

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

ANDRÉ CARVALHO TAVARES

**DESENVOLVIMENTO DE TUBOS METÁLICOS DE FERRO PURO
OBTIDOS VIA MOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO APLICADOS A
ÓRTESES CARDIOVASCULARES BIODEGRADÁVEIS.**

Porto Alegre

2019

ANDRÉ CARVALHO TAVARES

DESENVOLVIMENTO DE TUBOS METÁLICOS DE FERRO PURO OBTIDOS
VIA MOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO APLICADOS A ÓRTESES
CARDIOVASCULARES 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

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

REITOR: **RUI VICENTE OPPERMAN**

VICE-REITOR: **JANE FRAGA TUTIKIAN**

ESCOLA DE ENGENHARIA

DIRETORIA: **LUIZ CARLOS PINTO DA SILVA FILHO**

VICE-DIRETOR: **CARLA SCHWENGBER TEN CATEN**

Tavares, André Carvalho

DESENVOLVIMENTO DE TUBOS METÁLICOS DE FERRO
PURO OBTIDOS VIA MOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO
APLICADOS A ÓRTESES CARDIOVASCULARES BIODEGRADÁVEIS. /

André Carvalho Tavares. -- 2019.

160 f.

Orientador: Lirio Schaeffer.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Escola
de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas,
Metalúrgica e de Materiais, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Ferro puro. 2. Moldagem de pós por injeção. 3. Degradação In Vitro.
4. Corrosão. 5. Biomateriais Biodegradáveis. I. Schaeffer, Lirio, orient. II.
Título.

ANDRÉ CARVALHO TAVARES

DESENVOLVIMENTO DE TUBOS METÁLICOS DE FERRO PURO OBTIDOS VIA
MOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO APLICADOS A ÓRTESES
CARDIOVASCULARES BIODEGRADÁVEIS

Esta tese foi analisada e julgada adequada para obtenção do título de Doutor em Engenharia na área de concentração em Processos de Fabricação, e aprovada em sua forma final pelo orientador e pela Banca Examinadora designada pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Materiais e Metalurgia da Universidade Federal do Rio Grande Do Sul.

Orientador: Prof. Dr. -Ing. Lirio Schaeffer

Coordenador do PPGE3M: Prof. Dr. Afonso Reguly

Aprovado em: 25/10/2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Tecg. Vinicius Martins -(IFSUL/Campos de Sapucaia do Sul) _____

Prof. Dr. Eng. Luís Alberto dos Santos- (PPGE3M/UFRGS-RS) _____

Prof. Dr. Eng. Jorge Luis Braz Medeiros (FURG) _____

PORTO ALEGRE

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, aos meus queridos pais, Albertina e Nereu, e à minha namorada, Jenifer Priscila, pela compreensão dos momentos de ausência e pelo apoio constante.

AGRADECIMENTOS

A realização desta tese de doutorado contou com importantes apoios e incentivos, sem os quais não se teria tornado uma realidade. Por esse motivo, presto meus agradecimentos e homenagens às pessoas que contribuíram de formas diversas para a realização deste trabalho aos quais serei eternamente grato:

Ao professor, Dr. -Ing. Lirio Schaeffer, pela orientação, total apoio, disponibilidade, e também pelas opiniões críticas, compreensão e troca de conhecimentos durante todo o período em que estive sob sua orientação.

Ao professor, Diego Mantovani, por todo o apoio e conselhos com relação ao tema escolhido, bem como pelo período no qual fui recebido por ele e sua equipe enquanto estive no Canadá e na Université Lavalde.

À pesquisadora Dr. Gelsa Edith Navarro Hidalgo, que atua no LaProM, por seus conhecimentos transmitidos, bem como pela troca de ideias, por sua ajuda nos ensaios e interpretação dos resultados.

A todos os colegas do LdTM e do programa de pós-graduação: Paulo Mariot, Vinicius Martins, Alex Sandro Matos de Oliveira, Luana de Lucca, Diego Wermuth, Paula Caumo, Alana Meregalli, Vicente Vielmo, André Rosiak, Halston Mozetic, Felipe Ramos, Monir Borba, Alex Bueno. Também aos técnicos administrativos Marco Aurelio e Luiz Eduardo, e a todos os outros que de alguma forma contribuíram para realização desse trabalho.

Aos Colegas do IFSUL e IFRS que estimularam e apoiaram a realização desse trabalho durante o período em que permaneci como professor nessas duas instituições.

Aos meus pais, Nereu Tavares e Albertina Carvalho, por todos os ensinamentos, conselhos, apoio, pelo exemplo de vida e pelo carinho incondicional.

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 com seus profissionais e estruturas.

Ao CNPq- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo financiamento da pesquisa nº do processo 141340/2014-2.

Se o dinheiro for a sua esperança de independência, você jamais a terá.
A única segurança verdadeira consiste numa reserva de sabedoria, de
experiência e de competência.

Henry Ford

RESUMO

No presente trabalho, foram produzidos tubos de ferro puro poroso cujas dimensões de parede são inferiores a 0,5mm fabricados por moldagem de pós por injeção, visando a utilização como biomaterial degradável aplicável para stents. A comparação de cargas injetáveis produzidas, tendo como base polímeros termoplásticos e elastômeros, tornou necessária ser testada, visando verificar qual possui a melhor capacidade de desmoldagem de tubos de parede fina. As propriedades mecânicas dos corpos produzido por moldagem de pós por injeção (MPI), submetido a um ambiente corpóreo simulado, foram levantadas no intuito de se determinar a máxima tensão e a tensão de ruptura que o material possui. A partir da exposição de amostras ao fluido corpóreo simulado (SBF- *simulated body fluid*), foi possível estimar por meio de cálculos a taxa de degradação *in vitro*, em um reator bioquímico projetado para simular a circulação do corpo humano. Assim, foi possível verificar as perdas de propriedades mecânicas ao longo do tempo, bem como o mecanismo de corrosão e seus subprodutos. Os resultados obtidos dos tubos analisados foram comparados com tubos de ferro puro fabricado por fusão e com o aço inoxidável AISI 316-L, reportados por literaturas tipicamente aplicado ao uso de *stents*. As amostras produzidas foram analisadas e apresentaram uma porosidade variando entre 8,8% a 13,5%. Ao se avaliar os resultados, se evidencia que o volume de vazios oriundos pelos poros e sua interconectividade afetam a taxa de corrosão. O ferro puro produzido por MPI no ensaio de tração para corpos de prova de “*Dog Bone*” exibiu valores de limite de escoamento (Re) entre 140 e 170 MPa, e os seus Módulos de Young (E) ficaram entre 110 e 180 GPa, o limite de tensão máxima média (σ_{med}) de 265 MPa, enquanto o alongamento (δ) variou entre 40 e 70%. As amostras de tubos produzidas nesse trabalho atenderam de maneira satisfatória à tensão máxima de 0,6 MPa que a literatura refere ser a necessária para que o material suporte o tempo de permanência no corpo humano. As amostras foram testadas semanalmente durante o período de 14 semanas. Como parâmetro de referência, foi ensaiado um tubo sem estar submetido ao ambiente corpóreo simulado, e neste caso se obteve a tensão de cisalhamento máxima de 9 MPa. Por outro lado, a amostra que permaneceu por 14 semanas exposta à solução de Hank’s demonstrou a perda de aproximadamente 80% das propriedades mecânica iniciais, comparada com a amostra de referência sem passar pelo ambiente corpóreo simulado, ainda assim atendendo à exigência para implante. A taxa de degradação dos tubos produzidos por MPI foi superior à do ferro puro fabricado por fusão, segundo a citação da literatura, o que indica, que o material apresentará completa degradação em torno de 8 meses, conforme cálculos de estimativas. Por fim, os resultados indicam que a MPI é um processo de fabricação tecnicamente aplicável, para obtenção de estruturas tubulares de parede fina, mostrando se uma rota plenamente viável para produção de *stents*, tornando esta uma potencial rota de fabricação, promovendo uma diminuição nos custos de obtenção de implantes bioabsorvíveis de parede fina, conforme indicação de literatura.

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

ABSTRACT

In the present work, porous pure iron micro tubes were produced, whose dimensions are less than 0.5mm manufactured by injection molding, aiming to be used as a degradable biomaterial applicable to stents. The comparison of injectable fillers produced based on thermoplastic polymers and elastomers became necessary to be tested in order to verify which has the best demoulding capacity of thin wall tubes. The mechanical properties of the bodies produced by injection molding (PIM) submitted to a simulated body environment were raised in order to determine the maximum stress and rupture stress that the material has. From the exposure of samples to the FTS (simulated body fluid) it was possible to estimate by calculations the in vitro degradation rate in a biochemical reactor designed to simulate the circulation of the human body, thus it was possible to verify the loss of mechanical properties along as well as the corrosion mechanism and its by-products. The results obtained from the analyzed tubes were compared with the fusion fabricated pure iron and the AISI 316-L stainless steel reported by literature typically applied to the use of stents. The existence of pores is a factor that influences the degradation process. The samples produced were analyzed and presented a porosity ranging from 8.8% to 13.5%. By evaluating the results it is evident that the void volume from the pores and their interconnectivity affect the corrosion rate. The pure iron produced by MPI in the Dog Bone specimen tensile test, showed yield limit values (R_e) between 140 and 170 MPa and its Young Modules (E) were between 110 and 180 GPa, mean maximum stress limit (σ_{med}) of 265 MPa, while elongation (δ) ranged from 40 to 70%. Ductility is indicated as a desired property, as a characteristic for the materials used in cardiovascular orthoses, since the deformations that occur in the material are high during the period of stay in the human body. Shear stress is the main failure mechanism in tubular structures. The tube samples produced in this work satisfactorily met the maximum tension of 0.6 MPa that the bibliography refers to be necessary for the material to support the permanence time in the human body. Samples were tested weekly for 14 weeks. As a parameter a tube was tested without it being subjected to the simulated body environment, in this case the maximum shear stress of 9 MPa was obtained. On the other hand, the sample that remained exposed to Hank's solution for 14 weeks demonstrated the loss of approximately 80% of the initial mechanical properties compared to the sample without passing through the simulated body environment, yet meeting the requirement for implantation. The degradation rate of the tubes produced by MPI was higher than that of pure iron manufactured by fusion according to the bibliography citation, which indicates that the material will present complete degradation around 8 months, according to estimates calculations. Finally, the results indicate that MPI is a technically applicable manufacturing process, being a fully viable route, potentially being a manufacturing route that promotes a decrease in the manufacturing costs of thin-walled biodegradable implants, as indicated by specialized literature, as this will result in fewer production steps belonging to machining.

Keywords: Pure Iron; Injection molding of powders; In Vitro Degradation; Corrosion; Biodegradable biomaterials.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Grupo de idades por número de ocorrências de cardiovascular	22
Figura 2 - <i>Stent</i> bioabsorvível da liga de magnésio WE43.....	32
Figura 3 - Esquema da sequência da técnica de angioplastia.....	32
Figura 4 - Vaso com formação estenótica.	33
Figura 5 - Evolução de Biomateriais	44
Figura 6 - Efeito de diferentes cobrimentos da superfície no ângulo de contato e número de células aderidas na superfície de amostra da liga Ni-Ti.	54
Figura 7 - Correlação entre o tempo de implantação e o período de redimensionamento do vaso arterial para órteses endovasculares.	61
Figura 8 - Curva tensão x deformação do magnésio <i>in vivo</i>	64
Figura 9 - 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).	65
Figura 10 - Amostras ensaiadas em meio corpóreo simulado. A- Amostra ensaiada por 33 dias e b- amostra de referência.....	69
Figura 11 - Degradação do ferro puro em meio corpóreo simulado (SBF).....	70
Figura 12 - Perda de massa do ferro em função do tempo de imersão em fluido corpóreo simulado (SBF).....	71
Figura 13 - Proliferação de células musculares lisas quando expostas ao ferro puro.	72
Figura 14- Degradação do tubo de ferro puro após a-3 e b- 9 meses de implantação.....	74
Figura 15 - O roteiro da moldagem de pós por injeção esquemático.....	77
Figura 16 - Testes de fluxo: A - Teste de Fluxo de Huang em cavidades longas e complexas; B - Teste de Milke hesitação em paredes finas.	81
Figura 17 - Remoção do ligante: Etapas de extração química e térmica.....	82
Figura 18 - Evolução da microestrutura desde (A) a peça injetada; (B) após a etapa química de remoção do ligante; (C) após a remoção térmica do ligante.	84
Figura 19 - Sinterização fases e fenômenos de fechamentos de poros e esferoidização dos remanescentes.....	86
Figura 20 - Efeito da compressão sobre a porosidade e resistência do magnésio.....	90
Figura 21 - Microestrutura (a) e propriedades mecânicas (b) do ferro puro moldado por injeção.	91

Figura 22 - Efeito da porosidade no módulo de elasticidade da liga Mg-0,9 Ca obtida via MPI	93
Figura 23 - Sequência da fabricação de um stent metálico.	94
Figura 24 - Tubo da liga Fe-Mn cortado a laser.	96
Figura 25 - Diagrama de Bloco da Metodologia de execução do trabalho	99
Figura 26 - Molde cônico utilizado como modelo para produção dos moldes tubulares, A- Face fêmea; B- Face macho.	107
Figura 27 - Projetos bases dos moldes tubulares	108
Figura 28 – Base de Sinterização de amostras Tubulares.	111
Figura 29- Moldagem de <i>dog bones</i> com carga injetável produzida.....	115
Figura 30 - Simulador de ambiente corpóreo	117
Figura 31 - Biorreator de amostras tubulares	117
Figura 32 - Esquema de compressão realizado com os tubos	118
Figura 33 - Diagrama de corpo livre para tubo submetido a uma força aplicada resultando em um fluxo de cisalhamento do material.....	120
Figura 34 – Amostra tubular sendo comprimida	121
Figura 35 – Análise da mínima fração do material submetido a compressão	122
Figura 36 - Morfologia do pó de ferro utilizado (MEV).	126
Figura 37 - Distribuição modal do tamanho de partículas de Fe puro.	127
Figura 38 - Gráficos de torque por percentual de pó metálico das misturas realizadas	128
Figura 39 - Amostras que não possui fluxo no reômetro Capilar.....	129
Figura 40 - Gráfico de análise das misturas com termoplásticos no reômetro capilar.....	130
Figura 41 - Gráfico de análise das misturas elastômeros no reômetro capilar	131
Figura 42 - Gráfico de análise das misturas elastômeros no reômetro capilar	132
Figura 43 - Moldes produzidos para obtenção de tubos percussores.	134
Figura 44 - Curva calorimétrica das misturas estudadas.	135
Figura 45 - Tubos injetados: A- Tubos moldados com cargas termoplásticas junto ao pino; B- Tubo desmoldado com sua extremidade quebrada.....	136
Figura 46 - Tubos produzidos: A – Três diâmetros de tubos desenvolvidos; B –Tubos levados ao ensaio	136
Figura 47 - Amostras tubulares para ensaio de compressão.....	138
Figura 48 - Superfície de fratura de um tubo injetado sob pressão 80Bar, (MEV).....	139

Figura 49 - Amostras no estado “verde” e sinterizado, mostrando o a contração volumétrica causada pela sinterização.....	140
Figura 50 - Amostras de tubos percussores antes da sinterização	141
Figura 51 - A- Poros superficiais das amostras; B- Poros internos	142
Figura 52 - Metalografia de tubos antes do ataque com nital ; A –Tubos de Ferro; B –Tubos de magnésio.....	143
Figura 53 - Metalografia de tubos; A –Tubos de ferro; B –Tubos de magnésio.....	143
Figura 54 - Metalografia de amostras de ferro puro exposta ao SBF.....	144
Figura 55 – Indentações de amostras de ferro puro exposta ao SBF.....	145
Figura 56 - Gráfico de Tensão X Deformação	146
Figura 57 - Tensão de cisalhamento (MPa) X Deslocamento [mm]	148
Figura 58 - Perda de massa em relação a área entre 0 a 14 semanas de imersão em fluido corpóreo simulado (solução de Hank).	151
Figura 59 - Perda de massa levando em consideração densidade projetando em um período anual imerso em STF.....	151
Figura 60 - Tensão de Cisalhamento máximo X Tempo de imersão X Perda de massa em (g) em amostras submetidas STF	152
Figura 61 - Correlação entre o tempo de implantação e a degradação de ambiente corpóreo simulado de tubos percussores.....	153
Figura 62 - Amostra tubular submetida por 6 semanas.	154
Figura 63 - Mecanismos de corrosão do material poroso.....	154
Figura 64 - Corrosão em seu interior mostrando que o subproduto se acumula nos poros....	155
Figura 65 - Vários mecanismos de corrosão do material hematita (α -Fe ₂ O ₃) e magnetita (Fe ₃ O ₄).....	156
Figura 66 - Análise de hematita e magnetita vistos EDS	157
Figura 67 - EDS provando a presença de carbono	157
Figura 68 - Fungos recobertos de subproduto (óxidos de Ferro) da corrosão.....	158

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Propriedades Mecânicas dos principais materiais utilizados para fabricação de <i>stents</i>	53
Tabela 2 - Propriedades mecânicas, taxa de degradação <i>in vitro</i> e tamanho médio de grãos de diferentes materiais à base de ferro investigados para endopróteses biodegradáveis.	76
Tabela 3 - Misturas elaboradas	101
Tabela 4 - Parâmetros de mistura realizados no torque.....	104
Tabela 5 - Composição da solução balanceada de Hanks adquirida da Vitrocel®	116
Tabela 6 - Viscosidades das misturas do Reômetro Capilar	130
Tabela 7 – Acompanhamento da amostra em formato de Disco	133
Tabela 8 - Dimensões dos projetos de moldes dos tubos	133
Tabela 9 - Características das amostras tubulares antes da sinterização	137
Tabela 10 - Densificação do material e contração volumétrica das amostras	140
Tabela 11 - Amostras ensaiadas de Mg e Fe comparando, Microdurezas Vickers.	145
Tabela 12 - Propriedades Mecânica dos Tubos ensaiados ao longo de 14 semanas	149
Tabela 13 - Perda de massa dos tubos ensaiados ao longo de 14 semanas	150

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac: Ácido;
ABS: Acrilonitrila Butadieno Estireno;
AE21: Liga de magnésio contendo Mn (0.3 %), Al, (2 %) e terras raras (1 %);
AZ91: Liga de Magnésio contendo Al (9 %) e Zn (1 %);
AISI: American iron and steel institute;
AVC: Acidente vascular cerebral;
ASTM: American Society for Testing and Materials;
BDSs: Stents Biodegradável;
BENESTENT: Belgian Netherlands Stent;
CE: Células endoteliais;
CG: Difusão em Contorno de Grão;
CML: Células Musculares Lisas
DCV: Doenças Cardiovasculares;
DES: Stent Revestido com Fármacos (Drug Eluting Stent);
DLB: Doença Luminal Benigna;
DMSO: Dimetilsulfóxido;
DNA: Ácido Desoxirribonucléico;
DS: Difusão Superficial;
DSC: Calorimetria Exploratória Diferencial (*Differential Scanning Calorimetry*);
DV: Difusão Volumétrica;
ECAP: Pressão angular equivalente no canal (Equal Channel Angular Pressing)
EDS: Espectroscopia por Dispersão de Energia;
EUA: Estados Unidos da América;
EVA: Etileno Vinil Acetato;
FBR: resposta corporal ao implante (*Foreign Body Response*);
FDA: Administração Americana de Drogas e Comida;
FIB: Feixe de Íons Focalizado;
GA: Glycolide;
ICP: Intervenção Coronária Percutânea;
IRM: Ressonância magnética por Imagem;
LA: Lactide
LaBioMat: Laboratório de Biomateriais
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;
MP: Metalurgia do Pó;
MPI: Moldagem de Pó por Injeção;
MTT: Reagente utilizado em ensaio de viabilidade celular;

NIH: Instituto nacional do coração dos EUA (*National Institutes of Health*);
OECD: Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico;
p.p.m: Parte por milhão;
PE: Polietileno;
PEAD: Polietileno de Alta Densidade;
PEBD: Polietileno de Baixa Densidade;
PEBDL: Polietileno de Alta Densidade Linear;
PEG: Polietileno Glicol;
PEq: Polimento Eletroquímico;
PGA: Poli Ácido Glicólico;
PLA/PLLA: Poli Ácido Lático;
PLGA: Poli (L -lactido- co -glicolido)
POBA: Angioplastia de balão plano;
PMMA: Poli-Metil Metacrilato;
PP: Polipropileno;
PW: Parafina;
RIS: Restenose Intra-Sent;
SA: Ácido Esteárico;
SBF: Meio Corpóreo Simulado /Fluido Corpóreo Simulado (Simulated Body Fluid);
SES: Stents com Sirolimus;
STRESS: Stent Restenosis Study;
TR: Terras Raras;
TD: Taxa de Degradação (mm/ano);
WE43: Liga de Magnésio contendo Y (4 %), Zr, (0,6 %) e terras raras (3 %);
ZK30: Liga de Magnésio contendo Zr (0.3 %);
ZK60: Liga de Magnésio contendo Zn (6 %);
WHO: World Health Organization;
 μ EDM: Usinagem por Eletro Micro Descarga;
 μ MPI: Micro moldagem de Pós por Injeção.

LISTA DE SÍMBOLOS

A:	Área medida do poro	[m ²]
A ₀ :	Área inicial	[m ²]
D _g :	Tamanho de grão	[μm]
d50:	diâmetro de partícula correspondendo a 50 % das partículas testadas	[μm]
E:	Módulo de elasticidade	[GPa]
F _F :	Fator de forma	[--]
F:	Força aplicada	[N]
I:	momento de inércia de toda a área da seção transversal	[mm ⁴]
I _{cir} :	momento de inércia de toda a área da seção circular transversal	[mm ⁴]
I _{elipx} :	momento de inércia de toda a área da seção elíptica transversal X	[mm ⁴]
I _{elipY} :	momento de inércia de toda a área da seção elíptica transversal Y	[mm ⁴]
L ₀ :	comprimento inicial da peça	[mm]
m ₀ :	massa antes da imersão	[g]
m ₁ :	massa depois da secagem	[g]
P:	Perímetro	[m]
Q:	Área da seção transversal X distância do eixo neutro ao centroide	[mm ³]
Q _{cir} :	Área da seção transversal circular X distância do eixo neutro ao centroide	[mm ³]
Q _{elipx} :	Área da seção transversal Elíptica X distância do eixo X ao neutro ao centroide	[mm ³]
Q _{elipY} :	Área da seção transversal Elíptica X distância do eixo Y ao neutro ao centroide	[mm ³]
Re:	Limite de escoamento	[MPa]
s:	espessura	[mm]
t:	Tempo de exposição	[h]
T:	Torque	[N.m]
TD:	Taxa de Degradação	[mm/ano]
W:	Perda de massa em função da área	[g/mm ²]
wt:	Massa percentual	[%]

SIMBOLOS GREGOS

δ :	Alongamento	[%]
γ:	Taxa de cisalhamento	[1/s]
η:	Viscosidade	[Pa.s]
θ:	Ângulo de contato	[graus]
τ:	Torque	[N.m]
τ:	Tensão de cisalhamento	[MPa]
σ :	Tensão	[MPa]
ρ:	Densidade	[g/cm ²]
σ _r :	Tensão de ruptura	[MPa]
σ _{max} :	Tensão máxima	[MPa]

σ_y : Tensão compressiva	[MPa]
σ_x : Tensão de Trativa	[MPa]
$\phi_{in vitro}$: Taxa de Degradação <i>in Vitro</i>	[mm/ano]
ϑ : Variação da dimensional linear de sinterizados	[--]
ΔL : Variação linear	[mm]
Δ_m : Perda de massa	[g]
ρ_m : Densidade marrom	[g/cm ²]
ρ_s : Densidade do sinterizado	[g/cm ²]
ε : Deformação relativa	[%]

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	20
	1.1 Justificativas da pesquisa	22
	1.2 Objetivos do trabalho	26
	1.2.1 Objetivos Específicos.....	26
2	REVISÃO DE LITERATURA	28
	2.1 Doenças cardiovasculares	28
	2.1.1 Ocorrências de doenças vasculares	28
	2.2 Endopróteses: <i>Stents</i>	35
	2.2.1 Resposta a implantes endovasculares.....	37
	2.2.2 Tipos de órteses endovasculares (<i>Stents</i>)	39
	2.2.3 Classificação de <i>stents</i>	40
	2.3 Biomateriais	40
	2.3.1 Definição de biomateriais e biocompatibilidade.....	41
	2.3.2 Evolução dos biomateriais	42
	2.3.3 Mercado de Biomateriais.	45
	2.3.4 Materiais aplicados a <i>stents</i>	46
	2.3.5 Propriedades de <i>stents</i>	47
	2.3.6 <i>Stents</i> bioabsorvíveis.....	60
	2.3.7 Materiais bioabsorvíveis aplicados em <i>stents</i>	62
	2.4 Moldagem de pós por injeção (MPI)	76
	2.4.1 Mistura injetável.....	78
	2.4.2 Caracterização da mistura injetável	79
	2.4.3 Micro moldagem de pós por injeção (μ MPI).....	80
	2.4.4 Extração do ligante.....	81
	2.4.5 Sinterização	85
	2.4.6 Estado da arte em termos de moldagem de pós por injeção (MPI) aplicados a biomateriais degradáveis.....	88
	2.5 Processos de fabricação de <i>stents</i>	93
	2.5.1 Corte a Laser	96
	2.5.2 Estado da arte de uso da moldagem de pós aplicados a <i>stents</i>	96
3	MATERIAIS E MÉTODOS	99
	3.1 Caracterização do pó metálico.....	100
	3.2 Composição de cargas injetáveis.....	100
	3.3 Caracterização das misturas de injeção	102
	3.3.1 Determinação do volume metálico crítico	102
	3.3.2 DSC /TGA (calorimetria exploratória diferencial)	103
	3.3.3 Ensaio Reológico	105
	3.4 Processamento Via MPI.....	105
	3.4.1 Processo de Injeção	105
	3.4.2 Tecnologia de Extração utilizada	108
	3.4.3 Processo de Sinterização	109
	3.4.4 Processo de Extração e sinterização de tubos	110
	3.5 Produção de moldes	111
	3.6 Propriedades físicas e mecânicas.....	112
	3.6.1 Porosidade	112
	3.6.2 Preparação e Análise das Microestruturas	112
	3.6.3 Análise de Microscopia Óptica	113

	3.6.4	Análise de microdureza.....	113
	3.6.5	Ensaio de Eletrônica de Varredura (MEV) / Espectroscopia por Dispersão de Energia (EDS).....	113
	3.6.6	Propriedades mecânicas de “ <i>dog bones</i> ”	114
	3.6.7	Teste de Imersão x Propriedades Mecânicas	116
4		RESULTADOS EXPERIMENTAIS.....	126
	4.1	Caracterização das Matérias Primas Utilizadas	126
	4.1.1	Caracterização do pó de ferro puro	126
	4.1.2	Caracterização das misturas de injeção.....	128
	4.2	Produção de moldes para obtenção de tubos percussores.....	132
	4.3	Testes de injeção das cargas injetáveis em moldes tubulares	134
	4.4	Testes de injeção das cargas injetáveis em moldes tubulares	135
	4.5	Moldagem por injeção dos corpos de prova	135
	4.6	Análise fractográfica.....	138
	4.7	Sinterização	139
	4.8	Caracterização do ferro puro sinterizado	142
	4.8.1	Análise superficial dos tubos por MEV	142
	4.8.2	Microestrutura	143
	4.8.3	Propriedades mecânicas	146
	4.8.4	Degradação <i>in vitro</i> de tubos produzidos por MPI	147
	4.8.5	Mecanismos de corrosão	153
5		DISCUSSÃO DE RESULTADOS.....	159
	5.1	Análise de morfologia e tamanho de partículas do pó metálico	159
	5.2	Análise das misturas injetáveis	159
	5.3	Análise das propriedades mecânicas dos <i>dog bones</i>	161
	5.4	Análise das propriedades mecânicas dos tubos submetidos a ambiente corpóreo simulado	162
	5.5	Análise da porosidade das amostras sinterizadas	162
	5.6	Análise da degradação de tubos produzidos por MPI submetidos em SBF	163
	5.7	Análise da corrosão dos tubos.....	165
6		CONCLUSÕES.....	166
7		SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	170
8		REFERENCIAS.....	171

1 INTRODUÇÃO

Nas situações em que ocorrem reduções da luz arterial, o diâmetro interno por onde passa o fluxo sanguíneo é diminuído, decorrente de um processo de acúmulo de células gordurosas chamadas de placas, que ficam anexadas à parede do tecido arterial, tendo como consequência o surgimento de uma deficiência no fluxo sanguíneo (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2012).

Nas situações em que o fluxo sanguíneo é interrompido por completo para uma determinada região do músculo cardíaco, o resultado desta falha na irrigação do musculo é um ataque cardíaco. Nesse caso, se requer um procedimento cirúrgico chamado de angioplastia para a normalização do funcionamento do sistema vascular (BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION, 2015; WECKER, 2016).

A medicina passa por uma renovação contínua, tendo sido implementadas grandes evoluções no último século, o que acarretou em um avanço de procedimentos e resultados nas últimas décadas, decorrente do processo de aprimoramento na busca de novos materiais e novas tecnologias (PATWARDHAN, 2015).

O pronto reestabelecimento do paciente é uma das metas quando ocorre um procedimento cirúrgico. Para isso, é necessário que se busque o uso de técnicas cirúrgicas minimamente invasivas. Esses procedimentos visam a retomada das funções perdidas/reduzidas (HAN, 2018; MICELI, 2018; ROBERT, 2018).

O emprego de implantes chamados *stent* na técnica da angioplastia é um recurso frequentemente utilizado. Este procedimento cirúrgico, por sua vez, é uma técnica minimamente invasiva, tornando-se uma ótima alternativa com altos índices de sucesso para o tratamento da Doença Luminal Benigna (DLB), sendo responsável por desobstruir o estreitamento das artérias e resultando em um maior fluxo de sangue e oxigênio (GALYFOS, 2015).

Segundo Ashby (2002) e Müeller (2006), o aumento da demanda no uso dos *stents* se deve ao fato de gerar melhores resultados no alargamento da janela arterial, ocasionando uma menor taxa de restenose e redução das complicações isquêmicas, mesmo quando comparado com o próprio procedimento de angioplastia.

Segundo Chan (2001 *apud* MORAVEJ, 2011)¹, o emprego de *stent* no tratamento de Doença Luminal Benigna (DLB) pode reduzir consideravelmente o risco de restenose após a angioplastia. Porém, em cerca de 25% dos casos de *stent* o problema da restenose ainda pode permanecer, o que é chamado de restenose intra-*stent* (RIS), conforme Moravej (2011).

O ferro puro é um metal bioabsorvível que apresenta algumas propriedades mecânicas, comparáveis às do aço AISI 316-L, tais como o módulo de Young e alongamento máximo, que são propriedades importantes para *stents* (AL-MANGOUR, 2013; DEHESTANIA, 2016; MORAVEJ, 2011).

Loffredo (2018) relata que o ferro puro apresenta potencial para aplicação como um desses materiais inteligentes. Isto se justifica pelo fato de que quando ocorrer a corrosão deste em ambiente corpóreo, temos a formação de íons férricos (Fe^{2+}) e/ou ferrosos (Fe^{3+}), recebendo e doando elétrons de forma espontânea, tornando-o um componente favorável para os citocromos, moléculas de ligação ao oxigênio (hemoglobina e mioglobina) e muitas enzimas (MORAVEJ, 2011). Embora o ferro seja essencial para a vida, seu excesso ou deficiência pode ser prejudicial (HERMAWAN, 2010; YANGA, 2018).

Dentre as tecnologias encontradas na indústria fabricante de microcomponentes biomédicos metálicos, que atendam às exigências dimensionais para obtenção de *stents*, pode-se mencionar as seguintes técnicas: microusinagem, usinagem por eletro microdescarga (μEDM), feixe de íons focalizado (FIB) e litografia. Considerando os referidos processos, verifica-se uma alta onerosidade no seu ciclo produtivo, devido ao tempo necessário para completar a fabricação individual das peças e a perda de matéria prima empregada durante as fases de remoções (NORDIN, 2013; FRANÇA, 2008).

É necessário que sejam adotados corretos procedimentos e técnicas visando atender normas e requisitos para fabricação de tubos que precedem os *stents*. Análise das propriedades físicas, biofísicas, mecânicas, químicas e bioquímicas são de fundamental importância para se projetar *stents* biodegradáveis. (AL-MANGOUR, 2013; HERMAWAN, 2007; MORAVEJ, 2011).

¹ Chan AW, Moliterno DJ. In-Stent Restenosis: Update on intracoronary radiother. Cleve Clin J Med 2001; 68(9):

Neste trabalho, são analisadas e verificadas as propriedades dos corpos de prova de ferro puro, que é sabidamente um metal bioabsorvível tendo um potencial de aplicação a *stents* biodegradáveis. O processo de fabricação escolhido para produção das amostras analisadas neste trabalho foi a moldagem de pós por injeção (MPI). Averiguou-se a possibilidade de se utilizar este meio de produção para a confecção de órteses em seu formato final. No entanto, o trabalho aqui apresentado buscou produção de tubos com paredes finas, sendo esta uma etapa anterior à produção de *stents* em sua forma final. Esta pesquisa caracterizou as propriedades mecânicas e químicas quando submetidas a um ambiente corpóreo simulado, sendo ainda observados seus mecanismos de corrosão e características de superfície das amostras.

1.1 Justificativas da pesquisa

A Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (*Organisation for Economic Cooperation and Development* (OECD, 2012)) divulgou a existência de um crescimento da longevidade da população mundial. A mesma publicação mostra que, quanto mais velha a pessoa, maiores serão as chances de existir um acidente cardiovascular. Estes dados estatísticos podem ser constatados na Figura 1.

Os dados retratados na Figura 1 são provenientes da região do pacífico ocidental, tendo sido registrados no ano de 2008. Neste ano, nos países pesquisados ocorreram 4.750.000 mortes provenientes de doenças cardiovasculares (OECD, 2012).

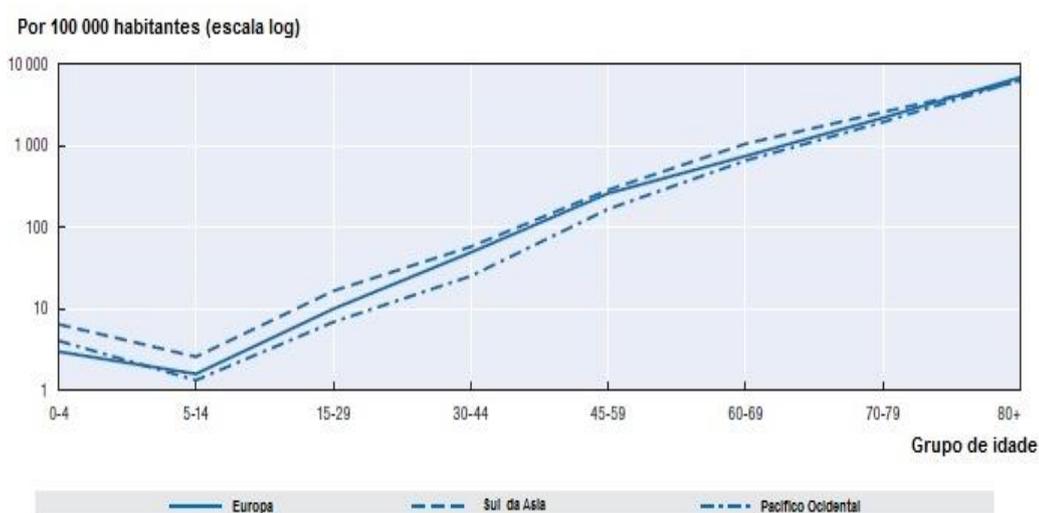


Figura 1 - Grupo de idades por número de ocorrências de cardiovascular
Fonte: Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD, 2012);

Em 2016, a *World Health Organization* (WHO, 2016) mostrou que o índice de óbitos registrados no continente Europeu foi de 4.584.000, enquanto no sul do continente asiático ocorreram 3.616.000. Salienta-se que neste mesmo ano o número total de mortes devido à doença cardiovascular foi de 17,3 milhões no mundo (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2016).

Os hábitos do cotidiano da sociedade ocidental, tais como o sedentarismo e a má alimentação pelo alto consumo de alimentos industrializados, acarretam a necessidade de cada vez mais cedo ser realizado intervenções cirúrgicas. Porém, os números também mostram um aumento da expectativa de vida, o que resulta em uma necessidade de que os implantes não liberem agentes tóxicos no organismo do paciente (*AMERICAN HEART ASSOCIATION*, 2015; *AMERICAN HEART ASSOCIATION*, 2012; *BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION*, 2015; *WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2016).

Um dos fatores que promoveu um grande avanço no tratamento de doenças vasculares foi a utilização de *stents*. Quando empregadas, estas órteses apresentam um índice reduzido de mortalidade em comparação com os casos em que não foram utilizadas. Porém, houve algumas consequências, como a inflamação crônica, a restenose e a trombose em estágio final (KÖSTER, 2000). Esses episódios patológicos são ocasionados em parte por causa da permanência dos *stents* no organismo (MÜELLER, 2006; OKUBO, 2001).

Dessa forma, buscou-se a utilização de materiais que fossem menos agressivos ao corpo humano. Para isso, os estudos foram focados em materiais bioabsorvíveis de metais puros, cuja deterioração no corpo ocorre através do próprio meio no qual o implante está inserido (SHABAT, 2011). Sendo assim, as pesquisas nessa área têm se voltado à investigação e ao desenvolvimento para solucionar as desvantagens de *stents* permanentes (MORAVEJ, 2011; WAKSMAN, 2007). Neste cenário, os *stents* precursores bioabsorvíveis metálicos foram fabricados com magnésio e suas ligas (MANI, 2007; SHABAT, 2011).

Dentre os materiais que têm maior emprego para aplicação em *stents* coronários metálicos está o aço AISI 316-L. As ligas inoxidáveis que são biocompatíveis com o passar dos anos iniciam o processo de corrosão quando expostas ao ambiente corpóreo, fazendo com que íons sejam liberados no organismo do paciente. Essas ligas possuem como composição base níquel e cromo. Os íons destes materiais causam reações inflamatórias localizadas no tecido

arterial. Em outros casos, a reação pode não ser tóxica, mas o implante ainda pode causar reações de hipersensibilidade local (GRUDTNER, 2011; PULEO, 1995).

Segundo Zhong (2014), após um evento cirúrgico de correção do fluxo sanguíneo, angioplastia, a taxa de restenose chega a 34,4 % em procedimentos que fazem o uso de *stents* tradicionais, ou seja, implantes que não passam pelo processo de biodegradação em um período de até 12 meses após a implantação.

O ferro vem sendo estudado como um biomaterial desde o início desse século (HEUBLEIN, 2003). Em seu trabalho, Peuster (2006) mostrou que o ferro puro proporciona potencialidade para emprego como biomaterial na fabricação de órteses cardiovasculares biodegradáveis. Porém, este material não apresenta as propriedades ideais.

Em pesquisa, Hermawan (2008) testou uma matriz ferrítica com adição de elementos de liga como, por exemplo, a liga Fe-Mn, obtendo como resultado propriedades mecânicas interessantes para essa aplicação em órteses (HERMAWAN, 2008; LIU, 2011). O autor relata que, apesar dos pontos favoráveis, existe um grande empecilho no uso do ferro manganês: o ensaio de citotoxicidade apresentou ocorrência de reações localizadas durante o período de residência do *stent*. Hermawan (2008) descreve que este fato se torna um obstáculo para o uso do Fe-Mn aplicado a materiais de implantes biodegradáveis.

O aumento da expectativa de vida da população mundial fez com que a demanda do uso de órteses cardiovasculares se ampliasse, tornando esse mercado produtivo, altamente rentável e atrativo a investidores. Os fabricantes têm pesquisando novas tecnologias de fabricação de implantes, bem como novos materiais, verificando suas potencialidades.

Um *stent* deve possuir a capacidade de se adaptar ao local que necessita a revascularização, devendo se expandir e permitir a abertura da janela arterial. O material do implante deve interagir com o meio de forma a não levar reações inflamatórias, alergênicas ou tóxicas em um curto ou longo período de tempo.

O ferro puro apresenta um elevado tempo de degradação. Esse fato e suas outras propriedades vem sendo fonte de pesquisas por muitos autores e os trabalhos tem indicado que este material pode ser uma possível solução para aplicação como órtese cardiovascular.

A degradação do ferro em ambiente corpóreo promove a formação de produtos que, ao

interagir com o meio, ajudam na inibição da proliferação excessiva de células musculares lisas, sendo este um fator crítico para a oclusão das artérias na região de implantação.

Em trabalhos anteriores, foi provado que o ferro puro obtido por fusão apresenta propriedades mecânicas interessantes para aplicação em *stents*, bem como um nível de biocompatibilidade aceitável para aplicação, sendo somente a taxa de biodegradação um entrave para seu uso.

O processo atualmente empregado para a fabricação de órteses envolve uma sequência de processos, quais sejam: fusão, extrusão e corte a laser das ligas metálicas (MUHAMMAD, 2012).

Em seu trabalho, Muhammad (2012) descreve que as indústrias de biomateriais vêm buscando técnicas e rotas produtivas a fim de reduzir os custos do processo de fabricação. Os custos envolvidos no mercado biomédico são elevados devido a múltiplos fatores, tais como os materiais e os requisitos necessários para que sejam atendidos os padrões de implantação. Uma forma de se reduzir os custos envolvidos é a diminuição de desperdício da matéria prima, que tem um alto valor agregado. Outra forma é a diminuição de etapas de fabricação, tais como a limpeza e pós processamento para retirada de rebarbas.

A moldagem de pós por injeção (MPI) apresenta uma série de vertentes que podem ser uma rota produtiva viável para fabricação de implantes, pois propiciam um bom acabamento e características dimensionais adequadas para o projeto. A micromoldagem de pós por injeção (μ MPI) é uma técnica derivada da MPI. Através desta, é possível se obter peças com paredes, paredes finas e dimensões complexas, o que permite uma grande precisão nas formas e exigências de projeto (DUNSTAN, 2004; IMBABY, 2008).

A produção de componentes através da MPI permite que se obtenha um tamanho homogêneo de grãos meio da seleção de pós, e um controle produtivo permite uma correta distribuição de poros ao longo da peça, possibilitando um controle microestrutural. O processo de sinterização, quando voltado para a aplicação de materiais biomédicos, é descrito como um meio de fabricação com grandes atributos, tais como relação ao controle microbiológico e bacteriológico. As temperaturas elevadas envolvidas nas suas diversas etapas do processamento possibilitam a eliminação desses micro-organismos (ZEMA, 2012).

Os fatores citados anteriormente relativos ao processo de MPI indicam que os controles produtivos adequados são um ponto chave para obtenção de peças conforme requisitos de projeto. A correta escolha do material, aliado a uma microestrutural adequada, pode possibilitar um controle adequado da taxa de degradação.

A produção de implantes que se utilizam do ferro puro ainda necessita de um maior controle. A presença de poros oriundos da metalurgia do pó pode ser um fator diferencial para ajustar a taxa de degradação, quando comparado as amostras produzidas por fusão, aliado a possibilidade de se obter peças em seu formato final sem uma etapa posterior de usinagem. Isso torna a MPI em uma potencial vantagem em relação aos processos atualmente empregados para obtenção de órteses endovasculares de ferro puro.

Porém, até o presente momento não foi registrada, entre as principais publicações de conhecimento geral na área de biomateriais, qualquer pesquisa relacionada às propriedades de tubos obtidos via MPI para órteses vasculares, dispositivos biologicamente degradáveis ou mesmo de microtubos fabricados sem o uso de processo de usinagem tubos-matriz para a obtenção dessas órteses.

O estudo das propriedades de microtubos de ferro puro produzidos por MPI ainda não foi reportado, bem como as propriedades deste material quando submetido a um ambiente corpóreo simulado monitorado por um período de tempo. Este estudo pode vir a ser uma rota viável para produção em larga escala de órteses cardiovasculares de ferro puro, utilizando como meio de fabricação a moldagem pós por injeção (MPI), o que configura um contexto de inovação na presente pesquisa.

1.2 Objetivos do trabalho

O objetivo principal deste trabalho é verificar se tubos de ferro puro produzidos por meio de MPI possuem potencial para serem aplicados como geratrizes de próteses bioabsorvíveis endovasculares (*Stents*).

1.2.1 Objetivos Específicos

Considerando o objetivo geral, destacam-se os seguintes objetivos específicos com o intuito de embasar o tema em questão:

- 1- Encontrar a mistura adequada para a fabricação de microtubos por MPI;
- 2- Projetar e fabricar uma matriz que permita a produção de tubos metálicos;
- 3- Analisar e encontrar uma carga que permita a obtenção de tubos metálicos de parede fina;
- 4- Determinar os parâmetros de extração química e térmica que resultem na eliminação efetiva do sistema ligante, precedendo a sinterização;
- 5- Estudar os parâmetros de sinterização que resultem em propriedades isotrópicas do componente sinterizado, levando a ausência de defeitos dimensionais, microestruturais e mecânicos no componente sinterizado;
- 6- Caracterizar os componentes sinterizados quanto às propriedades mecânicas, físicas e de biocompatibilidade, possibilitando a avaliação do potencial de aplicação prática do protótipo como dispositivo biodegradável.
- 7- Estudar o comportamento mecânico e de biocompatibilidade das amostras produzidas do ferro puro sinterizadas;

2 REVISÃO DE LITERATURA

Com o objetivo de compreender os conceitos abordados ao longo do trabalho, neste capítulo serão descritos os fundamentos teóricos sobre doenças cardiovasculares, seus tratamentos, tipos de implantes, suas características e processos de fabricação mecânica. As técnicas utilizadas na elaboração do trabalho foram retiradas das revisões de literatura.

2.1 Doenças cardiovasculares

As doenças cardiovasculares são aquelas que afetam o coração e as artérias, assim como o infarto, AVC, arritmias cardíacas, isquemias ou anginas. A principal causa dessas doenças é a presença da aterosclerose, o acúmulo de placas de gordura, junto às paredes artérias, provocando o estreitamento ou até mesmo o fechamento da janela arterial, acarretando no impedimento da passagem do sangue (GOMES, 2012).

Pesquisas tem sido realizadas na busca de procedimentos e equipamentos que possibilitem a diminuição ou até mesmo a extinção de doenças cardiovasculares. O reestabelecimento das funções perdidas por conta de doenças cardiovasculares tem sido desenvolvido nos últimos anos. Os *stents* são exemplos de avanços tecnológicos na evolução do tratamento de doenças cardíacas, provocando um crescimento na sua demanda produtiva e na produção de pesquisas relacionadas (GRINES, 2008; WORLD HEART FEDERATION, 2008).

Ademais, o processo de angioplastia coronária percutânea atualmente é o procedimento cirúrgico mais utilizado no tratamento de doenças cardíacas, juntamente com o uso de *stent*. O procedimento geralmente consiste na secção de uma artéria na região da virilha, por onde se é introduzido um cateter que navegara até o local onde a artéria se encontra obstruída. Isso promove a desobstrução da região afetada e, ao mesmo tempo, é possível se aplicar os *stents* para garantir o pronto reestabelecimento do lúmen arterial e a normalização do fluxo sanguíneo (BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION, 2015; DURGIN, 2005).

2.1.1 Ocorrências de doenças vasculares

O pesquisador Glenn M. Walker (2009), por meio de pesquisa publicada junto ao Instituto Nacional do Coração dos EUA (NIH), afirma que cerca de 22 milhões de norte-americanos sofrem de doenças cardíacas, resultando em 460.000 óbitos. De acordo com estes números, a cada cinco incidentes cardíacos, um resulta em falecimento.

Os custos com doenças cardíacas no ano de 2009 foram de aproximadamente 172,8 bilhões de dólares. Por outro lado, os custos indiretos devido à perda de produtividade foram de 114,5 bilhões dólares (WALKER, 2009).

A *American Heart Association* (2015) relata que no ano de 2011 o número de óbitos aumentou em comparação a levantamentos de anos anteriores, resultando em aproximadamente 787.000 de mortes nos EUA. As doenças cardiovasculares são a fonte causadora de uma a cada três mortes por ano nos EUA, podendo ser decorrente de um derrame e outras doenças cardiovasculares (DCV).

Em 10 anos de dados analisados, entre os anos de 2001 e 2011, os números mostram que neste período de tempo 39% das mortes registradas nos EUA foram decorrentes de DCV. Os dados revelam que cerca de 635.000 pessoas nos EUA passam pela experiência de sofrer pela primeira vez um ataque cardíaco. Cerca de 300.000 pessoas têm ataques cardíacos recorrentes durante o ano (*AMERICAN HEART ASSOCIATION*, 2015).

Segundo *Freedonia group* (2012), em 2012, os EUA, projetava-se um crescimento na fabricação de órteses cardiovasculares, provocando um aumento de 8,8% no volume produtivo necessário para atender a essa demanda, o que equivale a cerca de 16,4 milhões de dólares movimentados no mercado.

O *Freedonia group* (2015) relatou que no ano de 2014 os EUA movimentaram um montante de US \$ 48 bilhões com implantes cardiovasculares, o que representou um aumento na produção de 8,3% ao ano. Esses números foram alcançados mesmo em um mercado que apresentava recessão.

O mercado mundial de órtese cardiovascular apresenta uma tendência de crescimento, promovendo o desenvolvimento de novas tecnologias aplicadas a implantes, abrindo possibilidade para estudos de potencialidade de materiais. As atuais pesquisas estão voltadas para busca das correções dos problemas de desempenho das atuais tecnologias envolvidas no processo de degradação dos *stents*. O processo evolutivo dos materiais promove um ganho no desempenho dos implantes cardíacos, tendo como uma das principais metas a redução dos casos de trombose.

Segundo a *World Health Organization* (2002), quando a população do Brasil em 2002 era de 176.256 milhões de habitantes, as estáticas apontavam que a cada 1.000 pessoas 9 eram

vitimadas por doenças cardiovasculares. Estes fatos acarretaram em 139.601 óbitos no país devido à DCV.

No ano de 2012, o Ministério da Saúde divulgou que as doenças cardiovasculares foram responsáveis por 29,4 % de todas as mortes registradas no Brasil. Esses números são um alerta e refletem em mais de 308 mil óbitos, principalmente decorrentes de infarto e acidente vascular cerebral (AVC) (GOMES, 2012).

Nichols (2012), por meio de publicação na organização *European Cardiovascular Disease Statistics*, revelou que doenças do coração e ligadas ao sistema circulatório estão entre as principais causas de morte no continente europeu, sendo responsáveis por mais de 4 milhões de óbitos a cada ano. Ou seja, quase a metade (47%) de todas as mortes do continente europeu são provenientes de DCV.

A pesquisa de Wilkins (2017), publicada na *European Cardiovascular Disease Statistics*, demonstrou uma redução de casos de doenças decorrentes do coração e sistema cardiovascular. No entanto, os dados ainda indicam que estas são as principais causas de mortalidade no continente europeu, sendo responsáveis por mais de 3,9 milhões de mortes por ano, o que equivale a 45% de todas as mortes.

Os dados produzidos por Elizabeth Wilkins (2017) revelam que o sexo feminino, no continente europeu, tem uma pré-disposição maior a ser afetado por doenças cardiovasculares. As mulheres representam 54% do total de mortes decorrentes de oclusões arteriais, equivalendo a 2,1 milhões de mortes. Por outro lado, os homens do continente europeu correspondem a 46% de todas as mortes, o que equivale a 1,8 milhão de mortes.

Esses números mostram uma redução de casos entre 2012 a 2017, devido a dois principais motivos: a evolução do tratamento e a conscientização da população.

2.1.1.1 Procedimentos cirúrgicos: Angioplastia

Os procedimentos cirúrgicos que buscam a desobstrução de artérias interrompidas recebem o nome de técnicas intraluminais. Dentre estas, a mais conhecida e utilizada recebe o nome de angioplastia (ASSAD, 2006). A angioplastia é um procedimento que visa a diminuir o estreitamento e a obstrução das artérias. Como consequência, tem-se um maior fluxo de sangue e oxigênio (GRUNTZIG, 1979).

A primeira angioplastia é datada de 1964, sendo descrita por Charles Theodore Dotter e Melvin P. Judkins. Neste procedimento, não foi utilizada a técnica de balão e *stents*, sendo unicamente realizada a abertura do ponto obstruído. No ano de 1977, Andreas Grüntzig realizou e registrou o procedimento da primeira angioplastia coronária por balão, um tratamento revolucionário que levou ao surgimento de uma nova especialidade: a cardiologia intervencional (GRUNTZIG, 1979).

A angioplastia pode se utilizar de um balão cateter que será responsável por desobstruir a zona prejudicada. Em alguns casos, é possível se utilizar de um implante popularmente chamada de *stent*, que é responsável por garantir que a janela arterial permaneça aberta. Seu uso vem se tornando praxe quando se deseja melhorar o fluxo sanguíneo em artéria, carótida, ilíaca, renal, subclávia e poplítea (ASSAD, 2006).

A literatura traz o conceito de angioplastia como um procedimento cirúrgico em que um balão especial é inserido para abrir a artéria no ponto de bloqueio. *Stents* podem ou não ser usados para ajudar a manter as artérias coronárias abertas e reduzir a chance de um novo ataque cardíaco, melhorando o fluxo sanguíneo e oxigenação que chega ao coração (BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION, 2015; WECKER, 2016).

O *stent* é uma endoprótese que pode ser aplicado em múltiplas vertentes, tais como o processo de aterectomia, trombectomia e trombólise, que são tratamentos empregados tanto para o manejo terapêutico como para o diagnóstico de uma variedade de doenças vasculares (ASSAD, 2006).

A definição de *stent* é relatada como um pequeno tubo formado por malha metálica ou polimérica, podendo ainda ser ou não biodegradável. A geometria típica de um *stent* pode ser visto na Figura 2, existindo inúmeros modelos e classificações para estes implantes, dando aos cirurgiões especialistas uma ampla gama de produtos (SERRUYS, 1994; SHABAT, 2011). A aplicação clínica mais ampla destes recursos se dá na utilização de órteses metálicas ou materiais poliméricos biodegradáveis. (AL-MANGOUR1, 2013).

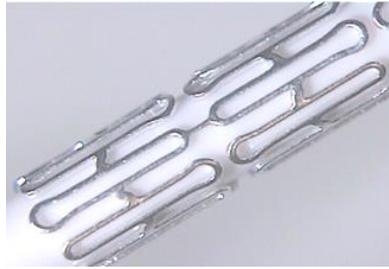


Figura 2 - *Stent* bioabsorvível da liga de magnésio WE43.
Fonte: Erbel (2007).

Os *stents* se tornaram um recurso importante no tratamento de várias artérias acessíveis do corpo. Em grande parte dos procedimentos de angioplastias periféricas, existe a inserção de *stent*, sendo mais vantajoso quando comparado com outros procedimentos, que são mais evasivos, tais como a ponte de safena (ASSAD, 2006).

Os procedimentos evasivos são descritos como responsáveis por produzirem grandes *stress* hemodinâmico, acarretando em maiores dificuldades no reestabelecimento do paciente. Portanto, umas das vantagens do uso de *stents* é a ocorrência de um pequeno sangramento e mínimo *stress* hemodinâmico (ASSAD, 2006; GRUNTZIG, 1979).

Neste tipo de intervenção, um cateter-balão é levado através de uma artéria, normalmente da virilha ou braço, até o vaso obstruído (Figura 3). O balão é então expandido e o vaso coronário toma a forma e o diâmetro do *stent* inserido (ASSAD, 2006; GRUNTZIG, 1979).

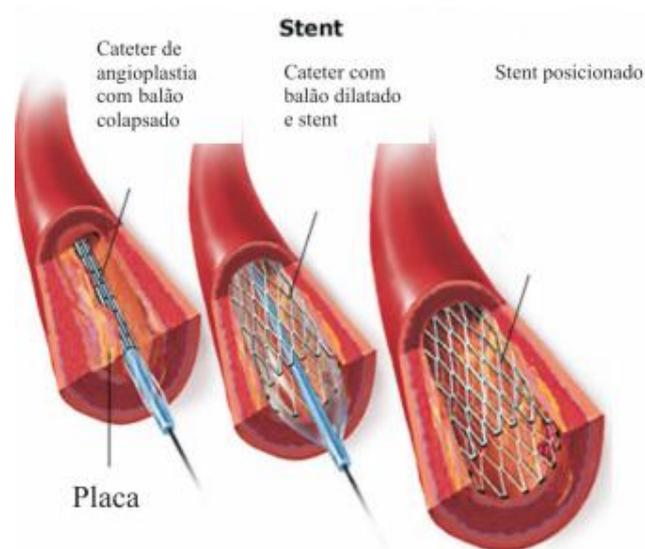


Figura 3 - Esquema da sequência da técnica de angioplastia.
Fonte: Assad (2006).

2.1.1.2 Conceitos e termos da medicina

O presente trabalho está voltado para o processo de fabricação envolvendo biomateriais. No entanto, ao longo do trabalho foram abordados termos comuns à medicina. Portanto, é indispensável defini-los a fim de promover a compreensão dos leitores a respeito dos materiais e processos.

Aterosclerose: trata-se de uma patologia inflamatória, causada pela sedimentação e posterior calcificação fibrótico-gordurosa junto à parede de um vaso sanguíneo (GEORG, 2005; HENRIQUES, 2015).

Em resumo, a *aterosclerose* é um estreitamento da artéria que é provocado por uma anomalia do organismo, que passa a acumular celular gordurosas junto à parede do vaso, provocando a redução ou obstrução por completo da passagem do fluxo sanguíneo. Essa diminuição é denominada *estenose*. A ocorrência de estenose é ilustrada na Figura 4 (DE BEULE, 2008).

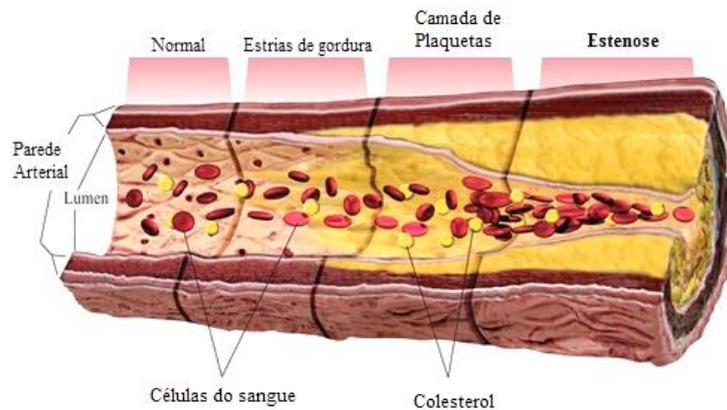


Figura 4 - Vaso com formação estenótica.
Fonte: Adaptado de Alberts (2002)

No momento em que a *estenose* chega a produzir um grau de estreitamento elevado, de modo que ocorra o impedimento da passagem do sangue, torna-se necessária uma intervenção a fim de devolver o grau de passagem sanguínea pelo vaso. Quando o processo de estenose é recorrente em um mesmo ponto, recebe o nome de *restenose* (DE BEULE, 2008).

Células endoteliais: estas são células *epiteliais* que possuem formas poligonais. Estas possuem a capacidade de formar uma camada de tecido que recobre a parede interna dos vasos sanguíneos, promovendo o processo regenerativo após o processo inflamatório. Através da

formação de tecido conectivo e da formação do *endotélio*, essas células desempenham um papel crítico no processo de cobrimento de corpos estranhos ao organismo (ALBERTS, 2002).

Eritrócitos: são células sanguíneas conhecidas como glóbulos vermelhos. Têm como função/especialidade a condução do oxigênio e dióxido de carbono ao longo do sistema circulatório.

As células eritrócitos buscam o oxigênio dos pulmões e promovem o transporte até os tecidos musculares, retirando o dióxido de carbono formado nestes tecidos, fazendo com que seja eliminado por meio do sistema respiratório. Os materiais implantados devem possuir um nível de biocompatibilidade, de forma que os danos causados às membranas dos eritrócitos do plasma sanguíneo sejam aceitáveis. Por esse motivo, é frequentemente analisado o nível de hemólise. Ou seja, o nível de danos que o implante pode causar (ZHANG, 2010).

Formação neointima e hiperplasia neointimal: segundo Alberts (2002), este fenômeno trata do desenvolvimento de uma parede ou camada de células do tipo musculares lisas. Esse processo ocorre em um grande número de casos clínicos que sofreram o procedimento de angioplastia. Quando ocorre um crescimento dessa formação, esta é denominada hiperplasia *neointimal*. Se esse aumento celular junto à parede não for controlado, o resultado é uma *estenose*.

Lúmen ou luz arterial: esse termo é usado para descrever o espaço intra-arterial por onde é ocorre passagem de sangue, oxigênio e íons do meio biológico. De forma simples, pode ser compreendido como diâmetro útil da artéria.

Trombose: em seu trabalho, Witte (2005) traz como conceito para *trombose* o surgimento ou presença de um coágulo de sangue em vaso sanguíneo. A oclusão coronária *trombônica* é um fechamento súbito na região tratado com *stent*, devido a formação de trombos (ASHBY, 2002).

Um coágulo é considerado uma anomalia quando presente em uma artéria coronária, fato esse constatado frequentemente em pacientes que apresentam complicações cardíacas, sendo necessário, nesses casos, uma intervenção cirúrgica chamada angioplastia (WITTE, 2005).

Fibroblastos: são as células dominantes na constituição de um tecido conjuntivo. Segundo Pober (1990), os fibroblastos têm um papel na constituição de fibrose, que causam a

aterosclerose. Uma das formas de se medir a citotoxicidade de material é por meio de danos causados a esse tipo de célula. Esses danos são mensurados e assim se permite classificar o nível biocompatibilidade do material testado.

Hemocompatibilidade: é considerada a compatibilidade de um material implantado com o sangue. Se deve levar 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 implante. É frequentemente medida avaliando-se o dano causado pelo material à membrana de eritrócitos. (POBER, 1990).

Transferrina: trata-se de uma proteína responsável por regular o transporte de íons de ferro no organismo humano (RATNER, 2004).

2.2 Endopróteses: *Stents*

Os *stents* coronários foram inicialmente desenvolvidos na metade dos anos 80 do século XX. As órteses vasculares vêm ganhando grande espaço no cenário médico e substituindo procedimentos como a “angioplastia de balão plano” (POBA) nos casos de intervenções coronárias com procedimento cirúrgico, devido aos seus ganhos clínicos (IQBAL, 2013).

Em sua pesquisa, Garg (2010) relata que, sem dúvidas, o emprego da técnica de POBA constituiu um ganho em relação ao tratamento de DCV. No entanto, mesmo com o avanço trazido por essa técnica minimamente invasiva, se optou por interromper seu uso devido a complicações pós-operatórias; Em muitos casos, devido à memória muscular, ocorria um novo fechamento agudo do vaso e restenose.

A POBA foi um tratamento revolucionário. Porém, devido a estes problemas, foi necessária uma evolução. Para isso, as endopróteses coronárias (*stent*) foram projetadas para dar suporte às paredes arteriais, tendo sido implantadas pela primeira vez por Stewart (1986). Esse *stent* metálico auto expansível, conhecido como “*stent* parede”, proporcionava o suporte contra a constrição do vaso.

Os *stents* promovem o reestabelecimento dos vasos por meio do procedimento cirúrgico de cateterismo, procedimento este que visa recuperar o *lúmen* arterial. Quando realizado o cateterismo aliado ao uso de *stents*, tem-se a diminuição da necessidade dos procedimentos para a colocação de marca passo (ASHBY, 2002).

No entanto, ocorreu a necessidade de uma desaceleração do uso desses procedimentos, devido ao risco de resultar no surgimento de oclusão coronária *trombônica*. Esse fato pôde ser observado em aproximadamente 18 % dos casos, em um período de apenas duas semanas após a implantação. Uma forma de melhorar o efeito da coagulação, e subsequentemente o fechamento da artéria ao procedimento cirúrgico, foi a utilização de anticoagulantes que promovem a diminuição do sangramento e tempo de hospitalização prolongada do paciente (ASHBY, 2002).

Segundo Serruys (1994), os *stents* coronários só se tornaram aceitáveis após estudos que demonstraram, por meio de publicações, os impactos relevantes de importantes pesquisas que resultaram no *BeNeStent (Belgian Netherlands Stent)*, produzido por meio de fio de tântalo.

No ano de 1999, segundo registros, cerca de 84,2% das cirurgias coronárias executadas nos EUA se valeram do uso de *stents*. O uso destes implantes promove diversas vantagens. No entanto, estas órteses ainda eram associadas à trombose aguda e hiperplasia neointimal. Esse crescimento *intra-stent* de cicatriz resultava em taxas de restenose entre 20 e 30 % (IQBAL, 2013).

Em seu trabalho, Iqbal (2013) busca elucidar e esclarecer tópicos sobre hiperplasia neointimal, dentre os tópicos mais importantes, e busca também a minimização de ocorrências dessas disfunções, visando reduzir as taxas de revascularizações que ocorreram em tratamentos diferentes dos até então empregados se utilizando *stents* liberadores de fármacos (*Drug-Eluting Stent- DES*).

As reações adversas provocadas pela presença dos *stents* metálicos comercialmente produzidos, sem recobrimento de fármacos ou até mesmo, em alguns casos, de implantes contendo drogas, levaram os pesquisadores a buscarem novas rotas de tecnologias. As publicações indicam que nos últimos quinze anos houve um crescimento de citações de estudos ligados a órteses cardiovasculares bioabsorvíveis (MORAJEV, 2010).

No início dos anos 2000, já se falava sobre biomateriais metálicos em seu estado puro. Davis (2003) relata que esses materiais são considerados a terceira geração dos biomateriais. Ou seja, eles combinam compatibilidade com o meio implantado e biológico, bem como cumprem a função específica no local de implante.

As pesquisas dos últimos vinte anos buscam viabilizar o uso dos metais em seu estado puro, como biomateriais degradáveis, pois estes materiais, em contato com o meio biológico, passam a se degradar, tornando-se esta uma solução alternativa para evitar os riscos apresentados pelos DES (MORAJEV, 2010).

As pesquisas relacionadas ao uso do ferro puro como um material potencialmente aplicável para produção de endopróteses se iniciaram há aproximadamente quinze anos. Nelas, busca-se demonstrar a eficácia do emprego desse metal. Porém, o atual problema encontra-se na função do mecanismo de corrosão apresentado pela liga no meio arterial. Os metais biodegradáveis precisam de ajustes a fim de evitar a ocorrência do processo de restenose ou outras complicações pós cirúrgicas (HERMAWAN, 2010; MÜELLER, 2012).

O meio biológico provoca a degradação da órtese que está em contato. Porém, um dos principais entraves para seu emprego é a relação tempo de residência do material versus as propriedades mecânicas do implante necessária para garantir o completo reestabelecimento da parede arterial (HERMAWAN, 2010; MÜELLER, 2012).

2.2.1 Resposta a implantes endovasculares

Quando o corpo recebe um implante, surge imediatamente interface tecido/implante. Logo após o processo cirúrgico, a zona de interação faz com que ocorra a absorção de proteínas fluidas existentes no sangue e nos tecidos (RATNER, 2004).

O pesquisador Ratner (2004) relatou em seu trabalho que o nível da resposta do sistema corpóreo como um todo, em especial no local onde a órtese foi colocada, são reações decorrentes de uma série de fatores, tais como a composição química do material a ser implantado.

O tempo de permanência é um fator que determina a viabilidade da utilização da órtese no corpo humano. A velocidade de corrosão é decorrente do meio corpóreo, sendo que ocorre como resultante da interação do meio com o material o processo de corrosão e o surgimento de subprodutos (RATNER, 2004).

O processo de degradação promove a modificação da superfície do implante, o que afeta o aspecto morfológico da superfície, promovendo o surgimento de poros, aumento no nível de rugosidade, modificações na geometria e nas dimensões. A química de superfície,

consequentemente, é afetada, sendo esta um dos fatores que influenciam diretamente na aceitação do implante pelo organismo (RATNER, 2004).

As lesões que ocorrem no tecido arterial próxima ao implante podem ser consequências de um processo resultante de uma sequência de inflamação e cicatrização. Para este processo, se dá o nome de resposta corporal ao implante (*foreign body reaction - FBR*) (GOMES, 2003).

A FBR, quando resulta em um processo inflamatório, pode ser dividido em dois estágios: agudo e crônico (ANDERSON, 2008; GOMES, 2003).

O estágio agudo do processo inflamatório perdurará por um período que varia entre horas ou dias, e tem como característica a ocorrência de uma migração das proteínas, através de fluídos, para o ponto de implantação, bem como pelas reações neutrofílicas (ANDERSON, 2008; GOMES, 2003).

No estágio agudo, ocorre o alargamento dos vasos e um maior fluxo de sangue na região (GREWE, 2000). O implante faz com o organismo libere uma quantidade numerosa de proteínas ao tecido vizinho e ao sangue, e os neutrófilos se infiltram na interface, tendo como resposta do organismo a formação de uma camada protetiva (PELJOVICH, 2010; DEBORAH, 2010; THOMSON, 2010).

As camadas protetivas são formadas quase imediatamente junto à parede do vaso. Em seguida, os monócitos aderem à zona próxima ao implante, provocando o surgimento de macrófagos. Após essas reações, o corpo busca a eliminação do material através da ocorrência do processo de fagocitose (que inclui a rejeição do corpo a substâncias estranhas) (POBER, 1990).

O pesquisador Pierce (1991) refere que a etapa final do processo da FBR é por meio do envolvimento do corpo estranho (implante) por invólucro vascular que possui uma espessura que varia entre 50 e 200 μm . Esse invólucro prevenira a interação subsequente ao procedimento cirúrgico da órtese com o tecido vizinho.

Em seu trabalho, Peuster (2001) relata que nos primeiros seis meses existe um risco de ocorrer restenose em aproximadamente 30 a 40% dos processos cirúrgicos ligados a correções de lesões relacionados a artérias coronárias. Em cirurgias de angioplastia, o processo de restenose é o fator mais crítico que pode causar o insucesso nos pós-operatórios (GARG, 2010).

2.2.2 Tipos de órteses endovasculares (*Stents*)

Os pesquisadores Peuster (2001) e Sumita (2004) relatam, ao surgirem, que os *stents* arteriais promoveram um marco revolucionário no campo cirúrgico, melhorando as respostas nos pós-operatórios de procedimentos de revascularização. Sua colocação tornou-se uma técnica de desobstrução arterial. O implante de *stent* tornou-se o padrão de atendimento para intervenções coronárias percutânea.

Durante uma década, a utilização de *stents* poliméricos duráveis ou mesmo revestidos com fármacos foram uma tendência, pois possuem como objetivo a redução da reestenose angiográfica e clínica, o que representa um avanço em comparação com *stents* metálicos tradicionais (PEUSTER, 2001; SUMITA, 2004).

Posteriormente, as pesquisas mostraram que a utilização desses materiais causa uma certa preocupação, pois os resíduos de materiais (polímeros) não são bioabsorvíveis após um ano de residência em ambiente corpóreo (PARK, 1992; STETTLER, 2007).

Os materiais poliméricos, após um ano em residência no corpo, podem ocasionar reações inflamatórias, resultando no surgimento de trombose muito tardia (PARK, 1992; STETTLER, 2007).

Os pesquisadores Mani (2007) e Painter (1995) relacionam os efeitos da cicatrização retardada, re-endotelização, bem como inflamações e reações de hipersensibilidade crônicas, sendo descritas como mecanismos patofisiológicos que conduzem à trombose tardia.

Com o passar dos anos, os materiais de *stents* poliméricos iniciam o processo de degradação quando em contato com meio corpóreo, provocando o surgimento dos resíduos que podem causar ou contribuir para um processo inflamatório junto à parede do vaso, em casos de menor impacto. Em casos de severo impacto no paciente, pode ocorrer a obstrução arterial e conseqüentemente resultar em trombose tardia (LOCHBIHLER, 1997; MANI, 2007; PAINTER, 1995).

Os materiais bioabsorvíveis se tornaram uma alternativa com intuito de melhorar a segurança e eficácia dos *stents*. Logo, o objetivo é que estes materiais sejam metabolizados em fluidos corpóreos dentre um período de seis a nove meses (vinte e quatro a quarenta e oito semanas) (PEUSTER, 2006).

2.2.3 Classificação de *stents*

Em sua publicação, Morajev (2011) classifica os *stents* coronários em três grupos: metálicos, metálicos revestidos (cobertos com Fármacos) e bioabsorvíveis (metálicos e poliméricos).

Patent Insight Pro™ (2010) usa dois métodos de classificação: o primeiro consiste em relacionar com o tipo de aplicação que será dado ao implante; o segundo está relacionado ao tipo de material que a prótese é produzida.

Em relação à aplicação, Patent Insight Pro™ (2010) descreve possíveis subdivisões das órteses arteriais em diferentes áreas de aplicação. Ou seja, os *stents* que são implantados em artérias que passaram pelo processo de reestenose, ou retrombose, e usados em artérias do abdômen. Outra possível utilização é em artérias do peito, dos rins e das coxas. E ainda existem *stents* que se diferenciam pelo seu uso na artéria carótida, usados no tratamento de aterosclerose e do câncer.

Patent Insight Pro™ (2010) descreve que é possível se classificar os *stents* em relação ao tipo de material, podendo ser fabricados a partir de polímeros ou metais. Os *stents* metálicos e poliméricos ainda podem ser subclassificados em duráveis ou bioabsorvíveis, revestidos ou não com drogas (Patent Insight Pro™, 2010).

Os implantes metálicos se subdividem em ligas fabricadas de aço inoxidável, cromo-cobalto, ligas metálicas de magnésio, ferro puro, ligas de níquel-titânio (NITINOL), platino-irídio, tântalo e titânio (Patent Insight Pro™, 2010).

Patent Insight Pro™ (2010) relata que *stents* deve reunir no mínimo três características descritas, podendo conter mais. Um material sempre apresentará uma aplicação, possuirá um tipo de material e conterá ou não revestimento de fármacos.

2.3 Biomateriais

Williams (1987) foi um dos primeiros a definir o que abrange o termo “ciência dos biomateriais”. Em seu trabalho, ele descreve como “o estudo da estrutura e das propriedades dos biomateriais e os mecanismos pelos quais eles interagem com os sistemas biológicos e seu desempenho no uso clínico”.

O termo “biomateriais” vem sendo utilizado há décadas, aplicado para materiais que são considerados biocompatíveis, devendo atender a uma série de características em termos de propriedades físicas, mecânicas (dureza e ductilidade), microestruturais, químicas, tolerância a crescimento celular (células *in vitro*) e eletroquímicas (resistência à corrosão) (BORDJI, 1996; RATNER, 2004).

A engenharia aplicada aos biomateriais bioabsorvíveis é uma área que necessita de estudos e planejamento, pois, dependendo do processo de corrosão, o implante passa a liberar substâncias que, ao interagir com o ambiente corpóreo, podem ocasionar problemas (GARG, 2010; SHABAT, 2011).

O processo de biocorrosão promove a formação de produtos e subprodutos, “resíduos”. Os materiais bioabsorvíveis necessitam ser controlados, levando em consideração o seu tempo de permanência no organismo, velocidade de liberação destes produtos e as propriedades mecânicas, de forma a garantir a reabilitação da função perdida, sem comprometer o organismo do paciente (GARG, 2010; SHABAT, 2011).

Os *stents* bioabsorvíveis devem ser dissolvidos antes que ocorra o crescimento celular, ocasionando um novo fechamento da artéria. (GARG, 2010; SHABAT, 2011).

2.3.1 Definição de biomateriais e biocompatibilidade

A biocompatibilidade é um campo que atrai a atenção dos pesquisadores desde de 1940. Dentro deste termo, está contemplado tudo que está ligado a implantes médicos, incluindo suas interações benéficas e prejudiciais ao corpo (NAAHIDI, 2013).

A definição de biocompatibilidade vem sofrendo mudanças ao longo do tempo. Em 1987, biocompatibilidade foi formalmente definida como “A capacidade de um biomaterial para executar com uma resposta adequada do hospedeiro na aplicação específica.” (WILLIAMS, 1987).

Para Davis (2003), o termo “biocompatibilidade” tem o significado de “qualidade de um material não apresentar efeitos tóxicos ou nocivos em uns sistemas biológicos”, pois nessa época ainda não existia desenvolvimento de materiais com funções específicas no local do implante.

Hudson (2010) e Hook (2010) trouxeram uma definição mais moderna para o termo “biocompatibilidade”, sendo descrito como “uma expressão da benignidade da relação entre um material e seu ambiente biológico”. Ou seja, um material biocompatível é aquele que apresenta reações brandas ao interagir com o organismo.

Naahidi (2017) traz como conceito “Todo material que tem como característica a interação com o ambiente corpóreo de forma segura e eficaz”. O autor ainda salienta que esta definição engloba a avaliação das respostas regenerativas dos tecidos e dos meios biológicos envolvidos.

A palavra “biomaterial” é utilizada com vários significados nas publicações em meio corrente e científico.

Uma das definições mais aceitas atualmente para o termo “biomaterial” é de “Todo material destinado a interagir com sistemas biológicos para avaliar, tratar, aumentar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do corpo” (BARRÉRE, 2008; O’BIEN, 2011; WILLIAN, 1999; WILLIAMS, 2009).

Em outras palavras, um biomaterial é um material biocompatível, podendo ser de origem natural ou produzida de forma artificial, aplicado para substituir ou apoiar alguns dos tecidos ou órgãos (DOROZHKIN, 2010).

Para os autores Huebschi (2009), Manam (2017) e Recum (1998), o termo “biomaterial” pode ser empregado de maneira mais ampla, estando comprometido todo e qualquer aparelho aplicado à área médica. Quando empregado neste sentido, é definido pelos autores como “Qualquer aparelho, instrumento, máquina, implemento, dispositivo, calibrador ou *in vitro* reagentes, material, *software* ou outros artigos afins ou semelhantes, destinados a serem utilizados, em combinação ou sozinhos, para a interação com o corpo humano, a fim de tratamento, monitorização, prevenção, diagnóstico, investigação, controlo da concepção, sustentar ou apoiar a vida bem como descontaminação de aparelhos médicos ”. (HUEBSCH, 2009; MANAM, 2017; RECUM, 1998).

2.3.2 Evolução dos biomateriais

Nas últimas décadas, ocorreu um crescimento nos investimentos que visavam o desenvolvimento de materiais e tecnologia de fabricação de órteses biodegradáveis. Os avanços

da tecnologia e o surgimento de biomateriais inovadores têm melhorado seu desempenho e ampliado suas aplicações a diversos implantes e variados usos (HOLZAPFEL, 2013).

No início, muitos materiais foram testados, sendo estudadas inicialmente suas reações a curto prazo, havendo divergências para os critérios de escolha. Para obtenção dos primeiros dispositivos médicos, tais como próteses dentárias, foram usados materiais de cerâmica, polímeros, compósitos e um número restrito de metais convencionais (VAN DER GIESSEN, 1996).

Com o aumento da expectativa de vida da população mundial, o que resultou em uma maior longevidade da população mundial, se fez necessário pesquisas e desenvolvimento de novos materiais, procedimentos e tecnologias, bem como determinação de parâmetros de escolha para o tratamento de cada tipo de aplicação e patologia sofridas pelos pacientes (MOLEMAN, 2012; HOLZAPFEL, 2013).

A maior média de idade da população mundial fez ocorrer um crescimento na demanda por implantes, pois com o passar dos anos é necessário que sejam substituídos e reparados os tecidos moles e duros, como ossos, cartilagem, vasos sanguíneos ou mesmo órgãos inteiros (MOLEMAN, 2012; HOLZAPFEL, 2013).

Ao longo do tempo, a definição da natureza essencial de um biomaterial vem passando por atualizações e modificações quanto a sua abrangência, sendo este um processo que ainda está em curso (Figura 5). Os materiais utilizados para aplicações biomédicas podem ser agrupados aproximadamente em três tipos principais: bioinertes, bioreativos e bioativos. Esta classificação ocorre conforme a resposta corpórea do tecido adjacente ao implante (HOLZAPFEL, 2013).

Existem materiais que atualmente são clinicamente usados, pois se tratam de consolidados e suas propriedades são conhecidas e bem definidas. Outro grupo de materiais se trata de alvos de pesquisa e ainda precisam ser melhor entendidos, conforme a Figura 5 demonstra (HOLZAPFEL, 2013).

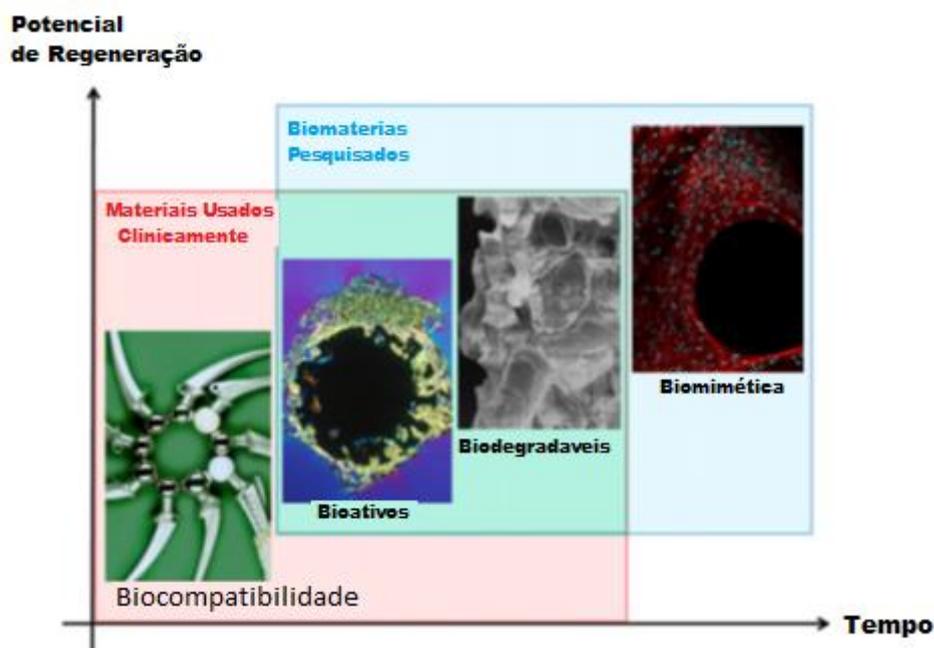


Figura 5 - Evolução de Biomateriais
Fonte: Holzapfe (2013).

Quando o implante não apresenta nenhuma interação com o tecido adjacente, ele recebe a classificação de bioinerte. Estes materiais devem dar suporte à estrutura lesionada, sendo materiais biocompatíveis um exemplo desse tipo. Em implantes produzidos de ligas metálicas tradicionais, tais como o AISI 316-L, os materiais ainda podem ser de origem polimérica ou cerâmica (HOLZAPFEL, 2013).

O material, quando promove uma interação com o tecido adjacente, será denominado de bioativo. São exemplos deste tipo de matérias os bioativos e os biodegradáveis (HOLZAPFEL, 2013).

Os principais focos na última década de pesquisas em biomateriais estão voltados para o desenvolvimento de materiais bioativos, componentes que têm como característica permanecer por um tempo determinado no interior do organismo. Os implantes deste grupo destacam-se por promover estímulos em tecidos próximos, visando a reparação, ao invés da substituição. Os materiais necessitam interagir de forma benéfica. Por exemplo, o crescimento do órgão ou estrutura lesionada receberá a denominação de “bioativo” (HOLZAPFEL, 2013).

Uma gama destes materiais é atualmente bem aceita, podendo ser aplicada na medicina de forma corrente, pois suas características são bem conhecidas. Porém, existem materiais que

necessitam passar por melhores estudos, devendo ser caracterizados antes de serem liberados para o uso comercial (HOLZAPFEL, 2013).

A propriedade de biodegradação é um fator buscado para os implantes bioreativos, pois permitem que o material promova a interação com o paciente somente pelo tempo mínimo necessário. As atuais pesquisas dos materiais bioativos visam obter uma melhor resposta corpórea, sendo de extrema relevância a otimização das interfaces entre a superfície do implante e o tecido hospedeiro (HOLZAPFEL, 2013).

Os materiais bioabsorvíveis são biodegradáveis, e possuem uma vasta gama de aplicações potenciais. Estes tipos de materiais participam ativamente no processo de regeneração do tecido danificado por estimulação de respostas celulares específicas ao nível molecular (HOLZAPFEL, 2013).

Os materiais biomimética são materiais bioativos que estão ainda em fase de pesquisa, buscando atender aos requisitos para o projeto. Normalmente, tratam-se de estruturas tridimensionais que visam dar suporte ao tecido, reconstruir a natureza do tecido perdido ou órgão afetado, buscando normalizar as funções perdidas ou reduzidas (HOLZAPFEL, 2013).

Os *stents*, com o passar dos anos, precisaram evoluir. Anteriormente, eram projetados com materiais bioinertes, sendo meramente necessário que o material não apresentasse reações adversas. O conceito atual para *stents* é que não precisem ficar no organismo por mais tempo do que o necessário para recuperação do *lúmen* arterial (GARG, 2010; SHABAT, 2011).

As pesquisas voltadas para materiais aplicados a *stents* têm sido desenvolvidas nas últimas décadas, primeiramente se utilizavam implantes metálicos bioinertes. Posteriormente, estudaram-se polímeros. Ambos materiais demonstraram reações adversas, tais como a restenose (crescimento celular no interior da artéria que causa sua obstrução) ou inflamações do tecido vizinho ao implante, tendo esses materiais ainda a limitação da baixa resistência radial (SUSAWA, 1993; TAMBURINO, 2009; VAN DER GIESSEN, 1996).

2.3.3 Mercado de Biomateriais.

O envelhecimento da população, ligado à sua maior longevidade, faz com que o risco de complicações aumente. Em sua pesquisa, Holzapfe (2013) relata que um número cada vez maior de pacientes tem passado por situações de doenças cardíacas. Os tratamentos cirúrgicos

ligados a correções destes casos vêm crescendo, e por consequência ocorre o crescimento da demanda e do mercado de biomateriais aplicados a este uso.

O estudo realizado por Holzapfe (2013) buscou identificar quais eram as principais aplicações dos materiais. Os números demonstraram que a maior demanda por implantes está ligada ao uso ortopédico, sendo seguido por dispositivos aplicados a uso cardiovascular. Estudos indicam que os gastos envolvendo biomateriais que se aplicam a dispositivos voltados para o tratamento de doenças cardíacas iriam duplicar nos anos subsequentes.

No ano de 2013, ocorreram 1,5 milhões de casos ligados a aplicações ortopédicas, equivalendo a uma movimentação na economia de US \$ 10 bilhões em biomaterias (HOLZAPFEL, 2013).

No entanto, no ano de 2018 a *Industry experts* publicou os números do mercado de biomateriais referentes ao ano anterior, também projetando os números para os próximos anos. Para 2017, foi estimado uma movimentação de US \$ 33,7 bilhões ligada à indústria de biomateriais. Já para 2023, projetou-se um fluxo econômico equivalente ao valor de US \$ 77 bilhões, o que equivale a um crescimento anual próximo de 14,7% ao ano (EXPERTS, 2018).

2.3.4 Materiais aplicados a *stents*

No último século, muitos materiais vêm sendo empregado como *stents*. O aço inoxidável, que é uma liga resistente à corrosão, foi introduzido como um material de grande destaque, sendo uma das ligas mais utilizadas, pois permite a produção de uma vasta quantidade de próteses e órteses (ALICEA, 2004; GHOSH, 2011; WOLOSKER, 2008).

As Ligas de Memória de Forma (*Shape Memory Alloy- SMA*) foram uma inovação no início dos anos 2000. Estes materiais são uma revolução para os tratamentos com *stents*. Além desta aplicação, os SMA podem ser empregados a órteses ortopédicas e odontológicos, por exemplo (ALICEA, 2004; GHOSH, 2011; WOLOSKER, 2008).

Os primeiros materiais metálicos empregados a endoprotéses metálicas apresentaram reações adversas ao organismo, promovendo desta maneira a necessidade de se buscar novas soluções. O recobrimento dos implantes foi uma solução para garantir uma melhor resposta dos tecidos próximos. O revestimento dos *stents* pode ser aplicado a diferentes tipos de materiais, possuindo morfologias distintas (HERMAWAN, 2010; SHABAT, 2011).

Pesquisas voltadas à prevenção de reações adversas ocasionadas por implantes vêm sendo realizadas, tendo como enfoque novos materiais biomédicos que estão sendo desenvolvidos com o objetivo de minimizar as reações adversas (inflamatórias) e buscar a extinção da reestenose nas áreas implantadas (GALYFOS, 2015).

A primeira pesquisa envolvendo órteses endovasculares de ferro puro degradável por mecanismo de corrosão foi divulgada em 2001. Esse conceito de biodegradação por corrosão começou a abranger ligas de magnésio (Mg) (AE 21), contendo terras raras com resultados encorajadores (HEUBLEIN, 2003).

No entanto, as ligas de magnésio, apesar de apresentarem elevada taxa de degradação (até 3 meses após a implantação), também têm como característica a baixa ductilidade, sendo que a produção do tubo matriz e a etapa de expansão por balão se torna difícil (MANI, 2007).

Pesquisas anteriores mostraram que o ferro puro apresenta potencial para aplicação na fabricação de órteses endovasculares degradáveis em meio corpóreo (PEUSTER, 2006).

Devido à proximidade entre as propriedades, bem como à aplicação no organismo, o material bioabsorvível estudado nessa pesquisa (ferro puro) foi analisado apenas considerando os *stents* metálicos fabricados a partir de aço inoxidável e do magnésio e suas ligas.

2.3.5 Propriedades de *stents*

Este capítulo busca revisar os recentes desenvolvimentos na concepção e avaliação de materiais metálicos para *stents* biodegradáveis. Também introduz os novos processos metalúrgicos que poderiam ser aplicados para a produção de *stents* bioabsorvíveis metálicos e seu efeito sobre as propriedades mecânicas.

O uso de próteses cardiovasculares tem como objetivo garantir o reestabelecimento da janela arterial. A angioplastia é um dos procedimentos cirúrgicos mais usados visando à normalização da vida do paciente e o uso dos *stents* é frequentemente aplicável (GHOSH, 2011; MORAVEJ, 2013).

Os *stents* devem possuir propriedades mecânicas adequadas de forma a suportar as forças radiais impostas pela parede arterial, ou seja, o material deve ser resistente à pressão imposta a ele, fazendo com que não ocorra um novo fechamento do *lúmen* arterial. O implante

não deve ser comprometido, pois sua falha pode comprometer as paredes dos vasos cardíacos. Portanto, é necessário que a tensão e a deformação do material candidato a este fim sejam corretamente caracterizadas (GHOSH, 2011; MORAVEJ, 2013).

Os materiais bioabsorvíveis aplicados aos *stents* são atualmente fontes de pesquisas, pois ainda não se encontrou um material que consiga atender plenamente todas as características necessárias para esta aplicação (AL-MANGOUR, 2013; MORAVEJ, 2011).

Os implantes devem ser capazes de produzir o mínimo de trauma ao paciente. Neste sentido, os *stents* metálicos biodegradáveis são uma alternativa viável, pois permitem que o *lúmen* arterial se recupere. Os pesquisadores vêm buscando o desenvolvimento de materiais que sejam mais eficientes, ou seja, permitir o reestabelecimento da função perdida com o mínimo de trauma ao paciente atualmente (AL-MANGOUR, 2013; MORAVEJ, 2011).

Os materiais metálicos bioabsorvíveis possuem a capacidade de se degradar quando interagem com o organismo, sem apresentar reações adversas. Por estas e outras razões, são descritos como inteligentes (PEUSTER, 2001).

Os *stents* bioabsorvíveis tem como característica ficarem somente no organismo pelo tempo necessário para o reestabelecimento da função perdida. Estes materiais podem potencialmente substituir os tradicionais metais empregados para órteses cardiovasculares, que são resistentes à corrosão (COLOMBO,2000; ERNE, 2006; PEUSTER, 2001; SAITO, 2005).

Estudos indicam que os implantes que visam o reestabelecimento do *lúmen* arterial possuem um papel temporário, somente pelo tempo necessário para o remodelamento e cicatrização da parede do vaso. Ao acompanhar a recuperação dos pacientes, foi constatado que o período de 6-12 meses após a implantação é o suficiente para a janela arterial estar em sua forma normal (COLOMBO,2000; ERNE, 2006; PEUSTER, 2001; SAITO, 2005).

A corrosão é considerada como uma falha na metalurgia. Porém, para os materiais bioabsorvíveis degradáveis, a corrosibilidade se torna uma vantagem para a sua aplicação, uma vez que as propriedades mecânicas necessárias para se tornar um potencial material aplicado a órteses cardiovasculares devem ter valores idealmente próximas ao do aço inoxidável AISI 316-L, material metálico tradicionalmente aplicado a *stents* de modo a proporcionar suporte mecânico a artérias doentes (SAITO, 2005).

O aspecto de não toxicidade é um fator importante para implantes metálicos, pois os produtos da degradação são jogados na corrente sanguínea e absorvidos pelo organismo. Logo, as ligas à base de ferro e magnésio se tornam potenciais materiais aplicáveis a *stents* biodegradáveis, uma vez que tanto o Fe como o Mg são de fácil absorção pelo organismo (PEUSTER, 2001; 2006).

Em seu trabalho, Garg (2010) relata que *stents* metálicos que passam pelo processo de expansão por balão devem possuir a característica de sofrer deformação plástica e então manter a dimensão imposta ao final do processo de insuflação.

Os materiais que serão aplicados a *stents* devem apresentar uma série de propriedades e características que ajudem a promover o reestabelecimento do paciente. O implante aplicável ao uso cardiovascular deve reunir propriedades mecânicas, físicas e químicas adequadas para seu uso.

A razão de expansão radial é a primeira característica que deve ser observada em materiais candidatos a serem usados para as aplicações em endopróteses cardiovasculares.

Os *stents* devem possuir uma razão de expansão adequada, ou seja, o implante deve suportar a força imposta a ele pelo balão ao ser inflado, devendo a deformação estudada, pois é uma das propriedades-chaves do material (ANDRADE, 2018; CHAMIÉ, 2009; SALLES, 2008).

A ductibilidade é uma propriedade mecânica essencial para *stents* afim de suportar a deformação plástica imposta durante o insuflamento (expansão) do balão. Os materiais devem possuir uma razão de expansão superior a 40%. A geometria do implante é um ponto-chave durante o projeto, sendo este fator crítico e devendo o material possuir uma ductibilidade compatível com a deformação imposta até que o material esteja de acordo com a parede do vaso (ANDRADE, 2018; CHAMIÉ, 2009; SALLES, 2008).

O segundo requisito para um material ser aplicável a *stents* está ligado à propriedade mecânica da resistência a compressão, pois a parede arterial impõe uma força que tenta retornar a área ao estado de fechamento do vaso. Portanto, o material deve possuir como característica uma resistência radial à deformação, devendo o *stent* ter a mínima resposta de retração frente à tensão imposta pela parede do vaso durante o período de reestabelecimento da janela arterial.

Dessa forma, evita-se a aterosclerótico sem romper ou ceder excessivamente (ANDRADE, 2018; CHAMIÉ, 2009; SALLES, 2008).

A flexibilidade é uma propriedade de suma importância para *stents*, sendo este o terceiro critério de elegibilidade de um material. Essa propriedade é de fundamental importância para o implante se remodelar à artéria, além de facilitar seu deslocamento através das artérias até o local de implantação (ANDRADE, 2018; CHAMIÉ, 2009; SALLES, 2008).

Um implante deve possuir a característica de radiopacidade, propriedade que permite que o material possa ser visualizado por meio da fluoroscopia. *Stents* que possuem essa característica podem ser guiados, possibilitando, desta maneira, ser posicionado de forma precisa. O nível de radiopacidade é o quarto critério de elegibilidade, pois permite o acompanhamento do implante em todas as fases do procedimento operatório. E mesmo no processo pós cirúrgico é possível verificar se o implante permanece de forma correta expandido (ANDRADE, 2018; CHAMIÉ, 2009; SALLES, 2008).

O material a ser aplicado ao *stent* deve atender aos critérios de biocompatibilidade. Ou seja, durante o período que o material permanecer presente no organismo deve apresentar o menor nível de reações adversas ao paciente, podendo serem estas de natureza tóxica ou carcinogênicas quando para implantes vascularizantes (BERTRAND, 1998; MESNIER, 2018; THAMARASEE, 2014).

Um implante pode apresentar uma série de reações adversas durante sua estadia. Portanto, é necessário que o material provoque o menor nível de reações adversas. Por este motivo, uma das características mais importante para os *stents* é a sua capacidade de receber um recobrimento de fármacos. Portanto, a capacidade do material de ser dopado e liberar os fármacos de maneira controlada é um dos critérios de elegibilidade para os *stents* (ANDRADE, 2018; CHAMIÉ, 2009; SALLES, 2008).

2.3.5.1 Características mecânicas, dimensionais e microestruturais esperadas para *stents*

Os pesquisadores Bordji (1996) e Chen (2013) relatam que todos materiais aplicados a áreas médicas devem possuir uma relação de características mecânicas adequadas. Um implante deve possuir uma resistência de maneira a suportar os esforços em seu manuseio. Logo, é

necessário mensurar as propriedades do material por meio de ensaios de dureza e ductilidade. Esta segunda é obtida através da curva de compressão x deformação, ou curva de escoamento.

As propriedades mecânicas são costumeiramente tratadas como critérios de elegibilidade. Um bom projeto se inicia ao se determinar se o material possui a capacidade de suportar as tensões geradas pelo vaso sanguíneo.

Os materiais aplicados aos *stents* deve reunir uma combinação de propriedades de ductibilidade e flexibilidade, devendo os materiais possuírem um equilíbrio entre estes dois atributos. Outro ponto importante é a resistência mecânica (LI, 2012; GARG, 2010).

Segundo Witkowski (2000), os *stents* possuem a necessidade de serem confeccionados a partir de materiais que suportem os esforços impostos pelo balão-cateter. Os processos cirúrgicos que se utilizam de *stents* são conduzidos até a posição em que o fluxo sanguíneo está obstruído. O implantado, quando posicionado na artéria, sofrerá uma pressão por um balão-cateter, e desta maneira a endoprótese irá adquirir a geometria definitiva.

No intuito de se alcançar o diâmetro máximo do implante, são aplicadas pressões radiais entre 5 e 7 atm (0,6 MPa). No entanto, para se alcançar essa pressão é exigido que o material seja submetido a forças radiais entre 18 e 21 N para que assim ocorra a expansão do implante (*stent*) (NOGUEIRA, 2011; HERMAWAN, 2013).

O aço do AISI 316-L é um material comercialmente aplicado para *stents*. Os implantes produzidos da liga AISI 316-L permitem que se projete *stents* que suportem uma expansão até 110 % do seu diâmetro inicial. Ou seja, é possível que o *stent* dobre seu tamanho inicial.

O magnésio (Mg) é um material bioabsorvível que foi testado para ser aplicado como *stent*. O Mg e suas ligas têm apresentado um menor nível de ductibilidade em comparação aos materiais tradicionalmente utilizados para *stents*.

A deformação do Mg e suas ligas foi de no máximo 30% durante o processo de insuflamento por balão, o que demonstra um empecilho para seu emprego com as atuais geometrias encontradas no mercado de implantes cardiovasculares. A expansão do balão causa o surgimento de tensões no material, podendo dessa forma acarretar em aparecimento de microtrincas, que por sua vez tem potencial para resultar na fratura prematura da estrutura.

Segundo Hermawan (2013), é necessário que o material aplicado a *stents* tenha como característica alongar-se, no mínimo, entre 30 e 50 %, levando em conta as atuais geometrias comercialmente usadas. As deformações impostas aos *stents* devem ser suportadas pelo material, de maneira que a integridade não seja comprometida pelos esforços impostos, não resultando em fraturas. Para isso, são necessárias a análise das curvas tensão x deformação.

Os *stents* necessitam possuir um dimensional preciso. Geometria, espessura e forma são pontos frequentemente observados no projeto, sendo estes fatores de grande importância. Este tipo de órtese tem como diâmetro externo podendo variar entre 2,5 a 4 mm, e sua espessura de parede entre 0,1 e 0,25 mm (OKUBO, 2001).

O ferro puro possui a capacidade de deformação (alongamento) próxima a 50%. Tendo em vista estas as características descritas até o momento, este material é um promissor candidato ao uso em próteses vascularizantes devido ao seu alto módulo elástico e resistência radial. Esses fatores são indicadores de que o ferro pode vir a ser um futuro material aplicado a estruturas com paredes de pequena dimensão (100 a 300 μm), se tornando mecanicamente viável para emprego em *stents* (HERMAWAN, 2013).

Os implantes devem possuir uma estrutura homogenia, pois desta maneira é possível se ter um maior controle da interação do material com o meio. É necessário que os materiais candidatos a serem usados para implantes sejam avaliados em relação a sua composição da liga, tamanho de grão, presença de impurezas e defeitos estruturais. O material pode ser caracterizado por meio da visualização da microestrutura dos materiais com o uso de microscópio óptico e ou MEV (BORDJI, 1996; VAN VLACK, 2000).

Ademais, o controle microestrutural é outro fator que resulta diretamente em suas características mecânicas e corrosivas. Os principais fatores que deve-se levar em conta são o tamanho de grãos e suas fases constituintes. É possível projetar estas características por meio de modificação da composição química do material e/ou com a introdução de falhas estruturais (microporosidade) e/ou realizando-se um processo de conformação que provoque alto índice de cisalhamento ao material (HERMAWAN, 2008).

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 mecânica - σ_{max} [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 (fundido)	205	150	280	50	80 HB
Fe Puro (MPI)	150	100-109	231-253	50-55	30-50 HB

Fontes: (ASTM F2081 – 06, 2017; IMGRUND, 2013; GARG; 2010; LÉVESQUE, 2008; MARTINS, 2015)

Um ponto chave a ser observado em implantes é o acabamento superficial, pois a interação do implante com o meio será determinada pela química de superfície e o relevo desta. Essa característica está ligada ao meio produtivo e ao acabamento final do processo. Fisiologicamente, essa propriedade está ligada a endotelialização por meio da energia livre superficial (HABIBZADEH, 2014, NAGARAJA, 2018; PALMAZ, 1999)

Salienta-se que o material, ao sofrer tratamento superficial, melhora a interação com diferentes tipos de células, influenciando a hidrofobicidade das superfícies na interação com diferentes tipos de células e proteínas do sangue. As células tendem a aderir melhor em superfícies hidrofílicas do que as superfícies hidrofóbicas. Essa tendência é mostrada na Figura 6 (SHENA, 2009; TANG, 2010).

A realização de procedimentos de acabamento posteriores à fabricação, tal como o Polimento Eletroquímico (PEq), é tipicamente aplicada em *stents* metálicos, em órteses permanentes como o aço inoxidável AISI 316-L (316-L-SS) e testes com variações no processo de polimento e na composição química em correntes variáveis (HABIBZADEH, 2014).

Em seus trabalhos, Palmaz (1999) e Nagaraja (2018) estudaram as propriedades superficiais de materiais aplicados a *stents*. O objetivo da pesquisa realizada foi a relação do acabamento superficial versus a resposta biológica à liberação de íons metálicos *in vivo*, se avaliando a biocompatibilidade do material. As amostras foram implantadas em artérias ilíacas de mini porcos por um período de 6 meses.

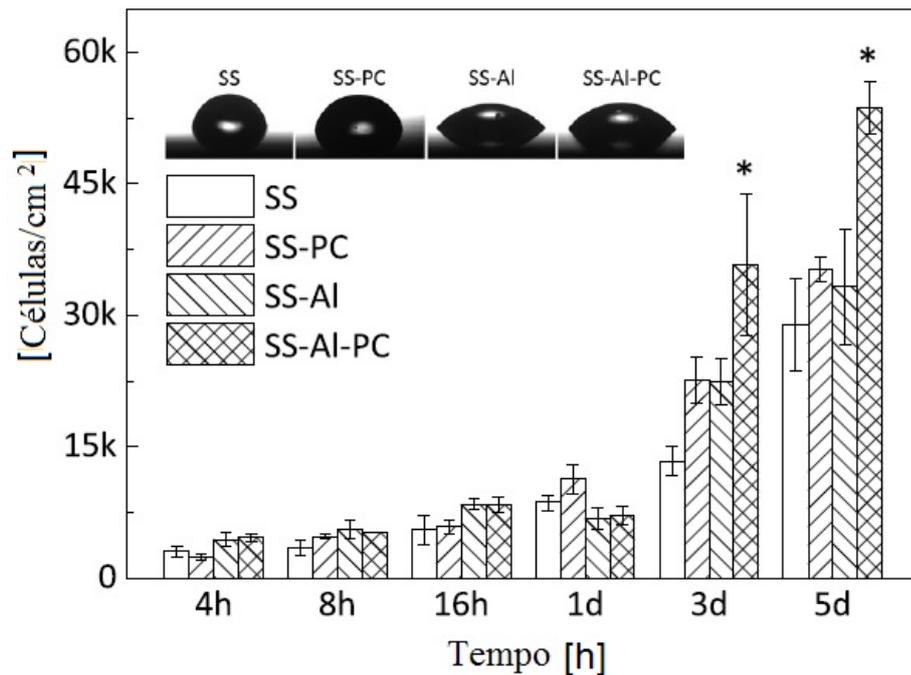


Figura 6 - Efeito de diferentes cobrimentos da superfície no ângulo de contato e número de células aderidas na superfície de amostra da liga Ni-Ti.
Fonte: Shen (2009).

Na ocasião, foi verificada as reações corpóreas do animal após implantação e posterior a remoção da artéria. No entanto, os *stents* com acabamento superficial não otimizado apresentaram níveis significativamente maiores de níquel na artéria circundante em comparação com os *stents* polidos (NAGARAJA, 2018).

Palmaz (1999) descreve a importância da distribuição e orientação dos sulcos em *stents*. O estudo indicou que superfície do implante contendo ranhuras paralelas bem distribuídas promovem a endotelização. É descrito que o implante necessita apresentar um controle dos sulcos superficiais do implante, inclusive em nível microscópico.

A distribuição homogênea de sulcos orientados na mesma direção do fluxo sanguíneo promoveu um aumento da taxa de migração de células endoteliais em até 64,6% quando comparado a superfícies de controle lisas (PALMAZ, 1999).

As superfícies de AISI 316-L-SS tratadas com PEq proporcionaram uma melhoria notável na resistência geral à corrosão e no potencial de pite. Além do que, ligação de Células Endoteliais (CE) e Células Musculares Lisas (CML) às superfícies AISI 316-L-SS revelou um efeito positivo da consequência do PEq, ocorrendo uma preferência para fixação CE. Isso

indica que as superfícies tratadas poderiam ser endoteliais mais rápidas que as superfícies não modificadas (HABIBZADEH, 2014).

A pesquisa de Nagaraja (2018) mostrou que liberação de íons metálicos em *stents* é maior em materiais que não recebem o tratamento de polimento. Essa resposta pode promover o aumento da estenose com potencial para inflamação localizada em comparação com *stents* polidos (NAGARAJA, 2018).

Os resultados demonstram que o polimento adequado das superfícies do implante promove uma redução na taxa de corrosão e conseqüentemente na liberação de íons indesejados no organismo. A prevenção dessa dissolução pode auxiliar na minimização de reações inflamatórias adversas, trombogênicas e reestenose (HABIBZADEH, 2014, NAGARAJA, 2018).

2.3.5.1.1 Degradação / corrosão de órteses

O papel de um *stent* é temporário, podendo ficar somente pelo tempo suficiente para remodelar a parede da artéria. Após isto, o implante se torna obsoleto. O *stent* tem como função dar suporte mecânico às paredes do vaso arterial, promovendo sua abertura e evitando, desta maneira, a retração (HERMAWAN, 2010; MOLEMAN, 2012; SHABAT, 2011).

Os *stents* bioabsorvíveis são aqueles que devem permanecer por tempo suficiente para o reestabelecimento da função perdida, e posteriormente deve passar pelo processo de degradação (HERMAWAN, 2010; MOLEMAN, 2012; SHABAT, 2011).

No entanto, a maioria das tecnologias atuais utilizadas no tratamento são através dos chamados *stents* permanentes/convencionais/duradouros. Estes termos são usados para todos implantes projetados para que não se degradem em período menor que um ano, quando em contato com meio corpóreo (HERMAWAN, 2010).

Os *stents* produzidos de materiais permanentes possuem como característica serem altamente resistentes ao processo de corrosão. Porém, em um período máximo de aproximadamente vinte anos o material inicia sua deterioração de maneira contínua (GARG, 2010; HERMAWAN, 2010).

Zhong (2014) relatou que em procedimentos cirúrgicos que se utilizaram *stents* permanentes existe um maior risco de ocorrer um novo fechamento da janela arterial (restenose). Em 34,4% dos pacientes que receberam esse tipo de *stents* por meio do processo de angioplastias, verificou-se a necessidade de um novo procedimento cirúrgico, para que aconteça a desobstrução da janela arterial.

O tratamento com *stents* degradáveis/temporários/não duradouros, projetados para possuir um tempo de residência menor que um ano, resulta na atenuação dos problemas decorrentes da permanência do material por um longo período de tempo no organismo do paciente, tais como trombose tardia e a necessidade de terapia antiplaquetária prolongada (GARG, 2010; HERMAWAN, 2010).

Um *stent* bioabsorvível ideal deve ser capaz de se degradar sem que o processo afete sua integridade mecânica durante o período em que permanece implantado. A degradação tem início de forma extremamente lenta, teoricamente a fim de manter sua integridade mecânica durante o processo de remodelamento do vaso arterial. O remodelamento normalmente se completa em um período de 6 a 12 meses (COLOMBO,2000; ERNE, 2006; PEUSTER, 2001; SAITO, 2005).

No processo de degradação, o material sofre ataques químicos que trazem como consequência a diminuição de sua integridade mecânica. Esse processo deve ser planejado. Ou seja, a taxa de corrosão do material deve ser controlada para que não promova a formação de uma quantidade intolerável de produtos da degradação na área do implante, o que por sua vez pode provocar uma nova obstrução do local (GARG, 2010; HERMAWAN, 2008; SHABAT, 2011).

Um período total de 12 a 24 meses após a implantação é considerado normal para a total degradação do *stent*. Esses parâmetros dependerão fortemente do tipo de material do *stent* e das condições do local de implantação. Portanto, o estudo da interação do *stent* bioabsorvível com o meio de implantação se torna necessário para que se definam os materiais mais indicados a serem utilizados (PEUSTER, 2001).

Órteses bioabsorvíveis metálicas são produzidas de elementos em seu estado puro. Atualmente, os metais que são alternativas viáveis para fabricação de implantes são o ferro

(Fe), o magnésio (Mg) e o zinco (Zn). Por consequência, o produto da degradação das órteses produzidas com estes materiais são íons absorvidos pelo organismo (PEUSTER, 2006).

O ferro puro é um componente essencial para o corpo humano e pode ser empregado na fabricação de implantes. Porém, cabe salientar que, mesmo que um elemento seja benéfico no corpo humano, quando introduzido em excesso pode se tornar tóxico. Portanto, deve-se projetar uma taxa de degradação que não proporcione uma liberação demasiadamente alta de íons no organismo hospedeiro, prevenindo a ocorrência de saturação, o que poderia acarretar risco de toxicidade (PEUSTER, 2006).

O resultado do excessivo surgimento de subprodutos no local de implantação e/ou excessiva proliferação das células acarretará na necessidade uma intervenção cirúrgica não programada para desobstrução do vaso arterial (WAKSMAN, 2006).

Em seu trabalho, Morais (2010) relatou que a taxa de degradação excessivamente lenta pode resultar em obstrução da artéria. Longos períodos de tempo podem promover a proliferação de células no tecido conjuntivo, e se esse quadro persistir resultará na formação de fibrose no local do implante do *stent*.

2.3.5.2 Aço inoxidável AISI 316-L

Os *stents* produzidos a partir de aço inoxidável são amplamente utilizados para o tratamento de obstruções arteriais. Os implantes produzidos com ligas inoxidáveis atualmente são os mais utilizados, podendo ser coberto ou não com polímeros biodegradáveis contendo fármacos, a fim de melhorar a resposta corpórea (PARK, 1984).

Na família dos aços inoxidáveis, a liga AISI 316-L é o metal mais comumente utilizado para a fabricação de *stents* aplicados a revascularização arterial, uma vez que apresenta propriedades mecânicas compatíveis com a aplicação e excelente resistência à corrosão por possuir baixo percentual de carbono (menor do que 0,03 wt%) (PARK, 1984).

Ligas inoxidáveis apresentam uma grande desvantagem em comparação ao ferro puro, pois não mostram a característica de ser biodegradável, o que pode vir a exigir uma futura intervenção cirúrgica para remoção do implante e/ou nova abertura do vaso arterial obstruído. As ligas inoxidáveis apresentam propriedades mecânicas e metalúrgicas superiores em comparação ao ferro puro (JONES, 2014; ZHU, 2017).

Quando o AISI 316-L é aplicado a implantes vasculares se esperada que o mesmo não corroa, um *stent* durável é projetado para ficar por um longo tempo exposto ao ambiente corpóreo. Para as ligas inoxidáveis, o fator responsável por impedir o processo corrosivo é a camada passivadora (YANG, 2007; YIBIN, 2005).

O aço inoxidável 316- L é amplamente utilizado como biomaterial. Porém, alguns pontos são limitadores para seu uso.

As tecnologias atuais aplicadas a órteses vascularizantes duráveis (*stents* permanentes) após longos períodos de tempo em contato com o meio corpóreo iniciam a liberação de íons metálicos. Essa degradação do material resulta em problemas clínicos ao paciente, pois o organismo não possui a capacidade de absorver estes íons, resultando em doenças como a trombose tardia, demandando a necessidade de terapia antiplaquetária prolongada. Essas adversidades enfrentadas pelos *stents* permanentes podem ser eliminados com o uso de materiais bioabsorvíveis (ZHU, 2009).

Com o passar dos anos, ligas inoxidáveis perdem sua camada passivadora devido à interação do material com o ambiente biológico, resultando no início do processo de corrosão. O enfraquecimento da camada passiva promove a liberação de íons contidos na liga, e este fator afeta o aspecto de biocompatibilidade (GRISTINA, 2003; YANG, 2007; YIBIN, 2005).

No processo de corrosão da liga AISI 316-L, os íons metálicos de níquel, cromo e molibdênio são liberados no organismo, causando reações tóxicas ao meio biológico a longo prazo, reduzindo a capacidade de biocompatibilidade da liga devido à ampliação da hipersensibilidade da zona do implante (GRISTINA, 2003; YANG, 2007; YIBIN, 2005).

2.3.5.3 *Stents* liberadores de fármacos

Os *stents* metálicos permanentes vêm ocasionando inúmeras questões relacionadas ao seu emprego clínico, sendo associados ao risco da trombose após longos períodos de permanência em meio fisiológico (MÜELLER, 2006).

A utilização de endopróteses vasculares metálicos permanentes, geralmente fabricados em aço AISI 316-L, apresentam reações alergênicas devido a íons de níquel e cromo. Dessa forma, foram desenvolvidos materiais que recobrem o metal para liberar gradualmente drogas

antiproliferativas na zona do implante, a fim de impedir as reações alérgicas e, por consequência, a ocorrência de *restenose*. (MÜELLER, 2006).

Garg (2010) descreve que é possível se melhorar a índice de restenose se utilizando *stents* que contêm uma camada de revestimento polimérico dopado com fármacos, evitando as reações alérgicas provenientes dos íons de níquel.

As substâncias liberadas no organismo têm como função reduzir os efeitos das reações adversas, tais como respostas alérgicas ou inflamatórias provocados pela interação do meio com o material do implante (STETTLER, 2007).

O efeito dos remédios presentes nos *stents* promovem uma grande redução nos casos de reestenose quando comparados com os de metal puro. Esse foi o maior motivador por trás do desenvolvimento de órteses contendo farmacos a fim de prevenir reações adversas (STETTLER, 2007).

A existência de reentrâncias superficiais são a principal característica presente nos implantes do tipo DES. Estes dispositivos têm a capacidade de armazenar fármacos, ou seja, quando expostas ao local da implantação e ao meio biológico, se inicia a liberação de drogas de forma gradual no organismo (STETTLER, 2007).

O emprego dos *stents* do tipo DES apresentou nas últimas décadas um ganho de mercado em sua utilização. Nos EUA, no ano de 2005, no total de procedimentos de revascularização promovidos, 80 a 90 % utilizaram os DES (SERRUYS, 2010).

Segundo Serruys (2010), o crescimento da utilização de DES levou a estudos sobre a segurança no emprego destes implantes, a partir do ano de 2006. O levantamento de dados mostrou que a utilização deste tipo de implante em um curto período de tempo (meses) fez com que em 30% dos casos acompanhados surgisse complicações alérgicas ou a ocorrência de trombose, naqueles em que se empregaram DES para os tratamentos. A longo prazo, 2 a 3 anos após a implantação foram verificados o surgimento de uma pequena taxa de mortalidade decorrente do uso dos DES. Os resultados levaram em uma imediata queda no número de procedimentos deste tipo de implante.

É possível se melhorar a índice de restenose se utilizando *stents* contendo uma camada de revestimento polimérico dopado com fármacos evitando as reações alérgicas provenientes dos íons de níquel (GARG, 2010).

Na busca pelo aumento da biocompatibilidade, ocorreram estudos se utilizando polímeros dopados com fármacos a fim de recobrir a superfície metálica, assim prevenindo a liberação de íons. Ademais, o recobrimento ajuda a resolver os problemas de opacidade radiológica. Os principais materiais poliméricos foram estudados como recobrimento para o 316-L, como o poliácido láctico (PLLA) e o ácido poliglicólico/polilático (ATHANASIOU, 1998).

2.3.6 *Stents* bioabsorvíveis

Na última década, os temas ligados às pesquisas de Órteses Cardiovasculares Degradáveis ou *Stents* Bioabsorvível (*BioDegradable Stents*- BDSs) têm sido amplamente discutidos por ser este um tema inovador, proporcionando vários trabalhos revolucionários para literatura internacional (HU,2018; LEFÈVRE, 2018).

Nos últimos anos, vem sendo constatado um aumento no número de publicações relacionadas ao tema de BDs, tanto em periódicos científicos quanto em registro de patentes, fruto do crescimento de pesquisas envolvendo biomateriais degradáveis (HOLZAPFEL, 2013).

Os biomateriais bioabsorvíveis são fabricados para possuir um tempo de validade, ou seja, somente o tempo necessário para o reestabelecimento das funções perdidas. Os BDSs são um exemplo de aplicação dessa filosofia (HYUK IM, 2017).

Os BDSs podem ser fabricados com materiais de origem metálica ou polimérica, que representam uma evolução na tecnologia referente ao tratamento de eventos clínicos relacionados à desobstrução do *lúmen* arterial. Dentre esse fato, estão compreendidas todas as etapas relacionadas a parede do vaso arterial (SZTANÓ, 2016).

É esperado que os *stents*, após sua implantação, produzam em um primeiro momento um grau de abertura do vaso, promovendo dessa maneira a liberação do fluxo sanguíneo que estava obstruído. Subsequentemente, o implante deve garantir o remodelamento arterial, de

forma que após a abertura do *lúmen* o implante se degrade progressivamente (SZTANÓ, 2016).

O processo de degradação é contínuo e se inicia quando o material tem contato com o meio corpóreo. Mecanicamente, o material deve suportar a pressão das paredes arteriais e possuir a resistência para tensões mecânicas impostas durante o tempo de permanência. Ou seja, o suficiente para o remodelamento do vaso e a abertura do *lúmen* arterial (DREHER, 2016; MOSTAED, 2018; YUE, 2017).

Um *stent* bioabsorvível ideal deve ser capaz de passar pelo processo de degradação sem ter sua integridade mecânica comprometida durante o período de reestabelecimento do *lúmen* arterial. Teoricamente, na fase inicial, a degradação possui uma taxa extremamente lenta, a fim de manter sua integridade mecânica durante o processo de remodelamento do vaso arterial. O remodelamento normalmente se completa em um período de 6 a 12 meses (HERMAWAN, 2008). No entanto, é reportado por Peuster (2001) que o período total de 12 a 24 meses após o processo cirúrgico é aceito como um tempo normal para que ocorra a completa degradação do *stent*.

A utilização de materiais bioabsorvíveis metálicos vêm sendo retratada em muitos trabalhos. Ao longo dos últimos anos e atualmente, os estudos têm se voltado para a viabilização do seu uso clínico em órteses cardiovasculares (HU,2018). A Figura 7 mostra o perfil de degradação de um material bioabsorvível quando inserido no meio biológico, segundo pesquisa realizada por Hermawan (2008).

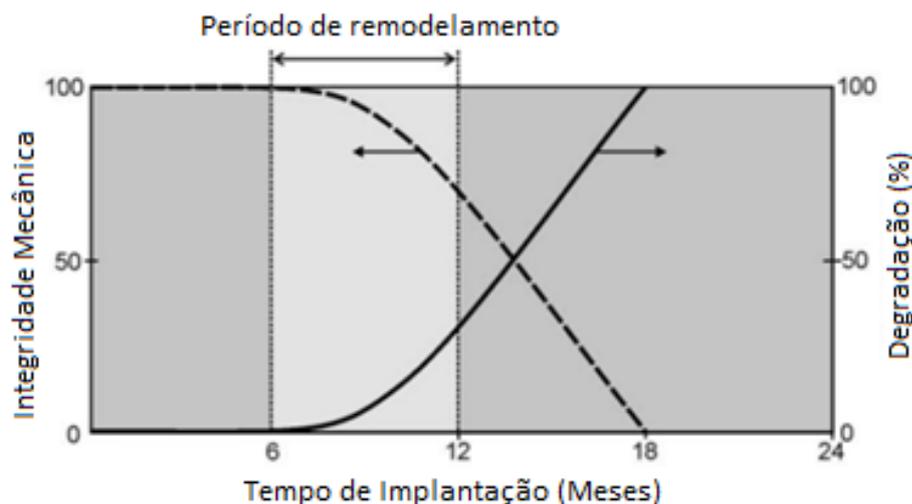


Figura 7 - Correlação entre o tempo de implantação e o período de redimensionamento do vaso arterial para órteses endovasculares.

FONTE: Hermawan (2008).

A evolução no tratamento por meio BDSs se revelou um grande avanço no que diz respeito a tratamentos de revascularização. Para isso, um dos tópicos de pesquisa que vem sendo estudado é relacionado ao uso de metais puros para essa esta finalidade. A principal aplicabilidade desses materiais como BDSs está ligado a doenças congênitas do coração e para tratamento de casos de isquemia do miocárdio. Os resultados têm sido encorajadores e mostram que o desenvolvimento do material é um ponto chave para o sucesso desses tratamentos (MÜELLER, 2012).

O tempo que o tecido arterial leva para novamente entrar em equilíbrio após o procedimento cirúrgico se torna o ponto chave para que se possa projetar o implante (*stent*). A taxa de degradação do material necessita atender o tempo de reestabelecimento da *lúmen* e, durante esse tempo, as propriedades mecânicas devem suportar as tensões impostas pela parede artéria (MORAVEJ, 2010).

Na teoria, o uso de *stents* bioabsorvíveis resultará em uma melhor recuperação do vaso arterial, evitando as doenças enfrentadas a longo prazo como, por exemplo, trombose tardia (QIU, 2018). Para a escolha de um material candidato a ser utilizado como *stent* bioabsorvível, deve-se levar em conta na escolha as propriedades mecânicas e as interações do implante com o organismo como um todo (PEUSTER, 2001; QIU, 2018).

É necessário se observar que durante o processo de degradação ocorre a diminuição na integridade mecânica do implante. Portanto, é necessário se obter uma taxa de corrosão adequada a fim de garantir o completo reestabelecimento do *lúmen* arterial. A formação dos produtos de corrosão em demasia também deve ser observada durante o processo de degradação, pois o acúmulo destes na zona de implantação promovem a obstrução da artéria (HERMAWAN, 2008, QIU, 2018).

O organismo deve idealmente ser capaz de processar os produtos formados durante a degradação. Caso contrário, serão intoleráveis, podendo causar uma nova oclusão da zona do implante (HERMAWAN, 2008, QIU, 2018).

2.3.7 Materiais bioabsorvíveis aplicados em *stents*

Em seu trabalho, Peuster (2006) retrata que atualmente não há *stents* bioabsorvíveis disponíveis para o tratamento de obstruções vasculares em pacientes com complicações

cardíacas congênitas. É descrito por Loffredo (2018) e Purnamaa (2013) que as pesquisas referentes a implantes bioabsorvíveis metálicos estão ligadas ao ferro (Fe), ao magnésio (Mg) e ao zinco (Zn).

Este subcapítulo abordará os materiais metálicos que possuem potencialidade de utilização como progenitores de órteses cardiovasculares, ferro e magnésio, conhecidamente bioabsorvíveis em ambiente corpóreo.

2.3.7.1 Estado da arte do magnésio e suas ligas aplicados a stents

As primeiras pesquisas relacionadas ao magnésio (Mg) e suas ligas para aplicações biomédicas tiveram como objetivo o uso em implantes ortopédicos bioabsorvíveis para cartilagens ósseas, bem como engenharia de tecidos (LIU, 2011; ZENG, 2008; ZHEN, 2015). Contudo, esses materiais têm encontrado nova aplicação nas órteses endovasculares coronárias (KIM, 2007; ZHEN, 2015).

As propriedades mecânicas e resistência à corrosão do magnésio puro não são satisfatórias para a aplicação em órteses endovasculares devido a sua taxa de degradação ser muito elevada. Por esse motivo, as ligas de magnésio que possuem uma maior resistência a corrosão e propriedades mecânicas, em relação ao seu estado puro, têm sido estudadas (GU, 2009; ZHEN, 2015).

Mani (2007), em sua pesquisa, refere que certos fatores colocam em discussão a aplicação de órteses cardiovasculares produzidas de magnésio e suas ligas em usos clínicos devido ao fato de ocorrer uma rápida degradação, já que o meio corpóreo tem grandes quantidades de íons Cl^- que causam aceleração da corrosão.

O magnésio, ao ser exposto ao meio fisiológico, reage com o hidrogênio e o oxigênio presentes, promovendo o processo de corrosão e a formação de hidróxidos de Mg solúvel, cloreto de Mg e hidrogênio gasoso. Por esse motivo, se tem utilizado elementos de ligas, visando melhores respostas em relação às propriedades mecânicas e taxa de corrosão (LI, 2012).

2.3.7.1.1 Corrosão e degradação do magnésio e suas ligas quando aplicado a implantes

O magnésio possui um papel essencial no sistema biológico. Por este motivo, os produtos formados pela degradação do material são aceitos pelo corpo do paciente, apresentando-se como um potencial candidato a material biodegradável (O'BRIEN, 2009).

A alta taxa de corrosão do magnésio em seu estado puro faz com que este material não o torne, em muitos casos, atrativo para implantes. No entanto, estudos de suas ligas e modificações de processamento vêm sendo realizados (O'BRIEN, 2009).

Em seu trabalho, Bowen (2013) estudou a taxa de corrosão do magnésio em seu estado puro. As amostras foram realizadas *in vivo* por um período de 29 dias, sendo utilizado como cobaias murinos (ratos). O trabalho buscou verificar a resposta do material através da resposta da curva tensão versus deformação (Figura 8).

As amostras implantadas após retiradas foram comprimidas. A Figura 8 ilustra a crescente perda de capacidade de deformação do alongamento até a fratura do implantado que foi colocado *in vivo* durante o tempo de ensaio. A deformação máxima até a fratura (ϵ) do magnésio como recebido foi de aproximadamente 13 % (BOWEN, 2013).

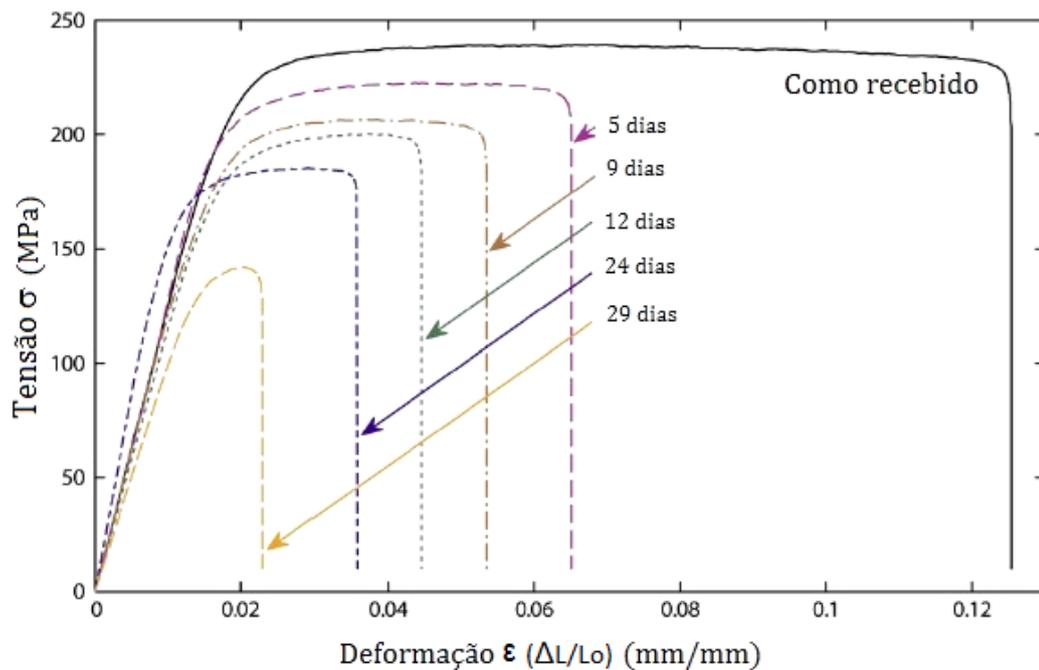


Figura 8 - Curva tensão x deformação do magnésio *in vivo*.

Fonte: Bowen (2013).

A utilização de ligas de magnésio buscando a viabilização da produção de *stents*, ao invés do material em seu estado puro, tem como objetivo o aumento da resistência à corrosão (Li, 2012).

Em seu trabalho, Zeng (2008) relata que a alta taxa de corrosão de ligas de magnésio se torna um mecanismo predominante na degradação. Ligas de Mg-Al possuem duas fases, ϵ e β . A primeira é a matriz e a segunda são pontos de nucleação, o que resulta em uma ponte de nucleação formando uma corrosão por pites (ATRENS, 2011).

A liga AZ91 apresentou uma corrosão pontual por pites; a liga LAE442, uma degradação generalizada, o que resulta em uma menor taxa de corrosão em ensaios *in vitro* (WITTE, 2005).

Li (2012) analisou em seu trabalho três ligas de Magnésio: ZK60, WE e ZK30, submetidas a ensaios corrosivos *in vitro*. As amostras foram testadas em diferentes períodos de tempo, conforme demonstrado na Figura 9, sendo possível se observar que WE apresentou uma degradação moderada, enquanto a liga ZK30 quase não se deteriorou. A adição de zinco, zircônio e ferro são os elementos que promoveram o aumento da resistência à corrosão, o que melhora a integridade dimensional e das propriedades mecânicas da liga ZK30. A liga ZK 60, por sua vez, foi totalmente degradada após o período de 12 semanas.

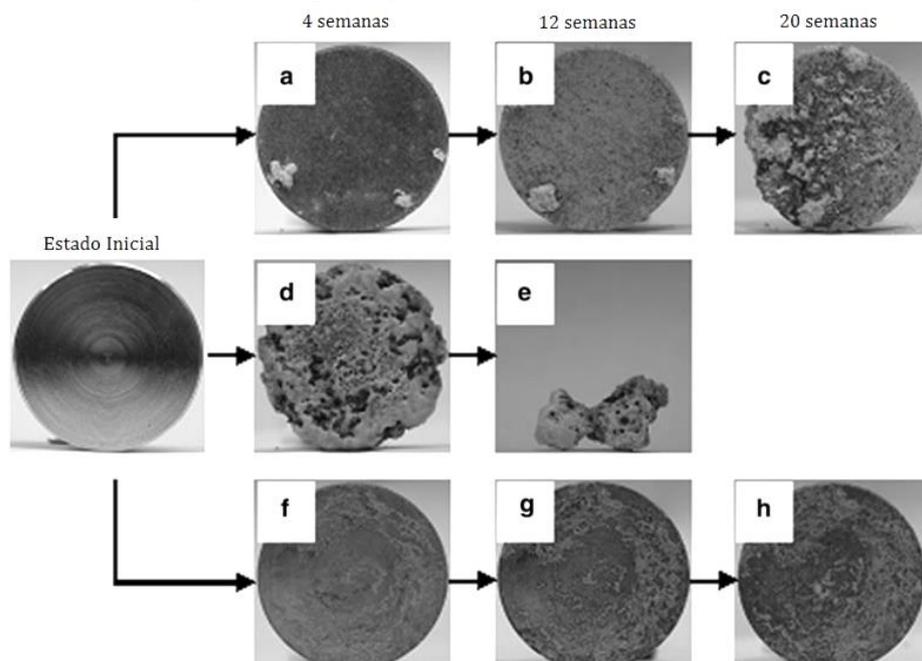


Figura 9 - Macromorfologias da liga de magnésio WE (a, b e c) da liga ZK 60 (d e e) e da liga ZK 30 (f, g e h).
Fonte: Li, (2012).

2.3.7.2 Estado da arte do ferro puro e suas ligas aplicados a *Stents*

Dentre os materiais metálicos considerados biodegradáveis, o ferro puro é o que apresenta, em termos de propriedades mecânicas, maior proximidade com os implantes produzidas com ligas inoxidáveis (PURNAMAA, 2010).

O ferro é um elemento que trabalha como um fator necessário para um elevado número de processos fisiológicos. Por ser utilizado por inúmeras enzimas, é responsável por promover a ligação de oxigênio atômico, bem como a síntese de DNA e atividades redox de enzimas (PURNAMAA, 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).

As órteses bioabsorvíveis baseadas em uma matriz ferrítica proporcionam uma vantagem significativa sobre os implantes baseados em magnésio e zinco, uma vez que resultam em uma combinação superior em relação à resistência e ductilidade. Um fator negativo desse material em ambiente corpóreo é sua taxa de degradação que é consideravelmente lenta (LOFFREDO, 2018; PURNAMAA, 2013).

Estes são alguns dos fatores que motivaram pesquisas relacionada às aplicações biomédicas envolvendo órteses bioabsorvíveis de ferro. Os trabalhos desenvolvidos por Purnana (2010) buscaram melhorar suas propriedades e taxas de degradação.

Os estudos realizados com o ferro puro demonstraram uma possível redução quando aplicado para casos de trombogenicidade, sendo que não foi observado o efeito toxicidade na região implantada e em nenhum outro local do organismo (HYUNG, 2011; MORAVEJ, 2010).

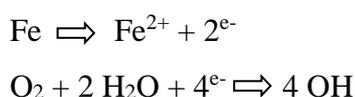
Os *stents* de ferro puro foram utilizados com sucesso em artérias de suínos e coelhos com pressões, sendo submetidos a pressões por balão de 3,5 e 10 atm, respectivamente. Os resultados demonstraram que existe uma outra vantagem em relação a ligas inoxidáveis: é possível sua detecção pelas técnicas atuais de fluoroscopia e ressonância magnética (PEUSTER, 2006).

2.3.7.2.1 Mecanismo de corrosão do ferro

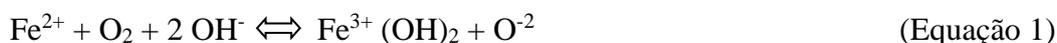
O ferro é um componente de vital importância para o organismo, existindo um mecanismo de transporte, absorção e armazenamento próprio para cada etapa. No meio

fisiológico, o fluido corpóreo contendo oxigênio (O) e o cloro (Cl) promovem reações com ferro (FAGALI, 2015; MOLEMAN, 2012).

O mecanismo de oxidação do ferro em ambiente corpóreo simulado (SBF - *simulated body fluid*) é referido em pesquisas, sendo descrito através de ensaios de degradação *in vitro* do ferro puro, mostrando que esse é o meio de corrosão predominante, que ocorre nos sistemas fisiológicos, através do fluido corpóreo simulado. A reação envolve ferro e as moléculas de água, podendo ser descrito pelas equações químicas listadas: (HERMAWAN, 2010).



A corrente sanguínea é um ambiente que possui diversas moléculas. Dentre elas, encontramos o oxigênio, o que resulta em condições de pH alcalino nesse meio fisiológico. O Fe^{2+} , ao entrar em contato com moléculas de oxigênio, ocasiona um processo de transformação Fe^{3+} pela seguinte reação descritas nas Equações de 1 a 4:



É descrito por Hermawan (2010) que o ferro, ao ser exposto a um ambiente aquoso neutro, promove uma degradação de forma diferente pela ativação das seguintes reações Equação:



O trabalho de Fagali (2015) refere que o ferro, quando exposto a íons de Cl^- em grande quantidade (como a encontrada no meio fisiológico), promove reações na vizinhança da superfície metálica, desempenhando uma função fundamental no mecanismo de degradação, conforme as reações que serão descritas nas Equações de 5 a 6.



O cloreto metálico formado é subsequentemente hidrolisado pela água, gerando ácido livre, segundo a Equação 6, e causando ataque corrosivo localizado.



De acordo com Moleman (2012), a presença de uma camada desse fosfato causa 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. A Equação 7 representa uma reação dos íons de ferro liberados por via da reação 2 dos radicais dos fosfatos no meio biológico, gerando o fosfato ferroso, $\text{Fe}_3(\text{PO}_4)_2$.



2.3.7.2.2 Corrosão e degradação do ferro puro e com elementos de ligas quando aplicado a implantes

O ambiente corpóreo é um ambiente predominantemente salino. Os pesquisadores se utilizam de composições de sais para simular esse pH sanguíneo a fim de produzir um ambiente corpóreo simulado (SBF - *simulated body fluid*) (MOLEMAN, 2012; MORAJEV, 2010; ZHU, 2009).

Em seu trabalho, Zhu (2009) comparou o processo de degradação do ferro puro ao magnésio, demonstrando que ambos são degradáveis em meio salino. Os resultados encontrados mostram que o ferro corrói uniformemente, diferentemente do magnésio que apresenta corrosões localizadas quando exposto ao SBF.

A ocorrência de corrosão de forma não uniforme, localizada, é um fenômeno conhecido no meio acadêmico de corrosão como “pites”. O material deve preferencialmente apresentar uma corrosão uniforme e não pontual, pois os pits são pontos de fragilidade da estrutura e levam sem a falha mecânica do implante (ZHU, 2009).

Morajev (2010) analisou o mecanismo de corrosão do ferro comercialmente puro, obtido por eletrodeposição laminado e recozido. O material foi exposto a um meio de SBF. A taxa de degradação foi analisada buscando se verificar a aplicabilidade como implante biomédico. As amostras foram submetidas aos ensaios de degradação *in vitro*, comparando com

amostras obtidas por fusão, na qual se verificou a influência da densificação na corrosão do material. Isso demonstra que maiores densidades resultam em umas menores taxas de corrosão.

Moleman (2012) estudou a influência da área superficial sobre a corrosão das estruturas. Para isso, se projetou uma estrutura metálica de ferro puro de alta pureza de 99,9 %. As amostras foram vazadas comparando-as a estruturas lisas, expondo-as a uma solução de Hank, que é um SBF.

Em sua pesquisa, Moleman (2012) produziu amostras a partir de barras de ferro puro obtido pelo processo de fusão, seguida de um processo de usinagem, a fim de dar dimensões e formas aos corpos de ensaio. As amostras foram produzidas em formato cúbico e imersas durante um período de 33 dias no SBF. A Figura 10-a retrata o que ocorreu com o ferro após o tempo de imersão na a Solução de Hank, enquanto a Figura 10-b demonstra a amostra de referência.

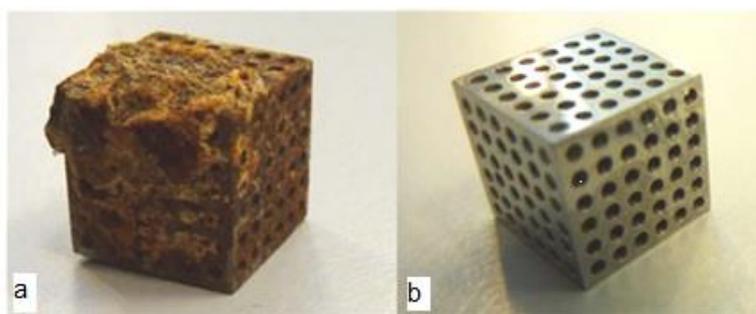


Figura 10 - Amostras ensaiadas em meio corpóreo simulado. A- Amostra ensaiada por 33 dias e b- amostra de referência.

Fonte: (MOLEMAN, 2012).

A taxa de degradação do ferro puro se demonstrou severa, 4mg/dia, o que resultou em uma corrosão agressiva do material. As amostras foram analisadas em relação às suas propriedades, comparando-as a sua amostra de referência, se verificando que ocorreram poucas variações (MOLEMAN, 2012).

Os furos inseridos de amostras em formato cúbico resultaram em uma maior área superficial, promovendo uma a aceleração da taxa de corrosão em comparação às amostras cúbicas de superfície lisa. Ao serem expostas a SBF, o cubo que possuía a maior área superficial apresentou uma taxa de biodegradação mais elevada (MOLEMAN, 2012).

A Figura 11 mostra o perfil transversal de amostras de ferro puro, demonstrando o efeito do material quando exposto durante 14 dias à imersão em SBF, podendo se visualizar a diminuição da espessura do material, fruto do processo corrosivo (MORAJEV, 2010).

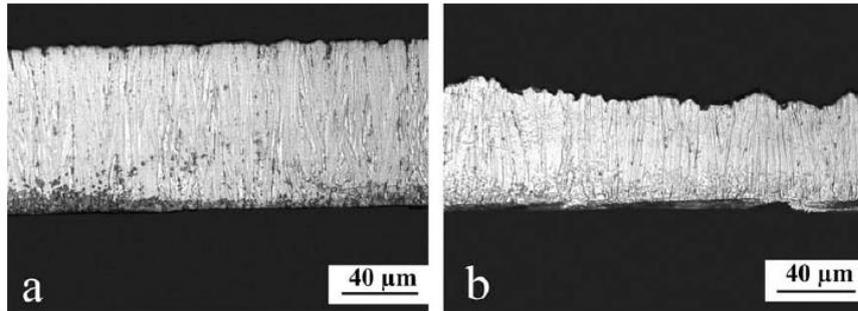


Figura 11 - Degradação do ferro puro em meio corpóreo simulado (SBF).
Fonte: Morajev, (2010).

A interação do material com o ambiente corpóreo promove a redução da área da seção transversal do implante, fazendo com que as propriedades mecânicas sejam afetadas conforme ocorre a corrosão devido ao fluido corpóreo (MORAJEV, 2010).

É possível se medir a taxa de degradação (TD) através da Equação 8. Nesse mesmo sentido, Peuster (2001) calculou esse processo correlacionando o processo de fabricação.

$$TD = 8,76 \frac{\Delta m}{A_0 \cdot t \cdot \rho} 10^4$$

(Equação 8).

Onde: Δm = Perda de massa (g);
 A_0 = Área inicial(cm²);
 t = tempo de exposição (horas);
 ρ = Densidade (g/cm³);
 TD= (cm/ano)

Em análise comparativa do ferro puro em comparação ao magnésio, pode-se verificar uma redução na velocidade de degradação, ou seja, o processo de corrosão é mais lento. Foram analisadas amostras de ferro puro obtido por fusão, resultando em uma de corrosão de 0,22 a 0,24 mm/ano, na pesquisa produzida por Peuster (2001).

Em seu trabalho, Morajev (2010) analisou o ferro puro obtido por fusão. Porém, com um melhor tratamento superficial, o que resultou em taxa de degradação estimada de 0,16 mm/ano.

O trabalho de Zhang (2010) mostrou o efeito da imersão em SBF, utilizando amostras de ferro puro produzidas sem a presença de poros. O ensaio consistiu na inserção de corpos de prova por um período de 28 dias, conforme pode ser vista na Figura 12.

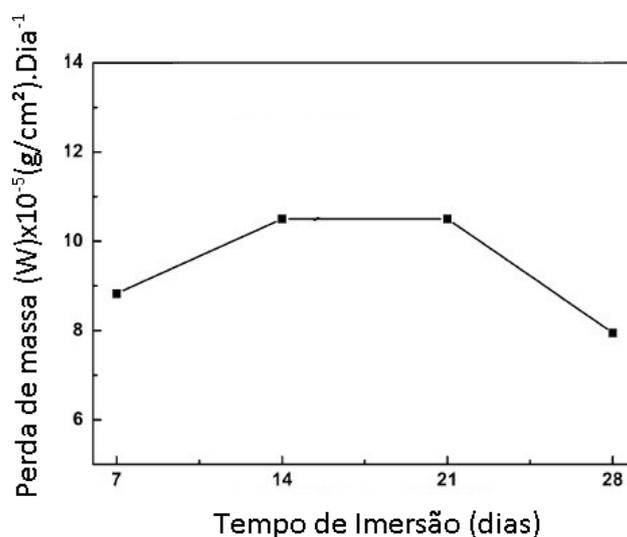


Figura 12 - Perda de massa do ferro em função do tempo de imersão em fluido corpóreo simulado (SBF).

Fonte: Zhang (2010).

O ferro exposto ao SBF apresentou um período de estabilização. Motivado pela formação da camada de óxidos e fosfatos, resultam em uma fina camada passivantes. Estes resultados levaram a uma velocidade de deterioração menor em comparação a outros ensaios semelhantes (ZHANG, 2010).

O ferro puro, apesar de algumas propriedades semelhantes ao AISI 316-L, apresenta propriedades bem distantes, principalmente em relação aos efeitos metalúrgicos possíveis de se alcançar a partir do encruamento, sendo altamente relevante esse fato em estruturas de parede fina caso do *Stents* (HERMAWAN, 2010; PURNAMA, 2013).

O ferro puro apresenta uma estrutura cúbica de corpo centrado (CCC), enquanto o 316-L apresenta uma estrutura (CFC), o que resulta em respostas térmicas e metalúrgicas distintas.

A utilização de manganês (Mn) em uma matriz de ferro puro permite uma melhora da resistência radial. O Mn, quando ligado ao Fe, promove um aumento no módulo elástico do

material. Os testes com composição química de 99,5 % (em massa) de ferro e 0,5% de Mn, aplicados a órteses degradáveis, se mostraram interessante em relação às propriedades mecânicas para a obtenção de estruturas com paredes de pequena dimensão (100 a 120 μm) (HERMAWAN, 2010).

Em seu trabalho, Hermawan (2010) e Morajev (2010) relatam a fabricação de ligas Fe-Mn com o intuito de testar o seu comportamento em ambiente corpóreo. Para fabricação das amostras, foi utilizado o processo de metalurgia do pó. As amostras foram caracterizadas quanto à sua taxa de degradação, comparando-as ao 316-L e ao ferro puro.

A Figura 13 mostra o perfil de proliferação das células musculares lisas expostas ao ferro puro e o Fe-Mn, e as comparando ao 316-L. O material, quando exposto ao ambiente corpóreo simulado, evidencia a resposta de citocompatibilidade do ferro puro eletro-formado em relação ao ferro puro mecanicamente conformado e a liga inoxidável AISI 316-L. Salienta-se que os autores ainda verificaram que a liga Fe-35%Mn sinterizado a partir de pós elementares apresenta maior taxa de degradação em meio biológico em relação ao ferro puro (HERMAWAN, 2010).

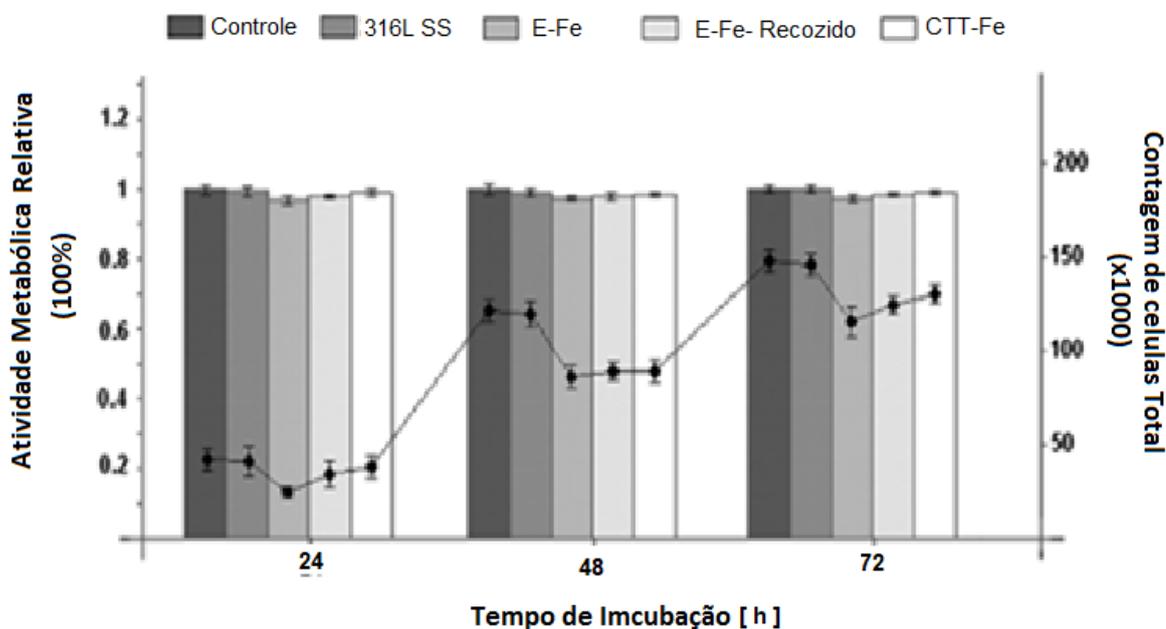


Figura 13 - Proliferação de células musculares lisas quando expostas ao ferro puro.
Fonte: Morajev (2010).

Cumprir referir que nenhum dos materiais apresentou resposta negativa à atividade metabólica celular. Portanto, pode-se dizer, que o Ferro Puro eletroformado, técnica derivada

do processo de eletrodeposição, é um material com potencial de aplicação como material biodegradável.

É referido por Purnama (2013) que a taxa de degradação prevista do ferro puro é considerada lenta. Portanto, a adição de Mn foi testada se buscando aumentar a taxa de degradação. Os testes foram realizados se adicionando um percentual de manganês (35%) utilizando como processo de fabricação, a metalurgia do pó, o que insere poros na matriz metálica.

A inserção do manganês (Mn) promoveu uma maior taxa de degradação e modificação das propriedades mecânicas. Porém, o manganês apresenta alto potencial citotóxico o que torna um risco para uso em pacientes (PURNAMA, 2013).

2.3.7.2.3 Análise do ferro puro *in vivo*

Em seu trabalho, Peuster (2001) investigou o mecanismo de corrosão de um *stent* produzido a partir de ferro puro *in vivo*. O objetivo do estudo era verificar o processo de degradação do ferro em ambiente corpóreo. Os resultados foram comparados aos resultados de degradação *in vitro* em um mesmo período de tempo.

Peuster (2001) verificou que a taxa de degradação *in vivo* apresenta uma condição mais lenta em comparação aos testes *in vitro*, o que indica que o material deverá ultrapassar consideravelmente o período entre 6 a 12 meses, que é a janela de recuperação do vaso arterial.

O trabalho de Müller (2012) produziu amostras de tubos de ferro puro, com paredes finas, verificando o perfil de degradação *in vivo*, utilizando como cobaia murinos (ratos), sendo que as implantadas foram posicionadas na calda. As dimensões dos tubos produzidas foram próximas a *stents* comercialmente utilizados. O resultado demonstrou que após nove meses o material não havia degradado por completo, conforme pode ser visto na Figura 14.

A Figura 14-A mostra a dissolução parcial do tubo após 3 meses, onde ocorreu pequenos aparecimentos de pontos de corrosão localizada (pites). Os mecanismos de degradação se iniciam em descontinuidades do material, ranhuras e orifícios. Após 9 meses, conforme mostra a Figura 14-B, o implante apresenta uma degradação mais severa, restando somente o material granular do tubo de ferro puro inicial.

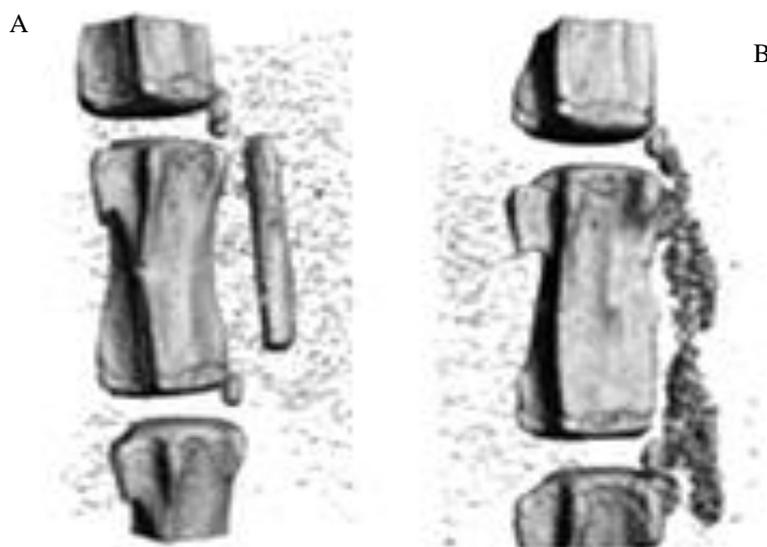


Figura 14- Degradação do tubo de ferro puro após a-3 e b- 9 meses de implantação

Fonte: Müller, (2012).

Segundo Müller (2006), os íons de ferro promovem a proliferação de células musculares, o que pode ocasionar a inibição da ocorrência de restenose *in vivo*.

Os trabalhos de Peuster (2006) e Hentze (2004) implantaram amostras de ferro puro em cobaias, verificando as reações dos tecidos próximos ao material. Os íons liberados pelo implante de ferro se mostraram potencialmente prejudiciais, pois podem promover reações inflamatórias/alergênicas. Esses resultados foram observados nos testes *in vivo* realizados.

Peuster (2006) observou que o processo de liberação dos íons produzia um efeito cíclico de danos e em seguida ocorria a cura da lesão junto a parede arterial. O pesquisador concluiu que estes efeitos relacionados à liberação de íons não são impeditivos, pois a longo prazo não causam danos permanentes ao paciente.

O processo biológico causado pelas células responsáveis pela fagocitose foi avaliado em testes histológicos, o qual revelou que as células englobam os produtos da degradação do implante de ferro próximos às regiões adjacentes à zona da órtese e migram pelo corpo por meio da circulação sanguínea. O processo inflamatório não foi registrado, pois só foi possível registrar o acúmulo de ferro em algumas células, não sendo observado em órgãos ou tecidos (PEUSTER, 2006; HENTZE, 2004).

Diante do exposto, Peuster (2006) concluiu que o ferro é um metal adequado para a produção de um *stent*, tendo grande potencial de degradação, sem apresentar toxicidade ao local em virtude de apresentar uma taxa de degradação mais rápida que ligas inoxidáveis. No entanto, é desejável que este processo ocorra de forma mais dinâmica.

Peuster (2006) produziu *stents* com geometrias semelhantes aos comercialmente produzidos de liga AISI 316-L. Os implantes foram testados *in vivo*, o material foi posicionado na aorta, e como cobaia foram observados vinte e nove mini-porcos que receberam dois *stents*, um de 316-L e outro de ferro puro.

Os mini-porcos foram observados por Peuster (2006) durante 316 dias, sendo verificado vários pontos através de ensaios. Para a verificação da proliferação neointimal, foram realizados os testes de histomorfometria e de angiografia. O exame histopatológico dos linfonodos cardíacos, pulmonares, esplênicos, hepáticos, renais e para-aórticos não demonstrou sinais de sobrecarga ou toxicidade de órgãos relacionados ao ferro. Nos locais próximos aos implantes, não houve evidência de toxicidade local devido a produtos de corrosão (PEUSTER, 2006).

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 pela modificação da composição química, controlando a microestrutura ou ainda com a introdução de microporosidade.

2.3.7.2.4 Análise das propriedades de diferentes tipos de materiais aplicados a *stents*

A Tabela 2 foi construída através de dados de trabalhos científicos de órteses cardiovasculares biodegradáveis. Foi realizado uma compilação de propriedades de algumas ligas utilizadas para a fabricação de *stents* metálicos. Incluiu-se nessa Tabela: a Tensão de Ruptura (σ_r), Tensão Máxima (σ_{max}), Densidade (ρ), Tensão Trativa (σ_x), Alongamento (δ), Modulo de Elasticidade (E) Taxa de Degradação *in Vitro* ($\phi_{in vitro}$) e Tamanho de grão (D_g).

Estas propriedades são descritas como fatores importante para biomateriais. No entanto, não foi possível coletar todas as propriedades analisadas, nem todas as características, pois nem todas características contempladas na Tabela 2 foram encontradas para todos os materiais analisados nela. Por isso, em alguns pontos a Tabela se torna incompleta (AL-MANGOUR1,2013; HERMAWAN, 2007; MORAVEJ, 2011).

Tabela 2 - Propriedades mecânicas, taxa de degradação *in vitro* e tamanho médio de grãos de diferentes materiais à base de ferro investigados para endopróteses biodegradáveis.

Material	σ_r [MPa]	σ_{max} [MPa]	ρ [g/cm ³]	σ_x [MPa]	E [GPa]	δ [%]	ϕ <i>in vitro</i> [mm/ano]	Dg (μ m)
316-L SS: recozido (ASTM F138)	190	670	7,95	366–490	193	40-43	-	12–30
Lg -Mg AM60B-F: Fundido	-	-	-	220	45	6-8.	8,97	25
Armco® Fe: Recozido	150	-	-	200	-	40	0,19	40
Co-Cr alloy (L605)	-	1147	9,1	629	243	46	-	-
CP-Ti	-	300	4,5	200	107	30	-	-
Fero puro - ARMCO®- Lingote de Ferro	41-50	138-540	7,87	-	200-210	20-50	0,14	-
Liga Fe-35Mn : Recozido	230	-	-	430	-	30	0,44-1,79	<100
Liga Fe-10Mn-1Pd : Tratado termicamente	850–950	-	-	1450–1550	-	2–8	-	-
Fe eletroformado: recozido em 550 °C	270	-	-	290	-	18	0,46–1,22	2–8
Fe ligado por diferentes elementos (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C e S): Fundido	100–220	-	-	190–360	-	12–23	0,10–0,7	100–400
Liga Fe-30Mn-6Si: Solução tratada	180	-	-	450	-	16	0,30	<100
Mg puro : Fundido	20	195	-	86	-	13	407	-
Pt-10Ir	-	340	21,55	200	150	25	-	-
Fe Nanocristalino: ECAP, 8 passes	-	-	-	250–450	-	-	0,09–0,2	0,08–0,20
Nitinol	-	1400	6,45	-	90	14	-	-
Tantalo (Ta)	-	207	16,6	138	185	25	-	-
Liga Lg -Mg WE43 : extrudada	195	Ligas de magnésio (Lg-Mg) tipicamente 65-258	1,84	280	44,2	2	1,35	10-12
Lg -Mg WZ21: extrudada	140		-	250	-	20	-	7
Lg -Mg ZW21: extrudada	200		-	270	-	17	-	4

Fontes: adaptado de (AL-MANGOURI, 2013; BOWEN, 2013; HERMAWAN, 2007; MORAVEJ, 2011, LÉVESQUE, 2008)

2.4 Moldagem de pós por injeção (MPI)

O processo de produção por MPI se inicia com a determinação da mistura injetável, devendo esta propiciar a obtenção da peça com as características desejadas. Ou seja, propriedades geométricas, físicas, mecânicas e bioquímicas (GERMAN, 1994; THÜMMLER, 1993).

As misturas injetáveis se dividem em duas partes. A primeira é o pó metálico de origem inorgânica, sendo esta diretamente responsável por garantir as propriedades finais da peça ao final do processamento. A segunda parte é composta de materiais poliméricos, ou seja, de origem orgânicos. Essa fração da mistura injetável deve ao final ser removida sem influenciar

em nenhuma das características projetadas para peça finais (GERMAN, 1994; THÜMMLER, 1993).

A fabricação de peças por MPI é composta por uma série de processos. O primeiro processo consiste na obtenção da carga injetável, sendo necessário a mistura dos pós metálicos com os polímeros, produzindo dessa forma uma mistura injetável. Em seguida, ocorre a peletização, que nada mais é do que redução da mistura injetável a um formato prismática de dimensões próximas a de uma esfera de 5 mm (GERMAN, 1994; THÜMMLER, 1993).

O segundo processo de que consiste a MPI é a injeção. Neste processo, o material é aquecido até dar fluidez à mistura injetável, permitindo dessa forma que o material seja encaminhado para dentro do molde, que é o responsável por dar forma à peça. (GERMAN, 1994; THÜMMLER, 1993).

A terceira etapa da MPI consiste na remoção da parte orgânica da peça, preparando-a dessa forma para passar pelo quarto e último processo que recebe o nome de sinterização (GERMAN, 1994; THÜMMLER, 1993).

A sinterização é o processo que visa as propriedades finais ao metal. Não havendo mais a modificação geométrica, somente existira modificação no volume da peça (GERMAN, 1994; THÜMMLER, 1993).

A Figura 15 ilustra todas as etapas de processamento existentes na fabricação de peças pela moldagem de pós por injeção (QUINARD, 2009).

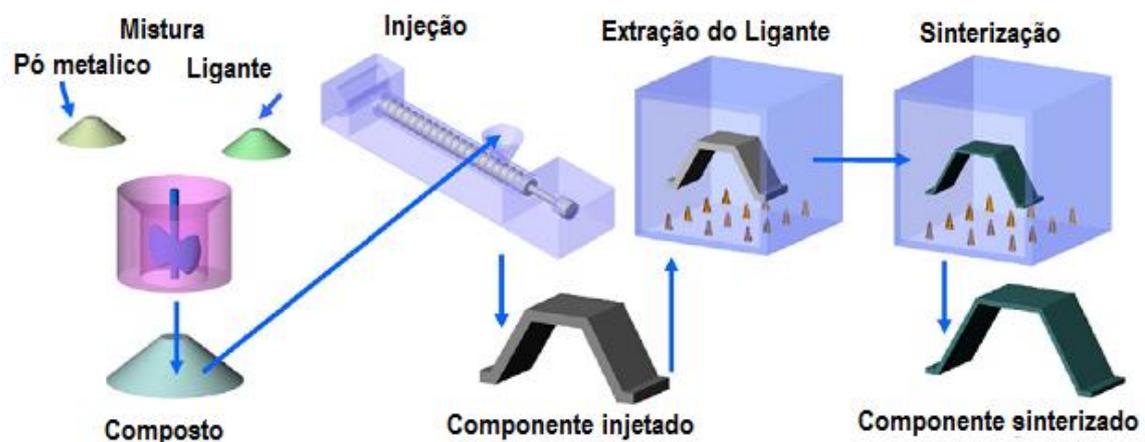


Figura 15 - O roteiro da moldagem de pós por injeção esquemático.

Fonte: Quinard (2009).

Quando se utiliza a MPI para obtenção de peças que têm como característica alta complexibilidade geométrica e um dimensional abaixo de 1mm, o processo recebe o nome de Micromoldagem de Pós por Injeção (μ MPI) (QUINARD, 2009; IMBABY, 2008).

A μ MPI é indicada para a fabricação de peças complexas e de dimensional abaixo de 1mm, tornando-se desta maneira um dos processos mais indicados para se realizar a manufatura desses componentes. Porém, essa tecnologia exige uma série de cuidados provenientes dos inúmeros problemas técnicos e operacionais em cada etapa.

O processo de μ MPI segue a mesma sequência produtiva da MPI. Contudo, existem dificuldades trazidas pelo dimensional das peças, Pode-se citar, por exemplo, a dificuldade de se produzir uma carga injetável que consiga preencher a cavidade do molde devido ao fenômeno de hesitação (QUINARD, 2009; IMBABY, 2008).

A μ MPI vem conquistando mercado nas últimas décadas. O processamento de peças utilizando este tipo de técnica depende de um controle produtivo, sendo necessário o ajustes durante o processamento do material. Estas correções podem ser em relação aos parâmetros, tais como velocidades de injeção, temperaturas de processamento e tempos, mas pode ser em relação às características das misturas injetáveis (DUNSTAN, 2004; IMBABY, 2008).

O controle de processamento em ambos permite que se obtenha as características desejadas para o produto final. As escolhas dos controles produtivos adequados ao longo do processamento permitem que as características dos produtos finais sejam alcançadas. A escolha dos parâmetros controle adequados permite obter microestruturas refinadas e com baixo volume de poros, podendo projetar-se essa porosidade da mesma maneira que a microestrutura (DUNSTAN, 2004; IMBABY, 2008).

2.4.1 Mistura injetável

A mistura injetável, também chamada de massa de injeção ou carga injetável, é a consequência da combinação de duas parcelas, fração orgânica e fração inorgânica.

A fração inorgânica é o pó metálico ou cerâmico que dará origem à peça final após o processamento de todas etapas. A fração orgânica também, conhecida como veículo, se subdivide em: Polímero estruturante, que normalmente é um termoplástico ou elastômero; Polímeros auxiliares de fluxo e redutores de ponte de fusão (ceras); e Ligante/Surfactante, que

possui como função promover uma ponte entre as moléculas polares e apolares (LOH, 2001).

O êxito de se obter misturas injetáveis é necessário se observar o tamanho de partículas, bem como sua forma e distribuição. Estes fatores podem ser considerados críticos, pois somente dessa forma se pode garantir um bom fluxo do processo de injeção, extração e sinterização, que por sua vez resultam nas propriedades finais da peça (LOH, 2001).

A mistura injetável, após produzida, deve ser preparada para ser processada na máquina injetora. Para tanto, é necessário que se tenha uma homogeneidade quanto ao tamanho e morfologia dos pellets, pois somente assim é possível se obter um fluxo de alimentação adequado. Ou seja, a material tem o fluxo do funil para o canhão da máquina injetora (THÜMMLER, 1993; WEI, 2014).

Os parâmetros de injeção utilizados durante o processamento resultaram nas características da peça. No entanto, os principais pontos que sofrem influência são: a sua geometria e dimensões (THÜMMLER, 1993; WEI, 2014).

Os parâmetros de injeção devem ser controlados. Temperaturas, pressões e velocidade de preenchimento devem ser observados, pois podem acarretar na desassociação da fração polimérica e metálica, causando a deformação do componente após as etapas subsequentes à injeção (THÜMMLER, 1993; WEI, 2014).

Este fator torna a análise das misturas injetáveis de suma importância. Por este motivo, a caracterização das propriedades da carga injetável é uma etapa de grande importância para a aquisição de peças injetadas, pois problemas derivados durante o processamento de cargas injetáveis acarretam limitações no desempenho mecânico das peças.

2.4.2 Caracterização da mistura injetável

As misturas injetáveis devem ser um composto balanceado entre a fração orgânica e inorgânica. A proporção entre pó e o veículo é um fator determinante para o êxito das fases posteriores da moldagem, extração e sinterização, devendo se caracterizar a carga injetável por meio de testes prévios, para que assim se possa estimar qual carga terá melhor resposta nas próximas etapas (DUNSTAN, 2004; MENGA, 2010; LI, 2007).

2.4.3 Micro moldagem de pós por injeção (μ MPI)

O termo Micro Moldagem de Pós por Injeção (μ MPI) é empregado em moldagem de pequenas peças, com dimensões da ordem de milímetros e detalhes dimensionais, como paredes e orifícios da ordem de micrometros (NISHIYABU, 2008).

Segundo Quinard (2011), para obtenção de microcomponentes com qualidade através de μ MPI é exigido que seja observado alguns parâmetros de processamento. Nesse sentido, o autor constatou que fluxos inadequados e a utilização de altas temperaturas de processamento podem provocar a dissociação da mistura injetável, acarretando em distorções geométricas e microestruturais.

Quinard (2011) verificou que os componentes com maior complexidade geométrica possuem uma maior probabilidade de apresentar problemas na microestrutura, ocasionando assim um impacto direto nas propriedades mecânicas da peça final.

No processo de μ MPI as cargas injetáveis não podem sofrer o processo de hesitação de entrada da cavidade. Isto é, um atraso no centro fluxo de injeção causada pela pequena espessura da parede do componente (MILKE, 2004).

As misturas injetáveis necessitam ser testadas antes de serem empregadas para seu uso final em micropeças. Os testes prévios de fluxo são realizados em cavidades complexas. Para isso, estas devem conter diferentes espessuras, partindo de uma mais grosseira até uma ultrafina (MILKE, 2004).

Os pesquisadores Huang (2003) e Milke (2004) estudaram técnicas de se verificar a capacidade da mistura injetável preencher cavidades de pequena espessura. Os testes visam verificar a espessura mínima que a mistura injetável alcança. A Figura 16 mostra a geometria de testes propostas pelos autores.

Os testes que visam verificar a espessura mínima alcançada pela frente de fluxo são distintos. Porém, em ambos os casos a base é a mesma: a espessura é reduzida conforme o fluxo avança (HUANG, 2003; MILKE, 2004).

A geometria proposta no teste Huang (2003) consiste em uma espiral com o fluxo iniciando em seu ponto central de 30,70mm e tendo uma redução ao longo do seu caminho até

a espessura final 2,55mm.

O teste proposto por Milke (2004) é uma geometria em formato escalonado, iniciando com espessura de 9mm e diminuindo até chegar a 1mm, sendo seu comprimento de 73,5mm e sua largura de 10mm.

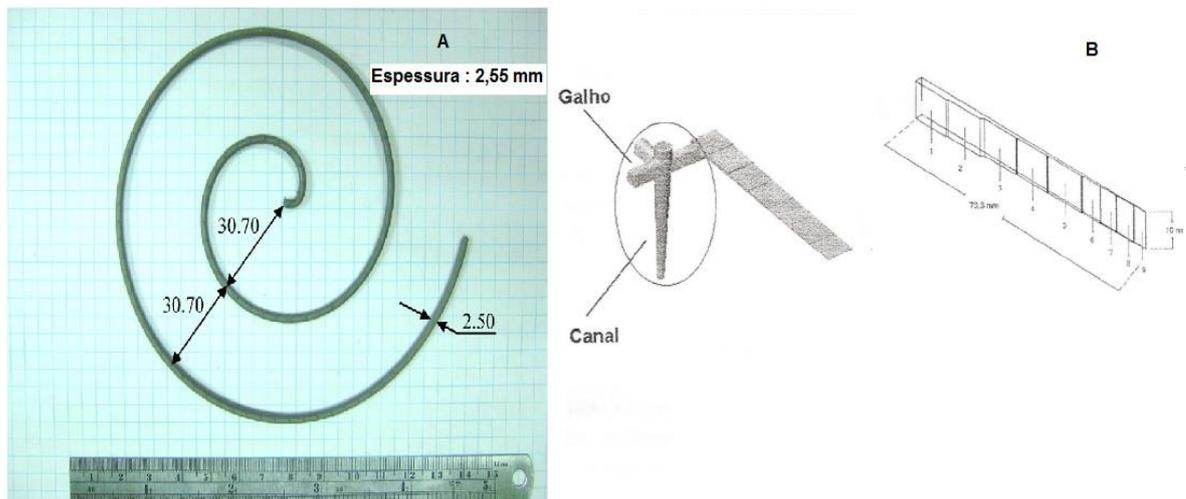


Figura 16 - Testes de fluxo: A - Teste de Fluxo de Huang em cavidades longas e complexas; B - Teste de Milke hesitação em paredes finas.

Fonte: Huang (2003) e Milke (2004).

A μ MPI é uma técnica que possibilita o mínimo desperdício de matéria, tornando-a vantajosa em relação às demais técnicas de obtenção de microcomponentes metálicos. Os componentes defeituosos do processo de injetados podem ser moídos e reprocessados, sem prejuízo as características do moldado (MILKE, 2004).

Segundo Nishiyabu (2008), a μ MPI permite a miniaturização das dimensões. No entanto, essa técnica possui como ponto negativo múltiplas dificuldades. Entre estas, destaca-se o preenchimento completo da cavidade da peça. Outro ponto que merece atenção é em relação à ocorrência de falhas durante a desmoldagem dos componentes verdes que são excessivamente frágeis e deformáveis. Ou seja, estão propensos a sofrerem quebras ou deformações durante as etapas de extração do molde, e esses defeitos são acentuados durante o processo de extração e sinterização.

2.4.4 Extração do ligante

A extração da fração do ligante é uma etapa crítica do processo de MPI. A Figura 17 demonstra o processo de transformação da peça no seu estado verde, ou seja, ainda contendo veículo para seu estado marrom, que é a peça sem mais nenhum polímero (DUNCAVAGE,

1992; SUMITA, 2004).

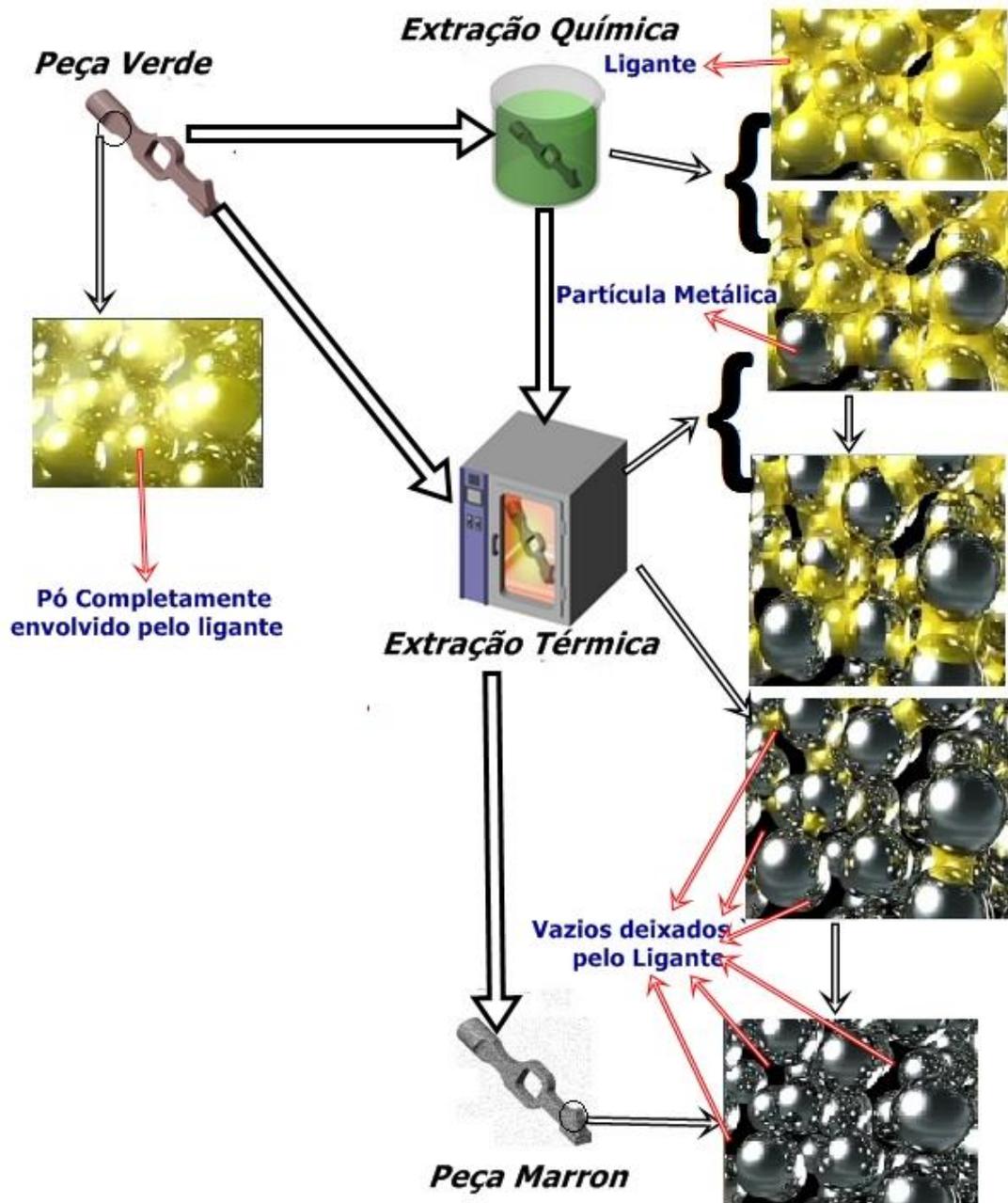


Figura 17 - Remoção do ligante: Etapas de extração química e térmica.
Fonte: Tavares (2014)

A extração da ligante é a etapa do processo em que o componente injetável fica mais frágil, pois neste ponto do processo a peça contém muitos vazios, tornando-a suscetível a deformações. Para contornar esse problema é necessário que a peça passe pelo processo sinterização para atingir as propriedades definitivas do material (DUNCAVAGE, 1992; SUMITA, 2004).

Somente com a retirada da fração orgânica do componente injetado será possível que a peça alcance as propriedades finais de almeçadas no projeto. A remoção ocorre por meio da quebra da cadeia dos hidrocarbonetos, ou seja, o processo de despolimerização (DUNCAVAGE, 1992; SUMITA, 2004).

É necessário que a fração orgânica seja removida lentamente, pois assim existirá tempo das partículas inorgânicas se acomodarem. Dessa maneira, não ocorreram vazios ou deformações nas peças (TAVARES, 2014).

Os sistemas de ligantes multifásicos permitem um maior controle na velocidade de remoção dos polímeros, pois enquanto um dos componentes é retirado os demais ainda mantêm a estrutura da peça estável, tornando o processo de remoção lento e contínuo (TAVARES, 2014).

Sistemas multifásicos de ligantes possibilitam manter a integridade da estrutura da peça, evitando dessa forma um colapso das partículas, que por sua vez resultaria em deformações ou vazios. Portanto, a presença de múltiplas temperaturas de despolimerização em um sistema garante um melhor processamento das peças (TAVARES, 2014).

A formação de uma porosidade interligada é um ponto que favorece o processo de extração, pois os "vapores" produzidos pela despolimerização encontram caminho para saírem do componente através dos canais existentes. O processo de quebra das cadeias polímeros pode ser facilitado mediante a imersão da peça em um banho químico. A este processo dá-se o nome de extração química (TAVARES, 2014).

A extração química promove um ataque aos polímeros presentes na parte superficial da peça, iniciando uma fragilização das cadeias poliméricas no interior do componente. Os poros formados pela deterioração dos polímeros permitem a retirada dos vapores produzidos sem a formação bolhas ou vazios, permitindo, dessa forma, uma maior taxa de aquecimento na extração térmica sem que ocorra a deformação do componente (TAVARES, 2014). Na Figura 18, observa-se a evolução da microestrutura ao longo do processo de remoção do ligante.

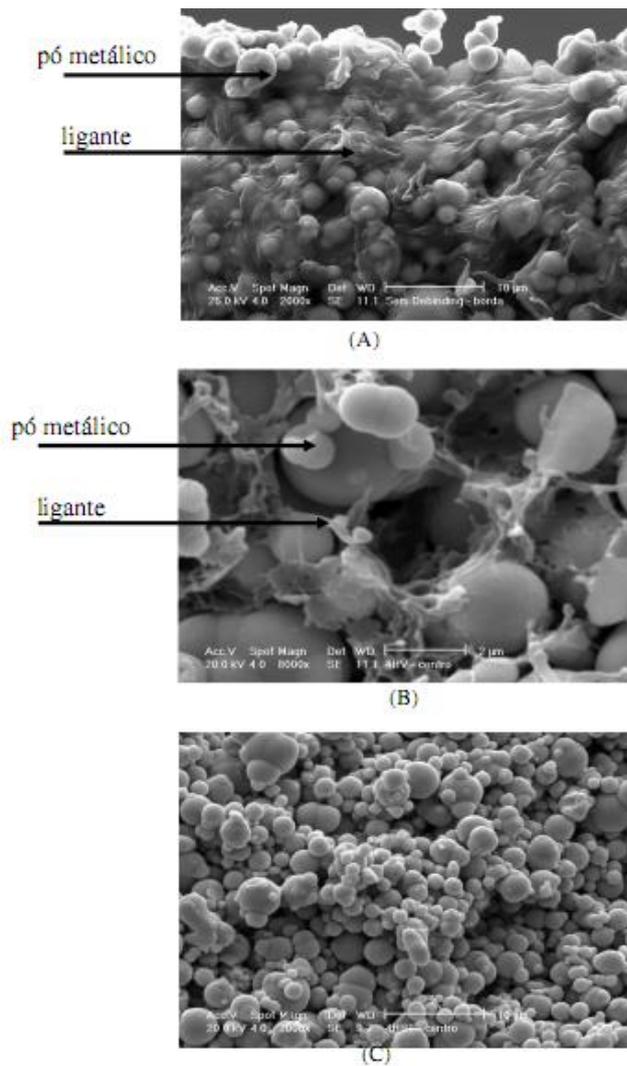


Figura 18 - Evolução da microestrutura desde (A) a peça injetada; (B) após a etapa química de remoção do ligante; (C) após a remoção térmica do ligante.

Fonte: Resende (2001)

Harima (2002) verificou a influência de diferentes polímeros estruturantes nas formulações de ligantes e suas respostas na extração em moldados de alumina e constatou a eficácia do ácido esteárico quando empregado como surfactante. O sistema utilizado foi à base de PP, de EVA e de PE, tendo verificado melhores propriedades reológicas com Polipropileno.

O trabalho de Escobar (2015) buscou o desenvolvimento de um novo aglutinante ecológico voltado à moldagem de pós por injeção (MPI). O material foi produzido através de borracha natural, como parte da fração orgânica, sendo este o polímero estruturante. O látex tem propriedades benéficas, pois sua elasticidade pode ajudar a desmoldar peças complexas e finas.

A densidade de um componente do qual já tenha sido removido o ligante é frequentemente chamada de “densidade marrom” para restringir a expressão “à verde” para as peças apenas injetadas, ou seja, contendo todo o ligante. Alguns trabalhos, no entanto, se referem aos corpos com ligante já extraído como sendo também “à verde” (MANNSSCHATZ, 2010).

2.4.5 Sinterização

A sinterização é a última etapa do processo MPI. Nessa fase, a peça obtém propriedades e características definitivas, sendo este o tratamento térmico que confere a resistência mecânica aos componentes produzidos por metalurgia do pó, proporcionando desta forma as dimensões finais (GERMAN & BOSE, 1997).

A etapa de sinterização demanda que a peça seja envolvida por uma atmosfera, podendo ser esta ativa ou inerte, e ainda gasosa ou vácuo. A atmosfera de sinterização deve ser escolhida conforme o material e a finalidade final do componente, devendo ser observado a interação do gás com o metal (GERMAN & BOSE, 1997).

A sinterização pode ser definida como o momento onde ocorre um transporte de materiais termicamente ativado, em uma massa porosa cuja força motriz é a diminuição da superfície específica com o crescimento do contato entre as partículas, retração do volume dos poros e arredondamento dos mesmos (GERMAN & BOSE, 1997).

No decorrer do processo de sinterização, dá-se início ao fenômeno de empescoamento, ou seja, uma difusão entre as partículas, o que resulta em uma interação entre os grãos. Posteriormente, ocorre o crescimento dessa conexão por meio de aproximação e fechamento dos poros, e consequente densificação da peça (GERMAN & BOSE, 1997).

Conforme ocorre o processo de sinterização, os poros ganham um formato esférico e se posicionam preferencialmente nos contornos de grãos. O processo de aproximação e conexão entre as partículas de pó metálico pode ser visualizado na Figura 19.

A sinterização de peças produzidas por MPI é acompanhada por uma forte densificação. As ligações entre as partículas crescem pela movimentação dos átomos na matéria sólida. Em alguns casos, pode haver também presença de fase líquida (WALLY, 1995).

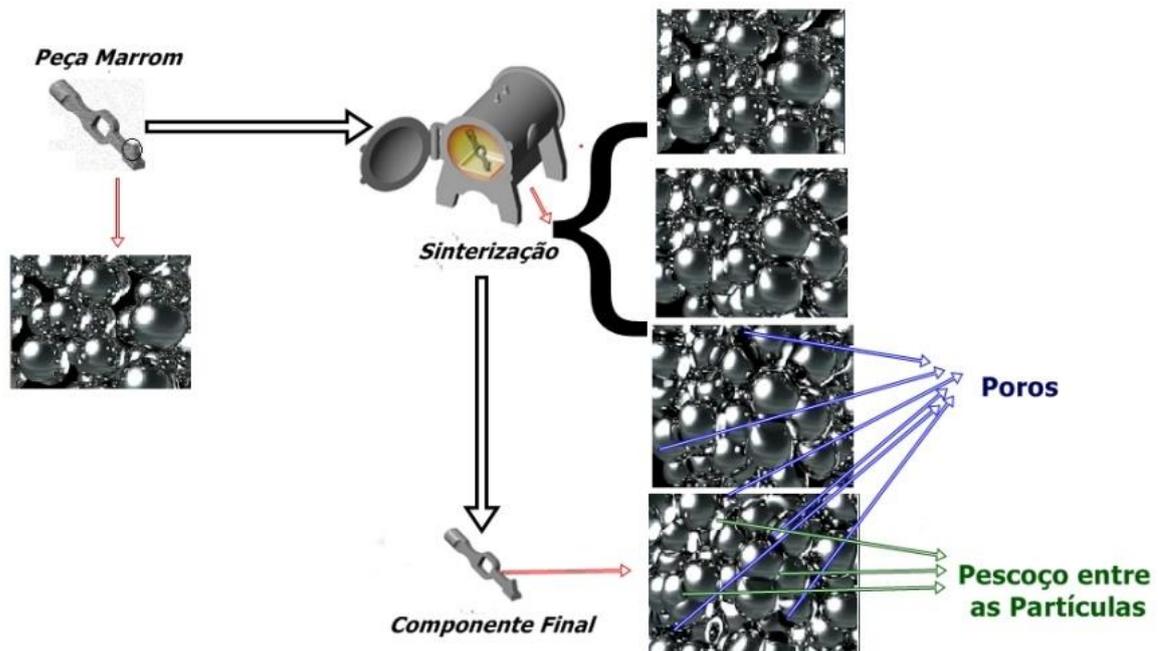


Figura 19 - Sinterização fases e fenômenos de fechamentos de poros e esferoidização dos remanescentes.

Fonte: TAVARES (2014)

O aumento da temperatura intensifica a movimentação atômica. São utilizadas temperaturas "próximas" as de fusão do material a fim de se induzir uma sinterização de forma rápida no processo de MPI (TAKEKAWA, 1997). Tipicamente, é empregada como parte final de sinterização $2/3$ a $3/4$ da temperatura de fusão do material. Os aços de alta liga são frequentemente sinterizados próximos a $1250\text{ }^{\circ}\text{C}$; alumina, próxima de $1600\text{ }^{\circ}\text{C}$; e cobre, em torno de $1045\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A sinterização confere à peça características como a dureza, resistência mecânica, entre outras propriedades, incluindo ductilidade, condutividade elétrica, permeabilidade magnética, resistência ao desgaste e resistência à corrosão.

O tempo em que o material fica submetido a altas temperaturas durante a sinterização pode afetar as propriedades. Desta forma, deve-se ter cuidado na elaboração dos tempos e patamares da curva de sinterização, pois através desses cuidados é possível se garantir as especificações da peça. Em MPI, é comum a eficiência da sinterização ser avaliada em função da densidade do componente, a qual aumentará na medida que os poros são eliminados.

A retração é inerente ao processo MPI. Contudo, é necessário que seja homogênea e repetitiva, caso contrário não é possível atender às tolerâncias finais desejadas na produção.

Com uma densidade de empacotamento alta e uniforme do pó na massa de injeção, reduz-se a retração e minimiza-se uma fonte de distorção.

Além disto, a sinterização é intensificada por uma densidade alta de empacotamento inicial, pois há mais contatos entre partículas envolvidas no processo de ligação do que pelo menor volume de poros (GERMAN, 1996). Devido ao efeito da retração em MPI, outra forma comum de avaliar a sinterização é pela mudança dimensional linear (ϑ), através da relação entre variação de linear (ΔL) e o comprimento inicial (L_0).

$$\vartheta = \frac{\Delta L}{L_0} \quad \text{Equação 9}$$

Assumindo que a retração na sinterização seja isotrópica, onde o componente densifica desde a densidade fracional marrom ρ_m (após a extração) até a densidade do sinterizado (ρ_s), pode se estabelecer por meio da Equação 10, conforme varia a dimensão linear maior será a ρ_s (SANTOS, 2005).

$$\rho_s = \frac{\rho_m}{\left(1 - \frac{\Delta L}{L_0}\right)^3} \quad \text{Equação 10}$$

Em peças produzidas por MP, é possível se medir o tamanho de poros, bem como mensurar sua existência e verificar a frequência com que estes ocorrem. Chawl (2005) propõem uma forma qualitativa, que busca verificar por meio de um fator de forma F, o quão esféricos são os poros presentes. Equação 11.

$$F_F = \frac{4 \cdot \pi \cdot A}{P^2} \quad \text{Equação 11}$$

Onde:

A= Área medida do poro em m²

P= Perímetro do mesmo em metros.

F_F= Fator de forma igual a um, denota um poro perfeitamente esférico, enquanto fatores próximos a zero indicam poros angulares.

Hosseini (2013) mostrou que os poros têm influência direta sobre as propriedades mecânicas do material. A porosidade agirá de formas diferentes dependendo da sua quantidade

e forma, podendo ser angulares e/ou irregulares. Estes vazios são como concentradores de tensão, sendo estes os locais preferenciais para nucleação de trincas, resultando dessa forma na diminuição da tensão e na resistência à fadiga, bem como no escoamento do material.

2.4.6 Estado da arte em termos de moldagem de pós por injeção (MPI) aplicados a biomateriais degradáveis

O processo produtivo de MP e MPI aplicado a biomateriais ainda é um nicho de mercado recente, porém promissor, pois abre a possibilidade de sua utilização em novas tecnologias relacionadas à implantes cirúrgicos (BRAM, 2013).

O MPI é um meio de fabricação promissor, tendo em vista que o material não sofre grandes quantidades de atritos/deformações durante o processamento. Apesar de existir atrito da mistura injetável durante a conformação e principalmente na entrada do molde, esse atrito não fica de maneira permanente na peça, tendo em vista as temperaturas utilizadas na sinterização (BRAM, 2013).

A sinterização evita, dessa forma, o surgimento de elevados níveis de tensões internas no material, sendo possível se obter peças de parede fina, tornando-o um efetivo método para o desenvolvimento de implantes biocorrosíveis (BRAM, 2013).

Os poros são “defeitos” intrínsecos do processo de MPI. Porém, sua presença pode favorecer a inserção de um revestimento ou até mesmo ajudar na fixação do implante quando for aplicado ao uso de crescimento ósseo (BRAM, 2013).

Gulsoy (2015) utilizou a MPI para produzir peças da liga AISI 316-L verificando a biocompatibilidade. Neste estudo, buscou se observar a influência das etapas sinterização em implantes.

Diferentes parâmetros de sinterização resultam na variação das respostas das células fibroblastos. A temperatura de sinterização influencia diretamente na superfície da peça, que por sua vez produzem efeitos diretos na resposta celular, quanto menor o índice de rugosidade menor será o índice de toxicidade do implante (GULSOY,2015).

Os trabalhos de Anwar (1995) e Hartwig (1998) observaram que as etapas de extração para materiais produzidos por MPI podem alterar a composição da liga. Se não ocorrer o

correto controle durante a etapa de extração dos polímeros, o material pode ser “contaminado”, ou seja, a liga pode absorver o carbono residual da extração dos polímeros durante a etapa de sinterização.

É reportado por Bauer (2013) e Alexander (1996) que alterações na composição de ligas por carbono e o oxigênio residual do processo de extração, para componentes produzidos por MPI, apresentam um aumento da toxicidade do material.

A permanência das amostras por longos ciclos de sinterização ou a utilização de temperaturas elevadas resultavam em uma diminuição da elasticidade do material, que é um fator fundamental para muitos implantes (WOLFF, 2014).

É cada vez mais explorado o uso da metalurgia do pó em implantes. Um dos fatores se deve a presença de poros, pois esse “defeito” é visto como uma vantagem quando se trata de sua aplicação a suportes ósseos degradáveis (DUTTA, 2017).

Dutta (2017) produziu *scaffolds* de magnésio poroso, e para tal o meio de fabricação escolhido foi a metalurgia do pó. Para se obter um maior nível de porosidade, foram utilizadas partículas esféricas de naftaleno como porógeno. A temperatura empregada para extração do porógeno foi de 120 °C, sendo necessário um período de 24h, seguido de uma sinterização a 550°C durante 2h em atmosfera de argônio.

Para análise das amostras, Dutta (2017) realizou o ensaio de tomografia computadorizada. Os resultados indicaram a existência de porosidade interconectada, com diâmetros de aproximadamente 60 µm.

Os testes de compressão promovidos por Dutta (2017) ocorreram em uma faixa de valores de $24 \pm 4,54$ MPa a $184 \pm 9,9$ MPa. Os resultados indicaram que o aumento da porosidade diminui as propriedades mecânicas, conforme pode ser visto na Figura 20.

Os testes *in vitro* de degradação do Mg poroso, submetido à solução salina tamponada com fosfato, mostraram que o mecanismo de corrosão é governado pela porosidade, o que sugere que por meio do controle de porosidade se pode aumentar ou reduzir a velocidade de degradação (DUTTA, 2017).

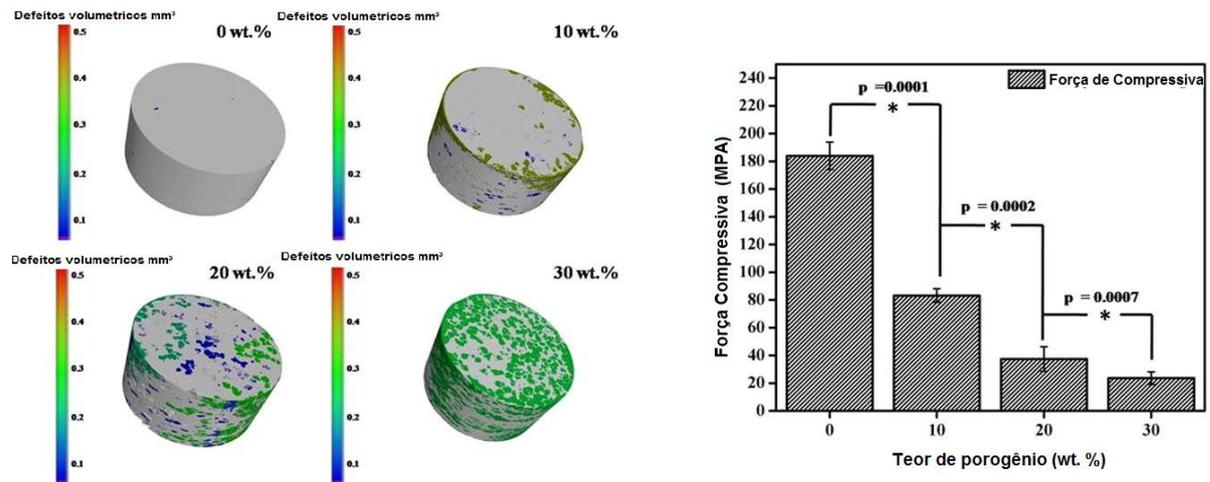


Figura 20 - Efeito da compressão sobre a porosidade e resistência do magnésio.

Fonte: Dutta, (2017).

Wolff (2018) estudou o processamento da liga de Mg EZK400 processada por MPI, comparando-a com amostras obtidas pelo processo de fusão, buscando a viabilidade de seu uso para aplicação a implantes biomédicos. Os testes comparativos entre os dois processos de fabricação vão ao encontro dos resultados de Dutta (2017), mostrando que a porosidade acelera a degradação. Ademais, Wolff (2018) concluiu que impurezas podem influenciar no processo de degradação.

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

Gonçalves (2012) trabalhou com o Fe sinterizado, verificando as propriedades mecânicas desse material. O valor de limite de escoamento (R_e) variou entre 100 e 109 MPa. Já os valores para os limites de resistência mecânica (σ_{max}) foram de 231 e 253 MPa. Por outro lado, seu alongamento (δ) permaneceu entre 50 e 55 %.

A temperatura de sinterização tem grande influência nas propriedades mecânicas do ferro. Gonçalves (2012) estudou os patamares de sinterização oscilando entre 915 e 1300°C (S4 e S6). Maiores densificações promovidas por temperaturas mais elevadas resultaram em maiores limites de escoamento e resistência mecânica, sendo inversamente proporcional à resposta do alongamento. A relação entre a temperatura de sinterização e as propriedades

mecânicas pode ser observada na Figura 21 (b), a qual demonstra que quanto maior a temperatura de sinterização, maior será sua R_e e σ_{max} e menor será seu δ .

As amostras de ferro apresentaram densificação de 98% quando sinterizadas a 1300 °C, fato que pode ser observado na Figura 21(a), na qual microestrutura não revela grande volume de porosidade. A densificação do material resultou em um limite de escoamento de 109 MPa, com o limite de resistência mecânica 253MPa e o alongamento variando entre aproximadamente 45 e 55%.

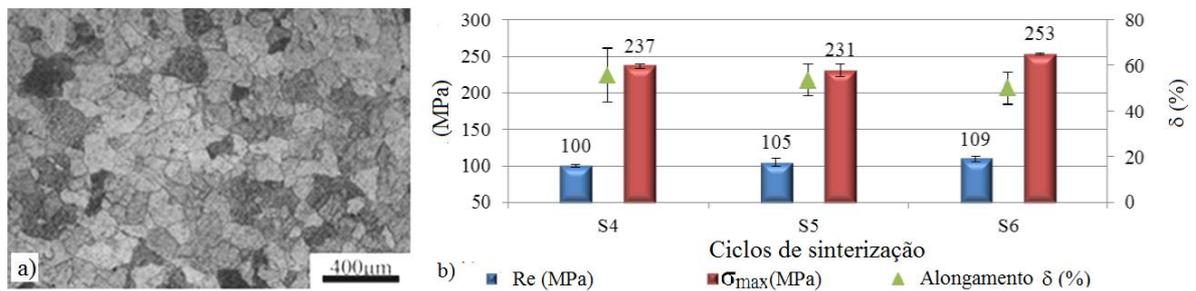


Figura 21 - Microestrutura (a) e propriedades mecânicas (b) do ferro puro moldado por injeção.
Fonte: Gonçalves, (2012)

Yang (2018) estudou a adição de nanotubos de óxido de titânio em uma matriz nanoestruturada de Fe. O resultado foi a formação de nanoporos, e o processo para obtenção dessas amostras foi a metalurgia do pó, se obtendo como resultado um bom desempenho em relação à resistência à corrosão. Os testes *in vitro* realizados não indicaram citotoxicidade causada pelos extratos dos nanoarranjos em Ferro Puro.

A adição de pequenos percentuais (2%) de elementos de liga (paládio, prata ou carbono) em uma matriz ferrítica produzida por meio da metalurgia do pó foi analisada verificando suas influências nas microestruturas e suas propriedades mecânicas e de corrosão em ambiente corporal simulado (Capek, 2016).

A adição de paládio, prata ou carbono em uma matriz ferrítica provocou um leve (15% a 18%) aumento da porosidade, diminuição do módulo de elasticidade compressivo (de 5,6 para 1,1–1,8 GPa), resistência à compressão (de 145 a 113–127 MPa) e a microdureza Vickers (de 63 a 23-37) (Capek, 2016).

Čapek (2016) concluiu que as ligas com paládio e carbono apresentaram uma taxa de corrosão maior, o que resulta em um processo mais rápido, enquanto a prata apresentou uma

taxa de corrosão menor para testes com fluido corporal simulado. Portanto, carbono, e especialmente o paládio, parecem ser elementos de liga adequados para materiais bioabsorvíveis quando aliados à uma matriz ferrítica.

2.4.6.1 Efeito da porosidade

A porosidade é um fenômeno intrínseco do processo de metalurgia do pó, pois a presença desses “defeitos” afeta diretamente o mecanismo de deterioração, bem como as propriedades mecânicas (HADRBOLETZ, 1997; WOLFF, 2014).

Hadrboletz (1997) estudou os efeitos de forças aplicados em materiais porosos, descrevendo esses “defeitos” como pontos concentradores de tensão, estando diretamente ligados às reações do material durante o processo de deformações localizadas. Volume, tamanho e densidades de poros diminuem tanto a resistência mecânica quanto a ductilidade das peças (Hadrboletz, 1997).

Os poros são elementos de amortecimento, pois ocorrerá uma redução da seção devido ao efeito do fechamento da porosidade, o que resulta na modificação efetiva da resistente do material, que somente será possível se determinar quando o material obter 100% de densificação (HADRBOLETZ, 1997).

Wolff (2014) verificou a influência dos poros presentes nas amostras de magnésio voltados para a aplicação de biomateriais. O autor constatou que a quantidade de poros presentes nas amostras está diretamente ligada à corrosão dos materiais. Portanto, uma quantidade elevada de poros se torna um efeito benéfico para implantes bioabsorvíveis. Deve-se, assim, controlar a quantidade de poros a fim de controlar a revascularização de artérias obstruídas, devendo ser observado na biocompatibilidade.

É possível se observar o efeito da porosidade em relação ao módulo de elasticidade na Figura 22. Quanto maior a porosidade, menor será o módulo de elasticidade do material, sendo este um fator importante para implantes cardiovasculares (WOLFF, 2014).

Os poros são influenciadores das propriedades mecânicas, estando diretamente ligados à degradação do material e à sua capacidade de deformação. Existem algumas características dos poros que influenciam diretamente nas propriedades do material: a geometria, o tamanho,

a extensão, a densidade. Estes “defeitos”, bem como sua interconectividade, são pontos que devem ser observados durante a conformação do material (DUTTA, 2017, WOLFF, 2014).

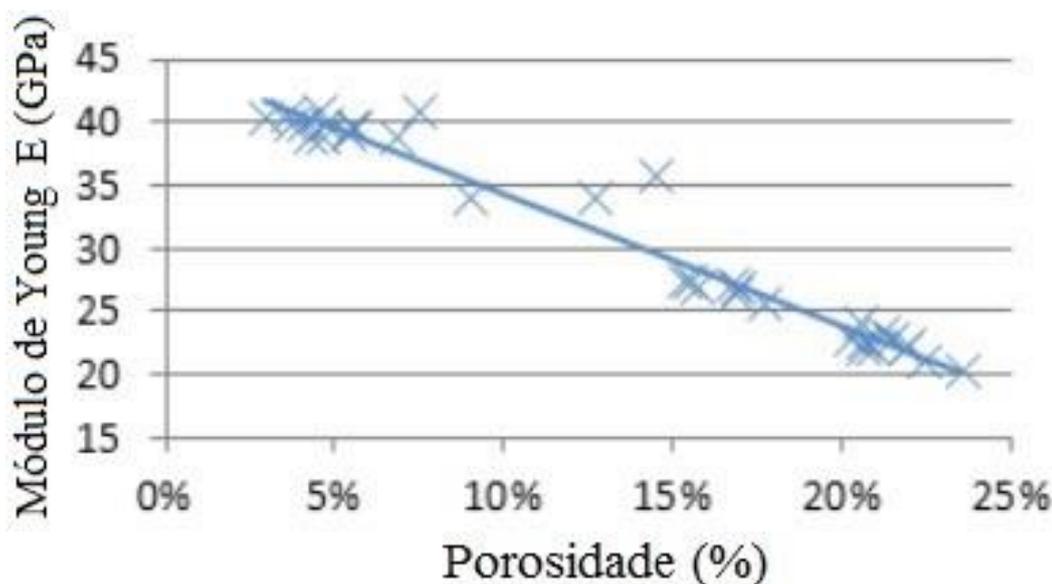


Figura 22 - Efeito da porosidade no módulo de elasticidade da liga Mg-0,9 Ca obtida via MPI

Fonte: WOLFF, (2014).

Através de ajustes de parâmetros, é possível se obter o controle de porosidade de materiais produzidos por processo de metalurgia do pó. A distribuição de poros, bem como o seu volume presente nas peças, podem ser projetados. Porém, não é incomum que a distribuição da porosidade seja heterogênea mesmo com técnicas de controle mais rígidas. A existência de poros isolados resulta em uma degradação e homogênea (DUTTA, 2017, WOLFF, 2014).

É referido que o início do processo de corrosão ocorre preferencialmente em descontinuidades do material, como o contorno de grão e poros. Os poros originam um processo de corrosão pontual, de maneira a promover a deformação localizadas (BRAGA, 2007, DUTTA, 2017, WOLFF, 2014).

2.5 Processos de fabricação de stents

O nicho de mercado ligado a produtos da área da saúde é crescente. O processamento de biomateriais ligados à fabricação de micropeças é um nicho que vem despertando o interesse de muitos empresários (CAMENZIND, 2007).

A produção de microcomponentes voltados a implantes demanda o atendimento de muitas normativas internacionais para atender os requisitos do mercado. As propriedades

devem atender às normas técnicas vigentes, aplicáveis ao seu uso, em termos de características mecânicas, físicas, químicas e biológicas (CAMENZIND, 2007).

O crescimento do mercado de implantes biomédicos e consequente aumento de competitividade faz com que os empresários visem a redução nos custos produtivos. Desta forma, vem sendo buscadas novas rotas produtivas, propiciando a obtenção de ganhos competitivos (CAMENZIND, 2007).

O processo atualmente empregado para a fabricação de órteses envolve a fusão, extrusão e corte a laser das ligas metálicas, o que acarreta um elevado custo de produção (SHABAT, 2011).

Atualmente, os *stents* metálicos fabricados de materiais bioinertes permanentes, descrita na Figura 23, está em rota de fabricação, mais tradicionalmente utilizado por fabricantes de próteses cardiovasculares.

Os *stents* comercialmente fabricados utilizam como matérias primas metais óbitos por meio do processo de fundição, representado pelo fluxograma descrito na Figura 23.

A maioria das pesquisas que busca viabilizar o uso de materiais bioabsorvíveis utiliza a mesma sequência produtiva: a etapa de revestimento que busca a colocação de recobrir o metal polímero dopados com fármacos que melhoram a resposta após o processo cirúrgico (O' Brien, 2011).

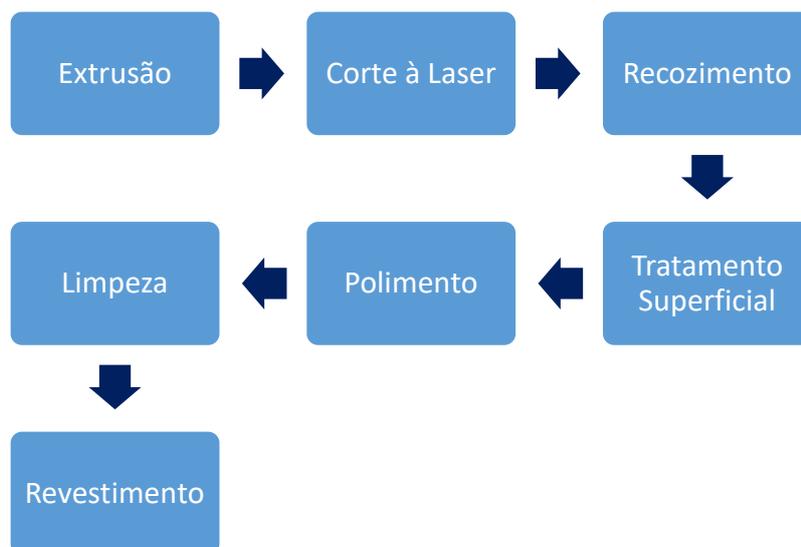


Figura 23 - Sequência da fabricação de um stent metálico.
Fonte: O' Brien, (2011).

O' Brien (2011) produziu o *stents* de magnésio e com algumas de suas ligas, sendo gerados tubos precursores, utilizando a rota apresentada na Figura 23. As características dos processos empregados para obtenção das amostras foram as seguintes:

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

Em seu estudo, Hermawan (2013) produziu *stents* tubulares de parede fina. Suas geratrizes foram barras retangulares, na qual se utilizou para remoção do material a técnica de eletroerosão por fio. Logo após, foi realizado corte a laser e tratamento de recozimento, tornando-se um processo multipasses de fabricação.

O processo de corte a laser pode trazer como consequência uma superfície irregular, promovendo uma rugosidade excessiva na superfície da peça, podendo durante o processo acarretar em microtrincas, falhas que causam uma drástica redução da ductilidade das peças (HERMAWAN, 2013).

Hermawan (2008) produziu por meio da metalurgia dos pós uma liga Fe-Mn comparando o ferro puro fabricado por fusão, observando desta maneira a microestrutura do material. O levantamento do tamanho de grão foi realizado por meio dos testes de ressonância magnética por imagem (IRM), ambos os materiais analisados após a conformação mecânica.

As ligas de Fe-Mn produzido por MP apresentam uma taxa de degradação superior ao Fe puro produzido por fusão. No entanto, a presença de Mn resultou em uma elevada citotoxicidade (HERMAWAN, 2008).

O encruamento afeta diretamente no tamanho de grão, que afeta por sua vez o mecanismo de corrosão, a resistência mecânica e diminuição drástica de tenacidade dos materiais aplicados a implantes. O processo de extrusão utilizada na fabricação de *stents* resulta na diminuição do tamanho de grão comparado a ligas fundidas. Quanto maior o número de passes em matrizes, mais refinada será a microestrutura (GU, 2009; ZHEN, 2015).

São necessários os tratamentos térmicos de recozimento posterior à etapa de extrusão de tubos aplicados a *stents*, pois é necessário aliviar as tensões desta etapa e das etapas subsequentes de usinagem (GU, 2009; ZHEN, 2015).

2.5.1 Corte a Laser

O corte a laser é frequentemente usado na fabricação de *stents* a partir de um pequeno tubo metálico com paredes finas. As tensões geradas nas etapas de fabricação necessitam passar por uma etapa de recozimento, para alívio das tensões (O' BRIEN 2011; SHABAT, 2011).

Hermawan (2013) produziu tubos percussores por meio da MP. Subsequentemente, o material passou pela extrusão, sendo necessário o processo de corte a laser, que resultou em uma superfície irregular, rebarbas, conforme indicado por seta na Figura 24, sendo necessário processo de polimento a fim de melhora da superfície do implante. O enxágue é a etapa de limpeza do material necessária para retirada de impurezas provenientes das etapas de fabricação dos *stents* (O' BRIEN 2011; SHABAT, 2011).

Segundo Lévesque (2008) e O'Brien (2011), o processo de corte a laser é uma das etapas críticas para fabricação de *stents*, pois resulta em uma diminuição da ductilidade, podendo causar o colapso do material. Assim, o processo resulta em elevado custo energético. O corte a laser é um processo de fabricação de baixa taxa de produtividade, grande desperdício de material e altamente dispendioso, além de acarretar um processo cíclico de duração elevada.

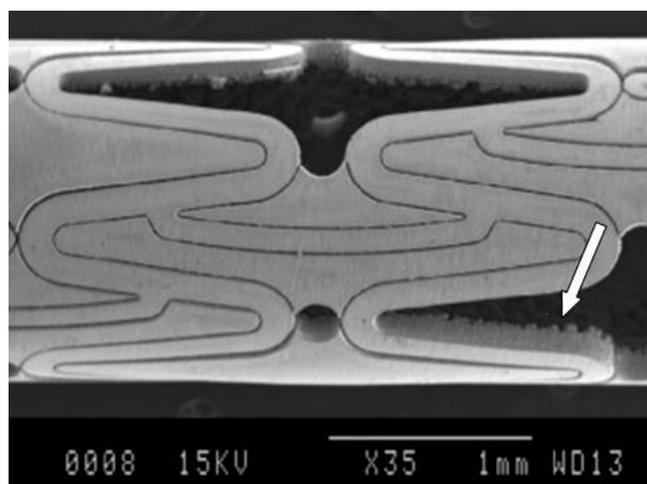


Figura 24 - Tubo da liga Fe-Mn cortado a laser.
Fonte: Hermawan (2013).

2.5.2 Estado da arte de uso da moldagem de pós aplicados a *stents*

Mariot (2016) avaliou a MPI como meio de produção para implantes bioabsorvíveis de ferro puro como biomaterial degradável metálico, visando verificar seu potencial para aplicação de *stents*. No trabalho, o efeito da carga de pó de ferro, porosidade, microestrutura, propriedades

mecânicas, propriedades de superfície e comportamento de degradação *in vitro* foram investigados.

Ao se empregar MPI para *stents*, é necessário se observar a temperatura de sinterização e o volume de pó metálico utilizados na mistura injetável. Se deve observar que o volume de pó crítico da mistura, quando ultrapassado, provoca o surgimento de poros, que por sua vez resulta em um menor limite de resistência mecânica e em um menor módulo de elasticidade (MARIOT,2016).

O alongamento, um ponto fundamental para expansão e o suporte das forças radiais impostas ao material, está diretamente ligado à densidade do material e ao tamanho de grão (MARIOT,2016).

Mariot (2016) verificou que os melhores resultados foram obtidos em misturas produzidas com carregamento de 62% de volume de pó. As amostras processadas nessas condições foram testadas por meio do ensaio de tração e apresentaram como propriedades mecânicas os seguintes valores: Limite de Escoamento (RE) possui uma variação de 59-139MPa; o Módulo de Young variou entre 90–178 GPa ; e o Alongamento δ (%) variou entre 10-50, sendo aceitáveis para emprego em *stents* somente algumas amostras (62 %/1120 °C, 66 %/1080 °C e 66 %/1120 °C).

Conforme discutido anteriormente, a porosidade é um fator determinante no mecanismo de biocompatibilidade do material. Mariot (2016) mostrou que o maior ângulo de contato está correlacionado com a porosidade, com a maior quantidade de poros, maior a energia livre de superfície, bem como maior o grau hidrofílico.

Mariot (2016) reportou que a taxa de degradação do ferro puro produzido por MPI variou entre 0,39 a 0,91 mm/ano, valor superior aos obtidos anteriormente. Peuster (2006), nesse mesmo teste, encontrou como valores 0,24 a 0,25 mm/ano, sendo a variável o processo de fabricação, fusão, para confecção das amostras.

Mariot (2016) e Peuster (2006) utilizaram como SBF a solução de Hank para os três, do que se pode analisar que a variação das amostras foi a presença de poros. A degradação do ferro puro por fusão é considerada muito lenta para ser aplicável a um implante bioabsorvível. As amostras produzidas por MPI mostraram uma evolução na sua taxa de corrosão, o que sinaliza que os poros podem ser a solução para ajustes da taxa de degradação deste material.

Mariot (2016) descreve que a porosidade do ferro produzido por MPI está relacionada a hemocompatibilidade do implante, pois quanto maior a quantidade de poros, maior será a interface de reação. Portanto, um maior grau de porosidade resulta em um aumento no nível de hemólise, que afeta diretamente no nível de toxicidade do implante em relação as células do sanguíneas.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é uma derivação do projeto de pesquisa “*Desenvolvimento de órteses e implantes a partir de pós nanométricos aplicados a fabricação de microcomponentes*” realizado junto à CAPES, sendo necessário verificar se é possível desenvolver estruturas tubulares de parede fina com característica de resistir às exigências mecânicas e bioquímica necessárias para um *stent*, conforme pode ser visto na Figura 25.

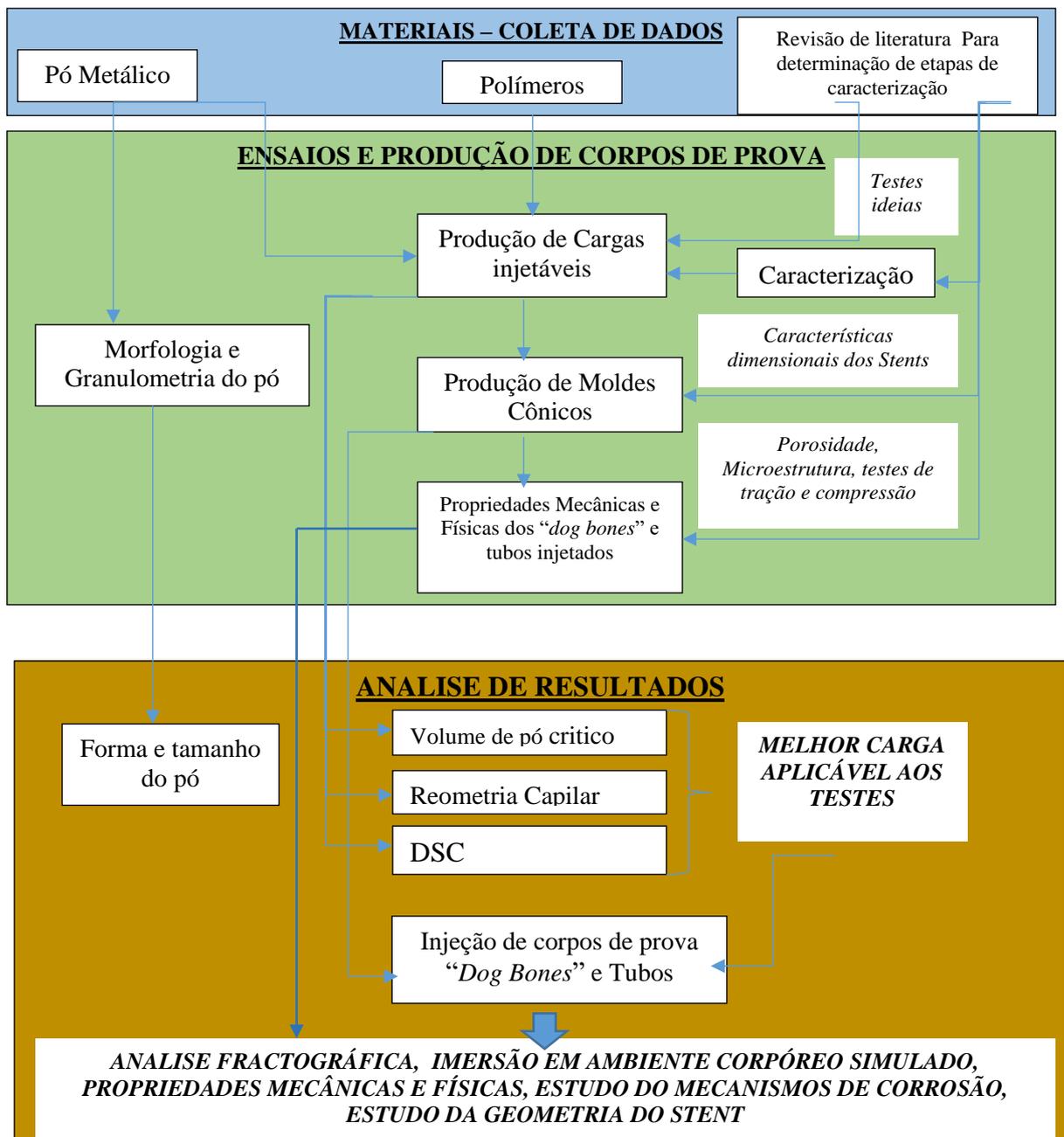


Figura 25 - Diagrama de Bloco da Metodologia de execução do trabalho

A presente pesquisa está centrada na obtenção tubos percussores de ferro puro, verificando sua degradação em SBF. Ao longo do trabalho, será avaliado o tempo de exposição

das amostras, produzidas por MPI, em ambiente corpóreo simulado e como estes fatores influenciam nas propriedades do material.

A presente pesquisa foi realizada em sua grande parte na Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, Porto Alegre - Brasil, utilizando equipamentos do LdTM, LaBioMat, LaProM e o Laboratório do instituto de química. Outra instituição utilizada foi IFSUL, campus de Sapucaia do Sul.

3.1 Caracterização do pó metálico

Foi necessário realizar a caracterização da morfologia do pó de ferro puro. Este material, proveniente da empresa *Yuelong Superfine Metal Co. Ltd*, teve suas partículas foram analisadas em um microscópio eletrônico de varredura (MEV), da marca Tesca® modelo *VEGA 3*, sendo utilizado para o ensaio uma tensão de 20 kV.

Para determinar a distribuição do tamanho das partículas presentes no pó recebido, utilizou-se um granulômetro. Nos testes, foi empregado o equipamento modelo Cilas 1180, por difração de laser em meio aquoso realizado no ultrassom por 60s, a concentração de 108, encontrados no LACER/UFRGS.

A ficha técnica do material informada pela *Yuelong Superfine Metal Co. Ltd*, apresenta: o grau de pureza é de 99,95% máximo, a granulometria D_{90} . Ou seja, 90 % das partículas estão abaixo desse valor, é de 10 μ m.

3.2 Composição de cargas injetáveis

Inicialmente, foram estudadas oito formulações distintas. O desenvolvimento destas se deu através de levantamento bibliográfico. Foram selecionadas as composições de veículos com maior potencial de completar paredes finas (HUANG, 2003; MENGA, 2010; OMAR, 2003; REN, 2008).

As composições dos veículos estão expressas na Tabela 3, utilizando como polímeros estruturais quatro termoplásticos: Polipropileno (PP), Polietileno de baixa densidade linear (PEBDL), Polietileno de alta densidade (PEAD) e Acrilonitrila butadieno estireno (ABS). Como auxiliares de fluxo, foram utilizados: parafina (PW) e Polietileno glicol (PEG). O surfactante utilizado foi ácido esteárico (SA). As composições continham no mínimo um

polímero estruturante, um auxiliar de fluxo e o surfactante, variando os percentuais de cada conforme Tabela 3.

Tabela 3 - Misturas elaboradas

Mistura	PP (Vol%)	PEBDL (vol%)	PEAD (vol%)	ABS (vol%)	SA (vol%)	PW (vol%)	PEG (vol%)
M1	46%				3,5%	50,5%	
M2	46%				3,5%		50,5%
M3	40%			20%	5%		35%
M4	40%			20%	5%	35%	
M5		40%	20%		5%		35%
M6		40%	20%		5%	35%	
M7	85%				5%	13%	
M8	85%				5%		13%

Para se produzir as misturas injetáveis, o pó metálico foi sendo adicionando por etapas de forma percentual, se objetivando avaliar como os diferentes valores de carga inorgânica reagem a fração orgânica, a fim de verificar qual percentual de mistura injetável apresenta maior homogeneidade. No final de processamento, todas as cargas foram equalizadas para ter 62% de volume de pó metálico, valor este encontrado por Mariot (2016) como sendo o que apresentou melhor resposta biológica.

As cargas foram obtidas através de misturas realizadas em um reômetro de torque modelo HAAKE PolyLab System, presente no laboratório de materiais orgânicos do instituto de química da UFRGS, com módulo de misturador interno de capacidade total de 170 cm³.

Em uma segunda etapa, foi utilizado uma mistura contendo como polímero estruturante um elastômero, buscando uma maior elasticidade durante a etapa de desmoldagem, tendo em vista a alta contração e pouca maleabilidade dos polímeros termoplásticos.

Nesse sentido, foi utilizado misturas semelhantes às realizadas por Camila Escobar (2015). O polímero estruturante empregado foi a Borracha Natural Mafer Ind. com a origem Na Malásia, com a adição de ceras e SA, esse material foi fornecido pelo LaBioMat.

A carga testadas, contendo elastoméricas, fornecida para o presente trabalho continha um volume de pó metálico de 60%. A fração orgânica está dividida em 4 elementos. O seu maior percentual encontra-se em massa de cera de carnaúba, contendo um volume de 57,5 %. A massa de borracha natural, por sua vez, foi equilibrada em 37,5 %, ao passo que a massa do

ácido esteárico é de 5% e os outros 5% da massa de mistura estão ligados ao peróxido de dicumila.

3.3 Caracterização das misturas de injeção

Levando-se em conta os trabalhos realizados por Camila Escobar (2015), Paulo Mariot (2016) e Tavares (2014), foram realizados alguns ensaios para se determinar o volume de pó crítico por meio de um reômetro de torque e ensaio de calorimetria exploratória, visando se verificar os pontos de transformação da misturas e os ensaios reológicos, com a intenção de analisar a influência do cisalhamento sobre os materiais. Esses resultados indicam quais cargas terão maior probabilidade de se obter êxito durante o processamento.

Os procedimentos para determinação de percentuais e separação dos materiais foram calculados utilizando as equações propostas por Randall M. German (1997). Esse método permite determinar de modo mais preciso as quantidades e volumes a serem empregados para obter cargas injetáveis homogêneas para a MPI. Esse modelo é atualmente o mais utilizado por diversos autores detalhado no trabalho de André Tavares (2014).

3.3.1 Determinação do volume metálico crítico

O volume de pó metálico na mistura injetável é um ponto crítico, sendo necessária a sua determinação, pois cada sistema de veículos (fração orgânica) suportará somente um teor máximo de pó que conseguirá envolver. Para isso, é utilizado uma análise por meio de um reômetro de torque, e a metodologia utilizada foi a descrita por Kong (2012).

O equipamento utilizado foi um reômetro Haake Rheomix 3000P® com rotores de pá equipado com um módulo Rheocord Haake 252, presente no instituto de química da UFRGS. Este ensaio permitiu verificar as características das cargas injetáveis.

As temperaturas de processamento foram fixas, baseadas nos polímeros estruturantes. Para o PP, utilizou-se 180 °C; no processamento do PEBDL, 160 °C.

O tempo de mistura variou, pois para cada volume de pó e mistura existe a necessidade de obter a estabilidade do valor de torque. Deste modo, não é possível ter um valor fixo de tempo para modificação dos volumes de pó metálico na mistura. A cada adição de pó e

polímeros, a estabilização do torque era esperada, pois dessa forma se tinha a certeza de que a carga injetável estava homogênea.

A Tabela 4 indica os Volumes (Vol) e os percentuais analisados: valores de tempo e torque encontrados para cada mistura estudada. Os valores de tempos são a soma de etapas anteriores, para se alcançar a homogeneidade. O valor do torque apresentado é o valor médio no qual ocorreu a estabilização da mistura.

Ao final do ensaio (vol 50%), foi adicionado pó metálico em todas as misturas. O valor do ajuste equivale a um percentual de 62% de fração inorgânica, pois este é o volume que foi mencionando por Paulo Mariot (2016) como sendo o mais benéfico em termos de biocompatibilidade, permitindo dessa forma que as misturas possam ser aproveitadas para os demais testes.

As misturas base em Latex foram produzidas pela LaBioMat, uma vez que existe um projeto de patente e esta tecnologia ainda não se encontra aberta para produção.

3.3.2 DSC /TGA (calorimetria exploratória diferencial)

O uso das técnicas de calorimetria exploratória diferencial, usualmente chamada de DSC (*Differential scan calorimetry*), é um dos possíveis meios de determinar se a carga injetável possui homogeneidade e as temperaturas de processamento para injeção e extração.

O teste de DSC foi realizado utilizando um aparelho Thermal Analysis Instruments®, modelo Q-600 com atmosfera protetora de Argônio, com fluxo constante de 100 mL/min. A massa das amostras situou-se entre 5,5 e 12 mg.

Tabela 4 - Parâmetros de mistura realizados no torque

Vol [%]	Mistura1 M1		Mistura2 M2		Mistura 3 M3		Mistura4 M4		Mistura 5 M5		Mistura 6 M6		Mistura 7 M7		Mistura 8 M8	
	M _{med}	t _{final} [min]	M _{med}	t _{final} (min)	M _{med}	t _{final} [min]	M _{med}	t _{final} [min]								
80	0,33	6:05s	0,13	3:48s	0,06	7:12s	0,12	2:44s	0	4:40s	0,01	3:00s	0	5:24s	0	5:40s
75	0,6	9:00s	0,37	6:23s	1,23	11:18s	0,52	5:14s	0,95	11:20s	0,59	7:10s	0,84	11:12s	0,9	9:43s
70	0,89	12:07s	1,52	9:54s	2,31	16:54s	0,69	11:54s	2,23	16:10s	0,96	10:41s	1,51	14:36s	1,91	14:37s
65	1,24	15:17s	2,85	12:14s	4,23	21:36s	1,36	15:10s	2,28	18:10s	1,25	13:33s	2,47	17:51s	2,44	17:44s
64	1,42	19:46s	4,29	15:56s	4,58	26	2,14	19:5s	2,6	22:24s	2,23	17:54s	2,64	22:54s	2,76	21:49s
63	1,28	21:46s	4,74	19:2s	4,1	32:24s	1,79	24:36s	2,64	26:20s	3,26	22:00s	3,07	26:06s	2,87	26:47s
62	1,2	25:46s	5,55	21:58s	3,8	39:30s	2,2	27	2,96	31:17s	4,07	27:21s	3,41	30:35s	3,08	30:07s
61	1,18	31:09s	5,96	25:45s	4,03	51:36s	2,15	27:16s	3,49	34:46s	3,68	31:24s	3,74	34:20s	3,68	33:20s
60	1,01	36:15s	6,14	31:19s	4,84	53:12s	2,14	37:10s	4,28	38:10s	3,22	38:00s	4,94	39:48s	4,11	36:51s
55	1	44: 26s	5,34	34:56s	5,71	61:12s	1,76	45:30s	2,98	41:00s	2,55	45:46s	6,23	43:35s	3,24	39:01s
50	0,98	46:27s	4,84	37:07s	5,87	65:12s	1,56	51:44s	2,3	44:17s	2,68	52:39s	6,37	52:36s	2,92	42:01s

A taxa de aquecimento utilizada no ensaio foi de 10 °C/min, sendo empregado como patamar final a temperatura de 650 °C. Essa faixa incluía os pontos de transformação, fusão e degradação dos polímeros das misturas de injeção analisadas.

3.3.3 Ensaio Reológico

O estudo do efeito da taxa de cisalhamento, e como esta reage na viscosidade das misturas, é um ponto importante a ser entendido, tendo em vista a produção de peças por meio da MPI.

O teste foi realizado no reômetro capilar de bancada, marca Ceast Smart Rheo 2000®, modelo SR10, estando de acordo com a norma ASTM D3835-16. Os cálculos da viscosidade aparente foram realizados pelo programa do equipamento de forma automática.

3.4 Processamento Via MPI

A escolha de corretos parâmetros de processamento e equipamentos para obtenção das peças.

A escolha do equipamento de injeção e parâmetros de processamento são importantes para se obter o completo preenchimento da cavidade de injeção, devendo se observar para não ocorrer a dissociação da fração orgânica e inorgânica.

O processo de extração da fração orgânica de forma controlada é importante, pois um processo descontrolado gera deformações das peças. Por isso, uma extração lenta e progressiva é necessária.

A sinterização é o processo que irá definir as propriedades finais da peça. Por isso, é necessário que se determine as adequadas temperaturas de sinterização e correta atmosfera para o processamento.

3.4.1 Processo de Injeção

Os corpos de prova utilizados, *dog bones* e tubos, foram produzidos por meio de uma injetora vertical de bancada, modelo HAAKE MiniJet II, da marca Thermo Scientific, presente no LdTM no Campus do Vale da UFRGS. Esta é uma máquina de injeção à base de pistão

pneumático, que proporciona a moldagem de uma forma eficiente para a preparação da amostra, verificando as propriedades reológicas e mecânicas.

A HAAKE MiniJet II é um equipamento baseado em um sistema de aquecimento e pneumático. O equipamento é composto pelas seguintes unidades de injeção e moldagem:

A unidade de injeção é composta por uma pequena câmara de aquecimento para a carga injetável, podendo se chegar à temperatura de 280 °C, possibilitando desta maneira dar fluidez à mistura injetável. É possível se processar um volume de 15 cm³ de material.

O molde é posicionado em uma câmara cônica. Esta possui a capacidade de aquecer até 350 °C, formando desta maneira a unidade de moldagem. O molde deve ser aquecido a fim de permitir que o material tenha a energia necessária para garantir a sua fluidez ao longo da cavidade.

O sistema pneumático do equipamento é composto por uma unidade de pressão, cuja capacidade máxima é de 1200 Bar, podendo se dividir em duas etapas para o preenchimento. A primeira é a injeção responsável por completar toda a extensão da cavidade. A segunda é o recalque, na qual é compensando o volume que foi contraído durante a solidificação da carga injetável.

O processo de preenchimento deve ser controlado por meio de controle dos seguintes parâmetros: pressões, temperaturas e tempos distintos para cada uma das etapas do processo.

Como parâmetros de processamento na etapa de injeção, utilizou-se como temperatura de câmara de injeção 120 °C, temperatura do molde 160 °C, pressão de injeção 650 bar e pós injeção 150bar.

A HAAKE MiniJet II é um equipamento que possibilita armazenar 8 programas em sua memória interna, podendo se subdividir a etapa de recalque.

A empresa Thermo Scientific enviou juntamente com o equipamento alguns modelos de moldes, dentre eles o que está representado na Figura 26. As cargas injetáveis produzidas foram processadas e injetadas nestas cavidades, permitindo desta maneira se mensurar a contração do material.

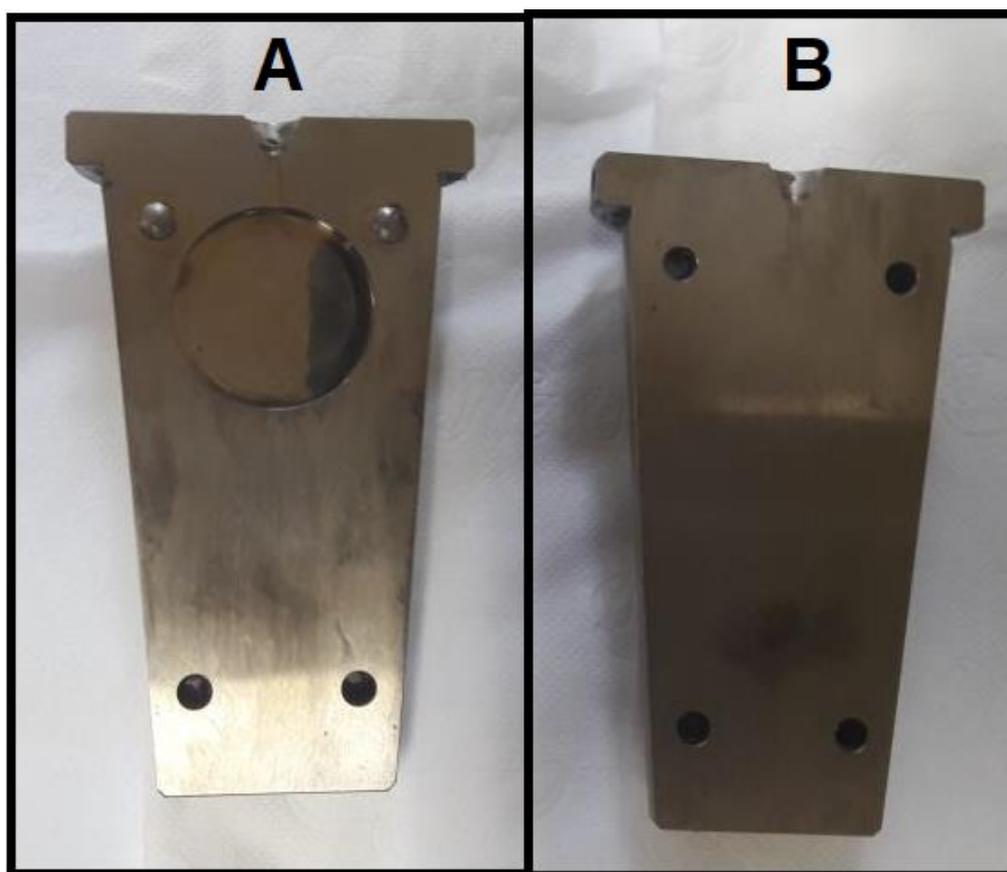


Figura 26 - Molde cônico utilizado como modelo para produção dos moldes tubulares, A- Face fêmea; B- Face macho.

A Figura 26 contém as duas faces dos moldes: na Figura 26A, a face fêmea do molde contendo a forma de um disco; na Figura 26 B, a face macho sendo uma superfície plana. Esta geometria foi utilizada para verificar a contração das amostras após a sinterização.

Os moldes recebidos foram utilizados para se retirar suas dimensões externas e, desta maneira, possibilitar o desenvolvimento dos moldes para fabricação de tubo. Para isso, foi necessário ser observado a cônica e os diâmetros máximos e mínimos, bem como a altura.

A Figura 27 mostra o dimensional retirados dos moldes enviados pelo Thermo Scientific, que foram utilizados como base da fabricação dos moldes de tubos percursores. Esses dimensionais garantem a conicidade necessária para máquina, possibilitando o processo de injeção e extração no equipamento.

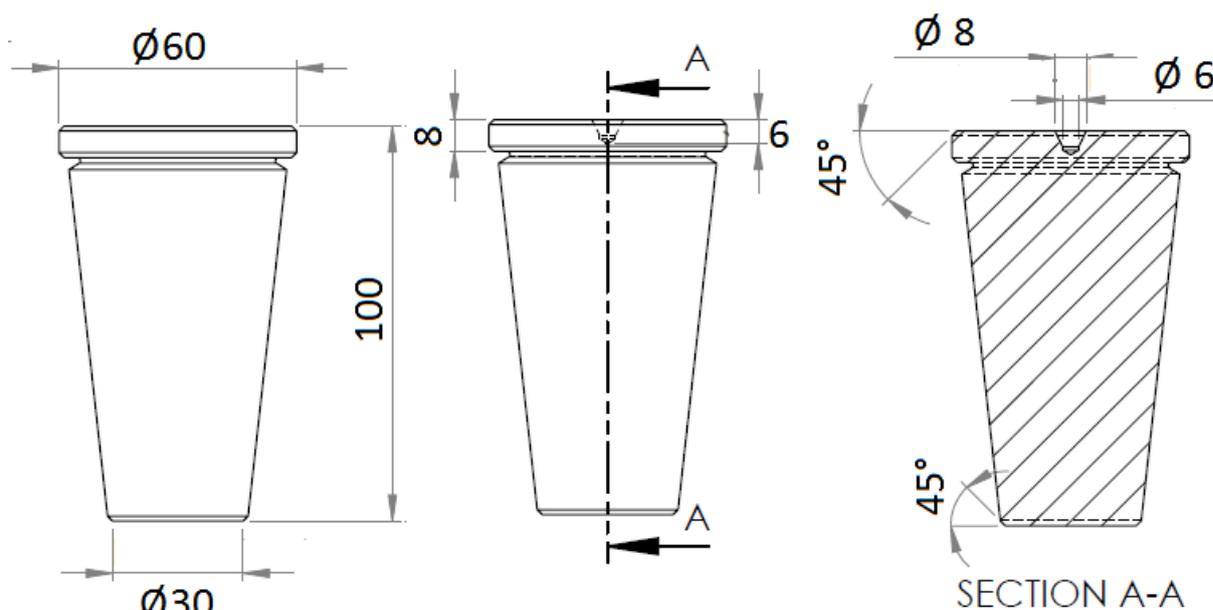


Figura 27 - Projetos bases dos moldes tubulares

3.4.2 Tecnologia de Extração utilizada

As cargas injetáveis que foram formuladas, que apresentaram um bom resultado nos testes reológicos, passaram por um teste de injeção buscando se mensurar a contração volumétrica. Através desta análise, é possível se projetar os moldes tubulares.

As misturas injetáveis foram processadas na HAAKE MiniJet II, obtendo-se amostras em formato de disco. As amostras foram mensuradas por meio das medidas de paquímetro de suas dimensões. Os seus volumes foram medidos por meio do método de Arquimedes. Para mensurar a densidade das amostras, utilizou-se o volume medido e o peso obtido por meio de uma balança analítica.

As medições permitiram que se avaliasse as etapas do processo de extração. O processo de extração das cargas termoplásticas foi realizado em duas etapas. A primeira etapa para o processo de extração é a química. Como solvente, foi utilizado o hexano. A segunda etapa é a extração térmica, na qual o material é aquecido lentamente até a deterioração de toda a cadeia polimérica.

A extração química consistiu na imersão das amostras por um período entre quatro e seis horas em um banho de hexano, aquecido a 60°C por meio de uma manta térmica. A essa temperatura o hexano já apresenta liberação de vapores.

As amostras foram mensuradas após esta etapa de extração, possibilitando se verificar a perda de massa do material e se ocorreu alguma variação nas medidas. Nesta etapa, não é esperado que ocorra nenhuma variação dimensional.

Na sequência, as amostras foram levantadas tirando o contato direto da amostra com o hexano líquido. No entanto, foram deixadas em manutenção com uma atmosfera gasosa de hexano por mais duas horas, permitindo a retirada de todas as ceras superficiais na atmosfera.

A extração térmica é um processo que deve ser muito lento e constante, devendo ser executado preferencialmente em uma atmosfera protetora.

Salienta-se que foram adotados processamentos distintos para as peças produzidas a partir de polímeros termoplásticos e elastômeros, uma vez que o ataque químico com hexano não apresenta resultados eficazes em elastômeros.

As amostras de ferro puro injetado foram encaminhadas ao processo de extração térmica para retirada do material polimérico. O equipamento utilizado foi um forno da marca Sanchis, promovendo o aquecimento até 650 °C, a uma taxa de 0,3 °C/min para as amostras contendo polímeros termoplásticos. Para as amostras contendo borracha natural, a taxa de extração foi de 0,1 °C/min.

A atmosfera utilizada para extração térmica foi o vácuo, mantendo as amostras no patamar de 650 °C por uma hora. Desta maneira, garantia-se que toda a amostra atingira a mesma temperatura. Após este tempo, manteve-se a atmosfera e as peças resfriaram livremente no interior do forno.

3.4.3 Processo de Sinterização

O processo de sinterização é o mecanismo térmico responsável por definir as propriedades finais das peças produzidas por MPI.

A sinterização é um processo que pode utilizar taxas de aquecimento maiores que a extração. Tendo em vista não existem mais polímeros para serem retirados, neste sentido não ocorrem deformações geométricas nas peças.

A rampa de aquecimento para sinterização foi de 10 °C/min, partindo da temperatura ambiente até 1150 °C, estabilizando-se neste patamar por uma hora, pois por tempo e a altas temperaturas o material pode acarretar em um crescimento de grão de forma elevado, possivelmente prejudicando as propriedades mecânicas.

A peça deve ser protegida por uma atmosfera. Para este trabalho, foi escolhido uma mistura de gás que consiste de uma composição de 25% de H₂ e 75% de N₂. Caso não exista essa atmosfera, pode ocorrer uma oxidação da amostra.

A escolha desta atmosfera, em comparação a outras atmosferas ativas, como por exemplo a de hidrogênio puro (H₂), deu-se por motivos de segurança por esta ser altamente reativa com oxigênio, e para o material em estudo não era necessário esse grau de pureza.

A atmosfera escolhida é redutora para amostras contendo ferro, ou seja, ela interage com pó metálico possibilitando a remoção das camadas superficiais das amostras, causando desta forma a contração da amostra.

3.4.4 Processo de Extração e sinterização de tubos

Os tubos necessitaram do desenvolvimento de uma nova base de sinterização, pois quando utilizadas bases planas ou circulares as amostras apresentavam deformação. Por este motivo, foi desenvolvida uma técnica de se utilizar uma base de duplo apoio conforme a Figura 28.

As bases de sinterização dos tubos foram projetadas nas dimensões 43 x 70 x 10 mm, possibilitando sinterizar os tubos sem deformações.

Outras bases utilizadas resultavam em uma deformação na circularidade das amostras, algo contraindicado para amostras tubulares.



Figura 28 – Base de Sinterização de amostras Tubulares.

3.5 Produção de moldes

No presente trabalho, é necessário que seja produzido moldes cônicos compatíveis com a máquina HAAKE MiniJet II. Para isso, o projeto do molde deve contar com entradas adequadas.

Um correto projeto para moldes permite planejar um escoamento de forma orientada, se determinando a posição correta para as linhas de solda, ou seja, linhas formadas pela frente de fluxo, a região mais frágil da peça. Os tubos percursores para *stents* devem, de forma ideal, não possuir linhas de soldagem. Porém, isso é quase impossível, restando somente atenuar seus efeitos e planejar o melhor local para sua formação.

Na etapa de injeção, o material entra na cavidade que está cheia de ar. Esse gás necessita sair, caso contrário acarretará na formação de vazios e na queima do material. O projeto do molde deve conter um local para escape desse gás.

Os tubos devem ser concêntricos. Para se obter esse atributo, o pino deve ser guiado. Contudo, para o preenchimento da cavidade é necessário que seja utilizado uma alta pressão, e caso o molde não receba o tratamento térmico correto, acarretará uma descentralização, que por sua vez promove uma diferença de espessura nas paredes do tubo.

3.6 Propriedades físicas e mecânicas

As propriedades físicas são fatores fundamentais para órteses. *Stents* necessitam suportar os esforços radiais, promovidos pelas paredes arteriais sobre o implante, sendo necessário se mensurar por meio de ensaios a resposta do material aos esforços.

Os implantes do ponto de vista mecânico precisam ser observados quanto aos fatores físicos, microestruturais e geométricos. Dessa forma, este subcapítulo tem como objetivo elucidar pontos importantes para análise de viabilidade do uso de ferro puro injetado como potencial material progenitor de órtese cardiovascular.

Amostras de tubos produzidas MPI foram comparadas a tubos de magnésio produzidos via rota comercial (fusão e extrusão), os tubos foram produzidos na Universidade Tecnológica de Delft-TU Delft, Holanda. O comparativo foi realizado via ensaio microestrutural de metalografia e quanto a sua microdureza.

3.6.1 Porosidade

O método de imersão, princípio de Arquimedes, foi utilizado para se mensurar densidade dos corpos de prova sintetizados, sendo que este procedimento está baseado na norma ASTM B311-17. É considerado que o grau de porosidade aceitável para biomateriais é 30% ou nível 4 (Chen, 2009; Chen, 2013; KAFKAS, 2014). Para isso, analisou-se amostras de tubos e "*dog bone*". Foram mensuradas cinco amostras de cada, se fazendo uma média dos valores encontrados, buscando assegurar a confiabilidade dos resultados.

3.6.2 Preparação e Análise das Microestruturas

As amostras necessitavam ser analisadas metalograficamente para verificar o tamanho de grão, a quantidade de poros e a sua distribuição. Para o ensaio, os corpos de prova foram preparados, sendo que em alguns casos os materiais necessitaram ser embutidas e o equipamento utilizado foi Arotec PRE30MI.

Os corpos de prova necessitaram ser preparados, passando por uma série de lixas com granulometrias distintas (240, 300, 600, 1000, 1200 e 1500) e, posteriormente, por um processo de polimento, com suspensão de alumina de 0,3 μm , a fim de melhorar o acabamento superficial.

O ataque químico para revelação da microestrutura foi feito com ácido nítrico (2%) diluído em álcool (98%).

3.6.3 Análise de Microscopia Óptica

As amostras foram visualizadas em um microscópio óptico da marca Olympus modelo GX51, que contém cinco tipos de aumentos (5x, 10x, 20x, 50x, 100x). O ensaio foi realizado com as amostras sem passar pelo ataque químico e outras após o serem expostas ao reagente.

Neste ensaio, busca-se visualizar o tamanho do grão das amostras sinterizadas, descobrir se existe formação de fases distintas, bem como observar o formato, tamanho e distribuição dos poros.

3.6.4 Análise de microdureza

As amostras passaram por uma análise de microdureza Vickers. Para se realizar os ensaios, baseou-se na norma ASTM E 384 – Standard Test Method for Microhardness of Materials.

O ensaio foi realizado em um microdurômetro ISH TDV 1.000 INSIDE. As amostras que haviam passado pelo processo de preparação, lixamento e polimento foram submetidas a cargas de 100 gf sobre a superfície. Desta maneira, ocorre uma deformação do material e se realiza as medidas das dimensões das diagonais das endentações.

Para cada amostra foi realizada seis endentações, verificando-se três vezes cada diagonal, em seis pontos distintos ao longo dos tubos injetados, se realizando um média dos mesmos, buscando desta maneira se minimizar os erros.

3.6.5 Ensaio de Eletrônica de Varredura (MEV) / Espectroscopia por Dispersão de Energia (EDS)

A microscopia eletrônica de varredura é uma técnica que foi utilizada em três etapas do trabalho.

Na primeira etapa, teve-se o intuito de verificar o tamanho das partículas do pó metálico recebido.

Em um segundo momento, foi utilizado esta técnica para verificar os processamentos da sequência produtiva do MPI, na qual se subdividiu essa etapa em três subetapas, sendo elas: a análise do envolvimento das partículas metálicas pela fração orgânica após o processo de moldagem por injeção; a extração química e térmica, a fim de visualizar se ainda existia a presença do material polimérico nas amostras; e a análise da morfologia da superfície sinterizada.

Na terceira etapa, se analisou as amostras sinterizadas após o processo de imersão em ambiente corpóreo simulado.

As amostras sinterizadas foram encaminhadas para análise em espectroscopia por dispersão de energia (EDS) para se ter uma análise qualitativa do material.

3.6.6 Propriedades mecânicas de “*dog bones*”

Os materiais produzidos por MPI necessitam ser caracterizados quando submetidos a forças externas, pois a presença de poros e o tamanho de grãos influenciam diretamente nas propriedades mecânicas.

As caracterizações por meio de aplicação de forças sobre o material mais comumente realizadas são os ensaios de tração e compressão. O presente trabalho utiliza, por este motivo, tração ou compressão para se verificar a sua resposta à deformação.

Para o ensaio de tração, foram produzidos corpos de prova do tipo *dog bones*, podendo ser conhecidos também como osso de cachorro ou em formato de gravata utilizados no ensaio de tração, conforme pode ser visto na Figura 29. Os corpos de prova foram produzidos via processo de MPI, utilizando moldes fornecidos pela Thermo Scientific, utilizando-se o processamento já descrito para remoção da fração polimérica e sinterização.

O ensaio de tração, que utiliza como corpo de prova *dog bones*, busca verificar a ductibilidade se a tensão máxima do material está adequada com as especificações para sua utilização.

O ensaio de tração realizado nesse trabalho foi feito em uma máquina de ensaio universal Instron com velocidade de deslocamento do cabeçote igual a 1 mm/min. Para caracterização, foram produzidas cinco amostras na injetora HAAKE MiniJet II.

Foram analisados somente os *dog bones* produzidos com cargas contendo como polímero estrutural a borracha natural, pois esta foi a única mistura injetável que obteve êxito ao se introduzir e desmoldar os tubos.

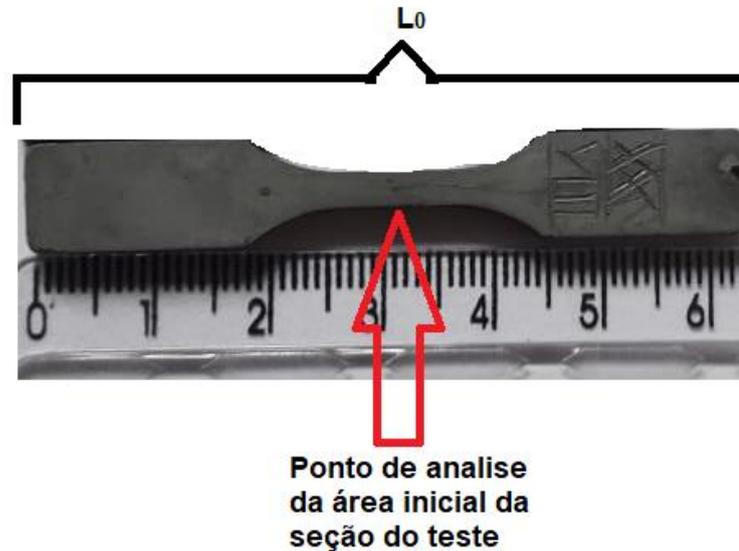


Figura 29- Moldagem de *dog bones* com carga injetável produzida.

Os dados gerados no ensaio foram tratados, produzindo dessa forma a curva tensão x deformação. Os resultados foram comparados com pesquisas semelhantes, em que os autores citavam as propriedades adequadas com produção de *stents*. Os resultados foram expostos por meio da curva tensão (σ) em função da deformação relativa (ϵ), das calculadas de acordo com as equações 12 e 13.

$$\sigma [MPa] = \frac{F [N]}{A_0 [mm^2]}$$

Equação 12

Onde: F= Força Aplicada [N]
 A_0 = Área inicial da seção de testes [mm^2]
 σ =Tensão [MPa]

$$\epsilon (\%) = \frac{\Delta L (mm)}{L_0 (mm)} \times 100$$

Equação 13

Onde: ΔL = variação no comprimento [mm]
 L_0 = comprimento inicial [mm]
 ϵ = deformação relativa [%]

3.6.7 Teste de Imersão x Propriedades Mecânicas

Witkowski (2000) relatou que as pressões radiais entre 5 a 7 atm (0,6 MPa) são necessárias para que os implantes consigam suportar o esforço imposto pela parede arterial, bem como pela pressão necessária para o balão possa colocar o *stent* em seu diâmetro máximo.

A força necessária para que o balão cateter consiga expandir o implante a sua geometria final é de 18 e 21 N. Portanto, foi proposto um ensaio em tubos que fossem submetidos a um ambiente corpóreo simulado em uma solução balanceada de Hanks adquirido da empresa Vitrocel® métodos para cultura celular, descrita na Tabela 5, sendo que esta solução está de acordo com a norma ASTM-G31-72.

Tabela 5 - Composição da solução balanceada de Hanks adquirida da Vitrocel®

CLORETO DE CÁLCIO	0,1855 g/L
SULFATO DE MAGNÉSIO	7H ₂ O 0,204 g/L
CLORETO DE POTÁSSIO	0,4 g/L
FOSFATO DE POTÁSSIO MONOBÁSICO	0,06 g/L
BICARBONATO DE SÓDIO	0,35 g/L
CLORETO DE SÓDIO	8,00 g/L
FOSFATO DE SÓDIO DIBÁSICO	0,0475 g/L
GLICOSE	1,00 g/L
FENOL VERMELHO	0,011 g/L
pH	7,4 + 0,5
Osmolaridade	280 mom + 5%

3.6.7.1 Especificações e construção do Bioreator

As amostras foram inseridas em um circuito fechado, sendo expostas a um fluido corpóreo, a temperatura foi controlada variando entre 36,5 +/- 1°C, sendo que o pH foi medido antes, durante e depois do ensaio. Esse biorreator foi projetado conforme o esquema demonstrado na Figura 30, na qual é possível ver que existem 16 células para posicionar as amostras, sendo que não se optou por posicionar as amostras na primeira e última célula.

O sistema do biorreator é composto por três estágios: o primeiro são onde as amostras residem, separadas por células; o segundo é o reservatório, no qual o fluido retorna de onde estão posicionados os corpos de prova; em um terceiro momento, é bombeado para a próxima zona, que tem como função aquecer e controlar a temperatura antes de enviar o fluido corpóreo para o primeiro estágio.

O termopar verifica se a temperatura do fluido que chega na zona onde estão posicionadas as amostras está dentro da faixa de tolerância. Um motor submerso para aquário é o responsável por movimentar o líquido pelo circuito.

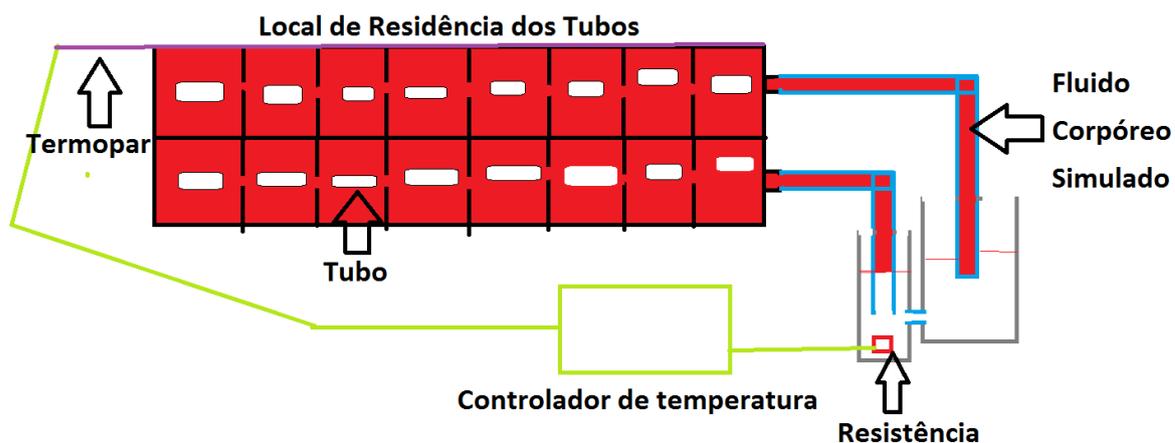


Figura 30 - Simulador de ambiente corpóreo

Os tubos produzidos foram expostos a um ambiente corpóreo simulado. O sistema foi montado com uma resistência que tem objetivo de manter as amostras à temperatura corpórea de $36,5^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ durante todo o período de ensaio. O sistema contém ainda uma bomba de aquário responsável pela circulação do líquido e sua oxigenação. As partes dos sistemas podem ser vistas na Figura 31.



Figura 31 - Biorreator de amostras tubulares

3.6.7.2 Ensaio das amostras Tubulares

A fim de ser verificado as propriedades mecânicas dos tubos produzidos por MPI, foi projetado um ensaio de compressão dos tubos, em sua seção radial, tendo em vista que não existe uma metodologia própria para esta verificação.

O ensaio foi realizado nos tubos antes de passar pelo biorreator e após passarem pelo ambiente corpóreo simulado, verificando a resposta de perda de propriedades mecânicas das amostras ao longo do tempo.

O ensaio de compressão proposto foi realizado conforme esquema na Figura 32. Neste ensaio, o tubo é posicionado em uma máquina de ensaio universal, sendo controlada as dimensões iniciais da amostra, o deslocamento do cabeçote móvel.

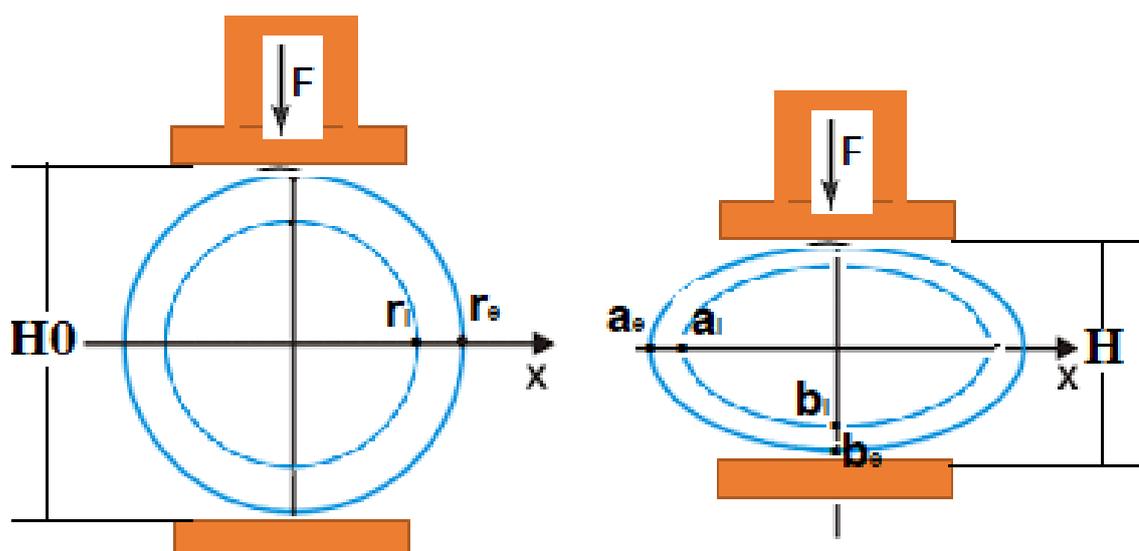


Figura 32 - Esquema de compressão realizado com os tubos

A amostra tubular inicialmente possui um dimensional em sua seção circular de raio com externo (r_e) e raio interno (r_i). A diferença destas duas medidas é a espessura do tubo. A área do material é calculada, nesse caso sendo πr_e^2 menos πr_i^2 .

Na deformação do tubo, a seção circular dá origem a uma forma elíptica. A espessura dos corpos de prova se mantém constante conforme ocorre a compressão do material pelo movimento do cabeçote móvel. Da mesma maneira, a área da amostra é mantida constante.

A deformação do tubo de seção circular irá promover o aumento do raio do eixo x (a_e), enquanto há uma diminuição do raio do eixo y (b_e). Porém, a espessura e a área da seção circular se manterão constante. Para se determinar a área de uma elipse, utiliza-se a Equação 14.

$$\pi \cdot a_e \cdot b_e = \text{Area da Elipse}$$

Equação 14

É possível se determinar a deformação real do corpo de prova, pois se pode estabelecer uma relação entre a área de seção circular, Equação 15, e a área da seção elíptica.

$$\pi r^2 = \text{Area do Circulo}$$

Equação 15

A relação entre as duas equações tem como constante o “ π ”, podendo se igualar às equações 14 e 15 e se dividir ambas por π , Equação 16.

$$\frac{\pi r^2}{\pi} = \frac{\pi \cdot a_e \cdot b_e}{\pi}$$

Equação 16

É Possível se observar que o raio ao quadrado é igual à largura (a_e) e à altura (b_e), Equação 17.

$$r_e^2 = a_e \cdot b_e$$

Equação 17

Conforme o ensaio estava sendo realizado, ocorria o deslocamento do cabeçote móvel, o que diminuía a altura (H_0), originava a uma altura intermediária (H), e causava a diferença entre os dois valores (h). Desta forma ($h=H_0-H$), a diferença aumenta conforme a amostra é comprimida, possibilitando inserir essa variável a fim de se determinar a deformação instantânea do tubo.

No momento inicial antes de se começar a deformação, o raio (r_e) é igual à (a_e) elipse, da mesma forma que r_e é igual a b_e . No momento em que ocorre o deslocamento, é inserido o fator (h). Podemos relacionar, portanto, o raio externo circular com a redução da altura (h), Equação 18.

$$b_e = (r_e - h)$$

Equação 18

Realizando as substituições da Equação 18 pelo b_e na Equação 17, obteremos a Equação 19.

$$r_e^2 = a_e \cdot (r_e - h)$$

Equação 19

Se analisarmos a Equação 19, é possível se conhecer duas das três variáveis para se determinar a deformação instantânea do material. Desta forma, podemos calcular as dimensões do diâmetro externo horizontal (a_e - eixo x), conforme pode ser visto na Equação 20.

$$a_e = \frac{\pi r^2}{(r_e - h)}$$

Equação 20

Durante o ensaio de compressão de tubos, uma força vertical atua de forma descendente sobre a amostra. O resultado é a formação de dois mecanismos principais a flambagem, que tem uma influência menor, pois seus efeitos são amortecidos pela geometria do corpo de prova. O outro mecanismo é o cisalhamento, o qual possui uma grande influência sobre o material devido ao fluxo que se forma ao longo da geometria, conforme mostrado na Figura 33.

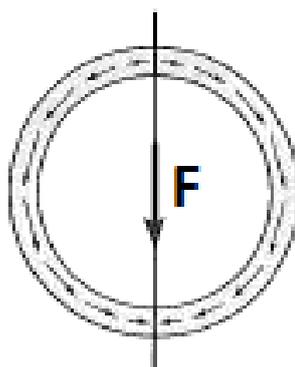


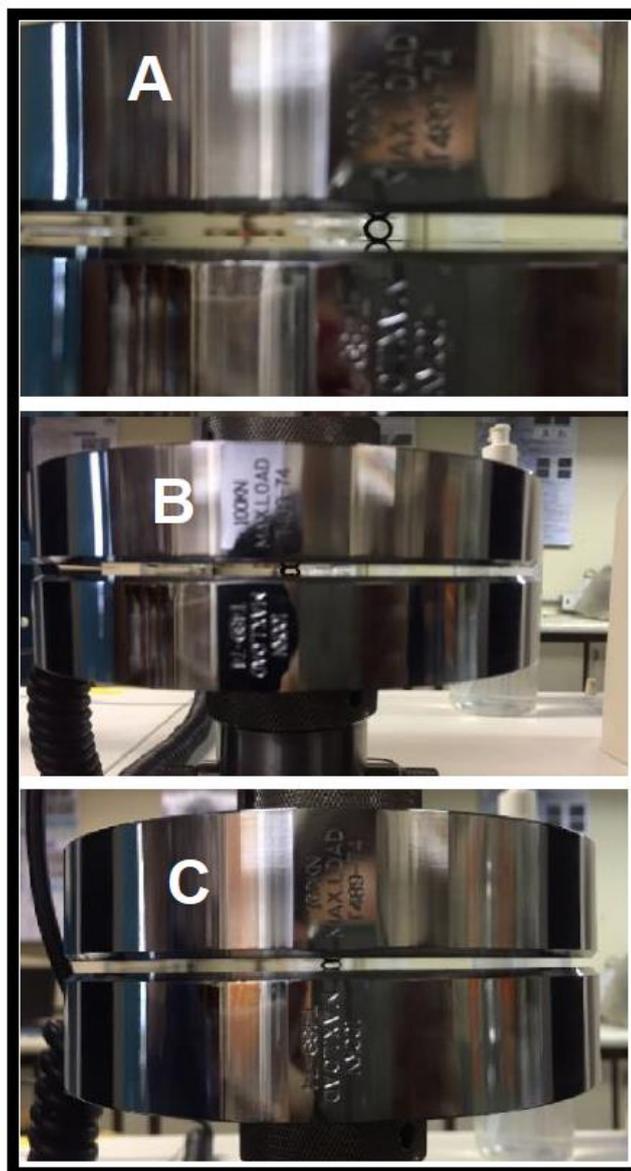
Figura 33 - Diagrama de corpo livre para tubo submetido a uma força aplicada resultando em um fluxo de cisalhamento do material.

Fonte: Hibbeler (2010)

A Figura 33 demonstra o efeito de cisalhamento que ocorre em um tubo ao ser submetido a uma força vertical sobre sua seção circular, ou seja, quando um tubo é comprimido surgem forças cisalhantes ao longo de sua estrutura.

O tubo, ao ser comprimido entre duas matrizes mostradas na Figura 34, apresenta o mesmo efeito que o previsto: se deforma e não se rompe.

Figura 34 – Amostra tubular sendo comprimida



A Figura 34 A demonstra o tubo posicionado sem ainda sofrer compressão. Ao decorrer do ensaio, conforme exposto na Figura 34 B e na Figura 34 C, é possível se verificar que a deformação é constante e homogênea.

Quando um tubo é submetido a uma compressão radial, existem muitos mecanismos ocorrendo no material, tais como compressão, tração e cisalhamento. A Figura 35 representa uma fração infinitesimal de corpo sólido submetido a esforços trativos e compressivos. É nesse

caso que o material estará sujeito a formar uma tensão compressiva (σ_y) e trativa (σ_x). O resultado destes dois efeitos formam a Tensão de Cisalhamento ($\tau_{\text{cisalhamento}}$).

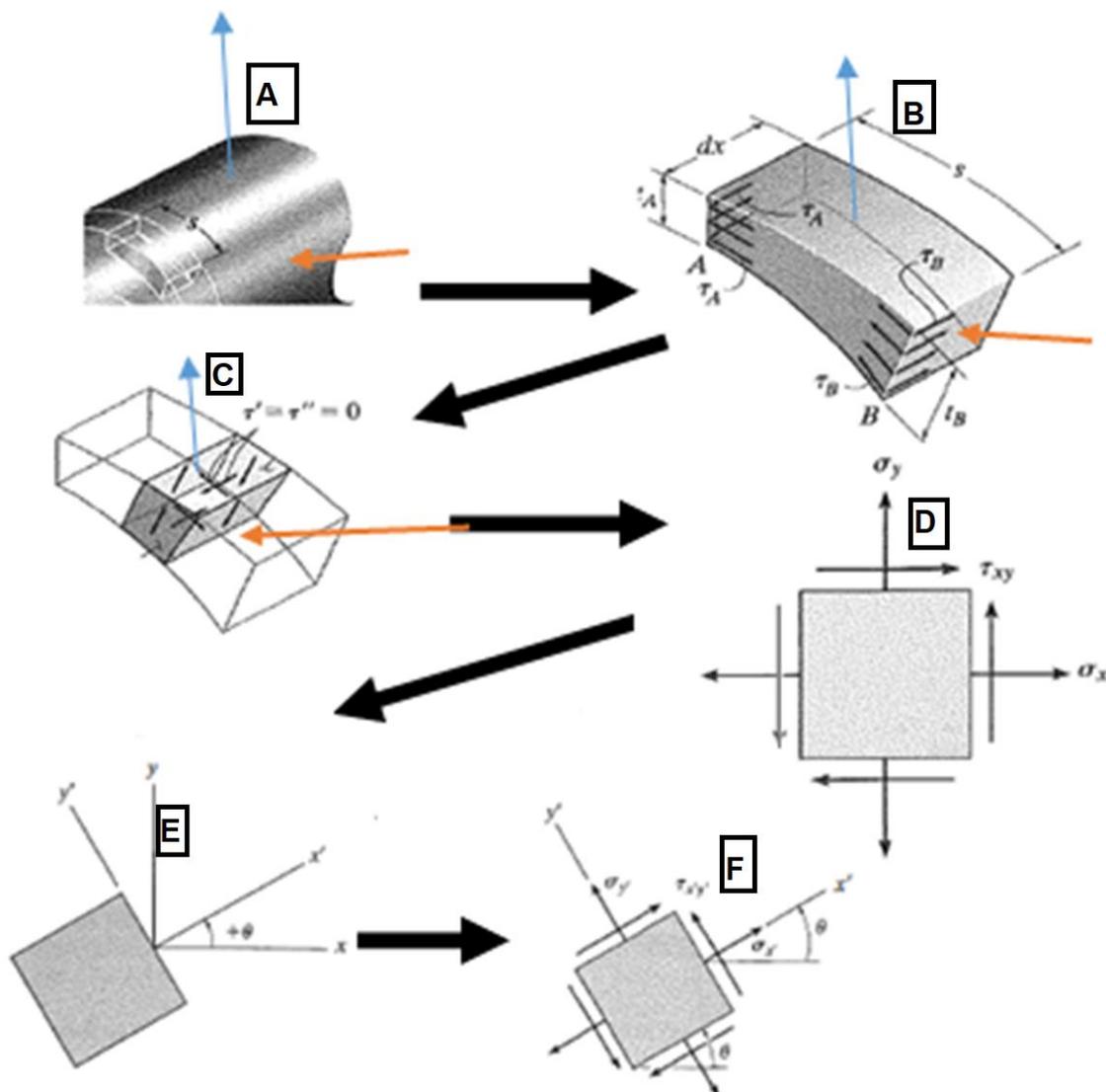


Figura 35 – Análise da mínima fração do material submetido a compressão
Fonte: adaptada de Hibbeler (2010).

Ao comprimir-se um tubo, conforme pode ser visto na Figura 35 A, as forças são distribuídas ao longo de todo material, resultando em deformações no eixo x e eixo y de forma ligada e indissociável.

Ao se analisar a mínima fração infinitesimal do material, Figura 35 B, é possível se observar que resultara em tensões normais aos eixos x e tensões normais ao eixo y. Porém, não somente estas forças serão resultantes, pois neste caso surgirão tensões cisalhantes, como pode ser visto na Figura 35 C.

O resultante da tensão normal no eixo Y e da tensão normal ao eixo X será a tensão de cisalhamento τ_{xy} , conforme pode ser visto na Figura 35 D.

As forças, por sua vez, são propagadas ao longo do tubo e geram deformações distintas em cada fração do material a ponto de serem influências perante sua posição na amostra, conforme pode ser observado nas Figuras 35 E e 35 F. Em todas as posições, existirá a formação de forças de cisalhamento ao longo do tubo, sendo este o principal mecanismo de deformação, enquanto as forças nos eixos X e Y têm a se compensar ao longo da amostra, tendo em vista a geometria do material.

Deve-se observar que a Equação para se determinar de tensão (Equação 12) não será eficaz para se determinar o ensaio de compressão de corpos de prova com geometria tubular por não abranger a geometria das amostras.

As amostras com geometria tubular têm como característica amortecer as deformações, efetuando um efeito mola. Por este motivo, é necessário se buscar equações que levem em conta a geometria do corpo de prova. Para isso, foi utilizada a Equação da tensão de cisalhamento.

A forma de se calcular a tensão de cisalhamento (τ) em um tubo é por meio da Equação 21. Para se determinar a tensão de cisalhamento, é necessário saber a força aplicada (F), a área da seção transversal em relação à distância do eixo neutro do centroide do elemento estudado (Q), o momento de inércia da seção transversal (I) e a espessura média (S) da parede do tubo.

$$\tau = \frac{F \cdot Q}{I \cdot s}$$

Equação 21

Onde: F= Força aplicada [N]

Q= Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide [mm³]

I= momento de inércia de toda a área da seção transversal[mm⁴]

s = espessura[mm]

τ = tensão de cisalhamento [N/mm²]

Nesse sentido, a área da seção transversal, em relação à distância do eixo neutro do centroide do elemento (Q) e o momento de inércia da seção transversal (I), será influenciada pela geometria da seção modificada.

A Equação 22 é a representação matemática da área da seção transversal multiplicada pela distância do eixo neutro do centroide (Q), o que permite determinar a deformação inicial do círculo e, posteriormente, a elipse formada conforme a distância entre as duas paredes verticais é reduzida.

$$\begin{aligned}
 Q_{cir} &= \frac{4r_{ext}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{ext}^2}{2} \right) - \frac{4r_{int}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{int}^2}{2} \right) \\
 Q_{ElipX} &= \frac{4r_{extX}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{extX} * r_{extY}}{2} \right) - \frac{4r_{intX}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{intX} * r_{intY}}{2} \right) \\
 Q_{ElipY} &= \frac{4r_{extY}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{extX} * r_{extY}}{2} \right) - \frac{4r_{intY}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{intX} * r_{intY}}{2} \right)
 \end{aligned}$$

Equação 22

A Equação 23 é a representação matemática do momento de inércia do tubo, que expressa o grau de dificuldade em se alterar o estado de movimento de um corpo em rotação.

$$\begin{aligned}
 I_{cir} &= \frac{\pi(r_{ext}^4 - r_{int}^4)}{4} \\
 I_{ElipX} &= \frac{\pi((r_{extX}^3 r_{extY}) - (r_{intX}^3 r_{intY}))}{4} \\
 I_{ElipY} &= \frac{\pi((r_{extY}^3 r_{extX}) - (r_{intY}^3 r_{intX}))}{4}
 \end{aligned}$$

Equação 23

Onde:

Q_{cir} : Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³) do círculo
 r_{ext} : raio externo

r_{int} : raio interno

Q_{elipX} : Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³) da Elipse no eixo x

Q_{elipY} : Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³) da Elipse no eixo y

I_{cir} : momento de inércia de toda a área da seção transversal do círculo

I_{elipX} : momento de inércia de toda a área da seção transversal do círculo

I_{elipY} : momento de inércia de toda a área da seção transversal do círculo

As amostras necessitam ser limpas após o teste de imersão SBF. Os tubos ensaiados são mergulhados em álcool etílico absoluto com 99,5% de pureza. Em seguida, são submetidos ao ultrassom. Posteriormente, emprega-se uma solução de 595 g/l de ácido hidrocloreídrico e 3,5 g de hexametileno tetramina para a remoção de camada de produtos de corrosão. Desta forma é realizado o processo de limpeza.

As amostras foram levadas a um dessecador por um período de vinte e quatro horas, após o enxágue para secagem do álcool, visando dessa maneira garantir que nem a camada dos produtos de corrosão e nem os agentes de limpeza venham a interferir na pesagem.

A Equação 24 é a maneira de mensurar a perda de massa em função da área superficial. Para isso, são levados em consideração a superfície interna e externa do tubo. Esses valores foram calculados se multiplicando o comprimento do tubo pelo perímetro interno e externo.

$$W = \frac{(m_0 - m_1)}{A_0}$$

Equação 24

Onde: W= perda de massa em função da área;
m₀= massa antes da imersão [g];
m₁= massa depois da secagem [g];
A₀ = área superficial inicial [cm²];

A maneira de verificar a taxa de corrosão de materiais é por meio da Equação 8, a qual projeta a degradação do material após um período de doze meses.

4 RESULTADOS EXPERIMENTAIS

O presente capítulo tem como objetivo expressar os resultados obtidos nos ensaios. Desta forma, trar-se-á dados que demonstrem a viabilidade do uso do ferro puro injetável como suporte arterial para reestabelecimento da janela arterial.

4.1 Caracterização das Matérias Primas Utilizadas

A fim de se viabilizar a produção de *stents* bioabsorvíveis, o primeiro passo é verificar se os materiais a serem empregados possuem potencial desejado para tanto. Esse subcapítulo se propõe a analisar o pó de ferro e as misturas injetáveis com este produzidas, verificando o comportamento reológico dos veículos para processamento de geometrias complexas para todas as fases de processamento da MPI.

4.1.1 Caracterização do pó de ferro puro

A morfologia do pó de ferro é um ponto importante, sendo um fator de extrema relevância, pois diversos autores relatam sobre a forma da partícula, bem como seu tamanho e sua dispersão.

A Figura 36 mostra o MEV realizado no pó recebido da empresa *Yuelong Superfine Metal*. Pode-se notar uma grande variação de tamanho de partículas. Contudo, verificou que, em sua maioria, estas apresentavam uma dimensão próxima a 5 μm , valor que difere da informação do D_{90} fornecido pelo fabricante. As partículas apresentam morfologia esférica regular, consideradas ideais para o processo MPI.

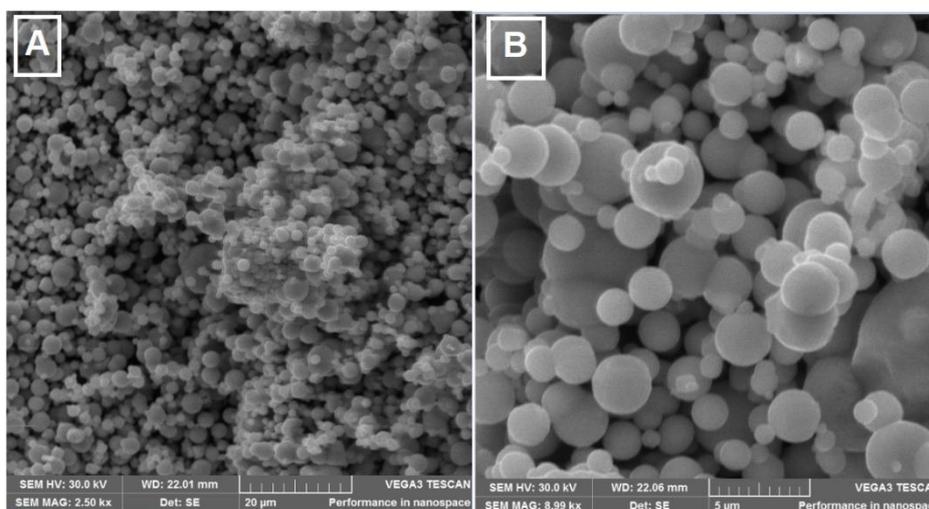


Figura 36 - Morfologia do pó de ferro utilizado (MEV).

A Figura 36-A demonstra o aglomerado de pó de um espectro mais amplo, podendo-se verificar que existe uma grande variação do tamanho de partículas e que estas se aglomeram formando grandes grupos. A Figura 36-B é um aumento da Figura 36 -A. Nesta, é possível ver que existem partículas maiores que 5 micros e menores que 1 micro, todas muito juntas formando pequenos aglomerados.

A distribuição granulométrica é frequentemente citada como um fator que está ligado à obtenção de uma boa homogeneidade na mistura injetável, pois partículas de tamanho e formato próximos garantem um bom fluxo do material no interior do molde.

A Figura 37 apresenta a curva de distribuição granulométrica do pó de ferro puro. O ensaio mede o tamanho das partículas por meio de um granulometro de difração de laser (modelo Cilas 1180), equipamento que utiliza um meio aquoso. Salienta-se que os testes foram realizados no LACER/UFRGS. Os dados demonstraram que o D_{90} do pó utilizado era menor do que o tamanho fornecido pela *Yuelong Superfine*. Como resultados, foi possível observar que 10% das partículas estão abaixo de 2,30 μm , que o D_{50} do material é de 6,33 μm e que o D_{90} das partículas estão abaixo de 11,69 μm . O *software* calculou como diâmetro médio de partículas 5,75 μm .

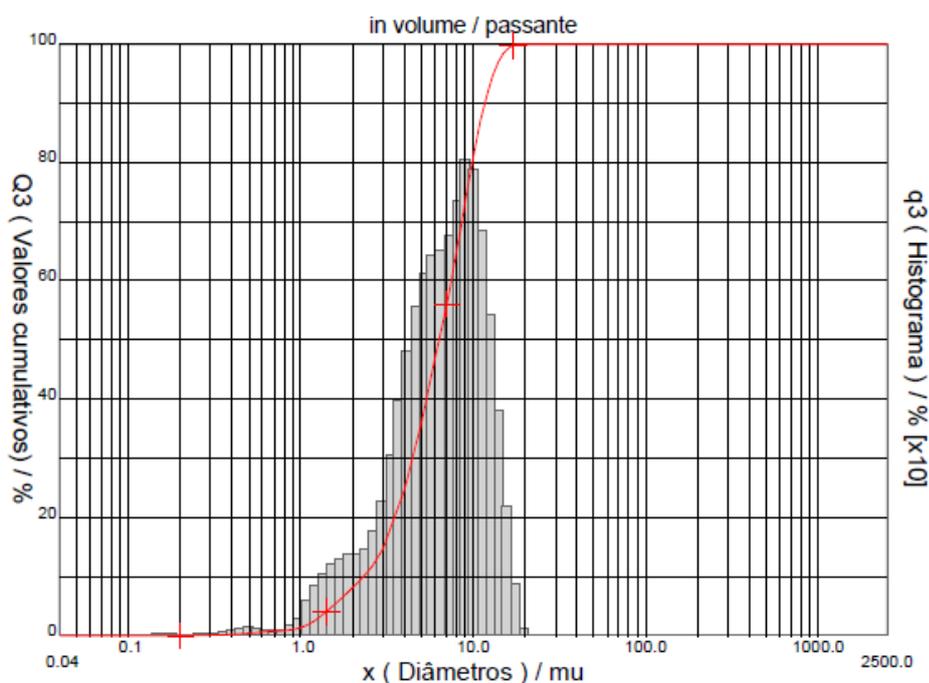


Figura 37 - Distribuição modal do tamanho de partículas de Fe puro.

4.1.2 Caracterização das misturas de injeção.

Esse trabalho se dividiu em duas etapas. Inicialmente, foram realizados testes de cargas utilizando polímeros termoplásticos. Em um segundo momento, foram analisados polímeros elastômeros.

Na primeira etapa, foram testadas misturas que utilizavam polímeros estruturante em suas composições que continham materiais termoplásticos. Para realizar suas misturas e os testes de carga crítica, as amostras foram processadas em um reômetro de torque. A fim de gerar uma curva torque x percentual do pó metálico na mistura, compilou-se os dados mostrados na Figura 38.

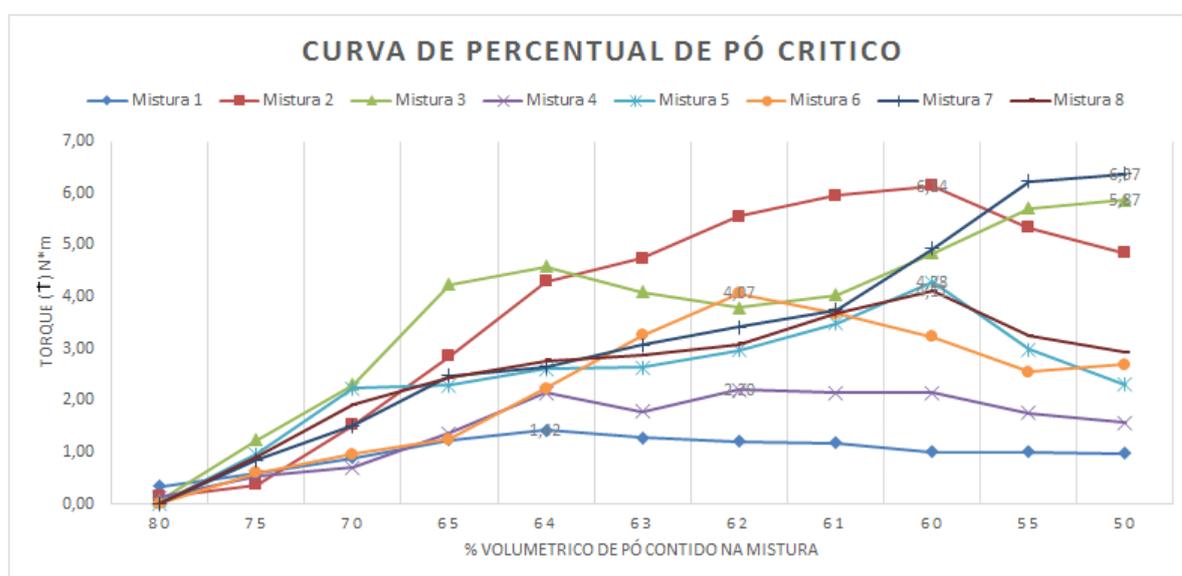


Figura 38 - Gráficos de torque por percentual de pó metálico das misturas realizadas

A curva gerada no reômetro de torque permite levantar o volume de pó crítico de cada mistura. No entanto, não se torna conclusivo qual mistura irá propiciar o melhor processamento, pois durante o processo de injeção o menor índice de pó não necessariamente foi daquelas que tiveram melhor fluxo no processo de injeção. No entanto, as curvas indicam que os materiais produzidos com PP, combinado ao pó de ferro utilizado nessa pesquisa, mostraram-se muito melhores do que o PE.

Os testes indicaram que a energia de superfície entre o PP e as partículas de pó de ferro são as que possuem maior afinidade química.

A Figura 38 retrata como o torque reage em função da adição de pó. Nesse caso, é possível se comparar o comportamento em função do valor de torque que o material produz no equipamento. O procedimento consiste em ir adicionando materiais e, dessa forma, ajustando o volume de pó na mistura até ocorrer a estabilidade do torque, sendo equilibrado com a quantidade de fração inorgânica de 62% para demais testes.

Os pontos plotados na Figura 38 são somente os que foram selecionados no momento em que a mistura alcançava a estabilidade do torque para cada volume de pó. Em cada adição de pó, o nível do torque apresentava um sobressalto e, então, chegava a uma situação de equilíbrio relativo, fato que está associado com a homogeneização das cargas. Esse mecanismo está descrito por Kong (2012): uma vez que o volume de pó metálico crítico é excedido, o seu carregamento excessivo faz com que a mistura apresente instabilidade durante seu processamento na fase de injeção.

As oito misturas injetáveis que foram produzidas no reômetro de torque necessitavam ser caracterizadas em relação a sua resposta ao cisalhamento. Para esse teste, foi utilizado reômetro capilar, e como temperatura de processamento foi estabelecido 180 °C. As taxas de cisalhamento testadas foram 44, 230, 613, 1210, 2560 e 5000 (1/s) para valores de ensaio.

As misturas contendo PEG (M2, M3, M5 e M8) não apresentaram fluxo no reômetro, indicando que este material não reage ao cisalhamento. Portanto, essas composições não obtiveram êxito ao serem processadas em máquinas injetoras. Como o material não apresenta passagem no orifício, o equipamento promove uma compactação conforme pode ser visto na Figura 39.



Figura 39 - Amostras que não possui fluxo no reômetro Capilar

Os resultados das reologias das misturas M1, M4, M6 e M7 apresentaram fluxo no reômetro capilar. As três primeiras composições obtiveram êxito na passagem em todas as taxas de cisalhamentos impostas ao material. A mistura M7 não apresentou fluxo 5000 s^{-1} , demonstrando que o material não consegue ser submetido a altas taxas de cisalhamento. Os resultados podem ser verificados na Tabela 6.

Tabela 6 - Viscosidades das misturas do Reômetro Capilar

Taxa de cisalhamento (s^{-1})	Viscosidade M1 (η)	Viscosidade M4 (η)	Viscosidade M6 (η)	Viscosidade M7 (η)
44	1692,80	404,73	1378,79	3917,8
230	335,51	144,71	443,84	1127,97
513	132,50	102,42	300,71	664,06
1210	72,09	76,98	210,19	401,07
2560	39,70	53,27	133,76	143,45
5000	23,39	36,09	84,29	

As viscosidades encontradas para cada mistura injetável estão compiladas na Figura 40. As misturas injetáveis apresentaram um comportamento distinto para cada taxa de cisalhamento imposta a ela.

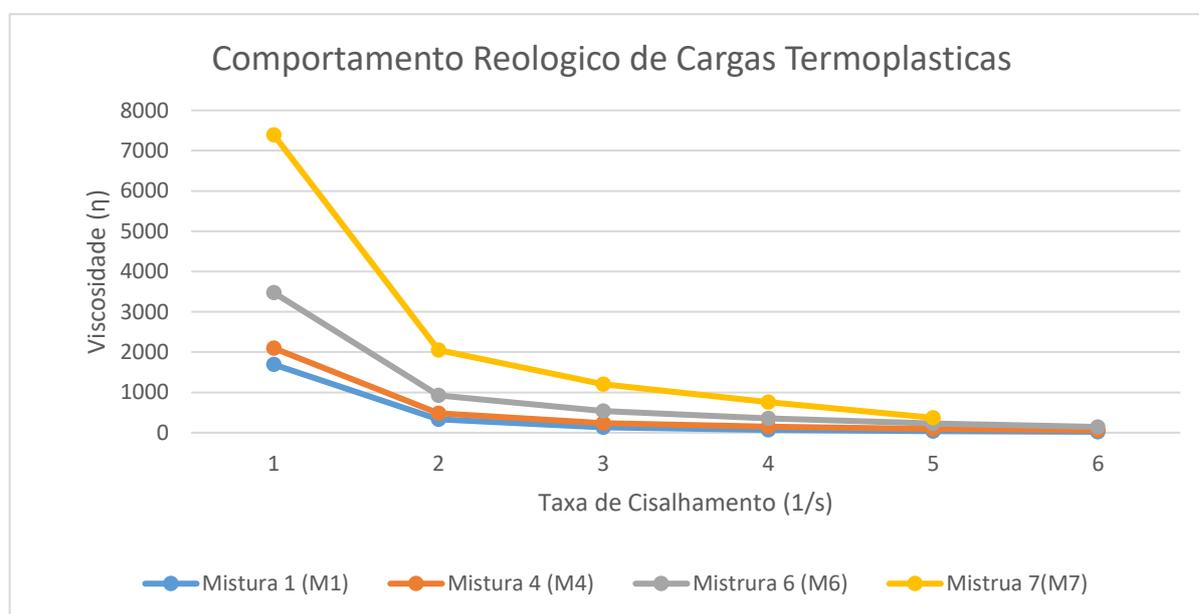


Figura 40 - Gráfico de análise das misturas com termoplásticos no reômetro capilar

A Figura 40 demonstra a curva de viscosidade por cisalhamento em escala logarítmica. As misturas mais indicadas para processamento na injetora em relação ao escoamento foi a M4 seguida da M1.

As cargas injetáveis produzidas com elastômero permitem uma maior elasticidade para a desmoldagem. As cargas utilizadas foram produzidas à base de borracha natural confeccionada pelo LaBioMat. Nesse sentido, foi produzida uma mistura injetável distinta contendo material elastomérico em sua composição, sendo realizado testes quanto a sua viscosidade em um reômetro capilar.

A mistura injetável contendo elastomero foi processada em três temperaturas distintas: 120 °C, 125 °C e 130 °C. As curvas contendo as respostas em relação às temperaturas distintas estão expressadas na Figura 41. A temperatura que apresentou a melhor resposta ao cisalhamento foi a de 120 °C.

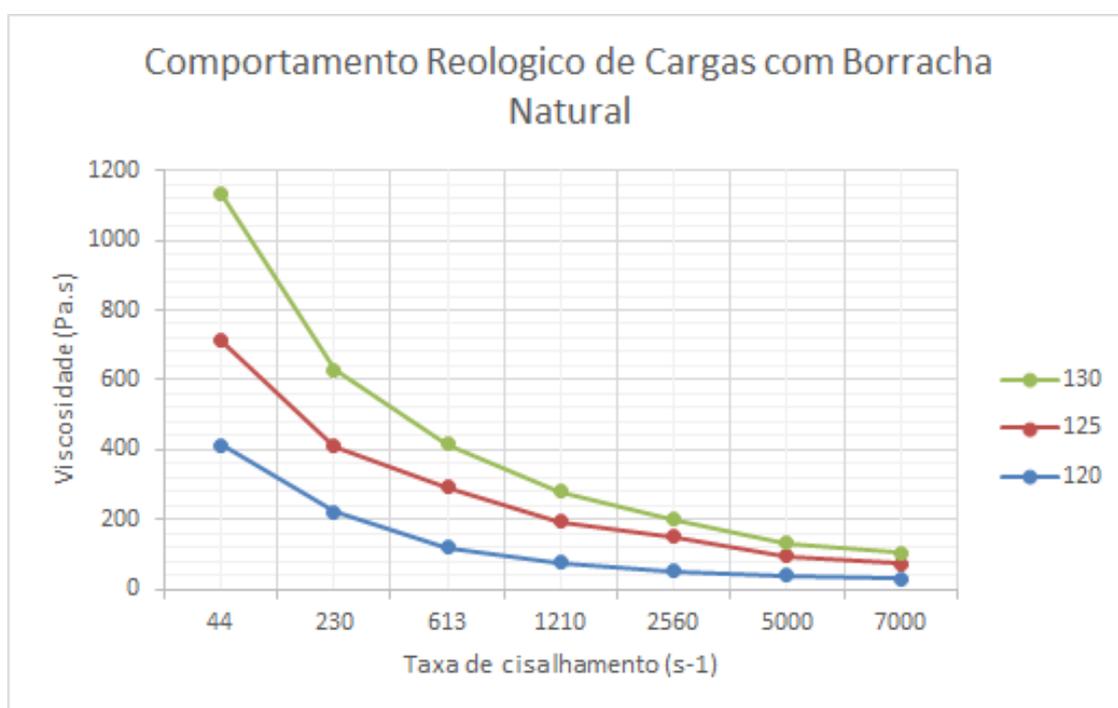


Figura 41 - Gráfico de análise das misturas elastômeros no reômetro capilar

Em comparação, as cargas produzidas com termoplásticos, os veículos contendo elastômeros, apresentam uma melhor resposta reológica, pois permitiram uma fluidez bem maior que as demais devido à presença da cera de carnaúba.

O ponto negativo da utilização das cargas contendo materiais elatomericas é que a reticulação da cadeia do elastômero faz com que a carga injetável não consiga ser reprocessada, fato possível em misturas injetáveis que utilizam termoplásticos.

4.2 Produção de moldes para obtenção de tubos percussores

Os moldes percussores foram desenvolvidos a partir do material P20. Esta liga de aço ferramenta e de baixo carbono é indicada para fabricação de moldes plásticos, pois não sofre influência da temperatura (dilatação/contração). As dimensões dos moldes cônicos foram retiradas dos moldes fornecidos pelo fabricante do equipamento.

Para se verificar a contração das cargas injetáveis e se projetar os moldes tubulares, foram injetadas amostras em formatos de disco e, com isso, acompanhou-se seu processamento nas três etapas: injeção, extração e sinterização. A Figura 42 demonstra as amostras após a sinterização.



Figura 42 - Gráfico de análise das misturas elastômeros no reômetro capilar

A Tabela 7 contém o acompanhamento das amostras em formato de disco nas três etapas. A sinterização demonstra as dimensões das amostras, sendo possível observar que apresentaram um comportamento semelhante.

As cinco amostras de discos injetados mostram que existe uma estabilidade no processo de injeção, extração e sinterização, evidenciando que o processo é estável. A Tabela 7 mostra que a contração no diâmetro foi de aproximadamente 13%, enquanto a espessura teve uma contração de 22%, e o volume total reduziu em 39%.

Tabela 7 – Acompanhamento da amostra em formato de Disco

Amostra injetada	Diametro1 (cm)	Diametro2 (cm)	Altura (cm)	Peso (g)	Volume (cm ³)	Densidade (g/cm ³)
1	2,92	2,94	0,27	8,85	1,82	4,87
2	2,96	2,93	0,27	8,95	1,86	4,80
3	2,93	2,94	0,29	9,34	1,94	4,80
4	2,931	2,982	0,28	8,97	1,96	4,58
5	2,92	2,98	0,28	9,10	1,91	4,77
Amostra extraída	Diametro1 (cm)	Diametro2 (cm)	Altura (cm)	Peso (g)	Volume (cm ³)	Densidade (g/cm ³)
1	2,88	2,90	0,28	8,15	1,84	4,44
2	2,93	2,91	0,28	8,25	1,86	4,43
3	2,90	2,90	0,29	8,60	1,94	4,44
4	2,90	2,96	0,29	8,25	1,97	4,18
5	2,84	2,89	0,28	8,34	1,81	4,60
Amostra sinterizada	Diametro1 (cm)	Diametro2 (cm)	Altura (cm)	Peso (g)	Volume (cm ³)	Densidade (g/cm ³)
1	2,59	2,61	0,21	7,31	1,11	6,56
2	2,59	2,63	0,23	7,97	1,21	6,58
3	2,62	2,60	0,22	7,73	1,19	6,51
4	2,64	2,61	0,21	7,73	1,16	6,68
5	2,58	2,62	0,22	7,83	1,18	6,62

Foi observado nos valores da Tabela 7 que as contrações lineares e volumétricas foram homogêneas, sendo observado que altura aproximada que corresponderia à espessura dos tubos variou em aproximadamente 20%, sendo este o valor utilizado para a fabricação dos moldes tubulares.

A Tabela 8 contém três diâmetros bases: 2,5mm, 4mm e 8mm. Esses valores são dimensões típicas para tubos percursores para *stents* comercialmente utilizados. Os tubos produzidos com estes três diâmetros externos se mantêm constantes. Para cada projeto, modifica-se somente o pino interno, o que resulta em uma espessura de 0,1mm, 0,2mm ou 0,3mm.

Tabela 8 - Dimensões dos projetos de moldes dos tubos

Diâmetro interno injetado \varnothing_{II} (mm)	Diâmetro externo injetado \varnothing_{EI} (mm)	Diâmetro interno sinterizado \varnothing_{IS} (mm)	Diâmetro externo injetado \varnothing_{Ex} (mm)	Parede no final da sinterização (mm)	Parede após a sinterização (mm)
2,5	3	2,3	2,76	0,12	0,1
2,5	3	2,1	2,52	0,24	0,2
2,5	3	1,9	2,28	0,36	0,3
4	4,8	3,8	4,56	0,12	0,1
4	4,8	3,6	4,32	0,24	0,2
4	4,8	3,4	4,08	0,36	0,3
8	9,6	7,8	9,36	0,12	0,1
8	9,6	7,6	9,12	0,24	0,2
8	9,6	7,4	8,88	0,36	0,3

Para obtenção dos tubos, foi necessário ajustes da concentricidade, parte externa que contém a cavidade (fêmea) e o pino (macho), sendo necessário se realizar a centragem por meio de uma guia para o pino. Dessa forma, as paredes do implante terão a mesma espessura. Esse é um dos postos-chaves para a degradação de forma homogênea do implante.

A Figura 43 demonstra o molde e o pino produzidos para a fabricação dos tubos percussores. Ambos passaram por um processo de polimento, a fim de que o material não permaneça aderido ao molde na etapa de resfriamento. Este molde pode ser visto na Figura 43.



Figura 43 - Moldes produzidos para obtenção de tubos percussores.

4.3 Testes de injeção das cargas injetáveis em moldes tubulares

As cargas M1, M4, M6 e M7 que continham polímeros termoplásticos quando testadas em matrizes tubulares apresentaram dificuldade para extração, pois a carga injetável se contrai junto ao pino, acarretando em quebras e fraturas dos tubos injetados.

As cargas contendo elastômeros não apresentaram esse problema, pois a borracha natural como polímero estruturante permite uma maior elasticidade do material durante o processo de desmoldagem.

Os problemas decorrentes da desmoldagem de tubos produzidos com termoplásticos inviabilizaram seu uso no restante do processo. Portanto, a partir desse ponto, serão analisados somente os resultados da carga elastomérico processada a 120 °C.

4.4 Testes de injeção das cargas injetáveis em moldes tubulares

A carga injetável produzida com material elastomérico foi analisada em um equipamento de DSC, sendo a curva de calorimetria exploratória processada até 800 °C, conforme pode-se observar na Figura 44.

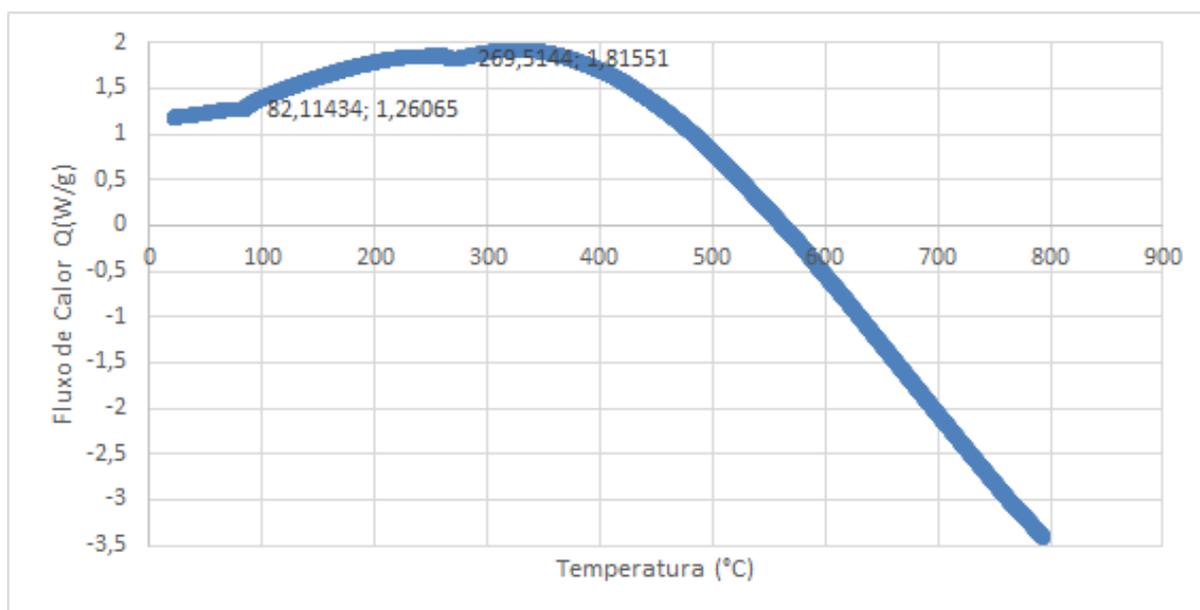


Figura 44 - Curva calorimétrica das misturas estudadas.

A curva mostrada na Figura 44 referente à mistura injetável revela as temperaturas de fusão (82,11 °C) e início de degradação (269,51 °C). Os dados contidos no gráfico são utilizados para se determinar as temperaturas de processamento da fase de extração térmica.

4.5 Moldagem por injeção dos corpos de prova

Através das análises anteriores, os materiais foram testados nos moldes dos tubos, para assim poder se realizar os testes mecânicos e físicos, bem como avaliar de que forma o tempo de exposição das amostras em ambiente corpóreo simulado influencia nas propriedades.

As cargas mais promissoras foram testadas na máquina injetora. Porém, todas as composições contendo como polímero estruturante termoplásticos apresentaram um grande problema devido à contração do material junto ao pino, como pode ser visto na Figura 45.

As misturas injetáveis se mostraram adequadas em relação ao fluxo de injeção, fato que pode ser visto na Figura 45-A, na qual se pode visualizar o tubo completo junto ao pino.



Figura 45 - Tubos injetados: A- Tubos moldados com cargas termoplásticas junto ao pino; B- Tubo desmoldado com sua extremidade quebrada.

Na fase de desmoldagem, as cargas injetáveis a base de polímeros estruturantes termoplásticos mostraram uma contração junto ao pino, o que impossibilitava, em sua maioria, a desmoldagem da peça com sua integridade. Conforme pode ser visto na Figura 45-B, o tubo desmoldado apresenta sua extremidade quebrada.

Os tubos produzidos com cargas elastoméricas estão demonstrados na Figura 46-A, sendo possível se verificar que essa mistura injetável permite a injeção dos três diâmetros propostos, bem como sua desmoldagem.

O material elastomérico permitiu viabilizar a injeção de *stents* com dimensões distintas. Contudo, para limitar a faixa de análise se determinou uma espessura e um diâmetro para os testes subsequentes com tubos. A Figura 46-B contém os tubos produzidos com o diâmetro (4 mm) e a espessura (0,3 mm) escolhidos para se executar os testes posteriores, tendo em vista as suas propriedades mecânicas e bioquímicas.



Figura 46 - Tubos produzidos: A – Três diâmetros de tubos desenvolvidos; B –Tubos levados ao ensaio

A Figura 46 demonstra a eficácia de utilizar a carga contendo polímeros elastoméricos, possibilitando a execução da etapa de injeção em moldes tubulares e sua subsequente desmoldagem. Os tubos produzidos continham comprimento máximo de 50 mm e diâmetro próximo ao elaborado em projeto.

Para se poder adicionar as amostras nas células do biorreator, foi necessário o corte destas. Os tubos, por sua vez, foram medidos para se realizar os ensaios de compressão.

Os tubos injetados produzidos foram cortados para que fosse possível posicioná-los no biorreator, o qual contém um fluxo da solução de ambiente corpóreo simulado, como pode-se observar nos dados das amostras descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Características das amostras tubulares antes da sinterização

<i>Amostras /Semana</i>	Massa inicial (M_v) (g)	Volume inicial (V_v) (mm³)	Densidade (ρ_v) (g/cm³)
0	0,483	94,68	5,10
1	0,656	130,06	5,05
2	0,686	136,61	5,02
3	0,822	160,42	5,12
4	0,693	136,45	5,08
5	0,742	145,39	5,10
6	0,762	159,77	4,77
7	0,746	149,08	5,00
8	0,651	131,07	4,97
9	0,782	153,22	5,10
10	0,780	152,98	5,10
11	0,624	134,15	4,65
12	0,884	174,43	5,07
13	0,909	193,53	4,70
14	0,856	185,75	4,61

Wally (1995) descreve que a densidade final após a sinterização é diretamente afetada pela densidade da mistura injetável. O processo de sinterização é a etapa do processo de MPI que proporciona a resistência mecânica definitiva da peça, bem como a densidade final do componente.

Morajev (2010) e Peuster (2001) relatam que a densidade tem influência direta na taxa de degradação e as propriedades mecânicas de diferentes tipos de materiais aplicados a *stents*. A presença de poros e tamanho de grãos produzidos modificam a velocidade de degradação, conforme os ensinamentos de Al-mangour (2013), Hermawan (2007) e Moravej (2011).

As amostras foram medidas e posicionadas para sinterização sobre uma base de alumina, conforme mostrado na Figura 47.



Figura 47 - Amostras tubulares para ensaio de compressão

A base utilizada permitiu que se conservasse a geometria tubular e uma contração homogênea. Conforme descrito na metodologia, a forma em “V” das dimensões propostas permite que as amostras sejam acomodadas de maneira que os tubos não se toquem e, desta maneira, se unam.

O material inerte utilizado na base não permitiu que ocorressem interações com as amostras.

4.6 Análise fractográfica

Para a análise fractográfica de um tubo, em perfeito estado, produzido com polímero estruturante elastômero, fraturou-se sua superfície para ser observada em um microscópio eletrônico de varredura. Os tubos estudados foram injetados a uma pressão de 800 Bar.

A Figura 48 permite visualizar que existe um envolvimento das partículas pelo sistema polimérico ligante, envolvimento este que é um fator de suma importância para o processo de extração e sinterização.

O recobrimento do pó metálico visualizado na Figura 48 mostra que o veículo se distribuiu de forma homogênea sobre a superfície, permitindo se afirmar que o fluxo de injeção ocorreu sem que existisse a separação da fração orgânica e inorgânica. Esta estabilidade garante que durante a fase de extração ocorrerá uma remoção contínua.

Quinard (2011) e Li (2007) relatam que o envolvimento das partículas pelo veículo é um fator importante para se garantir uma eficácia no processo de MPI. Portanto, a presença do polímero distribuído de forma homogênea ao longo da amostra produzida pelo LaBioMat nos indica que o material apresentará um correto processamento.

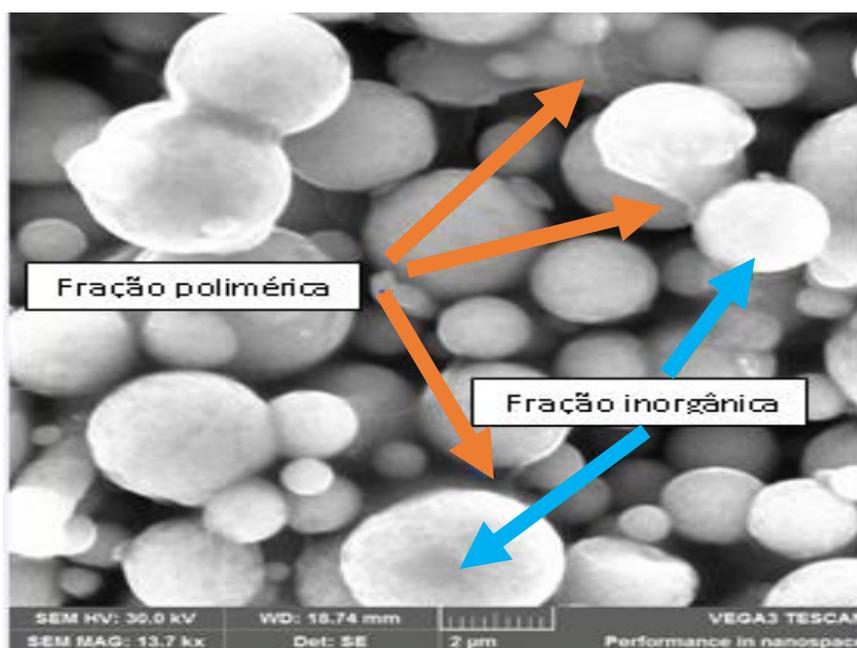


Figura 48 - Superfície de fratura de um tubo injetado sob pressão 80Bar, (MEV).

4.7 Sinterização

A Figura 49 apresenta as amostras tubulares em seu estado “verde” e sinterizadas. Os tubos não apresentavam defeitos, tais como distorções dimensionais ou fraturas, em etapas anteriores ou posteriores a sinterização.



Figura 49 - Amostras no estado “verde” e sinterizado, mostrando o a contração volumétrica causada pela sinterização.

O ferro puro sinterizado é fortemente reativo com oxigênio. Ao se manusear o elemento com as mãos descobertas, ou até mesmo no contato prolongado na atmosfera, ocorriam oxidações superficiais. Até mesmo ao se retirar do forno ocorria uma fina camada de óxidos na superfície.

A Tabela 10 mostra os resultados das amostras tubulares após a sinterização.

Tabela 10 - Densificação do material e contração volumétrica das amostras

<i>Amostras /Semana</i>	Massa Final M_f (g)	Volume final V_s(mm³)	Densidade ρ_s(g/cm³)	Densificação (%)	Contração volumétrica (%)
0	0,440	61,35	7,16534	91,0%	64,8%
1	0,597	83,80	7,12597	90,5%	64,4%
2	0,625	87,83	7,110222	90,3%	64,3%
3	0,748	104,17	7,181088	91,2%	64,9%
4	0,631	88,21	7,149592	90,8%	64,6%
5	0,675	94,20	7,16534	91,0%	64,8%
6	0,694	100,10	6,92912	88,0%	62,7%
7	0,678	95,63	7,094474	90,1%	64,2%
8	0,593	83,80	7,070852	89,8%	63,9%
9	0,711	99,28	7,16534	91,0%	64,8%
10	0,710	99,12	7,16534	91,0%	64,8%
11	0,568	83,00	6,842506	86,9%	61,9%
12	0,804	112,64	7,141718	90,7%	64,6%
13	0,827	120,29	6,874002	87,3%	62,2%
14	0,779	114,40	6,81101	86,5%	61,6%

A perda de massa durante o processo de extração variou entre 7,9% e 8,4%. Assim, é compreendido que o mecanismo de extração é eficiente. Na Tabela 10, é possível se observar que existe uma variação na densificação das amostras. Esse fato pode ser reflexo da homogeneidade da temperatura e tempo de sinterização ou/e posição a qual a amostra pertencia ao tubo injetado. A densificação variou entre 86,5% e 91,2% e permitiu verificar que ocorreu uma contração volumétrica entre 61,6% e 64,9%.

As amostras presentes na Figura 50 mostram que os tubos analisados apresentavam defeito. Porém, dois tipos de imperfeições puderam ser notados. A primeira está em sua superfície externa, onde se pode visualizar defeitos e pequenas marcas. A segunda está em suas extremidades, pois devido ao processo de corte esses defeitos são permanentes após o processo de sinterização. Esse processo pode resultar em um defeito de deformação na circularidade dos tubos.

O acabamento superficial é um fator de grande importância para o tratamento de obstruções nas janelas arteriais, conforme descritos por Shena (2009) e Tang (2010). Uma superfície homogênea influencia em uma melhor interação do implante com os diferentes tipos de células. Esse fato age no processo de hidrofobicidade junto à superfície na interação das proteínas do sangue. Portanto, a superfície demonstrada na Figura 50 pode resultar em problemas quando exposta a um meio fisiológico.

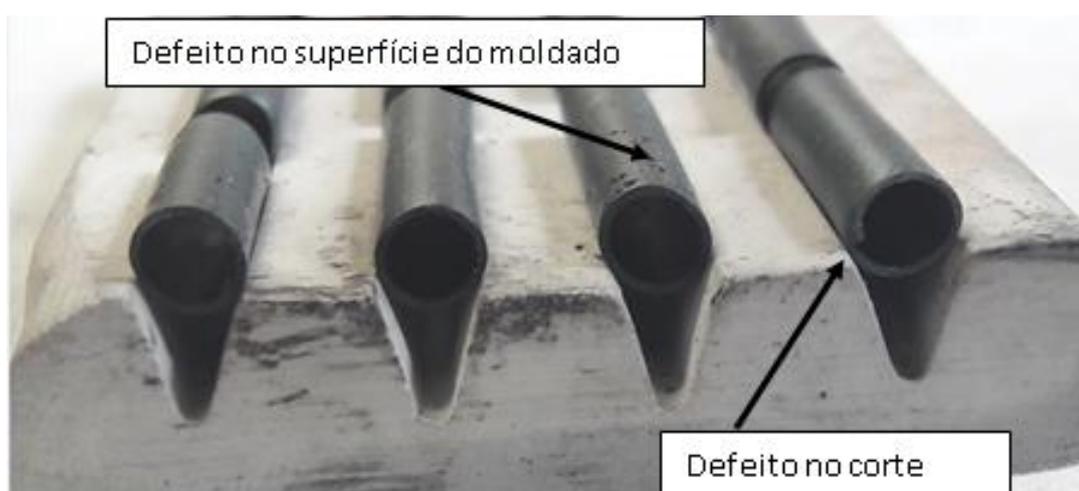


Figura 50 - Amostras de tubos percussores antes da sinterização

Os defeitos superficiais nos tubos sugerem que será necessário um tratamento para melhorar seu acabamento superficial, outra forma de garantir e se produzir um melhor tratamento na superfície do moldado.

Nagaraja (2018) realizou uma pesquisa verificando somente a influência do acabamento superficial na biocompatibilidade. Em acabamentos mais rudimentares, houve a pior taxa de corrosão, e por consequência a liberação de íons metálicos dos *stents*. Esse resultado corrobora com os encontrados por Palmaz (1999), o que demonstra a importância do acabamento superficial dos tubos após a sinterização. Dessa forma, o controle de poros e sua interconexão podem modificar a velocidade de deterioração das amostras.

4.8 Caracterização do ferro puro sinterizado

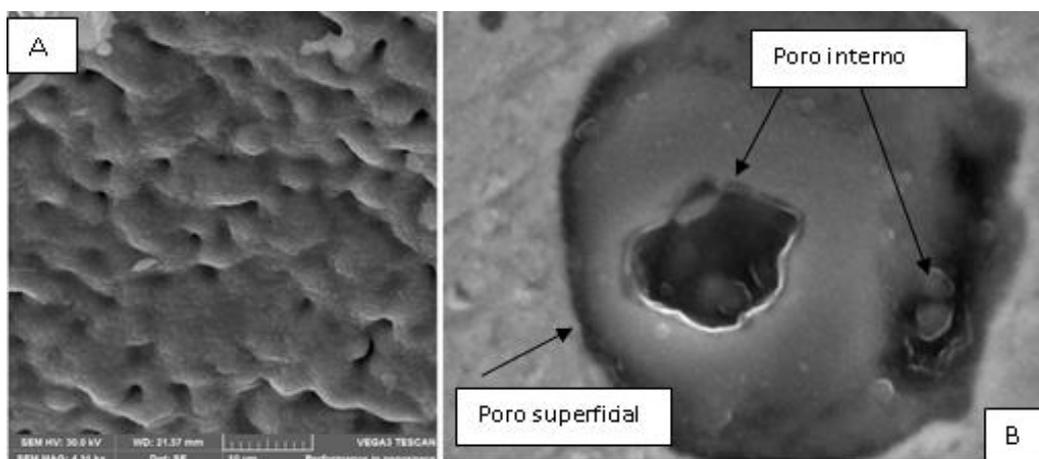
O levantamento das propriedades do ferro puro produzido por MPI deve ser realizado a fim de se verificar as características do material. Para isso, este subcapítulo busca demonstrar, por meio dos resultados dos ensaios, a viabilidade do processo e do material para seu uso biomédico.

4.8.1 Análise superficial dos tubos por MEV

Analisando a superfície Figura 51 A dos tubos injetados por meio de MEV, foi possível verificar que existe uma deterioração homogênea de poros ao longo de toda a superfície, cujo tamanho demonstrou ser em média 1 μ m.

A Figura 51 B demonstra que os existem poros internos que se interconectam, permitindo a percolação da SBF no poro superficial. Isso faz com que o interior do material corra internamente e não somente superficialmente, agilizando o processo de degradação.

Figura 51 - A- Poros superficiais das amostras; B- Poros internos



A Figura 51 revela a geometria, tamanho e extensão do poro, bem como a existência de interconectividade. Esses fatores têm influência na degradação. Conforme citados por Dutta (2017) e Wolff (2014), esse é o mecanismo que manda no processo de deformação do implante.

4.8.2 Microestrutura

O tamanho de grão e padrão microestrutural são fatores de suma importância no processo de corrosão do material. As amostras foram preparadas conforme a metodologia descrita, sendo realizado o lixamento e o polimento das amostras no processo de metalografia. A Figura 52 -A exibe a amostra de ferro puro, enquanto a Figura 52-B demonstra o tubo de magnésio antes do ataque químico com nital.

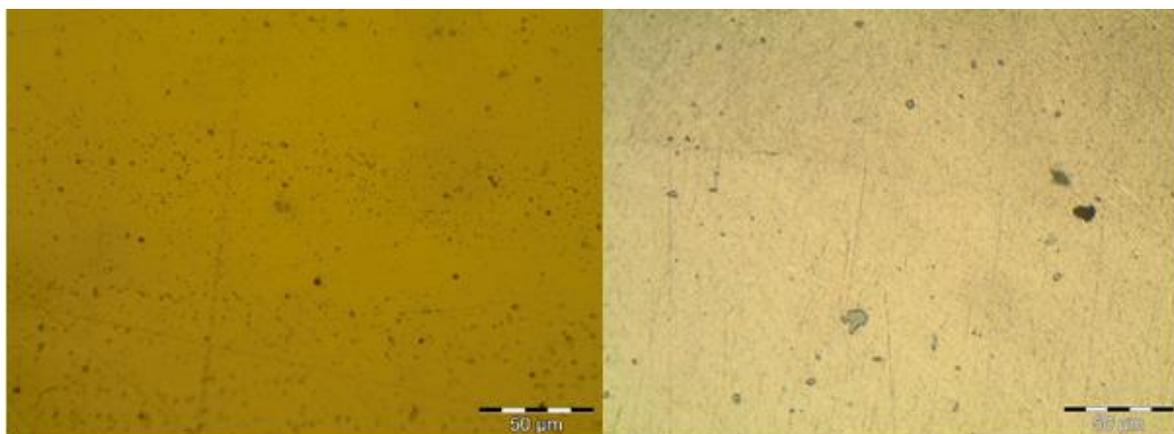


Figura 52 - Metalografia de tubos antes do ataque com nital ; A –Tubos de Ferro; B –Tubos de magnésio

As amostras tubulares de ferro produzidas por MPI foram embutidas e comparadas com tubos percursos de magnésio produzidos por extrusão. A Figura 53 mostra a metalografia com o ataque químico, revelando o contorno de grão e a medição destes realizados no microscópio ótico.

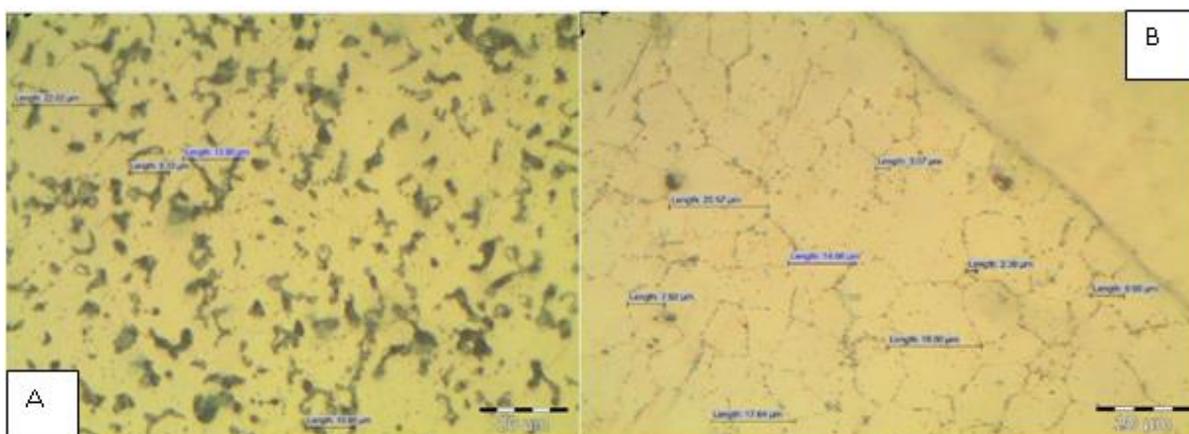


Figura 53 - Metalografia de tubos; A –Tubos de ferro; B –Tubos de magnésio

Os tubos produzidos por injeção visualizados na Figura 53-A apresentaram uma variação no seu tamanho de grão de 0,33 a 22,62 μm , o que resulta em um tamanho médio de 11,9 μm . A matriz é ferrítica, sem a presença de outras fases, mostrando a eficácia do processo. Os tubos de magnésio obtidos por extrusão mostrados na Figura 53-B indicaram uma variação do tamanho de grão entre 2,30 e 20,57 μm , o que resultou em um tamanho médio de 11,51 μm .

O tamanho do grão é reportado por Hermawan (2007) e Moravej (2011) como um mecanismo importante na corrosão dos metais, pois o efeito da degradação se inicia na descontinuidade do material. Portanto, o controle da microestrutura é importante para acelerar ou desacelerar a corrosão. Quanto maior o tamanho de grão, mais lenta a degradação. Quanto menor o tamanho, maior a taxa de degradação. Os valores encontrados demonstram que o material produzido por MPI possui o potencial para se obter o mesmo tamanho granulométrico que materiais produzidos por extrusão.

Ao se analisar as amostras de ferro puro produzido por MPI, verificou-se que o material, após ser submetido ao ambiente corpóreo simulado, demonstrou pontos de corrosão pelo SBF, conforme pode ser verificado na Figura 54.

A Figura 54 demonstra o início do processo de degradação. Comparou-se as imagens metalográficas de amostras que passaram pelo SBF com amostras não expostas ao SBF. Com isso, foi possível visualizar que o processo de corrosão se inicia na descontinuidade do material.

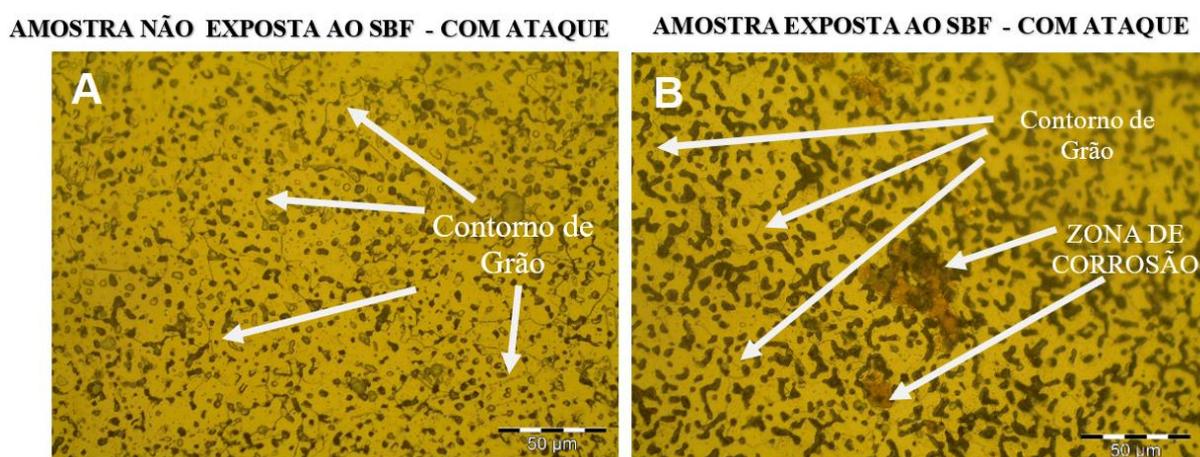


Figura 54 - Metalografia de amostras de ferro puro exposta ao SBF

A Figura 54-A exibe a peça que não passou pelo SBF, com o material atacado por reagente de revelação (nital). A Figura 54-B expõe a peça ao ataque químico com

o nital, revelando o contorno de grão, tornando possível visualizar o início do processo corrosivo nas descontinuidades do material (contorno de grão e poros).

O ensaio de microdureza realizado nas amostras de magnésio e ferro puro está exposto na Tabela 11. Por meio dessa, é possível se comparar duas ligas metálicas que são bioabsorvíveis. O procedimento para o ensaio foi descrito na metodologia, estando as amostras em escala Vickers.

Tabela 11 - Amostras ensaiadas de Mg e Fe comparando, Microdurezas Vickers.

	Microdurezas Amostra de Ferro 1	Microdurezas Amostra de tubo Ferro 2	Microdurezas da amostra de tubo de magnésio 1	Microdurezas da amostra de tubo de magnésio 2	Amostra de Ferro Puro que passou pelo SBF
Ponto 1	121,59	95,14	50,93	50,85	77,71
Ponto 2	112,15	102,96	48,85	61,00	80,21
Ponto 3	132,41	112,22	43,77	51,63	84,22
Ponto 4	120,91	100,58	45,91	54,54	67,43
Ponto 5	124,86	101,16	47,7	52,67	77,37
Ponto 6	116,69	104,68	58,24	48,35	68,86
Media	121,44	102,79	49,23	53,17	75,97

A Tabela 11 demonstra que as amostras de ferro apresentam uma microdureza maior do que as amostras de magnésio. Mesmo posteriormente ao processo de exposição ao SBF durante duas semanas, a Figura 55 mostra as indentações realizadas nas amostras atacadas por SBF.



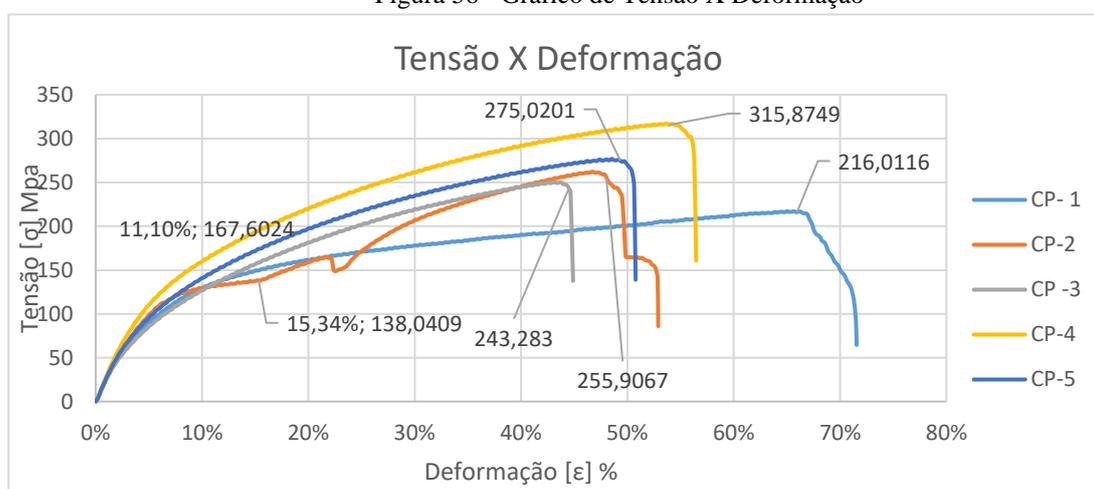
Figura 55 – Indentações de amostras de ferro puro exposta ao SBF

Estes resultados são superiores aos encontrados por Čapek (2016), o que mostra seu potencial para o uso em implantes bioabsorvíveis adequados. O material apresentou níveis aceitáveis comparados aos relatados em outras pesquisas ligadas a *stents* metálicos.

4.8.3 Propriedades mecânicas

A Figura 56 mostra o diagrama da tensão por deformação relativa ($\Delta l/l_0$) do ferro puro. Essa curva foi obtida através de corpos de prova “*dog bone*” sinterizados nas mesmas condições dos tubos. Dessa forma, pode-se estabelecer um padrão de comparação entre as duas formas de corpos de prova (Tubulares e *dog bones*).

Figura 56 - Gráfico de Tensão X Deformação



A Figura 56 demonstra as curvas obtidas de amostras injetadas em formatos de *dog bones*. O ensaio de tração resultou em uma tensão máxima média de aproximadamente 250 MPa. Para se realizar a média da tensão máxima, foram somados todos os valores encontrados para as cinco amostras e divididas por cinco, executando desta maneira uma média aritmética.

As amostras de *dog bones* apresentaram 315 MPa como maior valor para os ensaios de tração e, como menor valor, 216 MPa.

As propriedades mecânicas estão condizentes com a literatura apresentada na Tabela 1 e na Tabela 2. O comportamento mecânico das amostras está de acordo com os trabalhos produzidos nessa área de pesquisa. Porém, houve variações nas tensões máximas obtidas. Esta diferença pode ser resultado da variação dos poros presentes na amostra em relação a sua quantidade, forma e estrutura formadas.

A deformação elástica dos materiais que contém vazios, poros, ocorre de forma distinta aos materiais maciços, pois estas lacunas são armazenadoras de energia, conforme relatado por Bowen (2013) e Song (2014).

Paulo Mariot (2016) menciona que o limite de escoamento das amostras variou entre 140 MPa e 170MPa. As curvas apresentadas nessa pesquisa estão condizentes com esse valor encontrado. Por sua vez, este é um fator preponderante para seu emprego como *stent*. A oscilação desses valores está ligada aos vazios presentes nas amostras.

As deformações dos materiais se mantiveram em uma faixa admissível para aplicação em órteses cardiovasculares, cuja literatura produzida por Kyriacos (2013) e Witkowski (2000) remete a um alongamento entre 30 e 50% como sendo adequado para aguentar o processo de insuflamento do balão.

As amostras produzidas por meio de MPI em formato de *dog bone* analisadas por meio de ensaio de tração mostraram que o material, devido à estrutura porosa, se manteve em valores entre 44,18% e 66,34%.

4.8.4 Degradação *in vitro* de tubos produzidos por MPI

As amostras de tubos de ferro puro foram imersas em uma solução de fluido corpóreo simulado durante períodos distintos para cada amostra, tendo o tempo de ensaio variado entre 0 e 14 semanas. Os corpos de prova provenientes dos tubos produzidos por MPI foram cortados, porém não foi possível se obter geometria, dimensões ou densidades uniformes devido à variação do processo de sinterização.

Esta análise permitiu a mensuração da perda de propriedades mecânicas e de massa. As amostras tubulares não apresentaram um ritmo constante na redução de massa e propriedades ao longo do tempo de ensaio. Esse fato pode ser explicado através dos fatores descritos anteriormente, como variação de densidade, geometria, dimensões e de distribuição de poros, tornando o processo ainda incerto.

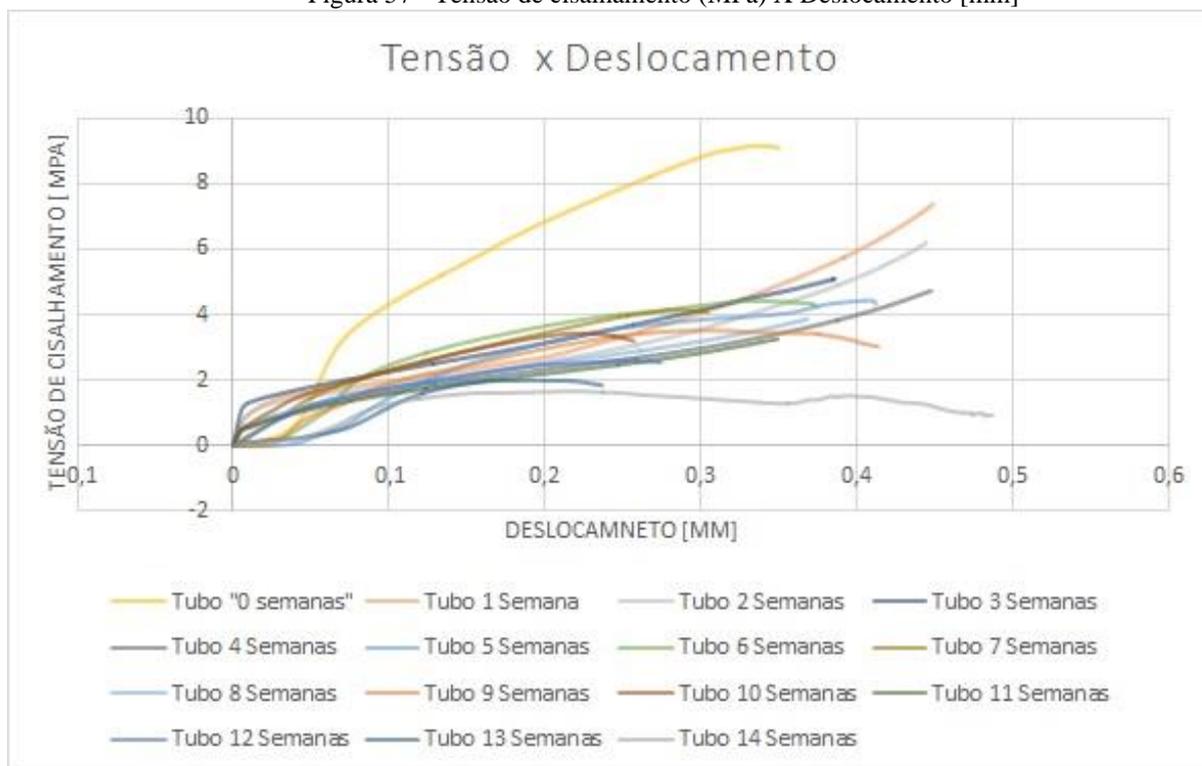
Os pontos de incerteza relacionados à geometria e às dimensões dos tubos foram contornados por meio das equações 21, 22 e 23. O objetivo é calcular a tensão de cisalhamento do material. Para tanto, foi calculado o momento de inércia, considerada a área da seção transversal das amostras e a distância do eixo neutro a centroide (mm^2). No entanto, foram

calculadas as forças atuantes no eixo X e no eixo Y elevados. Em seguida, somou-se ambas as forças e de seu resultado extraiu-se a raiz quadrada. Com isso, obteve-se o cisalhamento total. Após os cálculos, é necessário a transformações de unidades.

O ensaio de compressão foi executado conforme o procedimento experimental proposto na metodologia. Os tubos eram retirados, limpos e levados ao ensaio de compressão e verificação das perdas de propriedades e taxa de corrosão dos tubos.

A Figura 57 mostra as curvas de tensão de cisalhamento por deslocamento, sendo relacionado às amostras denominadas pelo período em que estiveram imersas em SBF. O ensaio consistia na compressão dos tubos ensaiados até momento da ruptura, ou o fechamento das extremidades dos tubos.

Figura 57 - Tensão de cisalhamento (MPa) X Deslocamento [mm]



O material testado apresentou estabilidade durante o ensaio, mostrando que os poros funcionaram como armazenadores de energia. A geometria, por sua vez, proporciona um efeito mola, diminuindo o efeito do carregamento e proporcionando uma maior vida útil ao material. Estes dois fatores funcionam como um mecanismo redutor das forças atuantes no material.

Witkowski (2000) descreve que um *stent* deve suportar uma pressão radial de até 0,6MPa. Por esse motivo, o esperado é que o material suporte uma tensão de cisalhamento superior a este valor.

Os tubos de ensaiados demonstraram estarem condizentes com a literatura em relação às tensões admissíveis para aplicações em *stents*. As forças suportadas pelo material foram superiores às descritas pela literatura, suportando tensões acima de 0,6 MPa, sendo este valor citado como o mínimo admissível para órteses cardiovasculares.

A Tabela 12 contém as propriedades mecânicas dos tubos ensaiados, sendo possível se verificar que a espessura não é o fator fundamental para se avaliar as tensões máximas suportadas pelo material, sendo a geometria a grande influência no cálculo da tensão de cisalhamento.

Tabela 12 - Propriedades Mecânica dos Tubos ensaiados ao longo de 14 semanas

<i>Semana</i>	Espessura da parede S (mm)	Tensão de cisalhamento τ (MPa)	Modulo de Young E (GPa)
0	0,34	9,165484	111,5889522
1	0,45	7,386925	69,54546111
2	0,44	6,209391	59,77037808
3	0,39	5,10991	57,10162398
4	0,45	4,733699	45,30144219
5	0,41	4,444703	48,12963548
6	0,33	4,427437	59,32322404
7	0,28	4,151384	63,69238822
8	0,37	3,872029	44,58635107
9	0,31	3,531063	50,99407124
10	0,23	3,440353	68,53199273
11	0,23	3,341647	65,93958612
12	0,26	2,58988	44,11796674
13	0,19	2,000331	48,03919506
14	0,39	1,531798	18,13618387

A espessura do tubo será diretamente ligada ao tempo que o material irá demorar. As amostras não apresentaram repetibilidade quanto a região do tubo de que foram retirados e da posição de sinterização.

Os tubos ensaiados antes que se finalizasse o ensaio suportaram cargas máximas de compressão de 345 N, bem acima dos valores de 18 a 21N relatados pela literatura. A amostra que permaneceu 14 semanas imersa em SBF ao final processo de ensaio no reator biológico ainda demonstrava suportar altas forças de compressão 139 N, antes de ocorrer a fratura do tubo. Para a amostra que permaneceu por 14 semanas, as forças que atuaram na transição de fase elástica para plástica variaram entre 14 e 18 N.

A Tabela 13 demonstra os resultados dos cálculos utilizando as equações 8 e 23 referentes à perda de massa do material, considerando o período de tempo de exposição a SBF, bem como projeções de taxa de corrosão em um período de um ano.

Tabela 13 - Perda de massa dos tubos ensaiados ao longo de 14 semanas

<i>Tempo em Semanas</i>	Perda de massa ($\Delta m = m_0 - m$) [g]	Perda de massa por área (W) [g/cm²]	Perda de massa relativa (M= $\Delta m/m_0$) [%]	Taxa de Degradação (TD) [mm/ano]
0	0,000	0,00	0,0%	0,00
1	0,020	0,04	3,3%	0,78
2	0,026	0,07	4,2%	0,58
3	0,030	0,05	4,0%	0,32
4	0,035	0,08	5,5%	0,34
5	0,040	0,09	5,9%	0,32
6	0,045	0,10	6,5%	0,30
7	0,052	0,13	7,7%	0,32
8	0,065	0,14	11,0%	0,32
9	0,078	0,18	11,0%	0,34
10	0,088	0,19	12,4%	0,33
11	0,089	0,22	15,7%	0,36
12	0,110	0,27	13,7%	0,39
13	0,130	0,29	15,7%	0,40
14	0,153	0,37	19,6%	0,49

A Figura 58 demonstra os resultados das amostras tubulares submetidas ao SBF, verificando o comportamento de degradação de 0 a 14 semanas. Os tubos apresentaram uma perda de massa progressiva condizente com a literatura, sendo os resultados próximos aos encontrados por Zhang (2010), conforme visto na Tabela 13.

A perda de massa aumenta conforme o tempo de exposição ao SBF, como pode ser visto na Figura 58. Porém, essa redução não ocorre a uma velocidade constante; conforme o tempo passa, maior será a degradação do material. Os tubos apresentam uma perda de massa inicial maior e sua velocidade inicialmente apresenta uma maior taxa de corrosão. Porém, ocorre uma estabilização desta devido à camada de óxido formado na superfície.

A diferença de perda de massa se mostra de forma mais acentuada a cada duas semanas em um processo que se mostrou cíclico. É possível ver que as amostras, em um período entre 8 e 9 semanas, apresentaram ambas aproximadamente 11% de perda de massa relativa. A perda de massa relativa entre as semanas 13 e 14 apresentou uma elevação em seu nível, fato que

pode estar ligado à diferença de porosidade existente entre as duas amostras, conforme exposto na Figura 58.

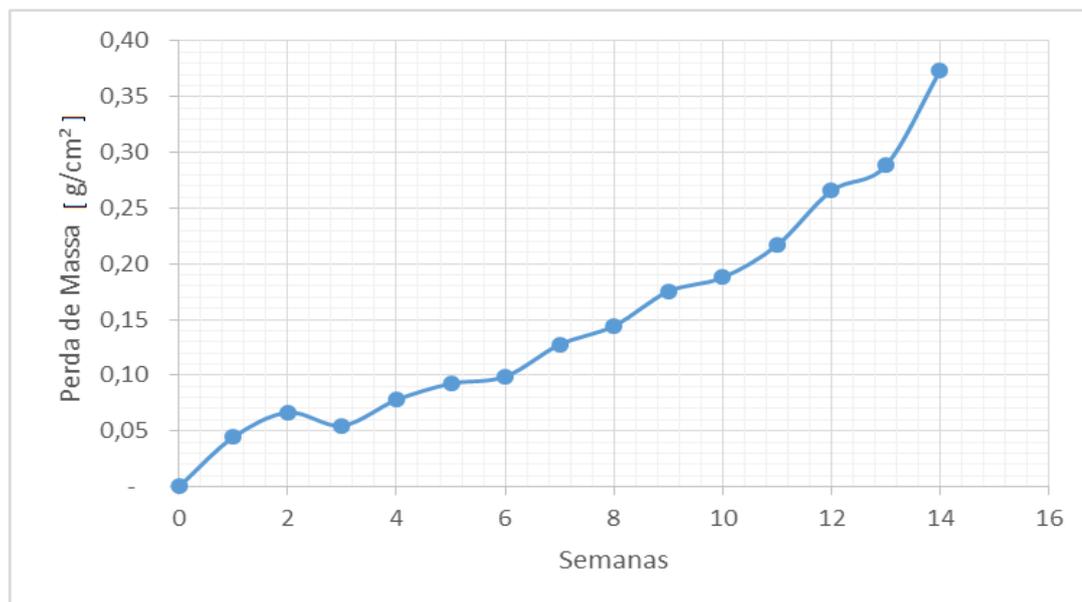


Figura 58 - Perda de massa em relação a área entre 0 a 14 semanas de imersão em fluido corpóreo simulado (solução de Hank).

As amostras exibiram um grau de degradação em relação às suas densidades no período de tempo de um ano, conforme a Equação 8. Cumpre referir que os tubos mostraram estabilidade na velocidade de corrosão das amostras durante as 14 semanas em que estiveram imersos em SBF. Ao longo da maioria do período, a amostra apresentou uma taxa de degradação de 0,3 (mm/Ano), conforme visualizado na curva da Figura 59.

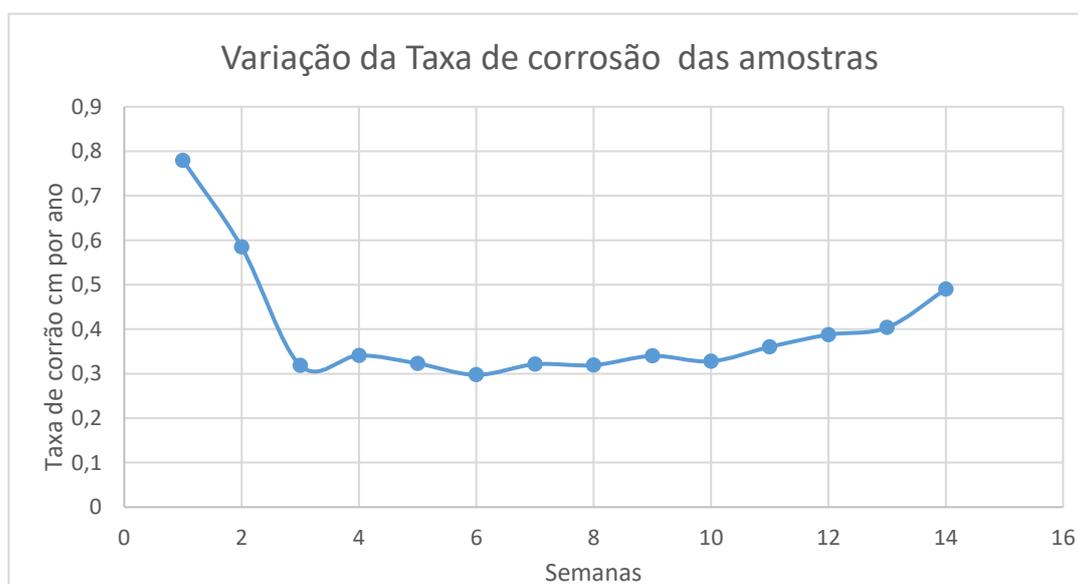


Figura 59 - Perda de massa levando em consideração densidade projetando em um período anual imerso em STF

A taxa de degradação foi superior aos resultados obtidos por Mariot (2016) e Zhang (2010). Portanto, um promissor candidato para sua utilização em *stents*.

A Figura 60 é uma análise de como o tempo de imersão influencia a perda de massa e a tensão de cisalhamento, sendo possível se visualizar que o ângulo de inclinação da curva mudou sensivelmente a partir da 11^a. Um fato importante de ressaltar é que a porosidade destas amostras se apresentaram em um maior nível em relação as semanas anteriores, mesmo levando em consideração que a densidade das amostras tubulares apresentou uma leve modificação na sua tendência.

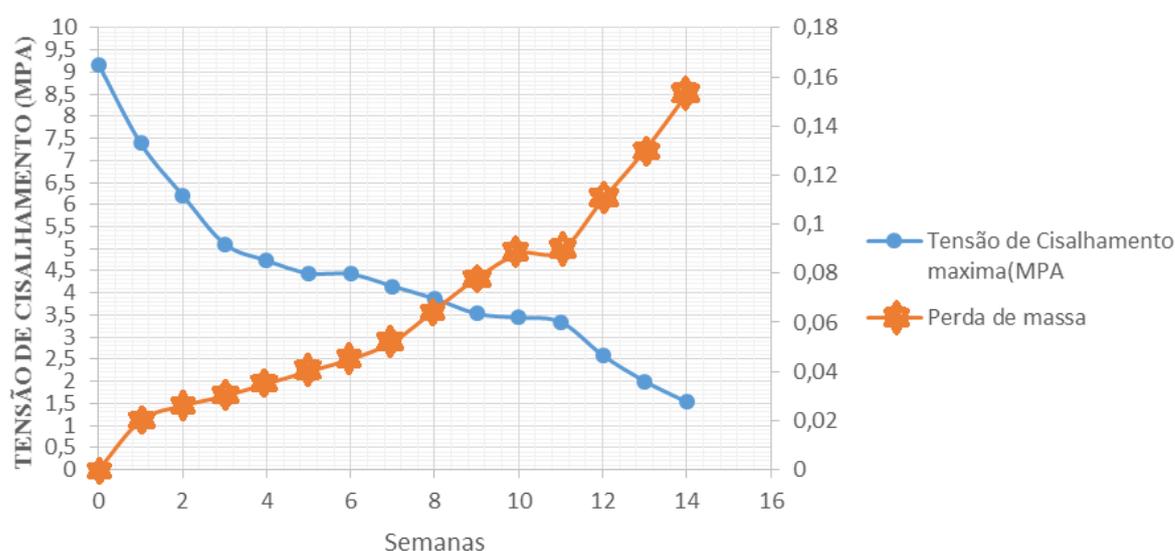


Figura 60 - Tensão de Cisalhamento máximo X Tempo de imersão X Perda de massa em (g) em amostras submetidas STF

O material, ao longo das semanas que foram expostos ao SBF, apresentou uma relação entre as propriedades mecânicas e a perda de massa, conforme pode ser visto na Figura 60. A corrosão do material faz com que ocorra a perda de massa e diminuição da sua espessura, resultando na diminuição das propriedades mecânicas.

A Figura 61 é uma projeção para a perda de propriedade, bem como a degradação completa do tubo. A projeção para degradação completa do material é para trinta e uma semanas e meia.

As forças radiais são diminuídas conforme o tempo passa, pois a memória muscular da parede arterial vai se adaptando ao remodelamento, fazendo com que seja reduzida as exigências mecânicas sobre o implante. Dessa forma, torna-se difícil prever a força final que o vaso sanguíneo exerce no *stent*. No entanto, a projeção para que o material possua propriedade

mecânica está acima de 18N, ou seja, as forças suportadas nos primeiros meses foram acima das relatadas pela literatura, tornando o material adequado para suportar a força radial de vinte e duas semanas.

Hermawan (2008) refere que a curva ideal com os resultados alcançados difere da desejada, pois o tempo necessário para se obter o reestabelecimento da artéria seria entre 24 e 48 semanas. Os demais resultados mostram que o material possui o comportamento ideal. Contudo, é necessário um controle de porosidade melhor. Outro fator relatado é que os testes da taxa de degradação *in vivo* sempre são mais lentos do que os testes *in vitro*.

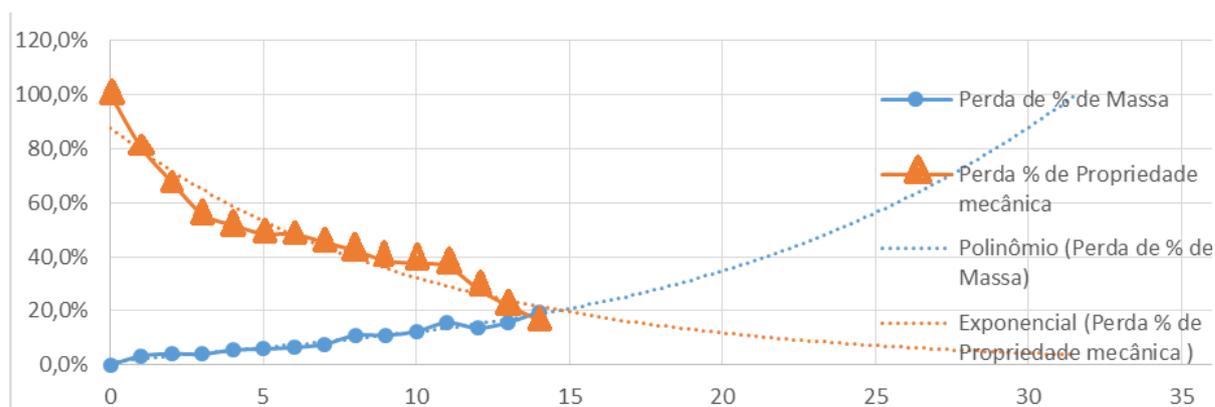


Figura 61 - Correlação entre o tempo de implantação e a degradação de ambiente corpóreo simulado de tubos percursores

A Figura 61 indica que na primeira semana o material apresenta uma perda de aproximadamente 20% em sua massa. Nas semanas seguintes, a redução nesta taxa segue até a quarta, quinta e sexta semana, onde a taxa permanece quase que constante, sem alterações relevantes. No entanto, a perda de massa é constante ao longo das semanas.

4.8.5 Mecanismos de corrosão

A Figura 62 mostra um tubo percursor de ferro produzido por MPI após ser submetido a SBF por 6 semanas, visto em MEV, mostrando que a superfície do material sofreu um ataque considerável.

As amostras tubulares, conforme entravam em contato com o SBF, fizeram com que os oxigênios e o cloro presente na solução de Hanks reagissem com ferro, promovendo as reações presente nas equações de 1 a 7, o que criou na superfície uma camada de óxidos.

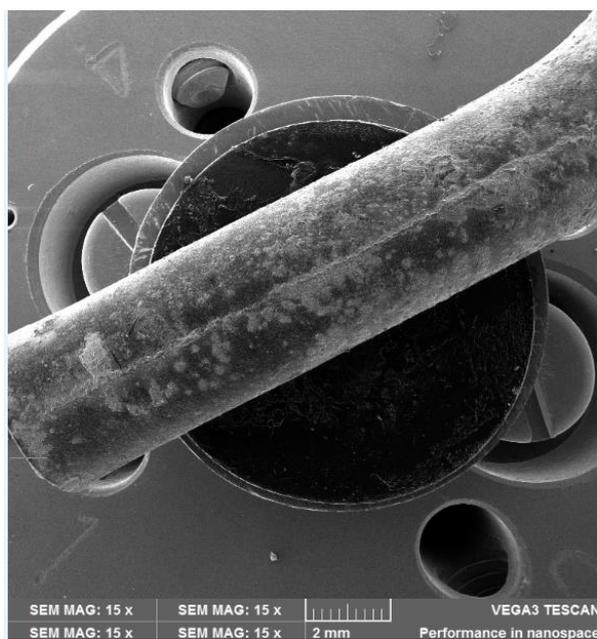


Figura 62 - Amostra tubular submetida por 6 semanas.

As amostras, quando analisadas com aumento, evidenciam que ocorreram grandes modificações em suas superfícies, tendo surgido grandes vales nos tubos expostos ao SBF, sendo estas modificações nos pontos onde o material sofreu um maior processo de corrosão. A Figura 63 mostra que o mecanismo de corrosão tem predominância inicial nos poros, buscando uma ligação entre poros e onde os vales se ligam.

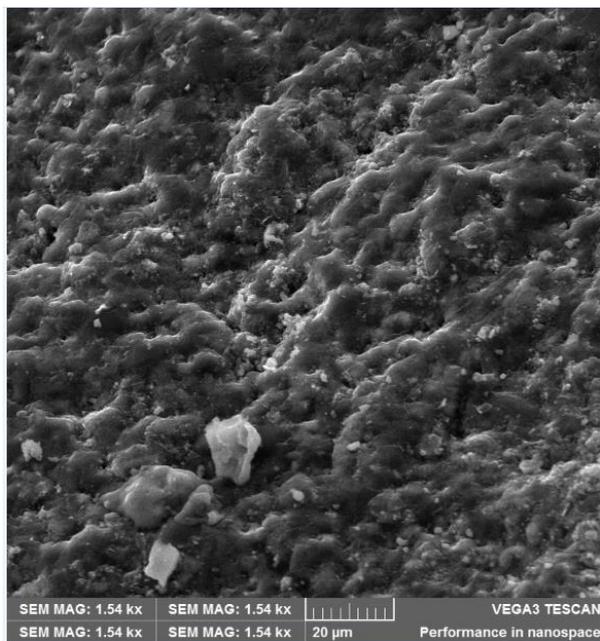


Figura 63 - Mecanismos de corrosão do material poroso

A Figura 64 mostra como o material ficou após ser degradado. É possível visualizar que os poros abaixo da superfície se revelaram e, dessa forma, deu-se início a um novo mecanismo de corrosão.

O subproduto formado por meio da reação de degradação do material permanece sobre os poros, funcionando como um desacelerante do mecanismo de corrosão. Em contrapartida, os poros interconectados são fatores que agilizam inicialmente o processo de deterioração. Entretanto, ao longo do tempo, esse fato pode servir como um retardo na degradação, uma vez que o subproduto permanece presente no interior dos poros.

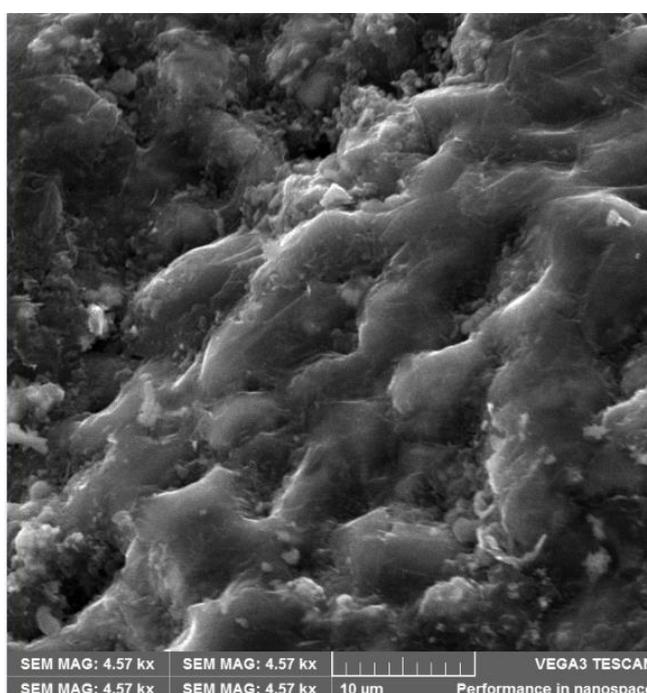


Figura 64 - Corrosão em seu interior mostrando que o subproduto se acumula nos poros

A Figura 64 mostra que o material interagiu com o SBF promovendo a corrosão da superfície. Esse processo de degradação faz com que surjam vales nas amostras, sendo possível ver que os poros são parcialmente fechados e abertos conforme o processo corrosivo acontece. Os porosos interconectados são os principais responsáveis pelas existências dos vales, e a entrada da solução de Hanks no interior da peça promove a corrosão de maneira mais acelerada.

As amostras, com o passar das semanas, apresentaram duas formações distintas de subprodutos da corrosão: a hematita (α - Fe_2O_3) e magnetita (Fe_3O_4), ambas aceitáveis para o processamento pelo meio biológico. Esses dois produtos estão expostos na Figura 65.

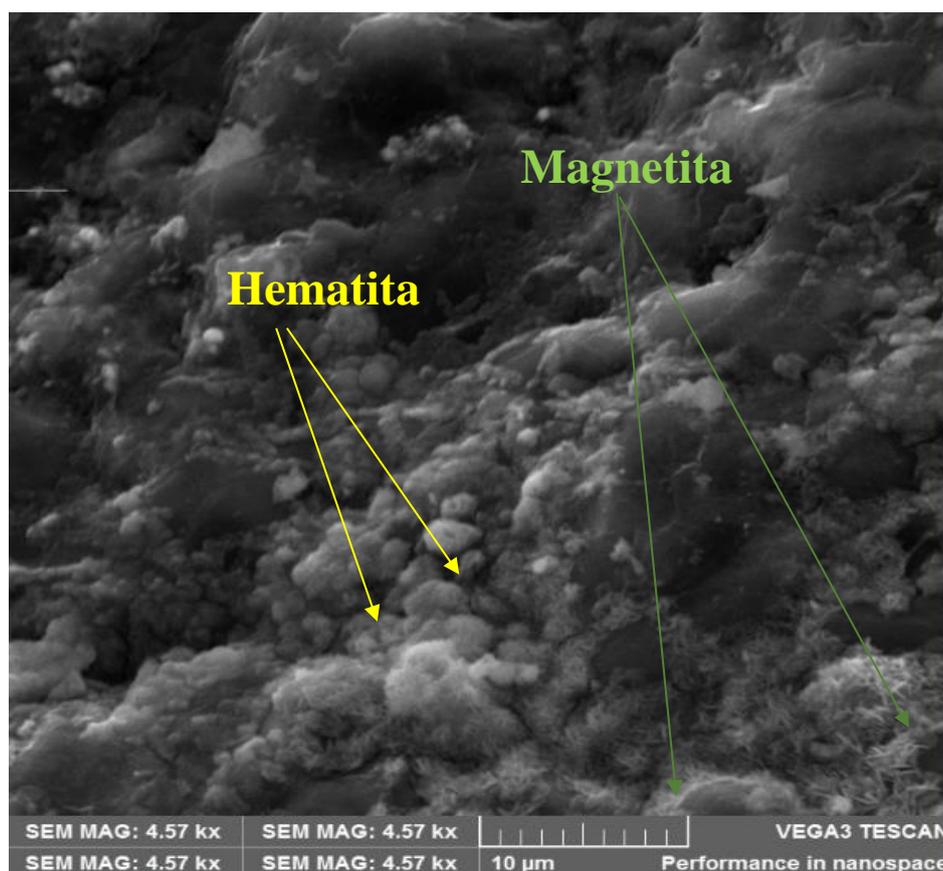


Figura 65 - Vários mecanismos de corrosão do material hematita (α -Fe₂O₃) e magnetita (Fe₃O₄)

A degradação do ferro puro causa reações do material, promovendo a formação de diferentes tipos de óxidos. Dentre estes, somente alguns são aceitos. A Figura 65 mostra que as duas formas obtidas são aceitáveis pelo corpo humano.

As metalografias não apresentaram a presença de carbono. Porém, é necessário se verificar por meio de EDS se sobre a superfície da amostra existe outro elemento que não ferro e oxigênio.

A Figura 66 exibe o EDS realizado em um tubo que passou pelo SBF. Já a Figura 66-A mostra MEV o ponto a ser analisado sem o uso do EDS. As Figuras 66-B e 66-C, por sua vez, demonstram a presença do ferro nos pontos marcados em vermelho. A presença do oxigênio está exposta na Figura 66-D, sendo marcada pelos pontos verdes. Os pontos vermelhos se mostram predominantes, conforme esperado, estando condizente com o previsto para corrosão biológica.

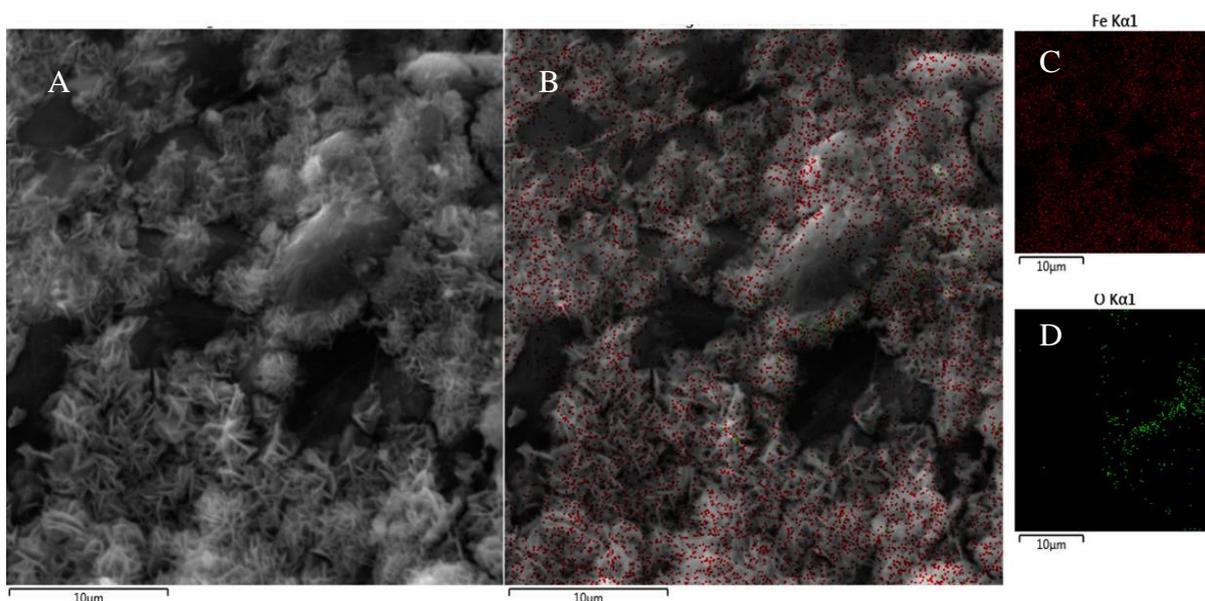


Figura 66 - Análise de hematita e magnetita vistos EDS

A Figura 66 demonstra o processo de sinterização, não apresentando outros elementos se não oxigênio e ferro. Desta maneira, é possível se presumir que o polímero extraído não se ligou com o metal durante a sinterização.

As amostras apresentaram um nível de contaminação após a 5^o semana. Esse fato se tornou expressivo na 10^o semana. A Figura 67-A é um MEV de uma amostra exposta à contaminação, sendo possível se verificar um alto nível de degradação.

O contaminante provoca um aumento dos valores do nível de carbono no material, estando marcados na Figura 67-B e Figura 67-C através dos pontos azuis. A Figura 67-D mostra a presença do ferro. Já a Figura 67-E mostra o oxigênio em grande quantidade, demonstrando um processo de degradação em estado mais avançado.

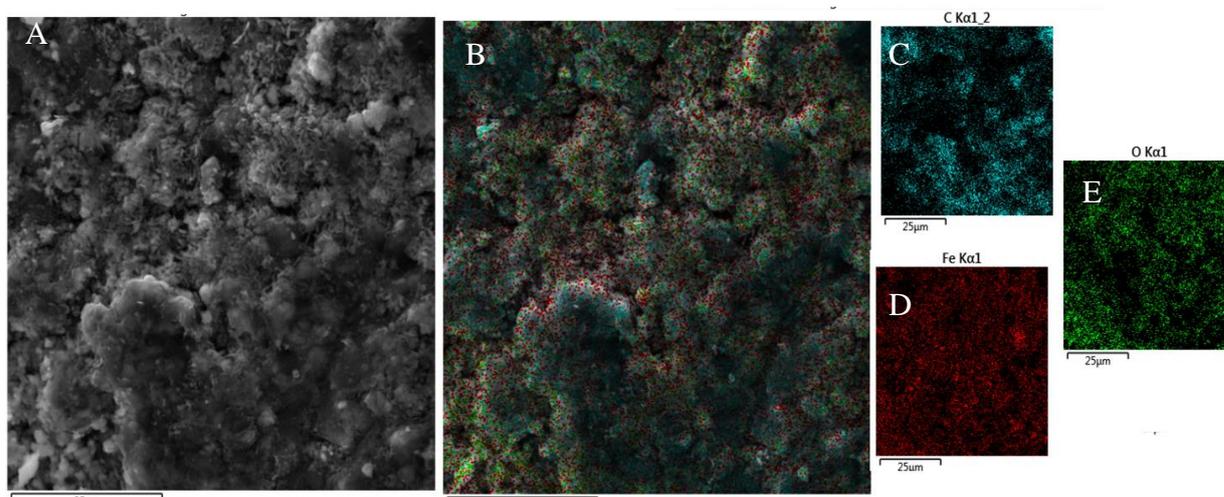


Figura 67 - EDS provando a presença de carbono

A Figura 68 mostra o motivo do surgimento de uma vasta quantidade de carbono. Esse fato se deve a uma proliferação de fungos junto a algumas partes do material e apresentou um crescimento junto à área externa dos tubos. A presença do carbono só é registrada nos locais onde ocorreu o crescimento do fungo, o que modifica o pH do ambiente corpóreo simulado, afetando a taxa de corrosão.

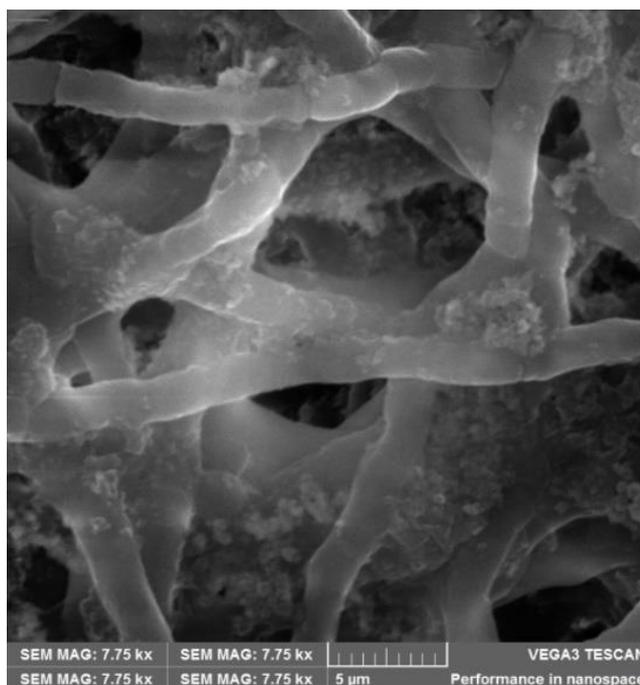


Figura 68 - Fungos recobertos de subproduto (óxidos de Ferro) da corrosão

A Figura 68 mostra uma área dos tubos que foram recobertos com fungos. Neste ponto, pode-se observar que parte dos óxidos recobrem as cadeias de fungos.

Os materiais apresentaram um crescimento ligado ao local dos poros. A presença dos fungos está relacionada somente com a superfície do material; os subprodutos ficam em seu meio. Conforme ocorria a progressão dos fungos, além da modificação do pH os organismos alteraram a quantidade de oxigênio e substratos balizadores do ambiente.

5 DISCUSSÃO DE RESULTADOS

Este capítulo busca comparar os resultados encontrados com as publicações relacionadas a este tema, demonstrando as evoluções obtidas na presente pesquisa.

O ferro puro é um material que atende todas as exigências descritas por Andrade (2018), Chamié (2009) e Salles (2008) como um material aplicável a *Stents* Bioabsorvíveis (BDSs). Este é conhecidamente um material que possui radiopacidade, o que permite que o implante seja guiado de forma precisa ao local de instalação e, posteriormente, monitorado. Esse fato atende ao quarto requisito para aplicação como BDSs. Os dados produzidos pela pesquisa PAIM (2018), com o mesmo material aqui empregado, mostram que o pó metálico utilizado neste trabalho não apresenta reações adversas, tóxicas ou carcinogênicas ao paciente, considerando testes realizados com células imortais.

5.1 Análise de morfologia e tamanho de partículas do pó metálico

Como relatado por Dunstan (2004), o tamanho das partículas é um ponto de suma importância para a fabricação de micro moldados por injeção. Com isso, o tamanho de partícula encontrado nas imagens realizadas por meio de MEV, aliado ao resultado do ensaio de granulometria, permitiu observar um grande volume de partículas de aproximadamente 5 μm , sendo que o D_{90} encontrado foi de 11 μm .

É relatado por German (1993) que uma distribuição da granulométrica monomodal não é adequada, ou seja, um único tamanho de partículas. Isso porque esse fator dificulta o empacotamento (densificação). De forma análoga, se um recipiente for enchido com bolas de um único tamanho existirão espaços, ao passo que se adicionarmos bolinhas menores os espaços serão preenchidos.

A distribuição do material recebido é multimodal, porém existem duas granulometrias que se destacam, como pode ser visto nos resultados apresentados ao longo desse trabalho. Desta forma, as partículas se mostraram adequadas para o fluxo de injeção e empacotamento, o que resulta em uma densificação do material após a sinterização.

5.2 Análise das misturas injetáveis

As misturas processadas no reômetro de torque mostraram um comportamento homogêneo, tendo em vista que os resultados se aproximam dos valores reportados por Quinard

(2011). Para todas as misturas, ocorreram variações no torque, conforme era alterado o volume de pó, produzindo os picos máximos para os volumes de pó críticos. Dessa forma, determinase o nível de equilíbrio entre a fração orgânica e inorgânica da mistura, estimando-se assim se a mistura apresentará homogeneidade durante o processo de injeção.

O pesquisador Kong (2012) já descrevia a eficácia dessa técnica em se determinar a viabilidade do uso das cargas injetáveis. As curvas geradas a partir do reômetro de torque permitem determinar o volume de pó crítico e indicaram que a mistura M1 permite a maior adição de fração inorgânica na mistura, 64% de pó metálico no volume total. As composições M4 e M6 apresentaram como volume de pó crítico 62%. As misturas M2, M5 e M8 admitiram como percentual máximo de fração inorgânica 60%.

Os autores German (1993) e Li (2007) relatam que quanto maior o volume de pó admitido na mistura maior será a densificação nas peças após sinterizadas. Porém, estes autores descrevem que se deve utilizar um volume metálico ligeiramente inferior ao volume crítico. Por esse motivo, as misturas mais promissoras com o pó de ferro puro utilizado nessa pesquisa são as misturas M1, M4 e M6.

As cargas M3 e M7 não apresentaram estabilidade até 50%. Tendo em vista que o valor de torque continuava aumentar conforme era variado os volumes de pó e de polímeros, esse fato é relatado pelo pesquisador IBRAHIM (2003) como um ponto que não torna essas composições interessantes para a etapa de injeção, pois o fluxo no molde se torna dificultado e a grande quantidade de polímeros presentes nas misturas resultará em problemas nas etapas subsequentes, tais como a formações nas peças após a sinterização.

Ao analisar os ensaios de reologia capilar, foi possível se verificar que nem todas as amostras obtiveram fluxo. As cargas injetáveis contendo PEG foram relatadas pela literatura como possuidoras de bom processamento. Porém, os resultados encontrados vão de encontro, pois as misturas M2, M3, M5 e M8 não apresentaram resposta ao cisalhamento. O ensaio realizado no reômetro de torque já indicava que o PEG não propiciou fluxos adequados ao processamento.

A mistura M1 apresentou ótima resposta ao cisalhamento. O procedimento experimental seguiu a metodologia descrita pela ASTM D3835-16, indicando que os testes realizados no

reômetro capilar demonstram que o material possui grande potencial para processamento por injeção, pois apresenta um bom fluxo.

A carga injetável M1, ao ser testada no molde de tubos, apresentou um bom fluxo, porém possuiu grande dificuldade para desmoldagem. Por esse motivo, foi adotado uma carga contendo uma resina elastomérica, de acordo com o trabalho publicado por Escobar (2015) que relata a melhora na desmoldagem devido a peça em seu estado verde possuir uma melhor elasticidade sem comprometer sua estrutura para posterior sinterização.

5.3 Análise das propriedades mecânicas dos *dog bones*

Moravej (2011) e Al-Mangour (2013) descrevem em seus trabalhos diversos materiais que são aplicáveis a *stents*, comparando-os em relação ao seu comportamento mecânico. Os valores apresentados nos trabalhos citados mostram que existe uma ampla gama de valores possíveis para aplicação em órteses cardiovasculares.

Os valores de deformações relativas obtidos neste trabalho, produzidas a partir do ensaio de tração de “dog bones”, mostraram que as deformações se mantiveram entre os valores de 44,18% e 66,34%, o que demonstra um grande potencial para aplicação em órteses cardiovasculares. A literatura descreve como propriedades adequadas para aplicação em *stents* um alongamento de 30 a 50% como o mínimo esperado antes da fratura.

Os resultados expressos neste trabalho vão ao encontro das publicações de Bowen (2013) e Song (2014). Ambos reportam que os poros são um mecanismo que proporciona uma maior deformação elástica ao material, pois estes vazios armazenam energia durante a deformação. As amostras sinterizadas obtidas por meio da MPI, apresentaram um módulo de Young das amostras que variou entre 110 e 180 GPa, o que reflete valores dentro dos admissíveis para aplicações em *stents*.

Paulo Mariot (2016) empregou em sua pesquisa o mesmo pó metálico e um processamento semelhante ao realizado nesse trabalho. Os dados produzidos em ambos os trabalhos vão de encontro, dando credibilidade às pesquisas, demonstrando a viabilidade da utilização do pó de ferro puro e satisfazendo os requisitos trazidos nas Tabela 1 e 2 (AL-MANGOUR, 2013; IMGRUND, 2013; GARG; 2010; HERMAWAN, 2007; LÉVESQUE, 2008).

Andrade (2018), Chamié (2009) e Salles (2008) relatam que se deve possuir uma boa relação de expansão. Para isso, é necessário que o material seja dúctil, o que é possível de se determinar através do ensaio de tração de *dog bonés*. A deformação plástica exposta ao material na ordem de quarenta vezes é a primeira característica fundamental para *stents*.

5.4 Análise das propriedades mecânicas dos tubos submetidos a ambiente corpóreo simulado

Witkowski (2000) descreve como propriedades que o material deve conseguir suportar cargas de 18 a 21N. O presente trabalho mensurou como força máxima 345N e, como ponto de transição de elástica para plástica, 18N.

Witkowski (2000) relata que o material deve resistir a 0,6MPa. Neste pré-requisito, até o material conseguiu se mostrar satisfatório durante o tempo de 14 semanas, suportando uma tensão de cisalhamento de 1,5MPa.

Os fatores descritos neste trabalho demonstram que os tubos ensaiados produzidos via MPI de ferro puro possuem potencial para aplicação como *stent* cardiovascular, tendo em vista que as amostras suportaram as cargas aplicadas, bem como as tensões agindo sobre o material. Isso atende aos valores reportados pela bibliografia como adequados, superando os requisitos mecânicos quando comparados a outras ligas.

O suporte das forças radiais, segundo Andrade (2018), Chamié (2009) e Salles (2008), é um importante requisito para que o material seja considerado apto para ser aplicado *stents*. Para isso, realizou-se o ensaio de compressão em tubos. Este procedimento permite a medição da tensão de cisalhamento, mostrando que o tubo de ferro atende os requisitos de suportar tensões superiores a 0,6MPa.

5.5 Análise da porosidade das amostras sinterizadas

Os tubos sinterizados mostraram uma estrutura de poros finos, bem distribuídos e interconectados. Estes fatores são mecanismos que proporcionam uma maior taxa de corrosão e degradação do material.

Os poros podem ser um importante mecanismo de armazenamento de energia caso necessário, bem como podem ser utilizados para armazenamento e posterior liberação de fármacos, quando aplicados a biomateriais. Essa característica é de grande relevância e

aplicabilidade, segundo os requisitos descritos pelos pesquisadores Andrade (2018), Chamié (2009) e Salles (2008).

O mecanismo de corrosão por pites ocorreu de forma predominante nas amostras submetidas ao SBF, tendo seu início nos poros. Estes, por estarem interconectados, tornaram-se um mecanismo de aceleração para degradação. Ao longo do tempo, os tubos que passaram pelo ambiente corpóreo simulado apresentaram um acúmulo de subprodutos do processo de degradação em sua superfície e nos poros, afetando de forma a desacelerar a taxa de degradação.

A presença de poros e sua interconectividade se refletiram em uma maior taxa de degradação quando expostos ao meio corrosivo. Os MEVs realizados indicaram que o processo de corrosão tem início nos poros. Porém, com o passar do tempo, os subprodutos gerados migram para porosidade, desacelerando o processo. A interconexão dos poros promove a formação de vales de corrosão, acelerando o processo, tendo em vista uma maior área de exposição.

Os ensaios promovidos a fim de verificar a taxa de corrosão de peças produzidas por MPI de ferro puro revelaram que a presença de poros resulta em uma aceleração na degradação do material em comparação ao ferro puro produzido por fusão, ao mesmo tempo que apresenta uma velocidade de corrosão menor que a do magnésio e suas ligas. Os valores Mg e o Fe obtidos por fusão foram descritos ao longo desse trabalho e retirados de bibliografias da área.

5.6 Análise da degradação de tubos produzidos por MPI submetidos em SBF

O ferro puro produzido por MPI demonstrou uma perda de massa progressiva durante o tempo em que o material foi exposto ao ambiente corpóreo simulado, mostrando que o corpo de prova após 14 semanas de imersão sofreu uma redução de quase 20% de sua massa total. Esse processo está descrito como sendo coerente e adequado para o período de regeneração do *lumen* arterial descrito por Peuster (2001), que fala em um tempo de 12 a 24 semanas. A massa do tubo, seguindo essa projeção de perda de massa, será de 17 meses e meio para a completa degradação do ferro pelo organismo.

As pesquisas de Morajev (2010) e Peuster (2001) descrevem que o cálculo de perda de massa é projetado para um ano. Porém, se analisarmos pontualmente, podemos verificar que ocorre uma redução da taxa de degradação do material. Esse fato pode ser atribuído à redução

da área superficial, tendo em vista a Equação 8. Os produtos formados pela corrosão fazem com que seja diminuída a zona de exposição e desacelerando. A camada formada recobre os poros, dificultando a circulação do fluido corpóreo simulado no interior da peça, inibindo o efeito do meio sobre poros interconectados.

Quanto aos *stents* que devem permanecer no corpo por um período de 9 e 12 meses, as projeções realizadas para as amostras produzidas por MPI indicaram um período de completa degradação em 8 meses. Contudo, o ideal é que se consiga um melhor controle de porosidade, pois desta forma se obterá a homogeneidade do material, o controle do mecanismo de corrosão e, por consequência, sua taxa de degradação para uma perda de propriedades mecânicas, indicando que serão inferiores a 0,6 MPa.

No entanto, Peuster (2001) relata que a taxa de degradação *in vivo* é menor do que a taxa de degradação média *in vitro*, o que pode corroborar com a afirmativa de que *stents* de ferro puro produzido por MPI são uma rota viável de produção, considerando que a tendência é que a degradação do implante, quando expostos a ambiente corpóreo não simulado, seja maior que a encontrada neste trabalho.

O presente trabalho constatou que perda de massa por área calculada foi de 0,37g/cm² para o período de 14 semanas. Esta taxa de corrosão demonstra que o material irá ser absorvido por completo em um período superior a um ano. Todavia, a sua completa deterioração ocorrerá antes, tornando estes valores aceitáveis para a aplicação como *stents* biodegradáveis. Estima-se que o material terá uma perda média de 0,40mm/ano, fato que representa que o material terá uma completa degradação em um período menor do que um ano, considerando a espessura das amostras. O cálculo de perda de massa projetado realizado para as amostras está expresso na Figura 59, demonstrando que o material atingirá sua completa degradação em aproximadamente 32 semanas.

O valor médio para a taxa de degradação das amostras de ferro puro produzido por MPI foi de 0,3 (mm/ano). No entanto, ocorreu uma variação desses valores ao longo do tempo de exposição ao SBF, mostrando existir uma tendência de aumento ao final das 14 semanas de testes promovidas nesse trabalho.

Os resultados obtidos neste trabalho atendem aos requisitos descritos por Hermawan (2008) que descreve que a artéria necessita entre 24 e 48 semanas para o reestabelecimento da

janela arterial. As pesquisas de Mariot (2016) e Zhang (2010) já apontavam a técnica de moldagem de pós injeção como uma resposta para melhorar o processo de degradação.

Os poros apresentaram um mecanismo de absorção de energia, o que pode vir a facilitar sua flexibilidade quando empregado como material aplicado a *stent*. Seu deslocamento ocorre através das artérias até o local de implantação, fato que atende ao terceiro princípio para validação como material aplicável a *stents* descritos por Andrade (2018), Chamié (2009) e Salles (2008).

5.7 Análise da corrosão dos tubos

As imagens produzidas por meio da MEV demonstram que o mecanismo de corrosão se iniciou nas amostras, prioritariamente na descontinuidade do material, conforme Müller (2006) descrevia em sua pesquisa. No caso, os poros em materiais sinterizados, quando empregado a biomateriais, funcionam como agentes impulsionadores de degradação; conforme o tempo passa, o material se acumula, retardando a taxa de degradação. Porém, não ocorre sua paralização e, com o tempo, é demonstrado uma tendência de retomada de velocidade da corrosão.

O ensaio de MEV/EDS demonstrou que ocorreram duas formas distintas de corrosão, indicando a formação de duas estruturas: hematita ($\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$) e magnetite (Fe_3O_4). Ambas são descritas por Nunes (2015) como sendo biocompatíveis: após existir uma contaminação com fungos, ocorre a criação de áreas ricas em carbono produzidas por esses organismos. Inclusive, ocorreu a modificação do pH da solução.

6 CONCLUSÕES

Em relação à fabricação de misturas produzidas com o pó de ferro puro adequadas para fabricação de tubos por meio de MPI, verificou-se que a utilização de polímeros estruturantes de materiais termoplásticos (PP e PEBDL) não apresentaram a deformação necessária na fase de desmoldagem para o ferramental de geometria tubular. Portanto, empregou-se uma carga injetável contendo elastômeros (borracha natural) como polímero estruturante para produção de tubos metálicos percursos para *Stents*.

O presente trabalho concluiu que é possível se projetar moldes cônicos com cavidades em formato tubular. Este formato pode ser produzido em máquinas comerciais que se utilizam de uma rosca para plastificação e condução da carga injetável para a cavidade do molde.

A produção de moldes tubulares nos leva a concluir que, com uma adequada análise das misturas injetáveis de ferro puro, é possível se projetar de forma eficaz moldes com cavidades complexas e de pequena espessura, sendo viável a produção de tubos ou em formato final de *stents*, por meio da MPI.

Cabe destacar que os resultados para a correta aplicação do ferro puro produzido por MPI dependerão do projeto de geometria a ser aplicado para o *stent*. Somente através das análises das tensões aplicadas pontualmente será possível se determinar se o material é adequado para a geometria proposta. Para isso, simulações computacionais são necessárias, possibilitando dessa maneira verificar qual a melhor escolha de forma a proporcionar expansão, bem como torção e compressão, do material em situações de extremo esforço.

Concluiu-se que é necessário se observar a contração da carga injetável junto às partes móveis dos moldes, pois uma elevada contração ou a falta de elasticidade do material pode fazer com que ocorra a deformação dos tubos ou até mesmo sua quebra. Por este motivo, a adoção de uma carga contendo polímeros elastoméricos foi de vital importância para a execução deste trabalho.

Considerando isto, é importante a etapa de extração química e térmica das peças produzidas por MPI, processo de remoção que teve de ser lento e progressivo. Para cargas contendo polímeros termoplásticos, foi efetiva a extração química, enquanto que para polímeros elastoméricas não houve boa resposta às soluções, devendo ser executado somente a extração

térmica. O processo de progressivo é um ponto fundamental para que não ocorra nenhuma deformação no material.

A presente pesquisa verificou que os parâmetros de sinterização apresentam resultados promissores. No entanto, é necessário maior controle sobre o processo. A base de sinterização utilizada foi um avanço tecnológico visando se obter propriedades isotrópicas dos componentes sinterizados. Os processos de sinterização utilizados indicam que não ocorreram deformações geométricas significativas, ou seja, ausência de defeitos dimensionais, microestruturais e mecânicos no componente sinterizado.

As amostras fabricadas a partir de misturas injetáveis à base de borracha natural obtiveram como densidade relativa valores entre 86 e 91,2 % após passarem pelo processo de sinterização, o que mostra um potencial de melhoramento no processo, mostrando que este ainda é um campo a se avançar.

Por meio dos ensaios realizados nos corpos de prova, em diferentes ensaios, em corpos de prova que estiveram submetidos a fluido corpóreo simulado (SBF- *simulated body fluid*) e que não foram expostos ao SBF, foi possível concluir que estes apresentaram potencial para a aplicação prática em próteses bioabsorvíveis do ponto de vista físico e mecânico.

As propriedades mecânicas dos corpos de prova se mostraram adequadas, tendo em vista que as amostras produzidas a partir de ferro puro por meio de MPI apresentaram uma ductilidade excepcionalmente alta (de 44 a 66 % de deformação até a fratura).

Se observado a redução das propriedades mecânicas conforme o material é exposto ao SBF, é possível verificar que se atende à exigência de suportar esforços superiores 0,6MPa e forças superiores a 21 N. Com isso, conclui-se que a MPI é uma técnica adequada em relação a propriedades mecânicas.

As propriedades mecânicas como a tensão máxima indicam que a relação da resistência mecânica para os corpos de *dog bones* apresentam uma tensão máxima que se situou em uma faixa entre o magnésio/ligas de Mg e o aço inoxidável AISI 316-L, ambas frequentemente utilizadas na fabricação de *stents*.

Analisando-se do ponto de vista físico, é possível observar que o comportamento mecânico das amostras produzida de ferro puro sinterizado é fortemente influenciado pela densidade e a área superficial exposta ao SBF, sendo necessário observar estas características.

É possível concluir que a biocompatibilidade recebe influência direta das características mecânicas, tais como densidade e área superficial, sendo possível concluir que volume, forma e extensão dos poros são pontos fundamentais no mecanismo de degradação e absorção em implantes produzidos por MPI.

O mecanismo de corrosão por pites ocorreu de forma predominante nas amostras submetidos ao SBF, tendo seu início nos poros, Estes, por estarem interconectados, tornaram-se um mecanismo de aceleração para degradação. Ao longo do tempo, os tubos que passaram pelo ambiente corpóreo simulado apresentaram um acúmulo de subprodutos do processo de degradação em sua superfície e nos poros, desacelerando a taxa de degradação.

Os materiais produzidos por Moldagem de Pós por Injeção (MPI) estudados nesse trabalho apresentaram uma maior taxa de degradação em relação aos dados de ferro puro produzido por fusão, reportado por outros autores em suas pesquisas. A velocidade de degradação apresentou um aumento de aproximadamente 20%, resultando em uma maior inclinação na curva de perda de massa em função do tempo.

Os ensaios promovidos a fim de verificar a taxa de corrosão de peças produzidas por MPI de ferro puro revelaram que a presença de poros resulta em uma aceleração na degradação do material em comparação ao ferro puro produzido por fusão. Ao mesmo tempo, apresenta uma velocidade de corrosão menor do que a do magnésio e suas ligas. Os valores de Mg e do Fe obtidos por fusão foram descritos ao longo desse trabalho e retirados de literaturas da área.

A análise feita nos corpos de prova submetidos a SBF em diferentes períodos de tempo mostra que as propriedades mecânicas são adequadas, conforme as curvas de tensão por deformação. Os valores obtidos indicam que o material suportará a força radial das paredes arteriais, tendo como referência o valor de 0,6MPa mencionado em literatura especializada.

As amostras produzidas a partir de ferro puro por meio de MPI mostraram uma ductilidade excepcionalmente alta (de 44 a 66 % de deformação até fratura). Em relação à resistência mecânica, sua tensão máxima se situou em uma faixa entre o magnésio/Ligas de Mg e o aço inoxidável AISI 316-L, ambas frequentemente utilizadas na fabricação de *stents*.

Os materiais produzidos por Moldagem de Pós por Injeção (MPI) estudados nesse trabalho apresentaram uma maior taxa de degradação em relação aos dados de ferro puro produzido por fusão, reportados por outros autores em suas pesquisas. A velocidade de degradação apresentou um aumento de aproximadamente 20%, resultando em uma maior inclinação na curva de perda de massa em função do tempo.

Considerando tudo isso, conclui-se que o processo de MPI possui potencial para ser utilizado na aplicação de geratrizes de próteses bioabsorvíveis endovasculares. Ainda se faz necessário um maior controle de sua porosidade aliada ao desenvolvimento de uma geometria que permita a expansão por balão e demais esforços arteriais, o que tornará possível o uso destes como materiais biodegradáveis. A carga injetável a ser utilizada necessita apresentar uma elasticidade para que não ocorra deformações ou fraturas da peça ao se desmoldar. Outra opção é se projetar um molde com mecanismos de gaveta, sendo necessário que a geometria do molde seja adequada para facilitar o fluxo de injeção, bem como a desmoldagem. As propriedades mecânicas de deformação observadas para os tubos e “*Dog Bones*” mostraram que o ferro puro produzido por injeção de pós metálicos é adequado para *stents* biodegradáveis. A taxa de corrosão deve ser corrigida por meio de um maior controle de porosidade, adequando o tempo de permanência do implante no paciente.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Obter, via MPI, stents moldados por injeção, sem necessidade de 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;
- Estudar o uso de zinco, bem como terras raras como materiais junto ao ferro;
- 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;

PUBLICAÇÃO

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

TAVARES, A. C., MARIOT, P., COSTA, L. L., SCHAEFFER, L. Metal Injection Molding for Production of Biodegradable Implants: An Analysis of the Potential of Pure Iron for Application in Stents. **American Journal of Materials Science** 2019, 9(2): 36-43

8 REFERÊNCIAS

AL-MANGOUR, Bandar; MONGRAIN, Rosaire e YUE, Stephen. Coronary Stents Fracture: An Engineering Approach (Review). **Materials Sciences and Applications** V.4, pp. 606-621. 2013.

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

ALICEA, Luis A., et al; Mechanics biomaterials:stents. May de 2004. **Applications of Engineering Mechanics in Medicine**, *GED – University of Puerto Rico, Mayaguez, 2004.*

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Answers by heart. Dallas, TX, 2012, American Heart Association. 2p. Disponível em: <https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_300452.pdf>, acesso em : 13 de maio de 2014.

—Heart Disease and Stroke Statistics – At-a-Glance. Dallas, TX, 2015. American Heart Association. 4p. Disponível em : <http://www.heart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_470704.pdf>, acessado em 21 de Março de 2018.

AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM D3835-16**. Standard Test Method for Determination of Properties of Polymeric Materials by Means of a Capillary Rheometer. Philadelphia, 2016. V. 8, 11p.

— **ASTM B311-17**, Standard Test Method for Density of Powder Metallurgy (PM) Materials Containing Less Than Two Percent Porosity. Philadelphia, 2017. V.2, 4p.

— **ASTM F2081 - 06(2017)** - Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents. Philadelphia, 2017. V. 13, 5p.

ANDERSON, James M.; RODRIGUEZ, Analiz e CHANG, David T. 2008. Foreign body reaction to biomaterials. **Semin Immunol**. Vol. 20, n 2, pp. 86-100, 2008.

ANDRADE, Pedro José Negreiros de, ROCHA, Hermano Alexandre Lima e FALCÃO, João Luiz de Alencar Araripe. Stents farmacológicos versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Obstrução de Tronco: Meta-Análise de Ensaios Clínicos Aleatorizados. **Ternational Journal of Cardiovascular Sciences**. Vol. 31, n 2, pp. 152-162. 2018.

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

ASSAD, A. R.; FEITOSA A. T., ASSAD, J. A. R.; Anestesia para implante de endopróteses vasculares. In: Henri Braunstein (ed) Medicina Perioperatória, **Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro -SAERJ**, Rio de Janeiro ,2006, pp. 487-504.

ATHANASIOU, Kyriacos A., AGRAWAL, C.M., BARBER, F. A., BURKHART S. S. Orthopedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. **The Journal of Arthroscopic and Related Surgery**. Vol. 14, pp. 726-737, 1998.

ATRENS, Andrej; LIU, Ming; ISHIDA, Nor; ABIDIN, Zainal. Corrosion mechanism applicable to biodegradable magnesium implants. **Materials Science and Engineering: B**. 15 de Decembre de 2011, Vol. 176, 20, pp. 1609-1636.

ANWAR, Muhammad Yousaf ; MESSER, P.F.; ELLIS, B e DAVIES, H.A. Injection Moulding of 316L Stainless Steel Powder Using Novel Binder System. **Powder Metallurgy**. Vol. 38, n 2, pp. 113-119, 1995.

BARRÉRE, F., et al. Functions, Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart. **Materials Science and Engineering**. V 59, pp. 38-71, 2008.

BAUER, Sebastian; SCHMUKI, Patrik; MARK, Klaus von der; PARK, Jung. Engineering biocompatible implant surfaces: Part I: Materials and surfaces. **Progress in Materials Science**. V 58, n 3, pp. 261-326, 2013.

BERTRAND, Olivier f., et al. Biocompatibility Aspects of New Stent Technology. **JACC**. V. 32, n 3, pp. 562-71, 1998.

BORDJI, Grim; JOUZEAU, Jean-Yves; MAINARD, Didier; PAYAN, Elisabeth; DELAGOUTT, Jean-Pierre and NETTER, Patrick;. Evaluation of the effect of three surface treatments on the biocompatibility of 316L stainless steel using human differentiated cells. **Biomaterials**., V 17, pp. 491 -500, 1996.

BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION. Angioplasty and Stent Education Guide. Boston, MA, 2015, Boston Scientific Corporation, 21p. Disponível em https://www.bostonscientific.com/content/dam/Manuals/us/current-rev-en/91004260-01B_Synergy_Angio%20Guide_en-US_s.pdf acesso em: 13 de maio de 2018.

BOWEN, P.K.; DRELICH, J.; GOLDMAN J. A new in vitro–in vivo correlation for bioabsorbable magnesium stents from mechanical behavior. **Materials Science and Engineering**. V 33, n 8, pp. 5064-5070, 2013.

BRAGA, Neila de Almeida; FERREIRA Neidenêi Gomes e CAIRO, Carlos Alberto Alves. Obtenção de titânio metálico com porosidade controlada por metalurgia do pó. **Química Nova**. V 30, n 2, 2007.

BRAM, M.; EBEL, T.; WOLFF, M.; BARBOSA, A. P. Cysne; TUNCER, N. Applications of powder metallurgy in biomaterials. Woodhead Publishing Series in Metals and Surface Engineering. **Advances in Powder Metallurgy Properties, Processing and Applications**. pp. 520-554, 2013.

CAMENZIND E., STEG P. G., WIJNS W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. **Circulation**., V 115, pp. 1440–1455, 2007.

ČAPEK, Jaroslav; STEHLÍKOVÁ, Květa; MICHALCOVÁ, Alena, MSALLAMOVÁ, Šárka, VOJTĚCHA, Dalibor. Microstructure, mechanical and corrosion properties of biodegradable powder metallurgical Fe-2 wt% X (X = Pd, Ag and C) alloys. **Materials Chemistry and Physics**. V 181, pp. 501-511, 2016.

CHAMIÉ, Daniel e ABIZAID, Alexandre. Stent cronus: chegou o momento de adotarmos um stent nacional? **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva**. V 17, n 3, 2009.

CHAWL, N.; DENG, X. Microstructure and mechanical behavior of porous sintered steels. **Materials Science and Engineering: A**. 390, n 1–2, pp. 98-112, 2005.

CHEN, Chien-Hsiu; OU, Keng-Liang; WANG, Wei-Nan;. Variation in Surface Morphology and Microstructure of 316L Biomedical Alloys Immersed in Artificial Saliva. **J Exp Clin Med**. V 1, n 5, pp. 30 – 36, 2013.

CHEN, Gang; CAO, Peng, EDMONDS, Neil; Porous NiTi alloys produced by press-and-sinter from Ni/Ti and Ni/TiH₂ mixtures. **Materials Science and Engineering: A**. V 582, pp. 117-125, 2013.

CHEN, Xiao-Bo; LI, Yun-Cang; HODGSON, Peter D.; WEN, Cuie. The importance of particle size in porous titanium and nonporous counterparts for surface energy and its impact on apatite formation. **Acta Biomaterialia**. V 5, n 6, pp. 2290-2302, 2009.

COLOMBO, A. e KARVOUNI, E. Biodegradable stents: —fulfilling the mission and stepping away. **Circulation**, V 102, pp. 371–373, 2000.

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

DE BEULE, Matthieu; MORTIER, Peter; CARLIER, Stéphane G.; VERHEGGHE, Benedict; IMPE, Rudy Van; VERDONCK, Pascal. Realistic finite element-based stent design: The impact of balloon folding. **Journal of Biomechanics**., Vol. 41, n 2, pp. 383–389, 2008.

DEBORAH, Rubin-Asher, et al. Risk factors for failure of heparin thromboprophylaxis in patients with acute traumatic spinal cord injury. **Thrombosis Research**. Vol. 12, n 6, pp. 501-504, 2010.

DEHESTANIA, Mahdi; ERIK, Adolfssonb; e LIA, A. Stanciu.; Mechanical properties and corrosion behavior of powder metallurgy iron-hydroxyapatite composites for biodegradable implant applications. **Materials & Design**. V 109, pp. 556-569, 2016.

DENG, X.; PIOTROWSKI, G.; CHAWLA, N.; NARASIMHAN, K. S. Fatigue crack growth behavior of hybrid and prealloyed sintered steels: Part I. Microstructure characterization. **Materials Science and Engineering: A**. V 491, n 1–2, pp. 19-27, 2008.

DOROZHKIN, Sergey V. Bioceramics of calcium orthophosphates. **Biomaterials**. V 31, pp. 1465–1485, 2010.

DREHER, Maureen L.; NAGARAJA, Srinidhi; BATCHELOR, Benjamin. Effects of fatigue on the chemical and mechanical degradation of model stent sub-units. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**. V 59, pp. 139-145, 2016

DUNCAVAGE, D. C.W.P. Debinding and sintering of low carbon stainless steel MIM parts. **Metal Powder Report**. V 47, n 40–41, pp. 37–38, 1992.

DUNSTAN, PAUL A. DAVIES AND G. R. Comparison of master alloy and pre-alloyed 316L stainless steel powders for metal injection molding (mim). **PM2 TEC 2004 World Congress**. MPIF, 2004.

DURGIN, Jennifer. Study looks at impact of increasing stent use. *Dartmouth Medicine*. Winter, p. 9, 2005.

DUTTA, Sourav; DEVI, K. Bavya; ROY, Mangal. Processing and degradation behavior of porous magnesium scaffold for biomedical applications. **Advanced Powder Technology**. V 28, n 12, pp. 3204-3212, 2017.

ERBEL, R.; DI MARIO C; BARTUNEK J.; BONNIER J.; DE BRUYNE B, EBERLI F.R.; ERNE P.; HAUDE M.; HEUBLEIN, B.; HERRIGAN, M.; ILSLEY C.; BÖSE, D.; KOOLEN, J.; LÜSCHER, T.F.; WEISSMAN, N.; WAKSMAN, R.; e PROGRESS-AMS. Temporary scaffold holding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. **Lancet**, V 369, 9576, pp. 1869-1875, 2007.

ERNE, P.; SCHIER, M. e RESINK, T.J. The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? **Cardiovasc. Interv. Radiol**. V 29, pp. 11–16, 2006.

ESCOBAR, C. F.; DOS SANTOS, L. A.; New eco-friendly binder based on natural rubber for ceramic injection. *Journal of the European Ceramic Society*. V. 35, pp. 3567–3575, 2015.

EXPERTS, I. Biomaterials – A Global Market Overview. **Industry experts**, p. 386, Mar/2018.

FAGALI, N. S.; GRILLO, C. A.; PUNTARULO, S.; DE MELE MA, Fernández Lorenzo. Cytotoxicity of corrosion products of degradable Fe-based stents: relevance of pH and insoluble products. **Colloids Surf B Biointerfaces**. V 128, pp. 480-8, 2015.

FAGALI, S. Natalia, et al. Is there any difference in the biological impact of soluble and insoluble degradation products of iron-containing biomaterials? **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**. V 160, pp. 238-246, 2017.

FARRARO, Kathryn F.; KIM, Kwang E.; WOO, Savio L-Y.; FLOWERS, Jonquil R.; MCCULLOUGH, Matthew B. Revolutionizing orthopaedic biomaterials: The potential of biodegradable and bioresorbable magnesium-based materials for functional tissue engineering. **Journal of Biomechanics**. December, 2013.

FRANÇA, Luís Henrique Gil e PEREIRA, Adamastor Humberto. Atualização sobre endopróteses vasculares (stents): dos estudos experimentais à prática clínica. **J Vasc Bras**. V 7, n 4, pp. 351-363, 2008.

FREEDONIA GROUP. Cardiac Implants :US Industry Study with Forecasts for 2012 & 2017. Cleveland, OH, July 2008, **The Freedonia Group**. 226p, disponível em <<https://www.freedoniagroup.com/brochure/23xx/2398smwe.pdf>> acessado em : 21 de Março de 2018.

—. NEW US industry forecasts for 2014 & 2019: Implantable Medical Devices. *The Freedonia Group*, Cleveland, OH, March 2010, **The Freedonia Group**, 4p. disponível em <<https://www.freedoniagroup.com/brochure/25xx/2595embro.pdf>> acessado em 22 de Março de 2018

GALYFOS, George, et al. Bioabsorbable stenting in peripheral artery disease. **Cardiovascular Revascularization Medicine**. V 16, pp. 480-483, 2015.

GARG, Scot e SERRUYS, Patrick W. Coronary Stents. **Journal of the American College of Cardiology**. V 56, n 1, pp. 43-78, 2010.

GEORG, Alessandra Hennlcka; CORDEIRO, Lucimara Mach Córtes. Aterosclerose: um processo inflamatório. Universidade Tuiuti do Parana. 2005.

GERMAN, R. M. . Powder Metallurgy Science. [ed.] **Metal Powder Industries Federation**. 2nd. s.l. : Princeton, 1994.

—. Sintering Theory and Practice. **John Wiley & Sons**. 1996

GERMAN, R. M e Bose, A. Injection Molding of Metals and Ceramics. [ed.] **Metal Powder Industries Federation**. s.l. : Princeton, 1997.

GHOSH, Pranab; DASGUPTA, Krittika; NAG, Debabrata; CHANDA, Abhijit. Numerical study on mechanical properties of stents with different materials during stent deployment with balloon expansion . **Excerpt from the Proceedings of the 2011 COMSOL Conference In Bangalore**, Jadavpur University - School of Bio-Science and Engineering, 2011.

GOMES, Radílson Carlos. Doenças cardiovasculares. Portal Brasil. **Governo do Brasil**. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 18 de Abril de 2012, Disponível em <<http://www.brasil.gov.br/saude/2011/09/doencas-cardiovasculares>>, acessado em 20 de março de 2018.

GOMES, Walter J. e BUFFOLO, Enio. Coronary stenting and inflammation. **Rev Bras Cir Cardiovasc**. V 18, n 4, 2003.

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.

GREWE, Peter H.; DENEKE, Thomas; MACHRAOUI, Abderrahman; BARMEMEYE, Jurgen, MULLER, Klaus-Michael. Acute and Chronic Tissue Response to Coronary Stent Implantation: Pathologic Findings in Human Specimen. **Journal of the American College of Cardiology**., V 35, n 1, 2000.

GRINES, Cindy L. Off-Label Use of Drug-Eluting Stents. **Journal of the American College of Cardiology**. V 5, n 6, pp. 615-617, 2008.

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

GRUDTNER, M.A.; DE LARA ELESBÃO, J. L.; GUTIERREZ, P.S.; MEYER , F. S.; PEREIRA, A. H.; Histological analysis of cobalt–chromium stents with and without Camouflage® polymer coating: experimental porcine carotid artery model. **Vascular**. V 19, n 2, pp. 89-96, 2011.

GRUNTZIG, A.R.; SENNING A.; SIEGENTHALER W.E.; Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. **Jornal Medicine**. V 301, pp. 61–68, 1979.

GU, Xuenan; ZHENG, Yufeng; CHENG, Yan, ZHONG, Shengping; XI, Tingfe. In vitro corrosion and biocompatibility of binary magnesium alloys. **Biomaterials**. , Vol. 30, 4, pp. 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, n 1, pp. 215-224, 2015.

HABIBZADEH, Sajjad; LI, Ling; SHUM-TIM, Dominique, DAVIS, Elaine; OMANOVI, C. Sasha. Electrochemical polishing as a 316L stainless steel surface treatment method: Towards the improvement of biocompatibility. **Corrosion Science**. V. 87, pp. 89-100, 2014.

HADRBOLETZ, A; WEISS, B.; Fatigue behaviour of iron based sintered material: a review. **International Materials Reviews**. Vol. 42, n 1, pp. 1-44. 1997.

HAN, Jason J.; ATLURI, Pavan. The invisible hands conducting minimally invasive mitral valve surgery. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. V 156, n 2, pp. 617-618, 2018.

HARIMA, E. Estudo da Formulação e Remoção de Ligantes de Alumina Moldada por Injeção. 2002, **Tese de Doutorado, UFSC**.

HARTWIG, Thomas; VELTL, Georg; PETZOLDT, F.; KIEBACK, Bernd. Powders for metal injection molding. **Journal of the European Ceramic Society**. V 18, n 9, pp. 1211-1216, 1998.

HENRIQUES, Helena Andreína Monteiro e SOUSA, Luísa Costa Catarina Ferreira de Castro. Caracterização do fluxo sanguíneo de uma bifurcação da artéria carótida comum com estenose. **Dissertação de mestrado**. Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto, 2015.

HENTZE, M. W.; MUCKENTHALER, M. U. N.; ANDREWS, C. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. **Cell**. 30 V 117, 3, pp. 285-97, 2004 .

HERMAWAN, H.; PURNAMA, A; DUB e D.; COUET, J.; MANTOVANI, D. Fe-Mn alloys for metallic biodegradable stents: Degradation and cell viability studies. **Acta Biomaterialia**. V 6, pp. 1852–1860, 2010.

HERMAWAN, H.; ALAMDARI, H.; DUBÉ, D.; MANTOVANI, D. Iron–manganese: new class of metallic degradable biomaterials prepared by powder metallurgy. **Powder Metallurgy**. V 51, pp. 38-45, 2008.

HERMAWAN, H.; DUBÉ, D. e MANTOVANI, D. Application, Development of Degradable Fe-35Mn Alloy for Biomedical. **Advanced Materials Research**. V 15-17, pp. 107-112, 2007.

HERMAWAN, H., DUBE, D. e MANTOVANI, D. Developments in metallic biodegradable stents. **Acta Biomater**. V 6, pp. 1693–1697, 2010.

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

HEUBLEIN B, ROHDE R, KAESE V, NIEMEYER M, HARTUNG W, HAVERICH A. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? **British Cardiovascular Society Journalt :Heart**. V 89, pp. 651–656, 2003.

HIBBELER, R.C. Resistência dos materiais. 7ª edição. São Paulo : Pearson, 2010.

HOLZAPFEL, Boris Michael; REICHERT, ET all. How smart do biomaterials need to be? A translational science and Clinical point. **Advanced Drug Delivery Reviews**. V 65, pp. 581-603, 2013.

HOSSEINI, A.; YAZDANI-RAD, R.; KAZEMZADEH, A.; PAKSERESHT, A.H.; Effect of Pore Characteristics on Mechanical Properties of Highly Porous NiTi Shape Memory Alloys. **The International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies (SMST)**, 2013, Prague, Czech Republic, SMST-2013 Proceedings of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, pp. 324-325, 2013.

HOOK, Andrew L.; et al. High throughput methods applied in biomaterial development and discovery. **Biomaterials**. V 31,n 2, pp. 187-198,2010.

HU, Tingzhang, et al. Biodegradable stents for coronary artery disease treatment: Recent advances and future perspectives. **Materials Science and Engineering: C**. V 91, n 1, pp. 163-178, 2018.

HUDSON, Sarah P.; LANGER, Robert; FINK, Gerald R.; KOHANE, Daniel S.; Injectable in situ cross-linking hydrogels for local antifungal therapy. **Biomaterials**. V 31, n 6, pp. 1444-1452, 2010.

HUEBSCH, N e MOONEY, D.J. Inspiration and application in the evolution of biomaterials. **Nature**, V 462, 7272, pp. 426-432, 2009.

HUANG, Baiyun; LIANG, Shuquan; QU, Xuanhui. The rheology of metal injection molding. **Journal of Materials Processing Technology**. V.137, pp. 132–137, 2003.

HYUNG Il Kim; KAZUHIKO Ishihara; SEUNGBOK Lee; JI-HUN Seo; HYE Young Kim; DONGWHAN Suh, MIN Uk Kim, TOMOHIRO Konno, MADOKA Takai, JEONG-SUN Seo. Tissue response to poly(l-lactic acid)-based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents. **Biomaterials**. V 32, pp. 2241–2247, 2011.

HYUK IM, Seung; JUNG, Youngmee; KIMA, Soo Hyun. Current status and future direction of biodegradable metallic and polymeric vascular scaffolds for next-generation stents. **Acta Biomaterialia**. V 60, pp. 3-22, 2017.

IMBABY, Mohamed; JIANG , Kyle; CHANG, Isaac. Fabrication of 2 stainless steel micro parts by softlithography. **Materials Letters**. Vols. 62, 2008, pp. 4213–4216, pp. 4213–4216, 2008.

IBRAHIM, O.M.A.; SIDIK, R.; MUSTAPHA, M.I.; MOHAMAD, M. M. Rapid debinding of 316L stainless steel injection moulded component. **Journal of Materials Processing Technology** . V 140, pp. 397–400, 2003.

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.

IQBAL, Javaid; GUNN, Julian and SERRUYS, Patrick W. Coronary stents: historical development, current status and future directions. **British Medical Bulletin**. pp. 193–211, 2013.

JONES, Eric; CHEN, J.; YU, M. Q.; Corrosion resistance improvement for 316L stainless steel coronary artery stents by trimethylsilane plasma nanocoatings. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**. V 7, n 102, pp. 1363-74, 2014.

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, pp. 359-366, 2014.

KIM, Ki-Hyun; YOUN, Hyeong-Chul; CHOI, Chul-Jin; LEE; Byong-Taek. Fabrication and material properties of powder injection molded Fe sintered bodies using nano Fe powder,. *Materials Letters*. Vol. 61, pp. 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, pp. 2173–2182, 2012.

KÖSTER, Ralf, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. **The Lancet**. V 356, 9245, pp. 1895- 1897, 2000.

LEE, Jeong Hee; KIM, Eung Do; JUN, Eun Jung, YOO, Hyoung Sun, LEE, Joon Woo. Analysis of trends and prospects regarding stents for human blood vessels. **Biomaterials Research**. V 22, 8, pp. 2-10, 2018.

LEFÈVRE, Thierry; HAUDE, Michael; NEUMANN, Franz-Josef; et all. Comparison of a Novel Biodegradable Polymer Sirolimus-Eluting Stent With a Durable Polymer Everolimus-Eluting Stent: 5-Year Outcomes of the Randomized BIOFLOW-II Trial. **Jacc: cardiovascular interventions**. V 11, n 10, pp. 995-1002, 2018.

LÉVESQUE, Julie; HERMAWAN, Hendra; DUBÉ, Dominique; MANTOVANI, Diego. Design of a pseudo-physiological test bench specific to the development of biodegradable metallic biomaterials. **Acta Biomaterialia**. V 4, n 2, pp. 284-295, 2008.

LI, Luoxing; HE, F. Y. LIU, X.; LOU, Y.; ZHOU, J. and DUSZCZYK, J. 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, pp. 265-272, 2012.

LI, Yimin; LI, Liujun; KHALIL, K.A. Effect of powder loading on metal injection molding stainless steels. **Journal of Materials Processing Technology**, V 183, pp. 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, pp. 1407-1420, 2011.

LOCHBIHLER, Harald; HOELZL, Jürgen; DIETZ, Hans-Georg. Tissue compatibility and biodegradation of new absorbable stents for tracheal stabilization An experimental study. **Jornal de Cirurgia Pediátrica**. V 32, n 5, pp. 717-720, 1997.

LOFFREDO, Sergio; PATERNOSTER, Carlo; MANTOVANI, Diego. Iron-Based Degradable Implants. **Reference Module in Biomedical Sciences**. 2018.

LOH, N.H. ; TOR, S.B.; KHOR, K.A. Production of metal matrix composite part by powder injection molding. **Journal of Materials Processing Technology**. V 108, pp. 398 – 407, 2001.

MANI, Gopinath; FELDMANB, Marc D.; PATEL, Devang, AGRAWAL, C. Mauli. Coronary stents: A materi-als perspective. **Biomaterials**, V 28, pp. 1689–1710, 2007.

MANAM, N.S. et al. Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review. **Journal of Alloys and Compounds**. V 701, pp. 698-715, 2017.

MARIOT, Paulo; SCHAFFER, Lirio. Ferro puro moldado por injeção para aplicação em stents biodegradáveis. 2015. 127f. Tese para obtenção o título em Doutor em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais- UFRGS, Porto Alegre, 2016.

MARTINS, Vinícius; SCHAFFER, Lirio. Utilização do processo de moldagem por injeção de pós metálicos nanométricos (MIM) para o desenvolvimento de rotor e estator em servomotor aplicado à área médica. 2015. 285f. Tese para obtenção o título em Doutor em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais- UFRGS, Porto Alegre, 2015.

MANNSCHATZ, Anne, HÖHN, Sören e MORITZ, TASSILO. Powder-binder separation in injection moulded green parts. **Journal of the European Ceramic Society**. . 2010, Vol. 30, pp. 2827–2832.

MENGA, Junhu, et al. Replication and characterization of 316L stainless steel micro-mixer by micropowder injection molding. **Journal of Alloys and Compounds**. V 496, n 1-2, pp. 293–299, 2010.

MESNIER, J., ET AL. Stent coating with a CD31 agonist improves the biocompatibility of coronary stents in vivo. **Archives of Cardiovascular Diseases Supplements**. V 10, 2, p. 180, 2018.

MILKE, Eduardo Cristiano. Estudo da obtenção de peças com paredes finas em micropeças através da moldagem de pós de aço. 2004, **Tese de doutorado para obtenção de título de Doutor em processo de fabricação mecânica. PPGE3M/UFRGS**.

MICELI, Antonio; GLAUBER, Mattia. Be less invasive: Please, turn right! **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. Vol. 155, n 3, pp. 938-939, 2018.

MOLEMAN, J. W. A study on Biodegradable iron Model Scaffolds. 2012, **Master Thesis, Delft University of Technology**.

MORAIS, J. M.; PAPADIMITRAKOPOULOS, F.; BURGESS, D. J. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. **AAPS J**, Vol. 12, n 2, pp. 188-96, 2010.

MORAVEJ, Maryam; MANTOVANI, Diego. Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities. **International Journal of Molecular Sciences.**, n 12, pp. 4250-4270, 2011.

—Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities. **Materials Sciences and Applications**. Vol. 4, pp. 606-621, 2013.

MORAVEJ, M.; PURNAMA, A.; FISET, M.; COUET, J.; MANTOVANI, D. Electroformed pure iron as a new biomaterial for degradable stents: In vitro degradation and preliminary cell viability studies. **Acta Biomaterialia**. V 6 , pp. 1726–1735, 2010.

MORAVEJ, M.; PRIMA, F.; FISET, M.; MANTOVANI, D. Electroformed iron as new biomaterial for degradable stents: Development process and structure–properties relationship. **Acta Biomaterialia**. V 6, n 5, pp. 1726-1735, 2010.

MOSTAED, Ehsan; SIKORA-JASINSKA, Malgorzata; DRELICH, Jaroslaw W.; VEDANI, Maurizio; Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications. **Acta Biomaterialia**. V 71, pp. 1-23, 2018.

MÜELLER P.P, ARNOLD S, Badar M, BORMANN D, Bach F-W, DRYNDA A, MEYER-LINDENBERG A, HAUSER H, PEUSTER, M. Histological and molecular evaluation of iron as degradable medical im-plant material in a murine animal model,. . **Journal of Biomedical Materials Research Part A**. pp. 2881–288, 2012.

—Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. **Biomaterials**. V 27, pp. 4955-4962, 2006.

MUHAMMAD, Noorhafiza. Laser micromachining of coronary stents for medical applications. 2012. 205. **Doctor of Philosophy (PhD)**, University of Manchester, Faculty of Engineering and Physical Science . 2006.

NAAHIDI, Sheva, JAFARI, Mousa; EDALAT, Faramarz; RAYMOND, Kevin; KHADEMHOSEINI, Ali . Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. **Journal of Controlled Release**. V 166, n , pp. 182-194, 2013.

NAAHIDI, Sheva; JAFARI, Mousa; LOGAN, Megan; WANG, Yujie; YUAN, Yongfang; BAE, Hojae; DIXON, Brian; CHEN, P. Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. **Biotechnology Advances**. V 35, n 5, pp. 530-544, 2017.

NAGARAJA, Srinidhi; SULLIVAN, Stacey J. L.; STAFFORD, Philip R.; LUCAS, Anne D.; MALKIN, Elon. Impact of nitinol stent surface processing on in-vivo nickel release and biological response. **Acta Biomaterialia**. V 72, pp. 424-433, 2018.

NICHOLS, Melanie; TOWNSEND, Nick; SCARBOROUGH Peter; and RAYNER Mike. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition. Brussels, Belgium: *European Society of Cardiology*. September de 2012, 129p. disponibil em <

https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.>, acessado em 15 de Março de 2018.

NISHIYABU. Micro Metal Powder Injection Molding. **Powder Injection Molding International**. Vol. 2, n 4, pp. 60-73, 2008.

NOGUEIRA, A.P.G. Desenvolvimento de método para medição de força radial em endopróteses aórticas, 2011, *81p*, **Dissertação de Mestrado**, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais-PPGE3M, Porto Alegre, 2011.

NORDIN, Jamillah Amer, NASUTION, Ahmad Kafrawi e HERMAWAN, Hendra. Can the Current Stent Manufacturing Process be Used for Making Metallic Biodegradable Stents? **Advanced Materials Research**. V 746, pp. 416-421,2013.

NUNES, ELOIZA DA SILVA; Preparação e caracterização de nanocompósitos de Fe@SiO₂, Fe@Fe₃O₄ e Fe₃O₄@PNIPAM, 2015, **Tese de Doutorado**. Instituto de Química, UNESP.

O'BRIEN, B.; CARROLL, W.; The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: a review. **Acta Biomater**. V. 5, n 4, pp. 945-958, 2009.

O'BRIEN, Fergal J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*. V 14, n 3, 2011.

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

OMAR, M.A. IBRAHIM, R. SIDIK, M.I. MUSTAPHA, M. MOHAMAD, M. Rapid debinding of 316L stainless steel injection moulded component. **Journal of Materials Processing Technology**. V 140, pp. 397-400, 2003.

ORGANISATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD), WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Health at a Glance Asia/Pacific 2012. PARIS, FR, **Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD)**. 2012 110p. Disponível em <http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/8112131e.pdf?expires=1521727068&id=id&accname=guest&checksum=91DEF07AE5CF43D22FF081C2B628A5BE>.>, acesso em 16 de Março de 2018.

PAIM, T. C. ; RODRIGUES, C. ; NAASANI, L. S. ; MARTINS, V. ; TAVARES, A. C. ; WERMUTH, D. P. ; Wink, M. R . Comparison of cytotoxicity between 99.5 and 99.95% iron for use in cardiovascular stents produced by powder metallurgy.. **In: 1st TERMIS AM Workshop, 2018**, Porto Alegre. 1st TERMIS AM Workshop, 2018

⁷⁸PAINTER, J.; MINTZ, G.; WONG, C.; et al. Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. **American Journal of Cardiology**. V 75, pp. 398-400, 1995.

PALMAZ, Julio C.; BENSON, Amy e SPRAGUE, Eugene A. Influence of Surface Topography on Endothelialization of Intravascular Metallic Material. **Journal of Vascular and Interventional Radiology**. V 10, n 4, pp. 439-444, 1999.

PARK, J.B. 8. Metallic implant materials. In: PARK, J.B. **Biomaterials Science and Engineering**. Plenum Press, New Your edition 1st, pp. 193-233, 1984.

PARK, J. B. 5. Metallic implant materials. In: Roderic S. Lakes Joon B. Park. **Biomaterials an Introduction** , Springer Science + Business Media, New Yourk, edition 2st . 1992, pp. 79-115.

PATATAS, Kyriacos; ROBINSON, Graham; SHRIVASTAVA, Vivek; LAKSHMINARAYAN, Raghuram. A novel endovascular technique in the management of a large internal iliac artery aneurysm associated with an arteriovenous fistula. **Cardiovascular Revascularization Medicine**. V 14, n 1, pp. 62-65, 2013

PATENT INSIGHT PRO™. Technology Insight Report Coronary Stents. Mumbai- INDIA, *Patent INSIGHT*, 2010. 29p. disponível em <
<http://www.patentinsightpro.com/techreports/0510/Technology%20Insight%20Report-%20Coronary%20Stents.pdf>> , acessado em em: 13 de maio de 2014.

PATWARDHAN, Bhushan; MUTALIK., Gururaj; TILLU, Girish. Chapter 2 - Evolution of Medicine. In PATWARDHAN, Bhushan; MUTALIK, Gururaj; e TILLU Girish. **Integrative Approaches for Health: Biomedical Research, Ayurveda and Yoga**. Academic Press, 1st Edition, 2015, pp. 27-52.

PELJOVICH, Lan; RATNER, Joshua A.; e MARINO, James. Update of the Physiology and Biomechanics of Tendon Transfer Surgery. **The Journal of Hand Surgery**. V 35 , n 8, pp. 1365-1369, 2010.

PEUSTER, M.; WOHLSEIN, P.; BRUGMANN, M.; EHLERDING, M.; SEIDLER, K.; FINK, C. Anovel approach to tem-porary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal-results 6–18 months after implantation into rabbits,. **Heart**. V 86, pp. 563–569, 2001.

PEUSTER, Matthias; HESSE, Carola; SCHLOO, Tirza; FINK, Christoph; BEERBAUM, Philipp; VON SCHNAKENBURG, Christian. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. **Biomaterials.**, V 27, n 28, pp. 4955-4962, 2006.

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

POBER, J.S., COTRAN, R.S. The role of endothelial cells in inflammation. **Transplantation**. V 50, pp. 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, pp. 109-116, 1995.

PURNAMAA, A.; HERMAWAN, H.; CHAMPETIER S.; MANTOVANI D.; COUET J.; Gene expression profile of mouse fibroblasts exposed to a biodegradable iron alloy for stents. **Acta Biomaterialia**. V. 9, n 10, pp. 8746-8753, 2013.

PURNAMA, A.; HERMAWAN, Hendra; COUET, Jacques; MANTOVANI, Diego. Assessing the biocompatibility of degradable metallic materials: State-of-the-art and focus on the potential of genetic regulation,. **Acta Biomaterialia**, V 6, pp. 1800-1807, 2010.

QIU, T.; HE, R.; ABUNASSAR, C.; HOSSAINY, S.; ZHAO, L. G. Effect of two-year degradation on mechanical interaction between a bioresorbable scaffold and blood vessel. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**. V 78, pp. 254-265, 2018.

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, pp. 123–128, 2009.

QUINARD, C., et al. Elaboration of PIM feedstocks with 316L fine stainless steel powders for the processing of micro-components. **Powder Technology**. V 208, n 2, pp. 383-389, 2011.

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

RECUM, A.F. Von. Technical and Clinical Testing of Implant Materials. **Handbook of Biomaterials Evaluation: Scientific**. s.l.: CRC Press, 1998.

REN, S, HE., X., QU, X., HUMAIL, S., YANPING, W. Influence of binder composition on the rheological behavior of injection-molded micro-sized SiC suspensions. **Journal of University of Science and Technology Beijing.**, V 15, 3, p. 297, 2008.

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

ROBERT, B.; HAWKINS, J.; MEHAFFEY, Hunter; KESSEL, Samuel M.; et al. Minimally invasive mitral valve surgery is associated with excellent resource utilization, cost, and outcomes. **The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**. V 156 , n 2, pp. 611-616, 2018.

SAITO, S. New horizon of bioabsorbable stent. **Catheter. Cardiovasc. Interv.** V 66, pp. 595–596, 2005.

SALLES, José Ary Boechat e, et al. cromo-cobalto, Implante contemporâneo de stents convencionais: comparação dos stents de hastes finas de aço inoxidável versus. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva**. V 16, n 1, 2008.

SANTOS, A.M. MALISKA, A.N. KLEIN, W. RISTOW JR. MUZART, J.L.R. Debinding of injected parts using an abnormal glow discharge. **Materials Science and Engineering**. V 407, pp. 71-76, 2005.

SERRUYS, Patrick W, et al. A comparison of Balloon-expandable-stent implanta-tion with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. **Jornal of Medicine**. V 331, pp. 489–495, 1994,.

SERRUYS, Patrick W.; GARG, Scot. Coronary Stents. **Journal of the American College of Cardiology**. Elsevier Inc, Vo 56, ISSN 0735-1097, 2010.

SHABAT, Julie. Bioabsorbable Coronary Stents. **Dartmouth Undergraduate Journal of Science**. V. 03, 2011.

SHENA, Yang; WANG, Guixue; CHEN, Liang; LI, Hao; YU, Ping; BAI, Mengjun; ZHANG, Qin; LEE, James; YU, Qingsong. Investigation of surface endothelialization on biomedical nitinol (NiTi) alloy: Effects of surface micropatterning combined with plasma nanocoatings. **Acta Biomaterialia**. V 5, n9, pp. 3593-3604, 2009.

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.

STETTLER, Christoph; WANDEL, Simon, ALLEMANN, Sabin; KASTRATI, Adnan; MORICE, Marie Claude, SCHÖMIG, Albert; STERER, Matthias E Pfi; GREGG W Stone, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. **Lancet**. V 370, pp. 937-948, 2007.

STEWART, Floyd D.; LOOP, Bruce W.; LYTLE, Delos M.; COSGROVE, Robert W. et al. Influence of the Internal-Mammary-Artery Graft on 10-Year Survival and Other Cardiac Events. **The New England Journal of Medicine**. V 314, n 1, 1986.

SUMITA M, Teoh SH. Durability of metallic implant materials. **Engineering materials for biomedical applications**. V 2, n 1, pp. 2-31, 2004.

SUSAWA, T.; SHIRAKI, K.; SHIMIZU Y. Biodegradable intracoronary stents in adult dogs. **J Am Coll Cardiol**. V 21, p. 483, 1993.

SZTANÓ, B; KISS, G; MÁRAI, K; RÁCZ, G; SZEGESDI, I; RÁCZ, K; KATONA e G; ROVÓ, L.; Biodegradable airway stents in infants – Potential life-threatening pitfalls. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**. V. 91, pp. 86-89, 2016.

TAKEKAWA, J. Effect of Binder Composition on Debinding and Sintering Processes of Injection Molded Fe-8Ni Mixed Powders. **Journal of Materials Research**. n 5, Vol. 11, 1997.

TAMBURINO, C.; CAPODANNO, D. Evolution of Stents: past, present and future. **Rev. Cardiovasc. Ther**. Vol. 5, n 7, pp. 443-446, 2009.

TANG, C. J.; WANG, G. X.; SHEN, Y.; WAN, L. J.; XIAO, L.; ZHANG, Q.; YU, Q.S.; LIU, L.S.; WEN. G.B.; A study on surface endothelialization of plasma coated intravascular stents. **Surface and Coatings Technology**. V 204, n 9–10, pp. 1487-1492, 2010.

TAVARES, Andre Carvalho. Avaliação de misturas injetáveis aplicadas à fabricação de micro componente para pinças de biópsias por moldagem de pós por injeção. 2014, 137f, **Mestrado em Processo de Fabricação PPG3M, UFRGS**. 2014.

THOMSON, Kassandra S., et al. Cell-Seeded Fibrin Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. **Biophysical Journal**. V 38, n 3, 2010.

THÜMMLER, F.; OBERACKER, R. Introduction to Powder Metallurgy. **The Institute of Materials**, 1993.

VAN DER GIESSEN, Willem J. and LINCOFF, A. Michael; et al. Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Nonbiodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries. *American Heart Association. Department of Cardiology*. V 94, n 7, p. 169, pp. 1690 -1697, 1996.

VAN VLACK, Lawrence Hall. Princípio de Ciência dos Materiais. São Paulo : **Edgard Blucher**, 2000.

WAKSMAN, R. Promise and challenges of bioabsorbable stents. *Catheter Cardiology International*., V 70, pp. 407-414, 2007.

—. Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical. *J Interv Cardiol*. V 19, 5, pp. 414-21, 2006.

WALKE, Glenn M., et al. A Framework for BIOELECTRONICS Discovery and Innovation. *National Institute of Standards and Technology (NIST)*. [Online] **National Institute of Standards and Technology (NIST)**, February de 2009, 42p. Disponível em < https://www.nist.gov/sites/default/files/documents/pml/div683/bioelectronics_report.pdf>. Acessado em : 21 de Março de 2018.

WALLY, P. BINDER, S. ETTMAYER, P. LENGAUER, W.7. Reaction of compact carbonitrides with liquid binder metals. *Journal of Alloys and Compounds*. 1995, Vol. 230, pp. 53-5.

WECKER, Jonas Edison. Sistema arterial: sistema cardiovascular. Aula de anatomia. Disponível em : <<http://www.auladeanatomia.com/cardiovascular/arterias.htm>> Acessado em : 15 de fevereiro de 2016.

WEI, Fang, et al. The effects of filling patterns on the powder-binder separation in powder injection molding. *Powder Technology*. 2014.

WILLIAMS, D. F. ; European Society for Biomaterials. Definitions in Biomaterials: Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials. **Elsevier Science Ltd**;. 1 de October de 1987, ed 1st .

WILLIAN. David F. The Williams dictionary of biomaterials. Liverpool, **Great Britain: Liverpool University Press**, 1999.

WILLIAMS, David F. On the nature of biomaterials. *Biomaterials*. V 30, pp. 5897–5909, 2009.

WILKINS, Elizabeth; WILSON, Lauren; WICKRAMASINGHE, Kremlin; BHATNAGAR, Prachi; RAYNER Mike; and TOWNSEND, Nick. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 Brussels, Belgium, February de 2017, European Heart Network (EHN), 192p Disponível em : <<http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>>, acessado em : 17 de Março de 2018

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, n.2, pp. 264-271, 2000.

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

WOLFF, M.; LUCZAK, M.; SCHAPER, J. G.; WIESE, B.; DAHMS, M.; EBEL, T.; WILLUMEIT-RÖMER, R.; KLASSEN, T. In vitro biodegradation testing of Mg-alloy EZK400 and manufacturing of implant prototypes using PM (powder metallurgy) methods. **Bioactive Materials**. V 3, n 3, pp. 213-217, 2018.

WOLFF, M; SCHAPER, J. G.; DAHMS, M.; EBEL, T.; KAINER, K. U.; KLASSEN, T. Benefits and limitations of biodegradable Mg implants and parts, produced by Metal Injection Moulding. **European Cells and Materials**. V. 28, pp. 12-20, 2014.

WOLFF, M.; SCHAPER, J. G.; DAHMS, M.; EBEL, T.; KAINER, K. U.; KLASSEN, T. Magnesium powder injection moulding for biomedical application. **Powder Metallurgy**, v. V 57, pp. 331-341, 2014.

WOLOSKER, Nelson. Evolution of infrapopliteal artery stenting. **Jornal Vascular Brasileiro**. V 7 , 3, pp. 191-192, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The world's most common cause of death : cardiovascular diseases (cvds) global facts and figures. **World health Organization**, 2016. Disponivel em < <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/global-facts-map> > , acessado em : 18 de Março de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) . World Data Table. world health organization. **World Health Organization**, 2002. Disponivel em < http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_29_world_data_table.pdf?ua=1 > acessado em 19 de Março de 2018.

WORLD HEART FEDERATION (WHF). Global facts & map - Deaths due to cardiovascular disease. **World Heart Federation**, 2008, Disponivel em < <http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/global-facts-map/>>, acessado em 28 de maio de 2014

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

YANGA, Yuyun; ZHOUB, Juncen; DETSCH, Rainer; TACCARDI, Nicola, HEISE, Svenja; VIRTANEN, Sanna kaisa, BOCCACCINI, Aldo R. Biodegradable nanostructures: Degradation process and biocompatibility of iron oxide nanostructured arrays. **Materials Science and Engineering: C**. V 85, pp. 203-213,2018.

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

YUE, Rui, HUANG, Hua, KE, Guizhou, ZHANG, Hua, PEI, Jia, XUE Guanhua, Yuan, Guangyin. Microstructure, mechanical properties and in vitro degradation behavior of novel Zn-Cu-Fe alloys. **Materials Characterization**. V 134, pp. 114-122, 2017.

ZEMA, L.; LORETI, G.; MELOCCHI, A.; MARONI, A. Gazzaniga A. Injection Molding and its applica-tion to drug delivery. **Journal of Controlled Release**. V 159, pp. 324–331, 2012.

ZENG, R; DIETZEL, W.; WITTE, F.; HORT, N.; BLAWERT, C. Progress and Challenge for Magnesium Alloys as Biomaterials. **Advanced Engineering Materials**. V 10, 8, 2008.

ZHANG, E.; CHEN, H.; SHEN, F.; Biocorrosion properties and blood and cell compatibility of pure iron as a biodegradable biomaterial. **Journal of Materials Science**. Vo 21, n 7, pp. 2151-2163, 2010.

ZHEN, Zhen; LIU, Xiaoli; HUANG, Tao; XI, Ting Fei; ZHENG, Yufeng. Hemolysis and cytotoxicity mechanisms of biodegradable magnesium and its alloys. **Materials Science and Engineering: C**. V 46, pp. 202-206, 2015.

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

ZHU, Shengfa; HUANG, Nan, XU, Li; ZHANG, Yu; LIU, Hengquan; HONG, Sun, LENG, Yongxiang. Biocompatibility of pure iron: in vitro assessment of degradation kinetics and cytotoxicity on endothelial cells. **Materials Science and Engineering**. V 29, n 5, pp. 1589-1592, 2009.

ZHU, Yueqi; YANG, Kai; CHENG, Ruoyu; XIANG, Yi; YUAN, Tianwen; CHENG, Yingsheng, SARMENTO, Bruno; CU, Wenguo. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. **MaterialsToday**. V 20, n 9, pp. 516-529, 2017.

<i>APendice I</i>	F [N]	h [m]	Rext X [mm]	Rext Y [mm]	Rint X [mm]	Rint Y [mm]	I _{x³*Y} [mm ⁴]	I _{y³*X} [mm ⁴]	QY [mm ³]	QX [mm ³]	[τ _x] [MPa]	[τ _y] [MPa]	Tτ [MPa]	Tτ [MPa]	
Ø _{ext} [mm]	4,28	0,00	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,04	10,04	32,63	32,63	0,026	0,026	0,036	0,000
Ø _{int} [mm]	3,38	0,19	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,04	10,04	32,63	32,64	-0,123	-0,123	0,173	0,002
		1,18	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,04	10,03	32,63	32,65	-0,851	-0,851	1,204	0,012
		3,92	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,04	10,03	32,62	32,68	-2,930	-2,929	4,143	0,040
		6,96	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,05	10,03	32,62	32,70	-5,127	-5,124	7,249	0,070
		9,81	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,05	10,02	32,61	32,73	-7,283	-7,279	10,297	0,100
		12,45	0,00	2,14	2,14	1,69	1,69	10,06	10,02	32,61	32,75	-9,193	-9,187	12,996	0,126

$$\tau = \frac{F \cdot Q}{I \cdot t}$$

Onde:

F= Força aplicada (N)

Q= Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³)

I= momento de inércia de toda a área da seção transversal(mm⁴)

Onde :

Q_{cir}: Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³) do circulo

rext: raio externo

rint: raio interno

Q_{elipX}: Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³) da Elipse no eixo x

Q_{elipY}: Área da seção transversal * distância do eixo neutro ao centroide(mm³) da Elipse no eixo y

I_{cir}: momento de inércia de toda a área da seção transversal do circulo

I_{elipX}: momento de inércia de toda a área da seção transversal do circulo

I_{elipY}: momento de inércia de toda a área da seção transversal do circulo

$$Q_{cir} = \frac{4r_{ext}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{ext}^2}{2} \right) - \frac{4r_{int}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{int}^2}{2} \right)$$

$$Q_{ElipX} = \frac{4r_{extX}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{extX} * r_{extY}}{2} \right) - \frac{4r_{intX}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{intX} * r_{intY}}{2} \right)$$

$$Q_{ElipY} = \frac{4r_{extY}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{extX} * r_{extY}}{2} \right) - \frac{4r_{intY}}{3\pi} \left(\frac{\pi r_{intX} * r_{intY}}{2} \right)$$

$$I_{cir} = \frac{\pi(r_{ext}^4 - r_{int}^4)}{4}$$

$$I_{ElipX} = \frac{\pi((r_{extX}^3 r_{extY}) - (r_{intX}^3 r_{intY}))}{4}$$

$$I_{ElipY} = \frac{\pi((r_{extY}^3 r_{extX}) - (r_{intY}^3 r_{intX}))}{4}$$