UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS – UFG INSTITUTO DE FÍSICA – IF/UFG PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA – IF/UFG

VETORIZAÇÃO TERMOINDUZIDA DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS BIOCOMPATÍVEIS: UMA APLICAÇÃO NO RECOBRIMENTO DE STENTS NUS POR VIA LÍQUIDA

HARLEY FERNANDES RODRIGUES

GOIÂNIA 2011

HARLEY FERNANDES RODRIGUES

VETORIZAÇÃO TERMOINDUZIDA DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS BIOCOMPATÍVEIS: UMA APLICAÇÃO NO RECOBRIMENTO DE STENTS NUS POR VIA LÍQUIDA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física do Instituto de Física – IF/UFG da Universidade Federal de Goiás – UFG, como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis

GOIÂNIA 2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) GPT/BC/UFG

٦

R696v	Rodrigues, Harley Fernandes. Vetorização termoinduzida de nanopartículas magnéticas biocompatíveis [manuscrito] : uma aplicação no recobrimento de <i>Stents</i> nus por via líquida / Harley Fernandes Rodrigues 2011. viii, 144 f. : il., figs, tabs.				
	Orientador: Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Instituto de Física, 2011. Bibliografia. Inclui lista de figuras, abreviaturas, siglas e tabelas.				
	1. Nanopartículas magnéticas. 2. <i>Stent</i> magnetizável. 3. Termodifusão. I. Título.				
	CDU: 53.082.78:620.3				

AGRADECIMENTOS

Agradeço muito em especial a minha amada esposa Halynne por sua sempre terna dedicação e completo apoio. O seu trabalho em nosso lar tem sido um forte pilar em nossas vidas.

Agradeço a meu amado filho Heitor, o meu primogênito, que já em sua tenra infância é para mim uma fonte de coragem e perseverança.

Agradeço a meus amados pais, Wanderlei e Maria Fernandes, por todos os anos de cuidado zeloso, incentivo e fomento em todas as oportunidades de estudo que me trouxeram até o presente momento. E a meu irmão Alyson pela forte amizade que por vezes inspirou-me mais bom ânimo.

Agradeço ao Prof. Dr. Andris Figueiroa Bakuzis pelos anos de dedicada orientação e experiências compartilhadas que fortaleceram muito meu caráter profissional.

Agradeço aos meus amigos e companheiros de profissão os senhores Juracy Leandro dos Santos Junior e Emilio Ramos Cintra pela fundamental ajuda na construção de toda a montagem experimental do equipamento de Dip Coating e contínuo suporte técnico. E, ainda, pela preparação dos Stents recobertos pela técnica de Spray do fluido de nanopartículas magnéticas.

Agradeço ao Msc. Marcus Carrião dos Santos pela síntese e caracterização do fluido magnético utilizado. Um bom amigo, cujas discussões conceituais ajudaram-me grandemente no refinamento das estratégias de medida e análise dos resultados obtidos com este trabalho.

Agradeço as empresas Scitech e a Innovatech pelo fornecimento dos Stents nus de CoCr utilizados nesta dissertação.

Agradeço ao Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta Resolução – LAMMAR pela disponibilização do microscópio eletrônico de varredura. E, em particular, a técnica Dr. Tatiane Oliveira dos Santos cujo trabalho no imageamento e análise composicional das amostras resultaram num expressivo salto de qualidade deste trabalho.

Agradeço ao Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás – IF/UFG por todas as instalações e demais laboratórios utilizados.

Agradeço aos valorosos colegas do programa de Pós-graduação.

Agradeço a CAPES pela bolsa de estudos a mim concedida para realização do curso de mestrado.

Este projeto de pesquisa possui financiamento de diversas agências de fomento, as quais agradeço: CAPES, FINEP, CNPq, FUNAPE e FAPEG.

"Aquilo que persistimos em fazer torna-se mais fácil de realizar; não que a natureza da tarefa mude, mas nossa capacidade aumenta."

Heber J. Grant

RESUMO

Neste trabalho foi desenvolvida uma técnica de Dip Coating (deposição por via líquida) que permite controlar o gradiente de temperatura entre o substrato e o material que se quer depositar em sua superfície. Em particular, foi investigado o efeito de adsorção de nanopartículas magnéticas biocompatíveis na superfície de Stents nus em diversas condições experimentais. As nanopartículas magnéticas consistiam de magnetita recobertas com tripolifosfato (diâmetro médio $d = (8 \pm 2) nm$) dispersas em água em pH fisiológico, enquanto as endopróteses eram Stents de CoCr (Stent Cronus da empresa Scitech com 16mm). Ao todo foram realizadas 9 séries de experimentos onde controlou-se parâmetros como: tempo de adsorção, temperatura do Stent e temperatura do fluido magnético. Os Stents recobertos com nanopartículas foram então caracterizados magneticamente pela técnica de magnetometria de amostra vibrante (VSM -"Vibrating Sample Magnetometer"), que permitiu determinar o número de nanopartículas magnéticas adsorvidas na superfície da endoprótese. O aumento do momento magnético do Stent com o aumento do tempo de adsorção foi modelado teoricamente, com grande concordância experimental, como um processo de difusão transiente de nanopartículas na interface Stent-fluido magnético, evidenciando a forte contribuição difusiva. Fortes evidências de efeitos termodifusivos (efeito de Soret), ou seja mecanismos de difusão mássica de nanopartículas devido ao gradiente de temperatura entre Stent e FM, foram apresentados, sugerindo a possibilidade de vetorização de nanoestruturas por meio de fenômenos termoinduzidos. A distribuição das nanopartículas na superfície dos Stents foi investigada por medidas de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e espectroscopia de raios-X por energia dispersiva (EDS). As medidas de mapeamento composicional e imagens de MEV revelaram que as nanopartículas estão distribuídas de maneira não homogênea, estando concentradas nas bordas dos Stents para as condições experimentais utilizadas neste trabalho. Assim como os dados de MAV, o EDS dos Stents recobertos revelou um aumento da quantidade de nanopartículas magnéticas adsorvidas em sua superfície com o aumento do tempo de adsorção. O mesmo modelo teórico, agora considerando o percentual de ²⁶Fe na composição química do revestimento, foi capaz de explicar os dados experimentais. Finalmente, foi feita uma comparação, por meio do mapeamento composicional de Stents recobertos, entre as técnicas de Dip Coating e Spray. Esta última apresentou uma distribuição de nanopartículas mais homogênea na superfície da endoprótese, sugerindo que possa ser mais adequada para a confecção de um nanoproduto médico voltado a testes clínicos.

ABSTRACT

In this work we developed a Dip Coating method that could control the temperature gradient between a substrate and the material that one wants to adsorb at its surface. In particular, the adsorption of biocompatible magnetic nanoparticles at the surface of bare metal Stents, under different experimental conditions, was investigated. The magnetic nanoparticles consisted of magnetite coated with tripoliphosphate (mean diameter 7.68 nm and standard deviation 1.88 nm) dispersed in water at physiological conditions, while the Stent was a CoCr based-one (Cronus stent from Scitech with 16 mm length). Nine series of experiments were performed where it was controlled parameters as: time of adsorption, stent temperature and magnetic fluid temperature. The stents coated with nanoparticles were magnetically characterized using a vibrating sample magnetometer (VSM), which allowed us to determine the number of nanoparticles at the stent surface. The increase of the magnetic moment of the stent with the increase of the adsorption time was theoretically modeled, with an excellent experimental agreement, as a transient diffusion process of nanoparticles at the interface stent-magnetic fluid, which clearly indicates an important diffusive contribution. Strong evidences of thermal diffusion (Soret effect), i.e. nanoparticle diffusion due to temperature gradient between the stent and the magnetic fluid, were shown, suggesting the possibility of nanostructures vectorization through thermal induced mechanisms. The spatial distribution of nanoparticles at the surface of the stent was investigated by Scanning Electron Microscopy (SEM) and X-ray Spectroscopy by Dispersive Energy (EDS). Measurements of the compositional mapping and images of SEM revealed that the nanoparticles are not homogeneously distributed, being concentrated at the edges of the stents for the experimental conditions investigated in this work. As the VSM data, the EDS of the stents revealed an increase of the quantity of adsorbed magnetic nanoparticles at the surface with the increase of the adsorption time. The same theoretical model, know considering the amount of ²⁶Fe in the chemical composition of the coated stent, was able to explain the experimental data. Finally, a comparison was made, using the compositional mapping study of the coated stents, between the Dip Coating and the Spray technique. The later showed a more homogeneous distribution of nanoparticles at the surface of the stent, suggesting that this technique is more adequate on the development of a biomedical nanoproduct for clinical tests.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	O STENT	11
1.2	O STENT MAGNÉTICO – TERAPIAS VIA CONTROLE MAGNETOFORÉTICO	. 20
2	OBJETIVOS	26
3	O SISTEMA DE ESTUDO	27
3.1	STENT CRONUS [®] SCITECH	27
3.2	FLUIDO MAGNÉTICO DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA RECOBER	ΓAS
	COM TRIPOLIFOSFATO	29
4	REFERENCIAL TEÓRICO	33
4.1	TRANSPORTE DE MASSA POR DIFUSÃO	33
4.2	EFEITO DE SORET	36
4.3	CONVECÇÃO NATURAL	39
4.4	SUPERPARAMAGNETISMO	41
4.5	MODELAGEM TEÓRICA PARA O PROBLEMA DA DIFUSÃO TRANSIENTE	DE
	NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS NA INTERFACE STENT – FLU	IDO
	MAGNÉTICO	45
5	METODOLOGIA E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS	53
5.1	DIP COATING	53
5.1.1	Protocolo de preparação dos Stents Magnetizáveis	58
5.2	MAGNETOMETRIA DE AMOSTRA VIBRANTE	63
5.2.1	Guia para análise de MAV dos Stents recobertos e magnetizáveis	65
5.3	MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)	70

8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 148			
7	CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS 143			
	133			
	CONSEGUIDO POR DUAS DIFERENTES TÉCNICAS: DIP COATING E SPRAY			
6.3	BREVE DISCUSSÃO SOBRE A QUALIDADE DO REVESTIMENTO			
	ESPECTROSCOPIA DE RAIOS-X 110			
6.2	ANÁLISE DAS IMAGENS DE MEV E DA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA POR			
6.1.3	Dependência com o tempo de adsorção (Δt) e com a variação de ∇T			
FM) no processo de recobrimento dos Stents magnetizáveis				
6.1.2	Influência do tempo de adsorção (Δt) e, também, do gradiente de temperatura (ΔTSt /			
6.1.1	Dependência do processo de adsorção com ∇T			
6.1	ANÁLISE DOS RESULTADOS DE MAGNETOMETRIA 81			
6	RESULTADOS EXPERIMENTAIS E DISCUSSÕES 81			
5.4.2	Guia para análise quantitativa da Caracterização Química por EDS			
5.4.1	Geração dos Picos característicos do espectro discreto			
5.4	ESPECTROSCOPIA DE RAIOS-X POR ENERGIA DISPERSIVA (EDS)			

PREFÁCIO

Este trabalho utilizou dois sistemas de grande interesse biomédico: Stents e nanopartículas magnéticas biocompativeis.

O primeiro sistema (o Stent), já amplamente utilizado por cardiologistas, trata-se de uma endoprótese vascular metálica mecânicamente expansível (como uma malha metálica); é o implante feito em procedimentos cirúrgicos de revascularização (Angioplastia) de artérias e/ou ramos secundários com Aterosclerose. Uma intervenção cirúrgica pouco invasiva, permitindo ao paciente uma recuperação em tempo curto quando comparado a outros métodos menos modernos.

O segundo sistema, uma grande promessa da Nanobiotecnologia, são as nanopartículas magnéticas biocompativeis, que vem sendo utilizadas recentemente tanto no diagnóstico (e.g. funcionando como agentes de contraste) quanto no tratamento de doenças (e.g. tratamento de neoplasias via o efeito magneto térmico local, ou seja, a capacidade de aumentar a temperatura tecidual localmente quando interagindo com campo magnético alternado).

Esta dissertação investigou o processo de adsorção de nanopartículas magnéticas biocompativeis na superfície de Stents nus via o método de deposição por via líquida (técnica experimental de Dip Coating). Em particular, efeitos termoinduzidos foram amplamente estudados via um controle do gradiente de temperatura entre a superfície do Stent (substrato a ser revestido) e a dispersão coloidal de nanopartículas (solução de revestimento). A idéia foi desenvolver uma metodologia experimental que permitisse avaliar a capacidade de vetorização de nanocarredores por meio de um efeito termoinduzido (controle termoforético).

A eficiência dos procedimentos de adsorção foi quantificada por meio da técnica de magnetometria de amostra vibrante (VSM), onde a análise das curvas de magnetização do material permitiu estimar o número de nanoestruturas magnéticas na superfície metálica recoberta. Além disso avaliou-se microestrutura da camada de cobertura formada sobre os Stents e, também, a distribuição espacial dos nanocarreadores nessa superfície. Para tanto, foi realizado o imageamento das amostras pela técnica de microscopia eletrônica de varredura (MEV); e feita sua análise composicional através da técnica de espectroscopia por dispersão de energia (EDS). Adicionalmente apresentamos um modelo teórico para explicar nossos resultados experimentais,

tratando o processo de adsorção na interface stent-fluido magnético, como o análogo de um fenômeno de difusão transiente (ordinária) de nanopartículas magnéticas.

A dissertação está dividida em 7 seções. Na primeira apresentamos uma breve introdução ao sistema Stent comentando inclusive aplicações recentes associadas a vetorização magnética utilizando endopróteses ferromagnéticas (controle magneto forético). Após definida a plataforma que iremos utilizar explicitamos nossos objetivos. No capítulo 3 especificamos o tipo de Stent utilizado e caracterizamos o fluido magnético biocompatível. No capítulo 4 apresentamos, além de alguns conceitos teóricos importantes para o entendimento, também o nosso modelo teórico do processo físico de adsorção das nanopartículas na superfície do Stent. No capítulo 5 é discutido o método de deposição por via líquida (Dip Coating) e as técnicas utilizadas para caracterizar e investigar o fenômeno. Os resultados experimentais obtidos por MAV, MEV e EDS e suas discussões aparecem no capítulo 6. Finalmente no capítulo 7 são explicitadas as conclusões e as perspectivas deste trabalho.

1 INTRODUÇÃO

1.1 O STENT

O Stent é uma endoprótese vascular metálica mecanicamente expansível (com geometria cilíndrica); uma estrutura multicelular formada por treliças retráteis (como uma malha) e, portanto, ajustável ao diâmetro do vaso-alvo onde é implantado. Foi desenvolvido no começo da década de 80 com o propósito de melhorar os resultados clínicos obtidos com o procedimento cirúrgico de Angioplastia Transluminal Coronária (antes feita apenas com balão expansível). No paciente, essa endoprótese é implantada no interior de artérias e/ou ramos secundários cujo fluxo sanguíneo está obstruído por placas de gorduras, colesterol, cálcio e outras substâncias; a fim de aumentar o seu diâmetro e promover sua revascularização. A doença crônica associada a este processo é denominada Aterosclerose (vide a ilustração de um Stent implantado numa artéria aterosclerótica na Fig 1-1). O Stent foi implantado em um ser humano, pela primeira vez, no ano de 1986 por Puel e colaboradores (ALVES; SOUZA, 2005, passim; RIBEIRO et al., 2005, passim).



Figura 1-1 Ilustração de uma artéria com Aterosclerose alargada com um Stent.

A primeira Intervenção Coronária Percutânia (ICP) – cirurgia de Angioplastia Transluminal Coronária com balão expansível – foi realizada em setembro de 1977, por Grüentzig no Laboratório de Hemodinâmica do Hospital Universitário de Zurique (RIBEIRO et al., op. cit., p.448). Essa técnica surgiu como uma estratégia menos invasiva de tratar a doença aterosclerótica e mostrou-se eficiente em aliviar a angina (dor) em pacientes que já vinham recebendo tratamento clínico otimizado (ANDERSON, J. et al., 2007, p. 803-877; BODEN, W.E. et al., 2007, p. 1503-1516; KUSHNER, F.G. et al., 2009, p. 2205-2245 apud WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R., 2011).

A Angioplastia por balão simples é uma intervenção intravascular por cateter (um fioguia) onde um balão é introduzido no vaso-alvo e insuflado comprimindo a placa de gordura contra as paredes desse vaso para aumentar seu diâmetro e normalizar o fluxo sanguíneo no local.

O Stent foi a alternativa encontrada para combater o "[...] recuo elástico no primeiro dia (**pós-cirúrgico**) e o remodelamento geométrico negativo da parede do vaso [...]" (ibid., p.451, grifo nosso), por conseguinte, diminuir a reestenose (vide o esquema do procedimento cirúrgico de Angioplastia por balão expansível com o implante de Stent coronário na Fig 1-2). Essas endopróteses são montadas sobre um cateter-balão (crimpagem) o que permite simultaneamente expandir o dispositivo e aterrissá-lo no vaso obstruído. O diâmetro do Stent crimpado é menor, o que facilita o acesso vascular (vide o esquema do processo de crimpagem do Stent na Fig 1-3) (ALVES; SOUZA, op. cit., p.364).



Figura 1-2 Esquema ilustrativo do procedimento cirúrgico de Angioplastia por balão expansível com o implante de um Stent Coronário: em (a) o Stent fechado (crimpado) é introduzido na artéria coronária com Aterosclerose; em (b) o balão é insuflado expandindo consigo o Stent; em (c) o cateter-balão é recolhido e concluída a revascularização com a compressão da placa de gordura e o alargamento da artéria, mantida pelo Stent implantado.



Figura 1-3 Esquema ilustrativo do processo industrial de crimpagem do Stent sobre o cateter-balão.

Já no final da década de 80, a FDA (*"Food and Drug Administration"* – agência governamental norte-americana de controle do setor de alimentos e remédios) aprovou o uso de Stents nus (*"Bare Metal Stents"* – BMS) como estratégia de escolha em subgrupos de alto risco de doença coronária aterosclerótica (WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R., loc. cit.). Contudo, a expansão do balão e aterrissagem da endoprótese fere a parede arterial (estiramento do tecido endotelial) desencadeando um processo inflamatório e trombótico bem complexo, conhecido na literatura como reestenose (a Fig 1-4 é um esquema simplificado do processo de reestenose pós-implante de Stent nu – BMS). No local da injúria há a migração de células musculares lisas e sua proliferação (crescimento do tecido neointimal) um fenômeno que persiste por 2 a 4 semanas após a cirurgia, causando um estreitamento do vaso. Este fenômeno é semelhante ao processo de cicatrização convencional (RIBEIRO et al., op. cit., p. 449-450). E estudos associam o implante de BMS's com taxas, em média, de 4% de ocorrência de reestenose intra-stent (FISCHMAN et al., 1994; SERRUYS et al. apud RIBEIRO et al., 2005, p.449).



Reestenose Pós-implante de Stent

Figura 1-4 Esquema simplificado do processo de reestenose pós-implante de Stent coronário: na etapa (A) devido a injúria (estiramento e desnudação do tecido endotelial) causada pela expansão e aterrissagem da prótese no local da lesão-alvo, há a ativação de células inflamatórias; na etapa (B) têm-se a ativação de células musculares lisas que funcionam como receptoras das células inflamatórias; na etapa (C) têm-se a proliferação e migração de células musculares lisas surgindo uma matriz celular que extravasa o endotélio (crescimento do tecido neointimal). O esquema (D) representa uma redução grave (48%) do diâmetro luminal de um vaso implantado (diâmetro inicial pós-endotelisação do Stent igual a 2,5 mm) devido ao crescimento da neoíntima.

Os principais parâmetros, na manufatura dos BMS's, que garantem sua eficiência clínica são (CHAMIÉ; ABIZAID, 2009, p.300):

- Sua estrutura (espessura e regularidade das treliças/arestas e bordas) e desempenho mecânico: o corte a laser de ligas metálicas, com alta resistência mecânica, permitem treliças mais finas, maior flexibilidade e um perfil crimpado menor, o que provoca menos trauma às paredes arteriais;
- A integridade e natureza inerte (biocompatibilidade) de sua superfície, segundo o tipo de revestimento.

Quanto à biocompatibilidade dessa plataforma estudos sugerem que a otimização da resistência oxidativa da superfície dessas endopróteses possa reduzir de 20% a 30% a probabilidade de ocorrência de reestenose tardia. Por exemplo, pacientes com alergia a níquel (²⁸Ni) que tiveram implantados BMS's feitos de aço inoxidável 316L SS (*Stainless Steel* – com peso composicional de 12% de ²⁸Ni) apresentaram maior incidência de reestenose intra-stent do que outros pacientes, não alérgicos, também submetidos ao mesmo implante (KÖSTER et al., 2000 apud O'BRIEN; CARROLL, 2008, p. 948).

Então, o próximo passo na evolução da engenharia desses dispositivos foi a aplicação de um revestimento de filmes poliméricos à base de fosforilcolina (*"phosphorylcholine-based"* – PC) com o objetivo de mimetizar os fosfolipídios da superfície dos glóbulos vermelhos do sangue, tornado o implante muito mais biocompatível (LEWIS et al., 2001 apud O'BRIEN; CARROLL, 2008, p. 951).

Com essa evolução, a comunidade científica identificou um nicho, na possibilidade de utilização dessa camada de cobertura polimérica para o carreamento e liberação *in situ* de drogas com comprovada ação antiproliferativa do tecido endotelial. Os primeiros Stents Eluidores de Fármacos (SEF) (complexo Stent-polímero-droga) com eficácia comprovada na redução da reestenose intra-stent foram: primeiro o CYPHER[®] (Cordis Corporation, Johnson & Johnson) recoberto com Sirolimus; o segundo foi o TAXUS[®] (Boston Scientific) revestido com Paclitaxel (a Tab 1-1 apresenta resultados comparando a eficiência clínica dos SEF's versus os BMS's) (SOUZA, J.E., 2001 apud LEMOS et al., 2005, p.435-436).

O Sirolimus, desenvolvido e utilizado primeiramente como agente antifúngico e imunossupressor, posteriormente descobriu-se capaz de inibir a migração e a proliferação de células musculares lisas. E o Paclitaxel tem ação antineoplásica, é um inibidor de processos celulares mediados pela função de microtúbulos e, também, um agente antiproliferativo do tecido muscular liso tão eficiente quanto o Sirolimus (SONODA, S. et al., 2003, p. 109-114 apud WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R., 2011).

Tabela 1-1Estudos randomizados comparando Stents farmacológicos com Stents convencionais para o
tratamento de lesões "de novo". (Adaptado de LEMOS et al. Stents Farmacológicos – O
Estado Atual. São Paulo: Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo, v.15, Nº 5, 2005. p. 435,
grifo nosso)

Estudo	Tempo de seguimento clínico	Necessidade de nova revascularização	Reestenose Binária Angiográfica intra- stent	Reestenose Binária Angiográfica intra- seguimento*
RAVEL (n=238)	3 anos			
Sirolimus		4,2 %	0,0 %	0,0 %
Convencional		13,6 %	26,6 %	26,6 %
SIRIUS (n=1058)	2 anos			
Sirolimus		6,3 %	3,2 %	8,9 %
Convencional		21,0 %	35,4 %	36,3 %
E-SIRIUS (n=352)	9 meses			
Sirolimus		4,0 %	3,9 %	5,9 %
Convencional		22,6 %	41,7 %	42,3 %
C-SIRIUS (n=100)	9 meses			
Sirolimus		4,0 %	0,0 %	2,3 %
Convencional		18,0 %	45,5 %	52,3 %
DIABETES (n=160)	9 meses			
Sirolimus		7,5 %	4,9 %	7,7 %
Convencional		31,3 %	31,0 %	33,0 %
TAXUS I	2 0700			
(n = 61)†	2 anos			
Paclitaxel		3,3 %	0,0 %	0,0 %
Convencional		10,0 %	10,0 %	10,0 %
TAXUS II	2 0700			
(n = 167)‡	2 anos			
Paclitaxel		5,5 %	2,3 %	5,5 %
Convencional		15,5 %	17,9 %	20,1 %
TAXUS IV	1			
(n = 1314)	2 anos			
Paclitaxel		5,6 %	5,5 %	7,9 %

Estudo	Tempo de seguimento clínico	Necessidade de nova revascularização	Reestenose Binária Angiográfica intra- stent	Reestenose Binária Angiográfica intra- seguimento*
Convencional		17,4 %	24,4 %	26,6 %
TAXUS V	0			
(n = 1172)	9 meses			
Paclitaxel		12,1 %	13,7 %	18,9 %
Convencional		17,3 %	31,9 %	33,9 %
TAXUS VI	0			
(n = 446)	9 meses			
Paclitaxel		9,1 %	9,1 %	12,4 %
Convencional		19,1 %	32,9 %	35,7 %

p < 0.05 para todas as comparações Stent farmacológico vs. convencional (exceto estudo TAXUS I – ver †)

* Análise quantitativa inclui o segmento com Stent (intra-stent) e as bordas de 5 mm distal e proximal ao Stent.

† Estudo de segurança, sem poder estatístico (pequeno número de pacientes) para demonstrar diferença em eficácia.

‡ Formulação "slow-release".

Algum tempo depois, foi desenvolvida uma segunda geração de SEF's, em uma nova plataforma de cobalto-cromo (CoCr), eluidores de Zotarolimus ou de Everolimus – derivados sintéticos do Sirolimus (vide a comparação entre a primeira e segunda geração de SEF's na Tab 1-2). Uma liga metálica mecanicamente mais eficiente que os SEF's de aço inoxidável: maior resistência radial e com arestas mais finas, menor perfil crimpado e maior flexibilidade. Características que permitem melhor navegação e acesso do implante a vasos tortuosos e calcificados. Resultados de estudos publicados em 2001 e 2003 evidenciam menor proliferação neointimal pós-implante dessa nova geração de Stents, comparativamente a plataforma de aço (KASTRATI et al., 2001; PACHE et al., 2003 apud CAMPOS et al., 2009, p.314).

Tabela 1-2Stents Eluidores de Fármacos Aprovados pela US Food and Drug Administration.
(Adaptado de GARG, S.; SERRUYS, P. W. Coronary stents: current status. J. Am. Coll.
Cardiol.: 2010, 56:S1-42 apud WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R. Eficácia Clínica e Custo-
eficácia de Stents Eluidores de Fármacos. Disponível em: <
http://www.theheart.org/article/1181097.do >)

Nome comercial	Fármaco e Mecanism o de ação	Metal	Espessura das treliças (µm)	Polímero	Espessura do polímero (µm)	Cinética de liberação (28 dias)	Perfil crimpa do ^(a) (<i>mm</i>)	Diâmetro máximo da célula dilatada ^(a) (mm)
CYPHER [®] (b)	Sirolimus: Inibidor de mTOR	SS	140	Polyethel yne- covinylac etate; poly-n- butylmeth acrylate	12,6	80%	1,198	3,0
TAXUS [®] Express ^{2® (c)}	Paclitaxel: Inibidor de microtúbul os	SS	132	Poly(styre ne-b- isobutylen e-b- styrene)	16,0	< 10%	1,245	3,8
TAXUS [®] Liberté ^{® (c)}	Paclitaxel: Inibidor de microtúbul os	SS	97	Poly(styre ne-b- isobutylen e-b- styrene)	16,0	< 10%	1,219	4,4
Endevor ^{® (d)}	Zotarolimu s: Inibidor de mTOR	CoCr	91	Phosphor ylcholine	4,1	95%	1,130	6,3
XIENCE V [®] PROMUS TM (e)	Everolimu s: Inibidor de mTOR	CoCr	81	Polyvinyli denefluori de; co- hexafluor opropylen e; poly-n- butylmeth acrylate	7,6	80%	1,055	4,0

CoCr: Cromo-cobalto; mTOR: (Alvo da rapamicina em mamíferos - mammalian target of rapamycin); SS: Aço inoxidável 316L

^(a) Com base em um Stent de 3 mm

^(b)Cordis Corporation; Bridgewater, New Jersey, EUA

^(c)Boston Scientific Corporation; Natick, Massachusetts, EUA

^(d)Medtronic, Inc.; Minneapolis, Minnesota, EUA

(e)Abbott Laboratories; Abbott Park, Illinois, EUA

No Brasil, até 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) autorizava a comercialização de 108 diferentes BMS's e SEF's para uso clínico (todos importados): aço inoxidável, ligas à base de cobalto, entre outros. O primeiro Stent desenvolvido com tecnologia cem por cento nacional foi o Cronus[®] (Scitech Produtos Médicos, Goiânia, GO) um BMS do tipo CoCr (a ser apresentado na seção 3.1). Sua eficiência clínica foi testada com o implante de 69 próteses, no período de fevereiro de 2007 a dezembro de 2008, num espaço amostral de 53 pacientes. Esse novo dispositivo foi bem sucedido em 98,5% dos pacientes: índice de reestenose intra-stent em 15% dos casos, revascularização do vaso-alvo em 11,3% e a ocorrência de eventos cardíacos adversos maiores (morte, infarto do miocárdio ou revascularização do vaso-alvo) foi de 24,4% em (317 ± 80) dias de seguimento clínico. (CAMPOS et al., op. cit.; CHAMIÉ; ABIZAID, op. cit.)

Cabe ressaltar que, esse foi o Stent utilizado em todos os experimentos realizados e discutidos nesse trabalho de dissertação.

1.2 O STENT MAGNÉTICO – TERAPIAS VIA CONTROLE MAGNETOFORÉTICO

Está claro que a reestenose intra-stent é a principal complicação clínica associada ao tratamento cirúrgico de Angioplastia. E que os Stents farmacológicos não são a solução definitiva (NORDMANN, A. J., 2006, p. 2784-2814; PFISTERER, M., 2006, p. 2584-2591 apud WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R., 2011).

Novas estratégias têm sido propostas para melhorar a atividade antireestenóica dos SEF's e se desenvolver uma rota eficiente de recarga do fármaco antiproliferativo à superfície desses dispositivos – uma vez que cada Stent tem adsorvido em sua superfície uma dose fixa do agente terapêutico. Entre as possíveis estratégias destaco o uso de nanocarreadores magnéticos para entrega do fármaco no sítio-alvo, via controle magnetoforético do carreamento. Portanto, se houver um nanocarreador magnético contendo o fármaco desejado pode-se atraí-lo para uma matriz ferromagnética. Nesta perspectiva, estratégias utilizando endopróteses ferromagnéticas começaram a surgir recentemente na literatura (AVILÉS et al., 2008; CHEN et al., 2004; CHORNY et al., 2010; KEMPE, H.; KEMPE, M., 2010; MANGUAL et al., 2007, 2010, 2011; POLYAK et al., 2007; ROSENGART et al., 2005).

Nos parágrafos seguintes, discutirei dois trabalhos que são bem emblemáticos. Portanto, serão apresentados de forma a situarem o leitor quanto aos avanços científicos nessa área. (O leitor que não tiver interesse neste breve levantamento bibliográfico pode passar para a capítulo 2 que já trata dos objetivos desta dissertação).

Chen e colaboradores propuseram em 2004, que a utilização de implantes ferromagnéticos no vaso-alvo, quando submetidos a campo magnético uniforme externo (\vec{B}_{ext}) , poderiam gerar fortes gradientes de campo magnético $(\nabla \vec{B})$ na região intravascular periférica ao implante (CHEN et al., 2004). Desde que a endoprótese fosse ferromagnética. Lembrando que a força atrativa magnética (\vec{F}_m) depende desse gradiente – $\vec{F}_m = (\vec{\mu} \cdot \nabla \vec{B})(\vec{B}_{stent} + \vec{B}_{ext})$ (POLYAK et al., 2008, p.699), então, seria possível capturar nanocarreadores magnéticos em circulação na corrente sanguínea (contendo por exemplo fármacos) para a superfície dessa endoprótese, exatamente no sítio-alvo.

Uma vez introduzidos os nanocarreadores magnéticos (acoplados com o fármaco antiproliferativo), estes passam a ter a velocidade da corrente sanguínea (\vec{u}_b) que depende do tipo e diâmetro do vaso, sua localização no corpo humano e da frequência cardíaca (CHEN, op. cit., p.186). Desprezando as forças gravitacional e Browniana, e supondo $\nabla \vec{B}$ intenso o suficiente para que \vec{F}_m seja maior que a força hidrodinâmica de arraste sobre os nanocarreadores magnéticos, quando esses passarem através do Stent magnético é provável que possam ser capturados da corrente sanguínea pelo implante e retidos em sua superfície (ibid., p.184). Nesse modelo teórico a eficiência do implante magnético é avaliada pelo parâmetro y_w , que mensura a máxima distância perpendicular ao eixo do Stent magnético em que esses nanocarreadores podem ser (por ele) capturados do fluxo sanguíneo (EBNER, A.D.; RITTER, J.A., 2001 apud CHEN, 2004, p. 184).



Figura 1-5 (a) Efeito da velocidade da corrente sanguínea (\vec{u}_b) na seção radial de captura $\lambda_w = (\frac{y_w}{k_w})$ (parâmetro adimensional) para Stents com diferentes composições ferromagnéticas (²⁶Fe, ²⁸Ni, 430 SS ou 304 SS) mas todos como o mesmo raio $(R_w = 62.5 \,\mu m) - o$ módulo do campo externo é $B_{ext} = 2.0 T$; a composição dos carreadores magnéticos (partículas esféricas) é 100% Magnetita $(R_p = 1 \,\mu m)$. (b) Efeito da velocidade (\vec{u}_b) e do campo uniforme (B_{ext}) no valor do alcance máximo de captura (y_w) dos carreadores magnéticos pelo implante – a composição tanto das partículas magnéticas $(R_p = 1 \,\mu m)$, quanto do Stent $(R_w = 62.5 \,\mu m)$ é 100% Ferro. (c) Efeito do tamanho do carreador magnético no valor do alcance máximo de captura $(y_w) - novamente$ as partículas e o Stent são 100% Ferro e $B_{ext} = 2.0 T$. (d) Efeito da composição percentual de material magnéticos têm o mesmo raio $(R_p = 1 \,\mu m)$ e, novamente, o Stent é 100% Ferro e o campo externo $B_{ext} = 2.0 T$. (Adaptado de CHEN et al. Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable intravascular stent: 1. Parametric study with single wire correlation. Elsevier B.V.: Journal of Magnetism and Magnetic Materials, 284, 2004. p. 181-194)

As curvas teóricas apresentadas na Fig 1-5 preveem um aumento na captura e retenção dos nanocarreadores magnéticos pelo implante (CHEN, op. cit., p.193):

 Com o aumento da magnetização de saturação (espontânea) do Stent magnético (²⁶Fe > 430SS > ²⁸Ni > 304SS);

- ii. Com o aumento do módulo do campo externo uniforme (B_{ext}) (0.2 2.0 T);
- iii. Com a diminuição da velocidade da corrente sanguínea (\vec{u}_b) ;
- iv. Com o aumento no raio dos nanocarreadores esféricos $(0.2 1.0 \ \mu m)$.

O estudo comparou nanopartículas de Fe e outras de magnetita, concluindo que a magnetita apesar de possuir magnetização menor teve resultados equivalentes no que tange a sua eficiência de vetorização. Como seu custo é mais baixo e possui maior biocompatibilidade tal sistema foi sugerido como nanocarreador.

Um segundo trabalho, recentemente publicado, Chorny e colaboradores (2010, p. 8346-8351) obtiveram resultados experimentais expressivos – com uma metodologia experimental à semelhança do modelo teórico de terapia discutido anteriormente. Neste caso em um rato (macho, Spreague-Dawley, 450 - 500 g) foi implantado um Stent 304-grade SS (Circle Medical Devices) num seguimento de 15 *mm* de comprimento de sua artéria catótida. Esse Stent é um ferromagneto mole (baixo campo coercitivo) (sua curva de magnetização é apresentada na Fig 1-6) (CHORNY et al., op. cit.,8350).



Figura 1-6 Curva de magnetização do Stent 304-grade SS e 316L-grade SS (ambos de aço inoxidável). O 304-grade SS tem baixo campo coercitivo, com uma magnetização remanente da ordem de 7% do seu valor de saturação.

O rato é posicionado dentro de uma cavidade de campo magnético uniforme (a Fig 1-7 é um esquema representativo do procedimento de indução magnética do processo de adsorção dos nanocarreadores à superfície do Stent magnético). Finalizada a Angioplastia, imediatamente após, no local do implante, por meio de um cateter de liberação, o fluido magnético de nanopartículas recobertas com fármaco antiproliferativo é injetado durante 30 s na corrente sanguínea (doses de 0,75 μg ou 7,5 μg de Paclitaxel). Simultaneamente, é ligado um campo magnético uniforme (externo ao corpo do rato) $B_{ext} = 1200 G$ (durante 5 min); que em interação com o campo do implante (\vec{B}_{stent}) gera um gradiente $\nabla B = 32,5 T/m$ em torno do Stent ferromagnético. O controle desse experimento consistia na realização de todo esse procedimento na ausência de campo externo ($B_{ext} = 0 G$). (ibid.)



Figura 1-7 Em (B) um cateter de liberação entrega localmente os nanocarreadores magnéticos (contendo Paclitaxel) na lesão-alvo (reestenose intra-stent coronário). Uma vez na corrente sanguínea, um campo magnético externo (A) induz a adsorção desses nanocarreadores à superfície do Stent magnético (efeito magnetoforético). (Adaptado de CHORNY et al. *Targeting stents with local delivery of paclitaxel loaded magnetic nanoparticles using uniform fields*. USA: PNAS, v. 107, Nº 18, 2010. p. 8347)

Os nanocarreadores magnéticos utilizados consistiam numa estrutura esférica com diâmetro hidrodinâmico médio $(263 \pm 7)nm$. Dentro dela haviam nanopartículas de magnetita e paclitaxel embebidas na matriz polimérica. A magnetização de saturação resultante de cada nanocarreador é 14 *emu/g* (ibid., 8346).

Comparando os experimentos *in vivo* com seu respectivo controle observou-se uma inibição da reestenose intra-stent bem expressiva (a Fig 1-8 mostra o efeito antireestenóico dos nanocarreadores magnéticos contendo Paclitaxel magneticamente carreados para a lesão-alvo). Em particular usando a terapia com o campo externo ligado e administrando doses de 7,5 μg de paclitaxel obteve-se uma redução de (63 ± 13)% da razão neoíntima/meio (proporção entre o tecido neointimal crescido em torno do Stent e a superfície arterial coberta por esse implante, no seguimento da lesão-alvo) (ibid., 8347). Este resultado é extremamente animador sugerindo que este tipo de aplicação pode vir a ser usada no futuro próximo em ensaios clínicos.



Figura 1-8 Efeito antireestenóico dos nanocarreadores magnéticos contendo Paclitaxel, carreados (magnetoforese) para a lesão-alvo (reestenose intra-stent coronário) na terapia com campo magnético ligado ($B_{ext} > 0$) vs. desligado ($B_{ext} = 0$): em (A) houve uma redução de (63 ± 13)% na razão neoítima/ meio, comparativamente à (B) (14 dias depois da Angioplastia o rato é sacrificado e, então, os seguimentos da artéria carótida com Stent são coletados). Os efeitos da terapia com, e sem, campo externo na biodistribuição tecidual dos nanocarreadores absorvidos da corrente sanguínea são mostrados: em (I) no tecido das paredes das artérias tratadas; em (II) e (III) em outros órgão e na corrente sanguínea: no figado (*liver*), no baço (*spleen*), nos pulmões (*lungs*) e no sangue (*blood*) (todas as amostras eram coletadas dos animais sacrificados 5 min, 2 h, 1 dia e 5 dias após a Angioplastia). (Adaptado de CHORNY et al. *Targeting stents with local delivery of paclitaxel loaded magnetic nanoparticles using uniform fields*. USA: PNAS, v. 107, N° 18, 2010. p. 8349)

Finalizado este primeiro capítulo fica claro que o uso de Stents ferromagnéticos visando uma vetorização magnética pode vir a se tornar realidade no futuro próximo em ensaios clínicos. Esta malha metálica ferromagnética trata-se, no entanto, de um aço inoxidável 304 *SS*. Se na sua composição ainda existir uma quantidade expressiva de ²⁸Ni problemas associados à oxidação do metal ainda poderão ser vistos. Este pensamento sugere que talvez fosse interessante avaliar a possibilidade de desenvolver um Stent magnetizável a partir da liga de CoCr. Dentro desta perspectiva podemos agora partir para os objetivos específicos desta dissertação.

2 OBJETIVOS

Os objetivos desse trabalho de dissertação são:

- I. Fazer uma montagem experimental que permita investigar o efeito de adsorção de nanopartículas magnéticas biocompatíveis em superfícies metálicas de interesse biomédico;
- II. Quantificar o número de nanopartículas magnéticas adsorvidas na superfície de Stents nus;
- III. Analisar a distribuição espacial dos nanocarreadores magnéticos adsorvidos na superfície dessas endopróteses;
- IV. Modelar teoricamente o processo de vetorização termoinduzida desses nanocarreadores magnéticos para a superfície dos Stents.

Cabe ressaltar que não é objetivo desta dissertação provar a viabilidade biomédica de um novo Stent de CoCr recoberto com nanopartículas magnéticas biocompatíveis como nanoproduto para uso clínico. Todavia nossos resultados servem de referência para avaliar se a metodologia experimental utilizada (Dip Coating) pode, ou não, ser adequada para o revestimento de Stents nus. Tal investigação pode ser de grande importância futuramente no desenvolvimento de Stents magnetizáveis com grande potencial para vetorização magnética, já que a existência de nanoestruturas superparamagnéticas adsorvidas na superfície do Stent, quando sob ação de campo magnético uniforme, podem gerar gradientes de campo úteis para o carreamento de fármacos antiproliferativos ao sítio-alvo.

3 O SISTEMA DE ESTUDO

3.1 STENT CRONUS[®] SCITECH

O Stent Cronus[®] foi o primeiro BMS fabricado no Brasil. Cortado a laser a partir de uma matriz (casca cilíndrica) de CoCr L-605 (vide imagens de sua confecção na Fig 3-1), submetido a tratamento térmico e decapagem química e polimento eletroquímico seguido de passivação. Tem 16 mm de comprimento. É uma estrutura de multicélulas curtas (diâmetro igual a 1,1 mm) – anéis corrugados com arestas de 75 μ m de espessura – unidas por *links* curtos em formato sinusoidal (espessura de 65 μ m). Quando expandido o ângulo entre suas arestas é igual a 45° permitindo um diâmetro máximo ~ 6 mm (vide os detalhes de sua estrutura na Fig 3-2) (CAMPOS et al., op. cit., p.315).



Figura 3-1 Esquema ilustrativo do processo industrial de confecção do Stent Cronus[®] (Scitech Produtos Médicos, Goiânia, GO).



(b) Perímetro: 26,8 mm (permite expansão de até ~ 6 mm de diâmetro) 65 μm (c)

Figura 3-2 (a) Imagem de microscopia óptica de um Stent CoCr L-605 (16 mm de comprimento), após os polimentos elétrico e químico; a angulação máxima entre arestas igual a 45° só é atingida com o Stent expandido a partir de 4,5 mm de diâmetro. (b) Ilustração do espaço circunferencial lateral do Stent (acesso a ramo lateral). (c) Detalhe das arestas do Stent (espessura de 75 μ m) e do *link* interanel em formato sinusoidal (espessura de 65 μ m).

O BMS Cronus[®] foi o Stent utilizado em todos os experimentos discutidos nessa dissertação. Cabe ressaltar que o corte a laser dos Stents que investigamos foi feito junto à empresa Innovatech, incubada na Cietec em São Paulo, e dirigida pelo Dr. Spero Morato.

3.2 FLUIDO MAGNÉTICO DE NANOPARTÍCULAS DE MAGNETITA RECOBERTAS COM TRIPOLIFOSFATO

O fluido magnético (FM) é uma suspensão coloidal de nanopartículas magnéticas (3 - 15 nm) dispersas em um líquido carreador, que pode ser um fluido polar, como a água, ou apolar, como hidrocarbonetos e óleos. As nanopartículas magnéticas são compostas, principalmente, de ferritas (Ex.: magnetita (Fe_3O_4), maguemita ($\gamma - Fe_2O_3$), etc). Devido sua dimensão reduzida, são monodomínios magnéticos e apresentam, geralmente, estrutura cristalina do tipo espinélio. Sua resposta a campo externo é superparamagnética (ausência de campo coercitivo) (vide o gráfico da magnetização das nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato na Fig 3-5). A agitação térmica mantém as nanopartículas suspensas (movimento Browniano), contudo, como esse material é magnético há uma tendência de aglomeração. O meio empregado para evitar esse efeito é criar uma interação repulsiva (vide os potenciais de interação entre partículas na Tab 3-1) adsorvendo à superfície das nanopartículas uma camada molecular surfactante (FM surfactado), ou criar uma densidade superfícial de cargas elétricas de mesmo sinal em todas elas (FM iônico). Existe ainda a possibilidade de combinar ambas as estratégias (FM iônico-surfactado) (a Fig 3-3 é um esquema dessas nanopartículas em diferentes meios carreadores e com diferentes camadas de cobertura) (ROSENSWEIG, 1997, passim).



Figura 3-3 Em (a) vê-se uma fotografia de um FM dentro de um béquer sendo atraído (força magnética) por um ímã. Na sequência, há uma representação das nanopartículas magnéticas: (b) dispersas em solvente apolar, com uma camada surfactante de cobertura (FM surfactado); (c) dispersas em solvente polar (pH > 7), o meio básico ocasiona uma distribuição superficial de cargas e, então, contra-íons da solução são atraídos formando a dupla camada elétrica (FM iônico); e (c) dispersas em solvente polar, mas com recobrimento molecular também polar (FM iônico-surfactado). As setas simbolizam a direção do momento magnético das nanopartículas.

Tipos de interação	Energia Potencial de interação	Força entre as nanopartículas
	$U_{VdW} = -\frac{A}{6} \left[\frac{2d^2}{C^2 - (2d^2)} + \frac{2d^2}{C^2} + \ln \frac{C^2 - (2d^2)}{C^2} \right]$	
Van der Waals [Hamaker]	Onde: $A = \frac{3}{4}k_BT\left(\frac{\varepsilon_p - \varepsilon_s}{\varepsilon_p + \varepsilon_s}\right)^2 + \frac{3h\nu_C(n_p^2 - n_s^2)}{16\sqrt{2}(n_p^2 - n_s^2)^{2/3}}$ (Coeficiente de Hamaker), ε_p (constante dielétrica da partícula), ε_s (constante dielétrica do solvente), h (constante de Plank), ν_C (frequência característica de absorção), $n_p \in n_s$ (o índice de refração da partícula e do solvente)	Atrativa
Dipolar Magnética	$U_{dm} = \mu_0 \left[\frac{\vec{m}_i \cdot \vec{m}_j}{r^3} - \frac{3}{r^5} (\vec{m}_i \cdot \hat{r}) (\vec{m}_j \cdot \hat{r}) \right]$ Onde: $m = \frac{\pi}{6} M_s d^3$ (momento dipolar magnético da nanopartícula) M_s (magnetização de saturação)	Atrativa ou repulsiva
Repulsão Estérica	$\frac{U_{re}}{k_B T} = \begin{cases} \frac{\pi d^2 \xi}{2} \left[2 - \frac{l+2}{t} ln \left(\frac{1+t}{1+l/2} \right) - \frac{l}{t} \right]; & se \ x \le 2\delta \\ 0 & ; & se \ x \ge 2\delta \end{cases}$ Onde: δ (espessura da camada de cobertura), ξ (grafting), $l = \frac{2x}{2} e \ t = \frac{2\delta}{2}$	Repulsiva
Eletrostática	$l = \frac{1}{d} e l = \frac{1}{d}$ $U_{el} = 4\varepsilon_{liq} d^2 \left(\frac{k_B T}{q}\gamma\right)^2 \frac{e^{2\kappa(r-d)}}{r}$ Onde: ε_{liq} (permissividade elétrica do líquido carreador), q (a carga do contra-íon da dupla camada elétrica), κ (inverso do raio de Debye), Ψ_s (potencial de Stern ou potencial zeta) e $\gamma = \tanh\left(\frac{q\Psi_s}{4k_BT}\right)$	Repulsiva

Tabela 3-1Energias potenciais de interação entre as nanopartículas magnéticas (monodomínios
magnéticos) que moderam a estabilidade de um FM.

O FM (iônico-surfactado) de nanopartículas de magnetita recoberta com tripolifosfato $(Fe_3O_4 - tripoliFosfato)$, utilizado em todos os experimentos discutidos na presente dissertação, foi sintetizado e caracterizado em nosso próprio grupo no Instituto de Física – IF/UFG pelo, então, aluno de mestrado Marcus Carrião dos Santos (as figuras 3-4 e 3-5 mostram os resultados da caracterização física-química dessas nanopartículas).

A reação de formação da magnetita obedece a seguinte equação:

30

$$1Fe^{2+} + 2Fe^{3+} + 80H^- \to Fe_3O_4 + 4H_2O \tag{3.2.1}$$

Onde, a partir da estequiometria da reação (eq. 3.2.1) é que são calculadas as massas de reagentes a serem utilizados na síntese.

As nanopartículas de magnetita foram sintetizadas pelo método de coprecipitação (KANG,Y. et al., 1996, p. 2209-2211). Os íons Fe^{2+} são fornecidos por uma solução aquosa de cloreto ferroso tetrahidratado ($FeCl_2 + 4H_2O$). E os íons Fe^{3+} são fornecidos pelo cloreto férrico hexahidratado ($FeCl_3 + 6H_2O$), também dissolvido em água destilada. A solução de sais de ferro é então gotejada numa solução 1.5 mol/L de NaOH (hidróxido de sódio) sob agitação controlada e durante um tempo determinado (igual a 10 *min* para o FM utilizado), o que leva à formação de um precipitado preto (magnetita). A velocidade e o tempo de agitação, são os parâmetros determinantes do diâmetro médio e da polidispersão das nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4). Por fim, a funcionalização dessas nanopartículas (recobrimento com tripolifosfato), é feita adicionando-se ao FM (pH = 3,5) uma solução aquosa de trifosfato de sódio ($Na_5P_3O_{10}$). O resultado dessa etapa é um FM magnético (iônico-surfactado) de nanopartículas de magnetita recobertas com Tripolifosfato (diâmetro médio $d = (8 \pm 2) nm$), dispersão coloidal estável em água e com pH fisiológico (pH = 7,0) (CARRIÃO, 2010, p. 59-62).



Figura 3-4 Caracterização do FM de Fe_3O_4 – Tripolifosfato: (A) histograma do diâmetro das nanopartículas com ajuste Gaussiano (curva sólida) – o diâmetro médio é igual a $d_{médio} =$ $(8 \pm 2) nm$ (Microscopia de Força Atômica); (B) espectro de Raios-X característico da magnetita (Fe_3O_4 ; amostra de pó) – o diâmetro de Raios-X é igual a $d_{RX} = (7, 7 \pm 0, 5) nm$ (obtido pela relação de Scherrer: $d_{RX} = \frac{0,93\lambda}{\Delta \cos \theta}$).



Figura 3-5 Gráfico da Magnetização em função do campo magnético externo aplicado M(H) para uma amostra de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (pó); a massa de pó analisado foi igual a $m_{po} = (0.09110 \pm 0.00005) g$. Massa resultante da evaporação de uma alíquota de 50 μL , extraída do FM utilizado como solução de revestimento nos experimentos de Dip Coating (experimentos N° 01 à 09 – vide capítulo 5).

Portanto, identificado nossos sistemas de estudo, que consistem de um Stent de CoCr (Cronus[®] da empresa Scitech) e as nanopartículas magnéticas biocompatíveis à base de magnetita recobertas com tripolifosfato (sintetizadas pelo nosso grupo aqui no IF-UFG), passaremos agora a uma breve revisão teórica. A finalidade do próximo capítulo é familiarizar o leitor com os seguintes conceitos: (i) transferência de massa por difusão ou termodifusão (efeito de Soret); (ii) Efeito superparamagnético, e ainda (iii) apresentar a solução do problema teórico de difusão transiente de massa na interface de Stent-fluido magnético, já que esta será comparada como nossos resultados experimentais.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 TRANSPORTE DE MASSA POR DIFUSÃO

Dada uma mistura constituída de moléculas do líquido carreador e um material particulado disperso neste meio é observado, em geral, uma tendência espontânea de homogeneização dessa partículas no meio carreador. Em muitas situações "[...] o potencial motriz dominante é o gradiente de concentração da espécie [...]" (denominada difusão ordinária). Neste caso o transporte de massa por difusão se dá (naturalmente) no sentido oposto ao seu gradiente de concentração (INCROPERA et al, 2008, p. 560-561; BUTKOV, 1988, p.301). Todavia, o fluxo de massa, também, pode resultar de um gradiente de temperatura – no mesmo sentido, ou no sentido oposto ao aumento de temperatura na mistura – fenômeno conhecido na literatura como Efeito de Soret (vide seção 4.2).

Assim, dada uma mistura binária de espécies químicas A e B (e.g. A é o soluto e B é o solvente); se a distribuição espacial de A não é homogênea, então, devido apenas à diferença de concentração, o fluxo de A (\vec{j}_A) através de B (meio estacionário) obedece a Lei de Fick (INCROPERA et al, loc. cit.):

$$\vec{J}_A = -\rho D_{AB} \vec{\nabla} m_A \qquad (kg/s \cdot m^2) \tag{4.1.1}$$

onde: $\rho = \rho_A + \rho_B (kg/m^3)$ e $m_A = \frac{\rho_A}{\rho}$ (vide as definições dos parâmetros físicos na Tab 4-1). Note que a facilidade ou dificuldade de transporte da espécie A no meio contínuo B é mensurada pelo Coeficiente de Difusividade Mássica Translacional (D_{AB}) (ou coeficiente de Difusão Binária). Tabela 4-1Definições de alguns parâmetros físicos de caracterização de uma mistura.

Composição de misturas – DEFINIÇÕES			
Densidade (ou Concentração mássica) da espécie química	$\rho_i = M_i C_i (kg/m^3)$ Onde: $M_i (kg/mol) \in C_i (kmol/m^3)$ são, respectivamente, a massa molar e a concentração molar da espécie química.		
Densidade (ou Concentração mássica) da MISTURA	$\rho = \sum_{i} \rho_i (kg/m^3)$		
Concentração Molar da MISTURA	$C = \sum_{i} C_{i} (kmol/m^{3})$		
Fração Mássica da espécie química	$m_i = rac{ ho_i}{ ho}$, tal que: $\sum_i m_i = 1$		
Na annovimação da maio astacionário não há transmente da massa non advação (i a a			

Na aproximação de meio estacionário não há transporte de massa por advecção (i.e. o fluxo difusivo não pode induzir um movimento global da solução). A condição necessária para tanto é que:

$$m = \left(\frac{m_A}{m_A + m_B}\right) \ll 1 \tag{4.1.2}$$

Supondo, também, que a substância difundida (A) não é absorvida nem emitida pelo meio (B), a equação da continuidade (conservação da massa num volume de controle) é satisfeita (BUTKOV, op. cit., p. 298):

$$\rho \frac{\partial m_A(\vec{r},t)}{\partial t} + \vec{\nabla} \cdot \vec{j}(\vec{r},t) = 0$$
(4.1.3)

E a equação diferencial de difusão de massa é consequência da conservação da massa no sistema (INCROPERA et al., op. cit., p. 567-568):

$$\rho \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\rho_A(\vec{r}, t)}{\rho} \right) + \vec{\nabla} \cdot \left[-\rho D_{AB} \vec{\nabla} \left(\frac{\rho_A(\vec{r}, t)}{\rho} \right) \right] = 0$$

$$D_{AB} \nabla^2 \rho_A(\vec{r}, t) = \frac{\partial \rho_A(\vec{r}, t)}{\partial t}$$
(4.1.4)

Para o caso particular de ferrocolóides (sistemas binários) de nanopartículas magnéticas esféricas, e na ausência de campo magnético externo, a dependência do Coeficiente de Difusividade Mássica Translacional das nanopartículas ($D_{np}(T_{FM})$) com a temperatura é linear (vide o gráfico na Fig 4-1 dos valores de $D_{np}(T_{FM})$ calculados para as diferentes temperaturas de

utilização do FM nos experimentos de recobrimento dos Stents nus) (HUANG, K., 1987, p.50; BLUMS, E. et al, 1998, p.2155):

$$D_{np}(T_{FM}) = \frac{k_B T_{FM}}{3\pi \eta d}$$
(4.1.5)

onde $k_B = 1,381 \times 10^{-23} J/K$ (constante de Boltzmann), η (viscosidade do líquido carreador que, no FM de Fe_3O_4 – Tripolifosfato é a água) e $d \cong 8 nm$ (o diâmetro médio das nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato; vide seção 3.2).

No capítulo 6 iremos analisar nossos resultados experimentais de magnetometria utilizando um modelo teórico onde o coeficiente de difusão tem papel importante. Decidimos, portanto, apresentar agora os valores deste parâmetro. Como a viscosidade também é função da temperatura e da pressão do sistema ($\eta(T_{FM}, p)$), segue abaixo a tabela 4-2 com os valores da viscosidade (INCROPERA et al., op. cit., p. 608) e de $D_{np}(T_{FM})$, calculados (eq. 4.1.5) para as temperaturas em que o FM de Fe_3O_4 – Tripolifosfato foi utilizado. Estes valores estão associados a nove experimentos a serem apresentados no capítulo seguinte (vide os protocolos de realização dos experimentos detalhados nas tabelas Tab 5-1, 5-2 e 5-3):

Tabela 4-2Valores calculados para a o Coeficiente de Difusividade Mássica Translacional $D_{np}(T)$ de
nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4 - Tripolifosfato) com geometria esférica na ausência de
campo magnético externo (HUANG, K., 1987, p.50; BLUMS, E. et al, 1998, p.2155). Os
valores são calculados em função das temperaturas de aquecimento do FM nos experimentos
de adsorção por via líquida das nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato à superfície de
Stents nus de CoCr.

V _{FM} (mL)	T _{FM} (K)	Viscosidade (η) ($N \cdot S/m^2$)	Difusividade $(D_{np}(T_{FM}))$ (m^2/s)				
		(Experimenta Nº 01)					
60	303	$7.69 10^{-4}$	7 518 10 ⁻¹¹				
60	313	$6.31 \cdot 10^{-4}$	$9.464 \cdot 10^{-11}$				
60	323	$5.28 \cdot 10^{-4}$	$1.167 \cdot 10^{-10}$				
60	333	$4.53 \cdot 10^{-4}$	$1.403 \cdot 10^{-10}$				
60	343	$3,89.10^{-4}$	$1,683.10^{-10}$				
		(Experimento N ^o 02))				
60	303	7,69 . 10-4	7,518.10 ⁻¹¹				
60	313	6,31.10-4	9,464.10 ⁻¹¹				
60	323	$5,28.10^{-4}$	$1,167.10^{-10}$				
	(Experimento N ^o 03 a 08)						
60	313	6,31.10-4	9,464 . 10 ⁻¹¹				
(Experimento N° 09)							
60	323	$5,28.10^{-4}$	$1,167.10^{-10}$				
60	313	6,31.10-4	9,464 . 10 ⁻¹¹				
60	303	$7,69.10^{-4}$	7,518 . 10 ⁻¹¹				


Figura 4-1 Gráfico do aumento da Difusividade Mássica Translacional $D_{np}(T_{FM})$ de nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4 - Tripolifosfato) com geometria esférica na ausência de campo magnético externo (Tab 4-1). A imagem dos pontos da curva é calculada segundo a equação (4.1.5) em função das temperaturas de aquecimento do FM, nos experimentos de adsorção por via líquida dessas nanopartículas às superfície de Stents nus de CoCr (Tab 5-1, 5-2 e 5-3).

Conforme visto no gráfico da Fig 4-1 o intervalo de variação da temperatura do FM, nos nove experimentos conduzidos (ver capítulo 6), é grande o suficiente para que os valores calculados de $D_{np}(T_{FM})$ (última coluna da Tab 4-2) aumentem em até 55,3% relativamente ao seu menor valor (quando a temperatura de operação do FM durante os experimentos é igual a 303 K).

Note que este aumento em $D_{np}(T_{FM})$ pode ser o bastante para potencializar a difusão das nanopartículas no FM e, então, ajudar a aumentar a quantidade de material magnético adsorvido à superfície dos Stents recobertos conforme será discutido e avaliado posteriormente.

4.2 EFEITO DE SORET

Nos experimentos a serem apresentados utiliza-se uma metodologia de recobrimento dos Stents (Dip Coating) que emprega um controle do gradiente de temperatura entre a superfície dessa endoprótese e o FM. Neste caso torna-se relevante discutir, também, outro fenômeno descoberto em 1856 denominado efeito de Soret (ou Ludwig-Soret) (HUANG, F.; CHAKRABORTY, P.; CLURDSTROM, C., 2010, p.396).

Este efeito é um fenômeno de transporte de massa resultante de um gradiente de temperatura ($\vec{\nabla}T$). Uma vez estabelecido um perfil de temperaturas num sistema coloidal, algumas vezes é possível observar o surgimento de uma densidade de corrente de transporte do material disperso (e.g. nanopartículas) paralelamente a $\vec{\nabla}T$. Esse efeito é mensurado pelo valor do *Coeficiente de Soret* (S_t), um parâmetro físico importante que caracteriza a separação de misturas coloidais (ALVES, S.; BOURDON, A.; FIGUEIREDO, A. M., 2005, p.285-288). Assim, na Lei de Fick (difusão ordinária) aparece mais um termo diretamente proporcional a $\vec{\nabla}T$:

$$\vec{j} = -\rho_p D_{AB} \left(\vec{\nabla} \varphi + S_T \vec{\nabla} T \right) \tag{4.2.1}$$

onde: ρ_p é a densidade das nanopartículas magnéticas – "bulk" e $\vec{\nabla} \varphi$ é o gradiente da fração volumétrica do FM (tal que a razão $\varphi = \frac{NV_p}{V_{FM}}$ é definida como sendo a fração volumétrica de nanopartículas no FM – ver secão 4.3).

Resumidamente, as principais características do fenômeno de Termodifusão em FM são tais que o fluxo de massa, em fluidos magnéticos iônico-surfactados, depende da densidade de carga superficial sendo (ALVES et al., 2003a, 2003b; LEGLET, J. et al., 2002, p. 1-14) :

- a) Positivo $(j > 0 \Leftrightarrow S_T < 0)$ para nanopartículas com densidade superficial de cargas elétricas negativas comportamento do tipo "*termofilico*", ou seja, fluxo de massa no sentido das regiões mais quentes do coloide. Observe que no caso do FM utilizado em nossos experimentos, a camada de cobertura superficial foi feita com tripolifosfato que possui uma densidade de carga negativa, ou seja é esperado que a nanopartícula seja termofílica;
- b) Negativo ($j < 0 \Leftrightarrow S_T > 0$) para nanopartículas com densidade superficial de cargas elétricas positivas comportamento do tipo "*termofóbico*", ou seja, fluxo de massa no sentido das regiões menos quentes do coloide.

A figura abaixo (Fig 4-2) é uma diagrama dos comportamentos termofílico ou termofóbico das nanopartículas suspensas no líquido carreador sob ação de gradiente de temperatura.



Figura 4-2 Efeito de Soret em FM: em (A) coloide homogeneamente disperso na ausência de um gradiente de te temperatura; em (B) o FM é do tipo TERMOFÍLICO ($\nabla T > 0$; $j > 0 \Leftrightarrow S_T < 0$) e o fluxo das nanopartículas magnéticas tende a concentrá-las na região mais quente do FM; em (C) o FM é do tipo TERMOFÓBICO ($\nabla T > 0$; $j < 0 \Leftrightarrow S_T > 0$) e o fluxo das nanopartículas magnéticas tende a concentrá-las na região mais quente do FM; em (C) o FM é do tipo TERMOFÓBICO ($\nabla T > 0$; $j < 0 \Leftrightarrow S_T > 0$) e o fluxo das nanopartículas magnéticas tende a concentrá-las na região menos quente do FM.

É importante ressaltar que existe uma possibilidade de que o efeito termodifusivo contribua, também, ao processo de recobrimento de Stents na metodologia experimental de Dip Coating. Tal contribuição será adequadamente investigada no capítulo 6.

4.3 CONVECÇÃO NATURAL

Outro fenômeno que pode ser relevante nesse procedimento experimental de adsorção das nanopartículas magnéticas na superfície dos Stents nus de CoCr por via líquida é o efeito de convecção natural.

A justificativa para essa hipótese é que, poderia ser imaginado a existência de um volume laminar de FM envolvendo o Stent aquecido a uma temperatura maior que a do restante de FM no reservatório (i.e. nos procedimentos onde $\Delta T_{St/FM} > 0K$). A Fig 4-3 é um diagrama do desenvolvimento dessa camada-limite em torno do conjunto fio + Stent aquecidos dentro da qual, dependendo da condição experimental, pode ocorrer um processo de convecção natural.



Figura 4-3 Diagrama do desenvolvimento de uma camada-limite entorno do conjunto fio + Stent aquecidos dentro da qual ocorre um processo de convecção natural. Dentro desse volume laminar (parte A da figura) a temperatura do FM tende rapidamente à temperatura dessa superfície mais quente que o meio $(\lim_{r\to 0} T_{FM} \approx T_{St})$ e a densidade de nanopartículas aumenta ($\rho_{FM} > \rho_{\infty}$, FM termofílico). Enquanto que, mesmo durante os maiores tempos de de adsorção (até 21 min) nos experimentos em que $\Delta T_{St/FM} > 0$, longe da superfície do Stent (parte B da figura) o FM ficava em repouso e sua temperatura mantinha-se estável $(\lim_{r\to\infty} T_{FM} = T_{\infty} < T_{St}$ e $\lim_{r\to\infty} \rho_{FM} = \rho_{\infty}$). A permanência do conjunto fio + Stent aquecidos e mergulhados dentro do FM (parte C da figura) induz a formação de microcorrentes de convecção e o movimento vertical de ascensão do FM (campo de velocidade \vec{u}_{FM} contrário a aceleração gravitacional \vec{g}).

Dentro dessa região ao se aproximar do conjunto fio + Stent aquecidos (parte A da Fig 4-3), a temperatura do FM tende rapidamente à temperatura dessa superfície mais quente que o meio $(\lim_{r\to 0} T_{FM} \approx T_{St})$. Então, nessa região há um rápido aumento no valor do coeficiente de difusividade mássica translacional $(D_{np} \propto T_{FM} \rightarrow T_{St})$. Durante a realização dos experimentos de recobrimento dos Stents com as nanopartículas de Fe_3O_4 – Tipolifosfato (em que $\Delta T_{St/FM} > 0 K$) foi observado que, longe da superfície do Stent aquecido, o FM ficava em repouso e a sua temperatura mantinha-se estável ($\lim_{r\to\infty} T_{FM} = T_{\infty} < T_{St}$) (parte B da Fig 4-3).

Noutro trabalho de dissertação desenvolvido em nosso grupo (SASAKI, 2008, p.55) foi demonstrado que para fluidos binários (e. g. fluido magnéticos) quando é estabelecido um gradiente de temperatura no sistema que sozinho não é intenso o suficiente para iniciar um processo convectivo, surge um gradiente de concentração consequente a esse gradiente de temperatura devido ao efeito de Soret. Então esses dois efeitos podem ser o suficiente para promover a formação de microcorrentes de convecção no colóide magnético.

Portanto, a permanência do conjunto fio + Stent aquecidos e mergulhados dentro do FM provavelmente (parte C da Fig 4-3) induz um processo de convecção natural dentro de um volume laminar. E ocorrendo microcorrentes de convecção dentro dessa camada limite, então, o movimento vertical de ascensão do FM gerando um campo de velocidade \vec{u}_{FM} (contrário à

celeração gravitacional \vec{g}) deve atrapalhar diminuindo um pouco a quantidade de nanopartículas magnéticas adsorvidas na superfície do Stent.

A análise dos resultados de magnetometria (subseção 6.1.3) mostrará que, a interpretação do aumento ou diminuição percentual da quantidade de nanopartículas adsorvidadas na superfície dos Stents (em função de Δt , T_{St} e T_{FM}), considerando uma contribuição apenas difusiva, leva a uma estimativa teórica diferente dos resultados experimentais da quantidade de material magnético adsorvido nos Stents recobertos pela metodologia de Dip Coating. E no contexto das discussões que serão apresentadas veremos que o efeito convectivo é de fato necessário para um melhor entendimento dos resultados experimentais de magnetometria.

4.4 SUPERPARAMAGNETISMO

As propriedades magnéticas de nanopartículas podem ser simuladas utilizando um modelo teórico denominado superparamagnético. De fato esta terminologia foi introduzida por Bean e Livingston em 1959, devido a grande correlação entre tais sistemas e materiais cuja resposta a campo magnético é paramagnética (BEAN, C. P.; LIVINGSTON, J. M., 1959). Isto ocorre pelo fato de amostras nanométricas, a partir de uma determinada dimensão, serem monodomínios magnéticos e possuírem um processo de rotação coerente entre seus spins atômicos. Ou seja, o spin deste sistema pode ser interpretado como sendo um macro spin já que todos os spins individuais rotacionam coerentemente na direção do campo magnético aplicado. Neste caso o cálculo do momento magnético médio passa a ser feito utilizando uma integral ao invés de uma somatório como será apresentado a seguir.

Sistemas superparamagnéticos não apresentam magnetização espontânea nem campo coercitivo e, portanto, sua curva de magnetização não tem laço de Histerese (ver, no capítulo anterior, a curva de magnetização do pó de Fe_3O_4 – Tripolifosfato na Fig 3-5). Este efeito é observado em partículas menores que um diâmetro crítico (vide a curva esquemática do campo coercitivo (H_c) versus diâmetro (d) da partícula magnética na Fig 4-3). Sua magnetização de

saturação é da ordem de 10^2 a 10^3 vezes maior que a dos materiais paramagnéticos. E, em analogia com o modelo do Paramagnetismo de Langevin, é feita a aproximação que a projeção dos momentos de dipolo magnéticos orbitais ($\vec{\mu}$), dos monodomínios magnéticos (nanopartículas magnéticas no caso de fluidos magnéticos), na direção de campo magnético externo (\vec{B}) é contínua (tratamento clássico). Isto implica numa energia de interação com o campo externo do tipo Zeeman (devido ao torque sofrido pelos momentos magnéticos), em competição com a energia térmica (tendência ao desordenamento magnético) (CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. 2009, p. 383-390):

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\mu B \cos \theta \tag{4.3.1}$$

onde, para um campo magnético externo orientado na direção do eixo z $(\vec{B} = B \cdot \hat{z})$ no sistema de referência do monodomínio magnético, a projeção de $\vec{\mu}$ é:

$$\mu_z = -\vec{\mu} \cdot \hat{z} = -\mu \cos\theta \tag{4.3.2}$$





Figura 4-4Curva esquemática do campo coercitivo (H_c) versus diâmetro (d) da partícula magnética,
mostrando dois regimes: primeiro, quando $0 < d < d_{crit}$, monodomínios
superparamagnético; segundo, quando $d > d_{crit}$, monodomínio e multidomínio
ferromagnéticos. (Adaptado de CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. Introduction to Magnetic
Materials. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, ed. 2, 2009. p. 361)

O vetor $\vec{\mu}$ tem movimento randômico e o valor médio do momento de dipolo $\langle \vec{\mu} \rangle$ (quantidade não discreta) deve ser ponderado pelo fator de Boltzmann $\left(e^{-E/k_BT}\right)$. E a probabilidade $p(\theta)d\theta$ desse vetor se orientar no intervalo angular entre $\theta \in \theta + d\theta$ é igual à razão entre à área de um anel infinitesimal – de raio (1) · *sen*(θ) e espessura (1) · $d\theta$ – pela área da superfície de uma esfera de raio unitário (vide a construção do elemento infitesimal de área dAna Fig 4-4) (ibid., p. 91-93). Portanto:



Figura 4-5 Torque do campo magnético externo $(\vec{B} = \mu_0 \vec{H})$ sobre o momento dipolar magnético orbital eletrônico $(\vec{\mu})$ (átomo de Bohr) definindo um intervalo angular de precessão entre $\theta \in \theta + d\theta$. (Adaptado de CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. *Introduction to Magnetic Materials*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, ed. 2, 2009. p. 92)

$$p(\theta)d\theta = \frac{2\pi \operatorname{sen}\theta}{4\pi(1)^2}d\theta = \frac{\operatorname{sen}\theta}{2}d\theta$$
(4.3.3)

Particularizando essa análise para um sistema constituído de *N* nanopartículas (constante). O número $n(\theta)d\theta$ dessas nanopartículas cujos momentos de dipolo estão orientados numa direção entre $\theta \in \theta + d\theta$ é dado por:

$$n(\theta)d\theta = Np(\theta)d\theta \propto e^{-E/k_BT} \frac{N \sin \theta}{2} d\theta$$

A constante de proporcionalidade é encontrada a partir da seguinte condição de normalização:

$$\int_{0}^{\pi} n(\theta) d\theta = N$$

E a média da projeção do momento de dipolo magnético na direção do campo magnético externo é escrita da forma,

$$\langle \mu_{z} \rangle = \frac{\int_{0}^{\pi} \mu \cos \theta \, n(\theta) d\theta}{\int_{0}^{\pi} n(\theta) d\theta} = \frac{\int_{0}^{\pi} \mu \cos \theta \frac{N}{2} \left(e^{\mu B \cos \theta / k_{B}T} \right) \sin \theta d\theta}{\int_{0}^{\pi N} \left(e^{\mu B \cos \theta / k_{B}T} \right) \sin \theta d\theta}$$
(4.3.4)

Reparametrizando o argumento da função exponencial,

$$u = \frac{\mu B}{k_B T} \cos \theta \iff du = -\frac{\mu B}{k_B T} \sin \theta \, d\theta \; ; \; \theta = 0 \iff u = \frac{\mu B}{k_B T} = \xi \; ; \; \theta = \pi \iff u = -\frac{\mu B}{k_B T} = -\xi ;$$

 $\langle \mu_z \rangle$ é reescrito da seguinte forma,

$$\langle \mu_z \rangle = \frac{\mu}{\xi} \frac{\int_{-\xi}^{\xi} u e^u du}{\int_{-\xi}^{\xi} e^u du}$$

Integrando o numerador por partes e lembrando que $(e^{\xi} - e^{-\xi}) = 2 \operatorname{senh} \xi$ e $(e^{\xi} + e^{-\xi}) = 2 \cosh \xi$, ficamos com:

$$\langle \mu_{z} \rangle = \frac{\mu}{\xi} \left(\frac{\xi \cosh \xi - \xi \operatorname{senh} \xi}{\operatorname{senh} \xi} \right) = \mu \left(\coth \xi - \frac{1}{\xi} \right)$$
$$(4.3.5)$$

onde $L(\xi)$ é a função Langevin de primeira ordem: $L(\xi) = \coth \xi - \frac{1}{\xi}$

Nos FM as nanopartículas magnéticas dispersas no líquido carreador, geralmente são feitas de material ferro/ferrimagnéticos, o que faz com que a magnetização de saturação do fluido seja da mesma ordem de grandeza destes materiais ("bulk"). A magnetização do FM (M_{FM}) pode ser escrita como:

$$\frac{N\langle\mu_z\rangle}{V_{FM}} = M_{FM} = \frac{N}{V_{FM}}\mu L(\xi)$$

onde *N* designa o número de nanopartículas no dispersas no FM e V_p o volume de cada uma delas. Portanto, temos que a magnetização do FM é reescrita como:

$$M_{FM} = \left(\frac{NV_p}{V_{FM}}\right) \frac{\mu}{V_p} L(\xi) \iff \boxed{M_{FM} = \varphi M_p L(\xi)} \left(\frac{emu}{cm^3}\right)$$
(4.3.6)

onde $M_p = \left(\frac{\mu}{v_p}\right)$ é a magnetização da nanopartícula e $\varphi = \left(\frac{Nv_p}{v_{FM}}\right)$ é a fração volumétrica de nanopartícula no fluido.

4.5 MODELAGEM TEÓRICA PARA O PROBLEMA DA DIFUSÃO TRANSIENTE DE NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS NA INTERFACE STENT – FLUIDO MAGNÉTICO

Há formas de transferência de massa que são equivalentes à certas formas de transferência de calor e, por conseguinte, as equações de taxa possuem a mesma formulação. Por exemplo o fluxo difusivo de calor e massa.

Assim, seja um processo de difusão transiente de um material particulado entre dois meios semi-infinitos (os meios são finitos em apenas uma de suas três dimensões, a direção x), com fluxo constante (\vec{J}_0) na interface entre os dois meios. A solução da equação de difusão desse tipo de problema é analítica e resulta numa relação de funcionalidade para o aumento do número de partículas por unidade de volume, transferidas de um para o outro meio, em função do tempo te da coordenada espacial x (direção do fluxo de massa) (INCROPERA et al., op. cit., p. 178-179). Essa coordenada é medida a partir da interface entre os meios com x > 0 dentro do meio que para o qual as partículas se difundem. Esse processo de difusão transiente de massa é representado esquematicamente na Fig 4-6.



Figura 4-6 Esquema do fluxo de massa constante unidimensional (\vec{J}_0) através da interface entre dois meios semi-infinitos na direção x. As pequenas esferas representam o material particulado que, a princípio, está homogeneamente disperso no meio carreador à esquerda (claro) e é transportado por difusão para o meio à direita (escuro).

A aproximação que faremos no desenvolvimento de nosso modelo teórico é resolver o problema da adsorção das nanopartículas na superfície do Stent durante o procedimento experimental de Dip Coating, como a solução em x = 0 do problema de difusão transiente dessas nanopartículas do FM para "dentro" do Stent. Essa solução em x = 0 proverá um valor aproximado da quantidade de nanopartículas que "ficam" na superfície do Stent.

A largura das arestas do Stent é igual a 75 μm enquanto que o diâmetro médio das nanopartículas é igual a 8 nm, ou seja, 9.375 vezes menor que a largura da aresta. A distância entre cada dois links interanel é de 1 mm e, portanto, a área de uma aresta é um plano de aproximadamente 75 nm². Assim, uma nanopartícula ao colidir contra a superfície do Stent "enxerga" uma superfície que pode ser aproximada por um plano infinito.

Partimos da hipótese que, na interface Stent-FM, a taxa de adsorção de nanopartículas por unidade de área e por unidade de tempo – fluxo unidimensional j_{np} de nanopartículas

magnéticas – na superfície do Stent na direção x é constante no tempo $j_{np}(0,t) = j_0$. Tal que o valor de D_{np} (coeficiente de Difusividade Mássica da nanopartícula magnética) é constante a uma temperatura fixa do FM e a quantidade $\rho_{np}(x,t)$ representa a densidade volumétrica de nanopartículas magnéticas adsorvidas.

Estamos admitindo que nessa interface prevaleça um fenômeno de difusão de massa transiente. Tal que, a condição de contorno na superfície é expressa como:

$$j_{np}(0,t) = -D_{np} \frac{\partial \rho_{np}(x,t)}{\partial x}\Big|_{x=0} = j_0 \quad (Fluxo \ constante \ na \ superficie) \ (4.4.1)$$

A condição inicial é que em t = 0s, assim que o Stent aquecido é completamente mergulhado dentro do FM (Dip Coating – vide seção 5.1), a quantidade de nanopartículas em sua superfície é equivalente a densidade dessas no FM:

$$\rho_{np}(x,0) = \rho_0 \quad , \quad x > 0 \tag{4.4.2}$$

A interface Stent-FM é tratada como sendo aquela entre dois meios semi-infinitos – tanto o reservatório de FM quanto o "interior" do Stent se estendem até o infinito em todas as direções, exceto uma. Assim, outra condição de contorno é que o recipiente contendo o FM magnético ($60 \ mL$ – vide subseção 5.1.1), dado a pequeníssima quantidade de nanopartículas adsorvidas à superfície do Stent recoberto e magnetizado, é um reservatório infinito de nanopartículas e, portanto:

$$\rho_{np}(x \to \pm \infty, t) = \rho_0 \tag{4.4.3}$$

onde: $-\infty$ denota uma posição longe da superfície do Stent (ao longo da direção x) e $+\infty$ denota o "interior" do Stent.

A equação diferencial de difusão de massa para esse sistema é:

$$D_{np}\frac{\partial^2 \rho_{np}(x,t)}{\partial x^2} = \frac{\partial \rho_{np}(x,t)}{\partial t} \quad , \quad x > 0 \text{ e } t > 0$$
(4.4.4)

Uma técnica de resolução da equação (4.4.4) é através da utilização de transformações de Laplace. A utilização dessa técnica remove a dependência temporal explícita e leva a uma equação diferencial ordinária na transformada de Laplace da densidade de partículas $(\bar{\rho}_{np}(\vec{r}))$ que

é função apenas da posição. Então, a aplicação da transformada inversa, leva a uma solução analítica para $\rho_{np}(\vec{r},t)$ satisfazendo a condição inicial (4.4.2) e todas as condições de contorno (4.4.1 e 4.4.3) (CARSLAW, H. S.; JAEGER, J. C., 1959, p. 297-305; CRANK, J., 1975, p. 20-21).

Portanto, seja a densidade de nanopartículas na superfície do Stent $\rho_{np}(\vec{r}, t)$ uma função do tempo $(0 \le t < \infty)$ e, de forma geral, das coordenadas espaciais x, y e z, define-se sua transformada de Laplace como:

$$L\{\rho_{np}(x,y,z,t)\} = \bar{\rho}_{np}(p) = \int_{0}^{\infty} e^{-pt} \rho_{np}(x,y,z,t) dt$$

Onde $p \in \mathbb{C}$, tal que sua parte real é grande o suficiente para que a série definida pela integral acima seja convergente (CARSLAW, H. S.; JAEGER, J. C., op. cit., p. 298).

Sendo válida a hipótese da taxa de adsorção superficial de nanopartículas constante (4.4.1), é correto afirmar que o fluxo (\vec{j}_{np}) também satisfaz uma equação "do tipo" continuidade ("conservação de fluxo") e, consequentemente, uma equação diferencial do tipo (4.4.4) (ibid., p. 75):

$$D_{np} \frac{\partial^2 j_{np}(x,t)}{\partial x^2} = \frac{\partial j_{np}(x,t)}{\partial t} \quad , \quad x > 0 \text{ e } t > 0$$

$$(4.4.5)$$

Também é possível escrever sua transformada de Laplace:

$$L\{j_{np}(x, y, z, t)\} = \bar{j}_{np}(p) = \int_{0}^{\infty} e^{-pt} j_{np}(x, y, z, t) dt$$

Cuja condição de contorno a ser satisfeita na superfície ainda é (4.4.1), contudo, a condição inicial (4.4.2), que agora equivale a:

$$\rho_{np}(x,0) = \rho_0 \quad \Longleftrightarrow \quad \boxed{j_{np}(x,0) = 0} \quad , \quad x > 0 \tag{4.4.6}$$

Se multiplicarmos a eq. (4.4.5) por e^{-pt} e integrarmos com respeito ao tempo desde 0 até ∞ , então:

$$D_{np}\int_{0}^{\infty}e^{-pt}\frac{\partial^{2}j_{np}(x,t)}{\partial x^{2}}dt = \int_{0}^{\infty}e^{-pt}\frac{\partial j_{np}(x,t)}{\partial t}dt$$

Com o auxílio dos dois teoremas abaixo (ibid., p.299):

I.
$$L\left\{\frac{\partial u(x,t)}{\partial t}\right\} = \int_0^\infty e^{-pt} \frac{\partial u(x,t)}{\partial t} dt = [u(x,t)e^{-pt}]|_0^\infty + p \int_0^\infty e^{-pt} u dt$$
$$L\left\{\frac{\partial u(x,t)}{\partial t}\right\} = u(x,0) + p\overline{u}(x,t);$$
II.
$$L\left\{\frac{\partial^n u(x,t)}{\partial x^n}\right\} = \int_0^\infty e^{-pt} \frac{\partial^n u(x,t)}{\partial x^n} dt = \frac{\partial^n}{\partial x^n} \left(\int_0^\infty e^{-pt} u(x,t) dt\right) = \frac{\partial^n \overline{u}(x,t)}{\partial x^n}$$

Obtém-se uma equação ordinária em \bar{J}_{np} que satisfaz a condição inicial (4.4.6):

$$\frac{d^2 \, \bar{J}_{np}}{dx^2} = \frac{p}{D_{np}} \cdot \bar{J}_{np}$$

E, sua transformada $\bar{j}_{np}(p)$ em x = 0, satisfaz a condição de contorno na superfície (4.4.1):

$$\bar{j}_{np}(p) = j_0 \int_0^\infty e^{-pt} dt = \frac{j_0}{p} , \quad x = 0$$

Logo,

$$\frac{d^{2} \bar{J}_{np}}{dx^{2}} = \frac{j_{0}}{D_{np}}$$

$$\bar{J}_{np} = \frac{j_{0}}{p} e^{-\frac{p}{D_{np}}}$$
(4.4.7)

Algumas transformadas de Laplace de funções que aparecem com frequência em problemas de difusão de calor e massa estão tabeladas no livro de Carslaw e Jaeger (op. cit., p.494):

$$\bar{J}_{np}(p) = \int_{0}^{\infty} e^{-pt} \left(erfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) \right) dt = \frac{1}{p} e^{-\frac{p}{D}}$$

Onde a função erro complementar de Gauss $erfc(\eta)$ (com argumento $\eta = \frac{x}{\sqrt{4D_{FM}t}}$) é definida como:

$$erfc(\eta) = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_{0}^{\eta} e^{-\eta^{2}} d\eta = \begin{cases} 1 & \text{, se } \eta = 0 \\ 0 & \text{, se } \eta = 1 \end{cases}$$

Por conseguinte, o fluxo de nanopartículas é igual a

$$j_{np}(x,t) = j_0 erfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) , \text{ com } x > 0 \text{ e } t > 0$$
(4.4.8)

Assim, a solução obtida para o fluxo unidimensional na direção x (eq. 4.4.8), na superfície ainda satisfaz a condição de contorno (4.4.1) de fluxo constante $(j_{np}(0,t) = j_0)$ por unidade de tempo por unidade de área.

Portanto, para a região x > 0 ("dentro do Stent"), quando t > 0, a densidade de nanopartículas adsorvidas pelo Stent no experimento de Dip Coating é obtida por integração direta da eq. (4.4.8)

$$j_{np}(x,t) = -D_{np} \frac{\partial \rho_{np}(x,t)}{\partial x} = j_0 erfc \left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right)$$
$$\rho_{np}(x,t) = \rho_0 + \frac{j_0}{D_{np}} \int_x^\infty erfc \left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) dx$$

Substituindo o valor da integral da função erro complementar, abaixo (CARSLAW, H. S.; JAEGER, J. C., op. cit., p. 484),

$$ierfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) = \int_{x}^{\infty} erfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) dx = \frac{1}{\sqrt{\pi}}e^{-\left(\frac{x^2}{4D_{np}t}\right)} - \left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) \cdot erfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right)$$

Reescreve-se:

$$\rho_{np}(x,t) = \rho_0 + j_0 \sqrt{4D_{np}t} \cdot ierfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right)$$

$$\rho_{np}(x,t) = \rho_0 + 2j_0 \sqrt{\frac{D_{np}t}{\pi}} e^{-\left(\frac{x^2}{4D_{np}t}\right)} - \frac{2j_0x}{D_{np}} \cdot erfc\left(\frac{x}{\sqrt{4D_{np}t}}\right) \quad , \ x > 0 \ (4.4.9)$$

A eq. 4.4.9 é uma solução geral da densidade de nanopartículas que se difundem do FM para o "interior do Stent" através da interface Stent-FM.





Figura 4-7 (A) Esquema do fluxo de massa constante unidimensional (\vec{J}_0) através da interface entre dois meios semi-infinitos na direção x. As pequenas esferas representam o material particulado que, a princípio, está homogeneamente disperso no meio carreador à esquerda (claro) e é transportado por difusão para o meio à direita (escuro). (B) Curvas da solução analítica para a densidade de partículas difundidas para o meio à direita (x > 0 – região escura) para o tempo aumentando ($t = 0, t_1, t_2$...).

Contudo, a realidade física de nosso problema é um pouco diferente, de maneira que só há sentido físico para esta solução quando x = 0; fornecendo, assim, uma solução aproximada

para a quantidade de nanomaterial magnético que fica adsorvido na superfície do Stent recoberto e magnetizado:

$$\rho_{np}(0,t) = \rho_0 + 2j_0 \sqrt{\frac{D_{np}t}{\pi}}$$
(4.4.10)

Em nossa metodologia experimental (vide Subseções 6.1 e 6.2.1), quanto maior a quantidade de nanopartículas adsorvidas na superfície do Stent, tanto maior é o módulo de seu Momento Dipolar Magnético de Saturação (μ_s), depois de recoberto e magnetizado. Portanto, como o momento magnético do Stent é diretamente proporcional ao número de nanopartículas adsorvidas em sua superfície, temos que $\mu_s \propto \rho_{np}$. Note, então, que se multiplicarmos ambos os lados da equação 4.4.10 pela razão entre o momento magnético de saturação de uma única nanopartícula e a densidade da mesma obtém-se a mesma relação de funcionalidade, ou seja, o momento magnético de saturação do Stent recoberto e magnetizado, também, aumenta com $t^{\frac{1}{2}}$:

$$\begin{pmatrix} \mu_p \\ \rho_p \end{pmatrix} \cdot \rho_{np}(0,t) = \begin{pmatrix} \mu_p \\ \rho_p \end{pmatrix} \cdot \rho_0 + \begin{pmatrix} \mu_p \\ \rho_p \end{pmatrix} \cdot 2j_0 \sqrt{\frac{D_{np}t}{\pi}}$$

$$\mu_s(0,t) = \mu_0 + \begin{pmatrix} \mu_p \\ \rho_p \end{pmatrix} \cdot 2j_0 \sqrt{\frac{D_{np}t}{\pi}}$$

$$(4.4.11)$$

onde são definidos: $\mu_s(0,t) = \left(\frac{\mu_p}{\rho_p}\right) \cdot \rho_{np}(0,t)$ como sendo o momento dipolar magnético de saturação do Stent recoberto e magnetizado; e $\mu_0 = \left(\frac{\mu_p}{\rho_p}\right) \cdot \rho_0$ como sendo o momento dipolar magnético de saturação do Stent em t = 0 s.

A Equação 4.4.11 será utilizada na análise de nossos dados experimentais no capítulo 6. Antes, porém, é fundamental apresentar a metodologia empregada para o recobrimento de Stents por meio da técnica de deposição por via líquida. Além do protocolo de preparação de Stents utilizados apresentamos também, neste próximo capítulo, as técnicas utilizadas para investigar as endopróteses coronárias que são: a Magnetometria de Amostra Vibrante (VSM), Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) e Espectroscopia de Raios-X por Energia Dispersiva (EDS).

5 METODOLOGIA E TÉCNICAS EXPERIMENTAIS

5.1 DIP COATING

Na metodologia experimental de Dip Coating (Adsorção por Via Líquida) um substrato sólido é mergulhado e retirado de uma solução líquida de revestimento à velocidades rigorosamente controladas. Uma maior velocidade de retirada do substrato sólido puxa mais fluido em sua superfície antes que ele tenha tempo para fluir novamente para baixo, de volta para a solução (vide esquema representativo na Fig 5-1). A qualidade do revestimento é principalmente afetada por essa velocidade de imersão e retirada; por parâmetros físicos do fluido: a viscosidade, a densidade e a tensão superficial; a natureza do substrato adsorvente: se o material é bom ou mal condutor de calor, a geometria e o estado (integridade) de sua superfície.



Figura 5-1 Esquema representando a formação da camada de cobertura que reveste o substrato sólido ao final da Técnica de Dip Coating (ou Adsorção por Via Líquida).

Em nosso aparato experimental (vide imagens da montagem do experimento de Dip Coating Fig 5-2) o processo é completamente automatizado, todo o hardware e software foram desenvolvidos em nosso próprio laboratório, pelo, então, aluno de graduação e instrumentador científico do grupo Juracy Leandro Junior. As velocidades de imersão e retirada são controladas digitalmente via um circuito que opera um motor de passo.



Figura 5-2 Montagem do experimento de Dip Coating para revestimento de um substrato metálico aquecido com a adsorção de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato.

O recipiente que contém o FM (solução de revestimento), no qual o Stent de CoCr aquecido (substrato adsorvente) é mergulhado, está acondicionado dentro de uma caixa metálica cheia de areia. Uma medida para garantir a uniformização e estabilidade da temperatura do FM, com o intuito de evitar, principalmente, correntes de convecção que pudessem, durante o processo de adsorção das nanopartículas, limpar da superfície do Stent o material adsorvido. A temperatura do FM foi monitorada através de um termômetro analógico de coluna de álcool graduado na escala Celsius com incerteza instrumental de $\pm 0,5$ °*C*. O FM é aquecido por condução térmica, estando a caixa de areia sobre um chapa metálica aquecida continuamente e mantida abaixo da temperatura de ebulição da água.

O volume de FM em todos os procedimentos experimentais era de 60 mL – dado o pequeníssimo volume ocupado pelo Stent – essa quantidade de FM é grande o suficiente para ser tratada como um reservatório infinito de nanopartículas, sendo a fração volumétrica dessas pouquíssimo alterada durante o processo de adsorção. É relevante informar que, apesar do filme formado sobre o Stent (material retirado do FM) ser espesso o suficiente para torná-lo bem opaco (à olho nu), não foi possível com a precisão de nossos instrumentos (±0.00005 g) aferir diretamente qualquer alteração de sua massa ($\Delta m_{St} \sim 0$) depois de recoberto.

Um fio de cobre serve de plataforma para fixação e aquecimento do Stent. Este fio de cobre é "vestido" com o Stent e preso em um mandril de metal que possui, internamente, uma resistência elétrica. Por Efeito Joule, é dissipado calor suficiente para, por condução, aquecer a

prótese até a temperatura desejada pelo operador (vide esquema detalhado do equipamento de Dip Coating na Fig 5-3). Uma fonte de tensão DC, operando com corrente da até 0,75 mA, é quem alimenta o circuito resistivo descrito. O Stent "vestindo" o fio de cobre aquecido está em equilíbrio térmico com o mesmo e tem sua temperatura monitorada por uma ponta *termopar* (internamente ao mandril de fixação) presa na superfície desse fio. Sua temperatura, portanto, é lida num termômetro digital com uma incerteza instrumental de $\pm 0,5$ °*C*.



Figura 5-3 Esquema detalhado do equipamento de Dip Coating: (i) a resistência interna ao mandril metálico de fixação do fio de cobre (plataforma de fixação e aquecimento do Stent); (ii) a ponta *termopar* fixa à superfície do fio de cobre (monitoramento da temperatura do Stent com um multímetro digital); (iii) como o Stent "vestindo" o fio de cobre é aquecido por condução; (iv) o reservatório com FM de nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato, também aquecido (monitoramento da temperatura do FM com um termômetro analógico de coluna de álcool); (v) completo acondicionamento do reservatório contendo o FM dentro de uma caixa de areia (medida de garantia da uniformidade e estabilidade da temperatura do FM).

O Stent tem um movimento vertical, segundo uma haste rígida a qual está preso, e que podendo ser pausado e invertido o seu sentido em qualquer posição e/ou instante.

Um fator determinante na integridade da camada de cobertura que o reveste (ao final do processo de adsorção) é a condição de secagem dessa endoprótese após sua retirada de dentro do recipiente com FM (também aquecido). O Stent é mantido aquecido continuamente antes (intervalo de 5 min), durante o tempo de imersão e após sua retirada da solução adsorvente de nanopartículas magnéticas (outro intervalo de 5 min), a fim de garantir que todo o solvente evapore completamente ficando apenas o nanoproduto magnético em sua superfície.

A montagem experimental foi feita imaginando-se que o recobrimento da malha metálica ocorreria de forma homogênea. Todavia, as imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura revelaram muitas fissuras e, também, crostas espessas nos bordas das arestas dos Stents recobertos (vide as imagens de MEV de um dos Stents recobertos pela técnica de Dip Coating na Fig 5-4). Isto ficou tão mais evidente quanto mais grossa era a camada de material magnético adsorvido, principalmente para os maiores tempos do processo de adsorção das nanopartículas (como será demonstrado na seção 6.2). Essas imagens são uma evidência experimental que, para fins de aplicação tecnológica desse nanoproduto médico, esse método de secagem é ineficiente e compromete muito a integridade da camada de cobertura que o reveste ao final do processo. Contudo, o nanoproduto final é bem adequado ao cumprimento dos objetivos desse trabalho: analisar as propriedades físicas e propor uma modelagem teórica para a dinâmica do processo (termoinduzido) de adsorção das nanopartículas magnéticas biocompatíveis à superfície dessas endopróteses vasculares.



Figura 5-4 Imagens de Microscopia Eletrônica de Varredura mostrando muitas fissuras e, também, crostas espessas nas bordas das arestas dos Stents recobertos com as nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato. Essas são imagens de uma das amostras preparadas segundo o protocolo expresso na Tab 5-2 – Experimento N° 05, para um tempo de adsorção $\Delta t = 1 min$ e sob um gradiente de temperatura entre o Stent e o FM $\Delta T_{St/FM} = 20 K$ (vide seção 6.2).

A qualidade do revestimento conseguido pela técnica de Dip Coating será mais bem discutida na seção 6.3, onde essa técnica será comparada com outra recentemente introduzida em nosso grupo – revestimento do Stent por Spray do FM. Nesta seção apresentaremos uma breve discussão sobre o efeito de *Pinning* que muito provavelmente está relacionado à forma da camada de cobertura conseguida ao final do processo de adsorção depois de completamente evaporado o FM na superfície do Stent recoberto.

O material magnético adsorvido possui resposta superparamagnética a campo magnético externo aplicado (vide a curva de momento magnético $\mu(H)$ das nanopartículas na Fig 5-11). Já o Stent é uma liga metálica paramagnética (vide sua curva de momento magnético $\mu(H)$ na Fig 5-10). E, portanto, quanto mais bem sucedida for a adsorção dessas nanopartículas magnéticas na

superfície do Stent, tanto maior será o módulo do Momento Magnético de Saturação (μ_s) da amostra (vide a curva de momento magnético $\mu(H)$ de um dos Stents recobertos na Fig 5-12). Em nossos experimentos, as medidas de μ_s foram realizadas utilizando a técnica de VSM. A técnica nos dá informações sobre as propriedades de amostras magnéticas através de sua curva de histerese (SAMPAIO, L. C. et al., 2000).

5.1.1 Protocolo de preparação dos Stents Magnetizáveis

Em todos os experimentos realizados neste trabalho, a solução líquida de revestimento utilizada na metodologia experimental de Dip Coating foi o FM (iônico-surfactado) de Fe_3O_4 - Tripolifosfato ($d = (8 \pm 2)nm$) (vide seção 3.2).

A fim de investigar a dinâmica do fenômeno de adsorção das nanopartículas magnéticas biocompatíveis à superfície de Stents Coronários de CoCr; toda a metodologia experimental empregada neste trabalho buscou validar, ou não, duas principais hipóteses:

- Primeira hipótese: na interface Stent-FM prevalece um comportamento do tipo Termodifusivo (Efeito de Soret);
- ii. Ou do tipo Difusivo (Lei de Fick), segunda hipótese.

Os tópicos abaixo (I, II e III) sumarizam todas as estratégias e protocolos propostos nessa dissertação para se verificar (i) e (ii) e/ou suscitar novas hipóteses. Todos os experimentos foram realizados nessa ordem:

- I. Investigou-se a dependência do processo de recobrimento dos Stents com o gradiente de temperatura ($\vec{\nabla}T_{St/FM}$) entre a superfície do Stent e o FM. Nesse sentido foram realizados dois tipos de experimentos, em que:
 - a. $|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} T_{FM} = 0 K$, durante um intervalo de tempo $\Delta t = 20 \min$ no qual o Stent permaneceu aquecido e mergulhado dentro do FM (*Tempo de Adsorção*);
 - b. $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} T_{FM} = 20 K$, durante um tempo de adsorção, também, de $\Delta t = 20 min$;

II. Investigou-se a influência do tempo de adsorção no processo de recobrimento dos Stents. Neste caso para diferentes gradientes de temperatura. O FM foi mantido aquecido a uma temperatura constante e igual a $T_{FM} = 313 K$ e, então, para nove diferentes tempos de adsorção $\Delta t = \{0,3,1,3,6,9,12,15,18 \ e \ 21\} min$, foram feitas quatro novas séries de experimentos com:

a.
$$|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 0 K$$
, onde $T_{FM} = 313K$;
b. $|\vec{\nabla}T| = 10 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 10 K$, onde $T_{FM} = 313K$;
c. $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$, onde $T_{FM} = 313K$;
d. $|\vec{\nabla}T| = 40 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 40 K$, onde $T_{FM} = 313K$;

- III. Como os resultados do protocolo II (mencionado anteriormente e que será discutido em profundidade na subseção 6.1.2) sugeriam fortemente que o fenômeno físico que prevalecia na interface Stent FM era a Difusão Transiente de Massa das nanopartículas magnéticas; e que esse efeito se intensifica tanto com o aumento da temperatura do FM (T_{FM}) quanto do Stent (T_{St}). Realizamos, também, outras três séries de experimentos que foram as seguintes:
 - a. A temperatura do FM ($T_{FM} = 313K$) foi mantida constante enquanto que, a temperatura do Stent assumiu o conjunto de valores $T_{St} =$ {313,323,333 *e* 343} *K* e, portanto, $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ foi cada vez maior. Tudo para um tempo de adsorção fixo em $\Delta t = 5 min$;
 - b. A temperatura do FM ($T_{FM} = 313K$) foi mantida constante enquanto que, a temperatura do Stent assumiu o conjunto de valores $T_{St} =$ {313,323,333 e 343} K e, portanto, $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ foi cada vez maior. Agora, para um tempo de adsorção fixo em $\Delta t = 20 min$;
 - c. A temperatura do Stent ($T_{St} = 323 K$) foi mantida constante, enquanto que a temperatura do FM assumiu o conjunto de valores $T_{FM} = \{323, 313 e 303\} K$. Consequentemente, a diferença de

temperatura entre o Stent e o FM ($\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$) foi decrescendo. Tudo para um tempo de adsorção fixo em $\Delta t = 20 min$;

As tabelas abaixo (Tab 5-1, 5-2 e 5-3) resumem todos os protocolos: de preparação das amostras; quantificação do momento magnético, no MAV, dos Stents recobertos; e seu respectivo imageamento com o Microscópio de Varredura Eletrônica (MEV).

Tabela 5-1Protocolos de preparação e análise das amostras nos experimentos Nº 01 e 02 descritos no
tópico I.

Hipótese investigada:				Dependência com a Temperatura						
Material utilizado			Preparação da amostra (Dip Coating)				Análise experimental			
Stent CoCr	$m_{St}\left(g ight)$	V _{FM} (mL)	T _{St} (K)	Т _{FM} (К)	$\Delta T_{St/FM}$ (K)	Δt (min)	MAV	MEV		
- EXPERIMENTO N° 01 -										
103-AI-5C	0,01223 ± 0,00005	60	303	303	0	20	х			
103-AI-LZ	0,01225 <u>+</u> 0,00005	60	313	313	0	20	Х			
103-AI-5C	0,01223 <u>+</u> 0,00005	60	323	323	0	20	х			
103-AI-LZ	0,01225 <u>+</u> 0,00005	60	333	333	0	20	х			
103-AI-LZ	$0,01225 \pm 0,00005$	60	343	343	0	20	Х			
- EXPERIMENTO Nº 02 -										
103-AI-5C	0,01223 <u>+</u> 0,00005	60	323	303	20	20	X			
103-AI-LZ	0,01225 <u>+</u> 0,00005	60	333	313	20	20	X			
103-AI-LZ	0,01225 ± 0,00005	60	343	323	20	20	Х			

Н	lipótese investigada:		Depen	dência c	om o Temp	o de Adso	orção e c	om $\vec{\nabla}T$	
	Preparação da amostra (Din Coating)				Análise experimental				
Stent CoCr	$m_{St}\left(g ight)$	V _{FM} (mL)	T _{St} (K)	<u>Г_{FM} (K)</u>	$\frac{\Delta T_{St/FM}}{(K)}$	Δt (min)	MAV	MEV	
		- EXPER	IMENTO) N° 03 -					
103-AI-5C	0.01223 + 0.00005	60	313	313	0	0,3	х		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	313	313	0	3	х		
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	313	313	0	6	Х		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	313	313	0	9	х		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	313	313	0	12	х		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	313	313	0	15	х		
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	313	313	0	18	х		
103-AI-5C	$0,01223 \pm 0,00005$	60	313	313	0	21	Х		
- EXPERIMENTO N° 04 -									
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	323	313	10	0.3	х		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	323	313	10	3	x		
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	323	313	10	6	x		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	323	313	10	9	x		
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	323	313	10	12	x		
103-AI-LZ	0.01225 ± 0.00005	60	323	313	10	15	x		
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	323	313	10	18	x		
103-AI-5C	$0,01223 \pm 0,00005$	60	323	313	10	21	X		
	- EXPI	RIMENT	O Nº 05 (TRIPLIC	CATA) -				
103-AE-97	0.01214 ± 0.00005	60	333	313	20	0.3	x	x	
103-AE-97	0.01214 ± 0.00005	60	333	313	20	1	x	x	
103-AE-97	0.01214 ± 0.00005	60	333	313	20	3	x	x	
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	333	313	20	6	x		
103-AE-97	0.01214 ± 0.00005	60	333	313	20	9	x	x	
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	333	313	20	12	x		
103-AE-97	0.01214 ± 0.00005	60	333	313	20	15	x	х	
103-AI-5C	0.01223 ± 0.00005	60	333	313	20	18	x		
103-AE-97	$0,01214 \pm 0,00005$	60	333	313	20	21	x	х	
- EXPERIMENTO Nº 06 -									
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	0.3	х		
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	1	x		
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	3	x		
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	6	x		
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	9	x		
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	12	x		
104-A-OX	0.01640 ± 0.00005	60	343	313	40	15	X		
104-A-QX	$0,01640 \pm 0,00005$	60	343	313	40	21	X		
		•		ò		٥			

Tabela 5-2Protocolos de preparação e análise das amostras nos experimentos Nº 03 a 06 descritos no
tópico II.

Hipótese investigada:			Dependência com o Tempo e com a Variação do Gradiente de Temperatura						
Material utilizado			Preparação da amostra					Análise	
Stent CoCr	$m_{St}\left(g ight)$	V _{FM} (mL)	T _{St} (K)	(Dip T _{FM} (K)	$\frac{\Delta T_{St/FM}}{(K)}$	Δt (min)	MAV	MEV	
		- EXPER	RIMENTO	N° 07 -					
104-A-4F	0,01640 ± 0,00005	60	313	313	0	5	X		
104-A-4F	0,01640 ± 0,00005	60	323	313	10	5	х		
104-A-4F	0,01640 <u>+</u> 0,00005	60	333	313	20	5	Х		
104-A-4F	$0,01640 \pm 0,00005$	60	343	313	30	5	Х		
		- EXPER	RIMENTO	N° 08 -					
103-AI-LZ	0,01225 ± 0,00005	60	313	313	0	20	х		
103-AI-5C	0,01223 <u>+</u> 0,00005	60	323	313	10	20	х		
103-AI-LZ	0,01225 <u>+</u> 0,00005	60	333	313	20	20	х		
103-AI-5C	$0,01223 \pm 0,00005$	60	343	313	30	20	Х		
		- EXPER	RIMENTO	N° 09 -					
103-AI-5C	0,01223 ± 0,00005	60	323	323	0	20	X		
103-AI-5C	0,01223 <u>+</u> 0,00005	60	323	313	10	20	х		
103-AI-5C	$0,01223 \pm 0,00005$	60	323	303	20	20	Х		

Tabela 5-3Protocolos de preparação e análise das amostras nos experimentos Nº 07 a 09 descritos no
tópico III.

Depois de encerrada cada série de medidas era realizada uma limpeza dos Stents recobertos, uma vez que estes não são descartáveis. A seguir descreve-se o procedimento de limpeza adotado: dentro de um eppendorf contendo uma solução de *HCl* o Stent recoberto é colocado em um agitador ultrassônico pelo tempo de 10 *min*; na sequência, é transferido para um eppendorf contendo Acetona, e são mais 10 *min* no agitador ultrasônico; e por fim, mais 10 *min* de agitação ultrasônica em álcool Isopropílico.

5.2 MAGNETOMETRIA DE AMOSTRA VIBRANTE

O Magnetômetro de Amostra Vibrante foi desenvolvido em 1955 por S. Fonner (SAMPAIO, L. C. et al., op. cit.). Seu princípio físico de funcionamento é relativamente simples: consiste em colocar uma amostra (material com magnetização espontânea ou não) para oscilar com frequência controlada dentro de uma cavidade de campo magnético uniforme localizada entre dois eletroímãs. A interação dos Momentos de Dipolo Magnéticos ($\vec{\mu}$) da amostra com o campo magnético externo (\vec{B}) dos eletroímãs, induz uma variação do fluxo de campo magnético através da área de secção transversal de bobinas de detecção que estão posicionadas dentro da cavidade (Fig 5-5 e 5-6).



Figura 5-5 (a) Eletroímãs do MAV fonte do campo magnético uniforme no interior da cavidade onde a amostra é colocada para oscilar com frequência constante; (b) Sonda Hall fixa no interior da cavidade de campo magnético uniforme.



Figura 5-6 Cavidade de campo magnético uniforme entre os eletromagnetos do MAV. É possível ver tanto o porta amostra que oscila verticalmente com frequência constante, quanto os terminais de conexão (contatos de cobre) das bobinas de detecção com os eletroímãs.

Durante a medida, o movimento da amostra induz uma fem AC (E) no circuito das bobinas de detecção (Lei de Faraday) diretamente proporcional ao μ da amostra e a sua Frequência (f) e Amplitude (A) de oscilação, que é dada por:

$$E = \mu GA2\pi f \cdot \cos(2\pi f t) \tag{6.2.1}$$

onde G é um parâmetro que depende da geometria (vide alguns arranjos de bobinas detectoras usadas em VSM's na Fig 5-7) e configuração das bobinas de detecção:



Figura 5-7 Arranjos de bobinas de detecção usados no MAV. (Adaptado de SAMPAIO, L.C et al. *Técnicas de Magnetometri*a. Brasil: Revista Brasileira de Ensino de Física, v. 22, 2000. p.406-410)

O software do equipamento, através de uma interface gráfica, reporta ao operador gráficos do momento magnético da amostra em função do campo magnético externo aplicado (em unidades no padrão CGS).

A estação de análise da amostra consiste: num Sistema de Vibração Vertical (altofalantes) no qual o porta-amostra é fixado através de uma haste rígida que oscila com este sistema numa frequência constante de 75 *Hz*; um porta amostra de vidro (diamagnético), oco e com diâmetro apenas um pouco maior do que o diâmetro do Stent, de forma que o mesmo fique muito bem ajustado ao seu interior; e um par de eletromagnetos que geram um campo magnético uniforme no intervalo de $-20 \ kOe \ \leq H \leq 20 \ kOe$ (segue abaixo a Fig 5-8 com o esquema da estação de aquisição e análise dos dados no equipamento de MAV).



Figura 5-8 Esquema da estação de aquisição e análise da amostra no MAV.

5.2.1 Guia para análise de MAV dos Stents recobertos e magnetizáveis

O sucesso do resultado obtido com a técnica de Dip Coating no recobrimento dos Stents tornando-os magnetizáveis (adsorvendo nanopartículas magnéticas biocompatíveis em sua superfície) é quantificado por meio do gráfico do momento magnético de cada amostra em função do campo externo aplicado ($\mu(H)$).

A Fig 5-9 é uma fotografia do magnetômetro modelo *VSM EV7 System* (fabricado pela *ADE Vibrating Sample Magnetics*) instalado dentro do Laboratório de Magnetometria e Magnetotransporte do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás. Este equipamento pode ser operado dentro do intervalo máximo de campo de $-20 \ kOe \le H \le 20 \ kOe$; regime em que todas as nossas amostras foram analisadas.



Figura 5-9Magnetômetro de Amostra Vibrante modelo VSM EV7 System (fabricado pela ADE Vibrating
Sample Magnetometer) instalado dentro do Laboratório de Magnetometria e
Magnetotransporte do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás.

Os Stents Cronus[®] (liga de CoCr – vide seção 3.1) são paramagnéticos (vide sua curva de momento magnético $\mu(H)$ na Fig 5-10) e com momento magnético muito pequeno, dentro do limite de campo aplicado com este magnetômetro:



Figura 5-10 Gráfico do Momento Magnético em função do campo magnético externo aplicado $(\mu(H))$ para um Stent (liga de CoCr) sem nanopartículas magnéticas em sua superfície (Stent Limpo).

E o sinal das nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosofato (vide sua curva do momento magnético $\mu(H)$ na Fig 5-11), quer estejam dispersas na forma coloidal ou estejam como pó (depois de evaporado todo o líquido carreador), é de um estado dinâmico superparamagnético (sem campo coercitivo) (GUIMARÃES, A. P. , 2006, p.25) (ver 3.2 e 4.3):



Figura 5-11 Gráfico do Momento Magnético em função do campo magnético externo aplicado ($\mu(H)$) para um amostra de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato (pó); a massa de pó analisado foi igual a $m_{p\delta} = (0.09110 \pm 0.00005) g$. Massa resultante da evaporação de uma alíquota de 50 μL , extraída do FM (vide seção 3.2) utilizado como solução de revestimento nos experimentos de Dip Coating (experimentos N° 01 à 09).

Por conseguinte, quanto mais bem sucedido houver sido o processo de adsorção dessas nanopartículas biocompatíveis à superfície dos Stents, maior será o módulo de seu Momento Magnético de Saturação (μ_s) depois de recobertos (vide a curva de momento magnético $\mu(H)$ de alguns Stents recobertos com as nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato na Fig 5-12).



Figura 5-12 Curvas do Momento Magnético Médio ($\overline{\mu}(H)$) para diferentes Stents, recobertos com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato, sob o mesmo gradiente de temperatura $\Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$, mas para diferentes tempos de adsorção $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 \ e \ 21\} min.$

De fato as análises de nossos resultados experimentais revelaram que essa quantidade de nanomaterial magnético adsorvido à superfície dos Stents aumenta com o aumento da temperatura tanto do FM quanto do Stent. No próximo capítulo discutiremos em profundidade tais contribuições. Entretanto, é conveniente explicar como foi feita a análise.

O procedimento experimental consistiu das seguintes etapas:

- Subtrair do sinal da amostra pronta (Stent recoberto e magnetizado) a contribuição diamagnética da vareta de vidro (porta amostra do MAV);
- ii. Extrair da curva do momento magnético em função do campo externo o valor do momento magnético de saturação do Stent recoberto (μ_S) no regime de alto campo;
- iii. Estimar o número de nanopartículas adsorvidas por meio da razão entre o valor do momento magnético de saturação do Stent e o momento magnético de uma única partícula (μ_s/μ_p) que é calculado por meio da seguinte expressão:

$$\mu_p = \left(\frac{\mu_{s_{p\acute{o}}}}{m_{p\acute{o}}} \cdot \rho_{p\acute{o}} \cdot V_p\right) \cong 3,101 \times 10^{-17} \ emu \tag{5.2.1.1}$$

onde $\mu_{s_{p\delta}} = 3,084 \ emu$ é o momento magnético de saturação da amostra de pó (alíquota de 50 μ L do FM que foi evaporada); $m_{p\delta} = (0,09110 \pm 0,00005) \ g$ é a massa de pó da amostra analisada; $\rho_{p\delta} \equiv \rho_p = 5,1 \ g/cm^3$ é a desnsidade do pó que é idêntica a da nanopartícula (material *Bulk*); e $V_p = \pi d^3/6$ é o volume de uma única nanopartícula com forma esférica, em nossos experimentos, com diâmetro médio $d = (8 \pm 2) \ nm$.

5.3 MICROSCOPIA ELETRÔNICA DE VARREDURA (MEV)

Após a fase de recobrimento dos Stents com as nanopartículas magnéticas biocompatíveis (Dip Coating), era necessário analisar não apenas as propriedades magnéticas (VSM) desse nanoproduto. Tão relevante quanto, era a necessidade de entender as correlações: microestrutura e geometria, superfície, defeitos e integridade do revestimento aplicado. E a possibilidade de predizer, para essa estrutura recoberta, propriedades quanto a essas correlações estabelecidas.

O emprego da técnica experimental de Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) revelou-se uma ferramenta muito eficiente no cumprimento desse objetivo.

Todas as imagens e análises de composição dos Stents recobertos foram realizadas no Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta-Resolução – LAMMAR localizado no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás. A Fig 5-13 é uma fotografia do Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) modelo JSM-6610, fabricado pela empresa JEOL, instalado no LAMMAR.



Figura 5-13 Fotografia do Microscópio Eletrônico de Varredura (MEV) modelo JSM-6610 instalado no Laboratório Multiusuário de Microscopia de Alta-Resolução – LAMMAR do Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás.

O elétron tratado como uma partícula possui uma massa de repouso $m_0 = 9,109 \times 10^{-31} kg$ e uma carga elétrica negativa $e = -1,602 \times 10^{-19} C$. Se submetido apenas a uma diferença de potencial (ddp) elétrico V, então, o trabalho realizado pela força elétrica anima essa partícula de uma energia cinética K = eV. Contudo, se essa ddp aceleradora é suficientemente grande para que a velocidade do elétron seja da ordem da velocidade da luz ($v \sim c = 3 \times 10^8 m/s$) o que já é possível com $V \sim 10^4 V$, então, segundo Teoria da Relatividade Especial de Einstein (1905) seu momento linear deve ser corrigido (RESNICK, 1971, p.126):

$$\vec{p} = \frac{m_0}{\sqrt{1 - \left(\frac{v}{c}\right)^2}} \cdot \vec{v} = \gamma m_0 \vec{v}$$
 (5.3.1)

Louis de Broglie (1924), em sua tese de doutorado, postulou que o comprimento de onda λ de de Broglie de uma onda de matéria associada ao movimento de uma partícula material com momento linear \vec{p} deve ser escrito como (EISBERG, 1985, p.56):

$$\lambda = \frac{h}{p} = \frac{h}{mv} \tag{5.3.2}$$

Onde *h* é a constante de Planck: $h = 6,626 \cdot 10^{-34} J \cdot s$.

Corrigida relativisticamente essa expressão fica (GOODHEW, 2001, p.23):

$$eV = mc^2 - m_0 c^2 \iff \lambda = \frac{h}{\sqrt{2m_0 eV + \left(\frac{eV}{c}\right)^2}}$$
 (5.3.3)

No microscópio do LAMMAR, elétrons emitidos por um filamento de Tungstênio (*Crossover Size:* 50 μ m, *Energy Spreed:* 3 *eV*, $j = 5 \times 10^4 A/m^2$) mantido à temperatura de operação de 2700 K são acelerados por uma ddp muito alta de 0.3 a 30 kV, o que implica os elétrons ejetados da fonte térmica terem energia cinética de 0.3 a 30 keV.

Basicamente, o feixe eletrônico é colimado e direcionado, por um conjuto de Lentes Eletrônicas/Magnéticas (eletromagnetos), sobre a amostra. Da interação desse feixe com o material, um espectro bem diversificado de partículas elementares e radiações eletromagnéticas é emitido: elétrons secundários, elétrons retroespalhados, Raios-X característicos, elétrons Auger e etc (a figura Fig 5-14 (a) é um diagrama da variação do tamanho do volume de interaração do feixe incidente com o aumento do número atômico da amostra; e a Fig 5-14 (b) é um diagrama do
espectro de radiações e partículas espalhadas, transmitidas e emitidas pela a amostra) (GOODHEW, op. cit., p.26).



Figura 5-14 (a) Dependência do Volume de interação e da Profundidade de penetração (feixe de elétrons primário) com o aumento da energia total (E₀) das partículas incidentes e, também, com o aumento do número atômico (Z) da amostra analisada (Adaptado de EGERTON, Ray F. *Physical Principles of Electron Microscopy*. New York: Springer Science+Business, 2005. p.130) (b) Sinais gerados quando o feixe de elétrons primário (alta energia) interage com a amostra (Adaptado de BOTTON, G. Analytical Electron Microscopy. In: HAWKES, P.W. e SPENCE, J.C.H. (Org.). Science of Microscopy. New York: Springer Science+Business, v. 01, 2007. p.274)

Logo abaixo, na Fig 5-15, é apresentado um esquema simplificado: (i) da óptica do feixe de elétrons primário (energia E_0); (ii) da unidade de varredura dentro da câmara da amostra; e (iii) do sistema de detecção e visualização da imagem.



Figura 5-15 Esquema da estrutura básica do MEV (Adaptado de Joy, D.C. Scanning Electron Microscopy. In: Amelinckx, S. et al (Org.). *Electron Microscopy:* Principles and Fundamentals. Federal Republic of Germany: VCH Verlagsgescllschaft mbH, Weinheim, 1997. p. 307)

5.4 ESPECTROSCOPIA DE RAIOS-X POR ENERGIA DISPERSIVA (EDS)

Esta é uma quarta técnica experimental empregada conjuntamente com o MEV. Dentro da câmara da amostra do MEV está adaptado um sistema específico de detecção dos Raios-X emitidos pela amostra, o que permite a caracterização de sua composição química (a Fig 5-17 é um esquema simplificado da aquisição e processamento da contagem do número de fótons de Raios-X detectados por esse sistema) (GOLDSTEIN, 2003, p. 127). Essa análise de Espectroscopia por Dispersão de Energia (*Energy-Dispersive Spectroscopy – EDS*) permitiu

mapear, quantitativamente, as nanopartículas adsorvidas e determinar a composição química do filme na superfície dos Stents recobertos (vide seção 6.2).

O conceito físico por trás dessa técnica reside no fato que, um elétron com massa m_0 e energia cinética inicial *K* quando é espalhado inelásticamente por um núcleo atômico (muitas ordens de grandeza mais massivo) devido ao potencial coulombiano de interação, a força elétrica resultante sobre esse elétron desacelera-o a um nível menor de energia cinética K' < K. O átomo, sem alterar a sua quantidade de movimento total, após um tempo de relaxação muito curto, emite a diferença de energia cinética absorvida do elétron na forma de um fóton (fóton *Bremsstrahlung*) na frequência de Raio-X (EISBERG, op. cit. , p.42).

A informação de quantos fótons de Raios-X foram emitidos pela amostra é processada como um histograma do número de eventos de detecção em função da energia emitida pelo núcleo atômico. Entenda-se por evento: um único fóton devido a uma única colisão, ou uma coleção finita deles, o suficiente para sensibilizar o detector. O gráfico gerado estende-se desde o Raio-X com energia zero até o Raio-X com energia igual a energia total (E_0) do feixe primário de elétrons incidente (elétrons que perderam toda sua energia cinética num único evento) (MALISKA, op. cit, p. 53). Quando detectados, os Raios-X produzidos após inúmeras colisões resultam num espectro contínuo (*Background*) (representado na Fig 5-16 (a)), ou seja, a superposição de comprimentos de onda desde λ_0 a $\lambda \to \infty$. Cada fóton representa diferentes perdas de energia de cada diferente elétron (EISBERG, loc. cit). O outro componente do sinal de EDS é um espectro discreto (os picos do histograma – representados na Fig 5-16 (b)), característicos de cada espécie química. É resultante da ionização de alguns dos átomos da amostra pelo feixe primário e permite sua identificação composicional (GOLDSTEIN, op. cit., p.275).



Figura 5-16 Diagrama esquemático da composição do histograma de EDS: (a) espectro contínuo (Background); (b) espéctro discreto (Raios-X característicos) da composição química. Os gráficos estão fora de escala.



Figura 5-17 Diagrama esquemático da geração de Raios-X na amostra; detecção dos Raios-X em um detector (material semicondutor); análise dos pulsos de corrente elétrica gerados pelos fótos de Raios-X absorvidos e processo de quantificação dos eventos de detecção (espectro) para geração do histograma de composição química da amostra. (Adaptado de BOTTON, G. Analytical Electron Microscopy. In: HAWKES, P.W. e SPENCE, J.C.H. (Org.). Science of Microscopy. New York: Springer Science+Business, v. 01, 2007. p.277)

5.4.1 Geração dos Picos característicos do espectro discreto

A Fig 5-18 é um esquema do processo de ionização dos átomos da amostra que dá origem a parte discreta do espectro de EDS:



Figura 5-18 Ionização da camada interna de um átomo e subsequente relaxação por meio da transição eletrônica L-K. A diferença de energia devida à transição é expressa como: a ejeção de uma Elétron Auger; ou a emissão de um fóton de Raio-X (Adaptado de GOLDSTEIN, J. I. et al. Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, ed. 03, 2007. p.275)

O elétron incidente (E_0) é inelasticamente espalhado pelo átomo diminuindo sua energia cinética de uma quantidade igual a energia de ionização da camada K do elemento (E_K) que, então, está em um estado excitado. O elétron ejetado da camada K deixa o átomo com energia

cinética maior do que zero. Retornando o átomo ao estado fundamental (tempo de relaxação $\sim 1 \ ps$) a vacância da camada interna é preenchida através da transição de um elétron da camada L (mais externa). Então, o fóton liberado tem dois possíveis caminhos (GOLDSTEIN, op. cit., p.274):

- I. Ser absorvido por um outro elétron de uma camada mais externa (fracamente ligado ao núcleo) e, consequentemente, ejetá-lo do átomo (Elétrons Auger EA). Esses elétrons estão num intervalo de 50 $eV \le K_{EA} \le 2 keV$;
- II. Ou ainda, lembrando que pelo postudalo de Bohr (1913) (EISBERG, op. cit., p. 66), a diferença de energia $E_K E_L = hv_{RX}$, é emitida como um fóton na frequência de Raios-X.

O preenchimento de uma vacância na camada K envolve elétrons de mais de uma camada simultaneamente (L, M e N) para eletmentos com Z > 11 (₁₁Na) ionizados. Tal que um fóton de Raio-X emitido devido a uma transição eletrônica M-K (K $\beta \Leftrightarrow E_{K\beta} = E_M - E_K$) é mais energético que um fóton L-K (K $\alpha \Leftrightarrow E_{K\alpha} = E_L - E_K$), tal que, essas energias são sempre menores que a energia de ionização do elétron original removido (GOLDSTEIN, op. cit., p.279).

Logo, os picos no espectro de EDS são identificados segundo os estados discretos de energia dos elétrons envolvidos nas transições. Sua designação obedece a nomenclatura apresentada na Fig 5-19 (BOTTON, 2007, p. 275):



Figura 5-19 Diagrama dos níveis de energia de um átomo mostrando a excitação das camadas K, L, M e N e a formação de raios-X Kα, Kβ, Lα e Mα

O peso percentual atribuído a cada cada elemento químico que constitue a amostra, advem da sua contagem (altura do pico) na parte discreta do espectro de EDS. Além desse histograma e, associado a sua quantificação, é construído, também, um Mapa Composicional colorido (*Mapping*) da região em observação (área retangular limitada). À qual o sistema de detecção de Raios-X coleta separadamente os fótons emitidos por cada pixel (GIJBELS, R. e OLESHKO, V. In: AMELINCKX, S. et al (Org.), 1997, p.447).

5.4.2 Guia para análise quantitativa da Caracterização Química por EDS

Idealmente, cada pico no espectro de EDS, deve caracterizar um elemento específico da composição química da amostra. Todavia, há picos adicionais devido aos objetos na vizinhança dessa amostra (o porta amostra de Alumíneo, as lentes magnéticas e algumas partes da câmara da amostra). Os elétrons retroespalhados na amostra (colisões elásticas), ao interagirem com outras superfícies geram Raios-X característicos (colisões inelásticas) desses objetos e, portanto, é comum picos de ²⁶Fe e ²⁹Cu aparecem no espectro de EDS (ruído do sinal) (EGERTON, op. cit., p.164).

Fótons com energias que excedam o "*edge energy*" do Silício (1,84 *keV*) em pelo menos 5 *keV*, a absorção fotoelétrica dos Raios-X pelo detector, podem causar a ionização do ¹⁴Si (camada K: $E_{K\alpha} \cong 1,7 \ keV$). Essa emissão de radiação ¹⁴Si K (não proveniente da amostra) transmitida para a parte ativa do detector, produz um Pico de Escape (ESC *Si*) pequeno, mas bem visível, no gráfico de EDS. A probabilidade de ocorrência desse fenômeno é pequena, mas finita, e portanto, os picos mais intensos de caracterização podem estar acompanhados de um pico ESC *Si* com, aproximadamente, 1,7 *keV* menor energia (MALISKA, op. cit., p.72).

Todas as raias para as quais a energia crítica de ionização for excedida devem ser observadas no espectro. Quando um feixe de 10 *keV* atinge uma amostra contendo (e.g.) o elemento ²⁶Fe, todas as suas possíveis raias (entre L α - 0,70 *keV* e K β - 7,06 *keV*) (GOODHEW, op. cit., p. 172) são eficientemente excitadas (a Fig 5-20 apresenta o espectro de EDS do ²⁶Fe com todos os picos característicos que permitem sua correta identificação). Então, a ausência de uma raia da família levanta suspeita sobre a correta identificação da espécie na composição da amostra.



Figura 5-20 Espectro de EDS do ²⁶Fe (padrão do elemento puro): família de raias permitidas, segundo o princípio de exclusão Pauli, na fluorescência de Raios-X (Adaptado de MALISKA, . *Microscopia Eletrônica de Varredura e Microanálise*. Santa Catarina: LABMAT/ UFSC, 200-? . p.78)

No espectro de EDS a presença de um elemento na amostra é considerada em quantidade: acima de 10% (grande); entre 1 e 10% (pequena) e menor que 1% (apenas traços no espectro). É importante observar, também, que raias com energias menores que 3 *keV* (para o 26 Fe: L α e L β) seus picos não são "tão Gaussianos" quanto os picos K α e K β e, a separação deles é tão pequena ao ponto de não ser possível definí-los isoladamente no gráfico de EDS. Elementos cuja família K, L e M estão na região menor que 1 *keV*, seus picos já nem possuem a forma Gaussiana característica (MALISKA, loc. cit.).

No caso da camada de cobertura de nossas amostras, que são compostas por mais de um elemento, há ainda outro evento cuja ocorrência dificulta a quantificação de seus constituintes principais (¹⁵P e ²⁶Fe). Lembrando que a nanopartícula de magnetita é um óxido de ferro (Fe₃O₄) e o Stent é uma liga de CoCr, então, a presença de ²⁶Fe e ²⁷Co na mesma amostra, cujas energias K α_1 de ionização são respectivamente 6,4 *keV* e 6,93 *keV*. Isto faz com que a radiação emitida pelo ²⁷Co ionize o ²⁶Fe. Esse fenômeno de fluorescência ocasiona, no espectro de EDS, um aumento no pico do ²⁶Fe e uma diminuição no pico do ²⁷Co em relação ao esperado (quantidade real) para uma amostra contendo estes dois elementos (GOODHEW, 2001, p.172).

Afim de normalizar essa contagem, o software de análise do MEV opera a correção "ZAF" que contabiliza: (i) a influência do número atômico dos elementos na eficiência de excitação e detecção (fator Z); (ii) a probabilidade de absorção de um fóton de Raio-X antes mesmo de sua detecção (fator A); e (iii) a contribuição dos Raios-X emitidos por um outro elemento (fluorescência secundária, fator F) (DEDAVID, B. A., GOMES, C. I., MACHADO, G., 2007, p.22; GIJBELS, R. e OLESHKO, V. In: AMELINCKX, S. et al (Org.), op. cit., p.449).

O procedimento de interpretação correto, portanto, é sempre iniciar a identificação de um espectro com os picos situados na parte final (extrema direita do histograma). Região onde estão as raias de maior energia e de melhor resolução. Na sequência, verificar se os picos mais intensos correspondem à raia K α do elemento e, então, procurar a raia K β cuja altura deve ser da ordem de 10% do pico K α (MALISKA, op. cit., p.74).

6 RESULTADOS EXPERIMENTAIS E DISCUSSÕES

6.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS DE MAGNETOMETRIA

A eficiência do processo de adsorção das nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4 – Tripolifosfato) à superfície dos Stents foi avaliada, primeiramente, no magnetômetro de amostra vibrante. Para cada Stent recoberto foi construída uma curva de seu momento de dipolo magnético $\mu(H)$ em função do campo externo. Então, o momento magnético de saturação (μ_s) de cada amostra pode ser lido diretamente em seu gráfico.

Em cada um dos nove experimentos realizados (vide os protocolos experimentais nas Tab 5-1, 5-2 e 5-3), as curvas do momento magnético de todas as amostras são colocadas em um único gráfico. Assim, é possível comparar a quantidade de material magnético adsorvido entre amostras preparadas em diferentes condições, tanto de temperatura quanto de tempo de adsorção.

É a partir da razão entre os valores de μ_s (saturação do Stent) e μ_p (momento magnético de saturação de uma única partícula) que obtemos uma estimativa da quantidade de nanopartículas adsorvidas na superfície de cada Stent magnetizado (eq. 6.1.1). Para cada experimento realizado esses valores são apresentados e discutidos nesta seção:

$$\mu_p = \frac{\mu_{s_{p\acute{0}}}}{m_{p\acute{0}}} \cdot \rho_{p\acute{0}} \cdot V_p \quad \Longleftrightarrow \quad \boxed{N = \frac{\mu_s}{\mu_p}} \tag{6.1.1}$$

A amostra de pó $(m_{p6} = (0,09110 \pm 0,00005) g)$ foi obtida apartir da evaporação de uma alíquota de 50 μL extraída do FM utilizado como solução de revestimento no Dip Coating.

Os procedimentos acima descritos são o padrão empregado na análise quantitativa dos dados obtidos com o MAV para todas as nossas amostras.

6.1.1 Dependência do processo de adsorção com $\vec{\nabla}T$

Os dois primeiros experimentos (cujos protocolos de realização estão descritos na Tab 5-1) objetivaram investigar a dependência do processo de recobrimento dos Stents com o gradiente de temperatura ($\vec{\nabla}T$) entre a superfície do Stent e o FM. No experimento N° 01, os Stents foram recobertos na ausência de um gradiente de temperatura, tal que: $|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 0 K$; durante um intervalo de tempo de adsorção $\Delta t = 20 \text{ min}$. A primeira amostra foi preparada com ambos (Stent e FM) à $T_{St} = T_{FM} = 303 \text{ K}$. Na sequência, ainda mantendo $|\vec{\nabla}T| = 0 \text{ K}$, os próximos quatro Stents foram revestidos com a temperatura do sistema sendo elevada em 10 K de uma amostra para outra, de tal forma que: $T_{St} = T_{FM} = \{313, 323, 333 \text{ e } 343\} \text{ K}.$

Já no experimento N° 02, os Stents foram recobertos sob um gradiente de temperatura maior que zero: $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$; ainda para o mesmo tempo de adsorção $\Delta t = 20 min$. Agora, mantendo $|\vec{\nabla}T| = 20 K$, a temperatura do sistema foi novamente sendo elevada em 10 K de uma amostra para outra, assumindo os seguintes conjuntos de valores: $T_{St} = \{323, 333 \ e \ 343\} K e T_{FM} = \{303, 313 \ e \ 323\} K$.

As curvas de $\mu(H)$ dos dois experimentos são apresentadas abaixo nas figuras Fig 6-1 e 6-2:



Figura 6-1 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 01, protocolo experimental na Tab 5-1). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 0 K$; para um tempo de adsorção $\Delta t = 20 min$. Note que a temperatura do sistema (Stent-FM) é elevada progressivamente em 10 K de uma amostra para outra.



Figura 6-2 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 02, protocolo experimental na Tab 5-1). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$; para um tempo de adsorção $\Delta t = 20 min$. Note que a temperatura do sistema (Stent-FM) é elevada progressivamente em 10 K de uma amostra para outra.

Na tentativa de identificar um padrão no crescimento observado de μ_s , para os dois experimentos foram construídos gráficos (apresentados na Fig 6-3) do momento magnético de saturação $\mu_s(T_{St}, T_{FM})$ em função das temperaturas do Stent e do FM:



Figura 6-3 Comparação entre os gráficos de crescimento do valor de $\mu_s(T_{St}, T_{FM})$ para os Stents recobertos nos experimentos N° 01 e 02. Note que a quantidade de nanopartículas magnéticas adsorvidas à superfície do Stent no segundo experimento cresce bem mais rapidamente em função da temperatura do que no primeiro. Quanto maior o módulo de $\mu_s(T_{St}, T_{FM})$, então, mais nanopartículas foram fisisorvidas sobre os Stents. Portanto, o gradiente de temperatura maior que zero, entre o Stent e o FM; e a elevação da temperatura tanto do FM quanto da superfície do Stent; esses fatores influenciam fortemente o processo de adsorção termoinduzida na metodologia de Dip Coating.

A partir dos dados de saturação do momento magnético e, analisando comparativamente os resultados de magnetometria dos experimentos Nº 01 e 02, é possível concluir que:

A Fig 6-3 apresenta uma comparação onde são colocados num mesmo gráfico os valores de saturação do momento magnético dos Stents recobertos nos dois experimentos. No experimento N° 01, ainda que $|\nabla T| = 0 K$ em todas as amostras, o fato de aumentarmos a temperatura de ambos, Stent e FM, em 10 K de uma amostra para outra, resultou num aumento progressivo do valor de μ_s . Consequentemente, um aumento progressivo do número de nanopartículas magnéticas adsorvidas à superfície dos Stents. A variação foi de $N \cong 1,232 \times$ 10^{14} nanopartículas (**primeiro ponto** do gráfico em preto – "triângulo para baixo") para $N \cong 2,040 \times 10^{14}$ nanopartículas (**último ponto** do gráfico em preto – "triângulo para baixo"). Um aumento percentual da ordem de 39,6%. Já no experimento N° 02, quando um gradiente de módulo $|\vec{\nabla}T| = 20 K$ é mantido constante de uma amostra para outra, o número de nanopartículas magnéticas adsorvidas no Stent quando sua temperatura é igual a $T_{St} = 343 K$ foi $N \cong 2,784 \times 10^{14}$ nanopartículas (último ponto do gráfico em vermelho – "triângulo para cima"). Um valor 53,1% maior em comparação ao Stent recoberto quando $T_{St} = 323 K$ cujo resultado foi $N \cong 1,306 \times 10^{14}$ nanopartículas (primeiro ponto do gráfico em vermelho – "triângulo para cima").

Comparando os valores de μ_S em ambos os experimentos num só gráfico (Fig 6-3) aparentemente valores mais altos foram obtidos para o caso em que $|\vec{\nabla}T| > 0$ K. Esta é uma possível evidência do Efeito de Soret. Cuja ocorrência favoreceria o fluxo de massa no sentido do conjunto fio+Stent aquecidos ($T_{St} > T_{FM}$), aumentando a quantidade de nanopartículas adsorvidas no Stent, se a nanopartícula for termofílica ($S_T < 0$). Na verdade é esperado que a nanopartícula de magnetita com esta camada de cobertura (tripolifosfato) seja termofílica já que a densidade superficial de cargas elétricas é negativa (vide discussão na seção 4.2).

Ainda comparando os resultados de magnetometria desses dois experimentos, outro fenômeno que potencializou a difusão das nanopartículas no FM e, então, também ajudou a aumentar a quantidade de material magnético adsorvido à superfície dos Stents foi o aumento do Coeficiente de Difusividade Translacional $D_{np}(T_{FM})$ com o aumento da temperatura do FM em 10 K de uma amostra para outra. Portanto, apesar de intuitivamente acreditarmos que exista contribuição termodifusiva (Soret) estas duas séries de experimentos ainda não são conclusivas.

6.1.2 Influência do tempo de adsorção (Δt) e, também, do gradiente de temperatura ($\Delta T_{St/FM}$) no processo de recobrimento dos Stents magnetizáveis

Para diferentes gradientes de tempertura na inerface Stent-FM; o FM foi mantido aquecido a uma temperatura constante e igual a $T_{FM} = 313 K$ e, então, para nove diferentes tempos de adsorção $\Delta t = \{0,3,1,3,6,9,12,15,18 \ e \ 21\} min$, foram feitas quatro novas séries de experimentos (vide o protocolo experimental na Tab 5-2).

À semelhança da análise dos resultados de magnetometria da subseção anterior, na sequência são apresentadas, respectivamente, todas as curvas (Fig 6-4, 6-9, 6-8 e 6-10) de $\mu(H)$.

Mas, agora, são estudados os gráficos do momento magnético de saturação das amostras em função do Tempo de Adsorção e do Gradiente de Temperatura Stent-FM ($\mu_s(\Delta t, \Delta T_{St/FM})$) (apresentados nas figuras 6-5, 6-7, 6-9 e 6-11). Isto, para os experimentos N°: 03, 04, 05 (triplicata) e 06.

Porém, cabe antes ressaltar outras três importantes novidades no procedimento de tratamento dos dados obtidos com o MAV:

- (I) O experimento N° 05 foi realizado em triplicata e, portanto, os gráficos apresentados nas figuras 6-8 e 6-9 são, respectivamente, os valores: do momento magnético médio em função do campo magnético ($\mu(H) \Leftrightarrow \overline{\mu}(H)$); e do momento magnético médio de saturação das amostras em função do Tempo de Adsorção e do Gradiente de Temperatura Stent-FM ($\mu_s(\Delta t, \Delta T_{st/FM}) \Leftrightarrow \overline{\mu_s}(\Delta t, \Delta T_{st/FM})$).
- (II) Algumas amostras (bem representativas) desse experimento (N° 05) foram escolhidas para: (i) a realização do imageamento por MEV dos Stents recobertos;
 (ii) para a análise composicional por EDS da camada de cobertura adsorvida pela metodologia de Dip Coating (vide seção 6.2).
- (III) Em todos os experimentos (de Nº 03 a 06) cujo principal propósito foi, investigar a influência do tempo de adsorção na quantidade de nanopartículas adsorvidas sobre o Stent; aplicamos aos valores de saturação do momento magnético das amostras (dados das figuras 6-5, 6-7, 6-9 e 6-11), o ajuste dos pontos experimentais pelo modelo teórico de Termodifusão Transiente na interface Stent-FM, proposto neste trabalho de dissertação (vide seção 4.4).

Resultados (Fig 6-4 e 6-5) da primeira série (experimento N° 03) – $|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 0 K$, onde $T_{FM} = 313K$:



Figura 6-4 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 03, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 0 K$, tal que $T_{St} = T_{FM} = 313 K$. Note que o tempo de adsorção (Dip coating) é aumentado progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21\} min$.



Figura 6-5 (i) Pontos experimentais: Crescimento no valor do momento magnético de saturação em função do tempo de adsorção ($\mu_s(\Delta t)$) quando o gradiente de temperatura Stent-FM é fixado em 0 K. Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 03, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 0 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 0 K$, tal que $T_{St} = T_{FM} = 313 K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é aumentodo progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 3, 6, 9, 12, 15, 18 \ e 21\} min$; o que faz com que o momento magnético pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent maior que zero ($\mu_0 > 0$) (curva em vermelho); ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent igual a zero ($\mu_0 = 0$) (curva em azul).

Resultados (Fig 6-6 e 6-7) da segunda série (experimento N° 04) – $|\vec{\nabla}T| = 10 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 10 K$, onde $T_{FM} = 313K$:



Figura 6-6 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 04, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 10 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 10 K$, tal que $T_{FM} =$ 313 K. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é aumentado progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21\} min$.



Figura 6-7 (i) Pontos experimentais: Crescimento no valor do momento magnético de saturação em função do tempo de adsorção ($\mu_s(\Delta t)$) quando o gradiente de temperatura Stent-FM é fixado em 10 K. Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 04, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 10 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 10 K$, tal que $T_{FM} = 313 K$. Note que o tempo de adsorção (metodologia AVL) é aumentado progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21\} min$; o que faz com que o momento magnético de saturação do Stent seja cada vez mais elevado. (ii) Linhas contínuas: ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent maior que zero ($\mu_0 > 0$) (curva em vermelho); ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent igual a zero ($\mu_0 = 0$) (curva em azul).

Resultados (Fig 6-8 e 6-9) da terceira série (experimento N° 05) – $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$, onde $T_{FM} = 313K$:



Figura 6-8 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 05, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$, tal que $T_{FM} =$ 313 K. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é aumentado progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21\} min$.



Figura 6-9

(i) Pontos experimentais: Crescimento no valor do momento magnético de saturação em função do tempo de adsorção ($\mu_s(\Delta t)$) quando o gradiente de temperatura Stent-FM é fixado em 20 K. Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 05, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 20 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$, tal que $T_{FM} = 313 K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é aumentodo progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 6, 9, 12, 15, 18 e 21\} min$; o que faz com que o momento magnético de saturação do Stent seja cada vez mais elevado. (ii) Linhas contínuas: ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent maior que zero ($\mu_0 > 0$) (curva em vermelho); ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent igual a zero ($\mu_0 = 0$) (curva em azul).

Resultados (Fig 6-10 e 6-11) da quarta série (experimento N° 06) – $|\vec{\nabla}T| = 40 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 40 K$, onde $T_{FM} = 313K$:



Figura 6-10 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 06, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\vec{\nabla}T| = 40 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 40 K$, tal que $T_{FM} =$ 313 K. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é aumentado progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 6, 9, 12, 15 e 21\}$ min.



Figura 6-11 (i) Pontos experimentais: Crescimento no valor do momento magnético de saturação em função do tempo de adsorção ($\mu_s(\Delta t)$) quando o gradiente de temperatura Stent-FM é fixado em 20 K. Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 06, protocolo experimental na Tab 5-2). As amostras foram preparadas sob o regime de $|\nabla T| = 40 K \iff \Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 40 K$, tal que $T_{FM} = 313 K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é aumentado progressivamente de uma amostra para outra: $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 6, 9, 12, 15 \ e \ 21\} min$; o que faz com que o momento magnético de saturação do Stent seja cada vez mais elevado. (ii) Linhas contínuas: ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent maior que zero ($\mu_0 > 0$) (curva em vermelho); ajuste teórico pelo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent igual a zero ($\mu_0 = 0$) (curva em azul).

De uma série de experimentos para outra, o aumento do gradiente de temperatura não proporcionou nem um aumento, nem uma diminuição progressiva da quantidade de nanopartículas adsorvidas na superfície dos Stents. Analisando comparativamente – com referência aos valores de saturação do momento magnético das amostras do experimento N° 03 ($|\vec{\nabla}T| = 0 K$) – as diferenças percentuais relativas dos resultados das outras séries (experimentos N°: 04, 05 e 06) tem comportamento aleatório (vide a Tab 6-1 com a variação percentual relativa dos valores de saturação dos momentos magnéticos das amostras).

Tabela 6-1 Variação percentual relativa dos valores de momento magnético de saturação dos Stents recobertos para diferentes tempos de adsorção e, também, para diferentes gradientes de temperatura entre o Stent e o FM. Os valores das colunas $\Delta \mu_s$ (%) são calculados segundo a equação para variação percentual relativa: $\Delta \mu_s = \left(\frac{\mu_s - \mu_{sref}}{\mu_s}\right) \times 100$

		('sref)					
	$\Delta T_{St/FM} = 0K$	$\Delta T_{St/FM} = 10K$		$\Delta T_{St/FM} = 20K$		$\Delta T_{St/FM} = 40K$	
Δt	$\mu_{s_{ref}}$	μ_s	$\Delta \mu_s$	μ_s	$\Delta \mu_s$	μ_s	$\Delta \mu_s$
(min)	$(emu \times 10^{-3})$	$(emu \times 10^{-3})$	(%)	$(emu \times 10^{-3})$	(%)	$(emu \times 10^{-3})$	(%)
0,3	3,60	2,43	- 32.5	5,51	53.1	3,96	10,0
1				5,69		5,34	
3	4,36	5,49	25.9	5,57	27.8	4,14	- 5.0
6	5,45	5,63	3.3	6,54	20,0	4,88	- 10.6
9	6,43	5,67	- 11.8	6,81	5.9	5,14	- 20.1
12	6,77	6,01	- 11.2	6,08	- 10.2	6,71	- 0.9
15	7,65	7,01	- 8.4	6,01	- 21.4	8,41	9.9
18	7,75	7,47	- 3.6	7,61	- 1.8		
21	7,96	7,53	- 5.4	7,93	- 0.4	9,06	13.8

Não obstante, em todos esses quatro experimentos, é fácil percerber por seus gráficos de saturação do momento magnético (vide Fig 6-7, 6-9, 6-11 e 6-13) que **a quantidade de nanopartículas adsorvidas aumenta com o aumento do tempo de adsorção. Com ou sem gradiente de temperatura.** Este é, portanto, uma parâmetro de muito maior influência na eficiêcia do processo de recobrimento dos Stents magnetizáveis pela técnica de Dip Coating, do que a diferença de temperatura entre o substrato aquecido e o FM.

Outro resultado muito importante, conseguido com essas quatro séries de medidas em função do tempo, foi a descoberta que:

$$N(t, T_{FM} = cte) = \frac{\mu_s(x=0,t)}{\mu_p} \propto t^{\frac{1}{2}}$$
(6.1.2.1)

Ou seja, conseguimos, numa primeira aproximação – e dentro da margem de erro experimental (em particular, vide o ajuste teórico do gráfico da Fig 6-9) – modelar o aumento do número de partículas que ficam na superfície do Stent em função do tempo de adsorção como o análogo de um fluxo de massa do tipo transiente, na interface Stent-FM (vide seção 4.4).

Todavia, esses resultados não eliminam a possibilidade de uma modelagem teórica que leve em conta um "termo de Soret" ($S_t \neq 0$) na equação de difusão de massa (eq. 4.1.4). O que provavelmente pode levar a um ajuste mais preciso do crescimento de $\mu_s(\Delta t, \Delta T_{St/FM})$ e, por conseguinte, o aumento de $N(t, T_{FM} = cte)$. Na verdade, cabe ressaltar, que até o presente momento, sempre alteramos a temperatura do FM, o que ativa de forma significativa a contribuição difusiva. Na próxima subseção tentamos minimizar esta contribuição no intuito de melhor evidenciar o efeito termodifusivo (Soret).

6.1.3 Dependência com o tempo de adsorção (Δt) e com a variação de $\vec{\nabla}T$

Como os resultados da subseção anterior (subseção 6.1.2 – experimentos de N° 03 a 06) sugeriam fortemente que o fenômeno físico que prevalecia na ineterface Stent – FM era a difusão transiente das nanopartículas magnéticas; e que esse efeito se intensifica tanto com o aumento da temperatura do FM (T_{FM}) quanto do Stent (T_{St}). Realizamos, também, outras três séries de experimentos onde:

- (I) No experimento N° 07: a temperatura do fluido magnético ($T_{FM} = 313K$) foi mantida constante enquanto que, só a temperatura do Stent aumentou progressivamente, em 10 K de uma amostra para outra: $T_{St} = \{313, 323, 333 \ e \ 343\}K$. Neste estudo a variação da temperatrua ($\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$) foi aumentando. Os dados foram obtidos para um tempo de adsorção fixo em $\Delta t = 5 min$;
- (II) No experimento N° 08: o tempo de adsorção foi maior ($\Delta t = 20 min$). A temperatura do FM ($T_{FM} = 313K$) foi, novamente, mantida constante e repetido o mesmo procedimento de só elevar a temperatura do Stent (ou seja: $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} T_{FM})$ foi aumentando);
- (III) No experimento N° 09: a temperatura do Stent ($T_{st} = 323 K$) foi mantida constante, e só a temperatura do FM que diminuíu progressivamente, em -10 K de uma amostra para outra, ou seja, $T_{FM} = \{323, 313 e 303\} K$. Todavia, ainda neste caso a variação de temperatura ($\Delta T_{st/FM} =$

$(T_{St} - T_{FM})$) foi aumentando, mas às custas apenas da diminuição da T_{FM} . Os dados foram obtidos para um tempo de adsorção fixo em $\Delta t = 20 min$;

Nos experimentos N° 07 e 08, a decisão de manter constante T_{FM} e só aumentar T_{St} , foi uma tentativa de diminuir a contribuição do aumento da difusividade mássica para o aumento do número de nanopartículas adsorvidas. Então, facilitar a observação da provável ocorrência do Efeito de Soret, já que as nanopartículas do FM (Fe_3O_4 – Tripolifosfato) apresentam comportamento do tipo termofílico.

Na sequência, são apresentados os resultados obtidos pela técnica de magnetometria (curvas do momento magnético na Fig 6-12 e o gráfico dos valorese dos momentos magnéticos de saturação das amostras na Fig 6-13) da primeira série (experimento N° 07) – onde $\Delta t = 5min$ e $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, $T_{FM} = 313K$ (constante) e $T_{St} = \{313, 323, 333 \ e \ 343\} K$:



Figura 6-12 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 07, protocolo experimental na Tab 5-3). As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, onde $T_{FM} = 313K$ (constante) e $T_{St} = \{313, 323, 333 \ e \ 343\} K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é o mesmo para todas as amostras $\Delta t = 5 \ min$.



Figura 6-13 Crescimento no valor do momento magnético de saturação em função da temperatura do Stent ($\mu_s(T_{St}, T_{FM} = cte)$). Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 07, protocolo experimental na Tab 5-3). As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, onde $T_{FM} = 313K$ (constante) e $T_{St} = \{313, 323, 333 e 343\}K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é o mesmo para todas as amostras $\Delta t = 5 min$. E que o aumento em 10 K, no gradiente de temperatura de uma amostra para outra, faz com que o momento magnético de saturação do Stent seja cada vez mais elevado.

Os resultados apresentados na sequência são os valores do momento magnético (na Fig 6-14) e dos momentos magnéticos de saturação (na Fig 6-15) das amostras do experimento Nº 08 – onde $\Delta t = 20min$ e $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, $T_{FM} = 313K$ (constante) e $T_{St} =$ {313,323,333 e 343} K:



Figura 6-14 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 08, protocolo experimental na Tab 5-3). As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, onde $T_{FM} = 313K$ (constante) e $T_{St} = \{313, 323, 333 \ e \ 343\} K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é o mesmo para todas as amostras $\Delta t = 20 \ min$.



Figura 6-15 Crescimento no valor do momento magnético de saturação em função da temperatura do Stent ($\mu_s(T_{St}, T_{FM} = cte)$). Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 08, protocolo experimental na Tab 5-3). As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, onde $T_{FM} = 313K$ (constante) e $T_{St} = \{313, 323, 333 e 343\}K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é o mesmo para todas as amostras $\Delta t = 20 \text{ min.}$ E que, além do aumento em 10 K no gradiente de temperatura de uma amostra para outra, também o aumento do tempo de adsorção, esses dois fatores combinados fazem com que o momento magnético de saturação do Stent seja vez mais elevado ainda do que no experimento N° 07.

Dos dados das figuras Fig 6-13 e 6-15 é fácil perceber que, manter constante T_{FM} e só aumentar T_{St} (gradiente de temperatura crescendo) provocou um aumento progressivo no valor de μ_s (ainda maior que no experimento N°02 onde o gradiente de temperatura era mantido constante mas a T_{FM} era elevada de uma amostra para a outra – vide subseção 6.1.1). Isto ocorreu tanto para $\Delta t = 5 \min (103,5 \%$ a mais do primeiro para o quarto Stent recoberto) quanto para $\Delta t = 20 \min (67,5 \%$ a mais do primeiro para o quarto Stent recoberto). Este resultado é uma forte evidência que, devido ao aumento na intensidade de $\nabla T_{St/FM}$, além do fenômeno de difusão transiente, provavelmente, também ocorreu o Efeito de Soret.



Figura 6-16 Comparação entre o crescimento dos valores de $\mu_s(T_{St}, T_{FM} = cte)$ para os experimentos N° 07 e 08 (vide protocolo experimental na Tab 5-3). Note que nesses dois experimentos foram combinados: (i) a elevação da tempertura do Stent aquecido e, consequente aumento do gradiente de temperatura ($T_{FM} = cte$); (ii) aumento no tempo de adsorção. Combinados, esses dois fatores contribuíram para uma maior quantidade de nanopartículas magnéticas adsorvidas nas amostras do experimento N° 08.

E na comparação entre os resultados desses dois experimentos (vide a Fig 6-16 acima), o maior tempo de adsorção no oitavo experimento ($\Delta t = 20 \text{ min}$) fez com que, apenas, um pouco mais de material magnético recobrisse a superfície dos Stents. Contudo, a diferença não é muito grande e, provavelmente, se esses dois experimentos houvessem sido realizados (pelo menos) em

triplicata, então, com a colocação das barras de erro (vide Fig 6-9) ponto a ponto os resultados dos dois experimentos seriam aproximadamente iguais. Mostrando que, quando há o aumento do gradiente de temperatura (devido apenas o aumento na temperatura do Stent), mesmo um aumento de 5 min para 20 min no tempo de adsorção, isso não é o suficiente para alterar muito a quantidade de nanopartículas adsorvidas.

Nesses dois experimentos buscamos combinar dois fatores que, separadamente, já havíamos demostrado contribuir para aumento da quantidade de nanopartículas adsorvidas no Stent pela técnica de Dip Coating: (i) o aumento do tempo de adsorção $(N(t, T_{FM} = cte) \propto t^{\frac{1}{2}})$; e (ii) a elevação da temperatura do sistema (com ou sem gradiente de temperatura).

Note que **não foi possível inverter o sentido do gradiente de temperatura. Isto exige que, mergulhado dentro do FM, o Stent esteja numa temperatura menor do que a temperatura de todo o "ambiente" ao seu redor,** e por um intervalo de tempo grande. Não é possível mantê-lo resfriado dentro do FM e impedir que ganhe calor do mesmo.

Na terceira série de medidas (experimento N^o 09), a decisão de **manter constante a** temperatura do Stent (T_{St}) e só diminuir o valor da temperatura do FM (T_{FM}) , foi uma tentativa de:

- Primeiramente, tentar observar como o efeito termodifusivo (Soret) é afetado pela diminuição da temperatura do FM, ainda que haja aumento na intensidade de $\vec{\nabla}T_{St/FM}$. Já que a nanopartícula do FM (Fe_3O_4 - Tripolifosfato) é do tipo termofilica ($S_t < 0$), e o fluxo termodifusivo depende somente da diferença de temperatura no sistema. Então, ainda neste caso em que T_{FM} decresce é esperado uma diminuição menos acentuada do número de nanopartículas adsorvidas na superfície da endoprótese, do que se o efeito for apenas difusivo.
- Segundo, avaliar como a diminuição da difusividade mássica do FM ($D_{np} \propto T_{FM}$) contribui para a diminuição do número de nanopartículas adsorvidas à superfície dos Stents recobertos quando T_{FM} decresce.

Na sequência é desenvolvida a análise dos resultados (a Fig 6-17 são as curvas do momento magnético e a Fig 6-18 os valores dos momentos magnéticos de saturação) obtidos pela

técnica de VSM para essa terceira série (**experimento** N° 09) – onde $\Delta t = 20 \min e \Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, **com a temperatura do Stent** ($T_{St} = 323 K$) mantida constante e só a temperatura do FM é que diminui, assumindo os valores $T_{FM} = \{323, 313 e 303\} K$.



Figura 6-17 Evolução das curvas de $\mu(H)$ para os Stents recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 09, protocolo experimental na Tab 5-3). As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, onde $T_{St} = 323K$ (constante) e $T_{FM} = \{323, 313 \ e \ 303\}K$. Note que o tempo de adsorção (Dip Coating) é o mesmo para todas as amostras $\Delta t = 20 \ min$.



Figura 6-18 Diminuição no valor do momento magnético de saturação em função da temperatura do FM ($\mu_s(T_{St} = cte, T_{FM})$). Os Stents foram recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (Experimento N° 09, protocolo experimental na Tab 5-3). As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = (T_{St} - T_{FM})$ aumentando, onde $T_{St} = 323K$ (constante) e $T_{FM} = \{323, 313 \ e \ 303\}K$. O tempo de adsorção (Dip Coating) é o mesmo para todas as amostras $\Delta t = 20 \ min$. Note que a diminuição de T_{FM} em $-10 \ K$ de uma amostra para outra faz com que o momento magnético de saturação do Stent seja progressivamente menor.

Nesse experimento N° 09, a partir dos valores de μ_S da Fig 6-18 é possível concluir que a diminuição de T_{FM} em 10 K de uma amostra para outra, faz com que a saturação do momento magnético do Stent recoberto seja progressivamente menor. Devido a diminuição no valor da temperatura do FM, durante a realização desse experimento, o valor do coeficiente de difusividade mássica translacional decresce de $D_{np}(323 K) = 1,28054 \times 10^{-10} m^2/s$ para $D_{np}(303 K) = 8,24785 \times 10^{-11} m^2/s$. Uma diminuição relativa de 35,6%, vide os valores de $D_{np}(T_{TM})$ na Tab 4-2 calculados para cada temperatura de operação do FM. Em consequência desta variação em $D_{np}(T_{FM})$ e **considerando (à princípio) uma contribuição apenas difusiva** à quantidade de nanopartículas magnéticas adsorvidas. A estimativa de uma **taxa percentual** $(\Delta\%_{(-)})$ de decréscimo do valor de μ_S dos Stents recobertos sob o regime de diminuição da temperatura do FM, deve ser tal que (vide a equação 4.4.11):

$$\Delta \%_{(-)} \sim \left(\sqrt{\frac{\left| D_{np}(303 \, K) - D_{np}(323 \, K) \right|}{D_{np}(323 \, K)}} \right) \times 100$$
$$\Delta \%_{(-)} \sim \left(\sqrt{\frac{\left| 8,24785 \times 10^{-11} \, m^2/s - 1,28054 \times 10^{-10} \, m^2/s \right|}{1,28054 \times 10^{-10} \, m^2/s}} \right) \times 100$$
$$\Delta \%_{(-)} \sim 59,7\%$$

Contudo, o resultado experimental obtido para essa taxa foi uma diminuição apenas de $\Delta \%^{exp}_{(-)} = 36, 1\%$. Com base nas discussões precedentes acerca dos resultados de magnetometria dos experimentos anteriores (experimentos de Nº 01 a 06); é provável que nesse experimento (Nº 08), com o aumento do gradiente de temperatura ocorreu uma contribuição do tipo termodifusiva que favoreceu o transporte termoinduzido das nanopartículas do FM para a superfície do Stent. Contrabalanceando o efeito contrário devido a diminuição da difusividade mássica. Tendo por consequência uma quantidade de material magnético adosrvido maior do que o esperado, se considerada apenas uma contribuição do tipo difusiva para o fluxo de massa durante o recobrimento das amostras.

Já na **comparação entre os resultados dos experimentos Nº 08 e 09** – nesses dois experimentos, respectivamente, os gráficos da Fig 6-19 (A) e 6-19 (B) apresentam os valores do número de nanopartículas adsosrvidas em função da temperatura do Stent e do FM:



Figura 6-19 Comparação entre os resultados do número de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 -Tripolifosfato adsorvidas na superfície dos Stents recobertos no expermento N° 08 (gráfico A) e N° 09 (gráfico B).

É possível perceber claramente, quanto ao número de nanopartículas magnéticas na superfície do Stent recoberto $N(\Delta t, T_{st}, T_{FM})$:

i. No experimento N° 08, o seu crescimento (65,7% a mais) com o aumento do valor de $\vec{\nabla}T_{St/FM}$, por meio da elevação da temperatura só do Stent: de $N(20 \min, 313 K, 313 K) \cong 1,602 \times 10^{14}$ nanopartículas para $N(20 \min, 343 K, 313 K) \cong 2,655 \times 10^{14}$ nanopartículas. No experimento N° 08 o processo de adsorção não foi resultado apenas de um fluxo difusivo das nanopartículas.

Além de uma contribuição termodifusiva é bastante razoável supor a ocorrência, também, de um efeito convectivo. Ainda que a temperatura do FM longe do conjunto fio+Stent aquecidos tenha se mantido constante durante o tempo de adsorção de cada amostra revestida no Dip Coating. Poderia ser imaginado a existência de um volume laminar de FM envolvendo o Stent aquecido a uma temperatura maior que a do restante de FM no reservatório (a Fig 6-20 é um diagrama do desenvolvimento de uma camada-limite sobre o conjunto fio + Stent aquecidos dentro da qual ocorre um processo de convecção natural – vide Seção 4.3).



Figura 6-20 Diagrama do desenvolvimento de uma camada-limite sobre o conjunto fio + Stent aquecidos dentro da qual ocorre um processo de convecção natural.

Dentro dessa região ao aproximarmos da superfície do Stent, a temperatura do FM tenderia rapidamente à temperatura dessa superfície aquecida. Então, nessa região há um rápido crescimento no valor do coeficiente de difusividade mássica $(D_{np} \propto T_{FM})$. Tal que ele aumentaria de $D_{np}(313 K) = 1,03834 \times$ $10^{-10} m^2/s$ para um valor máximo igual a $D_{np}(343 K) = 1,84573 \times$ $10^{-10} m^2/s$. E nessas condições, supondo (à princípio) um fluxo apenas difusivo, então, a taxa percentual de aumento no valor de $N(\Delta t, T_{St}, T_{FM})$ deveria ter sido $\Delta \%_{(+)} \sim 88, 2\%$. Todavia, o resultado experimental é um crescimento bem menor, igual a $\Delta\%^{exp}_{(+)} = 65,7\%$; Sugerindo também uma contribuição convectiva, que devido a formação de microcorrentes de convecção deve atrapalhar diminuindo um pouco a quantidade de nanopartículas magnéticas adsorvidas na superfície do Stent. Esse fenômeno pode ser o responsável pelo decréscimo da quantidade de nanopartículas na superfície da endoprótese. Portanto esta análise não permite, ainda afirmar com certeza acerca da contribuição termodifusiva, mas veremos que este termo é de fato necessário.

No experimento Nº 09, a sua diminuição (36, 1 % a menos) por meio da ii. diminuição da temperatura só FM, mas ainda com a intensidade de $\overline{\nabla}T > 0$: $N(20 \min, 323 K, 323 K) \cong 2,034 \times 10^{14}$ de nanopartículas para $N(20 \min, 323 K, 303 K) \cong 1,300 \times 10^{14}$ nanopartículas. Um resultado da influência da diminuição de $D_{np}(T_{FM})$ com a diminuição da temperatura do FM $(D_{np} \propto T_{FM})$. Neste experimento a taxa percentual de decréscimo no valor de $N(\Delta t, T_{St}, T_{FM})$ dos Stents recobertos, sob esse regime de diminuição da temperatura do FM, teoricamente deveria ser $\Delta \%_{(-)} \sim 59,7\%$. Enquanto que o resultado experimental é uma diminuição bem menor, igual a $\Delta \%^{exp}_{(-)} =$ 36,1%. Note que o termo convectivo, caso exista, deveria na verdade diminuir mais ainda este valor. Portanto, a única contribuição favorável a esta adsorção deve vir de efeito termodifusivo, ou seja, é muito provável que exista o efeito de Soret.
Em resumo, a explicação que damos para esses dois resultados, que diferem dos valores previstos por nosso modelo teórico, reside no fato que em nosso modelo consideramos o fluxo de massa no fluido magnético apenas "do tipo" difusivo. Contudo, estes últimos resultados (experimentos 08 e 09) sugerem fortemente que, também, há uma contribuição "do tipo" efeito de Soret durante o recobrimento. Mais do que isso, muito provavelmente ocorrem, também, pequenas correntes de convecção no FM bem próximo ao Stent aquecido, que devem dificultar a adsorção das nanopartículas à sua superfície. Cabe aqui lembrar que a convecção natural (que acontece em fluidos mistos como é o FM) resulta de um gradiente de concentração de partículas, o que ocorre quando há gradiente de temperatura. É esse gradiente de concentração que pode favorecer o processo convectivo (SASAKI, op. cit.).

O diagrama abaixo (Fig 6-21) sumariza nossa interpretação do aumento no experimento N° 08 e da diminuição no experimento N° 09, no valor de $N(\Delta t, T_{St}, T_{FM})$:



Figura 6-21 Diagrama dos fenômenos físicos que, provavelmente, ocorreram durante o recobrimento dos Stents nus nos experimentos Nº 08 e Nº 09. Os sinais (+) (na frente dos vetores) indicam uma contribuição favorável à adsorção de nanopartículas na superfície dos Stents, enquanto que os sinais (-) indicam exatamente o contrário.

No geral, a partir da análise de VSM dos nove experimentos de Dip Coating realizados, todos os resultados apresentados e discutidos levam às seguintes conclusões:

- Com ou sem gradiente de temperatura, se a temperatura do Stent e do FM aumentam (juntas), então, há um aumento no número de nanopartículas magnéticas biocompatíveis adsorvidas na superfície da endoprótese;
- II. Com ou sem gradiente de temperatura, se o tempo de adsorção aumentar, então, o número de nanopartículas magnéticas adsorvidas aumenta;
- III. Se a temperatura do fluido magnético é mantida constante durante o processo de recobrimento, e apenas a temperatura do Stent aumenta (aumentando o valor de $\vec{\nabla}T$), então, é observado um aumento no número de nanopartículas magnéticas adsosrvidas;
- IV. Finalmente, se a temperatura do Stent é mantida constante, e apenas a temperatura do fluido magnético diminui (ainda aumentando o o valor de $\vec{\nabla}T$), então, é observado um decréscimo no número de nanopartículas magnéticas adsorvidas.

6.2 ANÁLISE DAS IMAGENS DE MEV E DA CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA POR ESPECTROSCOPIA DE RAIOS-X

No capítulo anterior provamos que é possível adsorver nanopartículas magnéticas na superfície de Stents. Entretanto, em nenhum momento, argumentamos acerca de como as mesmas estão distribuídas. Os resultados desta seção objetivam, principalmente, esclarecer questões como: (i) se as nanopartículas estão, ou não, homogeneamente distribuídas; ou ainda (ii) se o filme de nanopartículas é, ou não, muito espesso. Portanto, neste seção iremos focar no imageamento e análise composicional da superfície das endopróteses recobertas por nanoestruturas magnéticas.

Primeiramente, entretanto, é fundamental analisar o Stent sem sem recobrimento. A Fig. 6-22 (a) é uma imagem óptica do Stent mostrando que a dimensão da endoprótese investigada foi de 16 mm. Já as figuras 6-22 (b) e (c) apresentam imagens de MEV da superfície das treliças (arestas) nas multicélulas que constituem o Stent Cronus[®]. Note que a superfície é bem polida e regular quando está limpa, ou seja, sem cobertura alguma.



Figura 6-22(a) Imagem de um Stent Cronus® obtida com um microscópio óptico (ver 3.1); (b) Imagem de
MEV (ddp: 15 kV; magnificação: × 200) da junção (elo) entre duas células desse Stent limpo
(não recoberto com nanopartículas magnéticas); (c) Imagem de MEV (ddp: 15 kV;
magnificação: × 1200) de uma das arestas desse Stent limpo.

Após o recobrimento por Dip Coanting as imagens de MEV revelaram muitas fissuras e, também, crostas espessas nas bordas das arestas dos Stents recobertos (vide imagens de MEV de um dos Stents recobertos na Fig 6-23). O que ficou tão mais evidente quanto mais grossa era a camada de material magnético recobrindo-o, o que aconteceu, principalmente, para os maiores tempos do processo de adsorção das nanopartículas. Esses resultados são uma evidência experimental, que provavelmente o processo de secagem da amostra após sua retirada de dentro do FM compromete muito a integridade da superfície de revestimento (vide subseção 5.1.1):



 $\Delta t = 0, 3 \min$ (tempo de adsorção); $\Delta T_{St/FM} = 20 K$ (gradiente de temperatura)

Figura 6-23 Imagens de MEV (a), (b), (c) e (d) com diferentes magnificações e de diferentes partes do mesmo Stent d CoCr e magnetizado (recoberto com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifofato para um $\Delta t = 21 min$ (tempo de adsorção) e $\Delta T_{St/FM} = 20 K$ (gradiente de temperatura (vide Experimento N° 05, protocolo experimental na Tab 5-2). Vê-se aqui, em detalhe, as fissuras na camada de cobertura adsorvida e , nas imagens (c) e (d), o não recobrimento do "lado de dentro" do Stent (parte que fica em contato com o fio de Cobre).

Depois de feitas as imagens, foi analisada a composição química da camada de cobertura dos Stents recobertos sob um mesmo gradiente de temperatura, igual a $\Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} =$ 20 K e em função do tempo de adsorção (Δt) (amostras selecionadas dentro do procedimento de realização do experimento Nº 05 descrito na Tab 5-2 e cujos resultados de magnetomeria são discutidos na subseção 6.1.2).

Nesta fase do trabalho, de imageamento das estruturas e análise composicional por espectroscopia de Raios-X, a primeira análise experimental quantitativa realizada foi o "*Line Scan*", ou varredura em linha (de uma a outra borda da aresta do Stent). A Fig. 6-24 (A)

corresponde a uma imagem de MEV de uma das arestas do Stent recoberto (amostra: $\Delta t = 9 min$ e $\Delta T_{St/FM} = 20 K$; vide o experimento N° 05 na Tab 5-2). Note as fissuras nas bordas da mesma. As linhas sólidas coloridas correspondem a espectros de EDS, que aparecem de forma mais clara: (i) em três dimensões na Fig. 6-24 (B) que é o mapeamento apenas dos átomos de ²⁶Fe na composição do revestimento adsorvido; (ii) e na Fig. 6-24 (C) que é o espectro de EDS em duas dimensões de todos os elementos identificados na superfície do Stent de CoCr recoberto com as nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato. De fato a partir da Fig. 6-24 (C) conclui-se pela contagem dos elementos identificados que trata-se de um Stent de CoCr como pode ser evidenciado pelo resultado experimental. Por outro lado, no que diz respeito às nanopartículas magnéticas observou-se um gradiente de concentração de ²⁶Fe, elemento de identificação do material magnético adsorvido uma vez que a magnetita é um óxido de ferro (Fe_3O_4). O resultado revela uma maior concentração muitíssimo maior das nanopartículas magnéticas nas crostas formadas nas bordas das arestas do Stent.



 $\Delta t = 9min$ (tempo de adsorção) ; $\Delta t_{St/FM} = 20 K$

Figura 6-24 (A) Line Scan (linhas sólidas) sobreposto à Imagem de MEV (ddp: 20 kV; magnificação: × 1000) de uma das arestas do Stent recoberto (amostra: $\Delta t = 9 \min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$ vide experimento N° 05, protocolo experimental na Tab 5-2); (B) EDS em 3D da varredura em linha no sentido da seta desenhada sobre a imagem, mapeamento apenas dos átomos de ²⁶Fe na composição do revestimento adsorvido pela técnica de Dip Coating; (C) EDS (2D) de todas as espécies químicas identificadas na composição a superfície do Stent de CoCr recoberto com as nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato. Os gráficos tanto em (B) quanto em (C) denotam um gradiente de concentração das nanopartículas magnéticas na camada de cobertura adsorvida à superfície do Stent.

Os resultados de *Line Scan* motivaram a decisão de fazer um mapeamento composicional colorido dessas nanopartículas na superfície do Stent recoberto. Na Fig 6-25 o elemento Ferro (²⁶Fe) foi destacado em vermelho, o Cobalto (²⁷Co) em verde, o Cromo (²⁴Cr) em amarelo e o Fósforo em azul (¹⁵P). O procedimento padrão de análise composicional de todas as amostras foi selecionar duas regiões, uma no "meio" e outra na borda de uma das arestas do Stent recoberto. A localização destas duas regiões dentro desse mapeamento estão indicadas na Fig. 6-27 (a) como: Região I ("meio" da aresta do Stent – área de análise igual a $A_I \cong (25 \,\mu m \times 25 \,\mu m) = 625 \,\mu m^2$) e Região II (borda da aresta do Stent – área de análise igual a $A_{II} \cong (7,5 \,\mu m \times 7,5 \,\mu m) = 56,25 \,\mu m^2$).



 $\Delta t = 0, 3 \min$ (Tempo de adsorção) ; $\Delta t_{St/FM} = 20 K$

Figura 6-25 Mapeamento composicional colorido da superfície do Stent de CoCr recoberto com nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato (amostra: $\Delta t = 0, 3 \min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$). São imagens de uma das arestas do Stent (ddp: 20 kV; magnificação: × 1000). O elemento ferro (Fe K) está sobreposto à imagem origianal de MEV (b) e destacado em vermelho (c); os elementos constituintes do Stent estão destacados em verde (cobalto – Co K) (d) e em amarelo (cromo – Cr K) (e); e o elemento fósforo (P K), advindo da camada de cobertura das nanopartículas (tripolifosfato), está destacado em azul (f). O tempo de coleta de dados para o mapeametno por EDS foi de duas horas. Note ainda as regiões I e II, destacadas em vermelho em (a), correspondentes aos espectros de EDS das Fig 6-26 e 6-27.

Os espectros de EDS (histogramas mostrados nas Fig 6-26 e 6-27) quantificaram as espécies químicas componentes dessas duas regiões. Nas tabelas a seguir, Tab 6-2 (região I) e 6-3 (região II), associadas a cada espectro respectivamente, são informados os percentuais de cada elemento na composição da aresta do Stent recoberto. Obviamente a maior quantidade detectada corresponde a elementos que constituem o Stent (²⁷Co e ²⁴Cr). Entretanto, como será visto mais adiante, o monitoramento percentual do ²⁶Fe será utilizado para investigar a adsorção de nanopartículas magnéticas.



Figura 6-26 Espectro de EDS da Região I $(A_I \cong (25 \ \mu m \times 25 \ \mu m) = 625 \ \mu m^2 -$ "meio" do Stent – quadrado maior destacado em vermelho na Fig 6-27 (a) e Fig 6-30 (d)). Mostra os picos de detecção dos Raios-X característicos emitidos pelos elementos excitados na superfície do Stent de CoCr recoberto com nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato (amostra: $\Delta t = 0, 3 \ min$ e $\Delta T_{St/FM} = 20 \ K$).

Tabela 6-2Percentuais de composição química na superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato (amostra: $\Delta t = 0, 3 \min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$; "meio"
do Stent). Essas quantidades dizem respeito ao espectro de EDS do quadrado maior
destacado em vermelho na Fig 6-27 (a) e Fig 6-30 (d).

<i>"Meio do Stent" - Região I:</i> $\Delta t = 0,3 min$								
Elemento Identificado (camada ionizada)	Peso %	Erro%	Átomo %	Erro%	Fórmula	Composição % Da Superfície		
РК	0.00		0.00	+/- 0.00	Р	0.00		
Cr K	28.38	+/- 0.06	30.97	+/- 0.06	Cr	28.38		
Fe K	1.91	+/- 0.04	1.94	+/- 0.04	Fe	1.91		
Со К	69.71	+/- 0.13	67.10	+/- 0.13	Co	69.71		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_I \cong (25\mu m \times 25\mu m) = 625\mu m^2$								



Figura 6-27 Espectro de EDS da Região II $(A_{II} \cong (7, 5 \ \mu m \times 7, 5 \ \mu m) = 56, 25 \ \mu m^2 - \text{``borda''} do Stent - quadrado menor destacado em vermelho na Fig 6-27 (a) e Fig 6-30 (d)). Mostra os picos de Raios-X característicos emitidos pelos elementos excitados na superfície do Stent de CoCr recoberto com nanopartículas de <math>Fe_3O_4$ - Tripolifosfato (amostra: $\Delta t = 0, 3 \ min \ e \ \Delta T_{St/FM} = 20 \ K$). As linhas verticais nas abcissas 0, 70 $keV(L\alpha_1)$, 0, 72 $keV(L\alpha_2)$, 6, 40 $keV(K\alpha_{1,2})$ e 7, 06 $keV(K\beta)$ são todas as possíveis raias do elemento ²⁶Fe.

Tabela 6-3Percentuais de composição química da superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato (amostra: $\Delta t = 0, 3 \min$ e $\Delta T_{St/FM} = 20 K$;
"borda" do Stent). Essas quantidades dizem respeito ao espectro de EDS do quadrado menor
destacado em vermelho na Fig 6-25 (a) e Fig 6-28 (d).

"Borda do Stent" - Região II: $\Delta t = 0,3 min$								
Elemento Identificado (camada ionizada)	Peso%	Erro%	Átomo%	Erro%	Fórmula	Composição% Da Superfície		
РК	1.01	+/- 0.02	1.83	+/- 0.04	Р	1.01		
Cr K	19.54	+/- 0.12	21.03	+/- 0.13	Cr	19.54		
Fe K	31.65	+/- 0.22	31.73	+/- 0.22	Fe	31.65		
Со К	47.80	+/- 0.30	45.41	+/- 0.28	Co	47.80		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_{II} \cong (7, 5 \ \mu m imes 7, 5 \ \mu m) = 56, 25 \ \mu m^2$								

Excetuando o Line Scan (Fig. 6-24) da amostra cujo tempo de adsorção $\Delta t = 9 min$ e $\Delta T_{St/FM} = 20 K$, todos os resultados apresentados até o momento correspondem a amostra cujo tempo de adsorção é igual a $\Delta t = 0,3 min$ (sob o mesmo gradiente de temperatura): as imagens de MEV (Fig 6-23), o mapeamento composicional (Fig 6-25), os espectros de EDS (Fig 6-26 e 6-27) e respectivas tabelas com os percentuais de composição química (Tab 6-2 e 6-3).

As três amostras 0,3 min, 9 min e 21 min (selecionadas dentro do eperimento N° 05) foram recobertas sob o mesmo gradiente de temperatura ($\Delta T_{St/FM} = 20 K$). Seguem abaixo as imagens de mapeamento composicional (Fig 6-28) que indentifica a localização das nanopartículas de magnetita (contraste do ²⁶Fe em vermelho) na superfície dessas três amostras e o seu controle (Stent de CoCr limpo). E, também, as tabelas com as respectivas contagens do peso percentual dos elementos constituintes da aresta dos Stents recobertos (Tab 6-4 a 6-10).





9 min



(h)

21 min Grey 15475 65535 Fe K 44 172 0 110 Região I Região II 25 µm 25 µm 25 µm **(l)** (j) (m)

- Figura 6-28 Mapeamento composicional colorido da superfície do Stent de CoCr recoberto com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato: o elemento ferro está destacado em vermelho e sobreposto à imagem origianal de MEV de uma das arestas do Stent (ddp: 20 kV; magnificação: × 1000). As três imagens da primeira linha da figura correspondem ao Stent de CoCr limpo (sem nanopartículas na superfície). As figuras Fig 6-30 (d) até a Fig 6-30 (m) correspondem respectivamente às amostras cujos tempos de adsorção são: 0,3 min, 9 min e 21 min. Note ainda as regiões I e II (destacadas em vermelho) nas Fig 6-30 (a), (d), (g) e (j) correspondentes, respectivamente, às tabelas Tab 6-4 até Tab 6-8 com os dados de EDS.
- Tabela 6-4Percentuais de composição química da superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 Tripolifosfato: a área analisada corresponde à Região I na Fig 6-
30 (a). Esses percentuais são praticamente os mesmos para a Região II (também na Fig 6-30
(a)). Essas quantidades dizem respeito ao espectro de EDS dessas duas regiões, cujo tempo de
aquisição dos fótons de Raios-X foi igual a duas horas. Um contagem total de 142.052 eventos
de detecção.

"Meio do Stent" - Região I: Stent Limpo								
Elemento Identificado (camada ionizada)	Peso%	erro %	Átomo %	erro %	Fórmula	Composição % Da Superfície		
РК	0.00		0.00	+/- 0.00	Р	0.00		
Cr K	28.51	+/- 0.06	31.10	+/- 0.06	Cr	28.51		
Fe K	1.84	+/- 0.04	1.87	+/- 0.04	Fe	1.84		
Со К	69.65	+/- 0.14	67.03	+/- 0.13	Co	69.65		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_I \cong (25 \ \mu m imes 25 \ \mu m) = 625 \ \mu m^2$								

Tabela 6-5Percentuais de composição química da superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato: a área analisada corresponde à Região I na Fig 6-
30 (g) (amostra: $\Delta t = 9 min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$; "meio" do Stent). Essas quantidades dizem
respeito ao espectro de EDS dessa região, cujo tempo de aquisição dos fótons de Raios-X foi
igual a duas horas. Um contagem total de 153.246 eventos de detecção.

"Meio" do Stent - Região I: $\Delta t = 9 \min$								
Elemetno Identificado (camada ionizada)	Peso%	Erro%	Átomo%	Erro%	Fómula	Composição% Da Superfície		
РК	0.08	+/- 0.01	0.15	+/- 0.01	Р	0.08		
Cr K	28.00	+/- 0.05	30.52	+/- 0.06	Cr	28.00		
Fe K	3.33	+/- 0.04	3.38	+/- 0.04	Fe	3.33		
Со К	68.59	+/- 0.13	65.95	+/- 0.13	Со	68.59		
Total	100.00		100.00			100.00		
	A_I	\cong (25 $\mu m \times$	$(25 \ \mu m) = 6$	$25 \ \mu m^2$	-	<u>-</u>		

Tabela 6-6Percentuais de composição química da superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato: a área analisada corresponde à Região II na Fig 6-
30 (g) (amostra: $\Delta t = 9 min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$; "borda" do Stent). Essas quantidades dizem
respeito ao espectro de EDS dessa região, cujo tempo de aquisição dos fótons de Raios-X foi
igual a duas horas. Um contagem total de 153.246 eventos de detecção.

"Borda do Stent" - Região II: ∆t = 9 min								
Element Identificado (camada ionizada)	Peso%	Erro%	Átomo%	Erro%	Fórmula	Composição% Da Superfície		
РК	0.55	+/- 1.00	0.99	+/- 1.82	Р	0.55		
Cr K	17.22	+/- 2.64	18.62	+/- 2.85	Cr	17.22		
Fe K	36.72	+/- 5.18	36.96	+/- 5.22	Fe	36.72		
Со К	45.51	+/- 6.83	43.42	+/- 6.51	Co	45.51		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_{II} \cong (7,5 \mu m \times 7,5 \mu m) = 56,25 \mu m^2$								

Tabela 6-7Percentuais de composição química da superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato: a área analisada corresponde à Região I na Fig
 6-30 (j) (amostra: $\Delta t = 21 min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$; "meio" do Stent). Essas quantidades dizem
respeito ao espectro de EDS dessa região, cujo tempo de aquisição dos fótons de Raios-X foi
igual a duas horas. Um contagem total de 161.562 eventos de detecção.

"Meio do Stent" - Região I: $\Delta t = 21 \min$								
Element Identificado (camada ionizada)	Peso%	Erro%	Átomo%	Erro%	Formula	Composição% Da Superfície		
РК	0.00	+/- 0.01	0.00	+/- 0.01	Р	0.00		
Cr K	28.38	+/- 0.05	30.95	+/- 0.06	Cr	28.38		
Fe K	2.78	+/- 0.04	2.82	+/- 0.04	Fe	2.78		
Со К	68.84	+/- 0.13	66.23	+/- 0.13	Co	68.84		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_I \cong (25 \mu m \times 25 \mu m) = 625 \mu m^2$								

Tabela 6-8Percentuais de composição química da superfície do Stent de CoCr recoberto com
nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato: a área analisada corresponde à Região II na Fig 6-
30 (j) (amostra: $\Delta t = 21 min$ e $\Delta T_{St/FM} = 20 K$; "borda" do Stent). Essas quantidades
dizem respeito ao espectro de EDS dessa região, cujo tempo de aquisição dos fótons de Raios-
X foi igual a duas horas. Um contagem total de 161.562 eventos de detecção.

"Borda do Stent" - Região II: $\Delta t = 21 \min$								
Element Identificado (camada ionizada)	Peso%	Erro%	Átomo%	Erro%	Fómula	Composição% Da Superfície		
РК	1.48	+/- 0.99	2.67	+/- 1.78	Р	1.48		
Cr K	17.28	+/- 2.50	18.51	+/- 2.68	Cr	17.28		
Fe K	38.95	+/- 5.06	38.85	+/- 5.05	Fe	38.95		
Со К	42.29	+/- 6.14	39.97	+/- 5.80	Со	42.29		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_{II} \cong (7, 5 \ \mu m imes 7, 5 \ \mu m) = 56, 25 \ \mu m^2$								

É muito importante ressaltar que no caso de nossas amostras, compostas por mais de um elemento; a quantificação de átomos de ²⁶Fe (nanopartículas; $K\alpha_1 = 6,4 \ keV$) é dificultada pela fluorescênia de Raios-X do ²⁷Co ($K\alpha_1 = 6,93 \ keV$). No espectro, o ferro ionizado pela radiação emitida do cobalto ocasiona um aumento no pico Fe $K\alpha$ e uma diminuição do pico Co $K\alpha$, em relação ao esperado para uma amostra contendo estes dois elementos (ver subseção 5.4.2).

Há, também, picos adicionais devido:

- (i) aos objetos na vizinhança dessa amostra (o porta amostra de Almínio e algumas partes da câmara da amostra). Os Raios-X característicos desses objetos aumentam mais os picos de ²⁶Fe e, também, geram picos de ²⁹Cu (excluídos propositalmente do EDS).
- (ii) Picos de escape do detector ESC Si.

Todas essas imprecisões na quantificação de átomos de ²⁶Fe permitem entender porque foi detectado um pequeno percentual de ferro no Stent limpo (vide seu mapeamento na Fig 6-28 (a), (b) e (c) e as porcentagens de composição na Tab. 6-4). Note também que há uma falsa impressão de uma distribuição homogênea de ferro na Fig. 6-28 (c). Entretanto, o leitor mais

atento, notará que a escala de cor vai até o valor 17 no Stent limpo e da ordem de 110 para os Stents recobertos. Portanto, de fato não há nanopartículas magnéticas em sua superfície.

No geral, tanto o Line Scan quanto o mapeamento composicional das amostras $(\Delta T_{st/FM} = T_{st} - T_{FM} = 20 \text{ K e } \Delta t = \{0,3; 9 \text{ e } 21\} \text{ min})$, comparativamente ao controle (Stent Limpo), apresentaram um aumento da concentração de ²⁶Fe com o aumento do tempo de adsorção. Esses resultado correspondem perfeitamente aos resultados obtidos pela técnica de MAV (vide subseção 6.1.2). Mais importante ainda, revelaram um gradiente de concentração das nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato na superfície do Stent recoberto. Tal que, a sua porcentagem na composição desse revestimento é muitíssimo maior nas bordas das arestas dos Stents (Região II) do que no "meio" (Região I). Em média, numa proporção de 1286% a mais.

Para esses três Stents recobertos em tempos diferentes mas sob o mesmo gradiente de temperatura, o peso composicional de nanopartículas nas duas regiões em função do tempo de adsorção ("meio" e "borda"), é representado graficamente na Fig 6-29:



Figura 6-29 Gráfico comparativo (Região I versus Região II) das porcentagens de ferro (²⁶Fe) em função do tempo de adsorção nas superfícies dos Stents de CoCr recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato (amostras preparadas sob um gradiente de temperatura $\Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$). Observa-se que, tanto na Região I quanto na Região II, há um aumento na concentração de nanopartículas diretamente proporcional ao tempo de adsorção.

Note que, nesses gráficos da porcentagem de ferro em função do tempo de adsorção (Fig 6-29) na superfície dos Stents recobertos, a dependência temporal é muito semelhante aquela observada nos resultados de magnetometria. No caso particular da borda (Região II) é muito claro o aumento da quantidade de nanopartículas em função do tempo de adsorção. Já no "meio" do Stent (Região II) este coportamento se mostrou mais sutil. Decidimos, então, investigar de forma mais rigorosa e mais precisa esta dependência da distribuição espacial das nanopartículas com o tempo de adsorção no "meio" da aresta do Stent recoberto, o que levou a uma nova análise de uma região menor que a Região I.

Nesta **terceira análise composicional**, outra região, também no "meio" de uma das arestas do Stent (semelhantemente à Região I do mapeamento), foi analisada com muito maior precisão. Agora, com uma ddp de aceleração do feixe em 5*kV* e uma magnificação de × 5000 ; correspondendo à **uma área retangular 33% menor** que a área da Região I: $A_{III} \cong$ (25,27 $\mu m \times 16,49 \ \mu m$) \cong 416,70 μm^2 (a Fig 6-30 é uma imagem de MEV dessa Região III numa das arestas do Stent recoberto sob o regime de $\Delta t = 21 \ min \ \Delta T_{St/FM} = 20 \ K$).



Figura 6-30 Imagem de MEV (ddp: 5 kV; magnificação: × 5000) de uma região no "meio" de uma das arestas do Stent de CoCr recoberto com nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato (amostra: $\Delta t = 21 \min e \Delta T_{St/FM} = 20 K$). A área total ($A_{III} \cong (25, 27 \mu m \times 16, 49 \mu m) \cong 416, 70 \mu m^2$) da imagem teve sua composição química analisada e o espectro de EDS determinou a concentração de nanopartículas adsorvidas nessa região.

O espectro de EDS e a tabela com os percentuais de composição química para a área total dessa imagem (mostrada na Fig 6-30) são mostrados logo abaixo no histograma da Fig 6-31 e na Tab 6-9. O tempo de aquisição dos fótons de Raios-X característicos foi de duas horas:



Figura 6-31 Espectro de EDS da área total $(A_{III} \cong (25, 27 \ \mu m \times 16, 49 \ \mu m) \cong 416, 70 \ \mu m^2)$ da imagem da Fig 6-30 (região selecionada no "meio" de uma das arestas do Stent). A superfície do Stent de CoCr foi recoberta com nanopartículas de Fe_3O_4 - Tripolifosfato sob o regime de $\Delta t = 21 \ min$ e $\Delta T_{St/FM} = 20 \ K$. As linhas verticais nas abcissas 0, 70 $keV(L\alpha_1)$, 0, 72 $keV(L\alpha_2)$, 6, 40 $keV(K\alpha_{1,2})$ e 7, 06 $keV(K\beta)$ são todas as possíveis raias do elemento Fe_{26} . O tempo de aquisição dos fótons de Raios-X característicos foi de duas horas.

Tabela 6-9Percentual compsicional da área total da imagem da Fig 6-30 e Fig 6-32 (e) (Região III
selecionada no "meio" de uma das arestas do Stent de CoCr recoberto com nanopartículas de
 Fe_3O_4 - Tripolifosfato). Essas quantidades dizem repeito ao espectro de EDS da Fig 6-31 e
Fig 6-32 (e) (à esquerda da imagem de MEV).

"Meio do Stent" – Região III: ∆t = 21 min								
Elemento Identificado (camado ionizada)	Peso%	Erro%	Átomo%	Erro%	Fórmula	Composição% Da Superfície		
РК	0.13	+/- 0.04	0.25	+/- 0.07	Р	0.13		
Cr K	27.83	+/- 0.20	30.31	+/- 0.22	Cr	27.83		
Fe K	4.41	+/- 0.21	4.47	+/- 0.21	Fe	4.41		
Со К	67.63	+/- 0.46	64.98	+/- 0.44	Co	67.63		
Total	100.00		100.00			100.00		
$A_{III} \cong (25,27 \ \mu m \times 16,49 \ \mu m) \cong 416,70 \ \mu m^2$								

Esse terceiro procedimento, de analisar pela técnica de EDS a mesma região no "meio" de uma das arestas do Stent $(A_{III} \cong (25,27 \,\mu m \times 16,49 \,\mu m) \cong 416,70 \,\mu m^2$; ddp: 5 keV e magnificação: × 5000), foi adotado como padrão para cinco amostras preparadas sob o mesmo gradiente de temperatura $\Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$ e com diferentes tempos de adsorção $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 15 \ e \ 21\} min$ (a Fig 6-32 são todas as imagens de MEV das cinco amostras analisadas e seus respectivos espectros de EDS).





Figura 6-32 Imagens de MEV (ddp: 5 kV; magnificação: × 5000) de regiões no "meio" de uma das arestas dos Stents de CoCr recobertos com nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato. As amostras foram preparadas sob o regime de $\Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20$ K onde os tempos de adsorção foram $\Delta t = \{0, 3, 1, 3, 9, 15 \ e \ 21\}$ min (desde 6-34 (a) até (f) respectivamente). A área total ($A_{III} \cong (25, 27 \ \mu m \times 16, 49 \ \mu m) \cong 416, 70 \ \mu m^2$) de cada imagem teve sua composição química analisada e o espectro de EDS (à esquerda de cada imagem) determinou a concentração de nanopartículas adsorvida na região.

Para esses cinco Stents recobertos em diferentes tempos mas sob o mesmo gradiente de temperatura, o peso percentual de nanopartículas nessa outra região menor, também, no "meio" do Stent $(A_{III} \cong (25,27 \,\mu m \times 16,49 \,\mu m) \cong 416,70 \,\mu m^2)$ é representado graficamente em função do tempo de adsorção na Fig 6-33. É importante observar que, foi feita uma tentativa de ajustar os pontos do gráfico pelo mesmo modelo teórico de difusão transiente utilizado na análise dos dados de momento magnético de saturação $(\mu_s(0,t))$ em função, também, do tempo de

adsorção para essas mesmas amostras (ver subseção 6.1.2). Note a excelente concordância entre o modelo teórico e os dados de ²⁶Fe no meio da superfície do Stent recoberto.



Figura 6-33 Gráfico da porcentagem de ferro ²⁶Fe em função do tempo de adsorção para amostras preparadas sob um gradiente de temperatura $\Delta T_{St/FM} = T_{St} - T_{FM} = 20 K$. Esses resultados são referentes aos espectros de EDS da Fig 6-32. Observa-se que o crescimento na proporção de nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato adsorvidas na superfície dos Stents de CoCr é diretamente proporcional ao tempo de adsorção (Δt). Principalmente, esse crescimento é bem ajustdo pelo mesmo modelo de difusão transiente (linha sólida) empregado com sucesso na análise do momento magnético de saturação dessas mesmas amostras (vide subseção 6.1.2).

Dos resultados desta seção apresentados até o momento, observa-se que no "meio" do Stent, mesmo sendo a quantidade de nanopartículas muito menor do que nas bordas (vide os gráficos das porcentagens de ferro para as Regiões I e II na Fig 6-29); ainda assim, a concentração de nanopartículas em função do tempo de adsorção no "meio" (Regiões III) dessa endoprótese recoberta esboça um comportamento bem semelhante ao momento magnético (vide Fig 6-33). O que é bastante razoável uma vez que, quanto mais nanopartículas (superparamagnéticas) adsorvidas à superfície do Stent (uma liga paramagnética), tanto maior é o



valor de μ_s dos Stents recobertos e certamente da porcentagem de átomos de ²⁶Fe na composição dessa superfície revestida.

Figura 6-34 Comparação entre o crescimento do momento magnético médio de saturação $\overline{\mu}_s(\Delta t, \Delta T_{St/FM})$ (primeiro gráfico) e o crescimento da porcentagem de ²⁶Fe (segundo gráfico), ambos em função do tempo de adsorção (Δt). Os dois gráficos dos valores experimentais foram ajustadas pelo mesmo modelo de difusão transiente com momento magnético inicial do Stent maior que zero ($\mu_0 > 0$) (curva em vermelho). As imagens de MEV (à esquerda dos gráficos) mostram as regiões analisadas no "meio" das arestas dos Stents de CoCr recobertos com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato. São amostras bem representativas selecionadas no Experimento Nº 05 (vide o protocolo experimental na Tab 5-2).

Todos os resultados obtidos com as imagens de MEV e os espectros de EDS, corroboram os resultados de VSM anteriormente apresentados e discutidos para as mesmas amostras. E, também, reforçam a validade de uma modelagem teórica do tipo termodifusiva transiente para a adsorção de nanopartículas magnéticas na interface Stent-FM. Na Fig 6-34 (logo acima) isto fica bastante claro quando são comparados os valores do momento magnético

de saturação $\mu_s(\Delta t)$ e do percentual de ferro na composição química do "meio" das superficies de suas arestas, evidenciando que a mesma relação de funcionalidade (diretamente proporcional a $t^{\frac{1}{2}}$) é um bom ajuste para essas duas quantidades. Nessa mesma figura, a comparação das imagens de MEV desses Stents recobertos sob o mesmo gradiente de temperatura mostram uma camada superficial cuja rugosidade e espessura aumentam com o aumento do tempo de adsorção, perdendo cada vez mais o aspecto polido e regular do Stent limpo.

6.3 BREVE DISCUSSÃO SOBRE A QUALIDADE DO REVESTIMENTO CONSEGUIDO POR DUAS DIFERENTES TÉCNICAS: DIP COATING E SPRAY

Neste trabalho utilizou-se a técnica de Dip Coating para o recobrimento de Stents nus. Provavelmente, este é o primeiro estudo a mostrar que (por essa técnica) a concentração de nanopartículas magnéticas adsorvidas não é homogênea na superfície do Stent. A ausência de um recobrimento uniformemente distribuído não é algo desejável na sua aplicação biomédica já que há evidências de efeitos reestenóicos associados à má cobertura da endoprótese (CHAMIÉ; ABIZAID, 2009; WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R., 2011).

Desse modo, em trabalhos futuros que contemplem essa aplicação tecnológica utilizando o recobrimento de BMS's com nanopartículas magnéticas biocompatíveis visando a confecção de um nanoproduto médico adequado para testes clínicos, faz-se necessário desenvolver uma técnica que garanta um revestimento mais homogêneo e sem defeitos.

Em nosso grupo, no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás, recentemente, foi introduzida uma nova metodologia de recobrimento de BMS's por Spray. O imageamento por MEV das novas amostras produzidas revelou que, com essa técnica é possível obter uma camada de cobertura com distribuição muito mais homogênea e com uma quantidade muito maior de nanopartículas magnéticas adsorvidas. As figuras 6-35 e 6-36 apresentam dados comparativos do mapeamento composicional colorido do elemento ²⁶Fe na superfície de Stents recobertos com as mesmas nanopartículas magnéticas (Fe_3O_4 – Tripolifosfato) utilizando duas técnicas, são elas: Dip coating e Spray.

Cabe aqui ressaltar que pela técnica de Spray o Stent Cronus[®], também, foi recoberto na empresa Scitech Produtos Médicos (Goiânia, GO), a fim de termos um parâmetro (além do Dip Coating)para avaliar a qualidade do revestimento aplicado e a eficiência da resposta magnética à campo externo aplicado da endoprótese recoberta em nosso laboratório, no IF – UFG. Então, pela análise procedida até agora com todos os resultados de imageamento por MEV e análise composicional por EDS, os três Stents de CoCr recobertos com as nanopartículas magnéticas são comparados nas figuras 6-35 e 6-36.



Figura 6-35 Mapeamento composicional colorido (o elemento ²⁶Fe está destacado em vermelho) da superfície de Stents nus de CoCr recobertos com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato: na coluna (A) (Dip Coating – 21 min) o revestimento foi adsorvido pela técnica de Dip coating para um tempo de adsorção igual a 21 min e $\Delta T_{St/FM} = 20K$; nas colunas (B) e (C) o revestimento foi aplicado pela técnica de Spray do FM na empresa Scitech Produtos Médicos (Goiânia, GO) e em nosso laboratóio no IF – UFG respectivamente. É fácil perceber pelas imagnes que a homogeneidade do filme aplicado e a quantidade de material magnético adsorvido pela técnica de Spray é bem superior à técnica de Dip Coating.



Figura 6-36 Mapeamento composicional colorido (o elemento ²⁶Fe está destacado em vermelho) da superfície de Stents nus de CoCr recobertos com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato e Line Scan 3D: (i) o revestimento foi adsorvido pela técnida de Dip Coating ($\Delta t = 9min$ (tempo de adsorção) ; $\Delta t_{St/FM} = 20 K$); (ii) e (iii) o revestimento foi aplicado pela técnica de Spray do FM na empresa Scitech Produtos Médicos (Goiânia, GO) e em nosso laboratóio no IF – UFG, respectivamente. Nessas imagens é possível ver, em detalhe, o tipo de estrutura formada nas bordas e no "meio" das arestas do Stent. Ainda numa escala menor ($25 \mu m$) a homogeneidade de ocupação da superfície do Stent pelas nanopartículas magnéticas, pela técnica de Spray, é bem superior à técnica de Dip Coating sem a formação de um recobrimento muito espesso e com crostas nas bordas.

Nota-se claramente uma melhor uniformidade na distribuição de nanopartículas magnéticas por meio da técnica de Spray.

A montagem experimental do Dip Coating foi feita imaginando-se que o recobrimento da malha metálica ocorreria de forma homogênea. Todavia, as imagens de MEV revelaram muitas fissuras e, também, crostas espessas nos bordas das arestas dos Stents recobertos. A alta concentração de nanopartículas nessas bordas está envolvida com o processo de evaporação do FM na superfície da endoprótese depois de retirada de dentro do FM.

Quando uma gota de um colóide é pingada sobre uma superfície sólida (e. g. gota de café sobre a mesa), após a completa evaporação do solvente, observa-se na mancha formada que o resíduo (material particulado) depositado fica quase todo concentrado num perímetro que tem a forma característica da linha de contato da gota com essa superfície, ou seja, o desenho de um anel.

E é sabido da literatura que, para uma pequenina gota secando lentamente sobre uma superfície sólida e cuja linha de contato é circular de raio R, o que se observa experimentalmente é que: (i) devido ao efeito de tensão superficial o seu perfil de altura diminui mantendo a forma de uma calota esférica; (ii) o raio R da gota não encolhe e, portanto, sua linha de contato com a superfície é fixada. A explicação dada para estas duas observações é que o fluxo evaporativo $\vec{J}(\vec{r})$ provoca apenas a redução na altura h(r) do perfil da gota e, para evitar o encolhimento do raio Rdeve haver, também, um fluxo advectivo $\vec{v}(\vec{r})$ de dentro para fora da gota repondo o líquido evaporado nesse perímetro fixado e transportando o soluto para a borda (DEEGAN, R. D. et. al., 1997 e 2000). Assim durante um curto intervalo de tempo Δt , se no processo de evaporação da gota ocorresse apenas o fluxo evaporativo $\vec{J}(\vec{r})$, então, a quantidade de líquido evaporado por unidade de área e por unidade de tempo deixaria vacante um volume correspondente à região hachurada na Fig. 6-37 (a), o que deveria modificar o contorno da interface gota – meio externo como indicado nessa mesma figura (da linha contínua A para a linha tracejada B) diminuindo a altura h(r) da gota e, também, encolhendo o raio R(t) de sua linha de contado com a superfície. Entretanto, o volume da gota é realmente modificado como indicado na região hachurada no diagrama da Fig. 6-37 (b) (da linha contínua A para a linha tracejada B) diminuindo a altura h(r) da gota e mantendo fixado o seu perímetro com a superfície (R constante). Portanto, é o fluxo advectivo $\vec{v}(\vec{r})$ na direção do raio dessa linha de contato da gota com a superfície quem deve compensar esta diferença de volumes, conforme mostrado na Fig. 6-37 (c) juntamente com o fluxo evaporativo $\vec{J}(\vec{r})$ (DEEGAN, R. D. et. al., 1997 e 2000).



Figura 6-37 Durante a evaporação de uma gota de um colóide sobre uma superfície sólida: (a) ocorrendo apenas um fluxo evaporativo uniforme $\vec{J}(r)$ a linha de contato dessa gota com a superfície não é fixada (raio r(t) do perímetro é função do tempo) e, então, um volume equivalente ao hachurado na figura é removido mudando a interface gota-meio externo da superfície A (contorno contínuo) para a superfície B (contorno tracejado); (b) entretanto, quando além do fluxo evaporativo há, também, um fluxo advectivo $\vec{v}(r)$ de dentro para fora (vetores na direção da borda) a linha de contato da gota com a superfície é fixada (raio R do perímetro é constante) e, então, um volume equivalente ao hachurado nessa figura (diferente do anterior) é removido mudando a interface gota-meio externo da superfície A (contorno contínuo) para a superfície B (contorno tracejado); (c) esquema ilustrativo da origem do fluxo advectivo $\vec{v}(r)$ (durante a evaporação de uma gota) que transporta o material particulado disperso para a borda do perímetro de contato dessa gota com uma superfície sólida.

Durante a evaporação da gota formada sobre uma superfície sólida há ocorrência do fenômeno de difusão do soluto dentro de seu volume, contudo, esse não é o principal agente de segregação do material particulado. O principal efeito é a advecção (transporte de massa com movimento global da solução). Gradientes de temperatura também não desempenham um papel essencial. Até quando as gotas são aquecidas localmente, fluxos rotacionais aparecem na solução, mas o padrão anelar de fixação do resíduo na superfície praticamente não é alterado (DEEGAN, R. D. et. al., 1997 e 2000).

No procedimento de revestimento dos Stents de CoCr pela técnica de Dip Coating, depois que o Stent é puxado de dentro do reservatório contendo FM aquecido, são formadas grandes gotas (como um filme fino) de uma borda a outra de suas treliças (largura de suas treliças 76 μ m) e ao longo de seu comprimento. A Fig 6-38 (A) é uma imagem real de MEV de uma parte de uma das treliças do Stent de CoCr limpo e as Fig 6-38 (B) e (C) são representações artísticas dessa grande gota (ou filme) formado sobre essa aresta. Foi representado, também, na Fig 6-38 (C) (vetores na direção das bordas da aresta) o fluxo advectivo $\vec{v}(r)$ que transporta as nanopartículas para as bordas do Stent.



Figura 6-38 Esquema ilustrativo da formação e evaporação de uma grande gota de FM sobre um trecho de uma aresta de um Stent de CoCr depois de puxado de dentro do recipiente contendo FM aquecido no procedimento experimental de Dip Coating para revestimento dessas endopróteses com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato ($d \cong (8 \pm 2) nm$): (A) é uma imagem real de MEV do Stent limpo. (B) e (C) são representações artísticas dessa grande bolha (ou filme) formado sobre essa aresta. Foi representado, também, na Fig (C) (vetores na direção das bordas da aresta) o fluxo advectivo $\vec{v}(r)$ que transporta as nanopartículas para as bordas do Stent. (D) São imagens reais de MEV depois de concluido o revestimento da endoprótese, observa-se a formação de crostas espessas nas bordas das arestas e no mapeamento colorido do elemento $_{26}$ Fe (detalhe em vermelho da Fig X(D)) com uma altíssima concentração dessas nanopartículas comparativamente ao "meio" do Stent recoberto por Dip Coating.

Portanto, depois que o Stent é puxado de dentro do reservatório contendo FM aquecido, durante os 5 min do tempo de secagem dessas endopróteses recobertas, a "grande gota" formada de uma borda a outra de cada aresta em suas treliças evapora e, devido ao efeito de *pinning*, é formado um concentrado contorno de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato nas bordas das arestas do Stent. O que, para nós, justifica a formação de crostas espessas nas bordas das arestas (o que é mostrado na Fig 6-38 (D)) e no mapeamento colorido do elemento ²⁶Fe (detalhe em vermelho da Fig 6-38 (D)) com uma altíssima concentração dessas nanopartículas comparativamente ao "meio" do Stent recoberto por Dip Coating.

Ocorrendo esse fenômeno de fixação ("*pinning*") das nanopartículas nas bordas das arestas isto é capaz de explicar a diferença observada nas imagens de MEV entre os revestimentos conseguidos com o Dip Coating e com o Spray.

Na técnica de Spray é possível regular o jato de FM pulverizando-o sobre a endoprótese em pequeníssimas gotas e, acreditamos, com dimensões bem menores que a largura da aresta do Stent. A Fig 6-39 (A) é uma imagem real do Stent de CoCr limpo e a Fig 6-39 (B) é uma representação artística dessas pequeníssimas gotas formadas sobre a aresta do Stent. É devido a essas muitas pequeníssimas gotas em toda a superfície das treliças do Stent que o mapeamento dessa camada de cobertura depositada revela uma distribuição espacial mais uniforme das nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato. Tal que nas imagens reais de MEV das Figuras 6-39 (C) e (D) e no mapeamento colorido do elemento ²⁶Fe (detalhe em vermelho da Fig 6-39 (C)) do Stent recoberto por Spray é possível perceber na estrutura do revestimento aplicado muitos pequenos anéis (detalhe em vermelho da Fig 6-39 (D)). E a principal diferença entre essa e a estrutura de revestimento conseguida com o Dip Coating é a não formação de crostas espessas nas bordas das arestas.



Figura 6-39 Esquema ilustrativo da formação e evaporação de pequeníssimas gotas de FM sobre um trecho de uma aresta de um Stent de CoCr depois de "pintado" no procedimento experimental de Spray para revestimento dessas endopróteses com nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato ($d \approx (8 \pm 2) nm$): (A) é uma imagem real de MEV do Stent limpo. (B) é uma representação artística dessa pequeníssimas bolhas formadas devido a pulverização do FM sobre essa aresta. (C) e (D) São imagens reais de MEV depois de concluido o revestimento da endoprótese, não há formação de crostas espessas nas bordas da aresta e no mapeamento colorido do elemento $_{26}$ Fe (detalhe em vermelho na figura (C)) com uma distribuição espacial quase uniforme dessas nanopartículas sobre a superfície da aresta. Na figura (D) com uma magnificação dez vezes maior do na imagem da figura (C) é possível notar a formação de muitos anéis com alta concentração de nanopartículas nas boradas (detalhe artísitico em vermelho na figura D).

Entretanto, vale lembrar que não era objetivo desta dissertação melhorar o processo de recobrimento. É por este motivo que não foi avaliado a possibilidade de utilizar outro líquido carreador, usando a mesma técnica, entre outros fatores. Ou se quer investigamos de forma mais profunda a técnica de Spray.

De fato o foco do trabalho foi investigar o processo de vetorização de nanopartículas magnéticas biocompativeis por meio de efeito termoinduzido. Na literatura, este é, provavelmente, o primeiro estudo a suscitar uma nova possibilidade de carreamento e adsorção do agente terapêutico (quando acoplado ao nanocarreador magnético) para superfície do Stent via um controle termoforético.

7 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos nessa dissertação só foram possíveis porque conseguimos desenvolver uma adequada montagem experimental que nos permitiu investigar o efeito de adsorção de nanopartículas magnéticas biocompatíveis na superfície dos Stents nus de CoCr. O equipamento de Dip Coating é completamente automatizado, o que garantiu uma velocidade rigorosamente constante de imersão e retirada do substrato que havia de ser revestido, isto em todos os procedimentos. E todo o hardware e software foram desenvolvidos em nosso próprio laboratório, no Instituto de Física da Universidade Federal de Goiás. Ao Dip Coating foram agregados outros dispositivos que permitiram controlar, também de forma rigorosa, os parâmetros de eficiência da técnica: (i) a introdução de um resistor elétrico (alimentado por uma fonte ajustável de tensão DC) e (ii) de uma ponta termopar, ambos, dentro de um mandril de fixação permitiu o aquecimento e monitoramento da temperatura do Stent com precisão de 0,5 °C; (iii) a acomodação completa do recipiente com o fluido magnético dentro de uma caixa de areia garantiu a estabilidade e uniformidade de sua temperatura, a qual foi monitorada em todos os experimentos com uma precisão de 0,5 °C por um termômetro analógico de coluna de álcool e (iv) a utilização de uma chapa metálica de aquecimento ajustável manteve o fluido magnético continuamente aquecido mesmo para demorados tempos de adsorção.

No geral, da análise dos dados obtidos pela técnica de VSM com os nove experimentos de Dip Coating realizados nesse trabalho de dissertação, todos os resultados apresentados e discutidos levam às seguintes conclusões:

- Com ou sem gradiente de temperatura, se a temperatura do Stent e do FM aumentam (juntas), então, há um aumento no número de nanopartículas magnéticas biocompatíveis adsorvidas na superfície da endoprótese;
- II. Com ou sem gradiente de temperatura, se o tempo de adsorção aumentar, então, o número de nanopartículas magnéticas adsorvidas aumenta;
- III. O aumento do momento magnético do Stent recoberto e, consequentemente, do número de nanopartículas magnéticas $N(t, T_{St}, T_{FM})$ adsorvidas em sua superfície com o aumento do tempo de adsorção. Este fenômeno foi modelado teoricamente, com grande concordância experimental, como um processo de
difusão transiente das nanopartículas na interface Stent-fluido magnético. A partir desta análiese descobrimos que $N(t, T_{St}, T_{FM})$ cresce com $t^{\frac{1}{2}}$, evidenciando uma forte contribuição difusiva.

- IV. Se a temperatura do fluido magnético é mantida constante durante o processo de recobrimento, e apenas a temperatura do Stent aumenta (aumentando o valor de $|\vec{\nabla}T_{St/FM}|$), então, é observado um aumento no número de nanopartículas magnéticas adsosrvidas;
- V. Finalmente, se a temperatura do Stent é mantida constante, e apenas a temperatura do fluido magnético diminui (ainda aumentando o o valor de $|\vec{\nabla}T|$), então, é observado um decréscimo no número de nanopartículas magnéticas adsorvidas.
- VI. Dentre os nove experimentos realizados, dois em particular (experimentos Nº 08 e 09) contribuíram muito no trabalho para uma melhor compreensão dos mecanismos físicos de transporte das nanopartículas do FM para a superfície do Stent aquecido. Seus resultados sugerem fortemente que, além do fluxo difusivo ("do tipo" Lei de Fick), também há uma contribuição "do tipo" Efeito de Soret durante o recobrimento. Mais do que isso, muito provavelmente ocorrem, também, pequenas correntes de convecção no FM bem próximo ao Stent aquecido, responsáveis por arrancar um pouco das nanopartículas de sua superfície.

Após o recobrimento dos Stents com as nanopartículas magnéticas biocompatíveis (Dip Coating) e sua quantificação por VSM, para algumas amostras selecionadas dentro de um dos experimentos realizados (experimento Nº 05), foi feito o imageamento (MEV) das endopróteses recobertas a fim de avaliarmos a microestrutura do revestimento aplicado (forma, espessura, distribuição e integridade). E através dos espectros de EDS dessas amostras, foi quantificada a composição química dos elementos em sua superfície.

As imagens de MEV revelaram muitas fissuras e, também, crostas espessas nas bordas das arestas dos Stents recobertos. O que ficou tão mais evidente quanto mais grossa era a camada de material magnético recobrindo-o, principalmente para os tempos mais longos do processo de adsorção das nanopartículas. A comparação entre imagens de MEV do "meio" das arestas desses Stents – recobertos sob o mesmo gradiente de temperatura, mas para o tempo de adsorção aumentando de uma amostra para outra – mostra uma camada superficial cuja rugosidade e espessura aumentam com o aumento do tempo de adsorção.

O material magnético adsorvido é identificado na camada de cobertura pela localização do elemento ²⁶Fe (uma vez que a nanopartícula de magnetita – Fe_3O_4 – é um óxido de ferro). E o resultado mais importante, obtido com o imageamento por MEV e análise de EDS, foi a descoberta que as nanopartículas não ficam homogeneamente distribuídas sobre a superfície do Stent.

O *Line Scan* (varredura em linha de uma borda a outra da aresta do Stent) e o mapeamento composicional colorido de toda a superfície das arestas mostraram um gradiente de concentração das nanopartículas de Fe_3O_4 – Tripolifosfato. Essas duas análises revelaram uma concentração muito maior delas (²⁶Fe) nas crostas formadas nas bordas, mais do que no "meio" das arestas do Stent. Em média, numa proporção de 1286% a mais.

Todos os resultados obtidos com as imagens de MEV e a quantificação, por EDS, do percentual de ferro no revestimento aplicado, corroboram os resultados de magnetometria. Isto ficou bastante claro quando foram comparados os valores do momento magnético de saturação $\mu_s(\Delta t)$ e do percentual de ferro na composição química do "meio" das arestas. Evidenciando uma só relação de funcionalidade temporal para essas duas quantidades, diretamente proporcional a $t^{\frac{1}{2}}$.

Adicionalmente, analisamos e comparamos Stents recobertos pela técnica de Spray e aqueles obtidos via Dip Coating. As imagens de MEV e mapeamento composicional revelaram que as nanopartículas magnéticas biocompativeis ficam bem mais homogeneamente distribuídas quando o recobrimento é feito pela ténica de Spray, sugerindo que esta técnica possa ser mais interessante para o desenvolvimento de um nanoproduto médico voltado a testes clínicos.

Por fim, como perspectivas de aprimoramento da eficiência dessa técnica, para trabalhos futuros que contemplem sua aplicação tecnológica visando a confecção de um Stent recoberto com nanopartículas magnéticas biocompatíveis, adequado para testes clínicos faz-se necessário:

- Avaliar a possibilidade de utilizar outro líquido carreador (bem mais volátil) a fim de que sua completa evaporação (depois de puxado o Stent de dentro do FM) seja muito mais rápida (da ordem de poucos segundos) e sem a necessidade do alto aquecimento da endoprótese. Sendo experimentalmente viável, isto poderia diminuir muito as fissuras que comprometem a intergridade da camada de cobertura;
- Avaliar a influência de diferentes velocidades de imersão e retirada do Stent aquecido no FM, na espessura e intergridade do revestimento aplicado. Em nosso equipamento não há, ainda, a possibilidade de alteração dessas velocidades;
- iii. Reproduzir todo o protocolo experimentos com um fluido magnético de nanopartículas termofóbicas em substituição às termofílicas utilizadas. Com base nos resultados desta dissertação, essa medida poderia conduzir, no geral, a quantidades menores de material magnético recobrindo a superfície dos Stents. Provando, definitivamente, uma contribuição termodifusiva no transporte e adsorção dos nanocarreadores;
- iv. Avaliar, também, a influência de nanopartículas com diâmetros maiores o suficiente para estarem num regime bloqueado e, portanto, apresentarem uma magnetização remanente. Depois de recoberto com essas nanopartículas o Stent, na ausência de campo externo, estaria magnetizado sendo um implante com grande potencial para o transporte magnetoforético de nanocarreadores magnéticos contendo fármaco anti-proliferativo;
- v. Substituir a caixa de areia na configuração atual da montagem do experimento de Dip Coating por um banho histológico (popularmente conhecido como "banho maria"), um equipamento que permitirá mergulhar o recipiente contendo o FM em água. Um banho térmico com temperatura rigorosamente controlada com imprecisão máxima de ± 1 °C.
- vi. Agregar à configuração atual da montagem do experimento de Dip Coating um dispositivo que permita criar um campo magnético uniforme externo ao recipiente que contem o FM. É sabido da literatura (BLUMS, 1979, 1995,1998) que (a) se B || VT_{FM}, então, há um fluxo de nanopartículas na direção do

aumento de temperatura no ferrocoloide e (b) se $\vec{B} \perp \vec{\nabla} T_{FM}$, então, há um fluxo de nanopartículas na direção da diminuição de temperatura no ferrocoloide. Este fenômeno é, portanto, um controle magnetotermodifusivo do fluxo de massa no sistema, que leva à possibilidade de inversão do sinal do coeficiente de Soret das nanopartículas magnéticas no fluido permitindo alterar o seu comportamento de termofílico para termofóbico, e vice-versa.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C. M. R.; SOUZA, J. A. M. Estado da arte em stents de aorta. Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo, São Paulo, v. 15, n. 5, p. 362-368, set./out. 2005.

ALVES, S.; BOURDON, A.; FIGUEIREDO, A. M. Investigation of the Soret coefficient in magnetic fluids using the Z-scan technique. **JMMM**, v. 289, p. 285-288, 2005.

ALVES, S. ; BOURDON, A. ; NETO, A. M. FIGUEIREDO. Generalization of the thermal lens model formalism to account for thermodiffusion in a single-beam Z-scan experiment: determination of the Soret coefficient. J. Opt. Soc. Am. B, v. 20, n. 4, p. 713-718, 2003a.

ALVES, S. ; DEMOUCHY, G. ; BEE, A. ; TALBOT, D. ; BOURDON, A. ; FIGUEIREDO NETO, A. M.. Investigation of the sign of the Soret coefficient in different ionic and surfacted magnetic colloids using forced Rayleigh scattering and single-beam Z-scan techniques. **Philosophical Magazine**, v. 83, n. 17-18, p. 2059-2066, 2003b.

AVILÉS, O. M. et al. Isolated swine heart ventricle perfusion model for implant assistedmagnetic drug targeting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 361 p. 202–208, 2008.

BEAN, C. P.; LIVINGSTON, J. M. Journal of Applied Physics, v.30, p. 120, 1959.

BLUMS, E. et al. Soret coefficient of nanoparticles in ferrofluids in the presence of a magnetic field. **Phys. Fluids**, v. 10, n. 9, p. 2155-2163, set. 1998.

BOTTON, G. Analytical Electron Microscopy. In: HAWKES, P.W. e SPENCE, J.C.H. (Org.). Science of Microscopy. New York: Springer Science+Business Media LCC, v. 01, 2007. cap. 4.

BUTKOV, E. The Diffusion Equation. In: _____. **Mathematical Physics**. Estados Unidos da América: Addson-Wesley Publishing Company, Inc. Massachusetts, 1968. cap. 8.4.

CAMPOS, C. A. H. M. et al. Resultados clínicos iniciais do primeiro stent de cromo-cobalto concebido no brasil. **Rev. Bras. Cardiol. Invas.** Brasil, v. 17(3), p. 314-319, 2009.

CARRIÃO, M. S. Síntese e caracterização. In: _____. Efeito magnetoforético aplicado à separação de nanopartículas magnéticas biocompatíveis. Goiânia: Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Física, 2011.

CARSLAW, H. S.; JAEGER, J. C. Linear Flow of Heat in The Solid Bounded by Two Parallel Planes. In: _____. Conduction of Heat in Solids. 2 ed. Estados Unidos da América: Oxford University Press, 1959. cap. 2.

_____. The Laplace Transformation: Problems in Linear Flow. In: _____. Conduction of Heat in Solids. 2 ed. Estados Unidos da América: Oxford University Press, 1959. cap. 12.

CHAMIÉ, D.; ABIZAID, A. Stent Cronus: chegou o momento de adotarmos um stent nacional? **Rev. Bras. Cardiol. Invas.** Brasil, v. 17(3), p. 300-304, 2009.

CHEN, H. et al. Analysis of magnetic drug carrier particle capture by a magnetizable intravascular stent: 1. Parametric study with single wire correlation. **JMMM**, v. 284, p.181-194, 2004.

CHORNY, M et al. Targeting stents with local delivery of paclitaxelloaded magnetic nanoparticles using uniform fields. **PNAS**, v. 107, n. 18, p. 8346-8351, 4 mai. 2010.

CRANK, J. Methods of solution when the diffusion coefficient is constant. In: _____. The Mathematics of Diffusion. 2 ed. Estados Unidos da América: Oxford University Press, 1975. cap. 2.

CULLITY, B. D.; GRAHAM, C. D. Superparamagnetism in fine particles. In: _____. Introduction to Magnetic Materials. 2 ed. Estados Unidos da América: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2009. cap. 11.6.

DEDAVID, B. A., GOMES, C. I., MACHADO, G. Microanálise de Raios-X. In: _____. Microscopia eletrônica de varredura: Aplicações e preparação de amostras – Materiais Poliméricos, metálicos e semicondutores. Edição do CEMM - Centro de Microscopia e Microanálises do IDÉIAPUCRS - Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento. Porto alegre: EDIPUCRS, 2007. Cap. 1.6.

DEEGAN, D. R., BAKAJIN O., DUPONT T. F., HUBER G., NAGEL S. R., WITTEN T. A. Capillary flow as the cause of ring stains from dried liquid drops. **Nature**, v. 389, p. 827 - 829, 1997.

DEEGAN, D. R., BAKAJIN O., DUPONT T. F., HUBER G., NAGEL S. R., WITTEN T. A. Contact line deposits in an evaporating drop. **Physical Review E**, v. 62, N° 1, p. 756 - 765, 2000.

EGERTON, R. F. The Scanning Electron Microscope. In: _____. Physical Principles of Electron Microscopy: An Introduction to TEM, SEM, and AEM. New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2005. cap.5.

_____. Analytical Electron Microscopy. In: _____. Physical Principles of Electron Microscopy: An Introduction to TEM, SEM, and AEM. New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2005. cap. 6.

EISBERG, R.; RESNICK, R. De Broglie's Postulate – Wavelike Properties of Particles. In: ______. Quantum Physics of Atoms, Molecules, Solids, Nuclei and Particles. 2 ed. Estados Unidos da América: John Wiley & Sons Inc., New York, 1985. cap. 3.

ENCYCLOPÆDIA BRITANNICA, INC. Atherosclerosis. Disponível em: http://www.britannica.com/EBchecked/topic/40908/atherosclerosis Acesso em: 29/06/11 15:31.

GIJBELS, R.; OLESHKO, V. Scanning Microanalysis. In: Amelinckx, S. et al (Org.). Electron Microscopy: Principles and Fundamentals. Federal Republic of Germany: VCH Verlagsgescllschaft mbH, Weinheim, 1997. cap. 2.5.

GOLDSTEIN, J. I. et al. Special Topics in Scannig electro Microscopy. In: _____. Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis. 3 ed. New York: Kluwer academic/ Plenum Publishers, 2003. cap. 5.

_____. Generation of X-Rays in the SEM Specimen. In: _____. Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis. 3 ed. New York: Kluwer academic/ Plenum Publishers, 2003. cap. 6.

GUIMARÃES, A. P. Introdução ao Nanomagnetismo. Rio de Janeiro: CBPF, 2006.

HUANG, F.; CHAKRABORTY, P.; CLURDSTROM, C. Isotop fractionation in silicate melts by thermal diffusion. **Nature**, v. 464, p. 396, 2010.

HUANG, K. Some Applications of Thermodynamics. In: _____. **Statistical Mechanics**. 2 ed. Estados Unidos da América: John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 1987. cap. 2.

INCROPERA, F. P. et al. Condução Transiente. In: _____. Fundamentos de Transferência de Calor e de Massa. Tradução e Revisão técnica de Eduardo Mach Queiroz e Fernando Luiz Pellegrini Pessoa. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008. cap. 5.

_____. Transferência de Massa por Difusão. In: _____. **Fundamentos de Transferência de Calor e de Massa**. Tradução e Revisão técnica de Eduardo Mach Queiroz e Fernando Luiz Pellegrini Pessoa. 6 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2008. cap. 14.

JOY, D.C. Scanning Reflection Electron Microscopy. In: Amelinckx, S. et al (Org.). Electron Microscopy: Principles and Fundamentals. Federal Republic of Germany: VCH Verlagsgescllschaft mbH, Weinheim, 1997. cap. 2.1.

KANG, Y. et al. Synthesis and characterization of nanometer-size Fe_3O_4 and $\gamma - Fe_2O_3$ particles. Chemical Materials, v. 8, p. 2209–2211, 1996.

KEMPE, H.; KEMPE, M. The use of magnetite nanoparticles for implant-assisted magnetic drug targeting in thrombolytic therapy. **Biomaterials**, v. 31, p. 9499-9510, 2010.

LEMOS, P. et al. Stents farmacológicos – o estado atual. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo**, São Paulo, v. 15, n. 5, p. 434-447, set./out. 2005.

LEGLET, J. et al. Thermodiffusion in magnetic colloids evidenced and studied by forced Rayleigh scattering experiments. **Physical Review E**, v. 65, n. 031408, p. 1-14, 2002.

MALISKA, A. M. Microscopia Eletrônica de Varredura e Microanálise. Santa Catarina: Deparat. de Eng. Mecânica – UFSC, LABMAT e LCMAI, 200-?

MANGUAL, J. O. et al. Biodegradable nanocomposite magnetite stent for implant-assisted magnetic drugtargeting. **JMMM**, v. 322, p. 3094-3100, 2010.

MANGUAL, J. O., AVILE' S, M. O., EBNER, A. D., RITTER*, J. A.. In vitro study of magnetic nanoparticles as the implant for implant assisted Magnetic drug targeting. **JMMM**, v. 323, p. 1903-1908, 2011.

O'BRIEN, B.; CARROLL, W. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: A review. **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 945–958, 2009.

POLYAK, B. et al. High field gradient targeting of magnetic nanoparticle-loaded endothelial cells to the surfaces of steel stents. **PNAS**, v. 105, n. 2, p. 698-703, 15 jan. 2008.

RESNICK, R. Dinâmica Relativística. In: _____. Introdução à Relatividade Especial. Tradução e Revisão técnica de Shiego Watanabe. São Paulo: Editora Polígono S.A., 1971. cap. 3.

RIBEIRO, E. E. et al. Reestenose pós-implante de stent coronário não-farmacológico. **Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo,** São Paulo, v. 15, n. 5, p. 448-458, set./out. 2005.

ROSENGART, A. J. et al. Magnetizable implants and functionalized magnetic carriers: Anovel approach for noninvasive yet targeted drug delivery. **JMMM**, v. 293, p. 633-638, 2005.

ROSENSWEIG, R. E. Ferrohydrodynamics. Dover ed. Mineola, NY: Dover Publications, NY, 1997.

SAMPAIO, L. C. et al. Técnicas de Magnetometria. Rev. Bras. Ens. Fís., Brasil, v. 22, n. 3, p. 406-410, set. 2000.

SASAKI, N. M. S. A. Análise e discussão dos resultados. In:_____. Equações de Lorenz-Cross na Ferrohidrodinâmica. Goiânia: Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Física, 2008.

WEINTRUB, W. S.; MEYERS, G. R. Eficácia Clínica e Custo-eficácia de Stents Eluidores de Fármacos. **Theheart.org**, Estados Unidos da América. Disponível em: < http://www.theheart.org/article/1181097.do>. Acesso em: 21 mar. 2011.