

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Escola de Engenharia
Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais

PAULO MARIOT

**FERRO PURO MOLDADO POR INJEÇÃO PARA APLICAÇÃO EM STENTS
BIODEGRADÁVEIS.**

Porto Alegre

2016

PAULO MARIOT

**FERRO PURO MOLDADO POR INJEÇÃO PARA APLICAÇÃO EM STENTS
BIODEGRADÁVEIS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais – PPGE3M, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor em Engenharia.

Orientador: Prof. Dr.-Ing. Lirio Schaeffer.

Porto Alegre

2016

Esta tese foi julgada adequada para obtenção do título de Doutor em Engenharia, área de concentração em Processos de Fabricação e aprovada em sua forma final, pelo orientador e pela comissão examinadora.

Orientador: Prof. Dr. -Ing. Lirio Schaeffer

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. -Ing. Aloísio Nelmo Klein
(PGMAT/UFSC-SC)

Dra. Eng. Kétner Bendo Demétrio
(PPGE3M/UFRGS-RS)

Prof. Dr. Eng. José Carlos Krause de Verney
(PPGEAM, ULBRA-RS)

PORTO ALEGRE

2016

DEDICATÓRIA

À minha esposa Keiti e
aos meus queridos pais,

AGRADECIMENTOS

Presto minha agradecida homenagem às pessoas que contribuíram de formas diversas para a realização deste trabalho:

Ao professor Dr. -Ing. Lirio Schaeffer, pela orientação e compreensão durante todo o período da realização deste.

Ao professor Jie Zhou, por todo o apoio e orientação durante o período de trabalho na Universidade Tecnológica de Delft e ao longo dos últimos anos.

Aos todos os colegas do LdTM: André, Vinicius, Alex Sandro, Peterson, Paulo Ricardo, Ágatha, Halston, Franciele, Felipe, Monir, Estela, Fernanda, Alex e a todos os outros que com conhecimento, amizade e companheirismo contribuíram muito para este trabalho.

Aos pesquisadores da Universidade Tecnológica de Delft: Sander, Zhiguang, Sina e Budi, pelo apoio e hospitalidade no período de trabalho no exterior.

À amiga Keila, pelas produtivas conversas e apoio.

Aos meus pais, Davi e Terezinha por todos os ensinamentos, pelo exemplo de vida e pelo carinho incondicional.

À minha amada esposa Keiti, cujo companheirismo e apoio foram imensuráveis em todos os momentos da realização deste.

Ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais – PPG3M, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pela formação de excelência.

À CAPES- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, pelo financiamento da pesquisa.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	17
1.1	Justificativas da Pesquisa	19
1.2	Objetivos do Trabalho.....	21
1.2.1	Objetivo Geral	21
1.2.2	Objetivos Específicos	21
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	22
2.1	Histórico das Aplicações de Stents.....	22
2.2	Moldagem De Pós Por Injeção – MPI.....	24
2.2.1	Características do Pó Metálico	25
2.2.2	Mistura de Injeção	28
2.2.3	A Extração do Sistema Ligante	34
2.2.4	Sinterização	34
2.3	Biomateriais.....	37
2.3.1	Biomateriais e Suas Definições	38
2.3.2	Angioplastia.....	40
2.3.3	Tipos de órteses Endovasculares (Stents).....	41
2.3.4	Stents Liberadores de Fármacos	44
2.3.5	Stents Biodegradáveis	44
2.3.6	Materiais Biodegradáveis Aplicados em Stents	46
2.3.7	Aplicação do Processo MPI em Materiais Biodegradáveis.....	57
2.3.8	Efeito da Porosidade	59
2.3.9	Efeito da Morfologia dos Poros.....	60
2.3.10	Propriedades Mecânicas	61
2.3.11	Método Atual de Fabricação de Stents.....	62
3	MATERIAIS E MÉTODOS	65
3.1	Caracterização do Pó Metálico	65
3.2	Preparação da Mistura de Injeção.....	65
3.3	Caracterização da Mistura de Injeção.....	66
3.3.1	Determinação do Volume Metálico Crítico	66
3.3.2	DSC /TGA (Calorimetria Exploratória Diferencial)	67
3.3.3	Ensaio Reológico.....	67
3.3.4	Determinação da Composição Ideal da Mistura de Injeção	68
3.3.5	Teste de Preenchimento do Molde.	69
3.4	Moldagem e Remoção do Sistema Ligante	70
3.5	Propriedades Físicas e Mecânicas	71
3.5.1	Porosidade	71
3.5.2	Microestrutura	71
3.5.3	Rugosidade Superficial.....	72
3.5.4	Energia Livre de Superfície.....	72
3.5.5	Propriedades Mecânicas	72
3.5.6	Teste de Imersão.....	73
3.5.7	Testes de Biocompatibilidade.....	74
3.5.8	Testes Estatísticos.....	75

4	RESULTADOS.....	76
4.1	Caracterização do Pó de Ferro Puro	76
4.1.1	Morfologia do Pó de Ferro	76
4.1.2	Distribuição Granulométrica	77
4.2	Caracterização das Misturas de Injeção.....	77
4.2.1	Análise Térmica.....	77
4.2.2	Propriedades Reológicas.....	78
4.2.3	Ensaio de Preenchimento do Molde.	79
4.2.4	Volume Metálico Crítico	80
4.3	Moldagem por Injeção dos Corpos de Prova.....	81
4.4	Análise Fractográfica.....	82
4.5	Sinterização	83
4.6	Caracterização do Ferro Puro Sinterizado	84
4.6.1	Microestrutura	84
4.6.2	Propriedades Mecânicas	89
4.6.3	Rugosidade Superficial.....	91
4.6.4	Energia de Superfície.....	91
4.6.5	Degradação <i>In Vitro</i>	92
4.6.6	Mecanismos de Corrosão	94
4.6.7	Caracterização da Biocompatibilidade	95
5	DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	98
5.1	Caracterização das Misturas de Injeção.....	98
5.1.1	Validação do Sistema de Mistura Manual.....	98
5.1.2	Propriedades Reológicas.....	98
5.2	Densificação das Amostras no Estado Sinterizado.....	100
5.3	Microestrutura	100
5.3.1	Efeito da Temperatura de Sinterização.....	101
5.3.2	Tamanho de Grão	101
5.4	Propriedades Mecânicas	102
5.5	Rugosidade Superficial.....	104
5.6	Energia de Superfície.....	104
5.7	Degradação <i>In Vitro</i>	105
5.8	Mecanismos de Corrosão.....	106
5.9	Caracterização da Biocompatibilidade	107
5.9.1	Hemocompatibilidade.....	107
5.9.2	Citotoxicidade do Ferro Puro Fabricado por MPI.....	108
6	SÍNTESE DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES	110
7	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	112
8	REFERÊNCIAS	113

RESUMO

Na presente pesquisa, produziu-se amostras de ferro puro poroso como biomaterial degradável visando a aplicação em stents, pelo processo de moldagem por injeção de pós metálicos (MPI). Os efeitos da fração volumétrica de ferro puro na mistura de injeção e da temperatura de sinterização na porosidade, microestrutura, propriedades mecânicas, propriedades de superfície, de degradação *in vitro* e de biocompatibilidade, foram investigados. Os resultados obtidos foram comparados com o ferro puro fabricado por fusão e com o aço inoxidável AISI 316-L. Encontrou-se que o grau de porosidade remanescente nas amostras sinterizadas foi o principal fator influenciando as propriedades mecânicas e de superfície, influenciando indiretamente os demais resultados. O ferro puro produzido por MPI exibiu valores de limite de escoamento entre 59 e 114 MPa e limite de resistência máximo de 210 MPa, com alongamento entre 10 e 50 %. A alta ductilidade é uma propriedade especialmente requerida em materiais para potencial aplicação em stents. Suas taxas de degradação em solução de Hank foram superiores às do ferro puro fabricado por fusão. O material fabricado com mistura de injeção contendo fração de ferro de 66 % (acima da fração crítica) mostrou o maior alongamento e boa taxa de degradação, um resultado interessante, pois segundo a literatura, valores acima da fração volumétrica crítica não são amplamente explorados. Os testes de biocompatibilidade mostraram excelente hemocompatibilidade do ferro puro fabricado por MPI com as células do sangue. Todas as condições testadas mostraram um nível de citotoxicidade abaixo do recomendado pela norma vigente, mas este dependendo da concentração de íons de ferro empregada e do grau de porosidade. Entre todas as condições de ensaio investigadas, as amostras contendo fração volumétrica de ferro de 62 % inicialmente na mistura de injeção e sinterizadas a 1120 °C, apresentaram a melhor combinação de propriedades para aplicação em stents. Concluiu-se que a MPI é um método tecnicamente viável como rota de produção de tubos de parede fina precursores para fabricação de stents biodegradáveis.

Palavras-Chave: Ferro puro; Moldagem de pós por injeção; Degradação *In Vitro*; Corrosão.

ABSTRACT

In the present research, an attempt was made to produce porous pure iron, as a metallic degradable biomaterial potentially for stent application, via the MIM route. The effects of iron powder loading and sintering temperature on the porosity, microstructure, mechanical properties, surface properties and *in vitro* degradation behavior of MIM iron were investigated. The results obtained were compared to those of cast iron. It was found that the amount of porosity remained in the as-sintered specimens had a major effect on their surface and mechanical properties. The MIM pure iron showed yield strength values between 59 and 114 MPa and maximum tensile strength of 210 MPa, with elongation values between 10 and 50 %. A high ductility is a specially required property of stent materials. Its degradation rates in Hank's solution were superior to the degradation rate of cast iron. The material made from the feedstock containing 66 % of iron powder, above the critical powder loading, showed the highest elongation and a good *in vitro* degradation rate. This result is interesting, once according to the literature, powder loadings above the critical value are not well explored. The biocompatibility tests showed excellent hemocompatibility of MIM pure iron with blood cells. All conditions tested showed toxicity level below the values determined by current standards, but depending of Fe ions concentration and porosity level. Between all the conditions tested in the present investigation, the 62 % powder loading sample, sintered at 1120 °C, showed the best combination of properties for stent application. In conclusion, MIM is a promising method to be developed as a new route to produce thin-wall tubes for biodegradable stents.

Keywords: Iron; Biodegradable material; Metal injection molding; *In vitro* degradation; Corrosion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ilustração do roteiro da moldagem de pós por injeção.	25
Figura 2: Detalhes dimensionais de peças sinterizadas obtidas pelo processo de moldagem de pós por injeção (MPI).	25
Figura 3: Efeito do tamanho médio de partícula de pó metálico na integridade dimensional de amostras “verde” (após a etapa de injeção) e sinterizadas.	27
Figura 4: Distribuição de tamanho de partícula típica para maior densificação.	28
Figura 5: Relação pó/ligante: (a) Excesso de pó, (b) teor crítico e (c) excesso de ligante.	30
Figura 6: Influência do volume de partículas metálicas no torque da mistura. Liga 316-L de tamanho de partícula (d ₅₀) igual a 3,4 µm.	31
Figura 7: Comportamento da viscosidade de materiais em função da taxa de cisalhamento normalmente encontrada em processos convencionais.	32
Figura 8: Variação do toque com o tempo de mistura (a) e Influência da taxa de cisalhamento na viscosidade aparente (b) de uma mistura a partir de pó metálico de aço inoxidável 316-L.	33
Figura 9: Representação esquemática dos mecanismos de Difusão. CG: Difusão em contorno de grão, DV: difusão volumétrica, DS: difusão superficial.	35
Figura 10: Efeito da temperatura de sinterização na estrutura de poros da liga Fe-Ni, a) 950 °C, b) 1100 °C, c) 1200 °C e d) 1230 °C.	36
Figura 11: Vaso com formação estenótica.	38
Figura 12: Sequência da técnica de angioplastia.	41
Figura 13: Efeito de diferentes cobrimentos da superfície no ângulo de contato e número de células aderidas na superfície de amostra da liga Ni-Ti.	46
Figura 14: Stent biodegradável da liga de magnésio.	47
Figura 15: Curva tensão x deformação do magnésio <i>in vivo</i>	48
Figura 16: Macromorfologias da liga de magnésio WE (a, b e c) da liga ZK 60 (d e e) e da liga ZK 30 (f, g e h).	49
Figura 17: Degradação em meio corpóreo simulado (SBF). a- amostra ensaiada por 33 dias e b- amostra de referência.	52
Figura 18: Degradação do ferro puro em meio corpóreo simulado (SBF).	52
Figura 19: Perda de massa em função do tempo de imersão em fluido corpóreo simulado (SBF).	53
Figura 20: Degradação do tubo de ferro puro.	54

Figura 21: Citotoxicidade para células fibroblastos	56
Figura 22: (a) Microestrutura porosa do magnésio obtido pelo processo MPI e (b) em maior aumento.	57
Figura 23: Microestrutura (a) e propriedades mecânicas (b) do ferro puro moldado por injeção.....	59
Figura 24: Efeito da porosidade no módulo de elasticidade.....	59
Figura 25: Diferentes morfologias de poros em aços sinterizados: (a) poros angulares (b) poros esféricos Fonte: Deng et. al, 2008.	60
Figura 26: Sequência da fabricação de um stent metálico.....	62
Figura 27: Tubo da liga Fe-Mn cortado a laser.	63
Figura 28: Representação esquemática do sistema montado.....	66
Figura 29: Esquema dimensional do corpo de prova para.....	69
Figura 30: Temperatura em função do tempo para a sinterização do ferro puro.....	71
Figura 31: Morfologia do pó de ferro utilizado (MEV).	76
Figura 32: Distribuição do tamanho de partículas de Fe puro.....	77
Figura 33: Curva calorimétrica das misturas estudadas.	78
Figura 34: Influência da taxa de cisalhamento, (1/s) na viscosidade aparente (Pa.s) das composições das misturas injetáveis estudadas. A temperatura de ensaio foi de 160 °C.....	79
Figura 35: Corpos de prova moldados para.....	80
Figura 36: Torque de mistura em função do tempo para frações volumétricas de ferro puro iguais a 60, 61, 62 e 63 %.	81
Figura 37: Corpos de prova no estado “verde”,	82
Figura 38: Superfície de fratura de um corpo de prova injetado sob pressão de 60 MPa (MEV)	82
Figura 39: Corpos de prova no estado “verde” e sinterizado, mostrando o a contração volumétrica causada pela sinterização.....	83
Figura 40: Densificação e retração volumétrica em função da fração volumétrica de pó de ferro puro.	84
Figura 41: Ferro puro sinterizado contendo fração volumétrica (inicialmente na mistura de injeção) de (a) 54, (b) 58, (c) 62, (d) 66 %, sinterizado a 1080°C e (e) ferro puro fabricado por fusão.	86
Figura 42: Ferro puro sinterizado contendo fração volumétrica (inicialmente na mistura de injeção) de 54 % e sinterizadas a (a) 1040, (b) 1080 e (c) 1120 °C.	87

Figura 43: Microestrutura das amostras sinterizadas a 1080°C e com fração volumétrica de pó de ferro puro entre 54 e 66 % (a-d) e ferro puro fabricado por fusão (e).....	88
Figura 44: Curvas tensão x deformação das amostras (a) com diferentes frações volumétricas de pó metálico e sinterizadas a 1120 °C e (b) com fração de 66 % e sinterizadas em diferentes temperaturas.....	90
Figura 45: Valores de rugosidade (Ra) das amostras contendo inicialmente 54, 58, 62 e 66 % de fração volumétrica de pó de ferro na mistura de injeção e sinterizadas em diferentes temperaturas.....	91
Figura 46: Efeito da fração volumétrica de pó metálico e da temperatura de sinterização no (a) ângulo de contato e (b) energia livre de superfície.....	92
Figura 47: Perda de massa entre 0 e 20 dias de imersão em fluido corpóreo simulado (solução de Hank).	93
Figura 48: Superfície corroída da amostra 62/1120	94
Figura 49: Superfície corroída da amostra 54/1040 sinterizada, tendo pites como principal mecanismo de corrosão (a) visão geral e (b) em detalhe pontual.....	95
Figura 50: Percentual de hemólise em eritrócitos relativo às principais condições de porosidade estudadas.	96
Figura 51: Viabilidade celular relativa às principais condições de	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Propriedades Mecânicas dos principais materiais utilizados para fabricação	62
Tabela 2: Composições das diferentes misturas de injeção.....	68
Tabela 3: Composição das misturas de injeção utilizadas.....	68
Tabela 4: Parâmetros utilizados na moldagem por.....	69
Tabela 5: Composição do fluido corpóreo simulado ou solução de Hank (SBF).	74
Tabela 6: Perda de massa durante a extração química para as diferentes frações volumétricas de pó.	83
Tabela 7: Propriedades mecânicas das amostras com diferentes frações volumétricas de pó metálico e diferentes temperaturas de sinterização.	90
Tabela 8: Taxas de corrosão <i>in vitro</i> do ferro puro obtido por MPI e de outros materiais biodegradáveis.	94

LISTA DE ABREVIATURAS

Ác.: Ácido;

AE21: Liga de magnésio contendo Mn (0.3 %), Al, (2 %) e terras raras (1 %);

AISI: American iron and steel institute;

ASTM: American Society for Testing and Materials;

AZ91: Liga de Magnésio contendo Al (9 %) e Zn (1 %);

BCRJ: Banco de células do Rio de Janeiro;

BENESTENT: Belgian Netherlands Stent;

CG: Difusão em Contorno de Grão;

DES: Drug eluting stent (stent revestido com fármacos);

DMSO: dimetilsulfóxido;

DNA: ácido desoxirribonucléico;

DS: Difusão superficial;

DSC: Differential scanning calorimetry (calorimetria exploratória diferencial);

DV: Difusão volumétrica;

EVA: Etileno vinil acetato;

FBR: Foreign body response (resposta corporal ao implante);

ICP: Intervenção coronária percutânea;

IRM: Ressonância magnética por imagem;

LAE 442: Liga de magnésio contendo Al (4 %), Li, (4 %) e Se (2 %);

LdTM: Laboratório de Transformação Mecânica da UFRGS;

MEV: Microscópio eletrônico de varredura;

MPI: Moldagem de pós por injeção;

MPI: Moldagem de pós por injeção;

MTT: Reagente utilizado em ensaio de viabilidade celular;

p.p.m: Parte por milhão;

PEAD: Polietileno de alta densidade;

PEBD: Polietileno de baixa densidade;

PGA: Poli ácido glicólico;

PLA/PLLA: Poli ácido láctico;

POBA: Angioplastia de balão plano;

PMMA: Poli-metil metacrilato;

PP: Polipropileno;

STRESS: Stent restenosis study;

TD: Taxa de degradação (mm/ano);

54/1040: Amostra contendo fração volumétrica de pó de ferro puro na mistura de injeção igual a 54 % e sinterizada a 1040 °C;

58/1080: Amostra contendo fração volumétrica de pó de ferro puro na mistura de injeção igual a 58 % e sinterizada a 1080 °C;

62/1120: Amostra contendo fração volumétrica de pó de ferro puro na mistura de injeção igual a 62 % e sinterizada a 1120 °C;

66/1080: Amostra contendo fração volumétrica de pó de ferro puro na mistura de injeção igual a 66 % e sinterizada a 1080 °C;

LISTA DE SÍMBOLOS

A_0 : Área inicial (m^2);

d_{50} : diâmetro de partícula correspondendo a 50 % das partículas testadas;

E: Módulo de elasticidade (GPa);

R_e : Limite de escoamento (MPa);

R_m : Limite de resistência (MPa);

$T_{crit.}$: Linha que delimita a toxicidade crítica (50 %);

WE43: Liga de Magnésio contendo Y (4 %), Zr, (0,6 %) e terras raras (3 %);

ZK60: Liga de Magnésio contendo Zn (6 %) e Zr (0.3 %);

δ : Alongamento (%);

γ : Taxa de cisalhamento (1/s);

η : viscosidade (Pa.s);

θ : Ângulo de contato (graus);

τ ; Torque (N.m);

1 INTRODUÇÃO

Mullins (1988) e O’Laughlin (1991) et al. descreveram pela primeira vez o conceito de angioplastia, em combinação com a implantação de um stent em uma artéria apresentando estenose em um paciente com quadro de defeito arterial congênito. Desde então, o uso de stents fabricados em aço AISI 316-L, liga Ni-Ti com memória de forma (Nitinol) ou ligas de Mg e Co-Cr, têm se tornado largamente comum no tratamento de inúmeras doenças vasculares. Esses dispositivos comumente têm diâmetro externo de 2,5 a 4 mm e espessura de parede entre 0,1 e 0,25 mm, (Okubo; Benson, 2001).

Segundo Müeller et al. (2006) e Ashby (2002) et al. o crescente interesse no uso dos stents se deve principalmente ao sucesso sem precedentes na função de alargamento do lúmen arterial, redução da taxa de restenose e redução das complicações isquêmicas, mesmo quando comparado com o próprio procedimento de angioplastia.

Apesar de os stents coronários terem notavelmente representado um avanço no tratamento de doenças vasculares, ainda existem algumas desvantagens inerentes à sua implantação, como a inflamação crônica, a restenose e trombose em estágio final.

Esses eventos patológicos se devem em parte por causa da permanência dos stents no organismo (Okubo; Benson, 2001, Müeller et al. 2006). A liberação de íons provenientes do metal, ou seja, os produtos da corrosão do material implantado, podem causar alterações histológicas do tecido local, quer por agentes tóxicos diretos ou através de reações de hipersensibilidade local, uma vez que certos elementos presentes nos stents, como o níquel, cobalto e cromo, bem como os seus compostos são elementos conhecidamente alergênicos (Puleo et al. 1995).

Os stents liberadores de fármacos (ou *Drug-Eluting Stents- DES*) foram concebidos para reduzir a taxa de restenose de stents metálicos através da liberação localizada de medicamentos anti-proliferativos e anti-inflamatórios, como o sirolimus e paclitaxel. O risco de trombose de fase tardia associada aos stents liberadores de fármacos fabricados em metal puro (Müeller, 2006) foi reduzido com o desenvolvimento de novos fármacos inibidores de trombose.

Estruturas sofisticadas de superfície do stent, que permitem o carregamento e liberação controlada desses fármacos, foram desenvolvidas, (Ashby et al. 2002) porém estudos de acompanhamento de longo prazo após a implantação mostram altos índices de restenose associados ao uso desses dispositivos (Hofma et al. 2006).

Nos últimos dez anos, o desenvolvimento de implantes cardiovasculares biodegradáveis de metal puro (cuja degradação ocorre no próprio meio de implantação), tem sido investigado e desenvolvido como solução alternativa para evitar as desvantagens de stents permanentes e dos DES (Waksman, 2007; Morajev et al. 2010). O conceito foi aplicado aos stents coronários fabricados com magnésio e suas ligas (Mani et al. 2007).

Verificou-se, no entanto, que as taxas de corrosão muito altas do magnésio resultavam no não preenchimento dos requisitos clínicos dos stents, como proporcionar um suporte estrutural ao longo de um período de 6 a 12 meses, quando a remodelação arterial e cura ocorre (Lévesque, 2008; Waksman, 2006). No implante *in vivo* de stents de magnésio (liga AE21) em artéria coronária de suínos, por exemplo, revelou que devido a uma elevada taxa de corrosão da liga, os stents implantados perderam a sua integridade mecânica entre 35 e 56 dias (Gu et al. 2009).

O ferro puro é um metal biodegradável que apresenta propriedades mecânicas comparáveis às do aço AISI 316-L.

Como elemento químico, é indispensável para uma vasta quantidade de enzimas envolvidas em diversos processos fisiológicos, como transporte de oxigênio, síntese de DNA e atividades redox de enzimas. Como tal, apresenta-se como um interessante candidato para material com aplicação em stents biodegradáveis. Testes *in vivo* com stents de ferro puro mostraram que o mesmo exibe uma taxa de degradação mais baixa do que a taxa de degradação *in vitro*, portanto se torna imperativo que sejam realizados estudos visando o aumento na taxa de biodegradação (Morajev et al, 2010; Mani et al. 2007).

Esse efeito pode ser alcançado modificando-se a composição química do material, controlando-se a microestrutura (estrutura dos grãos e constituintes de fase) ou com a introdução de micro porosidade. Nesse sentido, ligas Fe-Mn compatíveis com os testes de ressonância magnética (IRM) foram desenvolvidas a partir da metalurgia do pó (MP), seguida de conformação mecânica (Hermawan, et al. 2008; Morajev et al. 2011). Dessa forma, as taxas de degradação obtidas nas ligas Fe-Mn foram superiores quando comparadas com o ferro puro fabricado por fusão, porém apresentando elevada citotoxicidade. As pesquisas citadas têm mostrado que o controle da distribuição da porosidade pelo emprego da tecnologia dos materiais particulados pode ser um fator crítico para o êxito nessa aplicação, uma vez que as propriedades mecânicas são diretamente afetadas pelo grau de porosidade.

Para o entendimento do comportamento mecânico de stents, tubos de parede fina precursores foram fabricados a partir de barras retangulares, utilizando eletroerosão por fio,

corte a laser e tratamento de recozimento (Hermawan et al. 2013). Esse processo multi-passos de fabricação tem como resultado irregularidades superficiais, excessiva rugosidade ou mesmo trincas, causando drástica redução da ductilidade.

Tornou-se então evidente que a adoção de um processo adequado para a tecnologia de fabricação de tubos precursores para aplicação em stents, é de crítica importância para atingir as propriedades físicas, mecânicas e químicas necessárias aos stents biodegradáveis.

A presente pesquisa consiste no primeiro estudo visando empregar e desenvolver o processo da moldagem de pós por injeção (MPI) somado à utilização do ferro puro como metal biodegradável para potencial aplicação em stents.

Particular atenção foi dada para o estudo da influência dos parâmetros do material e do processo de fabricação MPI, como a fração volumétrica de pó metálico na mistura de injeção, temperatura de sinterização, volume de porosidade, propriedades mecânicas e de superfície e comportamento de biodegradação de amostras de ferro puro obtidas por MPI em meio corpóreo simulado.

1.1 Justificativas da Pesquisa

Implantes biodegradáveis têm muitas aplicações potenciais. Eles podem se adaptar à expansão do local de implantação e de forma geral, não levam a reações inflamatórias em longo período.

O aço AISI 316-L é o material utilizado com maior frequência para a fabricação de stents coronários metálicos. Porém a permanência do implante por um longo período no meio biológico pode resultar em complicações. Segundo Zhong et al. (2014) a taxa de restenose é de 34,4 % para procedimentos de angioplastia realizados com stents definitivos, (não degradáveis) em um período de um ano após a implantação.

Com o objetivo de minimizar esse o problema e a necessidade de intervenção cirúrgica para remoção do implante, alguns metais com propriedade de biodegradação têm sido pesquisados para aplicação potencial em stents. O magnésio e suas ligas e a liga Fe-Mn têm sido tema de inúmeras pesquisas tendo como objetivo o desenvolvimento das propriedades desses materiais (Morajev et al. 2011; 2010; Gu et al. 2009). Entretanto, as elevadas taxas de corrosão do magnésio resultam em perda prematura da integridade mecânica do implante (Lévesque et al. 2008; Gu et al. 2009).

Adicionalmente, segundo reportado por Liu - Zheng, (2011) e Hermawan et al. (2008) as ligas Fe-Mn, apesar de apresentarem propriedade mecânicas interessantes para essa aplicação, mostraram determinados problemas associados à citotoxicidade em longo período, o que representa um grande obstáculo para a sua utilização como material biodegradável.

Peuster et al. (2006) mostraram que o ferro puro apresenta potencial para aplicação como material para a obtenção de stents biodegradáveis.

Os autores reportaram que os produtos de transformação do ferro puro favorecem a inibição da proliferação excessiva de células musculares lisas, um fator crítico para a oclusão das artérias na região de implantação. Discutiu-se ainda, que esse material apresenta as propriedades mecânicas requeridas para aplicação em stents, dependendo da biocompatibilidade alcançada, apresentando porém, uma taxa de biodegradação excessivamente baixa.

A moldagem de pós por injeção é uma técnica relativamente recente, porém já estabelecida, de fabricação de componentes e microcomponentes metálicos com propriedades mecânicas comparáveis às obtidas em processos clássicos, unindo complexidade e precisão dimensional.

O processo atualmente empregado para a fabricação de tubos precursores para aplicação em stents envolve a fusão, extrusão e corte a laser das ligas metálicas, o que acarreta um elevado custo de produção inerente aos mesmos, mas principalmente resulta em perda de ductilidade do material, associada aos processos de conformação mecânica (Garg; Patrick; Serruys, 2010).

Até o presente momento, o potencial da MPI como rota de manufatura para aplicação em escala comercial desses dispositivos tem sido insuficientemente explorado.

Além dos fatores citados anteriormente, a moldagem de pós por injeção ainda possibilita o controle das propriedades mecânicas por meio do controle da microestrutura e da porosidade inerente ao processo, bem como a possibilidade de obtenção de peças com paredes de cerca de 250 μm . O controle da porosidade pode, portanto, ser uma etapa crítica na finalidade de se obter uma maior taxa de degradação *in vitro* quando comparada com o ferro puro fabricado por fusão, o que representaria um avanço em relação aos processos atualmente empregados.

Em adição, como o processo envolve temperaturas acima de 120 °C, faixa a partir da qual o controle bacteriológico necessário à aplicação em biomateriais é alcançado (Zema et al. 2012).

Recentes pesquisas foram desenvolvidas na aplicação da moldagem de pós por injeção para a obtenção de componentes biomédicos principalmente no desenvolvimento de arcabouços utilizados como suporte para a regeneração de tecidos (Moleman, 2012). Segundo esse estudo, claramente do ponto de vista geométrico, essa tecnologia é capaz de satisfazer os requisitos da fabricação de tubos de parede fina para posterior aplicação em stents.

Esses fatores configuram um contexto de inovação na presente pesquisa, representando a possibilidade futura de viabilização da produção em escala de dispositivos biomédicos de ferro puro pela moldagem de pós por injeção.

1.2 Objetivos do Trabalho

1.2.1 Objetivo Geral

O objetivo principal deste trabalho é desenvolver e avaliar as propriedades do ferro puro moldado por injeção como material para produção de tubos precursores para a fabricação de stents biodegradáveis.

1.2.2 Objetivos Específicos

Para o estudo e desenvolvimento do ferro puro moldado por injeção para aplicação em dispositivo biodegradável, foram cumpridos os objetivos listados a seguir:

- 1- Estudar os parâmetros mais adequados para a produção de ferro puro sinterizado poroso de parede fina, via moldagem de pós por injeção;
- 2- Estudar o comportamento mecânico e de biocompatibilidade do ferro puro sinterizado poroso;
- 3- Caracterizar a taxa de biodegradação *in vitro* do ferro puro poroso fabricado via moldagem de pós por injeção, em relação ao encontrado no ferro puro fabricado por fusão.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Histórico das Aplicações de Stents

Em 1964, Charles Theodore Dotter e Melvin P. Judkins descreveram a primeira angioplastia. Treze anos depois, Andreas Grüntzig realizou a primeira angioplastia coronária por balão, (Grüntzig et al. 1979) um tratamento revolucionário que levou ao surgimento de uma nova especialidade: a Cardiologia Intervencional.

A partir deste primeiro procedimento, houve grandes desenvolvimentos e avanços que culminaram nas intervenções coronárias percutâneas (ICP), sendo um dos mais frequentes procedimentos médicos considerados invasivos na prática clínica.

Stents coronários, os quais foram inicialmente desenvolvidos na metade dos anos 80, têm quase totalmente substituído a “angioplastia de balão plano” (POBA), nas intervenções coronárias como método de intervenção, devido às suas vantagens clínicas.

De acordo com (Garg; Patrick; Serruys, 2010) não há dúvidas de que a POBA foi um tratamento pioneiro. Contudo seu sucesso foi interrompido por problemas de fechamento agudo do vaso e restenose. Esses problemas levaram ao desenvolvimento de um segundo tratamento revolucionário, a endoprótese coronária (stent), o qual foi implantado pela primeira vez por Stewart et al. em 1986. Esse stent metálico auto expansível, conhecido como “stent parede”, proporcionava o suporte contra a constrição do vaso.

Embora esses stents provassem ser efetivos como dispositivos de recuperação em caso de fechamento dos vasos, reduzindo os casos de cirurgia para tratamento com marca passo, seu desenvolvimento foi desacelerado pelo risco de oclusão coronária trombônica, observada em cerca de 18 % dos casos após apenas duas semanas de implantação. Este risco levou a necessidade de utilização de anticoagulantes, os quais estão associados com aumento do sangramento e hospitalização prolongada (Ashby et al. 2002).

Segundo Serruys et al. (1994) os stents coronários só se tornaram extensamente aceitos após a publicação dos importantes estudos que resultaram no BENESTENT, (Belgian Netherlands Stent), feito com fio de tântalo e o STRESS (Stent Restenosis Study), que evidenciaram que a aplicação dos stents foi segura sem a presença de anticoagulantes sob determinadas condições de utilização.

Em 1999 os stents coronários foram implantados em 84,2 % das intervenções coronárias realizadas nos Estados Unidos, mas mesmo com diversas vantagens, ainda estavam

associados à trombose aguda e hiperplasia neointimal. Esse crescimento intra-stent de cicatriz resultava em taxas de restenose entre 20 e 30 %.

As tentativas de minimizar os casos de hiperplasia neointimal e reduzir as taxas de revascularização levaram ao desenvolvimento recente de outro tratamento: Os stents liberadores de fármacos (DES).

Esses dispositivos têm como principal característica, reentrâncias superficiais capazes de armazenar fármacos que em contato com o local do implante, serão liberados gradualmente, afim de reduzir os casos de reação adversa como a citada acima. A dramática redução nas taxas de restenose desses dispositivos comparados com os de metal puro (Stettler et al. 2007) foi o maior motivador por trás do desenvolvimento dos mesmos.

Seguiu-se um acréscimo da confiança na utilização desse tipo de stent, levando a um aumento sem precedentes na sua utilização. Nos Estados Unidos em 2005, de 80 a 90 % das intervenções para revascularização foram realizadas utilizando os DES.

Segundo (Garg; Patrick; Serruys, 2010) em 2006, estudos levantaram dúvidas sobre a segurança da sua utilização, associada a complicações alérgicas e ocorrência de trombose em até 30 % dos casos e ainda uma pequena taxa de mortalidade em pacientes com 2 a 3 anos de implantação, levando imediatamente à queda no número de procedimentos empregando esse tipo de implante.

Nos anos recentes, o desenvolvimento de stents cardiovasculares biodegradáveis de metal puro (cuja degradação ocorre no próprio meio de implantação), tem sido considerado como uma solução alternativa para evitar os riscos apresentados pelos DES (Morajev et al. 2010).

Segundo Davis, (2003) esses materiais fazem parte do que se convencionou chamar de “terceira geração” dos biomateriais, ou seja, eles não apenas apresentam compatibilidade com o meio biológico como também desempenham uma função específica no local de implante.

Estudos mais recentes mostram a eficácia da utilização de ferro puro na fabricação dessas órteses, em virtude de seu mecanismo de degradação não estar associado à ocorrência de restenose ou outras complicações pós cirúrgicas. (Müeller et al. 2012; Hermawan et al. 2010).

2.2 Moldagem De Pós Por Injeção – MPI

Esta seção de capítulo consistirá em duas partes principais: a primeira, com uma revisão geral sobre o processo MPI e a outra contendo os fatores envolvidos na aplicação da metalurgia do pó e da moldagem por injeção no desenvolvimento de materiais biodegradáveis, que são o escopo da presente pesquisa.

Basicamente a técnica da MPI parte da seleção adequada de um pó metálico com características bem definidas e de um material termoplástico corretamente especificado. Após serem misturados em proporções pré-determinadas, homogeneizados e devidamente granulados, servirão de material de alimentação de uma máquina injetora que tem a função de preencher, em altas pressões, as cavidades de um molde. Em seguida o termoplástico deve ser removido para que o componente possa ser sinterizado (German 1994; Thümmel; Oberacker 1993).

A Figura 1 ilustra sequencialmente as etapas do processo de moldagem de pós por injeção (MPI).

O processo MPI é apropriado para a manufatura de peças de dimensões reduzidas e dimensionalmente complexas, mas o processo se depara com inúmeros problemas técnicos e operacionais em cada etapa. Por exemplo, a dificuldade de preenchimento de cavidades finas pela mistura de injeção e a retirada da peça recém moldada por injeção do molde (chamada peça “verde”) que apresenta baixa resistência mecânica.

A Figura 2 mostra corpos de prova obtidos por pelo processo MPI por Nishiyabu (2008). Com o emprego desta técnica de produção, é possível alcançar elevado grau de complexidade geométrica e paredes finas, associado a um certo grau de porosidade, cujo percentual pode ser controlado através dos parâmetros de produção.

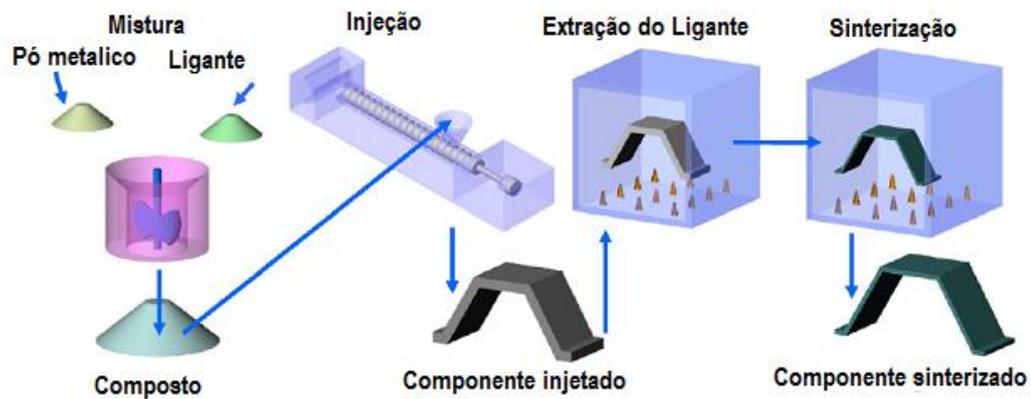


Figura 1: Ilustração do roteiro da moldagem de pós por injeção.
Fonte: Adaptado de Fusão, (2007).

Uma breve descrição das etapas e parâmetros mais importantes do processo MPI será feita nas seções a seguir.

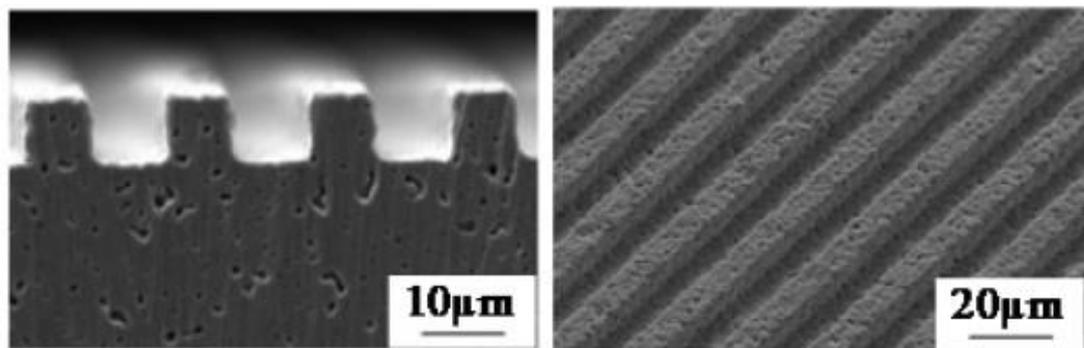


Figura 2: Detalhes dimensionais de peças sinterizadas obtidas pelo processo de moldagem de pós por injeção (MPI).
Fonte: Nishiyabu (2008).

2.2.1 Características do Pó Metálico

Os pós empregados em MPI para fabricação de produtos de paredes finas precisam apresentar determinadas características físicas e químicas, que são discutidas a seguir.

2.2.1.1 Composição Química

Elementos de liga podem ser adicionados para aumento das propriedades mecânicas ou resistência corrosão, (Liu - Zheng, 2011).

Quando é utilizado um metal puro ou liga para a fabricação de componentes, como magnésio, titânio ou ferro, o percentual e o tipo de impurezas têm impacto direto nas propriedades das peças sinterizadas.

Ao estudar as propriedades do nióbio sinterizado, Aggarwal et al. (2006) mostraram que percentuais residuais de oxigênio no pó metálico favorecem o aumento da taxa de oxidação, dificultando o processo de sinterização e deteriorando as propriedades mecânicas.

O percentual de carbono presente nas partículas do pó metálico tem efeito nas propriedades da peça sinterizada. De forma geral, a elevação do teor de carbono resulta no aumento da tensão de escoamento do componente sinterizado (Zhao, 2014). Esse efeito foi reportado por Song et al. (2014) estudando as propriedades de amostras de ferro puro obtidas por fusão a laser e ainda por Zhao (2014), que pesquisou as propriedades mecânicas e biomédicas de amostras de ligas Ti-Nb obtidas pelo processo MPI.

Em produtos sinterizados destinados à aplicação biomédica, o percentual de carbono não deve ultrapassar certo valor. Os autores citados no parágrafo anterior reportaram ainda que um percentual (em massa) de carbono acima de 0,05 % eleva a citotoxicidade do material implantado, causando reações alérgicas.

2.2.1.2 Tamanho de Partícula.

No processo MPI, costuma-se utilizar pós com tamanho médio de partícula abaixo de 25 μm . No entanto, para a obtenção de componentes de parede fina (100- 400 μm), devem ser utilizados tamanhos de partículas médios de até 5 μm , equiaxiais e predominantemente arredondados. Nishiyabu et al. (2008) investigaram o efeito tamanho de partícula na obtenção de amostras dimensionalmente íntegras. O principal resultado é mostrado na Figura 3.

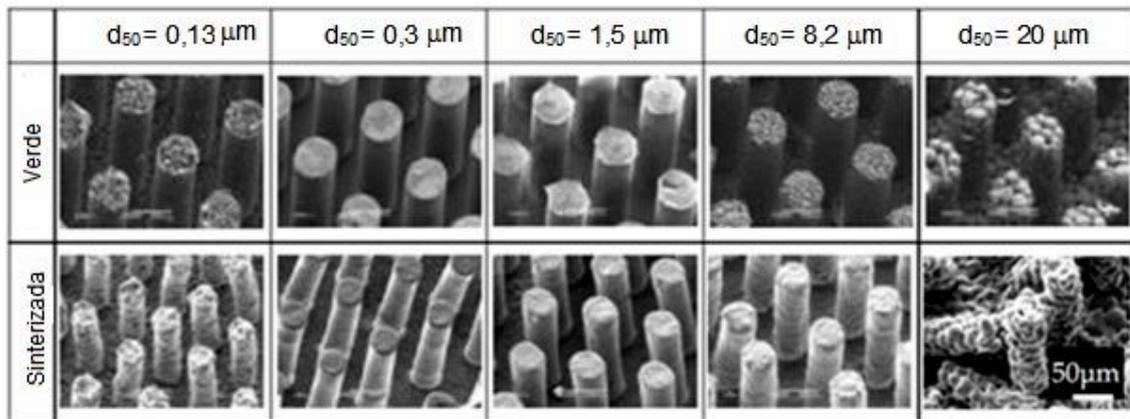


Figura 3: Efeito do tamanho médio de partícula de pó metálico na integridade dimensional de amostras “verde” (após a etapa de injeção) e sinterizadas.

Fonte: Nishiyabu et al. (2008).

Os resultados evidenciam que tamanhos médios de partícula acima de um valor crítico, resultam na deterioração da qualidade dimensional e rugosidade superficial dos espécimes “a verde” e sinterizados. Adicionalmente, em virtude da alta energia de superfície e elevada relação área de interface entre as partículas /volume, (interface de reação para a sinterização) as partículas de tamanho da ordem de submícron podem ser sinterizadas em menores temperaturas, para um mesmo tempo de sinterização. Esses fatores levam a uma menor contração volumétrica durante a sinterização, o que facilita no controle dimensional, conforme encontrado por Kim et al. (2007).

Li et al. (2007) pesquisaram o efeito da distribuição do tamanho de partículas na densificação alcançada no aço AISI 316-L pelo processo MPI. O efeito dessa distribuição no processo de sinterização e na eficiência do processo de mistura do pó metálico com o sistema aglutinante também foi avaliado. Os autores encontraram que o emprego de uma curva larga de distribuição de tamanho de partículas (Figura 4) tem como consequência uma maior densificação, diminuindo a quantidade mínima necessária de aglutinantes poliméricos na mistura de injeção.

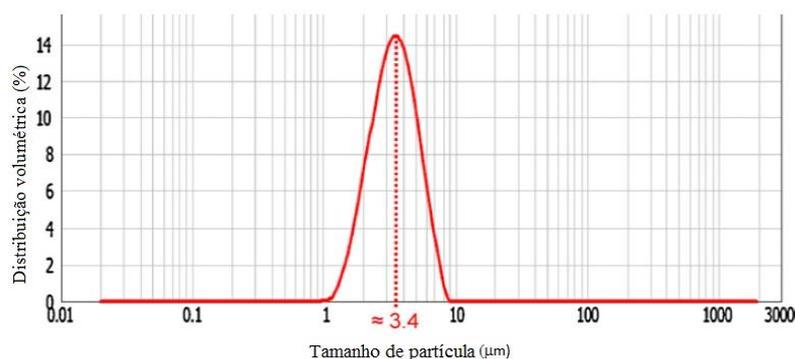


Figura 4: Distribuição de tamanho de partícula típica para maior densificação.

Fonte: Kong; Barriere; Gelin, (2012).

Segundo Sotomayor et al. (2010) com a presença de partículas menores, as mesmas ocuparão espaços intersticiais entre as partículas de maior tamanho, diminuindo os espaços vazios e aumentando a densidade média do corpo sinterizado.

2.2.2 Mistura de Injeção

A massa ou mistura de injeção é o resultado da combinação em proporções previamente calculadas, entre o pó metálico e o sistema polimérico (ligante). A eficiência da mistura contribui tecnologicamente com o desempenho da mesma, que deve ser plenamente homogênea.

Assim, das características da mistura de injeção, de uma adequada alimentação da injetora e de cuidados subsequentes, resultarão as características químicas, físicas, microestruturais e dimensionais da peça, bem como a produtividade do processo (Thümmler, 1993). Isto torna a avaliação e caracterização das propriedades da mistura de injeção, uma etapa fundamental para a obtenção de peças que apresentem características mecânicas e superficiais satisfatórias.

2.2.2.1 Características do Sistema Ligante

O ligante tem a função de facilitar o transporte do pó até o molde durante a moldagem e mantê-lo empacotado homogeneamente na forma desejada até o início da sinterização, mas antes desta, deve ser eliminado completamente (Bilovol et al. 2006). Os materiais mais comumente usados como ligantes são termoplásticos e ceras.

Cadeias moleculares mais curtas são desejáveis pelas menores viscosidades e tempos mais curtos de extração. Além destas, outras características são importantes como a molhabilidade, cujo aumento permite maior carga de sólidos no ligante e melhor efeito de capilaridade, facilitando a extração térmica.

Comumente se empregam sistemas multicomponentes com diferentes temperaturas de fusão e de composição, o que permite a remoção seletiva (German, 1994; Bilovol et al. 2007).

De forma geral, o sistema ligante é formado por dois tipos de hidrocarbonetos: Polímeros termoplásticos estruturais e polímeros de baixo peso molecular, normalmente do grupo das ceras.

O polímero termoplástico tem a função de dar resistência mecânica à peça verde e manter a integridade dimensional da mesma durante as etapas de extração química e térmica do sistema ligante. Entre os polímeros mais utilizados estão o polipropileno (PP), polietileno de alta densidade (PEAD), polimetilmetacrilato (PMMA), etileno-Vinil Acetato (EVA) entre outros, de acordo com German (1993).

O componente de peso molecular mais baixo é removido tipicamente pela imersão em solventes como hexano e heptano em temperaturas entre 40 e 60 °C. O objetivo dessa etapa é deixar canais porosos na superfície da “peça verde”, por onde o polímero estrutural será removido termicamente.

2.2.2.2 Proporção Entre Pó e Ligante

A mistura de injeção deve apresentar certa proporção entre o pó e o ligante. Essa proporção é um fator determinante para o sucesso do processo de moldagem e para as propriedades superficiais e mecânicas da peça final, segundo Kong; Barriere; Gelin (2012).

A formulação da mistura de injeção pode ser realizada em três situações, conforme ilustrado na Figura 5: excesso de pó metálico, (5a) uma condição ótima da fração volumétrica de pó metálico (carga crítica) (5b) ou excesso de ligante (5c). O primeiro caso pode resultar em acréscimo de viscosidade, dificultando o preenchimento do molde. Nesta configuração tem-se a formação de vazios, que resultarão em elevado grau de porosidade na peça sinterizada, conforme encontrado por Li et al. (2007).

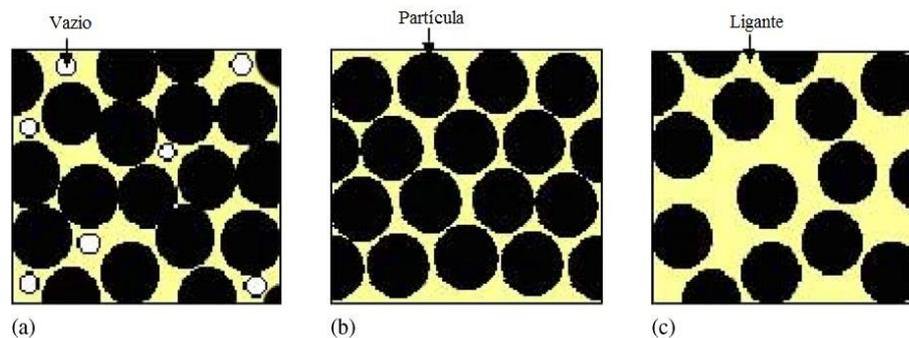


Figura 5: Relação pó/ligante: (a) Excesso de pó, (b) teor crítico e (c) excesso de ligante.

Fonte: Li et al. (2007).

A segunda situação pode causar a separação do ligante na injeção e heterogeneidade de densificação na peça. A condição de fração metálica crítica é aquela onde ocorre o empacotamento de forma que todos os espaços entre as partículas são preenchidos por uma fina camada do ligante. Usualmente, quando o objetivo consiste na obtenção da maior densidade possível do corpo sinterizado, emprega-se uma mistura contendo uma quantidade de pó metálico ligeiramente inferior àquela do carregamento crítico (Pascoali, 2001).

2.2.2.2.1 Determinação da Fração Volumétrica Crítica de Pó Metálico

A Figura 6 mostra as 3 situações descritas na seção anterior, em função do volume de partículas metálicas, para um tamanho de partícula médio de 3,4 μm .

No primeiro estágio, o torque se mantém constantemente baixo. No segundo estágio, o pó metálico é adicionado até que a fração atinja 66 % do volume. O terceiro estágio apresenta um aumento abrupto do torque de mistura.

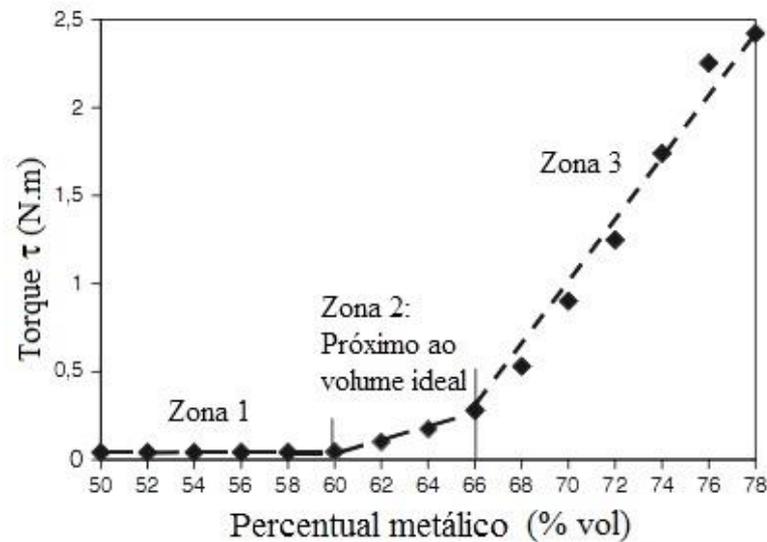


Figura 6: Influência do volume de partículas metálicas no torque da mistura. Liga 316-L de tamanho de partícula (d_{50}) igual a 3,4 μm .
Fonte: Adaptado de Ibrahim et al. 2009.

A análise da variação do torque (medido em reômetro de torque) em função do aumento do teor de pó metálico consiste em um método já estabelecido para determinação da fração volumétrica metálica crítica e portanto, já foi descrito e discutido por outros autores na moldagem por injeção de nióbio (Aggarwal et al. 2006), e do aço AISI 316-L (Kong; Barriere; Gelin, 2012).

2.2.2.3 Viscosidade

Define-se viscosidade como a medida da resistência apresentada por um fluido sendo deformado pela aplicação de tensão cisalhante (Ahn et al. 2009).

A viscosidade determina a resistência interna de um fluido ao fluxo. Essa característica é de extrema importância para a moldagem por injeção, pois auxilia na caracterização do comportamento da mistura de injeção, que será levada pela rosca da máquina para o preenchimento do molde. Esse processo envolve elevadas taxas de cisalhamento impostas à mistura.

Além dos fluidos newtonianos, nos quais a viscosidade independe da taxa de cisalhamento, existem fluidos nos quais a viscosidade aumenta em função do cisalhamento. Esses fluidos são classificados como dilatantes (Fusão, 2007).

Quando a viscosidade diminui à medida que a taxa cisalhamento aumenta, o fluido é denominado pseudoplástico, de acordo com Ahn et al. (2009). A grande maioria dos

polímeros comerciais apresenta esse tipo de comportamento. A Figura 7 ilustra o comportamento da viscosidade (η) destes três tipos de materiais em função da taxa de cisalhamento, ($\dot{\gamma}$) relacionando ainda, a taxa de cisalhamento com valores adotados em processos comuns de processamento de polímeros.

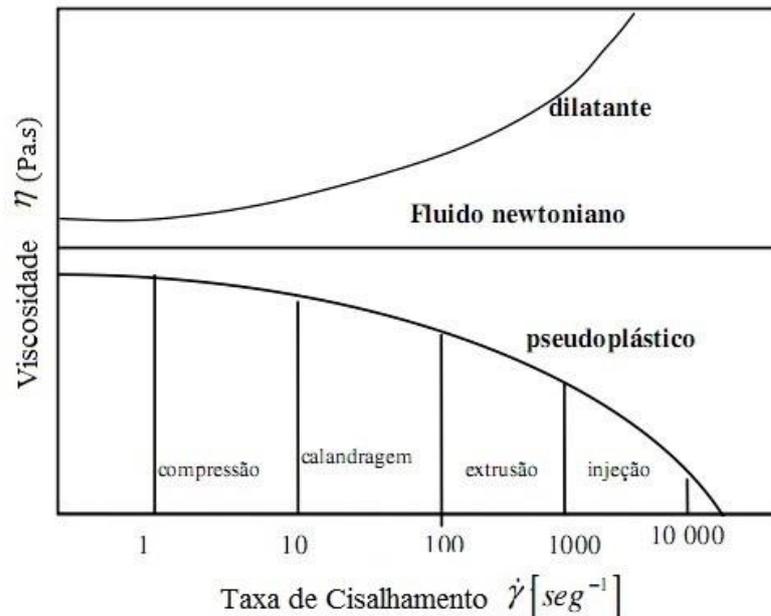


Figura 7: Comportamento da viscosidade de materiais em função da taxa de cisalhamento normalmente encontrada em processos convencionais.
Fonte: Adaptado de Resende, (2001).

Inúmeras equações foram propostas ao longo dos anos para descrever o fluxo de fluidos pseudoplásticos (Ahn et al. 2009). O modelo proposto por Carreau–Yasuda é um dos mais aceitos para a descrição da viscosidade aparente, sendo base para softwares utilizados em reologia capilar, um dos tipos utilizados na presente pesquisa. A Equação 1 descreve o comportamento de um fluido não-newtoniano sob determinada taxa de cisalhamento:

$$\eta \text{ (Pa.s)} = \eta_{\infty} + (\eta_0 - \eta_{\infty}) [1 + (\lambda' \cdot \dot{\gamma})^a]^{(n-1)/a} \quad \text{Equação 1.}$$

Onde:

η_{∞} é a viscosidade em uma tensão de cisalhamento tendendo ao infinito, η_0 é a viscosidade quando a taxa de cisalhamento é zero, λ' é o coeficiente de mudança de fase, $\dot{\gamma}$ é a taxa de cisalhamento, a é a constante de Yasuda e n é o coeficiente de tensão.

A viscosidade é a mais importante das propriedades da mistura de injeção e é fortemente influenciada pela proporção entre o pó e o ligante segundo Aggarwal et al. (2006).

Segundo Li et al. (2007) a mistura de injeção deve proporcionar alta resistência a verde, combinada com baixa viscosidade, facilitando o preenchimento completo do molde, bem como uma retenção homogênea da forma. Quinard et al (2009) estudaram o efeito da variação da viscosidade em função da taxa de cisalhamento em uma mistura de injeção preparada a partir de pó metálico do aço 316-L, utilizando diferentes misturas de polímeros como ligante. Esse aço é amplamente utilizado em aplicações biomédicas. O resultado é mostrado na Figura 8.

As misturas foram feitas com sistema ligante formado por polietileno/ácido esteárico (agente de molhabilidade), (formulação 1) polipropileno/cera de parafina, (formulação 2) e 100 % polipropileno, (formulação 3). Entre as formulações estudadas, a formulação 2 apresentou menor viscosidade em função da taxa de cisalhamento aplicada, medida em função do torque (Figura 8a) e da viscosidade medida em reômetro capilar (Figura 8b).

No caso estudado, todas as composições apresentaram queda na viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento aplicada, ou seja, comportamento pseudoplástico.

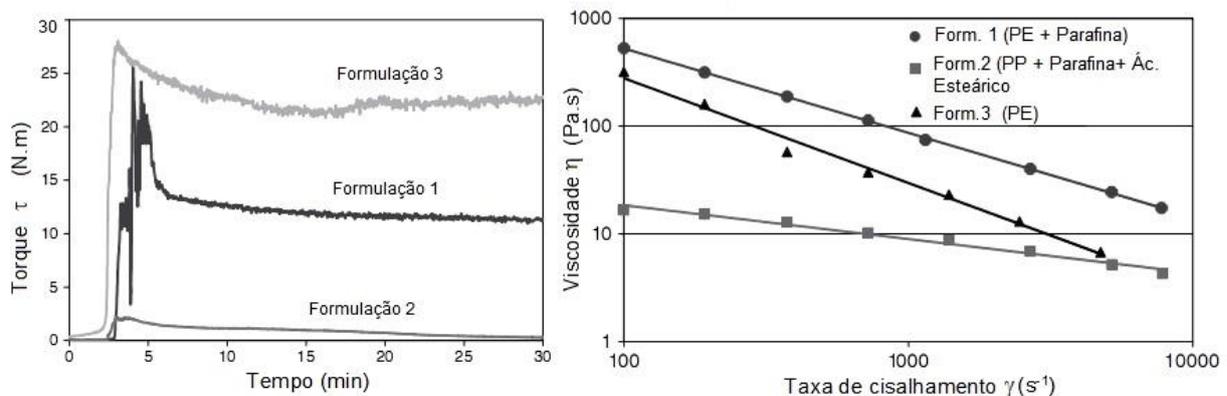


Figura 8: Variação do toque com o tempo de mistura (a) e Influência da taxa de cisalhamento na viscosidade aparente (b) de uma mistura a partir de pó metálico de aço inoxidável 316-L.

Fonte: Quinard et al (2009).

Este é um dos fatores críticos para a etapa de moldagem, pois ao ser transportado pela máquina injetora, o material é submetido a taxas de cisalhamento crescentes. Essas tensões alteram o comportamento de fluxo do material com características pseudoplásticas, fator que irá determinar a efetividade do preenchimento do molde pela mistura de injeção.

Exemplificando, de acordo com os valores observados, os autores concluíram que a

formulação 2 é a mais adequada para a moldagem de amostras com complexidade dimensional ou paredes finas.

2.2.3 A Extração do Sistema Ligante

O sistema polimérico ligante deve ser extraído totalmente da peça após a moldagem. A ineficiência dessa etapa poderá resultar em distorções dimensionais e deterioração das propriedades mecânicas. Entre as técnicas mais empregadas estão a extração térmica e a técnica de remoção por solvente.

2.2.4 Sinterização

A sinterização consiste no transporte por difusão, de material termicamente ativado por uma massa porosa. A força motriz para a sinterização é a diminuição da superfície específica das partículas e tem como resultado, o crescimento do contato entre as mesmas, retração do volume dos poros e arredondamento dos mesmos (German, 1994).

A sinterização em MPI é acompanhada pela densificação do material sinterizado. É o tratamento térmico que confere a resistência mecânica aos componentes e a etapa que resulta nas dimensões finais. As ligações entre as partículas crescem pela difusão dos átomos na matéria sólida. Em alguns casos pode haver também presença de fase líquida.

A intensidade da difusão aumenta com a temperatura, então para induzir uma sinterização rápida em MPI, essa etapa é realizada em temperaturas próximas à de fusão do material a ser sinterizado (Takekawa, 2007). Por esta razão, os aços são frequentemente sinterizados em temperaturas próximas de 1250 °C. A sinterização confere à massa de pó características como a dureza, resistência e outras propriedades de engenharia, incluindo ductilidade, condutividade elétrica, permeabilidade magnética e resistência à corrosão.

Entretanto, estas propriedades são afetadas também pelo tempo em que o material é mantido em altas temperaturas, desta forma o cuidado com a elaboração dos ciclos é de extrema importância para a obtenção de um produto final com as propriedades desejadas.

Em MPI é comum a eficiência da sinterização ser avaliada em função da densidade do componente, a qual aumentará à medida que os poros são eliminados. Logo, para uma amostra sinterizada, o volume de porosidade presente está diretamente ligado às propriedades mecânicas e superficiais, como a rugosidade.

De acordo com Ahn et al. (2009) a difusão atômica para a região dos poros resulta em retração linear e volumétrica do corpo, as quais são inerentes ao processo MPI. É necessário que essa retração seja homogênea para obter a precisão dimensional e propriedades físicas finais.

2.2.4.1 Mecanismos Básicos de Sinterização

A sinterização pode ocorrer tanto no estado sólido quanto no estado líquido e como já foi anteriormente sugerido, é altamente dependente de processos difusivos. Devido ao tamanho reduzido das partículas metálicas empregadas, o valor da superfície específica das mesmas é alto, o que está associado a uma grande força motriz para a sinterização no início do processo, que vai reduzindo à medida que o processo evolui. Durante a sinterização, diferentes mecanismos de movimentação atômica atuam no material.

- *Difusão Superficial*: Os átomos movem-se ao longo da superfície das partículas.

- *Difusão em contorno de grão*: os átomos movimentam-se ao longo dos contornos de grãos. A quantidade de energia de ativação requerida nesse caso tem valor intermediário entre a energia de difusão superficial e a da difusão volumétrica. Como são regiões de alta energia livre, os contornos de grão são caminhos para a difusão, sendo importantes para a retração dos poros durante a sinterização (German, 1996).

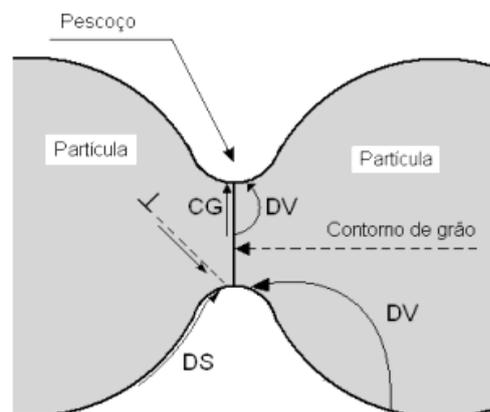


Figura 9: Representação esquemática dos mecanismos de Difusão. CG: Difusão em contorno de grão, DV: difusão volumétrica, DS: difusão superficial.

Fonte: Adaptado de Pavanati (2005).

Segundo Aggawal et al. (2006) a difusão em contorno de grão tem papel fundamental para a etapa de sinterização, pois o crescimento de grãos é um inconveniente na sinterização

nos casos em que se deseja alta resistência mecânica. Assim, durante a sinterização é desejável que os contornos de grão fiquem ancorados nos poros.

- *Difusão Volumétrica*: Os átomos deslocam-se dentro do reticulado. A difusão volumétrica por vacâncias é dominante nesse mecanismo, que apresenta alta energia de ativação. Os principais mecanismos de transporte de massa na sinterização estão representados esquematicamente na Figura 9.

2.2.4.2 Efeito da Temperatura de Sinterização

Como nestas ligas, a sinterização das presentes ligas é um processo controlado predominantemente por difusão, dependente fortemente da temperatura. O aumento da temperatura de sinterização resulta em maior energia livre para os mecanismos de difusão (Choi et al. 2014), vistos na seção anterior.

Shongwe et al. (2015) realizaram um estudo da influência da temperatura de sinterização na porosidade da liga Fe-Ni, que encontra larga aplicação como biomaterial. A Figura 10 mostra as microestruturas obtidas.

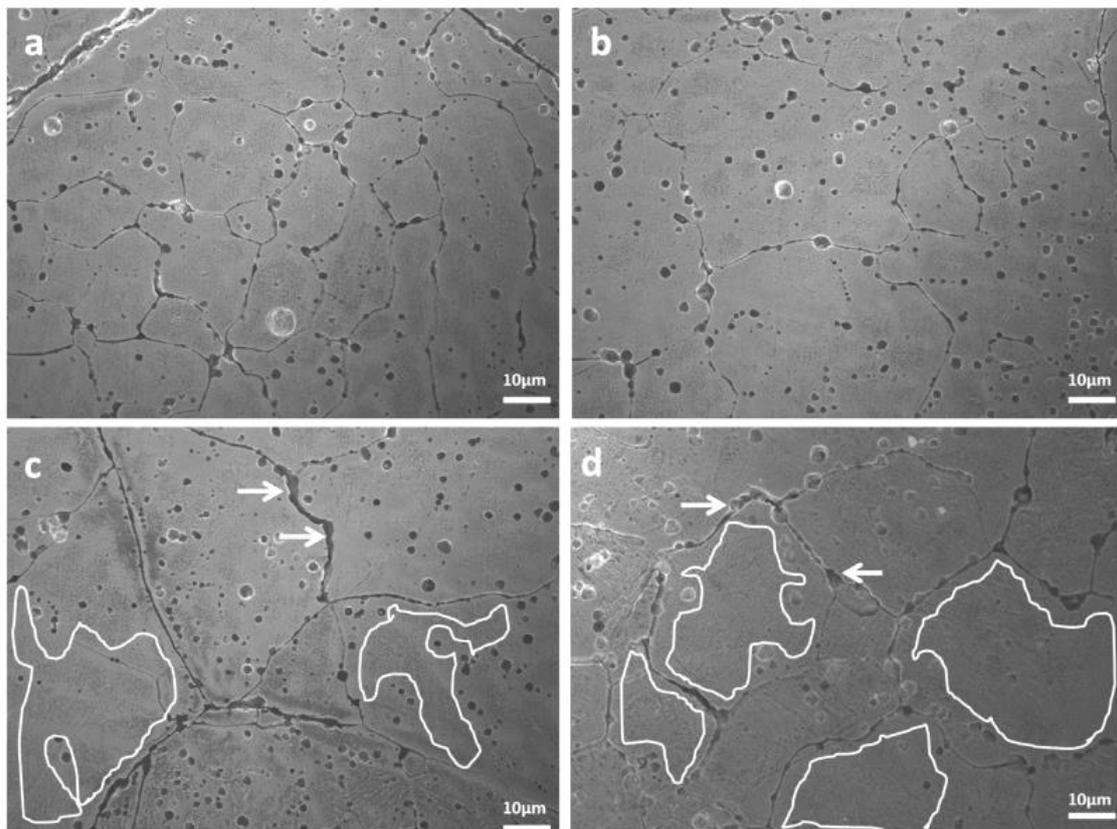


Figura 10: Efeito da temperatura de sinterização na estrutura de poros da liga Fe-Ni, a) 950 °C, b) 1100 °C, c) 1200 °C e d) 1230 °C.

Fonte: Shongwe et al. (2015).

Claramente o aumento na temperatura de sinterização resultou na gradual diminuição do volume de porosidade e no aumento do tamanho médio de grãos. Esses processos são altamente dependentes da intensidade de difusão alcançada e conseqüentemente da temperatura.

2.3 Biomateriais

De acordo com Ratner; Horbett, (2004) biomateriais, ou materiais para implantação e/ou utilização em sistemas biológicos, devem apresentar de forma geral, certas características:

i) Não apresentar toxicidade ou outras reações adversas ao meio biológico; ii) Ser capaz de resistir a tensões variáveis e cíclicas no meio altamente corrosivo do corpo humano; iii) Deve apresentar possibilidade de fabricação em formas e tamanhos variáveis e complexos;

Segundo Davis, (2003) antes do desenvolvimento de materiais com funções específicas no local do implante, a definição mais utilizada para biocompatibilidade era: “qualidade de não apresentar efeitos tóxicos ou nocivos em sistemas biológicos”.

Com um maior desenvolvimento dos biomateriais, a definição foi alterada para “habilidade de um material de gerar uma resposta específica do meio de implantação em uma aplicação específica”.

Se tratando de um material para aplicação em stents biodegradáveis, a segunda definição é mais adequada.

A segunda definição se aplica aos materiais aos quais se convencionou chamar de “terceira geração dos biomateriais”, nos quais se observa não apenas a ausência de efeitos nocivos no meio hospedeiro, mas também o desempenho de funções específicas durante e após a sua implantação.

Nesse contexto, o projeto de um biomaterial ainda deve considerar a liberação de íons de diferentes naturezas pelo meio biológico e ainda a interação entre os mesmos e a superfície do material implantado (Hench, 1998).

2.3.1 Biomateriais e Suas Definições

A presente pesquisa está essencialmente voltada ao processo de fabricação envolvendo biomateriais, mas está entremeada de termos comuns à biomedicina, portanto, torna-se necessário definir alguns termos incomuns ao campo das ciências dos materiais e processos.

Aterosclerose: é uma patologia inflamatória vascular que desenvolve uma sedimentação fibrótico-gordurosa potencialmente com partes calcificadas, na parede de um vaso sanguíneo. (De Beule, 2008).

A aterosclerose é de forma resumida, causada por uma disfunção orgânica que resulta no acúmulo celular na região, causando a drástica diminuição na área de abertura do vaso. Essa diminuição é denominada estenose. A ocorrência de estenose é ilustrada na Figura 11.

Restenose: É a recorrência de estenose.

Células endoteliais: são células epiteliais poligonais em sua forma. Elas formam a camada de tecido que recobre a parede interna dos vasos sanguíneos. São ativadas para a formação de tecido conectivo e a formação do endotélio, que tem papel crítico no processo de cobrimento de corpos estranhos ao organismo e, portanto, atua no processo inflamatório/ regenerativo (Alberts et al. 2002).

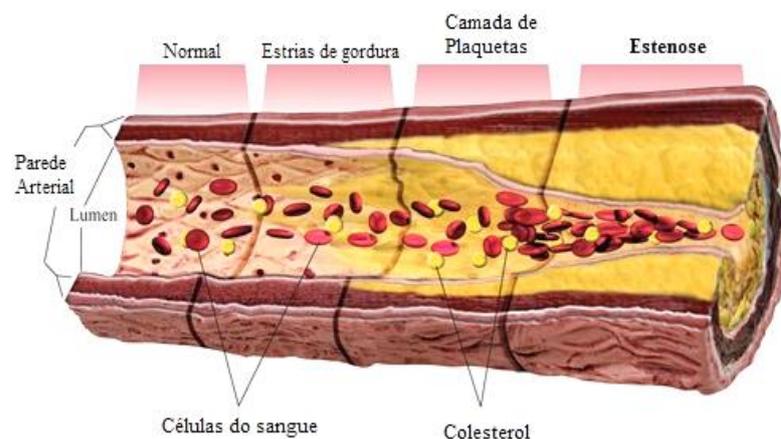


Figura 11: Vaso com formação estenótica.
Fonte: Adaptado de Alberts et al. (2002).

Reações Neutrofílicas: Conforme Pober; Cotran, (1990) em uma pessoa sadia, os neutrófilos são as células mais numerosas dentre o grupo dos leucócitos ou glóbulos brancos do sangue. São produzidos na medula e liberados no sangue onde circulam durante algum tempo e

eventualmente saem dos vasos, penetrando no tecido conjuntivo. Segundo os mesmos autores, sinais químicos podem estimular sua saída dos vasos e provocar seu acúmulo em locais específicos do tecido conjuntivo onde estejam ocorrendo processos inflamatórios que podem ser ativados por um corpo estranho. Os neutrófilos são células fagocitárias e costumam ser o primeiro grupo de células ativado em caso de infecções, corpos estranhos ao organismo (como implantes) e principalmente bactérias.

Eritrócitos (ou glóbulos vermelhos): São células sanguíneas especializadas em transporte de oxigênio e dióxido de carbono. Tem função de transportar oxigênio dos pulmões até os tecidos e levar o dióxido de carbono no sentido oposto. Devido a esses fatores, a biocompatibilidade de um material implantado é frequentemente avaliada analisando-se o nível de hemólise, ou seja, o nível de danos que o material implantado causa às membranas dos eritrócitos do plasma sanguíneo. (Zhang et al. 2010).

Formação neointima e hiperplasia neointimal: Ocorre em um percentual expressivo entre pacientes que passaram pelo procedimento de angioplastia. Segundo Alberts et al. (2002) a formação neointima consiste na formação de uma parede ou camada de células do tipo musculares lisas. O crescimento dessa formação é denominado hiperplasia neointimal. O crescimento não controlado dessa camada pode resultar em estenose.

Lúmen ou luz arterial: Espaço intra-arterial por onde é possível a passagem de sangue, oxigênio e íons do meio biológico. Pode ser entendido como diâmetro útil da artéria.

Trombose: Foi definida por Witte et al. (2013) como a formação ou presença de um coágulo de sangue em vaso sanguíneo. Tromboses coronárias são comuns após determinadas intervenções como a angioplastia.

Endotélio: Camada formada pelas células endoteliais, responsável pelo isolamento do local da lesão (ou do implante).

Endotelialização: Formação do endotélio.

Fibroblastos: São as células predominantes na formação de tecido conjuntivo. Desempenham papel de formação de fibrose, que por sua vez está associada a ocorrência de aterosclerose e conseqüentemente restenose (Pober; Cotran, 1990). A citotoxicidade de um biomaterial é frequentemente medida em função dos danos causados a esse tipo de célula.

Hemocompatibilidade: Segundo Pober; Cotran, (1990). Pode ser definida como a compatibilidade de um material implantado com o sangue. Esse termo leva em consideração

a ativação da coagulação do sangue na interface com o material e a resposta do sistema imunológico do organismo ao contato com o mesmo. É comumente medida avaliando-se o dano causado pelo material à membrana de eritrócitos.

Resposta corporal ao implante (FBR).

Imediatamente após a implantação, uma interface tecido/implante é criada e há indução à adsorção de proteínas fluidas do sangue e tecidos. De acordo com Ratner; Horbett (2010), o grau da resposta do corpo ao implante depende de certas características do mesmo, à saber: a) composição, b) duração do contato, c) taxa de degradação, d) morfologia, e) porosidade, f) rugosidade, g) formato, h) tamanho, i) química de superfície.

A lesão tecidual causada pela implantação do dispositivo ativa uma sequência de inflamação e cicatrização, típicas da FBR. A resposta inflamatória está dividida em duas fases: fase aguda e fase crônica. A fase aguda dura entre horas e dias e se caracteriza pela migração de fluidos e proteínas para o local, bem como pelas reações neutrofílicas.

A fase aguda é predominantemente responsável pela formação provisória de uma matriz e pela limpeza do local atingido (nesse caso, da interface formada entre o implante e o meio biológico. Vasos se dilatam e o fluxo de sangue na região aumenta. Segundo Ratner; Horbett (2010) numerosas proteínas do tecido vizinho e do sangue são liberadas e os neutrófilos se infiltram na interface formada. Os monócitos aderem ao local e se transformam em macrófagos, que por sua vez realizarão o processo de fagocitose (englobamento e eliminação do corpo ou substância estranha) (Pober; Cotran, 1990). Com a continuidade do processo, a proliferação de tecido conectivo (no qual fibroblastos estão presentes) irá reestruturar a área afetada. O estágio final do processo da FBR se dá com o envolvimento do corpo estranho ou implante por uma cápsula vascular que apresenta entre 50 e 200 μm de espessura) (Pierce et al. 1991). Essa cápsula irá prevenir a interação posterior do implante com o tecido vizinho.

Transferrina: Proteína regulatória responsável pelo transporte de íons de ferro no organismo humano (Ratner; Horbett, 2010).

2.3.2 Angioplastia

A angioplastia é um procedimento que visa diminuir o estreitamento e a obstrução das artérias. Como consequência, tem-se um maior fluxo de sangue, oxigênio e outros

compostos do meio biológico pelas mesmas. O procedimento básico está esquematizado na Figura 12.

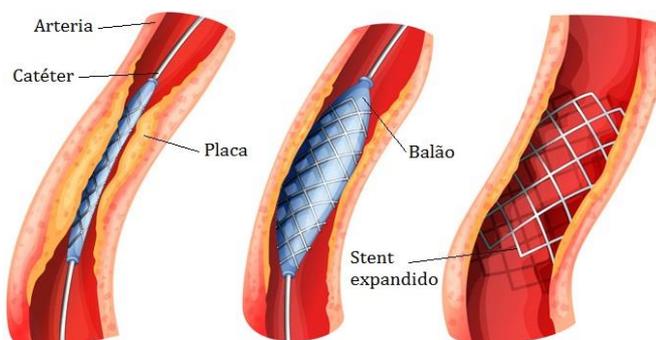


Figura 12: Sequência da técnica de angioplastia.
Fonte: Adaptado de Empowered Medical (2010) ®.

Neste tipo de intervenção, um catéter-balão é levado através de uma artéria, normalmente da virilha ou braço, até o vaso obstruído. O balão é então expandido e o vaso coronário toma a forma e o diâmetro do stent inserido (Grüntzig et al. 1979).

2.3.3 Tipos de órteses Endovasculares (Stents)

Conforme pesquisa publicada por Peuster et al. (2001) a restenose ocorre em cerca de 30 a 40 % dos tratamentos de lesão em artérias coronárias após um período de 6 meses. A restenose é o fator mais crítico para o insucesso dos procedimentos de angioplastia

O mecanismo básico da ocorrência de restenose está associado à proliferação de células neointimais seguida de expansão extracelular. Entretanto, a biologia básica envolvida ainda é objeto de pesquisas.

Como resultado das inadequações encontradas pelos stents metálicos não revestidos, diferentes tipos de materiais, morfologias e técnicas têm sido exploradas para a fabricação e o implante de stents.

Os stents coronários desenvolvidos até o presente momento podem ser divididos em quatro categorias, segundo Morajev; Mantovani, (2011).

- Metálicos;
- Metálicos Revestidos;
- Biodegradáveis;

- Metálicos;
- Poliméricos;
- Cobertos com Fármacos;

Devido à proximidade entre as propriedades com o material biodegradável dessa pesquisa (ferro puro) apenas os stents metálicos fabricados a partir de aço inoxidável e do magnésio e suas ligas, serão brevemente abordados nesta revisão.

2.3.3.1 Materiais Metálicos Aplicados na Fabricação de Stents

Este trabalho aborda os stents expansíveis por balão, que devem possuir a característica de sofrer deformação plástica e então manter a dimensão uma vez imposta. Segundo (Garg; Patrick; Serruys, 2010) de forma geral, esses dispositivos devem apresentar:

- 1- Boa razão de expansão: uma vez que a órtese é implantada e o balão é inflado, deve expandir com relativa facilidade, se conformando de acordo com a parede do vaso. Para o atendimento dessa característica, elevada ductilidade é essencial, sendo que a deformação plástica imposta pela expansão do balão é superior a 40 % em pontos críticos do stent.
- 2- Suficiente resistência radial e retração mínima, para resistir à tensão imposta pela parede do vaso aterosclerótico sem romper ou ceder excessivamente;
- 3- Suficiente flexibilidade, para facilitar seu deslocamento através das artérias até a implantação;
- 4- Adequada radiopacidade;
- 5- Biocompatibilidade;
- 6- Capacidade de dopagem com medicação (no caso dos stents cobertos com fármacos);

Os materiais comumente utilizados para fabricação de órteses endovasculares são: aço AISI 316-L, Ligas Cr-Co, Ti, Ni-Ti, PLA, Co-Polímero PLA-PGA, ferro puro e as ligas de magnésio.

2.3.3.2 Aço Inoxidável AISI 316-L

Podendo ser coberto ou não com polímeros biodegradáveis, o aço inoxidável AISI 316-L é o metal mais frequentemente utilizado para a fabricação de stents. Esse material apresenta propriedades mecânicas ligeiramente superiores em comparação com o ferro puro, porém não é biodegradável, exigindo intervenção cirúrgica para sua remoção. Suas propriedades mecânicas são mostradas na Tabela 1 (página 63).

Segundo Huang et al. (2014) a utilização de tântalo como elemento de liga resultou na melhora das propriedades mecânicas. Esse aspecto permitiu a diminuição da espessura, que por sua vez resultou em menores taxas de restenose e trombose ativada pelo emprego do stent.

Gulsoy et al. (2015) estudaram a biocompatibilidade do aço 316-L moldado por injeção. Segundo os autores, pode-se esperar contaminação por carbono proveniente dos componentes poliméricos da mistura de injeção, como o PP e cera de parafina, porém os mesmos reportaram que mesmo com quantidades residuais de carbono e oxigênio na liga, o material sinterizado não apresentou toxicidade às células fibroblastos.

Contudo, as limitações clínicas do uso do 316-L são sua natureza ferromagnética e baixa densidade. Essas propriedades fazem do 316-L um material pouco compatível com as técnicas eletrônicas de diagnóstico (Park, 1997).

Ligas com teor de níquel de cerca de 10,5 a 12 % (massa) e 0,4 % Ti, se mostraram promissoras em garantir propriedades mecânicas e magnéticas adequadas (Stetler et al. 2007).

Segundo os autores citados acima, das oito órteses endovasculares coronárias aprovadas pela Administração Americana de Drogas e Comida (FDA) até o ano de 2006, sete eram de aço inoxidável AISI 316-L.

Outra limitação do aço AISI 316-L como biomaterial para stents consiste nos íons dos elementos de liga do aço 316-L, como cromo e especialmente o níquel. Esses íons são liberados, causando toxicidade ao meio biológico em longo prazo, deteriorando a biocompatibilidade desse material pelo aumento da hipersensibilidade do local do implante (Gristina, 2003; Yibin et al. 2005; Yang et al. 2007).

Segundo Zhong et al. (2014) uma pesquisa realizada em 2012, mostrou uma taxa de restenose de 34,4 % para procedimentos de angioplastia realizados com stents definitivos, (não degradáveis) um ano após a implantação.

Esses fatores representam limitações para o crescimento do uso desse aço inoxidável como material para stents, uma vez que esses elementos e seus produtos de reação, são alergênicos conhecidos.

2.3.4 Stents Liberadores de Fármacos

Esse tipo de stent, geralmente fabricado em aço AISI 316-L, foi desenvolvido para liberar gradualmente drogas anti-proliferativas no local do implante, com o objetivo de inibir as reações alergênicas e conseqüentemente a ocorrência de restenose. Contudo, esse tipo de stent tem levantado inúmeras questões em relação à sua utilização clínica, pois os mesmos foram associados com o risco de trombose após grandes períodos de implantação (Müeller et al. 2006).

Vários materiais poliméricos foram estudados como recobrimento para o 316-L, como o poliácido láctico (PLLA), e o ácido poliglicólico/polilático. Esses estudos foram realizados principalmente buscando-se contornar os problemas de opacidade radiológica e buscando o aumento da biocompatibilidade, prevenindo a liberação de íons pela superfície metálica (Kyriacos et al. 1998).

2.3.5 Stents Biodegradáveis

Nos últimos anos, o estudo dos materiais biodegradáveis têm sido um dos mais revolucionários tópicos de pesquisa no campo dos biomateriais. Durante a última década, houve um grande aumento no número de publicações envolvendo biomateriais degradáveis, tanto em periódicos científicos quanto em registro de patentes. Essa classe específica de biomateriais é concebida para implantes com uma função temporária, tal como os stents biodegradáveis (Garg; Patrick; Serruys, 2010).

Stents fabricados com materiais biodegradáveis (como polímeros, ferro puro, magnésio e suas ligas) representam uma inovação tecnológica do ponto de vista do entendimento recente sobre os eventos clínicos possíveis na parede do vaso arterial, durante e após a implantação do stent. Como se sabe, espera-se que o dispositivo produza certo grau de abertura do vaso obstruído até que o mesmo se remodele e então se degrade progressivamente após esse evento.

A presença contínua do stent torna-se desnecessária após certo período, uma vez que o tecido arterial encontra novamente o equilíbrio, após ser tensionado pelo emprego do mesmo.

De um ponto de vista teórico, com a degradação do implante, o resultado deverá ser apenas a recuperação do vaso arterial. Portanto, problemas clínicos de longo prazo enfrentados pela tecnologia atual dos stents, como trombose tardia e a necessidade e terapia antiplaquetária prolongada, poderiam ser eliminados (Zhu et al. 2009).

De acordo com Hermawan; Mantovani (2011), um stent biodegradável ideal deve ser capaz de comprometer sua integridade mecânica de forma gradual durante o período de implantação. Idealmente, a degradação deve ter início a uma taxa extremamente lenta durante o processo de remodelamento do vaso arterial. Conseqüentemente, enquanto a integridade mecânica diminui, o processo de degradação ocorre a uma taxa determinada sem causar a formação de uma quantidade intolerável de acúmulo de produtos da degradação na área do implante.

Um período total de 6 a 12 meses após a implantação é considerado normal para a total degradação. Esses parâmetros dependerão fortemente do tipo de material do stent e das condições do local de implantação. Como consequência, o estudo da interação do stent biodegradável com o meio de implantação se torna necessário para que se definam os materiais mais indicados (Peuster et al. 2001).

Mueller, (2012) cita que o desenvolvimento do material é um ponto chave para o sucesso desses dispositivos. Alguns dos avanços recentes estão relacionados ao uso dos stents biodegradáveis utilizando materiais puros para tratamento de doenças congênitas do coração e para tratamento de casos de isquemia do miocárdio e evidentemente em casos de estenose (Hermawan; Mantovani, 2013).

2.3.5.1 Efeito da Qualidade Superficial

Embora o uso de stents tenha representado um avanço no tratamento de doenças cardiovasculares, a alta taxa de ocorrência de restenose ainda persiste como o maior problema para o sucesso da utilização dos mesmos. Várias pesquisas apontam que a ocorrência de restenose pode ser inibida, aumentando a qualidade superficial do implante e conseqüentemente acelerando o processo de endotelialização (Zhong et al. 2014; Tang et al. 2010).

Por sua vez, uma rápida endotelialização é predominantemente dependente da rugosidade superficial do implante e da sua energia livre superficial (Bouer et al. 2013). A influência da hidrofobicidade das superfícies na interação com diferentes tipos de células e proteínas do sangue foi estudada por vários autores, como Tang et al. (2010) e Shen et al. (2009).

Os estudos indicam que as células tendem a aderir melhor a superfícies hidrofílicas do que a superfícies hidrofóbicas. Essa tendência é mostrada na Figura 13.

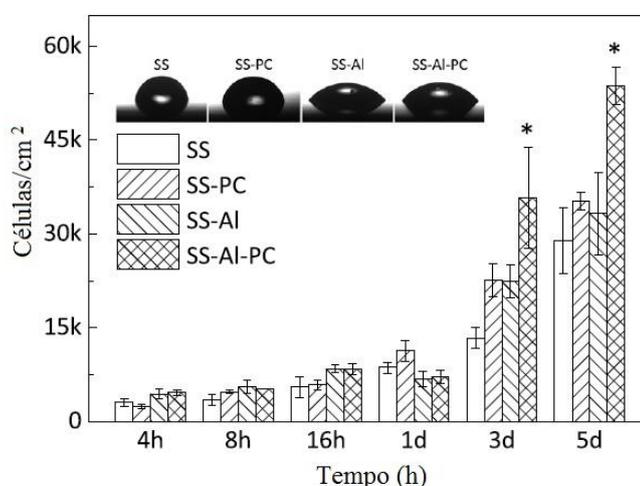


Figura 13: Efeito de diferentes cobrimentos da superfície no ângulo de contato e número de células aderidas na superfície de amostra da liga Ni-Ti.
Fonte: Shen et al. (2009).

2.3.6 Materiais Biodegradáveis Aplicados em Stents

2.3.6.1 Magnésio e Suas Ligas

Segundo Zheng et al. (2011) o magnésio e suas ligas foram inicialmente aplicados em implantes ortopédicos biodegradáveis como substitutos temporários de cartilagem de certos ossos ou ainda na engenharia de tecidos. Contudo, esses materiais têm encontrado nova aplicação nos stents coronários (Kim et al. 2007).

Certos fatores colocam em discussão a aplicação clínica desses materiais, como a sua rápida degradação no ambiente altamente rico em íons Cl^- do meio biológico. (Gopinath et al. 2007). Adicionalmente, os elementos de liga comumente utilizados para aumento das propriedades mecânicas do magnésio estão ligados a diversas reações adversas do organismo em longo prazo. Por exemplo: no tratamento de recém-nascidos com disfunções cardíacas, foi

reportado que o emprego de terras raras em stents de base magnésio não foi biologicamente tolerado (Huan et al. 2012).

A aplicação recente do magnésio e suas ligas como materiais para aplicação em stents se deve basicamente à satisfatória biocompatibilidade em curto período, aliada à resistência mecânica, que é relativamente baixa em comparação com o ferro puro e o aço AISI 316, mas ainda assim compatível com a aplicação coronária.

As ligas AE21, contendo Al (2 %) e terras raras (1 %) e WE43, contendo ítrio, (4 %) terras raras, (3,4 %) e zircônio, (0,6 %) são duas das principais ligas de base magnésio reportadas na literatura para a fabricação de stents como o exemplar mostrado na Figura 15. (Erbel et al. 2007).

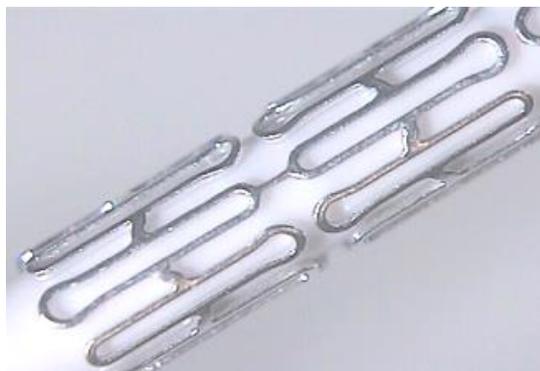


Figura 14: Stent biodegradável da liga de magnésio WE43.

Fonte: (Erbel et al. 2007).

Para as ligas de magnésio aplicadas em stents, a redução da espessura das barras dos mesmos resulta em inibição da ocorrência de formação neoíntima. Esse resultado indica que estudos na direção da melhoria das propriedades mecânicas são ainda necessários.

2.3.6.1.1 Corrosão e Degradação *in vitro* do Magnésio e suas Ligas

Conforme os resultados da pesquisa de Zeng et al. (2008) a alta taxa de corrosão das ligas de magnésio pode ser o mecanismo predominante na degradação das mesmas.

A microestrutura da liga Mg-Al é caracterizada por uma matriz α e partículas intermetálicas β ($Mg_{17}Al_{12}$) e essas partículas frequentemente são pontos de nucleação para o mecanismo de corrosão por pites.

Ainda durante a aplicação de tensões na etapa de expansão por balão, micro trincas podem ser geradas, o que pode resultar na fratura prematura da estrutura. Witte et al. (2006)

mostraram que enquanto a liga AZ91 (9 % Al, 1 % Zn, 0.3 % Mn) e a liga LAE442 apresentaram corrosão por pites em ensaio *in vitro*, a liga LAE-442 (4.0 % Li, 3.9 % Al, 2.2 % Se, 0.2 % Mn) apresentou corrosão por ataque uniforme e, portanto, com menor taxa de corrosão.

Bowen et al. (2013) investigaram a taxa de corrosão *in vivo* do magnésio comercialmente puro em murinos, (ratos) durante um período de 29 dias. A Figura 15 ilustra a crescente deterioração do alongamento até a fratura e demais propriedades mecânicas do magnésio implantado *in vivo* nesse período. A deformação máxima até a fratura (δ) do magnésio como recebido foi de aproximadamente 13 %.

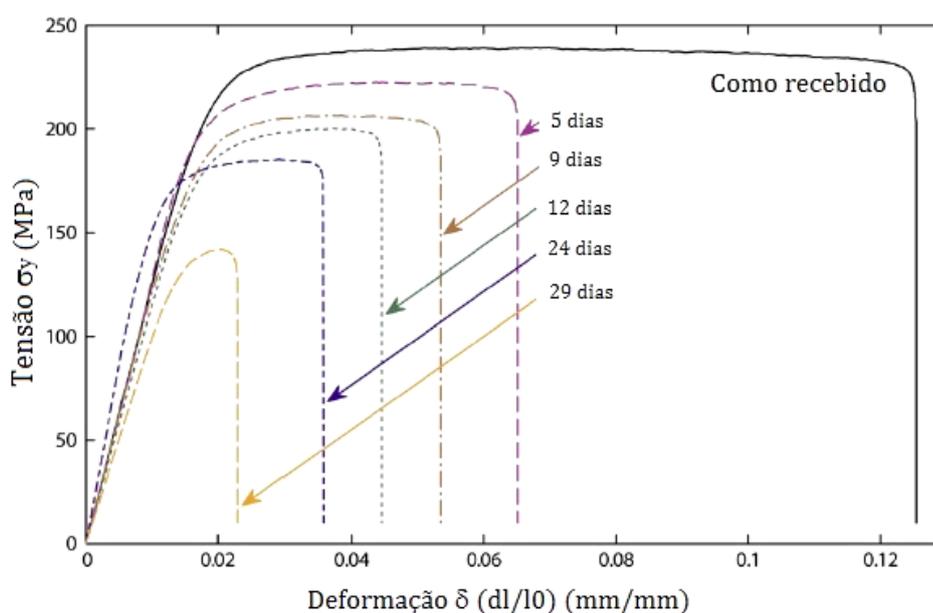


Figura 15: Curva tensão x deformação do magnésio *in vivo*.
Fonte: Bowen et al. (2013).

Vários estudos nos anos recentes atuaram no sentido de aumentar a resistência à corrosão do magnésio e suas ligas para aplicação potencial em stents. Li et al. (2012), estudaram o efeito de elementos de liga no aumento da resistência à corrosão *in vitro* de ligas de magnésio. As ligas estudadas foram ZK60, (5.86 % Zn-0.42 % Zr) WE (0.006 % Zn- 0.42 % Zr -0.011 % Fe) e ZK30 (3.15 % Zn- 0.43 % Zr -0.007 % Fe). Os efeitos do tempo de imersão na corrosão são mostrados na Figura 16.

Fica claro que a adição de zinco, zircônio e ferro nas proporções citadas, levaram ao aumento da resistência a corrosão e a amostra manteve sua integridade dimensional, enquanto a liga ZK 60 foi totalmente degradada após o período de 12 semanas.

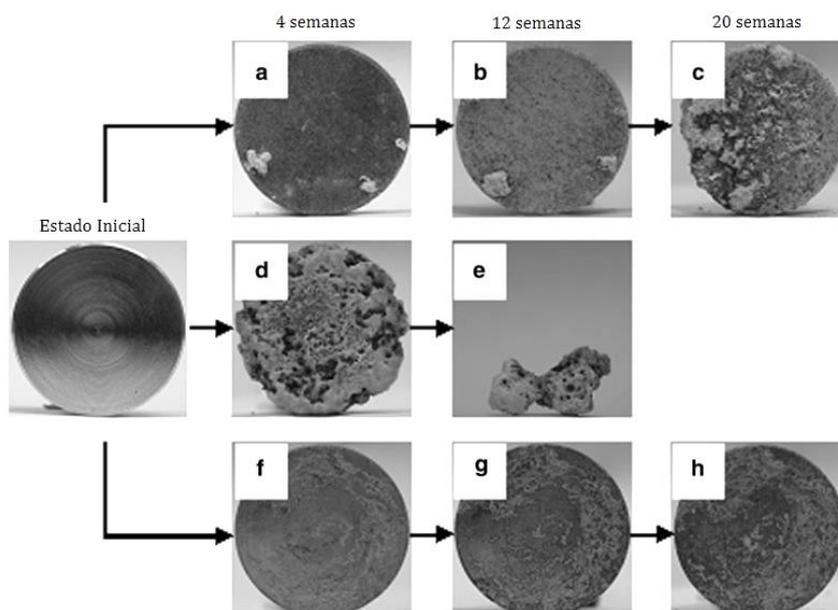


Figura 16: Macromorfologias da liga de magnésio WE (a, b e c) da liga ZK 60 (d e e) e da liga ZK 30 (f, g e h).
Fonte: Li et al. (2012).

Outro importante parâmetro a ser levado em consideração é o processamento deste material, que não deve ser demasiadamente complexo, em virtude da ductilidade relativamente baixa, o que dificulta tanto a avaliação *in vivo*, quanto a posterior melhoria da eficiência do processo.

2.3.6.2 Ferro Puro

O ferro puro apresenta algumas propriedades mecânicas similares às do aço AISI 316-L. É um cofator essencial para inúmeras enzimas envolvidas em diversos processos fisiológicos, tais como ligação de oxigênio atômico, síntese de DNA e atividades redox de enzimas. Por essas razões, vem encontrando cada vez mais aplicações no campo biomédico, sendo tema de pesquisas recentes que visam o desenvolvimento de suas propriedades (Purnama et al. 2010).

A concentração média de ferro no corpo humano é de aproximadamente 35 a 45 mg/kg em um adulto do sexo feminino e masculino respectivamente. (Moleman, 2012).

Assim como o magnésio, o ferro puro também é degradável em meio salino. Os resultados encontrados por Zhu et al. (2009) mostram que o ferro corrói uniformemente no meio corpóreo simulado (SBF) sem a ocorrência de pites de corrosão, fenômeno que poderia levar à falha mecânica do implante.

Peuster et al. (2001) investigaram a degradação de um stent de ferro puro *in vivo* e reportaram que a taxa de degradação nessa condição é muito menor do que a prevista em testes *in vitro*, podendo ultrapassar consideravelmente o período entre 6 a 12 meses. Esse é o período necessário para que a função de um stent esteja completa no local do implante.

Os autores acima citados concluíram que estudos adicionais são necessários no sentido de aumentar a taxa de degradação deste material, o que teoricamente pode ser alcançado modificando-se a composição química, controlando a microestrutura ou ainda com a introdução de micro porosidade.

2.3.6.2.1 Corrosão do Ferro Puro

Em um meio aquoso neutro, o ferro degrada pela ativação das seguintes reações:



Um inadequado suprimento de oxigênio devido ao $\text{Fe}(\text{OH})_2$ depositado, ativa a formação de Fe_3O_4 na superfície do metal, desacelerando a difusão do oxigênio e inibindo a corrosão posterior, um efeito de passivação. Esse mecanismo foi reportado na corrosão do ferro puro (Fagali et al. 2015) e das ligas de magnésio (Gu et al 2009; Capek; Vojitěch, 2014).

Meio fisiológico

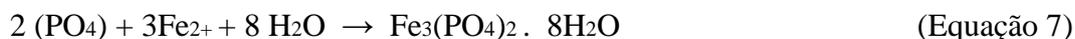
Além dessas reações, uma alta concentração de íons Cl^- (como a encontrada no meio fisiológico) pode ser encontrada na vizinhança da superfície metálica, podendo desempenhar papel ativo no mecanismo de degradação. Os íons do metal poderão reagir com o Cl^- de acordo com a reação:



O cloreto metálico formado é subsequentemente hidrolisado pela água, gerando ácido livre segundo a Equação 6 e causando ataque corrosivo localizado (Fagali et al. 2015).



A presença de radicais fosfatos no meio biológico, somada aos íons metálicos liberados via reação 2, gera fosfato ferroso, $\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2$ segundo a reação:



De acordo com Moleman, (2012) a presença de uma camada desse fosfato explica a diminuição da taxa de corrosão após certo período de implantação, somando-se ao efeito de passivação anteriormente citado e contribuindo para a lenta degradação do ferro puro quando comparado por exemplo, ao magnésio e suas ligas.

2.3.6.2.2 Degradação *IN VITRO*

Como o ferro é essencial ao corpo humano, o mesmo não dispõe de um mecanismo fisiológico específico para a sua eliminação. Portanto, segundo Mueller et al. (2006) um implante biodegradável de ferro puro não deve apresentar uma degradação demasiadamente alta no organismo hospedeiro, prevenindo a ocorrência de saturação, o que poderia acarretar risco de toxicidade. Por outro lado, uma taxa de degradação excessivamente lenta anularia a função de biodegradabilidade do stent implantado, podendo resultar no excesso de proliferação de células do tecido conjuntivo em longo período e consequente formação de fibrose local (Morais, et al. 2010). A pior consequência poderá ser a necessidade de intervenção cirúrgica não programada (Waksman et al. 2006).

Os mecanismos de transporte, absorção e armazenamento do ferro pelo organismo são amplamente conhecidos, sendo esse um dos fatores que o torna um metal utilizável em implantes biodegradáveis (Morajev et al. 2010).

Um estudo sobre a biodegradabilidade do ferro comercialmente puro (99,9 % Fe), foi realizado por Moleman, (2012) com a finalidade de investigar a taxa de degradação em fluido corpóreo simulado (SBF) do ferro puro para utilização potencial em arcabouços biodegradáveis. O estudo utilizou amostras retiradas de barras de ferro puro obtido por fusão, seguida de conformação mecânica.

A Figura 17 mostra o corpo de prova após ensaio pelo período de 33 dias (17a) e a amostra de referência (17b).

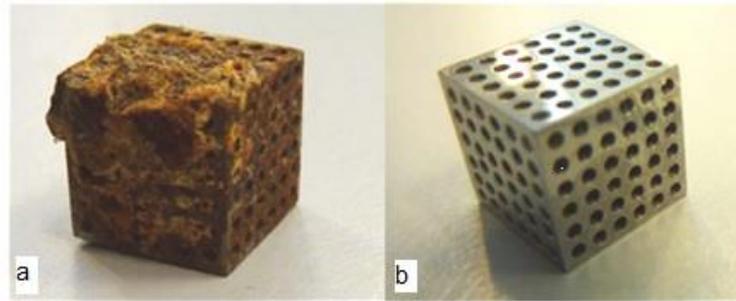


Figura 17: Degradação em meio corpóreo simulado (SBF). a- amostra ensaiada por 33 dias e b- amostra de referência.

Fonte: Moleman, 2012.

Os ensaios realizados em amostras contendo vazios tridimensionais, simulando alta superfície específica, (Figura 17a) apresentam elevada taxa de biodegradação (4 mg/dia).

O estudo identificou ainda uma variação pouco significativa das propriedades mecânicas em amostras cilíndricas isentas de vazios, evidenciando a influência da superfície específica na taxa de degradação *in vitro*.

Morajev et al. (2010) estudaram os mecanismos de degradação *in vitro* de filmes de ferro puro (99,95 % Fe) obtidos por eletrodeposição seguida de laminação e recozimento. No estudo, verificou-se que nas amostras obtidas por fusão e com alta densificação, a degradação por corrosão é o mecanismo predominante em SBF. O mecanismo segundo os autores, é caracterizado pela sequência de reações descritas anteriormente.

A Figura 18 mostra o perfil transversal da amostra antes e depois da imersão em SBF por um período de 14 dias.

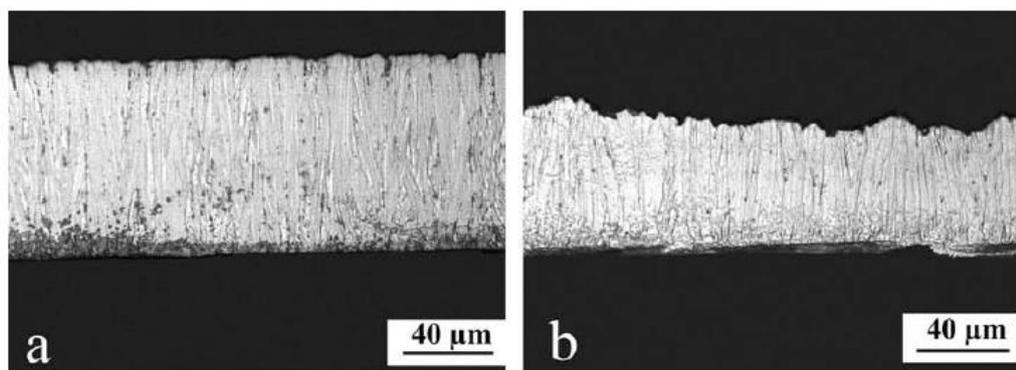


Figura 18: Degradação do ferro puro em meio corpóreo simulado (SBF).

Fonte: Morajev et al. (2010).

Ainda no estudo citado anteriormente, a taxa de degradação foi calculada utilizando-se a Equação 8.

$$TD = 8,76 \times 10^4 \cdot \frac{W}{A \cdot t \cdot \rho} \quad (\text{Equação 8})$$

Onde: W= Perda de massa (g);
 A= Área inicial;
 t= tempo de exposição (dias);
 ρ= densidade (g/cm³);

Como resultado, os autores obtiveram uma taxa de degradação de 0,46 mm/ano. Comparado com o ferro puro obtido por fusão, (0,22 a 0,24 mm/ano, obtida por Peuster; Brugmann, 2001) representa um ganho significativo na taxa de degradação alcançada.

Zhang; Shen, (2010) estudaram a taxa de degradação *in vitro* do ferro puro, também isento de poros. A degradação em função do tempo em SBF é mostrada na Figura 19.

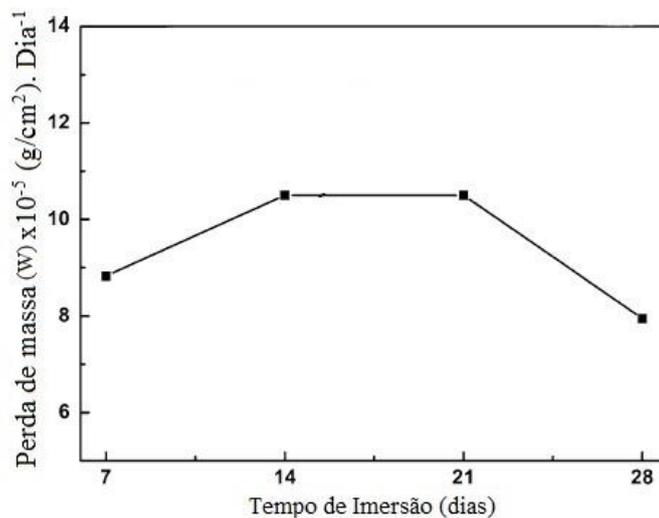


Figura 19: Perda de massa em função do tempo de imersão em fluido corpóreo simulado (SBF).
 Fonte: (Zhang- Shen, 2010).

A taxa de degradação máxima obtida foi de cerca de 10,7 g/cm²/dia. Para efeito de comparação, essa taxa é de uma ordem de grandeza menor do que a do magnésio puro e algumas de suas ligas, ainda segundo Zhang; Shen, (2010). Após o período de imersão de 21

dias a taxa de degradação apresenta uma queda significativa após um período de estabilização.

A queda na taxa de degradação encontrada entre 21 e 28 dias é explicada pela formação de uma fina camada de óxidos e fosfatos passivantes, conforme discutido anteriormente.

Morajev et al. (2010) encontraram uma taxa de degradação estimada de 0,16 mm/ano para o ferro puro em teste similar.

As diferentes unidades utilizadas como referência pelos autores citados, torna imprecisa uma comparação quantitativa entre a taxa de degradação do magnésio (Bowen et al. (2013), do ferro puro obtido por fusão (Moleman, 2012 e Zhang; Sheng, 2010) e do ferro puro obtido por eletrodeposição seguido de laminação (Morajev et al. 2010). No entanto é possível estimar as diferenças entre os mesmos.

2.3.6.2.3 Degradação do Ferro Puro *IN VIVO*

Müeller et al. (2012), investigaram o perfil de degradação *in vivo* de um tubo de ferro puro com parede de 200 μm e 5 mm de comprimento em murinos. Essas dimensões se aproximam das dimensões utilizadas em stents encontrados comercialmente.

A Figura 20 mostra a degradação do tubo de ferro puro após 3 e 9 meses de implantação (Figura 20-a e 20 b, respectivamente).

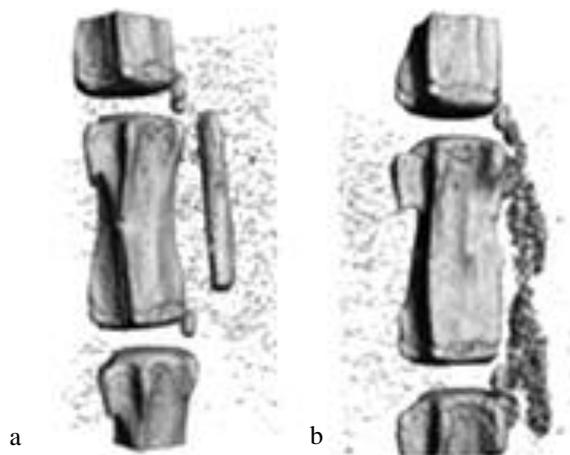


Figura 20: Degradação do tubo de ferro puro após a-3 e b- 9 meses de implantação
Fonte: Müeller et al. (2012).

Segundo os autores, a amostra implantada durante 3 meses (a) apresenta pites e pequenos orifícios, evidenciando o início da corrosão, enquanto a amostra retirada após 9 meses apresenta-se completamente degradada, restando somente material granular.

Os autores encontraram que os produtos de transformação do ferro são absorvidos pelo corpo, não sendo encontrados em órgãos vitais em quantidades potencialmente tóxicas. Esses produtos ainda causaram limitada interação com o tecido em contato com o implante. Foi encontrado por Hermawan et al. (2013) que em materiais com elevada energia superficial, a maior taxa de degradação do ferro puro *in vitro* é favorecida. A lenta cinética de degradação é um dos fatores que limitam a utilização deste material em implantes biodegradáveis.

Segundo Peuster et al. (2006) e Hentze et al. (2004) as reações inflamatórias do ferro puro observadas em testes *in vivo*, se devem em maior parte ao processo de dano/cura, não sendo observado efeito pronunciado de reações alérgicas causadas pelos íons do ferro.

Avaliações histológicas indicam que células responsáveis pela fagocitose englobam os produtos da degradação do ferro no tecido da região próxima ao implante e então migram contendo esses produtos através do corpo pela circulação sanguínea.

A acumulação de ferro em órgãos foi detectada apenas em poucas células e não foi associada a processos inflamatórios.

Müeller et al. (2006) encontraram que os íons do ferro podem moderar a proliferação de células musculares, o que pode determinar a inibição da ocorrência de restenose *in vivo*.

Contudo, a concentração crítica de íons de ferro na corrente sanguínea ainda necessita de estudos posteriores, segundo os mesmos autores.

2.3.6.2.4 Ligas com base Ferro.

O princípio de se considerar metais como materiais degradáveis para aplicação biomédica data de 1938, quando o magnésio foi utilizado para fixação de fraturas ósseas (McBride, 1938). A partir desta data, muito tem sido feito para desenvolver as características de biocompatibilidade e mecânicas dos biomateriais.

Hermawan et al. (2010) desenvolveram uma nova liga ferrosa obtida pela rota da metalurgia do pó com prensagem unidimensional. Nessa pesquisa, o ferro foi ligado ao manganês com a finalidade de se obter fase austenítica, com maior taxa de degradação. A liga apresentou propriedades mecânicas comparáveis às do aço inoxidável AISI 316-L,

apresentando taxa de degradação mais elevada (0,44 mm/ano) em comparação com o ferro puro.

A Figura 21 mostra o efeito de diferentes percentuais de manganês em ligas ferrosas, na toxicidade em relação a células fibroblastos (citotoxicidade).

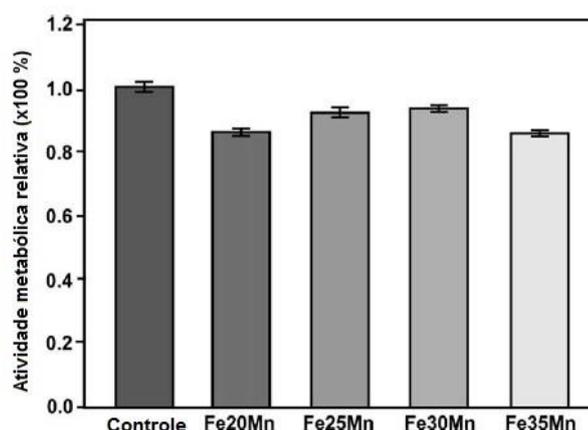


Figura 21: Citotoxicidade para células fibroblastos em função do teor de manganês em liga ferrosa obtida pelo processo M/P.

Fonte: (Hermawan et al. (2010).

As ligas desenvolvidas não apresentaram inibição significativa da proliferação celular, mostrando que a liga Fe-Mn apresentou baixa toxicidade.

Os mesmos autores, entretanto, mostraram que a toxicidade apresentada pelo manganês não ligado é alta e que, portanto, ainda são necessários estudos da toxicidade dessa liga em longo período, pois os produtos da degradação da liga Fe-Mn poderão liberar íons tóxicos ao meio biológico.

A taxa de degradação *in vitro* do ferro puro também foi confirmada por Zhu et al. (2009).

Os autores reportaram que os produtos de degradação do ferro, quando em concentrações abaixo de 50 $\mu\text{g/mL}$, podem ser benéficos à proliferação de células endoteliais, enquanto concentrações maiores causam toxicidade às células do sangue às células endoteliais e fibroblastos.

2.3.7 Aplicação do Processo MPI em Materiais Biodegradáveis

2.3.7.1 Magnésio

A alta taxa de corrosão apresentada pelo magnésio e a maioria de suas ligas e seu papel como elemento essencial no sistema biológico, faz do mesmo um potencial candidato para a aplicação como material biodegradável. Como citado anteriormente, sua biocompatibilidade já foi estudada, porém fatores inerentes ao processo de produção de componentes biomédicos (como a extrusão) podem causar problemas relativos à perda de ductilidade e deterioração das propriedades mecânicas após sua implantação. (O'Brien et al. 2009).

Em decorrência das menores tensões associadas ao processo de moldagem por injeção e a já estabelecida característica de obtenção de peças de parede fina, o processo se mostra potencialmente promissor para o desenvolvimento de materiais biocorrosíveis.

Em decorrência dos fatores citados acima, entre outros, o processo MPI já foi tema de pesquisas para a aplicação do magnésio como material para implantes (Wolff et al. 2014).

Schaper et al. (2014) avaliaram a microestrutura do magnésio puro obtido pelo processo MPI. A microestrutura obtida após um ciclo total de sinterização de 64 h e temperatura de sinterização de 630 °C, é mostrada na Figura 22.

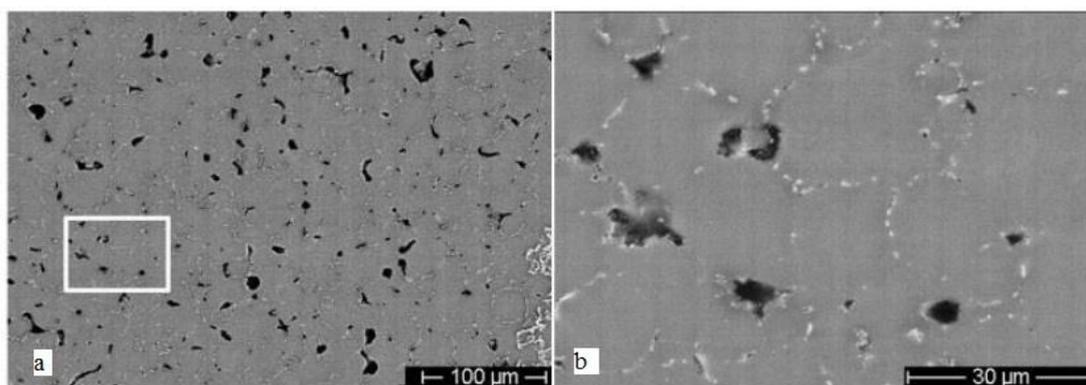


Figura 22: (a) Microestrutura porosa do magnésio obtido pelo processo MPI e (b) em maior aumento.
Fonte: Schaper et al. (2014).

As amostras apresentaram percentual de porosidade de 28 % e módulo de elasticidade de 19,4 GPa.

A sinterização do magnésio apresenta certos fatores que necessitam melhor entendimento para o sucesso desta etapa.

Os autores reportaram que o processamento do magnésio pela tecnologia do pó é altamente influenciado pela afinidade do mesmo com o oxigênio e pelo fato de que a sua microestrutura, (ao contrário de outros biomateriais como o titânio) não apresenta solubilidade para os átomos desse elemento. Com isso, durante a sinterização, o oxigênio promoverá a formação de uma camada termodinamicamente estável de MgO e Mg₂(OH) na superfície das partículas de pó. Essa camada estável inibe drasticamente o processo de difusão, essencial para a sinterização.

Contudo, a pesquisa acima citada obteve sucesso no processo de sinterização do magnésio com a adição de 0,9 % de cálcio, obtendo certo percentual de fase líquida na sinterização.

Apesar do sucesso do processo de sinterização e de que as propriedades mecânicas obtidas se mostraram superiores às dos polímeros utilizados como material biodegradável, (Kyriacos et al. 2008) o alongamento até a ruptura obtido, (6,8 %) está abaixo dos valores requeridos para implantação de stent por balão, os quais situam-se entre 30 e 50 %. Esse grau de alongamento foi encontrado também por Witkowski, et al. (2000).

2.3.7.2 Ferro Puro- O Estado da Arte

Os estudos envolvendo a MPI com o emprego do ferro puro com aplicação biomédica são escassos. Gonçalves, (2012) e Imgrund et al. (2013) estudaram as propriedades de ligas ferrosas partindo de uma mistura de injeção contendo fração volumétrica metálica de 60 % e 25 % de parafina, com 5 % de surfactante. Os autores utilizaram ferro puro como componente metálico.

Gonçalves (2012) reportou que os valores encontrados situaram-se entre 100 e 109 MPa para o limite de escoamento (Re) e entre 231 e 253 MPa para o limite de resistência mecânica (Rm), dependendo da temperatura de sinterização, entre 915 e 1300°C (S₄ e S₆) (Figura 23b e Tabela 1). Os autores reportaram um alongamento (δ) entre 50 e 55 % para o ferro puro e de 20 % para a liga Fe-35 % Mn. Esses valores foram encontrados a partir de uma microestrutura altamente densificada, (98 %) como mostra a Figura 23a.

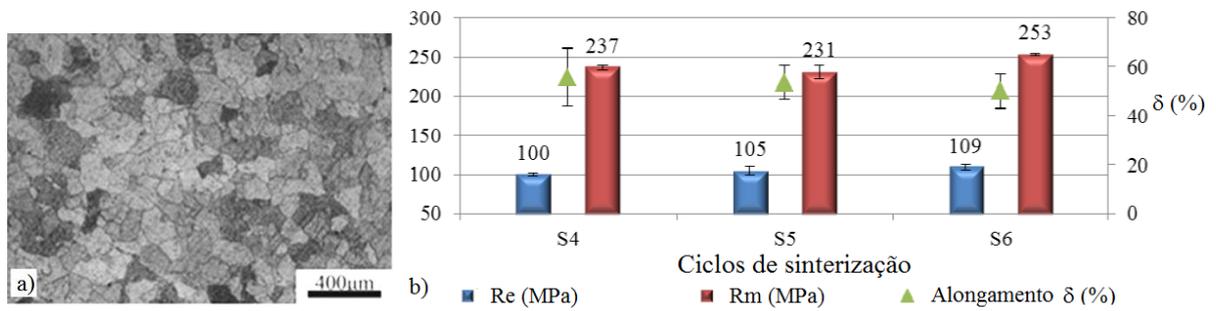


Figura 23: Microestrutura (a) e propriedades mecânicas (b) do ferro puro moldado por injeção.
Fonte: Gonçalves, 2012 e Imgrund et al (2013).

Observa-se que a temperatura de sinterização não teve influência significativa nas propriedades mecânicas do ferro puro moldado por injeção. Em ambos os estudos, o ferro puro apresentou adequada biocompatibilidade.

2.3.8 Efeito da Porosidade

Embora sabidamente ocorra a deterioração das propriedades mecânicas com o aumento do volume de poros em um material sinterizado, um certo grau de porosidade em um implante biodegradável é benéfico para a vascularização e conseqüentemente para a biocompatibilidade (Wolff et al. 2014). A Figura 24 relaciona o efeito do percentual de porosidade no módulo de elasticidade.

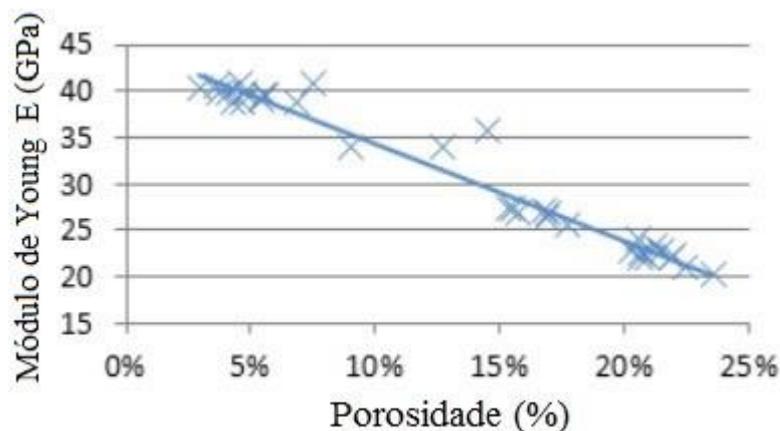


Figura 24: Efeito da porosidade no módulo de elasticidade da liga Mg-0,9 Ca obtida via MPI.
Fonte: Wolff et al. 2014.

Com o aumento na fração de porosidade, os poros tendem a ser interconectados, o que causa aumento na deformação localizada em menores regiões sinterizadas. Por outro lado, porosidade isolada resulta em uma deformação mais homogênea.

Não é incomum que a distribuição da porosidade seja heterogênea. Nesse caso a deformação localizada ocorrerá preferencialmente em regiões com concentração pontual de poros.

Sob carga, os poros reduzem a área da seção resistente efetiva e agem como locais de concentração de tensão para deformação localizada, diminuindo tanto a resistência mecânica quanto a ductilidade Hadrboletz-Weiss, (1997).

2.3.9 Efeito da Morfologia dos Poros

Deng et. al, (2008) mostraram que a geometria dos poros tem influência direta nas propriedades mecânicas dos metais moldados por injeção e sinterizados. A Figura 25a mostra a morfologia de poros angulares e irregulares, enquanto a figura 25b mostra poros com morfologia regular e esférica.

De acordo com os mesmos autores, de forma geral, o aumento fração de porosidade resulta em poros mais irregulares. Com maior grau de interconectividade e acúmulo de poros em pequenas regiões pontuais.

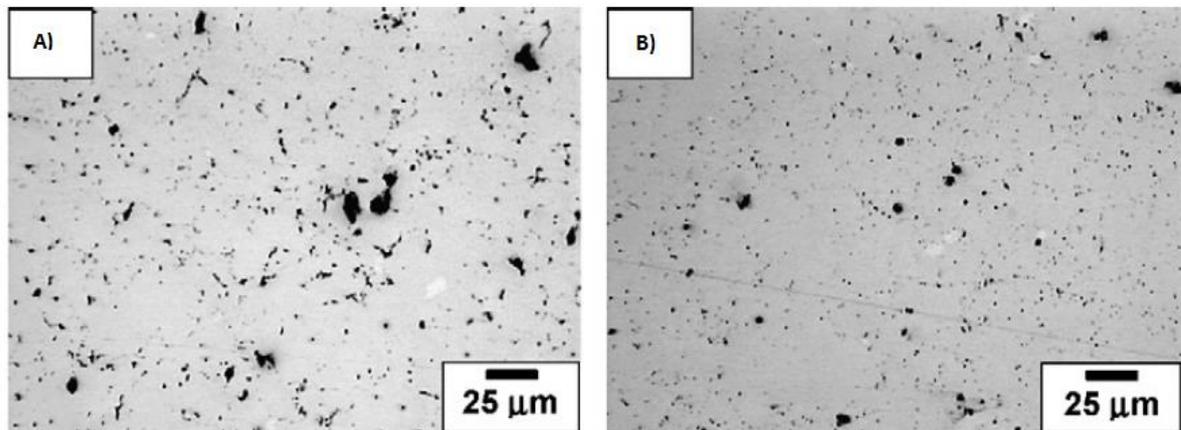


Figura 25: Diferentes morfologias de poros em aços sinterizados: (a) poros angulares (b) poros esféricos
Fonte: Deng et. al, 2008.

Segundo Chawla-Deng, (2005) com frequência o formato dos poros é caracterizado qualitativamente utilizando-se a Equação 9, que determina um fator de forma F para um poro.

$$F = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{P^2} \quad (\text{Equação 9})$$

Onde A é a área medida do poro em m^2 e P é o perímetro do mesmo em metros. Segundo a equação, um fator de forma F igual a um, denota um poro perfeitamente esférico, enquanto fatores próximos a zero indicam poros angulares.

A morfologia dos poros tem influência direta sobre as propriedades mecânicas. Ao estudar uma liga Ni-Ti, Hosseini et al. (2013) reportaram que poros angulares e irregulares agem como concentradores de tensão e como locais preferenciais para nucleação de trincas.

Como resultado, esse tipo de morfologia resultou na diminuição da tensão de escoamento e na resistência à fadiga da liga Ni-Ti.

2.3.10 Propriedades Mecânicas

A escolha do material para a fabricação de um stent deve levar em consideração as propriedades mecânicas adequadas a essa aplicação.

Por exemplo, o Ti puro e suas ligas, apresentam ductilidade moderada e baixo módulo elástico, sendo opção pouco viável para aplicações em órteses expansível por balão do ponto de vista mecânico por não ter a elasticidade requerida (Demangel et al. 2012).

Materiais para aplicação em stents devem apresentar propriedades intermediárias entre boa resistência mecânica para suportar as tensões geradas pelo vaso sanguíneo e suficiente ductilidade, possibilitando sua expansão por balão. (Li et al. 2012; Garg; Patrick; Serruys, 2010).

Segundo Witkowski, et al. (2000) as pressões aplicadas ao balão-cateter para a expansão do stent situam-se entre 5 e 7 atm (0,6 MPa) com forças radiais podendo chegar a valores entre 18 e 21 N, (Nogueira, 2011; Hermawan; Mantovani, 2013) alcançando-se expansão no diâmetro do stent entre 30 % (liga de Mg) e 110 % (Aço AISI 316-L). Essas cargas e deformações no stent, requerem que o material apresente entre 30 e 50 % de alongamento até a fratura na curva tensão x deformação, segundo Hermawan-Mantovani (2013).

As propriedades mecânicas típicas dos principais materiais utilizados na fabricação de stents são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1: Propriedades Mecânicas dos principais materiais utilizados para fabricação de stents.

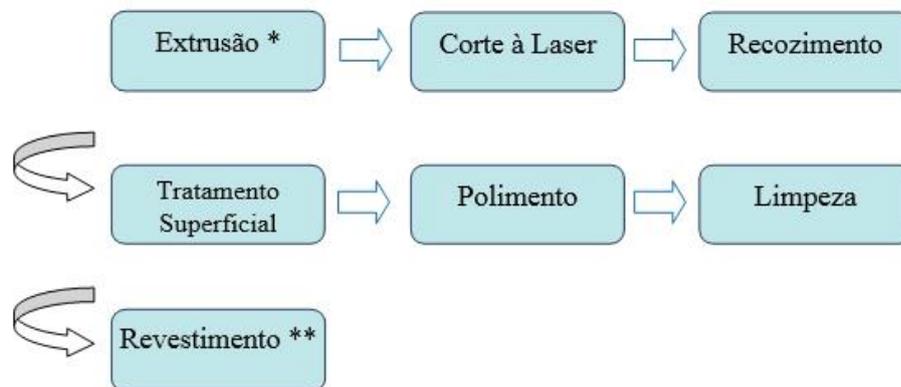
Material	Módulo de Young E (GPa)	Limite de Escoamento Re (MPa)	Limite de Resistência Rm (MPa)	Alongamento δ (%)	Dureza
Aço Inoxidável (316-L)	189-205	250	620-695	40-52	320-350 HB
Liga de Ti	55-117	700-950	758-1200	10-33	241-375 HB
Liga Mg	41-45	162	65-258	3-13	57-69 HV
Polímero (PLA)	1,6-2,4	-	60-82	8,5-9,3	17-19 HV
Fe Puro (fusão)	205	150	280	50	80 HB
Fe Puro (MPI)	150	100-109	231-253	50-55	-

Fontes: (Garg; Patrick; Serruys, 2010), Mantovani et al. (2008), Imgrund et al (2013), ASTM- F2081-06.

O Ferro tem grande resistência radial devido ao seu alto módulo elástico. Essa característica o torna uma opção mecanicamente viável para a obtenção de estruturas com paredes de pequena dimensão (100 a 300 μm), de acordo com Hermawan; Mantovani, (2013).

2.3.11 Método Atual de Fabricação de Stents

A tecnologia para a fabricação de stents encontra-se em desenvolvimento. O mesmo processo para a fabricação de stents de materiais bioinertes pode ser aplicada aos materiais biodegradáveis, especialmente para os stents metálicos. A sequência típica de fabricação de stents a partir de metais e ligas fundidas está esquematizada na Figura 26.



** Não utilizado em alguns casos

Figura 26: Sequência da fabricação de um stent metálico.

Fonte: O' Brien et al. (2011).

Essa tecnologia vem sendo empregada para a fabricação, por exemplo, de stents de aço inoxidável AISI 316-L, liga Nitinol, ligas Co-Cr e principalmente para o magnésio e suas ligas.

O' Brien et al. (2011) fabricaram um tubo precursor para potencial utilização como stent, seguindo as etapas e características descritas abaixo:

- Extrusão (tubo de 2,11 mm de diâmetro externo, comprimento de 16 mm, 127 μm de parede, coluna de 81 μm);
- Corte a laser, remoção de rebarbas e eletropolimento;
- Expansão para 3 mm. (deformação de 42 %).

O processo de extrusão resulta em um acréscimo na resistência mecânica e diminuição drástica de tenacidade. Por este motivo, um tratamento térmico de recozimento posterior ao processo de usinagem a laser é comumente realizado.

2.3.11.1 Corte a Laser

Um método típico para a fabricação de stents é por corte a laser de um pequeno tubo metálico de parede fina, obtido conforme as etapas descritas anteriormente, seguido de recozimento, decapagem, polimento e enxágue. Esse processo tem sido utilizado para fabricação dos stents não recobertos fabricados com materiais resistentes a corrosão, tais como aço inoxidável 316-L, liga NiTi, e ligas Co-Cr e Mg, segundo Aciai; Hall (2003).

A Figura 27 mostra um tubo precursor da liga Fe-Mn cortado à laser obtido por Hermawan; Mantovani (2013). Os autores utilizaram a rota descrita na seção anterior, porém a partir de uma barra metálica obtida por metalurgia do pó (M/P), com compactação uniaxial precedendo a sinterização.

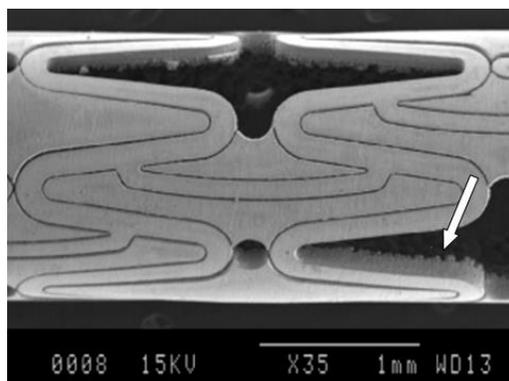


Figura 27: Tubo da liga Fe-Mn cortado a laser.
Fonte: Hermawan; Mantovani (2013).

Segundo Lévesque et al. (2008) e (O'Brien et al. 2011), os processos descritos acima envolvem etapas de elevado custo energético e de baixa taxa de produção, além de o processo cíclico de conformação resultar, como já citado, na drástica diminuição da ductilidade, podendo resultar em colapso do material já implantado.

A Figura 27 mostra que o processo resulta em falhas de acabamento superficial como rebarbas, (seta) que podem gerar complicações após a implantação, necessitando de uma etapa adicional no processo de fabricação para remoção desses defeitos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O desenvolvimento de materiais biodegradáveis deve seguir determinados procedimentos além daqueles previstos na produção de um componente metálico comum obtido pelo processo MPI.

Para a obtenção de amostras de ferro puro biodegradável, devem ser avaliadas também a biocompatibilidade e o comportamento de degradação em meio corpóreo simulado, além das características superficiais do material. Com o objetivo de estudar a viabilidade técnica da moldagem de pós por injeção como processo potencialmente aplicável em tubos precursores para stents biodegradáveis, adotou-se a sequência de procedimentos a seguir.

A presente pesquisa teve seus resultados obtidos em duas diferentes instituições: Universidade Federal do Rio Grande do Sul- UFRGS, Porto Alegre- Brasil e Universidade Tecnológica de Delft- TU Delft, Delft, Holanda. Por esse motivo, alguns dos resultados e corpos de prova foram obtidos de forma similar, porém em equipamentos distintos, tomando-se a precaução de empregar parâmetros iguais ou suficientemente aproximados nos testes.

3.1 Caracterização do Pó Metálico

A morfologia do pó de ferro puro foi caracterizada utilizando microscópio eletrônico de varredura, modelo JEOL[®] 6060, empregando-se tensão de 20 kV.

A determinação da distribuição granulométrica foi realizada utilizando-se granulômetro por difração de laser Malvern Mastersizer X em meio aquoso. O ferro puro foi fornecido pela fabricante Sintez[®]. O grau máximo de impurezas no pó de ferro utilizado, conforme análise feita pelo fabricante é de 0,02 % C e 0,26% O.

3.2 Preparação da Mistura de Injeção

A mistura de injeção foi preparada manualmente, em um sistema projetado especificamente para esta pesquisa.

A Figura 28 mostra a representação esquemática do sistema montado para a execução da mistura. Utilizando-se esse sistema, os polímeros são previamente misturados e colocados em um balão volumétrico modificado para formar a câmara de mistura. A câmara de mistura foi então colocada em contato com uma manta térmica equipada com controle de temperatura.

Um pirômetro e um termopar foram utilizados para a medição da temperatura. Uma haste com aba helicoidal é montada em uma parafusadeira manual, formando o dispositivo misturador.

O aparato é utilizado no interior de uma câmara anaeróbica (glove box) em atmosfera de baixo vácuo, (concentração de carbono menor do que 0,05 p.p.m) onde é realizada a mistura.

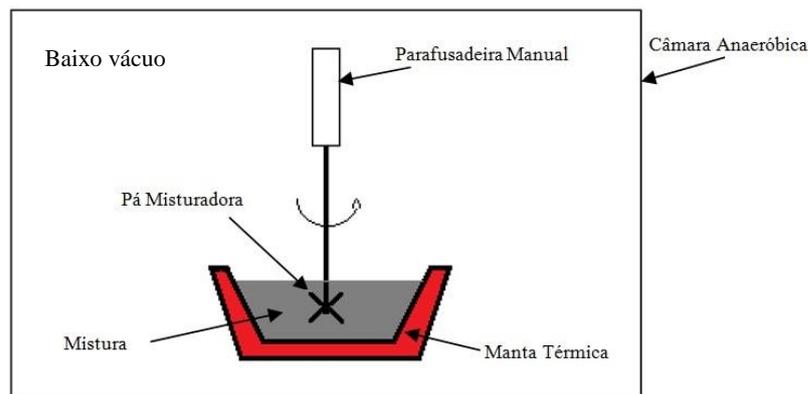


Figura 28: Representação esquemática do sistema montado para a etapa de mistura.

A velocidade de rotação da haste misturadora foi aferida com cronômetro, fixando-se em 40 rpm. O tempo total de mistura para cada composição foi de 60 minutos, tempo necessário para que se obtenha uma mistura completamente homogênea.

A razão para o projeto e utilização do sistema descrito acima, consiste no cuidado necessário com contaminações e oxidação da mistura. Por se tratar de amostras que serão testadas em relação à sua biocompatibilidade, a contaminação por óxidos ou carbono elementar no pó metálico da mistura pode levar a anomalias nos testes de biocompatibilidade e ainda resultar na ineficiência da etapa de sinterização.

3.3 Caracterização da Mistura de Injeção

3.3.1 Determinação do Volume Metálico Crítico

O volume metálico crítico foi determinado utilizando-se um reômetro de torque de acordo com o procedimento descrito por Kong; Barriere; Gelin (2012). Um reômetro Haake Rheomix 3000P® com rotores de pá equipado com um módulo Rheocord Haake 252, foi

utilizado para o ensaio. A temperatura de ensaio foi de 175 °C com a rotação constante de 40 rpm. Adicionou-se o pó metálico à mistura em etapas, na quantidade de 1 % (volume) para cada etapa, a partir de 60 % até 63%. As alterações no torque com o tempo foram monitoradas durante todo o ensaio.

3.3.2 DSC /TGA (Calorimetria Exploratória Diferencial)

O ensaio de calorimetria exploratória diferencial (DSC) foi realizado com o principal objetivo de caracterizar as misturas de injeção em relação à temperatura de fusão e homogeneidade. Utilizou-se um aparelho TA Instruments®, modelo Q-600 com atmosfera protetora de argônio, com fluxo constante de 50 mL/min. A massa das amostras situou-se entre 5,8 e 7,2 mg.

A taxa de aquecimento utilizada no ensaio foi de 10°C/min e a temperatura final foi de 850 °C. Essa faixa de temperatura compreende as temperaturas das transformações de fusão e degradação dos polímeros das misturas de injeção analisadas.

3.3.3 Ensaio Reológico

Para o sucesso da etapa de moldagem por injeção, é necessário caracterizar o efeito da taxa de cisalhamento na viscosidade da mistura de injeção em determinada temperatura.

O comportamento reológico das misturas de injeção estudadas foi determinado utilizando-se um reômetro capilar de bancada, modelo Ceast Smart Rheo 2000®, de acordo com a norma ASTM D3835.

A viscosidade aparente em função da taxa de cisalhamento foi automaticamente calculada pelo programa do equipamento, de acordo com a Equação 1.

Uma composição comercial utilizando pó de aço AISI 8620 foi utilizada como amostra de controle, pois sabe-se que essa composição tem como característica, a elevada queda na viscosidade com o aumento da taxa de cisalhamento, ou seja, elevada pseudoplasticidade.

3.3.4 Determinação da Composição Ideal da Mistura de Injeção

A determinação da composição ideal da mistura de injeção utilizada para a fabricação dos corpos de prova para ensaio de tração, foi realizada em duas etapas. A primeira teve como objetivo avaliar o efeito dos diferentes componentes poliméricos constituintes do sistema ligante no preenchimento de um molde-teste. As composições das misturas de injeção avaliadas nesta etapa são dadas na Tabela 2.

Tabela 2: Composições das diferentes misturas de injeção utilizadas no teste reológico.

% Volumétrico					
Componente	1	2	3	4	Comercial
Pó Metálico	62	62	62	62	~ 61-63
PP	17,4	-	-	-	-
PEBD	-	-	21,0	17	-
PEAD	-	20,5		-	-
Cera Carnaúba	-	-	13,3	-	-
Cera de Parafina	19,3	16,5	2,5	19,5	~ 12-17
PMMA	-	-	-	-	~15-20
Ác. Esteárico	1,3	1,0	1,2	1,5	~1.5

Com o objetivo de comparação entre os graus de homogeneização obtidos, a mistura de número 4 foi realizada em reômetro de torque, enquanto as demais foram realizadas utilizando-se o sistema manual descrito na seção 5.2.

A segunda etapa, com a melhor composição da mistura já determinada, procurou avaliar o efeito do aumento da fração volumétrica de pó metálico nas propriedades finais estudadas ao longo da presente pesquisa. As composições utilizadas nesta etapa são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3: Composição das misturas de injeção das amostras produzidas.

Componente	Volume (%)			
Ferro puro	54	58	62	66
Polipropileno (PP)	19,7	18,7	17,7	16,9
Cera de parafina	19,3	18,5	18,0	17,5
Ácido esteárico	3,0	2,8	2,3	1,9

3.3.5 Teste de Preenchimento do Molde.

Com o objetivo de caracterizar o comportamento das misturas injetáveis durante a etapa de moldagem por injeção, principalmente a capacidade de preenchimento do molde para diferentes misturas, foi utilizado um molde conforme esquema mostrado na Figura 29.

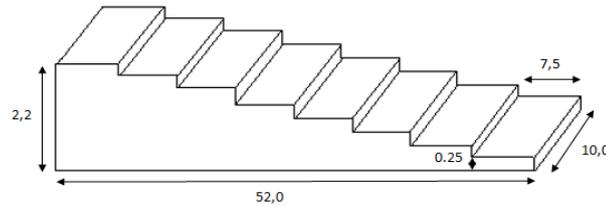


Figura 29: Esquema dimensional do corpo de prova para avaliação do preenchimento do molde. Medidas em milímetros.

Fonte: (Wright; Hughes; Gressel, 1994).

Esta geometria de corpo de prova não é descrita em normas oficiais, porém seu emprego para estudo do preenchimento do molde já foi descrito anteriormente (Wright; Hughes; Gressel, 1994). O total preenchimento do molde-teste, permite prever que a mistura de injeção apresenta viscosidade suficientemente baixa para preencher cavidades da ordem de 250 μm , (Figura 29) ou seja, a espessura de parede aproximada de um tubo para aplicação em stents (Hermawan; Mantovani, 2013).

A moldagem dos corpos de prova para este ensaio foi realizada empregando-se os parâmetros mostrados na Tabela 4. Esses parâmetros também foram utilizados em etapas posteriores para a moldagem por injeção dos demais corpos de prova utilizados em ensaios subsequentes.

Tabela 4: Parâmetros utilizados na moldagem por injeção.

Pressão de Injeção	60 MPa
Pressão de Recalque	40 MPa
Velocidade de Injeção	17 mm^3/s
Temperatura de Injeção	165 °C
Temperatura do Molde	70 °C

3.4 Moldagem, Remoção do Sistema Ligante e Sinterização

A moldagem por injeção foi realizada utilizando-se uma injetora Arburg 170S, com capacidade de fechamento de 170 kN, e Battenfeld 300, essa com 300 kN de capacidade de fechamento. Utilizou-se os parâmetros de injeção listados na Tabela 4.

Os corpos de prova obtidos por injeção têm o formato "dog bone", (Figura 37, página 83) com um comprimento nominal de 95 mm e seção de teste de 15,6 mm². A extração do sistema ligante foi realizada com etapa de extração térmica precedida de extração química por imersão em hexano. O tempo de imersão em hexano foi de 4h em temperatura de 60°C. A etapa de extração térmica teve aquecimento lento para evitar defeitos provenientes da migração do hidrocarboneto em sua forma gasosa para a superfície do material.

A sinterização de todos os corpos de prova foi realizada em atmosfera redutora consistindo em uma mistura de gases composta por H₂ (2 %) e Ar (98 %). O ciclo de sinterização está representado esquematicamente na Figura 30. A taxa de aquecimento foi de 0,5 °C/min até a temperatura de 450 °C para a extração térmica do ligante e pré-sinterização. Essa taxa é consideravelmente mais baixa do que as empregadas na extração térmica de peças de aço inoxidável AISI 316-L (Choi et al. 2015) com o objetivo de minimizar a retenção de material orgânico nas amostras sinterizadas. O tempo de permanência na temperatura de 450 °C foi de 60 min.

Uma taxa de aquecimento de 5°C/min foi utilizada até a temperatura de sinterização, seguida de resfriamento a 10°C/min em atmosfera redutora até a temperatura ambiente. Foram empregadas três diferentes temperaturas de sinterização: 1040, 1080 e 1120 °C, visando avaliar o efeito da temperatura de sinterização nas propriedades do material sinterizado. O patamar de temperatura máxima foi mantido por 30 min.

Para cada fração volumétrica de pó metálico utilizada (54, 58, 62 e 66 % vol.) tem-se 3 temperaturas de sinterização. Para facilitar o entendimento, a partir desta etapa, as amostras contendo fração volumétrica de pó metálico igual a 54 % e sinterizadas a 1040 °C foram identificadas no decorrer do texto como “54/1040” e assim sucessivamente para as demais.

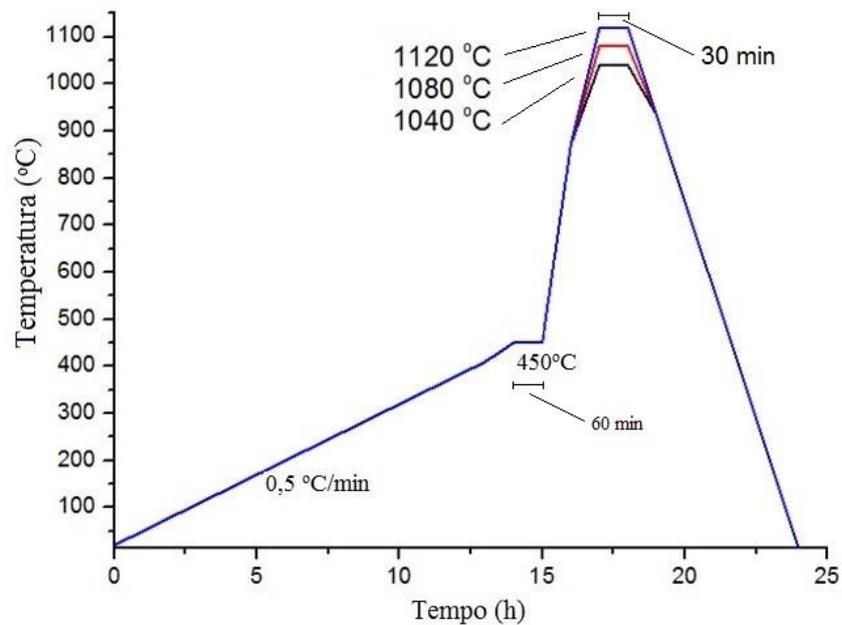


Figura 30: Temperatura em função do tempo para a sinterização do ferro puro.

3.5 Propriedades Físicas e Mecânicas

3.5.1 Porosidade

A densidade dos corpos de prova sinterizados foi determinada usando-se o método de imersão (Princípio de Arquimedes), de acordo com a norma ASTM B-311. Esse método também foi utilizado para medição da densidade de biomateriais com percentuais de porosidade entre 4 (Kafkas; Ebel, 2014) e 30 % (Chen; Cao, 2013). Cinco amostras de cada condição estudada foram utilizadas para assegurar a confiabilidade dos resultados.

3.5.2 Microestrutura

Para o ensaio metalográfico, amostras foram cortadas dos corpos de prova de tração em prismas quadrados de dimensões 0,8 x 4 x 4 mm. Posteriormente as amostras foram lixadas e polidas até um acabamento superficial de 0,3 μm . O ataque químico foi feito com ácido nítrico diluído (3 %) para metalografia e a caracterização foi realizada com microscópio óptico (Leica DFC-320).

3.5.3 Rugosidade Superficial

Determinou-se a rugosidade superficial (R_a) das amostras sinterizadas utilizando-se um rugosímetro Taylor–Hobson Surtronic 3. A rugosidade superficial média, R_a , é definida como a média aritmética dos desvios entre saliências e vales a partir da linha média mostrada em um perfil rugoso. Três amostras de cada grupo foram medidas, fazendo-se três repetições em cada amostra. Os resultados são mostrados como valores médios, com o respectivo desvio padrão.

3.5.4 Energia Livre de Superfície

Determinou-se os ângulos de contato de avanço dinâmico utilizando-se um analisador de perfil de gota Krüss DSA 100. Os líquidos utilizados como parâmetro foram água destilada e di-iodometano, conforme norma ASTM D-7490. Por meio de uma seringa, uma quantidade de 10 μL de líquido de teste foi colocada sobre a superfície da amostra. Uma vez em contato com a superfície, o perfil foi medido em um intervalo entre 1 e 33 s. Para cada amostra, medições triplicadas foram realizadas com cada um dos líquidos de parâmetro. A energia livre de superfície (ELS) foi calculada aplicando-se a teoria de Fowke. A análise estatística foi realizada utilizando-se o "teste t" por meio do programa Minitab®.

3.5.5 Propriedades Mecânicas

As propriedades mecânicas foram medidas utilizando-se uma máquina universal de ensaios Zwick Z-100 com velocidade do cabeçote igual a 1 mm/min. Cinco amostras de cada condição foram ensaiadas. Os resultados foram expostos com a deformação de engenharia (δ) em função da tensão de engenharia (σ_y), calculadas de acordo com as equações 10 e 11.

$$\sigma_y \text{ (MPa)} = F/A_0$$

Equação 10

Onde: F = Força Aplicada (N)

A_0 = Área inicial da seção de testes (m^2)

$$\delta \text{ (mm/mm) \%} = \Delta l / l_0 \times 100$$

Equação 11

Onde: Δl = variação no comprimento (m)

l_0 = comprimento inicial (m)

3.5.6 Teste de Imersão

O teste dinâmico de imersão foi realizado com fluxo da solução de Hank, ou fluido corpóreo simulado, (SBF) conforme a norma ASTM-G31-72.

A Tabela 5 mostra a composição da solução. As amostras foram imersas na solução sob fluxo constante e temperatura de 37 °C e analisadas após um período de 5 dias, até 20 dias. A cada intervalo, as amostras foram cuidadosamente enxaguadas com água destilada e álcool etílico e imediatamente secas. As amostras foram posteriormente limpas utilizando-se uma solução de 595g/l de ácido hidrolórico e 3,5 g de hexametileno tetramina para remoção de camada de produtos de corrosão.

Fez-se novo enxague e secagem e então as amostras foram pesadas para o cálculo da perda de massa pela Equação 12

$$W = (m_0 - m_1) / A_0$$

Equação 12

Onde: W = perda de massa em função da área;

m_0 = massa antes da imersão;

m_1 = massa depois da secagem;

A_0 = área superficial inicial;

A taxa de corrosão foi calculada segundo a Equação 8, também utilizada pelos autores citados na Tabela 8.

$$TD = 8,76 \times 10^4 \cdot \frac{W}{A \cdot t \cdot \rho}$$

Equação 8

As massas foram medidas em uma balança com 0,1 mg de precisão. A morfologia e microestrutura das amostras após o ensaio de imersão foram caracterizadas utilizando-se um microscópio eletrônico de varredura (JEOL, JSM6335F).

Tabela 5: Composição do fluido corpóreo simulado ou solução de Hank (SBF).

Componente	CaCl ₂	KCl	KH ₂ PO ₄	MgCl ₂ -6H ₂ O	Mg SO ₄ -7H ₂ O	NaCl	NaHCO ₃	Na ₂ HPO ₄	Glicose
Concentração (mg/l)	0,14	0,40	0,06	0,10	0,10	8,0	0,35	0,05	1

Fonte: (Sigma Aldrich).

3.5.7 Testes de Biocompatibilidade

3.5.7.1 Teste de Hemocompatibilidade

Utilizou-se para esse teste, sangue de murinos Wistar machos, diluído em uma solução contendo citrato de sódio (3,8 % em massa) e PBS em uma proporção de 9:1 (1 ml de sangue para 9 ml de PBS). O PBS é uma solução salina utilizada para diluição e borrifamento de limpeza em testes biológicos. O sangue foi obtido por meio de punção da aorta abdominal.

As amostras foram enxaguadas 3 vezes com água deionizada e PBS e então imersas em um tubo de ensaio contendo 800ml de PBS, previamente encubado a 37°C, por 30 minutos. Então, 200ml de sangue diluído foi adicionado ao tubo e o sistema foi encubado a 37°C por 60 min. A solução de PBS e uma amostra de aço inoxidável AISI 316-L foram utilizados como controle positivo e Triton-X 0,2 % como controle negativo. Posteriormente os tubos foram centrifugados a 1000 g por 10 min e os sobrenadantes foram medidos utilizando-se um leitor de enzimoimunoensaio, (ELISA) com comprimento de onda de 545nm. O percentual de hemólise foi calculado utilizando-se a relação: (absorbância da amostra/absorbância do Triton-X) x 100. Esse método se baseia na medição do dano causado na membrana de eritrócitos (hemólise) pelo contato com a amostra.

3.5.7.2 Teste de Citotoxicidade (MTT)

O ensaio de MTT baseia-se na redução celular de MTT [3-(4,5-dimethylthiazol, 2-yl)-2,5-diphenyl-212 tetrazolium bromide] de acordo com (Mosman, 1983). Após redução, o MTT forma cristais de formazan, de cor azul, que ao serem dissolvidos absorvem comprimentos de onda na faixa visível, podendo desta forma ser quantificados por espectrofotometria. Para este ensaio, células foram cultivadas em meio Dulbecco modificado Eagle's (DMEM) com 10 % de soro fetal bovino (Gibco), 100 U/mL de penicilina, e 100 µg/mL de streptomina em uma atmosfera umidificada de 5 % CO₂ a 37°C.

A toxicidade foi medida por contato indireto (ISO 10993-5 e 10993-12). As células utilizadas foram fibroblastos murino L929, obtidos do banco de células do Rio de Janeiro (BCRJ).

Neste método foram utilizados os extratos das amostras diluídos com o meio de cultura em 25 e 50 %. Soluções com a linhagem celular (10^3 células/ 100 μ L de meio) foram condicionadas em microplacas e encubadas por 24 h a 37 °C em estufa úmida com 5 % de CO₂ para a formação da monocamada celular. A razão entre a área total das amostras e o volume do meio de extração é de 3 cm²/ml).

Uma amostra polida de aço inoxidável AISI 316-L foi utilizada como controle negativo, (atóxico às células) de acordo com Zhang et al. (2010). O meio foi então substituído por novos extratos depois de incubação por 24h.

Os meios então foram descartados e substituídos por dimetilsulfóxido (DMSO). Após suave agitação, a densidade ótica foi determinada utilizando-se um leitor de enzimoimunoensaio, (ELISA) com comprimento de onda de 545nm. O procedimento foi realizado 3 vezes em cada grupo de amostras, sendo que o resultado representa a média aritmética de cada grupo, com respectivo desvio padrão.

3.5.8 Testes Estatísticos

Os resultados dos testes mecânicos foram analisados utilizando-se o Teste-t para amostras pareadas. O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Os ensaios de citotoxicidade foram analisados utilizando-se o teste One-Way ANOVA, empregando o programa Minitab 17®. O Teste-t para amostras pareadas dos resultados de energia livre de superfície estão no Apêndice A.

4 RESULTADOS

Considerações Iniciais

O desenvolvimento dos experimentos realizados neste trabalho seguiu a sequência abaixo:

- Caracterização do pó de ferro;
- Determinação da composição do sistema ligante com melhor desempenho reológico e térmico;
- Caracterização da composição escolhida;
- Injeção e sinterização dos corpos de prova;
- Caracterização física, mecânica e superficial dos mesmos;
- Testes de Biocompatibilidade;

A discussão dos resultados foi realizada no capítulo 5.

4.1 Caracterização do Pó de Ferro Puro

4.1.1 Morfologia do Pó de Ferro

A morfologia do pó de ferro utilizado para a obtenção dos corpos de prova é mostrada na Figura 31. As partículas apresentam morfologia esférica regular, consideradas ideais para o processo MPI. Os modelamentos teóricos para caracterizar os mecanismos de mistura e sinterização são calculados levando-se em consideração o formato predominantemente esférico das partículas.

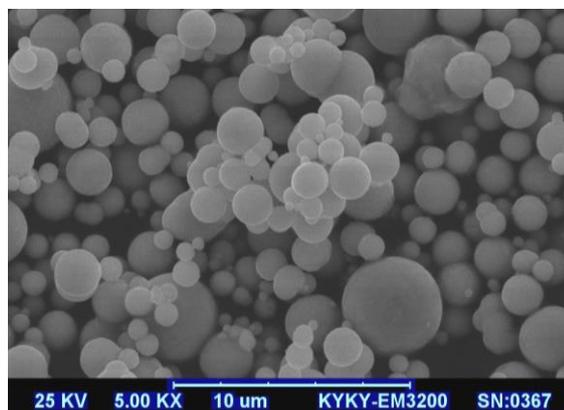


Figura 31: Morfologia do pó de ferro utilizado (MEV).

4.1.2 Distribuição Granulométrica

A distribuição granulométrica das partículas de pó de ferro puro é mostrada na Figura 32.

A amostra apresenta distribuição ampla de tamanhos de partícula e de forma monomodal. Segundo German (1993), essa distribuição monomodal não é a que contribui para o maior empacotamento entre as partículas do pó metálico, resultando em menor densificação do material sinterizado quando comparado com distribuições bimodais. O diâmetro médio de partícula encontrado (d_{50}) foi de 3,48 μm . No presente trabalho, o objetivo é a obtenção de certo grau de porosidade que possa favorecer a biodegradabilidade do ferro puro em meio corpóreo simulado e portanto, utilizou-se uma distribuição granulométrica ampla.

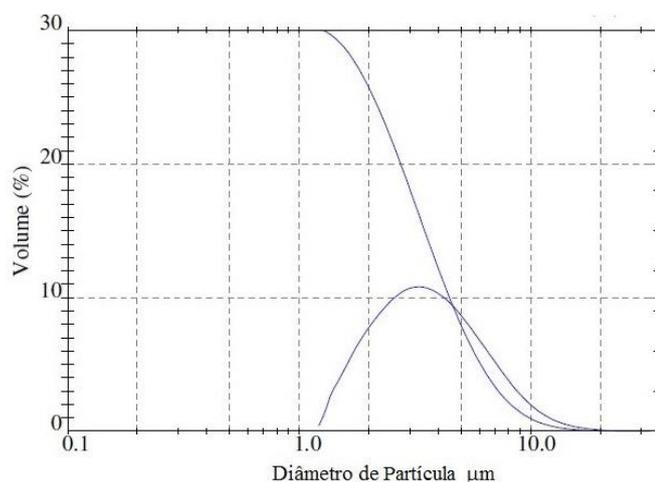


Figura 32: Distribuição do tamanho de partículas de Fe puro.

4.2 Caracterização das Misturas de Injeção.

4.2.1 Análise Térmica

As curvas calorimétricas referentes às diferentes misturas de injeção, cujas composições foram mostradas na Tabela 2, são mostradas na Figura 33.

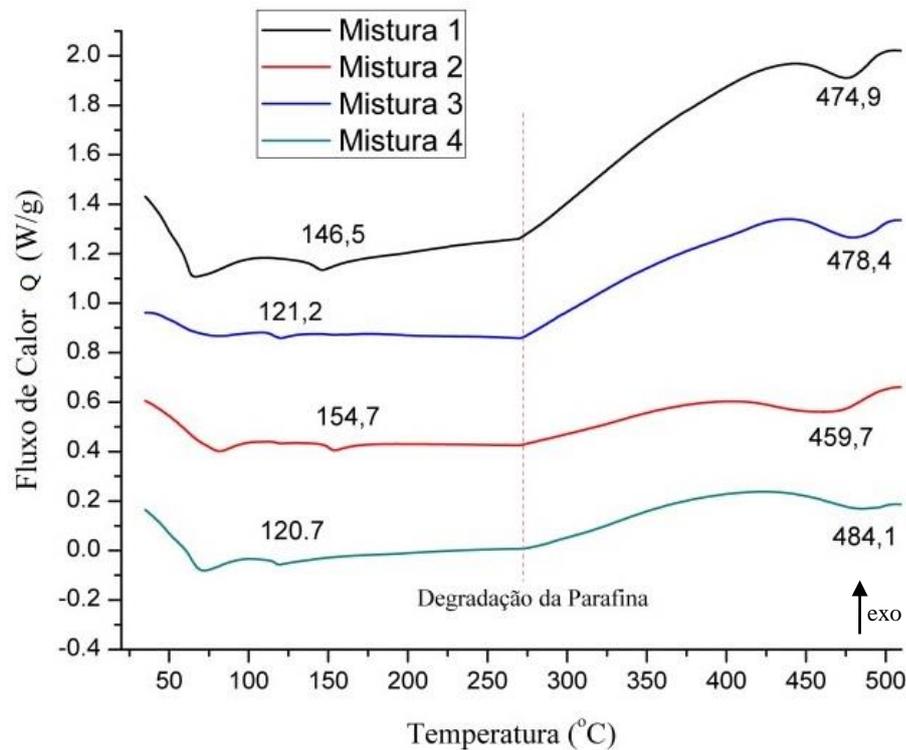


Figura 33: Curva calorimétrica das misturas estudadas.

Na figura, são mostradas as temperaturas referentes à fusão (entre 120,7 e 154,7 °C) e degradação (entre 459,7 e 484,1 °C) dos polímeros constituintes.

Os picos endotérmicos caracterizam a fusão da cera de parafina em cada mistura, a faixa de temperaturas de fusão do polímero estrutural e ainda o pico relativo à degradação da cera de parafina e de degradação do polímero estrutural de cada composição.

Entretanto, a mistura 3 (Tabela 2) apresentou picos endotérmicos pouco definidos, o que pode ser associado a heterogeneidades provenientes de baixa eficiência de mistura (Supati et al. 2000). A mistura 1 apresentou picos endotérmicos bem definidos, indicando alta homogeneidade alcançada durante a etapa de mistura.

4.2.2 Propriedades Reológicas

A Figura 34 mostra a influência da taxa de cisalhamento $\dot{\gamma}$ (1/s) na viscosidade aparente (Pa.s), medida em reômetro capilar.

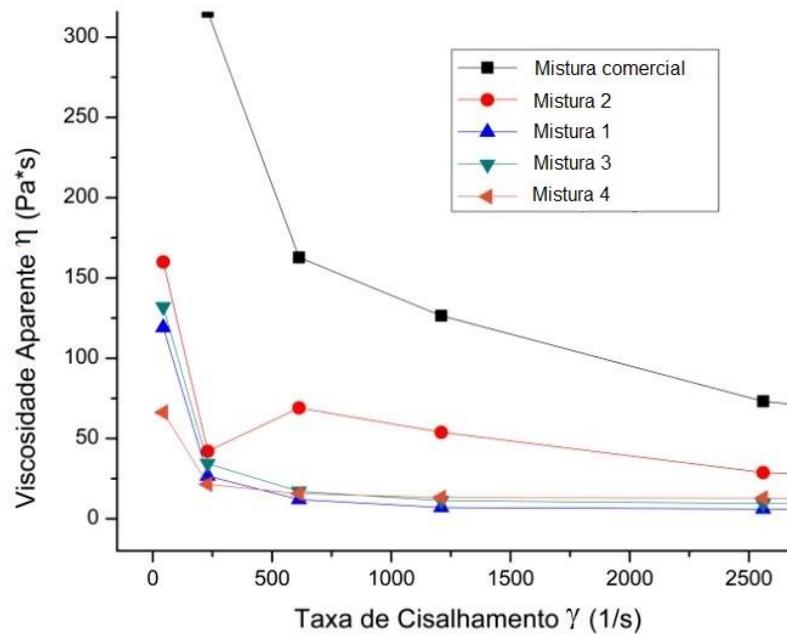


Figura 34: Influência da taxa de cisalhamento, (1/s) na viscosidade aparente (Pa.s) das composições das misturas injetáveis estudadas. A temperatura de ensaio foi de 160 °C.

Todas as diferentes misturas mostram queda da viscosidade aparente com o aumento da taxa de cisalhamento aplicada, principalmente até 250 1/s, ou seja, o comportamento de fluido não newtoniano do tipo pseudoplástico.

A mistura 2 apresentou comportamento anômalo para o valor de 500 [1/s], o que possivelmente se deve a micro heterogeneidades na mistura de injeção.

Conforme esperado, a composição comercial apresentou patamares de maior viscosidade em função da taxa de cisalhamento em comparação com as demais composições.

4.2.3 Ensaio de Preenchimento do Molde.

Os corpos de prova moldados segundo os parâmetros de injeção da Tabela 4, são mostrados na Figura 35.

As misturas de números 2 e 3 apresentaram preenchimento insuficiente do molde (setas). Os parâmetros de injeção como pressão e temperatura foram mantidos constantes para as quatro diferentes misturas estudadas.

Esse defeito no preenchimento do molde é explicado com base nos resultados de calorimetria e propriedades reológicas (Figuras 33 e 34). As misturas 2 e 3 são as que

apresentaram maior viscosidade aparente e maior heterogeneidade de mistura, respectivamente.

A Figura 35 mostra os corpos de prova após a etapa de moldagem (peças verdes). Os corpos de prova fabricados a partir da mistura 4 apresentaram deformação dimensional na extremidade de menor espessura.

Este fenômeno não está associado a defeitos da etapa de moldagem por injeção, mas, ao resfriamento rápido a partir da extração do molde, cuja temperatura se manteve em 70°C.



Figura 35: Corpos de prova moldados para avaliação do preenchimento do molde.

Do ponto de vista do adequado preenchimento do molde, a mistura 1, cujo polímero termoplástico é o polipropileno, (Tabela 2) apresentou melhor desempenho quando comparada com as demais. Essa composição apresentou a melhor combinação de propriedades (Figuras 33, 34 e 35) para a moldagem por injeção de peças de parede fina e foi selecionada para continuidade do processo de fabricação de amostras de ferro puro para os testes posteriores.

4.2.4 Volume Metálico Crítico

A Figura 36 mostra o torque de mistura em função do tempo para várias frações volumétricas, utilizando-se como base os polímeros da mistura 1. Em cada ponto onde o pó foi adicionado à mistura, o torque mostrou um sobressalto e então o alcance de um estado de estabilidade relativa, associado com a homogeneização da mesma. Como descrito

anteriormente por Kong; Barriere; Gelin, (2012) uma vez que o volume metálico crítico é excedido, o carregamento excessivo faz com que a mistura apresente instabilidade.

Nesse teste o volume metálico crítico foi de 63 %, já que esse percentual resultou na maior magnitude entre as variações no torque. Conforme German (1993) e Li et al. (2007) para se alcançar elevada densificação nas peças sinterizadas, deve-se utilizar um volume metálico ligeiramente inferior ao volume crítico. Por esse motivo, umas das composições avaliadas neste estudo apresenta fração volumétrica de pó metálico de 62 % (Tabela 3).

4.3 Moldagem por Injeção dos Corpos de Prova

Com a melhor composição definida entre as misturas avaliadas, a etapa posterior foi a de injeção dos corpos de prova que foram utilizados para os testes mecânicos, físicos, superficiais e de biocompatibilidade. A Figura 37 mostra os corpos de prova moldados, com observação do comprimento dos mesmos. Os corpos de prova não apresentaram defeitos provenientes da etapa de injeção, mistura ou da extração dos polímeros e são ainda isentos de rebarbas e distorções dimensionais em um percentual significativo. Esses fatores atestam até aqui, a eficácia dos parâmetros utilizados na etapa mistura e injeção e das etapas precedentes.

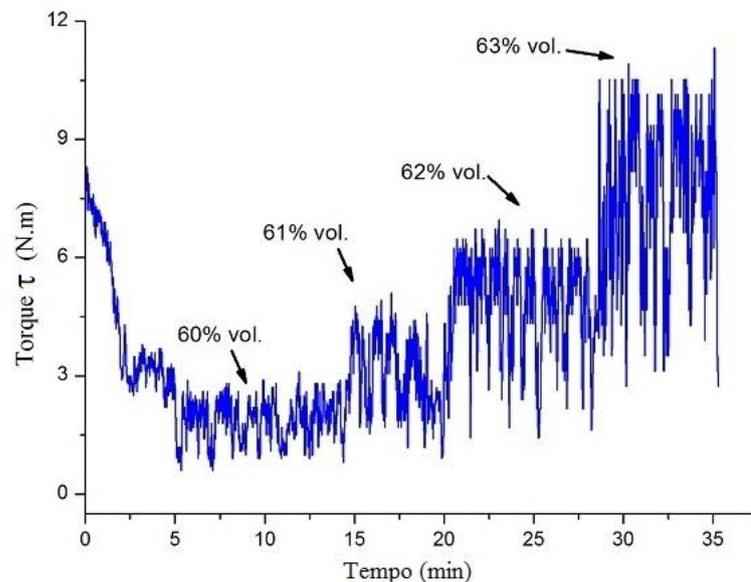


Figura 36: Torque de mistura em função do tempo para frações volumétricas de ferro puro iguais a 60, 61, 62 e 63 %.

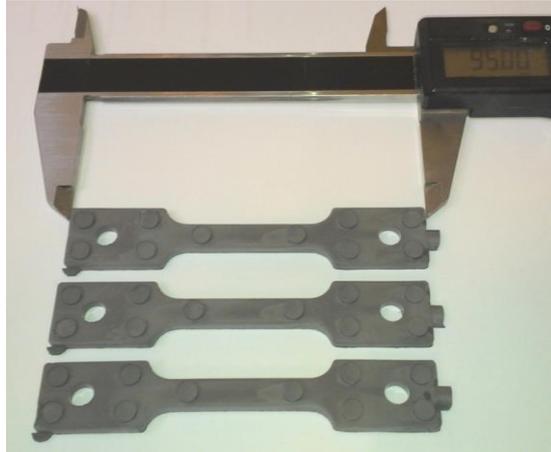


Figura 37: Corpos de prova no estado “verde”,
Mostrando a escala dimensional.

4.4 Análise Fractográfica

A superfície de fratura do corpo de prova obtido a partir da mistura 1 e injetado com pressão de 60 MPa (Tabela 3), é mostrada na Figura 38.

As partículas estão completamente envoltas pelo sistema polimérico ligante, que se mostra homogeneamente distribuído. Essa homogeneidade atesta a eficácia do sistema manual de mistura desenvolvido para a presente pesquisa. De acordo com Barriere et al. (2011) e Li et al. (2007) a homogeneidade de mistura é um aspecto crítico para a obtenção de peças isentas de defeitos pelo processo MPI.

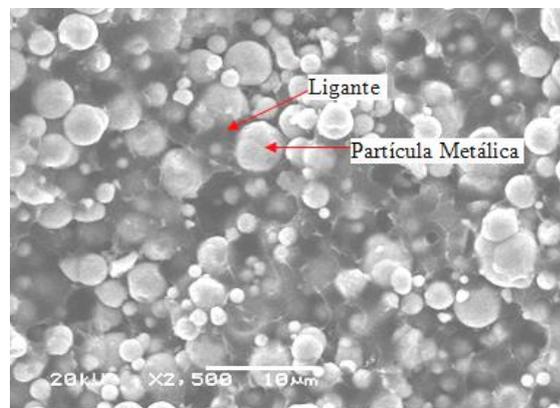


Figura 38: Superfície de fratura de um corpo de prova injetado sob pressão de 60 MPa, (MEV).

4.5 Sinterização

A Figura 39 mostra as amostras no estado “verde” e sinterizado. As amostras não apresentam defeitos provenientes da etapa de sinterização, como distorções dimensionais ou oxidação superficial.

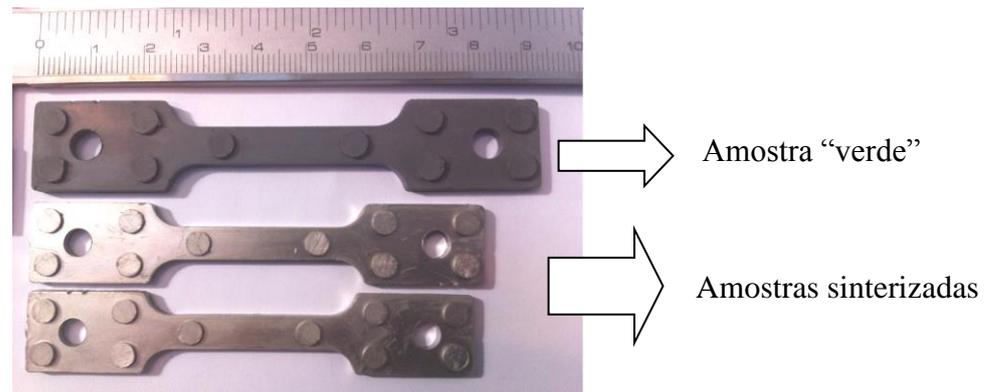


Figura 39: Amostras no estado “verde” e sinterizado, mostrando o a contração volumétrica causada pela sinterização.

A perda de massa durante a extração química do sistema ligante é mostrada na Tabela 6. Com a diminuição da fração volumétrica dos polímeros aglutinantes, a perda de massa diminui. Nas amostras contendo uma fração volumétrica metálica de 66 % na mistura de injeção, a perda de massa aumenta em relação as amostras contendo fração volumétrica de pó igual a 62 %, que sugere uma maior retenção do sistema ligante após a extração química nessas amostras.

Tabela 6: Perda de massa durante a extração química para as diferentes frações volumétricas de pó.

Fração volumétrica de ferro (%)	Perda de massa (%)	Desvio padrão
54	2,61	0,17
58	2,47	0,22
62	1,83	0,08
66	2,21	0,19

A Figura 40 mostra a densidade relativa (em percentual) em função da fração volumétrica de pó metálico utilizada na mistura de injeção. Para os resultados mostrados nessa figura, utilizou-se a temperatura de sinterização de 1080 °C.

Observa-se que o aumento da fração volumétrica de pó metálico leva ao aumento da densificação das amostras até o valor de 62 % da fração metálica. Além disso, as amostras apresentaram diminuição da contração volumétrica com o aumento da fração de pó metálico até o valor de 62 %, correspondendo ao aumento na densificação.

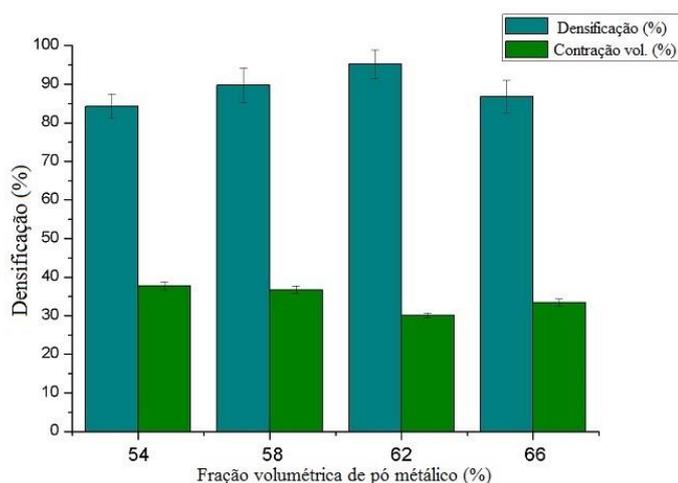


Figura 40: Densificação e retração volumétrica em função da fração volumétrica de pó de ferro puro.

A densidade no estado sinterizado das amostras com fração volumétrica de ferro igual a 62 %, é de aproximadamente 95 % da densidade teórica, a qual apresentou a maior densificação entre todas as amostras estudadas. As amostras contendo 66 % de pó metálico na mistura de injeção mostraram densificação menor em relação àquelas contendo 62 %.

4.6 Caracterização do Ferro Puro Sinterizado

4.6.1 Microestrutura

4.6.1.1 Efeito da Fração Volumétrica de Pó de Ferro

A estrutura porosa das amostras de ferro preparadas a partir das misturas de injeção contendo fração volumétrica de pó metálico entre 54 e 66 %, é mostrada na Figura 41. A temperatura de sinterização para essas amostras foi de 1080 °C, tendo-se como objetivo avaliar isoladamente o efeito da variação da fração metálica. Para comparação, a Figura 41e mostra a microestrutura porosa da amostra de ferro puro obtido por fusão, que contém poros finos homogeneamente distribuídos.

Enquanto a amostra 54/1080, (Figura 41a) mostrou uma distribuição irregular de tamanhos de poros e alto grau de porosidade, as amostras 66/1120, (Figura 41d) apresenta em média maior tamanho de poros, uma distribuição mais regular de tamanhos dos mesmos e uma região entre poros maior e mais densificada. As demais amostras apresentaram microestruturas intermediárias.

A amostra contendo 62 % de pó metálico (Figura 41c) apresentou os menores tamanhos de poros entre as amostras obtidas por MPI e grandes regiões entre poros, confirmando os valores de densificação apresentados na Figura 40. Essa estrutura foi alcançada devido ao valor de 62 % ser próximo à fração volumétrica crítica (63 %) para as amostras estudadas.

Enquanto as amostras contendo 62 % de fração metálica apresentaram poros menores, as amostras contendo 66 % têm poros coalescidos e maior espaço entre poros.

As amostras contendo 66 % de fração metálica mostram poros de morfologia irregular quando comparada às demais, particularmente quando comparada à amostra contendo 62 %, mostrando ainda certa quantidade de poros angulares.

A amostra contendo 54 % de pó de ferro possui maior grau de porosidade do que a amostra contendo 66 %.

4.6.1.2 Efeito da Temperatura de Sinterização

As microestruturas das amostras de ferro preparadas a partir das misturas de injeção contendo fração volumétrica de pó metálico de 54 % e sinterizadas a 1040, 1080 e 1120 °C, são mostradas na A Figura 42.

As amostras com a menor fração volumétrica foram escolhidas devido ao nível relativamente alto de porosidade, permitindo indicar especificamente o efeito da temperatura de sinterização na estrutura de poros. Conforme esperado, o aumento da temperatura de sinterização leva à diminuição do grau de porosidade e redução do tamanho dos mesmos.

Enquanto a amostra sinterizada a 1040 °C apresenta uma distribuição irregular do tamanho de poros, as amostras sinterizadas a 1080 e 1120 °C apresentam um grande número de pequenos poros, com poros maiores distribuídos e uma região entre poros maior.

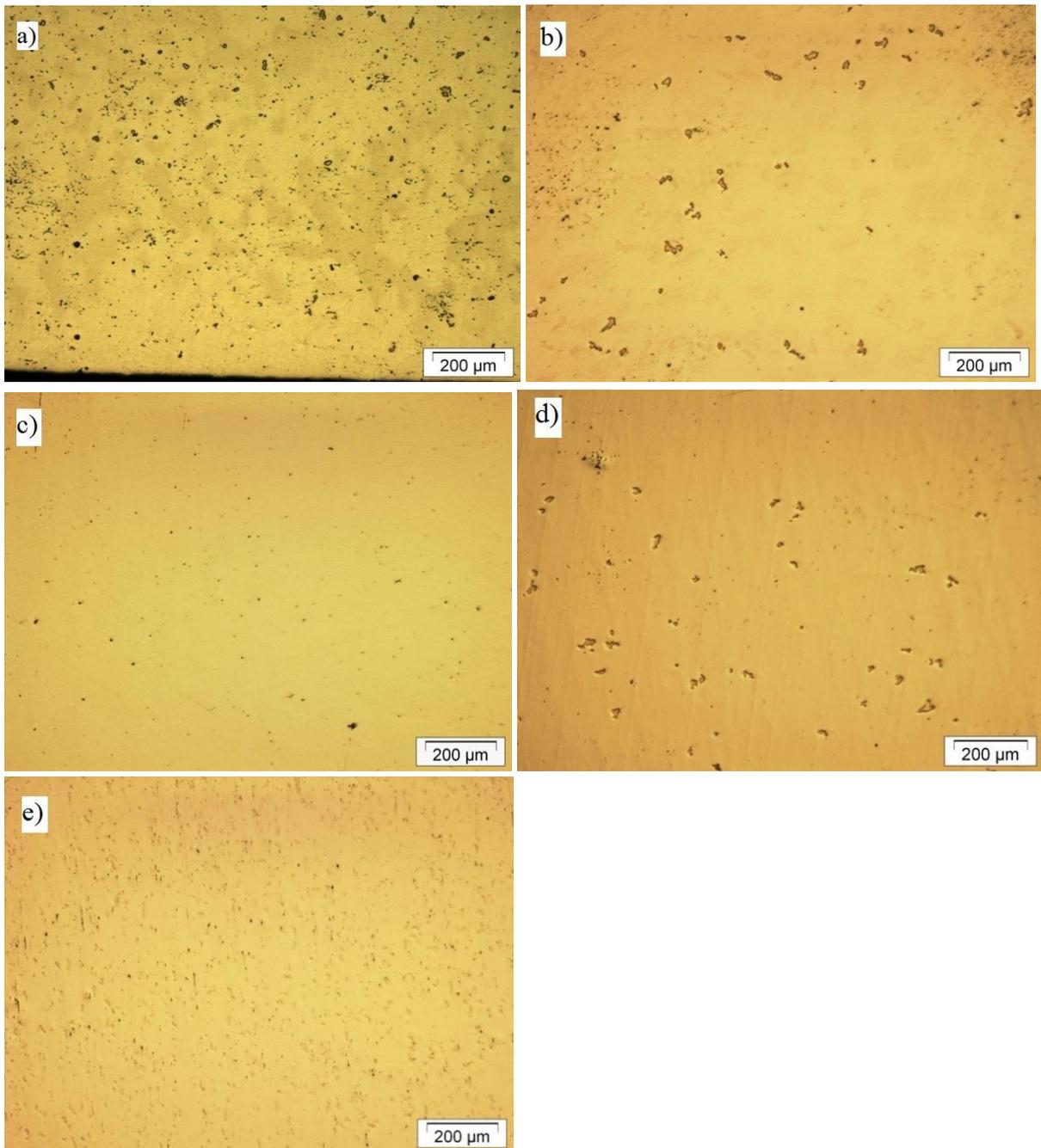


Figura 41: Ferro puro sinterizado contendo fração volumétrica (inicialmente na mistura de injeção) de (a) 54, (b) 58, (c) 62, (d) 66 %, sinterizado a 1080 °C e (e) ferro puro fabricado por fusão.

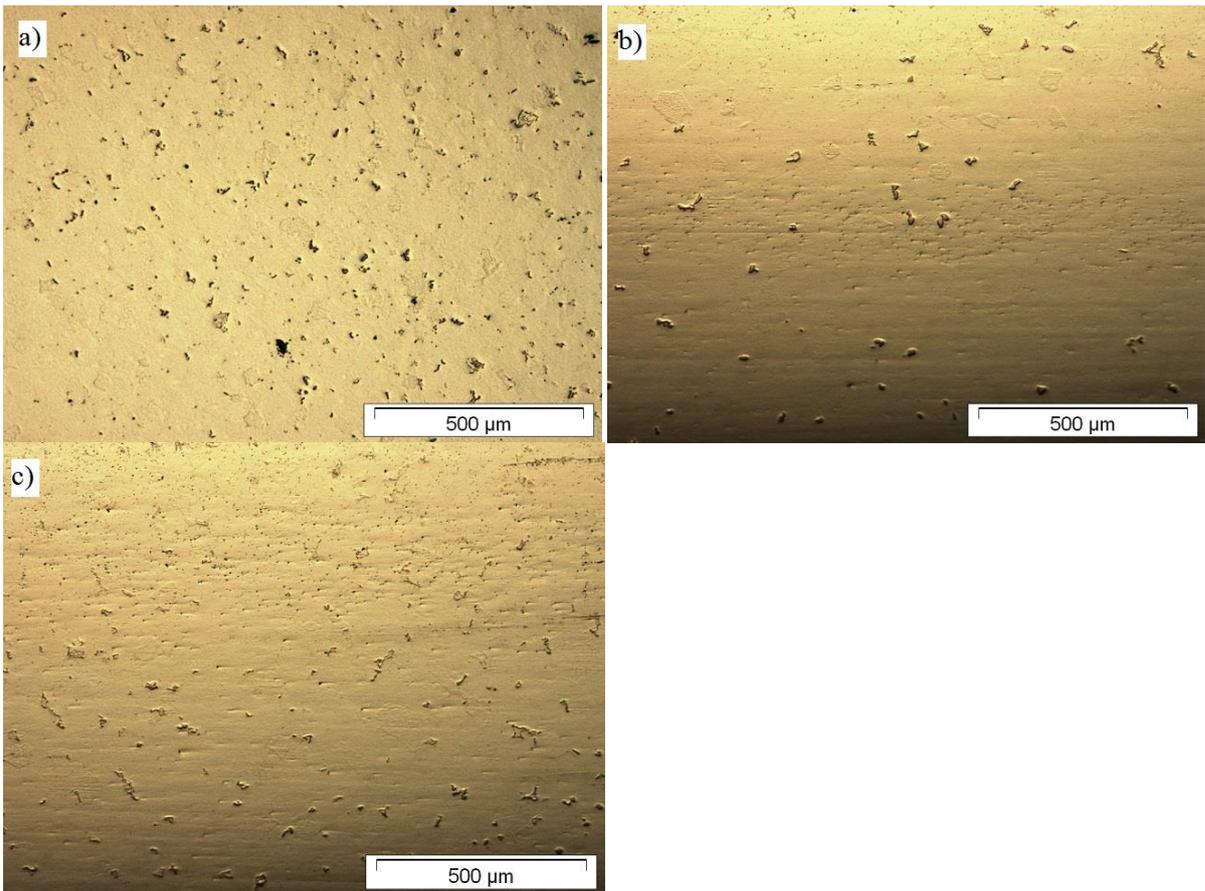


Figura 42: Ferro puro sinterizado contendo fração volumétrica (inicialmente na mistura de injeção) de 54 % e sinterizadas a (a) 1040, (b) 1080 e (c) 1120 °C.

4.6.1.3 Tamanho de Grão

A Figura 43 mostra a microestrutura das amostras sinterizadas a 1080 °C e com fração volumétrica de pó metálico entre 54 e 66 %. O ferro puro obtido por fusão foi utilizado para comparação (Figura 43e).

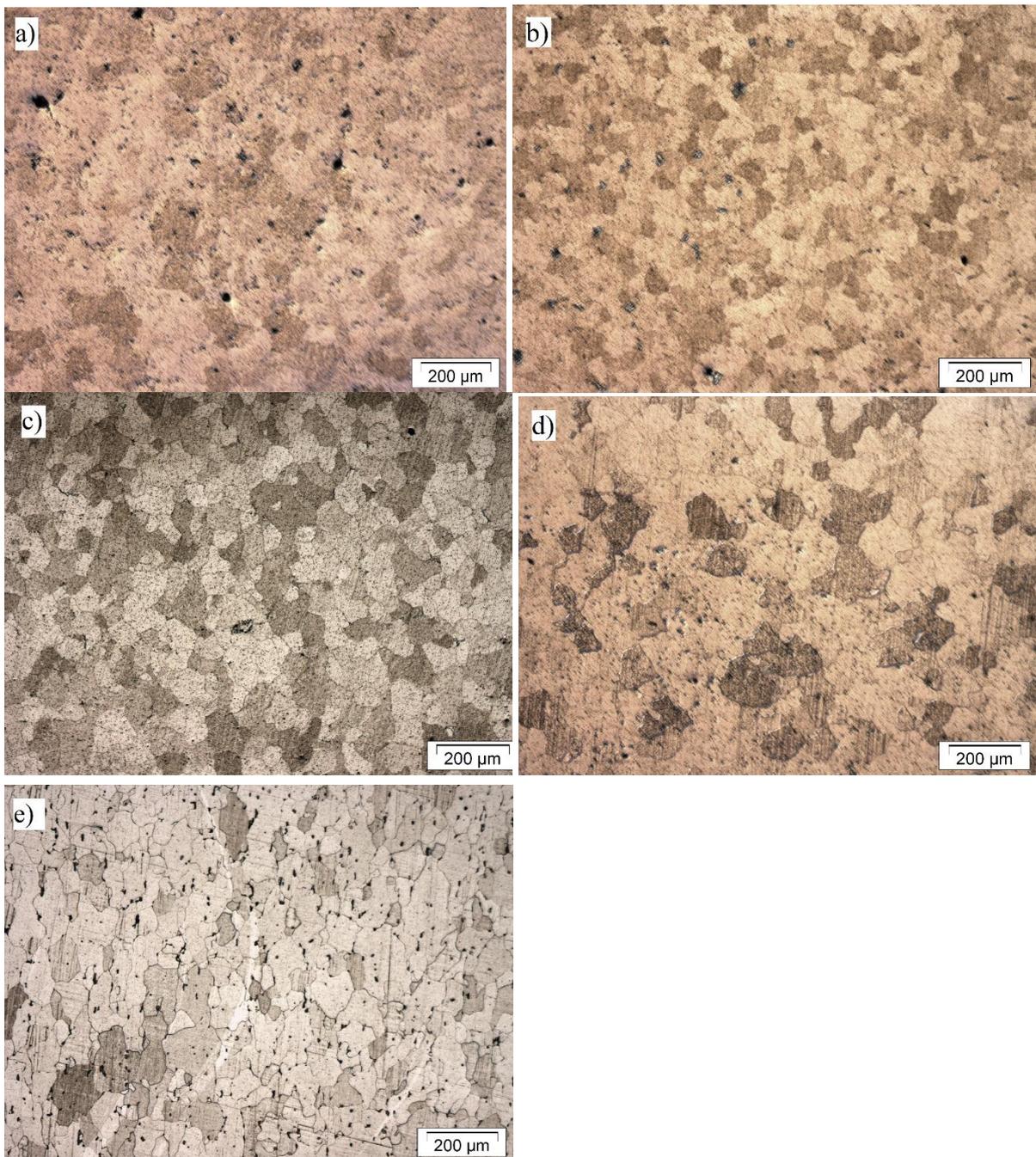


Figura 43: Microestrutura das amostras sinterizadas a 1080 °C e com fração volumétrica de pó de ferro puro entre (a) 54%, (b) 58%, (c) 62% , (d) 66 % e (e) ferro puro fabricado por fusão.

A amostra contendo 66 % de pó metálico inicialmente na mistura de injeção mostrou tamanho de grão superior em comparação com as demais amostras.

As micrografias das amostras com fração volumétrica metálica igual a 54, e 58 e 66 % mostram que o preparo superficial das amostras foi pouco eficiente, resultando em micrografias ligeiramente desfocadas e com grande quantidade de riscas. Porém os contornos de grão são visíveis. Não há diferença significativa entre os tamanhos médios de grão entre as

amostras contendo 54, 58 e 62 % de pó metálico. Também não há diferença significativa comparando-se com a amostra obtida por fusão.

4.6.2 Propriedades Mecânicas

A Figura 44 mostra o diagrama tensão-deformação de engenharia ($\Delta l/l_0 \times 100$) do ferro puro sinterizado com diferentes frações volumétricas metálicas, sinterizadas a 1120 °C (Figura 43a) e contendo 66 % em volume de ferro puro, sinterizadas em diferentes temperaturas (Figura 44b). As propriedades mecânicas são mostradas na Tabela 7.

De forma geral, o aumento da fração volumétrica de ferro puro, como esperado, resulta no aumento no limite máximo de resistência mecânica. Com a diminuição da fração volumétrica metálica, o alongamento até a fratura reduz drasticamente.

O comportamento mecânico das amostras foi expressivamente consistente com a variação das estruturas de poros mostradas na Figura 41. O volume de poros diminuiu com o aumento da fração volumétrica de pó entre 54 e 62 % e então aumentou. Como a porosidade teve influência direta na resistência mecânica, o limite de escoamento aumentou de 59 MPa (54 %) para 87 MPa (62 %) e o limite de resistência da amostra contendo 62 % de pó de ferro alcançou o valor máximo, pois a resistência a deformação aumentou com a diminuição da porosidade.

O aumento da fração volumétrica de pó de ferro de 62 para 66 %, resultou em diminuição no limite de resistência, (Figura 44a).

O módulo de elasticidade, ou módulo de Young das amostras de ferro puro estudadas, assim como outras propriedades mecânicas, são mostrados na Tabela 7.

Comparando-se o comportamento mecânico dessas duas amostras, a amostra com 66 % mostrou um maior alongamento até a fratura (50 %) do que a amostra com 62 % (41 %).

A Figura 44b mostra o comportamento mecânico das amostras contendo 66 % da fração volumétrica em pó de ferro puro e sinterizadas em diferentes temperaturas.

Tabela 7: Propriedades mecânicas das amostras com diferentes frações volumétricas de pó metálico e diferentes temperaturas de sinterização.

Condição	Limite de Escoamento Re (MPa)	Módulo de Young E (GPa)	Alongamento δ (%)
54 %/1040 °C	59±5	90	13
54 %/1080 °C	-	-	-
54 %/1120 °C	86 ±3	101	17.3
58 %/1040 °C	73 ±4	95	10
58 %/1080 °C	84 ±3	100	24.5
58 %/1120 °C	85 ±2	105	22.2
62 %/1040 °C	96 ±5	91	12
62 %/1080 °C	139 ±5	165	16
62 %/1120 °C	87 ±4	178	40.8
66 %/1040 °C	128 ±5	110	26.4
66 %/1080 °C	100 ±4	128	42.5
66 %/1120 °C	114 ±3	110	50

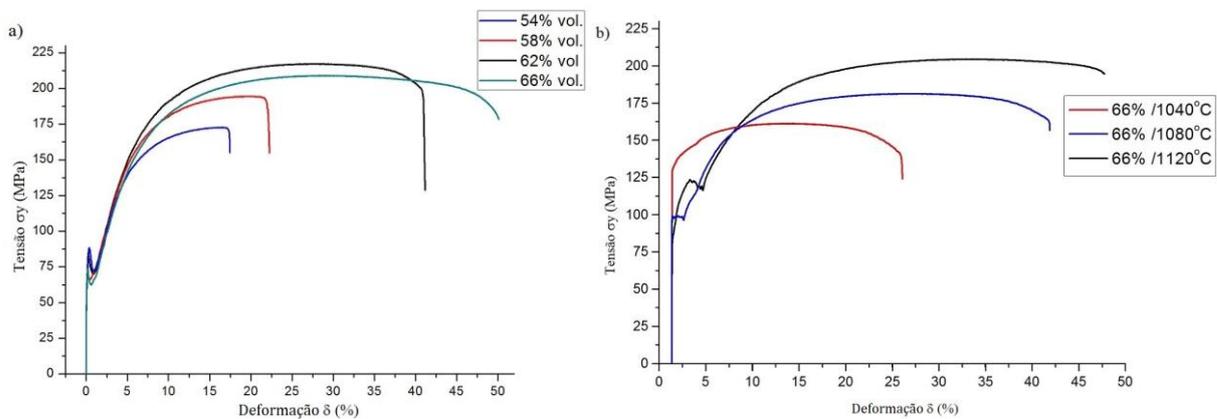


Figura 44: Curvas tensão x deformação das amostras (a) com diferentes frações volumétricas de pó metálico e sinterizadas a 1120 °C e (b) com fração de 66 % e sinterizadas em diferentes temperaturas.

De forma geral, com maiores temperaturas de sinterização, a quantidade de poros diminuiu, sendo necessária uma maior quantidade de energia para a deformação elástica. Para fim de comparação, Song et al. (2014) encontraram um módulo de Young igual a 205 GPa para o ferro puro fabricado por fusão e 190 GPa para o aço inoxidável 316-L. Banerjee et al. (2013) encontraram 110 GPa para o titânio e Bowen et al. (2013) reportaram um módulo de Young de 44 GPa com deformação até a fratura de 13 % para uma liga de magnésio com aplicação potencial para stent biodegradável.

4.6.3 Rugosidade Superficial

A rugosidade das amostras obtidas por MPI em função da fração volumétrica de ferro puro e da temperatura de sinterização, é mostrada na Figura 45. A amostra com maior volume de poros (54/1040) correspondeu à maior rugosidade superficial, enquanto a amostra com maior densificação (62/1120) correspondeu à menor rugosidade.

Não foi observada diferença significativa de rugosidade entre as demais condições.

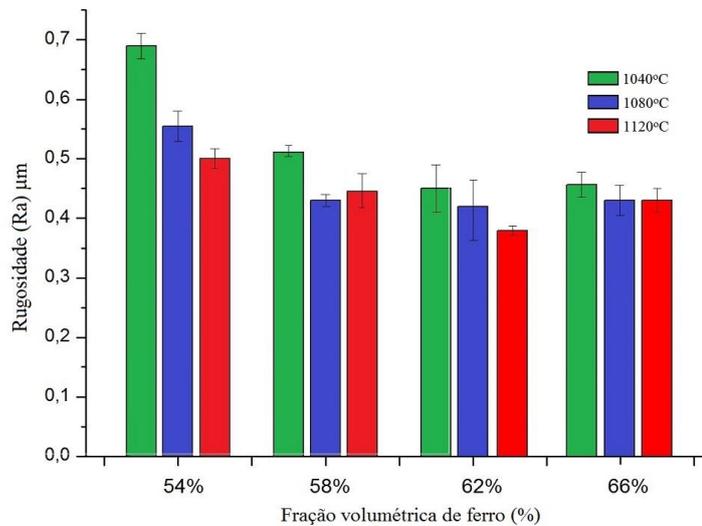


Figura 45: Valores de rugosidade (Ra) das amostras contendo inicialmente 54, 58, 62 e 66 % de fração volumétrica de pó de ferro na mistura de injeção e sinterizadas em diferentes temperaturas.

Para as amostras contendo 54 % de pó metálico, o aumento da temperatura levou à diminuição da rugosidade. A rugosidade superficial média (Ra) encontrada na amostra 54/1040 (~ 0,7 Ra) é extremamente próxima àquela encontrada por Demangel et al. (2012).

4.6.4 Energia de Superfície

Os ângulos de contato e a energia de superfície calculada a partir dos mesmos são mostrados na Figura 46. As duas últimas barras em cada figura comparam os valores relativos às temperaturas de 1040 e 1120 °C.

Um alto grau de porosidade corresponde a uma maior energia de superfície. A figura também mostra que o aumento da temperatura de sinterização leva a diminuição da energia de superfície.

Basicamente, é a energia livre de superfície que determina o ângulo de contato. Diminuindo-se a área específica pela diminuição do volume de poros na superfície, obtém-se uma diminuição da energia livre de superfície.

Pelos resultados, observa-se que o volume de poros na superfície é o fator predominante para a variação da energia livre, enquanto a temperatura de sinterização tem efeito pouco pronunciado.

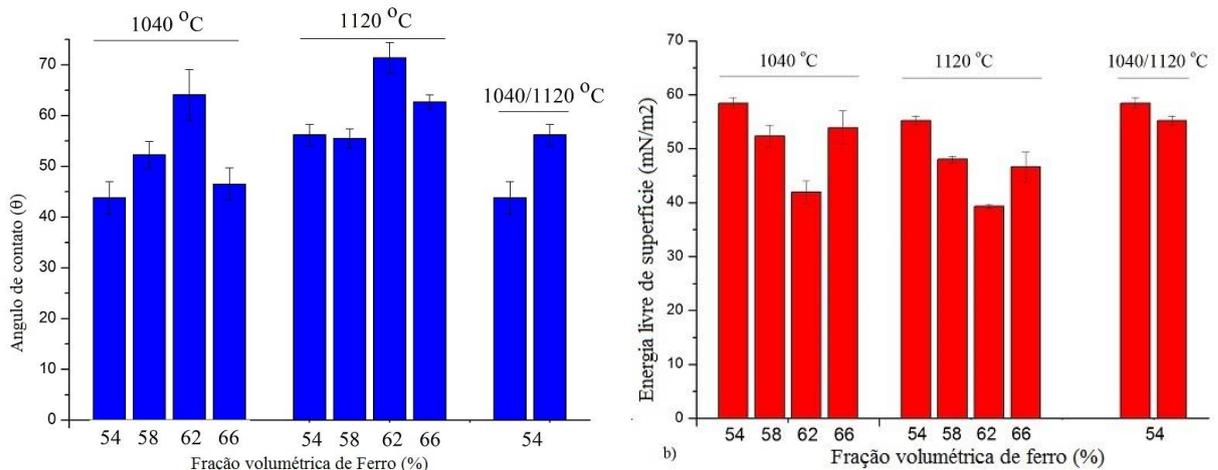


Figura 46: Efeito da fração volumétrica de pó metálico e da temperatura de sinterização no (a) ângulo de contato e (b) energia livre de superfície.

A partir dos resultados mostrados na Figura 46, pode-se afirmar que a porosidade tem influência predominante na energia livre de superfície.

4.6.5 Degradação *In Vitro*

A Figura 47 mostra os resultados dos testes de imersão para avaliação do comportamento de degradação das amostras obtidas por MPI. Das medições da perda de massa das amostras degradadas entre 10 e 20 dias, pode ser visto que a amostra 58/1080 teve a maior perda de massa (0,047 g/A₀), seguida da amostra 66/1120 (0,042 g/A₀) e da amostra 54/1040 (0,040 g/A₀). A diferença de perdas de massa entre os grupos de amostras é pouco significativa até o período de 5 dias de imersão.

Uma maior perda de massa pode ser atribuída a um maior volume de porosidade presente na amostra, o que pode ser comparado entre as figuras 41a, b e c.

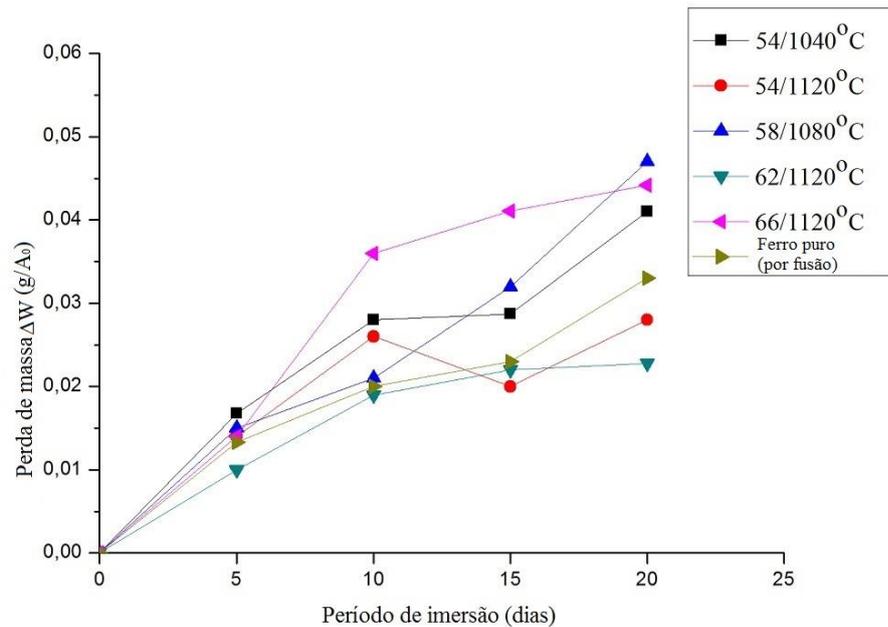


Figura 47: Perda de massa entre 0 e 20 dias de imersão em fluido corpóreo simulado (solução de Hank).

A amostra 62/120 exibiu a menor degradação entre as amostras testadas (0,0228 g/A₀), sendo inferior à degradação do ferro fabricado por fusão. Esse resultado confirma o efeito da porosidade na corrosão de materiais fabricados por MPI como reportado anteriormente por Demangel et al. (2012).

O aumento da temperatura de sinterização leva a um menor volume de porosidade e menores tamanhos de poros, o que diminui a área superficial específica, causando uma menor perda de massa por corrosão.

Entretanto, um aumento considerável na perda de massa foi observado na amostra 66/1120 até 10 dias de imersão. Embora essas amostras tenham apresentado os maiores espaços entre poros dentre as amostras testadas, também foi encontrado que o aumento de área livre dos poros nessas amostras resultou em elevada degradação.

A Tabela 8 mostra a taxa de corrosão em mm/ano das amostras estudadas no presente trabalho, em comparação com os resultados obtidos por outros autores.

Como a taxa de corrosão é calculada a partir dos dados de perda de massa, os dados da Tabela 8 mostram a mesma tendência ilustrada na Figura 47. Os valores foram calculados empregando-se a Equação 8.

Tabela 8: Taxas de corrosão *in vitro* do ferro puro obtido por MPI e de outros materiais biodegradáveis.

Material/ Processo	Taxa de corrosão (mm/ano)	Referência
Fe (fusão)	0,25	O autor
54/1040 (MPI)	0,86	O autor
58/1080 (MPI)	0,76	O autor
62/1120 (MPI)	0,39	O autor
66/1120 (MPI)	0,91	O autor
Fe (Fusão)	0,24	Peuster (2006)
Fe-35Mn (Fusão)	0,44	Hermawan (2010)
Fe (eletro-formado)	0,46	Morajev (2010)
Liga Mg-4Zn (Fusão)	2,70	Gu (2009)

A taxa de corrosão é fortemente influenciada pelo grau de porosidade do material, uma vez que as amostras 54/1040 apresentaram taxa de degradação 2,2 vezes maior do que as amostras 62/1120.

4.6.6 Mecanismos de Corrosão

A Figura 48 mostra a morfologia da amostra 62/1120 degradada após 20 dias em fluxo contínuo de SBF.

A superfície aparenta ter sofrido ataque corrosivo do tipo uniforme, sem mostrar evidência de corrosão por pites em quantidade significativa. Esse comportamento pode ser atribuído à alta densificação da amostra 62/1120.

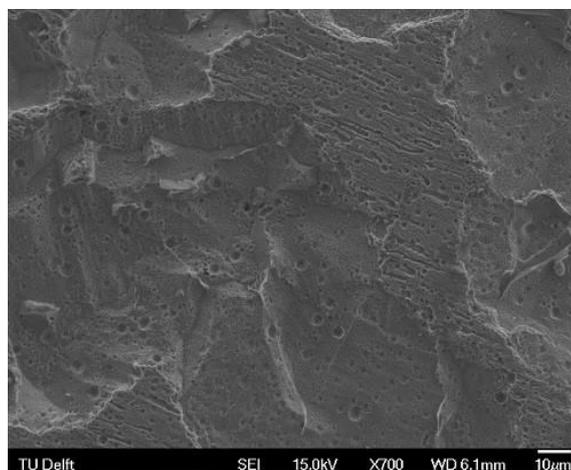


Figura 48: Superfície corroída da amostra 62/1120 sinterizada.

A morfologia da amostra 54/1040 é mostrada na Figura 49. Nessa amostra o mecanismo de corrosão por pites foi predominante.

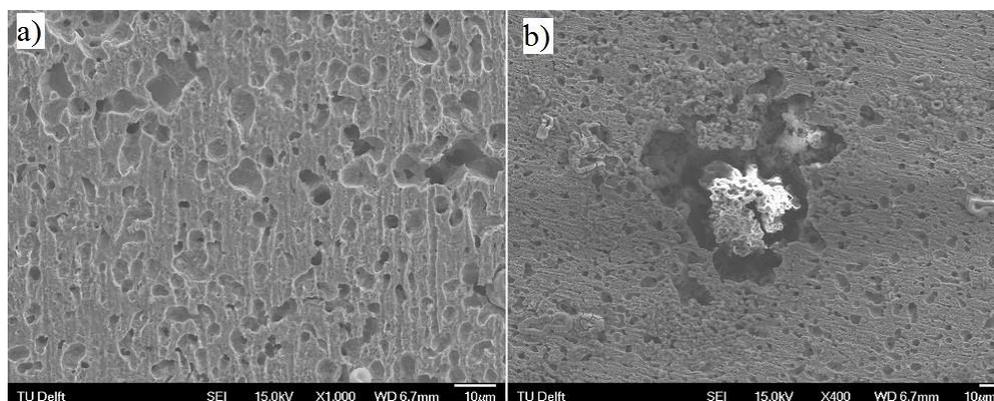


Figura 49: Superfície corroída da amostra 54/1040 sinterizada, tendo pites como principal mecanismo de corrosão (a) visão geral e (b) em detalhe pontual.

4.6.7 Caracterização da Biocompatibilidade

4.6.7.1 Hemocompatibilidade

A Figura 50 mostra a hemocompatibilidade das amostras em diferentes condições de porosidade encontradas no presente trabalho.

O efeito destrutivo de um material ou substância para a membrana de eritrócitos é quantificado pela taxa de hemólise. Por este teste, quanto maior o nível de hemólise, maior toxicidade determinado material mostra em contato com as células do sangue.

As maiores taxas de hemólise encontradas entre as amostras testadas foram nas amostras 58/1080 e 54/1040.

Devido ao elevado desvio padrão encontrado para a segunda, não é possível afirmar que há diferença significativa entre as mesmas. As maiores taxas de hemólise foram verificadas entre as amostras sinterizadas em menor temperatura e com menor volume metálico na mistura de injeção. Desta forma, o aumento no grau de porosidade e consequentemente maior interface de reação, está associado ao aumento da taxa de hemólise e, portanto, na diminuição da biocompatibilidade das amostras testadas.

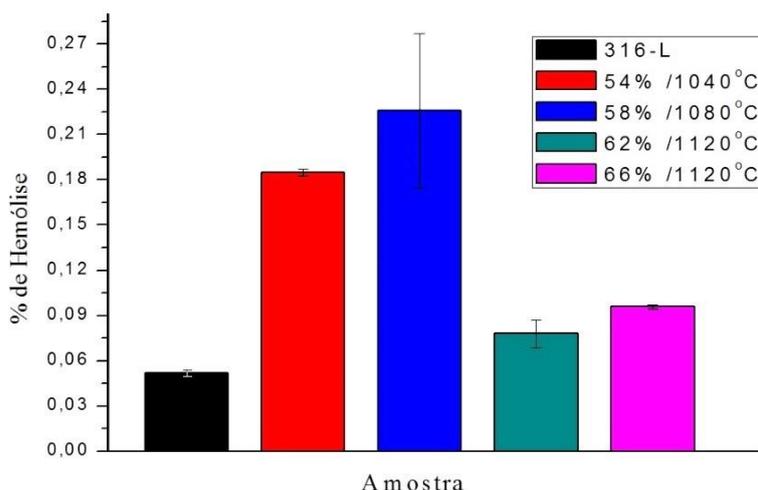


Figura 50: Percentual de hemólise em eritrócitos relativo às principais condições de porosidade estudadas.

Os resultados encontrados em estudos anteriores mostram grande variação nos valores do percentual de hemólise em biomateriais típicos. Enquanto Zhang et al. (2010) reportaram 2,44 % para o ferro puro obtido por fusão (utilizou-se sangue de coelho), (Liu; Zheng, 2011) encontraram 1,14 % para o ferro puro e 0,3 % para o aço inoxidável 316-L (utilizando sangue humano).

Os resultados parecem ser fortemente afetados pelas condições de ensaio, de forma que a comparação quantitativa direta com outros estudos se torna pouco viável.

4.6.7.2 Citotoxicidade do Ferro Puro Fabricado por MPI

O teste de citotoxicidade foi realizado através da avaliação da viabilidade celular. Diferentes concentrações do produto da degradação das amostras de ferro puro (íons) foram utilizadas. A Figura 51 ilustra a viabilidade celular das amostras encubadas por 24 h em extratos de concentrações iguais a 100, 50 e 25 %. Para a maioria das condições, ocorre redução da viabilidade celular (aumento da citotoxicidade) com o aumento da concentração de íons férricos em contato com as células fibroblastos.

Segundo a norma ISO 10993-5, apenas é considerado tóxico para aplicação biomédica o biomaterial que resulta em viabilidade celular abaixo da linha T_c crítica, destacada na figura, que representa toxicidade para 50 % das células do meio de teste.

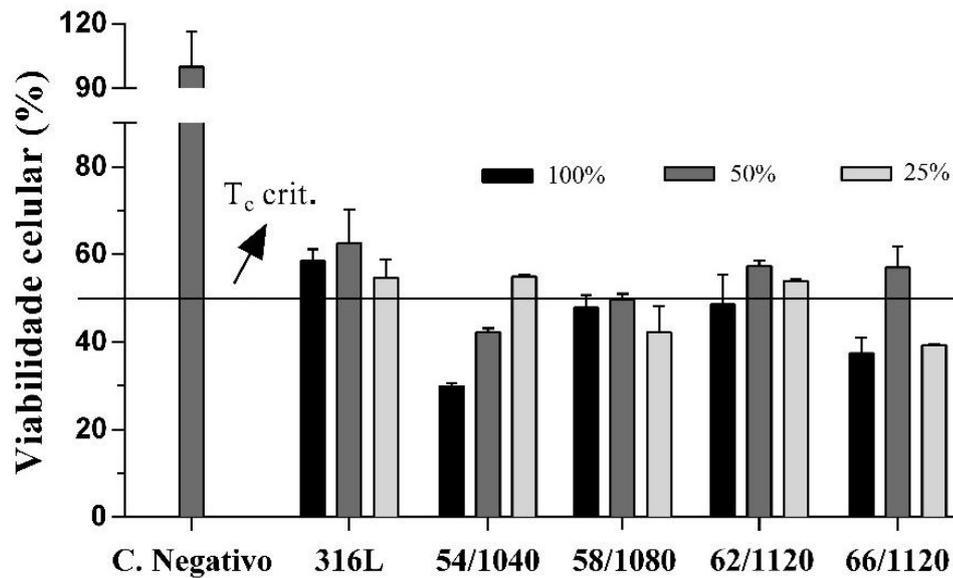


Figura 51: Viabilidade celular relativa às principais condições de porosidade estudadas.

Para todas condições testadas, as amostras apresentaram certo grau de toxicidade, quando comparadas com o controle negativo e com o aço inoxidável 316-L.

A amostra 62/1120 não apresentou toxicidade significativa para nenhuma das concentrações utilizadas.

O aço AISI 316-L, utilizado como amostra metálica de controle apresentou baixa toxicidade devido principalmente ao seu comportamento relativamente inerte, conferido a esse material pela sua camada passivante de óxido de cromo (Cr_2O_3).

5 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 Caracterização das Misturas de Injeção

As curvas calorimétricas mostradas na Figura 33 delimitam a temperatura a partir da qual a mistura pode ser injetada e também a faixa de temperatura a ser empregada para a extração térmica do ligante, que para as misturas aqui estudadas, corresponde à faixa entre 459,7 e 484,1 °C.

Esses resultados determinarão além da homogeneidade de cada mistura, os valores das isotermas que serão empregadas para a sinterização das amostras.

As misturas 3 e 4 são as que podem ser moldadas utilizando-se as menores temperaturas, representando uma vantagem para a injeção de componentes de parede fina.

5.1.1 Validação do Sistema de Mistura Manual

A comparação das curvas na Figura 33 permite estimar que, considerando que apenas a mistura 4 foi realizada com o emprego do método automático de mistura em escala laboratorial (reômetro de torque), as misturas obtidas pelo método manual apresentam o mesmo perfil de homogeneidade, com exceção da mistura 3.

A comparação entre misturas com diferentes graus de homogeneidade utilizando-se calorimetria exploratória, normalmente resulta em curvas não similares. (Loh et al. 2000).

Para a validação final do método manual de mistura em câmara anaeróbica, ainda se torna necessária à análise fractográfica das “peças verdes” e da microestrutura das amostras sinterizadas obtidas a partir desse método.

5.1.2 Propriedades Reológicas

A composição 2 apresentou comportamento anômalo, pois ao contrário das demais, apresentou aumento na viscosidade aparente entre 250 e 500 [1/s] (Figura 34), o que possivelmente se deve a heterogeneidades pontuais na mistura de injeção. Esse comportamento é indesejado, pois pode gerar defeitos na peça final e corpos de prova moldados, como distorções e assimetria dimensional (Quinard et al. 2011).

O maior patamar de viscosidade em função da taxa de cisalhamento apresentado pela composição comercial é explicado pelo polímero estrutural de maior ponto de fusão (POM) em relação aos demais.

O melhor desempenho reológico foi apresentado pelas composições 1 e 3, devido à elevada pseudoplasticidade apresentada por essas misturas até 250 1/s. Essas misturas são as que contêm em sua formulação os polímeros de menor peso molecular (PP e PEBD, respectivamente) e conseqüentemente menor ponto de fusão. Esta propriedade explica a maior pseudoplasticidade dessas misturas em relação às demais. Este efeito já foi reportado por Quinard et al. (2011).

Essa característica é indispensável para que se obtenha sucesso na etapa de moldagem de peças de parede delgada como no caso de um tubo precursor para stent, (parede de cerca de 250 μm) onde as tensões cisalhantes são elevadas.

Menores viscosidades tornam possível o emprego de menores temperaturas e pressões nas etapas do processo de moldagem, evitando a degradação excessiva da cera de parafina nas etapas de moldagem e extração térmica, o que resultaria em defeitos dimensionais e fragilidade da peça no estado “verde”.

Quando sobrepostos os resultados de calorimetria, comportamento reológico e de preenchimento do molde, (Figuras 33, 34 e 35) entre as misturas estudadas, a mistura 1 apresentou a melhor combinação de propriedades, como baixa viscosidade aparente, baixas temperaturas de fusão de mistura e adequado preenchimento do molde.

Resultados reportados por outros pesquisadores a partir de misturas contendo os mesmos componentes, porém em proporções diferentes, mostraram a eficácia da utilização do sistema ligante a base de polipropileno, cera de parafina e ácido esteárico (surfactante) (Santos et al. 2005).

Os resultados de viscosidade, calorimetria, preenchimento do molde-teste e de fractografia da amostra no estado “verde,” (Figura 38) permitem concluir que o sistema manual de mistura empregado nesta pesquisa foi eficaz, principalmente garantindo homogeneidade e impedindo a oxidação dos polímeros de baixo ponto de fusão durante a etapa de mistura.

5.2 Densificação das Amostras no Estado Sinterizado

A maior densificação das amostras com fração de 62 % (Figura 40) se deve a este valor estar próximo à fração volumétrica metálica crítica (63 %, segundo os resultados da Figura 36).

Com o posterior aumento na fração metálica para 66 %, a densificação diminui. Claramente esse resultado está relacionado à fração volumétrica metálica crítica utilizada nesta pesquisa e também à temperatura de sinterização. Esses dois fatores serão discutidos na próxima seção, abordando a microestrutura das amostras sinterizadas.

5.3 Microestrutura

As amostras contendo fração volumétrica metálica inicialmente na mistura de injeção de 66 % (acima do valor crítico de 63 %) apresentaram poros coalescidos e maior espaço entre poros. Características semelhantes foram encontradas por Chen et al. (2009) em ligas biomédicas de titânio obtidas por metalurgia do pó.

Como os poros em materiais sinterizados atuam como concentradores de tensão, espera-se que as propriedades mecânicas das amostras com maior volume de poros, sejam inferiores (Li et al. 2007).

Excedendo-se a fração volumétrica crítica de pó metálico (63 %), tem-se como resultado uma distribuição mais irregular de tamanho de poros com maior tamanho médio, quando comparado com a amostra de fração volumétrica metálica próxima ao valor crítico (Figura 41c). Li et al. (2007), reportaram que quando a fração volumétrica de pó metálico excede o valor crítico, a quantidade de aglutinante polimérico não é suficiente para preencher o espaço entre todas as partículas. Como resultado, vazios poderão se formar na mistura de injeção.

Isso explica a estrutura coalescida de poros mostrada na Figura 41d. A observação da porosidade nas microestruturas está de acordo com os resultados de densificação mostrados na Figura 40.

5.3.1 Efeito da Temperatura de Sinterização

A temperatura de sinterização afeta a distribuição do tamanho de poros similarmente ao efeito da fração volumétrica de pó metálico (Figura 41) e é bem documentado na literatura da MPI. Como encontrado para a sinterização do nióbio moldado por injeção (Aggarwal, et al. 2007) e do ferro puro (Choi et al. 2014, Gonçalves, 2012), um aumento da temperatura de sinterização leva ao aumento da densidade e da contração volumétrica como resultado da maior taxa de difusão nos contornos de grão e da difusão volumétrica, os quais promovem o fechamento de poros. Essa influência também foi verificada por Čapek-Vojtěch, (2014) na sinterização do magnésio.

No caso da sinterização do nióbio em atmosfera a vácuo, foi encontrado que o aumento da temperatura de sinterização ainda resulta na maior remoção de oxigênio do pó metálico e da atmosfera de sinterização, contribuindo para a densificação (Aggarwal, et al. 2007).

5.3.2 Tamanho de Grão

As micrografias das amostras com fração volumétrica metálica igual a 54, e 58 e 66 % mostram que o, resultando em micrografias ligeiramente desfocadas e com grande quantidade de riscos. Porém os contornos de grão são visíveis.

O preparo superficial pouco eficiente na preparação das amostras é explicado pela presença de uma grande quantidade de poros. Pequenas partículas que se alojam nos poros posteriormente danificarão a superfície da amostra durante o polimento. Essa característica foi anteriormente citada por Shongwe et al. (2015) que estudaram uma liga Fe-Ni porosa obtida por sinterização à plasma.

A amostra contendo 66 % (Figura 43d) apresentou tamanho médio de grão superior às demais. Os grãos coalescidos podem ser explicados observando a Figura 41d. Admitindo-se que os poros agem como elementos de ancoragem ao crescimento de grão, (Čapek-Vojtěch, 2014) as amostras com maior região entre poros (66 %) apresentam grãos maiores quando comparadas às demais.

Pode-se estimar que o ferro puro fabricado por MPI contendo fração volumétrica de pó de ferro igual a 66 % apresentará maior ductilidade do que as amostras das outras composições, porém com menor tensão de escoamento.

5.4 Propriedades Mecânicas

O aumento da fração volumétrica de pó de ferro de 62 para 66 %, resultou em diminuição no limite de resistência, (Figura 44a) indicando que a porosidade foi um fator predominante para a resistência mecânica das amostras de ferro puro obtidas por MPI.

A tensão praticamente constante observada entre 15 e 40 % de alongamento mostrada pelas amostras contendo fração metálica de 62 e 66 % está associada ao processo cíclico de estricção, escoamento e ruptura das paredes dos poros, como já descrito anteriormente na fratura de ligas Fe-30 %Ni (Shongwe et al. 2015).

Comparando-se o comportamento mecânico dessas duas amostras, a amostras com 66 % mostrou um maior alongamento até a fratura (50 %) do que a amostra com 62 % (41 %).

Isso sugere que uma menor quantidade de poros com poros coalescidos mostrados pela amostra com 66 %, corresponde a uma maior ductilidade, quando comparado com a estrutura de poros mais finos e bem distribuídos da amostra com 62 %. Adicionalmente, poros de menor diâmetro possuem menor raio de curvatura e concentram maiores tensões, levando ao aumento da resistência mecânica, de acordo com Suri et al. (2005).

O desempenho da amostra com 66 % pode ser explicado pela menor quantidade de locais para nucleação de trincas e maior livre caminho médio para propagação de trincas durante a aplicação do esforço (Figura 41d).

Outro fator para a alta ductilidade dessas amostras é o maior tamanho médio de grão, (Figura 43d) uma vez que o aumento do tamanho de grão leva à redução da resistência mecânica e ao aumento da ductilidade.

A alta ductilidade é uma propriedade particularmente determinante para um material aplicável em stents coronários, pois os mesmos são sujeitos à altas deformações plásticas durante a sua implantação (até 20 % nas partes mais críticas) (Migliavacca, et al. 2005).

Como reportado anteriormente por Choi et al. (2014) e Aggarwal, et al (2007), com o aumento da temperatura de sinterização, tanto a difusão volumétrica quanto nos contornos de grão, aumentam. Como resultado, tem-se uma maior densificação, conforme verificado na Figura 42.

A deformação máxima (δ) até a fratura também sofreu aumento de 26,4 para 50 %, conforme a temperatura de sinterização aumentou de 1040 para 1120 °C (Figura 44b). Isso pode ser explicado pela diminuição do número, densidade e tamanho dos poros na amostra de

1120 °C, com menos locais para nucleação de trincas e maior livre caminho médio para propagação das mesmas.

Claramente, o aumento da temperatura de sinterização leva ao aumento no limite de resistência. Isso pode ser explicado pela maior densificação das amostras. O aumento na densificação resultou no aumento no limite de resistência. A deformação máxima até a fratura também sofreu aumento de 26,4 para 50 %, conforme a temperatura de sinterização aumentou de 1040 para 1120 °C (Figura 44b).

O aparecimento dos limites de escoamento inferior e superior no diagrama tensão-deformação (Figura 44b) está associado à formação das Bandas de Lüders, conforme explicado por Song et al. (2014). Os autores descreveram que no ferro puro fabricado utilizando-se o método de fusão seletiva à laser, esse fenômeno é caracterizado pela formação de áreas pontuais de deformação plástica, causando aumento local de resistência por encruamento, seguido pela estricção, em um processo cíclico.

O ferro puro fabricado por MPI investigado neste trabalho apresentou limite de escoamento (Re) de 114 MPa (amostra 62/1120), ou seja, superior aos 87 MPa encontrados por Gonçalves (2012), (Figura 24).

O limite de resistência (Rm) encontrado na mesma amostra foi de 210 MPa, valor inferior ao encontrado por Gonçalves (253 MPa). Esse resultado pode ser explicado pelo maior volume de porosidade e conseqüentemente, menor densificação encontrados na presente pesquisa.

Em comparação com os resultados de Imgrund et al. (2013) os valores de alongamento δ (%) são semelhantes (50 %), ainda comparando com a amostra 66/1120.

Os valores de resistência mecânica são superiores às das ligas de magnésio e inferiores ao aço inoxidável 316, (Tabela 1) e ductilidade superior, sendo que essas propriedades mecânicas cumprem os requisitos de um material biodegradável para aplicação em stents, segundo Song et al. (2014) e Hermawan et al. (2010).

Comparando-se as propriedades mecânicas das amostras testadas no presente trabalho, a melhor escolha em termos de desempenho mecânico é a amostra com 66 % de pó metálico, por combinar elevada resistência e alongamento, ambos necessários para a implantação, expansão e funcionalidade de um stent coronário.

Entretanto, o comportamento sob fadiga é um fator a ser considerado para aplicação em stents. As amostras de fração volumétrica metálica de 66 % apresentaram maior

quantidade de poros de morfologia angular. Segundo Hosseini et al. (2013) essa característica acarreta em maior relação área/volume e conseqüentemente maior concentração de tensão.

Esses fatores, ainda segundo os autores acima citados, levam à redução da vida sob fadiga.

5.5 Rugosidade Superficial

A rugosidade superficial média (Ra) encontrada na amostra 54/1040 (~0,7 Ra) é extremamente próxima àquela encontrada por Demangel et al. (2012) que investigaram as propriedades do titânio como biomaterial para implantes, considerando esse valor como o ideal para a endotelialização.

Considerando o fato que para a aplicação em um material para stent biodegradável, a proliferação de fibroblastos acima de certo valor é indesejada, poderia ser selecionado, por exemplo, um valor de rugosidade próximo a 0,4 Ra. Esse valor foi encontrado na amostra 62/1120.

5.6 Energia de Superfície

Foi reportado por Huang et al. (2014) e Huan et al. (2012) que a energia livre de superfície é um dos principais fatores que influenciam a proliferação de fibroblastos e determinam o grau de adesão celular na parede do implante, o que geralmente está relacionado à ocorrência de restenose. Os resultados apresentados estão em desacordo com os resultados obtidos por Huang et al. (2014) que reportaram que para corpos de prova de titânio livres de porosidade, as superfícies mais rugosas apresentaram o maior ângulo de contato.

A partir dos resultados mostrados na Figura 45, pode-se afirmar que a porosidade tem influência predominante na energia livre de superfície, o que explica o aumento do ângulo θ com a diminuição da rugosidade, essa por sua vez determinada pelo grau de porosidade. O aumento do diâmetro médio de poros (Figura 41d) levou ao aumento da energia livre de superfície.

Os valores de energia livre e do ângulo de contato (Figura 46) sugerem que a amostra com 62 % de fração volumétrica de ferro puro deve exibir o melhor comportamento entre as amostras testadas quando empregada como material para stent biodegradável, devido à sua baixa molhabilidade.

5.7 Degradação *In Vitro*

As amostras 62/1120, 66/1120 e o ferro puro fabricado por fusão, mostraram tendência de reduzir a perda de massa após 10 dias de imersão. Isso é explicado pela formação de produtos de degradação do ferro puro, uma camada de fosfato de ferro formada na superfície que inibe a corrosão posterior por dificultar a difusão de oxigênio. Um mecanismo similar foi descrito por outros autores (Fagali et al. 2015; Hermawan et al. 2010) para explicar a corrosão de fios de ferro puro fabricados por fusão seguida de trefilação.

Estes estudos mostraram que Fe_3O_4 com uma solubilidade baixa, formado na fase inicial do processo de corrosão devido ao insuficiente fornecimento de oxigênio para o $\text{Fe}(\text{OH})_2$, se depositava na camada inferior em contato com o substrato de ferro, causando a diminuição da taxa de corrosão do mesmo. Similarmente, a camada de FeP com baixa solubilidade em água, desacelerou a degradação por dificultar o transporte de oxigênio para a superfície do ferro.

Em um ambiente aquoso neutro, o ferro degrada de acordo com as reações químicas das equações 2, 3 e 4.

Essas reações ativam a formação de Fe_3O_4 como camada passivante, dificultando a degradação posterior, conforme já foi descrito em pesquisas anteriores sobre o comportamento de degradação do ferro puro (Fagali et al. 2015) e das ligas de magnésio (Song, 2007; Waksman et al. 2006).

A partir dos resultados mostrados na Tabela 8, nota-se que o ferro puro poroso produzido por MPI tem taxa de degradação entre a do ferro puro fabricado por fusão e a das ligas de magnésio. Isso sugere que o ferro puro produzido por injeção é um interessante candidato para aplicação em stents coronários biodegradáveis.

As amostras com maior densidade (62/1120) apresentaram taxa de corrosão aproximadamente igual ao ferro puro eletro-formado obtido por Morajev et al. (2010).

Apesar de aparentar um volume de poros considerável em comparação com as amostras sinterizadas (Figura 41e) o ferro puro obtido pelo método convencional teve a mais baixa taxa de corrosão, conforme esperado (Tabela 8).

Isso pode ser explicado pelo fato de as amostras terem sido preparadas para o ensaio metalográficos utilizando-se alumina. Esse produto pode deixar pequenos orifícios na superfície da amostra, que sob o microscópio óptico, podem ser confundidos com poros. Por essa razão, pode-se estimar que amostra de ferro puro obtida pelo método convencional, esteja

mais densificada do que o mostrado. A taxa de corrosão encontrada para essas amostras nesse trabalho é muito próxima à encontrada em pesquisas anteriores (Morajev et al. 2010).

Considerando-se um stent de 250 μm de parede, essa taxa representaria a degradação total de um stent em aproximadamente 7,5 meses, tempo próximo ao considerado ideal para que o dispositivo exerça sua função (6 a 12 meses) e então seja degradado pelo meio corpóreo. Conforme esperado, a degradação do ferro puro obtido por MPI é extremamente menor, quando comparado com a das ligas de magnésio (Mg-4Zn).

A taxa de corrosão é fortemente influenciada pelo grau de porosidade do material, uma vez que as amostras com 54/1040 apresentaram taxa de degradação 2,2 vezes maior do que as amostras 62/1120. Essa propriedade confirma a influência da densificação na perda de massa *in vitro* das amostras testadas (Figura 47).

Segundo Hermawan et al. (2010) e Peuster et al. (2006), é difícil prever com precisão a taxa de degradação *in vivo*, mas a mesma tende a ser significativamente menor do que a taxa de degradação *in vitro* para o caso de materiais utilizados em stents, devido as condições dinâmicas do meio biológico.

De acordo com os resultados, a técnica MPI permite o controle da taxa de degradação através da porosidade e, portanto, mostra versatilidade para aplicação na fabricação de componentes de materiais biodegradáveis, pois a taxa de degradação pode ser controlada pelos parâmetros de fabricação, por exemplo, variando-se a fração metálica na mistura de injeção ou com o controle da temperatura de sinterização.

5.8 Mecanismos de Corrosão

A superfície da amostra 62/1120 aparenta ter sofrido ataque corrosivo uniforme, sem mostrar evidência de corrosão por pites em quantidade significativa. Esse comportamento pode ser atribuído à alta densificação alcançada.

A corrosão por pites é geralmente relacionada à formação de uma camada heterogênea de hidróxido que cobre a superfície do substrato. Íons Cl^- da solução podem penetrar na camada de hidróxido para compensar o aumento de íons metálicos abaixo da camada passivante. A hidrólise pela água dos cloretos formados leva à formação de hidróxido e ácido livre (Reação 2), diminuindo o pH de uma área pontual, enquanto o restante da solução permanece neutra (Hermawan et al. 2010).

Esse processo resulta na formação de pites, como mostrado no detalhe da Figura 49b. O mesmo processo foi descrito em pesquisas anteriores para a corrosão do ferro puro isento de porosidade (Zhang et al. 2010 e Fagali et al. 2015).

Em um material aplicado em stents biodegradáveis, a corrosão por pites causa falha prematura, portanto, apenas o material fabricado por MPI apresentando maior fração volumétrica metálica e sinterizado sob as condições corretas, deve ser empregado.

5.9 Caracterização da Biocompatibilidade

5.9.1 Hemocompatibilidade

As maiores taxas de hemólise encontradas entre as amostras testadas foram nas amostras 58/1080 e 54/1040.

Devido ao elevado desvio padrão dos resultados (Figura 50) não é possível afirmar que há diferença significativa entre as mesmas. Como o valor máximo da taxa de hemólise recomendado pela norma ISO 10993-4 é de 5 %, os resultados indicam que o ferro puro obtido pelo processo MPI apresenta excelente hemocompatibilidade. Um material em contato com o sangue precisa possuir elevada compatibilidade para inibir a formação de trombose (Fagali et al. 2015).

As maiores taxas de hemólise foram verificadas entre as amostras sinterizadas em menor temperatura e com menor volume metálico na mistura de injeção. Desta forma, o aumento no grau de porosidade está associado ao aumento da taxa de hemólise e, portanto, na diminuição da biocompatibilidade das amostras testadas.

As amostras com menor volume de poros, (62/1120 e 66/1120, cujas microestruturas foram mostradas na Figuras 41c e d) apresentaram hemocompatibilidade próxima à do aço 316-L, amplamente utilizado como biomaterial devido a sua inércia química e alta biocompatibilidade em meio corpóreo.

Os resultados parecem ser fortemente afetados pelas condições de ensaio, de forma que a comparação quantitativa direta com outros estudos se torna pouco viável. Portanto, a forma de comparação com maior confiabilidade é a comparação com um padrão negativo nas mesmas condições de ensaio (como o aço 316-L neste teste). Zhang et al. (2010) ainda encontrou uma taxa de hemólise de 65,75 % para uma liga Mg-Mn-Zn utilizada como material biodegradável.

Estudos anteriores demonstraram, ao investigar a biocompatibilidade das ligas de magnésio, que a alta taxa de hemólise está predominantemente associada ao aumento excessivo do pH do meio do implante e pela liberação de íons do material nesse meio (Zhang et al. 2009).

Fagali et al. (2015) e Zhang et al. (2010) ao estudarem o efeito do ferro puro obtido por fusão, observaram que o mesmo não causa elevado aumento do pH do meio corpóreo. Esse fator explica a baixa taxa de hemólise encontrada entre as amostras obtidas através do processo MPI.

5.9.2 Citotoxicidade do Ferro Puro Fabricado por MPI

Para todas condições testadas, as amostras apresentaram certo grau de toxicidade, quando comparadas com o controle negativo.

O aço AISI 316-L, utilizado como amostra metálica de controle apresentou baixa toxicidade, como esperado ao seu comportamento relativamente inerte, conferido a esse material pela sua camada passivante de óxido de cromo (Cr_2O_3).

Tendo em vista o parâmetro Tc_{50} mostrado na Figura 51, não apresentam toxicidade as amostras cuja viabilidade está sobre ou acima dessa linha.

Portanto, para todas as composições e temperaturas de sinterização testadas, o ferro puro obtido por MPI não representa citotoxicidade, dependendo claramente da concentração empregada.

No meio corpóreo, a toxicidade às células é influenciada pela concentração de íons de ferro em contato com os fibroblastos. A absorção de íons pelas células envolve uma série de sistemas especializados de transporte pela membrana celular. O íon férrico se combina com receptores e é reduzido pela transferrina - uma proteína regulatória responsável pelo transporte de íons de ferro- para então ser utilizado nos processos metabólicos do organismo humano, para os quais é essencial (Anderson, 2007).

Embora seja essencial para a saúde humana, o efeito tóxico do ferro para as células é relevante para a sua função de gerar oxigênio reativo (Boldt, 1999). Visando a regulação do excesso de íons no meio de cultura, os íons preferencialmente se ligam à transferrina. Para isso, uma maior atividade metabólica celular é necessária. Esse processo explica a maior toxicidade causada pelo aumento da concentração de íons de Fe.

Adicionalmente, o excesso iônico pode gerar radicais hidroxilas, os quais são agentes danificadores do DNA (Morajev et al. 2010).

Os resultados de Fagali et al. (2015) e Morajev et al. (2010) também mostraram que a toxicidade do ferro puro aumenta de acordo com a concentração de íons no meio de cultura.

Com base no mecanismo que leva à citotoxicidade e nos resultados de viabilidade celular mostrados na Figura 51, chega-se a uma conclusão crítica: Apenas quando a concentração de ferro nas células acumula a partir de um valor limite, o mesmo passa a apresentar toxicidade para o meio corpóreo.

Peuster et al. (2006) reportaram que concentrações de íons de ferro no meio corpóreo menores do que 10 µg/ml contribuem para evitar a proliferação neoíntima, (que pode levar à oclusão arterial) portanto é necessário determinar e confirmar o valor seguro para a concentração de íons de ferro.

Tendo-se como exemplo uma pessoa de 50 kg, o volume sanguíneo participando da circulação é de aproximadamente 2800 mL (Zhu et al. 2009). Assumindo que a massa total de um stent de 20 mg se degradará, a maior concentração iônica que pode ocorrer é aproximadamente 7 µg/mL.

Zhu et al. (2009) ainda verificaram que concentrações de íons de ferro menores do que 50 µg/mL não apresentam toxicidade.

De acordo com a taxa de corrosão das amostras testadas, (Tabela 8) por exemplo, para a amostra 62/1120 e supondo as taxas de corrosão do ferro puro *in vitro* e no meio celular como iguais, a concentração de íons de ferro (para 100 % de concentração) calculada no ensaio realizado é de aproximadamente 45 µg/mL, o que indica que a concentração de íons utilizada não representaria risco ao meio biológico.

6 SÍNTESE DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES

Ferro puro sinterizado com densidade relativa entre 84 e 95 % do valor teórico, visando a aplicação como material biodegradável para aplicação em stents, foi fabricado com sucesso pelo processo MPI.

Enquanto as amostras contendo 62 % de fração volumétrica de ferro puro mostraram uma estrutura de poros finos e bem distribuídos, a amostra contendo 66 % exibiu uma estrutura de poros coalescidos, apresentando maior espaço entre poros. O percentual volumétrico de pó metálico utilizado na mistura de injeção foi um fator predominante nas propriedades superficiais, mecânicas e de biocompatibilidade.

O ferro puro fabricado por MPI mostrou ductilidade excepcionalmente alta, (de 13 a 50 % de deformação até a fratura) enquanto a resistência mecânica situou-se entre a das ligas de magnésio e do aço inoxidável AISI 316-L. Interessantemente, as amostras sinterizadas cuja mistura de injeção continha fração volumétrica de 66 % de pó metálico, (acima da fração crítica) apresentaram a maior deformação até a fratura.

A corrosão por pites ocorreu nas amostras que apresentaram menor densificação, mas o mecanismo de corrosão mudou para ataque uniforme nas amostras mais densificadas.

A taxa de corrosão do ferro puro poroso produzido por MPI é maior do que a do ferro puro fabricado por fusão e menor do que a das ligas de magnésio, podendo-se estimar que um stent com dimensões normatizadas teria sua total degradação em um período entre 7 e 8 meses, considerando-se a degradação *in vitro* encontrada no presente trabalho.

Quanto à hemocompatibilidade, nenhuma das amostras testadas apresentou toxicidade para a membrana de eritrócitos acima do percentual recomendado em norma, mostrando excelente hemocompatibilidade.

O ferro puro moldado por injeção apresentou toxicidade para as células fibroblastos nas amostras menos densificadas, enquanto a amostra apresentando maior densificação (62 % de fração metálica inicialmente na mistura de injeção, sinterizada a 1120 °C) não apresentou toxicidade em nível maior do que o indicado pela norma.

A taxa de corrosão, por sua vez controlada pelo grau de porosidade presente no material, foi o fator predominante na determinação da citotoxicidade entre as amostras investigadas.

Todas as amostras estudadas apresentaram toxicidade abaixo do nível normatizado, porém dependendo da concentração de íons férricos testada e das condições de fabricação.

Entre todas as condições de fabricação estudadas, as amostras contendo inicialmente 62 % em fração volumétrica de pó de ferro e sinterizadas a 1120 °C, apresentaram a melhor combinação de propriedades para a aplicação como material biodegradável.

Dos resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que a moldagem por injeção de pós metálicos é considerada adequada como nova rota de fabricação de tubos precursores de parede fina para aplicação em stents biodegradáveis.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Obter via MPI, tubos precursores para stents moldados por injeção, com posterior corte à laser (pesquisa já em andamento no Laboratório de Transformação Mecânica-LdTM/UFRGS);
- Testar a resistência à fadiga de tubos precursores para stents obtidos via MPI após corte à laser;
- Correlacionar o tempo de imersão do ferro puro em SBF com suas propriedades mecânicas;
- Realização de testes *in vivo* das amostras de ferro puro obtidas via MPI;
- Utilização de “space holders” no processo MPI para a geração de porosidade controlada;

PUBLICAÇÕES

Os resultados principais contidos nessa tese foram publicados em forma de um artigo:

MARIOT, P., LEEFLANG, M.A., SCHAEFFER, L., ZHOU, J., An investigation on the properties of injection-molded pure iron potentially for biodegradable stent application, **Powder Technology**, v. 294, p. 226–235, 2016.

REFERÊNCIAS

ACCIAI M, Hall, R, Legg, J.T., Tooling for forming a stent, Livro, **USPTO**, 2003.

AGGARWAL, G. et al. Development of niobium powder injection molding - Part II: debinding and sintering, **International Journal of Refractory Metals and Hard Metals**, v. 28, p. 226-236, 2007.

AGGARWAL, G. et al. Development of niobium powder injection molding - part I: debinding and sintering, **International Journal of Refractory and Hard Metals**, v. 25, p. 253-262, 2006.

AHN, S. et al. Effect of powders and binders on material properties and molding parameters in iron and stainless steel powder injection molding process, **Powder Technology**, v. 193, p. 162-169, 2009

ALBERTS, J., Lewis, H., Molecular Biology of the Cell, 4 ed., **Garland Science**, Livro, Nova York, 2002.

American Society for Testing and Materials, **ASTM D-3835**: Standard Test Method for Determination of Properties of Polymeric Materials by Means of a Capillary Rheometer, Volume: 08.02, 2004.

American Society for Testing and Materials, **ASTM D-7490-13**: Standard: Standard Test Method for Measurement of the Surface Tension of Solid Coatings, Substrates and Pigments using Contact Angle Measurements, 2004.

American Society for Testing and Materials, **ASTM-F2081-06**: Standard guide for characterization and presentation of the dimensional attributes of vascular stents, 2006.

American Society for Testing and Materials, **ASTM-G-31**: Standard practice for laboratory immersion corrosion testing of metals, Annual Book of ASTM Standards, (2001).

American Society for Testing and Materials, **ISO-10993-5**. Biological evaluation of medical devices-Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity, **ANSI/AAMI**, 1999.

American Society for Testing and Materials. **ASTM-B-311**: Standard test methods for tension testing of metallic materials, Annual Book of ASTM Standards, 2004.

ANDERSON, G.J., Mechanisms of iron loading and toxicity. **American Journal of Hematology**, v. 82, p.1128-1131, 2007.

ASHBY, D.T. et al. Coronary artery stenting, **Catheter Cardiology International**, v. 56, p. 83-102, 2002.

BALLARD, C., ZEDALIS, M., Advances in powder injection molding, **ANTEC, Conference Proceedings**, v. 1, p. 358-361, 1998.

BANERJEE, D., WILLIAMS, J.C., Perspectives on titanium science and technology, **Acta Materialia**, v. 61, p. 844-879, (2013).

BAUER, S., et al. Engineering biocompatible implant surfaces Part I: Materials and surfaces, **Progress in Materials Science**, v. 58, p. 261-326, 2013.

BILOVOL, V.V. et al. The effect of constitutive description of PIM feedstock viscosity in numerical analysis of the powder injection moulding process, **Journal of Materials Processing Technology**, v. 178, p. 194-199, 2006.

BOLDT, D. H., New perspectives on iron: an introduction, **American Journal of Medical Science**, v. 318, p. 207-212, 1999.

BOWEN, P. et al. A new *in vitro*–*in vivo* correlation for bioabsorbable magnesium stents from mechanical behavior, **Materials Science and Engineering**, v. 33, p. 5064-5070, 2013.

CAMENZIND, E., et al. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern. **Circulation**, v. 115, p. 1440-1455, 2007.

ČAPEK, J., VOJTĚCH, D., Effect of sintering conditions on the microstructural and mechanical characteristics of porous magnesium materials prepared by powder metallurgy, **Materials Science and Engineering**, v. 35, p. 21-28, 2014.

CHAWLA, N, DENG, X., Microstructure and mechanical behavior of porous sintered steels, **Materials Science and Engineering**, v. 390, p. 98-112, 2005.

CHEN, G., NiTi alloys produced by press-and-sinter from Ni/Ti and Ni/TiH₂ mixtures, **Materials Science and Engineering**, v. 582, p. 117-125, 2013.

CHEN, L. J. et al. Porous titanium implants fabricated by metal injection molding, **Transactions of Nonferrous Metals Society**, v. 19, p. 1174-1179, 2009.

CHEN, X.B. et al. The importance of particle size in porous titanium and nonporous counterparts for surface energy and its impact on apatite formation, **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 2290-2302, 2009.

CHOI, J. P. et al. Densification and microstructural development during sintering of powder injection molded Fe micro–nanopowder, **Powder Technology**, v. 253, p. 596-601, 2014.

CHOI, J. P., et al. Sintering behavior of 316L stainless steel micro–nanopowder compact fabricated by powder injection molding, **Powder Technology**, v. 279, p.196-202, 2015.

D. ZHAO, Metal Injection Moulding of Titanium-Niobium Alloys for Biomedical Applications, **Tese de Doutorado**, Pequin, 2014.

DAVIS, J. R., ASM- Handbook of materials for medical devices, 2003.

DEMANGEL, C. et al. Cytocompatibility of titanium metal injection molding with various anodic oxidation post-treatments, **Materials Science and Engineering**, v. 32, p. 1919-1925, 2012.

DEMANGEL, C. et al. Cytocompatibility of titanium metal injection molding with various anodic oxidation post-treatments, **Materials Science and Engineering**, v. 32, p. 1919-1925, 2012.

DENG, X., et al. Fatigue crack growth behavior of hybrid and prealloyed sintered steels Part I. Microstructure characterization, **Materials Science and Engineering**, v. 491, p. 19-27, 2008.

Empowered Medical Website: Disponível em: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/iron/>, Acesso em: 28 nov. 2013.

ERBEL, R. et al. Temporary scaffold holding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, **Non-randomised Multicentre Trial**, v. 369, p. 458-472, 2007.

FAGALI, N.S., et al. Cytotoxicity of corrosion products of degradable Fe-based stents: relevance of pH and insoluble products, **Colloid and Surfaces Biointerfaces Journal**, v.128, p. 480-488, 2015.

FISCHMAN, D.L, et al. for the Stent Restenosis Study Investigators. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease, **New England Journal of Medicine**, v. 331, p. 496-501, 1994.

FUSÃO, D., Estudo da extração de ligantes e da sinterização assistidas por plasma de peças produzidas por moldagem de pós por injeção, **Tese de Doutorado**, UFSC, Florianópolis, 2007.

GARG, S., Patrick W. Serruys, M., Coronary Stents – Looking Forward, **Journal of the American College of Cardiology**, v.56, n.10, 2009.

GARG, S., PATRICK, W. SERRUYS, M., Coronary Stents - Current Status, **Journal of the American College of Cardiology**, v. 56, n.10, 2010.

GERMAN, R. M., Powder metallurgy science, 2nd ed. **Metal Powder Industries Federation**, Livro, Princeton, 1994.

GERMAN, R. M., Sintering: theory and practice. **John Wiley & Sons**. Nova York, 1996.

GERMAN, R.M., BOSE, A., **Powder Injection Molding Federation -APMI International**, livro, p.520, Princeton, 1990.

GIESSEN, J. V. et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and non biodegradable polymers in porcine coronary arteries, **Circulation**, v. 94, p. 1690-1697,1996.

GONÇALVES, P.C., Investigation of iron based alloys for degradable orthopaedic implants produced by metal injection molding, **Trabalho de conclusão de curso**, PGMAT, UFSC, Bremen, 2012.

GOPINATH, M. et al. Coronary stents: A materials perspective, **Biomaterials**, v. 28, p. 1689-1710, 2007.

GRISTINA, A.G. et al. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration, **Science**, v. 237, p. 1588-1595, 2003.

GRÜNTZIG, A.R. et al. Non operative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty, **Journal of Medicine**, v. 301, p. 61-8, 1979.

GU, X., et al. *In vitro* corrosion and biocompatibility of binary magnesium alloys, **Biomaterials**, v. 9, p. 484-498, 2009.

GULSOY, H.O., PAZARLIOGLU, S., NAGIHAN, G., BUSRA G., MUTLU. O., Effect of Zr, Nb and Ti addition on injection molded 316L stainless steel for bio-applications: Mechanical, electrochemical and biocompatibility properties, **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 5 1, p. 215-224, 2015.

HAIQING, Y., et al. Fabrication of micro gear wheels by micropowder injection molding **Journal of University of Science and Technology**, v.15, p. 480, 2008.

HARIMA, E., Estudo da formulação e remoção de ligantes de alumina moldada por injeção, **Tese de Doutorado**, PGMAT -UFSC, 2002.

HAUSNEROVA, B., Powder Injection molding - an alternative processing method for automotive items, **New Trends and Developments in Automotive System Engineering**, p. 129-146, 2011.

HENCH, L.L., Biomaterials: A forecast for the future, **Biomaterials**, v. 19, p. 1419-1423, 1998.

HENTZE M.W, et al. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism, **Cell**, v. 117, p. 285-297, 2004.

HERMAWAN, H. et al. Iron–manganese: new class of metallic degradable biomaterials prepared by powder metallurgy, **Powder Metallurgy**, v. 51, p. 38-45, 2008.

HERMAWAN, H. et al. Fe–Mn alloys for metallic biodegradable stents: degradation and cell viability studies, **Acta Biomaterialia**, v.6, p. 1852-1860, 2010.

HERMAWAN, H., MANTOVANI, D., Process of prototyping coronary stents from biodegradable Fe-Mn alloys, **Acta Biomaterialia**, v. 9, p. 8585-8592, 2013.

HERMAWAN, H., MANTOVANI, D., Process of prototyping coronary stents from biodegradable Fe-Mn alloys, **Acta Biomaterialia**, v. 9, p. 8585-8592, 2013.

HEUBLEIN, B. et al. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology?, **Heart**, v. 89, p. 651-656, 2003.

HOFMA, S.H, et al. Indication of long-term endothelial dysfunction after sirolimus-eluting stent implantation, **European Heart Journal**, v. 27, p. 166-170, 2006.

HOUSSEINI, H. et al. Effect of Pore Characteristics on Mechanical Properties of Highly Porous NiTi Shape Memory Alloys **The International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies (SMST)**, p. 324-325, 2013.

HSU, K. C. et al. The effect of wax composition on the injection molding of carbonyl iron powder with LDPE, **Quarterly**, vol. 35, p. 181-187, 1996.

HUAN, Z, et al. Porous NiTi surfaces for biomedical applications, **Applied Surface Science**, v. 258, p. 5244-5249, 2012.

HUANG, H. et al. Effect of surface roughness of ground titanium on initial cell adhesion, **Biomolecular Engineering**, v. 21, p. 93-97, 2004.

IBRAHIM, M.H.I. et al. Rheological investigation of water atomized stainless steel powder for micro metal injection molding, **International Journal of Mechanical and Materials Engineering**, v. 4, p. 1-8, 2009.

IMBABY, M. et al. Fabrication of 316-L stainless steel micro parts by softlithography and powder metallurgy, **Materials Letters**, v. 62, p. 4213-4216, 2008.

- IMGRUND, P., HEIN, S., REINDL, A., GRUNWALD, I., GONCALVES, P., Mechanical properties and degradation of Fe based alloys and composites processed by powder injection moulding, **Euro PM Proceedings and Onwards**, 2013.
- KAFKAS, F., EBEL, T., Metallurgical and mechanical properties of Ti–24Nb–4Zr–8Sn alloy fabricated by metal injection molding, **Journal of Alloys and Compounds**, v. 617, p. 359-366, 2014.
- KANOKO, Y., TANAKA, S. Innovations in micro metal injection molding process by lost form technology, **Materials Science Forum**, Transactions in Technologic Publications, v. 534, p. 369-372, 2007.
- KIM, K., et al. Fabrication and material properties of powder injection molded Fe sintered bodies using nano Fe powder, **Materials Letters**, v. 61, p. 1218-1222, 2007.
- KONG, X. BARRIERE, T., GELIN, J.C., Determination of critical and optimal powder loadings for 316L fine stainless steel feedstocks for micro-powder injection molding, **Journal of Materials Process Technology**, v. 212, p. 2173–2182, 2012.
- KONG, X., BARRIERE, T., GELIN, J.C., Determination of critical and optimal powder loadings for 316L fine stainless steel feedstocks for micro-powder injection molding, **Journal of Materials Processing Technology**, v. 212, p. 2173-2182, 2012.
- KULKARNI, K.M., Future looking bright for PIM, **Metal Powder Report**, v. 55, p. 40-42, 2000.
- KYRIACOS, A., et al. Orthopedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers, **The Journal of Arthroscopic and Related Surgery**, v.14, p. 726-737, 1998.
- LÉVESQUE, J. et al. Design of a pseudophysiological test bench specific to the development of biodegradable metallic biomaterials, **Acta Biomaterialia**, v. 4, p. 284-295, 2008.
- LI, F. et al. Simulation of the grain structure evolution of a Mg-Al-Ca-based alloy during hot extrusion using the cellular automation method, **Key Engineering Materials**, v. 491, p. 265-272, 2012.
- LI, Y., Li., Khalil, K. A., Effect of powder loading on metal injection molding stainless steels, **Journal of Materials Process and Technology**, v. 183, p. 432-439, 2007.
- LIU, B., ZHENG, Y.F., Effects of alloying elements (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C and S) on biodegradability and *in vitro* biocompatibility of pure iron, **Acta Biomaterialia**, v. 7, p. 1407-1420, 2011.

MANI, G. et al. Coronary stents: a materials perspective. **Biomaterials**, v. 28, p. 1689-1710, 2007.

McBRIDE E.D., Absorbable metal in bone surgery, **Journal of American Medical Association**, v. 111, p. 2464-2467, 1938.

MIGLIAVACCA, F., et al. A predictive study of the mechanical behavior of coronary stents by computer modelling, **Medical Engineering Physics**, v. 27, p.13-18, 2005.

MOLEMAN, J. W., **A study on biodegradable iron model scaffolds**, Dissertação de Mestrado, Delft University of Technology, Delft, Holanda, 2012.

MORAIS, J. M. et al. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. **AAPS Journal**, v. 12, p. 188-96, 2010.

MORAVEJ, M. et al. Electroformed iron as new biomaterial for degradable stents: development process and structure-properties relationship, **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 1726-1735, 2010.

MORAVEJ, M., MANTOVANI, D., Biodegradable metals for cardiovascular stent application: interests and new opportunities, **International Journal of Molecular Science**, v. 12, p. 4250-4270, 2011.

MUELLER, P.P. et al. Histological and molecular evaluation of iron as degradable medical implant material in a murine animal model, **Journal of Biomedical Materials Research**, Parte A, p. 2881-2889, 2012.

MUELLER, P.P. et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta, **Biomaterials**, v. 27, p. 4955-4962, 2006.

MULLINS, C.E. et al. Implantation of balloon-expandable intravascular grafts by catheterization in pulmonary arteries and systemic veins, **Circulation**, v. 77, p. 188-199, 1988.

NISHIYABU, K. et al. Micro metal injection molding using hybrid micro/nano powders, **Materials Science Forum**, v. 534-536, p. 381-384, 2007.

NISHIYABU, K., et al. Accuracy evaluation of ultra-compact gears manufactured by micro-MIM process, **Euro PM**, 2008.

NISHIYABU, K., Micro metal powder injection molding, **Powder Injection Molding International**, v. 2, p. 60-73, 2008.

NOGUEIRA, A.P.G, Desenvolvimento de método para medição de força radial em endopróteses aórticas, **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais-PPGE3M, Porto Alegre, 2011.

O'BRIEN, B. et al. Development of a new niobium-based alloy for vascular stent applications, **Biomaterials**, v. 26, p. 1237-1249, 2011.

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

O'LAUGHLIN, M.P. et al. Use of endovascular stents in congenital heart disease, **Circulation**, v. 83, p. 1923-1939, 1991.

OKUBO, M., BENSON, L.N, Intravascular and intracardiac stents used in congenital heart disease, **Current Opinion Cardiology**, v. 16, p. 84-91, 2001.

PARK, J.B., Metallic implant materials, **Biomaterials Science and Engineering**, p. 193-233, 1997.

PASCOALI, S., Influência da morfologia das partículas na moldagem de pós por injeção do aço inoxidável 316L, **Dissertação de Mestrado**, UFSC, Florianópolis, 2001.

PAVANATI, H.C., Sinterização de ferro puro com enriquecimento superficial simultâneo de cromo em descarga elétrica em regime anormal, **Tese de Doutorado**, PGMAT- UFSC, Florianópolis, 2005.

PEUSTER, M. et al. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal: results 6-18 months after implantation into rabbits, **Heart**, v. 86, p. 563-569, 2001.

PEUSTER, M. et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta, **Biomaterials**, v. 27, p. 4955-4962, 2006.

PIERCE, G.F. et al. Role of platelet-derived growth factor in wound healing, **Journal of Cell Biochemistry**, v. 45, p. 319-326, 1991.

POBER, J.S., COTRAN, R.S., The role of endothelial cells in inflammation, **Transplantation**, v. 50, p. 537-544, 1990.

PULEO, D.A., HUH, W. W., Acute toxicity of metal ions in cultures of osteogenic cells derived from bone marrow stromal cells, **Journal of Applied Biomaterials**, v. 6, p. 109-16, 1995.

PURNAMA, A., et al. Assessing the biocompatibility of degradable metallic materials: State-of-the-art and focus on the potential of genetic regulation, **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 1800-1807, 2010.

QUINARD, C. BARRIERE, T., GELIN, J.C., Development and property identification of 316L stainless steel feedstock for PIM and μ PIM; **Powder Technology**, v. 190, p.123-128, 2009.

QUINARD, C., SONG, J., BARRIERE, T., GELIN, J.C., Elaboration of PIM feedstocks with 316L fine stainless steel powders for the processing of micro-components, **Powder Technology**, v. 208, p. 383-389, 2011.

RATNER, B.A., HORBETT, T.A., Some background concepts, **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**, v. 1, p. 237-269, 2004.

REN, S. et al. Influence of binder composition on the rheological behavior of injection-molded microsized SiC suspensions, **Journal of University of Science and Technology Beijing**, v. 15, p. 297, 2008.

RESENDE, L. M., Estudo reológico de uma mistura para moldagem de pós por injeção, **Tese de Doutorado**, PGMAT, UFSC, Florianópolis, 2001.

SANTOS, A.M. et al. Debinding of injected parts using an abnormal glow discharge, **Materials Science and Engineering**, v. 407, p. 71-76, 2005.

SCHAPER, J.G. et al. Magnesium powder injection moulding for biomedical application, **Powder Metallurgy**, v. 57, p. 331-341, 2014.

SERRUYS, P.W, et al., A comparison of Balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease, **Journal of Medicine**, v. 331, p. 489-95, 1994.

SHEN, Y. et al. Investigation of surface endothelialization on biomedical nitinol (NiTi) alloy: Effects of surface micro-patterning combined with plasma nanocoatings, **Acta Biomaterialia**, v. 5, p. 3593-3604, 2009.

SHIMIZU, Y. et al. Biodegradable intracoronary stents in adult dogs, **Journal of American College of Cardiology**, v. 21, p. 483, 1993.

SHONGWE, M.B. et al. Effect of sintering temperature on the microstructure and mechanical properties of Fe30 %Ni alloys produced by spark plasma sintering, **Journal of Alloys and Compounds**, v. 649, p. 824-832, 2015.

SONG, B. et al. Microstructure and tensile properties of iron parts fabricated by selective laser melting, **Optical Laser Technology**, v. 56, p. 451-460, 2014.

SONG, B. et al. Microstructure and tensile properties of iron parts fabricated by selective laser melting, **Optical Laser Technology**, v. 56, p. 451-460, 2014.

SONG, G. et al. Control of biodegradation of biocompatible magnesium alloys, **Corrosion Science**, v. 49, p.1696-701, 2007.

SOTOMAYOR, M.E. et al. Influence of powder particle size distribution on rheological properties of 316L powder injection molding feedstocks, **Powder Technology**, v. 200, p. 30-36, 2010.

SRINIVASAN, N.S., Dynamic study of changes in structure and morphology during the heating and sintering of iron powder, **Powder Technology**, v. 124, p. 40-44, 2002.

STETTLER, C. et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis, **Lancet**, v. 370, p. 937-948, 2007.

SUMITA, M., TEOH, S.H., Durability of metallic implant materials, **Engineering Materials for Biomedical Applications**, v. 34, p. 215-231, 2004.

SUPATI, N.H., LOH, K.A., TOR, S.B., Mixing and characterization of feedstock for powder injection molding, **Materials Letters**, v. 46, 109-114, 2000.

SURI, P., KOSESKI, R.P., GERMAN, Microstructural evolution of injection molded gas- and water-atomized 316L stainless steel powder during sintering, **Materials Science and Engineering**, v. 402, p. 341-348, 2005.

SUWAIDI, J.A. et al. Coronary artery stents, **Journal of American Medical Association**, v. 284, p. 1828-1836, 2000.

TAKEKAWA, J., Effect of binder composition on debinding and sintering processes of injection molded Fe-8Ni mixed powders, **Journal of Materials Research**, v. 11, 1997.

TANG, C.J. et al. A study on surface endothelialization of plasma coated intravascular stents, **Surface & Coatings Technology**, v. 204, p. 1487-1492, 2010.

THÜMMLER, F., OBERACKER, R., An Introduction to powder metallurgy, **The Institute of Materials**, p. 1256- 1279, 1993.

WAKSMAN, R. et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries, **Catheter Cardiology International**, v. 68, p. 606-617, 2006.

WAKSMAN, R., Promise and challenges of bioabsorbable stents. **Catheter Cardiology International**, v.70, p. 407-14, 2007.

WAKSMAN, R., Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical, **Journal of Interventional Cardiology**, v. 19, p. 414-421, 2006.

WANG, Q. et al. Effects of mold dimensions on rheological of feedstock in micro powder injection molding, **Powder Technology**, v. 193, p.15-19, 2009.

WITKOWSKI, A. et al. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: Six-month angiographic and two-year clinical follow-up, **American Heart Journal**, v. 140, p. 264-271, 2000.

WITTE, F. et al. *In vivo* corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response, **Biomaterials**, v. 26, p. 3557-3563, 2005.

WOLFF, M. et al. Benefits and limitations of biodegradable Mg implants and parts, produced by Metal Injection Moulding, **European Cells and Materials**, v. 28, p. 12-20, 2014.

WONG, S.C, SCHATZ R.A., Developmental background and design of the Palmaz-Schatz coronary stents. **Hirshfeld J.W**, p. 3-19, 1993.

WRIGHT, M., HUGHES, L.J., GRESSEL, S.H. Rheological characterization of feedstocks for metal injection molding, **Journal of Materials Engineering and Performace**, v.3, n.2, p.301-306, 1994.

YANG, H. et al. Pitting corrosion resistance of La added 316L stainless steel in simulated body fluids, **Materials Letters**, v. 61, p. 1154-1157, 2007.

YIBIN, R., et al. *In vitro* study of platelet adhesion on medical nickel-free stainless steel surface, **Materials Letters**, v. 59, p. 1785-1789, 2005.

YIN, H., et al. Fabrication of micro gear wheels by micropowder injection molding, **Journal of the University of Science and Technology**, v. 15, p. 480-484, 2008.

YINGYING H. et al. Drug-eluting biostable and erodible stents, **Journal of Controlled Release**, v. 193, p.188-201, 2014.

ZAUNER, R. et al. Variability of feedstock viscosity and its correlation with dimensional variability of green parts of powder injection molding components, **Powder Metallurgy**, v. 47, 2004.

ZEMA, L. et al. Injection molding and its application to drug delivery, **Journal of Controlled Release**, v. 159, p. 324-331, 2012.

ZENG, R, et al. Progress and challenge for magnesium alloys as biomaterials, **Advanced Biomaterials**, v.122, p. 3256-3268, 2008.

ZHANG, E. et al. Biocorrosion properties and blood and cell compatibility of pure iron as a biodegradable biomaterial, **Journal of Materials Science**, v. 21, p. 2151-2163, 2010.

ZHANG, E.L. et al. Microstructure, mechanical and corrosion properties and biocompatibility of Mg-Zn-Mn alloys for biomedical application. **Materials Science and Engineering**, v. 29, p. 987-993, 2009.

ZHONG, Q. et al. Atomic layer deposition enhanced grafting of phosphorylcholine on stainless steel for intravascular stents, **Colloids and Surfaces Biointerfaces**, v. 121, p. 238-247, 2014.

ZHU, S. et al. Biocompatibility of pure iron: *in vitro* assessment of degradation kinetics and cytotoxicity on endothelial cells, **Materials Science and Engineering**, v. 29, p. 1589-1592, 2009.

APÊNDICE A

Teste-t de amostras pareadas para o ensaio de energia livre de superfície (Figura 46b).

Executing from file: C:\Program Files (x86)\Minitab\Minitab
17\English\Macros\Startup.mac

This Software was purchased for academic use only.
Commercial use of the Software is prohibited.

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 58/1040

Two-sample T for 54/1040 vs 58/1040

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
58/1040	3	52,15	1,18	0,68

Difference = μ (54/1040) - μ (58/1040)

Estimate for difference: 6,289

95 % CI for difference: (3,890; 8,689)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 7,28 P-Value = 0,002 DF = 4

Both use Pooled StDev = 1,0586

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 62/1040

Two-sample T for 54/1040 vs 62/1040

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
62/1040	3	41,853	0,522	0,30

Difference = μ (54/1040) - μ (62/1040)

Estimate for difference: 16,591

95 % CI for difference: (14,897; 18,284)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 27,20 P-Value = 0,000 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,7469

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 66/1040

Two-sample T for 54/1040 vs 66/1040

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
66/1040	3	53,569	0,660	0,38

Difference = μ (54/1040) - μ (66/1040)

Estimate for difference: 4,874

95 % CI for difference: (3,061; 6,687)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 7,46 P-Value = 0,002 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,7999

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 54/1120

Two-sample T for 54/1040 vs 54/1120

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
54/1120	3	55,30	1,76	1,0

Difference = μ (54/1040) - μ (54/1120)

Estimate for difference: 3,15

95 % CI for difference: (-0,03; 6,32)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 2,75 P-Value = 0,051 DF = 4

Both use Pooled StDev = 1,4022

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 58/1120

Two-sample T for 54/1040 vs 58/1120

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
58/1120	3	48,009	0,641	0,37

Difference = μ (54/1040) - μ (58/1120)

Estimate for difference: 10,434

95 % CI for difference: (8,639; 12,229)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 16,14 P-Value = 0,000 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,7920

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 62/1120

Two-sample T for 54/1040 vs 62/1120

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
62/1120	3	39,377	0,462	0,27

Difference = μ (54/1040) - μ (62/1120)

Estimate for difference: 19,067

95 % CI for difference: (17,418; 20,715)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 32,12 P-Value = 0,000 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,7270

Two-Sample T-Test and CI: 54/1040; 66/1120

Two-sample T for 54/1040 vs 66/1120

	N	Mean	StDev	SE Mean
54/1040	3	58,443	0,919	0,53
66/1120	3	46,739	0,440	0,25

Difference = μ (54/1040) - μ (66/1120)

Estimate for difference: 11,704

95 % CI for difference: (10,072; 13,337)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 19,91 P-Value = 0,000 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,7201

Two-Sample T-Test and CI: 58/1040; 66/1040

Two-sample T for 58/1040 vs 66/1040

	N	Mean	StDev	SE Mean
58/1040	3	52,15	1,18	0,68
66/1040	3	53,569	0,660	0,38

Difference = μ (58/1040) - μ (66/1040)

Estimate for difference: -1,416

95 % CI for difference: (-3,586; 0,755)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = -1,81 P-Value = 0,144 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,9574

Two-Sample T-Test and CI: 58/1120; 66/1120

Two-sample T for 58/1120 vs 66/1120

	N	Mean	StDev	SE Mean
58/1120	3	48,009	0,641	0,37
66/1120	3	46,739	0,440	0,25

Difference = μ (58/1120) - μ (66/1120)

Estimate for difference: 1,270

95 % CI for difference: (0,025; 2,516)

T-Test of difference = 0 (vs \neq): T-Value = 2,83 P-Value = 0,047 DF = 4

Both use Pooled StDev = 0,5495