

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 -
PPGE3M

DIEGO PACHECO WERMUTH

**FABRICAÇÃO DE ÓRTESES ENDOVASCULARES PELO PROCESSO DE
MICROMOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO (μ MIM)**

Porto Alegre

2020

DIEGO PACHECO WERMUTH

**FABRICAÇÃO DE ÓRTESES ENDOVASCULARES PELO PROCESSO DE
MICROMOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO (μ MIM)**

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 a obtenção do título de Doutor em Engenharia.

Orientador: Prof. Dr.-Ing. Lirio Schaeffer

Porto Alegre

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Reitor: Rui Vicente Oppermann

Vice-Reitora: Jane Fraga Tutikian

ESCOLA DE ENGENHARIA

Diretor: Luiz Carlos Pinto da Silva Filho

Vice-Diretora: Carla Schwengber Ten Caten

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA DE MINAS, METALÚRGICA
E DE MATERIAIS

Coordenador: Afonso Reguly

Vice-Coordenadora: Andréa Moura Bernardes

Wermuth, Diego Pacheco

FABRICAÇÃO DE ÓRTESES ENDOVASCULARES PELO
PROCESSO DE MICROMOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR
INJEÇÃO (μ MIM) / Diego Pacheco Wermuth. 2020.

121 f.

Orientador: Lirio Schaeffer.

Tese de 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, 2020.

1. Moldagem de pós por injeção. 2. Stents. 3. Biomateriais. 4. Testes *in vitro*.
5. Testes *in vivo*.

I. Schaeffer, Lirio, orient. II. Título.

DIEGO PACHECO WERMUTH

FABRICAÇÃO DE ÓRTESES ENDOVASCULARES PELO PROCESSO DE
MICROMOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO (μ MIM)

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, Metalúrgica e de Materiais da Universidade Federal do Rio Grande Do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Lirio Schaeffer

Coordenador do PPGE3M: Prof. Dr. Afonso Reguly

Aprovado em: 08/05/2020.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Vinicius Martins
(IFSUL)

Prof.^a Dr.^a Camila Ferreira Escobar
(IFRS)

Prof. Dr. Jorge Luis Braz Medeiros
(FURG)

PORTO ALEGRE

2020

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus queridos pais, Ilmo e Sandra, e à minha esposa, Morgana, pela compreensão dos momentos de ausência e pela certeza do amor constante recebido.

AGRADECIMENTOS

À Deus, pois tenho a certeza de que ele me guiou por todo o caminho percorrido;

Ao Professor Lirio Schaeffer pela orientação dedicada, pela total confiança, incentivo pessoal e amizade.

À Professora Márcia Rosangela Wink e sua aluna de doutorado Thaís Casagrande Paim, do Laboratório de Biologia Celular da UFCSPA, pela parceria neste estudo através das análises *in vitro* e *in vivo*.

Ao Professor Luis Alberto Loureiro dos Santos e sua aluna de pós-doutorado Camila Ferreira Escobar, do Laboratório de Biomateriais & Cerâmicas Avançadas da UFRGS, pela parceria neste estudo através da confecção da carga injetável utilizada.

Aos colegas e amigos do LdTM, principalmente ao André Carvalho Tavares, André Rosiak, Monir Goethel Borba e Luana Costa de Lucca, estes com quem pude contar em todos os momentos, mesmo com pouca disponibilidade de tempo, mas principalmente pela verdadeira amizade.

Aos meus Avôs paternos, Romeu Valdomiro Wermuth (*In Memoriam*) e Olivia Gass Wermuth, e Avôs maternos, Fidelis Gianichini Pacheco e Oslete Silva Pacheco, que se mostraram preocupados sobre a conclusão desta Tese e demonstrando sempre o orgulho em saber que teriam um neto “Doutor de máquinas”, mas principalmente por terem sido fundamentais na minha criação, educação e desenvolvimento humano.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em especial ao Laboratório de Transformação Mecânica da Escola de Engenharia, e ao Instituto Federal Sul-rio-grandense Campus Sapucaia do Sul, em especial ao Laboratório de Metalurgia do Pó, estes pela disponibilidade dos recursos materiais e tecnológicos.

À FAPERGS e ao CNPq pelo apoio através da bolsa de estudos e auxílios, em especial a chamada GM/GD - Cotas do Programa de Pós-Graduação - Processo: 162639/2015-5 e chamada FAPERGS/MS/CNPQ/SESRS n. 03/2017 – PPSUS 17/2551-0001 413-8.

Aos demais colegas, amigos e professores que contribuíram para minha formação e para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje.

A todos que colaboraram direta ou indiretamente na elaboração deste trabalho, o meu reconhecimento.

“[...] Sirvam nossas façanhas
De modelo a toda a terra [...]”

Francisco Pinto da Fontoura/
Hino Riograndense

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE TABELAS	XIII
LISTA DE SÍMBOLOS	XIV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XV
RESUMO	XVII
ABSTRACT	XVIII
1. INTRODUÇÃO.....	19
2. REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1. Biomateriais	23
2.2. Doenças cardiovasculares	24
2.3. Tipos de stents.....	24
2.3.1. Stent metálico	26
2.4. Processo atual de fabricação de stents	27
2.5. Metalurgia do pó	28
2.6. Moldagem de pós metálicos por injeção – MIM	28
2.6.1. Cargas de injeção com pós metálicos (<i>Feedstocks</i>).....	30
2.6.1.1. Análise reológica de <i>feedstocks</i>	31
2.6.2. Simulação do processo de injeção	31
2.6.3. Moldes de injeção para moldagem de pós metálicos.....	32
2.6.4. Parâmetros da moldagem por injeção de pós metálicos	33
2.6.5. Extração dos ligantes	35
2.6.6. Sinterização.....	36
2.7. Micromoldagem de pós metálicos por injeção (μ MIM)	36
2.7.1. Defeitos no processo de μ MIM	37
2.8. Análises da biocompatibilidade de materiais	38
2.8.1. Testes <i>in vitro</i> de biocompatibilidade.....	38
2.8.2. Testes <i>in vivo</i> de biocompatibilidade.....	40
2.9. Corrosão em biomateriais metálicos	40
2.9.1. Ensaio de corrosão <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	42
2.9.2. Corrosão em implantes cardiovasculares.....	44
2.10. Ferro puro como material para fabricação de stents	45
2.11. Pesquisas recentes sobre novos métodos de fabricação de stents	46

3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	49
3.1 Caracterização dos pós de ferro puro	50
3.2 Confeção de amostras por M/P convencional	50
3.2.1 Caracterização de amostras obtidas por M/P convencional.....	51
3.3. Confeção de amostras por MIM	51
3.3.1. Caracterização da carga injetável	51
3.3.1.1. Reologia da carga injetável	52
3.3.2. Caracterização de amostras obtidas por MIM	52
3.3.2.1 Extração dos ligantes.....	53
3.3.2.2. Sinterização	53
3.4. Testes de biocompatibilidade das amostras obtidas por M/P e MIM	54
3.4.1. Análise <i>in vitro</i> das amostras	54
3.4.2. Análise <i>in vivo</i> das amostras	55
3.5. Análise <i>in vivo</i> de corrosão das amostras obtidas por M/P e MIM.....	56
3.6. Obtenção dos protótipos de stents por μ MIM.....	56
3.6.1 Modelamento 3D do protótipo de stent	56
3.6.2 Simulação computacional de injeção do protótipo de stent.....	57
3.6.3. Projeto e fabricação do ferramental de injeção do stent	59
3.6.4. Injeção do protótipo de stent.....	59
3.6.5. Extração e sinterização do protótipo de stent	60
4. RESULTADOS EXPERIMENTAIS	61
4.1. Caracterizações dos pós de ferro.....	61
4.2. Caracterizações de amostras fabricadas por M/P convencional	63
4.2.1. Densidades das peças verdes e sinterizadas obtidas por M/P.....	63
4.2.2. Microscopia óptica das amostras obtidas por M/P	64
4.2.3. Microdureza das amostras obtidas por M/P.....	65
4.2.4. Biocompatibilidade <i>in vitro</i> das amostras obtidas por M/P.....	65
4.3. Caracterizações de amostras fabricadas por MIM	66
4.3.1. Reologia da carga injetável.....	66
4.3.2. Densidades das peças verdes e sinterizadas obtidas por MIM	68
4.3.3. Microscopia óptica das amostras obtidas por MIM.....	68
4.3.4. Microdureza das amostras obtidas por MIM	69
4.3.5. Ensaio de tração das amostras obtidas por MIM	69
4.3.6. Biocompatibilidade <i>in vitro</i> das amostras obtidas por MIM	70

4.4. Biocompatibilidade <i>in vivo</i> de amostras obtidas por M/P e MIM	71
4.5. Análise <i>in vivo</i> da corrosão de amostras obtidas por M/P e MIM	73
4.6. Obtenção do stent	74
4.6.1 Modelamento do stent.....	74
4.6.2 Utilização do <i>Plastics</i> para simular a injeção do stent.....	75
4.6.3 Projeto e fabricação do ferramental para a injeção do stent	83
4.6.4 Injeção do stent	85
4.6.5. Extração e sinterização do stent.....	87
5. DISCUSSÕES DOS RESULTADOS	89
6. CONCLUSÕES	97
7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	99
REFERÊNCIAS	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais estudos e projetos relacionados a fabricação de componentes para área médica, desenvolvidos no LdTM [9 – 32].....	22
Tabela 2. Vantagens do processo MIM comparado com outros processos de fabricação [83]	29
Tabela 3. Resultados obtidos na simulação do processo de injeção no <i>Solidworks Plastics</i> . 58	
Tabela 4. Dados reológicos da carga injetável à 120 °C.	67
Tabela 5. Parâmetros utilizados no processo de injeção do stent.	86

LISTA DE SÍMBOLOS

δ	Alongamento	[%]
ρ	Densidade	[g/cm ³]
ρ_r	Densidade relativa	[%]
ρ_s	Densidade do sinterizado	[g/cm ³]
ρ_v	Densidade a verde	[g/cm ³]
σ_e	Limite de escoamento	[MPa]
\varnothing	Diâmetro	[mm]
ε	Deformação	[mm/mm]
η	Viscosidade	[Pa.s]
γ	Tensão de cisalhamento	[Pa]
$\dot{\gamma}$	Taxa de cisalhamento	[1/s]
PI	Pressão de injeção	[MPa]
PR	Pressão de recalque	[MPa]
TC	Temperatura do cilindro	[°C]
TI	Tempo de injeção	[s]
TM	Temperatura do molde	[°C]
TR	Tempo de recalque	[s]

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
μEDM	Usinagem por eletro microdescarga
μMIM	Micromoldagem de pós metálicos por injeção (<i>micro Metal Injection Moulding</i>)
μMPI	Micromoldagem de Pós por Injeção
μPIM	Micromoldagem de pós por injeção (<i>Micro Powder Injection Moulding</i>)
ADSC	Células tronco derivadas do tecido adiposo
AISI	<i>American Iron and Steel Institute</i>
ALT	Análise hepática dos níveis de alanina transaminase
ALP	Análise hepática dos níveis de fosfatase alcalina
AST	Análise hepática dos níveis de aspartato aminotransferase
ASTM	<i>American Society for Testing and Materials</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BASF	<i>Badische Anilin- und Soda- Fabrik</i>
BMM	Material metálico bioabsorvível (<i>Biodegradable metallic material</i>)
CAD	Desenho assistido por computador (<i>Computer Aided Design</i>)
CBCM	Centro Brasileiro de Inovação em Conformação Mecânica
CIM	Moldagem de cerâmicas por injeção (<i>Ceramic Injection Moulding</i>)
CNC	Comando numérico computadorizado
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DMEM	Meio de <i>Eagle</i> modificado por <i>Dulbecco</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetria diferencial de varredura
EDS	Espectroscopia de energia dispersiva
EDX	Espectrometria de energia dispersiva de raios-X
FDA	Agência regulamentadora de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (<i>Food and Drug Administration</i>)
FBS	Suplemento de soro fetal bovino
FIB	Processo de feixe de íons de foco
HBSS	Solução salina balanceada de <i>Hank</i>
H&E	Hematoxilina e eosina

HGB	Hemoglobina
HIP	Prensagem isostática a quente (<i>Hot Isostating Pressing</i>)
HUVEC	Células endoteliais de veia umbilical humana
HV	Microdureza Vickers
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
Labiomat	Laboratório de Biomateriais & Cerâmicas Avançadas
LBC	Laboratório de Biologia Celular
LDH	Ensaio de liberação de lactato desidrogenase
LdTM	Laboratório de Transformação Mecânica
MEM	Meio essencial mínimo
MEV	Microscópio eletrônico de varredura
MIM	Moldagem de pós metálicos por injeção (<i>Metal Injection Moulding</i>)
M/P	Metalurgia do pó convencional
MPIF	Federação das indústrias de pó metálico (<i>Metal Powder Industries Federation</i>)
MSCs	Células estromais mesenquimais
MTT	(brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio)
NADH	Espectrofotométrica da produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo
NITINOL	Liga metálica de níquel e titânio
NR	Borracha natural (<i>Natural Rubber</i>)
P.A.	Pureza absoluta
PBS	Solução salina tamponada com fosfato
pH	Potencial hidrogeniônico da solução
PIM	Moldagem de pós por injeção (<i>Powder Injection Moulding</i>)
PLGA	Poli (ácido lático-co-ácido glicólico)
PLLA	Poli (ácido L-láctico)
POM	Polióxido de Metileno / Poliacetal
RBC	Glóbulos vermelhos
SBFs	Fluidos corporais simulados
TGA	Análise termogravimétrica
WBC	Glóbulos brancos

RESUMO

Microcomponentes metálicos vêm sendo cada vez mais utilizados na área médica e o processo de micromoldagem de pós por injeção (μ MPI) é uma das tecnologias utilizadas na obtenção destes componentes com dimensões submilimétricas. Nesta pesquisa foi fabricado um protótipo de órtese endovascular a partir do processo de micromoldagem de pós metálicos por injeção (μ MIM). O processo de μ MIM reduz o número de processos industriais utilizados atualmente para a obtenção de stents, possibilitando a redução de custos, tempo de fabricação e podendo utilizar diversos materiais biocompatíveis para sua produção. Produtos fabricados por μ MIM possuem porosidade, logo, em stents fabricados com materiais bioabsorvíveis essa característica facilitaria a adesão de fármacos e proporcionaria maior taxa de bioabsorção. No desenvolvimento desta pesquisa, foram realizadas simulações computacionais de injeção, aplicando as características reológicas de uma carga injetável de ferro puro e borracha natural, projetado um modelo 3D de uma geometria de stent, projetado e fabricado o ferramental necessário para a injeção de um protótipo. Inicialmente, corpos de prova obtidos pelo processo de metalurgia do pó convencional (M/P) com dois tipos de pós de ferro (99,95% e 99,5% P.A.) foram analisados *in vitro*, para verificar a biocompatibilidade após a etapa de sinterização. O material que apresentou maior viabilidade nos ensaios biológicos foi utilizado na confecção da carga injetável. Amostras obtidas pelo processo de moldagem de pós metálicos por injeção (MIM) foram encaminhadas para análise de biocompatibilidade *in vitro* para verificar se o processo não inviabilizaria a biocompatibilidade do material. As amostras obtidas por ambos os processos e com os dois tipos de pós de ferro apresentaram biocompatibilidade nos testes *in vitro* com células ADSCs e HUVECs, sendo encaminhadas para testes *in vivo* através da implantação subcutânea em ratos Wistar. O teste *in vivo* foi realizado por 6 meses, quando os implantes foram retirados para análise de corrosão e os animais encaminhados para realização de análises séricas, hematológica, histológica do tecido subcutâneo e dos órgãos. Além de testes *in vitro* e *in vivo*, as amostras obtidas pelos processos de M/P e MIM foram submetidas a ensaios físicos e mecânicos para medir densidade, verificar a microestrutura, porosidade e microdureza. Os resultados obtidos foram comparados com pesquisas recentes, encorajando a continuação da pesquisa para a fabricação em escala industrial, futura comercialização e aplicação real deste stent.

Palavras-chave: Micromoldagem de pós metálicos por injeção, processos de fabricação, simulação de injeção, stent, biocompatibilidade *in vitro*, biocompatibilidade *in vivo*.

ABSTRACT

Metallic micro components are more being used in the medical field and the micro-powder injection moulding process (μ -PIM) is one of the technologies allows the manufacturing these components with submillimetric dimensions. In this research, it has been manufactured a prototype of the endovascular orthosis by micro-metal injection moulding process (μ -MIM). The μ -MIM process could reduce the number of industrial processes currently used for manufacturing of stents allowing the costs and time reduction, can be production with several biocompatible raw materials. Products manufactured by μ -MIM have porosity, so in stents made of bioabsorbable materials this characteristic would facilitate the adhesion of drugs and would provide greater degradability. For the development of this study, computational injection simulations were performed based on rheological characteristics of the pure iron and natural rubber feedstock, 3D model of a stent was projected and die prototype was designed and manufactured. At first, test samples were produced by the conventional powder metallurgy process (P/M) with pure iron powders (99.95% and 99.5%) to verify the in vitro biocompatibility of the iron powders after sintering. The iron powder that shown greater viability in biological tests was used to perform the feedstock. The samples obtained by the metal powder injection molding (MIM) were analyzed by in vitro tests which demonstrated the biocompatibility of the material obtained by the process. The samples obtained by both processes with 99.95 % and 99.5 % iron powders have shown in vitro biocompatibility tests with ADSCs and HUVECs cells and were submitted for in vivo tests using subcutaneously implanted of Wistar rats that were followed up to 6 months; the implants were removed for analysis of corrosion, in the serum, hematological, histology of subcutaneous tissue and animal organs. In addition to biological tests in vitro and in vivo, the samples obtained by P/M and MIM processes were submitted to tests of density, porosity, metallography and microhardness. The results were compared with technical literature encouraging to continuous research for industrial production and future commercialization and real application of this stent.

Key words: Micro metal injection moulding, manufacturing process, injection simulation, stent, in vitro biocompatibility, in vivo biocompatibility.

1. INTRODUÇÃO

A área médica está cada vez mais utilizando técnicas cirúrgicas minimamente invasivas visando o reestabelecimento das funções perdidas/reduzidas em pacientes. Dentre estas técnicas pode-se citar a angioplastia, que vem apresentando um grande aumento de casos e é responsável por desobstruir o estreitamento das artérias para aumentar o fluxo de sangue e oxigênio através das mesmas. A técnica de angioplastia pode ou não ter o emprego de implantes (órteses endovasculares), cujo material de fabricação pode ser metálico ou polimérico.

Microcomponentes metálicos vêm sendo cada vez mais utilizados na área médica e dentre as técnicas atualmente utilizadas para fabricá-los com dimensões micrométricas pode-se citar: microusinagem, litografia, feixe de íons de foco (FIB), micromoldagem de pós por injeção (μ MPI) e usinagem por eletro microdescarga (μ EDM). Atualmente a obtenção de órteses endovasculares envolvem diversos meios de fabricação tais como fusão, extrusão e corte a laser das ligas metálicas, o que acarreta um elevado custo de produção inerente aos mesmos. A μ MPI é uma técnica relativamente recente, que permite a obtenção de componentes complexos e com dimensões micrométricas de grande precisão, com mínima ou inexistente perda de materiais, grande capacidade produtiva e possibilitando obter órteses endovasculares com características mecânicas adequadas [1].

Existem vários trabalhos envolvendo a fabricação de órteses endovasculares [2, 3, 4, 5], que também são conhecidas e chamadas popularmente de “*stents*” [6, 7, 8].

O objetivo geral deste trabalho é obtenção de órteses endovasculares obtidos a partir do processo de micromoldagem de pós metálicos por injeção (μ MIM), em sua forma geométrica final, para aplicação na área médica. Para atingir o objetivo geral desta Tese, foram estabelecidos objetivos específicos e divididos em 10 etapas:

- 1) Selecionar os pós metálicos para utilizar na fabricação de stents;
- 2) Avaliar a biocompatibilidade dos pós que foram selecionados como matéria prima;
- 3) Confeccionar corpos de prova por metalurgia do pó convencional para avaliar previamente as propriedades físicas, mecânicas e biocompatíveis após a sinterização;
- 4) Realizar ensaios reológicos, para levantamento de dados da carga injetável utilizada;
- 5) Efetuar simulação numérica do processo de injeção da geometria do stent;
- 6) Projetar e fabricar o molde de injeção;
- 7) Produzir corpos de prova injetados e determinar as propriedades físicas;
- 8) Realizar a extração de ligantes e sinterização de corpos de prova injetados;

- 9) Caracterizar as propriedades físicas, mecânicas e de biocompatibilidade dos corpos de prova após a sinterização;
- 10) Fabricar um stent protótipo pelo processo de μ MIM.

A Figura 1 apresenta um diagrama dos processos de fabricação, demonstrando onde está situado o processo adotado para obtenção das órteses endovasculares deste trabalho, em relação aos demais processos de fabricação.

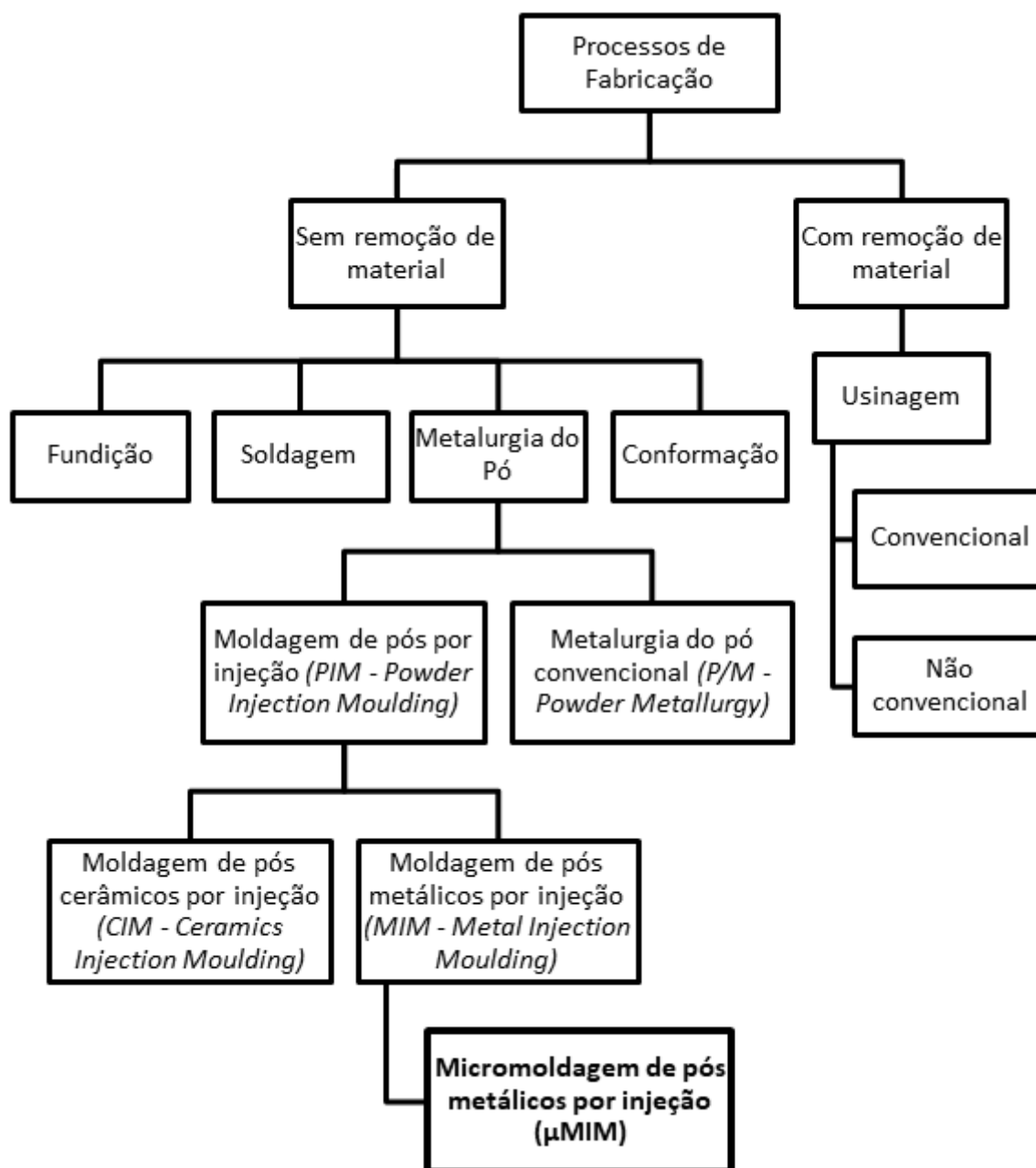


Figura 1. Diagrama de blocos identificando o processo de fabricação utilizado na pesquisa.

Dadas as considerações anteriores, deve-se originalidade do tema no foco principal da fabricação de órteses endovasculares produzidas por micromoldagem de pós metálicos por injeção (μ MIM). E para este objetivo principal ser atendido outros aspectos de ineditismo relevantes neste trabalho devem ser levados em conta. O primeiro aspecto é a alteração das propriedades dos stents pela influência do processo de fabricação que será abordado. O segundo aspecto foi a análise de viabilidade de fabricação dos stents produzidos por um processo em expansão no mundo que é a micromoldagem de pós por injeção, contra os stents obtidos por usinagem a laser após a extrusão de tubos metálicos [6, 7, 8].

Importante salientar que a pesquisa desta Tese, integrou o Projeto "DESENVOLVIMENTO E ESTUDO DE INTERVENÇÕES ENDOVASCULARES PRODUZIDAS POR MICRO MOLDAGEM DE PÓS METÁLICOS POR INJEÇÃO (μ MIM)", fomentado pela "CHAMADA FAPERGS/MS/CNPq/SESRS n. 03/2017 - PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE PPSUS – 2017". Esta Tese também compõe uma parceria na pesquisa clínica para fabricação de componentes biomédicos com o Centro Brasileiro de Inovação em Conformação Mecânica - CBCM, a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, através do Laboratório de Biologia Celular - LBC e Universidade Federal do Rio Grande do Sul, através do Laboratório de Transformação Mecânica - LdTM e Laboratório de Biomateriais & Cerâmicas Avançadas - Labiomat. Desta forma, este trabalho traz benefícios para as empresas e avanço científico e tecnológico no desenvolvimento em biomateriais e componentes para área médica no Brasil.

O LdTM vem atuando em pesquisas relacionadas a fabricação de componentes para a área médica desde a década de 1990, através de projetos de pesquisa, Teses de Doutorado e Dissertações de Mestrado, publicando resultados e desenvolvendo tecnologias para esta área. Mesmo com toda a pesquisa e estudos desenvolvidos até o momento para a aplicação na fabricação de stents, com a difícil injetabilidade, extração e sinterização de um componente com geometria complexa e submilimétrica, a possibilidade de obter este componente em sua forma geométrica final pelo processo de MIM era apenas uma hipótese para diversos autores. No entanto, com a tecnologia desenvolvida e apresentada nesta Tese foi possível fabricar um protótipo de stent em sua forma geométrica final pelo processo adaptado do μ MIM, fazendo deste trabalho um avanço da pesquisa de qualidade e inédita na área de intervenções endovasculares mundial. A Tabela 1 apresenta alguns dos trabalhos desenvolvidos e em desenvolvimento no LdTM, que antecederam e serviram como referencial teórico na elaboração deste trabalho.

Tabela 1. Principais estudos e projetos relacionados a fabricação de componentes para área médica, desenvolvidos no LdTM [9 – 32].

Autor	Título	Modalidade/Ano
Wermuth, D. P.	Fabricação de órteses endovasculares pelo processo de micromoldagem de pós metálicos por injeção (μMIM)	Doutorado / 2020
Schaeffer, L. <i>et al.</i> ¹	Desenvolvimento e estudo de intervenções endovasculares produzidas por μ MIM.	Projeto de Pesquisa Em andamento
Schaeffer, L. <i>et al.</i> ²	Desenvolvimento de stents biodegradáveis metálicos.	Projeto de Pesquisa Em andamento
Tavares, A. C. [9]	Desenvolvimento de micro tubos metálicos aplicados a obtenção de stents biodegradáveis de ferro puro.	Doutorado / 2019
Mariot, P. [10]	Ferro puro moldado por injeção para aplicação e stents biodegradáveis.	Doutorado / 2016
Martins, V. [11]	Utilização do processo de moldagem por injeção de pós metálicos nanométricos (MIM) para desenvolvimento de rotor e estator em servomotor aplicado a área medica.	Doutorado / 2015
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [12]	Desenvolvimento de próteses personalizadas de titânio.	Projeto de pesquisa 2015
Pfingstag, M. E. [13]	Desenvolvimento de órteses e implantes a partir de pós nanométricos aplicados a fabricação de microcomponentes.	Doutorado / 2014
Daleffe, A. [14]	Fabricação de próteses cranianas personalizadas em chapas de titânio através da estampagem incremental.	Doutorado / 2014
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [15]	Obtenção de micro-componentes sinterizados de nitinol a partir de pós metálicos nanocristalinos aplicados na área médica.	Projeto de pesquisa 2014
Villarinho, D. J. [16]	Desenvolvimento de órtese grampo tipo Judet em NiTi para tórax instável com caracterização de superfície.	Doutorado / 2013
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [17]	Desenvolvimento de processo de produção de órteses.	Projeto de pesquisa 2013
Vechietti, F. A. [18]	Estudo das temperaturas de transformação de fases e da caracterização da superfície da liga NiTi submetidas a diferentes tratamentos térmicos para aplicação em órtese metálica.	Mestrado / 2012
Bilessimo, L. D. [19]	Extrusão indireta de pequenas peças em titânio GR4: Implantes Dentários.	Doutorado / 2012
Casagrande, J. [20]	Estudo das propriedades mecânicas da liga Ti-Nb sinterizada para aplicação na área biomédica.	Mestrado / 2011
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [21]	Estudo e obtenção de órteses endovasculares de magnésio através do processo de PIM.	Projeto de pesquisa 2011
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [22]	Produção, caracterização e otimização de órteses de nitinol traqueobrônquicas, endovasculares e para correção de tórax instável.	Projeto de pesquisa 2011
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [23]	Desenvolvimento de expansor e prótese endoluminal (stents).	Projeto de pesquisa 2011
Villarinho, D. J. [24]	Caracterização de uma liga NiTi visando confecção e aplicação como material biomédico em órtese grampo de Judet.	Mestrado / 2010
Castelan, J. [25]	Estampagem incremental do titânio comercialmente puro para aplicação em implante craniano.	Doutorado / 2010
Souza, A. R. B. [26]	Desenvolvimento de uma nova prótese para substituição de disco da coluna vertebral lombossacra através da metalurgia do pó.	Doutorado / 2009
Schaeffer, A. [27]	Protótipo de implantes dentários a base de titânio obtidos pelo processo de moldagem por injeção de pós metálicos: estudo <i>in vivo</i> .	Mestrado / 2007
Vearick, S. B. [28]	Confecção e avaliação de órtese de nitinol autoexpansível com aplicação em vias aéreas.	Mestrado / 2006
Galio, A. F. [29]	Obtenção de implantes de titânio, via moldagem por injeção de pós de hidreto de titânio.	Doutorado / 2004
Schaeffer, L. <i>et al.</i> [30]	Conformação de ligas de titânio para aplicação biomédica.	Projeto de pesquisa 2004
Duarte, L. S. [31]	Estudo para Desenvolvimento de Expansores Endovasculares.	Mestrado / 2001
Silva, E. P. [32]	Comparação de diferentes biomateriais metálicos utilizados em implantes cirúrgicos.	Mestrado / 1992

¹SCHAEFFER, L. *et al.* **Desenvolvimento e estudo de intervenções endovasculares produzidas por μ MIM**. Projeto da Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais, UFRGS. Pesquisa em andamento.

²SCHAEFFER, L. *et al.* **Desenvolvimento de stents biodegradáveis metálicos**. Projeto da Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais, UFRGS. Pesquisa em andamento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo apresenta os assuntos pertinentes ao tema da Tese e diversas pesquisas que contribuíram para o embasamento teórico e nortearam o desenvolvimento desta pesquisa.

2.1. Biomateriais

Os materiais considerados biocompatíveis são denominados “biomateriais”, mas para atender as características de biocompatibilidade devem possuir diversas propriedades específicas e com características mecânicas, químicas, físicas e biológicas adequadas. [33]. A biocompatibilidade dos materiais atrai a atenção de pesquisadores, a quase um século, para sua aplicação como implantes médicos e suas interações com o organismo humano [34].

O termo “biocompatibilidade” teve várias definições no decorrer dos anos, como “A capacidade de um biomaterial para executar com uma resposta adequada do hospedeiro na aplicação específica.” [35], “qualidade de um material não apresentar efeitos tóxicos ou nocivos em uns sistemas biológicos” [36], “uma expressão da benignidade da relação entre um material e seu ambiente biológico” [37, 38], “Todo material que tem como característica a interação com o ambiente corpóreo de forma segura e eficaz” [39], entre outras.

Considerando o desenvolvimento na área da biocompatibilidade de materiais, a definição de biomaterial evoluiu para “habilidade de um material de gerar uma resposta específica do meio de implantação em uma aplicação específica”, sendo esta definição aplicada ao que se chama de “terceira geração dos biomateriais”, os quais avaliam o desempenho durante e após a sua implantação e não apenas os efeitos benéficos no meio hospedeiro [40].

Os biomateriais, além de suas definições, também foram classificados de acordo com sua aplicação biomédica e a resposta corpórea do tecido em contato ao implante, em três categorias principais:

- Bioinertes - quando não apresentam interação com o tecido adjacente ao implante [41];
- Bioativos - quando promovem algum tipo de interação com o tecido adjacente ao implante, melhorando a integração do material e estimulando o crescimento de novos tecidos [42];
- Biotoleráveis - quando induzem uma reação mínima ao tecido adjacente, sendo aceito pelo organismo receptor [43].

Diversos materiais já possuem suas características de biocompatibilidade bem conhecidas e são aplicados na área médica de maneira usual e corrente, enquanto outros

materiais ainda estão sendo estudados e testados antes de serem liberados para uso comercial [42].

As principais áreas e aplicações para o uso de biomateriais está relacionado a sua utilização como implantes para uso ortopédico e em dispositivos aplicados para sanar doenças cardiovasculares. Com o aumento do número de pacientes com doenças cardíacas nos últimos anos, os tratamentos cirúrgicos ligados as doenças cardiovasculares vêm crescendo, assim como a demanda em pesquisa e na utilização de biomateriais aplicados nesta área [42].

2.2. Doenças cardiovasculares

As doenças que afetam o coração e as artérias são denominadas doenças cardiovasculares. As doenças mais comuns e conhecidas são o infarto, arritmias cardíacas, acidente vascular cerebral (AVC), anginas ou isquemias. A aterosclerose (acúmulo de placa de gorduras nas artérias) dificulta a passagem sanguínea e se agrava no decorrer dos anos, sendo considerada a principal causa das doenças cardiovasculares [44]. Para garantir a saúde da população, vários equipamentos e procedimentos são desenvolvidos para reduzir ou até eliminar as doenças cardiovasculares. O stent é um exemplo bem comum de dispositivo utilizado neste tipo de doença e, nos últimos anos, teve sua utilização aumentada consideravelmente [45, 46]. O procedimento médico mais utilizado para sanar a aterosclerose é conhecido como angioplastia coronária percutânea, que consiste em introduzir um cateter através da secção de uma artéria na região da virilha e conduzi-lo pela artéria até chegar à região onde esta se encontra obstruída, desobstruindo-a e aplicando um stent para que o fluxo sanguíneo seja normalmente restabelecido [3, 47].

Em 2017, se estimou que as doenças do coração são as principais causas de morte entre homens e mulheres nos Estados Unidos, alcançando 370 mil mortes em decorrência de doenças do coração, no período de um ano [48]. No Brasil o cenário não é muito diferente, de acordo com o ministério da saúde, cerca de 300 mil pessoas sofrem infartos todos os anos no país e 30% dos casos resulta no óbito do indivíduo [49].

Esses números apontam para uma demanda necessária na fabricação de implantes cardíacos, sendo uma das alternativas para redução de óbitos oriundos das doenças relacionadas ao coração.

2.3. Tipos de stents

Existem diversos tipos de stents sendo fabricados atualmente, diferenciados por sua morfologia, materiais e até mesmo a técnica de fabricação. Estes fatores se deram devido as

inúmeras inadequações apresentadas nos stents metálicos não revestidos, o que proporcionou um grande campo para o estudo de melhorias nestes implantes.

Até o presente momento, pode-se dividir em quatro categorias os stents arteriais desenvolvidos [6]:

- Metálicos;
- Metálicos Revestidos;
- Bioabsorvíveis;
- Cobertos com Fármacos.

Existem outros meios utilizados para a classificação de stents, segundo a *Patent INSIGHT Pro™*, estes componentes podem ser classificados levando em consideração o material utilizado na fabricação e também as áreas de aplicação do componente [50].

Classificação de stents devido a área de aplicação [50]:

- Artéria carótida;
- Arterial re-estenose ou re-trombose;
- Artérias em abdômen;
- Artérias na coxa;
- Artérias no peito;
- Artérias no rim;
- Tratamento de aterosclerose;
- Tratamento do câncer.

Classificação de stents devido ao tipo de material utilizado na fabricação [50]:

- Stents de metal, fabricados com: ligas de aço inoxidável; ligas de cromo-cobalto; ligas metálicas de magnésio; ferro puro; ligas de níquel-titânio (NITINOL); platino-irídio; tântalo; titânio; metais biodegradáveis; revestidos com fármacos.
- Stents não metálicos, fabricados com: polímeros não bioabsorvíveis; biopolímeros absorvíveis; polímeros não biodegradáveis; polímeros biodegradáveis; tecido ou enxertados.
- Outros, fabricados com: copolímeros; silicone.
- Híbridos, fabricados com: metal e não metal.

O uso de stents tornou-se padrão no atendimento para intervenções coronárias percutâneas, no entanto seu uso pode causar algumas complicações médicas futuras devido ao material utilizado na sua fabricação. A utilização de stents poliméricos ou revestidos com polímeros duráveis/fármacos foi uma alternativa utilizada para reduzir casos de reestenose

angiográfica e clínica, apresentada com a utilização de stents metálicos tradicionais [51, 52, 53]. Alguns estudos mostram que o emprego de stents fabricados com polímeros apresentaram resíduos destes materiais, quando não biodegradáveis, após um ano e podem ocasionar inflamações que resultam em trombozes [54, 55]. Alguns efeitos como cicatrização retardada, re-entotelização, inflamação e reações de hipersensibilidade crônicas foram identificados como mecanismos patofisiológicos que conduzem a trombose tardia e podem ser relacionados, de certa maneira, aos resíduos poliméricos [55, 56].

Levando em consideração os efeitos e complicações médicas que podem ser relacionadas ao material de fabricação do stent, os materiais biodegradáveis tornaram-se uma alternativa para melhorar a segurança e eficácia destes implantes. A principal finalidade da utilização de materiais biodegradáveis na fabricação de stents se dá pelo intuito de que estes materiais sejam metabolizados em fluidos corpóreos dentro de um período de 6 a 9 meses [57]. A utilização de drogas em stents poliméricos com estrutura microporosa tem mostrado um sucesso limitado em ensaio clínico, devido ao controle da cinética de liberação do fármaco, por outro lado, a droga aplicada em stents bioabsorvíveis apresentou resultados muito promissores [58].

2.3.1. Stent metálico

As órteses endovasculares expansíveis por balão devem possuir a característica de sofrer deformação plástica, mantendo a dimensão uma vez imposta pelo balão. Já as órteses endovasculares autodilatáveis devem apresentar suficiente elasticidade para serem comprimidas durante o procedimento de implantação e expandir no local de aplicação quando implantadas.

De uma maneira geral, os stents devem apresentar as seguintes características [59]:

- 1- Boa razão de expansão. Durante a implantação do stent, o balão é inflado e a órtese deve expandir com facilidade, se deformando plasticamente sem comprometer a parede do vaso;
- 2- Resistência radial suficiente e retração mínima. O stent deve resistir à tensão imposta pela parede do vaso aterosclerótico sem ceder excessivamente ou romper;
- 3- Flexibilidade. O stent deve ser suficientemente flexível para facilitar seu deslocamento através das artérias até o ponto correto da implantação;
- 4- Radiopacidade adequada;
- 5- Biocompatibilidade;
- 6- Capacidade de dopagem com medicamentos (no caso dos stents farmacológicos).

Estas características supracitadas são encontradas em ligas metálicas, por isso o seu grande uso e sucesso como material de fabricação de stents. Os principais materiais utilizados na fabricação de órteses endovasculares são o aço inoxidável AISI 316-L, ligas Cr-Co, Ni-Ti, PLLA (Poli (ácido L-láctico)), PLGA (Poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)), Copolímero PLLA-PLGA e as ligas de magnésio [50].

2.4. Processo atual de fabricação de stents

Os processos atuais de fabricação de stents comerciais, independente do tipo de material utilizado em sua composição, possuem praticamente a mesma rota de fabricação. Os stents metálicos são produzidos através de diversos processos até atingir seu formato final. Inicialmente, a rota de fabricação começa com a elaboração da liga metálica através da fundição de *billets* com a composição química desejada, que são usinados para ficar em uma geometria usual para, então, serem encaminhados ao processo de extrusão de tubos. Os tubos extrudados são calibrados em uma nova extrusão e, adquirindo os diâmetros finais do stent, encaminhados para o processo de usinagem a laser da sua geometria final. Após a usinagem a laser os stents são encaminhados para a retirada de rebarbas, oriundas do processo de usinagem, através do eletropolimento [10]. A Figura 2 demonstra a rota típica de fabricação de stents a partir de metais e ligas fundidas.

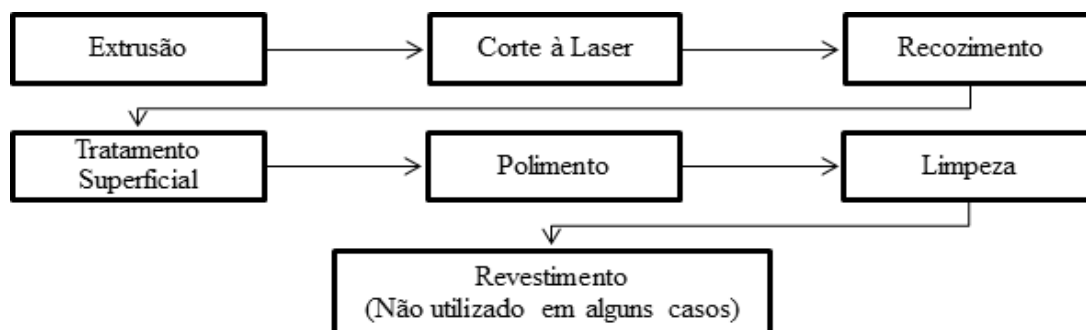


Figura 2. Rota típica de fabricação de stents metálicos. Adaptado de [59]

A rota de fabricação apresentada na Figura 2 vem sendo empregada na produção de stents metálicos com ligas de nitinol, Co-Cr, magnésio e aço inoxidável AISI 316-L [10]. Os stents poliméricos de PLLA possuem o processo de fabricação semelhante, que inicia com a fusão do material polimérico e sua extrusão em tubos de diâmetro pequeno com paredes espessas. Estes tubos são subsequentemente aquecidos e expandidos em tubos de paredes finas de diâmetro maior, conferindo as propriedades essenciais do material ao desempenho do produto. Os tubos, já com as paredes finas, são submetidos ao processo de corte a laser, onde a geometria final é alcançada [61].

2.5. Metalurgia do pó

O processo convencional de metalurgia do pó (M/P) consiste em conformar pós metálicos e não metálicos em produtos resistentes, com a utilização de uma matriz que possui uma cavidade com o formato desejado da peça, a qual obtém-se um "compactado à verde" por pressão mecânica dos pós e, posteriormente, encaminhado para um tratamento térmico denominado sinterização. Na formulação da liga metálica ou do compósito, é adicionado um lubrificante que tem a finalidade de reduzir o atrito das partículas de pó, entre si e com o ferramental de compactação [62].

Produtos fabricados pelo processo de metalurgia do pó possuem certa porosidade, na qual fatores como pressão de compactação, tempo e temperatura de sinterização, tamanho e formato das partículas do pó, exercem controle sobre essa característica [62]. A morfologia dos pós de ferro puro tem efeito sobre o comportamento da compactação deste material e foi estudada em peças com densidade abaixo de 0,8 da densidade teórica [63].

O produto final obtido pelo processo de M/P apresenta bom acabamento superficial e excelentes tolerâncias dimensionais. O processo da metalurgia do pó consiste em transformar e conformar os pós metálicos ou não metálicos sem atingir a fusão efetiva destes, utilizando temperatura inferior ao ponto de fusão do material base da peça, com o auxílio de pressão e calor através da sinterização. O tratamento térmico utilizado na metalurgia do pó é, na maioria das vezes, a etapa final do processo e permite obter peças na forma final desejada ou próximo dela (*near-net or net-shape*) [64]. Além da compactação e sinterização, diversos processos complementam a metalurgia do pó, entre os principais estão a compactação a quente (*warm compaction*) [65], a prensagem isostática a quente (*Hot Isostating Pressing - HIP*) [66], o sinterforjamento [67] e a moldagem de pós por injeção (*Powder Injection Moulding – PIM*) [68]. As características vantajosas do processo M/P o fizeram conquistar seu espaço entre os processos de fabricação [69, 70, 71, 72].

O processo de PIM está dividido em dois grandes grupos que são a moldagem de pós metálicos por injeção (*Metal Injection Moulding – MIM*) [73] e a moldagem de pós cerâmicos por injeção (*Ceramic Injection Moulding – CIM*) [68]. Cerca de 80% da fabricação do processo PIM está na produção de peças metálicas, ou seja, MIM [68].

2.6. Moldagem de pós metálicos por injeção – MIM

O processo MIM é utilizado na fabricação de peças com geometria complexa, com pequenas dimensões e paredes de espessura fina. Este processo de fabricação possui a capacidade de fabricação de um grande volume de peças em pouco tempo, com alta

produtividade e, na maioria das vezes, não necessita de outros processos suplementares para dar acabamento ao produto final [74].

Inicialmente, é produzida uma mistura homogênea com os pós metálicos constituintes da liga da peça desejada e um ligante polimérico. O material ligante combinado com o material metálico forma uma carga injetável, proporcionando sua utilização no processo de injeção e posteriormente, após a extração deste ligante, a sinterização deste produto injetado [75]. O processo de MIM permite injetar diversos materiais metálicos, como ligas de ferro, de titânio [76, 77], de níquel [78], aço inoxidável [79, 80], materiais magnéticos [81] e metais refratários com ligas de tungstênio [82].

O processo MIM vêm competindo na fabricação de componentes metálicos com diversos outros processos de fabricação. A Tabela 2 apresenta as principais vantagens do MIM comparado com os principais processos concorrentes, como a fundição, a metalurgia do pó convencional, a usinagem e o forjamento [83].

Tabela 2. Vantagens do processo MIM comparado com outros processos de fabricação [83]

Processo de Fabricação	Vantagem do processo MIM
Fundição	Peças com maior complexidade geométrica com menos operações de acabamento
Fundição sob pressão	Peças com maior complexidade geométrica com maior resistência e dureza
Metalurgia do pó convencional	Peças com maior complexidade geométrica com maior resistência e dureza
Usinagem	Menor custo em relação a instalações quando fabricado grande quantidade de peças e redução de desperdício de material
Forjamento	Peças com maior complexidade geométrica com menos operações de acabamento

Com a evolução dos processos e na busca de peças de alta precisão e com geometrias pequenas e complexas, o MIM passou a ter uma subdivisão denominada MicroMIM (μ MIM). O processo de μ MIM é muito utilizado na fabricação de instrumentos cirúrgicos minimamente invasivos [84]. O processo MIM e sua subdivisão μ MIM exigem diversas etapas até chegar na produção efetiva de dispositivos complexos e estes estão apresentados nos tópicos seguintes desta Tese.

2.6.1. Cargas de injeção com pós metálicos (*Feedstocks*)

A carga injetável utilizada no processo MIM (*feedstock*) é constituída de uma fração de pós metálicos, denominada fração inorgânica, e uma fração orgânica denominada ligante (*binder*), constituída por polímeros, ceras, surfactantes e pode opcionalmente conter aditivo [85]. As cargas devem ter uma proporção balanceada entre a fração orgânica e a fração inorgânica, sendo utilizado a menor quantidade possível do ligante. A fração de pó em volume apropriado depende das características do pó e na prática industrial variam entre 50 a 70%. A característica mais importante na formulação do *feedstock* é assegurar que cada partícula de pó seja revestida com ligante e para isso, algumas vezes, o pó deve ser pré-processado para intensificar o contato entre a superfície do pó metálico com o ligante [86].

O ligante da carga injetável exerce diversas funções no processo MIM, com a finalidade de promover fluidez ao *feedstock* durante a etapa de injeção, manter a dispersão das partículas do pó durante a aplicação de pressões, manter o formato da peça injetada em sua retirada do molde e ser totalmente removido (degradado) na etapa de extração do ligante (*debinding*) [87, 88]. A maioria dos ligantes utilizados no processo MIM são compostos principalmente por polímeros e ceras, tendo como os principais o polietileno de alta densidade e baixa densidade (PEAD e PEBD), o polietileno linear de baixa densidade (PELBD), cloreto de polivinila (PVC), poliestireno (PS), poliamida (PA), polipropileno (PP), poli (tereftalato de etileno) (PET), polimetil-metacrilato (PMMA), etileno-acetato de vinila (EVA) e muitos outros [11].

Existem estudos do uso de ligantes oriundos de fontes renováveis, à base de borracha natural, sendo utilizados no processo PIM [89]. A borracha natural é um elastômero extraído da seringueira *Hevea brasiliensis* e possui propriedades elásticas devido a flexibilidade das cadeias poliméricas e sua restrição à deformação permanente [90]. Estas características da borracha natural, vêm se mostrando promissoras em sua utilização como ligante em cargas injetáveis utilizadas no processo MIM, principalmente pelo fator elástico, que se mostra uma vantagem para a retirada da peça injetada do ferramental sem comprometer sua estrutura [9, 83]. No entanto, as temperaturas para se trabalhar com borracha natural no processo MIM são diferentes das utilizadas com materiais termoplásticos, pois a reticulação da borracha natural é dependente da temperatura. Esta característica de vulcanização do ligante a base de borracha natural impossibilita uma reinjeção do *feedstock* depois dele ser processado, se caracterizando como uma desvantagem deste material no processo MIM. É necessário um controle específico no processo MIM, de temperatura e tempo, para não ocorrer a reticulação precoce da borracha natural, evitando defeitos como o preenchimento incompleto da peça [91].

Após a mistura e homogeneização de uma carga injetável, alguns testes prévios são importantes para garantir que o *feedstock* apresente resultados satisfatórios para utilização no processo MIM e se obter uma peça injetada sem defeitos, bem como suas propriedades finais após a etapa de sinterização [92, 93, 94]. Um dos ensaios prévios aplicados a cargas injetáveis, que apresentam características importantes para prever a funcionalidade do *feedstock* e possíveis defeitos nas peças injetadas, pode ser o ensaio reológico [95].

2.6.1.1. Análise reológica de *feedstocks*

A reologia é o estudo da mudança na forma de fluxo dos materiais quando submetido a diferentes tensões. Conhecer o comportamento reológico das cargas injetáveis, baseado no estudo da viscosidade influenciada pela taxa de cisalhamento e temperatura, é de grande importância para determinar o escoamento durante a etapa de injeção no processo MIM. Fatores como as características do pó metálico, os componentes do ligante, a interação entre o *binder* e as partículas do pó, a quantidade de pó e como a mistura foi realizada vão determinar as propriedades reológicas do *feedstock*, que deve apresentar uma característica pseudoplástica* [83].

O comportamento da taxa de cisalhamento durante a etapa de injeção varia no intervalo entre 100 e 10000 s⁻¹ na temperatura de processo do ligante, onde a viscosidade máxima para a injeção é de 1000 Pa.s [96]. A reometria capilar é atualmente reconhecida como a melhor forma de prever o comportamento de fluxo dos *feedstocks* para o processo PIM [97].

2.6.2. Simulação do processo de injeção

A simulação do processo de injeção é uma ferramenta importante na elaboração de projetos de molde e de produtos injetados, permitindo verificar diversos fatores para a fabricação de um componente, prevendo possíveis defeitos e sugerindo automaticamente melhorias para o projeto. Um exemplo de sugestão para melhorar o processo de injeção pode ser relacionada ao posicionamento da entrada de material na cavidade do molde de injeção, onde um *software* que trabalha pelo método de elementos finitos é capaz de prever possíveis problemas relacionados ao preenchimento da peça e capaz de indicar o melhor posicionamento do ponto de injeção, para evitar estes defeitos de preenchimento [98]. A Figura 3A apresenta a indicação dos melhores pontos de entrada de material para a injeção de uma peça e a Figura 3B mostra a peça injetada (verde) e sinterizada.

***Característica pseudoplástica:** quando a viscosidade aparente diminui com o aumento da tensão de cisalhamento. As partículas inicialmente em repouso estão desordenadas, quando aplicada tensão cisalhante estas alinham-se em direção ao deslocamento do fluido, assim reduzindo a resistência ao escoamento, ou viscosidade aparente [83].

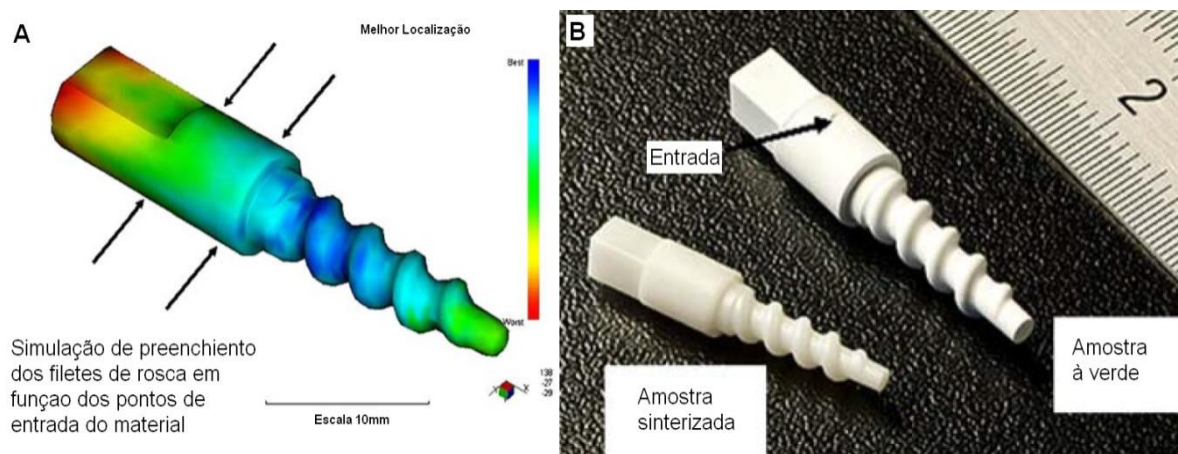


Figura 3. Peça simulada (A), injetada e sinterizada (B) [98].

A simulação de injeção apresentada na Figura 3A mostra bons resultados de preenchimento da cavidade do molde pelos pontos de injeção indicados na peça. Outros fatores importantes que podem ser previstos durante uma simulação é o controle de temperatura dentro do ferramental de injeção, a capacidade máxima necessária para produzir um componente, o tempo de injeção, o tempo de resfriamento, a taxa de cisalhamento do material, entre outros, mas todos de extrema importância para o processo real [98].

2.6.3. Moldes de injeção para moldagem de pós metálicos

O desempenho de processos de micromanufatura é uma condição importante que deve ser levada em consideração para alcançar o sucesso econômico da tecnologia para microcomponentes. A moldagem por injeção, por ser um processo adequado para a produção em série, apresenta viabilidade para ser implementada nessa tecnologia. No processamento atual por MIM, devido a complexidade geométrica dos produtos, o desenvolvimento em pesquisas de materiais também está aumentando. Estes estudos são ainda mais intensos na micromoldagem de pós por injeção, pois a heterogeneidade dos tamanhos das partículas de pó durante o preenchimento da cavidade é extremamente importante e influenciador no processo [99].

Um fator importante na fabricação de moldes para μ MIM é a condição da superfície da cavidade, onde devem ser avaliados os mais diversos processos de usinagem para melhorar o acabamento e desempenho tribológico, sendo o polimento por ultrassom uma boa alternativa para esta redução na rugosidade nas paredes de cavidades [100]. A Figura 4 apresenta um projeto de molde com cavidade para o ensaio de injetabilidade.

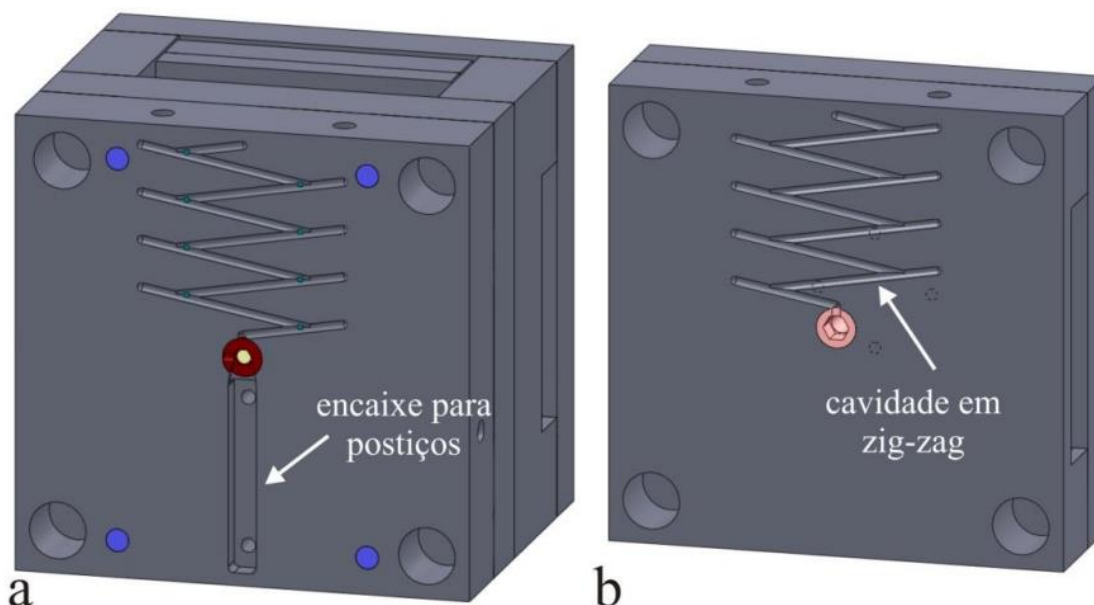


Figura 4. Cavidade de um molde para injetabilidade, placa móvel (a) e placa fixa (b) [101].

Quando se aborda o tema de fabricação de moldes, o custo envolvido depende de diversos fatores que devem ser levados em consideração, como o número de cavidades, o tamanho das peças, a complexidade geométrica, o acabamento superficial e muitos outros que têm influência direta para a redução de custos do ferramental [97].

2.6.4. Parâmetros da moldagem por injeção de pós metálicos

O desempenho satisfatório do processo de injeção está relacionado diretamente com as características da peça a ser injetada. Logo, no processo de micromoldagem por injeção as dificuldades se apresentam bem maiores do que no processo normal, pois as peças obtidas possuem geometrias extremamente complexas. No entanto, os componentes da máquina injetora são fundamentais para garantir a injetabilidade com precisão em peças com dimensões micrométricas. Máquinas injetoras com o tamanho reduzido do diâmetro do parafuso plastificador e do êmbolo de injeção, aliados com alta precisão do seu posicionamento, são as mais indicadas para injeção de peças com geometrias complexas, pois estes são os fatores mais críticos neste tipo de processamento, permitindo uma injeção mais rápida e precisa da quantidade de material necessário para o preenchimento da peça [102]. Para estudar parâmetros de injeção e o comportamento reológico dos *feedstocks* existem moldes com cavidades de geometrias especiais, apresentadas na Figura 5.



Figura 5. Geometrias para determinação de parâmetros de injeção [103]

As diferentes geometrias apresentadas na Figura 5 servem para verificar a aproximação de resultados computacionais com resultados experimentais, bem como estudar os diferentes efeitos que podem ocorrer durante a moldagem por injeção [103].

A injetabilidade de um material é definida como a taxa e facilidade de preenchimento de uma cavidade de molde, com geometria específica, por este material. Algumas literaturas indicam que mudanças súbitas na trajetória de injeção, na moldagem com pós, podem conduzir a acumulação de pós em determinada região da peça, separando o pó do ligante polimérico da carga injetável. A Figura 6 apresenta esquematicamente este fenômeno [104].

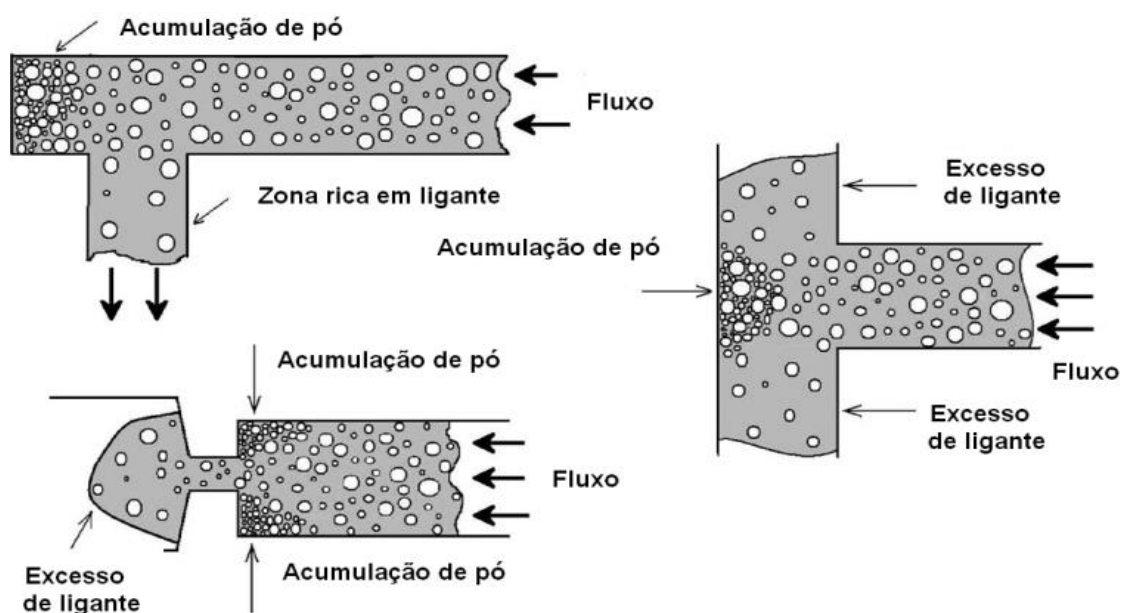


Figura 6. Influência da mudança de direção de fluxo e separação de pós do ligante [104].

2.6.5. Extração dos ligantes

Após a moldagem por injeção dos produtos pelo processo de MIM é necessário fazer a remoção dos ligantes (polímeros e/ou ceras), que é uma etapa muito importante deste processo. Durante a operação de extração a peça injetada não pode deformar ou fraturar. O método utilizado na remoção dos aglutinantes tem grande influência sobre a continuidade, uniformidade de contração e nas propriedades mecânicas do material. Existem diversos métodos para a remoção de um ligante: decomposição térmica, extração química com um solvente, sublimação com o congelamento, extração catalítica, etc. No entanto, a combinação de diversos métodos de remoção é usada. A dissolução química não deixa quase nenhum resíduo, mas esse processo é de difícil controle na prática [105].

Produtos injetados que possuem maior valor entre a razão da área pelo volume tendem a ter o ligante removido de maneira mais fácil, pois a área de contato entre a peça e o solvente por unidade de volume é maior. Neste processo há formação de poros interconectados, que permitem a saída dos gases formados na peça durante a decomposição térmica, sem uma mudança aparente do mecanismo de degradação [106].

Devido a simplicidade da técnica de extração dos ligantes pela ação da temperatura, o método térmico é o mais usado na produção laboratorial, embora o carbono do ligante permaneça na peça verde como resultado das reações químicas. Os ligantes são removidos através de processos de oxidação, redução, em atmosfera inerte ou a vácuo, em condições de aquecimento lento até atingir de 100 a 500 °C, com uma taxa de aquecimento entre 0,1 e 0,5 °C/min. Os fatores como a taxa de aquecimento, atmosfera e o tipo de ligante afetam diretamente as dimensões das peças, fazendo com que elas se expandam ou contraiam. Considerando estes fatores, é selecionado o regime de aquecimento de maneira que a decomposição e a evaporação dos ligantes aconteçam sem que a peça sofra uma variação dimensional e produtos oriundos desta decomposição sejam removidos através da porosidade da peça injetada. Durante a remoção dos ligantes, teores de carbono e oxigênio são monitorados [105].

A extração térmica ocorre em tempos mais longos quando comparada com extração química ou em plasma e os resíduos oriundos da extração térmica ficam acumulados nas partes frias do equipamento de extração, que deve ser limpo seguidamente para manter o seu funcionamento correto. Peças muito espessas, maiores que 10 mm, levam dias até o término do ciclo de extração do ligante pelo método de extração térmica [107, 108].

Alguns métodos de extração são mais utilizados na indústria MIM, como por exemplo o método catalítico de extração de ligantes, desenvolvido pela empresa BASF (*Badische*

Anilin- und Soda- Fabrik). Este método é utilizado vinculado a *feedstocks* da marca *Catamold*[®]. Os produtos são injetados de maneira usual e a extração é efetuada através da despolimerização do copolímero poliacético (POM) abaixo de sua temperatura de degradação (entre 110 a 160 °C) e introduzindo um ácido (nitríco ou oxálico) na forma líquida concentrada ou sólida e vaporizado dentro do forno, onde um fluxo de nitrogênio arrasta o ácido em direção às peças injetadas removendo o formaldeído resultante, o que torna o processo de *debinding* mais rápido e vantajoso na produção industrial [109].

2.6.6. Sinterização

A sinterização é um tratamento térmico utilizado para conferir certa resistência ao produto, atingindo as propriedades químicas e mecânicas através da ligação atômica entre as partículas de pós que estão em contato. Em determinados materiais e aplicações, os produtos sinterizados são encaminhados para outro tratamento térmico subsequente conferindo aumento nas propriedades mecânicas das peças. O processo térmico de sinterização ocorre com uma temperatura abaixo da temperatura de fusão do metal base utilizado e considera o tempo e a atmosfera de controle [110]. A temperatura de sinterização fica entre 2/3 a 3/4 da temperatura de fusão do metal base, sendo indicado a utilização de uma taxa máxima de aquecimento de 10 °C/min [111].

2.7. Micromoldagem de pós metálicos por injeção (μ MIM)

A fabricação de peças em escala submilimétrica ou menor, busca a redução contínua no tamanho de peças produzidas pela tecnologia PIM e o grande interesse na construção de peças metálicas com peso leve e custo baixo fez com que surgisse o processo μ MIM [112]. Com a adaptação do processo de injeção com pós metálicos muito finos, o MIM também passou a ser utilizado na fabricação de microcomponentes e microestruturas [113]. Um dos fatores mais importantes no μ MIM é o projeto do molde, em particular o sistema de saída de gases, que deve liberar o gás contido na cavidade durante a injeção, atingindo uma pressão de aproximadamente 80 MPa. Para minimizar e até eliminar os problemas causados pelo aprisionamento de gases na cavidade, novos conceitos de parâmetros estão sendo testados, como por exemplo, fazer vácuo na cavidade antes da injeção do material. Outros fatores desafiadores e de extrema importância no μ MIM são a remoção do ligante e a sinterização de peças fabricadas por este processo, pois a utilização de nanopartículas apresentam tensões elevadas durante o processo de densificação e sinterização [114].

A Figura 7 apresenta a diferença entre o processo MIM e o processo de μ MIM.

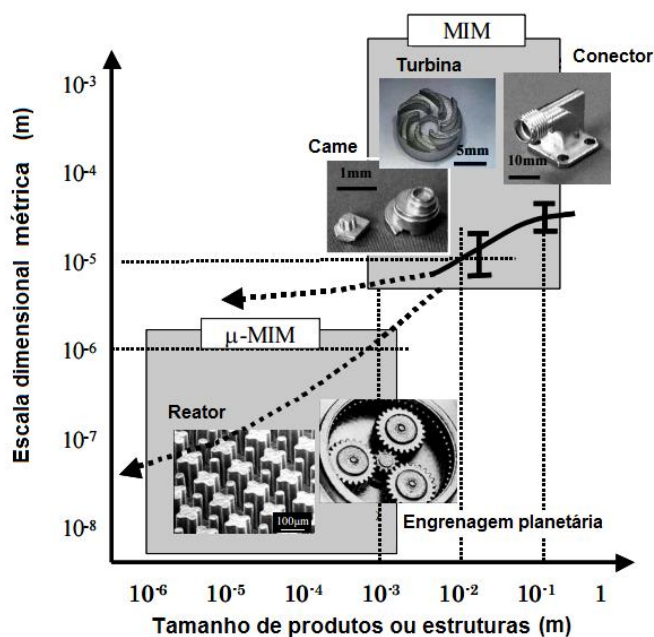


Figura 7. Diferença entre os processos MIM e μ MIM [115]

Ao analisar a Figura 7 é possível evidenciar que a classificação de um produto obtido pelo processo μ MIM é o seu tamanho estrutural, que deve se manter entre a associação de uma dimensão milimétrica com uma micrométrica.

2.7.1. Defeitos no processo de μ MIM

A falta de preenchimento da cavidade do molde é um dos principais defeitos do processo de injeção convencional e também está presente no μ MIM. A falha de preenchimento em cavidades pequenas é um defeito proporcionado pela baixa temperatura do molde, baixa pressão ou velocidade de injeção insuficiente, por exemplo. A Figura 8 apresenta alguns defeitos de injeção em uma peça com micropinos.

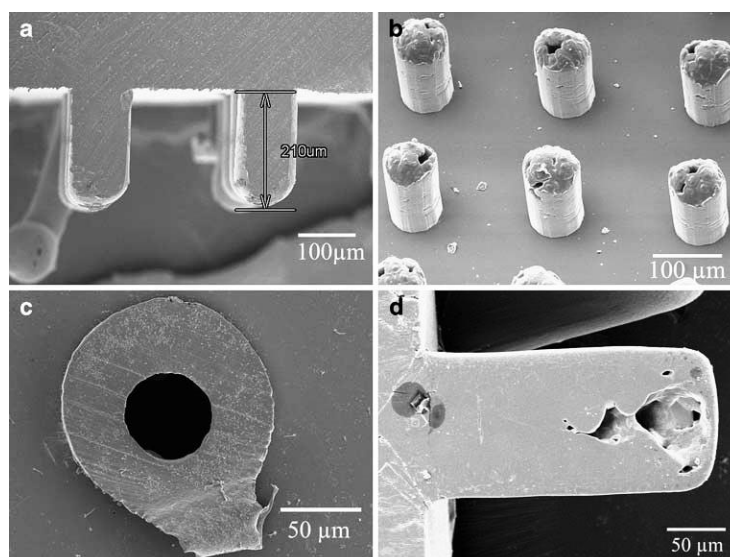


Figura 8. Defeitos de injeção em uma micropeça [116].

Na Figura 8 pode ser observado a falta de preenchimento (a), furos e textura áspera devido ao aprisionamento de gás na cavidade do molde (b) e rechupe (c e d). O rechupe também é um defeito induzido pelo gás residual adicional dentro da cavidade, falta de recalque ou tempo baixo de injeção. Uma alternativa para eliminar estes tipos de defeitos é fazer vácuo na microcavidade dos moldes antes da injeção [116].

Outro defeito comum no processo de μ MIM é induzido por pressões de injeção elevadas, fazendo com que a peça fique com uma dimensão um pouco maior que a desejada após a extração do ligante [117].

A evolução dos materiais é algo contínuo em todas as áreas do conhecimento e estão direcionadas para a nanociência e nanotecnologia. Atualmente a miniaturização de dispositivos para tamanhos nanométricos é uma exigência do mercado produtivo, enquanto o desempenho final destes produtos deve ser ainda maior [118]. Isto não é diferente para os produtos relacionados pra a área médica, que além de todos estes fatores, também devem manter a sua característica de biocompatibilidade, na qual é evidenciada por análises biológicas adequadas.

2.8. Análises da biocompatibilidade de materiais

Existem diversas técnicas para avaliar biologicamente dispositivos e materiais para aplicação na área médica, desde a fabricação, esterilização, biocompatibilidade, propriedades físicas, propriedades mecânicas, entre outras. Estas técnicas de análises foram normatizadas pela *International Organization for Standardization* (ISO) e compõem o conjunto de normas da ISO 10993. Para analisar a biocompatibilidade de um determinado material é necessário a realização de testes *in vitro* e/ou *in vivo*, tendo cada um deles suas vantagens e especificações [119].

2.8.1. Testes *in vitro* de biocompatibilidade

Os testes *in vitro* de biocompatibilidade dos materiais tem baixo custo e padronização bem definida, permitindo um alto nível de controle sobre o ambiente de teste e maior rapidez de resposta do que testes *in vivo*, que necessitam espécimes animais ou humanos e podem ser influenciados por variáveis como sexo, idade, atividade, dieta, etc. No entanto, deve ser levado em conta que os resultados de testes *in vitro* podem não refletir o mesmo desempenho do que os *in vivo* devido as interações dinâmicas entre células, tecidos, processos hormonais e processos fisiológicos [120].

Ao se realizar ensaios de citotoxicidade a seleção e a preparação de amostras e extratos devem seguir as normas ISO 10993-5 [121] e ISO 10993-12 [122]. Como os materiais e dispositivos podem apresentar potenciais tóxicos é convencional utilizar extratos confeccionados desses materiais na realização dos testes. Em alguns casos pode ser necessário utilizar o material na sua condição normal, então pode-se utilizar fragmentos ou o próprio dispositivo, colocando-o em contato direto com culturas celulares.

Métodos clássicos como testes de eluição e testes de contato direto têm sido amplamente utilizados para confirmar a biocompatibilidade de metais. Eles geralmente são seguidos por testes de viabilidade celular, como o teste MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) e a liberação de lactato desidrogenase (LDH). Resumidamente, células viáveis com metabolismo ativo convertem o reagente MTT em um produto de coloração roxa, enquanto as células mortas não são capazes de converter o reagente MTT, podendo ser utilizado a coloração roxa como um quantificador de viabilidade das células testadas. O LDH é uma enzima citossólica de mamífero que pode vazar da célula quando a integridade da membrana é alterada, onde o vazamento dessa enzima é quantificado com base na medição espectrofotométrica da produção de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) catalisada por LDH [123, 124]. Ensaios de proliferação celular baseados na quantificação do ácido desoxirribonucléico (DNA), medição da atividade metabólica e contagem de células também são comumente realizados após testes de eluição e contato direto [125]. Esses métodos foram utilizados para determinar a citotoxicidade do Fe puro e algumas ligas [126, 127].

Os testes de biocompatibilidade *in vitro* para materiais metálicos bioabsorvíveis (BMMs) devem ser realizados de maneira a destacar a toxicidade dos produtos de sua degradação. Esses testes podem ser realizados da mesma maneira que para os materiais resistentes à corrosão, mas a liberação dos produtos de degradação deve ser considerada. A taxa e o mecanismo de degradação influenciam a liberação destes produtos e são fortemente influenciados pelo sistema de cultura de células *in vitro*. Os sistemas estáticos de cultura de células a longo prazo podem indicar que existe um nível significativo de toxicidade dos BMMs devido ao acúmulo dos produtos de degradação no meio de cultura. Esse fenômeno pode levar a resultados de toxicidade falsos e causar o abandono nos estudos destes materiais [120].

Assim, a avaliação da biocompatibilidade dos BMMs deve ser realizada em um período relativamente curto ou em um sistema dinâmico, a fim de antecipar o acúmulo excessivo de produtos de degradação. Outra técnica *in vitro* potencialmente interessante para avaliar BMMs é expor os produtos de degradação conhecidos a culturas de células. A

quantidade dos produtos de degradação de materiais, bem como sua composição, é determinada em diversas taxas de corrosão *in vitro* e analisado a biocompatibilidade com testes de viabilidade celular, ensaios de proliferação celular, hemocompatibilidade e resposta inflamatória [120].

2.8.2. Testes *in vivo* de biocompatibilidade

Testes *in vivo* de biocompatibilidade são muito importantes, pois simulam o implante cirúrgico em atividade real. A seleção do modelo animal adequado em relação aos dispositivos médicos testados é fundamental e a norma ISO 10993-6 [128] menciona o uso de camundongos, ratos e coelhos, pela facilidade de manuseio e similaridade em relação à resposta fisiológica humana frente aos dispositivos, implantes ou similares. No entanto, experimentos *in vivo* também têm a desvantagem de serem relativamente caros e trabalhosos em comparação aos testes *in vitro*, sendo propostos apenas após experimentos *in vitro* terem apresentados resultados promissores.

Ensaio *in vivo* determinam a carcinogenicidade de elementos metálicos desde 1956, relatando a presença cancerígena em ratos com o organismo exposto ao cobalto em pó [129]. Outros metais conhecidos por serem cancerígenos são níquel, cromo, cádmio e o arsênico [130]. Também são realizados testes de genotoxicidade para confirmar se os materiais induzem níveis significativos de mutações genéticas, aberrações cromossômicas e defeitos de DNA. Este teste é necessário para mostrar se os produtos de degradação dos materiais induzem alterações genômicas. Além disso, testes de sensibilização, que pontuam vermelhidão e inchaço causados por materiais ou seus extratos, bem como o efeito sistêmico de materiais para induzir danos nos tecidos, também são comumente realizados para apoiar as evidências de biocompatibilidade [131]. O teste *in vivo* de BMMs segue a mesma analogia dos demais materiais, onde o parâmetro chave é avaliar o mecanismo de degradação *in vivo* e como o processo de bioabsorção pode induzir uma resposta imune ou uma toxicidade local e sistêmica do organismo implantado [120].

2.9. Corrosão em biomateriais metálicos

A corrosão dos metais é definida como a deterioração das propriedades dos metais na interação com certos elementos presentes no ambiente, é um processo normal e inevitável. A maioria dos metais existem na natureza como sulfuretos ou óxidos, e são estáveis [132]. Para obter metais puros é necessário usar energia, em um alto-forno por exemplo, e isso faz com que os metais puros fiquem em um estado de energia mais alto que na condição natural.

Conseqüentemente, os metais estão constantemente se esforçando para voltar ao seu estado de energia mais estável e mais baixo (na forma de minérios) e a maneira mais fácil é por corrosão. Certos fatores como a reatividade dos metais, impurezas, potencial hidrogeniônico de uma solução (pH) em contato e temperatura, bem como práticas industriais como acidificação, limpeza ácida, decapagem, etc., facilitam a corrosão dos metais. Metais altamente reativos tendem a corroer mais do que os menos reativos. As impurezas ajudam na criação de células voltaicas e isso aumenta a taxa de corrosão. O aumento da temperatura e do pH aumenta igualmente a taxa de corrosão dos metais [133].

A corrosão nos metais se inicia em diferentes formas, sendo por um ataque uniforme ou geral, corrosão galvânica ou bimetálica, corrosão por frestas, por pontos, corrosão intergranular, lixiviação ou separação seletiva, corrosão por erosão e corrosão por tensão [134]. A corrosão geral é a forma mais comum, geralmente é caracterizada por uma reação química ou eletroquímica que ocorre uniformemente em toda a superfície exposta ou em uma grande área. A corrosão galvânica ocorre entre dois metais diferentes quando expostos a um ambiente corrosivo. A corrosão localizada ocorre dentro de frestas ou outras áreas protegidas em superfícies metálicas expostas a ambientes agressivos. A corrosão por pontos provoca orifícios ou perfurações na superfície do metal. A corrosão intergranular é uma forma de corrosão em que os contornos de grão do material são mais propensos à corrosão do que a matriz. A lixiviação seletiva é o deslocamento de um elemento de uma liga sólida por processos de corrosão. A corrosão por erosão é a aceleração na taxa de dissolução do metal devido à migração relativa entre um sistema corrosivo e a superfície do metal. Finalmente, o craqueamento por corrosão sob tensão é a forma de corrosão causada pela presença simultânea de tensão de tração e um meio corrosivo específico [134].

A escolha e o *design* de um biomaterial dependem de sua função específica na medicina. No caso de um implante metálico, devem ser consideradas algumas propriedades significativas para garantir o funcionamento seguro e correto por um longo período, como a biocompatibilidade (não toxicidade), resistência à corrosão e ao desgaste [135, 136].

No que diz respeito aos materiais biocompatíveis aplicados a implantes, os impactos físicos nos tecidos que circundam o material implantado ou as propriedades mecânicas dos materiais devem ser observadas. As ligações químicas dos materiais implantados com a estrutura fisiológica do hospedeiro, como toxicidade de íons metálicos e produtos da corrosão das ligas também são importantes [136, 137]. Os implantes não devem promover nenhuma influência negativa no ambiente sistêmico e local da implantação, como tecidos moles, ossos, composição iônica do plasma ou fluidos extra e intracelulares [138]. Os materiais bioativos são amplamente escolhidos, pois promovem alta integração com os tecidos adjacentes ao

implante. No entanto, a fabricação de implantes também aceita materiais bio-tolerantes. Algumas reações ocorrem entre o material do implante e o hospedeiro quando os implantes são expostos a tecidos e fluidos humanos e essas reações determinam a adequação desses materiais ao sistema. Questões a serem consideradas no contexto da biocompatibilidade são trombose, que envolve a adesão de plaquetas e coagulação à superfície do biomaterial e o encapsulamento por tecido fibroso de biomateriais em implantes de tecidos moles [136].

A consideração direta na escolha dos elementos de liga deve ser dada aos elementos que anteriormente subsistem fisicamente no corpo humano, pois nenhum material é totalmente inerte ao corpo após um certo período. O corpo humano compreende principalmente água (H₂O), carbono e o oxigênio como os constituintes da maior parte de sua massa [139]. A produção de implantes metálicos envolve a aplicação de ligas com elementos quase inertes ou encontradas como oligoelementos no corpo ou, no caso de ligas reativas, a aplicação de elementos resistentes à corrosão [140].

Na seleção de metais biocompatíveis para a aplicação em implantes é importante conhecer suas propriedades de corrosão, pois devido a fluidos corporais a corrosão não pode ser evitada [141]. Os implantes descarregam íons metálicos que podem se acumular nos tecidos adjacentes ou podem ser transferidos para outras partes do corpo [142]. As condições de corrosão de um material metálico quando exposto a intempéries é diferente das condições corrosivas em um ambiente corpóreo. Existem diferentes concentrações de oxigênio e valores de pH em cada parte do corpo, então a corrosão/bioabsorção de um implante vai depender do seu local de implantação. Para garantir resultados precisos referentes as propriedades de corrosão dos biomateriais diversos métodos e testes *in vitro* e *in vivo* foram desenvolvidos.

2.9.1. Ensaio de corrosão *in vitro* e *in vivo*

O conhecimento mais aprofundado do comportamento da corrosão de biomateriais metálicos precisa ser estudado antes de sua ampla aplicação. Embora ainda não exista uma relação quantitativa clara entre o comportamento da corrosão *in vitro* e *in vivo* de biomateriais, os testes de corrosão *in vitro* são amplamente realizados no estágio inicial do desenvolvimento de uma liga antes da implantação em animais, devido aos custos envolvidos em testes *in vivo* [143, 144, 145]. Comumente, os ensaios *in vitro* utilizam meios corrosivos que representam os meios biológicos reais da implantação.

Com os diversos estudos sobre os efeitos dos fluidos corporais, os meios utilizados nos testes *in vitro* ficaram cada vez mais complexos para tornar o ambiente de teste o mais próximo possível do ambiente de serviço real. Os principais meios para testes *in vitro* de corrosão

utilizam a solução de *Ringer*, PBS (solução salina tamponada com fosfato), SBFs (fluidos corporais simulados), HBSS (solução salina balanceada de Hank) e meio de cultura celular. Vale ressaltar que a maioria dos meios não foi inicialmente projetada para o teste de corrosão de materiais bioabsorvíveis. Por exemplo, os SBFs foram projetados para prever a bioatividade óssea dos materiais [146, 147], o PBS e a solução de *Ringer* foram projetados para pesquisa biológica, o MEM (meio essencial mínimo) e DMEM (meio *Eagle* modificado por *Dulbecco*) foram projetados para culturas de células.

Não existe um meio universal para todos os métodos de teste de corrosão devido à diversidade de condições impostas a cada tipo de material e o seu local de implantação. Como exemplo, o meio de cultura de células com mistura de proteínas, que é considerado o "fluido corporal simulado" mais adequado [148], é um meio corrosivo apropriado para o ensaio de perda de massa em condições de cultura de células. No entanto, devido ao alto risco de desenvolvimento microbiano, eles dificilmente podem ser usados para testes eletroquímicos de longo prazo em ambiente aberto ou para medições da evolução de hidrogênio. Outro exemplo é a solução de NaCl, que não apresenta risco de contaminação, mas o eletrólito é muito simples para prever o comportamento de corrosão do material quando implantado *in vivo*. Portanto, é necessário classificar os meios corrosivos comumente usados e esclarecer os domínios de sua aplicabilidade [149].

Mesmo que o material tenha sido testado anteriormente, as taxas de corrosão obtidas geralmente variam devido aos diferentes meios de teste e métodos empregados. Compreender os efeitos dos meios corrosivos não é apenas benéfico para o estabelecimento de protocolos geralmente aceitos de teste de corrosão para aplicação biomédica, mas também para promover o desenvolvimento de materiais metálicos bioabsorvíveis em geral [150].

O local dos implantes no corpo humano mantém as características corrosivas quase constantemente devido à circulação contínua de fluidos corporais. Assim, para imitar um ambiente corpóreo real, um ambiente de teste estável necessita reposição dos íons consumidos pelo meio, através de testes sob condições hidrodinâmicas em tempo real e com mecanismos de reposição e equilíbrio do meio utilizado [144, 151]. O estresse mecânico também influencia a corrosão dos materiais implantados [152, 153, 154] e esses fatores não são facilmente refletidos sinteticamente pelos testes de corrosão. Assim, parece irrealista simular completamente um resultado através de testes de corrosão *in vitro* [155].

A corrosão ou bioabsorção *in vivo* é investigada, no decorrer do período de implantação, por métodos de escaneamento por varredura e tomografia para verificar o volume médio e a área média superficial dos implantes e, após a retirada do implante, por medições de perda massa e microscopia óptica. Também são analisados os componentes

gerados na corrosão por métodos de análise microestrutural, caracterização química e elementar, análise de compostos ou substâncias, entre outros [156].

Nenhum dos métodos de teste de corrosão comumente usados pode responder sozinho a todas as perguntas sobre a corrosão de determinado biomaterial. Devido às suas respectivas características, a taxa de corrosão medida pelos testes *in vitro* de corrosão não pode refletir completamente a taxa de corrosão *in vivo*, que também varia. Quando possível, a realização do teste *in vivo* de corrosão é o ensaio mais indicado para verificar esta propriedade. Quando os ensaios *in vivo* de corrosão buscam resultados para a aplicação em humanos, a escolha adequada do modelo animal e do local da implantação são os fatores primordiais para que estes resultados sejam realmente semelhantes aos de sua aplicação real em humanos [156].

2.9.2. Corrosão em implantes cardiovasculares

Os implantes cardiovasculares devem ter biocompatibilidade com o sangue para garantir que o dispositivo seja durável e aceitável, devido as solicitações hemodinâmicas do sangue ou problemas trombogênicos adversos. Como já mencionado em tópicos anteriores, os stents são fabricados com vários materiais como aço inoxidável, ligas de níquel-cobalto, níquel-titânio, cobalto-cromo, etc. [50]. Os metais biocompatíveis aplicados em stents ficam sujeitos a vários graus de corrosão [157]. O metal mais usado para stents é o aço inoxidável 316L, com ou sem material de revestimento. No entanto, se observou que a descarga de íons de cromo, molibdênio e níquel dos stents de aço inoxidável pode levar a reações inflamatórias e imunológicas. A corrosão/bioabsorção de ligas metálicas bioabsorvíveis para aplicação cardiovascular, através de um stent bioabsorvível com a capacidade de liberação de medicamentos locais híbridos ou naturais é uma nova área de estudo. Embora os stents bioabsorvíveis pareçam sugerir uma solução definitiva para os problemas da corrosão dos stents de aço inoxidável, estes dispositivos apresentam complexidade na sua fabricação [140].

Atualmente, stents bioabsorvíveis fabricados com ligas de magnésio já são utilizados, mas ainda existem várias questões incertas sobre a eficácia do implante, pois a sua corrosão é muito rápida não atendendo ao tempo necessário para reestabelecer a funcionalidade da janela arterial [158]. Outra característica importante de ser analisada a respeito da corrosão é a área superficial de uma peça metálica, influenciada por sua porosidade. A porosidade pode ser controlada por alguns processos de fabricação e influencia diretamente na taxa de degradabilidade, no tempo de absorção do implante no organismo e, principalmente, facilita a adesão de medicamentos para eluição após a implantação do stent [159, 160]. Portanto, estudos relacionados a este campo se mostram importantes e promissores. Pesquisas recentes

REFERÊNCIAS

1. WECKER, J. E. **SISTEMA ARTERIAL: SISTEMA CARDIOVASCULAR**. [s.d.]. Aula de Anatomia. Disponível em: <<http://www.auladeanatomia.com/cardiovascular/arterias.htm>> Acessado em novembro de 2017.
2. AMERICAN HEART ASSOCIATION. **Answers by heart**. [s.d.]. American Heart Association. Disponível em: <https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_300452.pdf> Acesso em novembro de 2018.
3. BOSTON SCIENTIFIC CORPORATION. **Angioplasty and Stent Education Guide**. [s.d.]. Disponível em: <www.bostonscientific.com/content/dam/bostonscientific/Interventional%20Cardiology/portfolio-group/Stents/ION/Resources/StentEducationGuide_90627944-02B_01_us.pdf> Acesso em novembro de 2017.
4. NATIONAL HEART FOUNDATION OF AUSTRALIA. **Coronary angioplasty and Stents, 2009 -2012**. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.heartfoundation.org.au/SiteCollectionDocuments/Coronary-angioplasty-stents.pdf>> Acesso em novembro de 2017.
5. SERRUYS, PW; DE JAEGERE, P; KIEMENEIJ, F; *et al.* A comparison of Balloon-expandable stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. **Journal of Medicine**, 1994, Vol. 331, 489–495.
6. GARG, S.; Patrick, W.; SERRUYS, M. Coronary Stents: Current Status. **Journal of the American College of Cardiology**. 10, 2010, Vol. 56, Pages S1-S42
7. HERMAWAN, H.; PURNAMA, A.; DUB, D.; COUET, J.; MANTOVANI, D. Fe-Mn alloys for metallic biodegradable stents: Degradation and cell viability studies. **Acta Biomaterialia**. 2010, Vol. 6, pp. 1852–1860.
8. CAMENZIND, E.; STEG, P. G.; WIJNS, W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug eluting stents: a cause for concern. **Circulation**, 2007, Vol. 115, pp. 1440–1455.
9. TAVARES, A. C. **Desenvolvimento de tubos metálicos de ferro puro obtidos via moldagem de pós metálicos por injeção aplicados a órteses cardiovasculares**

biodegradáveis. Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2019.

10. MARIOT, P. **Ferro puro moldado por injeção para aplicação em stents biodegradáveis.** Tese de doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS. Porto Alegre, 2016.

11. MARTINS, V. **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.** Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2015.

12. SCHAEFFER, L. *et al.* **Desenvolvimento de próteses personalizadas de titânio.** Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2015.

13. PFINGSTAG, M. E. **Desenvolvimento de órteses e implantes a partir de pós nanométricos aplicados a fabricação de microcomponentes.** Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2014.

14. DALEFFE, A. **Fabricação de próteses cranianas personalizadas em chapas de titânio através da estampagem incremental.** Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2014.

15. SCHAEFFER, L. *et al.* **Obtenção de micro-componentes sinterizados de nitinol a partir de pós metálicos nanocristalinos aplicados na área médica.** Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2014.

16. VILLARINHO, D. J. **Desenvolvimento de órtese grampo tipo Judet em NiTi para tórax instável com caracterização de superfície.** Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2013.

17. SCHAEFFER, L. *et al.* **Desenvolvimento de processo de produção de órteses.** Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2013.

18. VECHIETTI, F. A. **Estudo das temperaturas de transformação de fases e da caracterização da superfície da liga NiTi submetidas a diferentes tratamentos térmicos para aplicação em órtese metálica.** Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2012.

19. BILESSIMO, L. D. **Extrusão indireta de pequenas peças em titânio GR4: Implantes Dentários**. Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2012.
20. CASAGRANDE, J. **Estudo das propriedades mecânicas da liga Ti-Nb sinterizada para aplicação na área biomédica**. Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2011.
21. SCHAEFFER, L. *et al.* **Estudo e obtenção de órteses endovasculares de magnésio através do processo de PIM**. Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2011.
22. SCHAEFFER, L. *et al.* **Produção, caracterização e otimização de órteses de nitinol traqueobrônquicas, endovasculares e para correção de tórax instável**. Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2011.
23. SCHAEFFER, L. *et al.* **Desenvolvimento de expansor e prótese endoluminal (stents)**. Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2011.
24. VILLARINHO, D. J. **Caracterização de uma liga NiTi visando confecção e aplicação como material biomédico em órtese grampo de Judet**. Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2010.
25. CASTELAN, J. **Estampagem incremental do titânio comercialmente puro para aplicação em implante craniano**. Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2010.
26. SOUZA, A. R. B. **Desenvolvimento de uma nova prótese para substituição de disco da coluna vertebral lombossacra através da metalurgia do pó**. Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2009.
27. SCHAEFFER, A. **Protótipo de implantes dentários a base de titânio obtidos pelo processo de moldagem por injeção de pós metálicos: estudo in vivo**. Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2007.
28. VEARICK, S. B. **Confecção e avaliação de órtese de nitinol autoexpansível com aplicação em vias aéreas**. Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2006.

29. GALIO, A. F. **Obtenção de implantes de titânio, via moldagem por injeção de pós de hidreto de titânio.** Tese de Doutorado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2004.
30. SCHAEFFER, L. *et al.* **Conformação de ligas de titânio para aplicação biomédica.** Projeto de Pesquisa apresentado na Escola de Engenharia, Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais (PPGE3M) da UFRGS, 2004.
31. DUARTE, L. S. **Estudo para Desenvolvimento de Expandores Endovasculares.** Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2001.
32. SILVA, E. P. **Comparação de diferentes biomateriais metálicos utilizados em implantes cirúrgicos.** Dissertação de Mestrado em Processos de Fabricação, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 1992.
33. RATNER, B.A., HORBETT, T.A. Some background concepts. *In: Biomaterials science: an introduction to materials in medicine.* 2nd Ed. San Diego: Elsevier Academic Press, 2004, cap.3, pp. 237-281
34. NAAHIDI, S.; JAFARI, M.; EDALAT, F.; RAYMOND, K.; KHADEMHOSEINI, A. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. **Journal of Controlled Release.** V 166, n , pp. 182-194, 2013.
35. WILLIAMS, D. F. **Definitions in Biomaterials:** Proceedings of a Consensus Conference of the European Society for Biomaterials. Elsevier Science Ltd, 1987, ed 1st.
36. DAVIS, J. R. **ASM- Handbook of materials for medical devices.** ASM International, Materials Park, Ohio, USA, 2003.
37. 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.
38. HOOK, Andrew L.; et al. High throughput methods applied in biomaterial development and discovery. **Biomaterials.** V 31,n 2, pp. 187-198,2010.
39. 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.
40. HENCH, L.L., Biomaterials: A forecast for the future, **Biomaterials**, v. 19, p. 1419-1423, 1998.

41. KLEIN, A. N.; FREDEL, M. C.; WENDHAUSEN, P. A. P. Novos Materiais: Realidade e Tendências de Desenvolvimento. **NEXUS Ciência e Tecnologia**, Florianópolis, v. 1, p. 16-19, 2001.
42. HOLZAPFEL, B. M.; REICHERT, J. C.; SCHANTZ, J.-T.; GBURECK, U.; RACKWITZ, L.; NÖTH, U.; JAKOB, F.; RUDERT, M.; GROLL, J.; HUTMACHER, D. W. How smart do biomaterials need to be? A translational science and Clinical point. **Advanced Drug Delivery Reviews**. V 65, pp. 581-603, 2013.
43. RIGO, E. C. S.; OLIVEIRA, L. C.; SANTOS, L. A.; BOSCH, A. O.; CARRODEGUAS, R. G. Implantes recobertos com hidroxiapatita. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, Rio de Janeiro, V. 15, n. 1-2, p. 21-29, 1999.
44. PHILLIPS MEDISIZE CORPORATION. **Mim design guide**. [s.d.]. Disponível em: <http://www.phillipsmedisize.com/sites/default/files/whitepaper/Metal_Injection_Design_Guide.pdf> Acesso em novembro de 2017.
45. WORLD HEART FEDERATION. **Deaths due to cardiovascular disease**. Global facts & map, World Heart Federation. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.world-heart-federation.org/cardiovascular-health/global-facts-map/>> Acesso em novembro de 2017.
46. GRINES, C. L. Off Label Use of Drug Eluting Stents. **Journal of the American College of Cardiology**, Vol. 5, p. 615-617, 2008.
47. DURGIN, J. Study looks at impact of increasing stent use. **Dartmouth Medicine**. Winter 2005, p. 9, 2005.
48. NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. U.S. **Department of Health & Human Services**. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/>> Acesso em novembro de 2017.
49. BRASIL. Governo Federal **Acesso à informação – Saúde**. [s.d.]. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/editoria/saude/2017/09/doencas-cardiovasculares-sao-principal-cao-de-morte-no-mundo>> Acesso em setembro de 2017.
50. PATENT INSIGHT PRO. **Technology Insight Report Coronary Stents**. Gridlogics Technologies Pvt. Ltd, 2010. Disponível em <<http://www.patentinsightpro.com/techreports/0510/Technology%20Insight%20Report-%20Coronary%20Stents.pdf>> Acesso em novembro de 2017.
51. STETTLER, C.; WANDEL, S.; ALLEMANN, S.; KASTRATI, A.; MORICE, M. C.; SCHÖMIG, A.; STERER, M. E. P. F.; STONE, G. W.; *et al.* Outcomes associated with drug

eluting and baremetal stents: a collaborative network meta-analysis. **The Lancet**, Vol. 370, Issue 9591, p. 937-948, Sep. 2007.

52. STONE, G. W.; ELLIS, S. G.; COX, D. A.; HERMILLER, J.; O'SHAUGHNESSY, C.; MANN, J. T.; *et al.* A Polymer Based, Paclitaxel Eluting Stent in Patients with Coronary Artery Disease. **The New England Journal of Medicine**, Vol. 350, p. 221-231, Jan. 2004.

53. MOSES, J. W.; LEON, M. B.; POPMA, J. J.; FITZGERALD, P. J.; HOLMES, D. R. *et al.* Sirolimus Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. **The New England Journal of Medicine**, Vol. 349, p. 1315-1323, Oct. 2003.

54. CAMENZIND, P. E.; STEG, G.; WIJNS, W. Controversies in Cardiovascular Medicine: A Cause for Concern. **Circulation**, V. 115, Issue 11, p. 1440-1455, Mar. 2007.

55. GIESSEN, W. J. V. D.; LINCOFF, A. M.; SCHWARTZ, R.; BEUSEKOM, H. M. M. V.; SERRUYS, P. W.; HOLMES, D. R.; ELLIS, S. G.; TOPOL, E. J. Marked Inflammatory Sequelae to Implantation of Biodegradable and Nonbiodegradable Polymers in Porcine Coronary Arteries. **Circulation**, Vol. 94, Issue 7, p. 1690-1697, Oct. 1996.

56. COOK, S.; LADICH, E.; NAKAZAWA, G.; *et al.* Correlation of Intravascular Ultrasound Findings With Histopathological Analysis of Thrombus Aspirates in Patients With Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis. **Circulation**, Vol. 120, No. 5, p. 391-399, Aug. 2009.

57. GRUBE, E.; BUELLESFELD, L. BioMatrix Biolimus A9-eluting coronary. **Expert Review of Medical Devices**, Vol. 3, p. 731– 741, 2006.

58. XI, T.; GAO, R.; XU, B.; CHEN, L.; LUO, T.; LIU, J.; WEI, Y.; ZHONG, S. In vitro and in vivo changes to PLGA/sirolimus coating on drug eluting stents. **Biomaterials**. Vol. 31, p. 5151-5158, Jun. 2010.

59. SHABTO, J. Bioabsorbable Coronary Stents. **Dartmouth Undergraduate Journal of Science**. Vol. 3, p. 14-16, 2011.

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

61. ALEXY, R. D.; LEVI, D. S. Materials and Manufacturing Technologies Available for Production of a Pediatric Bioabsorbable Stent. **BioMed Research International**, Vol. 2013, 137985, Sep. 2013.

62. SANDEROW, H. Management & Engineering Technologies. Powder Metallurgy Methods and Design. *In*: COMMITTEE, ASM HANDBOOK. **ASM Metals Handbook**. 9th Ed. Ohio, EUA: ASM International, Vol. 7, 1998. p. 23 - 24.
63. POQUILLON, D. *et al.* Cold compaction of iron powders - relations between powder morphology and mechanical properties Part I: Powder preparation and compaction. **Powder Technology**, Vol. 126, p. 65–74, 2002.
64. BHATKAL, R. M.; HANNIBAL, T. The Technical Cost Modeling of Near-Net-Shape P/M Manufacturing. **Journal of The Minerals, Metals & Materials Society**, Vol. 51, Issue 7, p. 26 – 27, Jul. 1999.
65. HÖGANÄS. **Höganäs Handbook for Sintered Components**. Höganäs: Höganäs AB, 2007. Disponível em: <<https://www.hoganas.com/en/business-areas/sintered-components/downloads/>>. Acesso em: fevereiro de 2018.
66. BOCANEGRA-BERNAL, M. H. Review Hot Isostatic Pressing (HIP) technology and its applications to metals and ceramics. **Journal of Materials Science**, Vol. 39, p. 6399 – 6420, 2004.
67. ROCO, M. C. Nanoscale Science and Engineering: Unifying and Transforming Tools. **AIChE Journal**, Vol. 50, n. 5, p. 890-897, May. 2004.
68. EDIRISINGHE, M. J.; EVANS, J. R. G. Review: Fabrication of Engineering Ceramics by Injection Moulding. I. Materials Selection. **International Journal of High Technology Ceramics**, Vol.2, Issue 1, p. 1-31, 1986.
69. KRYACHEK, V. M.; LEVINA, D. A.; CHERNYSHEV, L. I. Developmental trends in European powder metallurgy. **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, Vol. 46, p. 608 – 612, 2007.
70. KRYACHEK, V. M.; LEVINA, D. A.; CHERNYSHEV, L. I. Powder metallurgy in Asia. **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, Vol. 46, p. 408 – 413, 2007.
71. LEVINA, D. A.; CHERNYSHEV, L. I.; MIKHAYLOVSKAYA, N. V. Powder metallurgy in North America continues to grow. **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, Vol. 45, p. 400 – 404, 2006.
72. MASLYUK, V. A.; L'VOVA, G. G. Promising trends in the development of methods of fabricating structural powder materials (survey). **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, Vol. 45, p. 289 – 295, 2006.

73. JAMES, S. The MIM Enigma. **Metal Powder Report**, Vol. 57, Issue 6, p. 14-17, Jun. 2002.
74. QUINARD, C.; BARRIERE, T.; GELIN, J. C. Development and property identification of 316L stainless steel feedstock for PIM and μ PIM. **Powder Technology**, Vol. 190, p.123-128, Mar. 2009.
75. BASF AKTIENGESELLSCHAFT. **Catamold Feedstock for Metal Injection Molding: Processing - Properties - Applications**. Ludwigshafen - Germany: BASF, 2003. 13 p. Information Technical.
76. ISMAIL, M. H.; GOODALL, R.; DAVIES, H. A.; TODD, I. Porous NiTi alloy by metal injection moulding/sintering of elemental powders: Effect of sintering temperature. **Materials Letters**, Vol. 70, p. 142–145, Mar. 2012.
77. SHIBOA, G.; BOHUA, D.; XINBO, H.; QU, X. Powder injection molding of pure titanium. **Rare Metals**, Vol. 28, p. 261-265, Jun. 2009.
78. DAVIES, P. A.; DUNSTAN, G. R.; HAYWARD, A. C.; HOWELLS, R. I. L. Development of master alloy powders, including nickel-based superalloys, for metal injection molding (MIM). *In*: POWDERMET, 2003, Las Vegas, **Proc. Int. Conf. Powder Met. & Particulate Material**, Princeton: MPIF, 2003, part. 8. Disponível em: <https://www.materials.sandvik/globalassets/global/downloads/products_downloads/metal_powders/technical_papers/development-of-master-alloy-powders.pdf>. Acesso em: dezembro de 2017.
79. QUINARD, C.; SONG, J.; BARRIERE, T.; GRLIN, J. C. Elaboration of PIM feedstocks with 316L fine stainless steel powders for the processing of micro-components. **Powder Technology**, Vo. 208, p. 383–389, 2011.
80. LIU, L.; LOH, N. H.; TAY, B. Y.; TOR, S. B. Microstructure evolution of 316L stainless steel micro components prepared by micro powder injection molding. **Powder Technology**, Vol. 206, p. 246–251, Jan. 2011.
81. SILVA, A.; LOZANO, J. A.; MACHADO, R.; ESCOBAR, J. A.; WENDHAUSEN, P. A. P. Study of soft magnetic iron cobalt based alloys processed by powder injection molding. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, Vol. 320, p. 393–396, Jul. 2008.

82. ANTUSCH, S.; NORAJITRA, P.; PIOTTER, V.; KLEISSL, H. -J. R.-. Powder Injection Molding for mass production of He-cooled divertor parts. **Journal of Nuclear Materials**, Vol. 417, p. 533–535, Oct. 2011.
83. ESCOBAR, C. F. **Ligante ecofriendly à base de borracha natural para o processo de moldagem por injeção de pó de ferro**. Tese de Doutorado em Ciência e Tecnologia dos Materiais, PPGE3M, UFRGS, Porto Alegre, 2017
84. GERMAN, R. L. M. Markets applications, and financial aspects of global metal powder. **Metal Powder Report**, Vol. 67, Issue 1, p. 18 – 26, 2012.
85. 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.
86. OMAR, M. A. Injection moulding of a bimodal size distribution 316L stainless steel powders. **Jurnal Teknologi**, 36(A), p.13–24, Jun, 2002.
87. GOODSHIP, V. **Practical Guide to Injection Moulding**. [S.l.]: Arburg, 2004.
88. HSU, K. C.; LIN, C. C.; LO, G. M. Effect of wax composition on injection moulding of 304L stainless steel powder. **Powder Metallurgy**. Vol. 37, p.272-276, 1994.
89. ESCOBAR, C. F.; SANTOS, L. A. New eco-friendly binder based on natural rubber for ceramic injection molding process. **Journal of the European Ceramic Society**. vol. 35, p. 3567–3575, Nov, 2015.
90. CANEVAROLO JR., S. V. **Ciência dos polímeros: um texto básico para tecnólogos e engenheiros**. São Paulo: Artliber Editora, 2002.
91. LINDSAY, J. A. **Practical Guide to Rubber Injection Moulding**. Shrewsbury: Smithers Rapra Technology, 2012.
92. DAVIES, P. A.; DUNSTAN, G. R.; HEANEY, D. F.; MUELLER, T. J. Comparison of master alloy and pre-alloyed 316l stainless steel powders for metal injection molding (MIM). **PM2 TEC 2004 World Congress**. Chicago, 2004. Disponível em: <https://www.materials.sandvik/globalassets/global/downloads/products_downloads/metal_powders/technical_papers/comparison-of-master-alloy-and-pre-alloyed-316l.pdf> Acesso em fevereiro de 2020.
93. MENGA, J. *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.

94. LI, Y.; LI, L.; KHALIL, K.A. Effect of powder loading on metal injection molding stainless steels. **Journal of Materials Processing Technology**, V 183, pp. 432–439, 2007.
95. NOR, N. H. M. et al. Flow behaviour to determine the defects of green part in metal injection molding. **International Journal of Mechanical and Materials Engineering**, vol. 4, p. 70-75, 2009.
96. KERSTNER, E. K. et al. Aspectos reológicos do feedstock para utilização no processo MIM: revisão. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, 6.1, p. 21-27, 2011.
97. GERMAN, R. M. **Powder Injection Moulding**. Princeton: Metal Powder Industries Federation, 1990.
98. PIOTTER, V.; MUELLER, T.; PLEWA, K.; PROKOP, J.; KLEISSL, H.- J. R.-; HAUSSELT, J. Manufacturing of complex-shaped ceramic components by micropowder injection molding. **The International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, Vol. 46, p. 131–134, May. 2010.
99. PIOTTER, V.; HOLSTEIN, N.; PLEWA, K.; RUPRECHT, R.; HAUSSELT, J. Replication of micro components by different variants of injection molding. **Microsystem Technologies**, Vol. 10, p. 547–551, 2004.
100. SCHNEIDER, J.; KIENZLER, A.; DEUCHERT, M.; SCHULZE, V.; KOTSCHENREUTHER, J.; GAHR, K.-H. Z.; LÖHE, D.; FLEISCHER, J. Mechanical structuring, surface treatment and tribological characterization of steel mould inserts for micro powder injection moulding. **Microsystem Technologies**, Vol. 14, p. 1797–1803, 2008.
101. OLIVEIRA, A. S. M. **Fabricação de pinças de biópsias a partir do processo de micromoldagem de pós metálicos por injeção com aplicação à endoscopia flexível**. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais – PPGE3M da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014. 130 p.
102. FANTONI, G.; TOSELLO, G.; GABELLONI, D. E. H. H. N. Modelling injection moulding machines for micro manufacture applications through functional analysis. **Procedia CIRP**, Vol. 2, p. 107 – 112, 2012.
103. HELDELE, R.; SCHULZ, M.; KAUZLARIĆ, D.; KORVINK, J. G.; HAUBELT, J. Micro powder injection molding: process characterization and modeling. **Microsystem Technologies**, Vol. 12, No. 10-11, p. 941–946, 2006.

104. KARATAS, Ç.; SÖZEN, A.; ARCAKLIOGLU, E. E. S. Investigation of mouldability for feedstocks used powder injection moulding. **Materials and Design**, Vol. 29, p. 1713–1724, 2008.
105. KRYACHEK, V. M. Injection moulding (review). **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, Vol. 43, p. 336 – 348, Jul. 2004.
106. OLIVEIRA, R. V. B.; PINHEIRO, E. A.; SOLDI, V. E. P. A. T. N. Moldagem por Injeção de Pós Cerâmicos: Remoção da Parafina e do Polipropileno Utilizados como Veículo Orgânico. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, Vol. 14, p. 150-155, 2004.
107. GERMAN, R. M.; BOSE, A. **Injection molding of metals and ceramics**. Princeton: Metal Powder Industries Federation, 1997.
108. SHIMIZU, T.; KITAZIMA, A.; NOSE, M.; FUCHIZAWA, S.; SANO, T. Production of large size parts by MIM process. **Jornal of material processing technology**, Vol. 119, p.199-202, Dec. 2001.
109. MARTINS, S. T. **Extração de ligantes via plasma de peças metálicas moldadas por injeção**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 1999.
110. ARNDT, M. C. **Obtenção de material magnético macio de Fe-Si pelo processo de injeção de pós metálicos**. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Minas, Metalúrgica e de Materiais - PPGEM da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2002. 80 p.
111. CHIAVERINI, V. **Metalurgia do pó: técnica e produtos**. 4ª ed. São Paulo: ABM, 2001. 330 p.
112. KAMEO K.; NISHIYABU, K.; FRIEDRICH, K.; TANAKA, S.; TANIMOTO, T. Sliding wear behavior of stainless steel parts made by metal injection molding (MIM). **Wear**, Vol. 260, Issue 6, p. 674–686, Mar. 2006.
113. TAY, B. Y.; LIU, L.; LOH, N. H.; TOR, S. B.; MURAKOSHI, Y.; MAEDA, R. Surface roughness of microstructured component fabricated by μ MIM. **Materials Science and Engineering A**, Vol. 396, p. 311–319, Apr. 2005.
114. ZAUNER, R. Micro powder injection moulding. **Microelectronic Engineering**, Vol. 83, p. 1442–1444, 2006.
115. NISHIYABU, K. Micro Metal Powder Injection Molding. *In*: WANG, J. **Some Critical Issues for Injection Molding**. Slavka Krautzeka - Croatia: InTech, 2012. Cap. 5, p. 105-130.

ISBN 978-953-51-0297-7. Disponível em: <http://cdn.intechopen.com/pdfs/33647/InTech-Micro_metal_powder_injection_molding.pdf> Acesso em: dezembro de 2017.

116. LU, Z.; ZHANG, K. F. Morphology and mechanical properties of polypropylene micro-arrays by micro-injection molding. **The International Journal of Advanced Manufacturing Technology**, Vol. 40, p. 490–496, 2009.

117. RUH, A.; PIOTTER, V.; PLEWA, K.; KLEISSL, H-J. R.-; HAUßELT, J. Effects of material improvement and injection moulding tool design on the movability of sintered two-component micro parts. **Microsystem Technologies**, Vol. 16, p. 1989–1994, 2010.

118. WANG, Z. L. **Nanomaterials for Nanoscience and Nanotechnology. Characterization of Nanophase Material**. Verlag: Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH., 2000. 1 - 132 p.

119. PEREIRA, K. R. **Avaliação da biocompatibilidade “in vitro” e “in vivo” de ligas metálicas de titânio para aplicação odontológica**. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação e Área de Concentração Interunidades em Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade de São Paulo, 81 p. 2008.

120. PURNAMA, A.; HERMAWAN, H.; COUET, J.; MANTOVANI, D. Assessing the biocompatibility of degradable metallic materials: state-of-the-art and focus on the potential of genetic regulation. **Acta Biomaterialia**. Vol. 6, p. 1800–1807, 2010.

121. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 10993-5: Biological evaluation of medical devices — Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity**. Genebra: ISO - International Organization for Standardization, p. 34, 2009.

122. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 10993-12: Biological evaluation of medical devices - Part 12: Sample preparation and reference materials**. Genebra: ISO - International Organization for Standardization, p. 20, 2012.

123. NGAMWONGSATIT, P.; BANADA, P. P.; PANBANGRED, W.; BHUNIA, A. K. WST-1 based cell toxicity assay as a substitute for MTT based assay for rapid detection of toxigenic Bacillus species using CHO cell line. **Journal of Microbiological Methods**, vol 73, p.2112–2115, 2008.

124. ALLEN, M. J.; RUSHTON, N. Use of the CytoTox 96(TM) assay in routine biocompatibility testing in vitro. **Promega Notes Magazine**, vol. 45, p. 7–10, 1994

125. PEUSTER, M.; FINK, C.; SCHANAKENBURG, C. V. Biocompatibility of corroding tungsten coils: in vitro assessment of degradation kinetics and cytotoxicity on human cells. **Biomaterials**, vol. 24, p. 4057–4061, 2003.
126. PEUSTER, M.; WOHLSEIN, P.; BRUGMANN, M.; EHLERDING, M.; SEIDLER, K.; FINK, C.; *et al.* A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal – results 6–18 months after implantation into New Zealand white rabbits. **Heart**, vol. 86, 563–569, 2001.
127. ZHU, S.; HUANG, N.; XU, L.; ZHANG, Y.; LIU, H.; SUN, H.; LENG, Y. Biocompatibility of pure iron: in vitro assessment of degradation kinetics and cytotoxicity on endothelial cells. **Materials Science and Engineering: C**, vol. 29, p. 1589–1592, 2009.
128. INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO 10993-6: Biological evaluation of medical devices — Part 6: Tests for local effects after implantation.** Genebra: ISO - International Organization for Standardization, p. 29, 2016.
129. HEATH, J. C. The production of malignant tumours by cobalt in the rat. **British Journal of Cancer**, vol. 10, p. 668–673, 1956. DOI: doi.org/10.1038/bjc.1956.80. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/bjc195680>>. Acesso em: fevereiro de 2020.
130. HARTWIG, A. Role of magnesium in genomic stability. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, vol. 475, 113–121, 2001.
131. WNEK, G. E.; BOWLIN, G. L. **Encyclopedia of biomaterials and biomedical engineering.** New York: Marcel Dekker, 2004.
132. ARNDT, N.; KESLER, S.; GANINO, C. Classification, Distribution and Uses of Ores and Ore Deposits. *In: Metals and Society.* 2nd ed. Springer International Publishing, Switzerland, 2015.
133. UMOREN, S. A.; SOLOMON, M. M.; OBOT, I. B.; SULEIMAN, R. K. A critical review on the recent studies on plant biomaterials as corrosion inhibitors for industrial metals. **Journal of Industrial and Engineering Chemistry**, vol. 76, p. 91–115, 2019.
134. FONTANA, M. G.; GREENE, N. D. **Corrosion engineering.** 1st ed., New York: McGraw Hill, 1967.
135. CHEN, Q.; THOUAS, G. A. Metallic implant biomaterials. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, vol. 87, p. 1-57, Jan. 2015.

136. GEETHA, M.; SINGH, A. K.; ASOKAMANI R.; GOGIA, A. K. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants - a review. **Progress in Materials Science**, vol. 54, Issue 3, p. 397-425, May 2009.
137. NAVARRO, M.; MICHIARDI, A.; CASTAÑO, O.; PLANELL, J. A. Biomaterials in orthopaedics. **Journal of the Royal Society Interface**, Vol. 5, Issue 27, p. 1137-1158, Jul. 2008.
138. PATEL, N. R.; GOHIL, P. P. A review on biomaterials: scope, applications & human anatomy significance. **International Journal of Emerging Technology and Advanced Engineering**, Vol. 2, Issue 4, p. 91-101, Apr. 2012.
139. NIINOMI, M. Recent titanium R&D for biomedical applications in Japan. **JOM**, Vol. 51, Issue 6, p. 32-34, 1999.
140. MANAM, N. S.; HARUN, W. S. W.; SHRI, D. N. A.; GHANI, S. A. C.; KURNIAWAN, T.; ISMAIL, M. H.; IBRAHIM, M. H. I. Study of corrosion in biocompatible metals for implants: A review. **Journal of Alloys and Compounds**, Vol. 701, p. 698-715, 2017.
141. SINGH, R.; DAHOTRE, N. B. Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, Vol. 18, Issue 5, p. 725-751, 2007.
142. OKAZAKI, Y.; GOTOH, E. Comparison of metal release from various biocompatible metals in vitro. **Biomaterials**, Vol. 26, Issue 1, p. 11-21, 2005.
143. MEI, D.; LAMAKA, S. V.; GONZALEZ, J.; FEYERABEND, F.; WILLUMEIT-RÖMER, R.; ZHELUDKEVICH, M. L. The role of individual components of simulated body fluid on the corrosion behavior of commercially pure Mg. **Corrosion Science**, Vol. 147, p. 81–93, 2019.
144. GONZALEZ, J.; HOU, R. Q.; NIDADAVOLU, E. P. S.; WILLUMEIT-RÖMER, R.; FEYERABEND, F. Magnesium degradation under physiological conditions – best practice. **Bioactive Materials**, Vol. 3, Issue 2, p. 174-185, Jun. 2018.
145. STAIGER, M. P.; FEYERABEND, F.; WILLUMEIT, R.; SFEIR, C. S.; ZHENG, Y. F.; VIRTANEN, S.; MÜELLER, W. D.; ATRENS, A.; PEUSTER, M.; KUMTA, P. N.; MANTOVANI, D.; WITTE, F. Summary of the Panel Discussions at the 2nd Symposium on Biodegradable Metals, Maratea, Italy, 2010. **Materials Science and Engineering: B**, Vol. 176, p. 1596–1599, Dec. 2011.

146. KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? **Biomaterials**, Vol. 27, p. 2907–2915, 2006.
147. OYANE, A.; KIM, H.-M.; FURUYA, T.; KOKUBO, T.; MIYAZAKI, T.; NAKAMURA, T. Preparation and assessment of revised simulated body fluids. **Journal of Biomedical Materials Research Part: A**. Vol. 65, p. 188–195, Mar. 2003.
148. HOU, R. Q.; SCHARNAGL, N.; WILLUMEIT-ROMER, R.; FEYERABEND, F. Different effects of single protein vs. Protein mixtures on magnesium degradation under cell culture conditions. **Acta Biomaterialia**, Vol. 98, p. 256–268, Oct. 2019.
149. XIN, Y.; HU, T.; CHU, P. K. In vitro studies of biomedical magnesium alloys in a simulated physiological environment: a review. **Acta Biomaterialia**, Vol. 7, p. 1452–1459, Apr. 2011.
150. ZHANG, Y.; XU, J.; RUAN, Y. C.; YU, M. K.; O'LAUGHLIN, M.; WISE, H.; CHEN, D.; TIAN, L.; SHI, D.; WANG, J.; CHEN, S.; FENG, J. Q.; CHOW, D. H. K.; XIE, X.; . ZHENG, L.; HUANG, L.; HUANG, S.; LEUNG, K.; LU, N.; ZHAO, L.; LI, H.; ZHAO, D.; GUO, X.; CHAN, K.; WITTE, F.; CHAN, H. C.; ZHENG, Y.; QIN, L. Implant-derived magnesium induces local neuronal production of CGRP to improve bone-fracture healing in rats. **Nature Medicine**, Vol. 22, p. 1160–1169, 2016.
151. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM F3268-18a**: Standard Guide for in Vitro Degradation Testing of Absorbable Metals. West Conshohocken: ASTM - American Society For Testing And Materials, 2018.
152. GAO, Y.; WANG, L.; LI, L.; GU, X.; ZHANG, K.; XIA, J.; FAN, Y. Effect of stress on corrosion of high-purity magnesium in vitro and in vivo. **Acta Biomaterialia**, Vol. 83, p. 477–486, 2019.
153. LIU, M.; WANG, J.; ZHU, S.; ZHANG, Y.; SUN, Y.; WANG, L.; GUAN, S. Corrosion fatigue of the extruded Mg–Zn–Y–Nd alloy in simulated body fluid. **Journal of Magnesium and Alloys**, Vol. 8, Issue 1, p. 231–240, Marc. 2020.
154. BIAN, D.; ZHOU, W.; LIU, Y.; LI, N.; ZHENG, Y.; SUN, Z. Fatigue behaviors of HP-Mg, Mg–Ca and Mg–Zn–Ca biodegradable metals in air and simulated body fluid. **Acta Biomaterialia**, Vol. 41, p. 351–360, 2016.
155. ZHEN, Z.; XI, T.-F.; ZHENG, Y.-F. A review on in vitro corrosion performance test of biodegradable metallic materials. **Transactions of Nonferrous Metals Society of China**, Vol. 23, Issue 8, p. 2283–2293, Aug. 2013.

156. KRAUS, T.; MOSZNER, F.; FISCHERAUER, S.; FIEDLER, M.; MARTINELLI, E.; EICHLER, J.; WITTE, F.; WILLBOLD, E.; SCHINHAMMER, M.; MEISCHEL, M.; UGGOWITZER, P. J.; LÖFFLER, J. F.; WEINBERG, A. Biodegradable Fe-based alloys for use in osteosynthesis: Outcome of an in vivo study after 52 weeks. **Acta Biomaterialia**, Vol. 10, p. 3346–3353, 2014.
157. MANIVASAGAM, G.; DHINASEKARAN, D.; RAJAMANICKAM, A. Biomedical implants: corrosion and its prevention-a review. **Recent Patents on Corrosion Science**, Vol. 2, p. 40-54, 2010.
158. CAUMO, P. R.; SILVA, R. L.; TAVARES, A. C.; WERMUTH, D. P.; SCHAEFFER, L. Viabilidade da utilização stents metálicos Biodegradáveis. *In*: Congresso Anual da ABM, 71., 2016, Rio de Janeiro, **Anais 16º ENEMET**, São Paulo, ABM, 2016, p. 846-855.
159. TAVARES, A. C.; MARIOT, P.; LUANA, D. C. 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**, Vol. 9, p. 36–43, 2019.
160. ELSNER, J. J.; KRAITZER, A.; GRINBERG, O.; ZILBERMAN, M. Highly porous drug-eluting structures: from wound dressings to stents and scaffolds for tissue regeneration, **Biomatter**, Vol. 2, Issue 4, p. 239–270, 2012.
161. WAKSMAN, R; PAKALA, R; BAFFOUR, R; SEABRON, R; HELLINGA, D; TIO F. O. Short-term effects of biocorrosible iron stents in porcine coronary arteries. **Journal of Interventional Cardiology**, Vol. 21, p. 15–20, 2008.
162. PEUSTER, M.; HESSE, C.; SCHLOO, T.; FINK, C.; BEERBAUM, P.; VON SCHNAKENBURG, C. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. **Biomaterials**, Vol. 27, p. 4955–4962, 2006.
163. PEUSTER, M.; KAESE, V.; WUENSCH, G.; WUEBBOLT, P.; NIEMEYER, M.; BOEKENKAMP, R.; FINK, C; HAFERKAMP, H; HAUSDORF, G. Dissolution of tungsten coils leads to device failure after transcatheter embolisation of pathologic vessels. **Heart**, Vol. 85, p. 703–704, 2001.
164. WATZKE, O.; KALENDER, W. A. A pragmatic approach to metal artifact reduction in CT: merging of metal artifact reduced images. **European Radiology**, Vol. 14, p. 849–856, Mar. 2004.

165. HERMAWAN, H.; PURNAMA, A.; DUBE, D.; COUET, J.; MANTOVANI, D. Fe–Mn alloys for metallic biodegradable stents: degradation and cell viability studies. **Acta Biomaterialia**, Vol. 6, p. 1852–1860, May. 2010.
166. LIU, S. –J.; CHIANG, F. –J.; HSIAO, C. –Y.; KAU, Y. –C.; LIU, K. –S. Fabrication of Balloon-Expandable Self-Lock Drug-Eluting Polycaprolactone Stents Using Micro-Injection Molding and Spray Coating Techniques. **Annals of Biomedical Engineering**, Vol. 38, No. 10, October 2010, p. 3185–3194.
167. TAKAHATA, K.; GIANCHANDANI, Y. B. A Planar Approach for Manufacturing Cardiac Stents: Design, Fabrication, and Mechanical Evaluation. **Journal of Microelectromechanical Systems**, Vol. 13, No. 6, pg. 933-939, Dec. 2004.
168. HERMAWAN, H.; ALAMDARI, H.; MANTOVANI, D.; DUBÉ, D. Iron–manganese: new class of degradable metallic biomaterials prepared by powder metallurgy. **Powder Metallurgy**, Vol. 51, p. 38–45, 2008.
169. HERMAWAN, H.; MANTOVANI, D. Process of prototyping coronary stents from biodegradable Fe–Mn alloys. **Acta Biomaterialia**, vol. 9, p. 8585–8592, 2013.
170. METAL POWDER INDUSTRIES FEDERATION. **MPIF Standard 42** - Determination of Density of Compacted or Sintered Metal Powder Products. Princeton: MPIF - Metal Powder Industries Federation, p. 4. 1977.
171. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM E 384 - 11** - Standard Test Method for Microhardness of Materials. West Conshohocken: ASTM - American Society For Testing And Materials, p. 43, 2011.
172. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM E 3 - 11** - Standard Guide for Preparation of Metallographic Specimens. West Conshohocken: ASTM - American Society For Testing And Materials, p. 12, 2011.
173. ALLAIRE, F.; MARPLE, B. R.; BOULANGER, J. Injection Molding of Submicrometer Zirconia: Blend Formulation and Rheology. **Ceramics International**, Vol. 20, Issue 5, p. 319-325, 1994.
174. MUTSUDDY, B. C.; FORD, R. G. **Ceramic Injection Molding**. 1st Ed. London: Chapman & Hall, 1995.
175. STEDMAN, S. J.; EVANS, J. R. G. A method for selecting organic materials for ceramic injection moulding. **Ceramics International**, 16, 1990. 107-113.

176. EUCATECH AG. **Products.** [s.d.]. Disponível em: <<http://www.eucatech.de/en/produkte/Kardiologie/CCflex.php#>> Acesso em abril de 2020.
177. ACANDIS GmbH & Co. KG. **Products.** [s.d.]. Disponível em: <<https://www.acandis.com/treatment-of-intracranial-aneurysms-10-en>> Acesso em abril de 2020.
178. BIOTRONIK AG. **Products.** [s.d.]. Disponível em: <<https://www.biotronik.com/pt-br/products>> Acesso em abril de 2020.
179. WYPYCH, G. **Handbook of Polymers.** 2nd Ed. Toronto: ChemTec Publishing, 2012.
180. PAIM, T. C. **Avaliação da biocompatibilidade do ferro com células estromais mesenquimais.** Trabalho de Conclusão de Curso em Biomedicina, UFCSPA, Porto Alegre, 2017.
181. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM E 562-19** - Standard Test Method for Determining Volume Fraction by Systematic Manual Point Count, West Conshohocken: ASTM - American Society For Testing And Materials, 2019.
182. BALTZER, N.; COPPONNEX, T. **Precious Metals for Biomedical Applications.** Cambridge: Woodhead Publishing, 2014.
183. ANGELINI, J. M. G. **Estudo de tensões residuais em poli carbonato moldado por injeção.** Tese de Doutorado, Faculdade de Engenharia Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1999.
184. ANDRADE, P. J. N.; ROCHA, H. A. L.; FALCÃO, J. L. A. A. Stents farmacológicos versus Cirurgia de Revascularização Miocárdica em Multiarteriais e Obstrução de Tronco: Meta-Análise de Ensaios Clínicos Aleatorizados. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, Vol. 31, n 2, pp. 152-162. 2018.
185. CHAMIÉ, D.; ABIZAID, A. Stent cronus: chegou o momento de adotarmos um stent nacional? **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, Vol. 17, n 3, 2009.
186. SALLES, J. A. B. *et al.* Implante contemporâneo de stents convencionais: comparação dos stents de hastes finas de aço inoxidável versus cromo-cobalto. **Revista Brasileira de Cardiologia Invasiva**, Vol. 16, n 1, 2008.
187. GERMAN, R. M. **Powder Metallurgy Science.** 2nd Ed. Princeton: Metal Powder Industries Federation, 1994.

188. WANG, S.; ZHANG, X.; LI, J.; LIU, C.; GUAN, S. Investigation of Mg-Zn-Y-Nd alloy for potential application of biodegradable esophageal stent material. **Bioactive Materials**. Vol. 5, Issue 1, P. 1-8, Mar. 2020.
189. BAGHERIFARD, S.; MOLLA, M. F.; KAJANEK, D.; DONNINI, R.; HADZIMA, B.; GUAGLIANO, M. Accelerated biodegradation and improved mechanical performance of pure iron through surface grain refinement. **Acta Biomaterialia**, Vol. 98, p. 88-102, Oct.2019.
190. A.H.M. Yusop, N.M. Daud, H. Nur, M.R.A. Kadir, H. Hermawan, Controlling the degradation kinetics of porous iron by poly (lactic-co-glycolic acid) infiltration for use as temporary medical implants. **Scientific Reports**, 5 (2015) 11194
191. DAUD, N. M.; SING, N. B.; YUSOP, A. H.; MAJID, F. A. A.; HERMAWAN, H. Degradation and in vitro cell-material interaction studies on hydroxyapatite-coated biodegradable porous iron for hard tissue scaffolds, **Journal of Orthopaedic Translation**. Vol. 2, p. 177–184, 2014.
192. CHENG, J.; HUANG, T.; ZHENG, Y. F.; Microstructure, mechanical property, biodegradation behavior, and biocompatibility of biodegradable Fe-Fe₂O₃ composites, **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, Vol. 102, Issue 7, p. 2277–2287, Jul. 2014.
193. 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**, Vol. 7, p. 1407–1420, 2011.
194. GE, Q.; VEDANI, M.; VIMERCATI, G. Extrusion of Magnesium Tubes for Biodegradable Stent Precursors. **Materials and Manufacturing Processes**, Vol. 27, Issue 2, p. 140-146, 2012.
195. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS. **ASTM F2081 – 06**, Standard Guide for Characterization and Presentation of the Dimensional Attributes of Vascular Stents. West Conshohocken: ASTM - American Society For Testing And Materials, 5p., 2017.
196. AL-MANGOUR, B.; MONGRAIN, R.; YUE, S. Coronary Stents Fracture: An Engineering Approach (Review). **Materials Sciences and Applications**, Vol. 4, p. 606-621, 2013.

197. 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**. Vol. 33, n 8, p. 5064-5070, 2013.
198. MORAVEJ, M.; MANTOVANI, D. Biodegradable Metals for Cardiovascular Stent Application: Interests and New Opportunities. **International Journal of Molecular Sciences**, Vol. 12, Issue 7, p. 4250-4270, 2011.
199. SONG, B.; DONG, S.; DENG, S.; LIAO, H.; CODDET, C. Microstructure and tensile properties of iron parts fabricated by selective laser melting, **Optical & Laser Technology**, Vol. 56, p. 451-460, 2014.
200. PATATAS, K.; ROBINSON, G.; SHRIVASTAVA, V.; LAKSHMINARAYAN, R. 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, p. 62-65, 2013
201. WITKOWSKI, A.; RUZYŁŁO, W.; GIL, R.; GÓRECKA, B.; PURZYCKI, Z.; KOŚMIDER, M.; POŁOŃSKI, L.; LEKSTON, A.; GASIOR, M.; ZMUDKA, K.; PIENIAZEK, P.; BUSZMAN, P.; DRZEWIECKI, J.; CIEĆWIERZ, D.; SADOWSKI, Z. A randomized comparison of elective high-pressure stenting with balloon angioplasty: Six-month angiographic and two-year clinical follow-up. **American Heart Journal**, Vol. 140, n.2, p. 264-271, 2000.
202. 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. *In: Euro PM Congress & Exhibition, 2013., Gothenburg, Euro PM Proceedings and Onwards*. European Powder Metallurgy Association, 2013, p.247-252.
203. HERMAWAN, H.; DUBÉ, D. e MANTOVANI, D. Application, Development of Degradable Fe-35Mn Alloy for Biomedical. **Advanced Materials Research**, Vol. 15, Issue 17, p. 107-112, 2007
204. BAUDIN, B.; BRUNEEL, A.; BOSSELUT, N.; VAUBOURDOLLE, M. A protocol for isolation and culture of human umbilical vein endothelial cells. **Nature Protocols**, Vol. 2, n. 3, p. 481–485, Mar. 2007.
205. KACZMAREK, ELZBIETA; ERB, L.; KOZIAK, K.; JARZYNA, R.; WINK, M. R.; GUCKELBERGER, O.; BLUSZTAJN, K. J.; RANDALL, V. T.-; WEISMAN, G. A; ROBSON, S. C. Modulation of endothelial cell migration by extracellular nucleotides.

- Involvement of focal adhesion kinase and phosphatidylinositol 3-kinase - mediated pathways. **Thrombosis and Haemostasis**. v. 93, n. 4, p. 735–742, 2005.
206. WATANABE, K.; YAMASHITA, Y.; OHGAWARA, H.; SEKIGUCHI, M.; SATAKE, N.; ORINO, K.; YAMAMOTO, S. Iron Content of Rat Serum Ferritin, **Journal of Veterinary Medical Science**. Vol. 63, p. 587–589, 2001.
207. RODRIGUES, C.; NAASANI, L. I. S.; ZANATELLI, C.; PAIM, T. C.; AZEVEDO, J. G.; LIMA, J. C.; FERNANDES, M. C.; BUCHNER, S.; WINK, M. R. Bioglass 45S5: Structural characterization of short range order and analysis of biocompatibility with adipose-derived mesenchymal stromal cells in vitro and in vivo. **Materials Science and Engineering C**, Vol. 103, 109781, Oct. 2019.
208. WILLBOLD, E.; KALLA, K.; BARTSCH, I.; BOBE, K.; BRAUNEIS, M.; REMENNIK, S.; SHECHTMAN, D.; NELLESEN, J.; TILLMANN, W.; VOGT, C.; WITTE, F. Biocompatibility of rapidly solidified magnesium alloy RS66 as a temporary biodegradable metal. **Acta Biomaterialia**, Vol. 9, p. 8509–8517, 2013.
209. DRYNDA, A.; SEIBT, J.; HASSEL, T.; BACH, F. W.; PEUSTER, M. Biocompatibility of fluoride-coated magnesium-calcium alloys with optimized degradation kinetics in a subcutaneous mouse model, **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, Vol. 101A, p. 33–43, 2013.
210. ZHU, D.; COCKERILL, I.; SU, Y.; ZHANG, Z.; FU, J.; LEE, K.-W.; MA, J.; OKPOKWASILI, C.; TANG, L.; ZHENG, Y.; QIN, Y. -X.; WANG, Y. Mechanical Strength, Biodegradation, and in Vitro and in Vivo Biocompatibility of Zn Biomaterials, **ACS Applied Materials & Interfaces**, Vol. 11, p. 6809–6819, 2019.
211. QI, Y.; LI, X.; HE, Y.; ZHANG, D.; DING, J. Mechanism of Acceleration of Iron Corrosion by a Polylactide Coating, **ACS Applied Materials & Interfaces**, Vol. 11, p. 202–218, 2019.
212. HEIDEN, M.; NAUMAN, E.; STANCIU, L. Bioresorbable Fe-Mn and Fe-Mn-HA Materials for Orthopedic Implantation: Enhancing Degradation through Porosity Control. **Advanced Healthcare Materials**, Vol. 6, 1700120, Apr. 2017.
213. SCHINHAMMER, M.; HÄNZLI, A. C.; LÖFFLER, J. F.; UGGOWITZER, P. J. Design strategy for biodegradable Fe-based alloys for medical applications. **Acta Biomaterialia**, Vol. 6, p. 1705–1713, 2010.

214. DRYNDA, A.; HASSEL, T.; BACH, F. W.; PEUSTER, M. In vitro and in vivo corrosion properties of new iron-manganese alloys designed for cardiovascular applications. **Journal Biomedical Materials Research Part B Applied Biomaterials**, Vol. 103, p. 649–660, 2015.
215. HERMAWAN, H.; DUBÉ, D.; MANTOVANI, D. Degradable metallic biomaterials for cardiovascular applications. *In*: NIINOMI, M. **Metals for Biomedical Devices**. Cambridge: Woodhead Publishing, 2010, p. 379–404.
216. KOO, Y.; TIASHA, T.; SHANOV, V. N.; YUN, Y. Expandable Mg-based Helical Stent Assessment using Static, Dynamic, and Porcine Ex Vivo Models. **Scientific Reports**, Vol. 7, 1173, 2017.
217. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Center for Devices, Radiological Health, Metals Used in Medical Devices**. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/medicaldevices/products-and-medical-procedures/metals-used-medical-devices>> Acesso em abril de 2020.