

**Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**

**Clínica Universitária de Ortopedia dos HUC**

**Ano de 2009**

## ***BIOMATERIAIS EM CIRURGIA ORTOPÉDICA RECONSTRUTIVA***

***Fernando Judas\*, Helena Figueiredo\*\*, Rui Dias.\*\*\****

Chefe de Serviço de Ortopedia dos HUC; Professor Auxiliar da FMUC\*

Professora Associada da FMUC\*\*

Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia dos HUC\*\*

### **1. Introdução**

As doenças osteoarticulares são causa de um sério problema clínico e de saúde pública com um impacto sócio-económico notório, a tal ponto que a Organização Mundial de Saúde declarou a década de 2000 a 2010 como “Década do Osso e da Articulação”. Por sua vez, a reconstrução *ad integrum* das lesões do aparelho locomotor e o restabelecimento da função assumem uma importância nuclear numa sociedade em plena era da globalização e, por isso, mais exigente, desejosa de aproveitar ao máximo as potencialidades sócio-laborais de uma população com uma esperança de vida cada vez maior.

Com a intenção de poder alcançar este objectivo, o ortopedista dispõe actualmente de um vasto leque de técnicas cirúrgicas que incluem, entre outras, o uso de aloenxertos do aparelho locomotor, substitutos sintéticos do osso, implantes metálicos e o transporte ósseo segmentar progressivo, esperando que, num futuro próximo, a Medicina Regenerativa venha a tornar-se uma prática corrente.

Com efeito, O emprego de biomateriais tornou-se um procedimento de rotina em cirurgia reconstrutiva do aparelho locomotor, no tratamento de situações congénitas, traumáticas e tumorais e em implantações artroplásticas. Um biomaterial foi descrito na Conferência sobre Definição de Biomateriais, realizada

em 1986 em Chester, como sendo "um material não vivo, utilizado como dispositivo médico, projectado para interactivar com sistemas biológicos".

Posteriormente esta definição foi considerada insuficiente, dado que se restringia a materiais não vivos, mas no consenso de Chester em 1991, o termo "biomaterial" foi redefinido abrangendo então "todo o material destinado a contactar com sistemas biológicos para avaliar, tratar, reforçar ou substituir qualquer tecido, órgão ou função do organismo". Os biomateriais diferenciam-se, de uma forma geral, dos medicamentos por não realizarem o seu principal objectivo terapêutico através de um efeito químico no interior do organismo, não tendo necessidade de ser metabolizados para serem activos.

Por sua vez, o termo "substituto ósseo" ou melhor "substituto do osso", porque nem todos são de origem óssea, tem igualmente gerado várias interpretações. Embora não exista nenhuma definição oficial, pode ser considerado como um substituto do osso, de acordo com a GESTO em 2001, " todo o biomaterial de origem humana, animal, vegetal ou sintética, destinado à implantação no homem com a perspectiva de uma reconstituição do capital ósseo, para o reforço de uma estrutura óssea ou para o preenchimento de uma perda de substância óssea de origem traumática ou ortopédica". É conveniente que este substituto ósseo possua uma macroporosidade para favorecer a reabilitação celular e a osteocondução, e que possa ser biodegradável.

Um biomaterial deve actuar com os tecidos nos quais é implantado, mantendo a sua estrutura e propriedades, sem provocar reacções adversas no meio fisiológico envolvente. Quando é colocado em contacto com um organismo vivo deve obedecer a um conjunto de critérios: deve ser biocompatível; ser biofuncional, ou seja, possuir capacidade para substituir a função para a qual foi criado e assegurar a perenidade dessa função; possuir capacidade para originar uma resposta biológica específica na sua superfície que conduza à formação de uma união entre o material e o tecido receptor, e uma textura de superfície que permita a adesão celular e o crescimento ósseo; apresentar uma resistência mecânica adequada ao seu uso; não provocar efeitos oncongénicos; ser hemostático, de fácil manipulação cirúrgica, visível por meios imagiológicos e esterizável; e, ainda, permitir que sua fabricação e processamento possa ser realizada em larga escala a um preço razoável.

Quatro classes de materiais são correntemente aplicados em cirurgia ortopédica: metais e ligas metálicas, polímeros, cerâmicos e compósitos. Os biomateriais compósitos são preparados com o objectivo de não só produzir materiais com uma combinação de propriedades que nenhum dos constituintes possui por si só como ainda, de atingir características que excedem a simples

adição das propriedades de cada um deles. Deste modo, verifica-se uma melhoria das propriedades mecânicas, como a rigidez e a resistência a ambientes corrosivos, o que permite satisfazer diferentes funções, nomeadamente mecânicas, biológicas e biomédicas.

No respeitante aos enxertos ósseos, são em última análise uma transplantação de osso vivo ou de osso não vivo. No caso de um enxerto vivo o Ortopedista colhe o tecido ósseo necessário no próprio doente (na crista ilíaca, região femoral trocantérica ou nos pratos da tíbia) e transfere-o para outra parte do organismo. Ao invés, se a opção for a aplicação de um enxerto ósseo não vivo, pode-se recorrer aos aloenxertos ou xenoenxertos.

Um autoenxerto refere-se a um tecido que é transferido de uma parte para outra no mesmo indivíduo, sendo denominado por isoenxerto se o tecido for transferido entre dois indivíduos geneticamente idênticos. Por sua vez, designa-se por aloenxerto o tecido que é transferido entre dois indivíduos geneticamente diferentes, da mesma espécie. No caso dos indivíduos pertencerem a espécies diferentes o enxerto é designado por xenoenxerto.

O objectivo nuclear deste trabalho tem a ver com o comportamento biológico destes biomateriais em sítio ósseo e, bem assim com as suas indicações clínicas.

## **2. Alguns aspectos morfo-funcionais do tecido ósseo**

O tecido ósseo é uma forma especializada de tecido conjuntivo constituído por células e por uma matriz extracelular mineralizada. A mineralização da matriz confere a este tecido uma extrema dureza, permitindo-lhe desempenhar importantes funções de sustentação e protecção. De facto, o tecido ósseo é constituído por uma fase mineral, formada essencialmente por cristais de fosfato de cálcio, sob a forma de hidroxapatite, que assenta numa organizada matriz colagénia. Esta fase orgânica, constituída essencialmente por fibras de colagénio tipo I, desempenha uma importante base molecular e estrutural para a deposição do componente inorgânico.

A matriz óssea representa, também, o maior reservatório de iões minerais do organismo, particularmente de cálcio e fósforo, participando activamente na manutenção da homeostase dos níveis de cálcio no sangue e, conseqüentemente, em todos os fluidos tecidulares, condição essencial para a preservação da vida.

As funções de suporte estrutural e a de reserva metabólica estão, em condições fisiológicas, num equilíbrio estável. No caso de existir uma alteração deste equilíbrio, a função estrutural é sempre sacrificada em favor da metabólica.

A observação macroscópica permite distinguir duas formas de tecido ósseo: 1) tecido ósseo compacto, de aspecto sólido e homogéneo, que constitui a porção mais externa dos ossos; 2) tecido ósseo esponjoso formado por delgadas trabéculas que se ramificam e se unem, formando uma rede tridimensional de espículas ósseas que delimitam um labirinto de cavidades ocupadas no osso vivo por medula óssea e vasos sanguíneos.

Ainda que a maior parte do tecido ósseo encontrado no esqueleto humano seja constituído por tecido ósseo compacto, o tecido ósseo esponjoso, ao apresentar uma maior superfície de contacto com o meio envolvente, encontra-se numa posição mais favorável para reagir com mais facilidade às várias solicitações.

Apesar do seu aspecto aparentemente inerte, os ossos são estruturas altamente dinâmicas, crescem, remodelam-se e mantêm-se activos durante toda a vida do organismo. Esta permanente reorganização do tecido ósseo é levada a cabo por diversas células ósseas, que assumem várias formas e funções e que, no seu conjunto, constituem a série osteoblástica e a série osteoclástica, responsáveis pela constante formação, reabsorção, reparação e manutenção da micro-arquitetura óssea.

Os osteoblastos (Fig.1) são responsáveis não só pela formação da matriz óssea mas também pela sua mineralização. Estas células regulam também os processos de reabsorção, funcionando como receptores e transmissores de sinais para a remodelação óssea.

Os osteócitos (Fig.1), devido à sua localização, ao seu elevado número e complexa organização tridimensional, estão numa situação privilegiada para captarem as alterações da matriz óssea e os estímulos mecânicos que sobre ela actuem. Estas informações são depois transmitidas às células de revestimento e aos osteoblastos para que estas possam activar os processos de remodelação, sempre que estes sejam necessários. Assim, os osteócitos parecem estar na base do desencadear de toda a cascata de remodelação óssea, constituindo os principais mecanosensores e transdutores do tecido ósseo e ocupando uma posição central na manutenção da matriz óssea, bem como em todo o metabolismo ósseo.

A remodelação óssea implica a reconstrução de uma área, iniciando-se sempre com um processo de reabsorção. Os osteoclastos, células gigantes multinucleadas (Fig. 1), são as células com maior responsabilidade nos dinâmicos processos de reabsorção e remodelação óssea. A reabsorção propriamente dita é um processo altamente organizado e sequencial constituído por duas fases consecutivas. Numa primeira etapa verifica-se a dissolução dos cristais de hidroxiapatite, constituintes

da fase mineral da matriz óssea. Numa segunda etapa, tem lugar a degradação completa da fase orgânica.

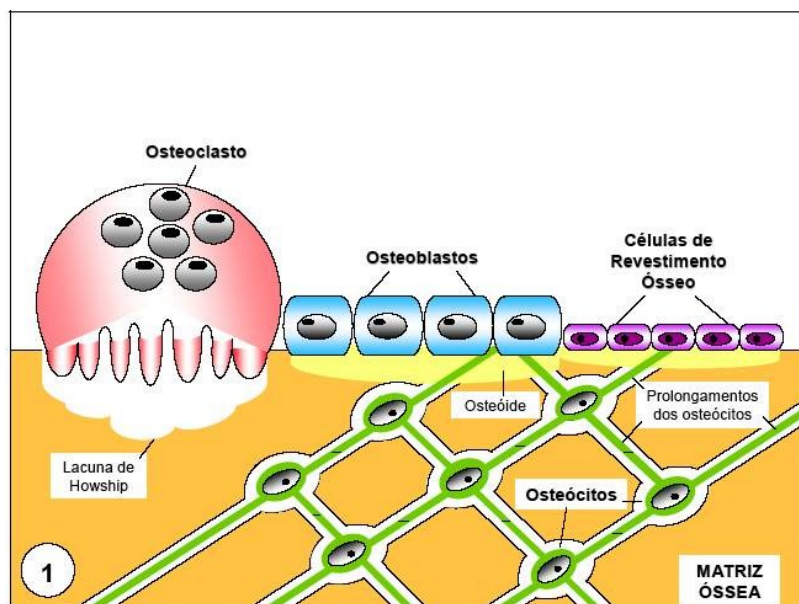


Fig. 1. Esquema representativo da distribuição e localização na matriz óssea das células da linha osteoblástica e osteoclástica (imagem gentilmente cedida por Faloni APS, 2006).

Para que a massa óssea se mantenha constante e células tão diversas como os osteoblastos e osteoclastos estejam, sob um ponto de vista funcional, intimamente associadas no tempo e no espaço, é necessária a existência de uma completa coordenação e integração dos eventos celulares, que caracterizam o processo da formação-reabsorção óssea, de modo a manter-se um equilíbrio perfeito.

Em síntese, pode afirmar-se que o tecido ósseo constitui um notável material de construção, de natureza biológica, com a singular capacidade de edificar estruturas muito resistentes que se remodelam e reparam a si próprias.

### **3. Biomateriais em Ortopedia e sua interacção com o tecido ósseo**

Um biomaterial deve substituir uma parte ou uma função do organismo de forma segura, económica e fisiologicamente aceitável. A capacidade de um biomaterial desempenhar esse papel está ligada ao seu grau de biocompatibilidade e de biofuncionalidade que, por sua vez, estão dependentes das suas propriedades físico-químicas e mecânicas, da sua configuração macroscópica e microscópica e do ambiente biológico onde é implantado. Para

além disso, uma indicação clínica correcta, a qualidade técnica do acto operatório e, bem assim, a vigilância do pós-operatório a curto, médio e longo prazo, representam factores da maior importância para se alcançar o melhor resultado.

A implantação de um biomaterial numa estrutura óssea vai provocar, de um modo geral, uma lesão tecidual local que é caracterizada, nas primeiras horas, pela formação de um hematoma e por uma resposta de tipo inflamatória aguda, com adsorção de água e macromoléculas na superfície do implante (principalmente proteínas e glicoproteínas plasmáticas), e uma invasão celular.

Os neutrófilos são as primeiras células a aparecer no local da implantação, cuja função é fagocitar fragmentos de tecido ou partículas do biomaterial. Segue-se um influxo de outros tipos de células, incluindo eosinófilos, monócitos e macrófagos. Os macrófagos para além da sua capacidade fagocitária, libertam vários tipos de moléculas bioactivas que podem influenciar a actividade de outras células, tais como linfócitos, fibroblastos, osteoclastos e osteoblastos.

Esta resposta inflamatória aguda estimula a angiogénese, activa a secreção das citocinas IL-1 ("interleukin-1") e IL-6 ("interleukin-6") e de factores de crescimento, de que são exemplos, entre outros, o TGF- $\beta$  ("Transforming Growth Factor-beta"), PDGF (Platelet-Derived Growth Factor), IGF (Insulin-like Growth Factor) e as BMPs (Bone Morphogenetic Proteins), que conduzem à proliferação e diferenciação das células mesenquimatosas pluripotenciais em osteoblastos, os quais por sua vez, sintetizam matriz óssea. Após alguns dias, na presença de condições locais favoráveis, processa-se a fase de reparação/regeneração através da formação de um tecido ósseo na interface implante-osso.

A diferenciação do tecido que assegura a incorporação e, concomitantemente, a estabilidade do implante está dependente de um conjunto de factores relacionados com o tipo de biomaterial, o seu desenho, o tratamento de superfície, uma perfeita adaptação ao osso, a troficidade do tecido ósseo receptor, o traumatismo dos tecidos envolventes na altura da implantação, variáveis de técnica cirúrgica e o estado geral do receptor, entre outros.

A reconstrução de uma perda de substância óssea pode ser conseguida através da aplicação de um enxerto ósseo. Os **enxertos ósseos** podem ser classificados de acordo com a sua origem (autoenxertos, aloenxertos, xenoenxertos), a sua organização estrutural (corticais, esponjosos, cortico-esponjosos, osteocartilagíneos), o método usado no seu processamento (calcificados ou mineralizados, descalcificados ou desmineralizados) e na sua preservação (frescos, congelados, liofilizados) e, ainda, quanto ao suprimento sanguíneo (vascularizados ou desvascularizados) e quanto à sua exposição a agentes físicos,

visando uma esterilização complementar (óxido de etileno, irradiação ionizante) (Fig. 2).

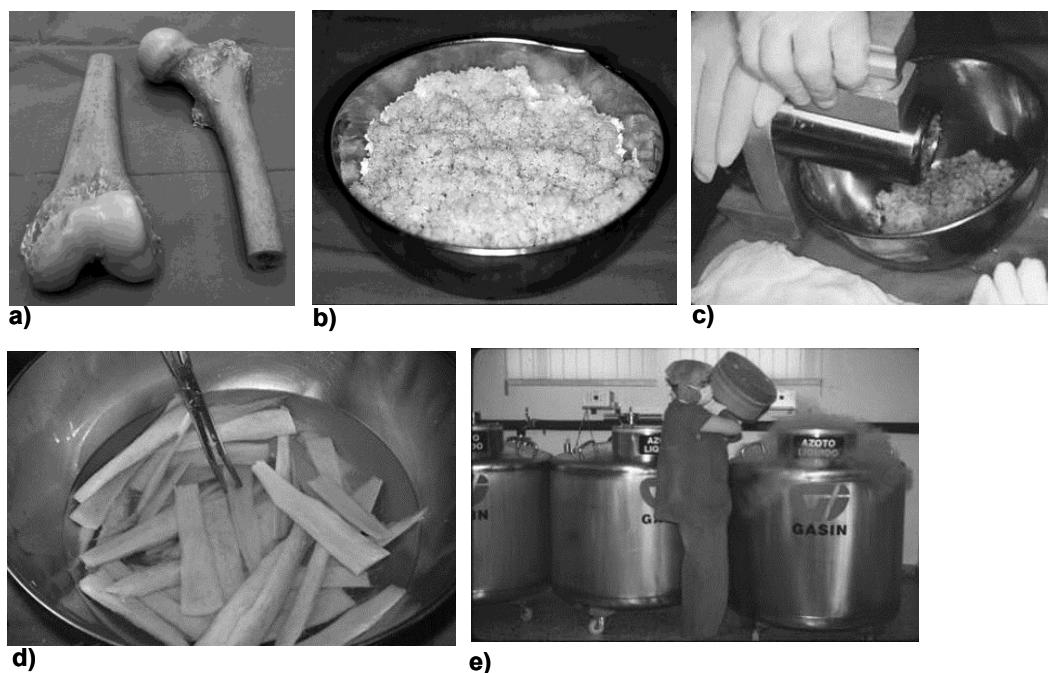


Fig. 2. Tipos de aloenxertos osteocartilagíneos e ósseos de origem humana: a) enxertos osteocartilagíneos maciços; b)e c) enxerto esponjoso granulado, triturado em moinho de osso; d) tiras de ossos cortical descalcificado em ácido clorídrico; e) contentores com azoto líquido onde se conservam os enxertos (criopreservação).

A incorporação de um enxerto ósseo implica a sua revascularização. Se o enxerto não for revascularizado não é incorporado e, conseqüentemente, não tem capacidade para responder às solicitações mecânicas fisiológicas (lei de Wolff), podendo, eventualmente, sofrer uma fractura por fadiga, uma vez que as forças repetitivas que o enxerto absorve são superiores à sua resistência mecânica.

A primeira fase da incorporação dos enxertos ósseos desvascularizados está muito dependente das qualidades tróficas do leito receptor. Embora essa condição seja também importante para os vascularizados, estes são incorporados mais facilmente porque tem, desde logo, um suprimento sanguíneo. Seja como for, a incorporação dos enxertos ósseos inicia-se com a formação de um hematoma e de uma reacção inflamatória, com libertação de citocinas e factores de crescimento ósseo, muito semelhante ao que acontece no mecanismo de reparação de uma fractura óssea. Forma-se, posteriormente, um tecido fibrovascular que infiltra o hematoma e o enxerto. Os estádios posteriores diferem consoante o tipo de enxerto aplicado.

A incorporação de um **autoenxerto ósseo esponjoso** é rápida e completa, devido à sua revascularização precoce e ao processo de osteogénese que é muito activo. Este processo é favorecido pela presença de osteoblastos, provenientes quer do próprio enxerto quer do osso receptor. O processo de incorporação dos aloenxertos ósseos esponjosos é semelhante ao dos autoenxertos, com um tempo de duração mais prolongado e com um resultado menos completo.

Assim, a fase de revascularização está retardada devido à intensidade do processo inflamatório e pelo facto de, praticamente, todas as células do enxerto estarem necrosadas. As células formadoras de tecido ósseo provêm unicamente do hospedeiro. Numa acção combinada, os osteoblastos depositam tecido osteóide sobre as trabéculas ósseas do enxerto que, uma vez mineralizado, forma osso novo imaturo, e os osteoclastos procedem à reabsorção das trabéculas desvitalizadas do enxerto. Por seu turno, o osso novo imaturo formado entra no ciclo de remodelação óssea, segundo uma sequência imutável de activação-reabsorção-formação óssea. No final do processo, o enxerto ósseo é reabsorvido e substituído por osso novo lamelar proveniente do hospedeiro.

A incorporação de um **aloenxerto ósseo cortical** é muito mais longa e incompleta do que a de um aloenxerto esponjoso. Numa fase inicial são envolvidos por um tecido conjuntivo-vascular, que não consegue penetrar nos seus interstícios, não se verificando, como acontece nos esponjosos, a deposição de matriz osteóide. A fase de revascularização é significativamente mais difícil e prolongada. Devido à estrutura densa do osso cortical, a fase inicial da incorporação é dominada, não pela deposição de osso novo, mas antes pela actividade das células da linha osteoclástica, que criam cones de reabsorção óssea localizados na periferia do enxerto, que vão sendo progressivamente preenchidos por osso novo formado pelos osteoblastos.

A formação de osso novo na periferia do enxerto e sua posterior remodelação, constitui um factor impeditivo da reabsorção do osso necrótico subjacente. Por isso, a incorporação de um enxerto cortical é sempre incompleta. Este processo é semelhante nos aloenxertos e autoenxertos, embora com um tempo de revascularização mais longo nos aloenxertos.

Os **autoenxertos vascularizados** (crista ilíaca, perónio) não estão sujeitos ao mecanismo de reabsorção osteoclástica inicial observada nos enxertos corticais desvascularizados. A consolidação óssea processa-se seguindo os mecanismos fisiológicos, permanecendo as suas propriedades mecânicas inalteráveis, após a transplantação. Por seu turno, os **aloenxertos frescos vascularizados** são pouco usados devido às intensas respostas imunológicas que provocam. No concernante aos **enxertos osteocartilagíneos frescos desvascularizados**



encontram, actualmente, indicação no tratamento de defeitos osteocartilagíneos, particularmente, a nível do joelho.

Um dos factores que pode ser determinante na incorporação ou falência de um aloenxerto é a reacção imunológica que o enxerto pode desencadear no organismo. A reacção imunitária matricial, induzida pelos elementos constituintes da matriz óssea (minerais, colagénio, proteínas não colagénias, proteoglicanos, mucopolissacáridos) parece ser praticamente inexistente nos enxertos alógenos maciços. Pelo contrário, a reacção imunitária celular induzida pelas células contidas na medula e tecido ósseo é significativa, mas para isso, essas células têm que estar vivas. As células da medula óssea são a fonte principal, senão exclusiva, do comportamento imunológico do tecido ósseo. Por isso, os aloenxertos desprovidos de medula e de células ósseas, removidas durante a sua preparação, não levantam questões de ordem imunológica clinicamente relevantes.

Na prática clínica as reacções de rejeição nos aloenxertos são pouco importantes, ou mesmo inexistentes, apesar da aplicação de enxertos maciços de grandes dimensões, de que são exemplo os diáfiso-metáfiso-epifisários. Verifica-se que os enxertos são incorporados progressivamente no osso receptor, sob ponto de vista radiológico e clínico. O mesmo não acontece com os aloenxertos osteoarticulares. Neste caso, existe o risco de desencadearmos fenómenos de rejeição imunológica, devido à presença de tecidos imunologicamente competentes (sinovial, cápsula articular, tendões).

Por último, importa referir que apesar da homeocinésia óssea estar controlada por uma variedade de factores endócrinos e factores de regulação locais autócrinos e parácrinos, os efeitos provocados por agentes exógenos farmacológicos (imunossuppressores, anti-inflamatórios não esteróides) e físicos (radioterapia) e tóxicos (nicotina, álcool, narcóticos), podem exercer uma influência deletéria significativa no metabolismo ósseo envolvido na incorporação de enxertos ósseos e, conseqüentemente, comprometer o resultado clínico das transplantações ósseas.

Os **biomateriais metálicos** usados actualmente em Ortopedia, as ligas metálicas à base de cobalto e crómio, as ligas de titânio e os aços inoxidáveis, apresentam uma excelente biocompatibilidade.

A resposta biológica à implantação das ligas metálicas à base de cobalto e crómio e dos aços inoxidáveis, expressa a formação de uma camada de tecido fibroso na interface osso-implante, enquanto que no titânio e suas ligas existe uma ligação íntima entre o tecido ósseo receptor, as partes moles e o implante,

isto é, não se observa uma encapsulação fibrosa. Com efeito, a superfície rugosa das ligas de titânio facilita a fixação, aderência, proliferação e disseminação das células osteoformadores conduzindo a uma formação óssea directa sobre o biomaterial, sem a interposição de tecido fibroso. A principal questão relacionada com os biomateriais metálicos, pretende-se com a libertação sistémica dos iões metálicos e os riscos biológicos inerentes, inclusivamente nos implantes revestidos por biocerâmicos, os quais não se encontram suficientemente avaliados.

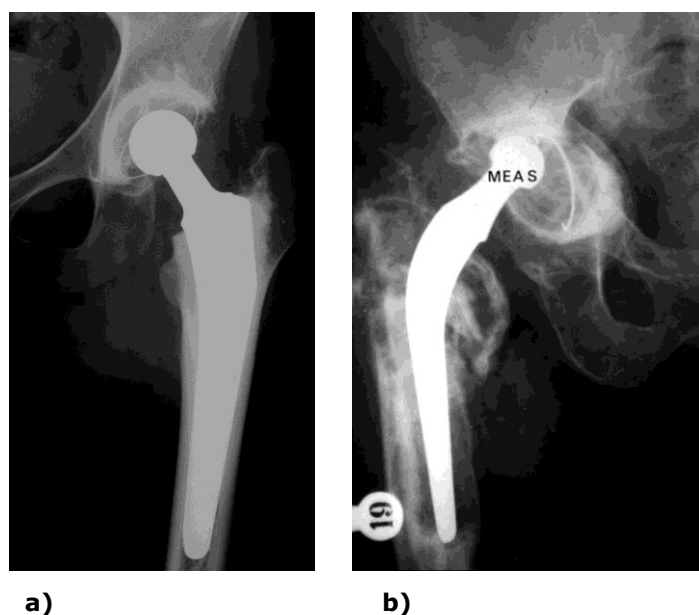


Fig. 3. As partículas de desgaste do polietileno podem causar lesões osteolíticas que, por sua vez, estão na origem da falência de uma artroplastia: a) prótese total da anca cimentada estável; b) falência mecânica de uma prótese total da anca cimentada, onde são bem visíveis as lesões osteolíticas.

No grupo dos **polímeros** destacamos os polietilenos e o metacrilato de polimetilo também designado por "cimento ósseo". Um material pode ser muito bem tolerado sob uma forma maciça, mas a sua utilização numa superfície de atrito pode produzir partículas de desgaste, que ocasionam um comportamento biológico diferente. É o que acontece com as partículas de desgaste do polietileno que é utilizado como superfície de atrito nas endopróteses de substituição das articulações, partículas que estão na origem de reacções do tipo corpo estranho (Fig. 3).

Com efeito, as partículas de polietileno, provenientes do desgaste provocado pelo contacto tribológico dos componentes protéticos são fagocitadas pelos células macrofágicas, que não as conseguem destruir, conduzindo à libertação de citocinas inflamatórias (IL1 e IL6, factor de necrose tumoral alfa), que por sua

vez promovem a osteoclastogénese. A acção dos osteoclastos produz perdas de substância óssea (osteólises), as quais causam um desprendimento da prótese do suporte ósseo levando, a médio ou longo termo, à falência da artroplastia.

Outras partículas de desgaste podem, também, interferir na fixação mecânica das artroplastias, como são exemplos as partículas do cimento ósseo, as metálicas, as da hidroxiapatite e da alumina. Todavia, as reacções de intolerância biológica que provocam são muito menos intensas, quando comparadas com as provocadas pelas partículas de polietileno estando, porém, condicionadas pelo perfil imunogenético de cada doente.

Por sua vez, a implantação do cimento ósseo provoca uma necrose do tecido ósseo receptor secundária à reacção exotérmica ligada à polimerização *in situ* dos monómeros, com uma libertação de calor que pode atingir mais de 100° C, se a espessura do cimento for de 10 mm. Apesar disso, alguns estudos mostraram a presença de um tecido fibroso na interface entre o cimento e o osso, o qual foi progressivamente substituído por uma fibrocartilagem com, ocasionalmente, focos de ossificação. Em reforço deste conceito e com base na nossa experiência clínica, em próteses femorais da anca é possível observar um contacto directo entre o cimento e o osso cortical sem a presença de tecido fibroso, apesar de o cimento ósseo ser considerado como um biomaterial biotolerante. Assim, as linhas de transparência radiológica existentes entre a interface osso-cimento, interpretadas porventura como descolamento dos implantes, podem corresponder a um processo de remodelação óssea adaptativa, cujo resultado final é a produção de uma fina camada de osso novo.

Logo após a implantação de um **cerâmico fosfocálcico** inicia-se um processo de biodegradação do material. Este mecanismo associa uma reabsorção ligada à solubilidade do material, por um processo precoce físico-químico, a uma degradação, por um processo de fagocitose celular. Nas primeiras horas após a implantação, certos cristais do cerâmico dissolvem-se e combinam-se com iões de cálcio e fósforo, produzindo-se uma precipitação que conduz à formação de cristais de apatite biológica, semelhantes aos da fase mineral do osso. Estes iões podem ser provenientes, quer do fluxo sanguíneo, quer do próprio processo de reabsorção do cerâmico e, desta forma, são utilizados na formação de osso novo.

A natureza química, a estrutura e a porosidade do cerâmico influenciam a sua biodegradação. Esta é mais ou menos completa segundo o tipo de fosfato em questão, sendo total para o fosfato tricálcico  $\beta$ .

Por sua vez, a reacção celular é desencadeada, também, precocemente, por um mecanismo de fagocitose, fazendo intervir células macrofágicas e da linha

osteoclástica, que contribuem para a degradação do cerâmico. Conjuntamente com estes eventos celulares, forma-se uma matriz osteóide em contacto com o implante, sintetizada pelos osteoblastos. Assim sendo, nos locais de reabsorção do cerâmico forma-se osso novo imaturo que, entrando no ciclo de remodelação óssea, conduz ao desenvolvimento de osso novo trabecular no seio do implante. Deste modo o cerâmico vai sendo progressivamente reabsorvido e substituído por osso novo proveniente do organismo, sendo demorado o processo da sua incorporação completa.

Outros biomateriais cerâmicos usados em Ortopedia são os **biovidros** e os **vitrocerâmicos**. Quando o biovidro entra em contacto com os tecidos, sofre um processo de degradação progressiva, por hidrólise, cedendo gradualmente ao meio biológico envolvente os seus próprios constituintes. Forma-se, então, uma camada gelatinosa na superfície do biovidro, cuja composição é semelhante à frente de ossificação formada durante o processo fisiológico de remodelação óssea, que é reconhecida pelas células da linha osteoblástica como um substrato físico para a deposição de matriz óssea.

A interacção entre as fibras de colagénio, a matriz de polissacáridos e a camada gelatinosa, é caracterizada pela formação e precipitação de cristais de hidroxiapatite (apatite carbonada) de neoformação, que estabelecem uma união estável entre a superfície do cerâmico e o tecido ósseo. Esta hidroxiapatite pode ser qualificada como biológica, com uma individualidade específica, dado que é formada no interior do próprio organismo, e é estruturalmente semelhante à que constitui a matriz óssea mineralizada. No final do processo de degradação sequencial, o biovidro é reabsorvido e substituído por osso novo trabecular.

Assim sendo, um melhor conhecimento do tipo de resposta desencadeada pelo tecido receptor permitiu classificar os **biomateriais** em três grupos: **biotolerados**, **bioinertes** e **bioactivos**. Os derivados do cimento ósseo, o aço inoxidável e as ligas de cobalto-crómio pertencem ao primeiro grupo e os cerâmicos densos (alumina e zircónia), carbono, titânio e suas ligas, ao segundo grupo. O terceiro grupo inclui os compósitos de hidroxiapatite e fosfato tricálcico, os biovidros e os vitrocerâmicos.

Nos materiais biotolerantes, uma membrana de tecido fibroso, de espessura variável, separa o implante do osso, originando uma osteogénese à distância. Nos bioinertes a interface osso/implante é constituída por um contacto ósseo directo, num processo de osteogénese directa, conduzindo à osteointegração do implante. Nos implantes bioactivos existe uma osteocoalescência, ou seja, uma forte ligação química entre o implante e o osso, uma osteogénese de união, processo que têm

muitas vantagens na estabilização mecânica secundária das próteses articulares e, naturalmente, na melhoria dos resultados clínicos.

## 4. Aplicações clínicas

### 4.1. Estratégias

A orientação actual da cirurgia ortopédica é para o restabelecimento integral da função do sistema musculoesquelético usando, para isso, um vasto leque de técnicas cirúrgicas.

As **transplantações de órgãos e tecidos** impuseram-se, progressivamente, como soluções terapêuticas em quase todos os campos da cirurgia. Depois do sangue, o osso é, de longe, o tecido de origem humana mais transplantado.

A eficácia clínica dos **aloenxertos do aparelho locomotor** foi demonstrada em numerosos trabalhos na literatura ortopédica. Prova disso, é a crescente procura e aplicação de aloenxertos ósseos e osteocartilagíneos, particularmente, na reconstrução de defeitos ósseos causados por descolamentos de artroplastias e por excisão tumoral, apesar da validade de outras soluções terapêuticas.

Os **xenoenxertos ósseos**, geralmente de origem bovina e porcina, podem constituir uma alternativa interessante aos aloenxertos ósseos, porque não colocam questões de ordem ética, estão disponíveis sem limitações quanto à quantidade, mostram um alto nível de segurança microbiológica e provaram, também, serem eficazes na reconstrução de defeitos ósseos.

Neste contexto, torna-se importante referir que, devido aos progressos alcançados pela Engenharia de Tecidos, a transplantação xenógena, ou seja, a utilização em humanos, de células, tecidos e órgãos funcionais de animais vivos (porco), poderá passar, a curto prazo, do Laboratório para a prática clínica, se os avanços previstos na área da manipulação genética de animais (clonagem, transgénicos) se tornarem uma realidade, pese o facto das zoonoses. A perfusão sanguínea extracorporal através do fígado ou do rim do porco, como método de suporte até à realização de uma transplantação alógena, já foi praticada com resultados satisfatórios.

Por sua vez, as propriedades osteoindutoras demonstradas pelos **factores de crescimento ósseo** a nível experimental, abriram novas perspectivas para o tratamento de afecções de difícil solução em Ortopedia e Traumatologia, tais como, sequelas de fracturas, pseudartroses dos membros, necroses da cabeça femoral e artrodeses da coluna vertebral. As proteínas morfogenéticas BMP-7 e BMP-2 recombinantes humanas mostraram ser eficazes no tratamento de perdas de substância óssea de pequenas dimensões, em artrodeses da coluna vertebral

(posterolateral e intersomática) e, também, no tratamento de fracturas expostas da tíbia e pseudartroses dos membros.

Os **concentrados de plaquetas autógenos**, preparados a partir da centrifugação do sangue do próprio doente têm sido aplicados no Serviço de Ortopedia dos HUC, como medida terapêutica complementar, em artrodeses do punho reumatóide, mosaicoplastias do joelho, ligamentoplastias do joelho, roturas da coifa dos rotadores e em tenorrafias do tendão de Aquiles. O objectivo é acelerar o processo de regeneração tecidual (regeneração óssea, cartilaginosa e tendinosa). Com efeito, as plaquetas libertam os factores de crescimento PDGF, TGF- $\beta$ , IGF, FGF ("Fibroblast Growth Factor") e o VEGF "Vascular Endothelial Growth Factor"), que favorecem o processo da osteoindução, da condrogénese e da regeneração dos tecidos moles. Daí, os concentrados de plaquetas autógenos serem aplicados, não só na cirurgia ortopédica, mas também nas cirurgias maxilo-facial, vascular e plástica-reconstrutiva, com resultados encorajadores.

A **medula óssea autógena** tem sido usada, na condição de medida terapêutica complementar e na forma isolada ou associada a aloenxertos ósseos/substitutos ósseos, para estimular a formação óssea em defeitos ósseos e no tratamento de atrasos de consolidação/pseudartroses de fracturas dos membros ou, ainda, em artrodeses. A medula óssea, aspirada do ílaco por via percutânea pode ser, também, injectada por via percutânea no local da afecção esquelética, sob controlo radioscópico.

A eficácia desta técnica está, presumivelmente, mais dependente da presença das células estaminais, do que na acção dos factores de crescimento e osteoblastos viáveis. Uma das 100.000 células nucleadas presentes num aspirado de medula óssea é, aproximadamente, uma célula estaminal. A centrifugação do aspirado ilíaco permite a separação dos elementos celulares, reduzindo o volume do material osteogénico a transplantar, o que representa, só por si, uma mais valia. Neste contexto, uma intensa investigação terapêutica está em curso, no sentido de injectar directamente nos tecidos lesados células estaminais mesenquimatosas, na qualidade de células progenitoras, para favorecer o processo de reparação tecidual, ou usando-as como um veículo para a libertação de genes.

Por último, as **ligas metálicas**, os **polímeros** e os **biocerâmicos** encontram-se largamente difundidos em Ortopedia, mormente na composição de próteses de substituição articular e de materiais de osteossíntese de fracturas ósseas traumáticas e, os últimos, também como substitutos do osso. Neste âmbito, segundo a GESTO (2001) um substituto do osso é todo o biomaterial de origem humana, animal, vegetal ou sintético, destinado à implantação no homem com a

perspectiva de uma reconstituição do capital ósseo, para reforço de uma estrutura óssea ou para o preenchimento de uma perda de substância óssea de origem traumática ou ortopédica. Por outro lado, é conveniente que este substituto possua uma macroporosidade, por forma a favorecer a reabitação celular e a osteocondução, e que possa ser biodegradável.

## **4.2. Materiais utilizados**

### **Enxertos ósseos**

Os **autoenxertos ósseos** caracterizam o implante cirúrgico ideal porque possuem, simultaneamente, os três pré-requisitos necessários para a formação de osso novo. Assim, apresentam uma matriz osteocondutora que suporta e orienta o processo de regeneração óssea, expressam factores osteoindutores que induzem a formação de osso novo e contêm células osteogénicas pluripotenciais, que têm a capacidade de se diferenciarem em células osteoformadoras, ou seja, em células da linha osteoblástica. Dito por outras palavras, possuem capacidades osteocondutoras, osteoindutores e osteogénicas. Nenhum dos aloenxertos ósseos possui, simultaneamente, estas três propriedades. Todavia, os autoenxertos mostram limitações quanto à quantidade disponível, bem como quanto ao carácter iatrogénico ligado à sua colheita, o que não acontece com os aloenxertos.

Os **aloenxertos ósseos** apresentam-se em diversos tipos e formas: grânulos ou blocos maciços de esponjoso, blocos de corticoesponjoso, tiras ou diáfises de osso cortical, matriz óssea descalcificada, blocos osteocondrais, superfícies articulares e segmentos ósseos completos. Para além destes, estão disponíveis, também, aloenxertos tendinosos, meniscos do joelho e fascia lata.

Para o tratamento de pequenas/médias perdas de substância óssea do aparelho locomotor, pode-se recorrer a autoenxertos ou a aloenxertos de cabeças femorais (resíduos cirúrgicos) ou, eventualmente, a substitutos do osso sintéticos ou de origem animal, a implantes metálicos ou à distracção óssea progressiva, ou seja, o alongamento progressivo dos membros. No entanto, para a reconstrução de grandes defeitos ósseos, e se a opção do cirurgião for a aplicação de biomateriais biológicos, é necessário dispor de enxertos de grande dimensão e em quantidade bastante. Para isso, os enxertos têm que ser, necessariamente, colhidos em dadores humanos não vivos e conservados em estruturas funcionais adequadas, isto é, nos **Bancos de Tecidos**, cujo objectivo nuclear é disponibilizar estruturas

biológicas de origem humana, em elevadas condições de integridade e de segurança microbiológica.

O Banco de Tecidos dos Hospitais da Universidade de Coimbra iniciou a sua actividade em 1982 e até ao final do ano de 2008 disponibilizou 5520 aloenxertos para a cirurgia reconstrutiva do aparelho locomotor, neurocirurgia e cirurgia maxilo-facial. Os enxertos são colhidos em dadores humanos vivos, (cabeças femorais excisadas durante a implantação de artroplastias da anca na condição de resíduo cirúrgico), em morte cerebral (no contexto da colheita multiorgânica) e em paragem circulatória.

A selecção de um dador obedece a rigorosos critérios epidemiológicos, clínicos e laboratoriais, recomendados pela Organização Portuguesa de Transplantação. O rastreio laboratorial realizado ao dador, bem como aos enxertos colhidos, tem como objectivo detectar a presença de agentes infecciosos transmissíveis. Os enxertos só são validados após o conhecimento do seu resultado. Durante esse período de tempo permanecem em quarentena. Por sua vez, o conhecimento do resultado da autópsia anatomopatológica constitui um importante elemento suplementar de segurança.

O Banco de Tecidos dos HUC tem disponibilizado: enxertos ósseos, osteocartilagíneos e tendinosos criopreservados (de todos os tipos, dimensões e formas), fascia lata criopreservada, enxertos corticais descalcificados e, também enxertos ósseos liofilizados (esponjosos e corticais) esterilizados com raios gama na dose de 25 kGy (Fig. 2).

Os enxertos são conservados no vapor do azoto líquido (criopreservação), em cubas adequadas, até à temperatura de  $-196^{\circ}$  C (Fig. 2). Os enxertos liofilizados não precisam de conservação (são acondicionados sob condições de vácuo e conservados à temperatura ambiente), e têm um prazo de validade de 4 anos. Por sua vez, os enxertos descalcificados são preparados a partir das diáfises do fémur e da tíbia, são descalcificados em ácido clorídrico e conservados numa solução aquosa de formaldeído à temperatura de  $4^{\circ}$  C ou criopreservados (Fig. 2).

O **osso esponjoso sob a forma de grânulos** (“triturado”, “fragmentado”) é o aloenxerto mais utilizado, em situações em que não é necessário uma capacidade de suporte, uma vez que não possui capacidade estrutural, devido à sua fraca resistência mecânica. Assim, está indicado, como modalidade terapêutica complementar, no tratamento cirúrgico de: recolocações de próteses da anca e do joelho; fracturas dos membros; perdas de substância óssea de causa tumoral e traumática; atrasos de consolidação e não consolidação (pseudartroses) de fracturas dos membros; artrodeses da coluna vertebral realizadas para o



tratamento de fracturas, escolioses e de situações degenerativas; artrodeses dos membros e alongamentos dos membros, entre outros.

Os **aloenxertos maciços** (osteocartilagíneos, esponjosos e corticais) estão indicados no tratamento de perdas ósseas e osteocartilagíneas causadas por excisão tumoral (Fig. 4) ou de origem traumática, em recolocações de próteses, em artrodeses intersomáticas da coluna cervical e lombar, em osteotomias de adição (joelho), ou seja, na reconstrução de defeitos ósseos que requeiram um enxerto com capacidade estrutural.

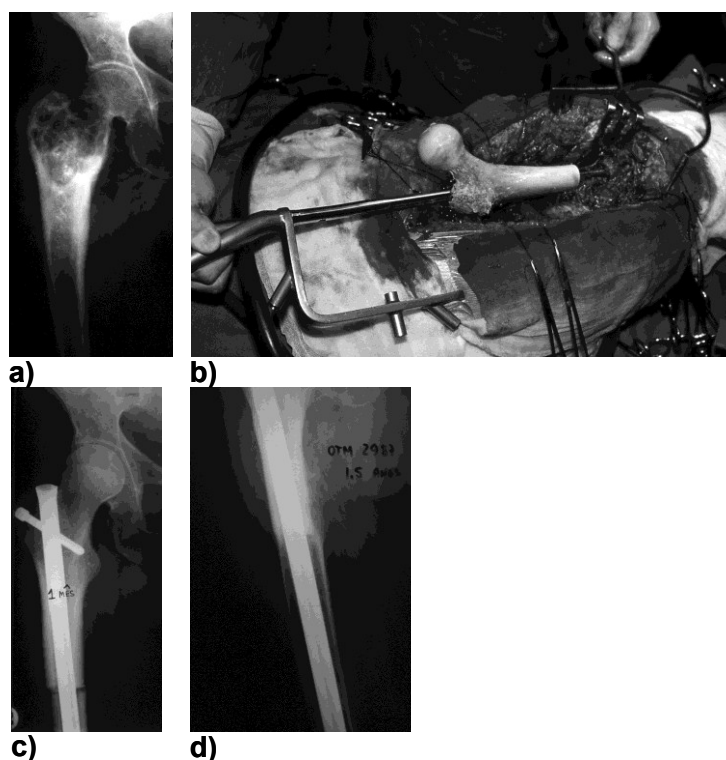


Fig.4. Tumor da extremidade proximal do fémur direito (condrossarcoma): a) exame radiológico pré-operatório; b) aspecto per-operatório da aplicação do enxerto osteocartilagíneo d) exame radiológico pós-operatório com 1 mês de evolução; d) Aos 18 meses é possível observar uma consolidação óssea na zona entre o enxerto e o osso receptor.

A **matriz óssea desmineralizada** (aloenxerto cortical descalcificado) não oferece capacidade estrutural, actua como um biomaterial osteocondutor e osteoindutor. A descalcificação/desmineralização do osso cortical, sob a acção do ácido clorídrico, expõe as proteínas morfogenéticas (BMPs), as quais justificam a capacidade osteoindutora que é reconhecida a este aloenxerto.

Sob a forma de pequenos fragmentos ou tiras, aplicados isoladamente ou em associação com outro tipo de enxerto ósseo, com a intenção de aumentar a massa óssea, preencher perdas de substância óssea, estimular a osteogénese

local e acelerar a consolidação óssea, a matriz óssea desmineralizada apresenta indicações clínicas similares às dos aloenxertos esponjosos granulados. Todavia, os **aloenxertos diafisários maciços descalcificados em superfície** mantêm a sua capacidade estrutural e, por isso, são usados no tratamento de perdas extensas de substância óssea dos membros de origem traumática, recolocações de próteses da anca (reforço da cortical femoral) e necrose asséptica da cabeça femoral (diáfise peronial descalcificada).

A matriz óssea descalcificada pode apresentar-se, também, sob a forma de uma **pasta injectável** (Grafton<sup>®</sup>), método que facilita a sua aplicação e moldagem no local da lesão óssea. A associação de medula óssea ou de autoenxerto esponjoso com o aloenxerto esponjoso granulado ou, em vez deste, com a matriz óssea descalcificada, é uma prática corrente em cirurgia ortopédica, com a intenção de se conseguir um composto que contenha propriedades osteogénicas, osteoindutoras e osteocondutoras, e desta forma promova a regeneração óssea.

Por sua vez, os **aloenxertos tendinosos** (tendão patelar, tendão de Aquiles e tendões dos isquiotibiais) e **meniscais** são usados na cirurgia reconstrutiva do joelho (roturas dos ligamentos cruzados e laterais, do aparelho extensor do joelho e substituição dos meniscos). Quanto aos aloenxertos de fascia lata criopreservada, são usados na cirurgia reconstrutiva oftalmológica e, também, na cirurgia ligamentar do joelho.

### **Ligas metálicas**

As ligas metálicas, particularmente os aços inoxidáveis, as ligas à base de cobalto e cromo e as ligas à base de titânio, encontram uma larga área de aplicação em Ortopedia, quer na composição de próteses de substituição articular, de sistemas de fixação externa (fixadores externos) de fracturas ósseas, de sistemas de fixação interna (osteossíntese) de fracturas ósseas, de sistemas de correcção cirúrgica de situações do tipo degenerativo, quer na composição de grampos (cobalto-cromo), de parafusos, de cabos e de fios metálicos (aços inoxidáveis) (Fig. 5).

No grupo dos **aços inoxidáveis** (ferríticos, martensíticos, austeníticos), os austeníticos são, actualmente, os mais utilizados em cirurgia ortopédica, por não serem magnéticos. Os aços martensíticos são usados na fabricação de instrumentos cirúrgicos em razão da sua dureza, a qual está associada ao seu elevado teor em carbono.

Os aços austeníticos 316 e 316 L, do grupo denominado ASTM (American Society for Testing Materials), são os mais usados em Ortopedia. As

especificações para o aço 316L são tipicamente de 17% a 20% para o cromo, 50% para o ferro, 12% a 14% para o níquel, 2% a 4% para o molibdeno, com um máximo de 0,03% para o carbono.

Para melhorar a resistência à fadiga, desenhou-se um grau especial, o ASTM F 138 ou 316 LVM que uma vez fundido em ambiente de vácuo, oferece uma maior homogeneidade na estrutura e composição. O aço 23Cr 13Ni 5Mo apresenta uma grande resistência e oferece perspectivas superiores em relação ao 316 L. Todas estas ligas de aço apresentam um módulo de elasticidade entre dez a treze vezes superior ao osso cortical e um elevado grau de ductilidade.

Os aços de fase dupla "duplex" possuem microestruturas austeníticas-ferríticas com um alto teor em Cr (22-25%), Mo (3-4%), N (0,15-0,30%) e um baixo teor em níquel (Ni), apresentando melhores propriedades mecânicas que os aços austeníticos, com o mesmo grau de deformação plástica a frio. Um exemplo é o 25Cr 7Ni 4Mo 0,3N.

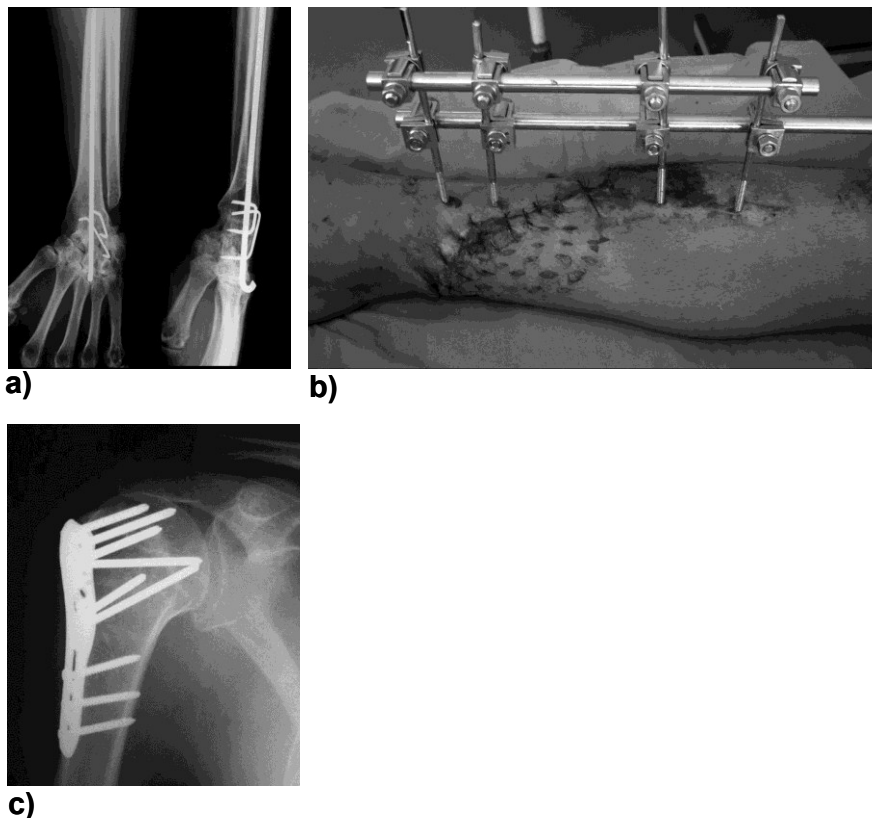


Fig. 5. Aplicação de ligas metálicas em Ortopedia e Traumatologia: a) artrodese de punho reumatóide com fios e grampos metálicos (aço inoxidável); b) fractura exposta dos ossos da perna estabilizada com fixadores externos metálicos, em aço inoxidável; c) osteossíntese de uma fractura do úmero proximal com placa e parafusos (liga de titânio Ti-6Al-7Nb).

Pelas suas características, os aços inoxidáveis austeníticos são utilizados, principalmente, na manufactura de placas e parafusos, cavilhas endomedulares e endopróteses articulares, nomeadamente o 316 e o 316L, este com menor taxa de carbono e maior capacidade de resistência à corrosão.

As ligas metálicas à base de cobalto ou **ligas de cobalto-crómio** são usados há muitos anos em odontologia. A ASTM recomenda quatro tipos de ligas metálicas à base de cobalto para a confecção de implantes cirúrgicos: a liga Co-Cr-Mo (F 76) que é fundida; a liga Co-Cr-W-Ni (F 90) que é forjada; a liga Co-Ni-Cr-Mo (F 562) e a liga Co-Ni-Cr-Mo-W-Fe (F 563), igualmente forjadas. As ligas que presentemente são mais utilizadas na fabricação de implantes ortopédicos integram as ligas de Co-Cr-Mo e Co-Ni-Cr-Mo. O F 75, denominado comercialmente por Vitallium® demonstrou propriedades mecânicas insuficientes para resistir a condições de solicitações de carga repetitivas.

As propriedades ao desgaste abrasivo da liga Co-Ni-Cr-Mo são semelhantes às da liga Co-Cr-Mo (0,15mm/ano). A liga Co-Ni-Cr-Mo é usada na composição das hastes femorais das artroplastias da anca, nomeadamente nas hastes cimentadas, porque possui uma boa resistência à fadiga e à rotura em tracção. Por sua vez, a liga Co-Cr-Mo é usado na composição nas superfícies articulares das próteses da anca (Metasul®).

O **titânio e as suas ligas** têm mostrado, nos últimos anos, uma grande utilização na implantologia oral, maxilo-facial e ortopédica. A sua resistência à fadiga-corrosão é nitidamente superior à de outras ligas metálicas utilizadas em implantologia. Sob o ponto de vista clínico, os produtos de corrosão do titânio são geralmente bem tolerados e não desencadeiam reacções imunológicas desfavoráveis. O módulo de elasticidade do titânio é de 110 MPa, cerca de metade do aço inoxidável ou das ligas à base de cobalto, aproximando-se do osso (5 a 10 vezes superior à rigidez do osso cortical).

O titânio mais utilizado em aplicações ortopédicas é o denominado titânio comercial puro (Ti 160) e o Ti 318. O Ti 160 contem pequenas quantidades de O<sub>2</sub> (<0.5%), ferro, nitrogénio e carbono. O Ti 318 ou F 136 (Ti6Al4V) é uma liga composta por titânio, alumínio (6%) e vanádio (4%). A incorporação de alumínio e vanádio em baixas proporções aumenta a resistência mecânica da liga e mantem inalteradas outras propriedades. As preocupações relacionadas com os efeitos biológicos do vanádio, estimularam o desenvolvimento das ligas Ti5Al2,5Fe, as quais possuem, entre outras, propriedades mecânicas superiores.

Recentemente foram introduzidos o Ti 550 (Ti-Mo 4-Al 2-Sn), o Ti-Al 6-Nb 7 e o Ti-Zr 13-Nb 13 que possuem uma maior resistência à tracção e à fadiga (620 MPa em contraste com 100 MPa), pelo que são preferíveis para a composição de

próteses articulares. No entanto, a dureza e a resistência ao desgaste destes materiais tem colocado algumas dificuldades nas superfícies de contacto das endopróteses e nos implantes cimentados. Com a intenção de aumentar a durabilidade, melhorar a resistência ao atrito e à corrosão, as ligas metálicas têm sido submetidas a técnicas de implantação de iões de azoto a alta velocidade e em altas doses, com resultados favoráveis.

O titânio e as suas ligas são usados na composição de endopróteses articulares e de material de osteossíntese (placas, parafusos, cavilhas endomedulares, fixadores externos e internos) (Fig. 5 ).

Outro metal que tem sido aplicado na composição de cúpulas acetabulares em próteses totais da anca é o **tântalo**, que mereceu a designação de metal trabecular. Este biomaterial é bastante poroso, com uma porosidade cerca de 80 % e com poros com cerca de 550  $\mu\text{m}$ , apresentando propriedades físicas e mecânicas muito semelhantes às do osso esponjoso humano, incluindo o módulo de elasticidade. Verificou-se que este material permite o crescimento ósseo na sua superfície conduzindo à fixação biológica do implante cirúrgico durante um longo tempo. A difusão de antibióticos e de factores de crescimento a partir da sua superfície é também muito eficaz.

As **ligas metálicas com capacidade de memória** na forma são conhecidas desde 1932. O efeito memória consiste na possibilidade da liga voltar a apresentar a forma inicial, memorizada, pela simples elevação da temperatura a partir de um estado deformado a frio. De facto, após um esforço predeterminado, a liga tem a capacidade de voltar à mesma forma devido à reorganização dos seus átomos. Estas ligas apresentam também o denominado efeito super-elástico: a capacidade de deformação puramente elástica, cinco a dez vezes superior a todas as outras ligas metálicas.

O sistema de memória mais usado em implantologia integra a liga de titânio e de níquel (TiNi), com a possibilidade de regular a modificação da forma do implante sob a acção de uma temperatura próxima da do corpo humano. Este grupo de biomateriais inclui outros tipos de ligas à base de cobre (Cu-Zn-Al, Cu-Al-Ni) ou de ferro (Fe-Mn-Ni). No entanto só o sistema Ti-Ni é utilizado em implantologia, em virtude das suas superiores propriedades mecânicas e sobretudo pela sua satisfatória biocompatibilidade.

Os implantes cirúrgicos constituídos por ligas metálicas de memória da forma são utilizados em Ortopedia, em Cardiologia ("stent" cardio-vascular) e na cirurgia do ouvido (prótese super-elástica para reconstrução da cadeia dos ossículos). Em Ortopedia são representados pelos grampos (agrafos) utilizados nas osteossínteses a nível da mão e do pé. Distinguem-se dois tipos de grampos:

os designados por “frios”, os mais antigos e os denominados por “quentes” (Memoclip®). Sob o ponto de vista mecânico estes implantes vão exercer uma compressão dinâmica e retentiva sobre os dois fragmentos ósseos, com a intenção de se conseguir a uma consolidação óssea ou uma fusão articular.

**Em suma**, os implantes metálicos são usados em Ortopedia, na grande maioria das situações, com o finalidade de substituir estruturas ósseas e osteocartilagíneas lesadas e na condição de materiais de osteossíntese/fixação.

A substituição das articulações por endopróteses é uma rotina em Ortopedia tanto no tratamento de doenças de tipo degenerativo (artrose), inflamatório (artrite reumatóide) quanto de causa tumoral. Embora historicamente a prótese da anca seja a mais divulgada e estudada, hoje em dia muitas articulações podem ser substituídas por endopróteses, tais como joelho (a segunda mais utilizada depois da anca), tornozelo, ombro, cotovelo, punho, metacarpofalângica e interfalângica e articulações intervertebrais cervicais e lombares.

Nas endopróteses articulares não cimentadas (biológicas), em que não é usado o cimento ósseo para a sua fixação ao tecido ósseo, certas modificações das características das superfícies dos implantes metálicos que as compõem, tais como a presença de poros, rugosidades, malhas, fenestrações, podem favorecer a sua fixação e estabilidade mecânica. Essas modificações podem ser alcançadas durante a manufactura dos implantes ou por uma soldadura de placas porosas ou malhas perforadas e, ainda, pelo método de pulverização plasmática de partículas de metais (titânio) ou de biocerâmicos (hidroxiapatite, biovidro), com a intenção de se conseguir uma estrutura semelhante à do tecido ósseo esponjoso e, assim, favorecer a formação de osso novo nas superfícies protéticas.

Assim sendo, os implantes acetabulares e femorais das artroplastias da anca não cimentadas (biológicas) podem ser constituídos por ligas metálicas à base de cobalto-crómio e à base de titânio, expressando uma superfície porosa ou rugosa, que pode ser revestida por biocerâmicos, que como vimos são biomateriais bioactivos, e por isso, torna-se possível conseguir uma boa fixação mecânica da superfície do implante, condição necessária para a obtenção de um bom resultado clínico. Para além disso, a superfície destes tipos de próteses podem ser revestidas, quer por antibióticos ou péptidos antimicrobianos (defensinas) para reduzir o risco de infecção, quer com superfícies específicas capazes de constituir um meio físico para a difusão de factores de crescimento ósseo com a intenção de se conseguir uma integração mais rápida dos implantes.

Os novos aços inoxidáveis austeníticos, com elevado conteúdo de nitrogénio, podem ser uma alternativa interessante às ligas metálicas à base de cobalto-crómio e à base de titânio. Estes aços apresentam vantagens em relação às ligas à base de titânio, assim como às ligas à base de cobalto nas próteses cimentadas da anca, uma vez que possuem um elevado módulo de elasticidade. Contudo, no caso das próteses não cimentadas, as ligas à base de titânio são as mais indicadas, com superfícies porosas, rugosas e revestidas com biocerâmicos (hidroxiapatite e biovidros).

Nas artroplastias cimentadas do joelho, o componente tibial é composto, habitualmente, por ligas à base de titânio e o femoral por ligas à base de cobalto-crómio, com os pratos tibiais em polietileno de muito alta densidade/reticulado. O componente femoral, numa prótese total do joelho, pode ser composto, também, por um cerâmico denso, como é o caso da zircónia.

No que concerne às ligas metálicas usadas na reparação de fracturas ósseas, apresentam uma grande variedade morfológica, tais como placas, parafusos, cavilhas endomedulares e fixadores externos. Assim, o material mais usado é o aço 316L, que embora não oferecendo as propriedades mecânicas e de biocompatibilidade das ligas de Ti-6Al-4V, apresenta um baixo custo e cumpre a sua biofuncionalidade com eficácia e de modo temporário. Com efeito, na maior parte das situações clínicas os implantes de osteossíntese são posteriormente removidos, uma vez alcançada a consolidação da fractura.

Importa dizer que os avanços registados na osteossíntese das fracturas através de placas e parafusos, deveu-se não só à melhoria dos biomateriais usados na sua composição, mas também ao seu desenho e à técnica cirúrgica, no sentido de minimizar o dano causado na vascularização óssea e tentar respeitar, ao máximo, a integridade dos tecidos perifracturários.

Assim, a placa tubular com orifícios redondos foi substituída pela placa de compressão dinâmica (DCP<sup>®</sup>) do acrónimo em inglês "Dynamic Compression Plate"), com orifícios de deslizamento semicilíndricos. Depois, surgiu a placa de compressão dinâmica de reduzido contacto (LC-DCP<sup>®</sup>, do acrónimo em inglês "Low Contact Dynamic Compression Plate"). Mais recentemente, surgiram as placas de baixo perfil e as placas bloqueadas (LISS<sup>®</sup>, do acrónimo em inglês "Less Invasive Stabilization System", e LCP<sup>®</sup>, do acrónimo em inglês "Locking Compression Plate"). Estas últimas placas permitem a redução e a osteossíntese das fracturas ósseas com pequenas incisões cutâneas e um dano vascular reduzido, no contexto da cirurgia minimamente invasiva.

## Polímeros

Este grupo de materiais são usados na fabricação e fixação de endopróteses de substituição articular e, também, em ortóteses/exopróteses da coluna e dos membros (resinas sintéticas). Assim, o **poli(metacrilato de metilo)** (cimento ósseo) assegura de forma aceitável a fixação óssea das endopróteses articulares, e pode ser usado, também, no preenchimento de defeitos ósseos. Os **polietilenos**, polietileno de muita alta densidade (UHMWPE) ou os recentes polietilenos altamente reticulados ("cross-linking UHMWPE"), encontram a sua principal aplicação na composição de superfícies de fricção articular em artroplastias totais. Por seu lado, o **silicone**, é aplicado na composição de endopróteses flexíveis, utilizadas na cirurgia de substituição das articulações da mão e do pé (Fig. 6).



Fig. 6 Prótese metacarpofalângica composta por silicone, com protectores metálicos em titânio, usada na cirurgia reconstructiva na mão reumatóide.

Os polímeros reabsorvíveis/biodegradáveis são usados, sob a forma de fios de sutura, parafusos, âncoras ou pinos, com o propósito de assegurarem a fixação primária imediata de uma reconstrução cirúrgica. Uma vez obtida a reparação dos tecidos, continua a processar-se a sua reabsorção/biodegradação, não sendo necessário, deste modo, uma segunda intervenção cirúrgica para sua remoção o que, por si só, representa uma grande vantagem em relação aos implantes metálicos. A grande maioria são variações do **poli(ácido láctico)** (PLA, do acrónimo em inglês "polylactic acid"), do **poli(ácido glicólico)** (PGA, do acrónimo em inglês "poly-glycolic acid"), **polidioxanona** (PDO), **poliparadioxanona** (PDS) e **poli-caprolactona** (PCL).



De todos, o polietileno e o cimento ósseo são os polímeros mais usados em cirurgia ortopédica. Para além de fazer parte da composição de drenos, bolsas de fluidos, cateteres e tubos cirúrgicos, o polietileno encontra a sua maior aplicação nas próteses articulares, como são exemplos as próteses do ombro, cotovelo, anca, joelho, tornozelo e as do disco intervertebral cervical e lombar.

O polietileno de muita alta densidade (UHMWPE) mostrou uma alta resistência ao impacto, uma boa biocompatibilidade e estabilidade química, estando as suas propriedades essencialmente limitadas pelas condições de fabricação e de esterilização. A esterilização com raios gama produz um processo de oxidação com libertação de radicais livres, os quais reforçam a oxidação e a degradação polimérica. Por outro lado, a fricção entre os diversos biomateriais constituintes das endopróteses articulares e o polietileno de muita alta densidade (metal-polietileno, cerâmico denso-polietileno) provoca um desgaste do polietileno, que é traduzido pela libertação de partículas, as quais, por sua vez, estão na origem de reacções locais de intolerância biológica (osteólises), que conduzem à falência mecânica da prótese. Mesmo assim, o sucesso clínico a longo prazo das próteses com superfícies de fricção metal-polietileno foi demonstrado em numerosas séries de artroplastias da anca, prova de que a causa da falência de uma artroplastia é multifactorial.

Com o propósito de diminuir as partículas de desgaste do polietileno resultantes do contacto tribológico articular surgiram, recentemente, os polietilenos altamente reticulados ("cross-linking UHMWPE") que expressam uma modificação da estrutura intrínseca, por irradiação. Os resultados no laboratório e clínicos, particularmente em próteses da anca e do joelho, apontam no sentido de uma melhoria em relação ao polietileno de muita alta densidade, muito embora não haja tempo de recuo suficiente para confirmar estas primeiras impressões. De facto, a reticulação ("cross-linking") do polietileno reduz, também, as suas propriedades mecânicas, incluindo a resistência à propagação de fissuras de fadiga, questões que carecem de uma avaliação a longo termo. Por outro lado, muito embora haja uma menor produção de partículas do desgaste tribológico, parecem apresentar uma maior reactividade biológica quando comparadas com as partículas do polietileno de muita alta densidade.

O **cimento ósseo** foi introduzido por John Charnley, em 1960, com a intenção de fixar os componentes protéticos da anca. Desde então, foram muito escassas as alterações introduzidas na sua composição, registando-se, contudo, um aperfeiçoamento na preparação e na técnica da aplicação intra-operatória. Assim, na técnica de terceira geração procede-se: à centrifugação e mistura dos monómeros em vácuo; ao controlo da temperatura ambiente; à utilização de

restritores femorais e de centralizadores da haste femoral; a uma preparação óssea cuidadosa e à pressurização do cimento.

A maioria dos cimentos ósseos, actualmente disponíveis para aplicação clínica tem composições semelhantes. Para a sua preparação, o monómero líquido (97% de metacrilato de metilo, 2,6% de dimetil-p-toluidina, como activador, e pequenas quantidades de hidroquinona, como estabilizador) mistura-se com um pó constituído por esferas pré-polimerizadas (88% de poli(metacrilato de metilo), 10% de sulfato de bário ou óxido de zircónia radiopacos e um iniciador químico, como o peróxido de benzoilo).

Existem algumas diferenças entre os vários cimentos existentes no mercado que podem modificar as suas propriedades. Destacam-se, as modificações do tamanho das partículas do pó, que alteram tanto a viscosidade como o tempo de manipulação (cimentos de baixa viscosidade), a introdução de butil-metacrilato que melhora a resistência à fadiga e à propagação de fissuras, o reforço das suas propriedades mecânicas mediante a inclusão de fibras metálicas ou de outros polímeros e, ainda, a inclusão de partículas de hidroxiapatite, com a intenção de melhorar a sua fixação biológica à estrutura óssea. De qualquer forma, nenhuma destas modalidades têm apresentado repercussões clínicas significativas.

Neste contexto, importa, ainda, acrescentar que antibióticos (gentamicina, vancomicina) e antimitóticos (metotrexato, cisplatina) têm sido adicionados ao cimento acrílico com a intenção de se conseguir uma libertação deste princípios activos no microambiente biológico em que o cimento for implantado, dito por outras palavras, conseguir uma antibioterapia local ou uma quimioterapia tumoral local.

Para além da fixação das próteses de substituição articular, o cimento acrílico é, também, usado no preenchimento de perdas de substância óssea e no tratamento da osteonecrose asséptica da cabeça femoral.

Por último, refere-se o **colagénio** que é um polímero natural. O colagénio quando aplicado isoladamente não tem interesse clínico. Mas, fibras de colagénio purificado, de origem bovina, combinadas com hidroxiapatite e fosfato tricálcico sob a forma de pasta ou de tiras (Collagraft®) associadas, ainda, a medula óssea autógena aspirada do osso ilíaco, formam um composto com propriedades osteogénicas, osteoindutoras e osteocondutores, o qual tem sido usado no tratamento de fracturas e pseudartroses dos ossos longos.

## Biocerâmicos

As limitações e complicações relacionadas com a colheita de autoenxertos ósseos, bem como o risco potencial de transmissão de doenças infecciosas ligadas ao aloenxertos ósseos, favoreceram a pesquisa e desenvolvimento de substitutos do osso naturais ou sintéticos.

Os **cerâmicos bioinertes densos** (alumina, zircónia) encontram a sua maior aplicação na constituição de próteses articulares porque em meio biológico não apresentam capacidade de oxidação e corrosão, ao contrário do que acontece com os metais. Além disso, possuem elevada dureza o que pode minimizar os problemas relacionados com a fricção e o seu desgaste. Os **cerâmicos bioactivos** (a hidroxiapatite e o fosfato tricálcico ou a combinação de ambos, e os biovidros) devido às suas propriedades osteocondutoras, são utilizados no preenchimento de perdas de substância óssea e no revestimento de implantes metálicos articulares ou em dispositivos para fixação óssea (cravos, pinos).

A **alumina** de alta densidade é usada em próteses articulares da anca por apresentar uma boa biocompatibilidade, imunocompatibilidade, uma elevada resistência mecânica ao desgaste e uma excelente resistência à corrosão. O coeficiente de desgaste de uma articulação alumina-alumina é cerca de 4000 vezes inferior ao que apresenta uma articulação metal-polietileno. Como se sabe, a redução do número de partículas de desgaste dos biomateriais resultantes da fricção entre as superfícies articulares dos implantes, constitui um dos factores contributivos para o aumento da longevidade de uma artroplastia. Em doentes jovens e activos, a cúpula de fricção alumina-alumina, na sua concepção actual, representa uma alternativa interessante às próteses convencionais, do tipo metal-polietileno. A principal desvantagem é a sua fragilidade, que se traduz pelas fracturas da cabeça femoral. A alumina tem, também, sido utilizada na constituição de próteses do joelho, de parafusos e em reconstruções de perdas de substância óssea.

A **zircónia** foi introduzida na fabricação de cabeças femorais para próteses totais da anca devido à sua elevada resistência e dureza, permitindo a produção de implantes de pequenas dimensões, com um baixo risco de fractura. A articulação zircónia-polietileno apresenta taxas de desgaste similares às da alumina-polietileno. A superfície de atrito zircónia-zircónia liberta uma quantidade significativa de partículas não sendo, por isso, recomendada na composição de uma artroplastia. As cabeças das próteses femorais constituídas por alumina ou zircónia libertam menor quantidade de partículas de polietileno do que as de aço inoxidável, cobalto-crómio e titânio.

Os biomateriais cerâmicos derivados do fosfato de cálcio mais amplamente estudados e aplicados em Ortopedia são a hidroxiapatite ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), o fosfato tricálcico ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) ou a combinação de ambos.

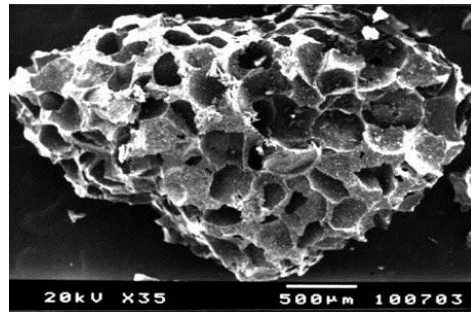
A **hidroxiapatite** pode ter uma origem sintética ou natural. Com efeito, o tratamento térmico a altas temperaturas do osso bovino (cerca de 1200 a 1300° C), elimina todos os componentes orgânicos, conservando unicamente a parte mineral e a porosidade do osso original, processo que é conhecido por ceramização do osso xenógeno (Endobon®). Constitui-se, deste modo, um cerâmico de fosfato de cálcio de origem biológica, constituído, essencialmente, por hidroxiapatite (> 90%), fosfato tricálcico, magnésio e outros oligo-elementos metálicos, não existindo o risco de transmissão de doenças devido ao tratamento térmico a que são submetidos.

A aplicação clínica dos cerâmicos de **fosfato de cálcio** está limitada pela sua fragilidade e fraca resistência mecânica, que interditam a sua implantação em zonas sujeitas a carga, sem uma osteossíntese ou imobilização complementares. Têm sido usados no tratamento de tumores ósseos benignos, em fracturas traumáticas, na reconstrução de lises ósseas em recolocações artroplásticas da anca e em artrodeses da coluna vertebral, sendo consensual que são portadores de propriedades osteocondutoras, constituindo deste modo, implantes colonizáveis por tecido ósseo do receptor (Fig. 7).

A hidroxiapatite tem sido, também, largamente utilizada no revestimento de endopróteses articulares, com a intenção de melhorar a fixação e longevidade dos implantes, e evitar as complicações relacionadas com o cimento ósseo.

Outro campo de crescente interesse clínico é a utilização dos **fosfatos de cálcio** na composição de cimentos ósseos bioactivos, para preenchimento de defeitos ósseos e na fixação de próteses articulares, como alternativa ao cimento acrílico. Com efeito, os cimentos bioactivos ou hidráulicos/iónicos (Cementek LV®, Biobon®, Eurocer®) têm vindo a ser aplicados no tratamento de fracturas do rádio (Norian SRS®), da extremidade proximal do fémur, dos pratos da tíbia, do calcâneo, no tratamento de fracturas do corpo vertebral na osteoporose, e na condição de fixação complementar de parafusos. Eles são preparados de forma semelhante ao cimento acrílico. Uma combinação de fosfato de monocálcio, fosfato tricálcico e carbonato de cálcio, sob a forma de pó, é misturada numa solução de fosfato de sódio formando-se, uma substância pastosa, através de uma reacção não exotérmica, que pode ser injectada ou moldada no defeito ósseo. Após 24 a 48 horas, este cimento apresenta uma resistência às forças de compressão similar, ou mesmo superior, à do osso esponjoso, sendo a sua reabsorção e substituição por osso novo muito lenta. A sua presença é observada

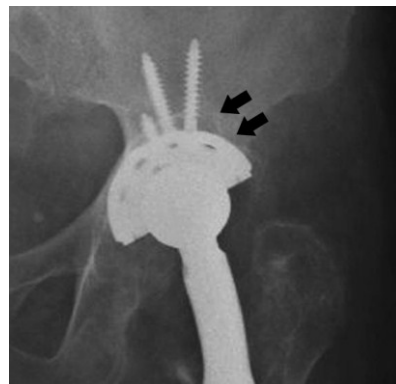
após 2-3 anos de implantação, como acontece na cirurgia reconstructiva de fracturas do rádio e dos pratos da tíbia.



a)



b).....



c)

Fig. 7. Biocerâmicos: a) aspecto de um grânulo de hidroxiapatite observado em MEV (microscopia electrónica de varrimento) mostrando uma arquitectura porosa, aberta, favorável a deposição de osso novo; b) imagem per-operatória de grânulos de um biocerâmico composto (hidroxiapatite reforçada com um biovidro) misturados com medula óssea do doente; c) imagem pós-operatório do uso deste composto no preenchimento de uma perda de substância óssea acetabular (setas).

Mais recentemente, os cerâmicos **sintéticos de fosfato de cálcio** têm sido objecto de estudos experimentais e clínicos, com vista a serem utilizados como sistemas de libertação de princípios activos e prevê-se que, num futuro próximo, a sua associação com células mesenquimatosas pluripotenciais (estaminais) permita acelerar o processo de regeneração óssea.

No final da década de 60, Larry Hench introduziu os primeiros vidros com fins biomédicos, tendo sido designados, posteriormente, por **biovidros** ou vidros bioactivos, porque apresentavam a capacidade de ligação aos tecidos vivos sem a interposição de tecido fibroso. Existem dois tipos de vidros que podem ser usados como dispositivos médicos, os vidros à base de sílica (vidros silicatados) e os vidros à base de fosfato (vidros fosfatados).

Os **vitrocerâmicos**, ou vidros bioactivos cerâmicos, derivam de modificações físico-químicas dos biovidros, conseguidas geralmente pela precipitação de fases cristalinas, utilizando para isso, tratamentos térmicos adequados. Estão indicados nas reconstruções de zonas submetidas a solicitações de carga, como por exemplo na reconstrução de um corpo vertebral.

Com a intenção de aumentar a bioactividade dos biovidros, foram, mais recentemente, desenvolvidos os **biovidros "sol-gel"** no sistema  $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5$ . Estes materiais sofrem um processo de hidrólise à temperatura ambiente, têm propriedades osteocondutoras semelhantes às dos biovidros silicatados, mas possuem uma maior degradação. A baixa temperatura usada na sua fabricação, permite a sua utilização como material de revestimento de substratos de alumina, abrindo, deste modo, novas perspectivas para aplicação clínica.

Na clínica, os biovidros têm sido aplicados no preenchimento de perdas de substância óssea, sob a forma de grânulos e de blocos, e na reconstrução cirúrgica do ouvido médio. Contudo, a sua baixa resistência mecânica não permite, se utilizados isoladamente, a sua implantação em zonas de sustentação de cargas. Por isso, as limitações que apresentam são essencialmente de natureza mecânica. Podem, ainda, ser utilizados como revestimento de implantes de ligas metálicas, assim como na composição de cimentos ósseos bioactivos. A vitrocerâmica A-W, tem apresentado excelentes resultados como sistema de libertação de antibióticos, no tratamento de osteomielites da tíbia e em infecções de próteses da anca.

Certos corais têm uma estrutura porosa regular e interconectada, muito semelhante à do osso esponjoso (*Porites*, *Goniopora*, *Acropora*). Outros, possuem, pelo contrário, uma estrutura mais compacta fazendo lembrar o osso cortical (*Favites*, *Lobophyllia*).

O **coral natural** utilizado na clínica é constituído por carbonato de cálcio sob a forma de cristais de aragonite, numa percentagem superior a 97% (Biocoral<sup>®</sup>), mostra uma arquitectura porosa e possui propriedades que permitem a sua colonização por tecido ósseo. Apresenta, contudo, um comportamento mecânico frágil devendo, por isso, ser implantado de um modo particularmente rigoroso, em condições de estabilidade, viabilidade e proximidade com o osso receptor, recomendando-se evitar o seu contacto com o líquido sinovial, devido ao risco de reacção imunológica descrita anteriormente.

Se o coral for submetido a um tratamento hidrotérmico particular, origina a formação de uma hidroxiapatite coralina, que é o resultado da transformação do carbonato de cálcio em hidroxiapatite biológica, apresentando, assim, uma estrutura porosa interconectada, biocompatível, osteocondutora, bioactiva e

reabsorvível. As dimensões dos poros variam de 180 a 650  $\mu\text{m}$ , consoante a sua origem (Pro Osteon<sup>®</sup>).

As primeiras aplicações humanas do coral, em cirurgia ortopédica e traumatológica reconstrutiva, foram efectuadas em 1979 com resultados satisfatórios. As séries comparativas entre enxertos ósseos autógenos e implantações de coral revelaram resultados sobreponíveis. Os implantes de hidroxiapatite coralina preparados a partir da *Goniopora* e da *Porites*, provaram ser eficazes no preenchimento de defeitos ósseos traumáticos ou adquiridos.

Dentre os substitutos ósseos osteocondutores importa, também, referenciar, embora de modo sumário, o sulfato de cálcio. O **sulfato de cálcio ou gesso de Paris** (Osteoset<sup>®</sup>, Boneplast<sup>®</sup>), usado na reconstrução de defeitos ósseos ou associado a enxertos ósseos nas artrodeses da coluna vertebral, apresenta uma fraca porosidade, sendo completamente reabsorvido em poucas semanas (2-5 semanas no homem) e substituído por osso novo originado pelo hospedeiro. A experiência clínica é muito limitada e pouco referenciada, muito embora a sua introdução date do ano 1892. Poderá no futuro ser usado, eventualmente, como sistema de transporte de factores de crescimento ósseo.

## 5. Perspectivas futuras

Grande parte dos materiais actualmente disponíveis para aplicação em Ortopedia são conhecidos desde longa data e deram provas de um elevado desempenho na indústria metalúrgica, naval, aeronáutica ou cerâmica. Graças a uma relevante incursão da Ciência e Engenharia dos Materiais no âmbito das Ciências da Vida, esses materiais foram tratados, por forma a serem usados como dispositivos biomédicos. Apesar dos biomateriais terem alcançado um elevado nível de biocompatibilidade e de biofuncionalidade, os investigadores continuam a procurar novos materiais e novas modalidades biológicas para a regeneração óssea. Torna-se, assim, importante proceder à pesquisa de novos biomateriais com fins exclusivamente biomédicos e à biomimetização de materiais. Tudo indica que a Engenharia de Tecidos venha a desempenhar um papel nuclear neste esforço.

Assim, espera-se que sejam desenvolvidas, melhoradas ou aperfeiçoadas novas ligas metálicas, novos polietilenos, novos cimentos ósseos, novas superfícies de fricção articular, que mantenham a perenidade dos resultados clínicos alcançados, sem necessidade de os substituir. Na área dos implantes temporários usados na osteossíntese de fracturas, os biomateriais compostos bioactivos e biodegradáveis, assumirão um lugar de crescente importância.

A próxima década será certamente dominada pela pesquisa de novos biomateriais compostos e em avanços na biomodelação. A associação de biomateriais osteocondutores com células estaminais mesenquimatosas pluripotenciais, previamente cultivadas, provenientes do próprio hospedeiro e, ainda, com moléculas bioactivas, de que são exemplos as proteínas morfogenéticas e outros factores de crescimento ósseo, permitirá a disponibilização de biomateriais que possuam, simultaneamente, capacidade osteogénica, osteoindutora e osteocondutora, características que no seu conjunto e em sinergismo de acção, os aproximarão dos tecidos e órgãos que se propõem regenerar ou substituir.

A Medicina Regenerativa irá continuar a referenciar os maiores progressos nas Ciências da Vida, apesar dos obstáculos levantados por pertinentes questões de índole científica, religiosa, ética e política.

## **6. Bibliografia recomendada**

Brinker MR, O'Connor DP. Basic Sciences: Bone. In Review of Orthopaedics, 2004, Edited by Miller MD, Section 1:1-43, Saunders.

Lee EH, Hui JHP. The potential of stem cells in orthopaedic surgery. J Bone Joint Surg [Br], 2006, 88-B: 841-851.

Langlais F. Bearing surfaces in total hip replacement: wich type to choose?. Prothèse Total de Hanche Les Choix, 2005, Cahiers d'enseignement de la SOFCOT:132-145.

Delloye C, Cnockaert N, Cornu O. Bone substitutes in 2003: an overview. Acta Orthop Belg, 2003, 69:1-8.

Proubasta J, Mur JG, Planell JA. Fundamentos de Biomecânica y Biomateriales, 1997, Ediciones Ergon, Madrid.

Les substituts osseux em 2001. Monographie éditée par GESTO sous la direction de D. Mainard, 2001, Éditions Romillat, Paris.

Bucholz RW. Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes, Clin Orthop, 2002, 395: 44-52.

Masson B. Ceramics. Prothèse Total de Hanche Les Choix, 2005, Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT:63-82.

Munuera L. Biomateriales y sus interacciones tissulares. In Artroplastia de Rodilla, 1998, pp. 17-36, Edited by Ordóñez-Munuera, Editorial Medica-Panamericana.



Guide to safety and quality assurance for organs, tissues and cells. Council of Europe, 2006 version, Strasbourg.

Keating JF, McQueen MM. Substitutes for autologous bone graft. J Bone Joint Surg [Br] 2001, 83-B, 3-8.

Judas F. Contribuição para o estudo de enxertos ósseos granulados alógenos e de biomateriais, 2002, Tese de Doutorado, Coimbra.

Finkemeier CG. Substitutes for autologous bone graft current concepts review – bone-grafting and bone-graft substitutes. J Bone Joint Surg [Am], 2002, 84-A: 454-64.

Meneghini RM, Hallab NJ, Jacobs JJ. The biology of alternative bearing surfaces in total joint arthroplasty. Instructional Course Lectures, AAOS, 2005, Vol 54: 481-493.

Chauveaux D. Bone cements: properties, development and current cementing techniques. In Prothèse Total de Hanche Les Choix, 2005, Cahiers d'Enseignement de la SOFCOT:107-115.

Faloni APS. Morte celular de osteoclastos do osso alveolar de ratas tratadas com estrogênio. 2006. [Tese de Mestrado em Ciências], São Paulo: Universidade Federal de São Paulo;