

Metodologia 5D para previsão do comportamento mecânico de estruturas poliméricas biodegradáveis

Marcos V. H. Taguti, Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, taguti@usp.br
Adriano Francoso, Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos, adriano.francoso@usp.br
Marcelo L. Ribeiro, Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos,
André F. C. Vieira, Universidade de São Paulo, Escola de Engenharia de São Carlos,

Resumo. O uso de polímeros biodegradáveis na medicina regenerativa e engenharia de tecidos possibilita a concepção de estruturas que substituem temporariamente as funções biomecânicas de tecidos. Durante a neoformação do tecido ocorre degradação hidrolítica do dispositivo biodegradável, e este é posteriormente absorvido pelo tecido hospedeiro. Um projeto adequado deve levar em consideração a compatibilidade entre a evolução do comportamento mecânico e o tempo de regeneração do tecido. O objetivo deste trabalho é apresentar uma metodologia numérica capaz de prever o comportamento mecânico de estruturas poliméricas biodegradáveis após certo tempo de degradação. Os resultados de ensaios de tração monotônicos em amostras degradadas serão futuramente utilizados para calibrar uma relação entre tensão e taxa de degradação e entre o módulo de cisalhamento do modelo constitutivo de neo-Hookean e o dano hidrolítico local. Assim, por meio do Método dos Elementos Finitos, o comportamento mecânico da estrutura após um dado período de degradação pode ser simulado.

Palavras chave: Polímeros biodegradáveis. Degradação hidrolítica. Modelo hiperelástico. Comportamento mecânico.

1. INTRODUÇÃO

A previsão do comportamento mecânico dos materiais é de grande importância no processo de projeto e relações constitutivas são utilizadas com este propósito. Além das condições de compatibilidade biológica, os dispositivos biomédicos devem possuir uma compatibilidade entre a taxa de degradação e a recuperação do tecido biológico no qual o dispositivo foi implantado.

Na literatura são poucos os trabalhos encontrados a respeito de metodologias capazes de simular o comportamento mecânico de polímeros biodegradáveis (Soares, 2008; Soares *et al.*, 2010; Vieira *et al.*, 2011, 2014; Muliana and Rajagopal, 2012; Khan and El-Sayed, 2013). Nestas metodologias os parâmetros materiais dos modelos são obtidos em função de um campo escalar, que quantificam o dano hidrolítico do material. Porém estes modelos são aproximações, uma vez que não são considerados todas as variáveis que influenciam na taxa de degradação do material. Vieira *et al.* (2011) desenvolveram uma metodologia capaz de prever o comportamento mecânico de estruturas biodegradáveis, considerando uma taxa de degradação constante do material. Conhecido como método 4D (geometria tridimensional mais tempo de degradação), esta metodologia combinou modelos da cinética da hidrólise com modelos constitutivos. O objetivo deste trabalho é implementar esta metodologia, considerando também a distribuição heterogênea do campo de tensões, uma vez que a taxa de degradação local depende do estado do tensão. Desta forma, será possível realizar simulações 5D, onde a taxa de degradação não será constante ao longo do volume.

2. DEGRADAÇÃO HIDROLÍTICA

De acordo com Göpferich (1996), o mecanismo de degradação mais importante em polímeros é a degradação química hidrolítica, que ocorre na presença de água e enzimas. Um dos modelos mais simples para descrever matematicamente a cinética da hidrólise, considera a hipótese da cisão aleatória das macromoléculas poliméricas e qualquer grupo éster no interior da molécula (Vieira *et al.*, 2011). De acordo com este modelo, a redução do peso molecular médio do polímero é dada por:

$$M_{nt} = M_{no} e^{-kewt} = M_{no} e^{-wt} \quad (1)$$

sendo k a constante de taxa hidrolítica, e é a concentração de grupos éster, w é a concentração de água no polímero e t é o tempo de degradação. O produto u é a taxa de degradação. M_{nt} é o peso molecular do polímero após a degradação e M_{no} é o peso molecular inicial antes da degradação.

A taxa de degradação u é afetada por muitos fatores que podem variar ao longo do volume ou durante a degradação. Por exemplo, a temperatura aumentará a constante de taxa hidrolítica k (Deng *et al.*, 2005; Weir *et al.*, 2004; Wise *et al.*, 1995), que está associada à probabilidade de cisão das ligações poliméricas. A influência de tensão mecânica na taxa de degradação também foi relatada. Da mesma forma que a temperatura, a tensão mecânica e deformação também aumenta a probabilidade de cisão das ligações. Alguns autores também relataram que a taxa de degradação depende do meio aquoso de degradação. Gan *et al.* (1999) e Williams (1981) relataram que a presença de certas enzimas afetaram a taxa de degradação de alguns polímeros biodegradáveis. No caso de dispositivos implantados, a temperatura e o meio de

degradação podem ser consideradas variáveis constantes ao longo do tempo e do volume. Também no caso de um ensaio de tração a tensão do ser considerada uniformemente distribuída ao longo da seção resistente. Portanto, em muitos casos, a constante de taxa de hidrólise k é assumida como constante ao longo do tempo e ao longo do volume. Por outro lado, em muitos casos, a difusão de água é muito rápida em comparação com a hidrólise. Assim, considerando a hipótese de difusão instantânea, a água pode ser assumida uniformemente distribuída ao longo do volume desde o início do processo de erosão. Além disso, a concentração de grupos éster é aproximadamente constante uma vez que as macromoléculas permanecem muito grandes apesar das cisões. Considerando todas essas hipóteses, a taxa de degradação, $u = kwe$, pode ser considerada constante. No caso de geometrias e condições de contorno complexas, esses pressupostos não são válidos devido a campos de tensão heterogêneos ao longo do volume, quando por exemplo há descontinuidade geométrica devido a um furo. Nesses casos, o campo de tensões vai variar ao longo do volume, promovendo assim uma degradação heterogênea.

O comportamento mecânico dos polímeros biodegradáveis irá evoluir ao longo do tempo devido à redução do peso molecular. Como mostrado por Vieira *et al.* (2011), a resistência mecânica σ durante a degradação pode ser prevista por:

$$\sigma_t = S_0 e^{-ut} = S_0 e^{-kwe t} \quad (2)$$

sendo S_t a resistência do polímero em um determinado período t de degradação e S_0 é a resistência inicial. Assim, o dano hidrolítico foi definido por Vieira *et al.* (2011):

$$d_h = 1 - \frac{S_t}{S_0} = 1 - \frac{M_{nt}}{M_{n0}} = 1 - e^{-ut} \quad (3)$$

Para simular a evolução do comportamento mecânico de polímeros biodegradáveis, os parâmetros materiais dos modelos constitutivos são função do dano hidrolítico que é considerado um campo escalar. Desta forma se relaciona o modelo da cinética da hidrólise com o modelo constitutivo. Neste trabalho será apresentado um método, baseado nos princípios até aqui estabelecidos, para simular o comportamento mecânica de uma estruturas que promove uma degradação heterogênea devido a um campo de tensões variável ao longo do volume.

3. MODELO CONSTITUTIVO

Um modelo constitutivo estabelece a relação entre as tensões desenvolvidas após um carregamento, e as deformações resultantes no corpo sólido. Em muitos casos o comportamento não linear dos polímeros biodegradáveis é simulado recorrendo a modelos constitutivos hiperelásticos. Para esta classe de modelos, o comportamento mecânico não linear é representado em termos da densidade de energia de deformação W , que é função do gradiente de deformação $\mathbf{F}$. Numa representação tridimensional, uma relação constitutiva hiperelástica pode ser genericamente apresentada em função de tensor de tensões $\mathbf{P}$ (primeiro Piola-Kirchhoff):

$$\mathbf{P}_{ij} = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}_{ij}} \quad (4)$$

ou em termos do tensor de tensões de Cauchy $\mathbf{T}$:

$$\mathbf{T}_{ij} = \frac{1}{J} \mathbf{F}_{ik} \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}_{kj}} \quad (5)$$

Onde $J = \det \mathbf{F}$, é o Jacobiano.

A densidade de energia de deformação W é um escalar que é também representado em função dos invariantes to tensor de deformação Cauchy-Green esquerdo $\mathbf{B} = \mathbf{F} \cdot \mathbf{F}^T$. Geralmente, o escalar W é calculado a partir destes invariantes. O primeiro, segundo e terceiro invariantes de $\mathbf{B}$, são dados respetivamente por:

$$I_B = \text{tr}(\mathbf{B}_{ij}) = \mathbf{B}_{kk} = \lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2 \quad (6)$$

$$II_B = \frac{1}{2} [I_B^2 - \mathbf{B}_{ik} \mathbf{B}_{ki}] = \lambda_1^2 \lambda_2^2 + \lambda_2^2 \lambda_3^2 + \lambda_3^2 \lambda_1^2 \quad (7)$$

$$III_B = |\mathbf{B}_{kk}| = J^2 = \lambda_1^2 \lambda_2^2 \lambda_3^2 \quad (8)$$

onde λ_i , ($i = 1, 2, 3$) são os autovalores de $\mathbf{F}$. Em muitos casos os polímeros podem ser considerados quase incompressíveis. Nestes casos, um conjunto alternativo de invariantes da parcela anti-esférica de $\mathbf{B}$ (i.e desprezando a parcela volumétrica) pode ser estabelecido:

$$\overline{I}_B = J^{-2/3} I_B \quad (9)$$

$$\overline{II}_B = J^{-4/3} II_B \quad (10)$$

A densidade de energia de deformação para o modelo hiperelástico de Neo-Hooke é dada por:

$$W(\overline{I}_B, \overline{II}_B, J) = c_{10}(\overline{I}_B - 3) + d_1(J - 1)^2 \quad (11)$$

Integrado de acordo com a equação x, o modelo de neo-Hooke é definido por:

$$\mathbf{T}_{ij} = \frac{2c_{10}}{J^{5/3}} \left(\mathbf{B}_{ij} - \frac{1}{3} \mathbf{B}_{kk} \delta_{ij} \right) + 2d_1(J - 1)\delta_{ij} \quad (12)$$

onde δ_{ij} é a função delta de Kronecker, que representa matriz identidade.

Em um trabalho anterior (Vieira *et al.*, 2011), foi estabelecida uma relação linear entre o módulo de cisalhamento $\mu = 2c_{10}$ do modelo hiperelástico neo-Hookean e o dano hidrolítico d_h (ver Fig. 1). Nesse trabalho foi desenvolvida uma metodologia 4D onde a quarta dimensão era referente ao tempo de degradação. No presente trabalho é usado uma abordagem semelhante para relacionar o modelo constitutivo com a cinética da degradação, porém é considerada um campo de tensões variável que vai afetar a degradação do material em cada região do sólido.

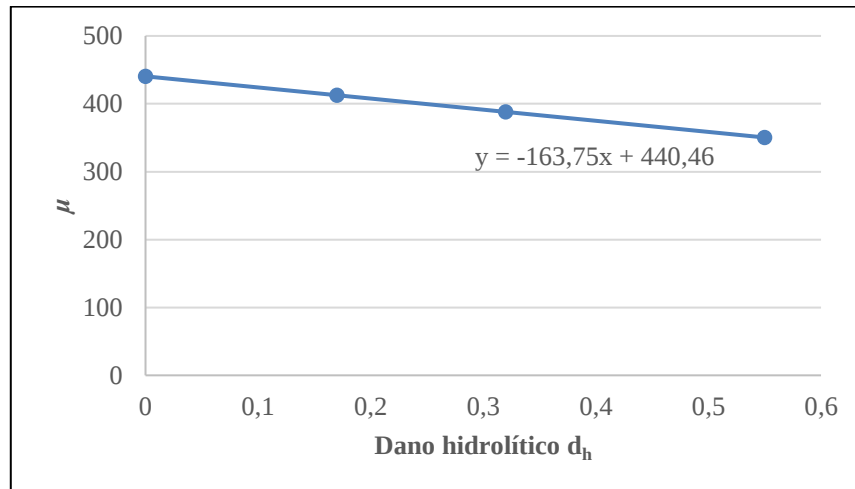


Figura 1: Evolução do módulo de cisalhamento μ em função do dano hidrolítico d_h (adaptado de Vieira *et al.*, 2011)

3. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

Na metodologia proposta (ver Fig. 2), o tempo de degradação é dividido em vários incrementos. Tendo encontrado a relação entre a tensão equivalente de von Mises e a taxa de degradação (com base em resultados experimentais), uma metodologia 5D pode ser implementada. Neste trabalho foi considerado que a taxa de degradação $u(\sigma')$ cresce linearmente em função da tensão equivalente de von Mises σ' . O software deve determinar, em cada elemento finito do modelo e em cada incremento de tempo, o dano hidrolítico acumulado até então, para posteriormente calcular o módulo de cisalhamento e atualizar o campo de tensões. O dano hidrolítico $d_h(u, t)$ acumulado em qualquer incremento de tempo e em um elemento determinado, depende do intervalo de tempo considerado e da taxa de degradação local, de acordo com a equação 3. Por sua vez a taxa de degradação $u(\sigma')$ depende do campo de tensão, e deve ser calculado considerando a tensão equivalente aplicada nesse elemento particular no incremento de tempo anterior. Isso permite um tipo de "modelagem 5D", a quarta e quinta dimensões são o tempo de degradação e o campo de tensão, respectivamente. A

metodologia foi implementada no software de elementos finitos ABAQUS®, utilizando *User Material sub-routines* (UMAT).

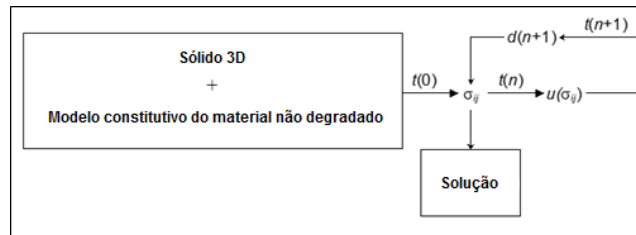
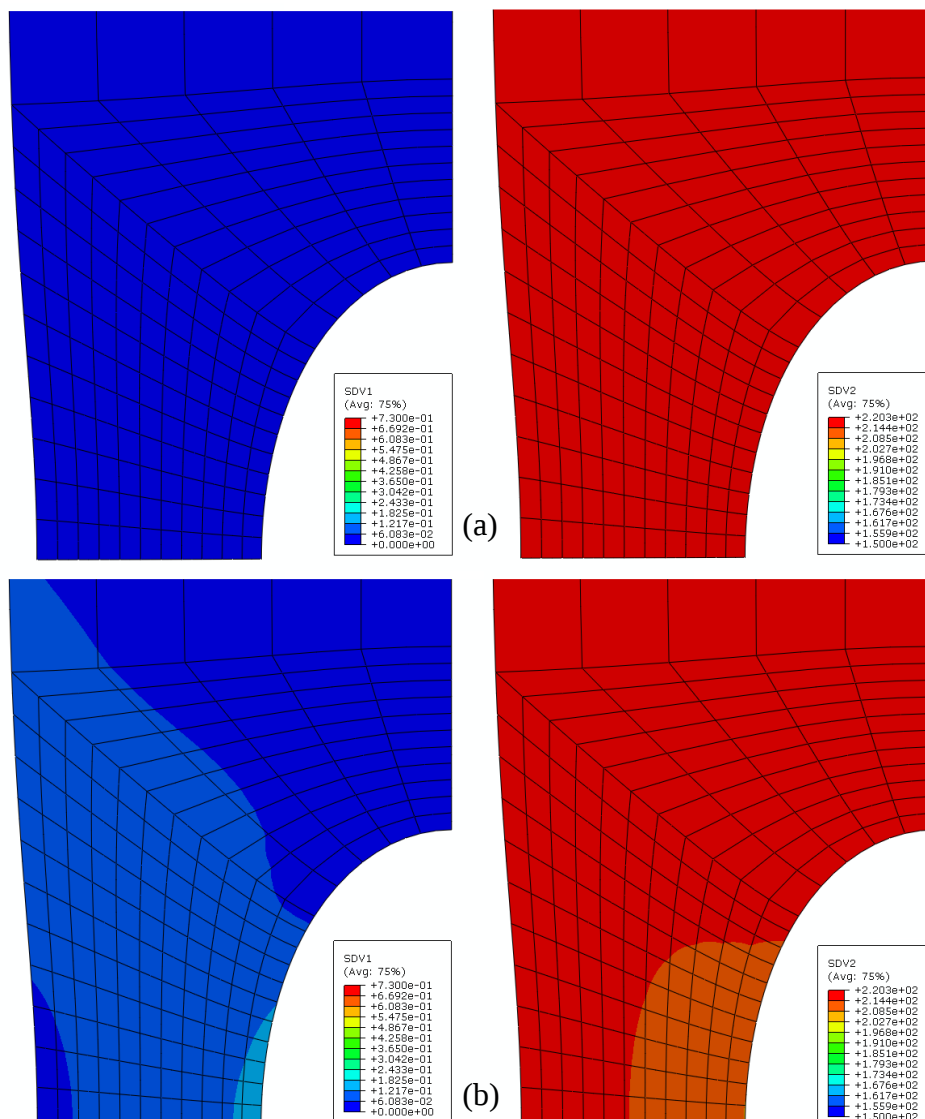


Figura 2: Fluxograma dos cálculos numéricos da metodologia 5D

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A metodologia apresentada foi capaz, após algumas iterações, de determinar o dano hidrolítico ao longo do volume. De acordo com a distribuição do campo de tensão inicial (ver Fig. 3) o módulo de cisalhamento (direita) foi menor, onde o dano hidrolítico (esquerda) foi maior ou a tensão de von Mises foi maior. Como esperado, os maiores valores de tensão resultaram na região próxima ao furo da amostra e o dano hidrolítico evoluiu de zero (material não degradado) para valores próximos a 1 (material totalmente degradado). Devido à geometria da amostra, foi observado um campo de dano hidrolítico heterogêneo, com maiores valores próximos à região do furo. Estes resultados estão de acordo com as evidências experimentais mostradas na literatura. O dano hidrolítico em cada região da amostra pode ser determinada experimentalmente pela Equação (3) calculando a evolução do peso molecular.



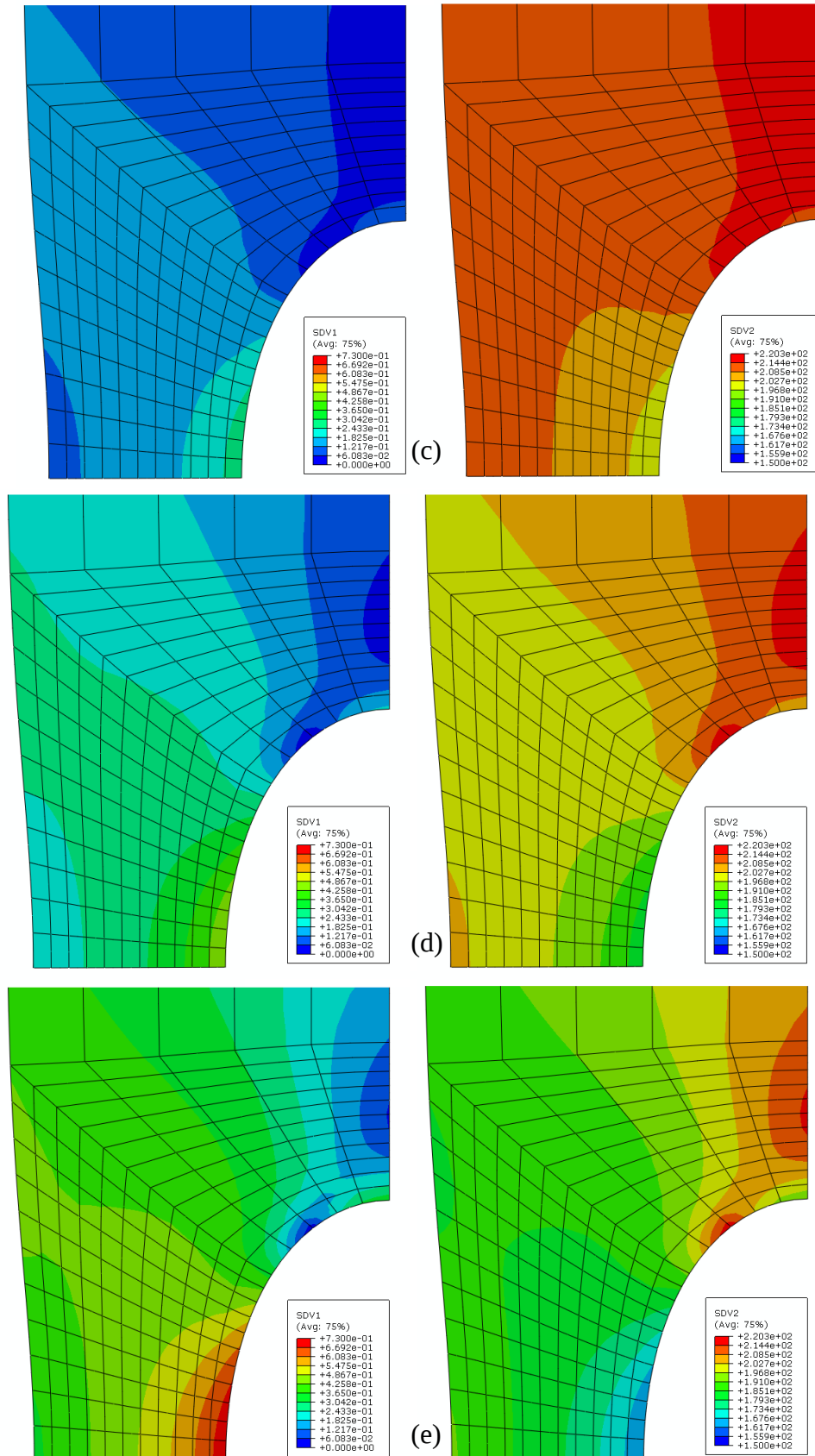


Figura 3: Evolução da distribuição do dano hidrolítico d_h (esquerda) e do parâmetro material c_{10} (direita) para diferentes estágios de degradação: (a) 0 semanas, (b) 2 semanas; (c) 4 semanas; (d) 8 semanas e (e) 16 semanas.

5. CONCLUSÕES

A metodologia apresentada buscou modificar o trabalho anterior de Vieira *et al.* (2011), adicionando a dependência do campo de tensões no processo de hidrólise. Isso permite a simulação do comportamento mecânico durante a degradação hidrolítica de uma estrutura genérica tridimensional biodegradável e condições de contorno complexas, considerando que o campo de tensões será variável. Por isso, esta abordagem permite pré validar em um ambiente virtual os requisitos funcionais de projeto (mecânicos e de durabilidade) de dispositivos biodegradáveis, como os *scaffolds*. Embora neste trabalho a análise se restringiu a estágios de degradação de até 16 semanas, é importante salientar que o método desenvolvido permite simular maiores períodos de degradação, dependendo dos parâmetros do material e da taxa de degradação. Em futuros trabalhos pretende-se estender esta metodologia considerando outros modelos constitutivos (como modelos viscoplásticos). Por outro lado, esta metodologia é válida para dispositivos de espessura fina ou com estrutura porosa, uma vez que foi considerado que a difusão da água ocorre de forma instantânea. Em futuros trabalhos, será adicionada uma outra dimensão, a concentração de água, recorrendo à lei de Fick.

6. REFERÊNCIAS

- DENG, M.; ZHOU, J.; CHEN, G.; BURKLEY, D.; XU, Y.; JAMIOLKOWSKI, D.; BARBOLT, T. Effect of load and temperature on in vitro degradation of poly(glycolide-co-L-lactide) multifilament braids. **Biomaterials**, v. 26, p. 4327-4336, 2005.
- GAN, Z.; YU, D.; ZHONG, Z.; LIANG, Q.; JING, X. Enzymatic degradation of poly (ϵ -caprolactone)/poly (DL-lactide) blends in phosphate buffer solution. **Polymer**, v. 40, p. 2859-2862, 1999.
- GÖPPERICH, A. Mechanisms of polymer degradation and erosion. **Biomaterials**, v. 17, p. 103-114, 1996.
- KHAN, K.A.; EL-SAYED, T. A phenomenological constitutive model for the nonlinear viscoelastic responses of biodegradable polymers. **Acta Mechanica**, v. 224, p. 287-305, 2013.
- MULIANA, A.; RAJAGOPAL, K. Modeling the response of nonlinear viscoelastic biodegradable polymeric stents. **International Journal of Solids and Structures**, v. 49, p. 989-1000, 2012.
- SOARES, J.S. **Constitutive Modeling for Biodegradable Polymers for Applications in Endovascular Stents**. 2008. 320 f. PhD Dissertation - Mechanical Engineering Texas A&M University, Texas, 2008.
- SOARES, J.S.; RAJAGOPAL, K.R.; MOORE, J.E. Deformation induced hydrolysis of a degradable polymeric cylindrical annulus. **Biomechanics and Modeling in Mechanobiology**, v. 9, p. 177-186, 2010.
- VIEIRA, A.C.; GUEDES, R.M.; TITA, V. Constitutive modeling of biodegradable polymers: Hydrolytic degradation and time-dependent behavior. **International Journal of Solids and Structures**, v.51, p. 1164-1174, 2014.
- VIEIRA, A.C.; MARQUES, A.T.; GUEDES, R.M.; TITA, V. Material model proposal for biodegradable materials. **Procedia Engineering**, v. 10, p. 1597-1602, 2011.
- WEIR, N.A.; BUCHANAN, F.J.; ORR, J.F.; FARRAR, D.F.; DICKSON, G.R. Degradation of poly-L-lactide. Part 2: increased temperature accelerated degradation. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine**, v. 218, p. 321-330, 2004.
- WILLIAMS, D. Enzymic hydrolysis of polylactic acid. **Engineering in Medicine**, v. 10, p. 5-7, 1981.
- WISE, J.; GILLEN, K.T.; CLOUGH, R.L. An ultrasensitive technique for testing the Arrhenius extrapolation assumption for thermally aged elastomers. **Polymer Degradation and Stability**, v. 49, p. 403-418, 1995.

7. AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à FAPESP (processo 2016/03555-1) e ao CNPq (processo 406553/2016-5) pelo financiamento deste trabalho.

8. RESPONSABILIDADE PELAS INFORMAÇÕES

Os autores são os únicos responsáveis pelas informações incluídas neste trabalho.