



ESTUDO DA MORFOLOGIA DE PARTÍCULAS DE POLI(ACETATO DE VINILA)
PRODUZIDAS POR POLIMERIZAÇÃO EM SUSPENSÃO

Gustavo Dias Azevedo

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Química, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Química.

Orientadores: José Carlos Costa da Silva Pinto

Príamo Albuquerque Melo Jr.

Rio de Janeiro

Março de 2015

ESTUDO DA MORFOLOGIA DE PARTÍCULAS DE POLI(ACETATO DE VINILA)
PRODUZIDAS POR POLIMERIZAÇÃO EM SUSPENSÃO

Gustavo Dias Azevedo

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA QUÍMICA.

Examinada por:

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

Prof. Príamo Albuquerque Melo Jr., D.Sc.

Prof. Claudia Regina Elias Mansur, D.Sc.

Prof. Pedro Henrique Hermes de Araújo, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MARÇO DE 2015

Azevedo, Gustavo Dias

Estudo da Morfologia de Partículas de Poli(Acetato de Vinila) Produzidas por Polimerização em Suspensão/Gustavo Dias Azevedo. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2015.

XV, 91 p.: il.; 29,7cm.

Orientadores: José Carlos Costa da Silva Pinto

Príamo Albuquerque Melo Jr.

Dissertação (mestrado) – UFRJ/COPPE/Programa de Engenharia Química, 2015.

Referências Bibliográficas: p. 81 – 91.

1. Polimerização em Suspensão. 2. Poli(Acetato de Vinila). 3. Densidade. 4. Morfologia. 5. Sonicador.
I. Pinto, José Carlos Costa da Silva *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Química. III. Título.

*“Somewhere, something incredible
is waiting to be known.”*

Carl Sagan

Agradecimentos

A minha mãe Valéria, por ter sido mãe, pai, amiga, companheira, conselheira e muito mais durante toda a minha vida. Faltam palavras para explicar todo meu sentimento por você; é algo que transcende esse mundo. Para sempre, o meu muito obrigado.

A meus amigos Tales e Beatriz, que desde os tempos de ensino médio, não só me proporcionaram momentos inesquecíveis, como me fizeram crescer como ser humano. Não há palavras que expressem minha gratidão a vocês pela nossa amizade.

A meus amigos do LMSCP e do EngePOL, por todos os momentos de descontração, risadas, auxílios, ombro amigo nas horas de desespero, sobremesas ao final da semana e muitos outros momentos que fizeram esse ano valer à pena. Levo cada um de vocês e nossos momentos juntos para sempre.

A meus orientadores, José Carlos Pinto e Príamo Melo, por todo apoio e orientação para o desenvolvimento deste trabalho, pelos ensinamentos e pela amizade construída.

Aos funcionários do Laboratório Multiusuário de Microscopia Eletrônica e Microanálise do Programa de Engenharia Metalúrgica e de Materiais da COPPE/UFRJ, pelas análises de MEV.

Ao CNPq, pelo apoio financeiro durante a execução deste trabalho.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução deste trabalho.

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

ESTUDO DA MORFOLOGIA DE PARTÍCULAS DE POLI(ACETATO DE VINILA)
PRODUZIDAS POR POLIMERIZAÇÃO EM SUSPENSÃO

Gustavo Dias Azevedo

Março/2015

Orientadores: José Carlos Costa da Silva Pinto

Príamo Albuquerque Melo Jr.

Programa: Engenharia Química

Nos últimos anos, tem se intensificado o uso de materiais poliméricos em diversas áreas da medicina, especialmente em procedimentos de embolização vascular. O desafio principal consiste em desenvolver agentes embólicos com propriedades morfológicas adequadas para a aplicação difundida da técnica. Neste âmbito, a densidade e o tamanho de partícula exercem papel fundamental no bom desempenho da embolização vascular, de maneira que valores fora da faixa de especificação podem gerar problemas tanto para o paciente quanto para o médico. Neste trabalho, estudou-se a influência da potência e do tempo de aplicação do sonicador sobre a cinética de polimerização em suspensão do acetato de vinila e a morfologia das partículas de poli(acetato de vinila) produzidas. Verificou-se também a necessidade da solubilização de uma carga de polímero na suspensão e a sua influência sobre as propriedades morfológicas estudadas. Mostra-se em particular que as propriedades morfológicas (densidade, forma, distribuição de tamanhos de partículas, porosidade) dependem das condições de operação de maneira ainda não investigada na literatura.

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

STUDY OF POLY(VINYL ACETATE) PARTICLES MORPHOLOGY PRODUCED
BY SUSPENSION POLYMERIZATION

Gustavo Dias Azevedo

March/2015

Advisors: José Carlos Costa da Silva Pinto

Príamo Albuquerque Melo Jr.

Department: Chemical Engineering

In the past few years, the use of polymer materials in medical applications has increased significantly, including in vascular embolization procedures. The main challenge in this case is the development of embolic agents with suitable morphological properties in order to make the application safer and reproducible. In this context, density and particle size play essential roles in vascular embolization performance, since off-spec values can lead to unexpected results. In the present work, the influence of exposure time and sonication power on polymerization kinetics and polymer particle morphology were investigated. The dissolution of a polymer loads in the feed suspension can be necessary at certain operation conditions and can influence the final morphological properties of the product. It is shown in particular that the investigated morphological properties (density, particle size distribution, shape, porosity) depend on the operation conditions on manners that have not been discussed in the literature.

Sumário

Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Abreviaturas	xv
1 Introdução	1
1.1 Objetivos	5
1.2 Estrutura da Dissertação	5
2 Revisão Bibliográfica	7
2.1 A Embolização Vascular	7
2.2 Características dos Agentes Embólicos	9
2.3 Principais Agentes Embólicos	11
2.4 Classificação dos Polímeros e das Reações de Polimerização	15
2.5 Cinética de Polimerização do Acetato de Vinila	18
2.6 Processos Heterogêneos de Polimerização	23
2.6.1 Polimerização em Suspensão	25
2.7 A Formação da Partícula na Polimerização em Suspensão	29
2.8 A Densidade e a Morfologia da Partícula	33
3 Metodologia Experimental	36
3.1 Testes no Sonicador	36
3.1.1 Rampa de Aquecimento	38

3.1.2	Análise da Conversão	39
3.2	Unidade de Polimerização em Suspensão	40
3.2.1	Materiais	41
3.2.1.1	Síntese da Carga Polimérica	42
3.2.2	Reação de Polimerização em Suspensão	44
3.3	Caracterização do Produto Final	46
3.3.1	Microscopia	46
3.3.2	Espalhamento de Luz	47
3.3.3	Picnometria	48
3.3.4	Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)	49
3.3.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	50
4	Resultados e Discussões	51
4.1	Tamanhos e Distribuições de Tamanhos de Partículas	51
4.1.1	Polimerizações sem Sonicador	51
4.1.2	Polimerizações com Sonicador	53
4.1.2.1	Testes Preliminares com o Sonicador	53
4.1.2.2	Polimerizações com Sonicador	56
4.2	Densidade das Partículas	65
4.3	Análise da Morfologia das Partículas	67
4.3.1	Partículas sem Deformação	67
4.3.2	Partículas com Deformação	69
4.4	Efeitos do Sonicador sobre a Cinética de Reação	73
4.4.1	Cromatografia de Permeação em Gel	73
4.4.2	Variação da Temperatura da Dispersão no Sonicador	76
4.4.3	Conversão no Sonicador	77
5	Conclusões	78
5.1	Sugestões para Trabalhos Futuros	80
	Referências Bibliográficas	81

Lista de Figuras

1.1	Exemplo de reação de polimerização - a polimerização do etileno.	1
1.2	Descrição do procedimento de embolização vascular.	3
2.1	Esponja de gelatina absorvível comercial, em forma de lâminas. Adaptado de KATSUMORI <i>et al.</i> (2002).	12
2.2	Partículas de poli(álcool vinílico) comercial.	14
2.3	Reação de saponificação do poli(acetato de vinila) (PVAc) com hidróxido de sódio (NaOH).	15
2.4	Representação esquemática das reações de polimerização via a) adição e b) condensação	16
2.5	Representação esquemática de algumas morfologias de cadeias cadeias poliméricas: linear (a), cíclica (b), tipo-estrela (c) e tipo-pente (d). (Adaptado de KIPARISSIDES (1996)).	17
2.6	Representação esquemática de isomeria óptica em reações de compostos vinílicos.	17
2.7	Classificação dos polímeros segundo a disposição dos grupos funcionais na molécula. A) isotático B) sindiotático e C) atático	18
2.8	Representação esquemática da etapa de transferência de cadeia para o polímero na polimerização do acetato de vinila.	22
2.9	Esquema ilustrativo de um sistema de polimerização em suspensão.	26
2.10	Micrografia de pequenas partículas de PVAc no interior de partículas maiores de PVAc (CORDEIRO <i>et al.</i> , 2014).	35

3.1	Sonicador Branson Digital Sonifier S-450D®.	37
3.2	Peças usadas para a montagem do reator de polimerização.	40
3.3	Unidade de reação EasyMax 102® (Mettler Toledo).	41
3.4	Esquema ilustrativo do procedimento de preparo das dispersões. (A) sem uso do sonicador e (B) com uso do sonicador.	46
4.1	Micrografias das partículas de PVAc obtidas nas polimerizações conduzidas sem o uso do sonicador para diferentes cargas de PVAc solubilizado.	52
4.2	Distribuição de tamanhos de partícula do produto obtido na reação conduzida sem carga de PVAc e submetida à sonicação.	54
4.3	Influência do tempo de exposição ao sonicador sobre a DTP de dispersões preparadas com diferentes cargas de PVAc na fase orgânica.	55
4.4	Influência da potência do sonicador sobre a DTP de dispersões preparadas com diferentes cargas de PVAc na fase orgânica.	57
4.5	Diâmetro médio das partículas obtidas nas polimerizações conduzidas com dispersões preparadas com auxílio do sonicador.	58
4.6	Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 700 rpm e 20 % de potência do sonicador.	61
4.7	Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 700 rpm e 50 % de potência do sonicador.	62
4.8	Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 900 rpm e 20 % de potência do sonicador.	63
4.9	Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 900 rpm e 50 % de potência do sonicador.	64
4.10	Densidade das partículas de PVAc obtidas ao final das reações de polimerização.	66
4.11	Micrografias de MEV de partículas não deformadas e produzidas a 700 rpm.	68

4.12	Micrografias de MEV das partículas não deformadas e produzidas a 900 rpm.	70
4.13	Micrografias de MEV de partículas produzidas a 700 rpm e maceradas.	71
4.14	Micrografias de MEV de partículas produzidas a 900 rpm e maceradas.	72
4.15	Análises de GPC das partículas produzidas a 700 rpm.	74
4.16	Análises de GPC das partículas produzidas a 900 rpm.	75
4.17	Variação da temperatura da dispersão durante a operação de sonicação.	77

Lista de Tabelas

2.1	Principais componentes de uma polimerização em emulsão.	24
2.2	Alguns processos heterogêneos de polimerização (ASUA, 2007).	25
2.3	Principais tipos de polimerização em suspensão (BROOKS, 2010; PINTO <i>et al.</i> , 2007).	27
3.1	Quantidades utilizadas no preparo da dispersão para avaliação da DTP. . .	38
3.2	Quantidades utilizadas no preparo da dispersão para os testes conduzidos por diferentes tempos de aplicação.	38
3.3	Quantidades utilizadas no preparo das dispersões para avaliação da taxa de aquecimento da dispersão quando exposta ao sonicador.	39
3.4	Receita utilizada para a síntese da carga polimérica.	43
3.5	Receita utilizada nas polimerizações em suspensão.	45
3.6	Condições de operação das reações de polimerização em suspensão do acetato de vinila.	46
3.7	Planejamento experimental (3^1) das reações conduzidas sem o uso do sonicador.	46
3.8	Planejamento experimental ($3^1 \times 2^2$) das reações conduzidas com o uso do sonicador.	47
4.1	Parâmetros dos ajustes obtidos pelas distribuições acumuladas log-normal.	65
4.2	Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 700 rpm e 20 % da potência máxima do sonicador.	73

4.3	Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 700 rpm e 50 % da potência máxima do sonicador.	73
4.4	Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 900 rpm e 20 % da potência máxima do sonicador.	76
4.5	Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 900 rpm e 50 % da potência máxima do sonicador.	76
4.6	Conversão do acetato de vinila durante a etapa de sonicação.	77

Lista de Abreviaturas

BPO	Peróxido de benzoíla, p. 33
DTP	Distribuição de Tamanhos de Partícula, p. 24
EV	Embolização Vascular, p. 2
GPC	Cromatografia de Permeação em Gel, p. 36
IP	Índice de polidispersão, p. 33
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura, p. 36
MMA	Metacrilato de metila, p. 12
PVA	Poli(álcool vinílico), p. 7
PVAc	Poli(acetato de vinila), p. 7
THF	Tetrahidrofurano, p. 33
VAc	Acetato de vinila, p. 4

alguns fatores que levaram os pesquisadores e engenheiros a concentrar esforços na aplicação cada vez mais frequente dos polímeros no cotidiano da sociedade e no desenvolvimento e aprimoramento de suas propriedades e seus processos de produção. Nas últimas décadas, alguns pesquisadores tiveram particular interesse nos polímeros úteis para aplicações na área biomédica, destacando-se o uso para cimentos ósseos (SANTOS *et al.*, 2006), suportes enzimáticos (LENZI *et al.*, 2003), sistemas de liberação controlada de fármacos (ENAYATI *et al.*, 2012; SAHA *et al.*, 2014) e produção de partículas para embolização vascular (PEIXOTO, 2007).

Os miomas uterinos são os tumores benignos mais comumente encontrados em mulheres, estando presentes em cerca de 20 a 40 % das mulheres com mais de 30 anos de idade. Dentre estas, as mulheres negras apresentam riscos maiores de propensão à doença: três vezes mais que as mulheres brancas (DAY BAIRD *et al.*, 2003). Só nos Estados Unidos, os miomas uterinos geram um custo de aproximadamente 34,4 bilhões de dólares anualmente aos cofres públicos, mais que duas vezes o custo gerado pelo câncer de mama e quase sete vezes mais que o do câncer de ovário (CARDOZO *et al.*, 2012). No Brasil, há poucos estudos sobre a ocorrência deste tumor. Sabe-se que a incidência dos miomas uterinos (seja por diagnóstico médico auto-relatado, por sintomas prévios ao diagnóstico ou por histerectomia) é maior conforme o aumento da idade, em mulheres negras e com até o ensino fundamental completo, indicando uma forte influência das condições socioeconômicas no conhecimento e no tratamento da doença (FAERSTEIN e BOCLIN, 2013). Por estas razões, os estudos para melhoria no tratamento dos miomas uterinos e busca de novas alternativas menos agressivas tem se intensificado cada vez mais.

Ainda hoje, a intervenção cirúrgica (histerectomia) é o tratamento mais procurado pelas mulheres diagnosticadas com miomas uterinos (SEGARS *et al.*, 2014). Todavia, outras alternativas podem ser mais baratas e apresentar menos riscos às pacientes, como a medicação (EISINGER *et al.*, 2009; SADAN *et al.*, 2001; YERUSHALMI *et al.*, 2014) e a embolização vascular (PEIXOTO, 2007; PINTO *et al.*, 2007).

A remoção do útero pode causar problemas de ordem psicológica e social às

mulheres e famílias afetadas pela doença. Apesar dos bons resultados obtidos, a histerectomia apresenta grandes desvantagens no pós-operatório, e incluindo muitas vezes a necessidade de remoção do útero (SCHOFIELD *et al.*, 1991). Sabe-se que a técnica de EV já era utilizada por médicos para o tratamento de emergência de miomas uterinos, má-formação arteriovenosa e hemorragia pós-parto desde a década de 1970 (RAVINA *et al.*, 1995; SMITH, 2000). Consiste, basicamente, na aplicação de microesferas sintéticas no vaso que alimenta o tumor, através de um cateter, até que o canal esteja completamente obstruído. Como as microesferas bloqueiam a passagem do plasma sanguíneo, o tumor tende a reduzir de tamanho até que seja possível intervir cirurgicamente sem remoção do órgão ou, em alguns casos, até o desaparecimento do tumor (SMITH, 2000). A EV se destaca como alternativa ao tratamento usual de miomas uterinos.

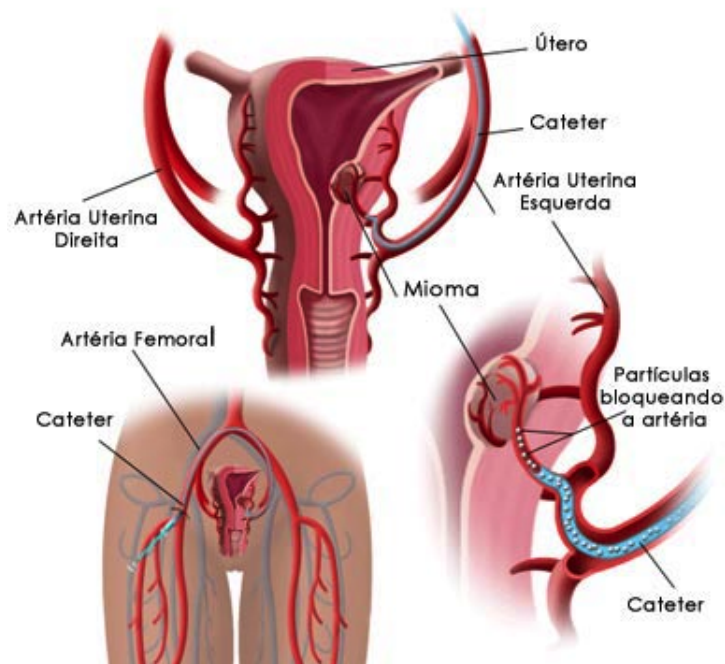


Figura 1.2: Descrição do procedimento de embolização vascular.

Apesar de apresentar potencialmente menos riscos, por se tratar de uma técnica considerada como não-cirúrgica, ainda há uma série de dificuldades que precisam ser eliminadas para o uso mais difundido da embolização vascular. Um dos maiores problemas ligados à técnica está relacionado ao material usado para fabricar o agente

embólico e à morfologia da partícula embolizante.

Ao longo dos anos, diversos materiais foram testados no procedimento de EV. Atualmente, o material mais utilizado no procedimento de EV é o poli(álcool vinílico) (PVA), pois a espuma de PVA, ao entrar em contato com o sangue, consegue se adaptar ao vaso sanguíneo. Porém, o PVA apresenta alguns inconvenientes, principalmente relacionado ao alto grau de inchamento, dificultando, em certos casos, a utilização deste material como agente embólico. Além disso, o PVA comercial é produzido por polimerização em solução, seguida de metanólise cáustica e precipitação, o que gera partículas de polímero com morfologia irregular (RODRIGUEZ, 2003). Mais recentemente, descobriu-se que as partículas com morfologia casca-núcleo de poli(álcool vinílico)/poli(acetato de vinila) apresentam um menor grau de inchamento quando em contato com o sangue, tornando-se assim uma alternativa aos agentes embólicos mais utilizados (PEIXOTO *et al.*, 2006). Todavia, o controle da distribuição de tamanhos de partículas e de outras propriedades, especialmente a densidade, é de extrema importância para o bom desempenho da técnica de embolização vascular. Por exemplo, materiais muito densos se depositam no fundo do catéter, dificultando a realização do procedimento, enquanto materiais muito leves podem não apenas apresentar uma baixa eficiência de obstrução do vaso, como também podem ser arrastados pelo plasma para vasos sanguíneos indesejados, causando a necrose de tecidos saudáveis (PEIXOTO, 2007). Além disso, a distribuição de tamanhos e a porosidade de partículas poliméricas precisam ser rigorosamente controladas nesses sistemas. Os tamanhos das partículas devem ter o tamanho exato dos vasos que devem ser embolizados, para evitar o entupimento de grandes vasos e a circulação de partículas no organismo. A porosidade deve ser suficiente para o controle apropriado da densidade, sem que se forneça poros contínuos, que podem comprometer a eficiência de embolização. Portanto, fica claro que há motivos que justificam o estudo de aspectos morfológicos das partículas poliméricas formadas nesses sistemas de reação.

1.1 Objetivos

Baseado na discussão apresentada, o presente trabalho tem por objetivos:

1. Produzir partículas de poli(acetato de vinila) para aplicações biomédicas, especialmente em procedimentos de embolização vascular, por meio da polimerização em suspensão do acetato de vinila;
2. Verificar a viabilidade e a influência do uso de um equipamento de ultrassom (sonicador) como etapa de pré-tratamento da suspensão para melhor controle da distribuição de tamanhos e de massas molares, densidade e aspectos superficiais das partículas de PVAc produzidas;
3. Estudar a evolução das propriedades morfológicas das partículas produzidas, tais como o diâmetro médio e a densidade, como função das condições de operação.

1.2 Estrutura da Dissertação

Esta dissertação está dividida em cinco capítulos, incluindo essa breve introdução. No Capítulo 2 é apresentada uma breve revisão da literatura sobre a técnica de embolização vascular e as características mais importantes dos agentes embólicos. São abordados também conceitos relacionados à cinética de polimerização de adição, característica da polimerização do acetato de vinila (VAc), monômero utilizado neste trabalho. É feita ainda uma breve descrição dos processos heterogêneos de polimerização, destacando a polimerização em suspensão. Por fim, relatam-se estudos feitos com ênfase no diâmetro e na densidade de partículas poliméricas produzidos em sistemas de polimerização em suspensão. No Capítulo 3 é apresentada a descrição da metodologia empregada no trabalho, descrevendo os materiais, o processo de polimerização e a unidade de trabalho. Descrevem-se também as técnicas empregadas para caracterização do produto final. No Capítulo 4 são apresentados e discutidos os resultados obtidos para cada um dos testes realizados, avaliando a influência do uso do sonicador sobre

a distribuição de tamanhos, a morfologia e a densidade do produto final, assim como sobre a cinética de polimerização do acetato de vinila. Por fim, o Capítulo 5 apresenta as principais conclusões obtidas a partir da análise dos resultados do Capítulo 4, avaliando-se em particular a viabilidade do uso do sonicador nos processos de polimerização em suspensão para produção de partículas para aplicações nos procedimentos de embolização vascular.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

Este capítulo apresenta uma breve revisão da literatura a respeito dos pontos mais relevantes para este trabalho, como o procedimento de embolização vascular, os materiais utilizados por essa técnica, conceitos relacionados à cinética de polimerização por adição, descrição dos processos heterogêneos de polimerização, com enfoque no processo de polimerização em suspensão, e a importância dos aspectos morfológicos das partículas poliméricas nas aplicações práticas.

2.1 A Embolização Vascular

Os primeiros estudos detalhados sobre o uso da técnica de embolização vascular datam de, aproximadamente, vinte anos atrás, embora haja relatos de uso da técnica desde a década de 60 do século XX. RAVINA *et al.* (1995) desenvolveram o primeiro estudo registrado sobre a embolização vascular de artérias uterinas para o tratamento primário de miomas. Foi utilizada a EV em doze mulheres, com idades entre 34 e 49 anos, como uma alternativa à cirurgia convencional. Os resultados mostraram o sucesso da EV, reduzindo o volume do tumor de 20 a 80 % nos primeiros três meses pós-procedimento.

LOPEZ-GUTIERREZ *et al.* (1995) propuseram o uso da EV com pequenas partículas de platina para o tratamento de má-formação arterial na face de um bebê prematuro. Para este caso específico, a técnica de EV se mostrou extremamente eficiente, não tendo sido registrada complicação alguma após a realização do procedimento.

O tumor reduzindo de tamanho progressivamente ao longo dos meses, chegando ao desaparecimento completo após seis meses da aplicação.

SLABA *et al.* (1998) propuseram o uso da técnica de embolização para tratamento de má-formação arteriovenosa da língua, uma doença rara que só deve ser tratada quando considerada ativa. Os resultados sugeriram que a técnica de fato auxiliou no tratamento da patologia, constituindo uma alternativa à intervenção cirúrgica tradicional. Neste estudo, apenas um paciente apresentou duas pequenas hemorragias, sem necessidade de internação, enquanto todos os outros não apresentaram nenhum problema após a realização do procedimento, sem registros de recidiva.

Um estudo mais abrangente, feito com 133 pacientes avaliados ao longo de oito anos, foi realizado por SEEMANN (2005), utilizando a técnica de EV para tratamento de má-formações venosas extracerebrais. Os agentes embólicos utilizados foram os mais variados, líquidos ou sólidos, incluindo etanol, cianoacrilato, partículas de PVA *etc.*, de acordo com a hemodinâmica encontrada em cada paciente. Apenas dez pacientes apresentaram algum tipo de complicação após a utilização da EV. Dentre os agentes embólicos utilizados, o etanol foi o que apresentou maior propensão a causar complicações, como necrose dos tecidos e trombose, enquanto as partículas de PVA apresentaram baixos índices de complicações após o procedimento. De maneira geral, a EV ajudou a reduzir a ocorrência de hemorragias e, em alguns casos, levou à cura total da patologia.

Um tratamento alternativo para o aneurisma micótico renal, tipo raro de aneurisma causado pela infecção bacteriana da parede arterial, foi relatado por RABELLINO *et al.* (2011). No referido estudo, foi possível utilizar a EV para tratamento da patologia, sendo obtidos excelentes resultados quanto à oclusão do canal que alimentava o aneurisma e à redução do diâmetro tanto do vaso arterial quanto do tumor.

JANG *et al.* (2013) utilizaram a técnica de EV como procedimento pré-operatório para remoção de tumor intranasal via cirurgia endoscópica. Os pesquisadores utilizaram um agente embólico líquido (uma mistura n-butil cianoacrilato e lipiodol numa razão 1:3) em três pacientes. Os resultados foram eficazes, pois a técnica pré-operatória utilizada

tornou a ressecção do vaso mais fácil e reduziu as chances de complicação durante a cirurgia.

2.2 Características dos Agentes Embólicos

Com o intuito de atingir melhores resultados, o material escolhido para a realização do procedimento de EV deve atender a alguns requisitos, como ser biocompatível e inerte, apresentar boa capacidade de oclusão do vaso, ter boa fluidez pelo cateter e apresentar tamanho de partícula regular e morfologia homogênea (KUBO *et al.*, 2003). Mais precisamente, o tamanho e a morfologia da partícula do agente embólico exercem um papel fundamental no desempenho da EV. Não havendo o controle adequado destas propriedades, é muito provável que ocorram problemas tanto para o paciente quanto para o médico, visto que tamanhos muito pequenos favorecem a passagem do material para vasos menores, o que pode ocasionar a embolização de canais indesejados, e tamanhos muito grandes e morfologia irregular da partícula favorecem a obstrução do cateter, dificultando a realização do procedimento (SISKIN *et al.*, 2000). Adicionalmente, materiais muito densos depositam-se no fundo do cateter, levando-o à oclusão durante a realização do procedimento (PEIXOTO, 2007).

MENDES *et al.* (2005) realizaram um estudo comparativo entre partículas de poli(álcool vinílico) (PVA) e poli(álcool vinílico)/poli(acetato de vinila) (PVA/PVAc) com diferentes morfologias. No trabalho, foram feitos testes com partículas de PVA comercial (morfologia irregular) e partículas esféricas de PVA/PVAc para aplicação em procedimentos de embolização intra-arterial de rins de coelhos. Nos coelhos que receberam as partículas esféricas, a diminuição no tamanho dos rins foi bem mais acentuada do que naqueles que receberam as partículas irregulares. A obstrução do vaso arterial foi mais completa e acentuada quando foram utilizadas partículas esféricas.

Um fator importante que pode modificar o tamanho da partícula formada é a quantidade de fármaco incorporada na matriz polimérica. Agentes embólicos carregados com medicamentos são chamados de *quimioembolizadores* e permitem a combinação de efeitos físicos com efeitos químicos no tratamento (LIAPI *et al.*, 2007). RAJAN

e RAJ (2013) estudaram a influência da incorporação da rifampicina, um fármaco muito utilizado para o tratamento da tuberculose em partículas formadas por quitosana, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) e poli(etileno glicol) e suas misturas. Foi possível constatar que o aumento da concentração de rifampicina na matriz polimérica provocou um aumento do tamanho final da partícula, indicando a influência do fármaco sobre esta propriedade. HUI *et al.* (2013) estudaram o encapsulamento de ervas tradicionais chinesas em uma matriz polimérica de alginato de quitosana-sódio. Os resultados comprovaram a influência que a carga dos fitoterápicos exerce sobre o tamanho final da partícula, mostrando que a distribuição de tamanhos ficou mais larga na presença do fármaco, resultando num diâmetro médio de partículas maior, quando comparado aos resultados obtidos sem a incorporação dos fitoterápicos.

Para confirmar a influência do tamanho da partícula sobre o desempenho da EV, PELAGE *et al.* (2002) realizaram um estudo com microesferas de gelatina trisacrílica e partículas com morfologia não-esférica de PVA na EV de artérias uterinas de ovelhas. Os resultados mostraram uma grande dependência do grau de extensão da necrose do tecido uterino com o tamanho da partícula polimérica, de maneira que a necrose era mais acentuada quando eram utilizadas partículas maiores e menos acentuadas do contrário.

LOUGUET *et al.* (2014) avaliaram o uso de um agente embólico degradável à base de metacrilato de poli(etileno glicol) em procedimentos de embolização vascular. Mais especificamente, foram avaliadas diversas propriedades importantes para a boa eficiência da técnica, como injetabilidade, capacidade de inchamento das partículas quando em contato com água, degradabilidade e biocompatibilidade. De maneira geral, as partículas obtidas apresentaram propriedades similares às partículas não-degradáveis, utilizadas comercialmente. As partículas produzidas apresentaram, além disso, um tempo de degradação reduzido e um baixo perfil inflamatório, levando a uma recanalização completa do vaso, sem causar complicações ou requerer a remoção das partículas.

2.3 Principais Agentes Embólicos

Muitos estudos foram elaborados ao longo dos últimos anos com o intuito de determinar o melhor material para os procedimentos de EV. Esferas de silicone foram testadas primeiramente por LUESSENHOP e VELASQUEZ (1964) para embolização em artérias intracranianas. HAMADA *et al.* (1996) utilizaram microesferas de celulose como agente embólico e obtiveram bons resultados quanto à eficiência do material, principalmente devido ao fato da densidade do mesmo ser similar àquela do sangue e da morfologia ser perfeitamente regular, o que permite uma aplicação mais eficaz, reduzindo problemas de possível obstrução do cateter.

Embospheres, fabricado por Biosphere Medical (Roissy, França) é o nome comercial de um material feito à base de gelatina trisacrílica e utilizado em procedimentos de embolização. BEAUJEUX *et al.* (1996) estudaram o uso das microesferas de gelatina trisacrílica na EV de tumores e mal-formações arteriovenosas cerebrais, espinhais e faciais. No caso da EV de tumores, o resultado angiográfico indicou total oclusão do vaso embolizado, enquanto que na EV de má-formação facial, 43 % dos pacientes apresentaram desvascularização total e 57 % apresentaram desvascularização parcial. Nestes testes, também foi observada uma taxa reduzida de inflamação ao redor das microesferas e nenhum sinal de decomposição do material. Mais recentemente, BIRN *et al.* (2013) utilizaram as microesferas de gelatina trisacrílica para tratamento de pacientes com hiperlapsia nodular focal. Apenas 3 dos 12 pacientes (25 %) apresentaram algum tipo de complicação pós-procedimento. Nove pacientes (75 %) apresentaram uma redução no volume do tumor superior a 85 %. Além disso, houve ausência ou diminuição dos sintomas após a realização do procedimento em todos os pacientes.

O Gelfoam, fabricado por Upjohn (Fort Lee, Nova Jersey), é uma gelatina absorvível bastante usada nos procedimentos de embolização da pelve (SISKIN *et al.*, 2000). É um material hemostático, feito geralmente de gelatina de pele de animal e insolúvel em água. Encontra-se disponível no mercado na forma de pó ou mais comumente na forma laminar, como ilustrado na Figura 2.1. O primeiro estudo das

aplicações biomédicas desse material foi feito por LIGHT e PRENTICE (1945), em que a gelatina absorvível foi utilizada em forma de esponja para carregar a trombina (proteína que auxilia na coagulação sanguínea) em procedimentos neurológicos para estancar hemorragias (hemostases). Os resultados obtidos revelaram que as esponjas de gelatina absorvível são bons materiais para a embolização intracraniana, sendo as mesmas consumidas pelo tecido depois de aproximadamente 45 dias. Além disso, mostrou-se, embora com ressalvas, que a gelatina era um bom material para os procedimentos de hemostases.

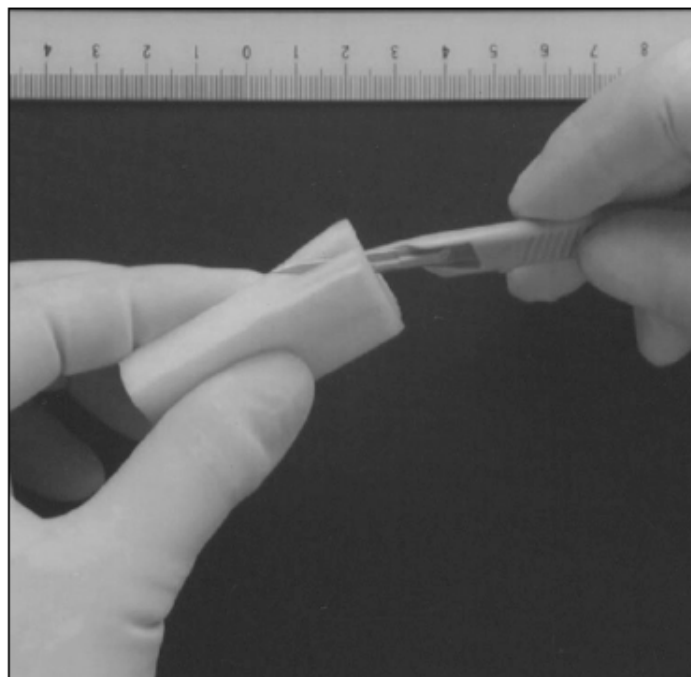


Figura 2.1: Esponja de gelatina absorvível comercial, em forma de lâminas. Adaptado de KATSUMORI *et al.* (2002).

O primeiro caso de aplicação do Gelfoam em embolização arterial foi estudado por SPEAKMAN (1964). O material foi utilizado para oclusão da artéria carótida para tratamento de uma fístula. Mais uma vez, a gelatina absorvível obstruiu completamente o vaso, levando ao desaparecimento dos sintomas e à cura da paciente.

KATSUMORI *et al.* (2002) estudaram os efeitos do uso das esponjas de gelatina absorvível na embolização de miomas uterinos. A eficácia do material pôde ser comprovada pela redução no volume do tumor em 70 % após 1 ano da realização do procedimento, sendo 55 % nos primeiros 4 meses pós-procedimento. Além disso, não

houve casos relatados nesse estudo de recidiva do tumor.

Todavia, em alguns casos em que o Gelfoam foi utilizado, houve a recanalização dos vasos embolizados e, conseqüentemente, reaparecimento dos sintomas. (CHO *et al.*, 1976; GOLD e GRACE, 1975). Em outros, houve o surgimento de infecções e de isquemias após o procedimento (HARE *et al.*, 1983; HEASTON *et al.*, 1979). Assim, surgiu a necessidade de se pesquisar novos materiais que fossem capazes de permanecer no organismo por mais tempo, sem que houvesse recidiva ou complicações após o procedimento.

Um material com bastante destaque para aplicação na EV é o poli(álcool vinílico). Seu primeiro uso foi reportado por TADAVARTHY *et al.* (1974) em dois pacientes para o tratamento de sangramento gastrointestinal e carcinoma cervical. Os resultados mostraram total oclusão do vaso arterial desejado e melhora no quadro clínico dos pacientes. Desde então, o PVA tem sido aplicado em diversos procedimentos de embolização, devido principalmente à biodegradabilidade e comportamento inerte, quando em contato com o plasma sanguíneo.

RAVINA *et al.* (1995) registraram o primeiro uso do PVA como agente embólico em procedimentos de EV. GOODWIN *et al.* (1999) estudaram os efeitos do uso do PVA na embolização de liomomas. A maioria dos pacientes apresentou grande melhora nos sintomas, sendo que apenas um deles apresentou quadro de embolização unilateral, que levou à posterior recanalização dos vasos e reaparecimento do tumor.

SPIES *et al.* (2004) compararam a eficiência das microesferas de gelatina trisacrílica e das partículas de PVA na embolização vascular de miomas uterinos. Em termos de eficácia, ambos os materiais apresentaram resultados similares. Segundo os autores, apenas o custo do material influenciaria na escolha de um em detrimento do outro. Assim sendo, como se utilizou nestes testes uma quantidade de gelatina trisacrílica cerca de três vezes maior que a de PVA, este se mostrou mais viável.

Porém, é importante ressaltar que o PVA comercial apresenta morfologia irregular, o que reduz a eficiência da EV e permite a recanalização arterial. Adicionalmente, a morfologia do PVA comercial pode levar não só a oclusão incompleta do vaso arterial,

mas também à aglomeração das partículas durante a passagem pelo cateter, obstruindo-o (MENDES *et al.*, 2005). Além disso, a facilidade do PVA em inchar em presença de água, característica associada ao caráter hidrofílico do PVA, contribui para o aumento da probabilidade de obstrução do cateter durante o procedimento de EV (WAN *et al.*, 2004). Partículas de PVA comercial encontram-se ilustradas pela Figura 2.2.



Figura 2.2: Partículas de poli(álcool vinílico) comercial.

Recentemente, PEIXOTO *et al.* (2006) desenvolveram no Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos, do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ, partículas com morfologia casca-núcleo de PVA/PVAc para aplicações em procedimentos de embolização vascular. O núcleo do material era composto por PVAc, produzido por intermédio de uma polimerização em suspensão. Após esta etapa, uma casca muito fina de PVA era formada por meio da reação do poli(acetato de vinila) com uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 40 %, como ilustrado na Figura 2.3.

A reação de saponificação só ocorre na superfície do material particulado, levando à morfologia casca-núcleo, em que a “casca” é formada de PVA e o interior (“núcleo”) é formado de PVAc. Esta morfologia confere ao material um menor grau de inchamento quando em contato com água, melhorando o desempenho durante os procedimentos de EV (MENDES *et al.*, 2005; PEIXOTO, 2007). Porém, isto não resolvia o problema da aglomeração das partículas, que ocorre principalmente devido ao baixo valor da

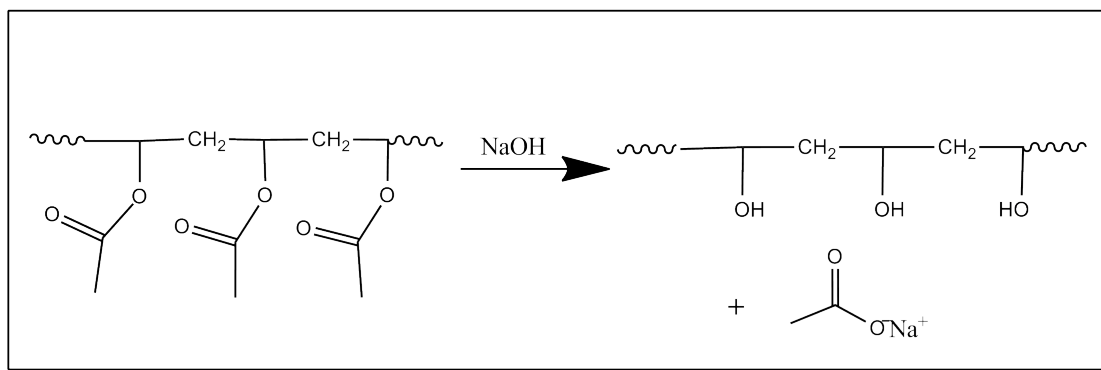


Figura 2.3: Reação de saponificação do poli(acetato de vinila) (PVAc) com hidróxido de sódio (NaOH).

temperatura de transição vítrea (T_g) do PVAc, em torno de 34,8 °C (MARK, 2007). Deste modo, OLIVEIRA (2011) propôs a copolimerização em suspensão do acetato de vinila e metacrilato de metila (MMA). O comonômero adicionado permite a elevação da T_g do material produzido, reduzindo a formação de partículas aglomeradas. Mais recentemente, esse processo foi modificado por PEIXOTO *et al.* (2009) para permitir a produção de partículas com densidade controlada e por OLIVEIRA *et al.* (2011) para permitir o carregamento de compostos químicos e produção de quimioembolizantes. O controle de densidade é feito com auxílio de uma etapa posterior de expansão controlada das partículas a pressões reduzidas e na presença de pequenas quantidades de solventes. A incorporação de compostos bioativos era feita *in-situ*, adicionando os fármacos ao meio reacional.

2.4 Classificação dos Polímeros e das Reações de Polimerização

CAROTHERS (1929) foi o primeiro a propor a divisão das reações de polimerização em dois grandes grupos: *adição* ou *condensação*. Esta divisão leva em conta aspectos do mecanismo reacional. Nas reações de *adição*, a formação do polímero se dá por meio de várias adições sucessivas da unidade de repetição (monômero), sem ocorrer a eliminação de moléculas menores. Este tipo de reação é típica de monômeros insaturados. Já nas reações de *condensação*, o polímero se forma por intermédio da

combinação de grupos funcionais presentes na estrutura do(s) monômero(s), sendo que essa combinação usualmente leva à eliminação de uma pequena molécula, como água, ácido clorídrico, amônia dentre outras. A Figura 2.4 ilustra estes casos. Como exemplos de polimerização por *adição*, pode-se citar a polimerização em cadeia do etileno, do metacrilato de metila e do acetato de vinila. Já a síntese de poliamidas e poliésteres, como o poli(tereftalato de etileno) (PET), são exemplos típicos de polimerização por *condensação* (MANO e MENDES, 2004).

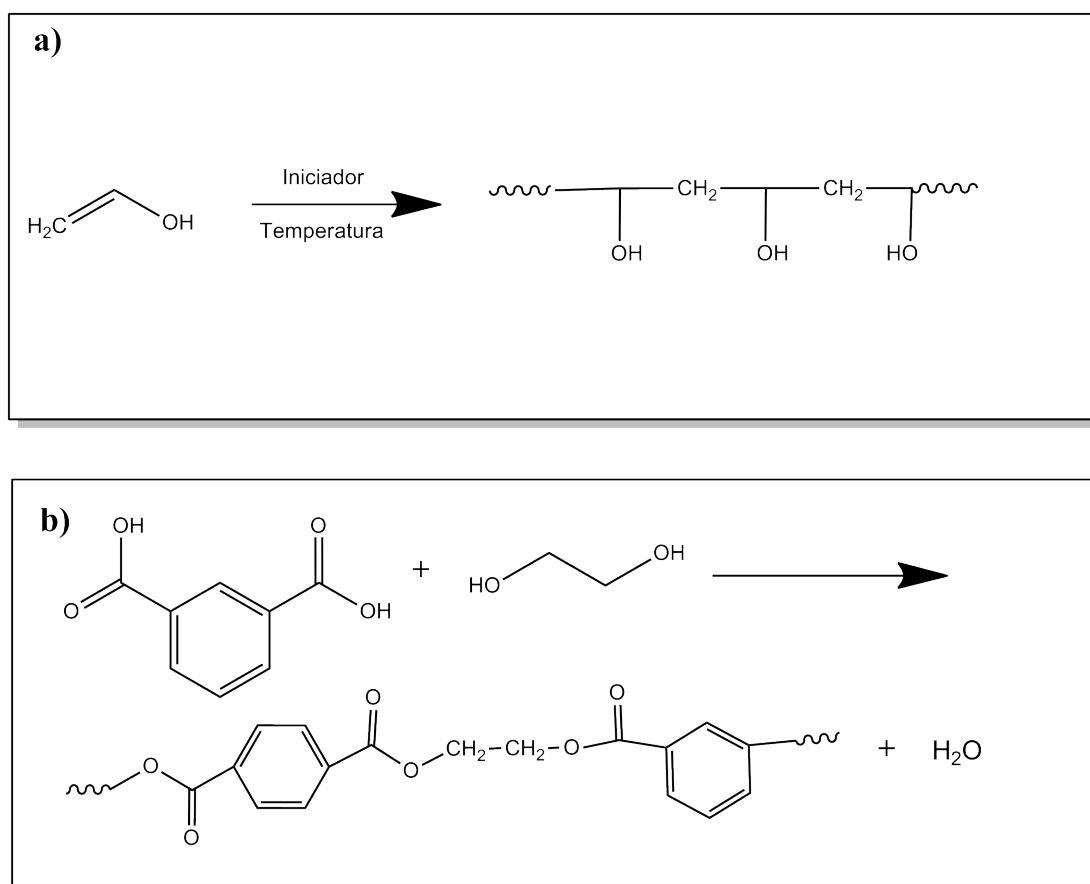


Figura 2.4: Representação esquemática das reações de polimerização via a) adição e b) condensação

As reações de polimerização, bem como os produtos resultantes, também podem ser classificados em termos da estrutura química do polímero formado. As reações de *homopolimerização* produzem *homopolímeros*, que são macromoléculas que possuem uma única unidade de repetição. Já as reações de *copolimerização* produzem *copolímeros*, que são macromoléculas formadas por mais de um tipo de monômero, formadas portanto por mais de uma unidade de repetição.

Os polímeros também podem ser classificados quanto à morfologia das cadeias. As cadeias podem ser lineares, tipo-estrela, tipo-pente, cíclicas, dentre outras possibilidades. Alguns possíveis arranjos morfológicos de cadeia encontram-se ilustrados na Figura 2.5.

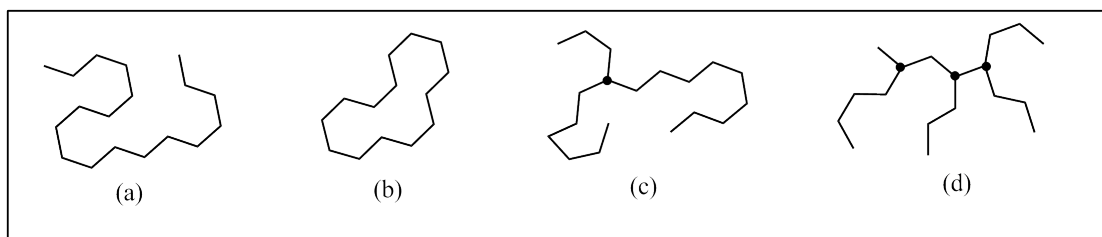


Figura 2.5: Representação esquemática de algumas morfologias de cadeias poliméricas: linear (a), cíclica (b), tipo-estrela (c) e tipo-pente (d). (Adaptado de KIPARISSIDES (1996)).

Outra classificação bastante pertinente leva em consideração a isomeria das macromoléculas, podendo esta ser tanto geométrica quanto óptica. Assim como nos compostos orgânicos comuns, alguns polímeros são capazes de gerar isômeros cis-trans sempre que houver uma dupla ligação entre carbonos na estrutura química da macromolécula. Isomeria óptica pode ser gerada sempre que a ligação vinílica estiver estabelecida entre grupos funcionais distintos do monômero, como mostrado na Figura 2.6. Além disso, a ordenação dos grupos funcionais na estrutura polimérica pode gerar moléculas com características e propriedades mecânicas diferentes.

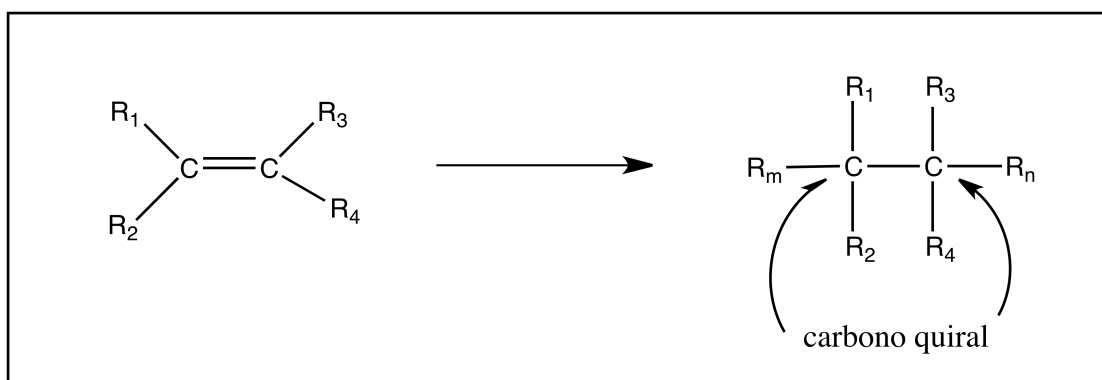


Figura 2.6: Representação esquemática de isomeria óptica em reações de compostos vinílicos.

De maneira geral, os polímeros podem ser ainda classificados como *isotáticos*, *sindiotáticos* e *atáticos*, como ilustrado na Figura 2.7. Os polímeros *atáticos* não possuem ordenação alguma do estereocentro, o que por consequência lhes confere usualmente uma

estrutura amorfa. Já os polímeros *isotáticos* possuem o estereocentro disposto sempre no mesmo lado configuracional da cadeia polimérica, enquanto o estereocentro dos polímeros *sindiotáticos* encontram-se em lados opostos da estrutura configuracional. Quando existe ordenação definida destes centros, os polímeros normalmente possuem estrutura cristalina (ODIAN, 2004). Os materiais vinílicos polimerizados por via radicalar produzem materiais atáticos, por conta das propriedades cinéticas inespecíficas dos radicais livres (ODIAN, 2004).

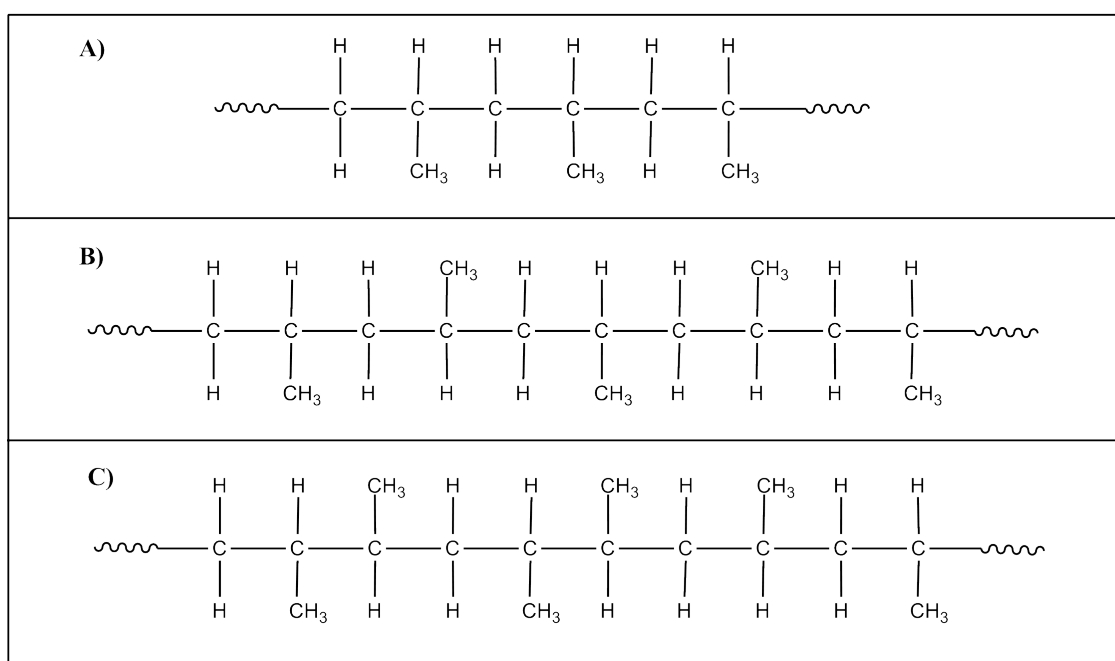


Figura 2.7: Classificação dos polímeros segundo a disposição dos grupos funcionais na molécula. A) isotático B) sindiotático e C) atático

2.5 Cinética de Polimerização do Acetato de Vinila

A polimerização comercial do acetato de vinila se dá usualmente pelo mecanismo de adição. As reações de adição estão intimamente relacionadas ao centro ativo gerado na molécula do monômero, responsável pelo crescimento da cadeia. Este centro ativo pode ser um cátion, um ânion ou um radical livre. Quando uma dessas três substâncias é gerada no meio reacional, ela ataca a insaturação presente no monômero, e nele origina um centro ativo. Assim, adições sucessivas de monômero podem ser feitas nos centros ativos, dando origem a uma molécula de elevada massa molar. (BILLMEYER e WILEY,

1984). No caso da polimerização do acetato de vinila, o centro ativo é gerado no meio reacional com a formação de radicais livres.

A polimerização radicalar por adição é constituída por algumas etapas características de reação, como descritas a seguir.

- **Etapa de Iniciação**

É a etapa em que são gerados os radicais livres no meio reacional e iniciadas as cadeias de polímero. Os radicais podem ser gerados tanto por decomposição térmica, por fotodecomposição, (através do uso de radiação eletromagnética) ou por reações redox. Os iniciadores mais comuns são os peróxidos e os azocompostos, que geram radicais livres por decomposição térmica. No caso da polimerização do acetato de vinila, utiliza-se normalmente o peróxido de benzoíla, que também se decompõe termicamente. A etapa de iniciação é constituída de duas reações elementares, como descrito na Equação (2.1). Na primeira, ocorre a geração dos radicais propriamente ditos no meio reacional. Na segunda, o radical combina-se com uma molécula de monômero, dando origem a uma molécula de polímero ativa (PINTO *et al.*, 2007).



A taxa de decomposição do iniciador segue uma cinética de primeira ordem e gera cadeias vivas na forma da Equação (2.2):

$$r_d = 2fk_D I \quad (2.2)$$

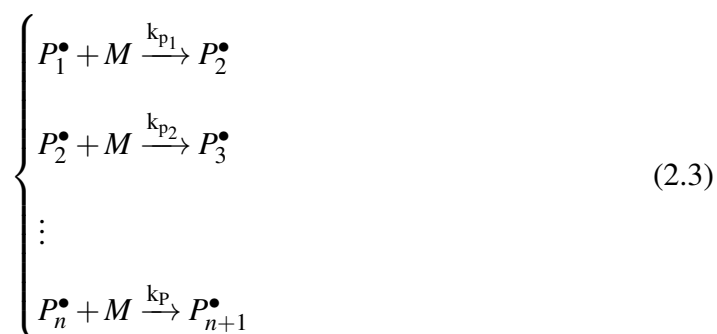
O termo f representa a eficiência do iniciador, sendo necessário porque nem todos os radicais gerados pelo iniciador são efetivos para produzir cadeias poliméricas no meio reacional. Uma fração dos radicais fica “aprisionada” entre as moléculas presentes no meio reacional, e acabam participando de reações secundárias antes de encontrar moléculas de monômero e iniciar a polimerização. Este fenômeno é denominado de

efeito gaiola (*cage effect*) (WOLFF e RENÉ BOS, 1997). Parte dos radicais produzidos é consumido por inibidores e impurezas presentes no meio.

Embora, de maneira geral, as reações de polimerização requeiram um iniciador para ocorrerem, a etapa de iniciação pode ser realizada sem a presença de iniciadores no meio reacional. PRICE *et al.* (1991) estudaram a polimerização em massa do metacrilato de metila utilizando ultrassom como único meio de agitação do processo. Foi possível observar que a energia do ultrassom era grande o suficiente para promover o início da polimerização mesmo na ausência do iniciador. Para baixos tempos de reação, produzia-se um material de elevada massa molar média, enquanto para elevados tempos de reação, a massa molar média era reduzida. Além disso, é bem conhecido que alguns monômeros, como o estireno, são capazes de produzir radicais livres espontaneamente quando aquecidos (KHUONG *et al.*, 2005).

• Etapa de Propagação

Nesta etapa ocorre o crescimento da cadeia polimérica. Adições sucessivas de moléculas de monômero são feitas ao centro ativo gerado, provocando o aumento da massa molar da cadeia, como descrito pela Equação 2.3. É uma etapa extremamente rápida, resultando em constantes de propagação (k_p) altamente elevadas, da ordem de $10^4 \text{ L.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}$ (ODIAN, 2004).



• Etapa de Transferência de Cadeia

Em algumas polimerizações é comum ocorrer uma terminação “antecipada” da reação, devido à transferência de algum átomo presente no meio reacional para a molécula ativa de monômero, solvente, iniciador ou para qualquer outra espécie presente no meio

reacional. Essa antecipação tem como principal efeito uma diminuição na massa molar média do polímero final obtido (ODIAN, 2004). Esta reação pode ser descrita na forma da Equação (2.4):



em que XA é uma espécie lábil.

A taxa de transferência de cadeia é dada usualmente por:

$$r_{tr} = k_{tr}[P^\bullet][XA] \quad (2.5)$$

Como pode ser observado na Equação (2.4), ocorre a geração de um novo radical no meio reacional (A^\bullet). Desta maneira, a polimerização pode ser recomeçada, como descrito pela Equação (2.6):



Os efeitos que a etapa de transferência de cadeia exerce nas outras etapas depende do sistema reacional estudado. AN *et al.* (2012) estudaram a influência de três diferentes tipos de agente de transferência de cadeia (ATC) na polimerização em emulsão do estireno. De maneira geral, o aumento da concentração do ATC provocava uma diminuição na taxa global de polimerização. Essa redução seria mais ou menos acentuada dependendo da estrutura química do ATC e da maneira como este alterava a concentração de algumas espécies envolvidas na reação. Por consequência direta, outras propriedades do polímero, como o tamanho da partícula e a massa molar média do produto, também foram influenciadas pela presença de altas concentrações do ATC. No entanto, se a constante cinética k_a for suficientemente elevada, a etapa de transferência de cadeia afeta primariamente a massa molar e não afeta as conversões.

Nas polimerizações do acetato de vinila, a transferência de cadeia para cadeias poliméricas é particularmente importante, dando origem a estruturas moleculares ramificadas, como mostrado na Figura 2.8 (SILVA, 2002).

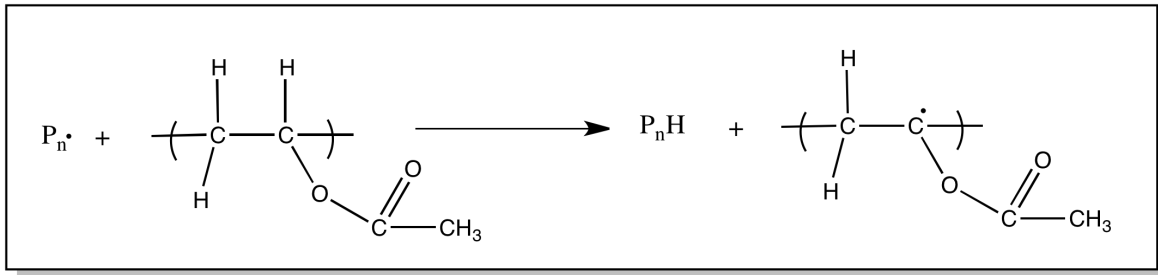
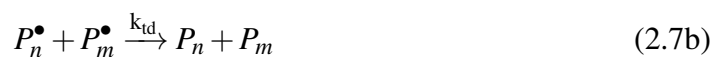


Figura 2.8: Representação esquemática da etapa de transferência de cadeia para o polímero na polimerização do acetato de vinila.

Se a concentração de polímero e iniciador forem suficientemente altas, a ocorrência da transferência de cadeia para o polímero pode levar à formação de um gel hiper-ramificado (SILVA, 2002).

• Etapa de Terminação

É a etapa em que ocorre a eliminação dos centros ativos do meio reacional. A terminação pode ocorrer por duas maneiras, ambas através da reação bimolecular entre dois radicais livres: *desproporcionamento* ou *combinação*. A terminação por *desproporcionamento* ocorre quando um hidrogênio beta é transferido de um radical livre para outro, gerando duas moléculas de polímero diferentes, sendo uma com uma insaturação terminal (ODIAN, 2004). A terminação por *combinação* ocorre com a reação entre uma cadeia polimérica ativa de tamanho n com outra de tamanho m , gerando uma única molécula de polímero de tamanho $m+n$ (ODIAN, 2004), como descrito a seguir:



A Equação (2.7a) descreve a terminação por combinação, enquanto a Equação (2.7b) descreve a terminação por desproporcionamento. A terminação por combinação pode ser dificultada se houver impedimento estérico na molécula do polímero, como no caso do metacrilato de metila, que apresenta grupos funcionais volumosos em suas extremidades. A polimerização do acetato de vinila é terminada principalmente pelo

mecanismo de terminação por combinação (CANEVAROLO JR., 2006).

CASTOR *et al.* (2014) estudaram a influência da incorporação *in situ* de uma carga de PMMA na cinética da polimerização em suspensão do estireno. O aumento da carga inicial de PMMA na suspensão (e, conseqüentemente, da viscosidade do meio), levou a um aumento na conversão inicial do estireno. Entretanto, o aumento da quantidade de PMMA na suspensão reduziu a conversão final do monômero, indicando influência da dissolução de uma carga polimerizada na cinética de reação. Estes resultados são interessantes de serem destacados como base de comparação para os resultados descritos neste trabalho.

2.6 Processos Heterogêneos de Polimerização

As reações de polimerização em meios heterogêneos são de particular interesse da indústria, visto que é possível executar o controle de temperatura do reator de forma mais eficiente, obter produtos de elevada massa molar com uma estreita faixa de distribuição de tamanho de partículas, dentre outras vantagens. Todavia, estes processos requerem a agitação contínua do sistema. Além disso, o produto formado está sujeito à contaminação por parte dos agentes estabilizantes presentes no meio reacional, entre outros inconvenientes (BILLMEYER e WILEY, 1984). Dentre os tipos de polimerização em meios heterogêneos, os mais comuns são a polimerização em emulsão e suspensão.

A polimerização em emulsão é um dos mais antigos processos da indústria de polímeros e sua primeira utilização se deu no período da Segunda Guerra Mundial, para a fabricação de borracha sintética de poli(estireno-co-butadieno) (ODIAN, 2004). Atualmente, diversos tipos de materiais são fabricados em escala industrial por este tipo de polimerização, como adesivos para papel e madeira, tintas, aditivos e revestimentos em geral. Destes, destacam-se as tintas e os revestimentos, que compreendem uma parcela de 26 % do mercado de materiais fabricados via polimerização em emulsão (ASUA, 2007).

O processo de polimerização em emulsão consiste na dispersão de partículas de dimensão nanométrica em um meio contínuo, que geralmente é a água por ser não tóxico e economicamente vantajoso. As partículas produzidas encontram-se na faixa de 50 a 1.000

nm e possuem morfologia esférica, na maioria dos casos (ASUA, 2007). Os componentes principais da polimerização em emulsão encontram-se descritos na Tabela 2.1.

Tabela 2.1: Principais componentes de uma polimerização em emulsão.

Composto	Função
Água	Meio dispersante
Monômero	Reagente
Surfactante	Estabilizar a emulsão
Iniciador	Gerar radicais livres no meio

A concentração do surfactante exerce importante influência na polimerização em emulsão. Pequenas concentrações de surfactante são suficientes para estabilizar a emulsão; todavia, para cada tipo de surfactante, existe uma concentração crítica acima do qual formam-se agregados de surfactante denominados de micelas. Esta concentração é denominada concentração micelar crítica (CMC). Na polimerização em emulsão convencional, radicais livres gerados na água nucleiam as micelas inchadas de monômero, onde a polimerização avança. Na polimerização em miniemulsão, gotas nanométricas da fase monomérica são formadas por ação mecânica, dispensando a formação das micelas para a produção do polímero. Nesse caso, o iniciador pode ser solúvel na água ou no monômero (ASUA, 2007).

A principal vantagem da polimerização em emulsão é a produção de polímeros de alta massa molar a altas velocidades de reação. Como as partículas são muito pequenas, a reação avança nas partículas na presença de poucos radicais, suprimindo a etapa de terminação (efeito de compartimentalização) (ASUA, 2007). Por ser um sistema coloidal, problemas relacionados à transferência de calor e à elevada viscosidade do meio são minimizados, em relação à polimerização em massa ou em solução. Além disso, a maioria dos produtos da polimerização em emulsão não requer a separação, reduzindo assim os custos associados à purificação do produto final (ODIAN, 2004).

Além da polimerização em emulsão, existem outros tipos de processos heterogêneos de polimerização utilizados na indústria, embora em menor escala. A

Tabela 2.2 lista outros processos heterogêneos de polimerização utilizados em processos comerciais via radicais livres.

Tabela 2.2: Alguns processos heterogêneos de polimerização (ASUA, 2007).

Processo	Princípio básico
Polimerização em Emulsão Inversa	O polímero é solúvel em água
Polimerização em Microemulsão	Baixíssima tensão interfacial e excesso de surfactante
Polimerização em Miniemulsão	Uso de um coestabilizador
Polimerização em Dispersão	Precipitação do polímero formado

2.6.1 Polimerização em Suspensão

O processo de polimerização em suspensão foi desenvolvido por Hoffman e Delbruch, em 1909 (ASUA, 2007). As principais características desse processo são a formação de partículas com dimensões micrométricas e a fácil separação e purificação do produto final, sendo esse o principal motivo para a escolha desse processo na síntese de materiais para aplicações médicas e biotecnológicas, como cimentos ósseos e agentes embólicos (PEIXOTO *et al.*, 2009; SANTOS *et al.*, 2006). A polimerização em suspensão também é utilizada para a produção de diversos materiais, como o poli(cloreto de vinila) usado para a fabricação de filmes para alimentos e formulação de tintas; o poli(metacrilato de metila) para a produção de cimentos ósseos e resinas dentárias; e o poli(estireno), usado para a produção de ampla gama de artefatos, dentre diversos outros (BROOKS, 2010).

A suspensão é constituída essencialmente de duas fases: uma inorgânica e outra orgânica, imiscíveis entre si. A fase inorgânica é constituída de uma solução (geralmente aquosa) do agente estabilizante. Já a fase orgânica é composta de um ou mais monômeros e um iniciador solúvel (PINTO *et al.*, 2007). Ao atingir uma temperatura adequada, o iniciador decompõe-se de acordo com a Equação 2.1 e a reação é iniciada, com o sistema mantido sob agitação constante. A viscosidade da suspensão vai então aumentando com o passar do tempo, indicando o aumento da conversão. Ao término da reação, as partículas podem ser facilmente separadas por filtração. A Figura 2.9 ilustra o processo.

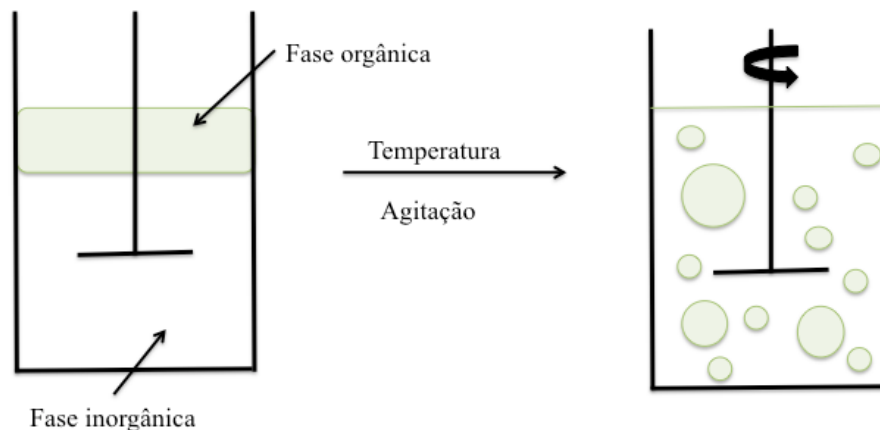


Figura 2.9: Esquema ilustrativo de um sistema de polimerização em suspensão.

Usualmente, as reações de polimerização em suspensão são operadas em reatores do tipo batelada, seja em escala laboratorial ou industrial. A dificuldade de implementar um processo contínuo de polimerização em suspensão está relacionada, principalmente, à deposição de polímero e misturas altamente viscosas nas paredes do reator, o que dificulta a transferência de calor através da jaqueta de aquecimento e obriga a parada do processo para limpeza (VIVALDO-LIMA *et al.*, 1997).

A cinética da polimerização em suspensão é similar àquela da polimerização em massa. Por esta razão, considera-se que ocorre uma polimerização em massa em cada uma das gotas de monômero, que são chamadas também de micro-reatores suspensos (ARSHADY, 1992). A concentração de monômero dentro das gotas é elevada, o que eleva também as taxas de reação, quando comparadas a outros processos de polimerização em solução (BROOKS, 2010).

A morfologia das partículas obtidas nas polimerizações em suspensão é dependente da solubilidade do polímero em seu respectivo monômero. Desta maneira, quando o polímero é solúvel em seu monômero, as partículas obtidas possuem uma superfície relativamente lisa, com nenhuma ou pouca porosidade. Por outro lado, se o polímero é insolúvel em seu monômero, a porosidade da partícula final obtida é grande, com uma superfície rugosa, resultante da aglomeração do polímero precipitado (ARSHADY, 1992).

Há basicamente sete tipos de polimerização em suspensão conhecidos, conferindo

ao polímero formado características específicas. Estes processos são descritos na Tabela 2.3.

Tabela 2.3: Principais tipos de polimerização em suspensão (BROOKS, 2010; PINTO *et al.*, 2007).

Processo	Características
Tipo Pérola	Polímero solúvel em seu monômero, partículas com morfologia regular.
Tipo Granular	Polímero insolúvel em seu monômero, partículas com morfologia irregular e porosa.
Semi-suspensão	Polimerização em massa seguida de polimerização em suspensão, para controle de distribuição de tamanhos de partícula.
Inversa	Dispersão de monômeros solúveis em água numa fase orgânica contínua.
Suspensão-emulsão	Produção de partículas casca-núcleo, por combinação de receitas típicas de polimerizações em suspensão e em emulsão.
Dispersão	Precipitação de polímero em meio homogêneo. Partículas com tamanhos entre 1 a 10 μm .
Microsuspensão	Características intermediárias das polimerizações em suspensão e emulsão.

Um dos princípios básicos da polimerização em suspensão é a insolubilidade da fase orgânica na fase aquosa, o que define por essência a ocorrência do processo heterogêneo. Esta característica faz com que a cinética de polimerização em suspensão e as propriedades do polímero formado sejam aproximadamente as mesmas quando comparadas ao mesmo polímero obtido por um processo de polimerização em massa. Todavia, em se tratando de copolimerizações, existe a possibilidade dos monômeros possuírem solubilidades bem distintas na fase aquosa, o que pode acarretar em mudanças significativas tanto da cinética do processo quanto das propriedades finais do produto. Desta maneira, faz-se necessária a redução da solubilidade do monômero na fase aquosa por meio da adição de um eletrólito, como sais solúveis em água. Eletrólitos possuem, em geral, bastante afinidade com a água, o que acarreta bruscas reduções na solubilidade

dos outros compostos do meio para pequenas concentrações de sais no meio de suspensão (BROOKS, 2010).

SILVA *et al.* (2004) estudaram o comportamento do coeficiente de partição do ácido acrílico na copolimerização em suspensão do ácido acrílico e do acetato de vinila. Os resultados obtidos mostraram que a temperatura e a concentração de eletrólitos são fatores importantes para manipulação do coeficiente de partição do ácido acrílico no meio. Pequenos incrementos de temperatura foram suficientes para aumentar consideravelmente o coeficiente de partição; todavia, o mesmo efeito só era observado quando se adicionavam grandes quantidades de sal à suspensão, o que não é recomendado, porque o sal reduz a eficácia do agente de suspensão.

No início de algumas reações de polimerização, é comum ocorrer o aumento considerável da taxa de reação, principalmente quando a conversão atinge valores entre 20 e 40 % (PINTO *et al.*, 2007). Com o aumento da viscosidade da suspensão, as moléculas ativas de polímero (P_n^\bullet) sofrem limitações difusionais que afetam as taxas de terminação. Este fenômeno é denominado *efeito gel*. GARDNER e MCNALLY (1978) realizaram um dos primeiros estudos da influência do efeito gel sobre o tamanho médio e a distribuição de tamanhos de partículas na copolimerização do estireno e do divinilbenzeno. Os resultados obtidos mostraram que o efeito gel ocorre para baixas conversões de monômero e que as partículas encontram-se estabilizadas durante a ocorrência do fenômeno, o que leva a distribuições de tamanho mais largas e partículas relativamente maiores.

ZHANG *et al.* (2007) investigaram a ocorrência do efeito gel em algumas reações de polimerização do metacrilato de butila via radical livre. Os resultados indicaram que a presença do efeito gel aumenta a conversão do monômero e a massa molar média e que os resultados experimentais para a conversão condiziam com o modelo cinético previsto pelos autores, que considerava a ocorrência do efeito gel. No referido estudo, constatou-se que a massa molar média era influenciada pela concentração inicial de monômero, de iniciador e de um índice relativo à presença do efeito gel na polimerização.

De forma geral, o efeito gel ocorre em maior ou menor extensão em todas as reações radicalares, quando a concentração de polímeros é suficientemente alta, provocando

redução das taxas de terminação, aumento das taxas de reação, aumento da massa molar do polímero final e aumento do índice de polidispersão (ASUA, 2007).

Se a concentração de polímero for suficientemente alta, a difusividade das moléculas de monômero fica também comprometida, causando a redução das taxas de propagação. Esse efeito é chamado de *efeito vítreo*. Se a reação de polimerização ocorrer abaixo da temperatura de transição vítrea (T_g) do meio, ocorre um “congelamento” da massa reacional, provocado pela elevada viscosidade do meio. Por esta razão, a taxa de reação diminui, assim como a massa molar média do polímero formado. Este efeito se faz presente em conversões elevadas, geralmente acima de 90 % (PINTO *et al.*, 2007).

2.7 A Formação da Partícula na Polimerização em Suspensão

Para haver um melhor controle da distribuição de tamanhos de partícula numa polimerização em suspensão, é necessário entender como funciona o mecanismo de formação da partícula. Isto só é possível com a compreensão dos fenômenos de quebra e coalescência que regem a dinâmica das partículas nos sistemas de polimerização em suspensão.

De maneira geral, a formação da partícula de polímero ocorre em três estágios distintos (KIPARISSIDES, 1996):

- I. No estágio inicial, com a viscosidade da suspensão ainda pequena, as distribuições de tamanho das partículas estão menos dispersas, com distribuições de tamanho de partícula mais estreitas. Nesse estágio, a taxa de coalescência é pequena e o fenômeno é governado pelas taxas de quebramento.
- II. No estágio intermediário, com o aumento da viscosidade reacional, a taxa de coalescência aumenta, levando a partículas com tamanhos maiores e DTP's mais largas. A estabilidade da suspensão determina o quão elevada será a taxa de coalescência.

III. No último estágio, se a estabilidade da suspensão for muito baixa, ocorrerá o descontrole das taxas de coalescência, provocando a aglomeração das partículas e aumento considerável do diâmetro médio final. Por outro lado, se a suspensão for estável, as taxas de coalescência e quebra se igualam e a DTP torna-se mais bem definida. O ponto em que as taxas de coalescência e quebra cessam é chamado de ponto de identificação da partícula (PIP). A partir do PIP não é possível mais afetar a DTP.

Na polimerização em suspensão, a tensão interfacial das fases aquosa e orgânica e o grau de agitação determinam a efetividade da dispersão das gotas no meio reacional e o diâmetro final de partícula que, de maneira geral, encontra-se na faixa de 20 a 500 μm (DOWDING e VINCENT, 2000; VIVALDO-LIMA *et al.*, 1997). A velocidade de agitação, a concentração de estabilizante, a geometria do impelidor e a fração volumétrica do monômero afetam significativamente o diâmetro médio final e a DTP do produto polimérico (BROOKS, 2010).

De forma geral, o aumento da velocidade de agitação e da concentração de agente de suspensão causam a redução dos tamanhos médios das partículas. No primeiro caso, o aumento da velocidade de agitação aumenta as taxas de quebramento. No segundo caso, o aumento da concentração de estabilizante reduz a tensão interfacial, favorecendo a formação de partículas menores (PINTO *et al.*, 2007). O aumento do teor de orgânicos favorece o aumento dos diâmetros por favorecer a coalescência. O efeito geométrico é muito mais difícil de prever e constitui a fronteira do conhecimento (BROOKS, 2010).

Um dos métodos clássicos para a modelagem da DTP e sua evolução numa polimerização em suspensão é a formulação do balanço populacional. De acordo com a Equação 2.8 (PINTO *et al.*, 2007),

$$\begin{aligned}
 f(m) \cdot \frac{\partial N_p}{\partial t} + N_p \cdot \frac{\partial f(m)}{\partial t} = & -N_p^2 \cdot f(m) \cdot \int_0^\infty K_c(m, m') \cdot f(m') \, dm' \\
 & + \frac{1}{2} \cdot N_p^2 \cdot \int_0^m K_c(m - m', m') \cdot f(m') \cdot f(m - m') \, dm' \\
 & + N_p \cdot \int_m^\infty \lambda(m') \cdot \beta(m, m') \cdot \gamma(m') \cdot f(m') \, dm' - \gamma \cdot N_p \cdot f(m)
 \end{aligned} \quad (2.8)$$

os dois primeiros termos após a igualdade descrevem o aparecimento e desaparecimento das partículas de massa m devido à coalescência e os dois últimos após a igualdade descrevem o aparecimento e desaparecimento de partículas devido ao quebramento. N_p é o número total de partículas presentes no sistema, $\beta(m, m')$ representa a probabilidade de formação de novas gotas de massa m a partir da quebra de gotas de massa m' , $K_c(m, m')$ é a constante da taxa de coalescência entre partículas de massas m e m' , $f(m')$ é a função de densidade da DTP do polímero, $\lambda(m')$ representa o número de gotas geradas a partir da quebra de gotas de massa m e $\gamma(m')$ é a taxa de quebra de gotas de massa m (PINTO *et al.*, 2007; TSOURIS e TAVLARIDES, 1994). Integrando a Equação 2.8 no domínio m , obtém-se:

$$\begin{aligned} \frac{\partial N_p}{\partial t} = & \frac{-N_p^2}{2} \cdot \int_0^\infty \int_0^\infty K_c(m, m') \cdot f(m) \cdot f(m') dm dm' \\ & + N_p \cdot \int_m^\infty \lambda(m) \cdot \beta(m, m') \cdot f(m) dm \end{aligned} \quad (2.9)$$

em que o primeiro termo após a igualdade representa o aparecimento de novas partículas após a coalescência e o segundo termo representa o aparecimento de partículas devido ao quebramento.

TSOURIS e TAVLARIDES (1994) propuseram um modelo matemático fenomenológico para descrever as taxas de quebra e coalescência das gotas num sistema mantido sob regime turbulento. A partir de modelos previamente obtidos por outros pesquisadores, eles deduziram equações para a frequência de quebra e de coalescência das partículas em uma suspensão e fizeram uma comparação entre os resultados obtidos pelo modelo e os resultados obtidos experimentalmente. Estas equações foram incorporadas ao balanço populacional com o objetivo de comparar as previsões do modelo com as distribuições de tamanho em regime transiente e determinar os parâmetros do modelo. Como os modelos propostos não levavam em conta a carga superficial das gotas, foram observadas algumas diferenças entre o modelo e os resultados experimentais.

Mais recentemente, JULIAN BECKER *et al.* (2014) propuseram uma modificação no modelo de LUO e SVENDSEN (1996) para a quebra de gotas em regime turbulento,

por meio da adição de um termo relativo à energia viscosa do sistema. No estudo, quatro diferentes tipos de óleo de silicone foram colocados num reator sob diferentes taxas de agitação. Foi observado que o modelo se adequou perfeitamente às distribuições de tamanho de partícula obtidas experimentalmente. Uma vantagem do modelo proposto em relação ao balanço populacional tradicional é a não utilização de parâmetros experimentais, o que evita a necessidade de um conhecimento prévio da dinâmica particular do sistema em estudo. Todavia, o modelo requer que uma série de considerações sejam feitas para que os resultados apresentem baixa margem de erro.

MAHABADI e WRIGHT (1996) foram os primeiros a estudar a influência da realização da polimerização em suspensão em duas etapas sobre o diâmetro final da partícula. As primeira etapa consistia na polimerização em massa do monômero em questão, por meio da mistura de monômero e iniciador até que a conversão atingisse, aproximadamente, 20 %. Na segunda etapa, a mistura era levada a um reator batelada contendo uma solução aquosa de estabilizante, a fim de se terminar a conversão do monômero numa polimerização em suspensão convencional. Este processo foi denominado polimerização em *semi-suspensão*. Foi observado que, por meio deste processo, as partículas obtidas apresentavam um diâmetro médio maior e uma DTP mais estreita, quando comparados às partículas obtidas em um processo de polimerização em suspensão comum. Como observado, a fase orgânica com viscosidade mais elevada, reduz as taxas de quebra e torna a dispersão mais estreita.

Outro fator bastante conhecido que exerce influência sobre o diâmetro final da partícula é a agitação imposta ao sistema. Alguns autores testaram diferentes tipos de agitação, a utilizando aparelhos de ultrassom (sonicadores), para avaliar o comportamento das partículas poliméricas produzidas. Um dos primeiros estudos conduzidos com esse objetivo foi relatado por SHEIKH *et al.* (1966), em que os autores avaliaram a influência do tempo de sonicação sobre o tamanho final das partículas de poli(etileno) em suspensão com água e compostos surfactantes e defloculantes. Os resultados obtidos permitiram concluir que, a partir de um determinado tempo de sonicação, não se percebia alteração no diâmetro médio das partículas. Reduções significativas no tamanho das partículas

foram observadas quando foram adicionados surfactantes ao sistema, especialmente aqueles com elevado equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB), indicando que as partículas apresentavam-se completamente rodeadas por moléculas de água, o que não era observado na ausência dos surfactantes, quando as partículas encontravam-se menos dispersas e mais aglomeradas.

No entanto, o uso do sonicador tem sido feito para gerar partículas nanométricas em sistemas de polimerização em miniemulsão (PAWELZYK *et al.*, 2013; TEO *et al.*, 2008). Não foram encontradas aplicações de sonicadores em processos de polimerização em suspensão.

2.8 A Densidade e a Morfologia da Partícula

Admite-se de forma geral que a partícula polimérica produzida em suspensão é compacta, esférica e não porosa. Dessa, forma, as partículas apresentam a morfologia esférica trivial e a densidade do polímero puro, havendo muito poucos estudos sobre o tema, a não ser quando solventes são adicionados propositalmente ao meio para gerar poros e afetar a densidade da partícula por meio de expansão à vácuo (PEIXOTO *et al.*, 2009). A única exceção diz respeito à produção de poli(cloreto de vinila) (PVC), já que a precipitação do polímero leva à formação de partículas porosas, cuja porosidade e densidade aparentes dependem das condições de operação, em particular da velocidade de agitação e do coquetel de agentes de suspensão usados (FARIA JR., 2008).

Uma propriedade que precisa ser corretamente controlada é a densidade da partícula obtida na polimerização em suspensão. Em se tratando de materiais para aplicações biomédicas, especialmente para embolização vascular, a densidade exerce um papel fundamental no bom desempenho da técnica, uma vez que partículas muito densas tendem a se depositar no fundo do cateter, aumentando ainda mais as chances de ocorrer oclusão do cateter durante o procedimento. A densidade ideal para a aplicação das partículas em procedimentos de embolização vascular é em torno de $1,05 \text{ g.cm}^{-3}$ (PEIXOTO, 2007). Para atingir tal valor, pode-se alterar as condições reacionais, aumentando a turbulência do meio ou incorporando um solvente volátil *in situ*, para posterior realização da etapa de

expansão à vácuo (CORDEIRO *et al.*, 2014; PEIXOTO *et al.*, 2009).

PEIXOTO *et al.* (2009) propuseram a síntese de partículas do tipo casca-núcleo de poli(álcool vinílico) e poli(acetato de vinila) com a adição de um solvente volátil, que seria eliminado após a polimerização. Nesta etapa, denominada de etapa de expansão, o solvente era evaporado por meio de uma brusca queda de pressão, tornando a estrutura da partícula porosa e reduzindo assim a densidade. Os resultados obtidos sugerem que a maior redução na densidade final das partículas foi alcançada quando foi utilizado o hexano como solvente e o procedimento foi realizado sob pressão. Quando o procedimento foi realizado na pressão atmosférica, os melhores resultados foram obtidos quando o heptano foi utilizado como solvente do processo. Neste procedimento, é importante selecionar bem o solvente, de modo que o mesmo não seja muito volátil a ponto de reduzir drasticamente a densidade das partículas (PEIXOTO, 2007).

GRANDE *et al.* (2012) produziram elastômeros esponjosos de silicone e testaram a influência do agente reticulante e da utilização de hexano no meio reacional, dentre outras variáveis, sobre a morfologia e propriedades do material produzido. Foi possível verificar que o uso de agentes reticulantes de menor cadeia, como o tetrametil ortosilicato ($\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$), eleva as taxas de reação, aumentando a viscosidade do meio reacional mais rapidamente e, por consequência, elevando a densidade do produto final. Também foi observado que, quando as reações ocorreram em presença de hexano, materiais com densidades mais baixas foram obtidos. Isto se justifica porque o hexano atua como um agente de expansão, criando pequenos poros na estrutura do material e, conseqüentemente, reduzindo sua densidade.

ENAYATI *et al.* (2012) estudaram a influência do uso de ultrassom na liberação de fármacos encapsulados em micro e nanopartículas poliméricas, além dos efeitos que este gerava na morfologia superficial e na degradação das partículas. Os autores observaram que altas potências do ultrassom elevavam a taxa de liberação dos fármacos. Uma exposição longa às ondas sonoras elevava a rugosidade relativa e a erosão da superfície da partícula. Em especial, estas duas últimas propriedades contribuem significativamente para a redução da densidade do material em questão.

CORDEIRO *et al.* (2014) estudaram a influência da agitação do meio reacional na polimerização em suspensão do acetato de vinila. Foi observado que o aumento da agitação provocava uma diminuição na densidade das partículas de PVAc produzidas. Esse aspecto constitui um tema inusitado e inexplorado na área de polimerização em suspensão. Segundo os pesquisadores, isso pode ser explicado porque, durante o processo de formação da partícula, as gotículas da fase orgânica tendem a “aprisionar” gotículas da fase aquosa em seu interior. Este fenômeno é mais acentuado quanto maior for a turbulência do meio. Ao final da polimerização, as partículas são filtradas e levadas à uma estufa à vácuo. No processo de secagem, a redução da pressão provoca a evaporação dos resíduos líquidos presentes no interior da partícula e, assim, as gotículas de água que foram “aprisionadas” tendem a evaporar e a formar poros na estrutura do material, reduzindo a sua densidade. Quando a agitação do meio era suficientemente elevada (1200 rpm), foi possível observar a existência de partículas que continham em seu interior outras pequenas partículas de PVAc. Logo, concluiu-se que o aumento agitação do meio provocava um aumento na quantidade de água “aprisionada”. Quando essa agitação era muito elevada (1200 rpm), a água induzia a formação de pequenas partículas de polímero no interior de partículas maiores e ocas, como ilustrado na Figura 2.10. Esses aspectos nunca foram discutidos no contexto das polimerizações em suspensão. Contudo, são fundamentais para as aplicações médicas pretendidas, em que a regularidade morfológica e a densidade das partículas são de extrema importância.

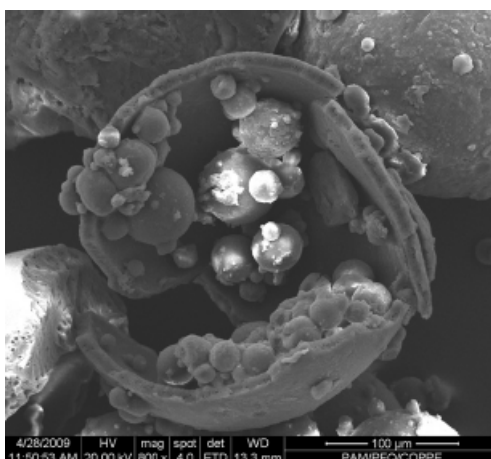


Figura 2.10: Micrografia de pequenas partículas de PVAc no interior de partículas maiores de PVAc (CORDEIRO *et al.*, 2014).

Capítulo 3

Metodologia Experimental

Neste capítulo são descritos os procedimentos utilizados para o preparo da suspensão, o sistema usado para as condições das reações de polimerização e dos procedimentos pré-reação polimérica, além da metodologia utilizada para caracterização dos diâmetro médios de partícula, da distribuição de tamanhos de partícula (DTP), da densidade e da morfologia do produto final.

3.1 Testes no Sonicador

Foi investigada a possibilidade da utilização do sonicador para aprimorar o controle da distribuição de tamanho das partículas. Foram avaliados os efeitos causados pelos tempos e potências de aplicação do sonicador sobre o tamanho e a distribuição de tamanhos de partícula. Além disso, avaliou-se também a influência da potência do sonicador sobre tamanho final e a densidade das partículas formadas na polimerização em suspensão do VAc.

Neste trabalho, foi utilizado o sonicador Branson (Bransonic Digital Sonifier S-450D®), composto por (1) uma câmara acústica fechada, (2) uma célula com haste no centro para geração das ondas sonoras, acoplada na parte superior da câmara acústica e (3) um painel eletrônico em que é feita a programação dos experimentos, sendo possível ajustar o tempo de aplicação das ondas, a potência e a temperatura de realização do experimento. O sonicador é apresentado na Figura 3.1.

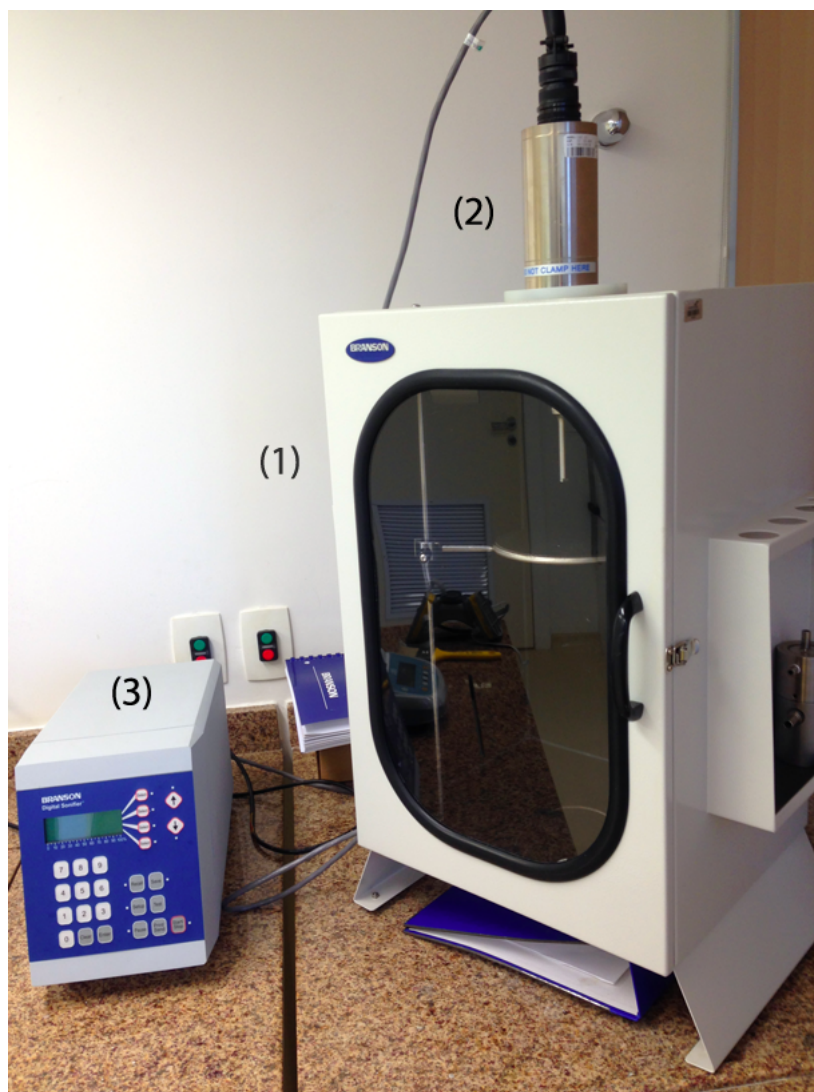


Figura 3.1: Sonicador Bransonic Digital Sonifier S-450D®.

Primeiramente, foi realizado um teste com uma mistura de água e acetato de vinila sem qualquer carga de PVAc solubilizada, com o intuito de avaliar a influência do sonicador sobre a DTP das partículas. Para este teste, preparou-se uma dispersão seguindo as quantidades descritas na Tabela 3.1, baseada na metodologia proposta por PEIXOTO (2007). A dispersão foi exposta a cerca de 80 W (20 % da potência máxima do sonicador) por 60 min. Durante a execução do teste, a dispersão ficou imersa num banho de gelo para reduzir o aquecimento provocado pela dissipação de energia. Ao final do teste, amostras foram usadas para análise da distribuição de tamanhos de partícula.

Para os testes conduzidos por diferentes tempos de aplicação, foram preparadas dispersões em um bécher de 100 mL contendo a fase aquosa (solução aquosa do agente

Tabela 3.1: Quantidades utilizadas no preparo da dispersão para avaliação da DTP.

Reagentes	Quantidades (g)
Acetato de vinila (VAc)	25,7
Água	54,0
Poli(álcool vinílico) (PVA)	0,026

Tabela 3.2: Quantidades utilizadas no preparo da dispersão para os testes conduzidos por diferentes tempos de aplicação.

Reagentes	Quantidade (g)
Acetato de vinila (VAc)	24,4 (95 %); 23,1 (90 %); 20,6 (80 %)
Água	54,0
Poli(álcool vinílico) (PVA)	0,026
Poli(acetato de vinila) (PVAc)	1,3 (5 %); 2,6 (10 %); 5,2 (20 %)

estabilizante - PVA) e a fase orgânica (PVAc solubilizado em acetato de vinila), de acordo com as quantidades descritas na Tabela 3.2, utilizando proporções de 5, 10 e 20 % (em massa) de PVAc solubilizado em relação à quantidade de acetato de vinila. A dispersão foi levada ao sonicador e exposta a intervalos de tempo pré-determinados (de 10 a 60 min), numa potência fixa de 40 W (10 % da potência máxima do sonicador). Amostras foram então usadas para análise das distribuições de tamanhos.

Para a realização dos testes conduzidos com variadas potências, foram preparadas cinco dispersões similares àquelas descritas para os testes conduzidos por diferentes tempos de aplicação. As dispersões foram levadas ao sonicador e, por um tempo fixo de 10 min, expostas a potências que variaram de 10 a 50 % da potência máxima do sonicador, mantidas constantes durante toda a análise.

3.1.1 Rampa de Aquecimento

Com o objetivo de avaliar a ocorrência de reação durante a etapa de sonicação, foi estudada a taxa de aquecimento da dispersão, quando exposta a 20 e 50 % da potência

Tabela 3.3: Quantidades utilizadas no preparo das dispersões para avaliação da taxa de aquecimento da dispersão quando exposta ao sonicador.

Reagentes	Quantidades (g)
Acetato de vinila (VAc)	23,1
Água	54,0
Poli(acetato de vinila) (VAc)	2,6
Poli(álcool vinílico) (PVA)	0,026
Peróxido de benzoíla (BPO)	0,23

máxima do sonicador. Para tal, prepararam-se duas dispersões com as quantidades descritas na Tabela 3.3, fixando a proporção de PVAc solubilizado em 10 % (em massa) em relação à quantidade de acetato de vinila. As dispersões foram levadas ao sonicador, configurando o aparelho para 20 ou 50 % da potência máxima. A cada 30 s foi registrada a temperatura da dispersão com o auxílio de um termômetro.

3.1.2 Análise da Conversão

Foi feita a caracterização da conversão de monômero durante a etapa de sonicação, para verificar se a energia ultrassônica poderia iniciar a polimerização do VAc. Para este teste, foram preparadas duas amostras com as quantidades descritas na Tabela 3.3. As dispersões foram levadas ao sonicador, com tempo de sonicação fixo (120 s) e potências de 80 e 200 W (20 e 50 % da potência máxima do sonicador).

Ao final do teste, amostras foram levadas para a estufa à vácuo, a uma temperatura de 25 °C por cerca de cinco horas, até secagem completa. Foram registradas as massas das amostras antes e após a secagem. A conversão foi então calculada segundo a Equação (3.1):

$$X_{PVAc} = \frac{M_{PVAc,f}}{M_{VAc}} \quad (3.1)$$

onde X_{PVAc} é a conversão de monômero, $M_{PVAc,f}$ é a massa de PVAc formada

(desconsiderando-se a massa de PVAc previamente solubilizada na dispersão) e M_{VAc} é a massa de acetato de vinila da amostra. Admitiu-se que a amostra tomada para a análise gravimétrica tinha composições similares às da receita original.

3.2 Unidade de Polimerização em Suspensão

Todas as reações foram realizadas no Laboratório de Engenharia de Polimerização (EngePOL), do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ. Para a montagem do aparato experimental, foi utilizado (1) um reator de vidro de 100 mL, (2) uma tampa de vidro com 6 orifícios, (3) uma haste metálica, (4) um impelidor tipo hélice, (5) um anel de viton (para impedir vazamentos), (6) um cinto metálico, (7) um suporte para encaixe da haste metálica na tampa do reator, (8) pequeno anel para proteção da haste de agitação e (9) pequenas tampas para vedação dos orifícios não utilizados da tampa do reator. Estas peças encontram-se ilustradas na Figura 3.2.



Figura 3.2: Peças usadas para a montagem do reator de polimerização.

Pelo orifício central, colocou-se a haste metálica, equipada com um impelidor do tipo hélice, que foi conectada a um motor. Nos orifícios laterais da tampa, conectaram-se o termopar e o condensador de refluxo. Os orifícios restantes foram vedados com auxílio das pequenas tampas de vidro. O reator foi então colocado no compartimento de controle

de temperatura, envolto por uma camisa de aquecimento e pela braçadeira metálica na tampa, de acordo com a Figura 3.3.



Figura 3.3: Unidade de reação EasyMax 102® (Mettler Toledo).

Toda a programação das operações do reator foi feita com auxílio de um *software* proprietário, instalado em um computador localizado ao lado do sistema reacional. Com auxílio desse *software*, foi possível programar uma sequência de passos pré-determinados para o andamento da reação, como os perfis desejados para a temperatura da camisa, a temperatura do reator, a taxa de aquecimento, a velocidade de agitação, o tempo de reação, dentre outros, de modo que o controle do processo é todo automatizado.

A unidade de reação comporta até dois reatores de 100 mL, sendo possível conduzir dois experimentos simultâneos de forma completamente independente. Tanto o aquecimento da camisa quanto a temperatura do condensador são controlados através de dois banhos térmicos (Julabo F32), localizados na parte inferior da unidade de reação. Foi utilizada uma mistura de água e etilenoglicol na proporção 1:1 como fluido de resfriamento.

3.2.1 Materiais

Os reagentes e materiais utilizados para conduzir as reações de polimerização em suspensão, os testes de sonicação e para a caracterização do produto final são descritos a seguir:

- Acetato de Vinila (VAc), fornecido pela Vetec Química Fina com 99 % de pureza, usado como monômero nas reações de polimerização e testes de sonicação;
- Água microfiltrada e desmineralizada, usada como meio de suspensão nas reações de polimerização, testes de sonicação, filtração do produto e meio dispersante nas análises por espalhamento de luz;
- Ciclohexano, fornecido pela Vetec Química Fina com 99 % de pureza, utilizado nas análises de picnometria;
- Etilenoglicol P.A., fornecido pela Vetec Química Fina com 99,5 % de pureza, utilizado como fluido de resfriamento dos banhos termostáticos utilizado nas reações de polimerização;
- Metiletilcetona, fornecido pela Vetec Química fina com 99 % de pureza, utilizado para a limpeza do reator após o término das reações;
- Poli(álcool vinílico) (PVA) P.S., fornecido pela Vetec Química Fina, com 98 % de pureza, grau de hidrólise de 88 % e $\overline{M}_w = 2,5 \times 10^4$ Da, utilizado como agente estabilizante nas polimerizações em suspensão;
- Peróxido de Benzoíla (BPO), fornecido pela Vetec Química Fina com 99 % de pureza e 25 % de umidade, utilizado como iniciador nas reações de polimerização.
- Tetrahidrofurano (THF) grau HPLC/Spectro, fornecido pela Tedia Company, Inc. com 99,9 % de pureza, usado como fase móvel das análises de GPC e na solubilização das amostras de polímero;

3.2.1.1 Síntese da Carga Polimérica

O PVAc utilizado como carga polimérica nas polimerizações em suspensão foi sintetizado no Laboratório de Modelagem, Simulação e Controle de Processos (LMSCP) do Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ, seguindo a receita descrita na

Tabela 3.4: Receita utilizada para a síntese da carga polimérica.

Fase aquosa	Fase orgânica	Quantidade (g)
Álcool polivinílico (PVA)		0,2
Água		420,0
	Acetato de vinila (VAc)	200,0
	Peróxido de benzoíla	2,0

literatura (PEIXOTO, 2007; PEIXOTO *et al.*, 2006; PINTO *et al.*, 2007). As quantidades utilizadas de cada reagente encontram-se especificadas na Tabela 3.4.

A reação foi realizada em um reator encamisado de vidro borossilicato de 1 L de capacidade. O reator possui uma tampa metálica de aço inoxidável contendo seis orifícios: um orifício central para encaixe da haste de agitação, um orifício para o condensador de refluxo e um orifício para alimentação dos reagentes. Os três orifícios restantes são vedados com rolhas de borracha sintética. A tampa é fixada ao reator com o auxílio de uma braçadeira metálica. Um anel de viton é colocado entre a tampa e o reator, com o intuito de impedir possíveis vazamentos durante a reação. Um banho de aquecimento e um de resfriamento (Julabo F32), contendo água deionizada e etilenoglicol na proporção 1:1, foi utilizado para manter o reator na temperatura de reação e para manter o condensador de refluxo numa temperatura baixa, para evitar a condensação de vapores de monômero. Por fim, o reator é colocado sobre um suporte de madeira para garantir sua estabilidade.

O PVAc foi produzido por intermédio de uma polimerização em suspensão do acetato de vinila (VAc). Inicialmente, foi preparada a solução de PVA em água, constituindo a fase aquosa. Esta solução ficou sob agitação constante durante 24 h, para garantir total solubilização do PVA. A fase aquosa foi então adicionada ao reator, ligou-se a agitação e o banho de aquecimento, configurando a temperatura do banho para 80 °C e a velocidade de agitação para 500 rpm. A fase orgânica foi preparada dissolvendo o iniciador (BPO) no monômero (VAc). Quando o banho atingiu 80 °C, adicionou-se a fase orgânica ao reator, aumentando a velocidade de agitação para 700 rpm. Após 240 minutos de reação, a temperatura do banho foi reduzida para 30 °C e a velocidade

de agitação reduzida para 300 rpm. Ao atingir a temperatura ajustada, a agitação foi desligada e o conteúdo do reator foi transferido para um frasco plástico e armazenado em um refrigerador até o dia seguinte. Então, as partículas foram lavadas e filtradas com água deionizada gelada e colocadas para secar numa estufa à vácuo por três horas, até massa constante. Ao final, obteve-se um material com massa molar ponderal média (\overline{M}_w) igual a $5,8 \times 10^5$ Da e índice de polidispersão (IP) de 4,592.

3.2.2 Reação de Polimerização em Suspensão

As reações na unidade de polimerização em suspensão foram realizadas com base na metodologia descrita previamente na literatura (PEIXOTO, 2007; PEIXOTO *et al.*, 2006; PINTO *et al.*, 2007), reduzindo a massa reacional para aproximadamente 80 g. Em grande parte das reações realizadas, uma quantidade de poli(acetato de vinila) (PVAc) foi solubilizada na fase orgânica, sendo que esta quantidade variou de 0 a 30 % em massa em relação à quantidade de monômero (VAc) utilizada na formulação. Conseqüentemente, a massa de peróxido de benzoíla (BPO) utilizada também variou, mantendo-se constante a proporção de 1 % em relação à quantidade de monômero. A quantidade de estabilizante (PVA) utilizada manteve-se sempre na mesma proporção, visto que quantidades elevadas de estabilizante podem levar à formação de micelas durante a polimerização (ASUA, 2007).

Em três bécheres de 50 mL, pesou-se as quantidades descritas na Tabela 3.5 de BPO, VAc e PVAc (quando utilizado). Misturou-se num mesmo bécher o BPO e o PVAc e, à esta mistura, adicionou-se a quantidade pesada de VAc. A solução resultante foi levada ao sonificador, com a finalidade de solubilizar todo o PVAc e BPO no monômero, formando assim a fase orgânica. Nas reações realizadas sem a utilização do PVAc, a solubilização do BPO no monômero se deu por meio de agitação simples, utilizando um bastão de vidro.

A fase aquosa foi preparada misturando as quantidades de PVA e água descritas na Tabela 3.5. A mistura foi posta sob agitação por 24 h para garantir completa solubilização do PVA na água.

A fase orgânica e a fase aquosa foram misturadas em um bécher de 100 mL,

Tabela 3.5: Receita utilizada nas polimerizações em suspensão.

Reagentes	Quantidade (g)
Acetato de Vinila	25,7 (100 %); 23,1 (90 %); 20,6 (80 %); 18,0 (70 %)
Água	54,0
Poli(álcool vinílico)	0,026
Poli(acetato de vinila)	2,6 (10 %); 5,1 (20 %); 7,7 (30 %)
Peróxido de Benzoíla	0,26 (100 % VAc); 0,23 (90 % VAc); 0,21 (80 % VAc); 0,18 (70 % VAc)

formando a dispersão inicial. Quando as reações foram realizadas sem o sonicador, a suspensão foi levada diretamente ao reator para que a polimerização fosse iniciada. Já nas reações conduzidas com o uso do sonicador, a dispersão foi levada ao sonicador para o tratamento sônico especificado. Nesta etapa, o tempo de exposição ao sonicador foi de 2 min, minimizando assim possíveis efeitos associados ao tempo de aplicação sobre as propriedades finais do polímero. As potências utilizadas no sonicador foram de 20 e 50 % da potência máxima do equipamento. Após a etapa de sonicação, a suspensão foi levada ao reator para que se iniciasse a polimerização. A Figura 3.4 ilustra a metodologia de preparo da suspensão. A Tabela 3.6 mostra as condições utilizadas durante as reações. As Tabelas 3.7 e 3.8 mostram os planos experimentais usados para conduzir os experimentos.

As faixas experimentais foram definidas com base no conhecimento prévio do sistema. Cargas mais elevadas de polímero tornam a manipulação da fase orgânica muito difícil, por causa da elevada viscosidade. Velocidades de agitação mais baixas comprometem a estabilidade da dispersão, enquanto velocidades de agitação mais altas causam problemas de estabilidade mecânica no equipamento. Finalmente, as potências do sonicador são suficientemente distintas para provocar mudanças apreciáveis no sistema.

Ao final das reações, o conteúdo do reator foi transferido para um frasco plástico e levado à geladeira para armazenamento até o dia seguinte, quando então o produto era filtrado a vácuo com água microfiltrada e desmineralizada gelada e levado para secagem numa estufa a vácuo por três horas, até massa constante.

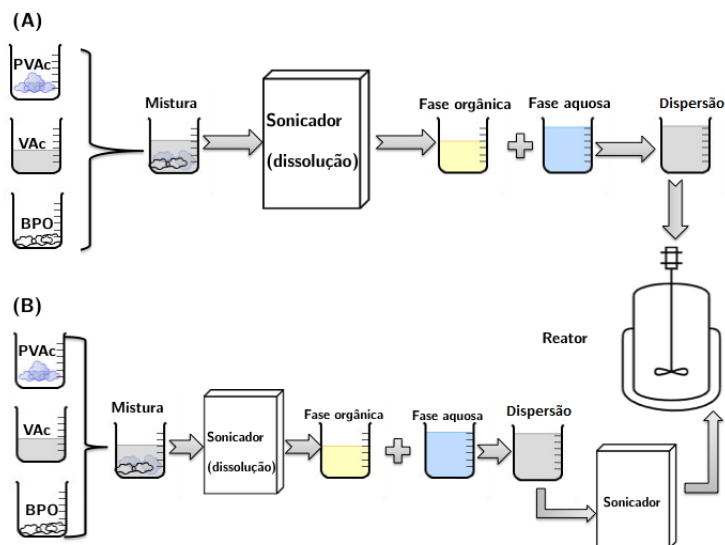


Figura 3.4: Esquema ilustrativo do procedimento de preparo das dispersões. (A) sem uso do sonicador e (B) com uso do sonicador.

Tabela 3.6: Condições de operação das reações de polimerização em suspensão do acetato de vinila.

Variável	Valor ajustado
Temperatura	80 °C
Pressão	1 bar
Agitação	700 - 900 rpm
Tempo de reação	240 minutos

Tabela 3.7: Planejamento experimental (3¹) das reações conduzidas sem o uso do sonicador.

Reação	Quantidade de PVAc (%)	Agitação (rpm)
Reação 08	10	700
Reação 09	20	700
Reação 10	30	700

3.3 Caracterização do Produto Final

3.3.1 Microscopia

Análises das distribuições de tamanhos de partículas e da morfologia das partículas poliméricas foi feita por intermédio de microscopia óptica. Foi utilizado um

Tabela 3.8: Planejamento experimental ($3^1 \times 2^2$) das reações conduzidas com o uso do sonificador.

Reação	Quantidade de PVAc (%)	Agitação (rpm)	Potência do Sonificador (%)
Reação 11	10	700	20
Reação 12	10	700	50
Reação 13	20	700	20
Reação 14	20	700	50
Reação 15	30	700	20
Reação 16	30	700	50
Reação 17	10	900	20
Reação 18	10	900	50
Reação 19	20	900	20
Reação 20	20	900	50
Reação 21	30	900	20
Reação 22	30	900	50

estereomicroscópio binocular Nikon SMZ800. Uma câmera digital Nikon Coolpix 995 foi acoplada ao estereomicroscópio binocular, com a finalidade de registrar as amostras. Após registro das fotografias, o diâmetro das partículas foi calculado utilizando o *software* PSDA (SOARES e PINTO, 2006), desenvolvido pelo Programa de Engenharia Química da COPPE/UFRJ.

3.3.2 Espalhamento de Luz

Distribuições de tamanhos de partícula foram também caracterizadas com auxílio de técnicas de espalhamento de luz, usando o equipamento Malvern® Mastersizer 2000. O equipamento mede a distribuição de tamanho das partículas através da técnica de espalhamento de luz vermelha, utilizando uma fonte de *laser* neon de hélio (He). A faixa de detecção do equipamento vai de 0,1 a 1.000 μm , o comprimento de onda utilizado nas leituras foi de $\lambda = 632,8 \text{ nm}$ e a temperatura de análise foi de 25 °C. Uma quantidade de amostra era levada ao equipamento até que a obscuridade da fonte *laser* atingisse 15 %. Água desmineralizada e microfiltrada era utilizada como meio dispersante. Cada

análise era realizada três vezes e o equipamento fornecia automaticamente a média dos três resultados obtidos. Para as partículas produzidas na reação de polimerização em suspensão, os diâmetros médios foram calculados utilizando o *software* PSDA, enquanto que a distribuição de tamanhos de partícula foi calculada utilizando o *software* Statistica® 10.

Distribuições de tamanho de partícula foram também caracterizadas em um equipamento Malvern® Zetasizer NANO-ZS, que possui uma faixa de detecção entre 0,3 e 10.000 nm, comprimento de onda $\lambda = 633$ nm e temperatura de análise de 25 °C. Esta análise se baseia na técnica de espalhamento dinâmico da luz (DLS), associado ao movimento browniano de pequenas partículas. Para a realização da análise, foram utilizadas cubetas de quartzo. Uma gota da dispersão a ser analisada era depositada na cubeta e então o restante do volume era preenchido com água destilada. Com o auxílio da pipeta pasteur, a solução resultante era homogeneizada e levada ao equipamento.

3.3.3 Picnometria

A densidade das partículas foi determinada com auxílio da técnica de picnometria, utilizando picnômetros de 25 mL. A técnica, utilizada para avaliação da densidade de partículas sólidas, consiste em duas etapas: (1) calibração do picnômetro e (2) análise de densidade. Para a etapa de calibração, é necessário que o diluente esteja em equilíbrio térmico com o ambiente, para que seja registrada sua temperatura e, em seguida, sua densidade. Pesa-se então o picnômetro com a tampa (m_1). Em seguida, preenche-se o picnômetro com o diluente até que o líquido transborde levemente pelo capilar localizado na tampa. Seca-se bem o exterior do picnômetro e pesa-se o conjunto formado pelo picnômetro e o diluente (m_2). Na segunda etapa, descarta-se o diluente do picnômetro e registra-se a massa do picnômetro (m_3). Depois, coloca-se a amostra sólida no picnômetro e pesa-se o conjunto formado pelo picnômetro e pela amostra sólida (m_4). A amostra deve ser colocada em uma quantidade suficiente para preencher todo o fundo do picnômetro, a fim de minimizar o erro experimental. Por fim, preenche-se novamente o picnômetro com diluente até que o líquido transborde pelo capilar. Seca-se bem o exterior do picnômetro

e registra-se a massa do conjunto formado pelo picnômetro, a amostra sólida e o diluente (m_5). Calcula-se a densidade das partículas de acordo com a Equação (3.2), onde ρ_a é a densidade do solvente na temperatura de equilíbrio:

$$\rho_s = \frac{(m_4 - m_3)}{(m_2 - m_1) - (m_5 - m_4 + m_3 - m_1)} \times \rho_a \quad (3.2)$$

As análises de picnometria foram repetidas três vezes para cada amostra, calculando-se ao final da análise a média, o desvio padrão e o erro relativo à média.

3.3.4 Cromatografia de Permeação em Gel (GPC)

A técnica de GPC permite a determinação da massa molar ponderal média (\overline{M}_w), a massa molar numérica média (\overline{M}_n), o índice de polidispersão (IP) e a distribuição de massas molares da amostra. Esta técnica também é conhecida como cromatografia por exclusão por tamanho (SEC). A técnica consiste na separação das cadeias de diferentes tamanhos e presentes em uma solução do polímero em componentes individuais, através da passagem da solução por uma coluna recheada com gel poroso. A porosidade do gel é tal que permite a penetração de moléculas de cadeia menor, enquanto as moléculas maiores percolam as partículas, percorrendo assim um caminho menor que as moléculas menores. Desta maneira, no final da coluna de separação as moléculas mais pesadas são eluídas primeiro, seguida das moléculas mais leves (CANEVAROLO JR., 2006).

Para a análise, foram preparadas soluções de concentração igual a 1 mg/mL, pesando-se 4 mg do polímero e diluindo-o com 4 mL de THF. As soluções foram filtradas com o auxílio de uma membrana de teflon com tamanho de poro igual a 0,45 μm . Em seguida, aproximadamente 200 μL da solução filtrada foram injetadas no equipamento para análise. O equipamento utilizado foi o cromatógrafo Viscotek GPC Max VE 2001, calibrado com padrões de poli(estireno) de massas molares entre 5×10^3 e 1×10^6 Da, equipado com três colunas Shodex, juntamente com um detector refratométrico Viscotek VE 3580. As análises foram conduzidas a uma temperatura de 40 °C.

3.3.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A técnica de microscopia eletrônica de varredura foi usada com o objetivo de obter imagens de alta resolução da superfície das partículas, permitindo a observação de possíveis imperfeições superficiais, assim como a existência de poros e de outras deformações.

As amostras passaram por um pré-tratamento, que consiste em recobrir a superfície das partículas com uma fina camada de ouro (± 300 nm), para tornar a superfície do material condutora e, conseqüentemente, melhorar a visualização das imagens. As amostras foram levadas ao metalizador Emitech K550 e mantidas por dois minutos sob corrente de 35 mA e taxa de deposição de 50 nm/min e tamanho de partícula de 5 nm. Após o pré-tratamento, as amostras foram então levadas ao microscópio para conclusão das análises. O microscópio utilizado foi o equipamento JEOL Milestones 6460LV, equipado com filamento de tungstênio e resolução de 10 nm. A descarga de elétrons foi acelerada na faixa de 3 a 5 kV para visualização.

Capítulo 4

Resultados e Discussões

Neste capítulo, são apresentados os resultados referentes aos testes realizados com o sonicador, avaliando a influência do tempo de exposição e da potência sobre a distribuição de tamanhos de partículas na polimerização em suspensão. Avalia-se também a influência da potência do sonicador sobre algumas propriedades finais das partículas, como diâmetro médio, distribuição de tamanhos de partícula, densidade e massas molares médias. São ainda apresentadas microfotografias das partículas, discutindo-se a influência do uso do sonicador sobre a morfologia e as características superficiais nas partículas.

4.1 Tamanhos e Distribuições de Tamanhos de Partículas

4.1.1 Polimerizações sem Sonicador

Com o intuito de controlar a distribuição de tamanhos das partículas de PVAc, uma mudança no método proposto por MAHABADI e WRIGHT (1996) foi introduzida. Deve ser observado que a técnica de semi-suspensão tem sido frequentemente proposta para permitir o controle mais acurado dos tamanhos médios de partícula e da polidispersão das distribuições de tamanhos obtidas em polimerizações em suspensão. Devido à dificuldade de controlar as taxas de reação, uma vez iniciada a polimerização, dissolveu-se BPO e uma carga variável de PVAc no monômero, e em seguida, levou-se a suspensão ao reator, como ilustrado na Figura 3.4 a), utilizando as quantidades descritas na Tabela 3.5.

Dessa forma, é possível simular o processo de semi-suspensão sem fazer a etapa inicial de polimerização em massa. As partículas resultantes foram levadas ao estereomicroscópio para que fossem analisadas, como ilustra a Figura 4.1.

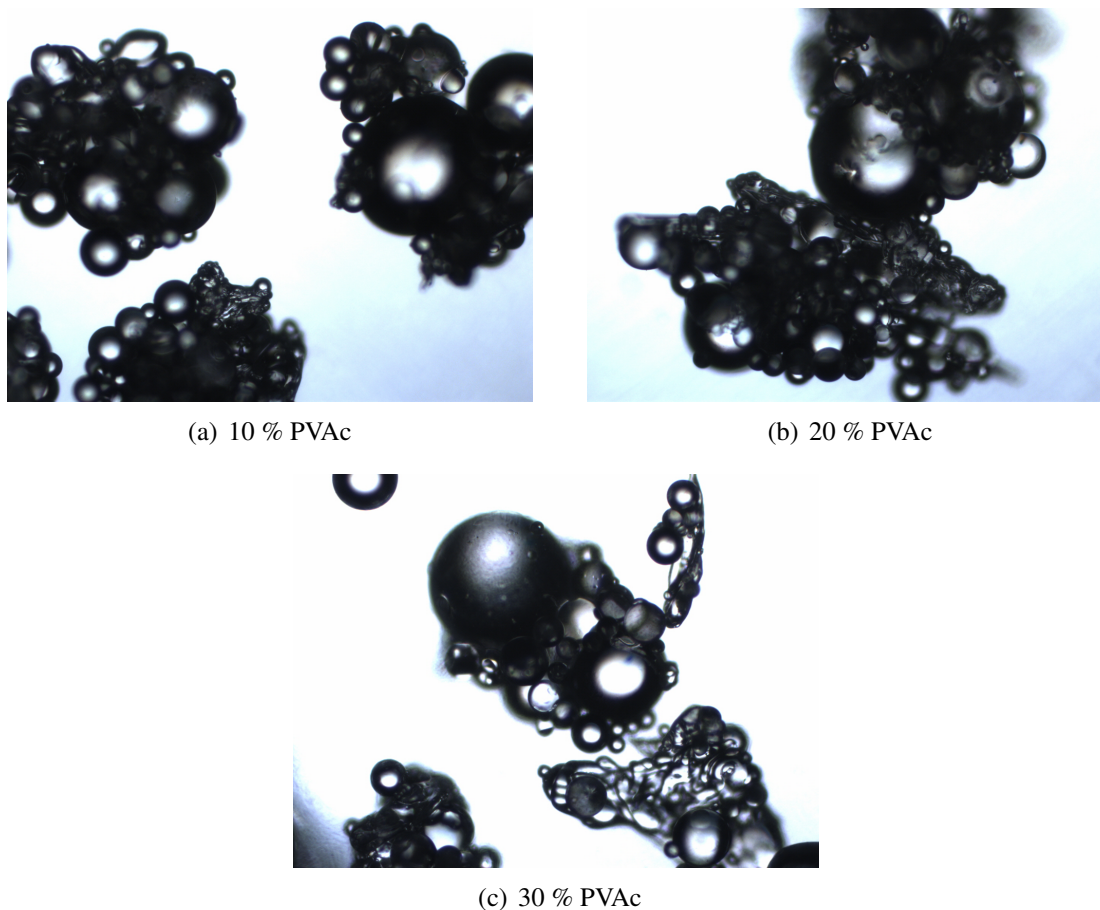


Figura 4.1: Micrografias das partículas de PVAc obtidas nas polimerizações conduzidas sem o uso do sonicador para diferentes cargas de PVAc solubilizado.

Os diâmetros médios e a DTP das partículas obtidas em cada reação nas condições estudadas não foram calculados, pois as partículas permaneceram extremamente aglomeradas, o que impossibilitou a demarcação do diâmetro de forma precisa. A formação de aglomerados em todos os casos mostra que o processo de semi-suspensão pode ser inadequado para a condução de reações de polimerização do acetato de vinila, justificando o uso do sonicador para o preparo de suspensão inicial.

4.1.2 Polimerizações com Sonicador

4.1.2.1 Testes Preliminares com o Sonicador

- Suspensão sem adição de PVAc

Foi avaliado o efeito do uso do sonicador na etapa de preparo da suspensão sem adição de carga de PVAc previamente solubilizada. A potência do sonicador utilizada foi de 50 %, por um tempo de exposição de 10 min. A DTP obtida encontra-se ilustrada na Figura 4.2. Pode-se constatar que, na ausência de uma carga de polímero previamente solubilizada na suspensão, o sonicador reduz o diâmetro médio das gotas em três ordens de magnitude, quando comparado aos processos de polimerização em suspensão usuais, isto é, sem a utilização do sonicador, o que inviabiliza a aplicação do material em procedimentos de embolização e gerando partículas na faixa característica de polimerizações em emulsão (ASUA, 2007). Devido à exposição longa da dispersão ao sonicador, produz-se uma emulsão instável com tamanhos muito reduzidos de gotas. De qualquer maneira, nesta escala de tamanhos obtida, as partículas não poderiam ser utilizadas em procedimentos de embolização vascular. Esse resultado já poderia ser esperado, já que a técnica de sonicação é muito usada para o preparo de reagentes nos processos de polimerização em miniemulsão (PAWELZYK *et al.*, 2013; TEO *et al.*, 2008). Desta maneira, faz-se necessária a introdução de uma carga polimerizada na mistura orgânica original, para garantir que o diâmetro médio das partículas esteja numa ordem de magnitude adequada para uso nos procedimentos de embolização vascular.

- Influência do tempo de exposição das amostras

Para estes testes, suspensões contendo 5, 10 e 20 % de carga (PVAc) solubilizada na fase orgânica original foram preparadas como descrito na Seção 3.2.2. As distribuições de tamanho de partícula obtidas encontram-se ilustradas na Figura 4.3. As distribuições obtidas sugerem que não existe influência significativa do tempo de exposição sobre as distribuições de tamanhos das partículas, pois as curvas encontram-se praticamente sobrepostas. Mesmo com a adição de uma carga polimerizada, as distribuições obtidas

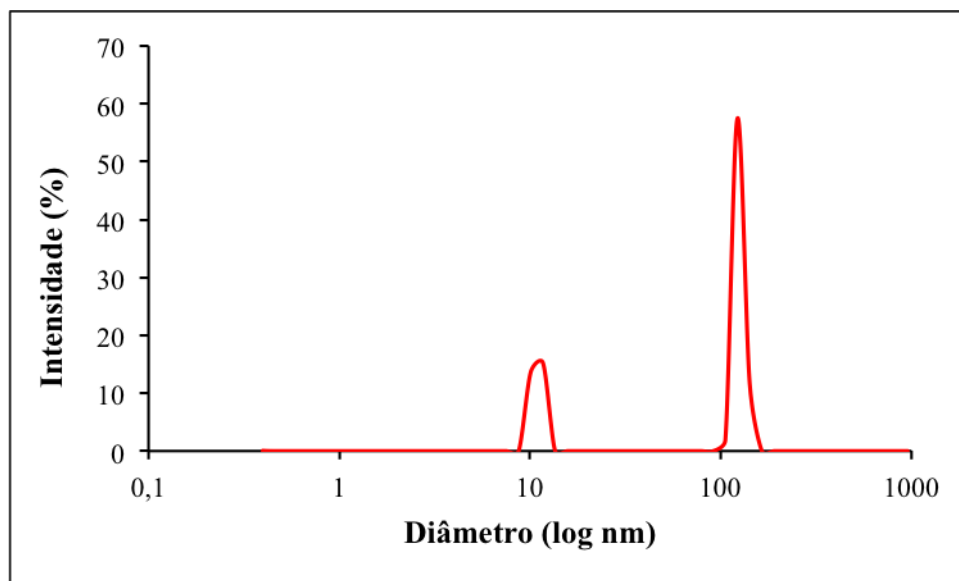
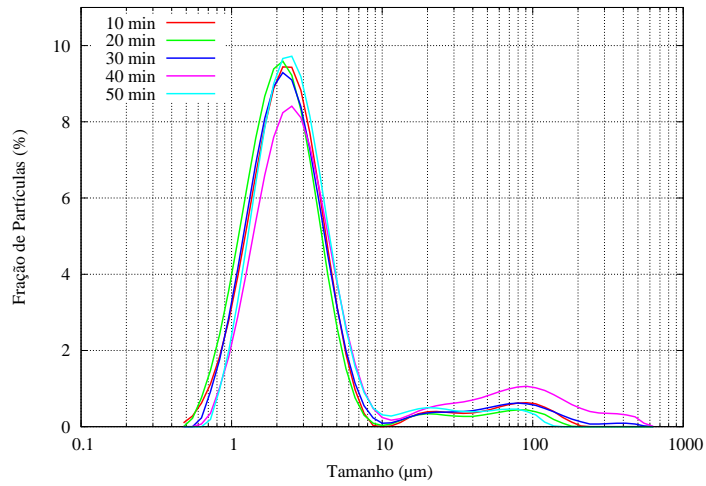


Figura 4.2: Distribuição de tamanhos de partícula do produto obtido na reação conduzida sem carga de PVAc e submetida à sonicação.

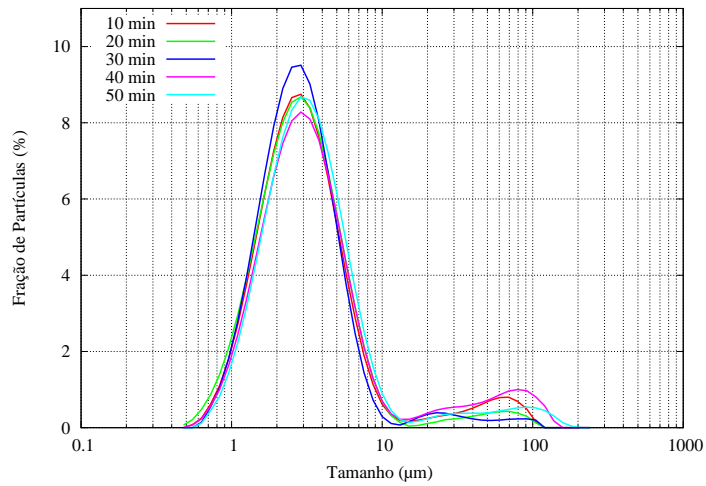
foram relativamente largas e, em alguns casos, apresentaram múltiplos picos (Figura 4.3(c)), caracterizando a heterogeneidade dos tamanhos de partícula da dispersão preparada. Para o teste conduzido com 20 % de PVAc solubilizado na fase orgânica, percebe-se o aumento pouco expressivo da população de partículas de menor diâmetro com o aumento do tempo de exposição da suspensão ao sonicador, a partir de 20 min, indicando que a dinâmica de quebra das partículas ainda apresentava um lento comportamento transiente. Em todos os casos, no entanto, fica claro que a carga de PVAc na fase orgânica controla a DTP do produto final, indicando que o efeito de sonicação é rápido e atinge uma resposta estacionária em menos de 10 min. Como esperado, o aumento da carga de PVAc causa deslocamento da DTP para diâmetros maiores, em função das maiores viscosidades do meio e, consequentemente, maior resistência ao quebramento.

- Influência da potência do sonicador

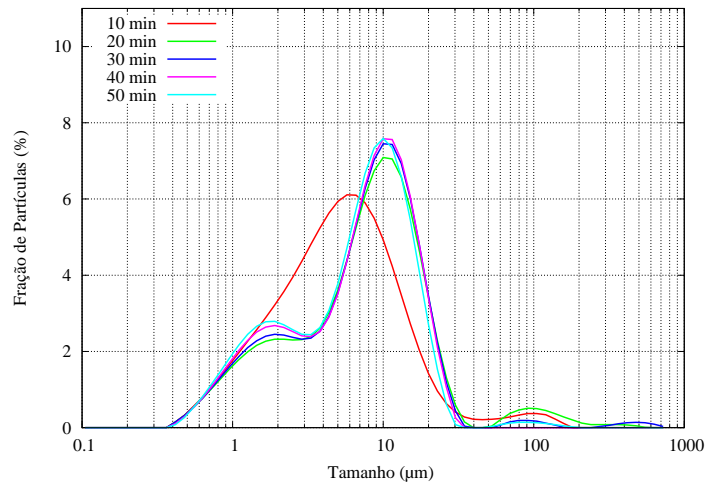
Nesta etapa, dispersões contendo 5, 10 e 20 % de PVAc solubilizado foram expostas a diferentes potências do sonicador, como descrito na Seção 3.2.2. As distribuições de tamanhos de partícula obtidas encontram-se ilustradas na Figura 4.4. Pode-se observar que houve influência significativa da potência do sonicador nas distribuições de tamanho de



(a) 5 % PVAc



(b) 10 % PVAc



(c) 20 % PVAc

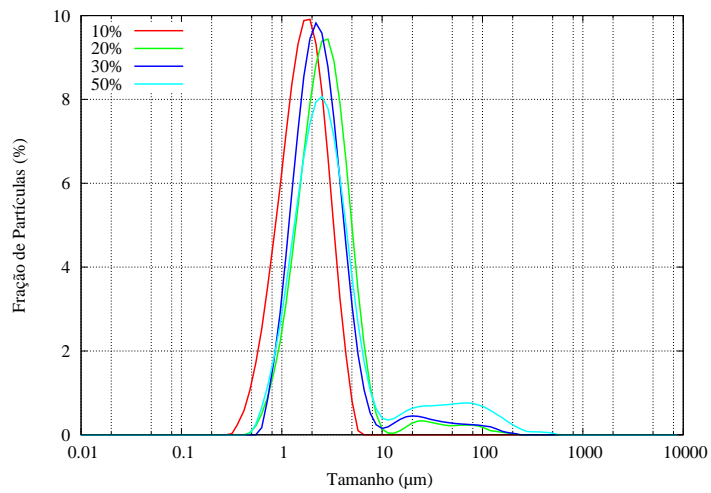
Figura 4.3: Influência do tempo de exposição ao sonicador sobre a DTP de dispersões preparadas com diferentes cargas de PVAc na fase orgânica.

partícula. Curiosamente, ao aumentar a potência do sonicador em dispersões preparadas com 5 e 10 % de PVAc, o diâmetro das partículas inicialmente aumentou, verificado pelo pequeno deslocamento das DTPs para maiores diâmetros. Esse resultado pode indicar que as taxas de quebraimento e coalescência respondem a mudanças de potência do sonicador. No caso de maior quantidade de PVAc, o aumento da potência provoca inicialmente a queda pronunciada dos tamanhos, como já poderia ser esperado quando a resistência à coalescência é maior. Como no caso anterior, o aumento da carga de PVAc provoca deslocamento da DTP para maiores tamanhos, por conta de maior resistência ao quebraimento. As DTPs permaneceram largas em todos os casos e, quando uma maior quantidade de PVAc encontrava-se solubilizada na suspensão, as distribuições obtidas ficaram bastante heterogêneas, apresentando múltiplos picos.

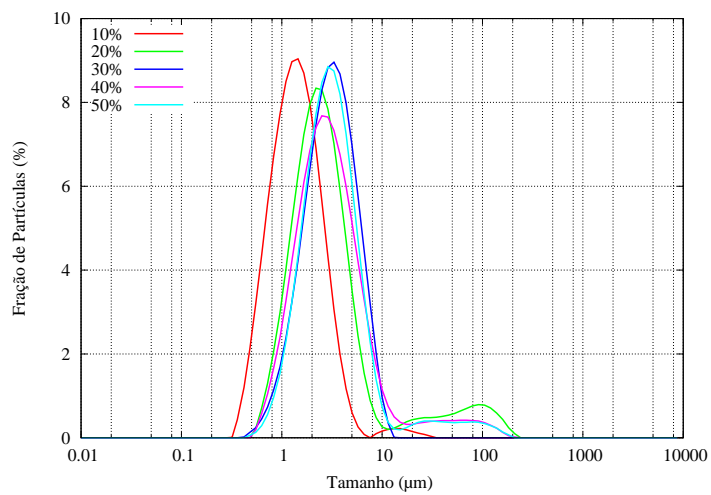
Estes resultados mostram que não é possível utilizar o sonicador para controlar a distribuição de tamanhos de partículas na faixa de interesse de aplicações de EV e para a produção de DTP's estreitas. Para a polimerização em suspensão do VAc, a alteração no método proposto por MAHABADI e WRIGHT (1996) também não se mostrou aplicável para o controle da distribuição de tamanhos de partículas, tendo em vista a aglomeração expressiva das partículas. A alta taxa de aglomeração das partículas de PVAc na polimerização ocorre porque a reação se processa a uma temperatura superior à T_g do meio, tornando as partículas menos rígidas e facilitando a aglomeração. Quando as partículas estão aglomeradas, torna-se inviável a demarcação correta dos diâmetros, levando a erros significativos no cálculo das DTPs. Por outro lado, a adição de uma carga polimérica à suspensão mostra-se essencial ao processo para deslocar a escala de tamanho de partículas para a escala microscópica quando ocorre a utilização do sonicador como meio dispersor.

4.1.2.2 Polimerizações com Sonicador

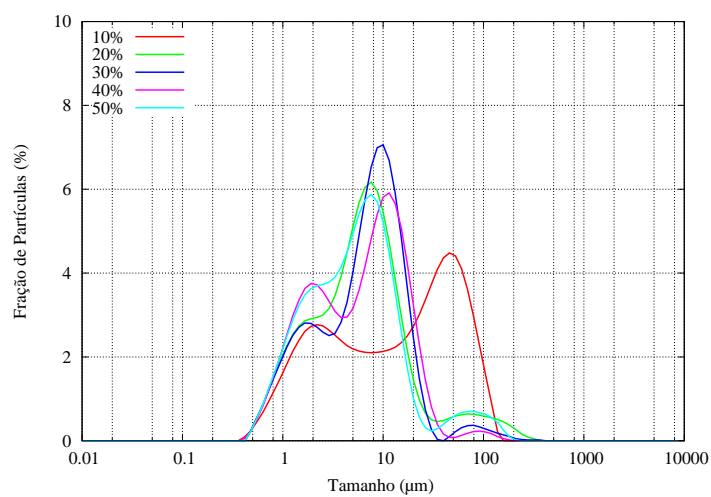
A despeito dos resultados mostrados na seção anterior, foram feitas polimerizações com as dispersões preparadas com o sonicador na presença de diferentes cargas de PVAc, com o objetivo de avaliar a estabilidade das distribuições de tamanho de partículas durante



(a) 5 % PVAc



(b) 10 % PVAc



(c) 20 % PVAc

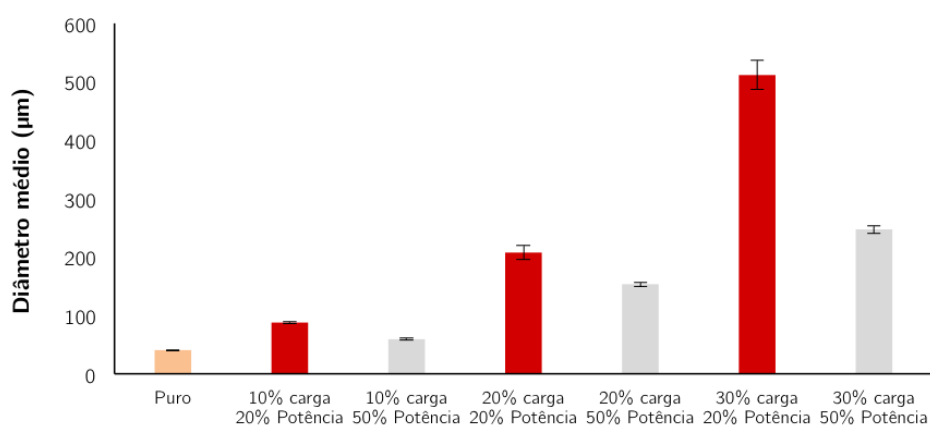
Figura 4.4: Influência da potência do sonicador sobre a DTP de dispersões preparadas com diferentes cargas de PVAc na fase orgânica.

o processo de polimerização.

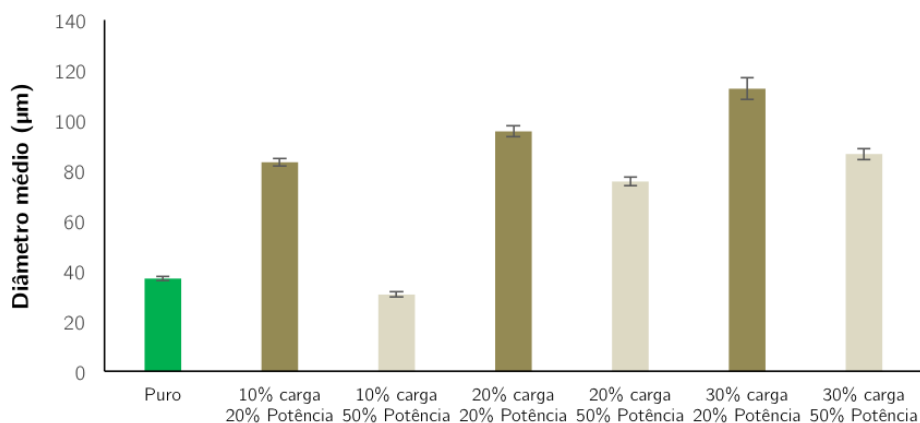
As polimerizações foram realizadas com o preparo de dispersões iniciais auxiliadas pela aplicação de uma potência do sonicador na suspensão antes de enviar o conteúdo ao reator. As reações foram conduzidas todas na mesma temperatura de 80 °C, e com velocidades de agitação de 700 e 900 rpm, como descrito na Tabela 3.5, para avaliar a influência da velocidade de agitação sobre a DTP e algumas propriedades finais do produto.

- Diâmetro médio das partículas

Os diâmetros médios das partículas obtidas nas reações descritas na Tabela 3.8 encontram-se apresentados na Figura 4.5.



(a) 700 rpm



(b) 900 rpm

Figura 4.5: Diâmetro médio das partículas obtidas nas polimerizações conduzidas com dispersões preparadas com auxílio do sonicador.

Pode-se observar que a velocidade de agitação do meio exerce forte influência sobre o diâmetro médio das partículas, como já relatado na literatura (PINTO *et al.*, 2007). Com o aumento da agitação do meio, ocorre o aumento das taxas de quebra durante os estágios de formação da partícula, levando à redução no diâmetro médio final das partículas. Contudo, é muito importante observar que as partículas finais obtidas na polimerização são sempre muito maiores que as partículas preparadas preliminarmente com o sonicador, indicando a ocorrência predominante de taxas de coalescência durante a polimerização. Esses resultados mostram que a DTP das partículas preparadas no sonicador não permanece estável nas condições estudadas durante a reação. Importante também observar que a faixa de tamanhos obtida após o término da polimerização é compatível com a aplicação pretendida de embolização, que é de 100 a 500 μm (SISKIN *et al.*, 2000).

Outro aspecto que pode ser observado é a redução do diâmetro médio das partículas com o aumento da potência do sonicador, independentemente da velocidade de agitação utilizada. Isso pode ser explicado em função da maior quantidade de energia fornecida à dispersão original pelo sonicador, através das ondas ultrassônicas, levando ao aumento das taxas de quebra durante a formação da partícula na polimerização. Em função dos menores tamanhos das partículas na dispersão original, formam-se partículas de polímero de menor tamanho. Como a potência usada já era suficientemente grande, não foi observado o aumento de tamanho como no caso da dispersão inicial para baixas potências e cargas de PVAc.

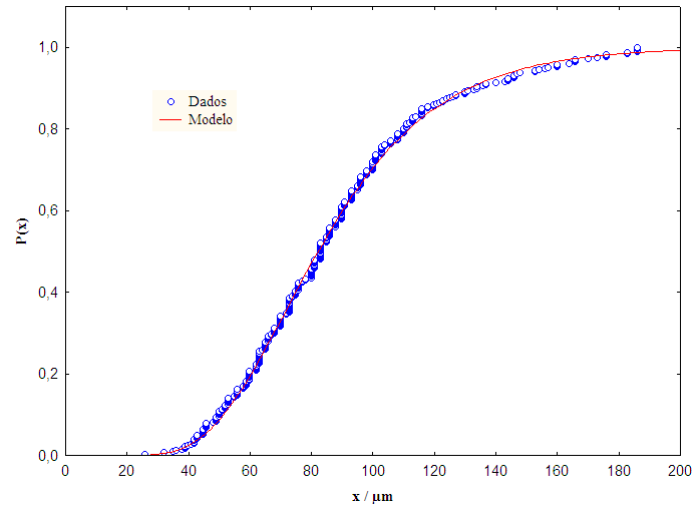
Adicionalmente, verifica-se o aumento do diâmetro médio das partículas com o aumento na quantidade de PVAc solubilizado na suspensão. Isso está de acordo com o que foi proposto por MAHABADI e WRIGHT (1996) e se deve, basicamente, ao aumento da viscosidade do meio reacional, contribuindo assim para o aumento das taxas de coalescência e redução das taxas de quebra durante a formação da partícula. Resultados similares foram encontrados por MELO *et al.* (2014) e por CASTOR *et al.* (2014) para sistemas de polimerização em suspensão à base de estireno e MMA, respectivamente.

Estes resultados comprovam que, dentro do reator, a pequena diferença na dinâmica de formação das partículas, observada na Figura 4.4, é ampliada. Mais especificamente, durante a reação, os efeitos provocados pelo sonicador são ampliados e ficam mais evidentes, provocando a redução do diâmetro das partículas, à medida que a potência utilizada no sonicador é aumentada.

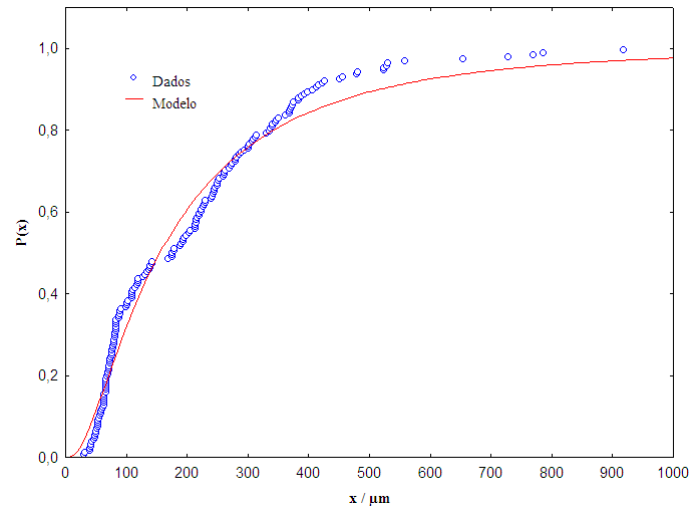
- Distribuições de tamanhos de partículas

Optou-se por calcular as distribuições acumuladas e ajustar os dados ao modelo log-normal. As distribuições acumuladas permitem a análise mais precisa e consistente que as distribuições diferenciais, quando o número de dados não é muito grande PINTO e SCHWAAB (2007). Por sua vez, a distribuição log-normal tem sido usada com frequência para descrever distribuições de tamanho em sistemas particulados (PARK *et al.*, 1997; SALAMEH *et al.*, 2014). Os resultados obtidos para as reações com velocidade de agitação de 700 rpm e 20 % de potência do sonicador, 700 rpm e 50 % de potência do sonicador, 900 rpm e 20 % de potência do sonicador e 900 rpm e 50 % de potência do sonicador encontram-se apresentadas nas Figuras 4.6, 4.7, 4.8 e 4.9, respectivamente.

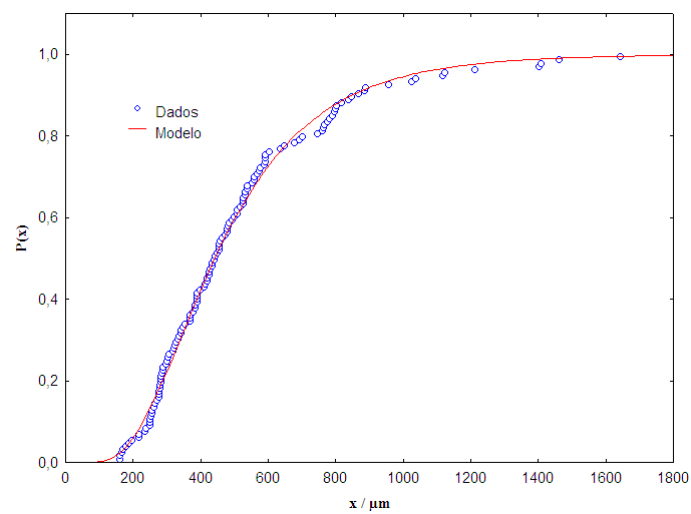
Observa-se em geral que o ajuste proporcionado pela distribuição log-normal é muito bom, com distribuições de tamanho de partícula muito largas. Os parâmetros dos ajustes são apresentados na Tabela 4.1, em que μ representa a média do logaritmo natural dos diâmetros (parâmetro de posição) e σ representa o desvio-padrão do logaritmo natural dos diâmetros (parâmetro de escala). A única exceção diz respeito à curva da Figura 4.8(a), em que foi observada uma distribuição bimodal de tamanhos. Pode-se concluir que não é possível exercer um controle efetivo sobre as distribuições de tamanhos de partículas nos casos estudados. Foi possível perceber também que o aumento da quantidade de PVAc presente na suspensão alarga muito a faixa de tamanhos obtidos, indicando que o uso do sonicador, mesmo em altas potências, não é suficiente para controlar a uniformidade das distribuições de tamanhos de partículas.



(a) 10 % PVAc

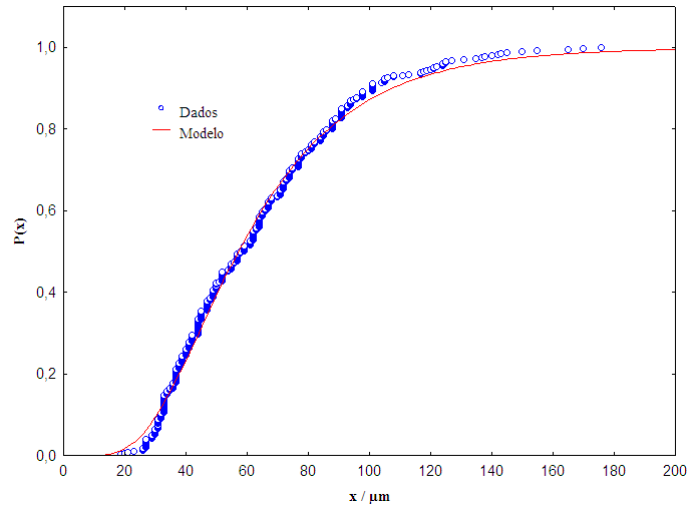


(b) 20 % PVAc

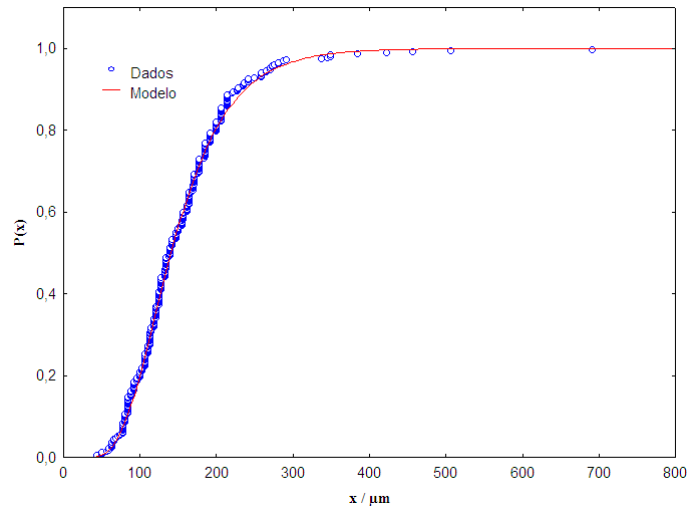


(c) 30 % PVAc

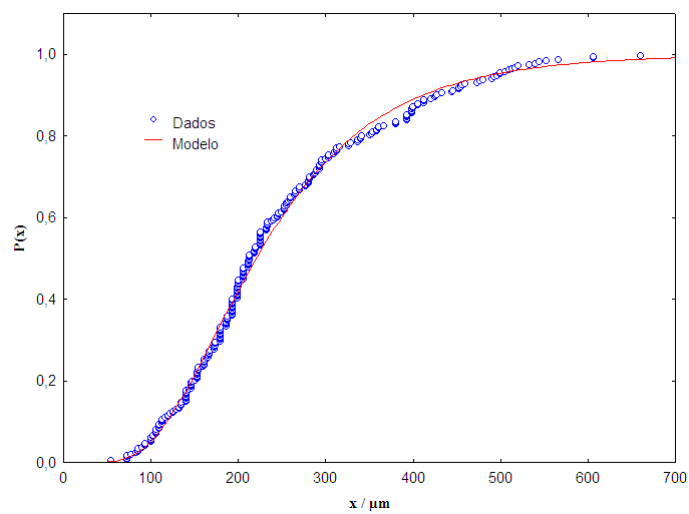
Figura 4.6: Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 700 rpm e 20 % de potência do sonicador.



(a) 10 % PVAc

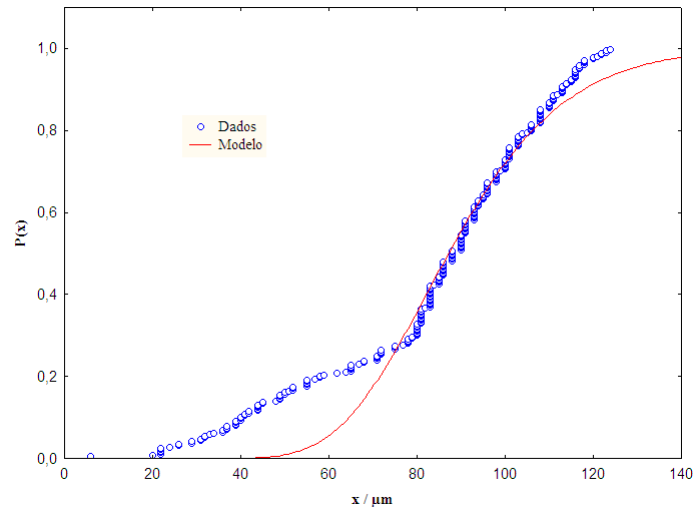


(b) 20 % PVAc

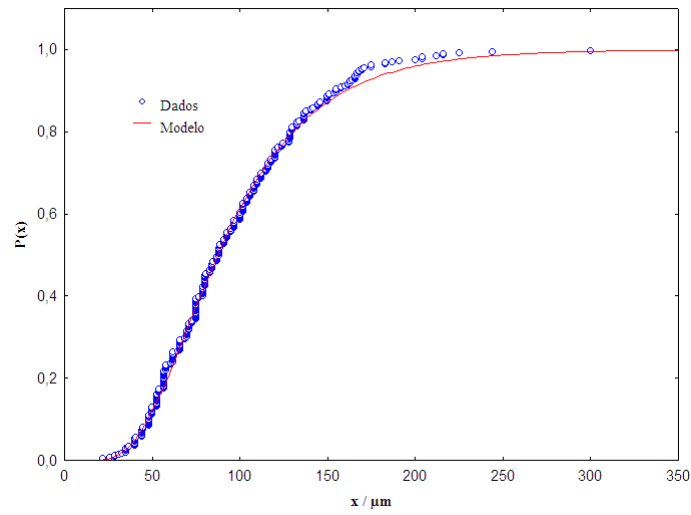


(c) 30 % PVAc

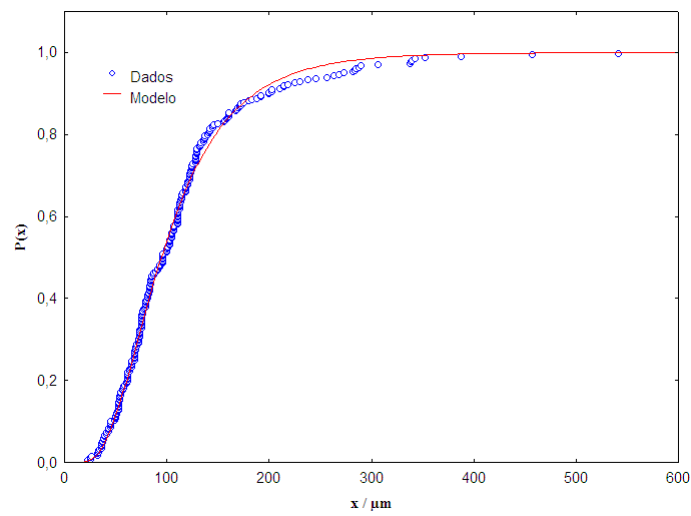
Figura 4.7: Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 700 rpm e 50 % de potência do sonicador.



(a) 10 % PVAc

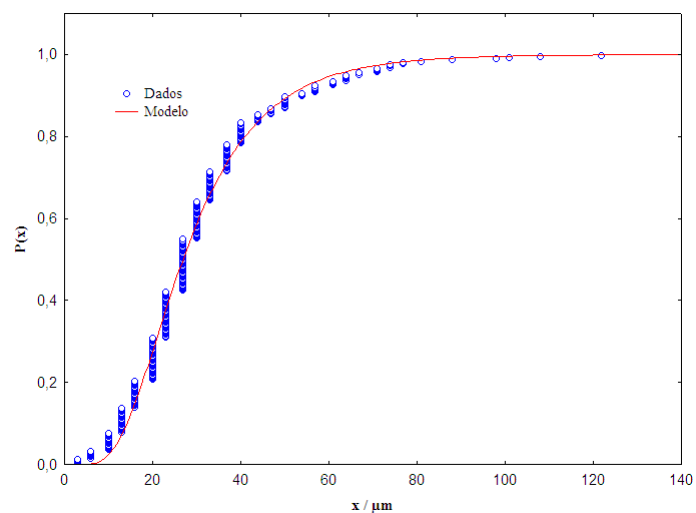


(b) 20 % PVAc

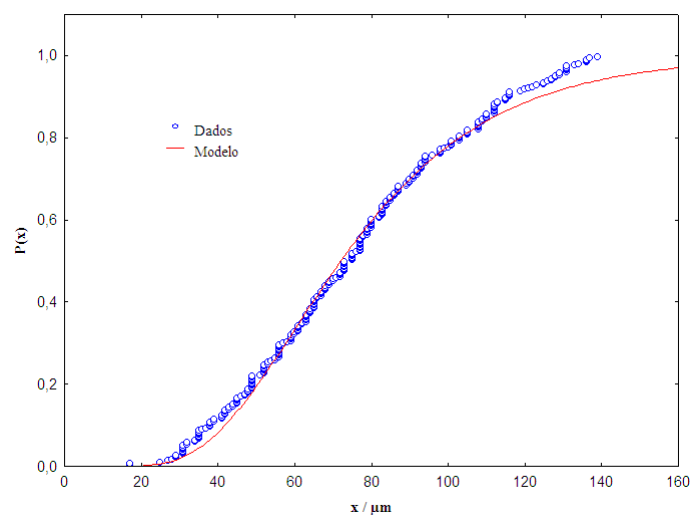


(c) 30 % PVAc

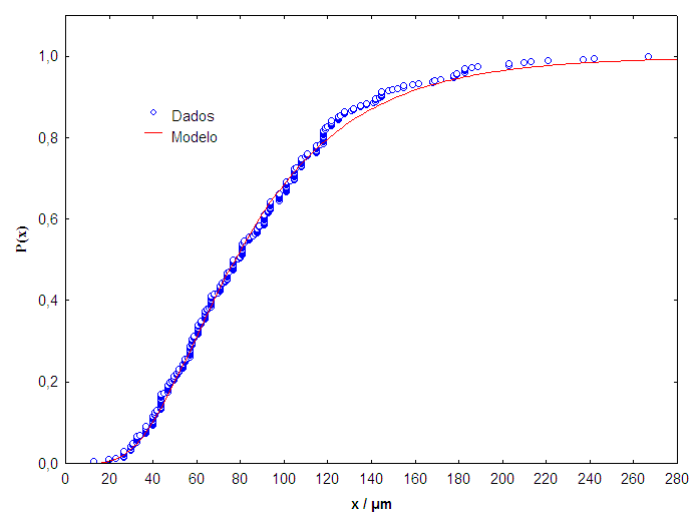
Figura 4.8: Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 900 rpm e 20 % de potência do sonicador.



(a) 10 % PVAc



(b) 20 % PVAc



(c) 30 % PVAc

Figura 4.9: Distribuições acumuladas de tamanhos de partículas para reações conduzidas a 900 rpm e 50 % de potência do sonicador.

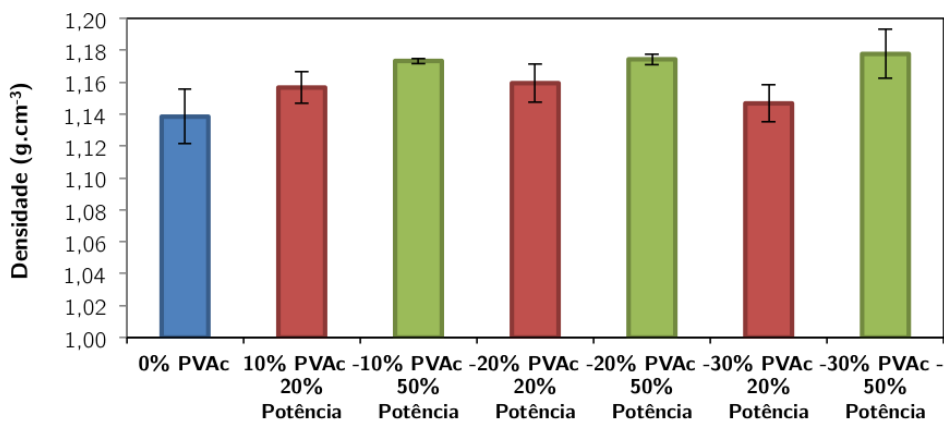
Tabela 4.1: Parâmetros dos ajustes obtidos pelas distribuições acumuladas log-normal.

Reações	Diâmetro médio (μm)	Parâmetros estimados	
		μ	σ
Reação 11	87,7	4,409	0,366
Reação 12	59,2	4,047	0,492
Reação 13	207,5	5,046	0,937
Reação 14	153,4	4,947	0,409
Reação 15	511,4	6,091	0,510
Reação 16	247,3	5,396	0,486
Reação 17	83,3	3,546	0,373
Reação 18	30,5	4,468	0,234
Reação 19	95,6	3,293	0,499
Reação 20	75,6	4,471	0,474
Reação 21	112,6	4,278	0,424
Reação 22	86,6	5,396	0,486

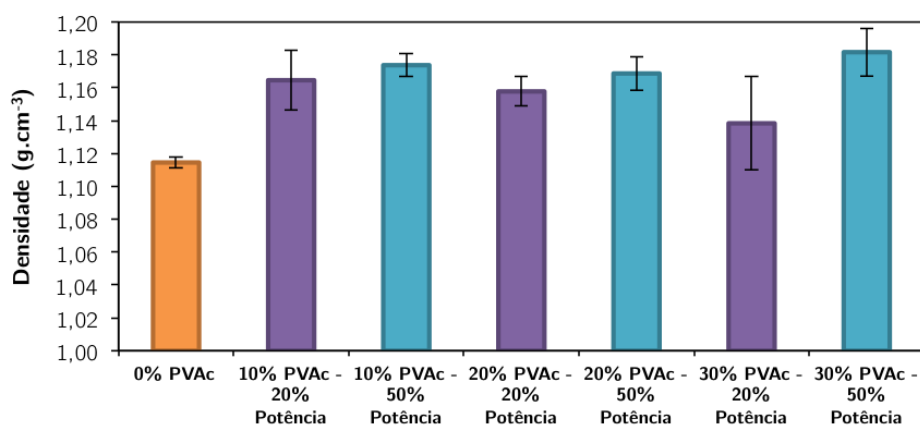
4.2 Densidade das Partículas

A densidade das partículas foi calculada com auxílio da técnica de picnometria descrita na Seção 3.3.2. Os resultados obtidos encontram-se ilustrados pela Figura 4.10.

É possível observar que a presença de PVAc dissolvido na suspensão provoca um aumento na densidade das partículas produzidas quando comparado as reações sem a presença do PVAc. Propõe-se no presente trabalho que o modelo fenomenológico construído por CORDEIRO *et al.* (2014) seja utilizado para explicar os dados aqui apresentados. De acordo com CORDEIRO *et al.* (2014), o processo de quebra e coalescência das gotas no meio reacional leva ao aprisionamento de pequenas gotas de água no interior das gotículas de fase orgânica suspensa na fase aquosa. Segundo esse modelo, a densidade e a morfologia das partículas poliméricas obtidas dependem da quantidade e tamanho das gotas de água “aprisionadas” na fase orgânica. A dissolução do PVAc na fase orgânica provoca um aumento na viscosidade da fase dispersa. Com a viscosidade do meio mais elevada, menores quantidades de gotículas de água são “aprisionadas” na fase orgânica, que é menos fluida nessas condições. Este fenômeno



(a) 700 rpm



(b) 900 rpm

Figura 4.10: Densidade das partículas de PVAc obtidas ao final das reações de polimerização.

contribui para o aumento da densidade das partículas, que se aproximam mais da densidade do polímero puro (1,19 g.cm⁻³) (BRANDRUP *et al.*, 1974).¹

Observa-se também que a maior potência do sonicador contribui para um aumento na densidade das partículas, independente da velocidade de agitação utilizada. Isso ocorre porque o sonicador estabiliza a dispersão, deixando-a menos sujeita aos efeitos provocados pela velocidade de agitação do meio reacional. Deve-se observar que no sonicador ocorre essencialmente a quebra das partículas (que deve contribuir pouco para o encapsulamento de água), enquanto no reator ocorre essencialmente a coalescência, menos efetiva quando as partículas são estabilizadas com dose extra de energia no sonicador.

¹Densidade medida na temperatura de 25 °C.

Observa-se ainda, como também observado por CORDEIRO *et al.* (2014), a redução da densidade com o aumento da velocidade de agitação. Esse efeito pode ser explicado como função do aumento das frequências de choque entre as partículas, que leva ao aumento da taxa de encapsulamento de água.

Aparentemente, o modelo construído por CORDEIRO *et al.* (2014) é capaz de explicar qualitativamente os resultados obtidos. Partindo dessa premissa, a análise morfológica deve revelar a presença de poros e mau-formações nas partículas de polímero geradas.

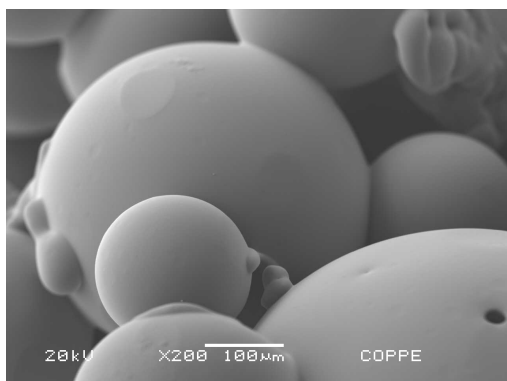
4.3 Análise da Morfologia das Partículas

A análise da morfologia das partículas foi realizada com auxílio da técnica de MEV. A análise foi feita em duas etapas: (i) na primeira, as partículas produzidas foram levadas ao microscópio sem qualquer alteração da estrutura física, para avaliação das características da superfície; (ii) na segunda etapa, as partículas foram primeiramente maceradas, quebradas e deformadas com o auxílio de um pistilo e depois levadas para análise, para que fosse possível observar o interior das partículas.

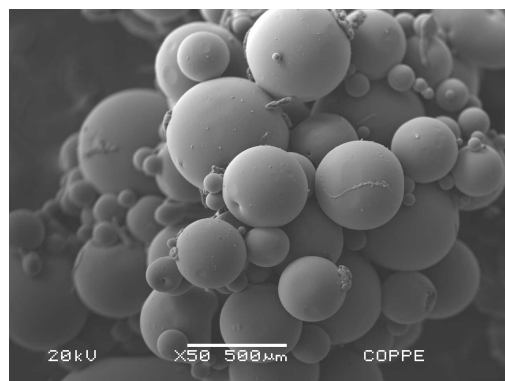
4.3.1 Partículas sem Deformação

Micrografias de amostras de partículas não deformadas encontram-se registradas nas Figuras 4.11 e 4.12.

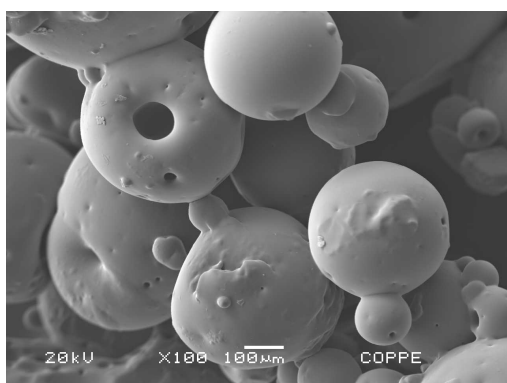
É possível perceber que o aumento da potência do sonicador tornou a superfície das partículas menos porosa, fato que também justifica o aumento na densidade das partículas observado na Figura 4.10. Adicionalmente, quando a potência do sonicador aumentou, percebeu-se formação de maior quantidade de pequenas partículas que ficam aderidas na superfície de partículas maiores, especialmente nas Figuras 4.11(b) e 4.11(f). Quando a quantidade de PVAc dissolvida na fase orgânica aumentou, para baixas potências do sonicador (Figuras 4.11(c) e 4.11(e)), as partículas apresentaram morfologia mais irregular e imperfeições e poros na superfície. Esses resultados são compatíveis com a



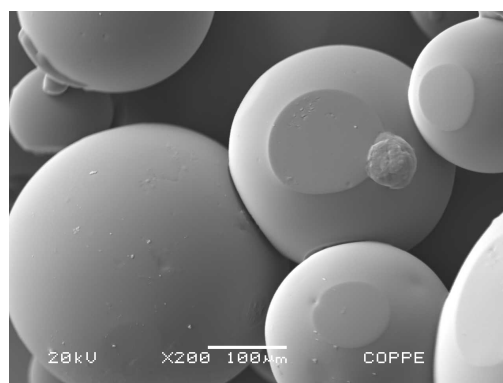
(a) 10 % PVAc, 20 % potência



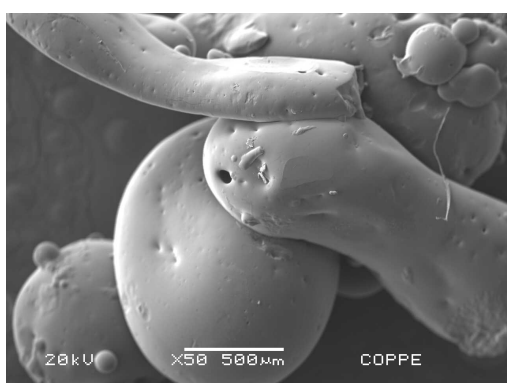
(b) 10 % PVAc, 50 % potência



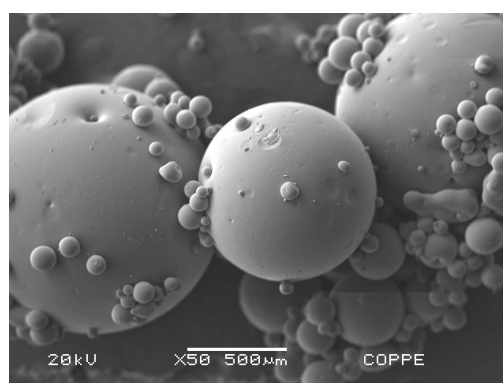
(c) 20 % PVAc, 20 % potência



(d) 20 % PVAc, 50 % potência



(e) 30 % PVAc, 20 % potência



(f) 30 % PVAc, 50 % potência

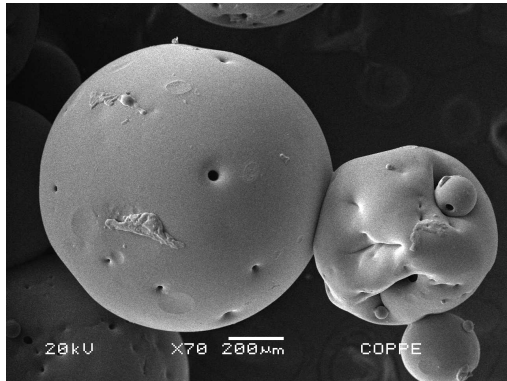
Figura 4.11: Micrografias de MEV de partículas não deformadas e produzidas a 700 rpm.

ideia de que as taxas de coalescência e quebramento são muito afetadas pelo aumento da carga de PVAc, prejudicando a formação das partículas esféricas por causa das altas viscosidades.

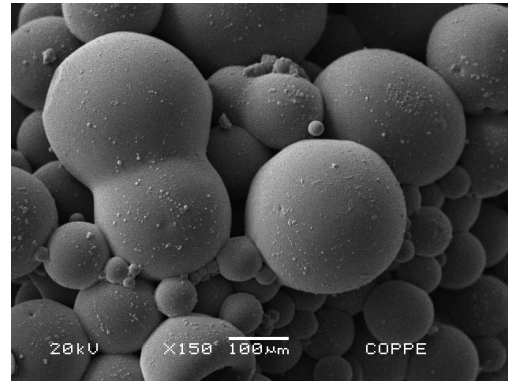
Para as reações realizadas com velocidade de agitação de 900 rpm (Figura 4.12), os resultados obtidos foram similares, com a morfologia das partículas ficando mais irregular à medida em que se aumentava a quantidade de PVAc dissolvida na fase orgânica, independentemente da potência utilizada no sonicador. No entanto, em função de mais energia de agitação, formam-se partículas mais esféricas e regulares que no caso anterior. Muitas partículas apresentaram imperfeições na superfície e alguns poros maiores; porém, para altas potências de sonicação, constatou-se a presença de pequenas partículas aderidas na superfície de partículas maiores, assim como observado nas reações a 700 rpm.

4.3.2 Partículas com Deformação

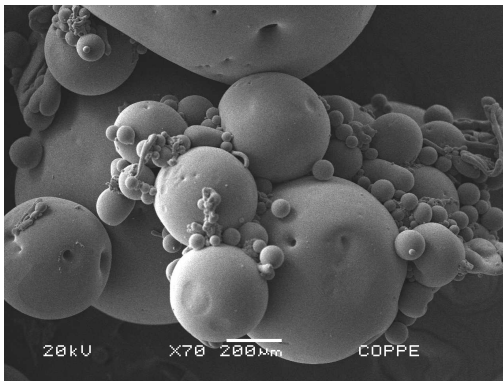
Micrografias de amostras de partículas deformadas pelo processo de maceração encontram-se registradas nas Figuras 4.13 e 4.14. É possível perceber, em alguns casos, a presença de partículas de polímero no interior de partículas maiores quando as reações foram realizadas numa potência do sonicador de 50 %. Isto indica que, mesmo com a viscosidade do meio elevada pela presença de PVAc dissolvido, o sonicador auxilia a dispersão das gotas de água no interior da fase orgânica, dando origem à morfologia do tipo “ovos de páscoa”, já descrita por CORDEIRO *et al.* (2014). Isso ocorre porque o encapsulamento de grande quantidade de água pode provocar a separação de fases e a estabilização de gotículas de fase orgânica ainda menores, dispersas na fase aquosa. Esse tipo de morfologia parece confirmar o mecanismo proposto de encapsulamento de água. Além disso, as Figuras 4.13 e 4.14 também mostram a existência de pequenas vesículas vazias (poros) no interior das partículas poliméricas, possivelmente oriundas do encapsulamento de água.



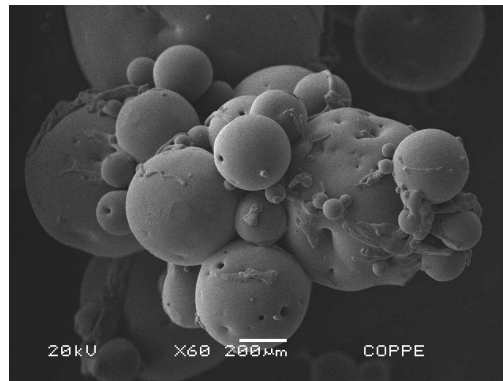
(a) 10 % PVAc, 20 % potência



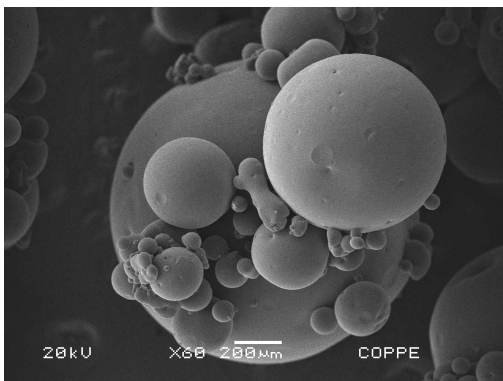
(b) 10 % PVAc, 50 % potência



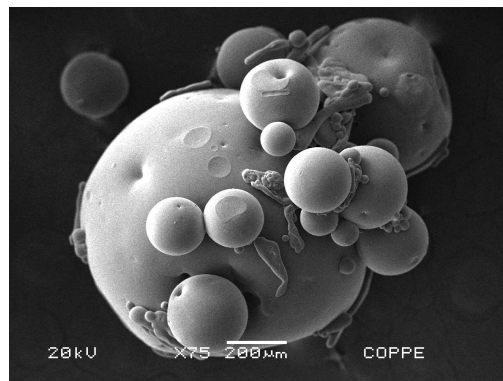
(c) 20 % PVAc, 20 % potência



(d) 20 % PVAc, 50 % potência

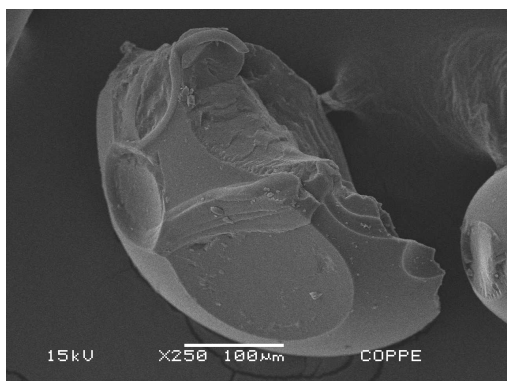


(e) 30 % PVAc, 20 % potência

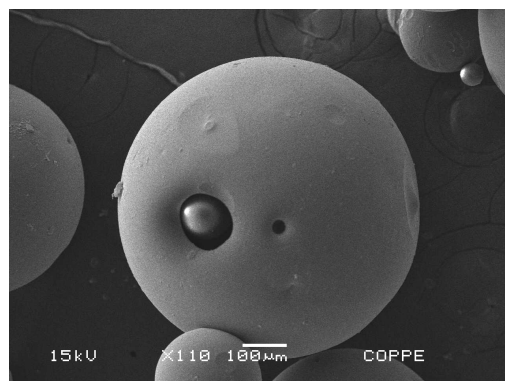


(f) 30 % PVAc, 50 % potência

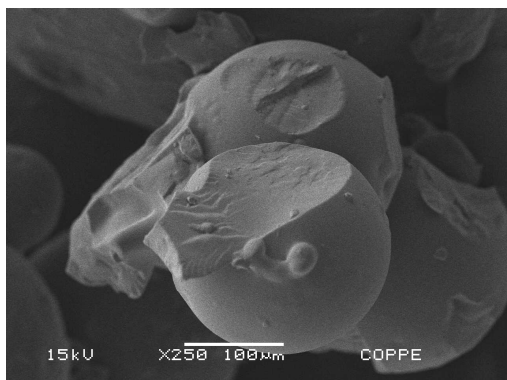
Figura 4.12: Micrografias de MEV das partículas não deformadas e produzidas a 900 rpm.



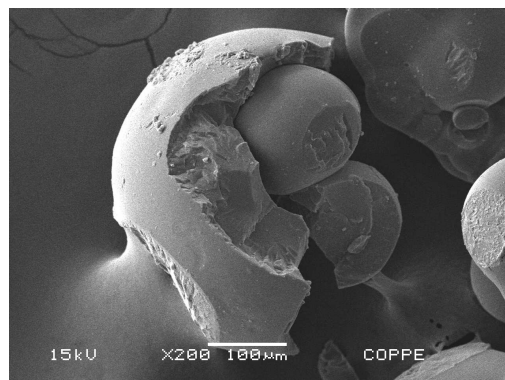
(a) 10 % PVAc, 20 % potência



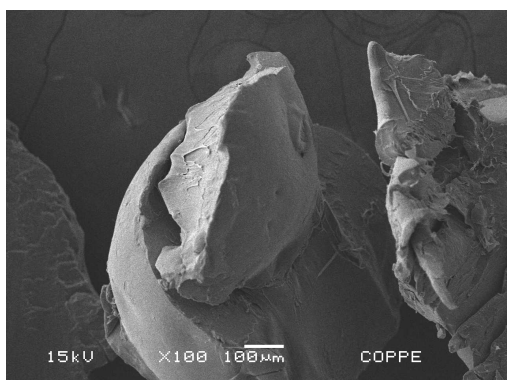
(b) 10 % PVAc, 50 % potência



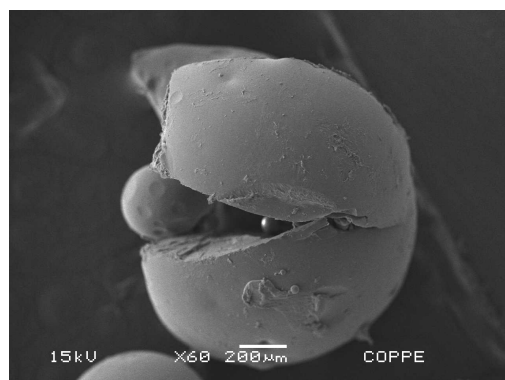
(c) 20 % PVAc, 20 % potência



(d) 20 % PVAc, 50 % potência

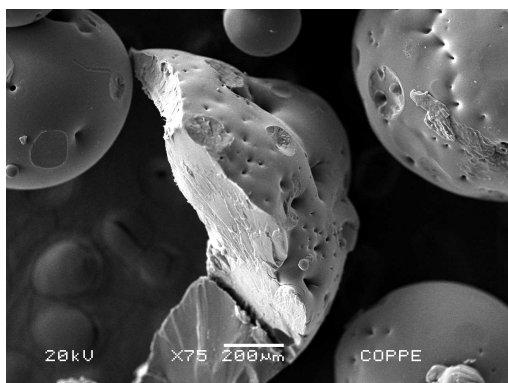


(e) 30 % PVAc, 20 % potência

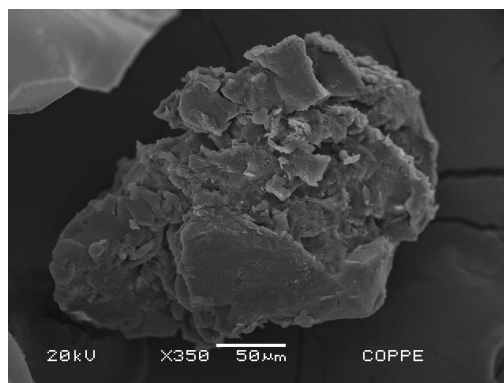


(f) 30 % PVAc, 50 % potência

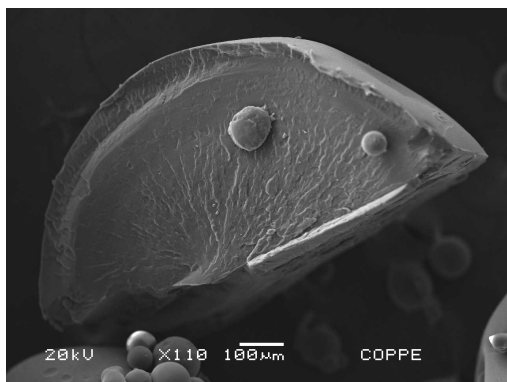
Figura 4.13: Micrografias de MEV de partículas produzidas a 700 rpm e maceradas.



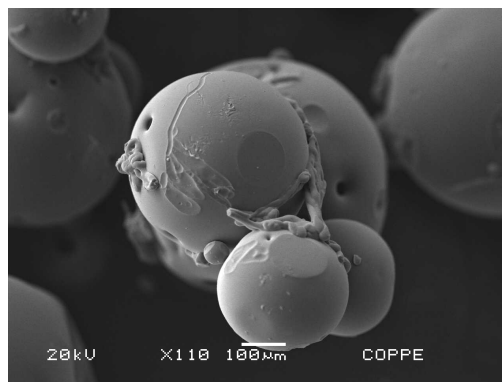
(a) 10 % PVAc, 20 % potência



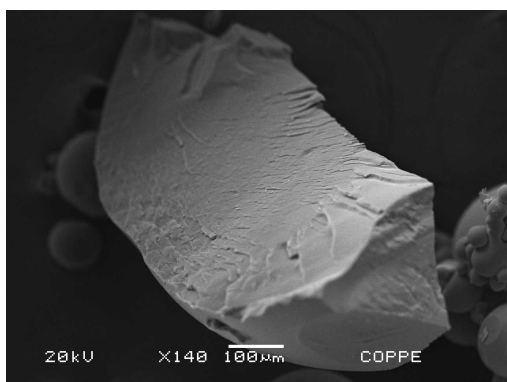
(b) 10 % PVAc, 50 % potência



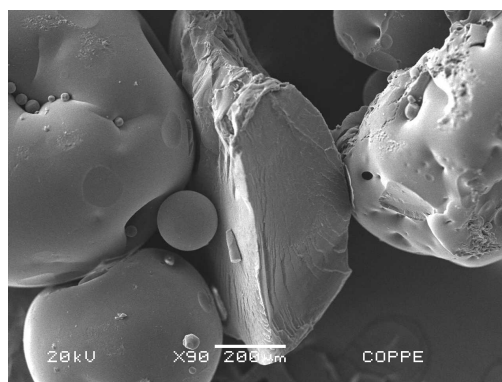
(c) 20 % PVAc, 20 % potência



(d) 20 % PVAc, 50 % potência



(e) 30 % PVAc, 20 % potência



(f) 30 % PVAc, 50 % potência

Figura 4.14: Micrografias de MEV de partículas produzidas a 900 rpm e maceradas.

4.4 Efeitos do Sonicador sobre a Cinética de Reação

Uma pergunta muito relevante diz respeito à possível influência da sonicação sobre a evolução cinética de reação. Esse aspecto é analisado com mais cuidado na presente seção.

4.4.1 Cromatografia de Permeação em Gel

As análises de massa molar de amostras de polímero final foram realizadas com auxílio da técnica de GPC, para averiguar eventuais mudanças nas distribuições de massas molares do polímero obtido. As análises de GPC de amostras de polímero produzidos a 700 e 900 rpm são mostradas nas Figuras 4.15 e 4.16, respectivamente. Os valores obtidos para a massa molar numérica média (M_n), massa molar ponderal média (M_w) e índice de polidispersão (IP) encontram-se nas Tabelas 4.2, 4.3, 4.4 e 4.5.

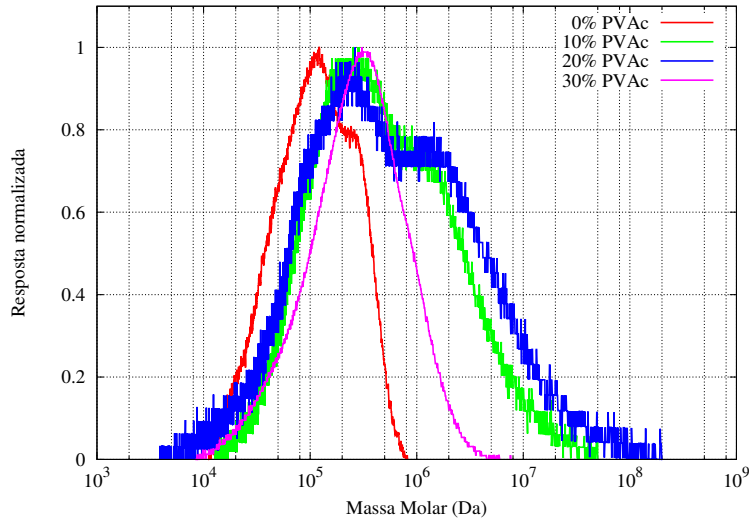
Tabela 4.2: Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 700 rpm e 20 % da potência máxima do sonicador.

Reação	M_n (Da)	M_w (Da)	IP
0 % PVAc	125.555	576.570	4,592
10 % PVAc	122.759	792.061	6,452
20 % PVAc	80.078	1.561.000	19,491
30 % PVAc	129.693	372.773	2,874

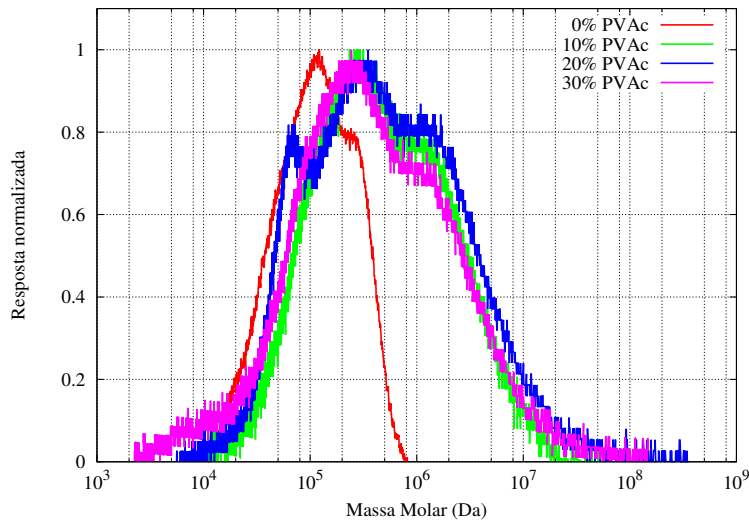
Tabela 4.3: Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 700 rpm e 50 % da potência máxima do sonicador.

Reação	M_n (Da)	M_w (Da)	IP
0 % PVAc	125.555	576.570	4,592
10 % PVAc	119.475	897.150	7,509
20 % PVAc	89.565	1.217.000	13,592
30 % PVAc	70.646	850.450	12,038

É possível perceber na Figura 4.15 que as distribuições de massa molar obtidas a 700 rpm são bimodais, apresentando na maioria dos casos, distribuições largas, entre 10^4 e 10^7 Da. As distribuições de massas molares são mais largas na presença de carga de



(a) 20 % de potência

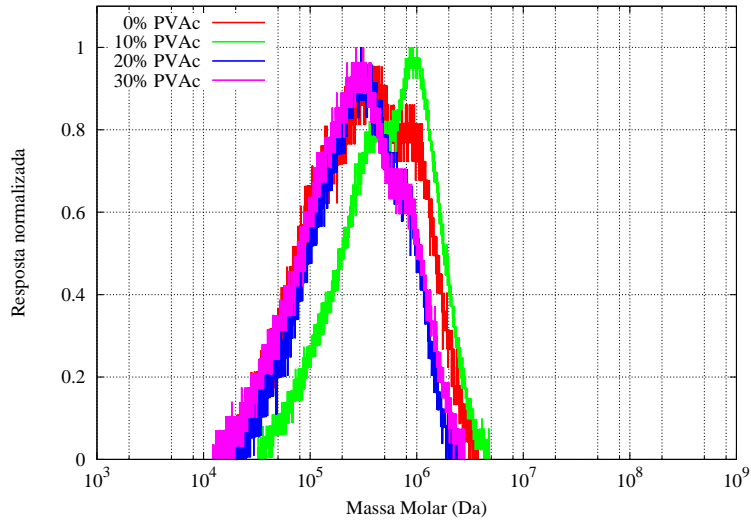


(b) 50 % de potência

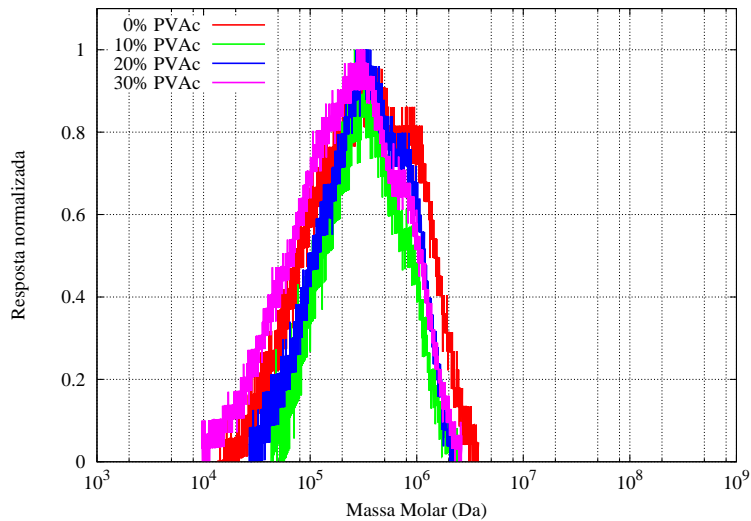
Figura 4.15: Análises de GPC das partículas produzidas a 700 rpm.

PVAc, em função do efeito gel e modificação de trajetória dinâmica do processo, mas dependem pouco da sonicação, indicando que a operação de sonicação afeta pouco o andamento da reação, como poderia ser esperado. Percebe-se, adicionalmente, que uma faixa de tamanhos encontra-se fora da curva de calibração do padrão utilizado na análise (valores de massa molar acima de 10^6), logo, deve ser desconsiderada. Constata-se que há uma redução nos valores de M_w e IP nas reações com 30 % de PVAc solubilizado na fase orgânica. Isto se deve à formação de gel devido a altas concentrações de polímero dissolvido na suspensão.

Percebe-se na Figura 4.16 que, para as reações realizadas a 900 rpm, o



(a) 20 % de potência



(b) 50 % de potência

Figura 4.16: Análises de GPC das partículas produzidas a 900 rpm.

comportamento das distribuições de massa molar foi surpreendentemente distinto daquele observado a 700 rpm. Embora as distribuições de massas molares sejam bimodais, as distribuições de massas molares são muito mais estreitas a 900 rpm, indicando que o agitador pode exercer influência sobre o comportamento cinético da reação. Como no caso anterior, o efeito de sonicação é pouco significativo, indicando que a sonicação afeta pouco o andamento da reação. Contudo, a carga de PVAc parece ter exercido efeito muito menos significativo sobre a reação a 900 rpm que a 700 rpm.

Tabela 4.4: Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 900 rpm e 20 % da potência máxima do sonicador.

Reação	M_n (Da)	M_w (Da)	IP
0 % PVAc	125.555	576.570	4,592
10 % PVAc	250.144	671.880	2,686
20 % PVAc	142.006	370.742	2,611
30 % PVAc	108.291	345.188	3,188

Tabela 4.5: Valores de M_n , M_w e IP obtidos pelas análises de GPC para as partículas produzidas a 900 rpm e 50 % da potência máxima do sonicador.

Reação	M_n (Da)	M_w (Da)	IP
0 % PVAc	125.555	576.570	4,592
10 % PVAc	179.710	407.509	2,268
20 % PVAc	181.101	429.676	2,373
30 % PVAc	99.573	325.775	3,272

4.4.2 Variação da Temperatura da Dispersão no Sonicador

A Figura 4.17 ilustra a variação da temperatura sofrida pela dispersão durante a operação do sonicador, para as condições de 20 % e 50 % da potência do sonicador.

Percebe-se que o comportamento da temperatura da suspensão sob diferentes potências do sonicador segue uma tendência já esperada: a maior potência levou a uma taxa de aquecimento maior, devido ao fornecimento de energia do sonicador ao meio. A máxima temperatura atingida foi de $50,5 \pm 0,5$ °C. Nesta temperatura, a constante da taxa de decomposição térmica do peróxido de benzoíla é de $4,28 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$, estando em duas ordens de grandeza menor do que a mesma constante calculada na temperatura de reação ($4,39 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) (BRANDRUP *et al.*, 1974).² Por isso, apesar do efeito térmico pronunciado da operação de sonicação sobre a temperatura da dispersão inicial, esperam-se efeitos poucos significativos de sonicação sobre o andamento da reação.

²As constantes das taxas de decomposição foram calculadas considerando uma cinética de primeira ordem, utilizando benzeno como solvente, dado que esse era o único caso disponível nessa referência.

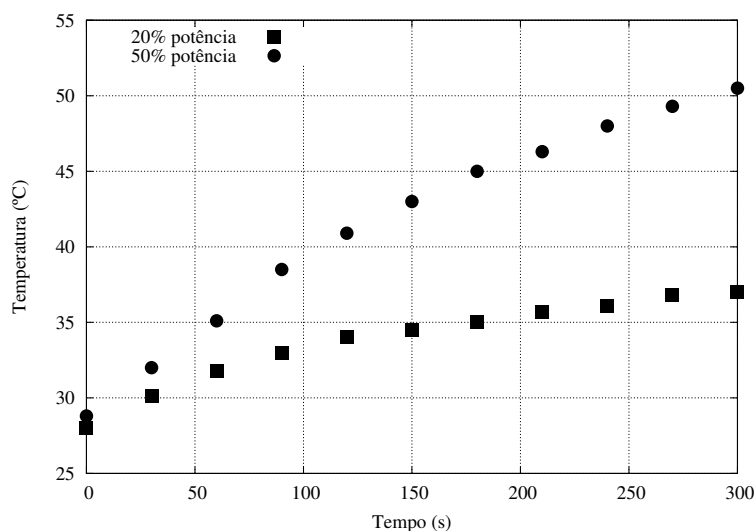


Figura 4.17: Variação da temperatura da dispersão durante a operação de sonicação.

4.4.3 Conversão no Sonicador

Os resultados obtidos na análise de conversão do acetato de vinila durante a etapa de sonicação são apresentados na Tabela 4.6.

Tabela 4.6: Conversão do acetato de vinila durante a etapa de sonicação.

Condição	Conversão
20 % de potência	2 %
50 % de potência	3 %

Os resultados da Tabela 4.6 indicam que a polimerização do acetato de vinila tem seu início durante a etapa de sonicação. Como relatado por PRICE *et al.* (1991), para baixos tempos de sonicação, são formadas pequenas quantidades de polímero com elevada massa molecular, reduzindo e estabilizando este valor para tempos de sonicação elevados. Como as dispersões são expostas por 120 s apenas ao sonicador, são produzidas quantidades desprezíveis de polímero nessa etapa, como previsto na análise anterior. É portanto possível afirmar que a etapa de sonicação não afeta de forma significativa o andamento da reação.

Capítulo 5

Conclusões

O propósito deste trabalho foi estudar o efeito da aplicação da técnica de ultrassom, aliada à adição de uma carga polimerizada à solução orgânica original para controlar das propriedades morfológicas das partículas de poli(acetato de vinila) utilizadas em procedimentos de embolização vascular. Numa primeira abordagem, foram realizadas polimerizações em suspensão com quantidades determinadas de PVAc solubilizado, sem a utilização do sonicador. Os efeitos da adição de uma carga de PVAc à suspensão, no diâmetro das partículas, não puderam ser analisados, visto que as partículas permaneceram extremamente aglomeradas, impossibilitando o cálculo correto dos diâmetros e da DTP. Portanto, não é conveniente adicionar PVAc à carga orgânica original sem que se use uma técnica apropriada de dispersão.

Numa segunda abordagem, testes preliminares com o sonicador foram realizados para tentar entender o efeito da energia ultrassônica sobre tamanho das partículas formadas. De maneira geral, o tempo de exposição da dispersão não afeta a DTP do material, indicando que a dinâmica de quebra das partículas pelas ondas de ultrassom é rápida. Já a quantidade de PVAc solubilizado na suspensão influenciou os diâmetros médios obtidos, sendo este efeito percebido por meio do deslocamento das curvas de DTP para a maiores diâmetros, como esperado, por conta das maiores viscosidades da fase orgânica.

As polimerizações com prévia exposição da dispersão ao sonicador comprovaram o efeito deste equipamento sobre o diâmetro médio das partículas finais obtidas. Uma maior

potência do equipamento resultou em diâmetros de partícula menores, indicando que a energia dissipada pelo sonificador contribui para o aumento da taxa de quebra das partículas e estabilização das partículas menores. Todavia, o uso do sonificador e a solubilização de uma carga polimerizada na suspensão não permitiram o controle efetivo da DTP das partículas, visto que a maioria das curvas apresentava comportamento bimodal e larga distribuição de tamanhos.

Quanto ao controle da densidade das partículas, o sonificador se mostrou eficiente. De maneira geral, potências elevadas do equipamento produziram partículas mais densas, com ausência de poros superficiais e à presença de pequenas partículas aderidas na superfície de partículas maiores. A energia dissipada pelo sonificador tem como principal efeito estabilizar a suspensão, tornando-a menos sujeita aos efeitos provocados pela dinâmica do reator. A carga de PVAc solubilizada na suspensão também causou o aumento na densidade final das partículas. Atribui-se esse efeito à maior viscosidade do meio, que dificulta o encapsulamento de gotículas de água na fase orgânica. Porém, em alguns casos, elevadas concentrações de PVAc na suspensão combinadas com baixas potências do sonificador levaram à formação de partículas porosas e com morfologia irregular. Particularmente, a análise morfológica mostrou a existência de partículas com morfologia do tipo “ovo de páscoa”, em que partículas maiores de PVAc parecem conter partículas menores de PVAc em seu interior. A existência dessas partículas parece comprovar o encapsulamento de gotículas de água pela fase orgânica, fato que afeta a densidade e a morfologia do produto final

A energia dissipada pelo sonificador parece não afetar distribuição de massas molares das partículas produzidas, uma vez que a reação não é iniciada de maneira significativa durante a etapa de sonicação. Apesar disso, foi observado inesperado efeito da velocidade de agitação sobre as distribuições de massas molares do produto final, menos largas a 900 rpm que a 700 rpm. produzindo assim partículas de elevadas massas molares. Durante o curso da reação no reator, há uma formação preferencial de moléculas com tamanhos de cadeia menores, devido principalmente aos efeitos da temperatura e agitação do meio.

De maneira geral, percebeu-se a influência positiva do uso do sonicador sobre a morfologia das partículas de PVAc produzidas. Ajustando-se adequadamente a potência do sonicador, a velocidade de agitação do reator e a carga polimérica dissolvida na suspensão, é possível produzir partículas menos porosas, mais densas e de morfologia mais regular (esférica), otimizando sua aplicação em procedimentos de EV.

5.1 Sugestões para Trabalhos Futuros

Como sugestões para trabalhos futuros, pode-se realizar:

- Um estudo sobre os efeitos do encapsulamento *in situ* de fármacos como a amoxicilina, utilizada no tratamento de tumores, combinados com o uso do sonicador para avaliação dos efeitos causados sobre a DTP do polímero obtido.
- A análise dos efeitos do uso do sonicador como meio de agitação do reator sobre a cinética da reação e sobre as propriedades morfológicas finais das partículas obtidas.

Referências Bibliográficas

- AN, L., GAO, C., YAN, X., et al., 2012, “Emulsion Polymerization of Styrene Using Irreversible Addition–Fragmentation Chain Transfer Agents: Effect on the Course of the Polymerization and Molecular Weight”, *Colloid and Polymer Science*, v. 290, n. 8, pp. 719–729.
- ARSHADY, R., 1992, “Suspension, Emulsion and Dispersion Polymerization: A Methodological Survey”, *Colloid Polymer Science*, v. 732, pp. 717–732.
- ASUA, J. M., 2007, *Polymer Reaction Engineering*. 1 ed. Oxford, UK, Blackwell Publishing Ltd.
- BEAUJEU, R., LAURENT, A., WASSEF, M., et al., 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.
- BILLMEYER, F. W., WILEY, J., 1984, *Textbook of Polymer Science*. 3 ed. Nova Iorque, John Wiley & Sons. ISBN: 0471031968.
- BIRN, J., WILLIAMS, T. R., CROTEAU, D., et al., 2013, “Transarterial Embolization of Symptomatic Focal Nodular Hyperplasia.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, v. 24, n. 11, pp. 1647–1655.
- BRANDRUP, J., IMMERGUT, E., GRULK, E., 1974, *Polymer Handbook*. 2 ed. Nova Iorque, Wiley Interscience.

- BROOKS, B., 2010, "Suspension Polymerization Processes", *Chemical Engineering & Technology*, v. 33, n. 11, pp. 1737–1744.
- CANEVAROLO JR., S. A. V., 2006, *Ciência dos Polímeros - Um Texto Básico para Tecnólogos e Engenheiros*. 2 ed. São Paulo, Artliber.
- CARDOZO, E. R., CLARK, A. D., BANKS, N. K., et al., 2012, "The Estimated Annual Cost of Uterine Leiomyomata in the United States." *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 206, n. 3, pp. 211–219.
- CAROTHERS, W. H., 1929, "Studies on Polymerization and Ring Formation. I: An Introduction to the General Theory of Condensation Polymers", *Journal of the American Chemical Society*, v. 51, n. 1833, pp. 2548–2559.
- CASTOR, C. A., PINTO, J. C., NELE, M., 2014, "In-Situ Incorporation of Poly(methyl methacrylate) in Suspension Styrene Polymerizations", *Macromolecular Reaction Engineering*, v. 8, n. 8, pp. 580–596.
- CHO, K. J., REUTER, S. R., SCHIMDT, R., 1976, "Effects of Experimental Hepatic Artery on Hepatic Function", *American Journal of Roentgenology*, v. 127, pp. 563–567.
- CORDEIRO, F. B., PEIXOTO, L. S., OLIVEIRA, M. A. M., et al., 2014, "Effect of Agitation on Density of Poly(vinyl acetate) Particles Produced in Suspension Polymerization Reactions", *Macromolecular Reaction Engineering*, v. 8, n. 11, pp. 741–745.
- DAY BAIRD, D., DUNSON, D. B., HILL, M. C., et al., 2003, "High Cumulative Incidence of Uterine Leiomyoma in Black and White Women: Ultrasound Evidence", *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 188, n. 1, pp. 100–107.
- DOWDING, P. J., VINCENT, B., 2000, "Suspension Polymerization to Form Polymer Beads", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v. 161, n. 2, pp. 259–269.

- EISINGER, S. H., FISCELLA, J., BONFIGLIO, T., et al., 2009, “Open-label Study of Ultra Low-dose Mifepristone for the Treatment of Uterine Leiomyomata”, *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, v. 146, n. 2, pp. 215–218.
- ENAYATI, M., EDIRISINGHE, M., STRIDE, E., 2012, “Ultrasound-Stimulated Drug Release from Polymer Micro and Nanoparticles”, *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*, v. 2, n. BBN1, pp. 3–10.
- FAERSTEIN, E., BOCLIN, K. L. S., 2013, “Prevalência de Diagnóstico Médico Auto-relatado de Miomas Uterinos em População Brasileira: Padrões Demográficos e Socioeconômicos no Estudo Pró-Saúde”, *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 16, n. 2, pp. 301–313.
- FARIA JR., J. M. D., 2008, *Monitoramento “in-situ” e em Tempo Real de Variáveis Morfológicas do PVC com o Uso de uma Sonda NIR*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Química (COPPE) - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- GARDNER, K. L., MCNALLY, G., 1978, “The Gel Effect and its Relationship to Particle Size Distribution on the Suspension Polymerization of Styrene-Divinylbenzene Systems”, *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, v. 16, n. 6, pp. 267–270.
- GOLD, R. E., GRACE, D. M., 1975, “Gelfoam Embolization of the Left Gastric Artery for Bleeding Ulcer”, *Radiology*, v. 116, pp. 575–580.
- GOODWIN, S. C., MCLUCAS, B., LEE, M., et al., 1999, “Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata: Midterm Results.” *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, v. 10, n. 9, pp. 1159–1165.
- GRANDE, J. B., FAWCETT, A. S., MCLAUGHLIN, A. J., et al., 2012, “Anhydrous Formation of Foamed Silicone Elastomers Using the Piers–Rubinsztajn Reaction”, *Polymer*, v. 53, n. 15, pp. 3135–3142.

- HAMADA, J.-I., USHIO, Y., KAZEKAWA, K., et al., 1996, “Embolization with Cellulose Porous Beads , I : An Experimental Study”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 17, pp. 1895–1899.
- HARE, W. S. C., LOND, F. R. C. R., HOLLAND, C. J., 1983, “Paresis Following Internal Iliac Artery Embolization”, *Radiology*, v. 146, pp. 47–51.
- HEASTON, D. K., MINEAU, D. E., BROWN, B. J., et al., 1979, “Transcatheter Arterial Puerperal Hemorrhage Embolization for Control of Persistent Massive After Bilateral Surgical Hypogastric Artery Ligation”, *American Journal of Roentgenology*, v. 133, pp. 152–154.
- HUI, P. C.-L., WANG, W.-Y., KAN, C.-W., et al., 2013, “Microencapsulation of Traditional Chinese Herbs-PentaHerbs Extracts and Potential Application in Healthcare Textiles”, *Colloids and Surfaces*, v. 111C, pp. 156–161.
- JANG, H.-U., KIM, T.-H., PARK, C.-M., et al., 2013, “Direct Intratumoral Embolization of Intranasal Vascular Tumors.” *Auris, Nasus, Larynx*, v. 40, n. 1, pp. 103–105.
- JULIAN BECKER, P., PUEL, F., JAKOBSEN, H. A., et al., 2014, “Development of an Improved Breakage Kernel for High Dispersed Viscosity Phase Emulsification”, *Chemical Engineering Science*, v. 109, pp. 326–338.
- KATSUMORI, T., NAKAJIMA, K., MIHARA, T., et al., 2002, “Uterine Artery Embolization Using Gelatin Sponge Particles Alone for Symptomatic Uterine Fibroids: Midterm Results”, *American Journal of Roentgenology*, v. 178, pp. 135–139.
- KHUONG, K. S., JONES, W. H., PRYOR, W. A., et al., 2005, “The Mechanism of the Self-initiated Thermal Polymerization of Styrene. Theoretical Solution of a Classic Problem”, *Journal of the American Chemical Society*, v. 127, n. 4, pp. 1265–1277.

- KIPARISSIDES, C., 1996, “Polymerization Reactor Modeling: A Review of Recent Developments and Future Directions”, *Chemical Engineering Science*, v. 51, n. 10, pp. 1637–1659.
- KUBO, M., KUWAYAMA, N., HIRASHIMA, Y., et al., 2003, “Hydroxyapatite Ceramics as a Particulate Embolic Material: Report of the Clinical Experience”, *American Journal of Neuroradiology*, v. 24, n. 8, pp. 1545–1547.
- LENZI, M. K., SILVA, F. M., LIMA, E. L., et al., 2003, “Semibatch Styrene Suspension Polymerization Processes”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 89, n. 11, pp. 3021–3038.
- LIAPI, E., GEORGIADES, C. C., HONG, K., et al., 2007, “Transcatheter Arterial Chemoembolization: Current Technique and Future Promise.” *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*, v. 10, n. 1, pp. 2–11.
- LIGHT, R. U., PRENTICE, H. R., 1945, “Surgical Investigation of a New Absorbable Sponge Derived from Gelatin for Use in Hemostasis”, *Journal of Neurosurgery*, v. 2, n. 5, pp. 435–455.
- LOPEZ-GUTIERREZ, J., ROS, Z., PEREZ-HIGUERAS, A., 1995, “Giant Vascular Malformation of the Face in a Premature Infant: Complete Resolution by Embolization”, *Journal of Pediatric Surgery*, v. 30, n. 10, pp. 1519–1520.
- LOUGUET, S., VERRET, V., BÉDOUET, L., et al., 2014, “Poly(ethylene glycol) Methacrylate Hydrolyzable Microspheres for Transient Vascular Embolization.” *Acta Biomaterialia*, v. 10, n. 3, pp. 1194–205.
- LUESSENHOP, A. J., VELASQUEZ, A. C., 1964, “Observations on the Tolerance of the Intracranial Arteries To Catheterization.” *Journal of Neurosurgery*, v. 21, pp. 85–91.
- LUO, H., SVENDSEN, H. F., 1996, “Theoretical Model for Drop and Bubble Breakup in Turbulent Dispersions”, *AIChE Journal*, v. 42, n. 5, pp. 1225–1233.

- MAHABADI, H. K., WRIGHT, D., 1996, “Semi-suspension Polymerization Process”, *Macromolecular Symposia*, v. 111, n. 11, pp. 113–146.
- MANO, E. B., MENDES, L. C., 2004, *Introdução a Polímeros*. 2 ed. São Paulo, Edgard Blücher.
- MARK, J. E., 2007, *Physical Properties of Polymers Handbook Edited by*. 2 ed. Ohio, Springer.
- MELO, C. K., SOARES, M., CASTOR, C. A., et al., 2014, “In Situ Incorporation of Recycled Polystyrene in Styrene Suspension Polymerizations”, *Macromolecular Reaction Engineering*, v. 8, n. 1, pp. 46–60.
- MENDES, W. D. S., CHAGAS, V. L. A., PINTO, J. C., et al., 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.
- ODIAN, G., 2004, *Principles of Polymerization*. Nova Iorque, John Wiley & Sons.
- OLIVEIRA, M. A. M., MELO, P. A., NELE, M., et al., 2011, “In-situ Incorporation of Amoxicillin in PVA/PVAc-co-PMMA Particles During Suspension Polymerizations”, *Macromolecular Symposia*, v. 299-300, n. 1, pp. 34–40.
- OLIVEIRA, M. A. M. D., 2011, *Produção de Micropartículas e Nanopartículas Poliméricas para Aplicações Biomédicas em Sistemas Heterogêneos de Polimerização*. Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Química (COPPE) - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- PARK, S. H., LEE, K. W., OTTO, E., et al., 1997, “The Log-Normal Size Distribution Theory of Brownian Agglomeration for the Entire Particle Size Range”, *Journal of Aerosol Science*, v. 28, n. 97, pp. 23–24.

- PAWELZYK, P., TOLEDO, M. L., WILLENBACHER, N., 2013, “Ultrasonic In-line Monitoring of Styrene Miniemulsion Polymerization”, *Chemical Engineering Journal*, v. 219, n. 1, pp. 303–310.
- PEIXOTO, L. S., 2007, *Produção de Partículas Esféricas de PVA/PVAc com Morfologia Casca-Núcleo para Uso em Embolização Vascular*. Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Química (COPPE) - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- PEIXOTO, L. S., SILVA, F. M., NIEMEYER, M. A. L., et al., 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, n. 1, pp. 190–199.
- PEIXOTO, L. S., MELO, P. A., NELE, M., et al., 2009, “Expanded Core/Shell Poly(vinyl acetate)/Poly(vinyl alcohol) Particles for Embolization”, *Macromolecular Materials and Engineering*, v. 294, n. 8, pp. 463–471.
- PELAGE, J.-P., LAURENT, A., WASSEF, M., et al., 2002, “Radiology Uterine Artery Embolization in Sheep: Comparison of Acute Effects with Polyvinyl Alcohol Particles and Calibrated”, *Radiology*, v. 224, n. 2, pp. 436–445.
- PINTO, J. C., SCHWAAB, M., 2007, *Análise de Dados Experimentais I. Fundamentos de Estatística e Estimação de Parâmetros*. 1 ed. Rio de Janeiro, E-Papers.
- PINTO, J. C., MACHADO, F., LIMA, E. L., 2007, “Uma Revisão Sobre os Processos de Polimerização em Suspensão”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, v. 17, n. 2, pp. 166–179.
- PRICE, G., SMITH, P., WEST, P., 1991, “Ultrasonically Initiated Polymerization of Methyl Methacrylate”, *Ultrasonics*, v. 29, pp. 166–170.
- RABELLINO, M., GARCÍA-NIELSEN, L., ZANDER, T., et al., 2011, “Stent-assisted Coil Embolization of a Mycotic Renal Artery Aneurysm by Use

- of a Self-expanding Neurointerventional Stent.” *Cardiovascular and Interventional Radiology*, v. 34, pp. S109–S112.
- RAJAN, M., RAJ, V., 2013, “Formation and Characterization of Chitosan-poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol)-gelatin Nanoparticles: A Novel Biosystem for Controlled Drug Delivery.” *Carbohydrate Polymers*, v. 98, n. 1, pp. 951–8.
- RAVINA, J. H., HERBRETEAU, D., CIRARU-VIGNERON, N., et al., 1995, “Arterial Embolisation to Treat Uterine Myomata”, *The Lancet*, v. 346, pp. 671–672.
- RODRIGUEZ, F., 2003, *Principles of Polymer Systems*. 5 ed. Nova Iorque, Taylor & Francis Routledge.
- SADAN, O., GINATH, S., SOFER, D., et al., 2001, “The Role of Tamoxifen in the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomata - A Pilot Study”, *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, v. 96, n. 2, pp. 183–186.
- SAHA, K., BUTOLA, B. S., JOSHI, M., 2014, “Drug Release Behavior of Polyurethane/clay Nanocomposite: Film vs. Nanofibrous Web”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 131, n. 19, pp. 40824 (1–9).
- SALAMEH, S., SCHOLZ, R., SEO, J. W., et al., 2014, “Contact Behavior of Size Fractionated TiO₂ Nanoparticle Agglomerates and Aggregates”, *Powder Technology*, v. 256, n. 1, pp. 345–351.
- SANTOS, J. G. F., PEIXOTO, L. S., NELE, M., et al., 2006, “Theoretical and Experimental Investigation of the Production of PMMA-Based Bone Cement”, *Macromolecular Symposia*, v. 243, n. 1, pp. 1–12.
- SCHOFIELD, M. J., BENNETT, A., REDMAN, S., et al., 1991, “Self-Reported Long-Term Outcomes of Hysterectomy.” *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 98, n. 11, pp. 1129–36.

- SEEMANN, J. H., 2005, “Embolization of Vascular Malformations”, *Medical Laser Application*, v. 20, n. 4, pp. 279–282.
- SEGARS, J. H., PARROTT, E. C., NAGEL, J. D., et al., 2014, “Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: Comprehensive Review, Conference Summary and Future Recommendations.” *Human Reproduction Update*, v. 20, n. 3, pp. 309–33.
- SHEIKH, M. A., PRICE, J. C., GERRAUGHTY, R. J., 1966, “Effect of Ultrasound on Particle Size of Suspensions of Polyethylene Spheres”, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 55, n. 10, pp. 1048–1050.
- SILVA, F. M., 2002, *Modelagem e Controle da Composição em Sistemas de Polimerização em Suspensão*. Tese de Mestrado, Programa de Engenharia Química (COPPE) - Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- SILVA, F. M., LIMA, E. L., PINTO, J. C., 2004, “Acrylic Acid/Vinyl Acetate Suspension Copolymerizations. I. Partition Coefficients for Acrylic Acid”, *Journal of Applied Polymer Science*, v. 93, n. 3, pp. 1077–1088.
- SISKIN, G. P., ENGLANDER, M., STAINKEN, B. F., et al., 2000, “Embolic Agents Used for Uterine Fibroid Embolization”, *Journal of American Roentgenology*, v. 175, pp. 767–773.
- SLABA, S., HERBRETEAU, D., JHAVERI, H. S., et al., 1998, “Therapeutic Approach to Arteriovenous Malformations of the Tongue”, *Head and Neck Radiology*, v. 285, pp. 280–285.
- SMITH, S. J., 2000, “Uterine Fibroid Embolization”, *American Family Physician*, v. 61, pp. 3601–3607.
- SOARES, M., PINTO, J., 2006, *PSDA 1.0 - Particle Size Distribution Analyzer*. N. 00077765. Rio de Janeiro, Brasil., Instituto Nacional de Propriedade Industrial.

- SPEAKMAN, T. J., 1964, "Internal Occlusion of a Carotid-Cavernous Fistula", *Journal of Neurosurgery*, v. 21 (abr.), pp. 303–305.
- SPIES, J. B., ALLISON, S., FLICK, P., et al., 2004, "Polyvinyl Alcohol Particles and Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: Results of a Randomized Comparative Study." *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, v. 15, n. 8, pp. 793–800. doi: 10.1097/01.RVI.0000136982.42548.5D.
- TADAVARTHY, S. M., KNIGHT, L., OVITT, T. W., et al., 1974, "Therapeutic Transcatheter Arterial Embolization." *Radiology*, v. 112, n. 1, pp. 13–16.
- TEO, B. M., PRESCOTT, S. W., ASHOKKUMAR, M., et al., 2008, "Ultrasound Initiated Miniemulsion Polymerization of Methacrylate Monomers", *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 15, n. 1, pp. 89–94.
- TSOURIS, C., TAVLARIDES, L. L., 1994, "Breakage and Coalescence Models for Drops in Turbulent Dispersions", *American Institute of Chemical Engineers Journal*, v. 40, n. 3, pp. 395–406.
- VIVALDO-LIMA, E., WOOD, P. E., HAMIELEC, A. E., et al., 1997, "An Updated Review on Suspension Polymerization", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 36, n. 4, pp. 939–965.
- WAN, Y., HUANG, W., WANG, Z., et al., 2004, "Preparation and Characterization of High Loading Porous Crosslinked Poly(vinyl alcohol) Resins", *Polymer*, v. 45, n. 1, pp. 71–77.
- WOLFF, E.-H. P., RENÉ BOS, A. N., 1997, "Modeling of Polymer Molecular Weight Distributions in Free-Radical Polymerization Reactions. Application to the Case of Polystyrene", *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v. 36, n. 4, pp. 1163–1170.

YERUSHALMI, G. M., GILBOA, Y., JAKOBSON-SETTON, A., et al., 2014, “Vaginal Mifepristone for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomata: An Open-label Study”, *Fertility and Sterility*, v. 101, n. 2, pp. 496–500.

ZHANG, G., JIA, Y., SUN, S., et al., 2007, “Investigation of the Gel Effect in Reactive Extrusion Processes for Free Radical Polymerization”, *Macromolecular Reaction Engineering*, v. 1, n. 3, pp. 321–330.