

Susana Catarina Silva Resende

Aplicações dos Biomateriais em Ortopedia



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, Setembro de 2014

Aplicações dos Biomateriais em Ortopedia

Susana Catarina Silva Resende

Aplicações dos Biomateriais em Ortopedia



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, Setembro de 2014

Aplicações dos Biomateriais em Ortopedia

Susana Catarina Silva Resende

Aplicações dos Biomateriais em Ortopedia

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Sumário

Nos últimos anos, os progressos alcançados na área da saúde, aliados à engenharia e a outros ramos da ciência, têm permitido uma grande evolução das técnicas de reconstituição das funções totais ou parciais de órgãos e tecidos. Neste contexto, os biomateriais têm vindo a ganhar grande importância, que se encontra associada ao desenvolvimento de técnicas cirúrgicas e de novos implantes e próteses. Com efeito, em ortopedia o conceito de biomaterial está ligado à definição de dispositivo médico, principalmente os que são implantados no corpo humano, tendo carácter temporário ou permanente.

O objectivo deste trabalho de revisão bibliográfica é evidenciar os avanços dos biomateriais e sua vasta aplicabilidade em ortopedia. A composição do tecido ósseo, os diferentes tipos de biomateriais utilizados em ortopedia e o conceito de dispositivo médico em ortopedia serão abordados nas diferentes secções. Por fim, é efectuada uma referência relativa às técnicas de engenharia de tecidos aplicadas à ortopedia, bem como uma avaliação crítica do seu potencial de sucesso, através de exemplos práticos relativos aos seus avanços recentes.

Palavras-chave: Biomateriais; Ortopedia; Prótese; Implante; Engenharia de tecidos.

Abstract

In recent years, progress in health, allied to engineering and other branches of science have allowed for a great development on the techniques of reconstruction total or partial organ or tissue functions. In this context, biomaterials have gained great importance, which is also associated with the development of surgical techniques, treatments and implants or prostheses. Indeed, in orthopedics, the concept of biomaterial is linked to the definition of a medical device, particularly those that are implanted in the human body, having temporary or permanent.

The aim of this work is to perform a literature review, highlighting the advances in biomaterials and their wide applicability in orthopedics. The composition of bone tissue, different types of biomaterials used in orthopedics, the concept of medical devices in orthopedics are discussed in different sections of the work. Finally, an approach to the tissue engineering techniques applied to orthopedics is performed, as well as a critical evaluation of their potential for success through practical examples relating to its recent advances.

Keywords: Biomaterials; Orthopedics; Implants; Prosthesis; Tissue engineering.

Agradecimentos

Com o culminar de mais uma etapa importante da minha vida, a realização desta dissertação, para poder concluir a minha licenciatura, queria aqui deixar um grande agradecimento a todos aqueles que me acompanharam ao longo da minha vida.

Em primeiro lugar queria agradecer à minha orientadora, Professora Doutora Ana Catarina Silva por toda a disponibilidade, empenho e supervisão desta dissertação, assim como por os conhecimentos que me transmitiu ao longo destes meses de pesquisa.

Aos meus pais e aos meus sogros e principalmente ao meu marido, pelo apoio e ternura que sempre manifestaram, pela confiança que sempre me transmitiram e pela paciência demonstrada nos momentos muito difíceis sem o vosso amor, carinho e compreensão todo este meu percurso não tinha sido possível.

Ao Ricardo Pinho, à Sara Vieira e à Sara Oliveira que fizeram parte desta minha etapa, sempre me dando apoio e amizade.

A todos os meus colegas e amigos que com paciência, compreensão e carinho me deram força, incentivaram e ajudaram com os seus conselhos e exemplos a traçar este longo percurso.

A todos o meu grande e sincero agradecimento!

Índice geral

Sumário	V
Abstract	VI
Agradecimentos	VII
Índice geral	VIII
Índice de Figuras.....	IX
Introdução.....	10
1-Tecido Ósseo	11
1.1-Osteócitos	13
1.2- Osteoblastos	14
1.3- Osteoclastos	14
1.4- Matriz Óssea	15
2-Biomateriais	17
2.2 - Características dos biomateriais usados em ortopedia	19
3- Tipos de Biomateriais	21
4- Dispositivos médicos usados em ortopedia.....	33
4.1-Implantes <i>versus</i> próteses	34
5- Engenharia de tecidos para regeneração óssea.....	36
5.1-Princípio da técnica	37
5.2 – Exemplos de aplicação em ortopedia.....	41
6-Conclusões e perspectivas futuras	45
7-Bibliografia.....	46

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura do osso.....	11
Figura 2: Células do tecido ósseo	13
Figura 3: Exemplo de uma prótese da anca, com recurso a biomateriais cerâmicos.....	18
Figura 4: Exemplo de prótese composta por biomateriais metálicos e cerâmicos	25
Figura 5: Engenharia de tecidos a partir de células autólogas.....	38
Figura 6: Técnica de engenharia de tecido ósseo	42

Introdução

Na sociedade em que vivemos, a perda de um órgão ou de uma parte do corpo, leva, para além da privação da sua função no organismo, a transtornos sociais e psicológicos nos indivíduos afectados.

Devido ao aumento da esperança média de vida, os casos de traumatologia ortopédicos têm aumentado, uma vez que a probabilidade dos idosos sofrerem fracturas é superior, comparativamente à dos indivíduos jovens. Com efeito, tem surgido uma necessidade de progresso na área da saúde e da engenharia, no sentido do desenvolvimento de técnicas que permitam restituir as funções totais ou parciais do órgão ou tecido perdido. Essas técnicas envolvem o recurso a implantes e próteses, formados por biomateriais, que vão permitir aos pacientes a substituição total ou parcial do órgão ou tecido deteriorado. Neste sentido, é fácil perceber que o uso destas técnicas só é possível se houver um vasto conhecimento dos diferentes biomateriais disponíveis para aplicações ortopédicas. Actualmente, devido à grande variedade de implantes e próteses, que apresentam diferentes formatos e são constituídos por diversos biomateriais, é quase impossível saber o número de modelos existente no mercado mundial (Chen *et al.*, 2013).

Este trabalho de revisão bibliográfica visa mostrar os vários tipos de biomateriais utilizados em ortopedia, assim como os desenvolvimentos das técnicas engenharia de tecidos, que têm como objectivo colmatar as necessidades dos pacientes nesta área. Ao longo do trabalho será referida a composição do tecido ósseo, alguns conceitos relacionados com biomateriais, os grupos de biomateriais mais usados em medicina, em particular os utilizados em ortopedia. No final, serão ainda apresentados os avanços científicos mais recentes nesta área, designadamente os que se relacionam com as técnicas de engenharia de tecidos.

1-Tecido Ósseo

O osso é um tecido multifuncional, dinâmico, metabolicamente activo, muito vascularizado e innervado. É composto por células heterogéneas, que se encontram em diferentes fases de diferenciação celular. Este tecido tem a capacidade de se regenerar, ficando sem cicatrizes (Hernandez-Gil *et al.*, 2006, Fisher and Reddi, 2003). No organismo humano, o tecido ósseo é o principal constituinte do esqueleto, sendo este o responsável pelo suporte e protecção dos órgãos internos (Kneser *et al.*, 2006, Ruimerman, 2005).

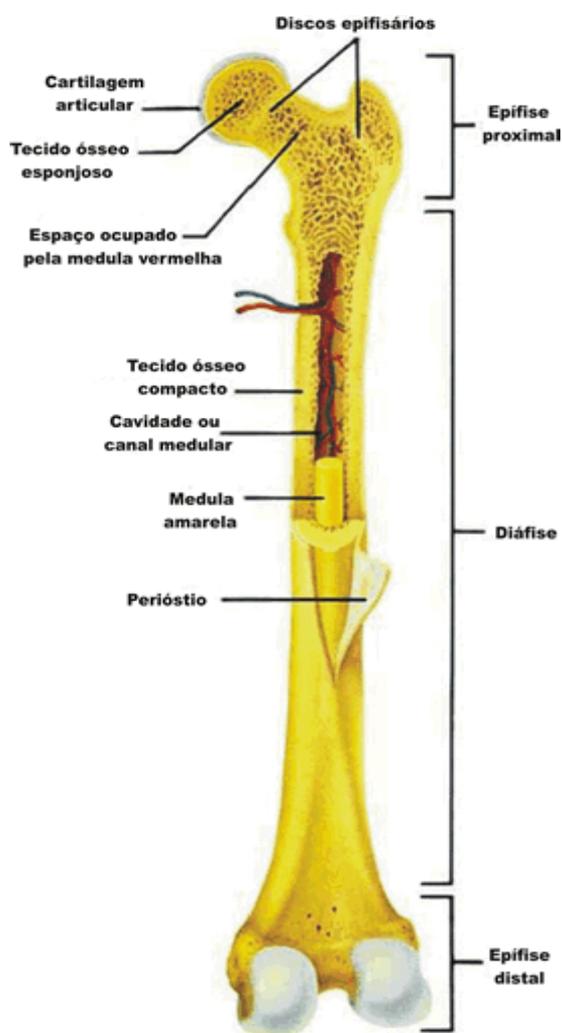


Figura 1: Estrutura do osso (Proença, 2008).

O tecido ósseo apresenta funções variadas, tais como (Junqueira and Carneiro, 2008, Kneser *et al.*, 2006, Fisher and Reddi, 2003): armazenar ou libertar iões de cálcio, fosfato, entre outros, que são importantes na formação do constituinte mineral, mantendo assim a sua concentração estável nos fluidos corporais; absorver toxinas e metais pesados, diminuindo os seus efeitos em outros tecidos.

Do ponto de vista macroscópico (Figura 1), os ossos são divididos em osso compacto, com 5-10% de porosidade e diferentes tipos de poros, e osso esponjoso, com 50-95% de porosidade. Nas extremidades dos ossos longos podemos encontrar uma grande quantidade de osso esponjoso, possuindo apenas uma fina camada exterior de osso compacto. Nestes ossos a diáfise é formada inteiramente por osso compacto, possuindo apenas osso esponjoso numa fina camada à volta do canal medular. As cavidades do osso esponjoso e o canal medular da diáfise dos ossos longos são ocupados pela medula óssea. Com o evoluir da vida a medula óssea vai modificando a sua cor, no recém-nascido apresenta cor vermelha, devido ao alto teor de hemácias, com o avançar da idade esta vai sendo ocupada por tecido adiposo, apresentando coloração amarela. A membrana fibrosa de tecido conjuntivo denso que reveste a superfície externa da diáfise designa-se perióstio. Esta membrana fixa-se fortemente a toda a superfície externa do osso, excepto à cartilagem articular e tem como função a protecção do osso, funciona como ponto de fixação para os músculos e abrange os vasos sanguíneos, responsáveis pela nutrição do osso subjacente. Os ossos curtos são delimitados por uma camada de osso compacto, sendo o seu interior totalmente composto por osso esponjoso (Junqueira and Carneiro, 2008, Fisher and Reddi, 2003). O tecido ósseo está em constante regeneração e remodelação. Com efeito, as suas células constituintes são os osteócitos, os osteoblastos e os osteoclastos, que assentam numa matriz óssea (Figura 2) (Junqueira and Carneiro, 2008).

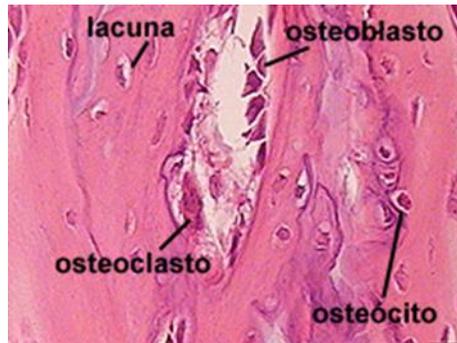


Figura 2: Células do tecido ósseo (Kierszenbaum and Tres, 2012).

1.1-Osteócitos

Os osteócitos localizam-se nas lacunas existentes (um por cada lacuna) no interior da matriz óssea dos ossos esponjoso e compacto. Estas lacunas comunicam com as outras células através de uma rede de canais finos, os canalículos, que são preenchidos por fluido extracelular ósseo (Junqueira and Carneiro, 2008, Hernandez-Gil *et al.*, 2006). Os canalículos têm um papel fundamental na vitalidade dos osteócitos, pois é através deles que ocorre o fornecimento de oxigénio e nutrientes a estas células. Quando ocorre obstrução nos canalículos ou trauma no osso, as células morrem, por hipoxia ou necrose, devido à descontinuação do fornecimento de oxigénio e de sangue, respectivamente, ocorrendo assim reabsorção da matriz (Hernandez-Gil *et al.*, 2006, Doblare *et al.*, 2004).

No que diz respeito às suas características, os osteócitos são as células que sustentam o osso, apresentando forma fusiforme e achatada. São constituídas por uma pequena quantidade de retículo endoplasmático rugoso, aparelho de Golgi rudimentar e um núcleo com cromatina condensada. Os osteócitos possuem ainda uma pequena actividade sintética, sendo fundamentais na síntese e na mineralização da matriz óssea (Junqueira and Carneiro, 2008, Hernandez-Gil *et al.*, 2006).

1.2- Osteoblastos

Os osteoblastos são células de grandes dimensões, cubóides, que possuem um citoplasma basófilo e alguma polaridade. O citoplasma na presença da eosina fica corado entre a cor rosa e o vermelho, pois a eosina é um corante ácido e cora os elementos básicos do citoplasma de maneira acidófila, daí a formação do citoplasma basófilo. Do ponto de vista estrutural, apresentam grandes quantidades de retículo endoplasmático rugoso e aparelho de Golgi. A parte orgânica da matriz óssea é secretada e sintetizada pelos osteoblastos, sendo constituída por colagénio tipo I, proteoglicanos, glicoproteínas e factores regulação do crescimento. Os osteoblastos têm também a capacidade de concentrar fosfato de cálcio, permitindo a mineralização da matriz óssea (Junqueira and Carneiro 2008).

Os osteoblastos têm um tempo de semi-vida de 1 a 10 semanas, transformando-se em células de revestimento do osso ou em osteócitos, que expressam estados mais avançados de maturação. Na sua forma inactiva, os osteoblastos apresentam características morfológicas distintas, transformando-se em células achatadas e com basófilia citoplasmática reduzida (Junqueira and Carneiro, 2008, Hernandez-Gil *et al.*, 2006).

A matriz óssea, que ainda não se encontra calcificada, e que está próxima dos osteoblastos, adquire o nome de osteóide (Junqueira and Carneiro, 2008).

1.3- Osteoclastos

Os osteoclastos são células grandes multinucleadas, que se formam devido à junção de células mononucleadas, móveis, muito ramificadas, ricas em mitocôndrias e vacúolos. As mitocôndrias, por sua vez, executam um papel fundamental na produção de citrato necessário à reabsorção do osso. Nas áreas de reabsorção de tecido ósseo situam-se porções dilatadas dos osteoclastos, nas depressões da matriz aprofundada pela

actividade dos osteoclastos cujo nome são lacunas de Howship. (Hernandez-Gil *et al.*, 2006, Doblaré *et al.*, 2004).

As principais funções dos osteoclastos decorrem tanto da remoção como da reabsorção do osso destruído. Estas células actuam na libertação de cálcio ou, em conjugação com o processo de deposição óssea, conduzindo à remodelação deste tecido, como consequência de exigências funcionais. (Junqueira and Carneiro, 2008, Hernandez-Gil *et al.*, 2006).

Os osteoclastos possuem ainda um papel importante no desenvolvimento e crescimento ósseo, pela libertação de factores de crescimento a partir da matriz mineralizada (Junqueira and Carneiro, 2008).

1.4- Matriz Óssea

A parte orgânica da matriz é constituída principalmente por fibras colágenicas em cerca de 95%, mais precisamente com colagénio do tipo I e os restantes 5% de glicoproteínas e proteoglicanos (Junqueira and Carneiro, 2008, Hernandez-Gil *et al.*, 2006).

Metade do peso da matriz óssea é devido à parte inorgânica. Nesta parte encontram-se maioritariamente iões fosfato e cálcio, existindo ainda magnésio, potássio, sódio, bicarbonato e citrato. Os iões cálcio e fosfato formam cristais de hidroxiapatita, que se encontram cobertos por uma camada de hidratação, tendo esta um papel importante na troca de iões entre os cristais e o líquido intersticial (Hernandez-Gil *et al.*, 2006, Kneser *et al.*, 2006, Doblaré *et al.*, 2004).

Como já referido, o colagénio tipo I é responsável pela constituição de cerca de 95% da matriz extracelular, porém a sua afinidade para com o cálcio não é elevada, sendo necessárias outras proteínas para a deposição mineral (Hernandez-Gil *et al.*, 2006).

A resistência e dureza do tecido ósseo devem-se à junção da hidroxiapatita com fibras de colagénio. A perda de cálcio faz com que os ossos mantenham a sua estrutura, mas estes tornam-se mais frágeis e flexíveis (Junqueira and Carneiro, 2008).

2-Biomateriais

2.1 - Conceitos

O crescente desenvolvimento tecnológico levou a muitos avanços ao nível da medicina, permitindo uma melhoria da qualidade de vida da população, com um consequente aumento da esperança média de vida. Neste contexto, a utilização de biomateriais na substituição de tecido danificado revelou-se uma das soluções mais promissoras na prática clínica (Eisenbarth, 2007).

O termo biomaterial é utilizado para indicar qualquer substância ou mistura de substâncias, naturais ou não, usadas em aplicações biomédicas, tais como partes de implantes médicos ou próteses, que interagem com os sistemas biológicos, com o objectivo de tratar, expandir ou substituir quaisquer tecidos, órgãos ou funções do corpo. Os biomateriais de origem natural podem ser obtidos a partir de diversos organismos, desde bactérias a mamíferos, como por exemplo, alginato, colagénios, algas, quitosano e ácido hialurónico. Os biomateriais de origem sintética têm a sua origem essencialmente no petróleo ou em misturas de vários compostos químicos, como exemplo, carbonatos de cálcio, fosfatos de cálcio, ácidos poli-lácticos e poli-glicólicos (Chen *et al.*, 2013, Nair and Laurencin, 2006).

Os requisitos gerais dos biomateriais para aplicações médicas são (Chen *et al.*, 2013): biocompatibilidade, facilidade de obtenção, elevada variedade de materiais disponíveis, a densidade dos materiais usados é próxima da dos meios biológicos e a esterilidade. Entre estes requisitos, a biocompatibilidade é fundamental, porque um biomaterial não deve reagir com os tecidos, não deve sofrer desgaste ou corrosão, não deve ser carcinogénico, não pode ser tóxico e deve provocar o mínimo de reacções alérgicas ou inflamatórias.

A escolha de um biomaterial adequado é essencial para o sucesso do tratamento. Cada biomaterial possui uma capacidade de exercer a sua função, que se deve ao seu grau de biocompatibilidade e de biofuncionalidade. São estes os pré-requisitos para que um material seja qualificado como biomaterial, tendo em atenção as suas propriedades

físico-químicas e mecânicas, macroscópicas e microscópicas e, essencialmente, as do meio biológico em que é implantado (Chen *et al.*, 2013).

Em medicina, os biomateriais têm diversas aplicações, tais como (Ratcliffe, 2011, Nair and Laurencin, 2006): implantes dentários, de articulações e do joelho, parafusos ortopédicos, válvulas cardíacas, lentes de contacto, aparelhos intra-uterinos, fios de sutura, enchimentos para cirurgia plástica, entre outras.

Em ortopedia são muitos os biomateriais usados hoje em dia. Como tal, os implantes ortopédicos e as próteses, têm permitido assim melhorar a qualidade de vida de muitas pessoas em todo o mundo. A Figura 4 ilustra um exemplo de uma prótese da anca.



Figura 3: Exemplo de uma prótese da anca com recurso a biomateriais cerâmicos (Boutin, 2014). A) Componente acetabular; B) Cabeça cerâmica; C) Haste femoral.

A implantação dos implantes e das próteses no esqueleto humano tem como objectivo a correcção de deformidades ou o restabelecimento das funções originais do organismo. Como exemplos destes temos (Kamachimudali *et al.*, 2003): placas ósseas, parafusos, articulações da anca, joelho, cotovelo, ombros e junção de tendões e ligamentos.

Os implantes e as próteses devem ser formados por materiais que possam sustentar as características agressivas do meio, o peso e a carga que lhes são impostas, podendo haver limitações e problemas específicos das técnicas de implantação, que limitam a sua utilização. No entanto, a utilização de biomateriais é uma opção viável e com possibilidades de alcançar melhores resultados no futuro, tendo em conta a constante procura por materiais ideais (Carmen *et al.*, 2014).

2.2 - Características dos biomateriais usados em ortopedia

A biocompatibilidade é o requisito mais importante de um biomaterial. Ao longo dos anos, surgiram algumas definições para este conceito.

De acordo com o proposto no congresso da Sociedade Europeia de Biomateriais, a biocompatibilidade consiste “*na capacidade de um material desencadear uma resposta adequada do hospedeiro, numa aplicação específica*” (Sefton, 1986).

Segundo Williams, a biocompatibilidade refere-se à “*habilidade do material se comportar na sua função pretendida, com o desejado grau de incorporação no hospedeiro, sem desencadear qualquer efeito sistémico ou local indesejável, naquela aplicação específica*” (Williams, 2008).

A biocompatibilidade inclui a biofuncionalidade, ou seja, a resposta que os tecidos apresentam após a implantação de um biomaterial, incluindo os processos de interacção com os tecidos onde é colocado o implante (Lin *et al.*, 1994, Sefton, 1986).

No caso dos implantes ortopédicos é essencial que o material não interaja com os tecidos ou fluidos do hospedeiro. Quanto mais biocompatível for o material, mais inerte é o resultado final, logo melhor qualidade de vida do doente, com recuperação da função articular (Runa *et al.*, 2011).

A presença de um biomaterial no organismo pode provocar diversos efeitos, tais como (Williams, 2008): citotoxicidade, toxicidade ao nível do sistema reprodutor, carcinogénese, activação e adesão plaquetária, hipersensibilidade tardia e imediata, respostas mutagénicas, activação de fibroblastos e fibrose, activação da cascata de coagulação, respostas celulares específicas dos tecidos, produção de anticorpos, entre outros. Para evitar o surgimento destas reacções, é fundamental haver um conhecimento químico, físico, fisiológico e bioquímico do biomaterial que vai ser usado. Por outro lado, também é necessário conhecer previamente as características individuais do paciente, nomeadamente o local de colocação do implante, a idade, o sexo, o estilo de vida, contribuindo assim para o sucesso da implantação (Williams, 2008). No entanto, só após a implantação do biomaterial no organismo é possível conhecer uma série de interacções entre os constituintes celulares, os produtos de desgaste e o início da resposta inflamatória e imune, que têm como consequência a necessidade de efectuar processos de reparação ou de rejeição do implante (Runa *et al.*, 2011).

Biodegradação, bioerosão, bioabsorção e bio-reabsorção são termos aplicados para referenciar um material ou dispositivo médico, que possui a capacidade de desaparecer após a sua introdução no organismo. É importante salientar que não existe consenso no que diz respeito ao termo mais adequado (Alexander *et al.*, 1996).

Nos últimos 20 anos os biomateriais têm vindo a ser aplicados em cirurgia ortopédica em várias utilizações, como por exemplo: fixação de fracturas, fixação de ligamentos, reparação de cartilagens, reparação do menisco, substituição óssea e em sistemas de libertação controlada de fármacos. Como exemplos de acessórios usados em cirurgia ortopédica temos os parafusos, os pinos e as placas. (An *et al.*, 2000).

3- Tipos de Biomateriais

De acordo com a sua natureza química, os biomateriais podem ser classificados em metálicos, cerâmicos, poliméricos e compósitos, entre outros. Estes materiais podem ainda ser classificados segundo o seu comportamento biológico, que tem por base a resposta do tecido hospedeiro, em bioinertes, bioativos e biorreabsorvíveis (Eisenbarth, 2007, Kim *et al.*, 2000).

3.1 - Metálicos

Os biomateriais metálicos estão entre os mais usados, sendo caracterizados pelo tipo de ligação metálica, como por exemplo, aço inoxidável, ligas metálicas de cobalto, cromo e molibdênio e ligas de titânio e as amálgamas. São comercializadas as ligas convencionais com baixo teor de cobre, compostas por três partes de prata e uma parte de estanho e ainda uma pequena percentagem de cobre e zinco, e as ligas com alto teor de cobre, constituídas por partículas de prata, cobre e estanho (Acciari *et al.*, 2010). As amálgamas usadas em ortopedia resultam da associação do mercúrio com uma liga específica de prata, estanho e cobre. Contudo, tendo em conta os riscos de toxicidade decorrentes do uso de mercúrio, nos últimos anos as amálgamas têm vindo a ser substituídas por materiais destituídos deste material (Barrere *et al.*, 2008, Eisenbarth, 2007).

Os aços inoxidáveis foram muito utilizados durante décadas em várias áreas da medicina. Contudo, estes biomateriais apresentam o risco de se poder degradar e libertar iões agressivos para os tecidos envolventes ou acumular-se em órgãos específicos. As ligas de aço inoxidável são ainda utilizadas em próteses temporárias, devido ao seu baixo custo de produção, as propriedades mecânicas e a resistência à corrosão (Galante *et al.*, 1991).

Os biomateriais compostos por ligas de titânio satisfazem as exigências de resistência à corrosão. No entanto, estes têm um custo mais elevado e as suas características mecânicas são muito diferentes das do osso (Marinheiro, 2002).

As ligas de titânio têm vindo a ser utilizadas em artroplastia. A artroplastia é o tratamento cirúrgico de substituição de uma articulação e tornou-se num bom método de tratamento no alívio da dor, essencialmente pacientes com osteoartrose nos estágios avançados da doença. Primeiramente este tratamento estava somente indicado em pacientes mais idosos e com uma capacidade funcional reduzida, mas devido ao aperfeiçoamento da técnica cirúrgica, a evolução dos implantes e das superfícies de atrito, proporcionando menos desgaste, fizeram ampliar o universo dos pacientes (Nunley *et al.*, 2012). Quando comparados com outros materiais metálicos, estes possuem um carácter superior, do ponto de vista de uma boa biocompatibilidade, de uma maior resistência à corrosão e menor elasticidade (Santavirta *et al.*, 1998, Takatsuka *et al.*, 1995).

O titânio, na forma pura ou em ligas é uma boa opção, comparativamente aos materiais de aço inoxidável e às ligas de cromo-cobalto (Therin *et al.*, 1991).

O titânio na forma pura possui um revestimento, composto por uma fina camada, de óxidos, que se forma através da sua exposição atmosférica. Esta camada é constituída por diversos óxidos e acentua-se com a duração da exposição ao ar e com o contacto com o tecido ósseo, podendo ainda transformar-se em dióxido de titânio, que é mais estável nos tecidos normais (Therin *et al.*, 1991).

A liga de titânio-alumínio-vanádio é a mais divulgada comercialmente, comportando 90% de titânio, 6% de alumínio e 4% de vanádio. Esta liga possui propriedades convenientes, sobretudo no que diz respeito à menor condutividade térmica e uma resistência superior à fadiga. A única desvantagem são os efeitos adversos que provocam no organismo humano, devidos ao alumínio e vanádio (Pires and Diniz, 2011). O sucesso atingido pelos implantes à base de titânio é enorme, tendo vindo a ser desenvolvidos processos para aumentar a sua fixação ao osso (Methaapanon and Bent, 2010, Palmquist *et al.*, 2010).

As ligas de crómio-cobalto-molibdénio apresentam enorme resistência ao desgaste, mas baixa resistência à corrosão em ambientes fisiológicos. Devido á sua elevada elasticidade, a consolidação das próteses de ligas de crómio-cobalto-molibdénio é realizada com recurso ao cimento ósseo, por forma a minimizar as consequências da má disposição de tendões na região do implante (Santavirta *et al.*, 1998). A sua microestrutura é diferente de todas as outras, possibilitando uma elevada concentração de carbonos, causando uma precipitação que leva a uma elevada resistência e uma maior dureza da liga. A sua elevada dureza permite que esta seja utilizada como superfície articular. Devido à elevada rigidez, pode produzir grande remodelação óssea adaptativa (Yao *et al.*, 2012, Catledge *et al.*, 2011).

Existe ainda outro material que tem vindo a ser utilizado, essencialmente como revestimento, com o objectivo de melhorar a adesão óssea e a resistência à corrosão, o tântalo (Callister and Rethwisch, 2012). Este composto pode ser usado sob a forma sólida ou porosa. O tântalo poroso exhibe propriedades mecânicas idênticas às do osso, sendo usado em implantes ortopédicos. Em comparação com outros materiais porosos, o tântalo exhibe uniformidade e continuidade estrutural, dureza reduzida, alta resistência, volume de porosidade elevado e óptimo coeficiente de atrito. Por outro lado, o tântalo sólido é mais rígido que o osso (Helbig *et al.*, 2012).

Quando os biomateriais metálicos são implantados no organismo, deve-se ter sempre em conta o risco de corrosão e toxicidade. As reacções envolvidas nos processos de corrosão dos implantes e próteses metálicas são reacções de oxidação-redução, que podem levar à dissolução dos metais. Por outro lado, a toxicidade dos metais pesados está associada à sua concentração e estrutura química. Se o cobalto e o crómio se encontram na forma de catiões bivalente e trivalente, respectivamente, possuem uma toxicidade moderada. Contudo, o crómio na forma de catião quadrivalente é muito tóxico, exercendo efeitos carcinogénicos (Barrere *et al.*, 2008, Karageorgiou and Kaplan, 2005).

O resultado da utilização de implantes metálicos não é satisfatório, devido à ocorrência de falhas aquando da sua aplicação. Para tentar combater essas falhas, têm sido efectuadas pesquisas, com o objectivo de melhorar estes materiais, de forma a favorecer a sua interacção com o organismo humano (Kaneko *et al.*, 2001).

3.2 - Cerâmicos

Os materiais cerâmicos usados nos biomateriais são compostos inorgânicos, mono ou policristalinos, constituídos por elementos metálicos e não metálicos, com ligações iônicas, de um ou mais íons metálicos com um íon não metálico (oxigênio) e ligações covalentes. Devido à forte ligação iônica, os materiais cerâmicos possuem uma enorme estabilidade, grande dureza, elevado ponto de fusão e resistência às alterações químicas (Callister Jr and Soares, 2008). Como exemplos de compostos inorgânicos usados nos biomateriais cerâmicos temos (Karageorgiou and Kaplan, 2005): os cristais simples (hidroxiapatita e safira), os policristais (alumina e zircônia), e a estrutura vítrea ou vitro-cerâmica (vidro cerâmico e carbonato de cálcio). Os biomateriais cerâmicos apesar de fortes e resistentes são insolúveis em água e frágeis. Estes biomateriais são inseridos em dispositivos médicos, que se encontrem expostos a uma deformação limitada. Podem ser classificados em bioinertes, bioativos e biorreabsorvíveis, quando estão em contacto com o organismo humano (Eisenbarth, 2007, Karageorgiou and Kaplan, 2005, Kim *et al.*, 2000).

Ao nível da ortopedia os biomateriais cerâmicos são essencialmente usados no fabrico de implantes cirúrgicos e próteses. Estes biomateriais contribuem para a interacção entre o osso e o implante, sendo também dos materiais mais semelhantes ao componente mineral do osso, o que permite que as suas aplicações sejam bastante amplas. Existem ainda outras aplicações deste tipo de biomateriais que estão a ser investigadas. Como exemplos destas, temos (Martín, 2009): as misturas bifásicas para aquisição de componentes minerais do osso, mais semelhantes às apatitas biológicas; o fabrico de cimentos de fosfato de cálcio; em engenharia de tecidos; na preparação de materiais nano-estruturados, cuja estrutura é parecida com a dos tecidos duros.

Os biomateriais cerâmicos têm vindo a ser muito utilizados nos últimos anos, pois estes têm a capacidade de serem reabsorvidos, substituindo assim o tecido ósseo normal. Contudo existem algumas dificuldades no desenvolvimento desses materiais, relacionadas com a manutenção da resistência e da estabilidade da interface durante o período de degradação e reconstrução do tecido hospedeiro, assim como o controle das taxas de absorção com as taxas de crescimento do tecido (Hench *et al.*, 1993).

A alumina é um dos biomateriais cerâmicos mais utilizados actualmente em próteses de joelho, parafusos ósseos e para preenchimento ósseo (D'Antonio *et al.*, 2014, Rieger, 2001).

Devido às suas características de resistência à corrosão e ao desgaste, elevada biocompatibilidade, reduzidas reacções mecânicas e ausência de degradação biológica, a alumina é usada em implantes da anca (Figura 3) (Gushenets *et al.*, 2012, Kawachi *et al.*, 2000).

A Zircónica é usada em implantes de artroplastias da anca pois apresenta pequeno desgaste, quando usada em conjunto com um componente acetabular. Este componente é fabricado em polietileno e possui um anel de identificação em aço inoxidável austenítico-crómio-níquel-molibdénio cuja finalidade é a sua detecção no exame radiográfico (Santavirta *et al.*, 1998). Apesar da zircónica possuir uma elevada resistência mecânica, esta não pode sofrer esterilização pelo calor húmido, uma vez que isso levaria à fractura de cabeças cerâmicas (Gushenets *et al.*, 2012, Kawachi *et al.*, 2000).

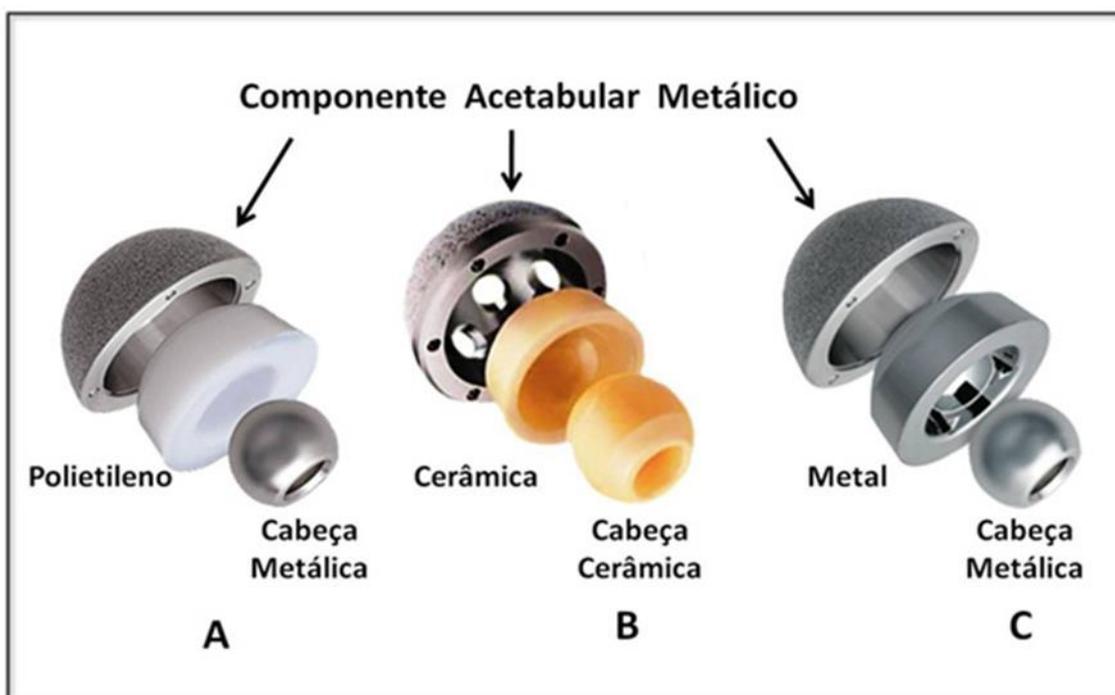


Figura 4: Exemplos de próteses compostas por biomateriais metálicos e cerâmicos (alumina) (Boutin, 2014).

A hidroxiapatita é um material com grande versatilidade, pois a sua estrutura é muito semelhante à apatita óssea. A sua composição é à base de fosfato de cálcio na forma de policristais de origem mineral (fosfato de cálcio tribásico) e de origem sintética (fosfato tricálcico). A hidroxiapatita possui uma certa solubilidade, que permite envolver imediatamente o osso ou tecido, realizando uma adesão directa ao implante. Esta solubilidade vai permitir uma sucessiva degradação e absorção do material por parte do tecido rodeado, promovendo o crescimento ósseo por entre os poros do material, podendo levar a uma progressiva substituição do material pelo tecido (Kamachimudali *et al.*, 2003). É usada em enxertos ósseos, devido à sua forma granular ou maciça. Não possui uma grande resistência ao desgaste, sendo esta a sua principal restrição, não sendo indicada em situações que requerem grande recurso mecânico. Deste modo a sua aplicação está limitada a dispositivos que sustentem baixo peso (Callister and Rethwisch, 2012, Barbucci, 2002). Outra utilização da hidroxiapatita é o pré-revestimento de implantes permanentes ou temporários, com o objectivo de promover a osteointegração, que consiste na união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio, fenómeno esse que ocorre apos a inserção da peça em titânio dentro do osso e a migração das células ósseas para a superfície deste metal (Costescu *et al.*, 2010, Dorozhkin, 2010). Os estudos que têm vindo a ser realizados ao longo dos anos comprovam que o uso clínico da hidroxiapatita é limitado, devido à sua lenta biodegradação. Este composto começa a ser reabsorvido gradualmente, apenas 4 ou 5 anos depois da colocação do implante (Dorozhkin, 2010).

Nas últimas duas décadas, a utilização de implantes revestidos com hidroxiapatita apresentou resultados clínicos promissores. Os revestimentos com este material em implantes de titânio puro são considerados uma combinação preferencial, entre as várias combinações revestimento-implante existentes (Yaszemski, 2013, Nandi *et al.*, 2010).

Nos últimos anos, fizeram-se grandes progressos no que concerne aos biomateriais cerâmicos, tornando-se o termo “cerâmico” muito amplo. Estruturalmente estes são classificados em sólidos cristalinos, sólidos amorfos como vidros e sólidos amorfos com núcleos de cristalização no caso das vidro-cerâmicas (Callister Jr and Soares, 2008, Kamachimudali *et al.*, 2003).

3.3 - Poliméricos

Os polímeros mais usados em biomateriais têm origem sintética, são compostos por moléculas de cadeia longa com unidades monoméricas repetidas em cadeia, ligadas por ligações covalentes carbono-carbono e possuem fracas propriedades bioactivas. Estes compostos são usados nos biomateriais que entram em contacto com os tecidos humanos (ex. reparação da pele, cartilagem, tecido mamário, tendões e vasos sanguíneos), pois as suas propriedades físicas são muito parecidas com as destes tecidos (Baldwin and Kiick, 2010).

Existem vários factores que podem influenciar as propriedades químicas dos polímeros, tais como a composição química, a estrutura e o peso molecular (Langer and Peppas, 2003, Suh, 1998).

Os biomateriais poliméricos são bons isolantes eléctricos e térmicos, flexíveis, possuem uma boa resistência à corrosão e reduzida resistência ao calor. No entanto, alguns implantes poliméricos têm como consequência uma resposta imunológica, devido à libertação de monómeros tóxicos (Tabata, 2009, Navarro *et al.*, 2008).

Os polímeros sintéticos são formados através de reacções de polimerização, por adição ou por condensação de monómeros. Os mais usados em medicina são os acrílicos ou polimetilmetacrilato (PMMA), cloreto de polivinilo (PVC), ácido poliláctico/ácido poliglicólico (PLA/PGA), o ácido polihidroxibutirato (PHB) e o policaprolactona (PCL) e os silicões. (Tabata, 2009, Liu and Ma, 2004). Por outro lado, os polímeros mais utilizados em ortopedia são o polimetilmetacrilato (PMMA) e o polietileno de ultra-alto peso molecular (UHMWPE). O UHMWPE é utilizado em articulações, nomeadamente em próteses da anca e nas artroplastias (Sheeja *et al.*, 2004, Santavirta *et al.*, 1998). Por outro lado, o PMMA apresenta excelentes resultados de fixação por longos períodos de tempo, sendo usado como cimento ósseo na fixação de próteses da anca e joelho, em cirurgias de coluna, bem como em reparos de defeitos de crânio (Deb *et al.*, 2005). O monómero do PMMA é responsável pela sua reacção de polimerização é tóxico podendo causar hipotensão, insuficiência respiratória e/ou cardiovascular e reacções alérgicas. Os efeitos secundários mais comuns e visíveis

destes polímeros são hipertermia e necrose tecidual (Barrere *et al.*, 2008, Navarro *et al.*, 2008, Liu and Ma, 2004).

Estes polímeros são de fácil síntese, não sofrem degradação, a sua origem é ilimitada e são biodegradáveis e biocompatíveis. Contudo, têm como desvantagens o facto de terem pouca resistência mecânica, de sofrerem redução de tamanho ao longo do tempo, poderem interagir com as células, originando toxicidade local e poderem desencadear reacções de sensibilização alérgica, devido à libertação de produtos ácidos de degradação (Precheur, 2007, Abukawa *et al.*, 2006, Oh *et al.*, 2006).

Para os polímeros basta uma simples tensão de oxigénio, para que ocorra proliferação de células prejudiciais o que vai impedir a adesão do biomaterial (Boyan *et al.*, 1996).

As matrizes de poli (ácido-láctico-co-glicólico) (PLGA) são muito utilizadas na reconstrução óssea, pois podem ser sintetizadas de acordo com o tempo de absorção requerido (Precheur, 2007, Abukawa *et al.*, 2006)

Os biomateriais poliméricos podem ser classificados em plásticos (termoplásticos e termoendurecíveis), elastómeros e biodegradáveis, que podem ter origem sintética ou natural (Navarro *et al.*, 2008, Karageorgiou and Kaplan, 2005, Kim *et al.*, 2000).

Os polímeros têm várias aplicações em ortopedia, tais como:

- Equipamentos e instrumentos cirúrgicos: os biomateriais usados são de origem sintética e não podem ser biodegradáveis, como por exemplo, o polietileno, o polipropileno, o policloreto de vinilo, o polipropileno (Maurus and Kaeding, 2004);

- Aplicações de curta duração no interior do organismo: suturas, dispositivos de reconstrução de ligamentos e de menisco, parafusos e dispositivos de fixação de fraturas. Os biomateriais utilizados são: poli (ácido-láctico) (PLA), poli (ácido-glicólico) (PGA), PLGA e poli (dioxanona) (Maurus and Kaeding, 2004);

•Aplicações de longa duração dentro do organismo: suturas, tecidos, próteses ou implantes ortopédicos, cimentos ósseos, dispositivos de fixação e constituinte acetabular em cirurgias da anca. Os biomateriais utilizados são os polímeros como o teflon, poliamidas, elastómeros, silicones, e poliésteres (Kamachimudali *et al.*, 2003).

Existem várias vantagens na utilização de biomateriais poliméricos, comparativamente aos metálicos, como por exemplo (Navarro *et al.*, 2008, Liu and Ma, 2004): a elasticidade entre o implante e o osso é mínima, o que reduz a tensão de contacto e a reabsorção óssea; os polímeros são vulneráveis à degradação e, devido a esse processo, os implantes poliméricos são sucessivamente substituídos pelo tecido hospedeiro, evitando que seja necessária uma segunda cirurgia para remover o implante.

3.4 - Compósitos

Como exemplos de biomateriais compósitos temos os vidros sólidos amorfos e o carbono. Os compósitos, aquando da sua síntese, têm como objectivo a criação de um biomaterial com propriedades que os seus componentes isolados não possuem, devendo estas ser superiores às que resultam da junção das propriedades de cada um dos componentes em separado (Eisenbarth, 2007, Karageorgiou and Kaplan, 2005).

Os biomateriais compósitos possuem na sua composição uma ou mais fases descontínuas, que se encontram fixas dentro de uma fase contínua. A fase descontínua é mais rígida e resistente que a contínua, designando-se de matriz. Um exemplo destes biomateriais é o fosfato tricálcico, cuja sua finalidade é melhorar a integridade mecânica (Niemelä *et al.*, 2005, Kamachimudali *et al.*, 2003). Grande parte destes biomateriais permite colmatar as restrições apresentadas pelos componentes isolados, potenciando assim as suas propriedades individuais, ampliando o comportamento biológico e as propriedades do biomaterial compósito na prática clínica. Este tipo de biomaterial tem sido uma grande aposta nos enxertos de osso e cartilagem (Eisenbarth, 2007, Karageorgiou and Kaplan, 2005).

Os compósitos em ortopedia, são usados em próteses internas e externas. Estas são constituídas por duas ou mais fases, possuindo uma matriz flexível composta por fibras resistentes, o que vai permitir a origem de um novo material (Zhou *et al.*, 2012, Liu and Webster, 2010). Como exemplos de aplicações de compósitos em implantes internos temos os componentes femorais de dureza reduzida para artroplastia da anca, os componentes biodegradáveis de fixação de fracturas, os dispositivos de articulação resistentes a fracturas e ao desgaste e o cimento ósseo resistente a fracturas. Os compósitos mais investigados, são constituídos por polímeros reforçados com fibra (Liu and Webster, 2010). Nos últimos anos as atenções têm-se virado para os materiais compósitos biorreabsorvíveis feitos de polímeros e biomateriais cerâmicos (Zhou *et al.*, 2012).

Os materiais compósitos biorreabsorvíveis são materiais poliméricos que, quando em contacto com os tecidos, acabam por sofrer degradação, solubilização ou são fagocitados pelas células do sistema imunológico, sendo reabsorvidos e eliminados pelo próprio organismo, sem que surjam efeitos residuais. Como anteriormente referido, as atenções têm-se virado para estes materiais, porque estes não necessitam de uma intervenção cirúrgica para a retirar o material implantado. Como exemplos deste biomaterial temos os biopolímeros como o PLA e o PGA (Hench *et al.*, 1993, Koops, 2010).

Recentemente foram desenvolvidos os bio-vidros “sol-gel” no sistema de dióxido de silício-óxido de cálcio-pentóxido de fósforo. “Sol-gel” é o processo pelo qual um sistema transita de uma dispersão líquida de partículas coloidais para um gel formado por uma estrutura rígida de partículas coloidais, que imobiliza a fase líquida nos seus interstícios. Estes materiais apresentam uma maior velocidade de degradação, quando comparados com os bio-vidros silicatados, pois sofrem um processo de hidrólise à temperatura ambiente. Devido às baixas temperaturas utilizadas no seu fabrico, os bio-vidros podem ser utilizados como revestimento de substratos de alumina, revestimento de implantes de ligas metálicas, bem como na composição de cimentos ósseos bioactivos, permitindo assim novas perspectivas em aplicações clínicas (Khan *et al.*, 2014).

3.5 - Bioinertes

Os biomateriais bioinertes, como o próprio nome indica, caracterizam-se por serem inertes. Estes compostos apesar de não serem capazes de formar ligações químicas com os tecidos vizinhos, têm a capacidade de formar uma camada de tecido fibroso não aderente. A alumina e o dióxido de zircónia são exemplos de biomateriais bioinertes, que em ortopedia são utilizados na preparação de cabeças de fêmures, em parafusos e placas ósseas, em revestimentos porosos femorais e em próteses dos joelhos (Santavirta *et al.*, 1998).

O material bioinerte não pode ser convertido em osso, mantendo a sua natureza artificial. O organismo reage assim contra o biomaterial, criando uma cápsula de colagénio que as isola (Santavirta *et al.*, 1998).

3.6 - Bioactivos

Nos biomateriais bioactivos há uma grande ligação química entre o osso e o implante, designado por osteogénese de união. Esse processo trás vantagens para a estabilização mecânica secundária das próteses articulares e, conseqüentemente, uma melhora dos resultados clínicos. Estes biomateriais induzem uma resposta biológica específica, podendo reagir com os fluidos biológicos, formando apatita do tipo biológica, que na presença de células viáveis leva à formação de osso. Como exemplo destes biomateriais temos a hidroxiapatita e a fluorapatita. Quando são usados na substituição de tecido ósseo, têm na sua composição química iões livres de cálcio e fósforo superficiais, que produzem uma ligação físico-química com o tecido ósseo envolvente (Greenspan, 1999).

3.7 – Biorreabsorvíveis

Os biomateriais biorreabsorvíveis deterioram-se por contacto com os fluidos orgânicos ou são digeridos pelos macrófagos. Estes possuem uma estrutura parecida com a do mineral ósseo. Como exemplo deste tipo de biomateriais temos os fosfatos de cálcio. Ao nível ortopédico os biomateriais biorreabsorvíveis são utilizados na reparação de traumatismos ósseos, vértebras, hérnias discas, defeitos maxilofaciais e dentais e em revestimentos de implantes metálicos (Prendergast, 2001).

4- Dispositivos médicos usados em ortopedia

Existem diversos tipos de dispositivos médicos implantáveis no organismo humano, que ao longo dos anos se têm tornado uma grande área de investigação (Khan *et al.*, 2014). Estes dispositivos podem ser constituídos por diferentes tipos de biomateriais, sendo a sua escolha muito estudada, passando por um controlo apertado. Para um material, poder pertencer à classe de biomaterial, é necessário possuir características coesas com a função distinta do implante (Junior and Oréfice, 2001).

A Directiva Europeia 2007/47/CE define o dispositivo médico como (Diário da República, 2009): “ *qualquer instrumento, equipamento, software, material ou artigo usado sozinho ou em combinação, incluindo o software determinado pelo seu fabricante para um determinado fim de diagnóstico ou terapêutico e que seja fundamental para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:*

- i. Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;*
- ii. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;*
- iii. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;*
- iv. Controlo da concepção”.*

De acordo com esta definição é fácil verificar que a área dos dispositivos médicos envolve um grande gama de produtos, como implantes, sistemas de suporte de vida, equipamento imagiológico, dispositivos de monitorização, instrumentos cirúrgicos, diagnóstico *in vitro*, próteses e equipamentos para reabilitação (Jefferys,

2006). De acordo com a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (Infarmed), os dispositivos médicos dividem-se em quatro grupos (Infarmed, 2013c):

- a. Implantáveis activos,
- b. Activos,
- c. Não activos
- d. Para diagnóstico *in vitro*.

Os dispositivos médicos são ainda classificados, segundo a duração e o tipo de contacto com organismo humano, em dispositivos não invasivos, invasivos e activos. Um dispositivo médico invasivo é introduzido no corpo humano, podendo ser classificado de invasivo, de cirurgicamente invasivo ou de implantável, conforme o tipo de invasão no organismo e do tempo que este aí vai permanecer. Um dispositivo médico activo requer energia para funcionar, isto quer dizer que os dispositivos médicos cujo funcionamento depende de uma fonte de energia eléctrica, ou de outra, não gerada pelo corpo humano ou pela gravidade, são designados de dispositivos médicos activos. Um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* é um reagente, um instrumento ou sistema usado para avaliar tecidos ou fluidos (Junior and Oréfice, 2001).

4.1-Implantes *versus* próteses

Um implante pode ser definido como um “*produto que é colocado no organismo, podendo este ser de natureza orgânica ou inorgânica*”. A sua duração no organismo é temporária e tem como finalidade restabelecer a consolidação de um osso ou promover o seu alongamento. Estes são utilizados directamente em ortopedia, para substituição articular, síntese óssea, ligamentoplastia e manutenção funcional da coluna vertebral (Kraus *et al.*, 2012).

Por outro lado, uma prótese define-se como sendo um “*dispositivo ou aparelho que tem por finalidade substituir um órgão ou parte dele, por um dispositivo artificial*”. Com efeito, as próteses são dispositivos de carácter permanente. Quase todas as articulações

podem ser substituídas por uma prótese, contudo em ortopedia as mais recorrentes são a da anca, a do joelho, a do ombro e a do cotovelo. Além destes exemplos, ainda temos as próteses usadas em casos de amputação de órgãos (Baggi *et al.*, 2013).

5- Engenharia de tecidos para regeneração óssea

A pesquisa na área da engenharia de tecidos tem tido grandes progressos, sobretudo no que diz respeito às aplicações médicas. Com efeito, a engenharia de tecidos é um campo multidisciplinar, que tem como objectivo criar alternativas terapêuticas através do emprego de métodos de regeneração e reparação de tecidos danificados. Esta ciência pretende criar novos biomateriais para a reconstrução, melhoria ou obstrução da deterioração da função tecidual, bem como a formação e o aperfeiçoamento de novas terapias. Neste sentido, a engenharia de tecidos tem várias aplicações médicas, estando entre estas a criação de biomateriais com a finalidade de recuperar tecido ósseo danificado. Trata-se pois de uma área promissora desta aplicação, uma vez que os métodos de tratamento convencionais para a reconstrução do tecido ósseo apresentam resultados pouco satisfatórios (Navarro *et al.*, 2008, Van Vlierberghe *et al.*, 2011, Tabata, 2009).

No passado, os tratamentos que requeriam a regeneração ou reparação de tecidos estavam limitados aos transplantes autólogos (com tecidos do mesmo indivíduo), que eram considerados ideais, pois o tecido era retirado do próprio organismo, evitando-se assim as reacções de rejeição. No entanto, esta estratégia apresenta como principal desvantagem as limitações na quantidade de tecido disponível para efectuar o transplante (Khan *et al.*, 2014). No sentido de resolver o problema, surgiram os transplantes alogénicos (entre indivíduos diferentes da mesma espécie) e os transplantes xenogénicos (entre espécies diferentes). No entanto, estes tipos de transplantes apresentam limitações consideráveis, devido ao risco de rejeição ou de transmissão de doenças infecciosas, sendo esse risco maior no caso dos transplantes xenogénicos (Chen *et al.*, 2013).

Tendo em conta as desvantagens mencionadas, a engenharia de tecidos surge com o objectivo de ultrapassar essas limitações, através da criação de órgãos e tecidos, que possam ser implantados no paciente, sem desencadarem reacções imunológicas de rejeição, nem transmitirem doenças (Lee *et al.*, 2011).

Em ortopedia, como alternativa aos enxertos ósseos têm sido usados os biomateriais sintéticos. A sua aplicação apresenta vantagens, uma vez que estes quase não provocam danos nos tecidos saudáveis, os riscos de contaminações virais e bacterianas são baixos e são materiais de fácil acesso, encontrando-se comercialmente disponíveis. Além disso, os biomateriais sintéticos são de simples dissolução e absorção no organismo, permitindo e estimulando a formação óssea (Van Vlierberghe *et al.*, 2011, Tabata, 2009).

5.1-Princípio da técnica

Na reconstrução óssea deve-se utilizar biomateriais que respeitem os princípios biológicos da cicatrização óssea normal. O tecido ósseo está em contínua modificação, pelo que a sua massa total vai depender da correlação entre a formação e a reabsorção óssea (Junior and Oréfice, 2001). Condições como a estabilidade mecânica, a área do local lesionado, o aporte sanguíneo e a presença de estrutura tridimensional, influenciam a reparação do tecido, podendo causar a formação de uma cicatriz fibrosa (Navarro *et al.*, 2008). Deste modo, os biomateriais que usados como substitutos do tecido ósseo, devem apresentar características essenciais, como biocompatibilidade, biodegradabilidade e osteo-condutividade. Este último é definido como o processo pelo qual o material se comporta como uma estrutura onde se dá o crescimento ósseo, permitindo o transporte de osteoblastos ou das suas células precursoras para o local lesionado, promovendo o crescimento celular local (Navarro *et al.*, 2008, Liu and Ma, 2004).

Após a implantação, os biomateriais devem de ter a capacidade imediata de remodelação e integração no organismo. A engenharia de tecidos tem como função a criação de biomateriais com suporte tridimensional, que tenham capacidade de conferir suporte físico às células e que promovam o seu crescimento. As células vivas a serem implantadas podem-se encontrar diferenciadas no tecido a regenerar ou podem ser manipuladas, com o objectivo de exercerem a sua função na presença de sinalizadores

in situ, permitindo a restituição das funções perdidas, quer por acidente, quer por doença (Van Vlierberghe *et al.*, 2011, Tabata, 2009).

A Figura 5 representa esquematicamente a técnica usada em engenharia de tecidos a partir de células autólogas. Inicialmente são retiradas do organismo uma pequena quantidade de células que são cultivadas *in vitro*. De seguida, são retiradas as células dessa cultura e são adicionadas estruturas tridimensionais adequadas, os *scaffolds*, e factores de crescimento. Os *scaffolds* servem de suporte para o crescimento das células, permitindo que o tecido formado adquira uma estrutura tridimensional, semelhante à que existe nos tecidos do organismo. Os factores de crescimento servem de substrato para o crescimento dessas células. No final, obtém-se uma cultura *in vitro* de estruturas híbridas, que são implantadas *in vivo*, nos locais apropriados do organismo (Berthiaume *et al.*, 2011, Shokeir *et al.*, 2010).

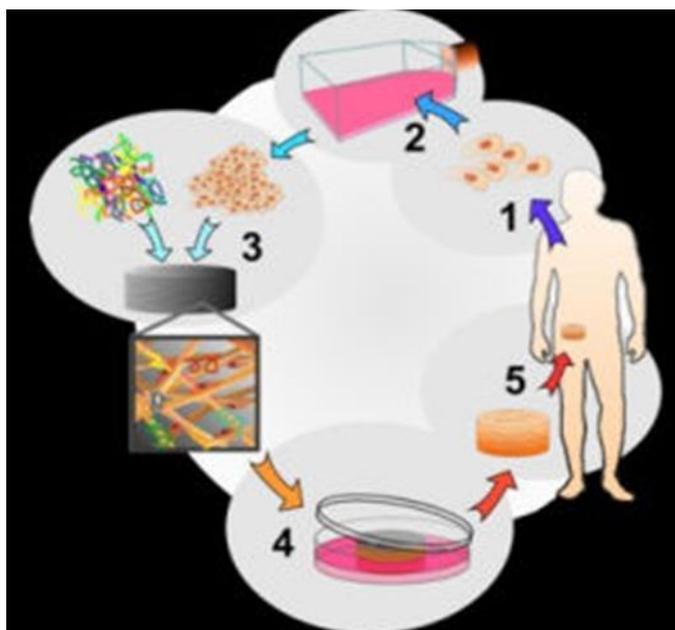


Figura 5: Engenharia de tecidos a partir de células autólogas (George, 2009): 1- Remoção de um pequeno número de células do organismo; 2- Cultura das células *in vitro*; 3- Junção de estruturas tridimensionais apropriadas (*scaffolds*) e factores de crescimento; 4- Cultura *in vitro* das estruturas híbridas; 5- Implantação *in vivo* do tecido regenerado no local apropriado do organismo.

São habitualmente utilizadas duas técnicas distintas em engenharia de tecidos, as técnicas *in vivo* e *in vitro*. Ambas apresentam uma taxa elevada de sucesso na regeneração e reparação de tecidos. A selecção da técnica deve ser efectuada tendo por base o tipo de tecido e o tipo de implante desejado (Lanza *et al.*, 2011).

O recurso a um biorreactor (tanque onde ocorrem reacções biológicas monitorizadas e controladas) é essencial nas técnicas *in vitro*, uma vez que, em conjunto com a matriz extracelular, vai simular as condições *in vivo*. Depois de obtido o tecido, este é implantado no organismo, onde vai ter como função regenerar o tecido ou órgão danificado (Lanza *et al.*, 2011, Shokeir *et al.*, 2010).

Nos processos *in vivo*, as células são previamente inseridas numa estrutura tridimensional de suporte (*scaffold*) e introduzidas no organismo, juntamente com factores de diferenciação, que são responsáveis pelo desenvolvimento das células. Em alternativa, as células são introduzidas no organismo já diferenciadas. A inserção das células pela técnica *in vivo* vai levar a uma reparação ou renovação de células antigas, aumento do tecido e à conservação da sua função fisiológica (Lanza *et al.*, 2011, Shokeir *et al.*, 2010).

Os *scaffolds* são matrizes porosas onde as células são cultivadas para que fiquem alinhadas de forma apropriada, em estruturas tridimensionais (3D). Os biomateriais na forma de *scaffolds* devem apresentar uma estrutura 3D porosa e propriedades bioactivas e biodegradáveis, que funcionam como molde para a criação do novo tecido (Liu and Ma, 2004). Estes têm a capacidade de mimetizar os meios físicos e químicos do tecido saudável, causando a migração, diferenciação e proliferação tecidual. Os *scaffolds* têm a importante vantagem de servir de suporte mecânico para o crescimento celular, propriedades osteocondutivas, que permitem assim ao biomaterial funcionar como uma estrutura de estabilização do coágulo e início da angiogenese) e esporadicamente das propriedades osteoindutivas, (mediada por proteínas morfogenéticas e possibilitando a formação óssea ectópica por meio de células mesenquimais), visando a regeneração de tecido (Karageorgiou and Kaplan, 2005).

Na regeneração do tecido ósseo os biomateriais usados nos *scaffolds* são classificados em dois tipos (Liu and Ma, 2004): i) os que possuem uma estrutura que permite a migração e o crescimento celular a partir dos tecidos vizinhos; ii) os que apresentam uma estrutura transportadora de células osteogénicas autógenas, que foram diferenciadas em biorreactores e posteriormente reimplantadas no paciente.

Os *scaffolds* podem ter origem natural, como por exemplo, colagénio, quitosano e alginato; sintética, como exemplo, poliestireno, PLA e PLGA; cerâmica, como exemplo, hidroxiapatite e fosfatos de tricálcio (Hutmacher *et al.*, 2007).

O material que compõe o *scaffold* tem como funções essenciais a existência de propriedades de interacção à sua superfície, como a adesão entre proteínas e peptídeos, adesão celular, migração, proliferação e diferenciação (Hutmacher *et al.*, 2007).

Uma exigência essencial para que o crescimento tecidual ocorra é a proliferação dos vasos sanguíneos, pois estes fornecem nutrientes e são responsáveis pela coordenação da actividade celular óssea e pela sua migração para o local de implantação (Liu and Ma, 2004). Os novos biomateriais já são preparados de forma a serem direccionados para o local específico, favorecendo assim o processo de formação e migração de tecido vascular e de células progenitoras para o local de implantação. Devem-se juntar à estrutura do biomaterial factores de crescimento, por forma a aumentar a eficácia do crescimento celular, como por exemplo, factor de crescimento endotelial vascular ou proteínas ósseas ou séries específicas de peptídeos (Abukawa *et al.*, 2006, Ahsan and Nerem, 2005).

Têm vindo a ser investigadas diversas abordagens para a produção de *scaffolds* osteoindutivos. Estes *scaffolds* designam-se assim, porque o processo de recrutamento, proliferação e diferenciação de células visa a regeneração de tecido, sendo estes os responsáveis pela alteração química do *scaffold*, células tronco da medula óssea e ainda a junção de vários factores de crescimento. A osteoindução está interligada com a composição e a porosidade. O uso de *scaffolds* tem demonstrado uma eficiência igual e superior à obtida com os transplantes autólogos. Por exemplo, as células-tronco

mesenquimais em conjunto com o colagénio e na forma de hidrogéis formam tecido ósseo (Bose *et al.*, 2012).

A engenharia de tecidos, com recurso a *scaffolds* apresenta alguns desafios, como (Jakab *et al.*, 2010): o risco de imunogenicidade; reacção inflamatória, aguda ou crónica, proveniente da resposta do hospedeiro ao *scaffold* e aos seus produtos de degradação; incompatibilidade mecânica com o tecido circundante; restrições na inserção de vários tipos de células.

5.2 – Exemplos de aplicação em ortopedia

Com os avanços na área da engenharia de tecidos, novos procedimentos começaram a ser usados na restauração óssea. Os biomateriais poliméricos, muitas vezes são usados na produção de *scaffolds*, servindo como suporte para o crescimento celular, permitindo a penetração de vasos sanguíneos e, em certos casos, exercendo actividade morfogenética. No caso dos materiais biorreabsorvíveis, estes são várias vezes enriquecidos com hidroxiapatita, factores de crescimento, proteínas morfogénicas ósseas e outros elementos ósseos, tornando-os muito eficazes no estímulo à formação óssea. A Figura 6 é representativa da técnica de engenharia de tecidos ósseos e consiste na recolha de tecido do próprio paciente, seguindo-se do isolamento de células osteoblásticas. Estas células são posteriormente cultivadas *in vitro* sobre suportes tridimensionais, os *scaffolds*, na presença de nutrientes e factores de crescimento. Após a sua diferenciação em meio de cultura o tecido formado é re-implantado no paciente (Barbanti *et al.*, 2005).

Engenharia de Tecidos

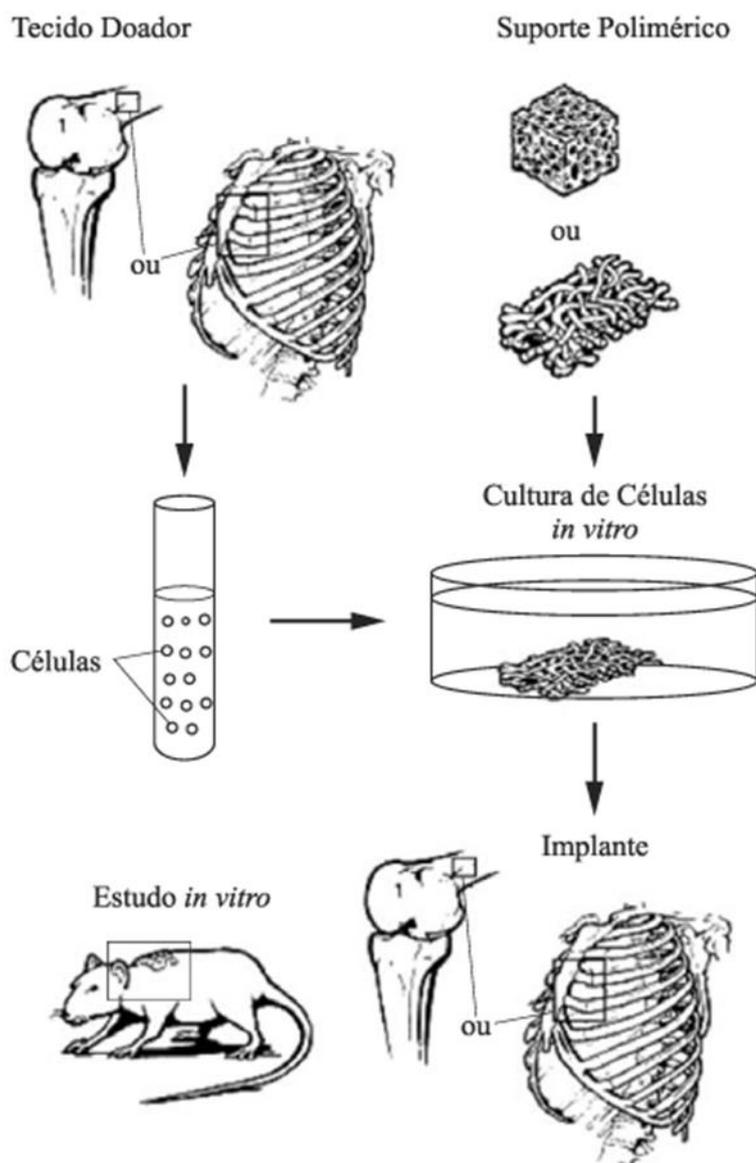


Figura 6: Técnica de engenharia de tecidos ósseos (Barbanti *et al.*, 2005).

No contexto da engenharia de tecidos ósseos têm sido efectuados vários estudos, com o objectivo de verificar a viabilidade e o sucesso da utilização dos *scaffolds* na regeneração de tecido ósseo. Nos próximos parágrafos são descritos exemplos dos resultados obtidos por alguns investigadores.

As células osteoblásticas quando cultivadas em filmes de PLLA, PGA ou PLGA, ou seja, são matrizes tridimensionais, exibem um padrão de adesão e distribuição celular muito aceitável, além de apresentarem capacidade de crescer e proliferar sobre o filme polimérico. As células quando em contacto com estes polímeros apresentam um aumento na actividade da enzima fosfatase alcalina, um marcador de diferenciação e actividade óssea e na síntese de colagénio (Yaszemski, 2013, Hench *et al.*, 1993).

A adsorção de polímeros a factores, que estimulam as células a se diferenciarem constitui uma abordagem interessante. Os primeiros estudos descritos desta aplicação remontam à década de noventa, relacionando-se com a adição da forma recombinante da proteína morfogenética óssea humana tipo 2 (rhBMP-2) a membranas poliméricas biorreabsorvíveis. Foi observada uma grande produção de matriz óssea em relação ao controlo, nos osteoblastos cultivados nos substratos com rhBMP-2 (Yaszemski, 2013, Yao *et al.*, 2012).

Habibovic *et al.* estudaram a adsorção de proteínas sobre a actividade de osteoblastos cultivados durante três semanas em *scaffolds*. Os resultados obtidos demonstraram que as células mantiveram o fenótipo típico dos osteoblastos, sendo capazes de causar nódulos de mineralização, isto é, regiões onde se verifica a matriz óssea mineralizada a produzir fosfatase alcalina, enzima associada ao processo de biomineralização tanto *in vitro* quanto *in vivo* (Habibovic *et al.*, 2005).

Em condições de trauma grave, em que se requer uma regeneração óssea momentânea, recorre-se à terapia genética. A terapia genética caracteriza-se pela transferência de material genético para culturas de células *in vitro*. Estas células geneticamente modificadas libertam proteínas que influenciam a migração, a proliferação e a diferenciação celular. Deste modo, os factores de crescimento podem ser sintetizados *in situ* (Chung and Burdick, 2008).

A celulose bacteriana tem vindo a demonstrar o seu grande potencial de aplicação em medicina regenerativa como biomaterial, nomeadamente na regeneração de cartilagens e de tecidos ósseos. A sua utilidade nesta vasta área deve-se às suas características, tais como, quiralidade, porosidade, alta cristalinidade, resistência

mecânica, biocompatibilidade, ausência de toxicidade e biodegradabilidade (Liu *et al.*, 2009, Oliveira *et al.*, 2013). Além disso, a celulose bacteriana possui uma taxa de degradação muito lenta, o que é interessante no caso de se pretender um implante que fique estruturalmente inalterado por longos meses no organismo (Helenius *et al.*, 2006).

6-Conclusões e perspectivas futuras

Nos dias de hoje, os avanços científicos na área dos substitutos ósseos são evidentes. Neste contexto, o uso de biomateriais de diferentes tipos tem-se mostrado fundamental. Estes materiais englobam um grande número de produtos utilizados em vários sectores da saúde.

Um dos grandes impulsionadores dos estudos na área da saúde é, sem dúvida, a criação, aperfeiçoamento e desenvolvimento de dispositivos médicos, que possuam a capacidade de melhorar a qualidade de vida das pessoas. Para este facto têm contribuído bastante os avanços dos últimos anos nos conhecimentos sobre os diferentes tipos de biomateriais disponíveis para utilização em medicina.

As técnicas de engenharia de tecidos com o recurso a células autólogas são consideradas ideais para regeneração tecidual. A partir destas técnicas é possível obter substitutos ósseos com características ideais, ao mesmo tempo que se evitam as desvantagens associadas ao uso das técnicas de transplantação. No entanto, é importante salientar que estas técnicas não são ideais, tendo sido descritas algumas limitações da sua aplicação. Por outro lado, para colmatar estas falhas, têm sido desenvolvidos novos biomateriais. O paradigma destas técnicas baseia-se em conseguir obter uma integração adequada entre biomaterial, células e factores de crescimento.

As últimas investigações têm recaído sobre o uso de *scaffolds*. Com a evolução das tecnologias à micro e nano escalas, actualmente é possível produzir *scaffolds* favorecendo um ambiente de sustentação das células, a função do tecido, a sua implantação e integração.

7-Bibliografia

Abukawa, H. *et al* (2006). The engineering of craniofacial tissues in the laboratory: a review of biomaterials for scaffolds and implant coatings. *Dental Clinics of North America*, 50, 205-216.

Acciari, H. A., Codaro, E. N. e Guastaldi, A. C. (2010). Uma revisão sobre a corrosão em amálgamas dentários. *Brazilian Dental Science*, 1.

Ahsan, T. e Nerem, R. (2005). Bioengineered tissues: the science, the technology, and the industry. *Orthodontics & craniofacial research*, 8, 134-140.

Alexander, H. *et al*. (1996). Classes of materials used in medicine. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*, 37-130.

An, Y. H., Woolf, S. K. e Friedman, R. J. (2000). Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices. *Biomaterials*, 21, 2635-2652.

Baggi, L. *et al*. (2013). Implant-bone load transfer mechanisms in complete-arch prostheses supported by four implants: A three-dimensional finite element approach. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 109, 9-21.

Baldwin, A. D. e Kiick, K. L. (2010). Polysaccharide-modified synthetic polymeric biomaterials. *Peptide Science*, 94, 128-140.

Barbanti, S. H., Zavaglia, C. A. e Duek, E. A. (2005). Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 15, 13-21.

Barbucci, R. (2002). *Integrated biomaterials science*, Springer.

Barrere, F. *et al.* (2008). Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 59, 38-71.

Berthiaume, F., Maguire, T. J. e Yarmush, M. L. (2011). Tissue engineering and regenerative medicine: history, progress, and challenges. *Annual review of chemical and biomolecular engineering*, 2, 403-430.

Bose, S., Roy, M. e Bandyopadhyay, A. (2012). Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. *Trends in biotechnology*, 30, 546-554.

Boutin, P. (2014). Total arthroplasty of the hip by fritted alumina prosthesis. Experimental study and 1st clinical applications. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 100, 15-21.

Boyan, B. D. *et al.* (1996). Role of material surfaces in regulating bone and cartilage cell response. *Biomaterials*, 17, 137-146.

Callister JR, W. D. e Soares, S. M. S. (2008). *Ciência e engenharia de materiais: uma introdução*, Livros Técnicos e Científicos.

Callister, W. D. e Rethwisch, D. G. (2012). *Fundamentals of materials science and engineering: an integrated approach*, John Wiley & Sons.

Carmen, B. A. *et al.* (2014). New titanium alloys potentially used for metal-ceramic applications in medicine. *Key Engineering Materials*, 587.

Catledge, S. A. *et al.* (2011). Improved adhesion of ultra-hard carbon films on cobalt-chromium orthopaedic implant alloy. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 22, 307-316.

Chen, Q., Liang, S. e Thouas, G. A. (2013). Elastomeric biomaterials for tissue engineering. *Progress in Polymer Science*, 38, 584-671.

- Chung, C. e Burdick, J. A. (2008). Engineering cartilage tissue. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 243-262.
- Costescu, A. *et al.* (2010). Physico-chemical properties of nano-sized hexagonal hydroxyapatite powder synthesized by sol-gel. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 5, 989-1000.
- D'Antonio, J. A., Capello, W. N. e Naughton, M. (2014). High Survivorship With a Titanium-encased Alumina Ceramic Bearing for Total Hip Arthroplasty. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®, 472, 611-616.
- Deb, S. *et al.* (2005). Development of high-viscosity, two-paste bioactive bone cements. *Biomaterials*, 26, 3713-3718.
- Diário da República. (2009, Junho 17). Decreto lei nº 145/2009. Diário da República nº 115/09 - I série, I série, pp. 3707-3765. [Consultado 2014-04-03].
- Doblaré, M., Garcia, J. e Gómez, M. (2004). Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Engineering Fracture Mechanics*, 71, 1809-1840.
- Dorozhkin, S. V. (2010). Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*, 31, 1465-1485.
- Eisenbarth, E. (2007). Biomaterials for tissue engineering. *Advanced Engineering Materials*, 9, 1051-1060.
- Fisher, J. e Reddi, A. (2003). Functional tissue engineering of bone: signals and scaffolds. *Topics in Tissue Engineering*, 1, 1-29.
- Galante, J. O. *et al.* (1991). The biologic effects of implant materials. *Journal of orthopaedic research*, 9, 760-775.

George, J. H. (2009). Engineering of fibrous scaffolds for use in regenerative medicine. *Department of Materials London*, 1.

Greenspan, D. C. (1999). Bioactive ceramic implant materials. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 4, 389-393.

Gushenets, V. I. *et al.* (2012). High-energy metal ion implantation for reduction of surface resistivity of alumina ceramica). *Review of Scientific Instruments*, 83, -.

Habibovic, P. *et al.* (2005). 3D microenvironment as essential element for osteoinduction by biomaterials. *Biomaterials*, 26, 3565-3575.

Helbig, L. *et al.* (2012). Core decompression combined with implantation of a demineralised bone matrix for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*, 132, 1095-1103.

Helenius, G. *et al.* (2006). In vivo biocompatibility of bacterial cellulose. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 76A, 431-438.

Hench, L. L. *et al.* (1993). *An introduction to bioceramics*, World Scientific Singapore.

Hernandez-Gil, I. F.-T. *et al.* (2006). Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral*, 11, E47-51.

Hutmacher, D. W. *et al.* (2007). State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*, 1, 245-260.

INFARMED. (2013c, Agosto 21). Supervisão Mercado. Retrieved from INFARMED: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/VIGILANCIA_DE_DISPOSITIVOS_MEDICOS/INFORMACAO_GENERICA/Vigilancia_Infarmed.pdf. [Consultado 2014-04-06].

Jakab, K. *et al.* (2010). Tissue engineering by self-assembly and bio-printing of living cells. *Biofabrication*, 2, 022001.

Jefferys, D. (2006). Adverse incident reporting for medical devices-A comparison with pharmacovigilance. *The International Journal of Risk and Safety in Medicine*, 18, 9-17.

Junior, P. E. S. e Oréfice, R. L. (2001). Compósitos bioativos obtidos a partir da inserção de vidro bioativo em matriz de poli (metacrilato de metila). *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, 11, 109-115.

Junqueira, L. C. e Carneiro, J. (2008). Histologia básica. *Histologia básica*. Guanabara Koogan.

Kamachimudali, U., Sridhar, T. e Raj, B. (2003). Corrosion of bio implants. *Sadhana (Academy Proceedings in Engineering Sciences)*. Indian Academy of Sciences, 601-637.

Kaneko, S. *et al.* (2001). In vivo evaluation of bone-bonding of titanium metal chemically treated with a hydrogen peroxide solution containing tantalum chloride. *Biomaterials*, 22, 875-881.

Karageorgiou, V. e Kaplan, D. (2005). Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, 26, 5474-5491.

Kawachi, E. Y. *et al.* (2000). Bioceramics: tendencies and perspectives of an interdisciplinary area. *Química Nova*, 23, 518-522.

Khan W. *et al.* (2014). Implantable Medical Devices. *Focal Controlled Drug Delivery*. Springer.

Kierszenbaum, A. L. e Tres, L. (2012). *Histologia e biologia celular*, Elsevier Brasil.

Kim, B.-S., Baez, C. E. e Atala, A. (2000.) Biomaterials for tissue engineering. *World journal of urology*, 18, 2-9.

Kneser, U. *et al.* (2006). Tissue engineering of bone: the reconstructive surgeon's point of view. *Journal of cellular and molecular medicine*, 10, 7-19.

Koops, F. A. (2010). Síntese de hidroxiapatita reforçada com alumina obtida através de aspersão de solução por chama.

Kraus, T. *et al.* (2012). Magnesium alloys for temporary implants in osteosynthesis: in vivo studies of their degradation and interaction with bone. *Acta biomaterialia*, 8, 1230-1238.

Langer, R. e Peppas, N. A. (2003). Advances in biomaterials, drug delivery, and bionanotechnology. *AIChE Journal*, 49, 2990-3006.

Lanza, R., Langer, R. e Vacanti, J. P. (2011). *Principles of tissue engineering*, Academic press.

Lee, K., Silva, E. A. e Mooney, D. J. (2011). Growth factor delivery-based tissue engineering: general approaches and a review of recent developments. *Journal of The Royal Society Interface*, 8, 153-170.

Lin, H., Klein, C. e De Groot, K. (1994). Histological observations of coated and prestressed dental implants under flexible or rigid loading conditions. *Biomaterials*, 15, 390-395.

Liu, H. e Webster, T. J. (2010). Mechanical properties of dispersed ceramic nanoparticles in polymer composites for orthopedic applications. *International journal of nanomedicine*, 5, 299.

Liu, X. e Ma, P. (2004). Polymeric Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Annals of Biomedical Engineering*, 32, 477-486.

Liu, X. *et al.* (2009). Biomimetic nanofibrous gelatin/apatite composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 30, 2252-2258.

Marinheiro, C. A. (2002). *Desenvolvimento de máquina de movimentos cíclicos para testes biomecânicos*. Universidade de São Paulo.

Martín, C. e Ernesto (2009). Biomateriales de naturaleza inorgánica. *Discursos*.

Maurus, P. B. e Kaeding, C. C. (2004). Bioabsorbable implant material review. *Operative Techniques in Sports Medicine*, 12, 158-160.

Methaapanon, R. & Bent, S. F. (2010). Comparative Study of Titanium Dioxide Atomic Layer Deposition on Silicon Dioxide and Hydrogen-Terminated Silicon. *The Journal of Physical Chemistry C*, 114, 10498-10504.

Nair, L. S. & Laurencin, C. T. (2006). Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery. *Tissue engineering I*. Springer.

Nandi, S. *et al.* (2010). Orthopaedic applications of bone graft & graft substitutes: a review.

Navarro, M. *et al.* (2008). Biomaterials in orthopaedics. *Journal of the Royal Society Interface*, 5, 1137-1158.

Niemelä, T. *et al.* (2005). Self-reinforced composites of bioabsorbable polymer and bioactive glass with different bioactive glass contents. Part I: Initial mechanical properties and bioactivity. *Acta biomaterialia*, 1, 235-242.

Nunley, R. M. *et al.* (2012). Do patient-specific guides improve coronal alignment in total knee arthroplasty? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 470, 895-902.

Oh, S. *et al.* (2006). Bioceramics for tissue engineering applications-a review. *American journal of biochemistry and biotechnology*, 2, 49.

Oliveira, V. A., Rambo, C. R. e Porto, L. M. (2013). Production and in vitro degradation of bacterial cellulose tubular structures. *Polímeros*, 0-0.

Palmquist, A. *et al.* (2010). Titanium oral implants: surface characteristics, interface biology and clinical outcome. *Journal of the Royal Society Interface*, 7, S515-S527.

Pires, B. J. e Diniz, A. E. (2011). Avaliação da influencia de porta-ferramentas com haste de metal duro para fresamento frontal da lila de titânio Ti-6Al-4V.

Precheur, H. V. (2007). Bone graft materials. *Dental Clinics of North America*, 51, 729-746.

Prendergast, P. (2001). Bone prostheses and implants. *Bone mechanics handbook*, 35.1-35.29.

Proença, A. (2008). *Ortopedia, traumatologia: noções essenciais*, Imprensa da Universidade de Coimbra.

Ratcliffe, A. (2011). Difficulties in the translation of functionalized biomaterials into regenerative medicine clinical products. *Biomaterials*, 32, 4215-4217.

Rieger, W. (2001). Ceramics in orthopedics—30 years of evolution and experience. World Tribology Forum in Arthroplasty.

Ruimerman, R. (2005). *Modeling and remodeling in bone tissue*, Technische Universiteit Eindhoven Eindhoven.

Runa, M., Rocha, L. e Mathew, M. (2011). Corrosion and tribocorrosion behavior of CoCrMo alloys used as hip joint implant materials under simulated body fluids: effect

of proteins and normal load. Bioengineering (ENBENG), 2011. ENBENG 2011. 1st Portuguese Meeting in, 2011. IEEE, 1-6.

Santavirta, S. *et al.*. (1998). Materials in total joint replacement. *Current Orthopaedics*, 12, 51-57.

Sefton, M. (1986). Consensus Conference on Definitions Chester, UK March 3–5, 1986. *Biomaterials*, 7, 308-309.

Sheeja, D., Tay, B. e Nung, L. (2004). Feasibility of diamond-like carbon coatings for orthopaedic applications. *Diamond and related materials*, 13, 184-190.

Shokeir, A. A., Harraz, A. M. e El-Din, A. B. S. (2010). Tissue engineering and stem cells: basic principles and applications in urology. *International Journal of Urology*, 17, 964-973.

Suh, H. (1998). Recent advances in biomaterials. *Yonsei medical journal*, 39, 87-96.

Tabata, Y. (2009). Biomaterial technology for tissue engineering applications. *Journal of The Royal Society Interface*, 6, S311-S324.

Takatsuka, K. *et al.* (1995). Bone-bonding behavior of titanium alloy evaluated mechanically with detaching failure load. *Journal of biomedical materials research*, 29, 157-163.

Therin, M., Meunier, A. e Christel, P. (1991). A histomorphometric comparison of the muscular tissue reaction to stainless steel, pure titanium and titanium alloy implant materials. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 2, 1-8.

Van Vlierberghe, S., Dubruel, P. e Schacht, E. (2011). Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: a review. *Biomacromolecules*, 12, 1387-1408.

Williams, D. F. (2008). On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, 29, 2941-2953.

Yao, M., Collier, R. e Dewet D. (2012). Surgical orthopedic implants made from wear-resistant cobalt-chromium-molybdenum alloys. Google Patents.

Yaszemski, M. J. (2013). *Biomaterials in orthopedics*, CRC Press.

Zhou, H., Lawrence, J. G. e Bhaduri, S. B. (2012). Fabrication aspects of PLA-CaP/PLGA-CaP composites for orthopedic applications: a review. *Acta biomaterialia*, 8, 1999-2016.