh, 2009) compararam a possível vantagem energética durante o processo de encurvamento de múltiplas folhas empilhadas de titanato para a formação de nanotubos e explicaram ainda, que a taxa de cristalização das nanofolhas com diferentes tamanhos em uma mesma pilha, associado a essa diferença uma energia superficial. A diferença entre o tamanho das folhas afeta a taxa de encurvamento, como é mostrado na Figura 4, o desequilíbrio na largura da camada Δx , cria uma inflexão a fim de diminuir o excesso de energia de superfície em (a). Os autores criaram o seguinte esquema para explicar cinética e termodinâmica da formação dos nanotubos de titanato:



Durante o deslocamento simultâneo de camadas e a inflexão das nanofolhas, o ganho em energia de superfície pode ser suficiente para compensar as tensões mecânicas e promover a curvatura do material formando os nanotubos. Na ausência de fatores que estabilizam a forma flexionada das nanofolhas, as mesmas devem regressar a forma planar.

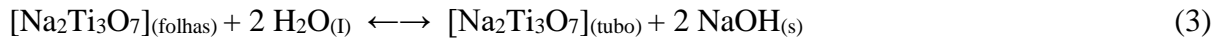
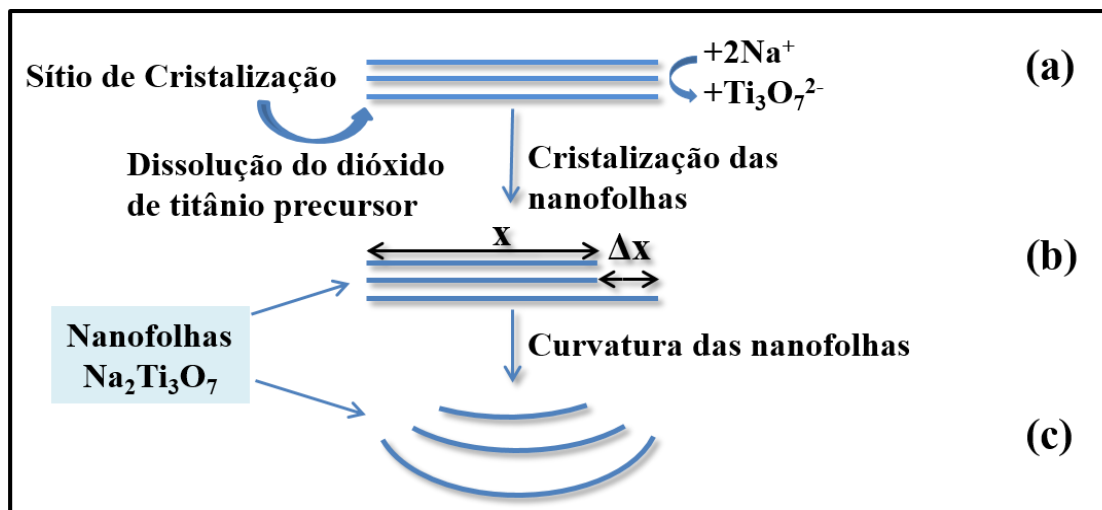


Figura 4: Formação de nanoestruturas tubulares. (a) Empilhamento de nanofolhas de titanato, (b) empilhamento com uma nanofolha maior que as demais, (c) nanofolhas curvadas para diminuir a energia do sistema.



Fonte: Adaptada de (Bavykin, e Walsh, 2009).

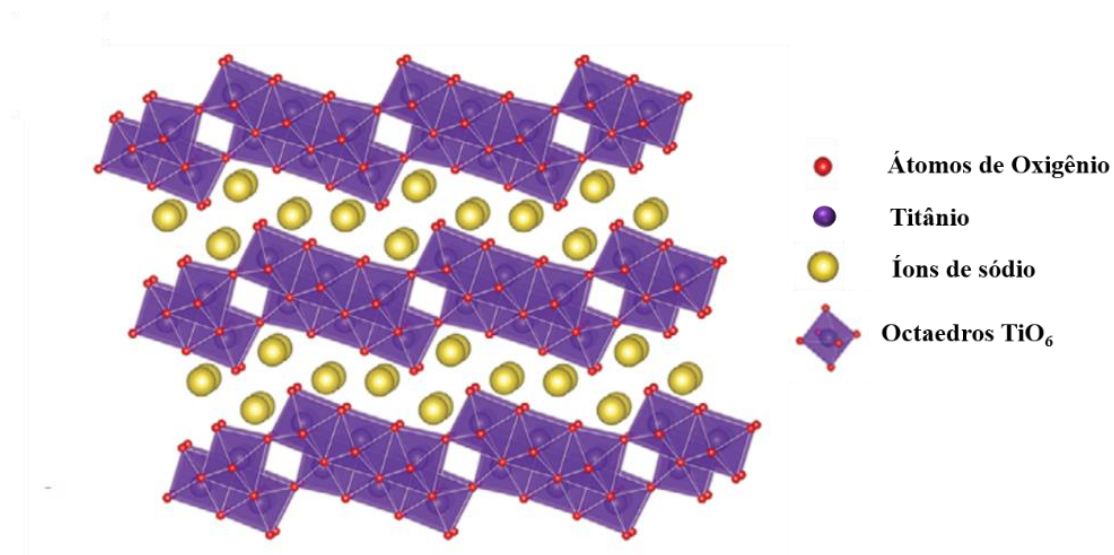
3.3 Estrutura, morfologia e composição dos nanotubos de titanato

Os nanotubos de titanato é uma nanoestrutura unidimensional (1D) com morfologia nanotubular e possui uma estrutura de paredes isoestrutural ao titanato de sódio lamelar do tipo $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$, formados por unidades de $\text{Ti}_3\text{O}_7^{2-}$. Nessa estrutura os octaedros de titânio e oxigênio (TiO_6) estão ligados pelas arestas ao longo da direção $[010]$, formando camadas em forma de zigue-zague e, os íons de sódio ocupam a região interlamelar compensando as cargas negativas

(Ferreira, 2006; Viana, *et al.*, 2011), conforme mostrado na Figura 5, o esquema da estrutura dos nanotubos de trititanato.

Desta forma, os titanato de metais alcalinos têm composição estrutural que melhor descrevem os nanotubos de titanato de $\text{Na}_{2-x}\text{H}_x\text{Ti}_3\text{O}_7 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, onde x pode variar de 0 a 2, dependendo das condições de lavagem, e n representa a quantidade de água estrutural existente na amostra (Ferreira, 2006).

Figura 5: Esquema da estrutura dos nanotubos de trititanato de sódio, ($\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$) na forma de poliedros. Nas cores: roxo, estrutura octaédrica de titânio; vermelho, átomos de oxigênio e amarelo, íons de sódio (Na^+).

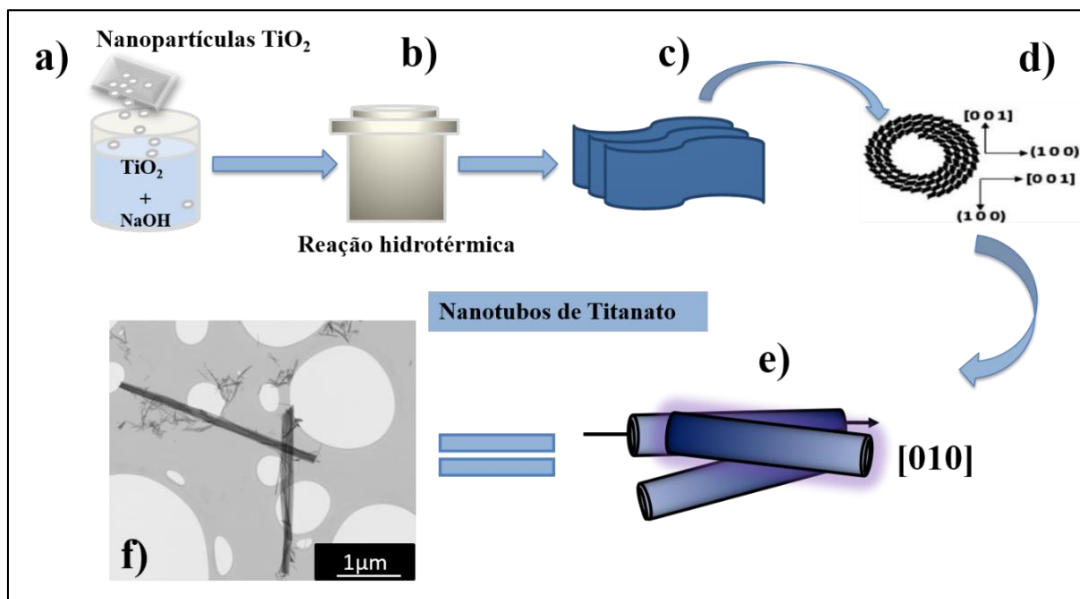


Fonte: Adaptado de (Li, *et al.*, 2020)

A Figura 6, apresenta um esquema sobre as principais etapas para a obtenção dos nanotubos de titanato pelo método hidrotérmico. A formação dos TiNT, ocorre através do uso de nanopartículas em pó de TiO_2 em uma das fases do precursor (a), e por meio do tratamento hidrotérmico alcalino em solução de hidróxido de sódio (b), as ligações Ti-O-Ti da estrutura do óxido de titânio precursor é rompida nos pontos entre os octaedros TiO_6 para se religarem na direção preferencial $[100]$ e lateralmente na direção $[001]$, resultando na formação de

nanofolhas, que ocorre devido a delaminação de unidade de titanato formado em duas dimensões (c), (Bavykin, Friedrich e Walsh, 2006), subsequentemente ocorre a efetiva formação nanotubos pelo enrolamento de uma camada, propiciando um formato tipo rocambole (d), em seguida uma das camadas de titanato enrola-se várias vezes em torno do seu eixo preferencial em geometria espiral em torno do eixo [010], os íons de Na^+ são mantidos entre as paredes do nanotubos de acordo com o mecanismo de formação para os nanotubos de titanato (d), proposto por (Bem *et al.*, 2012) como visto na Figura 6 a – d.

Figura 6: (a – d) Formação dos nanotubos obtidos a partir do tratamento hidrotérmico e (f) imagem por microscopia eletrônica de varredura mostrando a morfologia dos nanotubos de titanato.

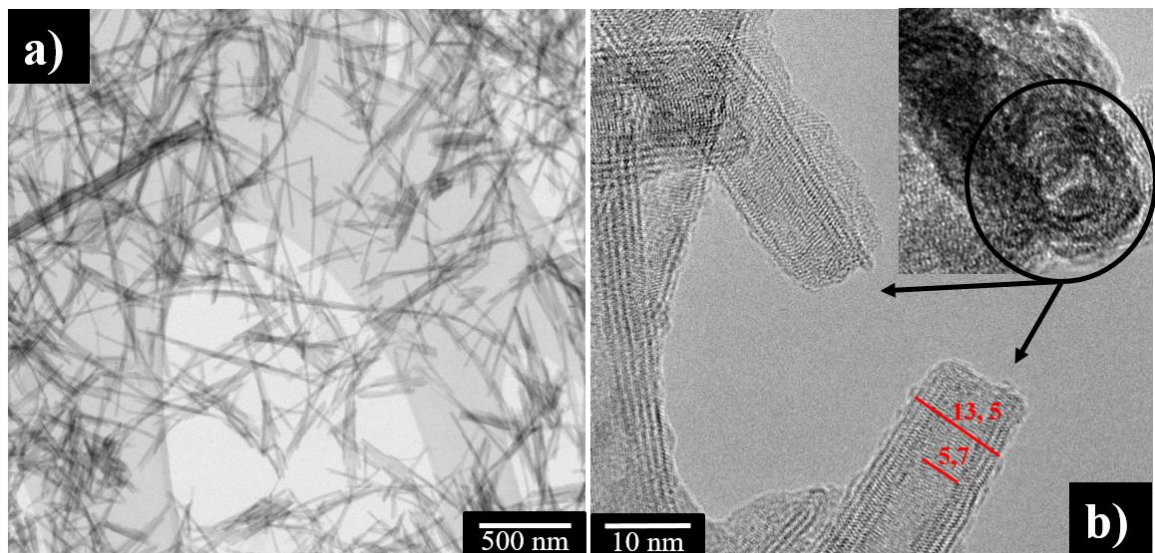


Fonte: Elaborada pela autora.

Ainda sobre os nanotubos de titanatos produzidos pelo tratamento hidrotérmico alcalino de TiO_2 , estes apresentam características morfológicas como: cavidade oca (abertos em ambas as extremidades), camadas múltiplas aproximadamente 4, em que cada camada consiste em compartilhar arestas dos octaedros de TiO_6 dando origem a uma estrutura em forma de ziguezague (Ferreira, 2006). A distância entre estas camadas é de aproximadamente $0,86\text{ nm}$ (Gusmão, *et al.*, 2019). O seu diâmetro interno tende a ser constante ao longo do seu

comprimento, da ordem de 4 – 8 nm e o diâmetro externo seria da ordem de 8 – 15 nm. (Liu *et al.*, 2014). As características morfológicas dos nanotubos são ilustradas nas imagens de microscopia eletrônica de transmissão selecionada na Figura 7. Com relação a sua área superficial específica, esta seria intensamente superior à do seu óxido precursor, a qual pode variar entre 200 a 300 m. g⁻¹, dependendo do tipo de secagem e a eficácia de lavagens para a remoção dos íons sódios não adsorvidos (Ferreira, 2006).

Figura 7: Imagens MEV e MET de alta resolução dos nanotubos de titanato mostrando: a) NaTiNT em aglomerados, b) Distância entre camadas NaTiNT, diâmetros interno e externo (linhas vermelhas na imagem direita) e na imagem insertada mostrando a seção transversal dos TiNTs em forma de scroll.



Fonte: a) Elaborada pela autora b) adaptada de (Gusmão *et al.*, 2020)

3.4 Nano-heteroestrutura titanato-anatásio

A combinação de duas ou mais nanoestruturas semicondutoras com diferentes intervalos de banda, possibilita a geração de novos materiais, formação de uma nano-heteroestrutura funcional que tem as propriedades personalizadas em que as partes são interconectadas servindo como heterojunções com a tendência de melhorar o resultado de separação de portadores de

carga fotogerada devido à sinergia da co-presença das duas nanoestruturas diferentes. Além disso, possuem a capacidade de aumentar a eficiência na fotodegradação por apresentar distintas propriedades estruturais e eletrônicas, como a energia de *band gap* e a área de superfície (Chen *et al.*, 2015; Dongsheng *et al.*, 2012; Doong e Tsai, 2015; Gusmão, *et al.*, 2019).

Nesta linha, estudos de relação estrutura-propriedade levou os cientistas não apenas a aplicar os materiais em vários campos da ciência, mas também a compreender o mecanismo básico da transformação de fase entre as fases cristalinas, como por exemplo: As titânias e titanatos, que dão origem a uma nano-heteroestrutura de trititanato/anatásio que tem sido recentemente relatado na literatura como nanotubos de titanato decorados com nanocristais de anatásio (TiNT@AnNP) (Gusmão, *et al.*, 2019; Ohno *et al.*, 2003; Ohtani *et al.*, 2010; Sun *et al.*, 2015; Wang e Jung, 2019).

Na literatura, são relatados três principais métodos de síntese para a produção desse tipo nano-heteroestrutura, (titanato decorados com nanocristais de anatásio). O primeiro e o segundo método de síntese em duas etapas e o terceiro em única etapa de síntese para obter TiNT@AnNP. A seguir, abordaremos com mais detalhes cada um:

O primeiro método de síntese, os TiNTs são sintetizados pelo método hidrotérmico alcalino, seguido por tratamento térmico controlado, ocasionando uma desidratação em duas etapas, sendo a primeira etapa nas camadas, levando a uma diminuição da distância entre camadas, e a segunda etapa resultando em destruição parcial dos nanotubos, formando partículas de anatásio em nanotubos de titanato a 350 – 400 °C (Zhang *et al.*, 2007).

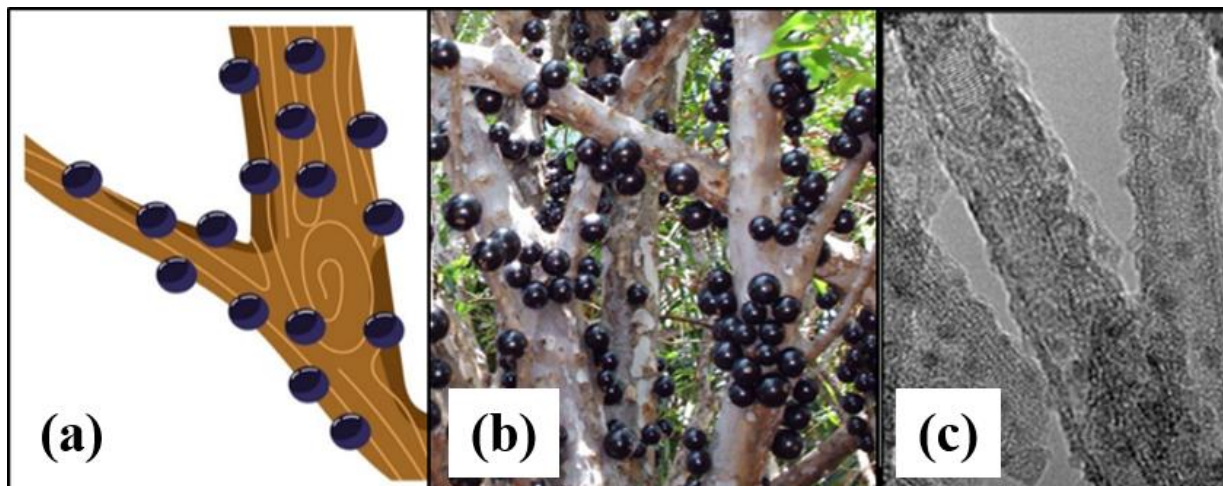
O segundo método síntese, os TiNTs são sintetizados também pelo método hidrotérmico alcalino, seguido por tratamento ácido pós-síntese. Nesse tratamento os TiNT de sódio foram adicionados à 100 mL de solução de HCl 0,1 M por um tempo de 2 horas, filtrados e lavados com 500 mL de água deionizada e secos a 120 °C por 6 horas, obtendo assim,

nanotubos de titanato protonados (H-TiNT). Posteriormente, os TiNT sintetizados são submetidos ao procedimento de transição de fase adicional relatado por Zhu *et al.*, (2005) em que este tratamento consiste na preparação de uma dispersão de 1,5 g de nanotubos de titanato em 150 mL a uma concentração de 0,05 M de uma solução aquosa de HNO₃, mantendo a 70 °C durante 48 h sobre agitação magnética (Zhu *et al.*, 2005). Ao final do tratamento, o produto sólido obtido é filtrado à vácuo, lavado várias vezes com água deionizada e seco a 120 °C por 6 h (Sandoval, Zanella e Klimova, 2017; Zhu *et al.*, 2004).

Embora, já existisse trabalhos que relatasse sobre nano-heteroestruturas como o de Cheng e colaboradores, essas eram obtidas em duas etapas de sínteses. Os autores produziram TiNT com a superfície decorada com nanocristais de anatásio unidimensional, comparando-os a semelhança dos nanotubos ao tronco de uma árvore e as partículas de TiO₂-anatásio a fruta jabuticaba como ilustrado na (Figura 8 (a – b)), (Cheng *et al.*, 2019).

Por outro lado, no que diz respeito a síntese em única etapa dessas nano-heteroestrutura, nada tinha sido apresentado na literatura até o ano de 2019, quando relatamos pela primeira vez uma nano-heteroestrutura composta por nanotubos de titanato decorados com nanocristais de anatásio (TiNT@AnNP) semelhantes também ao troco de uma árvore (nanotubos) e partículas de anatásio com diâmetro médio de 3, 3 nm ancoradas na superfície dos nanotubos (fruta jabuticaba), mostradas na (Figura 8 c), obtida em única etapa de síntese utilizando irradiação por microondas incorporado ao método hidrotérmico alcalino (Gusmão, *et al.*, 2019). Ainda, mostrarmos o grande leque de possibilidades inovadoras sobre essas nano-heteroestruturas, possibilidades de modificações e seu desempenho quando aplicados na fotocatalise (degradação de corante, produção de hidrogênio) e aplicações biológicas (Gusmão, *et al.*, 2019; Marques *et al.*, 2019; Sales *et al.*, 2020).

Figura 8: (a – b) Imagens ilustrativas da árvore de jabuticaba: tronco e fruta, (c) Imagem por MET de nanotubos de titanato decorado com nanopartículas de anatase (TiNT@AnNP), mostrando semelhança.



Fonte: Elaborada pela autora.

O terceiro método de síntese, relatada por Gusmão *et al.*, (2019), utilizaram o método hidrotérmico assistido por irradiação por microondas. Foram utilizados 3,0 g de TiO_2 na fase anatásio dispersos em 90 mL de uma solução de NaOH a uma concentração de 10 mol L^{-1} , submetidos a irradiação por microondas doméstico adaptado para síntese (modelo Panasonic – 2, 45 MHz, potência máxima de 700 W) a $140 \text{ }^\circ\text{C}$ por 3 horas de processamento hidrotérmico, o produto sólido obtido lavado com água deionizada até obter $\text{pH} \approx 10$ e, seco à vácuo por 24 horas (Gusmão, *et al.*, 2019).

3.5 Troca iônica em nanotubos de titanato

Devido à estrutura com paredes lamelares iônica, os nanotubos de titanato tornam-se interessante para os processos de troca iônica, uma vez submetidos a reações com condições de ácidos fracos ou por soluções com outros cátions, o cátion de sódio presente na parede dos nanotubos podem ser substituídos completamente ou parcialmente pelo próton ou cátions em solução. A diferença entre as duas estruturas, nanotubos de titanato protonado e de sódio é a

posição do próton de H^+ que se encontram adsorvidos na lamela do titanato enquanto o cátion de Na^+ encontram-se livre entre as paredes (Ferreira e Monteiro, 2013).

Os nanotubos de titanato de sódio e/ou modificados ionicamente vêm sendo explorado nos processos fotocatalíticos que geralmente apresentam um melhor desempenho da atividade fotocatalítica devido a sua alta área de superfície específica de 170 à 300 $m^2 g^{-1}$ (Gusmão, *et al.*, 2019), adicionalmente a troca iônica com diferentes cátions metálicos, terras raras, entre outros, levando a diminuição da energia de banda de *gap* melhorando a sua atividade óptica na região do visível (Bavykin *et al.*, 2006; Bavykin, e Walsh, 2009; Marques *et al.*, 2017). Nas amostras trocadas nota-se geralmente uma discreta alteração nas distâncias interlamelares em função da troca iônica com cátions -tri, -treta e -pentavalente menores em comparação aos TiNTs trocados com cátions mono e divalente (Zaki e Lee, 2019).

3.6 Método de troca iônica e deposição de nanopartículas nos nanotubos de titanato

No contexto dos nanotubos de titanato, estes podem ser funcionalizados através da troca iônica de cátion tanto entre as paredes quanto em sua superfície externa. Para que a reação de troca iônica ocorra bem é importante escolher os precursores adequados para tornar as interações eletrostáticas mais eficientes. Os precursores adequados necessitam ser espécies caracterizadas por uma forte afinidade com os nanotubos, como os cátions metálicos de transição. Assim, existe duas abordagens diferentes para a realização das reações de troca iônica:

1. Pela adição do cátion de interesse diretamente à mistura reacional no processo de síntese hidrotérmica em meio básico (Xu *et al.*, 2006), permitindo com que os átomos do catalisador sejam incorporados na estrutura cristalina dos nanotubos, entretanto, a dispersão e a carga do catalisador não são facilmente controladas;

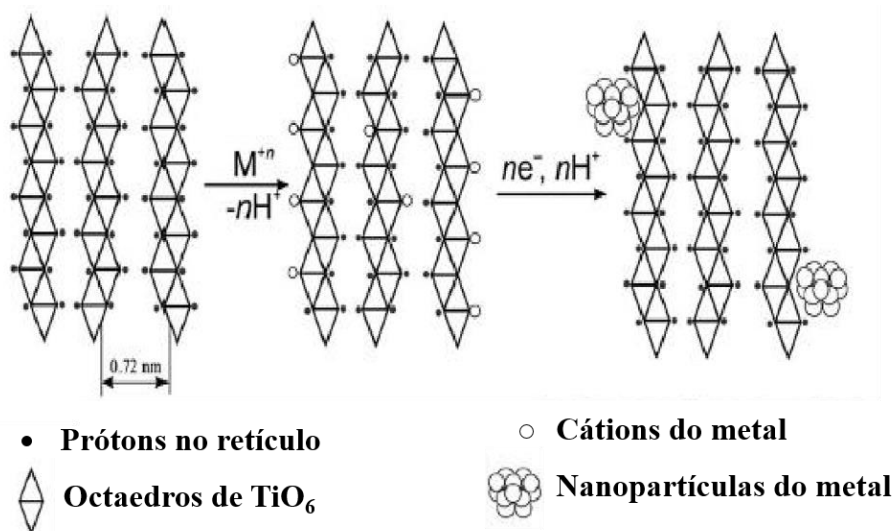
2. Por meio do pós-tratamento do NaTiNTs com a solução precursora de interesse ((Bavykin, e Walsh, 2009), sendo esse o mais utilizado nas modificações dos TiNTs, por se mostrar mais eficaz devido a facilidade de troca do cátion presente nas lamelas das estruturas nanotubulares com diferentes íons metálicos (Viana, *et al.*, 2011), terras raras (Marques *et al.*, 2017) entre outros, além de permitindo uma distribuição homogênea de íons e conservação da morfologia dos nanotubos.

A segunda abordagem para a reação de troca iônica e funcionalização dos TiNTs com metal/óxido metálico foi relatado por (Bavykin, e Walsh, 2009), e ocorre da seguinte forma:

O processo de troca iônica dos NaTiNTs pode também ser utilizado na deposição de nanopartículas de diferentes naturezas dispersas em sua superfície. Os NaTiNTs são suspensos no meio contendo íons que participam efetivamente da reação, permitindo uma distribuição atômica uniforme na superfície dos nanotubos por adsorção (as nanopartículas se aderem à superfície dos TiNTs), e entre as camadas dos titanato por difusão (os nanotubos possuem paredes caracterizadas por uma estrutura do tipo zigue-zague). Durante essa etapa, o precursor catiônico das nanopartículas na forma M^{n+} é trocado ionicamente pelos prótons e/ou sódio dos nanotubos de titanato, que pode ocupar ambos na superfície côncava e convexa dos nanotubos de titanato, assim como nos espaços entre as paredes dos nanotubos. Já o crescimento das nanopartículas sob a superfície dos nanotubos, ocorre através da utilização de uma reação química (precipitação e/ou redução) entre o cátion inserido e os sais adicionados à solução. Durante este processo, ocorre a difusão do cátion entre as paredes para a superfície dos nanotubos onde reage com produtos químicos adicionados a solução para formando nanopartículas que decoram à superfície do nanotubos (Bavykin, e Walsh, 2009) como mostrado na (Figura 9), o processo de troca iônica nos nanotubos de titanato.

Assim, essa segunda abordagem de troca iônica, pode levar a formação de um sistema híbrido como os descritos por (Viana *et al.*, 2009), em que relataram a síntese de nanotubos de titanato trocados com íons de cério que além de serem intercalados com com Ce^{4+} nas paredes dos nanotubos, houve também a formação de nanopartículas de óxido de cério (CeO_2), decorando a superfície externa dos nanotubos tais observações, mostrados pelas análises morfológicas por MET.

Figura 9: Processo de troca de cátions com próton na parede dos nanotubos, seguido de nanopartículas na superfície externa dos nanotubos de titanato.



Fonte: Adaptado de Bavykin & Walsh (2009).

A seguir citam-se alguns trabalhos que reportam sobre a capacidade de troca iônica das nanoestruturas de titanato que após serem trocados ionicamente, apresentaram propriedades interessantes e potencial de aplicações principalmente na área ambiental:

Sun & Li, (2003) investigaram pela primeira vez a capacidade de troca de íons de TNTs com metais de transição (Zn^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mo^{2+} , Ag^+ e Cd^{2+}), mostrando a facilidade da reação, mantendo a morfologia original dos nanotubos com homogênea distribuição de íons, com potencial para área ambiental, processo catalítico.

Santos *et al.*, (2013), relataram o sucesso da troca iônica dos íons Na^+ presentes nas lamelas dos nanotubos de titanato modificados por quatro cátions diferentes, dois terras raras (Ce^{4+} e La^{3+}) e dois metais de transição externa (Co^{2+} e Cu^{2+}), verificou-se através das caracterizações estruturais que a reação de troca iônica favoreceu a formação de nanopartículas de CuO e CeO_2 na superfície dos nanotubos de titanato nas amostras CeTiNT e CuTiNT (Santos, *et al.*, 2013).

Marques *et al.* (2015) sintetizaram nanotubos de titanato trocados ionicamente com íons de cério (Ce^{4+}) utilizando diferentes concentrações e explicaram o crescimento de nanopartículas de óxido de cério (CeO_2), com tamanho de 3 nm, produzidos por reações de redução em solução (Marques, *et al.*, 2015).

Outro trabalho de Marques *et al.*, (2019), relataram um estudo sobre nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de ouro com tamanho médio $\sim 9,7$ nm produzido por meio de uma solução aquosa de ácido ascórbico em agitação intensa. Os autores direcionaram esse nanotubos de titanato decorados com ouro (AuHTiNT) com eficiência como fotocatalisador para a produção de hidrogênio a partir de glicerol um agente de sacrifício (Marques *et al.*, 2019).

Os nanotubos de titanato de sódio proposto por (Zaki e Lee, 2019) foram trocados ionicamente por cátions de diferentes valências, (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , K^+ , Cr^{3+} , Ce^{3+} , Ce^{4+} , Mo^{5+} e La^{3+}), e relacionaram os efeitos das valências dos cátions na capacidade de adsorção de um corante catiônico, azul de metileno e nas propriedades ópticas dos nanotubos trocados ionicamente.

3.7 Nanotubos de titanato trocados com íons de ferro: formação e caracterização de nanopartículas de ferro

A preparação de nanotubos magnéticos abre novos caminhos na nanotecnologia como consequência de suas múltiplas propriedades incorporadas a um único nanomaterial. Em nosso estudo sobre nanotubos de titanato trocados com íons de Ferro, revelou pela primeira vez, que ambas as nano-heteroestruturas exibem curvas de magnetização que confirmaram o comportamento ferromagnético. Esses comportamento magnético para ambas nano-heteroestruturas dão acesso ao efeito da troca iônica nos ajustes das propriedades das nano-heteroestruturas para trabalhos futuros (Gusmão *et al.*, 2020).

Já no trabalho proposto por Morgado *et al.*, (2011) relataram pela primeira vez o comportamento de nanoestruturas de trititanato de sódio trocado com íons de ferro em diferentes concentrações de sais de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$. A troca com íons de Fe^{3+} , induziu mudanças nas propriedades estruturais e ópticas das nanoestruturas, indicando espécies em menores estados de oxidação Fe^{2+} , com nanocristais presentes na superfície e também intercalado nas camadas da nanoestrutura de trititanato (Morgado *et al.*, 2011).

Harsha *et al.*, (2015) produziram nanotubos de titanato com nanopartículas de $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$. Os autores mostraram a capacidade de adsorção do corante azul de metileno para os compósitos formados de 125 mg. g^{-1} em comparação aos nanotubos de titanato de $62,5 \text{ mg. g}^{-1}$ (Harsha *et al.*, 2015).

Movidos por esta problematização, Marc *et al.*, (2018) utilizaram os nanotubos de titanato com superfície externa decorada com nanopartículas de Fe_3O_4 para adsorção do corante azul de metileno que mostrou capacidade de adsorção de 95 mg. g^{-1} . No entanto, os autores relataram que as nanopartículas possuía tamanho $\sim 2 \text{ nm}$, ou seja, elas apresentam uma baixa

magnetização de saturação e para promover a separação desses nanocompósitos do meio aquoso seria necessário aplicar um campo magnético externo de grande magnitude (Marć *et al.*, 2018).

No trabalho de Zaki *et al.*, (2019), sintetizaram e caracterização nanotubos de titanato ($\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$) dopados com Fe/Co, mostraram que a magnetização aumentou com a dopagem com Fe, enquanto a dopagem com Co aumentou a coercividade. Esse comportamento era esperado pelo caráter magnético do Fe e pela anisotropia magnetocristalina positiva do Co. Os autores afirmam que esses resultados dão acesso ao efeito de dopagem dos íons metálicos utilizados com perspectiva no ajuste das propriedades magnéticas dos nanotubos de $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ (Zaki *et al.*, 2019).

3.8 Aplicações biológicas dos nanotubos de titanato

Recentemente, vários estudos envolvendo nanotubos de titanato modificados são reportados na literatura (Sallem *et al.*, 2017), isto, se deve a sua forma, pois foi demonstrado que os nanomateriais tubulares possuem maior internalização pelas células do que seus equivalentes esféricos (Barua *et al.*, 2013), além disso, possui propriedades excelentes para a aplicação neste segmento, como biocompatibilidade (Sruthi *et al.*, 2018), sendo usado como um vetor de moléculas e biomoléculas (Sallem *et al.*, 2017) e no tratamento de doenças complexas como câncer (Mirjolet *et al.*, 2017). O interesse em utilizar nanotubos de titanato para nanomedicina é bastante recente e a literatura sobre este tema está crescendo rapidamente, a seguir algumas das aplicações dos nanotubos de titanato direcionados a área biomédica serão expostas:

Sallem *et al.*, (2017), propuseram pela primeira vez o uso dos TiNTs sintetizados pelo método hidrotémico revestido com quitosana como um sistema para liberação de fármacos. Os autores utilizaram a quitosana devido a sua capacidade de melhorar a biocompatibilidade dos TiNTs. A funcionalização teve duas abordagens: (i) Por ligação covalente usando duas

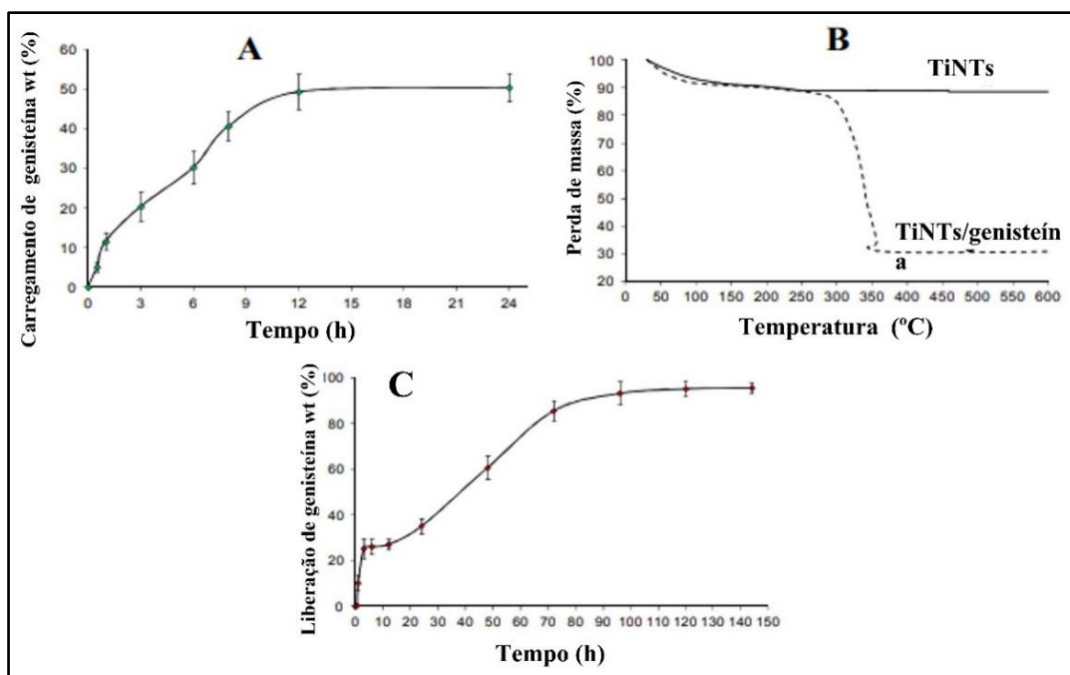
moléculas diferentes: aminopropiltriétoxissilano (APTES) e glutaraldeído e a (ii) Por interações eletrostáticas entre quitosana e TiNTs. Os dois nanohíbridos fornecidos pelos autores indicam que o enxerto com quitosana aumenta a estabilidade coloidal dos nanohíbridos. Os testes de citotoxicidade em células de carcinoma humano, hepatocelular (HepG2), mostraram baixa citotoxicidade para ambos nanohíbridos com as diferentes abordagens de funcionalização com quitosana (Sallem *et al.*, 2017).

Outro estudo, enfatizando que os TiNTs são biocompatíveis e possuem significativas respostas para a capacidade de entrega de fármaco foram apresentados por Baati *et al.*, (2016). Os autores, utilizaram TiNTs carregados com genisteína, um flavonóide biologicamente ativo com potencial terapêutico que ajuda a proteger contra as células do câncer, incluído o glioblastoma. Previamente ao encapsulamento dos TiNTs com genisteína, eles foram desidratados à 100 °C por 12 horas para remover o solvente residual dos poros. O carregamento dos TiNTs com genisteína ocorreu suspendendo o pó de TiNT moído (5 mg/mL), em uma solução de genisteína de etanol (2, 5 mg/mL) à temperatura ambiente sob agitação magnética por 24 horas. A cinética de carregamento do fármaco nos TiNTs foi estudada em diferentes tempos pela determinação da concentração de genisteína no sobrenadante após centrifugação da amostra como mostra a Figura 10. A liberação de genisteína foi realizada embebendo os TiNTs/fármaco em pó numa solução tampão a 37 °C sob diferentes tempos de incubação em agitação contínua. O valor da genisteína encapsulada foi quantificada por TGA e HPLC.

Esse estudo, ressalta que a morfologia tubular dos TiNTs com paredes múltiplas é um dos requisitos importantes como material para promover alta carga do fármaco. Os resultados indicaram uma eficiência com cerca de 25 % de liberação da genisteína até 3h, seguido por um aumento linear até atingir 80 % ao final de 72 h (Figura 10), os autores atribuem este resultado à alta área superficial dos TiNTs, gerando uma maior absorção das células e liberação

controlada do fármaco nas células de glioblastoma, o que resulta numa melhor eficiência na atividade antitumoral (Baati *et al.*, 2016).

Figura 10: (A) Cinética de encapsulamento de genisteína em TiNTs, (B) TGA de TiNTs e TiNTs/Genisteína e (C) Liberação do fármaco em condições fisiológicas simulado.

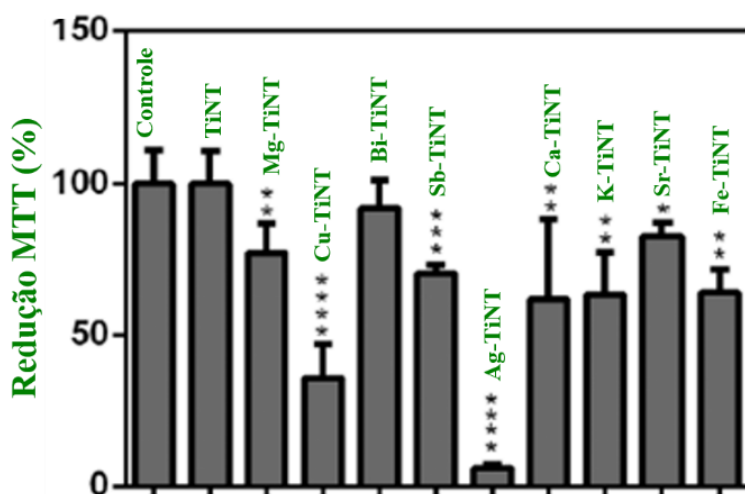


Fonte: Adaptado de Baati *et al.*, (2016)

Rónavári *et al.*, (2016), reportaram um estudo de TiNTs protonados obtidos pelo método hidrotérmico posteriormente, submetidos a reações de trocas iônica com diferentes cátions (Ag^+ , Mg^+ , Bi^+ , Sb^+ , Ca^+ , K^+ , Sr^+ , Fe^+ , Cu^+), com o intuito de elucidar o impacto das modificações dos nanotubos e repostas para as atividades biológicas: antibacteriana, antifúngica e antiviral. As trocas iônicas com todos os cátions foram realizadas com sucesso. Os autores investigaram também o efeito da toxicidade dos nanotubos modificados em células do tipo cancro do colo do útero humanas (HeLa). O ensaio da atividade mitocondrial MTT foi realizado para medir a viabilidade celular. 10^4 células/poço foram semeadas em placas de 96 poços contendo TiNT e TiNTs trocados ionicamente em concentrações de 5 mg/mL. Após 24 horas as células foram lavadas com PBS e incubadas em meio de cultura contendo 0, 5 mg/mL de

reagente MTT por 1 hora à 37 °C. O Bi/TiNT não apresentou morte celular, enquanto que Ag/TiNT resultou em total morte celular, Cu/TiNT apresentou 65% de mortalidade das células HeLa. Os TiNTs trocados com Mg, Sb, Ca, K, Sr e Fe tiveram uma moderada viabilidade celular com cerca de 20 % - 40 % (Figura 11).

Figura 10: Viabilidade em linhagem celular (HeLa) em contato com TiNT e TiNTs modificados com diferentes íons.



Fonte: Adaptado de (Rónavári et al., 2016).

Já, com relação aos resultados antibacteriano e antifúngico, os nanotubos com íons de Ag^+ foi o que apresentou melhores eficiência contra todas as espécies microbianas analisadas, porém foram ineficazes em vírus (Rónavári *et al.*, 2016).

Beke, *et al.*, (2014), propuseram o desenvolvimento de um *scaffold*, formando um compósito bioativo composto de um fotopolímero biodegradável e TiNTs. Os autores utilizaram os compósitos em experimentos *in vitro* com cultura de células de fibroblastos de camundongos. Observaram que após 24 h de incubação, houve uma maior densidade celular nos *scaffolds* revestidos com TiNTs, ou seja, ocorreu interação celular com a superfície dos TiNTs em comparação com o grupo controle. Além da adesão celular, os autores investigaram a proliferação celular após 7 dias de cultura que indicaram que as células crescem, proliferam

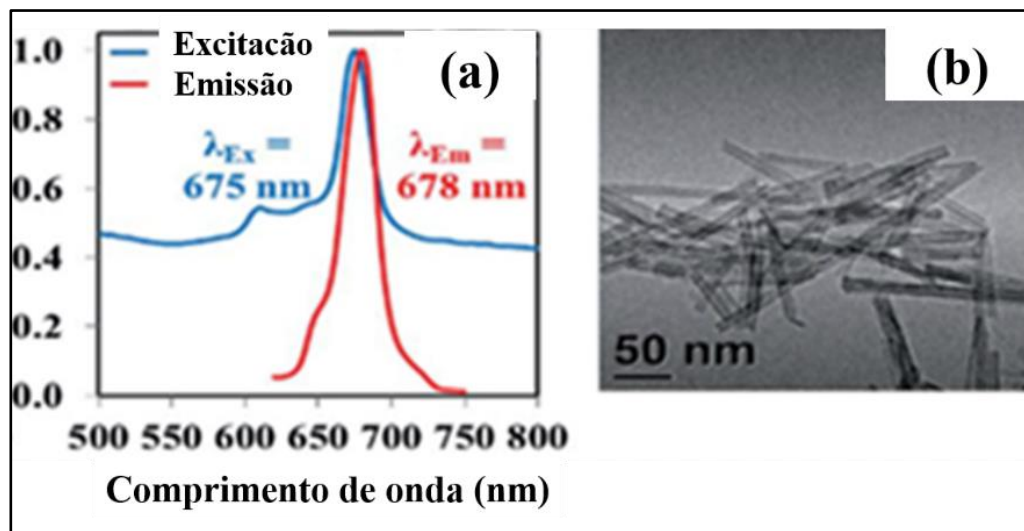
e formam interconexões. O que os tornam promissores para a engenharia de tecido já que houve a biointeração entre os *scaffolds* e as células (Beke *et al.*, 2014).

Sruthi *et al.* (2018), reportaram o uso de TiNTs obtidos pelo método hidrotérmico funcionalizados com APTES que fornece a superfície dos TiNTs grupos de amina, formando nanohíbridos TiNTs-APTES. Os autores realizaram aplicação *in vitro* com o intuito de verificar a eficiência dos nanohíbridos como nanocarregador e liberador de fármaco em células BV-2 microgliais (células presentes no cérebro, responsáveis pela imunidade e pode estar ativa em doenças do sistema nervoso central). Os resultados mostraram que houve biointeração do TiNTs-APTES com as células com e sem amilorida, um fármaco inibidor da endocitose, processo em que as células absorvem os nanohíbridos através da membrana celular. Além disso, os resultados apontaram que não houve proliferação das células microglial BV-2 (Sruthi *et al.*, 2018).

Paris *et al.*, (2015) apontaram que sondas ópticas baseadas em fluorescência para imagiologia médica é de grande interesse na medicina de imagens. No entanto, imagens óptica *in vivo* pode causar a absorção de vários tecidos e componentes sanguíneos o que restringe o uso dos convencionais fluoróforos derivados de fluoresceína ou rodamina (que são materiais com certo grau de citotoxicidade) e propõe como alternativa os titanato que não possui citotoxicidade e é fotoativo (Paris *et al.*, 2015).

Com essa abordagem, os autores realizaram um estudo para funcionalizar os TiNTs com ftalocianina para imagens óticas *in vivo* pela capacidade de absorver na região entre 650 - 800 nm (região onde ocorre a maior penetração da luz nos tecidos). Os autores confirmaram que foi possível a funcionalização dos TiNTs com a ftalocianina que emitiu fluorescência em torno de 680 nm mostrado na (Figura 11), que são compatíveis à emissão de fluorescência da ftalocianina de zinco, os resultados são propícios e promissores para imagens óticas *in vivo*.

Figura 11: (a) Estudos de fluorescência com emissão 678 nm e (b) Nanohíbridos conjugado em aglomerados.

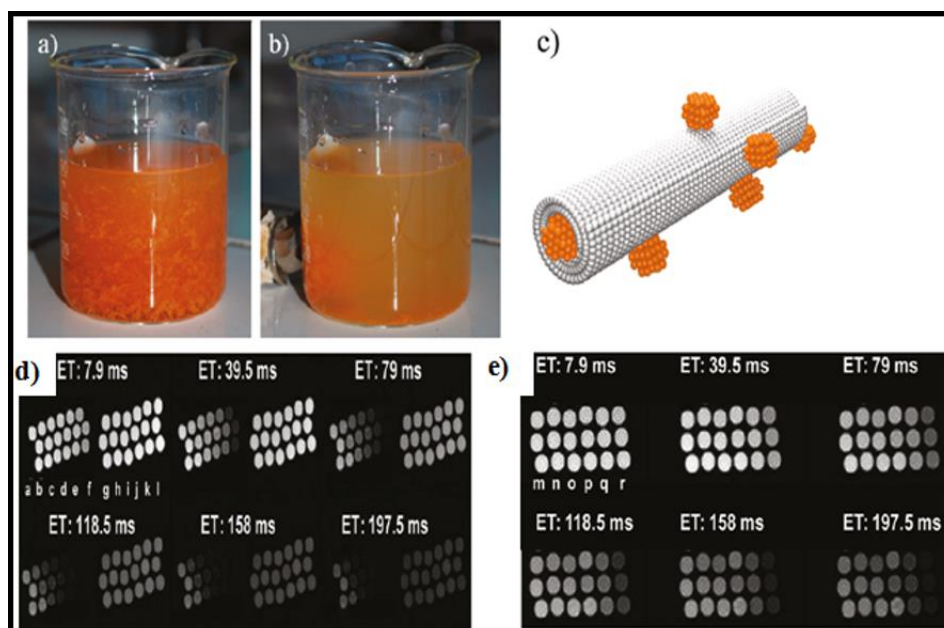


Fonte: Adaptado de (Paris et al., 2015)

Biossensores sensibilizado por ensina (ECL), baseados no sistema quimioluminescência, são usados na produção de luz para detecção do reconhecimento biológico, com respostas muito aprimorada as reações enzimáticas, imunoenaios ou DNA com o interesse no campo da biossensibilização (Huan *et al.*, 2015). Com essa perspectiva, Dai *et al.*, (2010), propuseram pela primeira vez um biossensor ECL biocompatível baseado em nanotubos de titanato/enzima/filme composto de quitosana foram utilizados para detectar uma enzima, (colina oxidase – ChOx, luminol, que está presente também na dieta de quem consome leite, aveia, laranja, entre outros). Os resultados mostraram que a imobilização da enzima - ChOx, pode ser detectada pelo sistema sensível de luminol ECL através do biossensor. Os autores afirmam através das respostas positivas que os testes têm 95 % de confiabilidade. O uso dos TiNTs proporcionou não apenas um micro-ambiente biocompatível para as enzimas imobilizadas, mas também excelente estabilidade e longa vida útil do biossensor ECL (Dai *et al.*, 2010).

Papa *et al.*, (2011), relataram pela primeira vez, TiNTs revestidos com aglomerados de nanocristais de óxido de ferro formando um agente de contraste denominado de USPIO (*ultrasmall superparamagnetic iron oxide*). Essas nanopartículas superparamagnéticas são agentes de contrastes eficaz para imagem de ressonância magnética devido ao seu efeito de melhoria de contraste do tipo T2 (é o tempo de relaxação, compreendido como sendo o período necessário para que a magnetização de xy seja igual a 37 % da magnetização inicial após a absorção ressonante) (Logothetis, 2002; Tu, Osborne e Louie, 2011). Os autores relataram que o revestimento com USPIO nas superfícies dos nanotubos, não ocorreu de maneira homogênea apresentando tamanho médio de nanopartículas de $\sim 11,5 \pm 2,0$ nm. O TiNTs-USPIO não apresentaram citotoxicidade em concentrações até 10,0 $\mu\text{g/mL}$. A Figura 12, apresenta o TiNT – USPIO sem e na presença do campo magnético (Papa *et al.*, 2011).

Figura 12: TiNTs – USPIO a) sem e b) com a presença do campo magnético, c) ilustração do TiNTs – USPIO, d) Imagens de ressonância magnéticas só com USPIO e USPIO – TiNTs em várias concentrações e) Imagens de ressonância magnética com com TiNTs-USPIO.



Fonte: Adaptada de Papa et al., 2011.

Embora a potencialidade dos nanotubos de titanato aplicados à biomedicina já tenha sido destacado em outros trabalhos, até onde sabemos, nenhum destacou o importante progresso na união dos nanotubos de titanato com a hidroxiapatita para aplicação de regeneração óssea bem como, nano-heteroestruturas de titanato decorados com óxidos de ferro com propriedades magnéticas. Portanto, este trabalho abrange conquistas recentes no uso de nanoestruturas modificadas, para aplicações em nanotecnologia, nanomedicina.

4. Nanocompósitos de titanatos

Nanocompósitos baseados em titanatos e ligas de titânio têm sido utilizado em combinações com fosfatos de cálcio para a engenharia de tecido ósseo devido a sua possibilidade de aplicações em sistemas biológicos com boas propriedades mecânicas e alta resistência à corrosão (Dapporto, Tampieri e Sprio, 2017).

As próteses e implantes metálicos são utilizados para substituir ossos e dentes danificados, e sua interação com o tecido circundante depende da química e microestrutura da superfície (Roguska *et al.*, 2011), mas sua principal desvantagem está relacionada à sua baixa biorreabsorção. A este respeito, a preparação de nanocompósitos biocerâmicos contendo fases de óxidos de titânio e titanato é considerada uma abordagem valiosa, exibindo boa biocompatibilidade e melhorando a osteointegração *in vivo* (Cunha *et al.*, 2013; Sprio *et al.*, 2013). Assim, a morfologia aliada a alta área de superfície específica dos nanotubos de titanato os torna como um biomaterial promissor, podendo aumentar a adesão e disseminação de células, secreção de colágeno do tipo I, mineralização da matriz extracelular e diferenciação osteogênica (Qiao *et al.*, 2019). Nanomateriais de óxido de titânio também podem ser

adicionados a cimentos e pastas injetáveis, levando a uma maior injetabilidade e melhor desempenho mecânico (Mohammadi, Hesaraki e Hafezi-Ardakani, 2014).

Estudo com titanato de bário (BaTiO_3) e hidroxiapatita (HA), foram produzidos para combinar a bioatividade da HA com a piezoelectricidade do BaTiO_3 . Nesse estudo, Polley e col. (Polley *et al.*, 2020), realizaram através do processo de impressão 3D para produzir um *Scaffolds* compósito BaTiO_3 piezoelétrico e HA porosa, apresentando boa citocompatibilidade e adesão celular.

5. CONCLUSÕES

A nanotecnologia fornece alternativas como o aprimoramento das propriedades dos materiais e/ou aliando a outros materiais com características e propriedades distintas a fim de formar promissores nanocompósitos voltados a aplicações específicas como em aplicações biológicas. Assim, as nanoestruturas à base de titanatos são nanomateriais versáteis que apresentam propriedades físico-químicas apropriados para serem utilizados em um grande leque de aplicações na área biomédica, energética, ambiental entre outras. A morfologia dos nanotubos de titanato aliada à sua alta área de superfície específica, estrutura mesoporosa, não citotoxicidade, possibilidade de modificações através de reações de troca iônica, funcionalização com metal/óxidos metálicos formando por exemplo nano-heteroestruturas de titanato complexas com propriedades magnéticas e nanocompósitos baseados em hidroxiapatita-titanato.

REFERÊNCIAS

- ARMIENTO, A. R.; HATT, L. P.; SANCHEZ ROSENBERG, G.; THOMPSON, K.; STODDART, M. J. , (2020). Functional Biomaterials for Bone Regeneration: A Lesson in Complex Biology. *Advanced Functional Materials*, v. 30, n. 44, p. 1–41.
- BAATI, T.; KEFI, B. B.; AOUANE, A.; NJIM, L.; CHASPOUL, F.; HERESANU, V.; KERKENI, A.; NEFFATI, F.; HAMMAMI, M. , (2016). Biocompatible titanate nanotubes with high loading capacity of genistein: cytotoxicity study and anti-migratory effect on U87-MG cancer cell lines. *RSC Advances*, v. 6, n. 103, p. 101688–101696.
- BARUA, S.; YOO, J. W.; KOLHAR, P.; WAKANKAR, A.; GOKARN, Y. R.; MITRAGOTRI, S., (2013) Particle shape enhances specificity of antibody-displaying nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, n. 9, p. 3270–3275.
- BAVYKIN, D. V.; FRIEDRICH, J. M.; WALSH, F. C. (2006) Protonated titanates and TiO₂ nanostructured materials: Synthesis, properties, and applications. *Advanced Materials*, v. 18, n. 21, p. 2807–2824.
- BAVYKIN, D. V.; LAPKIN, A. A.; PLUCINSKI, P. K.; TORRENTE-MURCIANO, L.; FRIEDRICH, J. M.; WALSH, F. C. (2006). Deposition of Pt, Pd, Ru and Au on the surfaces of titanate nanotubes. *Topics in Catalysis*, v. 39, n. 3–4, p. 151–160.
- BAVYKIN, D. V.; PARMON, V. N.; LAPKIN, A. A.; WALSH, F. C. (2004). The effect of hydrothermal conditions on the mesoporous structure of TiO₂ nanotubes. *Journal of Materials Chemistry*, v. 14, n. 22, p. 3370–3377.
- BAVYKIN, D. V.; WALSH, F. C. (2009). Titanate and titania nanotubes : Synthesis, properties and applications. *RSC Nanoscience and Nanotechnology*, v. 13, n. 3, p. 1–182.
- BEKE, S.; BARENGHI, R.; FARKAS, B.; ROMANO, I.; K, L.; SCAGLIONE, S.; BRANDI, F. (2014). Improved cell activity on biodegradable photopolymer scaffolds using titanate nanotube coatings. *Materials Science and Engineering C*, v. 44, p. 38–43.
- BEM, V.; NEVES, M. C.; NUNES, M. R.; SILVESTRE, A. J.; MONTEIRO, O. C. Influence of the sodium/proton replacement on the structural, morphological and photocatalytic properties of titanate nanotubes. (2012). *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 232, p. 50–56.

- CHEN, F.; LI, Y.; LIU, Z.; FANG, P. (2015). Facile synthesis of TiO₂/titanate heterostructure with enhanced photoelectric efficiency for an improved photocatalysis. *Applied Surface Science*, v. 341, p. 55–60.
- CHENG, K.; CAI, Z.; FU, J.; SUN, X.; SUN, W.; CHEN, L.; ZHANG, D.; LIU, W. (2019). Synergistic adsorption of Cu(II) and photocatalytic degradation of phenanthrene by a jacobite-like TiO₂/titanate nanotube composite: An experimental and theoretical study. *Chemical Engineering Journal*, v. 358, n. October 2018, p. 1155–1165.
- CUNHA, C.; SPRIO, S.; PANSERI, S.; DAPPORTO, M.; MARCACCI, M.; TAMPIERI, A. (2013). High biocompatibility and improved osteogenic potential of novel Ca-P/titania composite scaffolds designed for regeneration of load-bearing segmental bone defects. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, v. 101 A, n. 6, p. 1612–1619.
- DAI, H.; CHI, Y.; WU, X.; WANG, Y.; WEI, M.; CHEN, G. (2010). Biosensors and Bioelectronics Biocompatible electrochemiluminescent biosensor for choline based on enzyme / titanate nanotubes /chitosan composite modified electrode. *Biosens Bioelectron*, v. 25, p. 1414–1419.
- DAPPORTO, M.; TAMPIERI, A.; SPRIO, S. (2017). Composite calcium phosphate/titania scaffolds in bone tissue engineering. *Application of Titanium Dioxide*, p. 43–59.
- DONGSHENG, X. U.; JIANMING, L. I.; YUXIANG, Y. U.; JINGJIAN, L. I. (2012). From titanates to TiO₂ nanostructures : Controllable synthesis, growth mechanism, and applications.
- DOONG, R.; TSAI, C. (2015). Synergistic effect of Cu adsorption on the enhanced photocatalytic degradation of bisphenol A by TiO₂/titanate nanotubes composites. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, v. 57, p. 69–76.
- FATHYUNES, L.; KHALIL-ALLAFI, J.; SHEYKHOESLAMI, S. O. R.; MOOSAVIFAR, M. (2018). Biocompatibility assessment of graphene oxide-hydroxyapatite coating applied on TiO₂ nanotubes by ultrasound-assisted pulse electrodeposition. *Materials Science and Engineering C*, v. 87, n. 2017, p. 10–21.
- FERREIRA, O. P. (2006). Nanotubos e nanobastões de óxidos e sulfetos de metais de transição obtidos via sistemas bidimensionais (lamelares) preparação, caracterização e propriedades.
- FERREIRA, V. C.; MONTEIRO, O. C. (2013). New hybrid titanate elongated nanostructures through organic dye molecules sensitization. *Journal Nanopart. Res*, p. 2–15.
- GEESALA, R.; BAR, N.; DHOKE, N. R.; BASAK, P.; DAS, A. (2016). Porous polymer scaffold for on-site delivery of stem cells - Protects from oxidative stress and potentiates wound tissue repair.

Biomaterials, v. 77, p. 1–13.

GOPI, D.; SHINYJOY, E.; SEKAR, M.; SURENDIRAN, M.; KAVITHA, L.; KUMAR, T. S. S. (2013). Development of carbon nanotubes reinforced hydroxyapatite composite coatings on titanium by electrodeposition method. *Corrosion Science*, v. 73, p. 321–330.

GUSMÃO, SUZIE TE B S; GHOSH, A.; MARQUES, T. M. F.; FERREIRA, O. P.; LOBO, A. O.; OSAJIMA, J. A. O.; LUZ-LIMA, C.; SOUSA, R. R. M.; MATOS, J. M. E.; VIANA, B. C. (2019). One-Pot Synthesis of Titanate Nanotubes Decorated with Anatase Nanoparticles Using a Microwave-Assisted Hydrothermal Reaction. *Solids materials*, v. 2019.

GUSMÃO, S. B. S.; GHOSH, A.; MARQUES, T. M. F.; GUSMÃO, G. O. M.; OLIVEIRA, T. G.; CAVALCANTE, L. C. D.; VASCONCELOS, T. L.; ABREU, G. J. P.; GUERRA, Y.; SANTOS, F. E. P.; VIANA, B. C. (2020). Structural and magnetic properties of titanate nano-heterostructures decorated with iron based nanoparticles. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, p. 109561.

GUSMÃO, SUZIE TE B.S.; GHOSH, A.; MARQUES, T. M. F.; VIEIRA, L. H. S.; FERREIRA, O. P.; SILVA-FILHO, E. C.; LOBO, A. O.; OSAJIMA, J. A.; VIANA, B. C. (2019). Titanate-based one-dimensional nano-heterostructure: Study of hydrothermal reaction parameters for improved photocatalytic application. *Solid State Sciences*, v. 98.

HAO, N. H.; GYAWALI, G.; LEE, S. W. (2016). Rapid synthesis of TiO₂ nanotubes via microwave-assisted hydrothermal method. *Journal of Ceramic Processing Research*, v. 17, n. 5, p. 409–413.

HARSHA, N.; KRISHNA, K. V. S.; RENUKA, N. K.; SHUKLA, S. (2015). Facile synthesis of γ -Fe₂O₃ nanoparticles integrated H₂Ti₃O₇ nanotubes structure as a magnetically recyclable dye-removal catalyst. *RSC Advances*, v. 5, n. 38, p. 30354–30362.

HOYER, P. Formation of a Titanium Dioxide Nanotube Array. *Langmuir*, v. 12, n. 6, p. 1411–1413.

HUAN, J.; LIU, Q.; FEI, A.; QIAN, J.; DONG, X.; QIU, B.; MAO, H. (2010). Biosensors and Bioelectronics Amplified solid-state electrochemiluminescence detection of cholesterol in near-infrared range based on CdTe quantum dots decorated multiwalled carbon nanotubes@reduced graphene oxide nanoribbons. *Biosensors and Bioelectronic*, v. 73, p. 221–227.

IMAI, H.; TAKEI, Y.; SHIMIZU, K.; MATSUDA, M.; HIRASHIMA, H. (1999). Direct preparation of anatase TiO₂ nanotubes in porous alumina membranes. *Journal of Materials Communication Chemistry*, v. 9, p. 2971–2972.

- KASUGA, T.; HIRAMATSU, M.; HOSON, A.; SEKINO, T. (1998). Formation of Titanium Oxide Nanotube. v. 7463, n. 5, p. 3160–3163.
- KASUGA, T.; HIRAMATSU, M.; HOSON, A.; SEKINO, T.; NIIHARA, K. (1999). Titania nanotubes prepared by chemical processing. *Advanced Materials*, v. 11, n. 15, p. 1307–1311.
- KOMARNENI, S.; MENON, V. C.; LI, Q. H.; ROY, R.; AINGER, F. (1996). *Microwave-Hydrothermal Processing of BiFeO₃ and Cs Al₂PO₆*.
- KUKOVECZ, Ä.; HODOS, M.; G, R.; Z, K.; I, K. (2005). Oriented Crystal Growth Model Explains the Formation of Titania Nanotubes. p. 17781–17783.
- LI, J.; CUI, X.; HOOPER, G. J.; LIM, K. S.; WOODFIELD, T. B. F. (2020). Rational design, bio-functionalization and biological performance of hybrid additive manufactured titanium implants for orthopaedic applications: A review. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 105, n. February, p. 103671.
- LI, Q.; ZHENG, Y.; XIAO, D.; OR, T.; GAO, R.; LI, Z.; FENG, M.; SHUI, L.; ZHOU, G.; WANG, X.; CHEN, Z (2020). Faradaic Electrodes Open a New Era for Capacitive Deionization. *Advanced Science*, v. 7, n. 22.
- LI, R.; CHEN, G.; DONG, G.; SUN, X. (2014). Controllable synthesis of nanostructured TiO₂ by CTAB-assisted hydrothermal route. *New Journal of Chemistry*.
- LIU, N.; CHEN, X.; ZHANG, J.; SCHWANK, J. W. A. (2014). review on TiO₂-based nanotubes synthesized via hydrothermal method: Formation mechanism, structure modification, and photocatalytic applications. *Catalysis Today*, v. 225, p. 34–51.
- LIU, X.; CHU, P. K.; DING, C. (2004). Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering R: Reports*, v. 47, n. 3–4, p. 49–121.
- LOGOTHETIS, N. K. (2002). The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, v. 357, n. 1424, p. 1003–1037.
- LONG, M.; RACK, H. J. (1994). Titanium alloys in total joint replacement—a materials science perspective Marc. *Applied Cognitive Psychology*, v. 8, n. 6, p. 597–611.
- LÓPEZ, D. G.; ARANGO, P. J.; ECHAVARRIA, A.; GIRALDO, B. S.; PARRA, E. R. (2019). Study of behavior alloy Ti and 316L in to simulated body fluid by electrochemical techniques.

Revista Materia, v. 24, n. 3.

MANFROI, D. C.; ANJOS, A. DOS; CAVALHEIRO, A. A.; PERAZOLLI, L. A.; VARELA, J. A.; ZAGHETE, M. A. (2014). Titanate nanotubes produced from microwave-assisted hydrothermal synthesis: Photocatalytic and structural properties. *Ceramics International*, v. 40, n. 9 PART A, p. 14483–14491.

MARĆ, M.; DUDEK, M. R.; KOZIOL, J. J.; ZAPOTOCZNY, B. (2018). Adsorption of Methylene Blue on Titanate Nanotubes Synthesized with Ultra-Small Fe₃O₄ Nanoparticles. *Nano*, v. 13, n. 12, p. 1–9.

MARKS, S. C. J.; POPOFF, S. N. (1988). Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. *The American journal of anatomy*, v. 183, n. 1, p. 1–44.

MARQUES, THALLES M.F.; FERREIRA, O. P.; COSTA, J. A. P. DA; FUJISAWA, K.; TERRONES, M.; VIANA, B. C. (2015). Study of the growth of CeO₂ nanoparticles onto titanate nanotubes. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 87, p. 213–220.

MARQUES, T. M. F.; LUZ-LIMA, C.; SACILLOTI, M.; FUJISAWA, K.; PEREA-LOPEZ, N.; TERRONES, M.; SILVA, E. N.; FERREIRA, O. P.; VIANA, B. C. (2017). Photoluminescence Enhancement of Titanate Nanotubes by Insertion of Rare Earth Ions in Their Interlayer Spaces. *Journal of Nanomaterials*, v. 2017, p. 1–9.

MARQUES, T. M. F.; MORAIS, R. N.; NOBRE, F. X.; ROCHA, J. M.; GHOSH, A.; SOARES, T. A. S.; VIANA, B. C.; MACHADO, G.; COSTA, J. C. S.; MATOS, J. M. E. (2019). Hydrogen production from aqueous glycerol using titanate nanotubes decorated with au nanoparticles as photocatalysts. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, v. 91, n. 4, p. 1–15.

MAZAHERI, M.; ESLAHI, N.; ORDIKHANI, F.; TAMJID, E.; SIMCHI, A. (2015). Nanomedicine applications in orthopedic medicine: State of the art. *International Journal of Nanomedicine*, v. 10, p. 6039–6054.

MECHICHI, T.; MHIRI, N.; SAYADI, S. (2006). Remazol Brilliant Blue R decolourization by the laccase from *Trametes trogii*. *Chemosphere*, v. 64, n. 6, p. 998–1005.

MICHAILOWSKI, A.; ALMAWLAWI, D.; CHENG, G.; MOSKOVITS, M. (2001). Highly regular anatase nanotubule arrays fabricated in porous anodic templates. v. 349, n. November, p. 1–5.

MIRJOLET, C.; BOUDON, J.; LOISEAU, A.; CHEVRIER, S.; BOIDOT, R.; OUDOT, A.; COLLIN, B.; MARTIN, E.; JOY, P. A.; MILLOT, N.; CRÉHANGE, G. (2017). Docetaxel-titanate

nanotubes enhance radiosensitivity in an androgen-independent prostate cancer model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 12, p. 6357–6364.

MOHAMMADI, M.; HESARAKI, S.; HAFEZI-ARDAKANI, M. (2014). Investigation of biocompatible nanosized materials for development of strong calcium phosphate bone cement: Comparison of nano-titania, nano-silicon carbide and amorphous nano-silica. *Ceramics International*, v. 40, n. 6, p. 8377–8387.

MORGADO, E.; ABREU, M. A. S. DE; MOURE, G. T.; MARINKOVIC, B. A.; JARDIM, P. M.; ARAUJO, A. S. (2007). Characterization of Nanostructured Titanates Obtained by Alkali Treatment of TiO₂ -Anatases with Distinct Crystal Sizes. *Chem. Mater*, v. 19, n. 6, p. 665–676.

MORGADO, E.; MARINKOVIC, B. A.; JARDIM, P. M.; ABREU, M. A. S. DE; ROCHA, M. D. G. C.; BARGIELA, P. (2011). Studies on Fe-modified nanostructured trititanates. *Materials Chemistry and Physics*, v. 126, n. 1–2, p. 118–127.

NIINOMI, M. (2007). Recent research and development in metallic materials for biomedical, dental and healthcare products applications. *Materials Science Forum*, v. 539–543, n. PART 1, p. 193–200.

O. FERREIRA, G. J. M. F. AND O. L. A. (2006). Unveiling the Structure and Composition of Titanium Oxide Nanotubes through Ion Exchange Chemical Reactions and Thermal Decomposition Processes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 17, n. 2, p. 393–402.

OGHBAEI, M.; MIRZAEI, O. (2010). Microwave versus conventional sintering: A review of fundamentals, advantages and applications. *Journal of Alloys and Compounds*, v. 494, n. 1–2, p. 175–189.

OHNO, T.; TOKIEDA, K.; HIGASHIDA, S.; MATSUMURA, M. (2003). Synergism between rutile and anatase TiO₂ particles in photocatalytic oxidation of naphthalene. *Applied Catalysis A: General*, v. 244, n. 2, p. 383–391.

OHTANI, B.; PRIETO-MAHANEY, O. O.; LI, D.; ABE, R. (2010). What is Degussa (Evonic) P25? Crystalline composition analysis, reconstruction from isolated pure particles and photocatalytic activity test. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 216, n. 2–3, p. 179–182.

OLIVEIRA, F. C.; CARVALHO, J. O.; GUSMÃO, S. B. S.; GONÇALVES, L. DE S.; MENDES, L. M. S.; FREITAS, S. A. P.; GUSMÃO, G. O. DE M.; VIANA, B. C.; MARCIANO, F. R.; LOBO, A. O. (2019). High loads of nano-hydroxyapatite/graphene nanoribbon composites guided bone

regeneration using an osteoporotic animal model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 14, p. 865–874.

OU, H. H.; LO, S. L. (2007). Review of titania nanotubes synthesized via the hydrothermal treatment: Fabrication, modification, and application. *Separation and Purification Technology*, v. 58, n. 1, p. 179–191.

PAPA, A.; MAURIZI, L.; VANDROUX, D.; WALKER, P.; MILLOT, N.; BOURGOGNE, D.; SAVARY, A. A. (2011). Synthesis of Titanate Nanotubes Directly Coated with USPIO in Hydrothermal Conditions : A New Detectable Nanocarrier. p. 19012–19017.

PARIS, J.; BERNHARD, Y.; BOUDON, J.; HEINTZ, O.; MILLOT, N.; DECRÉAU, R. A. (2015). Phthalocyanine–titanate nanotubes: a promising nanocarrier detectable by optical imaging in the so-called imaging window. *RSC Advances*, v. 5, n. 9, p. 6315–6322.

PENG, Y. P.; LO, S. L.; OU, H. H.; LAI, S. W. (2010). Microwave-assisted hydrothermal synthesis of N-doped titanate nanotubes for visible-light-responsive photocatalysis. *Journal of Hazardous Materials*, v. 183, n. 1–3, p. 754–758.

POLLEY, C.; DISTLER, T.; DETSCH, R.; LUND, H.; SPRINGER, A.; BOCCACCINI, A. R.; SEITZ, H. (2020). 3D printing of piezoelectric barium titanate-hydroxyapatite scaffolds with interconnected porosity for bone tissue engineering. *Materials*, v. 13, n. 7, p. 1–16.

PRAVEEN, B. M.; VENKATESHA, T. V; NAIK, Y. A.; PRASHANTHA, K. (2007). Corrosion studies of carbon nanotubes – Zn composite coating. v. 201, p. 5836–5842.

QIAO, H.; Zhang, C.; DANG, X.; YANG, H.; WANG, Y.; CHEN, Y.; MA, L.; HAN, S. (2019). Gallium loading into a polydopamine-functionalised SrTiO₃ nanotube with combined osteoinductive and antimicrobial activities. *Ceramics International*, v. 45, n. 17, p. 22183–22195.

QU, H.; FU, H.; HAN, Z.; SUN, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. *RSC Advances*, v. 9, n. 45, p. 26252–26262.

ROGUSKA, A.; PISAREK, M.; ANDRZEJCZUK, M.; DOLATA, M.; LEWANDOWSKA, M.; JANIK-CZACHOR, M. (2011). Characterization of a calcium phosphate-TiO₂ nanotube composite layer for biomedical applications. *Materials Science and Engineering C*, v. 31, n. 5, p. 906–914.

RÓNAVÁRI, A.; KOVÁCS, D.; VÁGVÖLGYI, C.; KÓNYA, Z.; KIRICSI, M.; PFEIFFER, I. (2016). Ion exchange defines the biological activity of titanate nanotubes. *Journal of Basic Microbiology*, v. 56, n. 5, p. 557–565.

- ROUX, B. M.; CHENG, M. H.; BREY, E. M. (2015). Engineering clinically relevant volumes of vascularized bone. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, v. 19, n. 5, p. 903–914.
- SALES, D. A.; Marques, T, M, F; Ghosh, A.; Gusmão, S. B. S.; Vasconcelos, T. L. (2020). Synthesis of silver-cerium titanate nanotubes and their surface properties and antibacterial applications. *Materials Science and Engineering C*, v. 115, n. May, p. 111051.
- SALLEM, F.; BOUDON, J.; HEINTZ, O.; SÉVERIN, I.; MEGRICHE, A.; MILLOT, N. (2017). Synthesis and characterization of chitosan-coated titanate nanotubes: towards a new safe nanocarrier. *Dalton Transactions*, v. 46, n. 44, p. 15386–15398.
- SANDOVAL, A.; ZANELLA, R.; KLIMOVA, T. E. (2017). Titania nanotubes decorated with anatase nanocrystals as support for active and stable gold catalysts for CO oxidation. *Catalysis Today*, v. 282, p. 140–150.
- SANTOS, N. M. DOS; ROCHA, J. M.; MATOS, J. M. E.; FERREIRA, O. P.; FILHO, J. M.; VIANA, B. C.; OLIVEIRA, A. C. (2013). Metal cations intercalated titanate nanotubes as catalysts for α,β unsaturated esters production. *Applied Catalysis A: General*, v. 454, p. 74–80.
- SPRIO, S.; GUICCIARDI, S.; DAPPORTO, M.; MELANDRI, C.; TAMPIERI, A. (2013). Synthesis and mechanical behavior of β -tricalcium phosphate/titania composites addressed to regeneration of long bone segments. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, v. 17, p. 1–10.
- SRIDHAR, R.; LAKSHMINARAYANAN, R.; MADHAIYAN, K.; BARATHI, V. A.; LIMH, K. H. C.; RAMAKRISHNA, S. (2015). Electrospayed nanoparticles and electrospun nanofibers based on natural materials: Applications in tissue regeneration, drug delivery and pharmaceuticals. *Chemical Society Reviews*, v. 44, n. 3, p. 790–814.
- SRUTHI, S.; LOISEAU, A.; BOUDON, J.; SALLEM, F.; MAURIZI, L.; MOHANAN, P. V; LIZARD, G.; MILLOT, N. (2018). In vitro interaction and biocompatibility of titanate nanotubes with microglial cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, n. 2017.
- SUN, P.; WEI, Y.; WANG, C.; ZHANG, X. (2015). Vacuum heat treated titanate nanotubes for visible-light photocatalysis. *New J. Chem.*, v. 39, n. 2, p. 1281–1286.
- TAVORINI, M.; DAPPORTO, M.; TAMPIERI, A.; SPRIO, S. (2021). Bioactive Calcium Phosphate-Based Composites for Bone Regeneration. *Bioceramic Composites*. v. 9, p. 227-239.
- VIANA, BARTOLOMEU C; FERREIRA, O. P.; FILHO, A. G. S.; HIDALGO, A. A.; FILHO, J. M.; ALVES, O. L. (2011). Alkali metal intercalated titanate nanotubes: A vibrational spectroscopy

study. *Vibrational Spectroscopy*, v. 55, n. 2, p. 183–187.

VIANA, BARTOLOMEU C.; FERREIRA, O. P.; SOUZA FILHO, A. G.; HIDALGO, A. A.; MENDES FILHO, J.; ALVES, O. L. (2011). Highlighting the mechanisms of the titanate nanotubes to titanate nanoribbons transformation. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 13, n. 8, p. 3259–3265.

VIANA, B. C.; FERREIRA, O. P.; SOUZA FILHO, A. G.; RODRIGUES, C. M.; MORAES, S. G.; FILHO, J. M.; ALVES, O. L. (2009). Decorating titanate nanotubes with CeO₂ nanoparticles. *Journal of Physical Chemistry C*, v. 113, n. 47, p. 20234–20239.

WANG, B. *et al.* (2022). “Dual-functional” strontium titanate nanotubes designed based on fusion peptides simultaneously enhancing anti-infection and osseointegration. *Materials Science and Engineering C*, p. 112650,

WANG, Q.; ZHANG, J.; HE, X.; CAO, G.; HU, J.; PAN, J.; SHAO, G. (2019). Synergistic effect of cation ordered structure and grain boundary engineering on long-term cycling of Li_{0.35}La_{0.55}TiO₃-based solid batteries. *Journal of the European Ceramic Society*, v. 39, n. 11, p. 3332–3337.

WANG, Y.; JUNG, D. (2019). Synthesis of novel BiOCl/LiBiO₃ p-n heterojunction photocatalysts and their enhanced photocatalytic performance. **Solid State Sciences**, v. 91, n. March, p. 42–48.

WANG, Y. Q. (2002). Microstructure and formation mechanism of titanium dioxide nanotubes. *Chemical Physics Letters*, v. 365, p. 427–431,

WANG, Y.; YANG, J.; ZHANG, Ñ. J.; LIU, H.; Ñ, Z. Z. (2005). Microwave-assisted Preparation of Titanate Nanotubes. *Chemistry Letters*, v. 34, n. 8, p. 1168–1169.

WANG, Y.; ZHANG, D.; WEN, C.; LI, Y. (2015). Processing and characterization of SrTiO₃-TiO₂ nanoparticle- nanotube heterostructures on titanium for biomedical applications Heterostructures on Titanium for Biomedical Applications. *Applied Materials & Interfaces*, p. 1–26.

XU, X. G.; DING, X.; CHEN, Q.; PENG, L. M. (2006). Electronic, optical, and magnetic properties of Fe-intercalated H₂Ti₃O₇ nanotubes: First-principles calculations and experiments. *Physical Review B - Condensed Matter and Materials Physics*, v. 73, n. 16, p. 2–6.

YOUN, D. H.; JANG, J. W.; KIM, J. Y.; JANG, J. S.; CHOI, S. H.; LEE, J. S. (2014). Fabrication of graphene-based electrode in less than a minute through hybrid microwave annealing. *Scientific Reports*, v. 4, p. 1–8.

ZAKI, A. H.; HAFIEZ, M. A.; ROUBY, W. M. A. EL; FARGHALI, A. A. (2019). Novel magnetic standpoints in Na₂Ti₃O₇ nanotubes. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.v. 476, p. 207-

212.

ZAKI, A. H.; LEE, M. J. (2019). Effects of K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , La^{3+} , Cr^{3+} , Ce^{3+} , Ce^{4+} , and Mo^{5+} Doping on the Adsorption Performance and Optical Properties of Sodium Titanate Nanotubes. *ACS Omega*, v. 4, n. 22, p. 19623–19634.

ZHANG, L.; LIN, H.; WANG, N.; LIN, C.; LI, J. (2007). The evolution of morphology and crystal form of titanate nanotubes under calcination and its mechanism. *Journal of Alloys and compounds*, v. 431, p. 230–235.

ZHU, H.; GAO, X.; LAN, Y.; SONG, D.; XI, Y.; ZHAO, J. (2004). Hydrogen Titanate Nanofibers Covered with Anatase Nanocrystals: A Delicate Structure Achieved by the Wet Chemistry Reaction of the Titanate Nanofibers. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 126, p. 8380–8381.

ZHU, H. Y.; LAN, Y.; GAO, X. P.; RINGER, S. P.; ZHENG, Z. F.; SONG, D. Y.; ZHAO, J. C. (2005). Phase Transition between Nanostructures of Titanate and Titanium Dioxides via Simple Wet-Chemical Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 6730–6736.

ZWILLING, V.; DARQUE-CERETTI, E.; BOUTRY-FORVEILLE, A.; DAVID, D.; PERRIN, M. Y.; AUCOUTURIER, M. (1999). Structure and Physicochemistry of Anodic Oxide Films on Titanium and TA6V Alloy. *Surface and Interface Analysis*, v. 27, n. 7, p. 629–637.

CAPÍTULO 2

**DESENVOLVIMENTO DE NANO-HETEROESTRUTURA DE TITANATO
DECORADO COM NANOPARTICULAS DE FERRO: ESTRUTURA E
PROPRIEDADES MAGNÉTICAS**

Desenvolvimento de nano-heteroestrutura de titanato decorado com nanopartículas de ferro: estrutura e propriedades magnéticas

Suziete B. S. Gusmão¹, Anupama Ghosh², Thalles M. F. Marques³, Gustavo O. M. Gusmão⁴, Tainara G. Oliveira¹, Luis Carlos D. Cavalcante⁵, Thiago L. Vasconcelos⁶, Guilherme J. P. Abreu⁷, Yuset Guerra¹, R. Pena-Garcia¹, Francisco Eroni P. Santos¹, Bartolomeu C. Viana¹.

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências e Engenharia dos Materiais, Laboratório Interdisciplinar de Materiais Avançados (LIMAV), Centro de Ciências da Natureza CCN2, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

²Central Analítica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceara.

³Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Piauí – IFPI, Campus São João do Piauí.

⁴Departamento de Física, Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Teresina, Piauí.

⁵Centro de Ciências da Natureza, Universidade Federal do Piauí – UFPI, Teresina, Piauí.

⁶Instituto Nacional de Meteorologia, Qualidade e Tecnologia – Inmetro, Duque de Caxias, Rio de Janeiro.

⁷Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná – UFPR, Curitiba, Paraná,

RESUMO

Neste estudo, relatamos na literatura (*Structural and magnetic properties of titanate nano-heterostructures decorated with iron based nanoparticles – Journal of Physics and Chemistry of Solids*. 2020, doi.org/10.1016/j.jpcs.2020.109561), as propriedades estruturais e magnéticas de nanoestruturas de titanato preparadas pelo método hidrotérmico assistido por microondas, posteriormente modificadas pela substituição dos íons Na⁺ presentes nas paredes dos nanotubos por íons Fe³⁺. Observou-se que as nanoestruturas de titanato são decoradas com nanopartículas de anatásio de ~ 2 nm, produzindo uma nano-heteroestrutura, TiNT@AnNP e quando substituída a troca iônica

por íons de Fe^{3+} levou a formação de fases como $\beta\text{-FeOOH}$ e $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, gerando Fe-TiNT@AnNP . Através da MET-AR e MET-V observou-se uma nano-heteroestrutura complexa com nanopartículas de tamanho ~ 5 nanômetros nos espaços entre camadas do oxi-hidróxido de ferro akaganeita ($\beta\text{-FeOOH}$), assim como nanopartículas de tamanho $\sim 10 - 12$ nanômetros nas paredes exteriores do óxido de ferro hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Além disso, as medidas magnéticas, mostraram uma contribuição ferromagnética em combinação com um componente paramagnética para ambas as amostras. Para nosso conhecimento, a nano-heteroestrutura com fases como $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e $\beta\text{-FeOH}$ foi relatada pela primeira vez. E, por último, foi enfatizado que a troca iônica de nanotubos de titanato com íons de ferro com comportamento magnético pode ter potencial de aplicação em diferentes áreas como a ambiental e biomedicina - tratamento de efluente têxteis e imagiologia, respectivamente.

Palavras-chave: Titanate nano-heterostructure, ferro, troca iônica, propriedades magnéticas.

ABSTRACT

In this study, we report in the literature (Structural and magnetic properties of titanate nano-heterostructures decorated with Iron based nanoparticles - Journal of Physics and Chemistry of Solids. 2020, doi.org/10.1016/j.jpcs.2020.109561) the structural and magnetic properties of Titanate nanostructures prepared by the hydrothermal microwave assisted method, subsequently modified by the replacement of Na^+ ions present in the walls of the nanotubes by Fe^{3+} ions. It was observed that the Titanate nanostructures are decorated with anatase nanoparticles of ~ 2 nm, producing a nano-heterostructure, TiNT@AnNP and when replaced the ion exchange by Fe^{3+} ions led to the formation of phases such as $\beta\text{-FeOOH}$ and $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, generating Fe-TiN@AnNP . Through MET-AR and MET-V a complex nano-heterostructure was observed with nanoparticles of size ~ 5 nanometers in the spaces between layers of the oxy-hydroxide of akaganeite iron ($\beta\text{-FeOOH}$), as well as nanoparticles of size $\sim 10 - 12$ nanometers on the outer walls of hematite iron oxide ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$). In addition, the magnetic measurements showed a ferromagnetic contribution in combination with a paramagnetic component for both samples. To our knowledge, nano-heterostructure with phases such as $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ and $\beta\text{-FeOOH}$ was first reported. And finally, it was emphasized that the ion exchange of Titanate nanotubes with iron ions with magnetic behavior can have potential application in different areas such as environmental and biomedicine - textile effluent treatment and imaging, respectively.

Keywords: Titanate nano-heterostructure, iron, ion exchange, magnetic properties.

1. INTRODUÇÃO

A tecnologia baseada em escala nanométrica têm sido frequentemente explorada devido seu potencial para transformar as economias dos país e mudanças nos processos de produção na indústria (Kolahalam *et al.*, 2019). Com esse intuito, surgem as nanopartículas, nanotubos entre outros materiais nanoestruturados que apresentam diversas propriedades intensificadas pelo controle do seu tamanho voltados para o uso em diferentes setores da indústria, tais como catalisadores, dispositivos ópticos, sensores, tratamento de efluentes, rotulagem biológica, sistemas de imagiologia (Kalantar-Zadeh *et al.*, 2019; Papa *et al.*, 2011; Sarno, 2020; Yildiz, Cevik e Bezgin Carbas, 2019).

Nanoestrutura em uma dimensão (1D, nanotubos de titanato) foi obtida pela primeira vez por Kasuga *et al.* (1998) por meio do tratamento hidrotérmico alcalino em alta concentração de NaOH (10 mol L⁻¹) e do precursor de TiO₂ a uma temperatura de (110 °C). Este nanomaterial pode ser sintetizado a partir de uma variedade de precursores de TiO₂ em escala relativamente grande com morfologia uniforme e alta eficiência. O produto resultante é formado por um titanato de sódio hidratado, com composição química frequentemente descrita como Na₂Ti₃O₇·xH₂O, que forma nanotubos com paredes múltiplas enroladas (Gusmão, *et al.*, 2019; O. Ferreira, 2006).

Recentemente, foi relatado por Gusmão *et al.* (2019b), uma nano-heteroestrutura de titanato decorados com pequenas nanopartículas de TiO₂-anatásio na superfície externa dos nanotubos, obtidos por meio de um processo de uma síntese simples, fácil, rápido e de único passo a uma temperatura moderada (Gusmão, *et al.*, 2019). Já se tem o entendimento que os nanotubos de titanto (TiNT), apresentam alta área de superfície específica, excelente capacidade de troca iônica por meio de interações com os grupos hidroxilas, -OH presentes na superfície dos TiNT, bem como afinidade de intercalação

com diferentes íons no espaço interlamelar. Tais possibilidades de modificações podem ser projetados para produzir inúmeras nanoestruturas complexas sob condições moderadas de processamento, por exemplo, nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de TiO₂-anatásio e trocados ionicamente com íons de Fe⁺ (Gusmão *et al.*, 2020), Ag⁺Ce⁺ (Sales *et al.*, 2020), Au⁺ (Marques *et al.*, 2019). Assim, os íons de Na⁺ presentes nas paredes dos nanotubos podem ser substituídos por outros íons, como: os metais de transição (Cr³⁺, Ni²⁺, Fe³⁺, Cu²⁺, Co²⁺, Zn²⁺, Cd²⁺) (Cesano *et al.*, 2018; Dai, Zheng e Wang, 2013; Morgado *et al.*, 2007; Santos, Dos *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2008); os terras raras (Yb³⁺, Er³⁺, Nd³⁺, Pr³⁺) (Marques *et al.*, 2017a) ou ainda os metais preciosos (Pd²⁺, Au³⁺, Ru²⁺, Pt²⁺, Ag⁺) (Bavykin *et al.*, 2006; Souza, Oliveira e Souza, 2020), podendo gerar diferentes nano-heteroestruturas complexas.

Um dos íons que podem ser incorporados nos TiNTs é o ferro e seus componentes como os oxi-hidróxidos e óxidos de ferros. No geral, eles possuem uma química interessante devido às suas propriedades magnéticas, ópticas, físico-químicas e morfológicas (Gusmão *et al.*, 2020; Han *et al.*, 2007; Li *et al.*, 2018; Morgado *et al.*, 2011). O ferro é um material de ocorrência natural, encontrados em abundância na crosta terrestre sendo composta por 5% de ferro em sua massa. A maioria dos óxidos apresentam polimorfismo, ou seja, possuem a mesma fórmula química, os átomos apresentam arranjos cristalinos diferentes e, conseqüentemente diferentes arranjos cristalinos promovem distintas propriedades físico-químicas. Por exemplo, a hematita é um óxido fracamente ferromagnético a temperatura ambiente comparado à magnetita (Oliveira, 2013).

A akaganeíta β -FeOOH é formada sob a presença de ambientes ácidos (pH \approx 3), a presença de íons cloreto desempenham um papel dominante na estabilização da estrutura do tipo túnel de akaganeite. Assim, de todos os polimorfos de FeOOH e

diferente dos outros oxi-hidróxidos de ferro (III), a fase akaganeíta apresenta túneis preenchidos por ânions de Cl⁻. A perda de íons de cloreto favorece a transformação estrutural na fase de hematita (Musić, Krehula e Popović, 2004; Posr e Bucnwar-o, 1991). A hidrólise de Fe³⁺ em solução aquosa procede da seguinte forma de acordo com (Cai *et al.*, 2010):



Na primeira etapa de reação ocorre a liberação dos ânions cloreto no meio reacional, esses ânions são incorporados à estrutura do oxi-hidróxido de ferro formado, garantindo a formação da akaganeíta invés de outra estrutura, porém esses ânions podem ser retirados por simples lavagem ou reações de troca iônica (Cai *et al.*, 2010). Diferente da hematita, ela é instável termicamente e sofre oxidação a temperaturas elevadas até formar hematita (Musić, Krehula e Popović, 2004).

Embora já tenhamos relatado anteriormente sobre nano-heteroestrutura de nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de anatásio (TiNT@AnNP) pelo método hidrotérmico assistido por micro-ondas de passo único que é um processo simples e fácil sem qualquer tratamento térmico pós-cristalização, conforme nosso trabalho anterior (Gusmão, *et al.*, 2019). Aditivamente, a troca iônica das nano-heteroestrutura (superficial e interlamelar) com íons de ferro, dando-nos incentivo ainda maior para desenvolver e investigar o comportamento estrutural e magnético dessas nano-heteroestruturas após a intercalação do ferro com a possibilidade distintas aplicações: adsorção de corantes, imagiologia.

2. PARTE EXPERIMENTAL

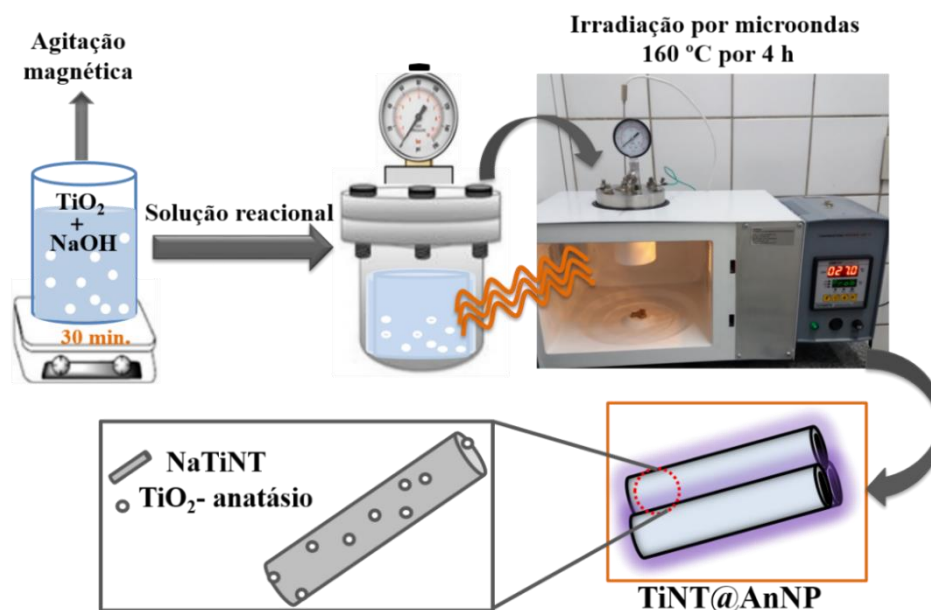
2.1 Reagentes

Para a preparação dos nanomateriais, os reagentes químicos utilizados foram: óxido de titânio (TiO_2 , fase anatásio, Sigma-Aldrich 99, 8 % de pureza), hidróxido de sódio (NaOH , Vetec, 98% de pureza) e cloreto férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Vetec, 98% de pureza). Todos os reagentes usados possuíam grau analítico e foram empregados sem purificação adicional. Todas as soluções foram preparadas com água deionizada.

2.2 Síntese da nano-heteroestrutura – TiNT@AnNP

O método hidrotérmico assistido por microondas (modelo Panasonic – 2.45 MHz, potência Máxima de 700 W), foi utilizado para obtenção de TiNT@AnNP como reportado de acordo com o trabalho (Gusmão, *et al.*, 2019). Foram utilizados 3.0 g de óxido de titânio em pó na fase anatásio, dispersos em 90 mL de uma solução de NaOH , (10 mol L^{-1} de NaOH em 250 mL de H_2O), mantido sobre agitação magnética por 30 minutos em temperatura ambiente. Logo após, a suspensão foi transferida para um copo reacional de Teflon[®] que foi preenchido com 64, 2 % de sua capacidade de volume e inserido adequadamente dentro do reator com copo de Teflon[®] totalmente fechado, garantido a eficiência da pressão do sistema. O sistema foi colocado no microondas e submetido a irradiação à 160 °C por 4 horas, com taxa de aquecimento de 5°/minutos como apresentando na (Figura 1). Terminando o tempo reacional, foi esperado o resfriamento do reator até atingir a temperatura ambiente e a suspensão foi separada por centrifugação (centrífuga de bancada: Nova) à 3500 rpm por 5 minutos e o sobrenadante descartado. O precipitado sólido resultante foi redisperso em 45 mL de água deionizada e este processo foi repetido dez vezes até atingir pH = 10 do sobrenadante. Em seguida o produto sólido foi seco à vácuo por mais de 24 horas.

Figura 1: Esquema de preparação da amostra TiNT@AnNP pelo método hidrotérmico assistido por microondas.



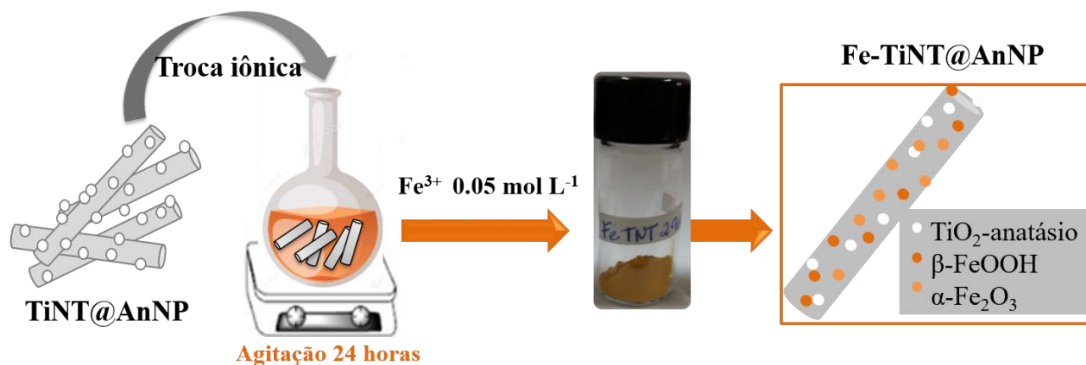
Fonte: Elaborada pela autora.

2.3 Reações de troca iônica com íons Fe^{3+}

A reação de troca iônica permite a substituição dos cátions de Na^+ presentes na lamela dos nanotubos por cátions metálico (Fe^{3+}) pelo método como descrito anteriormente (Marques *et al.*, 2017b) e da seguinte forma: Utilizou-se 300 mg de TiNT@AnNP, em 30 mL de solução aquosa com concentração de $0,05\text{ mol L}^{-1}$ do sal de férrico ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, Vetec, 98 % pureza), adicionados a um balão de fundo redondo e deixados sob agitação magnética constante por 24 horas em temperatura ambiente. Terminando o tempo reacional, a suspensão foi separada por centrifugação (centrífuga de bancada: Nova) à 3500 rpm por 5 minutos e o sobrenadante descartado. O precipitado sólido resultante foi redisperso em 45 mL de água deionizada e este processo foi repetido por mais seis vezes até atingir pH 7. Em seguida, foi feita secagem sob vácuo por 24 h,

conforme ilustra a (Figura 2). A amostra sintetizada apresentou uma coloração alaranjada e foi nomeada de nano-heteroestrutura de titatato de ferro (Fe-TiNT@AnNP).

Figura 2: Esquema do processo de troca iônica da amostra Fe-TiNT@AnNP decorada com nanopartículas de ferro.



Fonte: Elaborada pela autora.

2. 4 Caracterização das nano-heteroestruturas

2.4.1 Difração de raios-x (DRX)

Os padrões de difração de raios-X em pó (DRX), foram obtidos utilizando um difratômetro pó, em um difratômetro de pó, XRD 6000 da Shimadzu, usando radiação Cu-K α ($\lambda = 1.789 \text{ \AA}$) gerada a 40 mA e 40 kV. Os difratogramas foram coletados a uma faixa 2θ em um intervalo $5 - 65^\circ$, com uma velocidade de varredura de $1^\circ/\text{minuto}$.

Adicionalmente, com o auxílio do software X'Pert HighScore Plus foi possível a identificação das fases, que através da comparação de intensidade relativa e posição dos picos de difração, permite a comparação da medida realizada com um padrão de uma base cristalográfica, por exemplo, ICSD (Inorganic crystal structure database).

Podemos por meio da equação de Debye-Scherrer, estimar os tamanhos dos nanocristais de oxi-hidróxido de ferro ($\beta\text{-FeOOH}$) e óxido de ferro ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) pela seguinte Eq. (1) (Jović *et al.*, 2013).

$$D_{hkl} = \frac{K\lambda}{\beta \cos \Theta} \quad (4)$$

onde D é o tamanho médio das partículas em nm, k é uma constante de proporcionalidade que depende da forma das partículas (para partícula esférica considerar $k = 0,9$), λ é o comprimento de onda da radiação Cu-K α (1,54 Å), β é a largura total à meia altura do máximo (FWHM) de um pico correspondente à reflexão (hkl) de alta intensidade (104 para α -Fe₂O₃; (310) para β -FeOOH], e θ é o ângulo de difração [°] satisfazendo a lei de Bragg para o plano escolhido como principal da estrutura cristalina.

2.4.2 Espectroscopia Raman

Os espectros Raman foram coletados com exposição das amostras de pó, usando um espectrômetro Bruker Senterra Raman equipado com um microscópio Olympus BX50 acoplado e um sensor de imagem de dispositivo de carga acoplada (CCD) como detector. Com o laser operando a 532 nm, utilizando uma lente de focagem de 20X, os espectros foram obtidos a partir de 3 acumulações de 20 segundos com potência de saída do laser de 5 mW, na região entre 100 cm⁻¹ e 1550 cm⁻¹, e resolução de 3 cm⁻¹. As medidas foram realizadas em temperatura ambiente.

2.4.3 Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (MET-AR)

A microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução foi realizado usando um instrumento FEI Tecnai G² F20.

2.4.4 Microscopia eletrônica de transmissão de varredura (MET-V)

As imagens de microscopia eletrônica de transmissão de varredura foram adquiridas usando um instrumento Titan 80-300 kV (FEI Co.) corrigido por sonda operado a 300 kV e equipado com um detector EDS-EDAX Si (Li) (resolução de energia de 132 eV) para análises de composição química. As imagens foram adquiridas com um

detector de campo escuro anular de alto ângulo (HAADF) de comprimento de câmera de 160 mm para melhorar o contraste da imagem entre Ti e Fe.

2.4.5 Espectroscopia de energia dispersiva (EDS)

As análises elementares das amostras foram realizadas por espectroscopia de raios-X de dispersão de energia (EDS) através de um detector Apollo EDAX acoplado a um microscópio eletrônico de varredura FEI Quanta FEG 250.

2.4.6 Espectroscopia óptica na região ultravioleta e visível

As medições de absorvância UV-Vis foram realizadas com um espectrofotômetro Shimadzu UV-2600, programado para o modo de absorvância com comprimento de onda de 200-800 nm. A função Kubelka-Munk foi usada para calcular a energia de *band gap* para uma transição indireta de acordo com as considerações teóricas relevantes (Valencia, Marin e Restrepo, 2010)

2.4.7 Mössbauer

O espectro Mössbauer da amostra em temperatura ambiente, ~298 K, foi obtido em um espectrômetro Mössbauer miniaturizado MIMOS II com geometria de retroespalhamento de radiação gama, operando com aceleração constante de uma fonte de ^{57}Co em matriz de Rh e ~5 mCi de atividade; um espectro com a amostra na temperatura de 25 K, usando um banho criogênico com hélio líquido, também foi obtido em um espectrômetro Mössbauer convencional com geometria de transmissão de radiação gama, operando com aceleração constante de uma fonte de ^{57}Co em matriz de Rh e ~50 mCi de atividade. Os deslocamentos isoméricos foram corrigidos em relação ao αFe em temperatura ambiente, padrão também usado para a calibração da escala de velocidade Doppler. Os dados experimentais foram ajustados com funções Lorentzianas pelo método dos mínimos quadrados, com o uso do programa de computador

WinNormos™ for Igor Pro™ versão 6.1. As análises foram realizadas no Centro de Ciências da Natureza (UFPI) sob a supervisão do professor Luis Carlos Cavalcante.

2.4.8 Medidas magnéticas

As caracterizações magnéticas foram realizadas por intermédio da magnetometria de amostras vibrante (VSM). Essas análises foram conduzidas em um magnetômetro modelo EV7 (VSM) com um campo magnético máximo de 1,8 kOe em temperatura ambiente, realizadas no Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) sob a coordenação do professor Alexandre Ricalde.

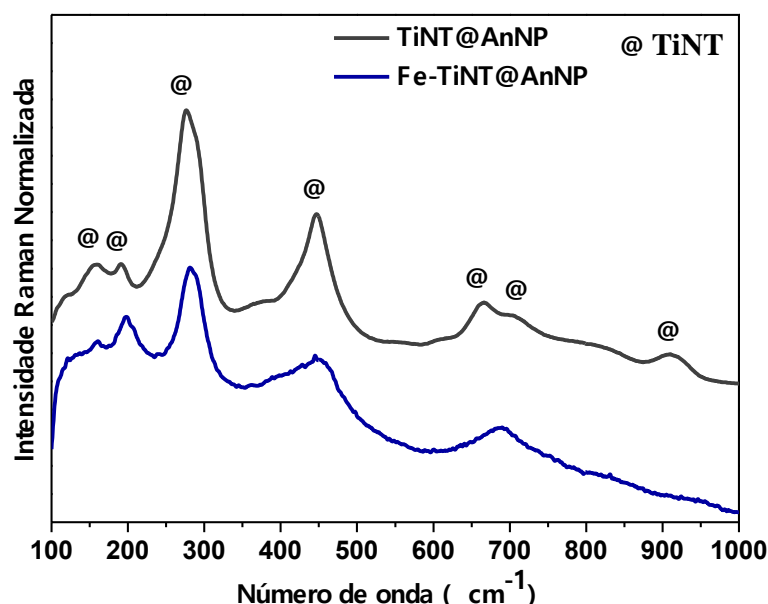
2.4.9 Espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X (XPS)

Os espectros de fotoelétrons excitados por raios-X foram realizados no Instituto de Física Gleb Wataglin (UNICAMP) sob a coordenação do professor Richard Landers. Os espectros de fotoelétrons de raios X foram coletados com um analisador esférico VSW HA-100 empregando radiação Al-K α (1486,6 eV). Os espectros de alta resolução foram medidos com uma energia de passagem do analisador constante de 44 eV, que produziu um espectro de largura total à meia altura (FWHM) de 1,6 eV para o pico de Au 4f $_{7/2}$. As calibrações de energia de ligação e as correções de deslocamento de energia para explicar o efeito de carga em estado estacionário foram realizadas assumindo que a linha C 1s está centrada em 284,6 eV. A pressão durante as medições foi sempre inferior a 2×10^{-8} mbar.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a síntese das nanoestruturas pelo método hidrotérmico assistido por microondas e troca iônica e decoração por precipitação, as amostras foram caracterizadas fazendo uso da espectroscopia Raman e difração de raios-X com o intuito de avaliar a estrutura e cristalinidade dos produtos formados como pode ser visto na (Figura 3 e 4), respectivamente.

Figura 3: Espectro Raman mostrando as bandas característica dos nanotubos de titanato decorados com nanopartículas de anatásio (TiNT@AnNP) e nanotubos com íons de ferro (Fe-TiNT@AnNP)



Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Os modos vibracionais TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP caracterizados por espectroscopia Raman são apresentadas na Figura 3. Os modos em $\approx 159 \text{ cm}^{-1}$ e 192 cm^{-1} são atribuídos aos modos de rede (Na-O-Ti), 277 cm^{-1} , 447 cm^{-1} , 666 cm^{-1} e 706 cm^{-1} identificadas como vibrações entre Ti-O-Ti referente ao octaedro TiO_6 e o modo em 908 cm^{-1} associado as ligações terminais não compartilhadas Ti-O, tais modos confirmam a formação dos nanotubos de titanato (Marques *et al.*, 2015, 2017a; Viana *et al.*, 2011).

Observou-se que os modos vibracionais em baixos número de onda (159 cm^{-1} e 192 cm^{-1}) foram um pouco afetados após o processo de troca iônica com o deslocamento dos modos para $\approx 160\text{ cm}^{-1}$ e 197 cm^{-1} . Além disso, as posições e intensidades dos modos mais centrados (666 cm^{-1} e 706 cm^{-1}) também foram afetados com o processo de troca iônica, com o colapso desses dois modos para $\approx 690\text{ cm}^{-1}$ na amostra Fe-TiNT@AnNP, devido a intercalação dos íons metálicos Fe^{3+} promovendo desordem interlamelar e o principal modo vibracional susceptível à troca iônica (908 cm^{-1}) desaparece após a intercalação dos íons Fe^{3+} (Manfroi *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2015, 2017b; Santos, Dos *et al.*, 2013). Tais alterações, nos modos vibracionais pode ser uma característica referente à substituição dos íons de Na^+ por íons metálicos de Fe^{3+} após o processo de troca iônica. No entanto, não foi observado no espectro Raman da amostra Fe-TiNT@AnNP nenhum novo modo característico de fases cristalinas adicionais.

Na Figura 4, é possível observar a eficiência da troca iônica das nano-heteroestruturas pelos dados de difração de raios-X, indicando que a estrutura cristalina e a morfologia tubular do Fe-TiNT@AnNP foram preservadas após serem decoradas com nanopartículas de fases adicionais de óxido e oxi-hidróxido de Ferro. As alterações nos perfis de difratogramas de TiNT@AnNP em comparação a Fe-TiNT@AnNP, estão de acordo com as observações relatados em trabalhos anteriores (O. Ferreira, 2006). Dentre as observações, quatro principais picos de difração característicos da estrutura dos nanotubos de titanato em $2\theta \approx 9.8^\circ$, 24° , 28° e 48° , atribuídos aos planos cristalográficos dos nanotubos de titanato (200), (110), (211) e (020), respectivamente, (Manfroi *et al.*, 2014; Marques *et al.*, 2017b).

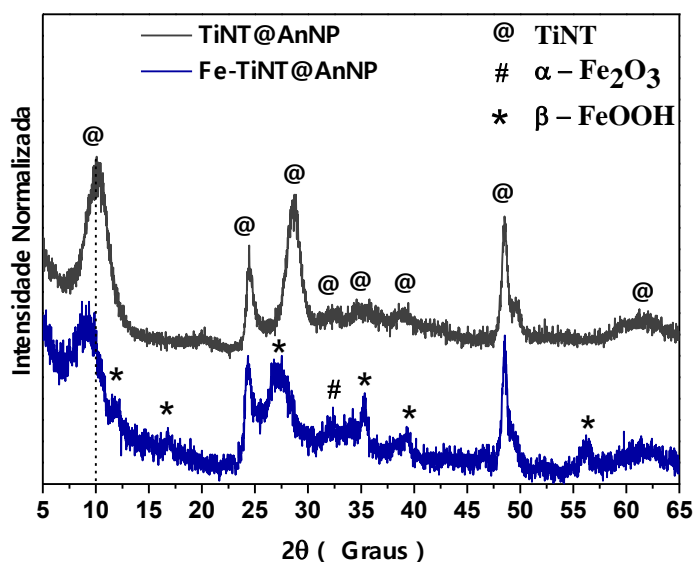
Identificou-se também a presença de outros picos de baixa intensidade sendo mais largos, que também são atribuídos a estrutura dos nanotubos de titanato em torno de $2\theta \approx 32^\circ$, 34.8° , 38.8° e 61.5° , correspondem aos planos cristalográficos (112), (31-2), (113) e

(422), respectivamente (Chen *et al.*, 2002). Para calcular a distância interlamelar utilizou-se a lei de Bragg, considerando a reflexão em torno de $2\theta = 10^\circ$ dos nanotubos, $d_{(200)} = 0,89$ nm que está de acordo com a estrutura semelhante ao trititanato de sódio ($\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$) (Gusmão, *et al.*, 2019).

No perfil difratograma da amostra de Fe-TiNT@AnNP, observou-se que a intensidade do pico em $2\theta = 28^\circ$ diminuiu em comparação ao mesmo pico da amostra TiNT@AnNP, sugerindo a diminuição de sódio interlamelar, confirmando que a troca dos íons de Na^+ por Fe^{3+} ocorreram com sucesso (Morgado *et al.*, 2011). Além disso, pico de DRX em torno de $2\theta = 10, 1^\circ$, correspondente ao plano (200), relacionado à distância interlamelar, deslocou-se para valores mais baixos de 2θ . Essa mudança indica um aumento da distância interlamelar devido a inserção dos íons de Fe^{3+} entre as paredes dos nanotubos.

A substituição dos íons de Na^+ por íons Fe^{3+} em TiNT@AnNP, neste trabalho, foi proposta por (Bavykin e Walsh, 2009), a troca iônica destes íons são fundamentadas pelo fator magnitude do raio iônico hidratado e coeficiente de difusão. Os átomos de Ferro presentes em solução migraram para a superfície externa do nanotubos seguida da troca iônica entre as paredes com íons de Na^+ .

Figura 4: Difração de raios-X das nanoheteroestruturas (TiNT@AnNP) e (Fe-TiNT@AnNP) mostrando as novas fases formadas após a troca iônica



Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Portanto, o raio iônico hidratado de um íon é o raio efetivo do íon mais o raio das moléculas de água a ele coordenadas em solução aquosa. Quanto menor o raio hidratado do íon escolhido, mais efetiva será a difusão (Zhou *et al.*, 2002). Portanto, esse aumento na distância interlamelar da amostra Fe-TiNT@AnNP quando comparados com TiNT@AnNP pode ser explicado pelo mecanismo de troca iônica, uma vez que para que ocorra a reação de troca iônica com o íon metálico, esses íons encontra-se em solução na sua forma hidratada e, o raio iônico hidratado do ferro ($\text{Fe}^{3+} = 0.457 \text{ nm}$) que é maior que o raio iônico hidratado do sódio ($\text{Na}^+ = 0.358 \text{ nm}$) (Nightingale, Jr., 1959).

A formação de fases adicionais na amostra Fe-TiNT@AnNP foi confirmada pela indexação dos picos de baixa intensidade em torno de $2\theta \approx 12^\circ, 17^\circ, 27^\circ, 35^\circ$ e 39° que correspondem aos planos (110), (200), (310), (211) e (301), respectivamente, constatando-se que a fase dominante é akaganeite ($\beta\text{-FeOOH}$), com os dados cristalográficos do cartão JCPDS: 00-034-1266. Além disso, observou-se a presença de dois picos de baixa intensidade em $2\theta \approx 33^\circ$ e 56° que correspondem aos planos (104) e (211), respectivamente, que são característicos da hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$), com os dados cristalográficos do cartão JCPDS: 96-900-2163 (Jović *et al.*, 2013). Ambas as fases demonstraram boa concordância entre os padrões de DRX e Mössbauer encontrados em trabalhos previamente relatados (Jović *et al.*, 2013).

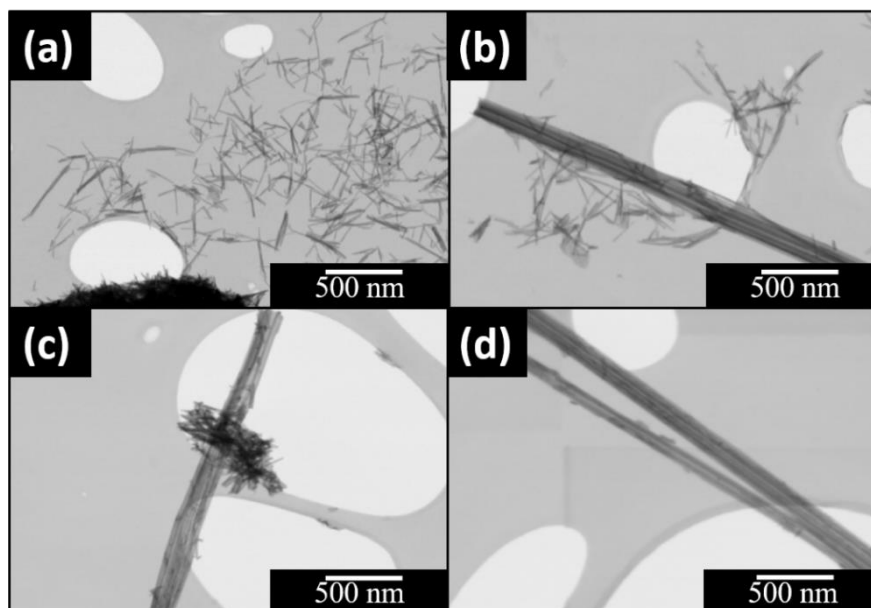
O tamanho médio das nanopartículas de $\beta\text{-FeOOH}$ foi estimado, aplicando a equação de Scherrer, utilizando a largura a meia altura da reflexão intensa (310), que foi calculada em torno de 5 nm de tamanho. Também utilizou a reflexão (104), o tamanho das nanopartículas da fase $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ em torno de 12 nm.

De acordo com Jović *et al.* (2013) e Wu *et al.* (2006) métodos como hidrólise envolvendo os íons de ferro (Fe^{2+}) e férricos (Fe^{3+}) em solução podem produzir produtos finais como óxidos, hidróxidos ou oxi-hidróxidos de ferro, dependendo das condições empregadas durante a reação como temperatura, valor do pH ou até mesmo na presença de outros íons em solução como Zn^{2+} , Ni^{2+} , Mn^{2+} , Al^{2+} (cátions) ou Cl^- , SO_4^{-2} , CO_3^{-2} (ânions) (Jović *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2006). Fases como β -FeOOH (akaganeíta) precipita da solução de FeCl_3 ou FeF_3 , enquanto a fase α -FeOOH (goethita), provém de soluções de $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ e $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$. Esses resultados previamente relatados nesses trabalhos anteriores e aqui citados são semelhantes para os nossos resultados, pois a troca iônica ocorreu com numa solução aquosa de FeCl_3 e o pH que foi realizado a reação de troca iônica foi de ≈ 3 , favorecendo fases akaganeíta e hematita (Cai *et al.*, 2010).

Afim de se obter um entendimento acerca da morfologia das amostras, foram realizadas análises via microscopia eletrônica de transmissão de varredura (Figura 5 (a-d)). Na amostra TiNT@AnNP (Figura 5 (a, b) e Fe-TiNT@AnNP (Figura 5 (c, d)), mostrando a morfologia típica dos nanotubos, que revelou nanotubos que encontram-se reunidos e orientados aleatoriamente. Após a troca de íons de ferro nos nanotubos na (Figura 5 (c, d)), as paredes externas do TiNT@AnNP têm aspecto mais “encarçado”, o que pode estar relacionado com a formação de nanopartículas que pode ser das fases adicionais de óxido e/ou oxihidróxido de ferro sobre a superfície da TiNT@AnNP, confirmando o que foi visto no DRX (Figura 3), pela detecção dos picos adicionais de β -FeOOH e α - Fe_2O_3 .

Além disso, as imagens microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (MET-AR), foram realizadas (Figura 6 (a – f)), mostrando claramente a presença de nanopartículas em toda a superfície dos nanotubos ante e após a troca de íons.

Figura 5: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão de varredura mostrando (a, b) TiNT@AnNP como preparado e (c, d) após a reação de troca de íons com Fe^{3+}



Fonte: Elaborada pela autora

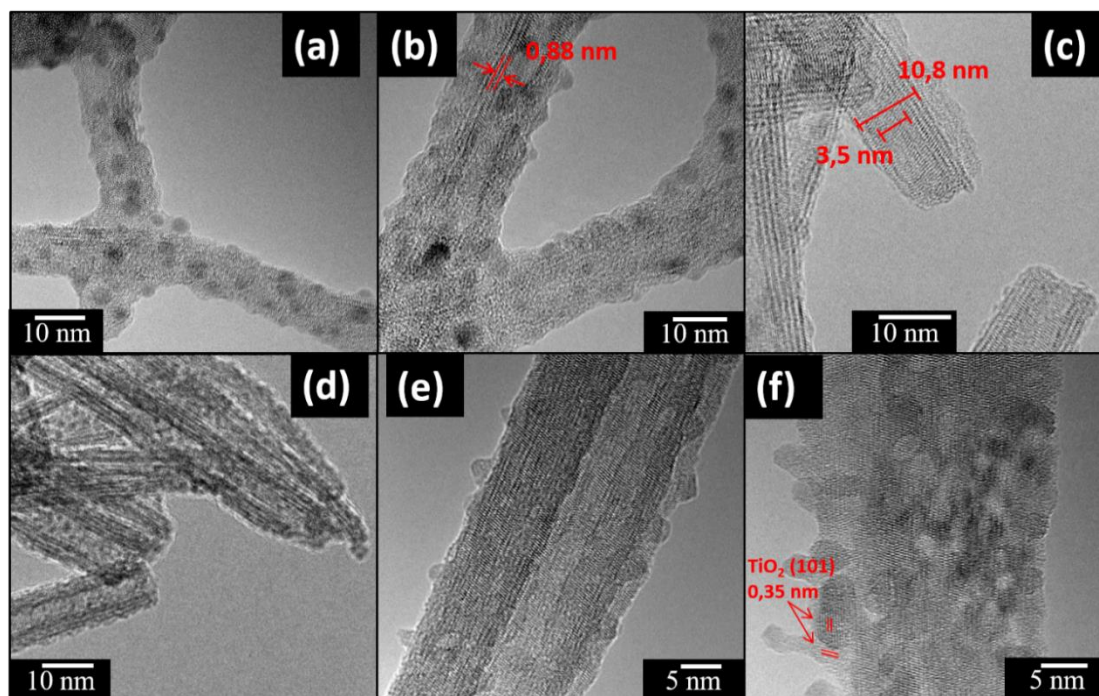
Na (Figura 6 (d, f)), observa-se a morfologia tubular dos nanotubos de titanato em ambas as amostras, indicando que a morfologia dos nanotubos foram preservadas após a intercalação com íons de Fe^{3+} e, não ocorreu nenhum colapso dos nanotubos após o processo de troca iônica. Esses nanotubos possuem distância entre as paredes de 0,88 nm, consistente com o resultado de DRX (Figura 4), além disso, apresentam superfície externa decoradas com nanopartículas de anatásio (Figura 6 (a, b, c)), também observada anteriormente (Gusmão, *et al.*, 2019), sendo observado, diâmetro médio interno de 3,5 nm e externo, aproximadamente, e 10,8 nm com comprimentos na ordem de nanômetros (Figura 6 (c)).

Na amostra Fe-TiNT@AnNP (Figura 6 (d, e, f)), observa-se que as paredes externas dos nanotubos continuam decoradas após a troca iônica com Fe^{3+} com tamanho médio de nanocristais com cerca de 2 nm, sendo estimada a distância interplanar dessas nanopartículas com cerca de 0,35 nm, que satisfazem à distância interplanar referente ao plano cristalográfico (101) da fase anatásio (Figura 6 (f)). Além disso, a (Figura 6 (d)),

revela a presença nanotubos com íons de Ferro praticamente isolado mostrando a existência de nanopartículas aderidas sob a superfície do nanotubos.

No geral, foram possíveis observar pelas imagens (Figura 6 (a – f)), nanopartículas de tamanho na ordem de nanômetros, porém em distintas variações de tamanho calculado a partir dos dados das reflexões de DRX. Essa variação de tamanho pode representar nanopartículas de TiO_2 -anatásio, $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ e/ou $\beta\text{-FeOOH}$. Diante das possibilidades relacionadas a diferenças das nanopartículas foram coletadas imagens de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução com detector anelar de campo escuro de alto ângulo (HAADF-MET-V), (Figura 7), para distinguir melhor quais são os tipos de nanopartículas que estão aderidas à superfície externas dos nanotubos após a reação de troca iônica com íons de Fe^{3+} .

Figura 6: Imagens de microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução de (a – c) TiNT@AnNP e (d – f) Fe-TiNT@AnNP

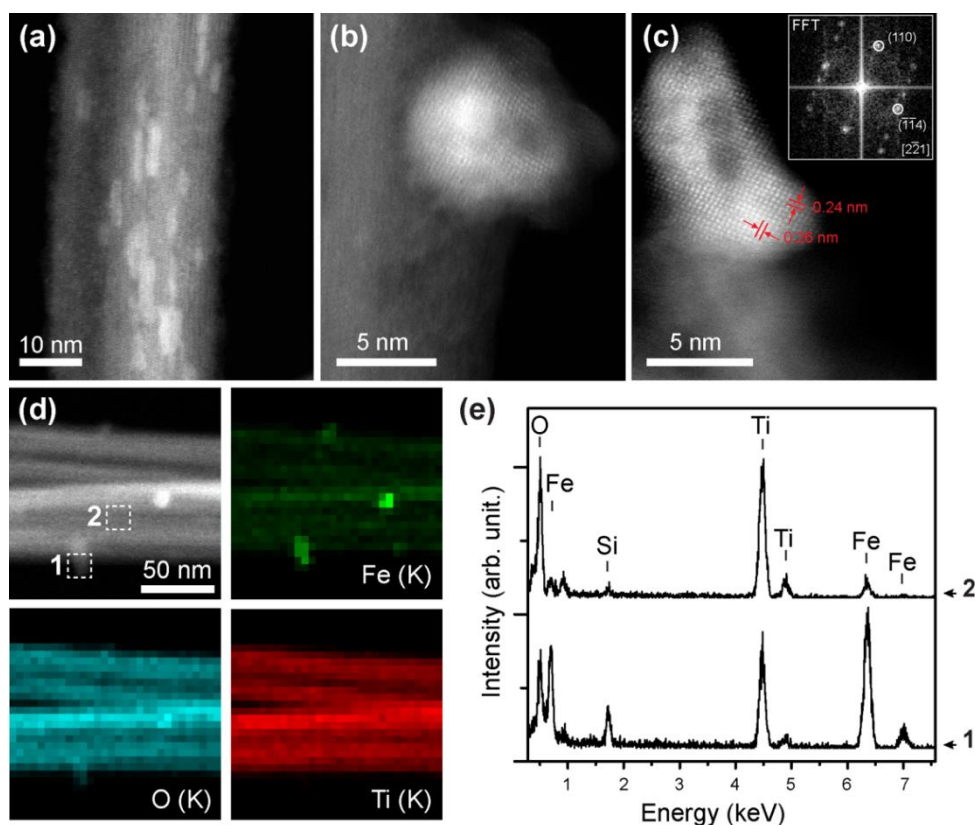


Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Nessa análise, anéis detectores de alto ângulo (HAADF), são inseridos para captar elétrons espalhados a altos ângulos. Com esse detector é possível observar o arranjo estrutural dos átomos em uma imagem de alta resolução e ainda diferir, por contraste de número atômico Z , um átomo do outro. Assim, o contraste Z é o nome dado ao contraste de massa que ocorre em níveis atômicos, um átomo com maior massa que outro, que pode ser observado somente em análises de alto ângulo (Tsuji, 2022). Do mesmo modo, o contraste Z foi utilizado nas nossas análises de imagens por microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (STEM), e foi capaz de distinguir melhor as nanopartículas baseadas em Fe ($Z_{\text{Fe}} = 26$), mostrando contraste mais brilhante do que Ti ($Z_{\text{Ti}} = 22$).

Logo, é possível observar na imagem na (Figura 7 (a)), várias nanopartículas à base de Fe com tamanho de aproximadamente 5 nm como parte da estrutura dos nanotubos de titanato, que provavelmente consistem da fase akaganeíta com base no tamanho médio e do resultado anterior de DRX. Além disso, um segundo tipo distinto de nanopartículas com tamanho de aproximadamente 10 nm, em menor abundância também foi visto decorando a superfície dos nanotubos (Figura 7 (b, c)).

Figura 7: Imagens por microscopia eletrônica de transmissão de varredura com detector anelar de campo escuro de alto ângulo de Fe-TiNT@AnNP mostrando (a) inclusões de nanopartículas de ferro na estrutura dos nanotubos, (b) e (c) nanopartículas decorando a superfície dos nanotubos, imagem inserida revelando as distâncias interplanares, (d) mapeamento por EDS dos elementos químicos presentes na superfície dos nanotubos e (e) espectro EDS adquiridos em duas posições como mostrado em (d).



Fonte: Reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

A composição química dos nanotubos que foram trocados com íons de Ferro foi estudada por mapeamento elemental por meio da espectroscopia de dispersão de energia de raios X (EDS), conforme apresentados na (Figura 7 (d, e)). De acordo com os espectros de EDS, observa-se claramente a presença de Fe em toda a superfície de nanotubos de titanato, o que indica a substituição iônica foi bem sucedida dos íons de Na^+ pelos íons de interesse, Fe^{3+} . Conforme indicado pelo mapeamento EDS (Figura (d)), essas nanopartículas são ricas em Ferro. A análise das imagens HAADF-MEV de alta resolução

e suas transformadas rápidas de Fourier (FFTs) observada na (Figura 7 (c)), mostraram as distâncias interplanares em torno de 0,24 e 0,26 nm. Embora esses valores sejam um pouco menores do que os previstos, eles são atribuíveis aos planos (110) e (-1-14) da α -Fe₂O₃ (hematita). Esses resultados sugerem que as nanopartículas à base de Fe que decoram as superfícies dos nanotubos de titanato são compostas pela fase hematita, corroborando os resultados de DRX.

A razão atômica média de Fe/Ti para os Fe-TiNT@AnNP é de 0,17. Este nível de íons Fe³⁺ presentes na nano-heteroestrutura, sugere que a reação de troca iônica foi altamente eficiente e satisfatória, fato este, visualizado, do mesmo modo por DRX.

A espectroscopia de absorvância na região do UV-Vis foi realizada para TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP para obter os espectros ópticos, bem como os valores da energia de *band gap* (E_{gap}) foram determinadas a partir do espectro de absorvância usando uma série de transformações matemáticas pelo método Kubelka-Munk as energias de *band gap* podem ser calculadas pelo espectro de absorção óptica através da relação Tauc:

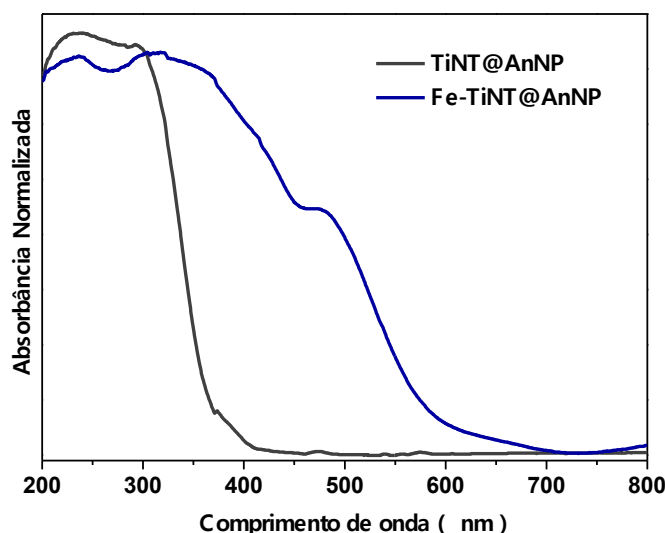
$$\alpha h\nu (h\nu - E_g)^n \quad (5)$$

onde h é a constante de Planck, ν é a frequência da luz, e E_g é a energia de *band gap*, n é $\frac{1}{2}$ ou 2 para semicondutor de *band gap* com transição direta ou indireta, respectivamente.

O valor de *band gap* é obtido extrapolando o gráfico Tauc da função de Kubelka-Munk aplicada para estimar tanto a transição de *band gap* indireto das nano-heteroestruturas, considerando a extrapolação da parte linear dos gráficos para o eixo das abcissas. A energia de *band gap*, E_g , é tipicamente determinada através da inspeção de $(\alpha h\nu)^{1/n}$ versus $h\nu$ plots que também é chamado de Tauc plots (Suram, Newhouse e Gregoire, 2016).

De acordo com o espectro de UV-Vis (Figura 8) é possível verificar que a nano-heteroestrutura modificada pela incorporação dos íons de Fe^{3+} , Fe-TiNT@AnNP apresentou mudanças na banda de absorção na região de 400 nm a 600 nm, indicando mudança na composição em comparação a TiNT@AnNP (Figura 7). A incorporação de metais de transição, tal como o Fe, na nanoestrutura de titanato pode reduzir as energias de *band gap*, ocorrendo o deslocamento da absorção do nanotubos de titanato do ultravioleta para o visível.

Figura 8: Apresenta os espectros UV-Vis de absorção das nanoheteroestruturas TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP.

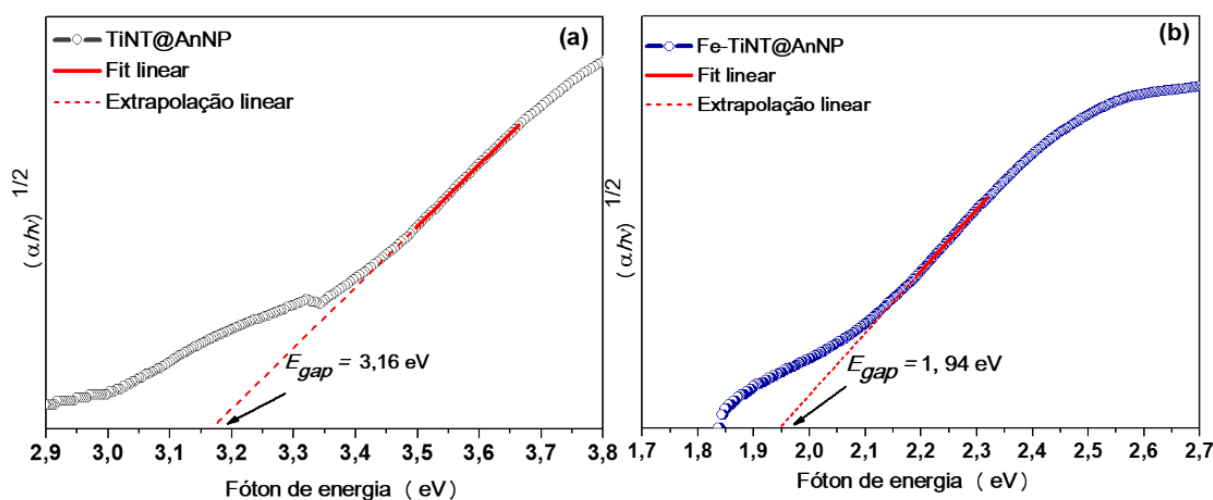


Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Na (Figura 9 (a, b)), onde são apresentadas as energias de *band gap* das amostras, observa-se que o valor da E_{gap} é de 3,16 eV para TiNT@AnNP e de 1,94 eV para Fe-TiNT@AnNP. Entretanto, nota-se que houve um decréscimo da energia de *band gap* bem acentuado para Fe-TiNT@AnNP, essa diminuição da energia de *band gap*, deve-se a inserção dos orbitais 3d dos íons de Fe^{3+} nos nanotubos, provocando mudanças nos níveis eletrônicos da nanoheteroestrutura após a troca iônica, corroborando com resultados apresentados por Cesano *et al.*, (2018), sobre nanotubos de titanato trocados ionicamente

com diferentes concentrações de Fe^{3+} . Os autores relataram que um aumento na concentração de Fe^{3+} em solução leva a diminuição da energia de *band gap*. Esse aumento do teor de íons de ferro pode proporcionar níveis de dopantes próximos à banda de valência dos nanotubos de titanato tendo como consequência a diminuição na banda de energia (Cesano *et al.*, 2018).

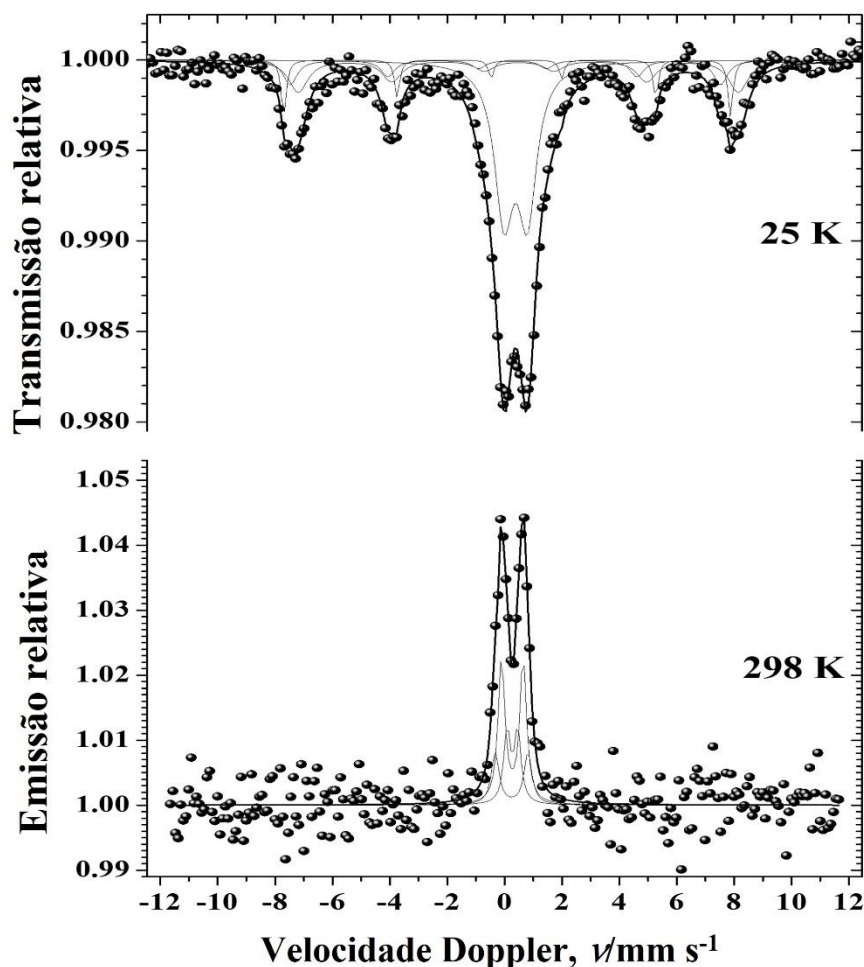
Figura 9: Energia de Band gap das amostras (a) TiNT@AnNP e (b) Fe-TiNT@AnNP através do método de Kubelka-Munk.



Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

O espectro Mössbauer do ^{57}Fe para a amostra Fe-TiNT@AnNP em temperatura ambiente em aproximadamente 298 K, exibe dois dupletos, típicos da fase akaganeíta (Figura 10), juntamente com um terceiro duplete atribuído para Fe^{3+} . Para uma maior segurança na interpretação dos dados Mössbauer, um espectro foi obtido também com a amostra em temperatura em aproximadamente 25 K, visando o bloqueio de eventual relaxação superparamagnética e melhor resolução espectral. Em baixa temperatura, espectro Mössbauer apresenta três sextetos campos magnéticos e parâmetros Mössbauer característico de akaganeíta, que juntos correspondem a 41% da área subspectral relativa, além de um duplete atribuível a Fe^{3+} , com subspectral relativa igual 59 %.

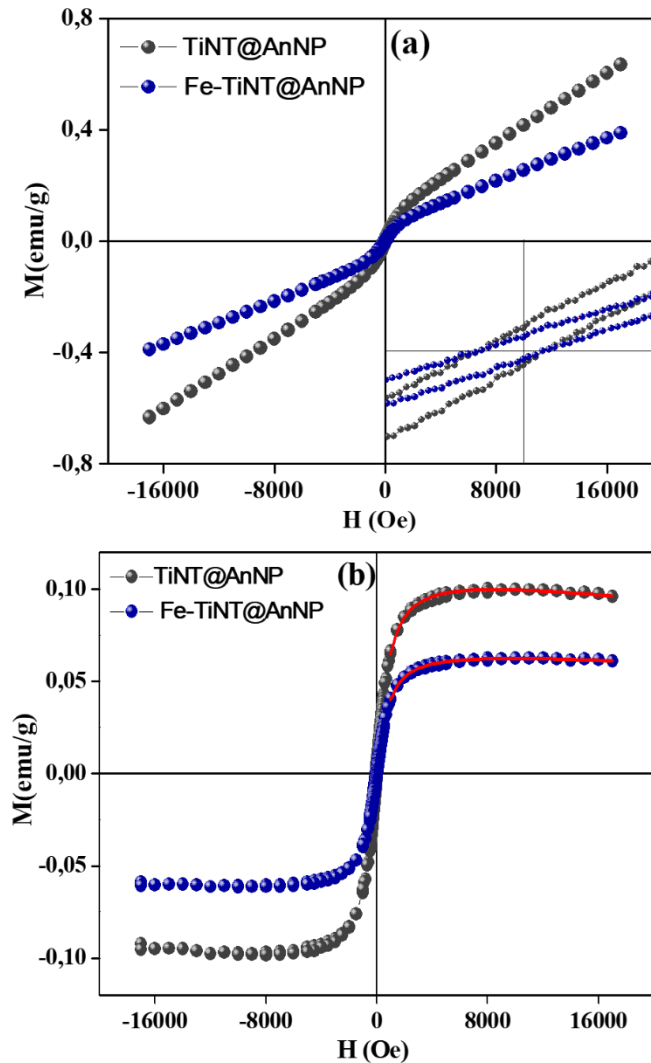
Figura 10: Espectros Mössbauer do ^{57}Fe obtidos para amostra Fe-TiNT@AnNP em 298 K e 25K.



Fonte: Adaptado e Reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

A caracterização magnética foi realizada por intermédio da magnetometria de amostras vibrante (VSM) à temperatura ambiente, para investigar as propriedades magnéticas das amostras TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP. A (Figura 11), exibe o ciclo de histerese pelo gráfico de magnetização (M) do material em função do campo externo aplicado (H). O ciclo de histerese expõe quanto o material se magnetiza quando o material está sob a influência de um campo magnético aplicado e o quanto de magnetização persiste depois o campo magnético se ausenta (desligado) (Freitas, 2011).

Figura 11: Curvas de magnetização para as amostras TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP (a) Inserção inferior mostrando as curvas de magnetização abertas confirmando o comportamento ferromagnético e (b) Curvas M-H após subtrair o componente paramagnético e ajustado usando a lei de aproximação.



Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Com o desenvolvimento dos métodos que buscam produzir nanopartículas magnéticas com controle de morfologia, fenômenos relacionados aos materiais com propriedades paramagnéticos, ferromagnéticos e superparamagnéticos têm sido relatados por (Zviagin, Grundmann e Schmidt-Grund, 2020). As propriedades magnéticas como coercividade (H_C), magnetização de saturação (M_S) e suscetibilidade (χ) variam com o

tamanho, morfologia e composição das nanopartículas, tais propriedades magnéticas aliada a biocompatibilidade são projetadas em distintas aplicações biomédicas como, aperfeiçoamento de contraste em ressonância magnética e administração de medicamentos (Juang *et al.*, 2019; Yanase *et al.*, 2019).

Assim, percebe-se que as duas amostras são ferromagnéticas e, para campos mais alto, acima de 6000 Oe a linha reta da curva confirma a contribuição paramagnética sem saturação (Figura 11 (a)). Para verificar o ferromagnetismo incomum foi extraído os valores do campo coercitivo (H_c), sendo evidenciado pela ampliação na parte inferior direita do gráfico, estes são apresentados na tabela 1.

Observa-se pelos valores apresentados na Tabela 1, que os valores de H_c são os mesmos para ambas nano-heteroestruturas e que a coercividade não foi afetada pela intercalação dos íons de ferro após a reação de troca iônica (Figura 11 (a)). Os dados da contribuição paramagnética foram ajustados por meio de uma função linear removendo os dados de magnetização mostrado anteriormente na (Figura 11 (a)) e agora são apresentados na (Figura 11 (b)).

Os valores de magnetização de saturação (M_s), foram determinados pela lei de aproximação à saturação, que descreve a magnetização para campos magnéticos superiores à coercividade (Figura 11 (b)). A forma do ciclo de histerese atribuída a ambas as amostras com valores iguais para o campo coercivo (H_c), e diferentes valores para a magnetização remanescente (M_r) e saturação de magnetização (M_s) são mostrados na Tabela 1.

Os valores de M_s e M_r são de 0,11 emu g⁻¹ e 0,004 emu g⁻¹ para TiNT@AnNP e de 0,07 emu g⁻¹ e 0,002 emu g⁻¹ para Fe-TiNT@AnNP, respectivamente. A resposta magnética da amostra de TiNT@AnNP não é um comportamento típico para esta classe de materiais, podendo ser influenciada diretamente pelo método de síntese ou baixa

temperatura de processamento (Gusmão *et al.*, 2020). O comportamento ferromagnético não esperado em outras nanoestruturas de ZnO, também foi relatado por outros autores que sugeriram que esses materiais são altamente sensíveis às condições de preparação (Peña-Garcia *et al.*, 2019; Schwartz *et al.*, 2003). Essa forte sensibilidade às condições de síntese leva à formação relativamente descontrolada de defeitos na rede, que são predispostos a gerar portadores que medeiam o ordenamento ferromagnético (Peña-Garcia *et al.*, 2018).

Tabela 1: Valores da magnetização de saturação (M_s), magnetização remanescente (M_r) e campo coercivo (H_c).

Amostras	M_s (emu g ⁻¹)	M_r (emu g ⁻¹)	H_c (Oe)
TiNT@AnNP	0, 11	0, 004	33, 98
Fe-TiNT@AnNP	0, 07	0, 002	33, 98

Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Outro fator plausível para essas nanoestruturas com comportamento ferromagnético é pelo fato de o material possuir defeitos (vacâncias de oxigênio, defeitos de cristal) e desordem atômica. Nesse sentido, acreditamos que a origem incomum do ferromagnetismo na amostra TiNT@AnNP, pode estar relacionada as interações de troca entre momentos de spin de elétrons resultantes de vacâncias de oxigênio nas superfícies das nanoestruturas. De acordo com Leyet *et al.* (2017), resultados semelhantes foram encontrados pelos autores que sintetizaram um nanopó de Na₂Ti₃O₇ pelo método sonoquímico, e verificaram que o comportamento ferromagnético incomum para este sistema foi causado pela desordem estrutural decorrente do método de síntese e aos tratamentos térmicos (Leyet *et al.*, 2017).

Por outro lado, a inclusão de íons Fe^{3+} em nanotubos (Fe-TiNT@AnNP) revelou as fases de Fe presentes nas superfícies modificadas dos nanotubos através de análises de XRD, EDS e Mössbauer, ocasionando uma redução nos valores de M_s e M_r em relação à amostra de TiNT@AnNP.

Igualmente aqui, a presença de vacâncias/defeitos na estrutura de titanato pode explicar a magnetização resultante da amostra Fe-TiNT@AnNP. Ao mesmo tempo, como os íons Fe^{3+} estão localizados na superfície dos nanotubos, as interações de supertroca entre eles podem dominar, aumentando a interação antiferromagnética. Uma outra explanação que melhor pode explicar esse ferromagnetismo incomum em semicondutores, e também pode explicar esse fenômeno em nosso sistema, é o proposto por Coey et al. (2005). O modelo ferromagnético de transferência de carga requer a existência de uma banda baseada no defeito (vacância de oxigênio) e uma integral de troca efetiva associada aos estados do defeito. O primeiro componente, ou seja, a banda baseada em defeitos em nossas amostras, pode se originar de algumas regiões da superfície das nanoestruturas nas quais os defeitos estendidos estão concentrados (Coey, Venkatesan e Fitzgerald, 2005).

É provável que em nossas amostras o regime ferromagnético seja limitado à região da superfície do defeito das nanoestruturas, enquanto o núcleo permanece em outros estados magnéticos. Com relação ao segundo componente, o reservatório de carga local pode ser algum tipo de defeito atuando como reservatório para transferência de elétrons, elevando o nível de Fermi até um máximo na densidade de estados (Coey, Venkatesan e Fitzgerald, 2005; Peña-Garcia *et al.*, 2019). Uma combinação de comportamento ferromagnético e paramagnético também foi observado por Huang et al. (2007) para nanotubos de titanato co-dopados sintetizados em condições hidrotérmicas (Huang *et al.*, 2007). O incomum ferromagnetismo encontrado por esses autores também

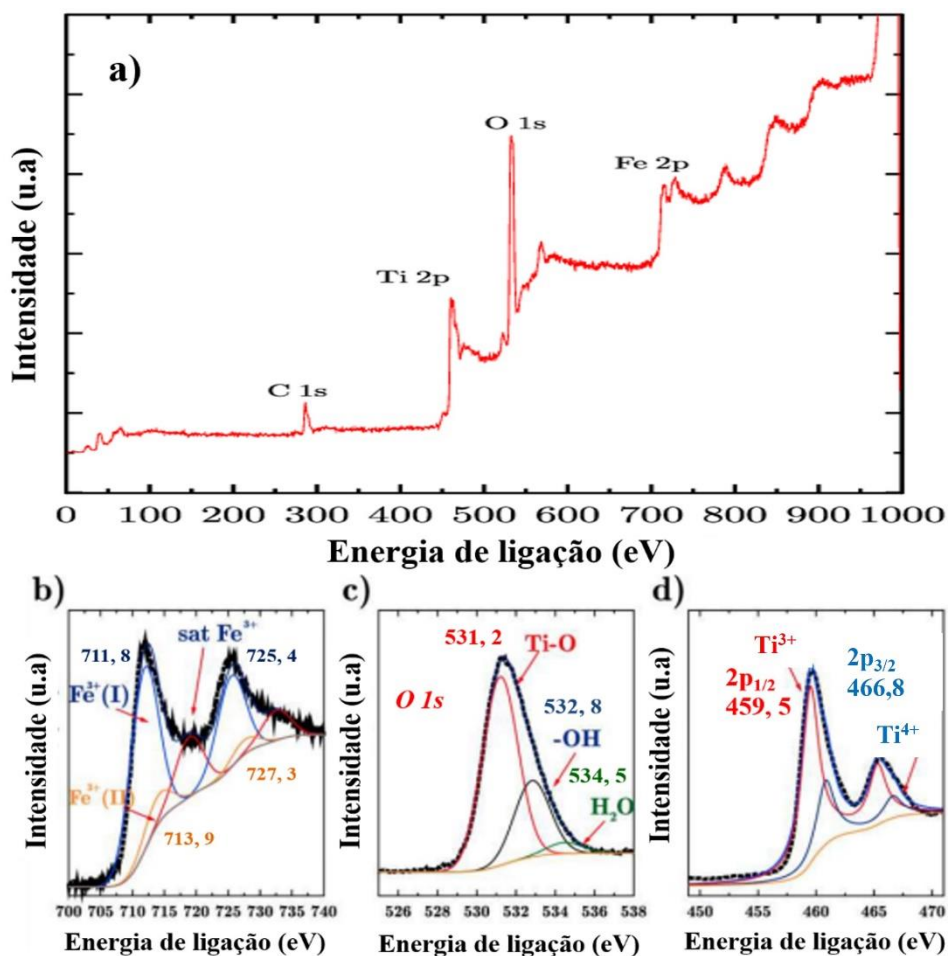
foi explicado pelo modelo que envolve defeitos estruturais, relatado por Coey et al. (2005) e Wang et al. (2008), observaram comportamento paramagnético em nanotubos de titanato dopados com íons $\text{Fe}^{3+}/\text{Ni}^{2+}/\text{Mn}^{2+}$, também sintetizados por método hidrotérmico (Coey, Venkatesan e Fitzgerald, 2005; Wang *et al.*, 2008). Um estudo de trititanato de sódio nanoestruturado 1D sintetizado por tratamento hidrotérmico alcalino de anatase de TiO_2 com adição de Fe foi realizado por Morgado et al. (2011), embora esses autores não tenham analisado o comportamento magnético de suas nanoestruturas (Morgado *et al.*, 2011). Considerando a importância tecnológica desses materiais, acreditamos que nosso estudo pode contribuir para uma melhor compreensão das diferentes propriedades conferidas por essas nanoestruturas, e assim foi analisado o importante fenômeno do comportamento magnético.

O ambiente químico das superfícies das nano-heteroestruturas foi caracterizado por espectroscopia de fotoelétrons de raios-X (XPS) (Figura 12 (a)), mostrando a composição de Fe-TiNT@AnNP, indicando a presença de Ti, Fe, O e C, sendo calibrada a medida de XPS para o pico C 1s localizado em 285, 8 eV como relatado (Pu *et al.*, 2014) e sem a presença de elementos contaminantes.

A (Figura 12 (b)) exibe os picos de Fe $2p_{3/2}$ e $2p_{1/2}$ de alta resolução, os pontos representam os dados experimentais, enquanto que as curvas correspondem às componentes utilizadas no processo de ajuste, sendo ajustados por uma combinação de três singletos, respectivamente, após a extração do fundo Shirley. Esse pico de Fe $2p_{3/2}$ está relacionado a energia de ligação em torno dos valores 710,6 eV a 711,5 eV relatados em vários trabalhos (Roosendaal *et al.*, 1999; Yamashita e Hayes, 2008; Zhu *et al.*, 2015). A deconvolução do pico de Fe $2p$ mostra dois picos adicionais de Fe^{3+} , Fe^{3+} (I) localizado em torno do valor 711,8 eV e Fe^{3+} (II) localizado no valor de 713,9 eV, correspondendo a Fe_2O_3 e $\beta\text{-FeOOH}$, respectivamente (Grosvenor *et al.*, 2004; Moreira *et al.*, 2017).

Observou-se também um pequeno satélite em torno do valor 718, 9 eV que está associado com Fe^{3+} em Fe_2O_3 e $\gamma\text{-FeOOH}$ (Biesinger *et al.*, 2011; Roosendaal *et al.*, 1999). O outro pico Fe^{3+} indica a fase de Fe_2O_3 presente nos nanotubos de titanato (Li *et al.*, 2016).

Figura 12: Espectro XPS da nano-heteroestrutura de ferro (a) Fe-TiNT@AnNP, (b) deconvolução dos subpicos de Fe, mostrando a posição do Fe (I e II), (c) O 1s deconvoluidos em subpicos e (d) Ti em subpicos, mostrando os picos 2p_{3/2} e 2p_{1/2} das espécies Ti^{4+} e Ti^{3+} .



Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

A deconvolução do pico Fe 2p indica 82, 3% de Fe_2O_3 e 17, 8% de $\beta\text{-FeOOH}$ na amostra. Esses resultados estão de acordo com os da espectroscopia de Mössbauer, mesmo que as concentrações pareçam um pouco diferentes. A diferença era esperada

devido às diferentes profundidades sondadas pelas respectivas técnicas, uma vez a análise de XPS é sensível a apenas algumas camadas do material, já a espectroscopia Mössbauer é sensível a toda a amostra.

A Figura 12 (d) mostra os perfis XPS de Ti 2p_{3/2} e Ti 2p_{1/2}, componentes nos valores em torno de 459,0 eV e 466,5 eV (após a correção de carbono), respectivamente, atribuíveis ao átomo de Ti em estados de oxidação Ti⁴⁺ e Ti³⁺ (Manivannan *et al.*, 2003; Yoon *et al.*, 2005). As linhas de Ti foram ajustadas por uma combinação de duas duplas gaussianas e o fundo de Shirley foi extraído. A redução dos íons Ti⁴⁺ para Ti³⁺ resulta na mudança desses picos para energias mais baixas. A deconvolução desses picos indica uma concentração mais alta de íons Ti³⁺ (73,4%) do que estados de oxidação, Ti⁴⁺ (26,6%). O perfil O 1s é mostrado na (Figura 12 (b)). Foi ajustado por uma combinação de três singletos gaussianos, e o fundo de Shirley foi extraído. O ajuste indica três tipos de ligação diferentes, com picos localizados em valores de 531,2, 532,8 e 534,5 eV, atribuíveis a Ti–O, grupos ⁻OH presentes na superfície da amostra e H₂O, respectivamente. Assim, existem três formas de átomos de oxigênio nos nanotubos de titanato (Wang *et al.*, 2018; Yoon *et al.*, 2005).

A Tabela 2 mostra as concentrações percentuais de cada estado de oxidação de ferro e titânio, juntamente com as energias de ligação de Ti 2p_{1/2} e Ti 2p_{3/2} (Craciun *et al.*, 2018). Os resultados indicam um grande número de espécies de Ti³⁺ com 73,4%, implicando assim a transformação efetiva de Ti⁴⁺ em Ti³⁺ na nanoestrutura modificada com ferro (Wang *et al.*, 2018).

O processo de troca de íons na nanoestrutura de Fe-TiNT@AnNP no nosso experimento ocorreu em condições ácidas (pH igual a 3) e, os dados de XPS indicaram um aumento no teor de espécies de Ti³⁺. De acordo com alguns trabalhos reações que ocorrem em condições ácidas como a relatada por (Morgado *et al.*, 2011) nanoestruturas de trititanato

trocadas ionicamente com íons de ferro em diferentes concentrações de nitrato de ferro, utilizando o ácido nítrico para regular o pH para 2 (ácido), observaram espécies de Fe^{3+} e Fe^{2+} .

Tabela 2: Composição elemental superficial do Fe-TiNT@AnNP estimadas pelo espectro de XPS.

Picos	Composição da superfície (%)	
Fe^{3+} (I)	711, 8 725, 4	82, 3
Fe^{3+} (II)	713, 9 727, 3	17, 8
Ti^{3+}	459, 5	73, 4
Ti^{4+}	466, 8	26, 6
Ti-O	531, 2	68, 4
-OH	532, 8	27, 6
H_2O	534, 5	4, 0

Fonte: Adaptado e reproduzido com permissão de: Gusmão, *et al.* (2020). **Journal of Physics and Chemistry of Solids**. Direitos autorais Elsevier.

Outro trabalho, apresentado por Aranã *et al.*, (2003), relataram a síntese de TiO_2 com $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ que através da análise de XPS apresentou 100 % de espécies de Fe^{3+} , mas quando utilizaram ácido fórmico por 45 minutos durante a síntese ocorreu uma redução no estado redox encontrado nas espécies de ferro como íons de Fe^{2+} (Araña *et al.*, 2003). Assim, o aumento de espécies de Ti^{3+} encontrados na nossa amostra Fe-TiNT@AnNP é fundamentado nesses trabalhos prévios. Essas espécies Ti^{3+} em altas concentrações em TiNTs mostram-se ser espécies de íons magnéticos favorecidos pela deficiência de oxigênio (vacâncias), podemos concluir tal fato, pelas nossas análises magnéticas do Fe-TiNT@AnNP. Ainda de acordo com Zaki *et al.*, (2019), também relataram que nanotubos de titanato com vacâncias de oxigênio leva a uma ordenação a uma orientação preferencial, o que pode afetar a magnetização dos nanotubos de titanato (Zaki *et al.*, 2019).

4. CONCLUSÃO

Nano-heteroestruturas de nanotubos de titanato de sódio decorados com nanopartículas de anatásio foi obtida pelo método hidrotérmico assistido por microondas que foram modificadas através da reação de troca iônica de ferro (método de precipitação) em solução de FeCl_3 , gerando uma nova nano-heteroestrutura, Fe-TiNT@AnNP. A caracterização estrutural e morfológica mostra a presença de íons Fe^{3+} intercalados no interior das lamelas dos nanotubos juntamente com a decoração de nanopartículas de anatásio e duas fases adicionais ferro: $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (hematita) e $\beta\text{-FeOOH}$ (akaganeita), como esperado tendo em vista o pH do meio reacional ($\text{pH} \approx 3$). A caracterização completa revelou a preservação da estrutura e morfologia tubular dos nanotubos após a modificação com íons de Fe^{3+} . Pelas imagens de MET-AR e MET-V foi possível observar que as nanopartículas de $\beta\text{-FeOOH}$ possui diâmetro médio de 5 nm intercaladas nas camadas na dos nanotubos de titanato, adicionalmente observou-se nanopartículas de $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ em abundância com diâmetro médio 10 nm, decorando os nanotubos em suas superfícies externas. Os estudos da contribuição magnética dessas nanoestruturas indicaram magnetização para ambas as nanoestruturas TiNT@AnNP e Fe-TiNT@AnNP que apresentam propriedades magnéticas, mostrando curvas de histerese que indica contribuições ferromagnéticas e paramagnéticas. O estudo através do XPS indicou uma alta concentração de espécies de Ti^{3+} provavelmente vem da redução de Ti^{4+} . No entanto, a troca iônica com íons Fe^{3+} nos nanotubos e a decoração da superfície dos TiNTs diminuem a magnetização da nanoheteroestrutura.

REFERÊNCIAS

- ARAÑA, J.; GONZÁLEZ DÍAZ, O.; DOÑA RODRÍGUEZ, J. M.; HERRERA MELIÁN, J. A.; GARRIGA I CABO, C.; PÉREZ PEÑA, J.; CARMEN HIDALGO, M.; NAVÍO-SANTOS, J. A. (2003). Role of $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ as TiO_2 dopant ions in photocatalytic degradation of carboxylic acids. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 197, n. 1–2, p. 157–171.
- BAVYKIN, D. V.; LAPKIN, A. A.; PLUCINSKI, P. K.; TORRENTE-MURCIANO, L.; FRIEDRICH, J. M.; WALSH, F. C. (2006). Deposition of Pt, Pd, Ru and Au on the surfaces of titanate nanotubes. *Topics in Catalysis*, v. 39, n. 3–4, p. 151–160.
- BAVYKIN, D.; WALSH, F. (2009). Titanate and Titania Nanotubes: Synthesis, Properties and Applications. *RSC Nanoscience and Nanotechnology*, 1-182.
- BIESINGER, M. C.; PAYNE, B. P.; GROSVENOR, A. P.; LAU, L. W. M.; GERSON, A. R.; SMART, R. S. C. (2011). Resolving surface chemical states in XPS analysis of first row transition metals, oxides and hydroxides: Cr, Mn, Fe, Co and Ni. *Applied Surface Science*, v. 257, n. 7, p. 2717–2730.
- CAI, J.; LIU, J.; GAO, Z.; NAVROTSKY, A.; SUIB, S. L. (2010). Synthesis and Anion Exchange of Tunnel Structure Akaganeite. *Chem Inform*, v. 33, n. 8, p. 4595–4602.
- CESANO, F.; CRAVANZOLA, S.; RAHMAN, M. M.; SCARANO, D. (2018). Interplay between Fe-titanate nanotube fragmentation and catalytic decomposition of C_2H_4 : Formation of C/ TiO_2 hybrid interfaces. *Inorganics*, v. 6, n. 2, p. 1–13.
- CHEN, Q.; DU, G.; ZHANG, S.; PENG, L.-M. (2002). The Structure of Trititanate Nanotubes. *Acta Crystallogr B*. v. 58, p. 587.
- COEY, J. M. D.; VENKATESAN, M.; FITZGERALD, C. B. (2005). Donor impurity band exchange in dilute ferromagnetic oxides. *Nature Materials*, v. 4, n. 2, p. 173–179.
- CRACIUN, F. *et al.* (2018). Combined use of Mössbauer spectroscopy, XPS, HRTEM, dielectric and anelastic spectroscopy for estimating incipient phase separation in lead titanate-based multiferroics. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 20, n. 21, p. 14652–14663.
- DAI, L.; ZHENG, J.; WANG, L. (2013). Fabrication of titanate nanotubes/iron oxide magnetic composite for the high efficient capture of radionuclides: A case investigation of $^{109}\text{Cd}(\text{II})$. *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, v. 298, n. 3, p. 1947–1956.
- FREITAS, V. F. (2011). O Composto $\text{BiFeO}_3\text{-PbTiO}_3$ Dopado com La: Relações

propriedade/estrutura. p. 196.

GROSVENOR, A. P.; KOBE, B. A.; BIESINGER, M. C.; MCINTYRE, N. S. (2004) Investigation of multiplet splitting of Fe 2p XPS spectra and bonding in iron compounds. *Surface and Interface Analysis*, v. 36, n. 12, p. 1564–1574.

GUSMÃO, SUZIETE B S; GHOSH, A.; MARQUES, T. M. F.; FERREIRA, O. P.; LOBO, A. O.; OSAJIMA, J. A. O.; LUZ-LIMA, C.; SOUSA, R. R. M.; MATOS, J. M. E.; VIANA, B. C. (2019). One-Pot Synthesis of Titanate Nanotubes Decorated with Anatase Nanoparticles Using a Microwave-Assisted Hydrothermal Reaction. *Solids materials*, v. 2019.

GUSMÃO, S. B. S.; GHOSH, A.; MARQUES, T. M. F.; GUSMÃO, G. O. M.; OLIVEIRA, T. G.; CAVALCANTE, L. C. D.; VASCONCELOS, T. L.; ABREU, G. J. P.; GUERRA, Y.; SANTOS, F. E. P.; VIANA, B. C. (2020). Structural and magnetic properties of titanate nano-heterostructures decorated with iron based nanoparticles. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, p. 109561.

GUSMÃO, S. S. B.; GHOSH, A.; MARQUES, THALLES VIEIRA, L.; FERREIRA, O.; SILVA-FILHO, E.; LOBO, A.; OSAJIMA, J.; VIANA, B. (2019). Titanate-based one-dimensional nano-heterostructure: Study of hydrothermal reaction parameters for improved photocatalytic application. *Solid State Sciences*, v. 98.

HAN, W. Q.; WEN, W.; YI, D.; LIU, Z.; MAYE, M. M.; LEWIS, L.; HANSON, J.; GANG, O. (2007). Fe-doped trititanate nanotubes: Formation, optical and magnetic properties, and catalytic applications. *Journal of Physical Chemistry C*, v. 111, n. 39, p. 14339–14342.

HUANG, C.; LIU, X.; KONG, L.; LAN, W.; SU, Q.; WANG, Y. (2007). The structural and magnetic properties of Co-doped titanate nanotubes synthesized under hydrothermal conditions. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, v. 87, n. 4, p. 781–786.

JOVIĆ, N.; CVJETIĆANIN, N.; BABIĆ-STOJIĆ, B.; MAKOVEC, D.; JOKANOVIĆ, V. (2013). Synthesis of hematite and iron oxyhydroxide nanocrystals by precipitation of Fe³⁺ ions inside oleic acid micelles. *Ceramics International*, v. 39, n. 5, p. 5659–5665.

JUANG, R.-S.; SU, C.-J.; WU, M.-C.; LU, H.-C.; WANG, S.-F.; SUN, A.-C. (2019). Fabrication of Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles with Unidirectional Extension Pattern by a Facile and Eco-Friendly Microwave-Assisted Solvothermal Method. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, v. 19, p. 7645–7653.

KALANTAR-ZADEH, K.; TANG, J.; DAENEKE, T.; O’MULLANE, A. P.; STEWART, L. A.; LIU, J.; MAJIDI, C.; RUOFF, R. S.; WEISS, P. S.; DICKEY, M. D.

- (2019). Emergence of Liquid Metals in Nanotechnology. *ACS Nano*, v. 13, n. 7, p. 7388–7395.
- KOLAHALAM, L. A.; KASI VISWANATH, I. V.; DIWAKAR, B. S.; GOVINDH, B.; REDDY, V.; MURTHY, Y. L. N. (2019). Review on nanomaterials: Synthesis and applications. *Materials Today: Proceedings*, v. 18, p. 2182–2190.
- LEYET, Y.; GUERRERO, F.; ANGLADA-RIVERA, J.; WILSON, D.; PEÑAGARCIA, R.; DELGADO, A.; GUERRA, Y.; PADRÓN-HERNÁNDEZ, E.; CRUZ, P. DE LA. (2017). Anomalous ferromagnetic response in $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ nanopowder obtained by the sonochemical method. *Chemistry of Materials*, v. 4, n. 18, p. 045010.
- LI, C.; SUN, Z.; ZHANG, W.; YU, C.; ZHENG, S. (2018). Highly efficient $\text{g-C}_3\text{N}_4/\text{TiO}_2/\text{kaolinite}$ composite with novel three-dimensional structure and enhanced visible light responding ability towards ciprofloxacin and *S. aureus*. *Applied Catalysis B: Environmental*, v. 220, p. 272–282.
- LI, X.; LIN, H.; CHEN, X.; NIU, H.; LIU, J.; ZHANG, T.; QU, F. (2016). Dendritic $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3/\text{TiO}_2$ nanocomposites with improved visible light photocatalytic activity. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 18, p. 9176–9185.
- MANFROI, D. C.; ANJOS, A. DOS; CAVALHEIRO, A. A.; PERAZOLLI, L. A.; VARELA, J. A.; ZAGHETE, M. A. (2014). Titanate nanotubes produced from microwave-assisted hydrothermal synthesis: Photocatalytic and structural properties. *Ceramics International*, v. 40, p. 14483–14491.
- MANIVANNAN, A.; SEEHRA, M. S.; MAJUMDER, S. B.; KATIYAR, R. S. (2003). Magnetism of Co-doped titania thin films prepared by spray pyrolysis. *Applied Physics Letters*, v. 83, p. 111–113.
- MARQUES, T. M. F.; FERREIRA, O. P.; COSTA, J. A. P. DA; FUJISAWA, K.; TERRONES, M.; VIANA, B. C. (2015). Study of the growth of CeO_2 nanoparticles onto titanate nanotubes. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, v. 87, p. 213–220.
- MARQUES, T. M. F.; LUZ-LIMA, C.; SACILLOTI, M.; FUJISAWA, K.; PEREA-LOPEZ, N.; TERRONES, M.; SILVA, E. N.; FERREIRA, O. P.; VIANA, B. C. (2017). Photoluminescence Enhancement of Titanate Nanotubes by Insertion of Rare Earth Ions in Their Interlayer Spaces. v. 2017.
- MARQUES, T. M. F.; MORAIS, R. N.; NOBRE, F. X.; ROCHA, J. M.; GHOSH, A.; SOARES, T. A. S.; VIANA, B. C.; MACHADO, G.; COSTA, J. C. S.; MATOS, J. M. E. (2019). Hydrogen production from aqueous glycerol using titanate nanotubes decorated with au nanoparticles as photocatalysts. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, v. 91,

p. 1–15.

MOREIRA, G. F.; PEÇANHA, E. R.; MONTE, M. B. M.; LEAL FILHO, L. S.; STAVALE, F. (2017). XPS study on the mechanism of starch-hematite surface chemical complexation. *Minerals Engineering*, v. 110, p. 96–103.

MORGADO, E.; ABREU, M. A. S. DE; MOURE, G. T.; MARINKOVIC, B. A.; JARDIM, P. M.; ARAUJO, A. S. (2007). Effects of thermal treatment of nanostructured trititanates on their crystallographic and textural properties. *Materials Research Bulletin*, v. 42, p. 1748–1760.

MORGADO, E.; MARINKOVIC, B. A.; JARDIM, P. M.; ABREU, M. A. S. DE; ROCHA, M. D. G. C.; BARGIELA, P. (2011). Studies on Fe-modified nanostructured trititanates. *Materials Chemistry and Physics*, v. 126, p. 118–127.

MUSIĆ, S.; KREHULA, S.; POPOVIĆ, S. (2004). Thermal decomposition of β -FeOOH. *Materials Letters*, v. 58, p. 444–448.

NIGHTINGALE, JR., E. R. (1959). Phenomenological theory of ion solvation. Effective radii of hydrated ions. *Journal of physical chemistry*, v. 63, p. 1381–1387.

O. FERREIRA, G. J. M. F. AND O. L. A. (2006). Unveiling the Structure and Composition of Titanium Oxide Nanotubes through Ion Exchange Chemical Reactions and Thermal Decomposition Processes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 17, p. 393–402.

OLIVEIRA, L. C. A. (2013). Revisão Óxido de Ferro. *Quimica Nova*, v. 36, n. 1, p. 123–130.

PAPA, A.; MAURIZI, L.; VANDROUX, D.; WALKER, P.; MILLOT, N.; BOURGOGNE, D.; SAVARY, A. A. (2011). Synthesis of Titanate Nanotubes Directly Coated with USPIO in Hydrothermal Conditions : A New Detectable Nanocarrier. *J. Phys. Chem. C*. v. 115 p. 19012–19017.

PEÑA-GARCIA, R.; GUERRA, Y.; FARIAS, B. V. M.; BUITRAGO, D. M.; FRANCO, A.; PADRÓN-HERNÁNDEZ, E. (2018). Effects of temperature and atomic disorder on the magnetic phase transitions in ZnO nanoparticles obtained by sol–gel method. *Materials Letters*, v. 233, p. 146–148.

PEÑA-GARCIA, R.; GUERRA, Y.; FARIAS, B. V. M.; SANTOS, F. E. P.; NOBRE, F. X.; CALAND, J. P.; PESSONI, H. S. V.; FRANCO, A.; PADRÓN-HERNÁNDEZ, E. (2019). Unusual thermal dependence of saturation magnetization in zinc oxide nanoparticles doped with transition metals obtained by sol gel method. *Ceramics International*, v. 45, p. 918–929.

POSR, J. E.; BUCNWAR-O, V. F. (1991). Crystal structure refinement of akanéite. *American Mineralogist*, v. 76, p. 272–277.

PU, M.; MA, Y.; WAN, J.; WANG, Y.; HUANG, M.; CHEN, Y. (2014). Fe/S doped granular activated carbon as a highly active heterogeneous persulfate catalyst toward the degradation of Orange G and diethyl phthalate. *Journal of Colloid and Interface Science*, v. 418, p. 330–337.

ROSENDAL, S. J.; ASSELEN, B. VAN; ELSENAAR, J. W.; VREDENBERG, A. M.; HABRAKEN, F. H. P. M. (1999). The oxidation state of Fe(100) after initial oxidation in O₂. *Surface Science*, v. 442, p. 329–337.

SALES, D. A. *et al.* (2020). Synthesis of silver-cerium titanate nanotubes and their surface properties and antibacterial applications. *Materials Science and Engineering C*, v. 115, p. 111051.

SANTOS, N. M. DOS; ROCHA, J. M.; MATOS, J. M. E.; FERREIRA, O. P.; FILHO, J. M.; VIANA, B. C.; OLIVEIRA, A. C. (2013). Metal cations intercalated titanate nanotubes as catalysts for α,β unsaturated esters production. *Applied Catalysis A: General*, v. 454, p. 74–80.

SARNO, M. A.; CENTI, G.; FALCO, M. DE; IAQUANIELLO, G. B. T.-S. IN S. S. (2020). Nanotechnology in energy storage: the supercapacitors. *In: BASILE. Catalysis, Green Chemistry and Sustainable Energy*. v. 179 p. 431–458.

SCHWARTZ, D. A.; NORBERG, N. S.; NGUYEN, Q. P.; PARKER, J. M.; GAMELIN, D. R. (2003). Magnetic Quantum Dots: Synthesis, Spectroscopy, and Magnetism of Co²⁺- and Ni²⁺-Doped ZnO Nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, p. 13205–13218.

SOUZA, H. T. S.; OLIVEIRA, S. A. A.; SOUZA, J. S. (2020). Modulating the photocatalytic activity of Ag nanoparticles-titanate nanotubes heterojunctions through control of microwave-assisted synthesis conditions. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, v. 390, p. 112264.

SURAM, S. K.; NEWHOUSE, P. F.; GREGOIRE, J. M. (2016). High Throughput Light Absorber Discovery, Part 1: An Algorithm for Automated Tauc Analysis. *ACS Combinatorial Science*, v. 18, p. 673–681.

TSUJINO, S. (2022). On the brightness, transverse emittance, and transverse coherence of field emission beam. *Journal of Vacuum Science & Technology B*, v. 40, p. 030801.

VALENCIA, S.; MARIN, J. M.; RESTREPO, G. (2010). Study of the bandgap of synthesized titanium dioxide nanoparticles using the sol-gel method and a hydrothermal

treatment. *The Open Materials Science Journal*, v. 4, p. 9–14.

VIANA, B. C.; FERREIRA, O. P.; SOUZA FILHO, A. G.; HIDALGO, A. A.; MENDES FILHO, J.; ALVES, O. L. (2011). Highlighting the mechanisms of the titanate nanotubes to titanate nanoribbons transformation. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 13, p. 3259–3265.

WANG, L.; ZHANG, Y.; GUO, H.; LI, J.; STACH, E. A.; TONG, X.; TAKEUCHI, E. S.; TAKEUCHI, K. J.; LIU, P.; MARSCHLOK, A. C.; WONG, S. S. (2018). Structural and Electrochemical Characteristics of Ca-Doped “flower-like” $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$ Motifs as High-Rate Anode Materials for Lithium-Ion Batteries. *Chemistry of Materials*, v. 30, p. 671–684.

WANG, M.; SONG, G.; LI, J.; MIAO, L.; ZHANG, B. (2008). Direct hydrothermal synthesis and magnetic property of titanate nanotubes doped magnetic metal ions. *Journal of University of Science and Technology Beijing: Mineral Metallurgy Materials (Eng Ed)*, v. 15, p. 644–648.

WU, C.; YIN, P.; ZHU, X.; OUYANG, C.; XIE, Y. (2006). Synthesis of hematite ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) nanorods: Diameter-size and shape effects on their applications in magnetism, lithium ion battery, and gas sensors. *Journal of Physical Chemistry B*, v. 110, p. 17806–17812.

YAMASHITA, T.; HAYES, P. (2008). Analysis of XPS spectra of Fe^{2+} and Fe^{3+} ions in oxide materials. *Applied Surface Science*, v. 254, p. 2441–2449.

YANASE, T.; OGIHARA, U.; AWASHIMA, Y.; YANAGIDA, T.; NAGASHIMA, K.; NAGAHAMA, T.; SHIMADA, T. (2019). Growth Kinetics and Magnetic Property of Single-Crystal Fe Nanowires Grown via Vapor–Solid Mechanism Using Chemically Synthesized FeO Nanoparticle Catalysts. *Crystal Growth & Design*, v. 19, p. 7257–7263.

YILDIZ, H. B.; CEVIK, E.; BEZGIN CARBAS, B. Chapter 3 - Nanotechnology for biological photovoltaics; industrial applications of nanomaterials. In: THOMAS, S.; GROHENS, Y.; POTTATHARA. (2019). *Micro and Nano Technologies*, p. 65–89.

YOON, M.; SEO, M.; JEONG, C.; JANG, J. H.; JEON, K. S. (2005). Synthesis of liposome-templated titania nanodisks: Optical properties and photocatalytic activities. *Chemistry of Materials*, v. 17, p. 6069–6079.

ZAKI, A. H.; HAFIEZ, M. A.; ROUBY, W. M. A. EL; FARGHALI, A. A. (2019). Novel magnetic standpoints in $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ nanotubes. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*.

ZHOU, J.; LU, X.; WANG, Y.; SHI, J. (2002). Molecular dynamics study on ionic

hydration. *Fluid Phase Equilibria*, v. 194–197, p. 257–270.

ZHU, T.; ONG, W. L.; ZHU, L.; HO, G. W. (2015). TiO₂ fibers supported β -FeOOH nanostructures as efficient visible light photocatalyst and room temperature sensor. *Scientific Reports*, v. 5, p. 1–15.

ZVIAGIN, V.; GRUNDMANN, M.; SCHMIDT-GRUND, R. (2020). Impact of Defects on Magnetic Properties of Spinel Zinc Ferrite Thin Films. *Physica Status Solidi (B) Basic Research*, v. 257.

CAPÍTULO 3
NANOCOMPÓSITOS DE TITANATO-HIDROXIAPATITA APLICADOS EM
REGENERAÇÃO ÓSSEA

Nanocompósitos de titanato-hidroxiapatita aplicados em regeneração óssea

Suziete B. S. Gusmão¹, Anupama Ghosh^{2,3}, Alan Menezes⁴, Antônio F. M. Pereira⁵, Miriam T. P. Lopes⁶, Madaline K. Souza⁶, Dalton Dittz⁷, Guilherme J. P. Abreu⁸, Lucielma S. S. Pinto⁹, Antônio L. M. Maia Filho¹⁰, Gustavo O. M. Gusmão¹¹, Thomas J. Webster^{1,12,13}, Anderson O. Lobo¹ e Bartolomeu C. Viana¹.

¹Laboratório interdisciplinar de materiais avançados (LIMAV), Programa de Pós Graduação em Ciência e Engenharia dos Materiais, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

²Central Analítica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza CE.

³Departamento Engenharia Química dos Materiais-DEQM, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ.

⁴Departamento de Física, CCET, Universidade Federal do Maranhão, São Luís-MA.

⁵Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

⁶Departamento de Farmacologia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG.

⁷Departamento de Bioquímica e Farmacologia, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

⁸Departamento de Física, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR.

⁹Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual do Piauí, Teresina-PI.

¹⁰Núcleo de Pesquisa em Biotecnologia e Biodiversidade, Universidade Estadual do Piauí, Teresina-PI.

¹¹Departamento de Física, Universidade Estadual do Piauí, Teresina-PI.

¹²Escola de Ciências da Saúde e Engenharia Biomédica, Universidade de Tecnologia de Hebei, Tianjin-China.

¹³Escola de Engenharia, Universidade Saveetha, Chennai, Índia.

RESUMO

Estratégias para a produção de novos nanocompósitos que promovam a regeneração do tecido ósseo são importantes, principalmente aquelas que potencializam a osteoindução da hidroxiapatita *in situ*. Aqui, estudamos e relatamos na literatura (Nanohydroxyapatite/Titanate Nanotubes Composites for Bone Tissue Regeneration – *Journal of Functional Biomaterials*. 2022, doi.org/10.3390/jfb13040306), a síntese de nanohidroxiapatita e nanotubos de titanato (nHAp/TiNT) formulados em diferentes concentrações (1, 2, 3 e 10% de massa de TiNT) por meio de uma reação química aquosa úmida. A adição de TiNT afeta a morfologia dos nanocompósitos, diminuindo o tamanho médio do cristalito de 54 nm (nHAp) para 34 nm (nHAp/TiNT10%), enquanto confirma sua interação com o nanocompósito. O índice de cristalinidade (IC) calculado por espectroscopia Raman e DRX mostrou que os valores diminuíram conforme o aumento da concentração de TiNT, o que confirmou sua adição à estrutura do nanocompósito. Imagens MEV mostraram a presença de TiNTs no nanocompósito. Verificamos ainda a citotoxicidade potencial da linha celular de fibroblastos murinos L929, revelando que não houve morte celular notável em nenhuma das concentrações testadas. A atividade regenerativa *in vivo* foi realizada em modelos de animais ooforectomizados (rato) organizados em sete grupos contendo cinco animais cada, em dois períodos experimentais (15 e 30 dias), ocorrendo regeneração óssea em todos os grupos testados em 30 dias. No entanto, o grupo nHAp/TiNT10% apresentou reparação tecidual estatisticamente maior, em comparação com o grupo controle não tratado. Assim, os resultados deste estudo demonstram que os nanocompósitos nHAp/TiNT são promissores para inúmeras aplicações em regeneração de tecidual ósseo.

Palavras-chave: Nanocompósito, nanotubo de titanato, hidroxiapatita, reparação óssea.

ABSTRACT

Strategies for the production of new nanocomposites that promote bone tissue regeneration are important, especially those that potentiate hydroxyapatite osteoinduction in situ. Here, we study and report in the literature (Nanohydroxyapatite/Titanate Nanotubes Composites for Bone Tissue Regeneration - Journal of Functional Biomaterials. 2022, doi.org/10.3390/jfb13040306), the synthesis of nanohydroxyapatite and titanate nanotubes (nHAp/TiNT) formulated at different concentrations (1, 2, 3 and 10% TiNT mass) by means of a wet aqueous chemical reaction. The addition of TiNT affects the morphology of nanocomposites, decreasing the average crystallite size from 54 nm (nHAp) to 34 nm (nHAp/TiNT10%), while confirming its interaction with the nanocomposite. The crystallinity index (CI) calculated by Raman and XRD spectroscopy showed that the values decreased as the TiNT concentration increased, which confirmed its addition to the nanocomposite structure. SEM images showed the presence of TiNTs in the nanocomposite. We also verified the potential cytotoxicity of the cell line of murine fibroblasts L929, revealing that there was no remarkable cell death in any of the concentrations tested. In vivo regenerative activity was performed in models of oophorectomized animals (rat) organized in seven groups containing five animals each, in two experimental periods (15 and 30 days), occurring bone regeneration in all groups tested in 30 days. However, the nHAp/TiNT10% group presented statistically higher tissue repair compared to the untreated control group. Thus, the results of this study demonstrate that nanocomposites nHAp/TiNT are promising for numerous applications in bone tissue regeneration.

Keywords: Nanocomposite, titanate nanotube, hydroxyapatite, bone repair.

1. INTRODUÇÃO

Reposição óssea e implantes artificiais são necessários em várias doenças ósseas, como lesões acidentais que podem ser causadas pela velhice, traumas por acidentes de trânsito, doenças degenerativas (osteoporose), entre outros (Armiento *et al.*, 2020; Qu *et al.*, 2019). Assim, os materiais de substitutos ósseos substituem cada vez mais o uso de autoenxertos e podem ser divididos em diferentes classes de materiais como os metálicos, cerâmicos e poliméricos, podendo ser utilizados sozinhos ou em combinações, compósitos. Independentemente de sua composição, uma vez implantado no osso podem mimetizar a matriz extracelular óssea, induzindo uma resposta favorável da célula-implante (Nuss e Rechenberg, 2008).

Um dos principais componentes inorgânicos dos ossos e dentes humanos é a hidroxiapatita (HAp), possuindo 70% em peso da massa óssea humana, o que o torna como sendo o principal material constituinte mineral do tecido duro natural. Além disso, dada a semelhança com o tecido humano, a HAp sintética pode se ligar aos ossos naturais (Monika, 2015; Zazakowny *et al.*, 2016). Um dos biomateriais mais utilizados como enxerto em cirurgias ortopédicas é a hidroxiapatita, possuindo composição química $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ (Tavorini *et al.*, 2021).

A possibilidade de desenvolver materiais novos e aprimorados com propriedades especiais para implantes de substituição ou reparação de tecidos duros tem incentivado, em todo o mundo, os pesquisadores a explorarem o campo dos nanobiomateriais que podem mimetizar o tecido humano, a fim de diminuir os riscos de rejeição pelo corpo humano e possam ser biocompatíveis, biofuncionais, e que ele exiba boa resistência à fluido corporal fisiológico, tenacidade à fratura, dureza, que são fatores consideradas

importantes no projeto de um implante ósseo. Além disso, que proporcione uma resposta rápida e previsível ao tecido biológico (Zanin *et al.*, 2015).

Assim, a possibilidade de nanomateriais híbridos, nanocompósitos baseados em HAp têm impulsionado pesquisas com o intuito de melhorar as propriedades mecânicas e aumentar a resistência à corrosão, sua estrutura tem sido reforçada com combinação com outros materiais, como nanotubos de carbono (CNTs), TiO₂ ou ZrO₂ (Fathyunes *et al.*, 2018; Gopi *et al.*, 2013; Praveen *et al.*, 2007).

Os nanotubos baseados a partir do óxido de titânio como os nanotubos de titanato são um dos nanomateriais inorgânicos de interesse devido a sua morfologia tubular, alta área superficial, capacidade de troca iônica, larga banda fotoativa, e pela possibilidade de modificações superficiais. Além disso, propriedades como alta capacidade de resposta as condições de processamento, biocompatibilidade e não-citotoxicidade os tornam úteis para vários tipos de aplicações na área ambiental, energética e biomédica (Gusmão, *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2022; Sallem *et al.*, 2017).

Na área biomédica os TiNT e seus derivados, nanocompósitos são agentes promissores para aplicações como nanocarreadores de drogas, imagiologia, biossensor, propriedades antibacteriana, entre outras (Sallem *et al.*, 2017; Zazakowny *et al.*, 2016). Em particular, uma característica interessante dos TiNTs para aplicação biomédica é a sua forma, pois foi demonstrado que nanomateriais tubulares têm uma maior internalização pelas células do que as partículas esféricas (Barua *et al.*, 2013).

No presente trabalho, relatamos as sínteses de nanocompósitos, nHAp/TiNT em diferentes concentrações de massa de TiNT, (1%, 2%, 3% e 10%) para aplicações em regeneração óssea. Para a obtenção dos TiNTs utilizamos o método hidrotérmico assistido por microondas e, para a síntese dos nanocompósitos o método por precipitação aquosa.

A fase e as estruturas químicas das amostras em pó foram analisadas por difração de raios-X, espectroscopias Raman e por infravermelho por transformada de Fourier. Além disso, a morfologia dos nanocompósitos foram analisadas por MEV e os elementos químicos presentes nas amostras identificados por mapeamento elementar. Constatou-se que a estrutura principal dos nanocompósitos é formada pela HAp, além disso, com aumento da porcentagem (massa) dos TiNTs o tamanho médio do cristalito da HAp diminuiu, bem como os índices de cristalinidade também tendem a diminuir. Os nanocompósitos não são citotóxicos, apresentando regeneração tecidual ósseo após o período de 30 dias de implantação, especificamente no grupo de nHAp/TiNT10%, promovendo um maior crescimento ósseo em comparação ao grupo controle sem qualquer tratamento. De acordo com os resultados do estudo *in vivo*, este estudo apresenta um novo implante ortopédico promissor composto de nHAp/TiNTs.

2. PARTE EXPERIMENTAL

2.1 Reagentes

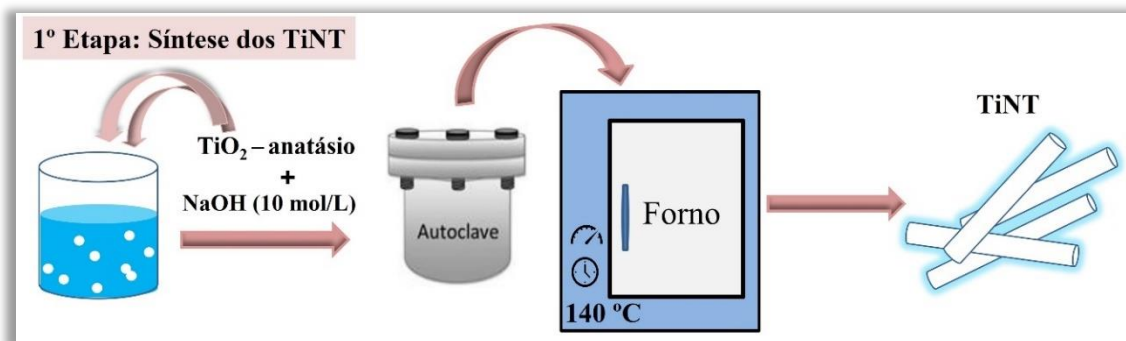
Para a preparação dos TiNTs e nanocompósitos, os reagentes químicos utilizados foram: dióxido de titânio (TiO_2 , fase anatásio, Sigma-Aldrich 99,8 % de pureza), hidróxido de sódio (NaOH, Sigma-Aldrich, 97,0% de pureza), nitrato de cálcio tetra hidratado ($[\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$, Sigma-Aldrich 99,0% de pureza), hidrogenofosfato de diamônio ($[(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4]$, Sigma-Aldrich 98,0% de pureza) e hidróxido de amônio (NH_4OH -25%). Todos os reagentes usados possuíam grau analítico e foram empregados sem purificação adicional. Todas as soluções foram preparadas com água deionizada.

A obtenção dos nanocompósitos consiste, primeiramente, da produção dos nanotubos de titanato de sódio, em seguida, produz-se os nanocompósito de nHAp com TiNT.

2.2 Síntese dos Nanotubos de Titanato

Os TiNTs foram sintetizados utilizando o método hidrotérmico convencional baseado na síntese relatada por Kasuga *et al.*, (1998) que foi realizado procedimento adaptado por Marques *et al.*, (2020): 2,00 g do pó TiO_2 na fase anatásio foi disperso em 60 mL de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (concentração 10 mol L^{-1}), com agitação magnética por 30 min. à temperatura ambiente. A suspensão formada foi transferida para autoclave de aço inoxidável revestida com Teflon e mantida a $140 \text{ }^\circ\text{C}$ por 96 h. Após a síntese, os produtos sólidos foram centrifugados a 3500 rpm por 5 min. e lavados várias vezes com água deionizada, a fim de remover o excesso de íons sódio e outras impurezas do material, até o pH final ≈ 10 . Posteriormente, os produtos foram secos à vácuo durante 24 horas como apresentado na Figura 1.

Figura 1: Representação da síntese dos nanotubos de titanato pelo método hidrotérmico convencional.



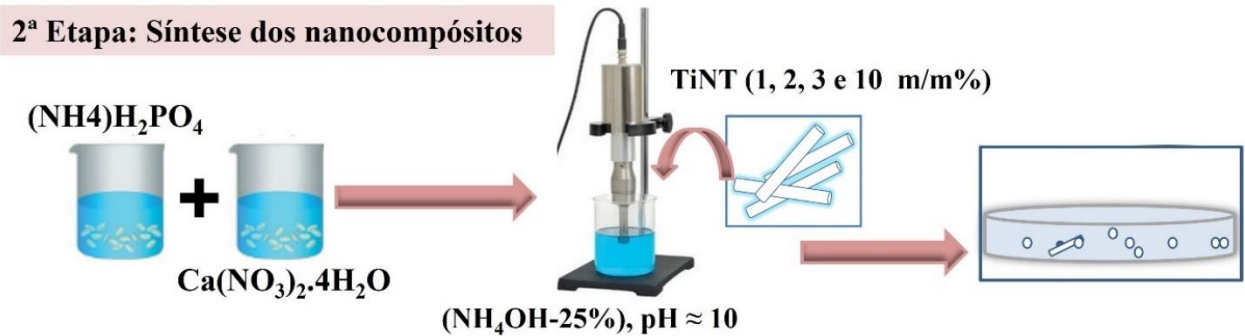
Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

2.3 Produção dos Nanocompósitos, nHAp/TiNT

Os nanocompósitos nHAp/TiNT foram preparados em diferentes concentrações de (1, 2 e 3% em peso de TiNT) através do método por precipitação aquosa (Lobo *et al.*, 2013). As soluções utilizadas para todas amostras foram as seguintes: $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ (nitrato de cálcio tetra hidratado, $0,167 \text{ mol L}^{-1}$) e $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ (hidrogênio fosfato de diamônio, 0.1 M) foram dissolvidos em 100 mL de água deionizada separadamente. Para a produção de cada um dos grupos, o pó de TiNT (1%, 2%, 3% e 10% em massa m/m), foram dissolvidos nas soluções de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$, utilizando uma sonda ultrassônica (Vibracell Sonics, 500 W) por 30 minutos. O controle do pH foi realizado inserindo-se solução de NH_4OH (hidróxido de amônio, 25%) gota à gota, visando a manutenção do pH da mesma em torno de 10 durante todo o processo.

As suspensões resultantes foram deixadas em repouso por 120 horas até a maturação. O precipitado resultante foi centrifugadas a 3500 rpm por 5 min., lavado várias vezes com água deionizada, álcool isopropílico e colocado em forno estufa por 48 horas à 80°C para secar o material, obtendo os grupos de nHAp/TiNT, como grupo controle utilizou-se nHAp, sem adição de TiNT e também o próprio pó de TiNT.

Figura 2: Representação da síntese dos nanocompósitos, hidroxiapatita com diferentes concentrações de massa de nanotubos de titanato pelo método por precipitação.



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

2.4 Caracterização dos nanocompósitos

2.4.1 Espectroscopia Raman

A espectroscopia Raman foi realizada à temperatura ambiente no espectrômetro Raman, Micro espectrômetro Bruker Senterra II, com com lentes objetivas de 10 x. Como excitação foi utilizado laser de comprimento de onda de 785 nm com potência de saída, de 50 mW. O espectrômetro foi ajustado para obter uma resolução espectral de 3 cm^{-1} varrendo na faixa de $85 - 1530 \text{ cm}^{-1}$. Os índices de cristalinidade também foram calculados por espectroscopia Raman, e foram obtidos através do perfil da banda de maior intensidade, 961 cm^{-1} , referente à vibração de estiramento simétrico do grupo do fosfato (PO_4^{3-}). Os valores de FWHM foram coletados após a deconvolução da banda de 961 cm^{-1} usando perfis padrão do tipo Lorentz. O índice de cristalinidade foi estimado usando a Equação 1.

$$\text{CI}_{\text{Raman}} = \frac{4.9}{\Gamma} \quad (1)$$

onde o valor de 4,9 refere-se ao FWHM médio do padrão de apatita magmática com alta cristalinidade, e Γ é o FWHM do pico 961 cm^{-1} .

2.4.2 Difração de raios-X

Os padrões de difração de raios X foram obtidos em difratômetro Bruker modelo d8 advance, equipado com detector linear lynxeye, utilizando radiação Cu-K α ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$), com tubo operando a 40kV e 40mA. Os dados são coletados na faixa de 2θ de 5° a 70° com uma velocidade de varredura de $0,02^\circ$ e $0,5 \text{ s/passos}$.

Os difratogramas obtidos foram comparados com o arquivo cristalográfico para nHAp centro internacional de dados de difração (JCPDS) de nº 01-074-0566. Para análise de refinamento de Rietveld, os padrões difratométricos utilizados foram retirados do banco de dados de estruturas cristalinas inorgânicas (ICSD) de nº 161328 para a HAp pura foram empregados como modelo inicial de refinamento estrutural (Renaudin *et al.*, 2008). Assim, o refinamento de Rietveld foi realizado usando o programa GSAS para obter os parâmetros de rede, volume da célula unitária, tamanho do cristalito anisotrópico e microdeformação.

O índice de cristalinidade foi estimado através dos planos (hkl) por difração de raios X foi calculado usando a seguinte relação empírica (Equação 2).

$$CI_{\text{DRX}} = 1 - (V_{112/300}/I_{300}) \quad (2)$$

onde CI_{DRX} é a cristalinidade, I_{300} é a intensidade da reflexão (300), e $V_{112/300}$ é a intensidade do vale entre os picos das reflexões (112) e (300), que desaparece completamente em amostras que não são cristalinas. Com base na equação de Debye-Scherrer (3), podemos estimar o tamanho médio das nanopartículas (Jović *et al.*, 2013).

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (3)$$

onde D é o tamanho do cristalito em nanômetros, k é a constante considerada como uma forma esférica (neste caso $k = 0,9$), λ é o comprimento de onda da radiação $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å), β é a largura total na metade do máximo (FWHM) de pico correspondente à reflexão hkl de alta intensidade (002) para nHAp e, θ é o ângulo de difração [°] que satisfaz a lei de Bragg para o plano escolhido da estrutura cristalina.

2.4.3 Espectroscopia de absorção na região infravermelha de refletância total atenuada - ATR-FTIR

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foi registrada usando uma configuração de refletância total atenuada (ATR) em um espectrômetro Vertex 70 (Bruker), sob vácuo, empregando um cristal de Ge. Um total de 64 varreduras e uma resolução de 4 cm^{-1} foram usados para obter espectros com boas relações sinal-ruído. A faixa utilizada foi de $4000\text{-}600 \text{ cm}^{-1}$, as medições foram feitas à temperatura ambiente.

2.4.4 Análise de tamanho de partícula e Potencial Zeta

O tamanho médio de partículas e o índice de polidispersão (PDI) das amostras em estudo foram determinados por espalhamento de luz dinâmico (DLS), utilizando um equipamento Zetasizer Nano ZS, da (Malvern instruments, modelo DTS 1070), com cubeta de policarbonato dotada de eletrodos de ouro revestidos com berílio/cobre. A preparação da amostra envolveu a diluição das nanoestruturas em uma alíquota de 1 mL de água ultrapura, dispersa em banho ultrassônico por 20 minutos, em seguida a análise foi realizada em angulação incidente 90° na temperatura de $25 \text{ }^\circ\text{C}$. Adicionalmente, as

amostras foram colocadas em tubos capilares e foram analisadas a 25 °C para estimar os valores de carga superficial por potencial Zeta.

2.4.5 Microscopia Eletrônica de Varredura

As imagens MEV foram obtidas usando um microscópio Quanta 450 FEG fabricado pela FEI. Para análise SEM as amostras trituradas e peneiradas foram pulverizadas em fita de carbono fixada em porta amostras de alumínio e revestidas com ouro por pulverização catódica usando um ES Quorum QT150. Para o mapeamento elementar, a espectroscopia de raios X por dispersão de energia (EDS) foi registrada usando o detector de raios X modelo 150 de Oxford acoplado ao microscópio Quanta 450 FEG.

2.5 Estudo *In Vitro*

2.5.1 Ensaio de bioatividade

A solução do fluido corpóreo simulado (SBF 5x) foi preparada dissolvendo os componentes em água deionizada e agitadas magneticamente por 1h. As composições do SBF foram propostas por (Barrere *et al.*, 2002), conforme estão listados na Tabela 1. Após a dissolução dos compostos, o pH das soluções foi ajustado com pHmetro (Meter), para atingir o valor 7,4 adicionando uma solução de HCl 0,01 mol L⁻¹ para que o pH do fluido ficasse próximo ao do plasma sanguíneo. nHAp/TiNT em diferentes concentrações de TiNT, foram colocados em frascos de polipropileno numa relação de sólido/liquido de 250 mg/25 mL sem renovação da solução de SBF, acondicionada em uma mesa agitadora (TE-420 incubadora, tecnal), agitadas a 100 rpm, com controle de temperatura à 36,5 °C incubados no total de 14 dias. Transcorrido o tempo determinado de incubação: 7 e 14 dias, os nanocompósitos foram centrifugados e lavados com água deionizada a 80 °C para remoção dos sais e, em seguida secos à vácuo. Os nanocompósitos foram analisados

quanto a sua bioatividade através do FTIR-ATR para identificar o processo biomimétrico promovido pela nucleação de Ca – P sobre a superfície das amostras após imersão em meio SBF (Silva *et al.*, 2019).

Tabela 1: Representação dos componentes e quantidades utilizadas na produção de SBF (5x).

Componentes	Concentração (m mol L⁻¹)
NaCl	733, 5
MgCl₂ .6H₂O	7, 5
CaCl₂ .2H₂O	12, 5
Na₂HPO₄ .2H₂O	5, 0
NaHCO₃	21, 0

Fonte: Elaborada pela autora.

2.5.2 Viabilidade Celular

As células de fibroblastos de murinos (L929) foram adquiridas na American Type Culture Collection (ATTC). A viabilidade de células L929 após exposição a TiNT, nHAp, nHAP/TiNT1%, nHAP/TiNT2%, nHAP/TiNT3% e nHAP/TiNT10% foi avaliada pelo ensaio de resazurina (Czekanska, *et al.*, 2011) e de acordo com a norma (ISO, 2009). Resumidamente, células em crescimento exponencial, semeadas em placas de 96 poços (10⁴ células/poço), foram incubadas com concentrações de até 300 µg/mL de TiNT, nHAp, nHAP/TiNT1%, nHAP/TiNT2%, nHAP/TiNT3% e nHAP/ TiNT10% por 24 h, que foram ressuspensos em meio suplementado com RPMI com 5% de soro fetal bovino (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EUA). No final deste período, o meio foi removido e as células lavadas duas vezes com PBS pH 7,4. Em seguida, um novo meio contendo 10 µL de 10 mg/mL de resazurina (Sigma Chemical Co, St. Louis, MO, EUA) foi adicionado em cada poço e incubado a 37 ° C por 4 h. A absorbância do meio foi

determinada em 570 e 600 nm usando o leitor Multiskan GO ELISA (Thermo Fisher Scientific, Califórnia, EUA) e o gráfico foi plotado como % de viabilidade (média \pm erro padrão médio) em comparação com células não tratadas (controle - Ctr).

2.6 Estudo *In Vivo*

2.6.1 Aspecto Ético

Os experimentos descritos a seguir foram realizados de acordo com os Princípios Orientadores para Cuidados e Utilização de Animais de Laboratório e foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no uso de Animais do Centro Universitário Uninovafapi (CEUA-UNINOVAFAPI) sob número de aprovação, nº 002P-V2/2019, em conformidade com a Lei Federal n.º 11.794 de 8 de outubro de 2008, do Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal – CONCEA.

2.6.2 Animais

Foram utilizando 70 ratos fêmeas (*Rattus norvegicus albinus* Wistar), com oito semanas de nascidas, com peso corporal médio variando entre 250 e 300 g, fornecidos pelo biotério da Universidade Estadual do Piauí. Todos animais ficavam alojados em gaiolas de aço com cinco animais cada uma, alimentados com comida e água *ad libitum* à vontade e cama de palha de arroz, sendo trocadas a cada dois dias, sob temperatura de 24 °C, com intervalo de claro e escuro de 12 horas.

2.6.3 Procedimento Cirúrgico

O procedimento experimental foi realizado no Núcleo de Biotecnologia e Biodiversidade da Universidade Estadual do Piauí. As amostras foram divididas em seis grupos: grupo controle das amostras, (nHAp e TiNT) e os grupos em diferentes

concentrações em massa de TiNT, (nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10%,). Outro grupo foram os dos animais sem qualquer tratamento (controle). Por sua vez, cada grupo foi subdividido em dois períodos de observação, período de eutanásia, aos 15 e 30 dias, todos os grupos com 5 animais cada.

Todos animais foram ooforectomizadas sob anestesia pela associação de quetamina e xilazina por via intramuscular e através de uma incisão na pele subcutânea lateral de aproximadamente 1,5 cm de comprimento, abaixo da última costela para retirada dos ovários em seguida, as margens das lesões foram suturadas utilizando fio de seda 4-0. Posteriormente, foram devolvidos nas gaiolas nas mesmas condições citadas anteriormente, por um período de 45 dias, tempo necessário ao surgimento da osteopenia (Oliveira *et al.*, 2019). Após esse período, as ratas foram divididas em sete grupos conforme indica a Tabela 2.

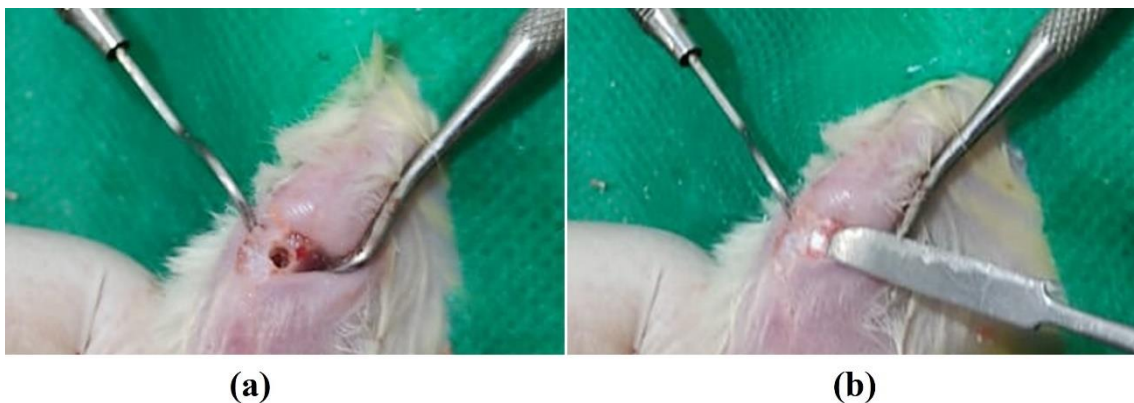
Tabela 2: Nome dos grupos de animais em períodos de avaliação após a implantação. *GC1, GC2, GC3 - grupos controles e G1, G2, G3, G10 - grupos com diferentes concentrações de TiNTs.

Amostras	Grupo experimental	Dias pós-operatórios
Animais não tratados	GC1	15 30
nHAp	GC2	15 30
TiNT	GC3	15 30
nHAp/TiNT1%	G1	15 30
nHAp/TiNT2%	G2	15 30
nHAp/TiNT3%	G3	15 30
nHAp/TiNT10%	G10	15 30

Fonte: Elaborada pela autora

Para o implante dos nanocompósitos, os animais foram anestesiados dissociativamente por via intramuscular quetamina e xilazina com uma dose de 0,1/0,1 mL, respectivamente, para cada 100 g de peso corporal. Após a anestesia, cada animal foi submetido a epilação na região da tíbia direita e para o acesso ao tecido ósseo foi realizado uma incisão pelo lado medial da mesma tíbia, com auxílio de uma lâmina de bisturi, o tecido ósseo foi exposto, o defeito crítico em formato circular que foi provocado por meio de um micromotor, broca de trefina de 3 mm de diâmetro (Figura 3a), a cavidade cirúrgica foi concluída, estando apta para receber os tratamentos proposto (implantação do nanocompósitos), (Figura 3b) e, os grupos denominado controle, onde a cavidade ósseas não recebeu nenhum tratamento. Logo em seguida, as margens das lesões foram suturadas utilizando fio de seda 4-0. Após a realização do procedimento cirúrgicos, os animais receberam 50 mg/kg de dipirona por gavagem a cada 12 horas como analgesia.

Figura 3: Fotografia do procedimento cirúrgico para realizar (a) cavidade óssea e (b) implante dos nanocompósitos.



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

2.6.4 Período experimental

Passados os períodos de 15 e 30 dias do implante do material na tíbia do animal, foram eutanasiadas por meio de overdose anestésica de sódio thionembutal (150 mg/kg).

As tíbias de todos os animais de todos os grupos foram removidas e, conservadas em nitrogênio líquido, e foram submetidas posteriormente a análises por espectroscopia Raman para verificar a composição óssea formada. Após as análises Raman, as amostras de tecido ósseo foram armazenadas em formol para conservação e, posteriormente realizada a inclusão em parafina e análise histopatológica.

2.6.5 Análise por espectroscopia Raman da tíbia

As amostras de tecido ósseo foram retiradas do nitrogênio líquido e mantidas à temperatura ambiente. O equipamento utilizado é o mesmo descrito na seção 2.3. As análises ocorreram da seguinte forma: na região de interesse óssea (transição fronteira), foram obtidos três espectros com uma distância aproximada de 10 μm entre os pontos. Um espectro da região distante da lesão também foi obtido, (osso cortical normal sem defeito), denotado como saudável. Assim, os espectros Raman das amostras de tecido ósseo baseado nos grupos: osso saudável, controle (sem qualquer tratamento), nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10%, foram comparados entre a região tratada e a região saudável. Foram identificados os picos de interesse em aproximadamente entre 957 cm^{-1} - 961 cm^{-1} característico do grupo fosfato, com o intuito de quantificar a composição óssea formada, bem como de caracterizar alterações ósseas no mineral e, o conteúdo mineral foi obtido calculando a razão da área integrada da banda característica do grupo fosfato $\approx 960\text{ cm}^{-1}$ (Alves *et al.*, 2018; Monzem *et al.*, 2018). Além disso, etapas de pré-processamento, tais como para eliminar a fluorescência da amostra, um polinômio de quarta ordem foi realizado para cada espectro nas regiões de $900 - 3500\text{ cm}^{-1}$ utilizando o software Fityk para caracterizar alterações nos componentes minerais do osso recém-formados. Houve também o ajustamento da linha de base. Na sequência, o processamento foi concluído no software Origin 2018, para

realizar a normalização vetorial (cada intensidade Raman foi dividida pela raiz quadrada da soma das intensidades quadradas de todo o espectro).

2.6.6 Análise histopatológica

Os cortes histológicos foram obtidos através da dissecação das amostras de tecido ósseos (tíbias), que foram descalcificadas em ácido clorídrico a 20% durante sete dias e, posteriormente, desidratadas em soluções alcoólicas em concentrações graduais e crescentes e tratado com xilol, impregnação pela parafina e inclusão em parafina, ficando o longo eixo da tíbia paralelo à superfície do bloco de parafina usando um processador automático de tecidos (PT05 TS Luptec, São Paulo, Brasil). Depois de ser incluído na parafina, foram realizados cortes com uma distância e espessura entre 2 e 3 µm num micrótoma rotativo (MRP09 Luptec, São Paulo, Brasil), que foram coradas com coloração hematoxilina e eosina (H&E), duas secções/lâmina.

As análises histológicas dos processos de reparo ósseo foram realizadas por uma histologista certificada e cego aos tratamentos realizados. Os cortes de todas as amostras foram analisados em um microscópio de luz trinocular (Olympus CX31, Japão) e fotografadas nas objetivas de 10x com uma câmera digital (Moticam WiFi X, Motic Microscópios, Richmond, VA) anexada a um computador. As lâminas foram analisadas e parâmetros de neoformação óssea foram adotados para cada período considerado no experimento. A análise histopatológica semi-quantitativa da reparação tecidual ocorreu através um sistema de pontuação numérica (scores) adaptado a partir de (Alves *et al.*, 2018; Hedner e Linde, 1995). A definição dos scores foi: Escore 0 – Ausência completa de reparação óssea; Escore 1 – Neoformação óssea incipiente restrita às bordas da lesão; Escore 2 – Neoformação óssea mais evidente com trabéculas compostas por tecido ósseo imaturo provenientes a partir das bordas da lesão; Escore 3 – Neoformação óssea a partir

das bordas e no interior do defeito ósseo, mas em áreas restritas; Escore 4 – Neoformação óssea nas bordas e no interior do defeito preenchendo quase toda a extensão do defeito ósseo; Escore 5 – Neoformação óssea nas bordas e no interior do defeito ósseo preenchendo toda sua extensão, com espessura até 1/3 quando comparado as margens ósseas integras; Escore 6 – Neoformação óssea nas bordas e no interior do defeito ósseo preenchendo toda sua extensão, com espessura superior a 1/3 e inferior a 2/3 quando comparado as margens ósseas integras; Escore 7 – Neoformação óssea nas bordas e no interior do defeito ósseo preenchendo toda sua extensão, com espessura superior a 2/3 mas ainda não com espessura semelhante as margens integras; Escore 8 – Defeito ósseo totalmente preenchido e com espessura semelhante às margens íntegras.

2.6.7 Análise estatística

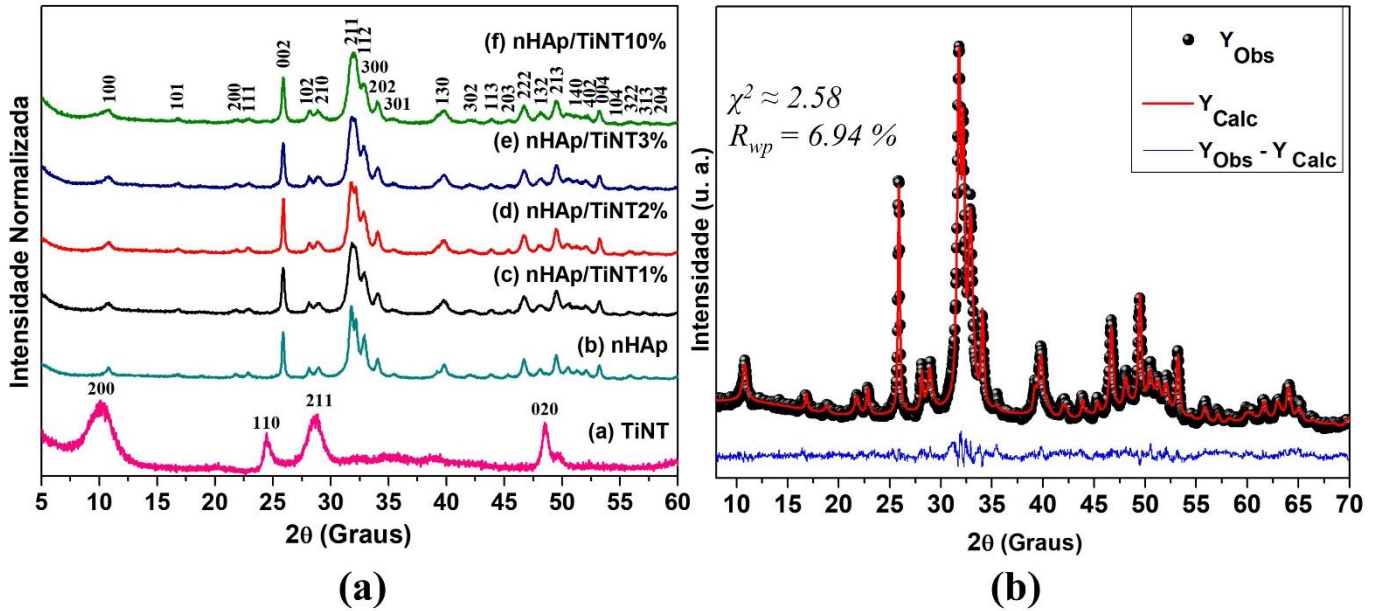
Os dados estatísticos foram analisados pela análise de variância, ANOVA e pelo teste não paramétrico de Kruskal Wallis visto o número de amostras de cada grupo ser reduzido seguido pelo pós-teste de Dunn. Para essas análises foi utilizado o programa Graphpad Prism (versão 8.3.0), San Diego California USA, Copyright@. As diferenças significativas foram consideradas como significativas quando p menor que 0,005. Os resultados foram expressos em médias e desvio padrão.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 4a, mostra os resultados das análises de raios-X de nHAp como sintetizada e com diferentes concentrações de TiNTs, confirmando a fase cristalina do material, foi realizado refinamento pelo método Rietveld (Figura 2b). As principais características do pico de reflexão da HAp hexagonal em 2θ estão presentes $\approx 25.8^\circ$, 31.8° , 32.2° , 32.9° e 34.0° , referindo-se aos planos (002), (211), (112) e (300), (202), respectivamente, além de outros picos que estão de acordo com o arquivo cristalográfico ([JCPDS]: 01-074-0566) para hidroxiapatita. Na amostra dos TiNT a estrutura é confirmada pelos principais picos característicos em $2\theta \approx 10.1^\circ$, 24.5° , 28.6° , 48.5° , que correspondem aos planos cristalinos (200), (110), (211) e (020), respectivamente (Gusmão, *et al.*, 2019). Os resultados por DRX também revelaram a formação de materiais com maior cristalinidade que pode ser atribuído a HAp cristalina em proporção superior aos TiNTs na formação dos nanocompósitos proposto neste trabalho (Fig. 4a).

Na Figura 4b, apresenta-se o perfil de DRX observado e calculado da hidroxiapatita, bem como a diferença entre eles ($Y_{\text{Obs}} - Y_{\text{cal}}$) após refinamento pelo método Rietveld utilizando o ICSD de nº 161328. Os padrões calculados foram ajustados ao padrão experimental observado, fornecendo os parâmetros estruturais do material desejado e seu perfil de difração. O perfil de refinamento da HAp mostra que há uma boa correlação entre as intensidades e os padrões de difração observado e calculado (Fig. 4b). Além disso, os perfis de DRX não mostraram nenhuma fase adicional nos materiais.

Figura 4: (a) Difratogramas de raios – X: nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% mostrando os planos hidroxiapatita e do TiNT e (b) Perfil de refinamento pelo método Rietveld com o observado (pontos pretos), o calculado (vermelho) e a diferença (azul) entre os dados observado e calculados para a nHAp



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

A Tabela 3 mostra os parâmetros de rede de refinamento da hidroxiapatita. Geralmente, o refinamento é considerado satisfatório quando os valores dos coeficientes de confiabilidade como valor de qui-quadrado (χ^2) ou qualidade de ajuste (S), obtido empiricamente por $S = R_{wp}/R_{exp}$, apresentam valores de $S < 2$ de acordo com (Vieira *et al.*, 2013). O valor $\chi^2 \approx 2,58$ obtido ($S = 1,6$) apresentou um bom refinamento. Valores de $R_{wp} < 10\%$ são considerados aceitáveis para a estrutura hexagonal da HAp. Assim, o R_{wp} obtido para nossa amostra de nHAp foi de 6,94 %, o que foi considerado um bom refinamento, quando comparado com a literatura (Cavalcante *et al.*, 2012, Vieira *et al.*, 2021).

A estrutura da hidroxiapatita, $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ consiste de uma célula unitária hexagonal de grupo espacial $\text{P6}_3/\text{m}$. Ela possui 10 íons de cálcio localizados em dois sítios cristalográficos independentes para cálcio (Ca1 e Ca2): quatro átomos de Ca1 localizados nas extremidades da célula unitária e seis de Ca2 que formam triângulos paralelos ao eixo c, localizados nos cantos do hexágono ao redor do íon OH^- . A célula unitária hexagonal da hidroxiapatita também possui, quatro oxigênio (O1, O2, O3 e O4) e, os sítios de P1 são todos equivalentes, do tipo PO_4^{-3} , que estão ligados com o oxigênio (O1, O2 e O3) (Sang Cho *et al.*, 2014). Os parâmetros de rede: $a = b \neq c$ e $\alpha = \beta \neq \gamma = 120^\circ$, as coordenadas atômicas confirmando os resultados de DRX com a síntese de única fase da estrutura de HAp. Além disso, o cristal da HAp é anisotrópico, ou seja, apresenta dois tamanhos de cristalitos em relação ao seu eixo c. O refinamento de Rietveld forneceu um tamanho paralelo com valor de 59, 2 nm, um tamanho perpendicular 19, 2 nm e um valor de microdeformação de 0, 11%.

Tabela 3: Resultados do refinamento Rietveld dos parâmetros de rede (a, b e c = dimensões da rede; α , β e γ = ângulos, volume da célula unitária (V), densidade da célula (ρ) para a amostra nHAp.

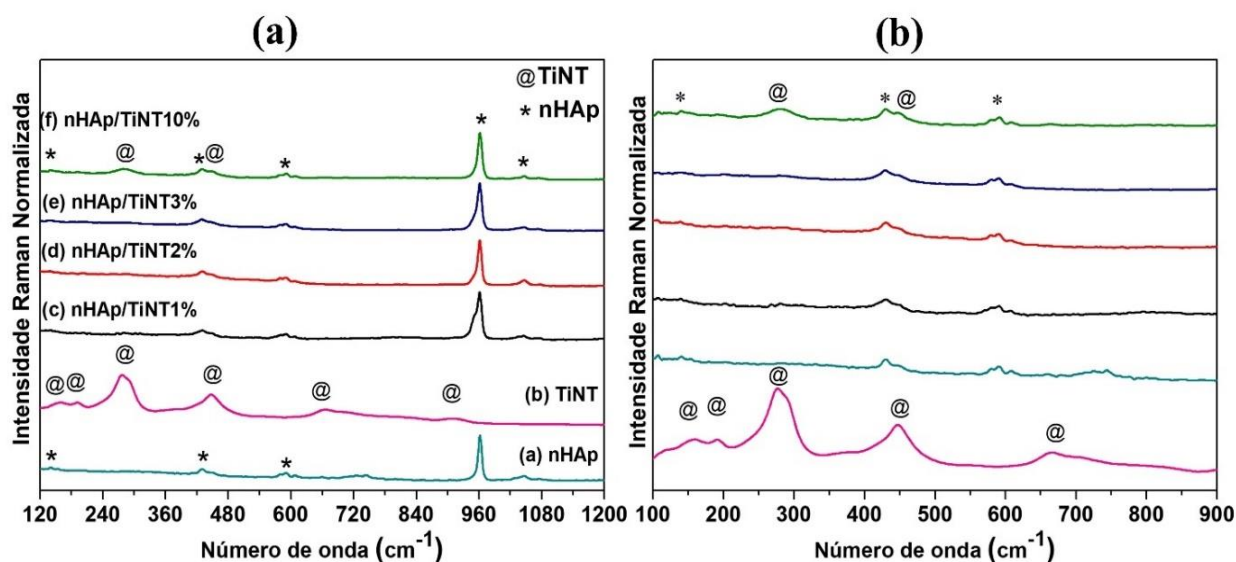
Parâmetros (Hidroxiapatita)					
a = b (Å)	c (Å)	$\alpha = \beta$ (°)	γ (°)	V (Å ³)	ρ (g/cm ³)
9.436	6.887	90	120	531.107	3.141

Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Os modos vibracionais da nHAp e TiNT foram caracterizados por espectroscopia Raman são apresentados na Figure 5. Os modos vibracionais em 159 cm^{-1} e 192 cm^{-1} são atribuídos aos modos de rede (Na-O-Ti), 277 cm^{-1} , 447 cm^{-1} , 666 cm^{-1} e 706 cm^{-1}

identificadas como vibrações entre Ti-O-Ti referente ao octaedro TiO_6 e a banda em 908 cm^{-1} associada as ligações terminais não compartilhadas entre Ti-O confirmando a formação dos nanotubos de titanato (Gusmão, *et al.*, 2019; Viana *et al.*, 2011). O espectro Raman da nHAp possui um modo de estiramento característico de $(\text{PO}_4^{3-}) \nu_1 \approx 961 \text{ cm}^{-1}$, como pode ser visto na Figura 5a, que é dominante da HAp cristalizada, bem como bandas de menores intensidades que também foram observados e são atribuídas a vibrações de outros grupos de apatita: modos de $\nu_2(\text{PO}_4) \approx 431 \text{ cm}^{-1}$ dobramento do fosfato de octacálcio, $\nu_3(\text{PO}_4) \approx 587 \text{ cm}^{-1}$ fosfato de cálcio desidratado, $\nu_4(\text{PO}_4) \approx$ dobramento do grupo de fosfato de apatita (Oliveira *et al.*, 2019; Rodrigues *et al.*, 2016), são vistas nas amostras nHAp e nHAp/TiNT em diferentes concentrações (1%, 2%, 3% e 10%). No entanto, as bandas características dos TiNTs são observadas apenas na amostra com a concentração de 10 % de massa de TiNTs na formação do nanocompósito (Fig. 5b).

Figura 5: (a) Espectros Raman para nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% e (b) Zoom da região 100 a 900 cm^{-1} .



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Através dos resultados dos índices de cristalinidades, mostrados na (Tabela 4), percebe-se que os valores referentes à cristalinidade das amostras diminuem em ordem decrescente. Estes resultados da diminuição dos CI_{DRX} também corroboram com os resultados de CI_{Raman} . Essa diminuição, pode estar associado ao uso de uma maior concentração em termos da massa de TiNTs na formação dos nanocompósitos.

Tabela 4: Apresenta os índices de cristalinidade calculados através das análises por espectroscopia Raman e DRX

Amostras	CI_{Raman} (média)	CI_{DRX} (média)
nHAp	0, 71	0, 42
nHAp/TiNT1%	0, 62	0, 20
nHAp/TiNT2%	0, 63	0, 22
nHAp/TiNT3%	0, 50	0, 19
nHAp/TiNT10%	0, 49	0, 18

Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Na tabela 5, encontra-se o principal pico de reflexão característico da nHAp em 2θ presente a $\approx 25,9^\circ$, e os tamanhos dos cristalitos foram calculados através da equação Scherrer com base na largura a meia altura da reflexão (002), conforme explicado na seção experimental e encontrado como sendo 54 nm para nHAp, e tendem a diminuir com o aumento das concentrações de TiNT após a formação dos nanocompósitos apresentando um menor tamanho na amostra nHAp/TiNT10% com valor de 34 nm. Além disso, o tamanho do cristalito de todos os grupos está em escala nanométrica, podendo resultar numa melhor interação do compósito com as células (He *et al.*, 2008).

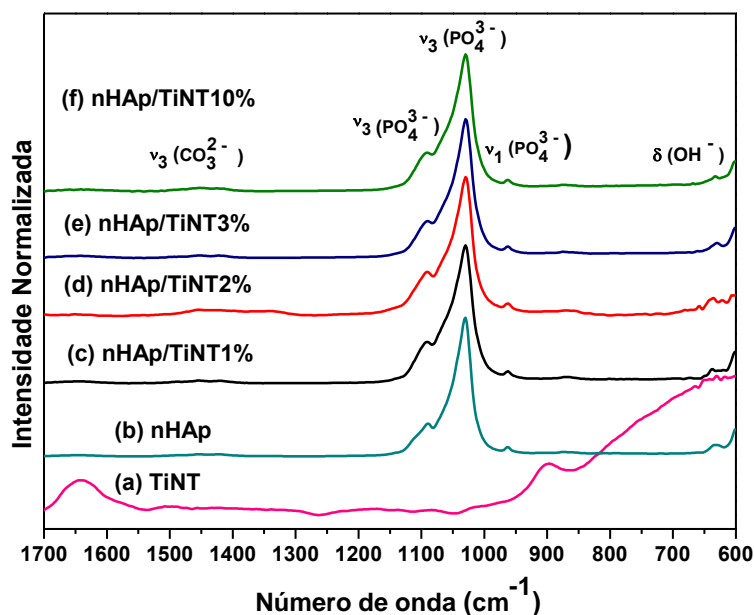
Tabela 5. Amostras dos nanocompósitos nHAp/TiNT (1%, 2%, 3% e 10%) em diferentes concentrações mostrando tamanho do cristalito.

Amostras	2θ [°]	(2θ)	Tamanho do Cristalito
	Pico (002)	FWHM	DRX (nm)
nHAp	25, 87	0, 208	54
nHAp/TiNT1%	25, 88	0, 270	37
nHAp/TiNT2%	25, 89	0, 225	48
nHAp/TiNT3%	25, 88	0, 273	36
nHAp/TiNT10%	25, 89	0, 286	34

Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Como mostrado a Figura 6, os espectros FTIR-ATR são similares para ambos os nanocompósitos. No espectro das amostras nHAp e nHAp/TiNT (1%, 2%, 3% e 10%) os modos vibracionais $\approx 1.029 \text{ cm}^{-1}$ - 1.092 cm^{-1} e 962 cm^{-1} estão relacionados ao conteúdo do grupo aniônico (PO_4^{3-}) que são atribuídas aos modos de estiramento simétrico P-O antissimétrico triplamente degenerado (ν_3) e modo de estiramento simétrico P-O não-degenerado (ν_1), respectivamente, enquanto a banda observada em 632 cm^{-1} é atribuída à vibração de deformação dos grupos OH^- da HAp. Além disso, foi observado um modo em $\approx 1.451 \text{ cm}^{-1}$ que é característica do grupo carbonato (CO_3^{2-}) nos nanocompósitos (Medeiros *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2019). Essa banda de carbonato, deve-se à incorporação de CO_2 da atmosfera devido a reação de síntese não ter sido realizada em atmosfera inerte.

Figura 6: Espectros ATR-FTIR das amostras citadas no gráfico, mostrando os picos característicos da hidroxiapatita e nanotubos de titanato



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

A banda 1.643 cm^{-1} pode ser atribuída a vibrações de flexão H-O-H das moléculas de água. Observamos também uma banda em torno de 899 cm^{-1} que correspondem a ligações de Ti-O envolvendo modos de estiramento, as quais são um tipo de ligação terminal saindo a partir das paredes dos TiNTs, e que podem formar ligações com outras moléculas (O. Ferreira, 2006).

As propriedades da superfície de nanopartículas são dirigidas, dentre outros fatores pela sua carga superficial. Estas propriedades podem definir as suas interações com os diferentes componentes biológicos, podendo também prever o comportamento das nanopartículas, através da sua carga superficial (potencial Zeta) em fluidos biológicos (Bertrand *et al.*, 2017; Casals *et al.*, 2003). Assim, o estudo através da análise de potencial Zeta é de fundamental importância para a realização de estudos pré-clínico de nanocompósitos com estes candidatos neste trabalho para a aplicação *In Vivo* utilizando

um modelo animal. Na Tabela 6, observa-se as medidas de potencial Zeta e as distribuições do tamanho médio das nanopartículas que foram caracterizadas utilizando medidas baseadas de espalhamento de luz dinâmico (DLS) e os índices de polidispersão (PDI) que é um valor sem unidade que mede a amplitude da distribuição do tamanho da partícula.

Tabela 6: Valores das médias realizada em triplicata de potencial Zeta e espalhamento de luz dinâmico e índice de polidispersão.

Amostras	Potencial Zeta (mV)	diâmetro hidrodinâmico médio (nm)	PdI
TiNT	- 27, 40	300, 4	0, 552
nHAp	- 5, 160	4888	0, 274
nHap/TiNT1%	- 0, 921	3824	0, 266
nHap/TiNT2%	- 0,391	3416	0, 215
nHap/TiNT3%	- 0, 019	3606	0, 363
nHap/TiNT10%	- 1, 520	2247	0, 586

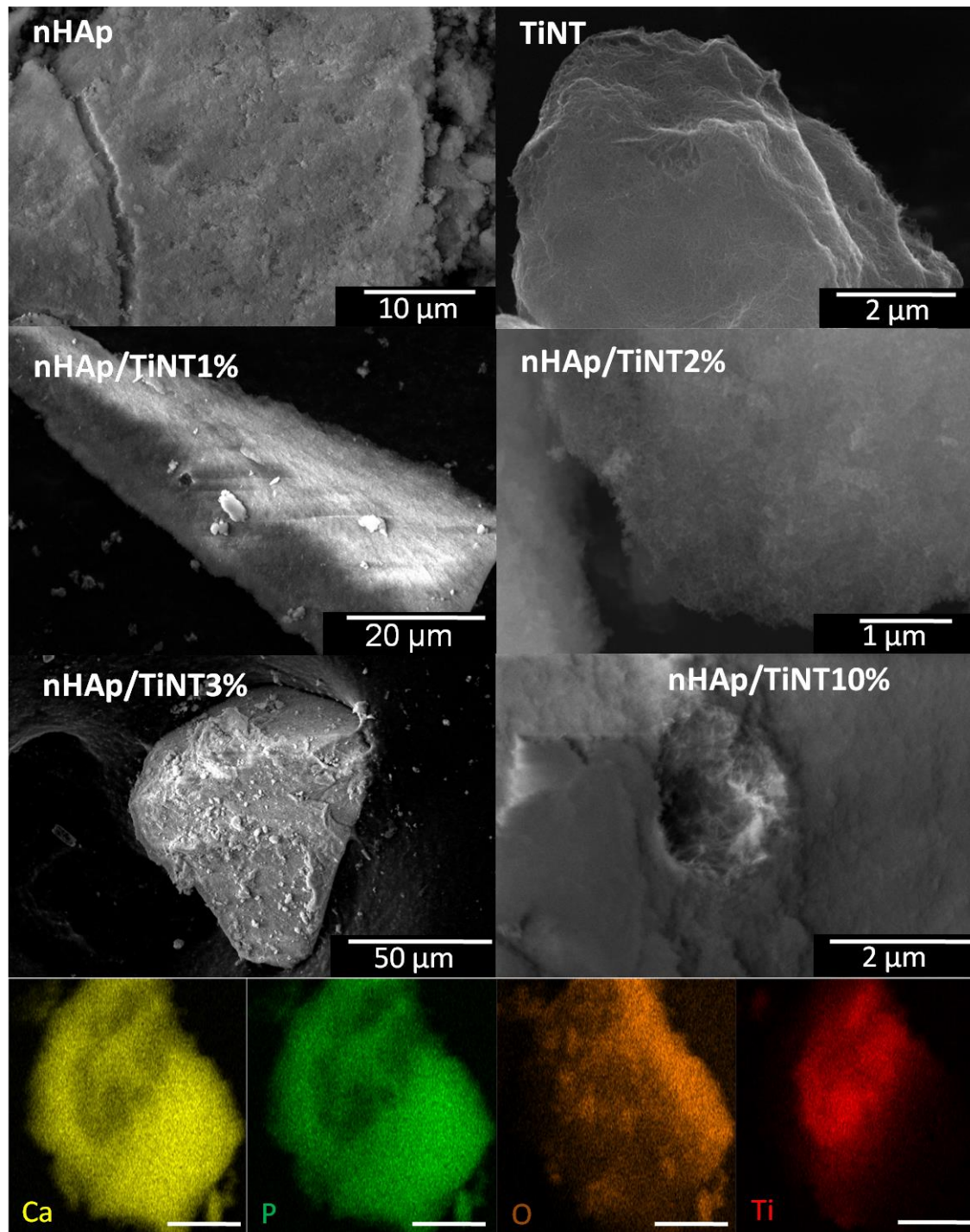
Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Neste trabalho, a análise de potencial Zeta dos nanocompósitos revela que elas possuem valores negativos baixo, variando as cargas superficiais de - 0, 019 mV a - 1,520 mV, conforme descritos na Tabela 6. Já os valores das amostras TiNT e nHAP foram de - 27, 40 mV e - 5, 16 mV respectivamente. Estes valores de potencial negativo podem ser atribuídos à presença dos grupos funcionais como as hidroxilas presentes na superfície dos nanocompósitos, evidenciados pelos espectros de FTIR (Figura 6), principalmente esse alto valor de potencial Zeta negativo nos TiNTs que possuem muitas hidroxilas na sua superfície.

Já os valores dos diâmetros hidrodinâmicos medidos por DLS, apresentou um diâmetro médio entre 2247 nm a 3824 nm. (Tabela 6). Esses valores de diâmetros bem elevados podem estar associados a possíveis aglomerações dessas nanopartículas por conta do carregamento superficial, indicada pelas medidas de Potencial Zeta. Já, os valores de PDI acima de 0, 1 indicam uma população de partículas polidispersa ou mesmo várias populações. Assim, os altos valores de PDI de 0, 215 – 0, 586 encontrados para essas partículas, apresentados na Tabela 6, nos indica que a formulação se encontra dispersa e possivelmente com mais de uma população.

As análises morfológicas (Figura 7), mostram que todas as amostras têm nanopartículas muito pequenas em aglomerados formando placas. Observou-se também na amostra de nHAp/TiNT10% presença dos nanotubos de titanato. O Mapeamento elementar foi realizado com o intuito de investigar a composição química mostrando que na formação dos nanocompósitos com concentrações de 1%, 2% e 3%, a composição do elemento Ti apresenta-se em pouca quantidade, como pode ser visto na Tabela 7, mas na concentração de 10% de TiNT na formação do nanobiomaterial a presença de Ti é mais considerável (Figura 7).

Figura 7: Imagens por MEV da nanohidroxiapatita, nanotubos de titanato e dos nanocompósitos nHAp/TiNT em diferentes concentrações de massa (1, 2, 3, e 10 %) de TiNT e mapeamento elemental da nHAp/TiNT10%.



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Ainda, por meio do EDS, foi possível calcular a razão atômica Ca/P, descritos na Tabela 7. Verificou-se razão atômica Ca/P 1,93 para nHAp e, que houve um aumento na amostra com a concentração de 3% de TiNT com maior valor de Ca/P 3,03 para nHAp/TiNT3%. Contudo, de acordo com estes resultados dessa relação Ca/P obtidas por meio das análises semiquantitativa de EDS, não podemos sugerir que o tipo de HAp sintetizada neste trabalho é do tipo deficiente em cálcio que normalmente apresentam valores de Ca/P menores que 1,67 [27]. No entanto, essa maior proporção de cálcio pode estar relacionada à formação de carbonato de cálcio na superfície dos nanomateriais.

Tabela 7: Mostrando a presença de Ti nos nanobiomateriais e a razão atômica

Amostras	Ti %	Ca/P (%)
nHAp	-	1,93
nHAp/TiNT1%	0,37	1,92
nHAp/TiNT2%	0,40	2,13
nHAp/TiNT3%	0,61	3,03
nHAp/TiNT10%	8,53	2,08

Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

As análises de bioatividade, foram verificadas através da imersão por 7 e 14 dias em solução de SBF 5X que foi preparada na forma de solução clássica já relatadas em outros trabalhos (Fathyunes *et al.*, 2018; Zanin *et al.*, 2015), porém com concentração de íons 5 vezes maior (Barrere *et al.*, 2002). Esse aumento de concentração do meio SBF é uma tentativa para deposição de camadas de fosfato de cálcio em curtos períodos de tempo (Silva *et al.*, 2019).

Os valores de pH da solução de SBF foram verificados nos intervalos de tempo 7 e 14 dias para cada grupo de nanocompósitos testado (Tabela 8). Verificou-se que houve

alterações nos valores do pH em função do tempo de imersão até o 14º dia com o aumento no valor do pH para > 7,4 principalmente nas amostras nHAp, TiNT e nHAp/TiNT3%. Esse aumento nos valores do pH em todas as amostras testadas até o 14º dia de imersão pode estar associado à reatividade dos nanocompósitos em solução como também observado em trabalhos anteriores (Lobo *et al.*, 2013). Essa reatividade até o 14º dia também foi observado em outro trabalho, Hashimi e Shah (2014), afirmaram que o aumento dos valores de pH ocorreu devido à liberação de íons Ca^+ e a troca por íons H^+ ou H_3O^+ , ocorrendo no primeiro dia de imersão na solução de SBF, o que resulta na formação de carbonato de cálcio (Hashmi e Shah, 2014).

Tabela 8: Valores de pH em diferentes intervalos de tempo, 7 e 14 dias de imersão em solução de SBF.

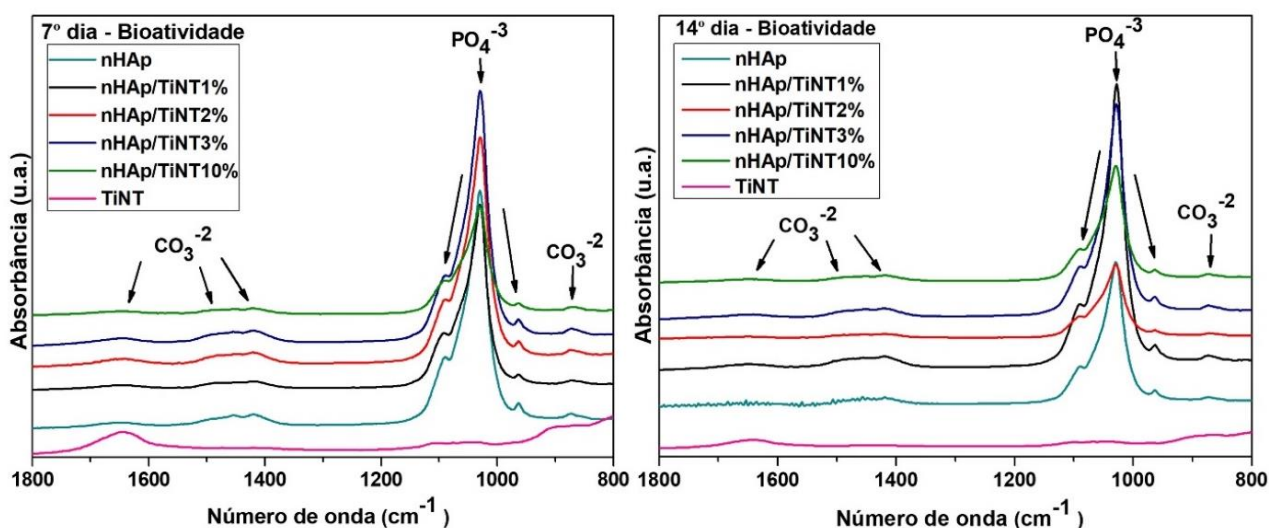
Grupos	7 dias	14 dias
TiNT	7,93	7,85
nHAp	8,40	7,88
nHAp/TiNT1%	7,20	7,34
nHAp/TiNT2%	7,18	7,39
nHAp/TiNT3%	8,29	7,32
nHAp/TiNT10%	7,26	7,46

Fonte: Elaborada pela autora.

Na Figura 8, observa-se os espectros FTIR-ATR coletados a partir das amostras TiNT, nHAp, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% após a imersão em SBF 5x por diferentes intervalos de tempo 7º e 14º dias. Percebe-se que nas amostras de nHAp quanto nos nanobiomateriais em diferentes concentrações, grupo carbonato (CO_3^{2-}) em $\approx 873 \text{ cm}^{-1}$ atribuído ao modo (ν_2 , fora do plano da curva de

vibração), observa-se também $\approx 1420 \text{ cm}^{-1} - 1649 \text{ cm}^{-1}$ atribuídos aos modos (ν_3 , vibração de estiramento assimétrico) (Leite, 2015; Rodrigues *et al.*, 2016). Os modos vibracionais $\approx 1.029 \text{ cm}^{-1} - 1.092 \text{ cm}^{-1}$ são atribuídos aos modos de estiramento simétrico P-O antissimétrico triplamente degenerado (ν_3) e o modo em $\approx 962 \text{ cm}^{-1}$ atribuído ao estiramento simétrico P-O não-degenerado (ν_1), todos relacionados ao conteúdo do grupo aniônico (PO_4^{-3}). Em todas os nanocompósitos e nHAp foram encontrados esses modos com exceção dos TiNT.

Figura 8: Espectros por FTIR-ATR das amostras nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% após 14 dias de imersas em SBF 5X.



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

De acordo com LeGeros, (1991), as relações das intensidades das bandas de carbonato (1420 cm^{-1}) e de fosfato (1029 cm^{-1}), IC/IP, podem ser utilizadas para estimar o teor de íons de carbonato CO_3^{2-} na estrutura da hidroxiapatita formada, de acordo com a equação 4:

$$y_{CO_3} = 10,134 \left(\frac{IC}{IP} \right) + 0,2134 \quad (4)$$

Através desta equação 4, pode-se dizer se houve aumento do carbonato após ensaio de bioatividade. Na Tabela 9, estão descritos os valores do teor de CO_3^{2-} obtidos pelas análises em triplicata de FTIR-ATR nos tempos de 7 e 14 dias após imersão e o controle (tempo 0), ou seja, as amostras sem imersão em SBF servindo como controle. Percebe-se pelos valores que o teor de carbonato aumenta com o tempo de imersão nas amostras nHAp, o que pode indicar a deposição de CO_3^{2-} sobre a superfície das amostras, confirmando a presença de HAp carbonatada após a imersão em solução de SBF.

Tabela 9: Média dos valores obtidos pela análise de FTIR-ATR para os cálculos dos conteúdos de íons de carbonato CO_3^{2-} das amostras nHAp, TiNT, nHAp/TiNT1%, nHAp/TiNT2%, nHAp/TiNT3% e nHAp/TiNT10% após 14 dias de imersas em SBF 5x.

Grupos	Controle	7 dias	14 dias
TiNT	-	2,16	2,01
nHAp	0,41	0,75	0,80
nHAp/TiNT1%	0,42	0,55	0,63
nHAp/TiNT2%	0,46	0,74	0,85
nHAp/TiNT3%	0,42	0,72	0,69
nHAp/TiNT10%	0,42	0,87	0,75

Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

De acordo com Kokubo e Takadama, (2006), estudos como esse em solução de SBF com concentrações de íons que simulam o plasma sanguíneo, serve para saber sobre a capacidade de ligação de um material ao osso através da formação de apatitas na

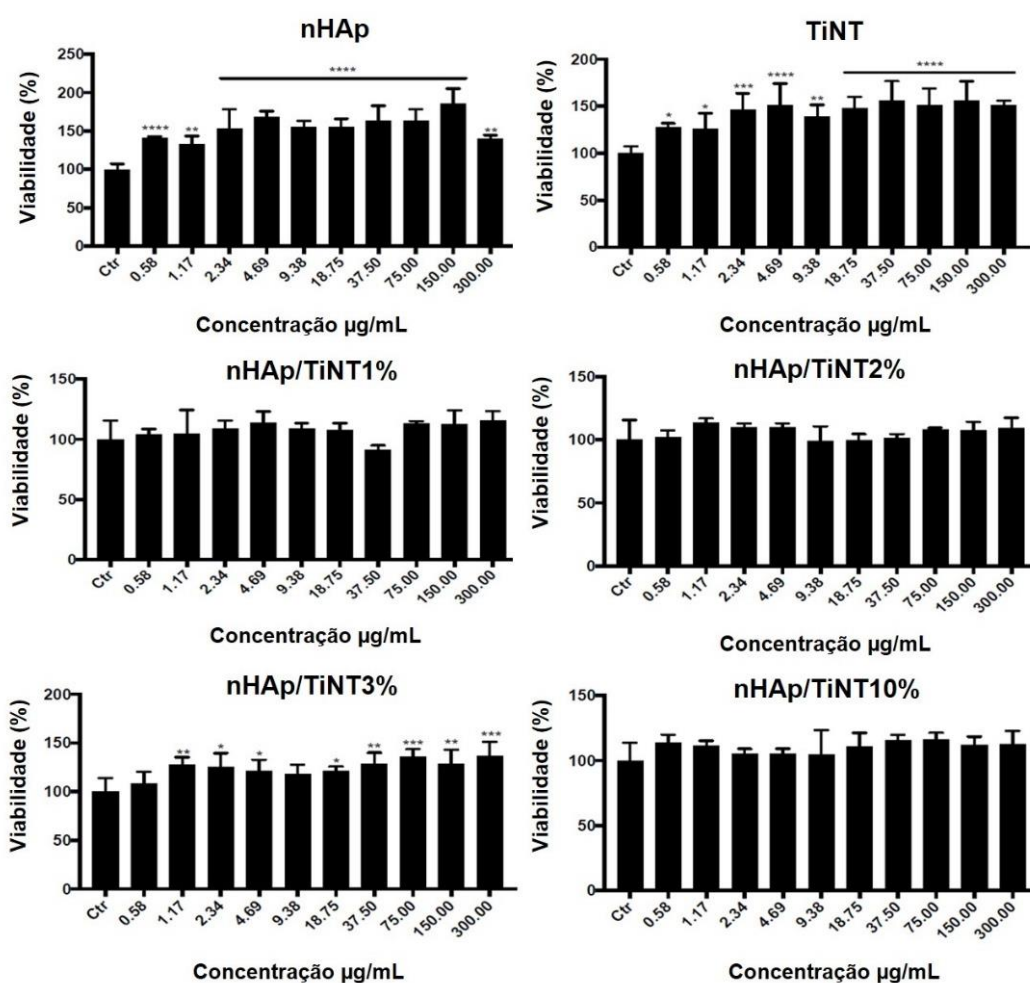
superfície de um material. Em que os autores concluíram que é uma análise interessante para prever a bioatividade *in vivo* de um material na regeneração do tecido ósseo, levando a seleção dos materiais e a diminuir os ensaios com animais, a quantidade de indivíduos e a duração dos experimentos (Kokubo e Takadama, 2006). Os grupos evidenciaram potencial no ensaio de bioatividade, sinalizando um potencial para aplicações biológicas.

Considerando a importância do desenvolvimento de material biocompatível, avaliamos a atividade citotóxica de todas as amostras neste estudo em uma linhagem celular de fibroblastos murinos L929 (adquirida da American Type Culture Collection (ATCC)), de acordo com a Organização Internacional de Standardização (ISO).

As análises de viabilidade celular foram realizadas e na Figura 9, são apresentadas a citotoxicidade de todas as amostras expostas em formulações em diferentes concentrações neste estudo, os resultados indicam a não-citotoxicidade dos nanocompósitos, ou seja, apresentam altos níveis de citocompatibilidade e, sustentam que são estruturas viáveis, seguras sem nenhuma morte celular notável.

Análises estatística das tíbias com defeito ósseo de todos os grupos nos dois períodos experimentais de 15 e 30 dias (Figura 10), foram realizadas através das análises por espectroscopia Raman, utilizando o pico de fosfato $\sim 960 \text{ cm}^{-1}$ (este pico investigado é característico da hidroxiapatita), utilizado como um marcador de reparo ósseo (Monzem *et al.*, 2018; Vieira *et al.*, 2021).

Figura 9: Análises de citotoxicidade dos nanocompósitos nHAp/TiNT em diferentes porcentagens (1%, 2%, 3% e 10% m/m) de TiNT) em célula L929. A viabilidade celular foi determinada após exposição por 24 horas dos nanocompósitos, em concentrações de até 300 µg/mL. Os dados são expressos como ± erro padrão *p<0,05, **p <0,01, *** p< 0,001 and **** p<0,0001, em comparação ao controle, ANOVA unidirecional (pós-teste de Dunnett).

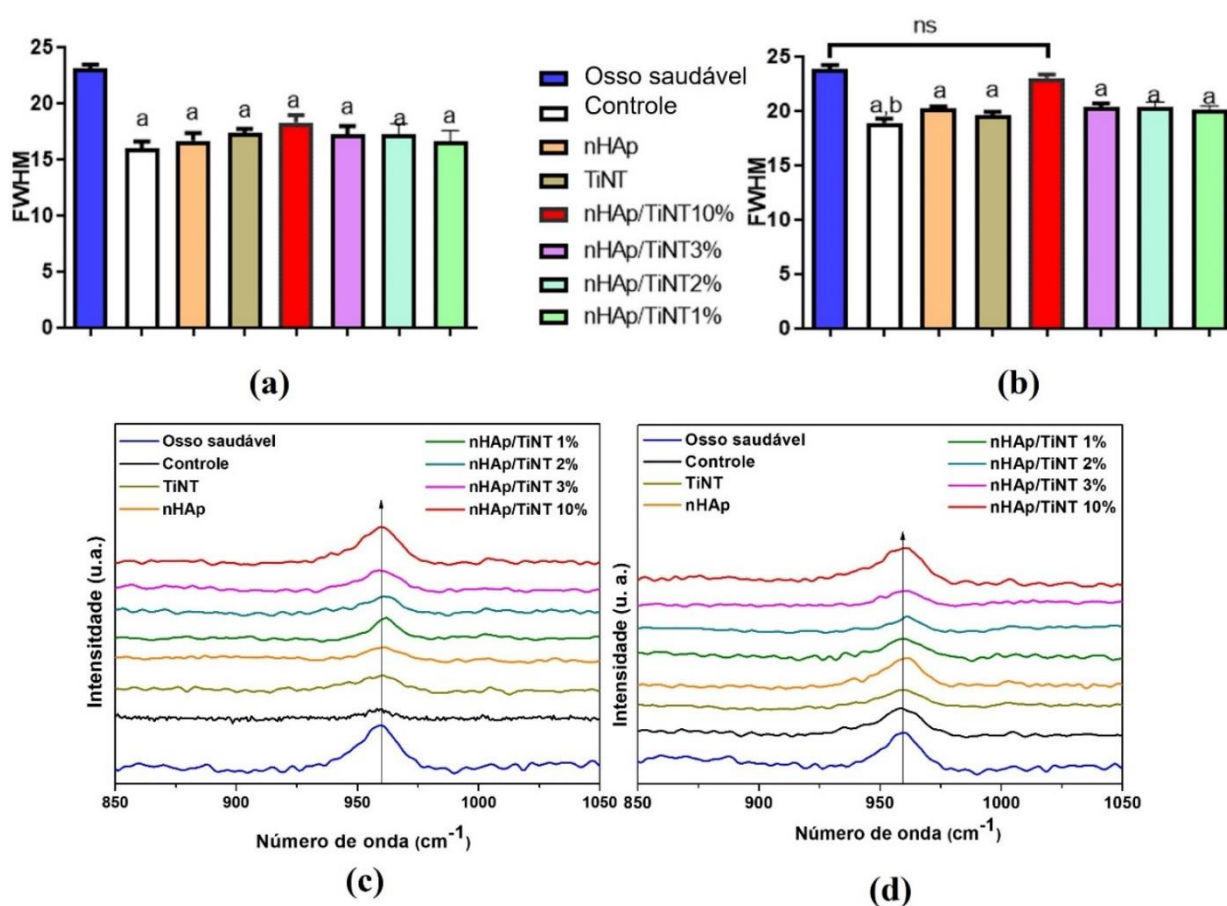


Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

O pico $\sim 960 \text{ cm}^{-1}$ ($\nu_1 \text{ PO}_4^{3-}$), foi usado para obter a área integrada do espectro. Para cada grupo, foi realizada uma média dos espectros e em seguida calculada a largura à meia altura (FWHM). Os espectros (Figura 10 c, d) mostram que os grupos têm as mesmas posições de pico, mas com intensidades e larguras diferentes, sendo que o grupo nHAp/TiNT10% (Figura 10 c - d), mostrou uma maior intensidade de pico em comparação

com outros grupos avaliados para ambos os períodos de tempo experimental, 15 dias e 30 dias. O pico Raman $\sim 960 \text{ cm}^{-1}$ do grupo osso saudável foi utilizada como referência. Esta área está estritamente ligada à quantidade de hidroxiapatita no osso neoformado, ou seja, quanto maior a intensidade, maior a concentração de fosfato (Vieira *et al.*, 2021).

Figura 10: Análises estáticas de 15 dias (a) e 30 dias (b), espectros Raman de 15 dias (c) e (d) 30 dias mostrando o pico 961 cm^{-1} dos grupos experimentais tratados e sem tratamento em comparação ao osso normal. a = $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo Hígido; b = $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo HAp/TiNT10%, ns = Não significativo.



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Análises estatísticas dos dados de pico de fosfato (960 cm^{-1}) foram realizadas (Figura 10 a, b). Para os grupos experimentais de 15 dias (Figura 10 a), os resultados não indicaram diferenças estatísticas de área entre todos os grupos testados em relação ao

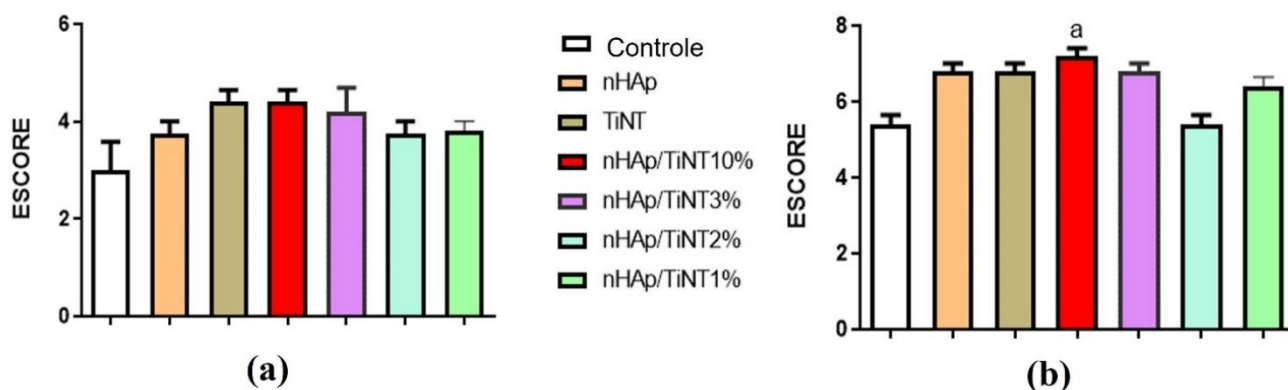
grupo do osso saudável, ou seja, não houve reparação óssea dentre os grupos avaliados, no entanto, nota-se uma melhor tendência na formação óssea no grupo de nHap/TiNT10%.

Após 30 dias de período experimental (Figura 10 b), todos os grupos apresentaram o mesmo comportamento estatístico observado no período de 15 dias, exceto o grupo nHap/TiNT10% que apresentou diferenças estatísticas de área em relação ao grupo controle (sem qualquer tratamento). Já, com relação ao grupo osso saudável, o grupo nHap/TiNT10% não apresentou diferenças significativas, mostrando que os dois grupos são compatíveis e que, portanto, houve reparo ósseo no grupo nHap/TiNT10%.

As análises histopatológicas semi-quantitativas (Figura 11 a-b), foram realizadas para avaliação do reparo ósseo nos dois períodos experimentais, 15 e 30 dias. O processo de reparação óssea foi avaliado de acordo com os escores mencionados na metodologia, seção 2.6.

No período experimental de 15 dias, a análise histológica evidenciou neoformação óssea a partir das bordas e no interior do defeito, consistindo em áreas de tecido conjuntivo com diferenciação óssea, bem como trabéculas de osso imaturo provenientes das bordas da lesão e em crescimento para o centro dos defeitos, variando entre uma deposição óssea em área mais restrita às bordas ou mais extensa envolvendo áreas centrais do defeito. Visualizou-se uma tentativa de fechamento do defeito ósseo, que não foi suficiente, entretanto para preencher toda sua extensão na maioria dos grupos. Apesar da variação identificada entre os espécimes dos diversos grupos de nanocompósitos: HAp/TiNT1%, HAp/TiNT2%, HAp/TiNT3%, HAp/TiNT10% e demais grupos TiNT e HAp, não houve diferença significativa estatisticamente (Figura 11a).

Figura 11: Análises histopatológicas dos reparos ósseos nos dois períodos experimentais: 15 dias (a) e 30 dias (b) mostrando todos os grupos: HAp, TiNT, HAp/TiNT1%, HAp/TiNT2%, HAp/TiNT3% e HAp/TiNT10%. a = $p < 0,0001$ quando comparado ao grupo controle sem qualquer tratamento.



Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

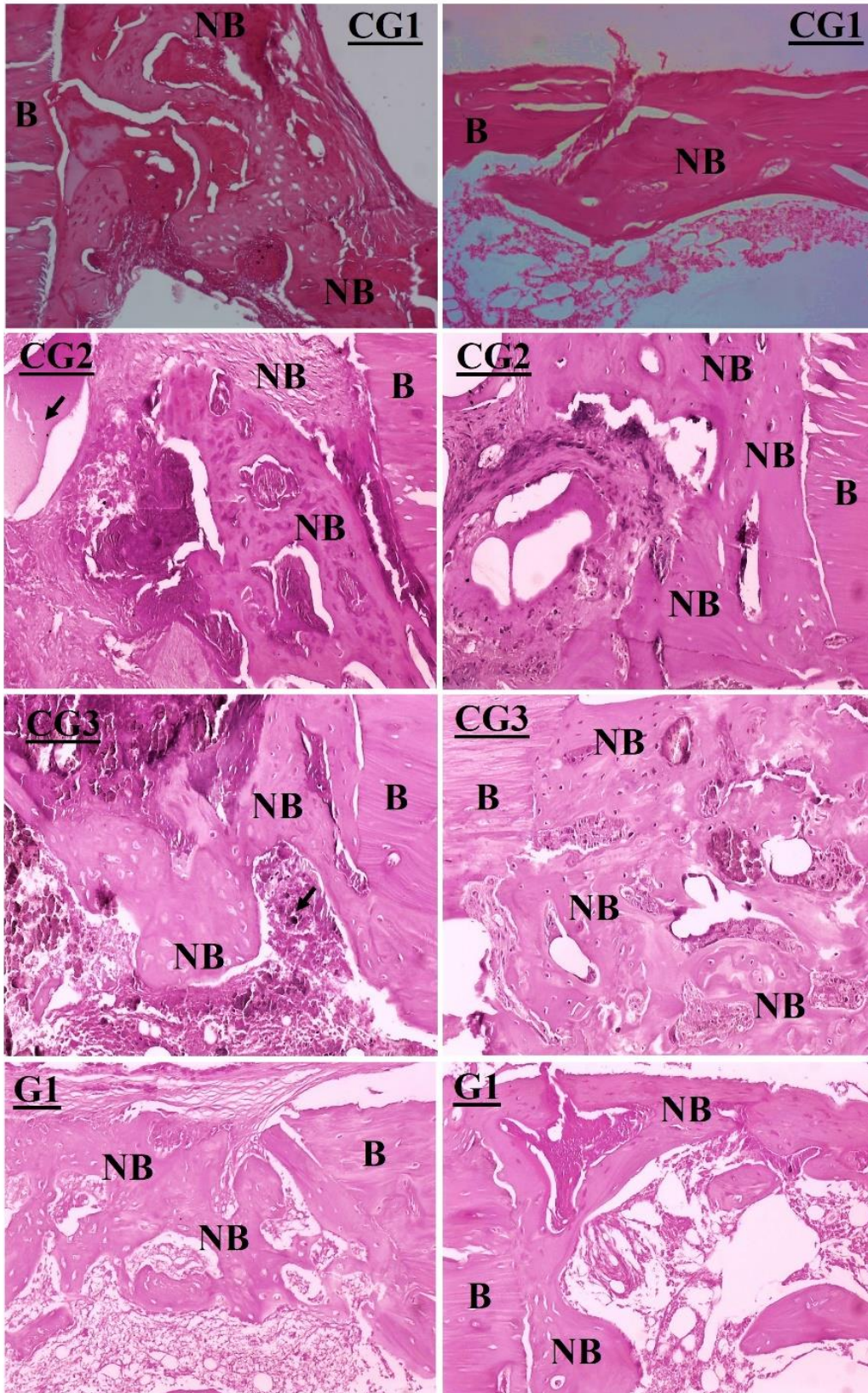
A análise dos espécimes no período de 30 dias evidenciou neoformação óssea em toda a extensão dos defeitos ósseos, consistindo em trabéculas compostas por tecido ósseo maduro ou em etapa avançada de organização, com espessura variável, desde 1/3 correspondente à cortical óssea original adjacente até completamente preenchidos, com espessura semelhante à cortical adjacente. Diferenças significativas foram encontradas entre os grupos HAp/TiNT10% e o controle (sem qualquer tratamento), (Figura 11b). A reparação óssea foi estatisticamente maior no grupo HAp/TiNT10% ($p < 0.0100$) em comparação ao grupo controle. Comparando os dados estatísticos da histologia de todos grupos com tratamento verifica-se que não houve diferenças significativas entre eles, HAp/TiNT1%, HAp/TiNT2%, HAp/TiNT3%, HAp/TiNT10%, TiNT e HAp.

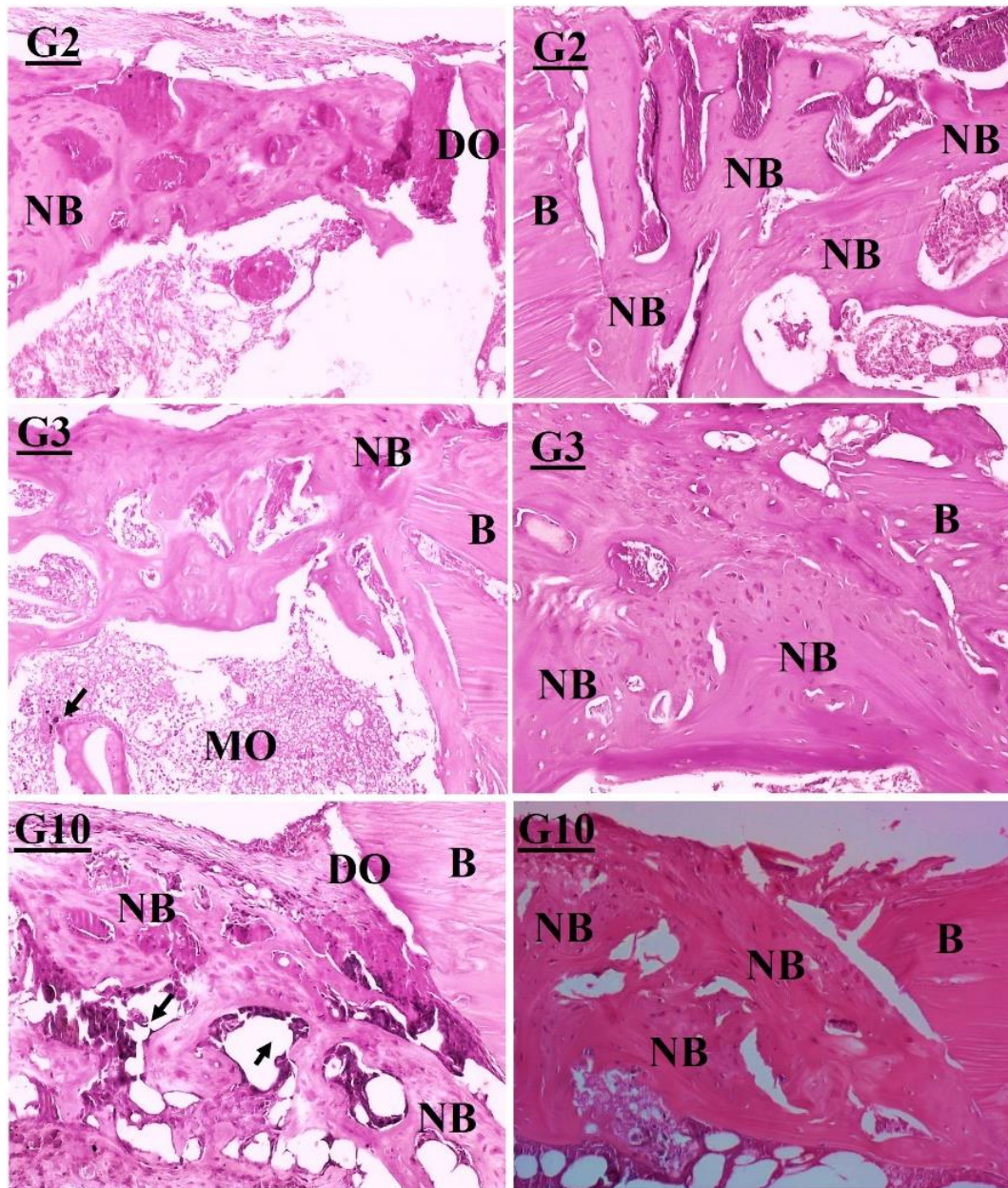
Até o momento, não houve investigação das análises *in vivo* de nanocompósitos nHAp/TiNTs em diferentes porcentagens de TiNTs (1, 2, 3 e 10% em peso) como os nanocompósitos produzidos neste trabalho voltados para aplicação em regeneração óssea. Além disso, este mesmo estudo demonstrou que todos os nanocompósitos em 30 dias de

fase experimental apresentaram regeneração óssea. Ainda sobre os grupos de 15 dias, pode-se observar nos grupos HAp/TiNT10% e TiNT uma tendência da melhor reparação, o que foi confirmado no grupo experimental de 30 dias.

Na Figura 12, (lado esquerdo mostra a reparação óssea nos grupos experimentais no período de 15 dias), pode-se observar neoformação consistindo em áreas de tecido conjuntivo em diferenciação óssea, bem como trabéculas de osso imaturo provenientes das bordas da lesão e em crescimento para o centro dos defeitos foi evidenciada após 15 dias de implante dos nanocompósitos (Figura 12, lado direito da imagem mostra a reparação óssea nos grupos experimentais no período de 15 dias). É possível observar também grande quantidade de nanocompósitos na periferia matriz óssea indicada por setas.

Figura 12: Análises histológicas dos grupos dos nanocompósitos CG1 (grupo controle sem tratamento), CG2 (HAp), CG3 (TiNT), G1 (HAp/TiNT1%), G2 (HAp/TiNT2%), G3 (HAp/TiNT3%) e G10 (HAp/TiNT10%) na esquerda as imagens de 15 dias e na direita imagem de 30 dias. Médula óssea (MO), seta (presença de material, corpo estranho), Osso neoformado (NB), Osso original (B) e Defeito ósseo (DO).





Fonte: Adaptado de Gusmão, *et al.* (2022). *Journal of Functional Biomaterials*. Revistas MDPI de acesso aberto.

Após 30 dias, percebe-se que a neoformação óssea nos defeitos era bastante evidente, com maior número de trabéculas de tecido ósseo maduro, com preenchimento total da extensão do defeito e variação apenas na espessura do preenchimento quando comparado à cortical ossea adjacente, classificadas pelo sistema de pontuação histológica usado, com base em diferentes parâmetros (escores) no processo de neoformação óssea. Presença de ilhas de tecido conjuntivo, rico em capilares sanguíneos, espalhadas no

defeito também foram vistos (Figura 12, lado direita da imagem mostra a reparação óssea nos grupos experimentais no período de 30 dias). Percebe-se também a presença de nanocompósitos na periferia da matriz óssea indicadas por setas. Em nenhum dos grupos de nanocompósitos implantáveis foram observadas áreas de necrose.

4. CONCLUSÕES

Nós reportamos as sínteses de nanocompósitos, HAp/TiNT em diferentes concentrações (1%, 2%, 3% e 10% em massa de TiNT), preparados por meio da precipitação aquosa úmida. Observamos por difração de raios-X, espectroscopia Raman e espectroscopia no infravermelho, picos característicos da estrutura HAp como fase principal. Além disso, o refinamento de Rietveld confirmou a estrutura da HAp, a adição de TiNT afeta a morfologia do nanocompósitos, diminuindo o tamanho médio do cristalito de 54 nm (HAp) para 34 nm (HAp/TiNT10%). As imagens por microscopia eletrônica de varredura mostraram a presença de TiNT na amostra contendo 10 wt% de TiNT. A atividade citotóxica em uma linhagem de fibroblastos em diferentes concentrações, revelou que não houve morte celular notável em nenhuma das concentrações. O estudo *in vivo* realizada utilizando modelos animais com osteoporose, mostrou claramente que a presença de todos materiais utilizados pode acelerar a regeneração óssea e que o grupo nHAp/TiNT10% estatisticamente aumenta a neoformação óssea no período experimental de 30 dias comparado ao grupo controle sem qualquer tratamento, como demonstrado através de espectroscopia Raman.

REFERÊNCIAS

- ALVES, A. M. M.; MIRANDA FORTALEZA, L. M. DE; FILHO, A. L. M. M.; FERREIRA, D. C. L.; COSTA, C. L. S. DA; VIANA, V. G. F.; SANTOS, J. Z. L. V.; OLIVEIRA, R. A. DE; MEIRA GUSMÃO, G. O. DE; SOARES, L. E. S. (2018). Evaluation of bone repair after application of a norbixin membrane scaffold with and without laser photobiomodulation (λ 780 nm). *Lasers in Medical Science*, v. 33, n. 7, p. 1493–1504.
- ARMIENTO, A. R.; HATT, L. P.; SANCHEZ ROSENBERG, G.; THOMPSON, K.; STODDART, M. J. (2020). Functional Biomaterials for Bone Regeneration: A Lesson in Complex Biology. *Advanced Functional Materials*, v. 30, n. 44, p. 1–41.
- BARRERE, F.; BLITTELSWIJK, C. A. VAN; GROOT, K. DE; LAYROLLE, P. (2002). Influence of ionic strength and carbonate on the Ca-P coating formation from SBF \times 5 solution. *Biomaterials*, v. 23, n. 9, p. 1921–1930.
- BARUA, S.; YOO, J. W.; KOLHAR, P.; WAKANKAR, A.; GOKARN, Y. R.; MITRAGOTRI, S. (2013). Particle shape enhances specificity of antibody-displaying nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, n. 9, p. 3270–3275.
- BERTRAND, N.; GRENIER, P.; MAHMOUDI, M.; LIMA, E. M.; APPEL, E. A.; DORMONT, F.; LIM, J. M.; KARNIK, R.; LANGER, R.; FAROKHZAD, O. C. (2017). Mechanistic understanding of in vivo protein corona formation on polymeric nanoparticles and impact on pharmacokinetics. *Nature Communications*, v. 8, n. 1.
- CASALS, E.; GALÁN, A. M.; ESCOLAR, G.; GALLARDO, M.; ESTELRICH, J. (2003). Physical stability of liposomes bearing hemostatic activity. *Chemistry and Physics of Lipids*, v. 125, n. 2, p. 139–146.
- CAVALCANTE, L. S.; LONGO, V. M.; SCZANCOSKI, J. C.; ALMEIDA, M. A. P.; BATISTA, A. A.; VARELA, J. A.; ORLANDI, M. O.; LONGO, E.; LI, M. S. (2012). Electronic structure, growth mechanism and photoluminescence of CaWO₄ crystals. *Cryst. Eng. Comm.*, v. 14, n. 3, p. 853–868.
- Czekanska, E. M. (2011). Avaliação da proliferação celular com corante fluorescente à base de resazurina. *Métodos Mol. Biol.*, 740, 27–32.
- FATHYUNES, L.; KHALIL-ALLAFI, J.; SHEYKHOLESAMI, S. O. R.; MOOSAVIFAR, M. (2018). Biocompatibility assessment of graphene oxide-hydroxyapatite coating applied on TiO₂ nanotubes by ultrasound-assisted pulse

electrodeposition. *Materials Science and Engineering C*, v. 87, n. 2017, p. 10–21.

GOPI, D.; SHINYJOY, E.; SEKAR, M.; SURENDIRAN, M.; KAVITHA, L.; KUMAR, T. S. S. (2013). Development of carbon nanotubes reinforced hydroxyapatite composite coatings on titanium by electrodeposition method. *Corrosion Science*, v. 73, p. 321–330.

GUSMÃO, S. B. S.; GHOSH, A.; MARQUES, T. M. F.; VIEIRA, L. H. S.; FERREIRA, O. P.; SILVA-FILHO, E. C.; LOBO, A. O.; OSAJIMA, J. A.; VIANA, B. C. (2019). Titanate-based one-dimensional nano-heterostructure: Study of hydrothermal reaction parameters for improved photocatalytic application. *Solid State Sciences*, v. 98.

HASHMI, M. U.; SHAH, S. A. (2014). Dissolution behavior of bioactive glass ceramics with different CaO/MgO ratios in SBF-K9 and r-SBF. *Progress in Natural Science: Materials International*, v. 24, n. 4, p. 354–363.

HE, H. W.; LI, G. D.; LI, B.; CHEN, Z. Q. (2008). Effects of surface microstructure of hydroxyapatite on protein adsorption and biological performance of osteoblasts. *Applied Surface Science*, v. 255, n. 2, p. 565–567.

HEDNER, E.; LINDE, A. (1995). Efficacy of bone morphogenetic protein (BMP) with osteopromotive membranes – an experimental study in rat mandibular defects. *European Journal of Oral Sciences*, v. 103, n. 4, p. 236–241.

ISO 10993–5: 2009. (2009). Avaliação biológica de dispositivos médicos—Parte 5: Testes para citotoxicidade in vitro. *Organização Internacional de Normalização: Genebra, Suíça*.

JOVIĆ, N.; CVJETIĆANIN, N.; BABIĆ-STOJIĆ, B.; MAKOVEC, D.; JOKANOVIĆ, V. (2013). Synthesis of hematite and iron oxyhydroxide nanocrystals by precipitation of Fe³⁺ ions inside oleic acid micelles. *Ceramics International*, v. 39, n. 5, p. 5659–5665.

Kasuga, T.; Hiramatsu, M.; Hoson, A.; Sekino, T.; Niihara, K. (1998). Formação de nanotubos de óxido de titânio. *Langmuir*, 14, 3160-3163.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. (2006). How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, v. 27, n. 15, p. 2907–2915.

LEITE, N. C. S. (2015). Produção e estudo biológico de nanocompósitos à base de nanohidroxiapatita e nanotubos de carbono para regeneração óssea. *Tese*, v. II, p. 1–15.

LOBO, A. O.; ZANIN, H.; SIQUEIRA, I. A. W. B.; LEITE, N. C. S.; MARCIANO, F. R.; CORAT, E. J. (2013). Effect of ultrasound irradiation on the production of nHAp/MWCNT nanocomposites. *Materials Science & Engineering C*, v. 33, n. 7, p. 4305–4312.

- Marques, T. M.; Vendas, Da; Silva, L.S; Bezerra, R. D; Silva, M. S; Osajima, J. A; Ferreira, O. P; Ghosh, A.; Filho, E. C. S; Viana, B. C. (2020). Nanotubos de titanato amino-funcionalizados para remoção altamente eficiente de corante aniônico de solução aquosa. *Appl. Surf. ciência*, 512, 145659.
- MEDEIROS, J. *et al.* (2018). Nanohydroxyapatite/Graphene Nanoribbons Nanocomposites Induce in Vitro Osteogenesis and Promote in Vivo Bone Neof ormation. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, v. 4, n. 5, p. 1580–1590.
- MONIKA, Š. (2015). Substituted hydroxyapatites for biomedical applications : A review. v. 41, p. 9203–9231.
- MONZEM, S.; SÔNEGO, D. A.; CÁSSIA MARTINI, A. DE; BISPO DANTAS MOURA, A. P.; SILVA, F. G. DA; FARIA, J. L. B. DE; SOUZA, R. L. (2018). Raman spectroscopic of osteoporosis model in mouse tibia in vivo. *Vibrational Spectroscopy*, v. 98, p. 88–91.
- NUSS, K. M. R.; RECHENBERG, B. VON. (2008). Biocompatibility Issues with Modern Implants in Bone - A Review for Clinical Orthopedics. *The Open Orthopaedics Journal*, v. 2, n. 1, p. 66–78.
- O. FERREIRA, G. J. M. F. AND O. L. A. (2006). Unveiling the Structure and Composition of Titanium Oxide Nanotubes through Ion Exchange Chemical Reactions and Thermal Decomposition Processes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 17, n. 2, p. 393–402.
- OLIVEIRA, F. C.; CARVALHO, J. O.; GUSMÃO, S. B. S.; GONÇALVES, L. DE S.; MENDES, L. M. S.; FREITAS, S. A. P.; GUSMÃO, G. O. DE M.; VIANA, B. C.; MARCIANO, F. R.; LOBO, A. O. (2019). High loads of nano-hydroxyapatite/graphene nanoribbon composites guided bone regeneration using an osteoporotic animal model. *International Journal of Nanomedicine*, v. 14, p. 865–874.
- PRAVEEN, B. M.; VENKATESHA, T. V; NAIK, Y. A.; PRASHANTHA, K. (2007). Corrosion studies of carbon nanotubes – Zn composite coating. v. 201, p. 5836–5842.
- QU, H.; FU, H.; HAN, Z.; SUN, Y. (2019). Biomaterials for bone tissue engineering scaffolds: A review. *RSC Advances*, v. 9, n. 45, p. 26252–26262.
- RENAUDIN, G.; LAQUERRIÈRE, P.; FILINCHUK, Y.; JALLOT, E.; NEDELEC, J. M. (2008). Structural characterization of sol-gel derived Sr-substituted calcium phosphates with anti-osteoporotic and anti-inflammatory properties. *Journal of Materials Chemistry*, v. 18, n. 30, p. 3593–3600.
- RODRIGUES, B. V. M.; LEITE, N. C. S.; CAVALCANTI, B. DAS N.; SILVA, N. S.

DA; MARCIANO, F. R.; CORAT, E. J.; WEBSTER, T. J.; LOBO, A. O. (2016). Graphene oxide/multi-walled carbon nanotubes as nanofeatured scaffolds for the assisted deposition of nanohydroxyapatite: Characterization and biological evaluation. *International Journal of Nanomedicine*, v. 11, p. 2569–2585.

RODRIGUES, G. L. C.; OLIVEIRA, T. G. DE; GUSMÃO, S. B. S.; MARQUES, T. M. F.; FERREIRA, O. P.; GHOSH, A.; SANTOS, C. C. DOS; MILANI, R.; GARCIA, R. R. P.; VIANA, B. C. (2022). Titanate nanotubes: Effect of rare earth insertion, thermal treatment and their optical properties. *Optical Materials*, v. 127, p. 112302.

SALLEM, F.; BOUDON, J.; HEINTZ, O.; SÉVERIN, I.; MEGRICHE, A.; MILLOT, N. (2017). Synthesis and characterization of chitosan-coated titanate nanotubes: towards a new safe nanocarrier. *Dalton Transactions*, v. 46, n. 44, p. 15386–15398.

SANG CHO, J.; UM, S. H.; SU YOO, D.; CHUNG, Y. C.; HYE CHUNG, S.; LEE, J. C.; RHEE, S. H. (2014). Enhanced osteoconductivity of sodium-substituted hydroxyapatite by system instability. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, v. 102, n. 5, p. 1046–1062.

SILVA, A. D. R.; RIGOLI, W. R.; MELLO, D. C. R.; VASCONCELLOS, L. M. R.; PALLONE, E. M. J. A.; LOBO, A. O. (2019). Porous alumina scaffolds chemically modified by calcium phosphate minerals and their application in bone grafts. *International Journal of Applied Ceramic Technology*, v. 16, n. 2, p. 562–573.

TAVORINI, M.; DAPPORTO, M.; TAMPIERI, A.; SPRIO, S. (2021). Bioactive Calcium Phosphate-Based Composites for Bone Regeneration, *J. Compos. Sci.*

VIANA, B. C.; FERREIRA, O. P.; SOUZA FILHO, A. G.; HIDALGO, A. A.; MENDES FILHO, J.; ALVES, O. L. (2011). Highlighting the mechanisms of the titanate nanotubes to titanate nanoribbons transformation. *Journal of Nanoparticle Research*, v. 13, n. 8, p. 3259–3265.

VIEIRA, E. *et al.* (2021). Effect of cerium-containing hydroxyapatite in bone repair in female rats with osteoporosis induced by ovariectomy. *Minerals*, v. 11, n. 4.

VIEIRA, E. G.; SOUSA, P. A. A.; MATOS, J. M. E.; SANTOS, M. R. M. C.; ININGA, B. (2013). Síntese pelo método da coprecipitação e caracterização estrutural do tungstato de cálcio com estrutura tipo scheelita (Synthesis by the coprecipitation method and structural characterization of calcium tungstate with scheelite type structure). *Cerâmica*, v. 59, p. 417–425.

ZANIN, H.; ROSA, C. M. R.; ELIAZ, N.; MAY, P. W.; MARCIANO, F. R.; LOBO, A. O. (2015). Assisted deposition of nano-hydroxyapatite onto exfoliated carbon nanotube

oxide scaffolds. *Nanoscale*, v. 7, n. 22, p. 10218–10232.

ZAZAKOWNY, K.; LEWANDOWSKA-ŁA, J.; MASTALSKA-POPLAWSKA, J.; KUSIOR, A.; RADECKA, M.; NOWAKOWSKA, M. (2016). Biopolymeric hydrogels – nanostructured TiO₂ hybrid materials as potential injectable scaffolds for bone regeneration. *Colloids and Surfaces B : Biointerfaces*, v. 148, p. 607–614.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando os resultados, discussões e conclusões abordados neste trabalho, algumas sugestões e perspectivas para pesquisa futuras são destacadas a seguir:

- Preparar novas nano-heteroestruturas TiNT@AnNP modificadas com íons de ferro em único passo de síntese e com diferentes concentrações de Fe^{3+} , a fim de estudar a estrutura e propriedades magnéticas. Verificar o potencial destas nano-heteroestruturas em aplicações na área: ambiental e biomédica.
- Realizar microscopia eletrônica de transmissão e espectroscopia de fotoelétrons excitados por raios-X amostras de nanocompósitos (nHAp/TiNT em diferentes concentrações 1%, 2%, 3% e 10% de massa de TiNT) para verificar a interação entre os nanocompósitos.
- Produzir novos nanocompósitos baseados em hidroxiapatita e nanotubos de titanato modificados com diferentes íons. Utilizar em aplicações biológicas, regeneração tecidual, citotoxicidade e adesão celular, bactérias gram-positiva e gram-negativa.