

PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS ESFÉRICAS DE PVA/PVAc COM MORFOLOGIA
CASCA-NÚCLEO PARA USO EM EMBOLIZAÇÃO VASCULAR

Luciana de Souza Peixoto

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA QUÍMICA.

Aprovada por:

Prof. José Carlos Costa da Silva Pinto, D.Sc.

Prof. Príamo Albuquerque Melo Junior, D.Sc.

Dr. Fabricio Machado Silva, D.Sc.

Prof. Marcos Lopes Dias, D.Sc.

Prof. Tito Lívio Moitinho Alves, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

ABRIL DE 2007

PEIXOTO, LUCIANA DE SOUZA

Produção de Partículas Esféricas de PVA/PVAc com Morfologia Casca-Núcleo para Uso em Embolização Vascular [Rio de Janeiro] 2007

VII, 96 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M.Sc., Engenharia Química, 2007)

Dissertação – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Poli(álcool vinílico)/Poli(acetato de vinila)
2. Morfologia casca-núcleo
3. Redução da densidade

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

Agradecimentos

A Deus, por me guiar e me iluminar durante toda a minha trajetória.

Aos meus pais, meus irmãos, minha avó e à família do Juninho (minha segunda família) pelo apoio nas minhas decisões e pelo incentivo, não só nas alegrias como principalmente nas dificuldades.

Ao meu querido namorado Juninho, por ser meu companheiro e amigo durante todos os anos em que estamos juntos; por sempre estar presente me ajudando e me apoiando com toda sua paciência e amor. Sem você eu não teria chegado tão longe!

Aos orientadores Zé Carlos e Príamo, principais responsáveis pela minha caminhada até aqui, pela amizade, confiança, descontração e aprendizado.

Ao Marcio Nele, pela amizade, descontração e ajuda em todos os momentos.

À Capes, pelo auxílio financeiro dado durante a pesquisa.

Ao IMA, especialmente à Dalva e à Beatriz por se mostrarem tão dispostas em ajudar; ao PAM, especialmente à Márcia pelas análises no MEV; e ao NUCAT, por me auxiliarem na realização das análises.

Ao Fabricio, Jackson e Lenzi, pela ajuda, ensinamentos e paciência.

A todo pessoal do LMSCP, pela agradável convivência, amizade e muitos momentos de descontração.

Aos meus amigos, pela compreensão nas inúmeras vezes que não pude estar presente e por sempre torcerem por mim.

Ao pessoal do mestrado pelo apoio. Sem a ajuda de vocês o início teria sido muito mais difícil.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

PRODUÇÃO DE PARTÍCULAS ESFÉRICAS DE PVA/PVAc COM MORFOLOGIA
CASCA-NÚCLEO PARA USO EM EMBOLIZAÇÃO VASCULAR

Luciana de Souza Peixoto

Abril/2007

Orientadores: José Carlos Costa da Silva Pinto

Príamo Albuquerque Melo Junior

Programa: Engenharia Química

Partículas esféricas e porosas com morfologia casca-núcleo de poli(álcool vinílico/poli(acetato de vinila) (PVA/PVAc) foram desenvolvidas para uso como agente embólico em procedimentos de embolização vascular. A morfologia casca-núcleo foi obtida pela saponificação parcial das partículas de PVAc produzidas nas polimerizações em suspensão, realizadas a pressão atmosférica e em uma unidade pressurizada. A porosidade foi manipulada a partir da adição de diferentes solventes (pentano, hexano, ciclohexano, heptano) na etapa de polimerização em suspensão e a partir de uma etapa de expansão ao final do processo. Um breve estudo experimental de picnometria, principal técnica de caracterização adotada, mostrou o pequeno desvio padrão associado a esta análise.

As partículas esféricas de PVA/PVAc tiveram sua densidade reduzida principalmente pela adição de solvente. A expansão apresentou maior eficiência para a secagem e para evitar a coalescência das partículas do que para reduzir a densidade da resina. Os efeitos mais marcantes sobre as densidades das partículas poliméricas obtidas no sistema de polimerização a pressão atmosférica foram observados com a adição de heptano; no sistema pressurizado, os maiores efeitos sobre as densidades foram observados com a adição de hexano.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

SYNTHESIS OF PVA/PVAc PARTICLES WITH SPHERICAL MORPHOLOGY
AND CORE-SHELL STRUCTURE AND ITS USE IN VASCULAR
EMBOLIZATION

Luciana de Souza Peixoto

Abril/2007

Advisors: José Carlos Costa da Silva Pinto

Príamo Albuquerque Melo Junior

Department: Chemical Engineering

Spherical porous particles with a core-shell structure of poly(vinyl alcohol)/poly(vinyl acetate) (PVA/PVAc) were developed to be used as embolic agents in vascular embolization procedures. The core-shell structure was obtained through the partial hydrolysis of the PVAc produced by suspension polymerization at atmospheric pressure and pressurized systems. The porosity was manipulated through addition of different solvents (pentane, hexane, cyclohexane, heptane) at the suspension polymerization stage and through expansion at the end of the polymerization process. Analysis of pycnometry, main characterization technique adopted in this study, showed that the standard deviations associated with this analysis are small.

The density of the spherical particles was reduced mainly by solvent addition. The expansion stage was more effective to improve particle drying and avoid particle coalescence than to reduce the resin porosity. The most important effects on the density of the polymeric particles obtained with the atmospheric pressure polymerization system were observed when heptane was used as solvent, while the most important effects obtained with the pressurized system were observed when hexane was used as solvent.

Índice

Capítulo 1 - Introdução	1
Capítulo 2 - Revisão Bibliográfica	5
2.1 – Agentes Embólicos	5
2.2. – Poli(Álcool Vinílico) como Agente Embólico	8
2.3. – Obtenção do Poli(Álcool Vinílico)	10
2.4 – Propriedades e Características de um Agente Embólico	14
2.5 – Embolização da Artéria Uterina	18
Capítulo 3 – Metodologia Experimental	22
3.1 – Materiais	22
3.2 – Unidade Experimental	23
3.2.1 – Unidade de Reação a Pressão Atmosférica	24
3.2.2 – Unidade de Expansão a Vácuo	26
3.2.3 – Unidade Pressurizada de Polimerização em Suspensão	28
3.3 – Metodologia Experimental	30
3.3.1 – Reações na Unidade a Pressão Atmosférica	30
3.3.1.1 – Polimerização em Suspensão	31
3.3.1.2 – Saponificação	32
3.3.2 – Expansão na Unidade a Vácuo	33
3.3.3 – Reações na Unidade Pressurizada	33
3.3.3.1 – Polimerização em Suspensão	33
3.3.3.2 – Saponificação	36
3.3.4 – Tratamento Superficial	37
3.4 – Procedimento Analítico	37
3.4.1 – Microscopia Óptica	37

3.4.2 – Distribuição dos Tamanhos de Partículas	38
3.4.3 – Picnometria	38
3.4.4 – Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)	39
3.4.5 – Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	40
3.4.6 – Área Específica (BET)	41
3.4.7 – Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	42
3.4.8 – Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	42
3.4.9 – Difração de Raios-X (DRX)	43
Capítulo 4 – Análise Preliminar – Efeito do Solvente	44
4.1 – Caracterização das Partículas com Estrutura Casca-Núcleo	44
4.2 – Efeito do Solvente Sobre a Morfologia das Partículas	50
4.3 – Efeito do Solvente Sobre as Propriedades Moleculares das Partículas	62
Capítulo 5 – Análise Sistemática – Efeito da Expansão	66
5.1 – Efeito da Expansão Sobre a Porosidade das Partículas	66
5.2 – Efeito da Expansão Sobre as Propriedades Moleculares das Partículas	74
5.3 – Distribuição dos Tamanhos de Partículas	76
Capítulo 6 – Conclusões e Sugestões	82
Apêndice A – Picnometria: Caracterização da Técnica Experimental	84
Referências	87

Capítulo 1

Introdução

Há décadas os polímeros se tornaram materiais indispensáveis ao cotidiano das pessoas. Em particular, devido à facilidade de processamento e à diversidade de propriedades, o uso de materiais poliméricos se popularizou na área biomédica. Materiais poliméricos são muito utilizados como próteses ortopédicas, dentaduras, lentes de contato, pele artificial, na embolização de tumores e máis-formações artério-venosas (MAVs), dentre outras diversas aplicações nas diferentes áreas da medicina.

O poli(álcool vinílico), PVA, apresenta várias aplicações no campo biomédico, principalmente por causa de sua baixa toxicidade, boa biocompatibilidade e desejáveis propriedades mecânicas, como boa elasticidade e bom inchamento em água (WAN *et al.*, 2004). As principais aplicações nesta área incluem sua utilização como hidrogel, como sistemas de liberação controlada de fármacos (*drug delivery*) e como agente de embolização (ANGELOVA e HUNKELER, 1999; SISKIN *et al.*, 2003).

A embolização vascular tem sido cada vez mais aplicada nos últimos anos, com o objetivo de reduzir o tamanho dos tumores, de facilitar a retirada cirúrgica de tumores e mesmo de tratamento definitivo de formações tumorais. A técnica consiste na injeção de diferentes tipos de material apropriado, como partículas em suspensão aquosa, fluidos, substâncias adesivas, etc. via catéter, na corrente sangüínea em torno da região lesionada, de modo a obstruir mecanicamente os vasos sangüíneos que a irrigam, conforme ilustra a Figura 1.1 para o caso particular de um mioma uterino. Desta maneira, tem-se a interrupção do fornecimento de nutrientes à região tumoral, acarretando a degeneração e necrose dos tumores. Como consequência, ocorre a diminuição do tamanho do tumor, o que permite a intervenção cirúrgica mais segura e a recuperação do tecido após um intervalo curto de tempo (SMITH, 2000). A taxa de aplicação do agente embólico deve ser lenta, para prevenir o refluxo de partículas para locais indesejados e evitar complicações.

A embolização das artérias uterinas (EAU) é a alternativa mais adotada entre as mulheres para o tratamento dos miomas uterinos, que são os tumores mais comuns no

sistema reprodutivo feminino (REIDY e BRADLEY, 1998). Esta técnica vem sendo cada vez mais aceita por médicos e pacientes, por apresentar resultados efetivos e por constituir um tratamento não cirúrgico. Muitos estudos reportaram a eficiência e segurança deste procedimento, apontando sucesso clínico a pequeno e médio prazo de aproximadamente 85% das pacientes, com mínima mortalidade (McLUCAS *et al.*, 2001; SPIES *et al.*, 2001; WALKER e PELAGE, 2002). A EAU também é uma alternativa menos agressiva do que a histerectomia, porque evita as complicações e efeitos colaterais associados a esta cirurgia.

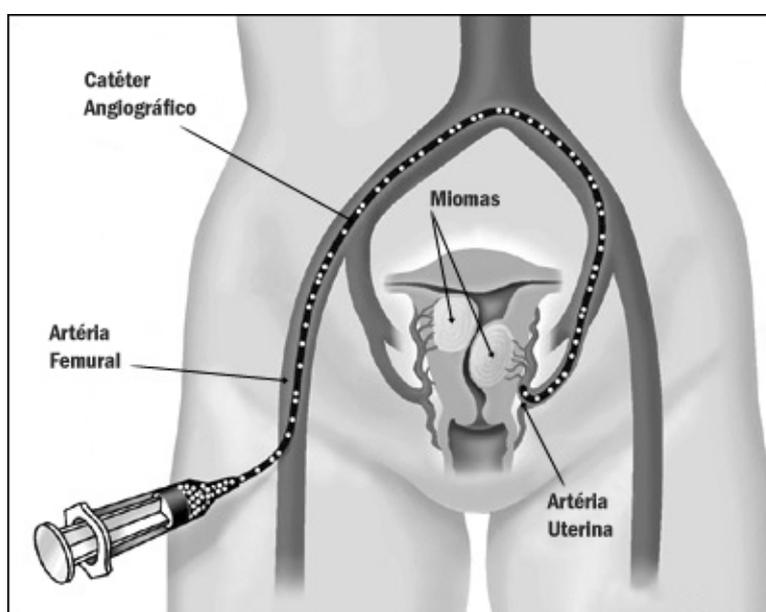


Figura 1.1: Representação da embolização de miomas (SMITH, 2000).

Dentre os materiais usados na embolização de tumores hipervascularizados, os materiais particulados são preferíveis aos líquidos devido à facilidade de manuseio e à maior segurança da operação. Um agente embólico líquido, como o n-butil cianoacrilato, apresenta maior probabilidade de penetrar nas menores artérias, podendo causar a necrose de tecidos saudáveis vitais na região de aplicação.

Diferentes materiais sólidos particulados foram e ainda são desenvolvidos e testados visando à oclusão de canais vasculares. Dentre eles, podem ser citadas molas metálicas, microesferas de carbono, borracha de silicone (LATCHAW e GOLD, 1979), dextrana (DION *et al.*, 1986), gelatina absorvível (BERENSTEIN e RUSSEL, 1981) e

partículas de PVA (HERRERA *et al.*, 1982). Em todos os casos, deve-se observar a compatibilidade entre a granulometria do material injetado e os diâmetros do catéter e dos vasos, a estabilidade química e mecânica durante o tempo de permanência no local desejado, bem como a capacidade do material ser submetido a procedimentos de esterilização.

Dentre os materiais citados, o PVA é o mais utilizado devido a suas propriedades físico-químicas e mecânicas. As espumas de PVA têm a capacidade de se comprimir e reassumir o formato original, quando em contato com o sangue. Isso faz do PVA um material com forte apelo comercial para fins de embolização, já que o tamanho do catéter limita o tamanho das partículas. Porém, as partículas de PVA possuem tendência de aglomerar, dificuldade de passar pelo catéter (devido à morfologia irregular) e podem promover a recanalização do vaso embolizado após algum tempo (por causa da estrutura porosa aberta).

De modo a evitar as características indesejáveis do produto comercial, foi desenvolvido no Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ um processo de síntese de partículas com morfologia esférica controlada e estrutura casca-núcleo de poli(álcool vinílico)/poli(acetato de vinila), PVA/PVAc, para serem utilizadas na embolização vascular (NIEMEYER *et al.*, 2003; PINTO *et al.*, 2004b; PINTO *et al.*, 2006; PEIXOTO *et al.*, 2006). A estrutura casca-núcleo permite menor absorção de água do que nas partículas constituídas inteiramente de PVA. Por apresentarem morfologia esférica, partículas de PVA/PVAc apresentam menor tendência de agregação e reduzem problemas de obstrução do catéter. Estas partículas de PVA/PVAc foram testadas *in vivo* e apresentaram melhor desempenho na oclusão dos vasos do que as partículas de PVA com morfologia irregular vendidas comercialmente (MENDES *et al.*, 2005).

Mesmo apresentando melhores resultados clínicos, as partículas de PVA/PVAc apresentam alta densidade, dificultando a aplicação do produto durante a embolização. De modo a evitar a rápida deposição de partículas no frasco de preparo da suspensão e no catéter (levando à oclusão do catéter durante a aplicação), objetiva-se nesta dissertação o desenvolvimento de uma metodologia para obtenção de partículas menos densas de PVA/PVAc, com morfologia esférica controlada e estrutura casca-núcleo. Para torná-las mais porosas e menos densas, foi avaliada a alternativa de adicionar diferentes solventes orgânicos ao meio reacional e realizar uma etapa de expansão após

o término da reação, para eliminação do solvente adicionado e do monômero residual e possivelmente gerar uma estrutura porosa.

A adição de solvente (de um modo geral, pentano) é empregada no processo de preparo de espumas, em particular do isopor, para diminuir a densidade e conferir poros às partículas. Porém, não é desejado que os efeitos sejam tão marcantes nas partículas de PVA/PVAc usadas como agente embólico para que as partículas não permaneçam na superfície líquida do frasco que contém o material que é aplicado e para que o sangue não seja capaz de passar por dentro dos poros formados. É interessante que sejam conferidos poros pequenos e densidade um pouco maior que a densidade da água, em torno de $1,05 \text{ g/cm}^3$.

Pretende-se que o desenvolvimento desta resina resulte em um agente embólico com melhores características morfológicas e melhor desempenho que os produtos comerciais disponíveis, além de menor custo, uma vez que é empregada tecnologia totalmente nacional.

Esta dissertação está estruturada em seis capítulos e um apêndice, descritos a seguir. No Capítulo 2 é apresentada uma revisão bibliográfica a respeito da embolização, de alguns agentes embólicos testados e dos agentes mais empregados. Características como morfologia, tamanho da partícula e forma de obtenção são abordadas, com particular interesse nas partículas de PVA. No Capítulo 3, as unidades experimentais, a metodologia experimental utilizada para conduzir as reações de polimerização e a saponificação e os procedimentos analíticos empregados para a caracterização das propriedades da resina obtida são descritos. No Capítulo 4 é apresentado um estudo experimental para determinar o efeito da saponificação e da adição de solvente sobre as propriedades e características morfológicas da resina. São apresentados os resultados das caracterizações realizadas nesta etapa e são escolhidos os solventes mais apropriados para provocar a redução da densidade. No Capítulo 5 são apresentados os efeitos da expansão sobre as propriedades das partículas, principalmente sobre a densidade, e os resultados obtidos durante a etapa de caracterização do material após a expansão. No Capítulo 6, as conclusões obtidas ao longo do estudo são apresentadas, assim como algumas sugestões para trabalhos futuros. No Apêndice A é apresentado um estudo experimental sobre a picnometria, com o objetivo de determinar o desvio padrão e a confiabilidade dessa análise, usada ao longo de todo o trabalho.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Neste capítulo é feita uma revisão bibliográfica, sendo citados alguns estudos existentes sobre embolização, os agentes embólicos mais utilizados, suas principais características, além das vantagens e desvantagens apresentadas pelos diferentes materiais.

2.1. Agentes Embólicos

Nos últimos anos, procedimentos de embolização transcatéter têm se destacado com cada vez mais sucesso no tratamento de grande variedade de doenças, tais como: remoção de tumores vasculares e MAVs; estancamento de hemorragias, como a abdominal e a pós-parto; pré-operatório de meningiomas (tumor benigno no cérebro) e miomas uterinos, para evitar a perda de sangue durante a cirurgia (REIDY e BRADLEY, 1998; BENDSZUS *et al.*, 2000; SMITH, 2000; CHUA *et al.*, 2005). O interesse por este tipo de procedimento tem estimulado vários estudos, visando ao desenvolvimento de novos agentes embólicos e melhoria dos resultados clínicos obtidos com o tratamento com a embolização.

Muitos dos materiais já existentes apresentam alguns inconvenientes, como morfologia irregular, dificuldade de passagem pelo catéter, tendência a aglomerar e possibilidade de provocar oclusão incompleta e posterior recanalização das artérias.

Um agente embólico ideal deve atender a alguns requisitos, tais como ser inerte, ser biocompatível, ser inabsorvível pelos tecidos, ter a superfície deformável, apresentar tamanho homogêneo das partículas, possuir morfologia esférica regular, passar facilmente pelo catéter e apresentar alta eficiência de oclusão vascular, permitindo uma oclusão completa e não apenas temporária do vaso (KUBO *et al.*, 2003a). Assim, os novos materiais desenvolvidos visam a alcançar, senão todas, pelo menos boa parte destas características.

Microesferas de dextrana e de poliestireno foram testadas experimentalmente em cachorros em 1982 e apresentaram desempenhos superiores aos de partículas irregulares de PVA e aos de microesferas de silicone, porque permaneceram em suspensão por mais tempo, não se aglomeraram nem se fragmentaram durante a aplicação e produziram uma embolização mais distal (WRIGHT *et al.*, 1982). Em 1986, novos testes *in vivo* e *in vitro* foram realizados com as microesferas de dextrana, de modo a caracterizar suas propriedades antes do uso clínico. Novamente, as micropartículas de dextrana provaram ser eficientes, apresentando facilidade de manipulação e de injeção e permanecendo mais tempo em suspensão, resultando em menor possibilidade de obstruir o catéter (DION *et al.*, 1986). Porém, as mesmas qualidades que fazem destas partículas um ótimo agente embólico, aumentam o risco de uma embolização excessiva e de refluxo, já que estas partículas podem ser facilmente arrastadas pela corrente sanguínea.

Mais recentemente, partículas esféricas de celulose e partículas ovais de hidroxiapatita foram desenvolvidas e testadas, apresentando lenta sedimentação e facilidade de passagem pelo catéter sem causar obstrução. Mostraram-se fáceis de usar e seguras e eficientes na oclusão dos vasos embolizados (HAMADA *et al.*, 1996b; KUBO *et al.*, 2003b).

Apesar dos estudos citados anteriormente, os principais agentes embólicos utilizados na embolização transcaterter são as partículas não esféricas de PVA, as esponjas gelatinosas e as microesferas de gelatina trisacrílica. Dentre estes, as partículas de PVA são os materiais mais freqüentemente utilizados em grande variedade de aplicações, apresentando boa eficiência clínica.

A gelatina absorvível, mais conhecida pelo nome comercial de Gelfoam (fabricado por Upjohn, Fort Lee, Nova Jersey), é um material hemostático (que possui a ação de coagular o sangue) insolúvel em água, preparado a partir de esponja estéril de gelatina absorvível de pele de animais, podendo ser completamente absorvido pelo organismo (BERENSTEIN e RUSSEL, 1981). Foi usada pela primeira vez em 1945, para controlar uma hemorragia durante procedimentos neurocirúrgicos (LIGHT e PRENTICE, 1945). Em 1964, foi empregada pela primeira vez como agente intravascular no tratamento de lesões causadas por ruptura da artéria carótida interna, situada na base do cérebro (SPEAKMAN *et al.*, 1964). Desde então, o Gelfoam vem sendo empregado com sucesso como agente embólico para uma grande variedade de doenças.

Comercialmente, o Gelfoam está disponível como um pó, contendo partículas com 40-60 μm de diâmetro, ou como lâminas, cujos pedaços de variados tamanhos podem ser cortados. A Figura 2.1 mostra o preparo das partículas de gelatina absorvível usadas na EAU. As esponjas são cortadas ao longo de seu comprimento em tiras finas, com o auxílio de um bisturi, e comprimidas até ficarem com espessura suficientemente pequena. Em seguida, as tiras são cortadas em fragmentos bem pequenos, com auxílio de uma tesoura. Com o auxílio de uma régua, mede-se então o tamanho das partículas (KATSUMORI *et al.*, 2002).

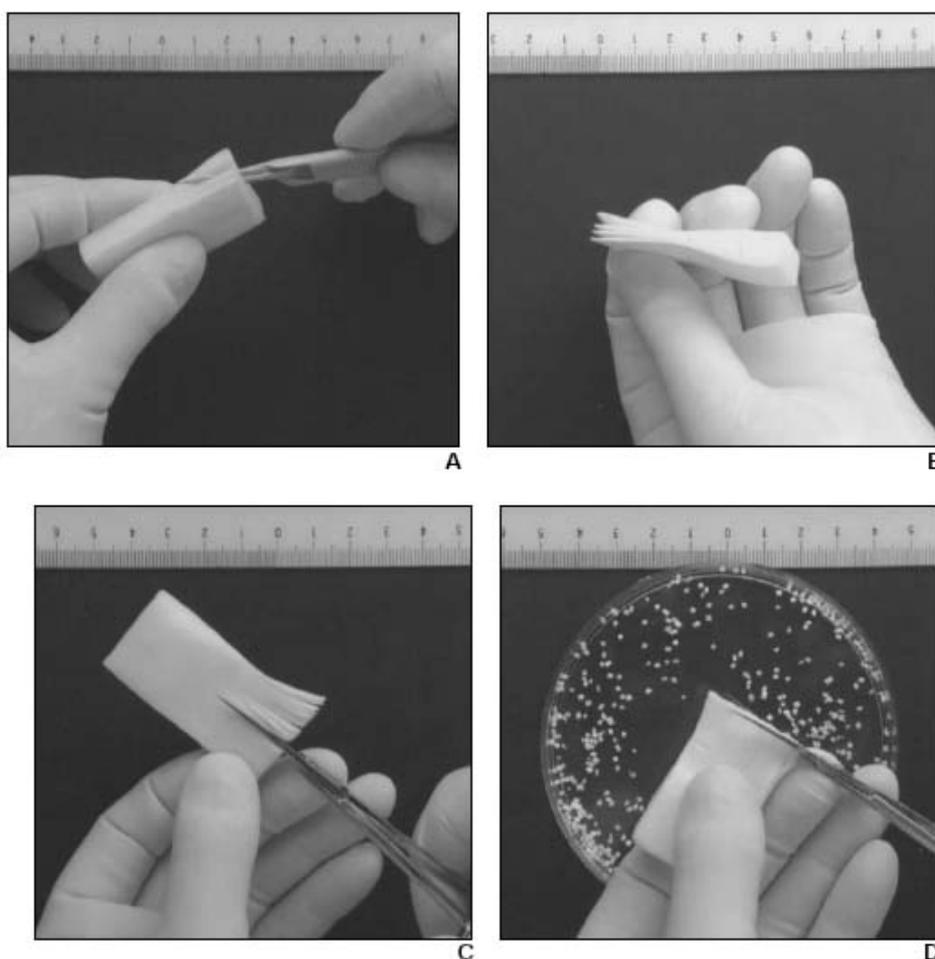


Figura 2.1: Preparo de partículas de gelatina absorvível, a partir de lâminas de esponja de gelatina (KATSUMORI *et al.*, 2002).

O Gelfoam tem sido usado por mais de 20 anos na EAU, para o tratamento de mulheres que desejam preservar a fertilidade. Além de ser um agente embólico útil e

seguro, apresenta fácil disponibilidade, baixo custo e facilidade de injeção pelo catéter. Contudo, apresenta morfologia irregular (como observado pelo método de obtenção das partículas) e tendência a fragmentar. A maior desvantagem desse material é sua biodegradabilidade, que pode causar a recanalização de artérias embolizadas e provocar a necessidade de uma nova embolização (BERENSTEIN e RUSSEL, 1981; KATSUMORI *et al.*, 2002).

Um agente embólico relativamente novo vem sendo produzido na Europa e sua eficiência vem sendo amplamente testada na embolização. As microesferas de gelatina trisacrílica são preparadas a partir de um polímero trisacrílico impregnado e recoberto com gelatina, sendo comercializadas com o nome de Embospheres (fabricado por Biosphere Medical, Roissy, França). Estas partículas constituem uma nova classe de agentes embólicos por serem esféricas e precisamente calibradas. Além disso, são macias, não absorvíveis pelo organismo, hidrofílicas e apresentam facilidade de passagem pelo catéter sem formação de aglomerados, resultando numa penetração mais distal no vaso embolizado. Devido a sua morfologia, essas partículas permitem a obstrução mais efetiva da artéria, reduzindo a possibilidade de oclusão de vasos indesejados (LAURENT *et al.*, 1996; BEAUJEUX *et al.*, 1996).

2.2. Poli(Álcool Vinílico) como Agente Embólico

Em 1949, GRINDLAY e CLAGGETT (1949) foram os responsáveis pela primeira aplicação médica do PVA, usando a esponja de PVA como material de enchimento após a pneumectomia (remoção cirúrgica de um pulmão). A autópsia revelou que o PVA é inerte e causa fibrose tecidual com mínima quantidade de células inflamatórias. Depois disso, estudos experimentais usaram PVA como enxerto, passando a ser utilizado como substituto de pele em pacientes com queimaduras na década de 60. Na década seguinte, o PVA foi usado no tratamento de pacientes com prolapso retal (BOUTSIS e ELLIS, 1974) e em cirurgias cardíacas (PORSTMANN *et al.*, 1971). Em 1974, TADAVARTHY *et al.* (1974) apresentaram o primeiro uso bem sucedido do PVA como agente de embolização arterial transcatéter. Os autores mostraram que o PVA promove a oclusão completa do vaso, hemostasia permanente e trombose. Desde então, o PVA passou a ser amplamente empregado para embolização de vasos em pacientes com diferentes doenças.

O PVA apresenta uma série de propriedades que fazem dele um excelente agente embólico, tais como: biocompatibilidade; resistência à ação de ácidos, bases e detergentes; boa compressibilidade e boa elasticidade; hidrofiliabilidade; estabilidade química (inerte no sangue) e estabilidade mecânica; e baixo custo (TADAVARTHY *et al.*, 1975; MARTEN, 1989). Contudo, as partículas vendidas comercialmente apresentam custo elevado, morfologia heterogênea, aspecto flocular e superfície altamente irregular (como ilustrado na Figura 2.2), que pode levar à aglutinação e agregação das partículas, dificultando a passagem pelo catéter angiográfico e promovendo a obstrução do instrumento. Além disso, a tendência a aderir às paredes dos vasos (devido ao alto coeficiente de fricção), ao invés de penetrar mais distalmente nos vasos, e a suscetibilidade à degradação ao longo do tempo facilitam a futura recanalização do leito vascular tratado. Muitos desses problemas estão associados intimamente ao processo de preparação das partículas (DERDEYN *et al.*, 1995; MENDES *et al.*, 2005).

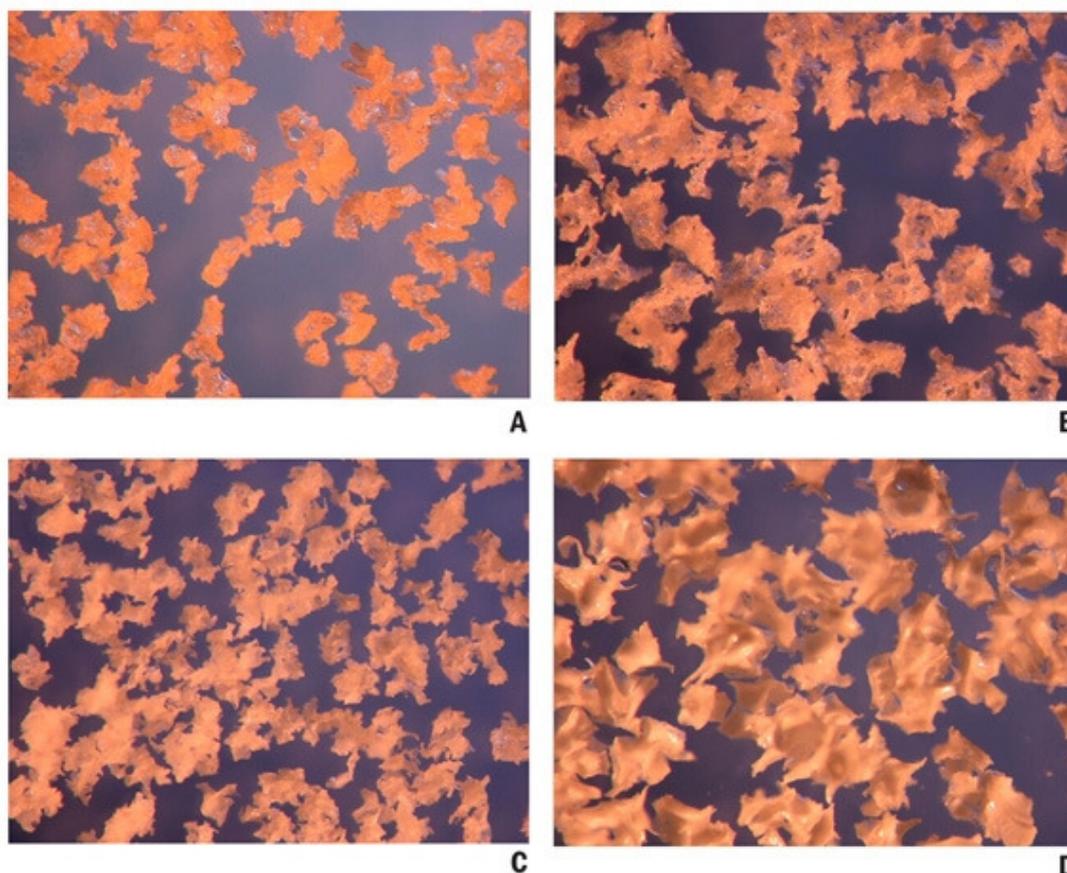


Figura 2.2: Partículas de PVA comercial com morfologia irregular: (A) Trufill, (B) Contour, (C) Cook e (D) Ivalon.

As primeiras partículas de PVA utilizadas para embolização eram preparadas pela raspagem manual de um bloco de esponja de PVA, utilizando uma lâmina ou um raspador mecânico. Como consequência, eram arrancados pedaços de tamanhos e morfologias variadas. Em seguida, as partículas eram passadas por uma seqüência de peneiras, cujos diâmetros diminuía gradualmente para tornar possível a separação em tamanhos diferentes, como apresentado na Figura 2.3 (HERRERA *et al.*, 1982; TADAVARTHY *et al.*, 1975).

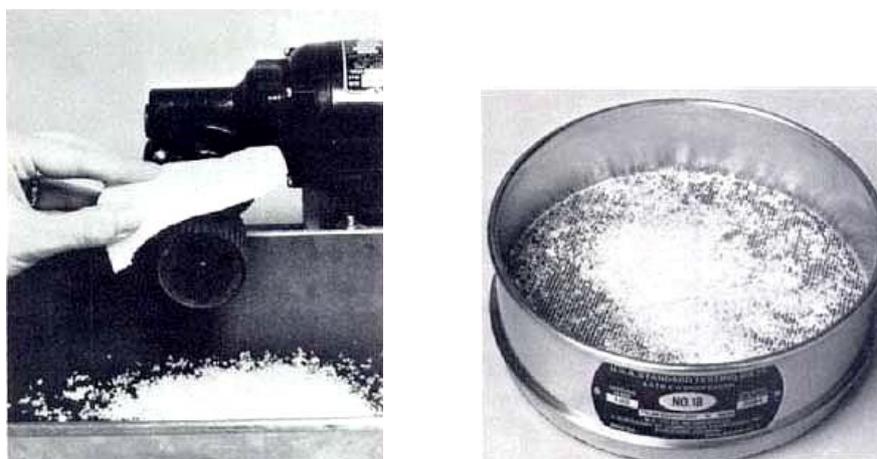


Figura 2.3: Preparo das partículas de PVA usando um raspador mecânico seguido da peneiração das partículas (HERRERA *et al.*, 1982).

Por constituir um procedimento tedioso, lento e ineficiente, estudos foram realizados para desenvolver métodos mais adequados de obtenção das partículas de PVA. Atualmente, são empregadas diferentes condições reacionais e técnicas de polimerização para esse fim, havendo disponibilidade de uma enorme gama de iniciadores e estabilizantes que tornam possível a produção de PVA com diferentes propriedades, não só para aplicação como agente embólico, mas também para fabricação de agentes de liberação de fármacos.

2.3. Obtenção do Poli(Álcool Vinílico)

O PVA não pode ser obtido por polimerização direta, pois o seu monômero (álcool vinílico) não existe no estado livre. O álcool vinílico é instável e, quando é

produzido, instantaneamente se rearranja formando o seu tautômero, o acetaldeído, que predomina no equilíbrio, como mostra a Figura 2.4. Por isso, a obtenção do PVA ocorre pela saponificação de um poli(éster vinílico), como o poli(pivalato de vinila), PVPi, ou o poli(acetato de vinila), PVAc (DANIELS, 1989; LYOO e LEE, 2002), sendo este o mais empregado.

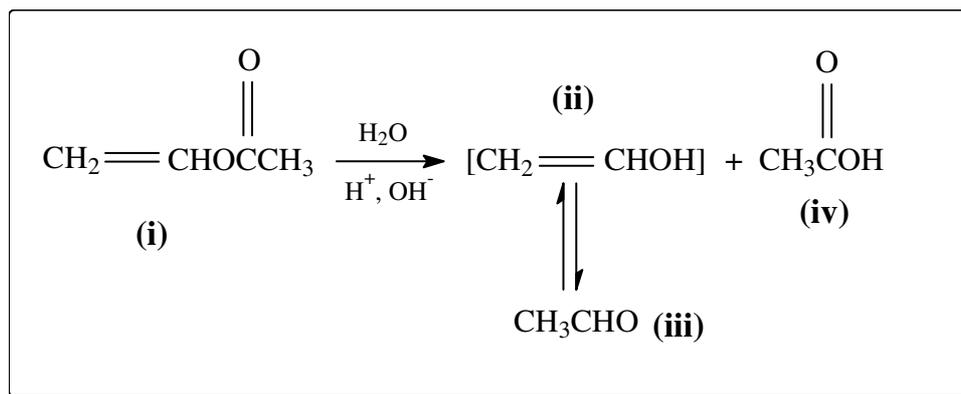


Figura 2.4: Tautomerismo do álcool vinílico: (i) acetato de vinila, (ii) álcool vinílico, (iii) acetaldeído e (iv) ácido acético.

Diferentes técnicas de polimerização (massa, solução, emulsão e suspensão) podem ser utilizadas para a obtenção do PVAc. Como a morfologia é uma característica importante para a aplicação do produto como agente embólico, a técnica de polimerização em suspensão é a mais frequentemente utilizada pois permite que se obtenham partículas esféricas com morfologia controlada. Neste processo, o monômero (acetato de vinila – VAc), relativamente insolúvel em água, fica disperso em gotas e suspensos em um meio que contém um iniciador solúvel no monômero e um agente de suspensão (estabilizante). A agitação é mantida durante toda a polimerização para promover a dispersão e prevenir a coalescência. O agente de suspensão também é usado para impedir a coalescência e promover a dispersão das gotas durante a polimerização, reduzindo a tensão interfacial e formando uma fina camada superficial em torno da gota. Deste modo, evita-se a aglomeração das partículas parcialmente formadas e preserva-se a forma esférica da partícula (VIVALDO-LIMA *et al.*, 1997). A polimerização ocorre na fase monomérica iniciada por radicais livres de iniciador e a reação de polimerização é representada por um mecanismo cinético de polimerização em cadeia.

As propriedades físicas e químicas do PVA dependem fortemente do grau de hidrólise e das características do PVAc do qual foi obtido. Variando-se as condições de polimerização do PVAc, como a temperatura de polimerização, a conversão final da reação, o uso de solventes durante a polimerização e a quantidade e tipo de iniciador, é possível obter PVA com diferentes propriedades (LINDEMANN, 1971).

O VAc é um monômero com forte tendência a formar polímeros ramificados, resultando em um polímero de baixa resistência química e altamente suscetível à degradação por hidrólise. Por isso, a conversão de PVAc a PVA é relativamente fácil. Quando se deseja contornar este obstáculo, a reação é conduzida a temperaturas relativamente baixas, utilizando-se mecanismos de iniciação alternativos.

Polimerizações do VAc podem ser realizadas em fotoemulsão, a baixas temperaturas, iniciadas por luz de mercúrio, na ausência ou não de iniciador. Essa técnica foi usada para produzir PVAc e, posteriormente, PVA de alta massa molar (YAMAMOTO *et al.*, 1987; YAMAMOTO *et al.*, 1990).

LYOO *et al.* (1998, 2001) utilizaram um iniciador que se decompõe a baixas temperaturas para conduzir polimerizações em suspensão e em solução do VAc. Foram usados solventes com baixas constantes de transferência de cadeia (no caso da técnica em solução) para obter PVAc com alta massa molar, alta linearidade e alta conversão. Assim, após a saponificação, foi possível obter PVA de alta massa molar. Foi possível mostrar que o uso do novo sistema de iniciação permite realizar as polimerizações a temperaturas em torno de 30°C, evitando as reações de transferência de cadeia para o polímero, que geram as ramificações, sem a necessidade de utilizar dispositivos especiais para a iniciação (como a irradiação de luz).

LEE *et al.* (2005) prepararam micropartículas de PVA/P(VPi/VAc) com estrutura casca-núcleo pela copolimerização em suspensão do pivalato de vinila (VPi) e do VAc, realizada a temperatura ambiente, seguida de saponificação parcial em sistema heterogêneo. Eles obtiveram partículas com distribuição uniforme de tamanhos e alta estabilidade no sangue, adequadas para uso como agente de embolização e de liberação controlada de drogas.

Recentemente, PINTO *et al.* (2004b e 2006) e PEIXOTO *et al.* (2006) desenvolveram um processo de síntese de partículas esféricas de PVA/PVAc com estrutura casca-núcleo para uso como agente embólico. O processo consiste na clássica polimerização em suspensão do VAc, utilizando peróxido de benzoíla (BPO) como iniciador, seguida da hidrólise parcial do PVAc em solução aquosa de hidróxido de

sódio (NaOH). A estrutura casca-núcleo final pode ser controlada pelo tempo de saponificação. As partículas obtidas apresentam morfologia controlada e boa eficiência na embolização vascular.

Existem dois importantes métodos empregados para a produção do PVA: a hidrólise, também conhecida como saponificação, e a alcoólise do PVAc. Através do mecanismo de hidrólise, apresentado na Figura 2.5 A, é necessária a presença de água e de uma determinada quantidade de base. Por outro lado, no mecanismo de alcoólise, ilustrado na Figura 2.5 B, faz-se necessária a presença de um álcool e de uma pequena quantidade de base, que funciona como um catalisador e não é consumida ao longo do processo. A alcoólise pode ser realizada com um catalisador ácido ou básico, na presença de etanol ou metanol (CH₃OH), sendo este o álcool mais comumente utilizado. Quando um catalisador básico é utilizado, normalmente o hidróxido de sódio (NaOH), o processo é sensível à presença de água. O mesmo não acontece quando é utilizado um catalisador ácido. A alcoólise com um catalisador básico ocorre de forma muito rápida (ao contrário do catalisador ácido), envolvendo a dissolução do PVAc e a precipitação instantânea do PVA, com superfície irregular e morfologia típica de flocos (SAKURADA, 1985). Alguns pesquisadores costumam adicionar sulfato de sódio (Na₂SO₄) à solução de álcool e base, para prevenir que o PVA se dissolva durante a saponificação (KIM e LEE, 1992).

De um modo geral, o processo de obtenção do PVA ocorre em duas etapas. A primeira etapa envolve a polimerização do VAc e a segunda etapa envolve a saponificação do PVAc obtido. Contudo, é possível encontrar na literatura estudos que mostram diferentes métodos de obtenção das partículas de PVA.

KIM e LEE (1992) desenvolveram um método de preparo de partículas de PVA grandes (com diâmetros maiores que 1,5 mm) e esféricas, com estrutura casca-núcleo, para possível aplicação na liberação controlada de fármacos. O método envolve a saponificação (em solução aquosa de CH₃OH, NaOH e Na₂SO₄) das partículas de PVAc obtidas por polimerização em suspensão, seguida por uma etapa de reticulação com glutaraldeído. A partícula formada apresenta a casca fina e altamente reticulada, enquanto o núcleo é constituído por PVA pouco a moderadamente reticulado.

LYOO e LEE (2002) prepararam partículas esféricas de PVA em um processo envolvendo as etapas seqüenciais de polimerização e de saponificação. A polimerização era feita em suspensão, as partículas eram separadas e a saponificação era então conduzida durante 2 dias, utilizando uma solução aquosa de CH₃OH, NaOH e Na₂SO₄.

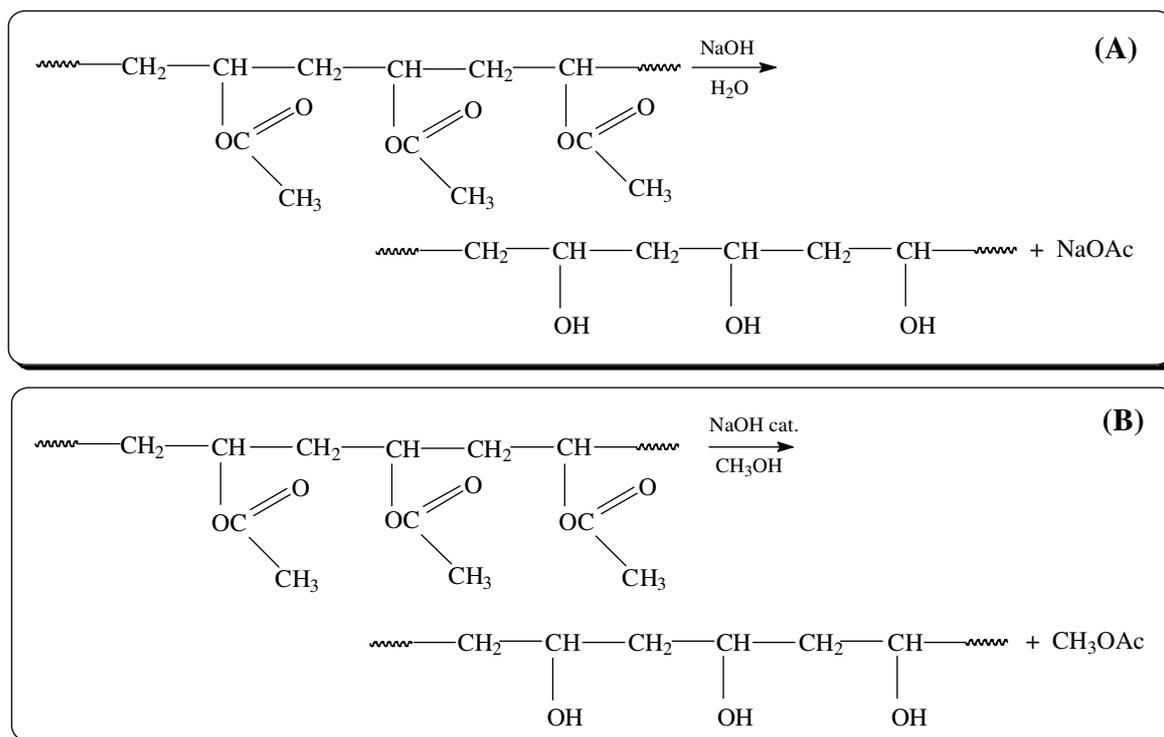


Figura 2.5: Reação de (A) hidrólise e (B) alcoólise do PVAc.

WAN *et al.* (2004) prepararam partículas porosas de PVA a partir de um processo em duas etapas, envolvendo a pré-reticulação do PVA com epiclorigrina e a posterior polimerização em suspensão inversa em parafina.

Apesar de existirem diferentes métodos e procedimentos reportados para o preparo das partículas de PVA, a obtenção de agentes embólicos com morfologia esférica e tamanho controlado é fundamental para que se alcancem melhores resultados durante a embolização. Melhorias das características morfológicas das partículas finais constitui avanço significativo para o uso desta técnica.

2.4. Propriedades e Características de um Agente Embólico

A maioria das características indesejáveis de um agente embólico e os posteriores efeitos associadas ao seu uso estão relacionadas à morfologia irregular, à variação de tamanho das partículas e à rápida decantação das partículas durante a aplicação. A oclusão do catéter durante a embolização prolonga o procedimento, aumentando o risco e o custo da operação, principalmente se for necessário o uso de um novo catéter. Este inconveniente pode ser causado pela presença de partículas grandes

na suspensão ou pela agregação das partículas no catéter. Aglomeração de partículas pode também causar o problema da oclusão nas proximidades do vaso que será embolizado, causando problemas clínicos (SISKIN *et al.*, 2000). Frequentemente, o aquecimento durante a esterilização também pode provocar esta agregação.

Devido à dificuldade associada ao uso de partículas de PVA com morfologia irregular, algumas técnicas foram desenvolvidas e testadas para manter as partículas em suspensão por mais tempo e evitar a agregação durante a aplicação. Uma das técnicas consiste em passar as partículas entre duas seringas, conectadas por uma válvula parcialmente fechada, de modo a conferir um estreitamento variável. Os êmbolos das seringas são pressionados alternadamente até as partículas permanecerem em suspensão, quebrando a tensão superficial e reduzindo a carga estática das partículas. Em seguida, as partículas são transferidas para uma seringa que contém contraste clínico e depois injetadas no paciente através de um catéter (KERBER *et al.*, 1978).

Uma outra técnica consiste em misturar as partículas de PVA com dextrana, albumina e contraste, formando uma suspensão pronta para ser injetada no paciente. HERRERA *et al.* (1982) propuseram que a dextrana aumentava a viscosidade da mistura, retardando a sedimentação das partículas, e a albumina era adsorvida sobre a superfície das partículas, conferindo carga similar a todas as partículas e provocando uma força de repulsão que evitava que elas se aglomerassem.

Foi também proposta a utilização de um misturador durante o procedimento, para manter as partículas uniformemente em suspensão (BERENSTEIN e GRAEB, 1982), e a adição de pequena quantidade de álcool absoluto à suspensão de partículas de PVA, para melhorar as condições de injeção (DERDEYN *et al.*, 1995).

PINTO *et al.* (2004b, 2006) e PEIXOTO *et al.* (2006) introduziram uma etapa de tratamento superficial com gelatina farmacêutica ao processo de obtenção de partículas esféricas de PVA/PVAc visando a melhorar a interação das partículas com as paredes do catéter, evitando a aglomeração e a obstrução do catéter durante a aplicação. De qualquer modo, é indicado que antes de cada injeção a mistura seja agitada, para manter as partículas homogeneamente dispersas em suspensão.

Considerava-se que a oclusão do vaso promovida por partículas irregulares de PVA era permanente. Porém, sabe-se atualmente que a morfologia irregular contribui para a oclusão incompleta do vaso, permitindo que sejam formados espaços entre as partículas, que podem ser preenchidos por sangue. Após a oclusão, o sangue coagula e forma um trombo. Durante a fase de reação inflamatória, o trombo pode ser reabsorvido

pelo organismo, favorecendo a recanalização do vaso embolizado (MENDES *et al.*, 2005). STANDARD *et al.* (1995) citam o caso de uma MAV embolizada com partículas irregulares de PVA e que apresentou recanalização 2 anos depois, apesar de nenhuma evidência de recanalização ter sido observada nos exames realizados 9 meses após o procedimento. A possibilidade de recanalização do tumor após a embolização com partículas irregulares de PVA aumenta, à medida que o período de recuperação do paciente se prolonga. A recanalização representa um risco ao paciente porque, caso ocorra, aumenta as chances de que uma nova embolização tenha que ser realizada.

A melhor solução encontrada para evitar os problemas de agregação e recanalização é o uso de partículas esféricas. Estudos experimentais mostram que partículas com esta morfologia são facilmente injetadas pelo catéter, sem obstruí-lo. Além disso, não apresentam tendência de aglomeração, são seguras na aplicação e são capazes de penetrar mais distalmente no vaso, promovendo uma oclusão mais completa e permanente (DION *et al.*, 1986; BENDSZUS *et al.*, 2000; MENDES *et al.*, 2005).

Vários estudos comparam os desempenhos de partículas esféricas e de partículas não esféricas na embolização, comprovando a maior eficiência da morfologia esférica. Partículas de PVA com morfologia flocular e partículas esféricas de PVA/PVAc foram usadas na embolização arterial renal de coelhos, de modo a avaliar comparativamente seus desempenhos. Os resultados mostraram que as partículas de PVA flocular sofreram retração e promoveram a oclusão incompleta, com posterior recanalização da artéria. As partículas esféricas, por sua vez, apresentaram grau de penetração maior no sistema vascular (MENDES *et al.*, 2005).

SISKIN *et al.* (2003) avaliaram os efeitos das microesferas de PVA sobre os rins de porcos após a embolização e os compararam com os efeitos causados por outros agentes embólicos disponíveis comercialmente: partículas não esféricas de PVA e microesferas de gelatina trisacrílica. Os resultados confirmaram a tendência das partículas não esféricas de PVA de se agregarem, enquanto as partículas esféricas de PVA e de gelatina trisacrílica penetraram distalmente no vaso. O estudo demonstrou a melhor eficiência das partículas esféricas de PVA como agente embólico.

Alguns estudos comparam os efeitos clínicos causados pelas partículas irregulares de PVA com os efeitos derivados do uso de as microesferas de gelatina trisacrílica, também mostrando a melhor eficiência destas partículas esféricas em penetrar mais longe nos vasos (BASILE *et al.*, 2004; CHUA *et al.*, 2005). Essas

partículas, no entanto, podem atravessar a lesão e promover embolização em tecidos saudios, como a embolização pulmonar (DERDEYN *et al.*, 1997).

BEAUJEU *et al.* (1996) notaram que existe uma diferença significativa entre o tamanho de partícula necessário para ocluir o vaso sanguíneo e o diâmetro efetivamente usado durante a embolização, sendo necessário o uso de partículas maiores que o calibre do vaso para que se obstrua completamente o vaso. Esta diferença está associada à distribuição larga dos tamanhos e às irregularidades morfológicas. As microesferas regulares de gelatina trisacrílica permitem que se estabeleça uma correta correspondência entre o diâmetro das partículas e dos vasos a serem obstruídos, como confirmado pelo estudo realizado por LAURENT *et al.* (2004).

A morfologia irregular pode dificultar bastante a calibração das suspensões de PVA, pois, dependendo-se da orientação da partícula, a etapa de peneiração pode permitir que partículas grandes passem por orifícios menores da peneira (DERDEYN *et al.*, 1995). Desta maneira, estas suspensões não apresentam homogeneidade de forma nem de tamanho, podendo existir partículas muito maiores do que a faixa nominal determinada. REPA *et al.*, (1989) examinaram a uniformidade de três diferentes suspensões de partículas de PVA (150-250 μm , 250-590 μm e 590-1.000 μm) de um mesmo fabricante. Constataram que em todos os casos havia distribuição muito larga de tamanhos, com partículas quase imperceptíveis e partículas muito maiores que a faixa nominal determinada.

A variação da distribuição de tamanho das partículas pode trazer complicações para o paciente. No caso dessas amostras, as partículas muito pequenas causaram a morte de duas crianças, logo após serem embolizadas com este material (REPA *et al.*, 1989). Isto mostra a importância de obter informações precisas a respeito das dimensões e da uniformidade do material que será aplicado na embolização, prevenindo que partículas com morfologia e tamanho inadequados sejam escolhidas para obstrução de um determinado vaso e catéter. A combinação do diâmetro do catéter e do tamanho da partícula é feita para cada caso de embolização. As partículas devem ter o diâmetro adequado para passar pelo catéter sem obstruí-lo, mas não podem ser pequenas a ponto de atravessarem a lesão (DERDEYN *et al.*, 1995).

Normalmente, o uso de partículas pequenas resulta em uma oclusão mais distal, aumentando o risco de embolização fora do alvo. Logo, o agente embolizante deve ser produzido com variedade de tamanhos, viabilizando diferentes aplicações. O nível de oclusão desejado (próximo ou distal) determina a escolha do diâmetro das partículas

usadas na embolização, dependendo da doença e do órgão lesionado (SISKIN *et al.*, 2000).

PELAGE *et al.* (2002) usaram microesferas de gelatina trisacrílica e partículas não esféricas de PVA com variados tamanhos na embolização de artérias uterinas de ovelhas. Diferenças significativas foram observadas em relação ao grau de extensão da necrose uterina alcançado após a embolização, para partículas de mesmo tamanho dos diferentes materiais. Existe uma forte correlação entre o diâmetro das microesferas de gelatina trisacrílica e a extensão da necrose uterina. Pequenas partículas causam intensa necrose uterina, enquanto grandes partículas causam menor nível de necrose. Por outro lado, as partículas de PVA sempre causam necrose uterina intensa e extensa oclusão arterial, independente de seu tamanho, o que é uma evidência indireta da larga distribuição de tamanhos das partículas de PVA.

SPIES (2003) discorda dos resultados apresentados por PELAGE *et al.* (2002), a respeito das vantagens do uso das microesferas de gelatina trisacrílica em relação às partículas de PVA, e acredita que novos estudos comparativos devem ser realizados, já que a gelatina trisacrílica é um produto novo no mercado, enquanto a eficácia do PVA é conhecida há muitos anos. SPIES (2003) sugere que a agregação das microesferas também pode ocorrer, dependendo da velocidade com que a embolização é realizada. Quanto mais rapidamente o agente embólico é injetado, independentemente do tipo analisado, é mais provável a aglomeração. SPIES (2003) recomenda a injeção do material embólico lentamente e diluído em mais contraste e solução salina do que usado no passado.

2.5. Embolização da Artéria Uterina

Os miomas de útero, também denominados de leiomiomas ou fibromas, são os tumores ginecológicos benignos mais comuns. Esses tumores incidem em até 30% das mulheres em idade reprodutiva (CRAMER e PATEL, 1990), sendo mais comuns nas mulheres entre os 30 e 40 anos (WALKER *et al.* 2002). Até recentemente, as únicas modalidades terapêuticas para tratamento dos casos de mioma eram o tratamento cirúrgico e o tratamento hormonal, que se caracteriza por não apresentar efeito permanente.

Há algumas décadas o tratamento mais utilizado para mulheres com miomas uterinos é a histerectomia, que permite o alívio definitivo dos sintomas e é relativamente seguro, em virtude dos baixos índices de complicações e mortalidade. Todavia, este procedimento provoca esterilidade irreversível, o que constitui um obstáculo para as pacientes que desejam manter a fertilidade. A histerectomia apresenta ainda certos aspectos desconfortáveis, relacionados com uma cirurgia formal. O tratamento demanda alguns dias de hospitalização e um período de recuperação pós-operatório, prolongando a retomada das atividades normais. Além disso, deve-se focar com seriedade a existência de implicações psicológicas relacionadas com a perda do útero (SCHOFIELD *et al.*, 1991).

A miomectomia é o tratamento escolhido para remoção dos leiomiomas em pacientes que manifestam interesse de preservar o útero para gestações futuras. É um procedimento cirúrgico mais refinado, que comumente está associado com aumento da perda sangüínea, do tempo operatório, da dor, da morbidade pós-operatória e dos tempos de hospitalização, quando comparada com a histerectomia (NEZHAT *et al.*, 1998). A maior desvantagem associada à miomectomia é o risco de recorrência, provocando a necessidade de uma nova cirurgia.

A embolização apareceu como uma alternativa menos agressiva para estes tratamentos. A embolização é um procedimento relativamente simples e eficiente, que pode ser realizado com uma estrutura hospitalar convencional, sem demandar grandes recursos. Sob o ponto de vista econômico, a embolização é um procedimento mais barato que a histerectomia ou a miomectomia, pois requer menor tempo de internação e permite rápida recuperação (WALKER *et al.*, 2002).

A EAU foi inicialmente descrita, no final da década de 70, para tratamento de uma paciente com hemorragia uterina pós-parto, utilizando gelatina absorvível como agente embólico (HEASTON *et al.*, 1979). Desde então, a EAU vem sendo amplamente utilizada para estancar o sangramento pós-trauma, tratar as MAVs e como coadjuvante pré-operatório, proporcionando menores chances de sangramento durante a miomectomia e a histerectomia.

No início da década de 90, observou-se que grande parte dos miomas tratados com partículas de PVA embolizante necrosou e encolheu, eliminando a necessidade de cirurgia. Os resultados dessa experiência foram publicados, sugerindo que a EAU é um método altamente eficiente para o tratamento do leiomioma uterino (RAVINA *et al.*, 1995).

A EAU apresenta várias vantagens em relação ao tratamento cirúrgico e ao hormonal, pois não causa perda de sangue nem risco de transfusão, não requer anestesia geral, permite o tratamento de todos os miomas de uma só vez (ao contrário da miomectomia) e resulta em taxas de recorrência menores que as da miomectomia.

Apesar da embolização ser um procedimento comumente realizado, existem aspectos que ainda não estão completamente bem estabelecidos, ficando a critério do radiologista intervencionista resolver alguns pontos durante a aplicação. Por exemplo, não é possível dizer de forma inequívoca qual é o agente embólico mais apropriado, qual é o tamanho de partícula mais adequado e qual é o ponto final da embolização. De um modo geral, cada operador toma a decisão que julga ser mais conveniente para cada situação.

Quanto ao ponto final da embolização, uma subembolização pode gerar resultado clínico não satisfatório, enquanto uma superembolização pode provocar isquemia intensa e aumentar o risco de complicações. Também é importante salientar que, quanto menor a quantidade de partículas utilizadas, menor será a chance de acontecer sua migração acidental e ocorrer a embolização fora do alvo, principalmente no ovário (KISILEVZKY e MARTINS, 2003).

A quantidade de partículas utilizadas na embolização varia de acordo com o diâmetro do vaso que será embolizado e do agente embólico empregado. PRON *et al.* (1999) mostraram que o diâmetro da artéria uterina pode variar de 2 mm a 6 mm sendo necessário maior quantidade de partículas de PVA para bloquear o fluxo sanguíneo, quando comparada às mulheres com útero normal. Estima-se que 100 mg de partículas de 250-590 μm contêm de 1000 a 4000 partículas e que, em média, utiliza-se 200 mg ou 5000 partículas de PVA com morfologia irregular na embolização da artéria uterina (MARTINS, 2001). PELAGE *et al.* (2002) mostraram que o número total de partículas irregulares de PVA observadas nas artérias uterinas obstruídas de ovelhas foi maior do que o número de partículas esféricas de gelatina trisacrílica também utilizadas na embolização.

A escolha do agente embólico e do tamanho da partícula é muito importante para determinação da extensão da oclusão arterial alcançada durante a embolização. Ainda não está estabelecido qual é o tamanho ideal das partículas, mas a maioria dos centros utiliza partículas entre 300-500 μm e 500-700 μm de diâmetro, pois acredita-se que o uso de partículas com maiores diâmetros é mais seguro. O uso das partículas entre 150-

300 μm tem sido abandonado, por apresentar risco de necrose do útero, isquemia do ovário e de embolização fora do alvo (WORTHINGTON-KIRSCH *et al.*, 2001).

Recentemente, SISKIN *et al.* (2006) usaram microesferas de PVA com 500–700 μm , 700–900 μm e até mesmo com 900-1.200 μm para realizar a embolização, obtendo bons resultados. KISILEVZKY e MARTINS (2003) acreditam que as partículas não esféricas de PVA com tamanho entre 500-700 μm provocam menos dor no período pós-operatório.

Atualmente, as complicações da EAU podem quase sempre ser atribuídas às enfermidades iniciadas ou geradas por esta técnica, sendo raras as complicações diretamente atribuídas às partículas de PVA. Considerando este fato e o sucesso clínico do PVA, este material deverá permanecer sendo o agente embólico escolhido para a EAU durante os próximos anos, até que outros agentes mais eficazes e talvez mais específicos para este tipo de procedimento sejam desenvolvidos (SISKIN *et al.*, 2000).

Capítulo 3

Metodologia Experimental

Neste capítulo são descritos os sistemas usados para a realização das polimerizações em suspensão e das reações de saponificação, os procedimentos experimentais usados para a obtenção das partículas de PVA/PVAc com estrutura casaca-núcleo e as técnicas empregadas para a caracterização do polímero final.

3.1. Materiais

Com exceção da água, os reagentes usados nas reações de polimerização e de saponificação não foram previamente purificados, sendo utilizados diretamente como recebidos. Os reagentes utilizados foram:

- ♦ Acetato de Vinila (VAc), fornecido pela Spectrum Chemical Corp. com 99% de pureza, usado como monômero nas reações de polimerização;
 - ♦ Peróxido de Benzoíla (BPO), fornecido pela Fluka Chemie com 97% de pureza em base seca, usado como iniciador nas reações de polimerização;
 - ♦ Poli(álcool vinílico) (PVA), fornecido pela Vetec Química Fina com 98% de pureza e grau de hidrólise de 85%, usado como agente de suspensão nas reações de polimerização;
 - ♦ Pentano P.A., fornecido pela Merck com 99% de pureza, usado como solvente nas reações de polimerização;
 - ♦ Hexano P.A., fornecido pela Vetec Química Fina com 99% de pureza, usado como solvente nas reações de polimerização;
 - ♦ Heptano P.A., fornecido pela Vetec Química Fina com 99% de pureza, usado como solvente nas reações de polimerização;
 - ♦ Ciclohexano P.A., fornecido pela Isofar Indústria e Comércio de Produtos Químicos Ltda com 99% de pureza, usado como solvente nas reações de polimerização e nas análises de picnometria;
-

- ♦ Hidróxido de sódio (NaOH), fornecido pela Spectrum Chemical Corp. com 97% de pureza, usado nas reações de saponificação;
- ♦ Água microfiltrada e desmineralizada, usada como meio de suspensão nas reações de polimerização, no preparo da solução 40% NaOH usada no tratamento cáustico e como meio na reação de saponificação;
- ♦ Nitrogênio, fornecido pela AGA S/A com 99,9% de pureza, usado para manter a atmosfera inerte nas reações de polimerização;
- ♦ Tetrahidrofurano (THF) grau HPLC/Spectro, fornecido pela Tedia Company, Inc. com 99,9% de pureza, usado na análise de GPC como fase móvel e na solubilização das amostras;
- ♦ Acetona P.A., fornecido pela Vetec Química Fina com 99,5% de pureza, usada para limpeza do reator após as reações de polimerização;
- ♦ Etileno glicol P.A., fornecido pela Vetec Química Fina com 99,5% de pureza, usado como fluido refrigerante no banho de resfriamento do condensador de refluxo;
- ♦ Gelatina farmacêutica, fornecida pela Gelita South America, usada na etapa de tratamento superficial das partículas;
- ♦ Soro fisiológico (0,9% NaCl), fornecido pela Darrow Laboratórios, usado como meio de suspensão das partículas de PVA/PVAc.

3.2. Unidade Experimental

Foram utilizadas três unidades experimentais para a obtenção das partículas de PVA/PVAc: uma unidade de reação a pressão atmosférica, uma unidade de expansão a vácuo e uma unidade de reação pressurizada. Na unidade de reação a pressão atmosférica foram conduzidas reações de polimerização e de saponificação e o tratamento superficial das partículas. A unidade a vácuo foi utilizada apenas para conduzir a etapa de expansão das partículas obtidas no sistema de reação a pressão atmosférica. Na unidade de reação pressurizada foram conduzidas polimerizações e, após a equalização da pressão com o ambiente, foi realizado o tratamento cáustico. Neste sistema, a etapa de expansão das partículas foi feita no próprio reator.

A reação de saponificação foi realizada em uma ou duas etapas. Quando realizada em uma única etapa, a adição dos reagentes foi feita diretamente no reator, após o término da polimerização, sem separar o PVAc formado. Quando realizada em

duas etapas, o PVAc foi filtrado, lavado, pesado e, então, novamente adicionado ao reator junto com os demais reagentes utilizados na saponificação. Em ambos os casos, as reações de polimerização em suspensão e de saponificação para a obtenção das partículas de PVA/PVAc foram conduzidas na mesma unidade experimental, nunca em dois sistemas diferentes. A seguir, é apresentada a descrição de cada um dos sistemas.

3.2.1. Unidade de Reação a Pressão Atmosférica

A unidade de reação a pressão atmosférica utilizada para conduzir reações de polimerização e de saponificação é mostrada na Figura 3.1.



Figura 3.1: Unidade experimental de reação a pressão atmosférica.

O sistema consiste de (1) reator encamisado, (2) cilindro de nitrogênio, (3) agitador mecânico com haste reta e com impelidor tipo hélice, (4) banho de aquecimento com temperatura programada, (5) condensador de refluxo, (6) banho de

resfriamento, (7) computador para aquisição de dados e (8) módulo de condicionamento de sinais do termopar, conforme mostrado no fluxograma ilustrado na Figura 3.2.

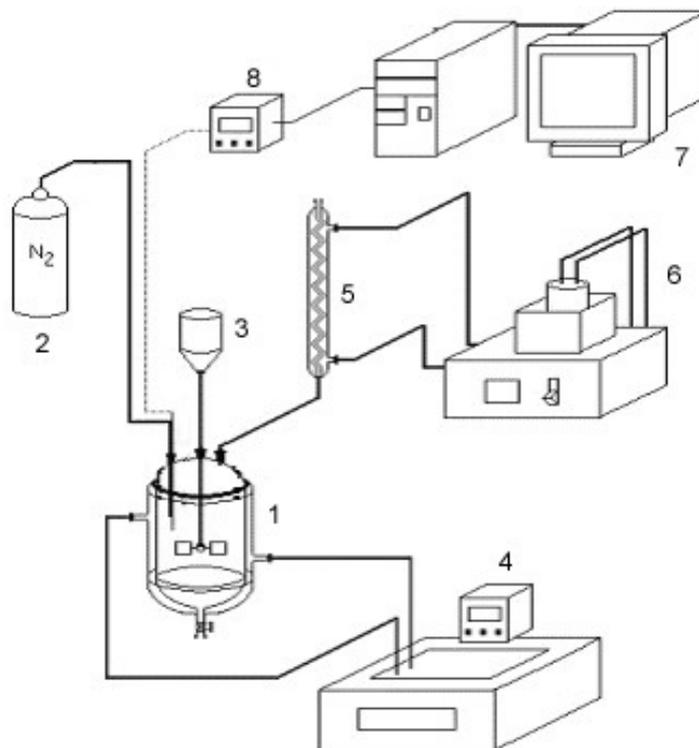


Figura 3.2: Esquema da unidade experimental de reação a pressão atmosférica.

Nesta etapa, as reações de polimerização em suspensão e de saponificação foram realizadas a pressão atmosférica, em um reator de vidro borossilicato encamisado, com capacidade de 1L. Um banho de aquecimento, contendo água deionizada, encontra-se conectado à camisa do reator e permite que a temperatura se mantenha no valor definido ao longo da reação. A tampa de aço inoxidável do reator apresenta seis orifícios: um orifício central, por onde é introduzida a haste de agitação; um orifício para o condensador de refluxo; um orifício para o termopar; um orifício para a entrada de N₂; e um orifício por onde é feita a alimentação dos reagentes no início da reação. Os orifícios que não são utilizados ao longo da reação são vedados com tampas de borracha. Uma braçadeira de aço é usada para fixar a tampa junto ao reator. Um anel de viton é colocado entre a tampa e o reator para vedação, impedindo vazamentos. O reator é mantido sobre um suporte de madeira, de modo a garantir a estabilidade do sistema durante a reação.

A haste de agitação, com um impelidor tipo hélice com seis pás, é acoplada ao agitador mecânico, que mantém a rotação constante na velocidade programada ao longo da reação. O condensador de vidro em espiral com camisa de resfriamento é conectado a um banho de refrigeração que contém uma mistura de água deionizada e etileno glicol, permitindo o refluxo dos vapores provenientes da reação. O termopar de ferro-constantan, tipo J, é ligado a um sistema de aquisição de dados e conectado a um computador, de modo a monitorar a temperatura reacional.

3.2.2. Unidade de Expansão a Vácuo

A expansão das partículas obtidas no sistema de reação a pressão atmosférica foi feita em uma unidade experimental a vácuo, montada conforme ilustra a Figura 3.3 e o esquema representado na Figura 3.4. Esta unidade é constituída por um pequeno vaso com capacidade de 200 mL e uma tampa, ambos fabricados em aço inoxidável, havendo entre eles um anel de viton que permite a vedação do sistema.

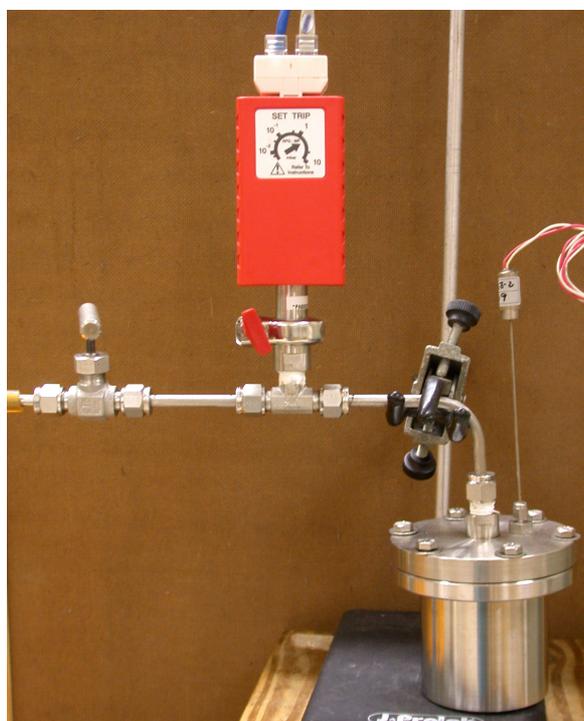


Figura 3.3: Unidade experimental de expansão a vácuo.

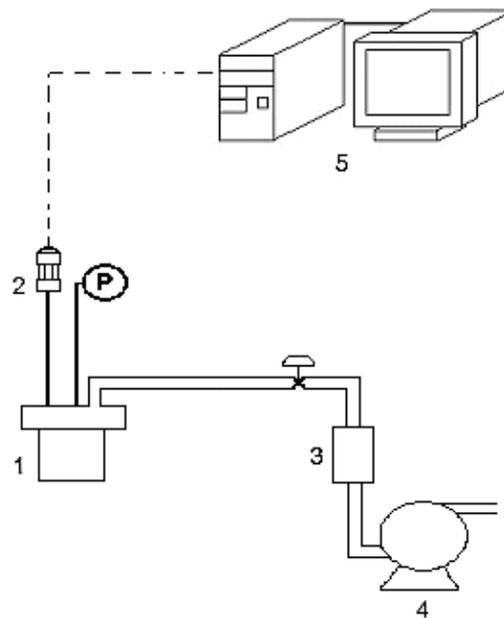


Figura 3.4: Esquema da unidade experimental a vácuo onde: (1) vaso de expansão, (2) transdutor de pressão, (3) *trap*, (4) bomba de vácuo e (5) computador para aquisição de dados de pressão.

A tampa é fixada ao vaso por intermédio de seis parafusos de aço e possui um orifício para a entrada de um termopar e um orifício central, onde está conectado um tubo de aço inoxidável de $\frac{1}{4}$ ". Um sensor de pressão do tipo Pirani (BOC Edwards Brasil) é conectado a este tubo e a uma válvula do tipo agulha, para o ajuste da pressão na linha de vácuo. O sensor é ligado a uma fonte de alimentação de tensão e a um sistema de aquisição de dados, que recebe os sinais analógicos do sensor e os envia para um computador, onde são convertidos em sinais digitais. O programa de aquisição foi desenvolvido no LMSCP/PEQ/COPPE e instalado em um sistema computacional, que faz o monitoramento dos sinais e a conversão para unidade de pressão. A válvula agulha é conectada por uma mangueira de borracha a um *trap* resfriado com nitrogênio líquido, para condensar os vapores provenientes do sistema e impedir que estes prejudiquem o funcionamento da bomba (BOC Edwards Brasil) que faz o vácuo.

3.2.3. Unidade Pressurizada de Polimerização em Suspensão

Esta unidade, como mostra a Figura 3.5 e o esquema representado na Figura 3.6, foi utilizada para conduzir polimerizações em suspensão a pressões positivas pouco elevadas. As pressões positivas são resultantes da presença do solvente volátil submetido à temperatura da reação. As reações de saponificação foram conduzidas sob pressão atmosférica.

As reações foram realizadas em um reator de vidro encamisado, com capacidade de 1L. O reator apresenta na parte superior um suporte de aço inoxidável, contendo oito parafusos que permitem a fixação do reator à tampa de aço inoxidável. A tampa é mantida em um suporte de ferro. Além dos oito furos para o encaixe dos parafusos, a tampa contém uma válvula de duas vias (tipo abre/fecha), uma conexão com duas válvulas agulha e um manômetro, uma entrada interna para a haste de agitação, um sensor de pressão e um poço para termopar interno ao reator. Um banho de aquecimento que contém água deionizada é conectado à camisa do reator, permitindo que a temperatura se mantenha no valor definido durante a reação.



Figura 3.5: Unidade experimental pressurizada de reação.

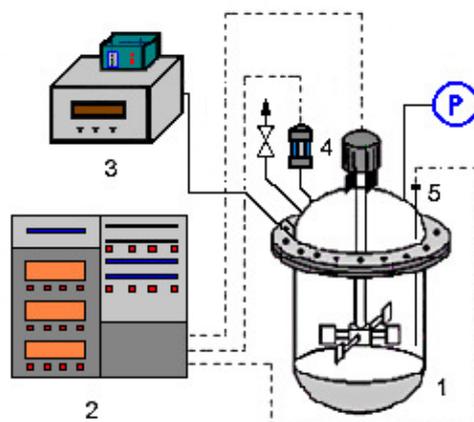


Figura 3.6: Esquema da unidade experimental pressurizada de reação onde: (1) reator encamisado, (2) módulo para monitoramento de temperatura, pressão e agitação, (3) banho de aquecimento, (4) transdutor de pressão e (5) termopar.

A válvula de duas vias é utilizada para alimentação dos reagentes e para descompressão do sistema após o término da reação. Os reagentes são alimentados com o auxílio de uma seringa de vidro de capacidade de 50 mL e de uma agulha de aço inoxidável que é introduzida na abertura da válvula.

O manômetro, a válvula agulha que permite o controle do fluxo de N_2 no meio reacional e uma outra válvula agulha de purga, permitem o alívio da pressão de forma controlada, encontrando-se em uma mesma conexão. Todas as roscas das válvulas e conexões foram vedadas com teflon para melhorar a vedação do sistema.

A haste de agitação, com um impelidor tipo hélice com seis pás, é presa por rosca na parte interna da tampa. Na parte inferior da tampa encontram-se os sensores de temperatura (termopar do tipo J inserido em um poço) e de pressão. Os sinais analógicos emitidos por cada sensor são enviados para um módulo de aquisição que monitora as variações de pressão e de temperatura e a velocidade de agitação ao longo da reação.

Antes do início da reação, três placas de policarbonato são presas ao suporte de ferro em volta do reator, para garantir a segurança do ambiente no caso de algum acidente.

3.3. Metodologia Experimental

Nesta seção serão descritos os procedimentos experimentais utilizados nas três unidades para a realização das reações de polimerização em suspensão e de saponificação, da etapa de expansão e do tratamento superficial das partículas.

3.3.1. Reações na Unidade a Pressão Atmosférica

As quantidades dos reagentes utilizados nas reações de polimerização em suspensão e de saponificação foram baseadas em dados já estabelecidos para a produção de partículas esféricas de PVA/PVAc descritos na literatura e patenteados (PINTO *et al.*, 2004b, PINTO *et al.*, 2006, PEIXOTO *et al.*, 2006). As quantidades utilizadas e as condições reacionais empregadas na polimerização em suspensão e na saponificação estão apresentadas na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Condições reacionais empregadas na polimerização em suspensão e na saponificação.

Condições da Polimerização em Suspensão	
Reagentes	Massa (g)
	100% em massa: 200
VAc	90% em massa: 180
	80% em massa: 160
BPO	2,0
Solvente	10% em massa: 20
	20% em massa: 40
PVA	0,2
Água desmineralizada e microfiltrada	420
Agitação: 1000 rpm	Tempo: 4 h
Temperatura: 70°C	
Condições da Saponificação	
Reagentes	Quantidade
PVAc	100 g
Solução 40% NaOH	100 mL
Água desmineralizada e microfiltrada	400 mL
Agitação: 500 rpm	Tempo: 2 h
Temperatura: 30°C	

3.3.1.1. Polimerização em Suspensão

Nesta etapa, foram realizados testes de reação com a adição de solvente ao meio reacional. Os experimentos foram projetados para que, durante a formação das esferas de PVAc na polimerização, o solvente permanecesse no interior da partícula. Posteriormente, após a aplicação de uma redução de pressão, o solvente era extraído, conferindo porosidade à resina. Por isso, em algumas polimerizações ocorreu a adição de solvente, enquanto em outras, não. Dessa forma, foi possível verificar a influência do solvente sobre as propriedades da partícula, após a caracterização do material. A seguir, são descritos os dois procedimentos usados.

- Polimerização em Suspensão sem Adição de Solvente

Inicialmente, uma solução de 0,2 g de agente de suspensão solubilizado em 420 g de água desmineralizada e microfiltrada foi adicionada ao reator de vidro. Um fluxo de N₂ foi mantido por um determinado tempo para manter a atmosfera inerte. O sistema foi, então, aquecido. Ao atingir a temperatura desejada de 70°C, uma solução recém preparada de 2,0 g de BPO solubilizados em 200 g de VAc foi adicionada ao meio, com a agitação mantida constante a 1000 rpm. Esta adição caracterizou o início da polimerização.

Após 4 h consideradas a partir do início da polimerização e mantendo a mesma velocidade de agitação, a temperatura do banho foi reduzida. Quando o meio reacional atingiu a temperatura ambiente, a agitação e o banho foram desligados, as partículas de PVAc formadas foram retiradas do reator, filtradas e lavadas com água destilada. No caso de não ter sido realizada a reação de saponificação, as partículas de PVAc lavadas foram colocadas na estufa a vácuo sem aquecimento.

- Polimerização em Suspensão com Adição de Solvente

Este procedimento é semelhante ao anterior; porém, nestas polimerizações foi adicionado um solvente (pentano, ciclohexano ou heptano) no teor de 10 ou 20% em massa da carga orgânica da reação. A concentração de solvente foi usada para manipular a densidade final da partícula, já que menores densidades podem ser obtidas com maiores concentrações de solvente, quando se admite que o solvente extraído da partícula permite a formação de mais poros. Quando o teor de 10% foi utilizado, 20 g de

solvente e 180 g de VAc foram adicionados ao meio. Quando o teor de 20% de solvente foi utilizado, 40 g de solvente e 160 g de VAc foram adicionados. As massas dos demais reagentes e as condições reacionais foram mantidas nos mesmos valores descritos para o procedimento sem adição de solvente.

Após o sistema atingir a temperatura de 70°C, com a solução de PVA no reator, o BPO foi solubilizado no VAc e, a seguir, misturado ao solvente. Esta solução foi adicionada ao meio na mesma velocidade de agitação, caracterizando o início da reação.

A etapa de purificação das partículas de PVAc, ao fim da polimerização, foi conduzida de forma similar à utilizada no procedimento sem adição de solvente.

3.3.1.2. Saponificação

A reação de saponificação ocorre predominantemente na superfície das partículas de PVAc, conferindo às mesmas uma estrutura com casca externa de PVA e núcleo interno de PVAc. Esta reação foi realizada em uma e em duas etapas.

As quantidades de solução aquosa 40% NaOH em massa e de água desmineralizada e microfiltrada que foram adicionadas ao sistema dependeram da massa de PVAc que foi hidrolisado. Para cada 100 g de PVAc, foram utilizados 400 mL de água desmineralizada e microfiltrada e 100 mL de solução 40% NaOH.

No caso da saponificação em uma única etapa, a temperatura do banho de aquecimento foi reduzida para 30°C após as 4 h de polimerização. Ao atingir a temperatura desejada, a solução 40% NaOH e a água desmineralizada e microfiltrada foram adicionadas ao meio que continha o PVAc formado, com a agitação mantida em 500 rpm. Como o PVAc não era separado do meio reacional, purificado e pesado para o cálculo das quantidades de reagentes adicionados, foi considerado um rendimento nominal de 75%, baseado no rendimento obtido nas polimerizações realizadas anteriormente neste sistema.

No caso da saponificação realizada em duas etapas, depois de lavado, filtrado e pesado, o PVAc foi adicionado ao mesmo reator de vidro utilizado na polimerização. Em seguida, foi feita a adição da solução 40% NaOH e da água desmineralizada e microfiltrada. A temperatura do meio foi mantida em 30°C e a agitação foi mantida em 500 rpm.

Depois de 2 h de reação, a agitação e o aquecimento foram interrompidos e as partículas de PVA/PVAc formadas foram retiradas do reator, filtradas, lavadas com água destilada e colocadas na estufa a vácuo a temperatura ambiente.

3.3.2. Expansão na Unidade a Vácuo

Ao término da polimerização ou da saponificação, dependendo do polímero produzido, as partículas foram lavadas com água destilada, rapidamente filtradas a vácuo e, ainda úmidas, colocadas no vaso de expansão.

O vaso foi fechado, a bomba de vácuo foi ligada e a válvula agulha foi aberta o mais rápido possível, na tentativa de conferir grande diferença de pressão ao sistema e permitir que o solvente fosse extraído rapidamente. De um modo geral, assim que a válvula foi aberta, a queda de pressão foi grande e a pressão do sistema permaneceu estável entre 3-7 mbar.

Em alguns casos, o vaso foi mergulhado em um banho de água ligeiramente aquecido, sem que o nível alcançasse a tampa, para acelerar a secagem do material. Às vezes, o vaso foi aberto durante o procedimento para verificar se as partículas estavam suficientemente secas.

3.3.3. Reações na Unidade Pressurizada

As quantidades dos reagentes utilizadas para conduzir as reações de polimerização em suspensão e de saponificação no sistema pressurizado foram as mesmas utilizadas nas reações realizadas no sistema a pressão atmosférica. As quantidades utilizadas e as condições reacionais empregadas na polimerização estão apresentadas na Tabela 3.2.

3.3.3.1. Polimerização em Suspensão

Assim como na unidade de reação a pressão atmosférica, neste sistema também foi testada a adição de solvente em algumas das polimerizações. A seguir, são descritos os procedimentos usados na presença e ausência de solvente.

- Polimerização em Suspensão sem Adição de Solvente

Inicialmente, foi adicionada uma solução de agente de suspensão (0,2 g de PVA em 420 g de água desmineralizada e microfiltrada) ao reator de vidro que, em seguida, foi preso à tampa. Um fluxo de N₂ foi mantido por um determinado tempo para manter a atmosfera inerte, enquanto as placas de policarbonato foram presas ao suporte de ferro e a agitação foi ligada em 1000 rpm. Então, uma solução de 2,0 g de BPO solubilizados em 200 g de VAc foi adicionada ao reator, utilizando-se uma seringa de vidro. Ao término da adição, a válvula de duas vias por onde foi feita a alimentação (e a única que se encontrava aberta) foi fechada, isolando o sistema. O banho de aquecimento foi ligado em seguida, com a temperatura programada para 90°C. Cerca de 1 h após a adição dos reagentes, a temperatura do meio estabilizou ao redor de 60-65°C. Ao alcançar esta faixa de temperatura, foi considerado o início da polimerização.

Tabela 3.2: Condições reacionais empregadas na polimerização em suspensão e na saponificação.

Condições da Polimerização em Suspensão	
Reagentes	Massa (g)
VAc	100% em massa: 200 80% em massa: 160
BPO	2,0
Solvente	20% em massa: 40
PVA	0,2
Água desmineralizada e microfiltrada	420
Agitação: 1000 rpm	Tempo: 4 h
Temperatura: 90°C	
Condições da Saponificação	
Reagentes	Quantidade
PVAc	100 g
Solução 40% NaOH	100 mL
Água desmineralizada e microfiltrada	400 mL
Agitação: 1000 rpm	Tempo: 2 h
Temperatura: 30°C	

Após 4 h consideradas a partir do início da polimerização, a válvula de duas vias foi aberta, para equalizar a pressão do sistema. Em seguida, a temperatura do banho foi reduzida e a agitação foi mantida constante, até que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. Então, a agitação e o aquecimento foram desligados, as placas de

policarbonato retiradas e o reator foi solto da tampa. As partículas de PVAc foram filtradas, lavadas com água destilada e colocadas na estufa a vácuo sem aquecimento.

- Polimerização em Suspensão com Adição de Solvente

O procedimento é semelhante ao anterior; contudo, nestas polimerizações, foi adicionado um solvente (pentano, hexano ou heptano) no teor de 20% em massa da carga orgânica total da reação. Não foram realizadas polimerizações com solvente no teor de 10% em massa porque os polímeros obtidos no sistema de reação a pressão atmosférica, utilizando-se este teor de solvente, apresentaram diferenças de propriedades pouco acentuadas em relação aos obtidos sem adição de solvente.

Após adicionar a solução de agente de suspensão, o reator foi fixado à tampa, as placas de policarbonato foram presas e a agitação foi iniciada. Então, 2,0 g de BPO foram solubilizados em 160 g de VAc, seguindo-se a adição de 40 g de solvente a esta solução. Esta mistura foi adicionada ao reator com o auxílio de uma seringa de vidro. Ao fim da adição, a válvula de duas vias foi fechada, isolando o sistema do ambiente. As massas dos demais reagentes e as condições reacionais foram similares às utilizadas no procedimento de reação sem adição de solvente.

Após 4 h consideradas a partir do início da polimerização, uma mangueira de borracha foi conectada à válvula de duas vias que, por sua vez, foi aberta para equalizar a pressão do sistema. Ao abri-la, parte do meio reacional foi purgado pela mangueira e recolhido em um bécher. Comparando-se as Figuras 3.5 e 3.7, é possível observar que, sob uma mesma velocidade de agitação e após a abertura da válvula, o volume reacional final é significativamente menor que o volume reacional no início da reação. Isso se deve à remoção de voláteis do sistema e ao refluxo parcial de reagentes pela linha de exaustão, em virtude da expansão dos gases no reator.

Após a expansão, a temperatura do banho foi reduzida e a agitação foi mantida constante, até que o meio reacional atingisse a temperatura ambiente. A agitação e o aquecimento foram então desligados, as placas de policarbonato foram retiradas e o reator foi solto da tampa. As partículas de PVAc retidas no reator e a fração purgada foram filtradas e lavadas com água destilada separadamente e colocadas na estufa a vácuo sem aquecimento.



Figura 3.7: Fração de PVAc retida no reator após a equalização da pressão do sistema.

3.3.3.2. Saponificação

A saponificação parcial das partículas de PVAc foi realizada em uma única etapa, sendo considerada uma conversão nominal de 90%, segundo os rendimentos obtidos nas polimerizações realizadas anteriormente neste sistema, para o cálculo das massas dos reagentes que foram adicionados. Foram empregadas as mesmas proporções de solução aquosa 40% NaOH em massa, água desmineralizada e microfiltrada e PVAc utilizadas para o tratamento cáustico no sistema de reação a pressão atmosférica.

Ao término das 4 h de polimerização, a válvula de duas vias foi aberta, a temperatura do banho de aquecimento foi reduzida para 30°C e a solução 40% NaOH e a água desmineralizada e microfiltrada foram adicionadas, utilizando-se uma seringa. A agitação foi mantida em 1000 rpm. Depois de 2 h de reação, a agitação e o aquecimento foram interrompidos. O reator foi solto da tampa e as partículas casca-núcleo de PVA/PVAc formadas foram retiradas do reator, filtradas, lavadas com água destilada e colocadas na estufa a vácuo a temperatura ambiente.

3.3.4. Tratamento Superficial

O tratamento superficial melhora a fluidez do agente embólico no catéter durante a embolização. Esta etapa do processo foi realizada após a secagem das partículas de PVA/PVAc obtidas nos diferentes sistemas apenas quando era necessário conduzir os testes clínicos. A metodologia experimental empregada foi baseada no procedimento já estabelecido e descrito por PINTO *et al.* (2004b) para o tratamento superficial das partículas de PVA/PVAc.

Em 1 L de água deionizada e microfiltrada mantida a 40°C, 25 g de gelatina farmacêutica foram adicionados. Após a solubilização total, 50 g de partículas de PVA/PVAc foram adicionados sob agitação constante de 500 rpm. Após 30 minutos, o aquecimento foi interrompido e a agitação foi mantida até que o sistema atingisse a temperatura ambiente. Então, as partículas foram filtradas a vácuo e mantidas em dessecador sob vácuo para secarem totalmente.

Em seguida, as partículas foram peneiradas e separadas em diferentes faixas de diâmetro. As partículas de PVA/PVAc que apresentavam os diâmetros desejados para a aplicação foram armazenadas em pequenos frascos individuais, que continham 200 mg de partículas suspensas em 10 mL de soro fisiológico. Os frascos foram então esterilizados por dosagem radioativa, como descrito por PINTO *et al.* (2004b).

3.4. Procedimento Analítico

As partículas de PVAc e de PVA/PVAc obtidas nas três unidades experimentais foram caracterizadas por diferentes procedimentos analíticos, de modo a determinar suas propriedades e caracterizar possíveis modificações resultantes da adição de solvente e da realização da etapa de expansão. As partículas que passaram pelo tratamento superficial com gelatina farmacêutica não foram caracterizadas.

3.4.1. Microscopia Óptica

Foi utilizado um estereomicroscópio binocular Nikon SMZ800, para determinar a morfologia das partículas obtidas com e sem a adição de solvente ao meio reacional e submetidas ou não à etapa de expansão. Uma câmera digital Nikon Coolpix 995

acoplada ao estereomicroscópio binocular permite aumentar a capacidade de visualização e fazer a digitalização das imagens.

3.4.2. Distribuição dos Tamanhos de Partículas

A determinação da distribuição granulométrica das amostras foi feita a partir do programa computacional PSDA 1.0, desenvolvido no LMSCP/PEQ/COPPE, utilizando as micrografias obtidas no estereomicroscópio binocular (SOARES e PINTO, 2006). Para isso, foram selecionadas ao menos 200 partículas das imagens obtidas da análise de microscopia óptica. Segundo experiência prévia (MACHADO, 2000), esse número é suficiente para proporcionar boa precisão da avaliação da distribuição de tamanhos de partícula oriundos de polimerizações em suspensão.

3.4.3. Picnometria

A picnometria é uma técnica utilizada para a determinação da densidade de amostras sólidas. Para isso, em todas as análises foi utilizado um picnômetro de vidro (Roni Alzi Vidros) de 50 mL.

A primeira etapa consiste na calibração do picnômetro. Assim, o solvente selecionado para a análise da amostra foi colocado em um bécher, até que sua temperatura se mantivesse constante. O picnômetro vazio e seco foi então pesado cuidadosamente em balança analítica (Bel Equipamentos Analíticos Ltda, São Paulo – Brasil, modelo U210 A) com precisão de $\pm 0,1$ mg. Em seguida, a temperatura do solvente foi anotada e o picnômetro foi preenchido cuidadosamente, para evitar a formação de bolhas. O picnômetro foi tampado, para que o excesso de solvente escorresse pelo capilar. A parte externa foi seca com papel poroso e foi feita a pesagem do picnômetro com o solvente.

Na segunda etapa, o solvente foi descartado, o picnômetro foi enxugado e foi realizada nova pesagem. A amostra foi então colocada no interior do picnômetro e foi feita a pesagem do conjunto. Novamente, o picnômetro foi preenchido cuidadosamente com o solvente do bécher, evitando-se a formação de bolhas na superfície da amostra. Finalmente, a pesagem do conjunto picnômetro, amostra e solvente foi feita.

Todas as pesagens foram realizadas três vezes seguidas e foram tomadas precauções para evitar variações na massa do picnômetro, devido ao contato da pele com a parede externa do recipiente. As médias das triplicatas foram usadas nos cálculos.

Admite-se que a densidade do solvente é conhecida como uma função da temperatura da análise. Nesse caso, a densidade do material pode ser calculada da seguinte forma:

$$da = \frac{(m_4 - m_3)}{\frac{(m_2 - m_1) - (m_5 - m_4 + m_3 - m_1)}{ds}} \quad (3.1)$$

onde:

m_1 – massa do picnômetro vazio e seco no início da primeira etapa (g);

m_2 – massa do picnômetro + solvente no final da primeira etapa (g);

m_3 – massa do picnômetro no início da segunda etapa (g);

m_4 – massa do picnômetro + amostra na segunda etapa (g);

m_5 – massa do picnômetro + amostra + solvente no final da segunda etapa (g);

da – densidade da amostra (g/cm^3);

ds – densidade do solvente (g/cm^3).

3.4.4. Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

Esta técnica, também conhecida como cromatografia por exclusão de tamanho (SEC), permite determinar massa molar numérica média (M_n), a massa molar ponderal média (M_w) e a distribuição de massas molares da amostra. O equipamento utilizado para fazer a análise é constituído pela fase móvel (solvente capaz de solubilizar a amostra), bomba peristáltica, sistema de injeção de amostra, colunas (fase estacionária), detector (índice de refração) e sistema de aquisição de dados.

A técnica baseia-se na separação dos componentes individuais, com variadas massas molares, presentes em uma amostra polimérica. A separação ocorre em função do tamanho efetivo das macromoléculas em solução, chamado de volume hidrodinâmico. O tamanho hidrodinâmico da molécula de polímero em solução depende, dentre outras coisas, da temperatura e do solvente utilizado como fase móvel. Moléculas cujos tamanhos são maiores do que o tamanho característico dos poros do

recheio da coluna não conseguem penetrar nem difundir no interior desses poros, sendo mantidas fora do recheio. Assim, essas moléculas não são retidas pelos poros, sendo eluídas pela fase móvel primeiro. Por outro lado, moléculas pequenas são capazes de difundir no interior dos poros do recheio, interagindo física e quimicamente com o recheio e sendo eluídas pela fase móvel por último. Moléculas de tamanho médio são capazes de penetrar em alguns dos poros do recheio, porém não em todos (LUCAS *et al.*, 2001).

O recheio das colunas cromatográficas é constituído por partículas porosas de estrutura rígida ou semi-rígida. Devido à variedade de tamanhos moleculares em uma amostra típica de polímeros, é necessário que o recheio da coluna possua uma grande variedade de tamanhos de poros. Isto pode ser alcançado, utilizando-se várias colunas dispostas em série e com tamanhos de poros variados (LUCAS *et al.*, 2001).

Para a construção da curva de calibração (massa molar vs tempo de eluição), utilizam-se padrões de polímeros monodispersos de massas molares conhecidas. O polímero mais utilizado como padrão é o poli(estireno).

O preparo das amostras para a análise consistiu na adição de 3 mL de THF em cerca de 15 mg de polímero seco. Após a solubilização, as amostras foram filtradas em membrana de teflon com tamanho de poro de 0,45 μm , sendo injetados no equipamento cerca de 300 μL desta solução polimérica filtrada.

Para a determinação das massas molares e do índice de polidispersão, foi utilizado um cromatógrafo Waters 600E, equipado com três colunas Ultrastyrigel e detector refratométrico Waters 2414. A calibração foi feita usando padrões de poli(estireno) com massas molares na faixa de 500 a 3×10^6 Da. As análises foram conduzidas a 35°C, utilizando-se THF como fase móvel.

3.4.5. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)

Dentre as muitas aplicações da técnica de DSC, podem ser citadas a determinação das temperaturas de transição de materiais poliméricos (temperatura de transição vítrea, temperatura de cristalização e temperatura de fusão cristalina) e medidas calorimétricas quantitativas (calor específico, calor de fusão, calor de cristalização e calor de reação).

Os materiais poliméricos são caracterizados por apresentarem dois tipos principais de temperaturas de transição: a temperatura de fusão cristalina (T_m) e a temperatura de transição vítrea (T_g). A T_m é a temperatura de fusão das regiões cristalinas de uma amostra polimérica, sendo capaz de fornecer informações sobre a cristalinidade do polímero. A T_g é a temperatura acima da qual as regiões amorfas do polímero readquirem progressivamente sua mobilidade.

O DSC é o método mais utilizado para determinação da T_m e da T_g , refletindo a mudança na capacidade calorífica de uma amostra como função da temperatura, através da medida do fluxo de calor necessário para manter uma temperatura diferencial nula entre um material inerte usado como referência e a amostra polimérica (ODIAN, 2004). Esta análise não exige nenhum preparo prévio da amostra, requerendo apenas que o material esteja bem seco.

Cerca de 10 mg do polímero foram pesados em uma cápsula provida de tampa, sendo em seguida feita a prensagem deste conjunto, de modo a selar a cápsula. Para a determinação da T_g foi utilizado um calorímetro DSC7 (Perkin Elmer), sendo aplicada uma taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$. A primeira rampa de aquecimento e resfriamento foi descartada, para eliminar a história térmica do polímero. Os dados reportados foram obtidos durante a segunda rampa de aquecimento e resfriamento da amostra.

3.4.6. Área Específica (BET)

O método de BET (Brunauer – Emmett – Teller) é utilizado para determinação da área específica de sólidos finamente divididos, incluindo adsorventes microporosos e catalisadores. Trata-se de um método bem conhecido para a adsorção física de moléculas de gás sobre uma superfície sólida.

As amostras passaram por uma etapa de pré-tratamento no próprio equipamento antes de serem analisadas. Primeiramente, a amostra foi pesada em um pequeno balão de vidro, que foi em seguida preso e vedado ao equipamento de medição. Foi mantido um fluxo de N_2 para manter a atmosfera inerte, antes da amostra ser submetida a vácuo e ao aquecimento. O balão de vidro foi manuseado de modo a evitar o contato da pele com a superfície externa, o que pode causar variações significativas de massa.

Após cerca de 24 horas, o aquecimento foi desligado e esperado que a amostra alcançasse a temperatura ambiente. A pressão do sistema foi então igualada à pressão atmosférica e a amostra foi novamente pesada, antes de ser analisada. O valor obtido para essa massa foi inserido no programa computacional utilizado para o cálculo da área específica. O balão contendo o polímero foi preso, vedado ao equipamento e mergulhado em um frasco de *dewer*, contendo N₂ líquido. Novamente, foi mantido um fluxo de N₂ constante, antes que fosse aplicado vácuo ao sistema. A temperatura da análise foi rigorosamente controlada.

A análise de área específica foi realizada em um analisador de área específica ASAP 2000 (Micrometics), da forma tradicional, admitindo-se que o N₂ adsorvido sobre a amostra segue uma isoterma padrão de referência.

3.4.7. Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

As amostras foram colocadas sobre suportes de latão, sendo em seguida cobertas por uma fina camada de aproximadamente 300 Å de ouro, em um metalizador JFC 1500 (Jeol Ltd), antes de serem observadas ao microscópio. A análise morfológica das amostras foi realizada em um microscópio eletrônico de varredura JSM 5300 (Jeol Ltd) e as fotomicrografias dos polímeros foram processadas utilizando-se um analisador de imagens (Carl Zeiss, Inc.).

3.4.8. Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A ressonância magnética nuclear (RMN) é um dos métodos mais efetivos para identificar a estrutura de compostos químicos. Esta técnica está baseada na medida da absorção de radiação eletromagnética na região de radiofrequência (cerca de 4 a 900 MHz) por amostras submetidas a um campo magnético. A amostra assim excitada regressa ao estado inicial, emitindo energia radiante no domínio das radiofrequências. A determinação dos valores destas radiofrequências específicas emitidas e da velocidade com que a amostra regressa ao estado de partida (relaxação) constituem a informação que é possível obter sobre a estrutura molecular da amostra (GIL e GERALDES, 2002).

No preparo das amostras para esta análise, cerca de 10 mg de polímero foram dissolvidos em 5 mL de dimetil sulfóxido (DMSO) deuterado. A composição da

amostra foi determinada por RMN de próton, ^1H , em um espectrômetro Varian Mercury 300 (Varian Analytical Instruments), operando a 100 MHz e equipado com sonda de 10 mm. Os espectros de RMN das amostras foram obtidos a temperatura ambiente.

3.4.9. Difração de Raios-X (DRX)

A difração de raios-X (DRX) é uma ferramenta útil para a medida do grau de cristalinidade de polímeros. A informação primária geralmente obtida das análises é a estrutura de polímeros semicristalinos. A cristalinidade do polímero pode ser obtida através da medida de intensidade relativa dos picos de difração nas partes cristalina e amorfa. Quando a estrutura é ordenada, a interferência das radiações com os segmentos da cadeia polimérica é mais acentuada, permitindo distinguir essas estruturas das regiões amorfas, desordenadas. A intensidade de tais interferências é suscetível de determinação experimental, uma vez que os comprimentos de onda dessas radiações têm dimensões comparáveis às distâncias interatômicas encontradas nos cristais (0.5-2.5 Å) (MANO e MENDES, 1999; SANDLER *et al.*, 1998).

A cristalinidade foi determinada em um difratômetro de pó dmax 2200 (Rigaku/MSK) com radiação $\text{CuK}\alpha$ em condições de alto vácuo.

Capítulo 4

Análise Preliminar - Efeitos do Solvente

Nesta etapa do trabalho, os efeitos resultantes da adição de diferentes solventes (pentano, hexano, ciclohexano e heptano) ao meio reacional sobre a morfologia das partículas e algumas das propriedades do polímero final foram avaliados durante a polimerização na unidade de reação a pressão atmosférica e na unidade de reação pressurizada.

As partículas de PVAc e de PVA/PVAc com estrutura casca-núcleo obtidas foram caracterizadas para avaliar, primeiramente, o efeito da saponificação e, posteriormente, o efeito da adição do solvente sobre as propriedades finais destes materiais.

4.1. Caracterização das Partículas com Estrutura Casca-Núcleo

Um dos motivos fundamentais para que o PVA seja o material mais utilizado em embolizações transcatheter é a sua propriedade de inchar ao entrar em contato com soluções aquosas. Assim, ao entrar em contato com o sangue, o PVA é capaz de inchar e obstruir a artéria, embora algumas vezes esse fenômeno possa também causar a oclusão indesejada do catéter durante a aplicação.

As partículas casca-núcleo de PVA/PVAc apresentam a vantagem de inchar menos, quando entram em contato com soluções aquosas, já que a casca de PVA é fina, o que limita o aumento do volume da partícula e previne a obstrução do catéter. Visando ainda a uma interação mais adequada com o catéter, o tratamento superficial das partículas foi introduzido no processo de preparação, permitindo melhorar significativamente a qualidade de injeção. Nesta etapa, o material orgânico gelatinoso se distribui sobre a superfície das partículas, alterando seu caráter hidrofílico e modificando a interação entre as partículas com o catéter.

Um estudo experimental que compara o desempenho da injeção de partículas de PVA/PVAc submetidas ao tratamento superficial com da injeção de partículas não

submetidas ao tratamento foi reportado, mostrando que as partículas sem o tratamento aglomeravam e obstruíam o catéter, comprovando a grande importância prática desta etapa no processo de produção das partículas (PINTO *et al.*, 2004b).

Outra vantagem da estrutura casca-núcleo é o fato do PVA se encontrar suportado sobre um material insolúvel, como o PVAc, melhorando a estabilidade dimensional das partículas e contornando o problema das partículas de PVA serem parcialmente solubilizadas pela fase aquosa. Esta mudança contribui para o aumento da eficiência da embolização, permitindo uma oclusão melhor e mais duradoura dos vasos sanguíneos.

A Figura 4.1 mostra os difratogramas de DRX obtidos para o PVAc, o PVA/PVAc com estrutura casca-núcleo e um PVA comercial. Pela análise da figura, é possível observar que existe uma nítida diferença entre os difratogramas obtidos para os polímeros contendo PVA e para o difratograma do PVAc. Os difratogramas referentes às partículas de PVA/PVAc e de PVA comercial apresentam perfis bastante semelhantes, com um pico característico em $2\theta = 25^\circ$, indicando que a estrutura cristalina da superfície da partícula de PVA/PVAc é similar à estrutura cristalina da superfície do PVA comercial. É possível observar também que estes perfis são bastante diferentes daquele obtido para o PVAc, indicando que o procedimento de saponificação de fato altera a estrutura cristalina das partículas de PVAc. A Figura 4.1 mostra, portanto, que PVA é de fato formado durante a etapa de saponificação.

A formação de partículas de PVA/PVAc com estrutura casca-núcleo também pode ser observada pela análise dos espectros de RMN de ^1H de um PVA comercial, do PVA/PVAc e do PVAc, mostrados nas Figuras 4.2, 4.3 e 4.4, respectivamente. Assim como a análise de DRX, esta análise foi realizada qualitativamente apenas para mostrar que existem diferenças na estrutura dos polímeros. Comparando os espectros, é possível observar que o espectro do PVA/PVAc é muito semelhante ao do PVAc, enquanto que o espectro do PVA comercial apresenta picos diferentes daqueles obtidos para os outros polímeros. Isto mostra que a maior parte da partícula casca-núcleo é formada por PVAc, sendo que apenas a parte superficial é formada por PVA, como determinado pela análise de DRX. Conclui-se, assim, que as partículas de PVA/PVAc são formadas por uma fina camada de PVA sobre o núcleo estável de PVAc.

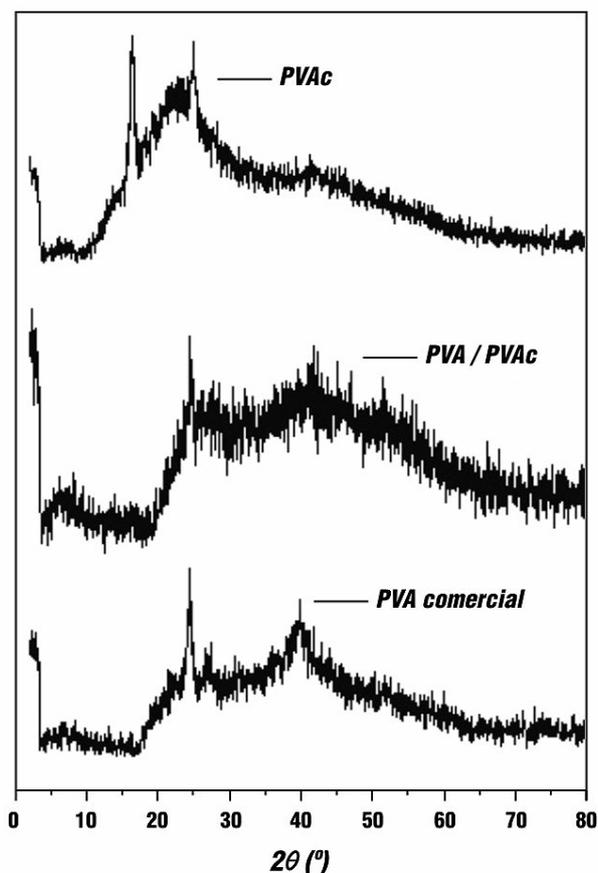


Figura 4.1: Difratograma das partículas de PVAc, PVA/PVAc e PVA comercial.

A análise de DSC foi realizada para determinar a Tg das partículas de PVA/PVAc e de PVAc. A hidrólise do PVAc afeta a Tg, deslocando as transições para temperaturas mais altas. As curvas ilustradas na Figura 4.5 mostram que o PVA/PVAc apresenta Tg igual a 40,5°C; ou seja, maior do que a Tg do PVAc (igual a 28,2°C), porém menor do que a Tg do PVA totalmente hidrolisado, confirmando que o material final contém cadeias parcialmente hidrolisadas de PVAc. De um modo geral, a Tg do PVA comercial varia entre 75-85°C, dependendo de sua estéreo-regularidade (SUNDARARAJAN, 1999). Com isto, pode-se dizer que as partículas de PVA/PVAc analisadas apresentam estrutura casca-núcleo com baixo grau de saponificação das partículas, como inferido de análise de RMN.

Existe uma relação entre o grau de saponificação e a Tg do polímero, como pode ser observado pela Equação de Fox (SUNDARARAJAN, 1999):

$$\frac{1}{Tg_{1,2}} = \frac{1-\alpha}{Tg_1} + \frac{\alpha}{Tg_2} \quad (4.1)$$

onde $T_{g1,2}$ é a temperatura de transição vítrea das partículas de PVA/PVAc, T_{g1} e T_{g2} são as temperaturas de transição vítrea teóricas das partículas de PVAc e de PVA, respectivamente, e α representa a fração mássica de PVA nas partículas casca-núcleo de PVA/PVAc (ou seja, o grau de saponificação das partículas). Na Equação de Fox, os valores das temperaturas devem ser expressos em escala absoluta. Essa equação permite estimar o grau de hidrólise a partir das medidas de DSC, como reportado por PEIXOTO *et al.* (2006).

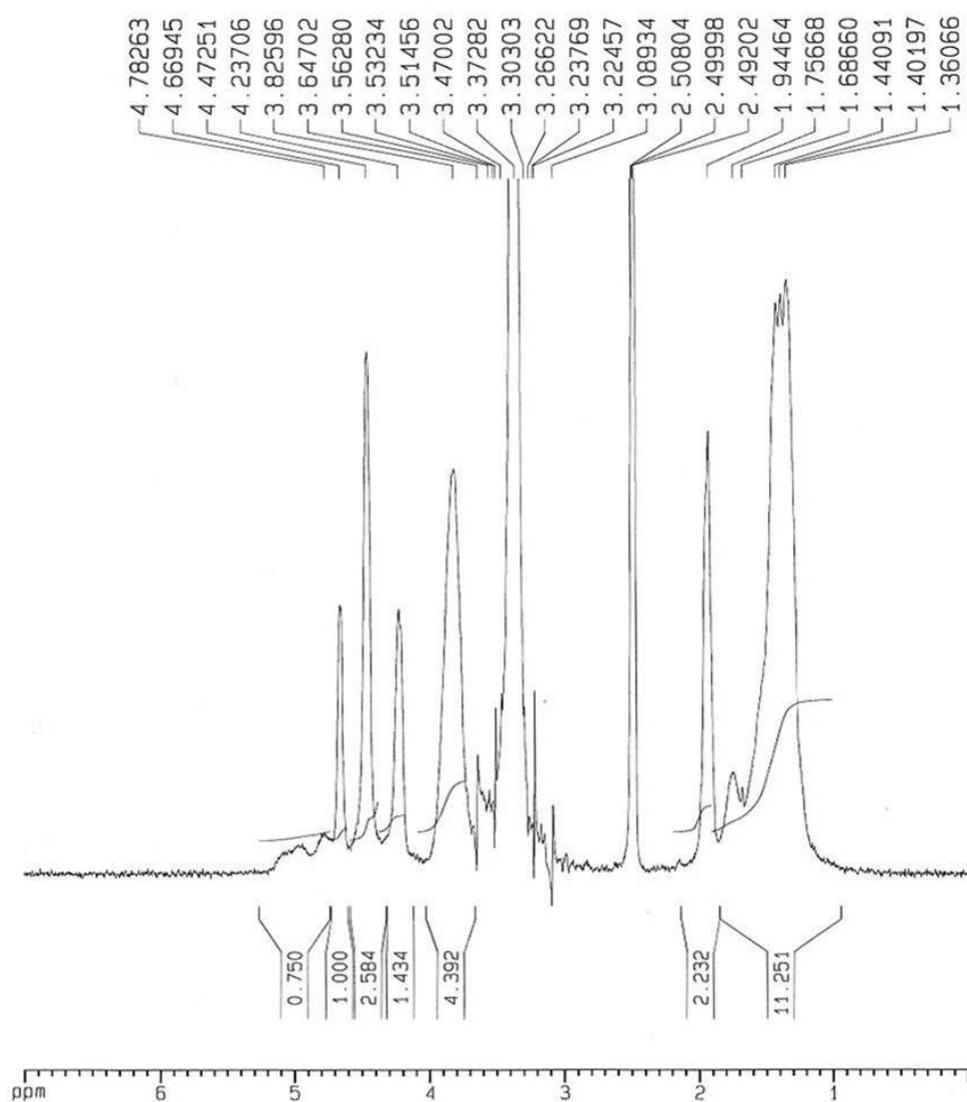


Figura 4.2: Espectro de RMN de ^1H de um PVA comercial.

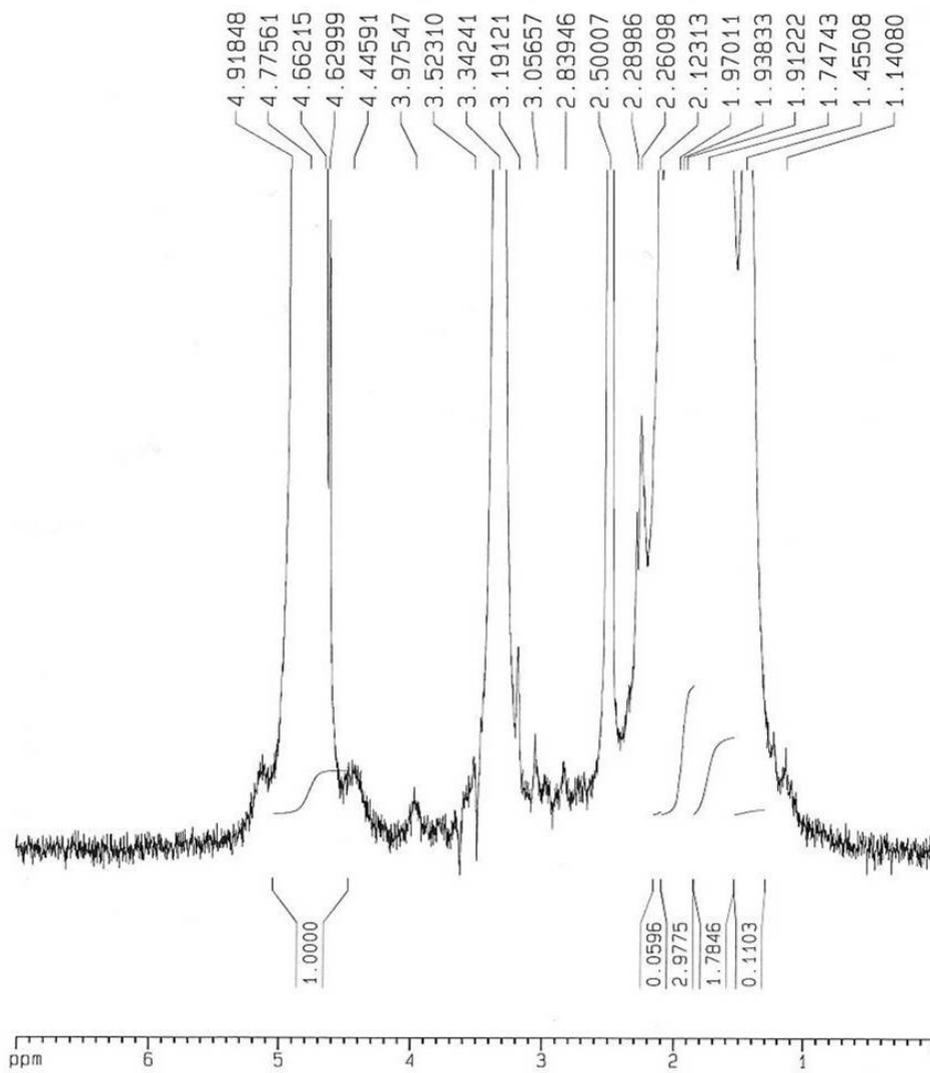


Figura 4.3: Espectro de RMN de ¹H do PVA/PVAc.

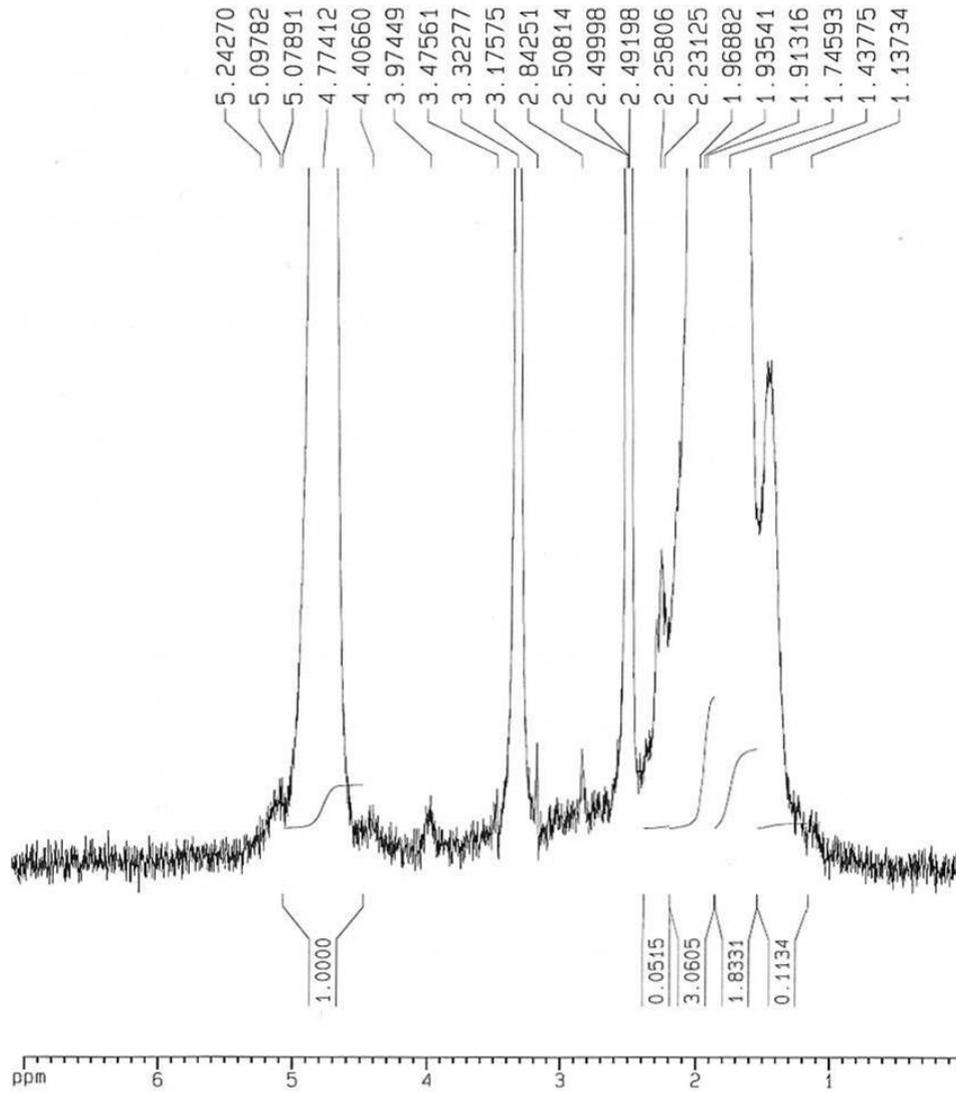


Figura 4.4: Espectro de RMN de ¹H do PVAc.

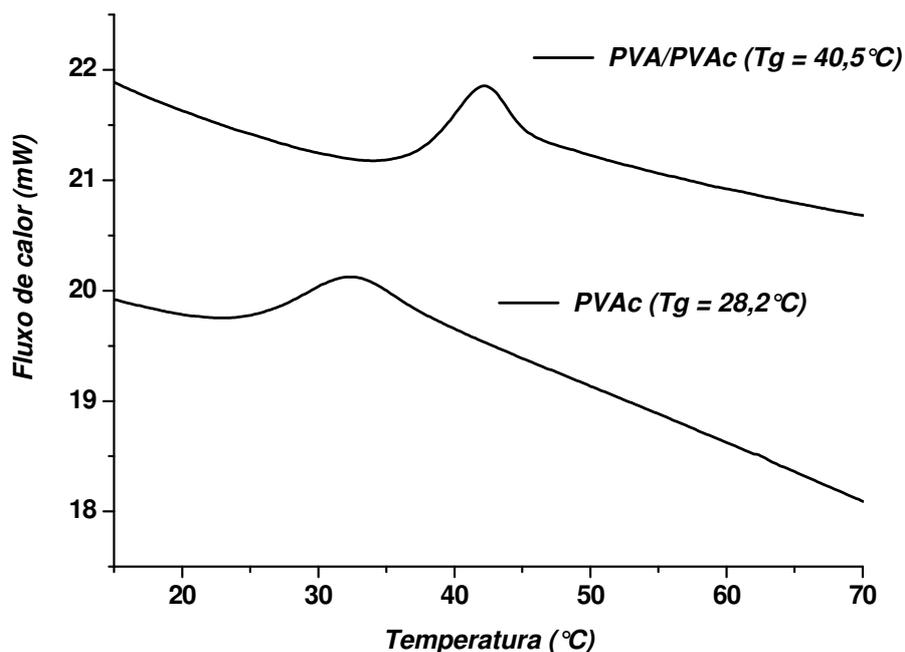


Figura 4.5: Curvas de DSC do PVA/PVAc e do PVAc.

O grau de saponificação da resina pode ser modificado de acordo com a manipulação das variáveis de processo como a concentração de NaOH, o tempo de saponificação e o tamanho das partículas de PVAc. Esse aspecto operacional não será abordado nesse trabalho.

4.2. Efeito do Solvente Sobre a Morfologia das Partículas

O solvente é adicionado ao meio reacional como inerte com o intuito de que permaneça no interior das partículas esféricas à medida que as mesmas são formadas durante a polimerização. Após o sistema ser submetido a uma diminuição de pressão (na etapa de expansão), o solvente é extraído da partícula, deixando espaços vazios e possivelmente formando poros, o que contribui com a redução de densidade.

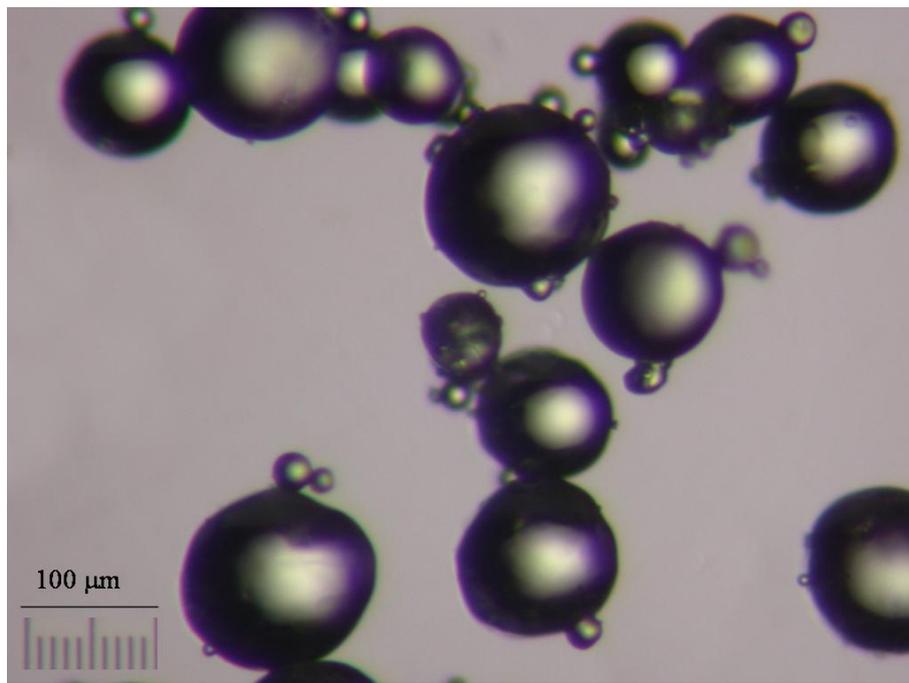
Vários solventes orgânicos podem ser testados, desde que sejam biocompatíveis e pelo menos parcialmente insolúveis na água. Os solventes usados neste trabalho (pentano, hexano, ciclohexano e heptano) foram escolhidos por apresentarem baixo custo, serem inertes na polimerização, insolúveis em água e apresentarem alta

volatilidade, mas outros solventes com estas mesmas características poderiam ter sido escolhidos para os fins desse trabalho.

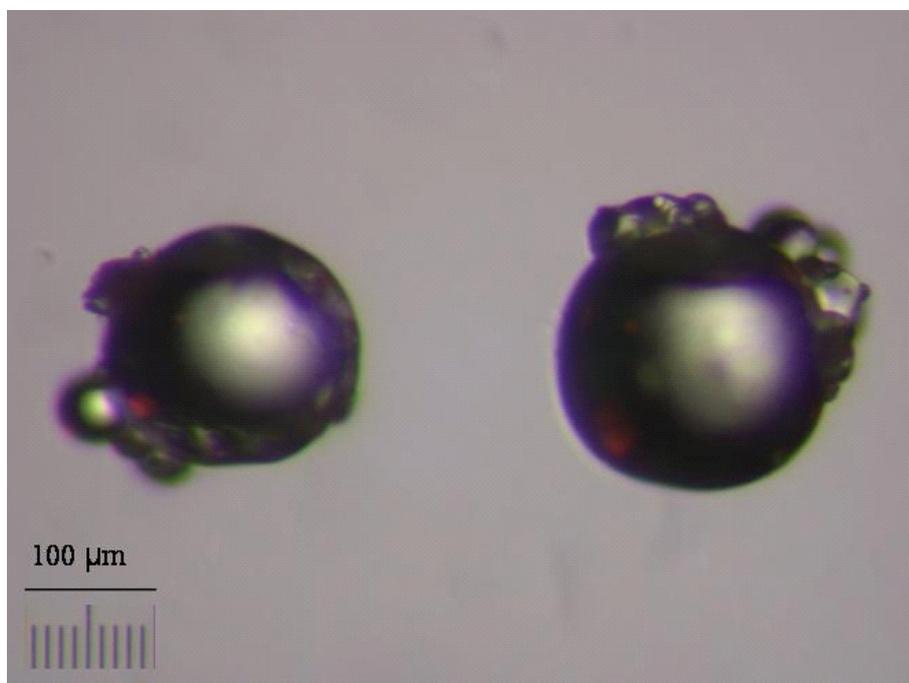
Durante a realização deste trabalho, muitas vezes a saponificação das partículas de PVAc não foi realizada, já que os efeitos da adição de solvente e da expansão investigados ao longo do estudo ocorrem durante a polimerização, sendo suficiente a realização desta reação para a análise das modificações ocorridas nas partículas. Contudo, o manuseio das partículas de PVAc foi mais difícil do que das partículas de PVA/PVAc, pois as partículas de PVAc apresentam maior tendência à aglomeração, devido ao baixo valor da Tg. As partículas de PVA/PVAc produzidas pela reação de saponificação em uma única etapa se mostraram menos aglomeradas mesmo quando comparadas a partículas similares de PVA/PVAc produzidas em duas etapas. Isto ocorre porque, no processo em duas etapas, a aglomeração das partículas de PVAc já pode ser observada no momento em que o polímero é filtrado, antes que este retorne ao reator para a hidrólise. Conseqüentemente, as partículas de PVA/PVAc obtidas a partir destas partículas de PVAc apresentam aglomerados formados durante a etapa de filtração.

As Figuras 4.6 a 4.9 mostram as partículas de PVAc e de PVA/PVAc obtidas com a adição de diferentes solventes em diferentes teores no sistema de reação a pressão atmosférica. Comparando-se a micrografia do PVAc, ilustrada na Figura 4.6 A, com a micrografia do PVA/PVAc, ilustrada na Figura 4.6 B, é possível observar que a morfologia esférica e regular das partículas não é alterada pela etapa de saponificação. O processo comercial padrão gera partículas com morfologia irregular, devido à precipitação do PVA na solução alcoólica cáustica já que o PVA é insolúvel no metanol, como discutido na Seção 2.3. Comparando-se a micrografia do PVA/PVAc produzido sem solvente, ilustrada na Figura 4.6 B, com as micrografias do PVA/PVAc obtidos com a adição de diferentes solventes, nos teores de 10% e 20%, ilustradas nas Figuras 4.7, 4.8 e 4.9, também é possível observar que a morfologia esférica das partículas não é alterada pela adição de solvente na polimerização. Isto representa um resultado importante, já que a morfologia esférica é uma característica imprescindível para um agente embólico, sendo este um dos principais fatores que permitem a oclusão completa dos vasos embolizados.

Alguns efeitos da adição de solvente ao meio reacional podem ser observados de forma mais ou menos intensa, dependendo do tipo de solvente e do teor utilizado, através da análise de microscopia óptica da superfície das partículas de PVA/PVAc ilustradas nas Figuras 4.7, 4.8 e 4.9.



(A)



(B)

Figura 4.6: Micrografia do (A) PVAc e do (B) PVA/PVAc produzidos na ausência de solvente.

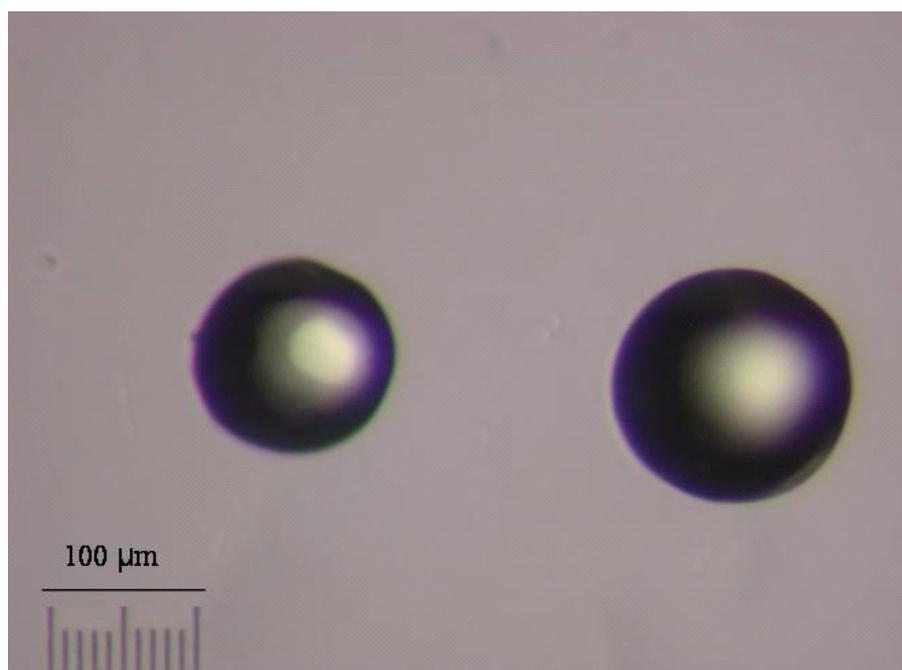
A adição de pentano ao meio reacional não parece ter alterado a superfície das partículas, como é mostrado nas Figuras 4.7 A e B. A superfície das partículas é similar à das partículas em que não houve adição de solvente no meio reacional, observado na Figura 4.6. Isto se deve ao fato de ter ocorrido a volatilização de praticamente todo o pentano logo no início da reação. Isso ocorre porque o pentano apresenta ponto de ebulição baixo e muito inferior à temperatura da polimerização. Isso também mostra que a transferência de massa é muito mais rápida que a reação, não sendo possível manter o solvente no meio reacional na ausência de restrição termodinâmica.

Diferenças mais significativas aparecem nas partículas obtidas em meio em que foi adicionado ciclohexano no teor de 20%. Conforme é mostrado na Figura 4.8 B, a superfície da partícula apresenta alguma rugosidade, comprovando que a adição do solvente foi capaz de promover algum efeito sobre a estrutura superficial da partícula. Quando o teor de ciclohexano no meio é igual a 10%, o efeito sobre a superfície da partícula é imperceptível, como ilustrado na Figura 4.8 A.

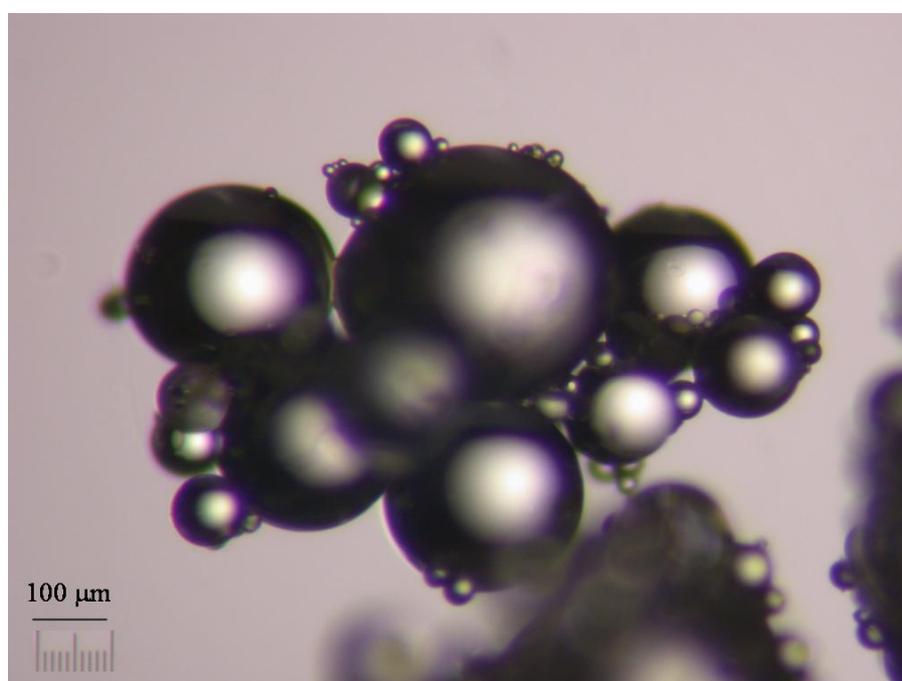
Efeitos mais marcantes ocorrem quando é feita a adição de heptano ao meio reacional, já que uma maior quantidade do solvente permanece no meio reacional durante toda a polimerização, uma vez que o heptano é menos volátil que o pentano e o ciclohexano. Nas Figuras 4.9 A e B é possível observar a presença de rugosidade intensa sobre toda a superfície das partículas para ambos os teores testados, embora a maior intensidade seja observada para o teor de 20%.

Como na unidade de polimerização a pressão atmosférica, efeitos significativos foram observados apenas quando solvente era adicionado ao meio no teor de 20%, na unidade de reação pressurizada o efeito da presença de solventes foi testado somente neste teor. Conforme é possível observar nas Figuras 4.10 A e 4.10 D, assim como para as partículas obtidas na unidade de reação a pressão atmosférica, a reação de saponificação do PVAc não modifica a morfologia das partículas, que permaneceram esféricas. A adição de solvente na polimerização também não altera significativamente a morfologia esférica das partículas, como pode ser visto ao se comparar a Figura 4.10 A com as Figuras 4.10 B e C.

A Figura 4.10 B mostra que a adição de pentano quase não modificou as partículas que, de um modo geral, permaneceram com a superfície lisa. Novamente, o pentano é volatilizado no início da reação e praticamente não influencia o andamento da polimerização. Isso influencia a pressão de operação, que atinge valores próximos de 2,70 bar (manométrico).

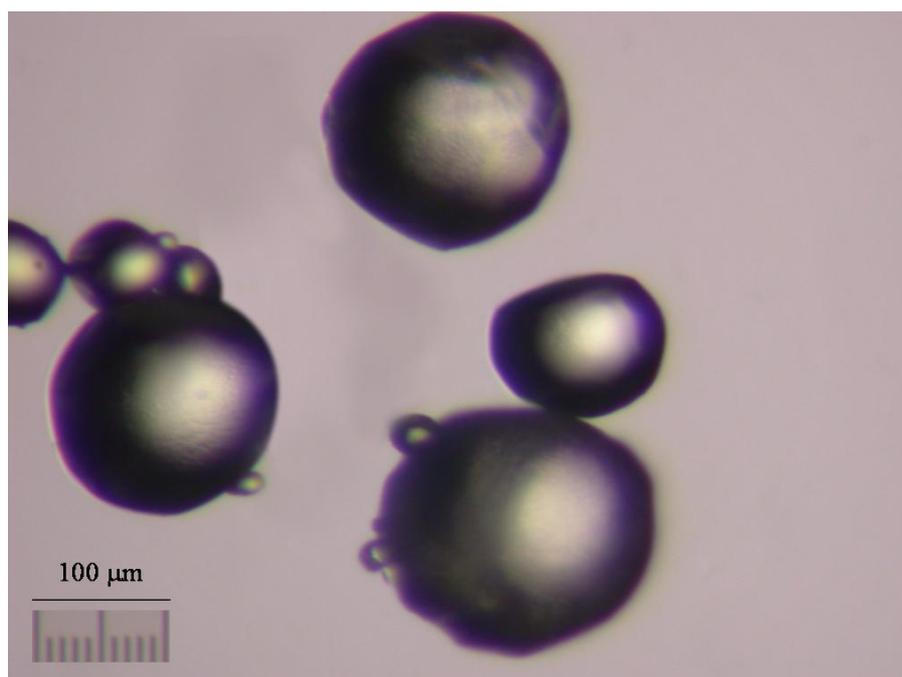


(A)

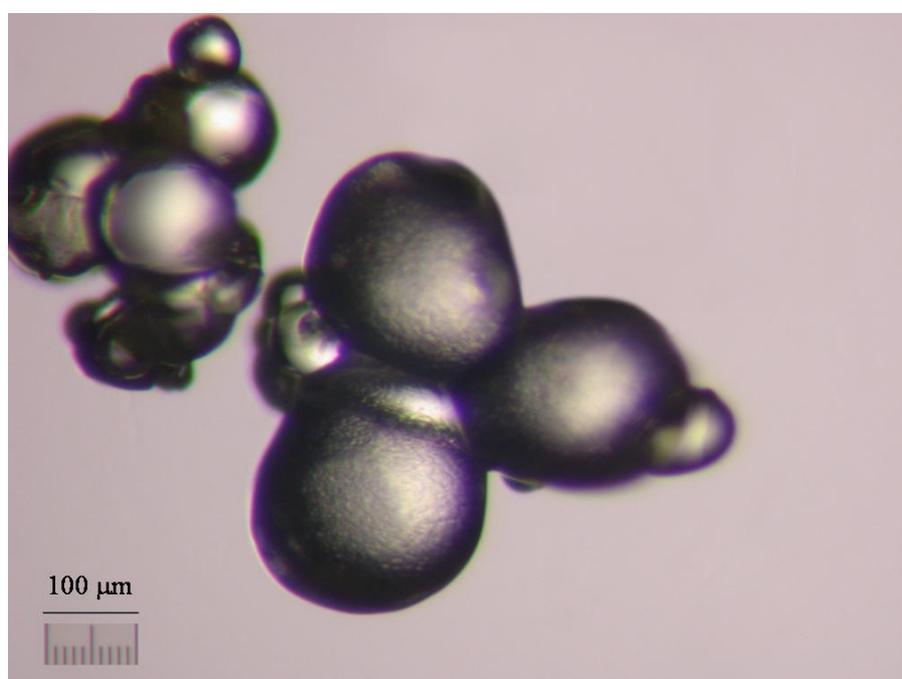


(B)

Figura 4.7: Micrografias do PVA/PVAc obtido com teores de (A) 10% e de (B) 20% de pentano na fase orgânica.

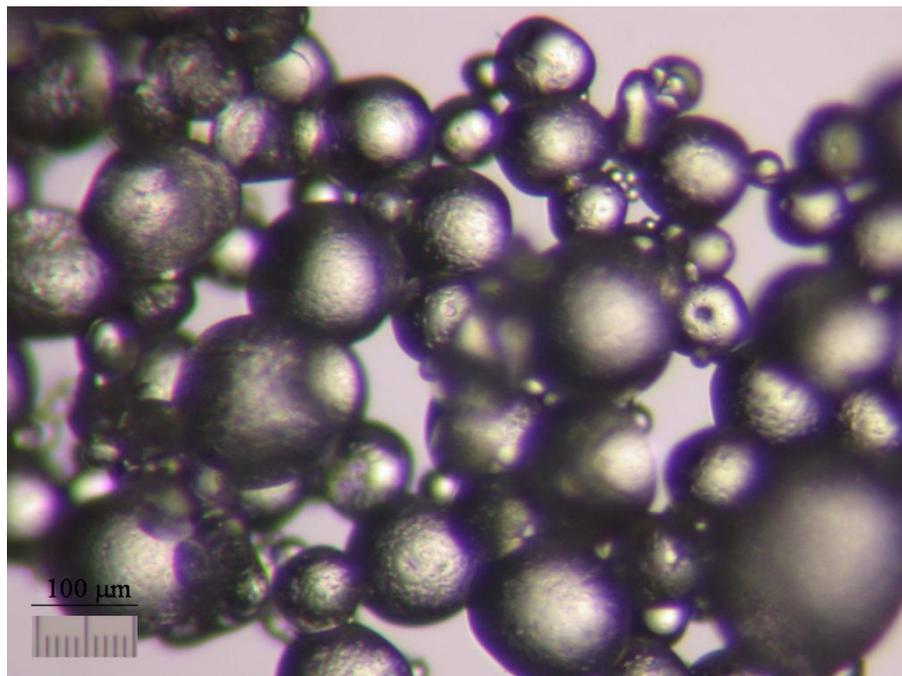


(A)

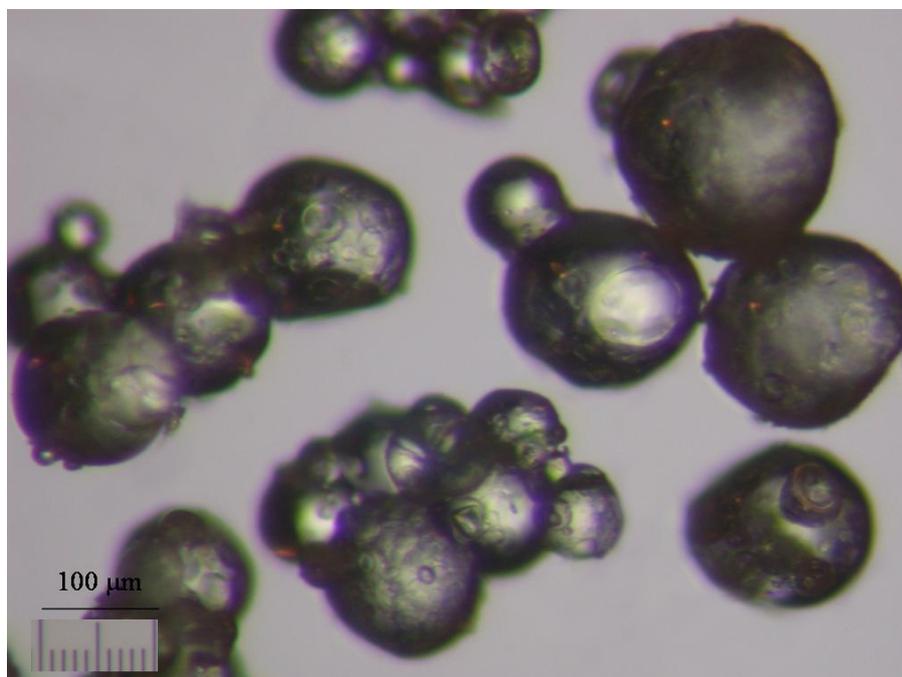


(B)

Figura 4.8: Micrografias do PVA/PVAc obtido com teores de (A) 10% e de (B) 20% de ciclohexano na fase orgânica.



(A)

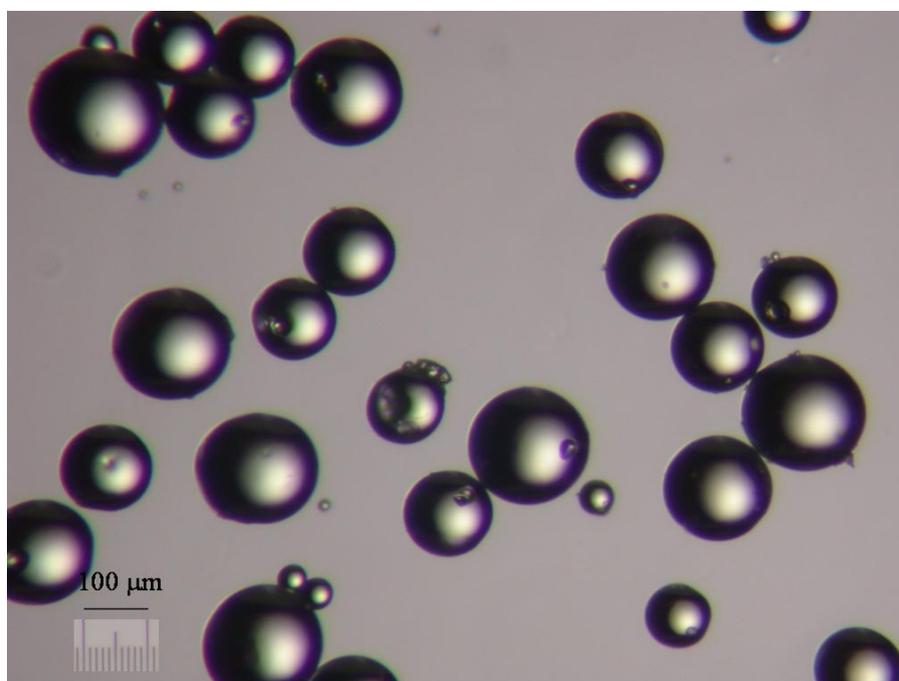


(B)

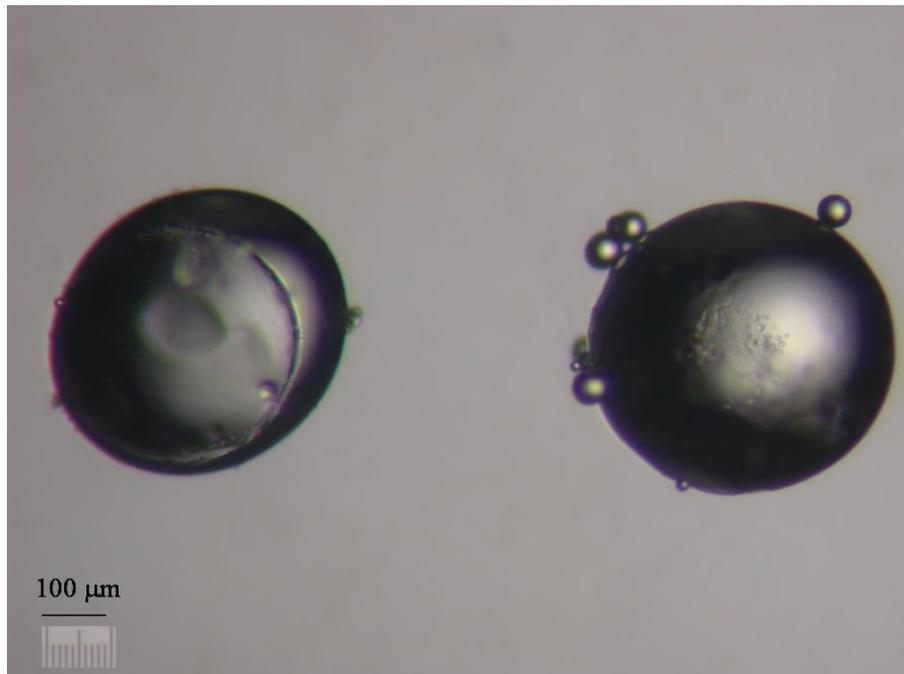
Figura 4.9: Micrografias do PVA/PVAc obtido com teores de (A) 10% e de (B) 20% de heptano na fase orgânica.

A adição de hexano exerce maior efeito sobre a morfologia da superfície das partículas, sendo este o solvente mais adequado para uso nas polimerizações realizadas no sistema pressurizado. De acordo com as Figuras 4.10 C e D, é possível perceber que as partículas apresentaram rugosidade intensa por toda a superfície. Nesse caso, a pressão no reator atinge valores próximos de 1,50 bar (manométrico). Quando heptano é adicionado ao meio, as pressões atingidas são muito baixas e próximas de 0,40 bar (manométrico), o que não permite a realização da etapa de expansão do meio reacional nas temperaturas usuais de reação.

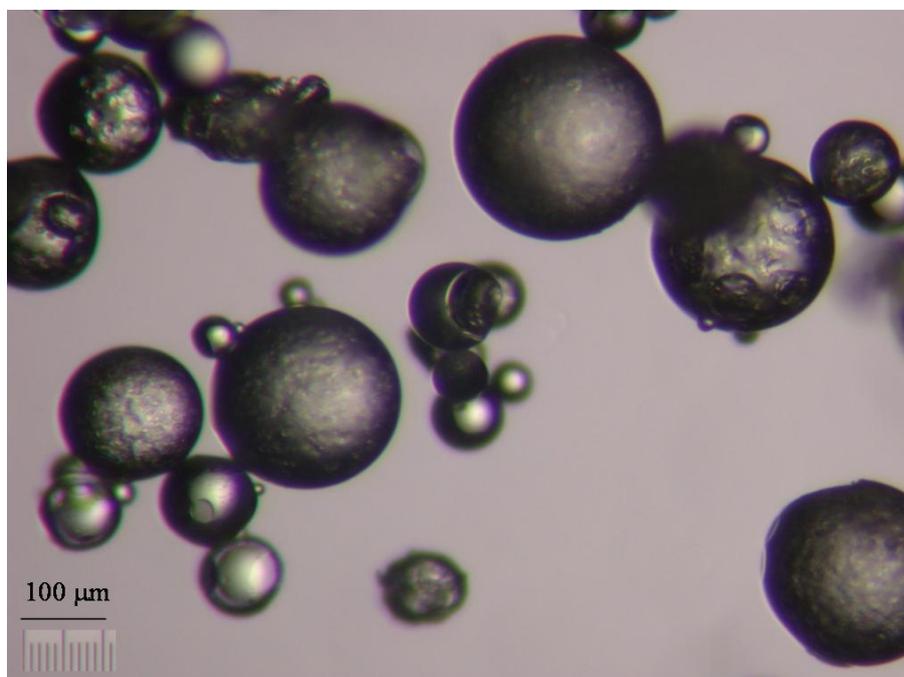
Os resultados da microscopia óptica mostram que a adição de solvente nas polimerizações realizadas na unidade de reação a pressão atmosférica e na unidade de reação pressurizada pode acarretar modificações significativas da estrutura superficial das partículas. Porém, não foi possível determinar se houve formação efetiva de poros. Por isso, as partículas foram observadas no microscópio eletrônico de varredura, visando à obtenção de imagens ampliadas da superfície polimérica, numa tentativa de determinar a extensão e tamanho dos poros.



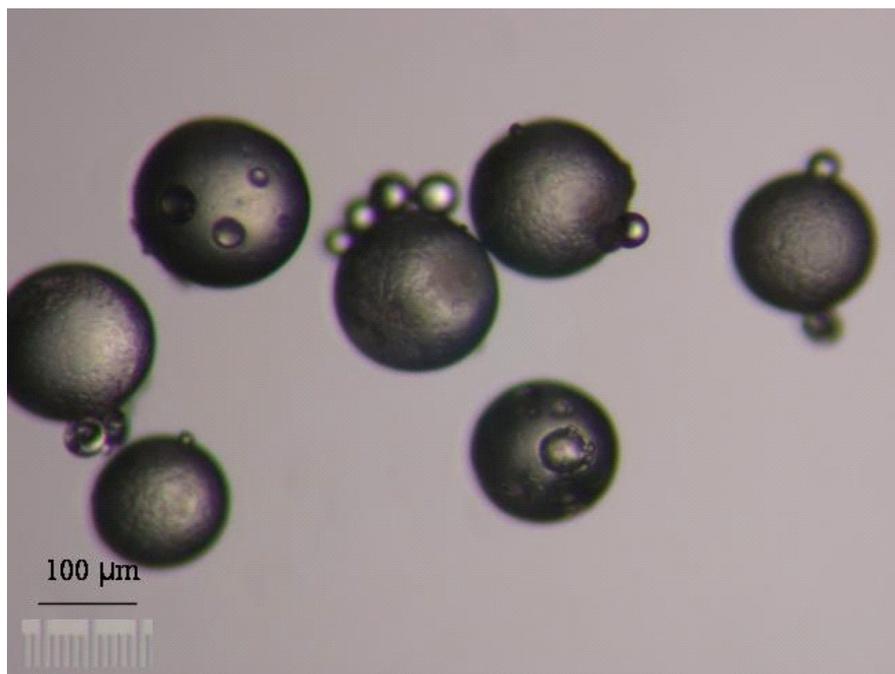
(A)



(B)



(C)

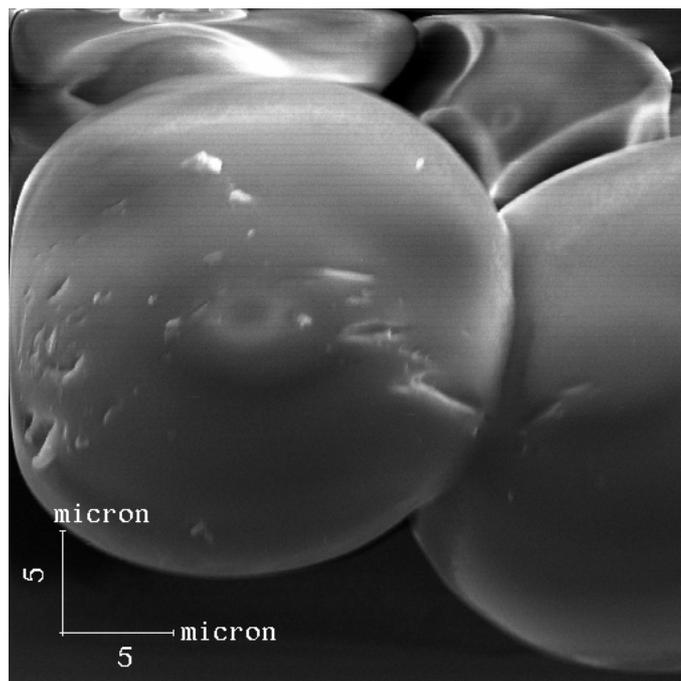


(D)

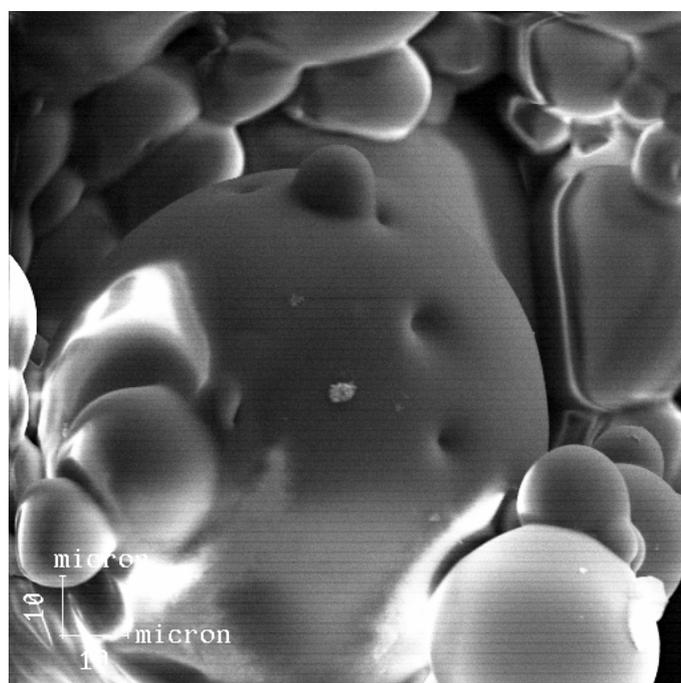
Figura 4.10: Micrografias do PVAc obtido (A) sem solvente, (B) com adição de 20% de pentano, (C) com adição de 20% de hexano e (D) do PVA/PVAc obtido com adição de 20% de hexano ao meio reacional.

Diferentemente do que está apresentado nas Figuras 4.10 C e D, onde é possível observar superfícies bastante rugosas, as micrografias feitas no microscópio eletrônico com amostras das partículas de PVAc obtidas com a adição de 20% de pentano, observada na Figura 4.11 A, e de 20% de hexano, observada na Figura 4.11 B, no sistema de reação pressurizado mostram a presença de apenas alguns poucos poros e pouca rugosidade sobre a superfície das partículas, sendo o restante da superfície essencialmente liso.

Como foi mostrado pela microscopia óptica, sabe-se que o solvente foi capaz de causar alterações morfológicas nas partículas. Porém, a rugosidade e os poros formados parecem ser tão superficiais, que a etapa de metalização da partícula com uma camada de ouro recobre e impede a visualização da estrutura pelo microscópio eletrônico. Por isso, a microscopia eletrônica foi descartada como técnica apropriada de caracterização das partículas obtidas.



(A)



(B)

Figura 4.11: Micrografias do PVAc obtido com a adição de (A) 20% de pentano e (B) 20% de hexano ao meio reacional, feitas no microscópio eletrônico.

Uma tentativa de determinar quantitativamente a porosidade da resina polimerizada na presença de solvente foi realizada através da análise de área específica (BET). As amostras que poderiam apresentar maiores áreas específicas foram analisadas, como sugerido pelas micrografias. Porém, esta técnica também não se mostrou apropriada pelos motivos descritos a seguir.

Inicialmente, houve uma certa dificuldade de encontrar uma temperatura adequada para a secagem da resina na etapa de pré-tratamento, pois algumas vezes ocorreu a fusão das partículas, quando estas foram submetidas a temperaturas elevadas. Algumas amostras foram perdidas por degradação térmica durante o aquecimento, o que dificultou a manutenção do vácuo exigido nesta etapa.

No decorrer da análise, já era esperado que o material apresentasse baixa área específica, pois as partículas ficaram muitas horas sendo analisadas, até que fosse possível obter resultados como os apresentados na Tabela 4.1. O longo tempo de análise se deve ao fato do material ter baixa área específica, enquanto materiais com grandes áreas específicas podem ser analisados em poucas horas. As áreas específicas mostradas na Tabela 4.1 são compatíveis com as reportadas na literatura (MACHADO, 2000), na faixa de 0,01 a 0,05 m²/g. Esses resultados podem indicar a ausência de estrutura porosa no meio ou a dimensão molecular dos espaços vazios formados. De qualquer forma, os resultados mostram que, esta técnica é inadequada para a análise deste tipo de material e que não foi possível obter informação conclusiva a respeito do efeito do solvente sobre a estrutura final da partícula do polímero.

Tabela 4.1: Valores para a área específica dos polímeros.

Polímero	Solvente	Teor (%)	Sistema	Área Específica (m²/g)
PVA/PVAc	pentano	20	pressão atmosférica	-
PVA/PVAc	heptano	20	pressão atmosférica	0,0189
PVAc	hexano	20	pressurizado	0,0074

- não foi possível determinar o valor

4.3. Efeito do Solvente Sobre as Propriedades Moleculares das Partículas

Os resultados obtidos até aqui mostram que a adição de solvente ao meio reacional é capaz de causar modificações na morfologia de superfície das partículas. Contudo, também é importante determinar se mudanças significativas ocorrem na estrutura molecular do polímero, já que mudanças indesejadas podem prejudicar posteriormente sua aplicação como agente embólico.

As Tabelas 4.2 e 4.3 apresentam os valores obtidos para o M_w e o índice de polidispersão (IP) das partículas de PVA/PVAc obtidas com a adição dos diferentes solventes no sistema de reação a pressão atmosférica e das partículas de PVAc obtidas no sistema de reação pressurizado. O IP pode ser obtido pela razão M_w/M_n , sendo tanto maior quanto mais heterogêneos forem os tamanhos das cadeias poliméricas.

É possível observar na Tabela 4.2 que a adição de maiores teores de solvente ao meio reacional causa a diminuição da massa molar e do IP do polímero final. Isso ocorre porque, nestas polimerizações, parte da carga orgânica, constituída principalmente por monômero, foi substituída por solvente. Quanto maior o teor de solvente adicionado, menor é a razão monômero/iniciador. Desta forma, são formadas cadeias de menor massa molar. Além disso, a presença do solvente reduz a importância da transferência para o polímero e reduz o impacto do efeito gel sobre o andamento da reação. Ambos os efeitos contribuem com a redução de massa molar e com a produção de material mais homogêneo. Os diferentes efeitos observados para os diferentes solventes em relação à diminuição de M_w e IP aparentemente estão relacionados à volatilidade dos solventes. Como o sistema é aberto, o solvente que apresenta menor volatilidade permanece no sistema. Com isso, a razão monômero/iniciador é menor e conseqüentemente a massa molar média é reduzida. É interessante ressaltar que o IP resultante do uso de 20 % de pentano parece ser um pouco maior do que o IP resultante do uso de 10 % de pentano. Porém, esta diferença não é estatisticamente significativa na análise dos resultados. Os diferentes valores de M_w podem ser observados pelas curvas de distribuição de massa molar, que apresentam o mesmo perfil para os diferentes polímeros, ilustradas na Figura 4.12.

Tabela 4.2: Mw e IP do PVA/PVAc produzido no sistema de reação a pressão atmosférica.

Solvente	Teor (%)	Mw (Da)	IP
nenhum	-	129.300	2,44
pentano	10	126.100	2,28
pentano	20	111.000	2,78
ciclohexano	10	131.600	2,45
ciclohexano	20	84.500	2,24
heptano	10	97.900	2,47
heptano	20	82.500	2,15

- não pertinente

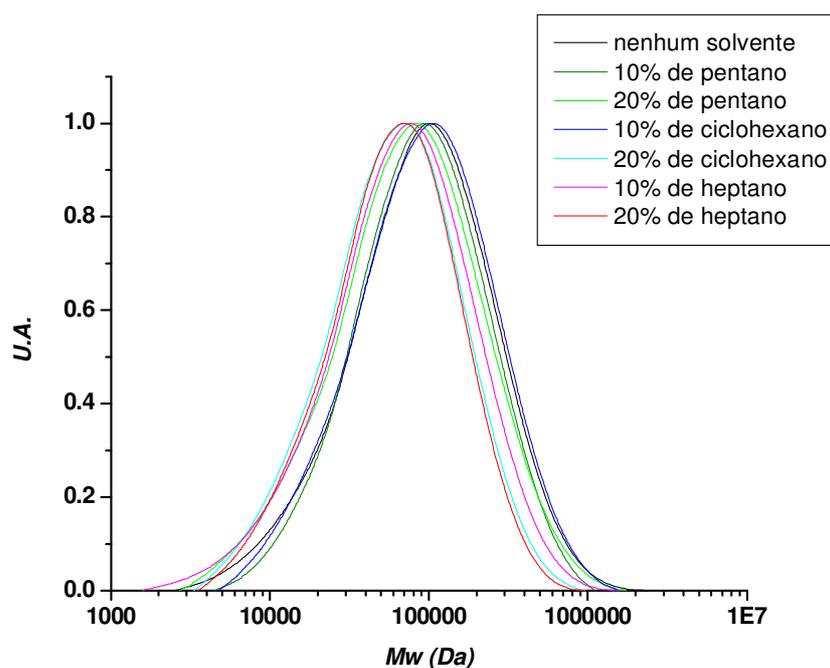


Figura 4.12: Curvas de distribuição de massa molar do PVA/PVAc produzido no sistema de reação a pressão atmosférica.

Os valores obtidos para Mw e IP das partículas de PVA/PVAc mostrados na Tabela 4.3 apresentam o mesmo comportamento geral já discutido para as partículas de

PVA/PVAc obtidas na unidade de reação a pressão atmosférica. No sistema pressurizado, os polímeros obtidos com a adição de solvente também apresentam menores valores de Mw e IP do que o polímero obtido na ausência de solvente. Porém, como no sistema pressurizado não existe perda significativa de solvente, os valores para Mw e IP obtidos para os diferentes solventes são praticamente o mesmo, ou seja, não são estatisticamente diferentes. As curvas de distribuição de massa molar para o PVAc obtido no sistema pressurizado podem ser observadas na Figura 4.13.

Tabela 4.3: Mw e IP do PVAc produzido no sistema de reação pressurizado.

Solvente	Teor (%)	Mw (Da)	IP
nenhum	-	194.800	4,12
pentano	20	101.200	2,74
hexano	20	107.200	2,66

- não pertinente

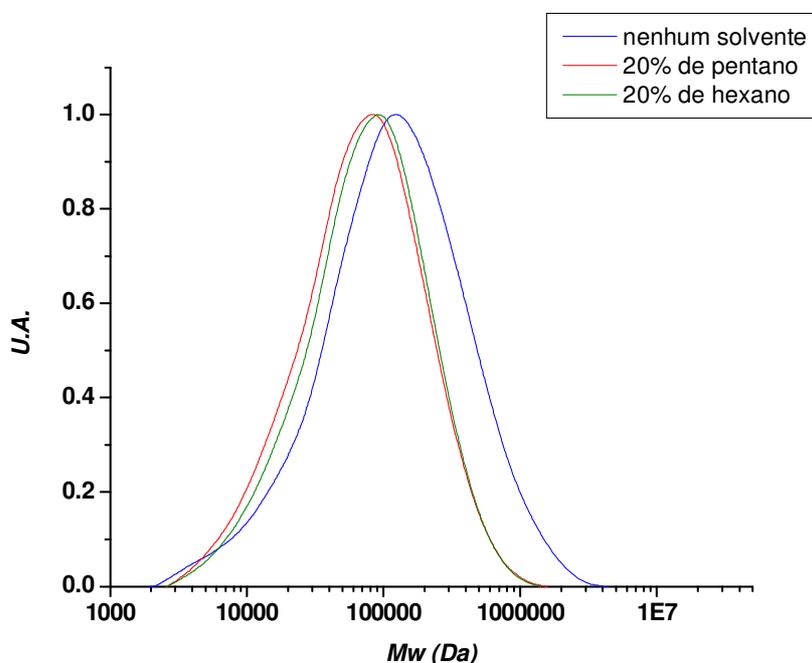


Figura 4.12: Curvas de distribuição de massa molar do PVAc produzido no sistema de reação pressurizado.

A análise de GPC mostra que a adição de solvente causa mudanças nas distribuições de massas molares das cadeias poliméricas, resultantes da modificação das concentrações de monômero. No entanto, estas mudanças não são expressivas para as propriedades finais do polímero e podem ser facilmente compensadas pelo uso de menor quantidade de iniciador, já que a redução nos valores de Mw e IP é pequena. Portanto, a adição de solventes no meio reacional não parece prejudicar as propriedades moleculares finais do material produzido.

Para comprovar as afirmações feitas anteriormente, a Tabela 4.4 mostra que a Tg das partículas de PVA/PVAc praticamente não é alterada pela adição de qualquer um dos solventes ao meio reacional. Todos os valores encontram-se próximos de 40°C, comprovando que a resina possui cadeias parcialmente hidrolisadas de PVAc e desempenho térmico similar em todas as condições.

A análise dos resultados apresentados nesse capítulo revelou que o uso de solventes no processo não altera as propriedades térmicas (Tg) e macromoleculares (Mw e IP) da resina de forma marcante, mostrando que a aplicação final das partículas esféricas de PVA/PVAc como agente embólico não deve ser comprometida por estas mudanças. Os resultados também revelam que as eventuais modificações morfológicas das partículas, como observado nos ensaios de microscopia óptica, não podem ser detectados quantitativamente por ensaios de MEV nem de BET.

Tabela 4.4: Valores de Tg para o PVA/PVAc produzido na unidade de reação a pressão atmosférica.

Solvente	Teor (%)	Tg (°C)
nenhum	-	39,7
pentano	10	40,5
pentano	20	39,0
ciclohexano	10	39,7
ciclohexano	20	37,5
heptano	10	39,3
heptano	20	39,7

- não pertinente

Capítulo 5

Análise Sistemática - Efeitos da Expansão

Nesta etapa, foram realizados testes de expansão das partículas modificadas com solvente e das partículas obtidas sem solvente, para verificar eventuais variações de densidade. As densidades dos polímeros obtidos após a expansão foram caracterizadas, na tentativa de gerar medidas quantitativas da variação de densidade e das modificações morfológicas resultantes desta etapa do processo.

5.1. Efeito da Expansão Sobre a Porosidade das Partículas

A etapa de expansão foi realizada, visando à redução da densidade da resina pela formação de poros, à medida que o solvente fosse extraído e deixasse espaços vazios no interior partícula. Como descrito anteriormente, nas polimerizações realizadas na unidade de reação pressurizada, a expansão foi realizada abrindo-se a válvula do reator, para diminuição da pressão do sistema e conseqüente equiparação com a pressão atmosférica. A expansão dos polímeros obtidos na unidade de polimerização a pressão atmosférica foi realizada em um sistema independente e sob vácuo.

Para que sejam observados efeitos significativos sobre a porosidade, é interessante que o solvente seja eliminado da partícula de forma rápida. Para isso, é necessário que a diferença de pressão no sistema seja grande. Assim, nas polimerizações realizadas na unidade pressurizada, a temperatura de reação foi mantida em valores mais elevados do que no sistema de reação a pressão atmosférica, com o objetivo de aumentar a pressão do sistema.

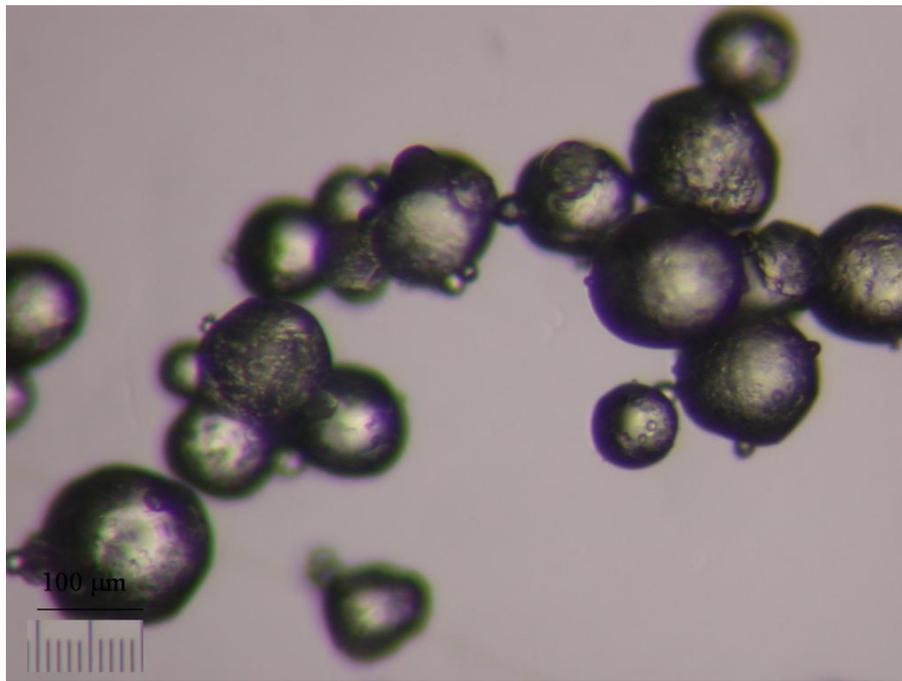
Na polimerização sem adição de solvente realizada na unidade pressurizada, a pressão se manteve estável e ao redor de 0,50 bar (manométrico) durante a maior parte do tempo. No caso da polimerização conduzida na presença de pentano, a volatilização parcial devida à alta pressão de vapor do solvente manteve a pressão do sistema ao redor de 2,70 bar (manométrico). De um modo geral, nas reações conduzidas na presença de hexano, a pressão do sistema se manteve ao redor de 1,50 bar

(manométrico), enquanto na reação conduzida na presença de heptano, a pressão do sistema se manteve sempre muito baixa e próximo de zero. Conseqüentemente, a expansão com heptano só é possível a temperaturas muito elevadas, o que não é conveniente porque o aumento de temperatura promove a reticulação do PVAc.

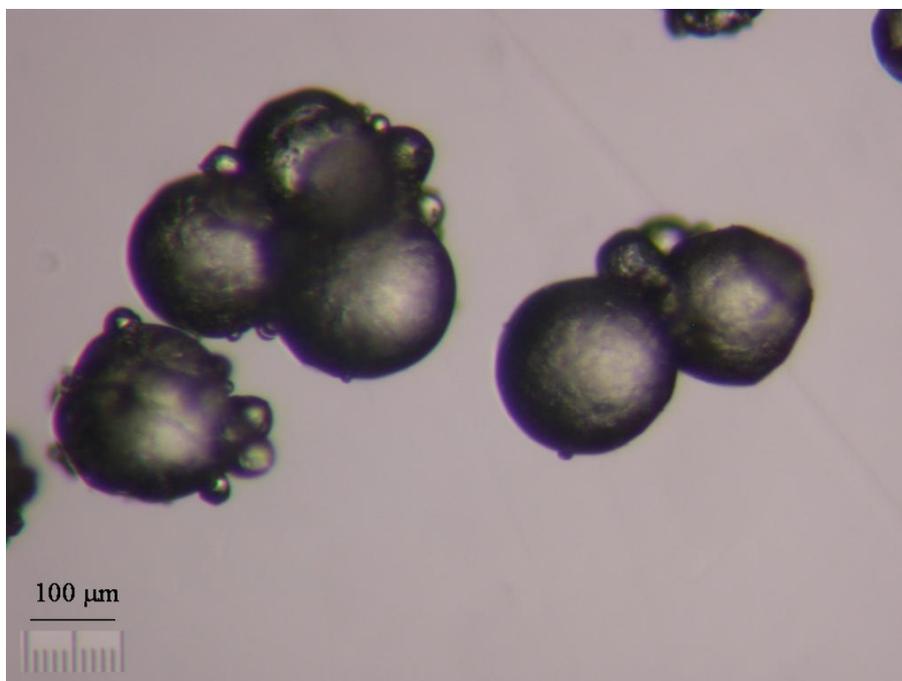
A Figura 5.1 ilustra a morfologia das partículas de PVAc e de PVA/PVAc expandidas no sistema de expansão a vácuo. A Figura 5.2 ilustra a morfologia das partículas de PVAc expandidas no sistema de reação pressurizado. As partículas expandidas apresentam o mesmo aspecto rugoso observado antes da expansão, tornando-se assim difícil determinar visualmente se esta etapa do processo exerceu de fato algum efeito sobre a porosidade das partículas. Porém, pode-se dizer que não houve alterações no tamanho nem na morfologia superficial das partículas expandidas. Deste modo, para verificar e quantificar o efeito da expansão e da adição de solvente sobre a densidade da resina, foram realizadas análises de picnometria do material final.

Normalmente, água destilada é usada como solvente da análise picnométrica por ser atóxica e ter fácil disponibilidade. Assim, a picnometria foi inicialmente realizada com água destilada. As primeiras análises logo mostraram os efeitos marcantes da adição de solvente sobre as densidades das partículas. Os valores de densidade dos polímeros produzidos na ausência de solvente foram determinados; porém, não foi possível realizar a análise de picnometria do material produzido com adição de solvente ao meio reacional, pois parte das partículas não decantava, impedindo que fosse dada continuidade à análise. Como é possível observar na Figura 5.3, muitas partículas permaneciam na superfície, indicando que a resina apresentava densidade menor do que a densidade da água e que a adição de solvente era responsável por uma nítida mudança de densidade das partículas.

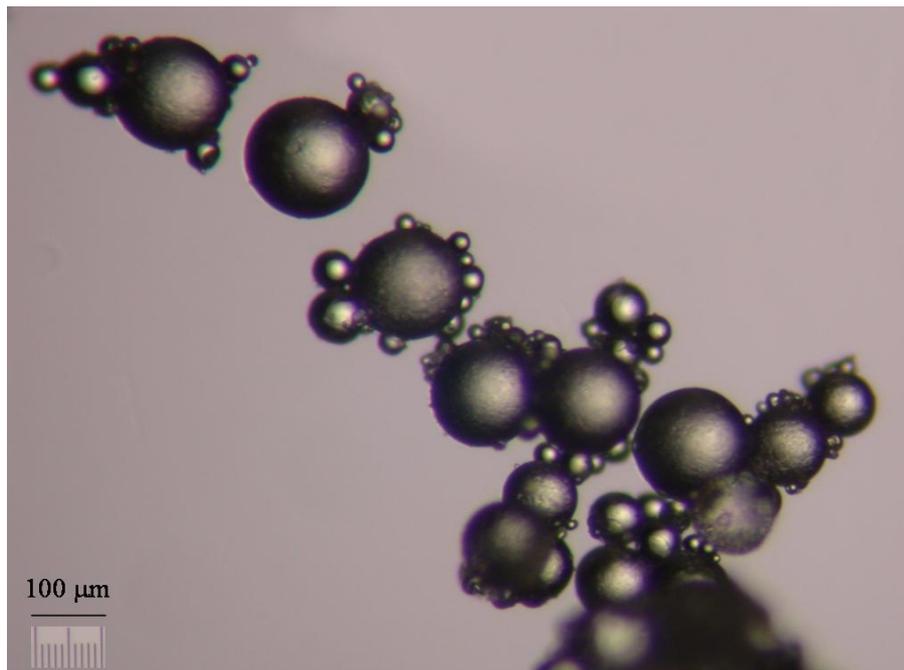
A fim de contornar o problema descrito acima, foi necessário escolher outro solvente, com densidade menor que a da água, para ser usado durante a análise picnométrica. O pentano foi testado; contudo, por ser muito volátil, seu nível no picnômetro diminuía muito rapidamente, gerando grandes variações de massa durante a pesagem. Em seguida, o ciclohexano foi testado como solvente picnométrico, não apresentando nenhum inconveniente e permitindo que a análise fosse realizada.



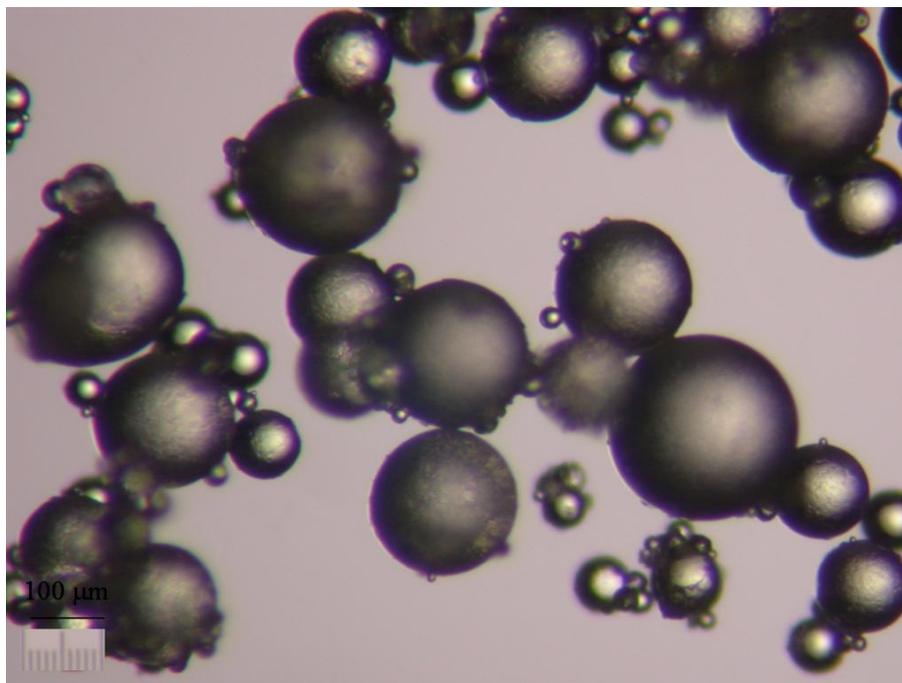
(A)



(B)

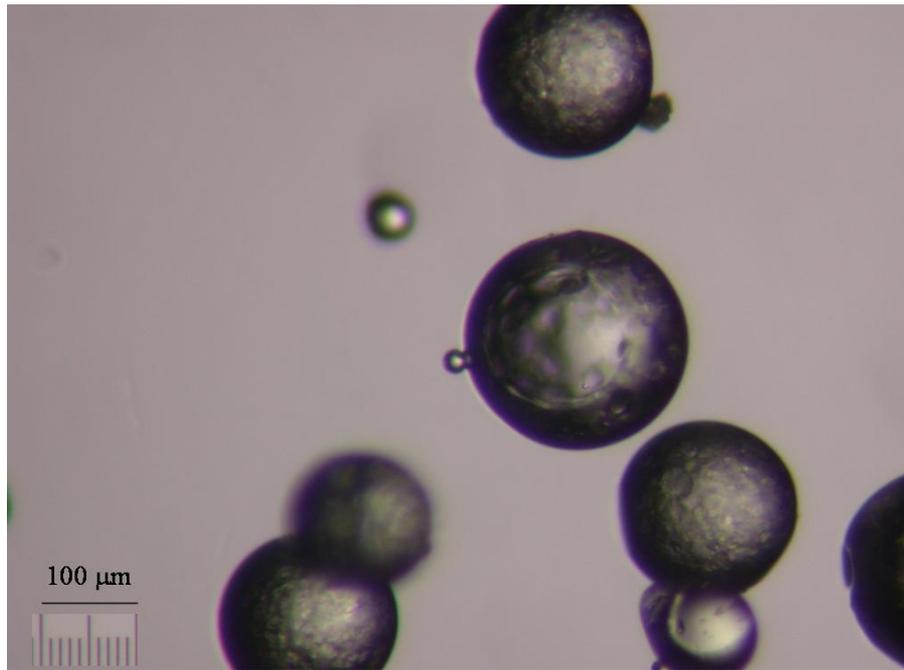


(C)

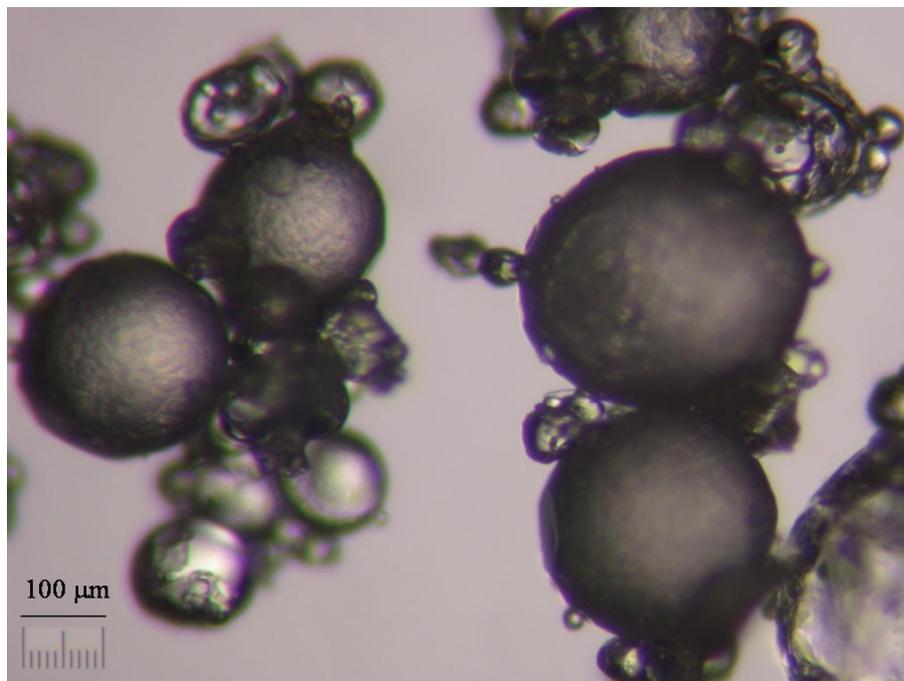


(D)

Figura 5.1: Micrografias do PVAc obtido (A) sem expansão e (B) com expansão e do PVA/PVAc obtido (C) sem expansão e (D) com expansão, no sistema de expansão a vácuo.



(A)



(B)

Figura 5.2: Micrografias do PVAc (A) retido e (B) purgado, obtido no sistema de reação pressurizado.



Figura 5.3: Fração de partículas na superfície durante a picnometria com água.

As densidades do PVAc expandido no sistema de reação pressurizado estão apresentadas na Tabela 5.1. O erro experimental apresentado com os valores obtidos para a densidade foram determinados a partir da realização de um estudo experimental sistemático de picnometria, conforme descrito no Apêndice A. A Tabela 5.1 mostra uma redução muito significativa da densidade do material expandido com hexano na unidade de reação pressurizada.

Tabela 5.1: Densidades do PVAc expandido no sistema pressurizado.

Polímero	Solvente	Fração	Densidade (g/cm ³)
PVAc	nenhum	retido	1,33 ± 0,03
PVAc	20% hexano	retido	1,09 ± 0,03
PVAc	20% hexano	purgado	1,10 ± 0,03

Como explicado na Seção 3.3.3.1, ao abrir a válvula de expansão para igualar a pressão do sistema à pressão atmosférica, parte do meio reacional era expelida pela mangueira de exaustão. Esta fração foi chamada de “purgado”, enquanto a fração que permaneceu no reator foi chamada de “retido”.

Na polimerização realizada na ausência de solvente, o VAc residual não foi capaz de manter a pressão do sistema em valores elevados porque era consumido ao longo da reação para formar o PVAc. Assim, ao abrir a válvula do reator, nenhuma expansão significativa pode ser observada.

As duas frações de PVAc expandidas com hexano apresentam densidades muito menores do que a do PVAc produzido na ausência de solvente, conforme mostra a Tabela 5.1. Logo, pode-se dizer que a adição de solvente e a posterior expansão do meio causam diminuição significativa da densidade da resina polimérica final, devido a retirada do solvente após ser aplicada uma redução de pressão.

A Tabela 5.2 apresenta os valores das densidades do PVAc e do PVA/PVAc obtidos na presença e na ausência de solvente, expandidas ou não no vaso de expansão a vácuo. As frações não expandidas dos polímeros foram apenas lavadas, filtradas a vácuo e colocadas na estufa a vácuo. Não foi considerada uma duração pré-determinada para o tempo de expansão, porque não se sabia a priori o efeito do tempo de expansão sobre as propriedades do sistema. À medida que as partículas secavam, foi possível perceber uma diminuição da temperatura na parede externa do vaso, com conseqüente condensação de vapores (uma vez que a evaporação do solvente é um processo endotérmico). Um banho de aquecimento foi então colocado externamente ao vaso de expansão, para acelerar o processo de secagem e permitir a análise de sua influência sobre a expansão.

De acordo com a Tabela 5.2, é possível verificar que as frações obtidas sem solvente e expandidas, tanto para o PVAc quanto para o PVA/PVAc, apresentam densidades maiores que as frações não expandidas. Isto ocorre porque a remoção do monômero residual é lenta. Por isso, ao ser feito vácuo no sistema, as cadeias poliméricas se acomodam ao mesmo tempo que ocorre a lenta extração do monômero residual, que antes inchava o material, levando à diminuição do volume das partículas. Como a densidade do polímero é maior que a densidade do monômero, a densidade da resina aumenta. A princípio, esse efeito é indesejado.

Em relação à adição do solvente ao meio reacional, é possível observar que o PVAc obtido na presença de heptano apresenta menor densidade do que o PVAc obtido

na ausência de solvente. Efeito similar ocorre para o PVA/PVAc, indicando redução de densidade antes e depois da expansão. Nesse caso, a presença de grande quantidade de solvente não permite o empacotamento tão eficiente das cadeias durante a evaporação.

Tabela 5.2: Densidades do PVAc e do PVA/PVAc expandidos a vácuo.

Polímero	Solvente	Fração	Densidade (g/cm ³)
PVAc	nenhum	sem expansão	1,17 ± 0,03
PVAc	nenhum	40 min expansão	1,27 ± 0,03
PVAc	20% heptano	sem expansão	1,11 ± 0,03
PVAc	20% heptano	1h expansão	1,06 ± 0,03
PVA/PVAc	nenhum	sem expansão	1,20 ± 0,03
PVA/PVAc	nenhum	1h expansão	1,24 ± 0,03
PVA/PVAc	nenhum	30 min expansão com aquecimento	1,22 ± 0,03
PVA/PVAc	20% heptano	sem expansão	1,16 ± 0,03
PVA/PVAc	20% heptano	40 min expansão a 30°C	1,11 ± 0,03

Como apresentado na Tabela 5.1, a maior diferença de densidades foi observada no sistema de reação pressurizado, mostrando que as polimerizações realizadas nesta unidade acentuaram as mudanças de densidade do polímero. Os resultados apresentados nas tabelas anteriores indicam ainda que a adição de solvente seguida da expansão contribui para a diminuição da densidade da resina, sendo a contribuição do solvente mais marcante que a da expansão, uma vez que a expansão de monômero residual apenas não é capaz de diminuir a densidade do material polimérico.

Os resultados apresentados são muito relevantes porque demonstram que a densidade do material produzido pode ser ajustada com a introdução de pequenas quantidades de solvente no meio reacional, mesmo quando a polimerização é conduzida a pressão atmosférica. Dessa forma, partículas poliméricas de baixa densidade podem ser produzidas em unidades convencionais de reação.

Embora os resultados apresentados pareçam condenar o uso da unidade de expansão a vácuo, uma vez que a expansão não parece provocar grandes mudanças de

densidade das partículas poliméricas finais, é muito importante observar que a tendência à aglomeração diminui muito significativamente após a etapa de expansão. Isso indica que a remoção mais eficiente de monômero residual é muito importante para prevenir a aglomeração. Além disso, a remoção mais eficiente de resíduos é benéfica para a aplicação a que as partículas de PVA/PVAc se destinam. Por isso, a etapa de expansão deve ser utilizada no processo. Contudo, o monômero residual presente nas partículas não representa risco ao paciente pois sua concentração na resina final, após ter sido submetida a todas as etapas de produção, é muito pequena e, como é injetada pouca quantidade do produto durante a embolização, sua concentração no organismo do paciente é ainda menor.

Pode-se dizer, portanto, que a expansão a vácuo representa um método eficaz para a secagem das partículas. Entretanto, foi observado que após um determinado tempo, o processo de secagem se tornava muito lento e as partículas permaneciam úmidas. Esse problema foi resolvido com a introdução de um banho de água levemente aquecido. O banho de aquecimento, externo ao vaso, mostrou ser de extrema importância para o processo, pois a troca de calor com o banho acelerou e melhorou acentuadamente a secagem das partículas, evitando a aglomeração. Para que a secagem ocorra de forma adequada, a temperatura do banho não deve ser muito elevada, permanecendo em torno de 30°C.

É também importante enfatizar que as mudanças de densidade observadas nas reações conduzidas na presença de solvente confirmam que as partículas produzidas nessas condições são mais porosas. Como a estrutura porosa não pode ser detectada pelos ensaios de MEV e de BET, conclui-se que as dimensões dos poros gerados são de escala molecular. Dessa forma, a estrutura densa das partículas, fundamental para proporcionar oclusão eficiente dos vasos e evitar recanalização, não é prejudicada pela técnica de expansão proposta.

5.2. Efeito da Expansão Sobre as Propriedades Moleculares das Partículas

As partículas de PVAc e de PVA/PVAc foram analisadas por GPC, para verificar o efeito da expansão sobre as propriedades moleculares dos polímeros. Como observado na Tabela 5.3, as amostras de PVAc produzidas na presença de hexano

apresentam menores massas molares e índice de polidispersão, quando comparadas às amostras de PVAc produzidas na ausência de solvente. Porém, a análise destes resultados não permite saber se este efeito é causado apenas pela adição de solvente ou se é afetado pela expansão.

É possível observar nas Tabelas 5.4 e 5.5 que as amostras de PVAc expandidas sem aquecimento, tanto dos polímeros produzidos na ausência de solvente quanto daqueles produzidos na presença de heptano, apresentam valores para Mw e IP parecidos com os das amostras não expandidas. Isto mostra que a expansão sem aquecimento, independentemente do período que a amostra permanece no interior do vaso de expansão, não causa modificação das propriedades da resina.

Tabela 5.3: Valores de Mw e IP do PVAc obtido na unidade de reação pressurizada.

Solvente	Fração	Mw (Da)	IP
nenhum	retido	194.750	4,12
20% hexano	retido	107.200	2,66
20% hexano	purgado	107.000	2,52

Tabela 5.4: Valores de Mw e IP do PVAc obtido na unidade de reação a pressão atmosférica.

Solvente	Fração	Mw (Da)	IP
nenhum	sem expansão	181.400	2,78
nenhum	40 min expansão	185.550	2,74
20% heptano	sem expansão	102.800	2,37
20% heptano	1h expansão	103.650	2,21

Na Tabela 5.5 é possível observar a influência do aquecimento durante a etapa de expansão sobre as propriedades moleculares da resina. A amostra produzida na ausência de solvente, expandida por 35 minutos, apresenta valores de Mw muito parecido ao da amostra não expandida. Contudo, a amostra expandida por 30 minutos com aquecimento apresentou valores menores de Mw e IP sendo que a amostra

expandida por 50 minutos com aquecimento apresentou valores ainda menores dessas propriedades. Parece claro que a manutenção da resina por períodos prolongados no vaso de expansão pode contribuir com a degradação da estrutura molecular.

A amostra produzida na presença de heptano apresentou comportamento similar. A amostra expandida a 30°C apresentou menores valores para Mw e IP do que a amostra não expandida, sendo que a amostra expandida a 50°C apresentou Mw e IP muito inferiores aos da amostra não expandida. Como a amostra encaminhada à secagem se encontra submetida a um leve aquecimento, sob vácuo e ainda contém resíduo de iniciador é provável que a presença de iniciador promova a degradação radicalar de cadeia, uma vez que a estabilidade do PVAc e do PVA a baixas temperaturas não permite acreditar que a degradação observada seja espontânea. Portanto, embora o aquecimento acelere e melhore a etapa de secagem e permita reduzir a aglomeração, a manutenção de temperaturas ao redor de 50°C por tempo prolongado no vaso de expansão é imprópria para a estabilidade química do material.

Tabela 5.5: Valores de Mw e IP do PVA/PVAc obtido na unidade de reação a pressão atmosférica.

Solvente	Fração	Mw (Da)	IP
nenhum	sem expansão	202.200	3,36
nenhum	35 min expansão	202.900	3,47
nenhum	30 min expansão com aquecimento	195.800	3,21
nenhum	50 min expansão com aquecimento	157.550	2,91
20% heptano	sem expansão	97.950	3,14
20% heptano	40 min expansão a 30°C	95.400	2,99
20% heptano	40 min expansão a 50°C	81.250	2,62

5.3. Distribuição dos Tamanhos de Partículas

O tamanho das partículas é de extrema importância para um agente embólico, podendo até levar à morte, caso existam grandes variações de tamanho no material que

será aplicado (REPA *et al.*, 1989). Não existe um consenso na área médica quanto ao tamanho mais adequado das partículas na embolização, já que este fator depende também do diâmetro da artéria que será embolizada. Contudo, de um modo geral, os médicos utilizam partículas maiores que 300 μm , preferencialmente na faixa de 300-700 μm .

De acordo com as Figuras 5.5, 5.6 e 5.7, é possível observar a influência da adição de solvente e da expansão sobre a distribuição granulométrica acumulada do material polimérico. A Figura 5.5 apresenta as curvas de distribuição de tamanhos das partículas de PVAc obtidas na unidade de reação pressurizada. É possível observar que praticamente 90% das partículas de PVAc produzidas na presença e na ausência de solvente apresentam diâmetros menores que 150 μm . A adição de hexano torna as curvas um pouco mais largas, permitindo produzir maior quantidade de fração de diâmetro elevado, o que é benéfico à operação do sistema.

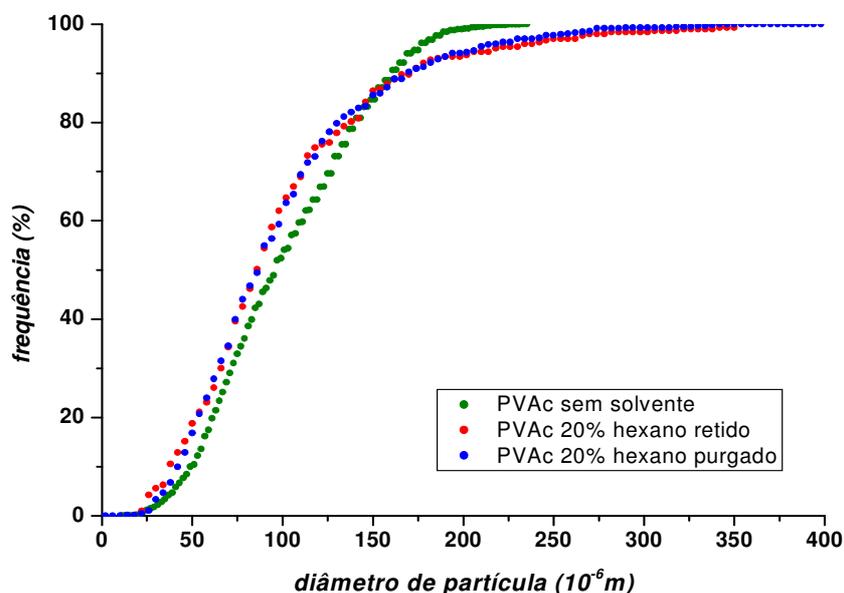


Figura 5.5: Distribuição dos tamanhos de partículas do PVAc obtido na unidade de reação pressurizada.

A Figura 5.6 mostra as curvas de distribuição de tamanhos das partículas de PVAc obtidas na unidade de reação a pressão atmosférica, sendo algumas amostras expandidas na unidade de expansão a vácuo. As partículas produzidas na ausência de solvente e sem expansão apresentam a curva de distribuição de tamanhos deslocada para diâmetros maiores do que as partículas produzidas na ausência de solvente e expandidas. Acredita-se que esse efeito seja devido principalmente à menor aglomeração das partículas, observada após a expansão. A Figura 5.6 mostra ainda que a presença de heptano exerce efeito marcante sobre a distribuição de tamanhos de partícula da resina causando deslocamento significativo para a região de menores tamanhos. É possível observar que a expansão do material produzido na presença de heptano tende a aumentar o diâmetro das partículas, contribuindo com a formação de poros. No entanto, a exposição prolongada às condições de expansão permite reacomodação das distribuições de tamanho de partícula. A Figura 5.7 mostra que as partículas de PVA/PVAc obtidas na unidade de reação a pressão atmosférica apresentam comportamento semelhante ao observado para as partículas de PVAc, apresentadas na Figura 5.6. Em todos os casos, parece claro que a introdução de solvente no meio reacional e a realização da expansão promovem modificações pronunciadas das distribuições de tamanho de partícula.

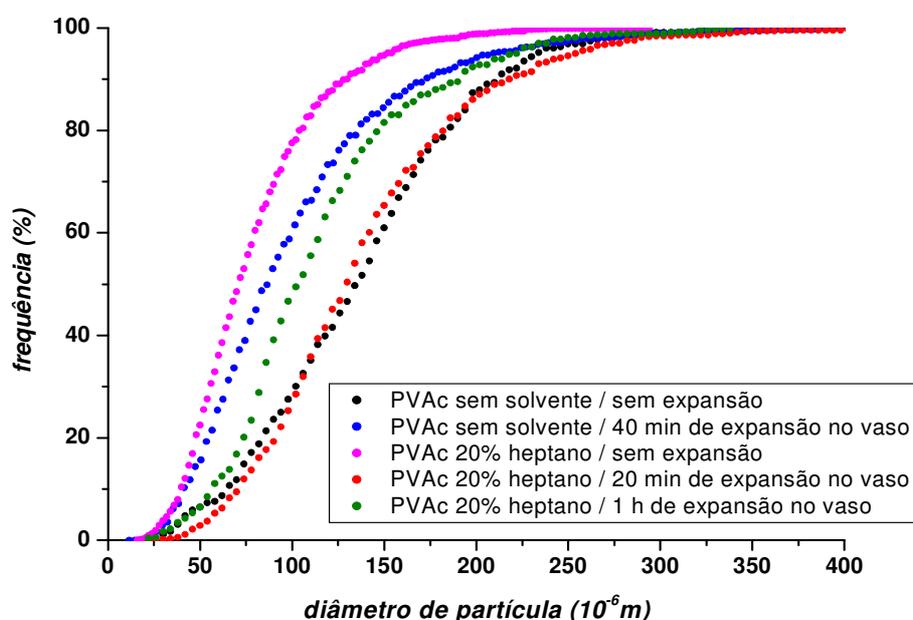


Figura 5.6: Distribuição dos tamanhos de partículas do PVAc obtido na unidade de reação a pressão atmosférica.

As partículas de PVA/PVAc são vendidas comercialmente em frascos contendo uma determinada massa e uma determinada faixa de diâmetros de partículas. Por esta razão, foram feitas curvas de distribuição das frações mássicas em função dos tamanhos de partículas, conforme ilustrado nas Figuras 5.8, 5.9 e 5.10. Assim como mostrado nas curvas de distribuição dos tamanhos de partículas, foi observado que apenas pequena parte das partículas produzidas apresentam diâmetros adequados à aplicação. Esta questão não foi abordada anteriormente por não se tratar do objetivo principal visado ao longo deste estudo e por ser facilmente contornada. Para isto, é necessário reduzir a velocidade de agitação e de agente estabilizante para que se produzam partículas na faixa esperada de diâmetros. Contudo, é sugerido que seja realizado um estudo mais detalhado pois o fato da maior parte das partículas apresentar diâmetro menor do que a faixa adequada à aplicação pode estar relacionado com uma amostragem inadequada para esta análise.

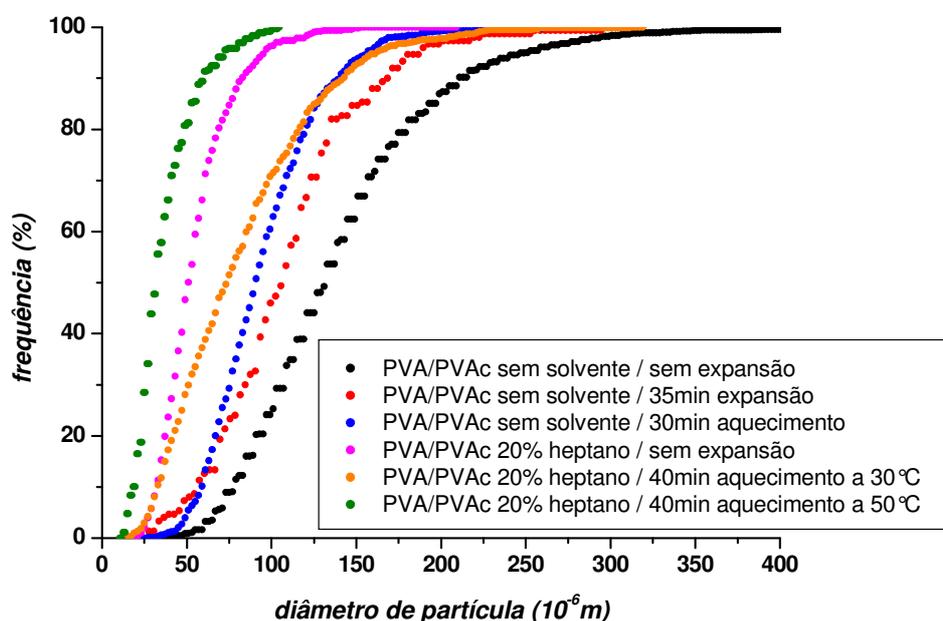


Figura 5.7: Distribuição dos tamanhos de partículas do PVA/PVAc obtido na unidade de reação a pressão atmosférica.

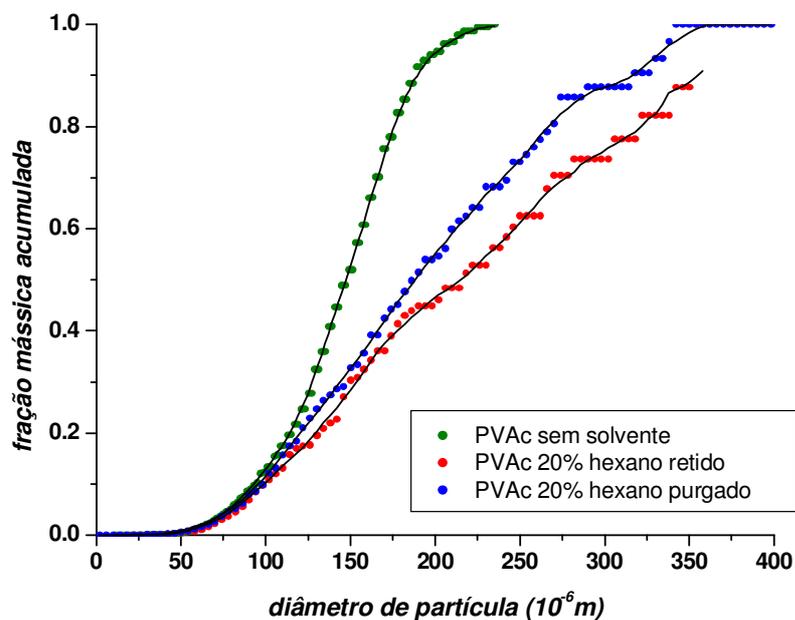


Figura 5.8: Distribuição das massas das partículas do PVAc obtido na unidade de reação pressurizada.

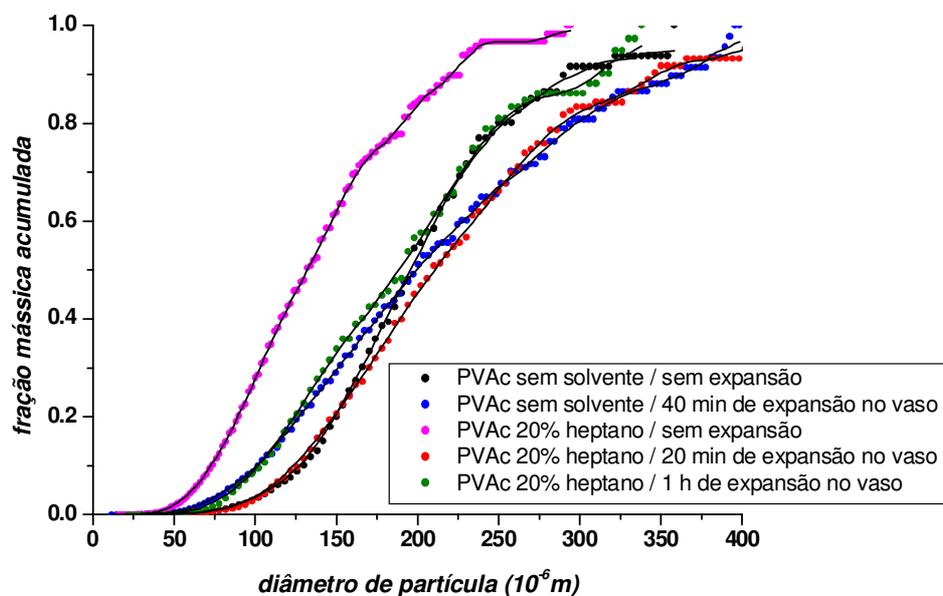


Figura 5.9: Distribuição das massas das partículas do PVAc obtido na unidade de reação a pressão atmosférica.

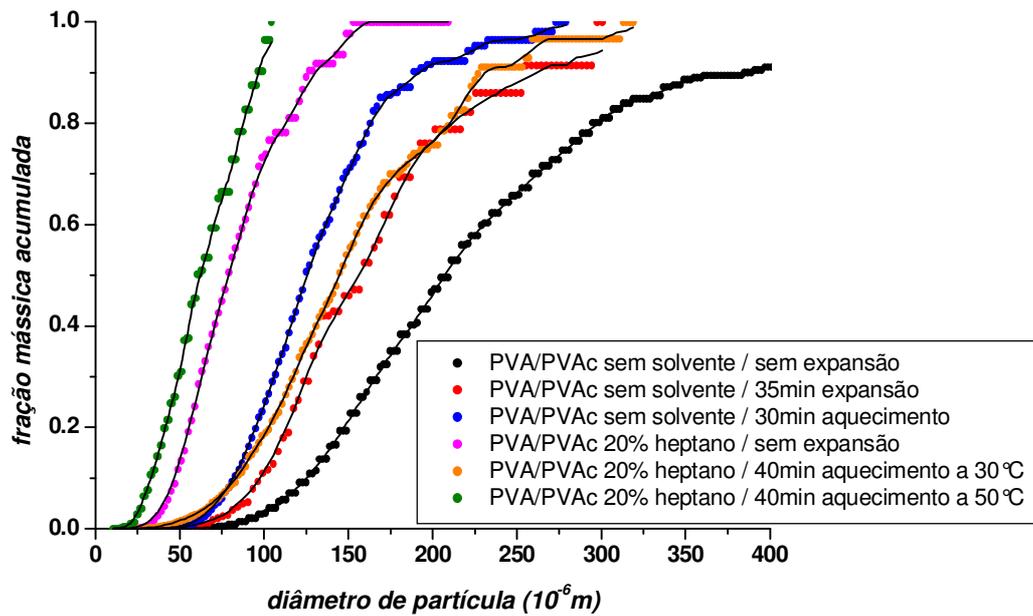


Figura 5.10: Distribuição das massas das partículas do PVA/PVAc obtido na unidade de reação a pressão atmosférica.

Capítulo 6

Conclusões e Sugestões

Durante a realização deste trabalho, foram testadas diferentes alternativas para modificar a densidade das partículas esféricas de PVA/PVAc visando ao aperfeiçoamento do material para uso como agente embólico. Uma das técnicas propostas foi a adição de solventes na polimerização em suspensão. Dentre os solventes testados, o heptano e o hexano foram os responsáveis pelos maiores efeitos observados nos polímeros obtidos no sistema de reação a pressão atmosférica e no sistema de reação pressurizado, respectivamente, conferindo às partículas uma superfície rugosa, como observado por microscopia óptica. Porém, ao longo do estudo houve uma certa dificuldade de definir uma técnica capaz de determinar a porosidade das partículas poliméricas quantitativamente. A picnometria se mostrou como a técnica mais adequada para verificar alterações quantitativas na densidade das partículas, permitindo obter resultados bastante confiáveis. A análise picnométrica confirmou que a adição de solvente é eficaz para promover a redução da densidade da resina.

As análises das propriedades moleculares das resinas obtidas mostraram que a adição de solventes muda a resina, pois modifica a massa molar e o diâmetro das partículas, por exemplo. Contudo, o uso de solventes no processo não modifica as propriedades moleculares finais da resina (M_w , IP, T_g) de forma marcante, como desejado, uma vez que variáveis de operação podem ser usadas para compensar as pequenas mudanças observadas. Por exemplo, a concentração de iniciador pode ser reduzida para compensar a redução de massa molar e a velocidade de agitação pode ser diminuída para aumentar o diâmetro de partícula.

A técnica de expansão das partículas foi testada com o objetivo de provocar a redução da densidade da resina modificada com solvente, aumentando sua porosidade. Tanto a expansão no sistema pressurizado quanto no sistema a vácuo mostraram bons resultados em relação à redução da densidade do material produzido na presença de solvente; porém, as partículas produzidas na ausência de solvente apresentaram aumento na densidade após a expansão. Assim, o uso do vaso de expansão é uma

excelente alternativa para secagem, uma vez que impede a coalescência das partículas, mas é pouco eficiente para reduzir a densidade. De modo a aumentar a eficiência da secagem, que às vezes se torna lenta devido à redução da temperatura no interior do vaso, sugere-se a instalação de um banho de água levemente aquecido externo ao vaso.

Finalmente, mostrou-se que é possível produzir partículas esféricas de PVA/PVAc apresentando poros em escala molecular que são capazes de reduzir a densidade da partícula o suficiente sem permitir a passagem do fluxo sanguíneo para a área lesionada. Para obtenção destas partículas, sugere-se que a polimerização seja conduzida com adição de solvente ao meio reacional, seguida da saponificação em uma única etapa para evitar a formação de aglomerados. Para diminuir a densidade e evitar a aglomeração, as partículas devem ser submetidas a uma redução de pressão na unidade de expansão a vácuo, utilizando-se um banho com aquecimento externo para acelerar o processo. Este sistema é preferível ao sistema pressurizado por apresentar menor custo e complexidade em equipamentos e menor risco de operação por não envolver pressões elevadas.

Para trabalhos futuros é sugerida a adição de um fármaco na resina, de modo a auxiliar no tratamento dos tumores. Assim, além de interromper o fornecimento de nutrientes para a região tumoral, as partículas também poderiam servir como um veículo para liberação controlada da droga. Para isso, as partículas poderão conter certa quantidade da enzima L-asparaginase, que é usada para o tratamento de vários tipos de câncer. Recentemente, uma patente sobre a produção desta enzima em fermentações de *Zymomonas mobilis* foi depositada pelo LMSCP/PEQ/COPPE (PINTO, 2004a).

Sugere-se ainda que sejam realizados estudos de otimização da etapa de saponificação, visando ao controle preciso do conteúdo de PVA da resina, e da etapa de polimerização, visando ao controle das distribuições de tamanho de partículas, fundamentais para o desempenho final apropriado do material como agente embolizante.

Apêndice A

Picnometria: Caracterização de Técnica Experimental

A análise de picnometria pode ser considerada de extrema importância neste trabalho, uma vez que é a partir dela que são determinadas as variações na densidade das partículas, principal objetivo da tese. Dentro deste contexto, é possível notar a necessidade de se ter conhecimento a respeito dos erros experimentais associados a esta técnica, de forma a permitir a análise dos resultados com boa confiabilidade.

Dessa forma, nesta etapa do trabalho foi feito um estudo experimental para determinar o desvio padrão da análise de picnometria. Esse estudo compreendeu a realização de 10 experimentos, quando foram medidas várias vezes a densidade de uma mesma amostra sólida de PMMA com densidade conhecida. Foram utilizados dois tipos de picnômetro: um de aço inoxidável, mostrado na Figura A.1 A, e outro de vidro, mostrado na Figura A.1 B.



(A)



(B)

Figura A.1: Picnômetros de (A) aço inoxidável e de (B) vidro.

A Tabela A.1 apresenta os valores de densidade medidos com o auxílio dos dois picnômetros.

Tabela A.1: Densidades (em g/cm³) determinadas com auxílio dos dois picnômetros.

Picnômetro de aço inoxidável	Picnômetro de vidro
1,0464	1,0681
1,1088	1,1020
1,0662	1,0182
1,0962	1,0622
0,9168	1,0120
0,9942	1,0506
1,0582	1,0891
0,9433	1,1210
2,0160	1,0688
1,2467	1,0912

A partir dos resultados da Tabela A.1, foi possível determinar as médias e os desvios padrões para cada caso, conforme mostrado na Tabela A.2.

Tabela A.2: Médias e desvios padrões das densidades medidas com auxílio dos dois picnômetros.

	Picnômetro de aço inoxidável	Picnômetro de vidro
média	1,1493	1,0683
desvio padrão	0,3182	0,0348

De acordo com a Tabela A.2, foi verificado que os valores de densidade flutuam em uma faixa muito maior para o caso do picnômetro de aço inoxidável, o que levou a um desvio padrão cerca de 10 vezes maior em relação ao de vidro. Esta grande diferença foi provavelmente causada pela dificuldade de visualizar o interior do

picnômetro de aço inoxidável ao preenchê-lo com solvente, diferentemente do caso do de vidro, onde é sempre possível certificar o correto preenchimento do vaso. Isto é de fundamental importância, uma vez que o erro experimental associado à análise de picnometria é proveniente basicamente desta etapa de preenchimento do picnômetro, quando uma única gota de solvente pode levar a resultados bastante diferentes.

Por tudo isso, optou-se por utilizar o picnômetro de vidro nas análises realizadas neste trabalho. Esse estudo foi de fundamental importância, pois mostrou que a picnometria é uma técnica confiável para a determinação da densidade das amostras de polímero. Para um conjunto de N medidas, é possível então escrever de forma aproximada que o erro experimental é constante e da ordem de $\frac{\pm 2 \cdot 0,03}{\sqrt{N}}$, para uma curva normal com 95% de confiança.

Referências

- ANGELOVA, N., HUNKELER, D., 1999, "Rationalizing the Design of Polymeric Biomaterials", *Environment Microbiology*, v. 17, pp. 409-421.
- BASILE, A., RAND, T., LOMOSCHITZ, F., TOMA, C., LUPATTELLI, T., KETTENBACH, J., LAMMER, J., 2004, "Trisacryl Gelatin Microspheres Versus Polyvinyl Alcohol Particles in the Preoperative Embolization of Bone Neoplasms", *Cardiovascular Interventional Radiology*, v. 27, pp. 495-502.
- BEAUJEU, R., LAURENT, A., WASSEF, M., CASASCO, A., GOBIN, Y.P., AYMARD, A., RÜFENACHT, D., MERLAND, J.J., 1996, "Trisacryl Gelatin Microspheres for Therapeutic Embolization, II: Preliminary Clinical Evaluation in Tumors and Arteriovenous Malformations", *American Journal of Neuroradiology*, v. 17, n. 3, pp 541-548.
- BENDSZUS, M., KLEIN, R., BURGER, R., WARMUTH-METZ, M., HOFMANN, E., SOLYMOSI, L., 2000, "Efficacy of Trisacryl Gelatin Microspheres Versus Polyvinyl Alcohol Particles in the Preoperative Embolization of Meningiomas", *American Journal of Neuroradiology*, v. 21, pp. 255-261.
- BERENSTEIN, A., RUSSELL, E., 1981, "Gelatin Sponge in Therapeutic Neuroradiology: A Subject Review", *Radiology*, v. 141, pp. 105-112.
- BERENSTEIN, A., GRAEB, D.A., 1982, "Convenient Preparation of Ready-to Use Particles in Polyvinyl Alcohol Foam Suspension for Embolization", *Radiology*, v. 145, n. 3, pp. 846.
- BOUTSIS, C., ELLIS, H., 1974, "Ivalon-Sponge-Wrap Operation for Rectal Prolapse: Experience With 26 Patients", *Diseases of the colon and rectum*, v. 17, pp. 21-37.
-

- CHUA, G.C., WILSHER, M., YOUNG, M.P.A., MANYONDA, I., MORGAN, R., BELLI, A.M., 2005, “Comparison of Particle Penetration with Nonspherical Polyvinyl Alcohol Versus Trisacryl Gelatin Microspheres in Women Undergoing Premyomectomy Uterine Artery Embolization”, *Clinical Radiology*, v. 60, pp. 116–122.
- CRAMER, S.F., PATEL, A., 1990, “The frequency of uterine leiomyomas”, *American Journal of Clinical Pathology*, v. 94, pp. 435–8.
- DANIELS, W.E., 1989, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2 ed., v. 17, New York, John Wiley & Sons.
- DERDEYN, C.P., MORAN, C.J., CROSS, D.T., DIETRICH, H.H., DACEY, R.G., 1995, “Polyvinyl Alcohol Particle Size and Suspension Characteristics”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 16, n. 6, pp. 1335-1343.
- DERDEYN, C.P., GRAVES, V.B., SALAMAT, M.S., RAPPE, A., 1997, “Collagen-Coated Acrylic Microspheres for Embolotherapy: In Vivo and In Vitro Characteristics”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 18, pp. 647–653.
- DION, J.E., RANKIN, R.N., VIÑUELA, F., FOX, A.J., WALLACE, A.C., MERVART, M., 1986, “Dextran Microsphere Embolization: Experimental and Clinical Experience with Radiologic-Pathologic Correlation. Work in Progress”, *Radiology*, v. 160, n. 3, pp. 717-721.
- GIL, V.M.S., GERALDES, C.F.G.C., 2002, *Ressonância Magnética Nuclear. Fundamentos, Métodos e Aplicações.*, 2 ed., Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- GRINDLAY, J.H., CLAGGETT, O.T., 1949, “Plastic Sponge Prosthesis for Use After Pneumonectomy: Preliminary Report of experimental study”, *Proceedings Mayo Clinic*, v. 24, pp. 1538–1539.
-

- HAMADA, J., USHIO, Y., KAZEKAWA, K., TSUKAHARA, T., HASHIMOTO, N., IWATA, H., 1996a, “Embolization with Cellulose Porous Beads, I: An Experimental Study”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 17, pp. 1895–1899.
- HAMADA, J., KAI, Y., NAGAIHIRO, S., HASHIMOTO, N., IWATA, H., USHIO, Y., 1996b, “Embolization with Cellulose Porous Beads, II: Clinical Trial”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 17, pp. 1901–1906.
- HEASTON, D.K., MINEAU, D.E., BROWN, B.J., MILLER, F.J., 1979, “Transcatheter Arterial Embolization for Control of Persistent Massive Puerperal Hemorrhage After Bilateral Surgical Hypogastric Artery Ligation”, *American Journal of Roentgenology*, v. 133, pp. 152-4.
- HERRERA, M., RYSAVY, J., KOTULA, F., RUSNAK, B., CASTANEDA-ZUNIGA, W.R., AMPLATZ, K., 1982, “Ivalon Shavings: Technical Considerations of a New Embolic Agent”, *Radiology*, v. 144, pp. 638-640.
- KATSUMORI, T., NAKAJIMA, K., MIHARA, T., TOKUHIRO, M., 2002, “Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge Particles Alone for Symptomatic Uterine Fibroids: Midterm Results”, *American Journal of Roentgenology*, v. 178, pp. 135–139.
- KERBER, C.W., BANK, W.O., HORTON, J.A., 1978, “Polyvinyl Alcohol Foam: Prepackaged Emboli for Therapeutic Embolization”, *American Journal of Roentgenology*, v. 130, n. 6, pp. 1193-1194.
- KIM, C.J., LEE, P.I., 1992, “Synthesis and Characterization of Suspension-Polymerized Poly(Vinyl Alcohol) Beads with Core-Shell Structure”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 46, pp. 2147-2157.
- KISILEVZKY, N.H., MARTINS, M.S., 2003, “Embolização Uterina Para o Tratamento de Mioma Sintomático. Experiência Inicial e Revisão da Literatura”, *Radiologia Brasileira*, v. 36, n. 3, pp. 129-140.
-

- KUBO, M., KUWAYAMA, N., HIRASHIMA, Y., TAKAKU, A., OGAWA, T., ENDO, S., 2003a, “Hydroxyapatite Ceramics As a Particulate Embolic Material: Report of the Physical Properties of the Hydroxyapatite Particles and the Animal Study”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 24, n. 8, pp. 1540-1544.
- KUBO, M., KUWAYAMA, N., HIRASHIMA, Y., TAKAKU, A., OGAWA, T., ENDO, S., 2003b, “Hydroxyapatite Ceramics As a Particulate Embolic Material: Report of the Clinical Experience”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 24, n. 8, pp. 1545-1547.
- LATCHAW, R.E., GOLD, L.H.A., 1979, “Polyvinyl Foam Embolization of Vascular and Neoplastic Lesions of the Head, Neck and Spine”, *Radiology*, v. 131, n. 3, pp. 669-679.
- LAURENT, A., BEAUJEU, R., WASSEF, M., RÜFENACHT, D., BOSCHETTI, E., MERLAND, J.J., 1996, “Trisacryl Gelatin Microspheres for therapeutic Embolization, I: Development and In Vitro Evaluation”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 17, n. 3, pp. 533-540.
- LAURENT, A., WASSEF, M., CHAPOT, R., HOUDART, E., MERLAND, J.J., 2004, “Location of Vessel Occlusion of Calibrated Tris-acryl Gelatin Microspheres for Tumor and Arteriovenous Malformation Embolization”, *Journal of Vascular Interventional Radiology*, v. 15, pp. 491–496.
- LEE, S.G., KIM, J.P., LYOO, W.S., KWAK, J.W., NOH, S.K., PARK, C.S., KIM, J.H., 2005, “Preparation of Novel Syndiotactic Poly(vinyl alcohol) Microspheres Through the Low-Temperature Suspension Copolymerization of Vinyl Pivalate and Vinyl Acetate and Heterogeneous Saponification”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 95, pp. 1539–1548.
- LIGHT, R.U., PRENTICE, H.R., 1945, “Surgical Investigation of New Absorbable Sponge Derived from Gelatin for Use in Hemostasis”, *Journal of Neurosurgery*, v. 2, pp. 435-455.
-

-
- LINDEMANN, M.K., 1971, *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, 1 ed., v. 14, New York, John Wiley & Sons.
- LUCAS, E.F., SOARES, B.G., MONTEIRO, E., 2001, *Caracterização de Polímeros. Determinação de Peso Molecular e Análise Térmica.*, 1 ed., Rio de Janeiro, E-papers.
- LYOO, W.S., LEE, S.G., KIM, J.P., HAN, S.S., LEE, C.J., 1998, “Low Temperature Suspension Polymerization of Vinyl Acetate Using 2,2-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile) for the Preparation of High Molecular Weight Poly(vinyl alcohol) with High Yield”, *Colloid and Polymer Science*, v. 276, pp. 951-959.
- LYOO, W.S., HAN, S.S., CHOI, J.H., GHIM, H.D., YOO, S.W., LEE, J., HONG, S.I., HA, W.S., 2001, “Preparation of High Molecular Weight Poly(vinyl Alcohol) With High Yield Using Low-Temperature Solution Polymerization of Vinyl Acetate”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 80, pp. 1003–1012.
- LYOO, W.S., LEE, H.W., 2002, “Synthesis of High-Molecular-Weight Poly(vinyl alcohol) with High Yield by Novel One-Batch Suspension Polymerization of Vinyl Acetate and Saponification”, *Colloid and Polymer Science*, v. 280, pp. 835–840.
- MACHADO, R.A.F., 2000, *Modelagem e Simulação da Distribuição de Tamanho de Partícula em Sistemas de Polimerização em Suspensão*. Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- MANO, E.B., MENDES, L.C., 1999, *Introdução a Polímeros*, 2 ed, São Paulo, Editora Edgard Blücher Ltda.
- MARTEN, F.L., 1989, *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. 2 ed., v. 17. New York, John Wiley & Sons.
- MARTINS, M.S., 2001, *Embolização das Artérias Uterinas como Tratamento de Miomas Sintomáticos*, Tese de D.Sc., Unicamp, Campinas, São Paulo, Brasil.
-

- McLUCAS, B., ADLER, L., PERRELLA, R., 2001, “Uterine Fibroid Embolization: Nonsurgical Treatment for Symptomatic Fibroids”, *Journal of American College of Surgeons*, v. 192, n.1, pp.95–105.
- MENDES, W.D.S., CHAGAS, V.L.A., PINTO, J.C., CALDAS, J.G., ESPINOSA, G., 2005, “Estudo Comparativo da Reação Inflamatória Renal entre Álcool de Polivinil – Flocular e Álcool de Polivinil + Acetato de Polivinil - Esférico: Estudo Experimental”, *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 32, n. 3, pp. 120-126.
- NEZHAT, F.R., ROEMISCH, M., NEZHAT, C.H., SEIDMAN, D.S., NEZHAT, C.R., 1998, “Recurrence Rate After Laparoscopic Myomectomy”, *Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, v. 5, pp. 237–40.
- NIEMEYER, M.A.L., SILVA, F.M., SOUZA, M.N., MELO, P.A., PINTO, J.C., 2003, “Partículas de PVAc Esférico: Desenvolvimento In Vitro”. In: *Anais do VI Encontro Anual da Sobrice e III Congresso Ibero-Americano de Intervención*, São Paulo.
- ODIAN, G., 2004, *Principles of Polymerization*, 4 ed., New York, Jonh Wiley & Sons.
- PEIXOTO, L.S., SILVA, F.M., NIEMEYER, M.A.L., ESPINOSA, G., MELO, P.A., NELE, M., PINTO, J.C., 2006, “Synthesis of Poly(Vinyl Alcohol) and/or Poly(Vinyl Acetate) Particles with Spherical Morphology and Core-Shell Structure and its Use in Vascular Embolization”, *Macromolecular Symposia*, v. 243, pp. 190–199.
- PELAGE, J.P., LAURENT, A., WASSEF, M., BONNEAU, M., GERMAIN, D., RYMER, R., FLAUD, P., MARTAL, J., MERLAND, J.J., 2002, “Uterine Artery Embolization in Sheep: Comparison of Acute Effects with Polyvinyl Alcohol Particles and Calibrated Microspheres”, *Radiology*, v. 224, n. 2, pp. 436-445.
-

-
- PINTO, J.C., ABUD, A. K., ALVES, T.L.M., 2004a, “Processo de Produção de Asparaginase pela Bactéria *Zymomonas mobilis* e Uso do Caldo Fermentativo e/ou da Enzima Purificada no Tratamento de Doenças”, *Patente PI0404952-7*, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Brasil.
- PINTO, J.C., LOPEZ, G.E., NIEMEYER, M.A.L., SILVA, F.M., MELO, P.A., NELE, M., 2004b, “Processo de Síntese de Poli(Álcool Vinílico) e/ou Poli(Acetato de Vinila) com Morfologia Esférica e Estrutura Casca-Núcleo e seu Uso na Embolização Vascular”, *Patente PI0404994-2*, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Brasil.
- PINTO, J.C., LOPEZ, G.E., NIEMEYER, M.A.L., SILVA, F.M., NELE, M., MELO, P.A., 2006, “Process for the Synthesis of Poly(Vinyl Alcohol) and/or Poly(Vinyl Acetate) With Spherical Morphology and Shell and Nucleus Structure and Its Use in Vascular Embolization”, *Pedido de patente internacional PCT/WO2006/050591 A2*.
- PORSTMANN, W., WIERNY, L., WARNKE, H., GERSTBERGER, G., ROMANIUK, P.A., 1971, “Catheter Closure of Patent Ductus Arteriosus. 62 cases treated without thoracotomy”, *Radiologic Clinics of North America*, v. 9, pp. 203-218.
- PRON, G.E., COMMON, A.A., SNIDERMAN, K.W., 1999, “Radiological Embolization of Uterine Arteries for Symptomatic Fibroids: Preliminary Findings of a Canadian Multicenter Trial”, *Journal of Vascular Interventional Radiology*, v. 10 (parte 2), pp. 247.
- RAVINA, J.H., HERBRETEAU, D., CIRARU-VIGNERON, N., BOURET, J.M., HOUDART, E., AYMARD, A., MERLAND, J.J., 1995, “Arterial Embolisation to Treat Uterine Myomata”, *Lancet*, v. 346, pp. 671-672.
- REIDY, J.F., BRADLEY, E.A., 1998, “Uterine Artery Embolization for Fibroid Disease”, *Cardiovascular Interventional Radiology*, v. 21, pp. 357-360.
-

- REPA, I., MORADIAN, G.P., DEHNER, L.P., TADAVARTHY, S.M., HUNTER, D.W., CASTAÑEDA-ZUÑIGA, W.R., WRIGHT, G.B., KATKOV, H., JOHNSON, P., CHRENKA, B., AMPLATZ, K., 1989, “Mortalities Associated with Use of a Commercial Suspension of Polyvinyl Alcohol”, *Radiology*, v. 170, pp. 395-399.
- SAKURADA, I., 1985, *Polyvinyl Alcohol Fibers*, 1 ed., New York, Marcel Dekker, Inc.
- SANDLER, S.R., KARO, W., BONESTEEL, J.A., *et al.*, 1998, *Polymer Synthesis and Characterization. A Laboratory Manual*, New York, Academic Press.
- SCHOFIELD, M.J., BENNETT, A., REDMAN, S., WALTERS, W.A.W., SANSON-FISHER, R.W., 1991, “Self-Reported Long-Term Outcomes of Hysterectomy”, *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 98, pp. 1129–36.
- SISKIN, G.P., ENGLANDER, M., STAINKEN, B.F., AHN, J., DOWLING, K., DOLEN, E.G., 2000, “Embolic Agents Used for Uterine Fibroid Embolization”, *American Journal of Roentgenology*, v. 175, pp. 767–773.
- SISKIN, G.P., DOWLING, K., VIRMANI, R., JONES, R., TODD, D., 2003, “Pathologic Evaluation of a Spherical Polyvinyl Alcohol Embolic Agent in a Porcine Renal Model”, *Journal of Vascular Interventional Radiology*, v. 14, n. 1, pp. 89–98.
- SISKIN, G.P., SHLANSKY-GOLDBERG, R.D., GOODWIN, S.C., STERLING, K., LIPMAN, J.C., NOSHER, J.L., WORTHINGTON-KIRSCH, R.L., CHAMBERS, T.P., 2006, “A Prospective Multicenter Comparative Study Between Myomectomy and Uterine Artery Embolization With Polyvinyl Alcohol Microspheres: Long-term Clinical Outcomes in Patients With Symptomatic Uterine Fibroids”, *Journal of Vascular Interventional Radiology*, v. 17, pp. 1287–1295.
- SMITH, S.J., 2000, “Uterine Fibroid Embolization”, *American Family Physician*, v. 61, n. 12, pp. 3601-3607.
-

- SOARES, M., PINTO, J.C., 2006, “PSDA 1.0 – Particle Size Distribution Analyzer”, *Patente n° 00077765*, Instituto Nacional de Propriedade Industrial, Rio de Janeiro, Brasil.
- SPEAKMAN, T.J., 1964, “Internal Occlusion of a Carotid-Cavernous Fistula”, *Journal of Neurosurgery*, v. 21, pp. 303-305.
- SPIES, J.B., 2003, “Uterine Artery Embolization for Fibroids: Understanding the Technical Causes of Failure”, *Journal of Vascular Interventional Radiology*, v. 14, pp. 11–14.
- STANDARD, S.C., GUTERMAN, L.R., CHAVIS T.D., HOPKINS, L.N., 1995, “Delayed Recanalization of a Cerebral Arteriovenous Malformation Following Angiographic Obliteration with Polyvinyl Alcohol Embolization”, *Surgical Neurology*, v. 44, pp. 109–112.
- SUNDARARAJAN, P.R., 1999, “Poly(vinyl alcohol)”. In: *Polymer Data Handbook*, Oxford University Press, pp. 780.
- SPIES, J.B., ASCHER, S.A., ROTH, A.R., KIM, J., LEVY, E.B., GOMEZ-JORGE, J., 2001, “Uterine Artery Embolization for Leiomyomata”, *Obstetrics and Gynecology*, v. 98, n. 1, pp. 29 –34.
- TADAVARTHY, S.M., KNIGHT, L., OVITT, T.W., SNYDER, C., AMPLATZ, K., 1974, “Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization”, *Radiology*, v. 111, pp. 13–16.
- TADAVARTHY, S.M., MOLLER, J.H., AMPLATZ, K., 1975, “Polyvinyl Alcohol (Ivalon) – A New Embolic Material”, *American Journal of Roentgenology*, v. 125, n. 3, pp. 609-616.
- VIVALDO-LIMA, E., WOOD, P.E., HAMIELEC, A., 1997, “An Updated Review on Suspension Polymerization”, *Industrial and Engineering Chemistry Research*, v. 36, pp. 939-965.
-

- WALKER, W.J., PELAGE, J.P., 2002, "Uterine Artery Embolisation for Symptomatic Fibroids: Clinical Results in 400 Women with Imaging Follow up", *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 109, pp. 1262–1272.
- WALKER, W.J., PELAGE, J.P., SUTTON, C., 2002, "Fibroid Embolization", *Clinical Radiology*, v. 57, pp. 325-331.
- WAN, Y., HUANG, W., WANG, Z., ZHU, X.X., 2004, "Preparation and Characterization of High Loading Porous Crosslinked Poly(vinyl alcohol) Resins", *Polymer*, v. 45, pp. 71–77.
- WORTHINGTON-KIRSCH, R.L., FUEREDI, G.A., GOODWIN, S.C., MACHAN, L., NIEDZWIECKI, G.A., REIDY, J.F., SPIES, J.B., WALKER, W.J., 2001, "Polyvinyl Alcohol Particle Size for Uterine Artery Embolization", *Radiology*, v. 218, n. 2, pp. 605-6.
- WRIGHT, K.C., ANDERSON, J.H., GIANTURCO, C., WALLACE, S., CHUANG, V.P., 1982, "Partial Splenic Embolization Using Polyvinyl Alcohol Foam, Dextran, Polystyrene, or Silicone: An Experimental Study in Dogs", *Radiology*, v. 142, pp. 351–354.
- YAMAMOTO, T., SEKI, S., HIROTA, M., KAMACHI, M., 1987, "Preparation of High Molecular Weight Poly(vinyl alcohol)", *Polymer Journal*, v. 19, n. 12, pp. 1417-1418.
- YAMAMOTO, T., SEKI, S., FUKAE, R., SANGEN, O., KAMACHI, M., 1990, "High Molecular Weight Poly(vinyl alcohol) Through Photo-Emulsion Polymerizations of Vinyl Acetate", *Polymer Journal*, v. 22, n. 7, pp. 567-571.
-