



BIOMATERIAIS PARA IMPLANTES E REGENERAÇÃO ÓSSEA

FELIPE Passos, FELIPPE Marega, GABRIEL Martinelli, HENRIQUE Oliveira, PEDRO Cordeiro
Felipe.passos@usp.br, Felippe.marega@usp.br, Gabriel.martinelli@usp.br,
Henrique.morais.oliveira@usp.br, Pedro.castro.cordeiro@usp.br

INTRODUÇÃO

Historicamente seres humanos sempre possuíram a necessidade de lidar com a perda de função fisiológica e anatômica de partes do corpo. Para isso, desenvolvemos estratégias para substituir essas partes com funcionalidade deficiente por materiais com funcionalidade próxima da humana. Como exemplo temos o povo maia. Em, aproximadamente, 600 d. C. utilizavam madrepérola para realização de implantes dentais e conseguiam alcançar a osseointegração, que será explicada mais adiante nesse resumo. Implantes dentários metálicos já foram encontrados em corpos europeus datados de 200 d. C que também foram descritos como devidamente integrados ao sistema ósseo.^[22].

Apesar de sua utilização ser antiga, biomateriais como conhecemos atualmente só passaram a ser desenvolvidos a partir dos anos 60. Segundo o Conselho Consultivo para Biomateriais da Universidade de Clemson definiu formalmente biomateriais como sendo “Substâncias sistemicamente e farmacologicamente inertes projetadas para implantação ou incorporação em sistemas vivos”^[19].

Os biomateriais para tecidos ósseos possuem diferentes vertentes. Duas delas serão estudadas nesse resumo: os implantes e a engenharia tecidual. A principal diferença entre ambas é no quesito funcionalidade. Os implantes visam uma substituição de componentes biológicos por componentes produzidos pelo homem. Já a engenharia tecidual tem como foco auxiliar na capacidade de regeneração desses sistemas biológicos.

Quando se trata de implantes, há dois pontos-chaves a serem explicitados: biomateriais metálicos e osseointegração. Em implantes, os biomateriais metálicos são vantajosos, na maioria das vezes, em relação às outras classes, uma vez que possuem boa resistência mecânica e resistência à corrosão ^[7]. O segundo ponto, a osseointegração, foi descoberta por Branemark, enquanto fazia experimentos com parafusos de titânio em coelhos. Segundo Branemark (1981), existem 6 condições para a realização e aprimoramento da osseointegração: biocompatibilidade do material, formato do implante, saúde do hospedeiro, natureza macro e microscópica da superfície, técnica cirúrgica e condições de carga sobre as quais o implante estará submetido ^[7].

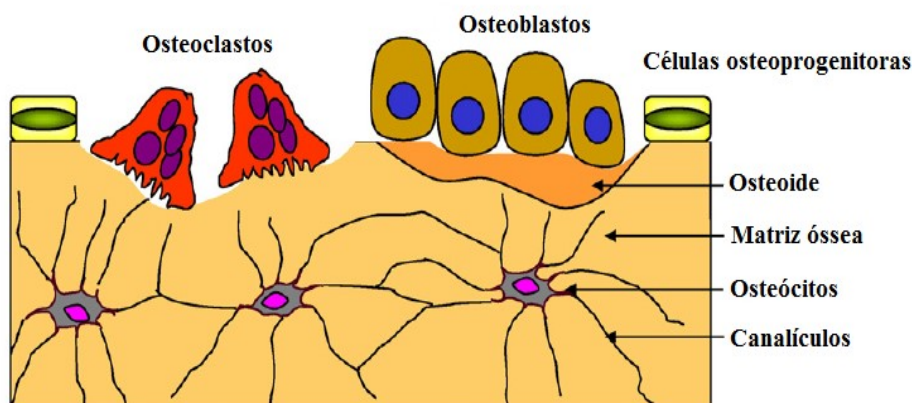
No ramo da engenharia tecidual, o foco é o desenvolvimento de um ambiente propício para o crescimento e diferenciação celular dos tecidos que necessitam de reparos. Desse modo, para tal cenário, é desenvolvidas estruturas tridimensionais que visam mimetizar a estrutura celular do tecido, de modo, a suportar e induzir seu crescimento, essas são conhecidas como “*scaffolds*”^[23].

TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é tecido conjuntivo composto por células e matriz extracelular (matriz óssea), como representado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**^[10]. Esse tecido é duro, rígido e resistente, assim, sendo o principal constituinte do esqueleto que tem como principais funções suportar e proteger outros tecidos e órgãos vitais^[1]. Além disso, como uma de suas funções secundária, o osso funciona como um depósito de cálcio e fósforo, estocando-os e liberando-os de acordo com a necessidade do organismo^[11].

O nível celular o tecido ósseo é constituído células do tipo osteoblastos, osteócitos e osteoclastos.

Figura 1: Representação da estrutura óssea a nível celular.



Fonte: JUNQUEIRA, 2008

Os osteócitos são os principais constituintes da matriz extracelular; apresentam baixa atividade sintética e atuam na manutenção da matriz óssea. Os osteoblastos são encontrados nas superfícies ósseas, sintetizando a parte orgânica da matriz. Os osteoclastos são células móveis, gigantes, multinucleadas e extensamente ramificadas, que reabsorvem o tecido ósseo, remodelando o osso^[11].

A matriz óssea é composta de partes orgânica e inorgânica, de modo que a parcela inorgânica é composta predominantemente por fósforo e cálcio que formam cristais de hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), porém, elementos como bicarbonato, magnésio, potássio, sódio são encontrados em menor quantidade^[11]. A parte orgânica da matriz é formada por fibras de colágeno, por proteoglicanos e glicoproteínas, sendo que a resistência e dureza do tecido é um



resultando direta da combinação das propriedades flexíveis dessas fibras com a dureza dos cristais de hidroxiapatita. Portanto, o osso é um compósito composto por cerâmica (fosfato de cálcio ou hidroxiapatita) e polímero (colágeno) ^[11].

BIOMATERIAIS METÁLICOS

Existem diversos tipos de biomateriais metálicos, sendo que os mais explorados são as ligas de titânio e os aços inoxidáveis.

Segundo Navarro et al. (2008), o aço inoxidável 316 L é um bom material para implantes, uma vez que possui altas rigidez, elasticidade e ductilidade, além de possuir um custo relativamente baixo. Contudo, aços inoxidáveis possuem desvantagens em relação às ligas de titânio, uma vez que possuem menor resistência a corrosão, característica imprescindível para implantes, e possuem níquel em sua composição, sendo um potencial alergênico ^[7].

As ligas de titânio são destaque quando se trata de implantes, uma vez que, na maioria das vezes, essas ligas não possuem alergênicos, além de possuírem excelente biocompatibilidade e facilitam o processo de osseointegração ^[20]. Possuem 4 grupos: ligas alfa (α), ligas próximas à alfa, ligas beta (β) e ligas alfa + beta ($\alpha+\beta$), sendo que essas ligas se diferenciam em suas propriedades, como resistência mecânica, densidade, resistência à corrosão, entre outros ^[14]. Esse material apresentou características físico-químicas únicas, o que possibilitou aplicações na indústria aeroespacial, bélica, equipamentos para esportes e médica ^[20].

Propriedades do substrato

Alguns pontos devem ser exaltados durante o estudo de implantes, dentre eles: molhabilidade e química e topografia de superfície ^[4].

- Molhabilidade: segundo Erbil (2014), a molhabilidade é o contato entre o líquido e a superfície de contato do sólido, onde há a presença das 3 fases da substância (sólido, líquido e gasoso). A molhabilidade pode ser medida a partir do ângulo de contato, que pode ser definido como o ângulo entre a superfície sólida e a tangente da interface líquido-gás da gota. Além disso, o ângulo de contato pode ser usado para o cálculo de energia de superfície.
- Topografia de superfície: algumas características da superfície podem ser modificadas visando melhorar a osseointegração. Segundo Branemark, uma característica que influencia na qualidade de implantes é a rugosidade da superfície, a qual deve estar próxima de 1,5 μm . Além disso, a fabricação de microgeometrias pode favorecer a qualidade de implantes, por meio do aumento da energia de superfície. Pratap (2018) mostra a influência da molhabilidade na adesão celular nas superfícies de implantes, mostrando que as superfícies



hidrofílicas (ângulo de contato menor que 90°) apresentam melhor adesão celular que superfícies hidrofóbicas (ângulo de contato maior que 90°). Além disso, mostra que, conforme a superfície microtexturizada muda, a molhabilidade também muda, sendo que as superfícies microretificadas apresentaram menores ângulos de contato, portanto foram geradas superfícies mais hidrofílicas.

TRATAMENTOS SUPERFICIAIS

Existem alguns processos específicos com o intuito de aumentar a rugosidade superficial de implantes de titânio, as mais utilizadas são plasma “*spraying*, *Sandblasting*” e “*Acidetching*”, anodização e modificação por feixes de laser.

Plasma spraying

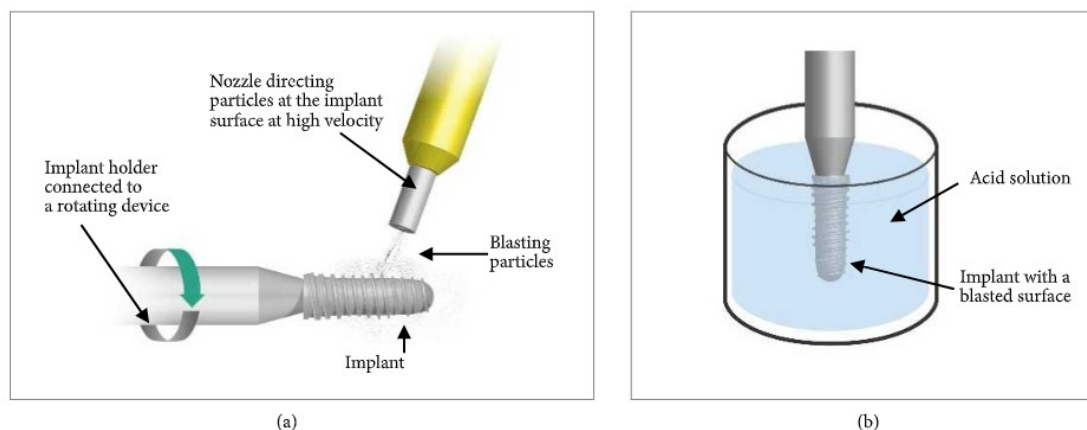
O *Plasma spraying* é um processo utilizado para aplicar e incorporar Titânio e Hidroxiapatita na superfície do implante. Ele é realizado a partir de uma chama ionizada com gás aquecido que pode chegar a temperaturas próximas de 30.000°C . A absorção do sangue é melhorada, por conta da melhor molhabilidade e maior área de contato superficial para a osseointegração. O revestimento resultante fica entre $10\mu\text{m}$ e $40\mu\text{m}$ de espessura, o que aumenta bastante a superfície do implante necessária para a osseointegração podendo gerar problemas como contaminação bacteriana [6].

Sandblasting e Acidetching

O tratamento superficial “*Sandblasting*” consiste no jateamento de partículas de óxido de titânio ou de alumínio, os quais criam irregularidades na superfície do substrato. O tempo de disparo, pressão e quantidade de partículas são importantes fatores para definir o nível de rugosidade desejado. Para evitar contaminação de implantes, e o impedimento da osseointegração, o óxido de titânio é uma melhor alternativa do que o óxido de alumínio [14].

O tratamento que consiste no jateamento de areia seguido de ataque ácido servem para otimizar a estabilidade do implante. Estes implantes possuem superfícies denominadas SLA, e são tratadas inicialmente com jateamento grosseiro e posteriormente com ataque ácido com HCl ou H_2SO_4 que confere microrrugosidade na superfície do implante [17]. Existem também implantes SLActive, os quais são processados em atmosfera de nitrogênio e armazenados em cloreto de sódio isotônico, a superfície é hidroxilada o que confere uma melhor adsorção das proteínas, promovendo uma melhor adesão ao tecido ósseo diminuindo o tempo para estabilidade [12].

Figura 2: Representação esquemática dos processos de sandblasting(a) e Acid-etching(b)



Fonte: ADAPTADO HALL, 2000

Anodização

A anodização é um processo muito utilizado no mercado para tratamento de superfícies de implantes. Ela visa o aumento da camada de Óxido de Titânio através de um processo eletrolítico, a superfície nanotexturizada recebe uma camada a mais de óxido. O implante nesse caso atua como ânodo sob um potencial elétrico aplicado, guiando o processo de oxidação [8].

Esse aumento da camada, além de potencializar a osseointegração, impede à formação de tecido fibroso sobre o implante o que permite melhor contato com o tecido ósseo, devido a maior resistência a corrosão e biocompatibilidade [4].

Modificação por feixes de laser

Essa técnica consiste na irradiação de feixes de laser na superfície do implante, imprimindo rugosidade na mesma. O processo é considerado limpo, pois não tem interação com o material externo, e tem como vantagem criar microrretenções orientadas em pontos específicos [16].

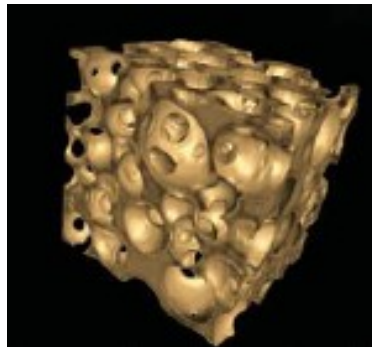
BIOMATERIAIS COMPÓSITOS - SCAFFOLDS

No âmbito da engenharia tecidual, a estrutura scaffold é considerada a unidade básica, de modo que atuam como suportes que propiciam um meio propício para a adesão, proliferação e diferenciação celular, assim, proporcionando a constituição de um novo tecido [18].

Ademais, essas estruturas devem apresentar propriedades mecânicas semelhantes as do tecido ósseo e devem apresentar biocompatibilidade e bioreabsorvidade [18].

Como observado na Figura 3, a estrutura do tipo *scaffold* apresenta uma geometria semelhante a um andaime, de modo que essas contem poros intercalados que permitem a penetração celular e a difusão de nutrientes para o tecido [23].

Figura 3: Representação gráfica de uma estrutura *scaffold*.



Fonte: ADAPTADO YU, 2015

Modo de atuação

Materiais poliméricos tem tido grande aplicabilidade no campo da biomedicina, sendo um dos principais materiais utilizados na confecção de “*scaffolds*”, haja vista que muitos polímeros apresentam as principais características requisitadas pela classe de biomateriais implantáveis. No entanto, os polímeros são usualmente encontrados nessas estruturas como um material de suporte que é utilizado como veículo para materiais, predominantemente cerâmicos, bioativos que proporcionam ao tecido ósseo a osseointegração e diferenciação celular [5].

Portanto, a combinação de polímeros biodegradáveis com partículas cerâmicas bioativas promove a sinergia entre as propriedades mecânicas e biológicas encontradas nas distintas classes de materiais, mimetizando a composição química encontrada no tecido ósseo [5].

Principais Materiais utilizados

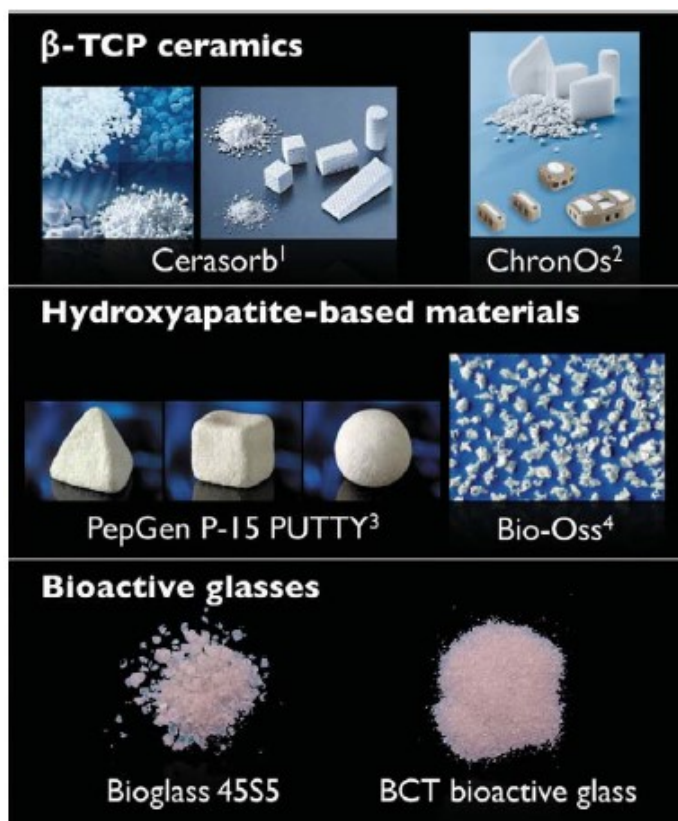
Poliméricos

Polímeros como poliácido láctico (PLA), poli-3-hidroxi-butirato (PHB), poliglicol ácido (PGA) e policaprolactona tem apresentado uma excelente aplicabilidade como matriz de compósitos scaffolds [23]. Além disso, esses polímeros possibilitam ser manufaturados em estruturas andaimes tridimensionais por diferentes rotas de processamento como impressão 3D, separação de fases, formação gasosa, de maneira que cada rota proporciona parâmetros como porosidade e resistência mecânica características [23].

Cerâmicas Bioativas

Vidros bioativos foram os primeiros materiais sintéticos a apresentar ligação com o osso, de modo que, esse foi projetado para induzir atividade biológica específica gerando uma camada superficial semelhante à hidroxiapatita responsável pela adesão do material ao ^[13]. Atualmente, há uma variada gama de biovidros que apresentam bioatividade como pode ser observada na Figura 4.

Figura 4: Exemplos de Biovidros utilizados em compósitos “*scaffolds*”



Fonte: ADAPTADO YU, 2015

PROJEÇÕES FUTURAS

Embora os estudos, assim como a aplicação, tenham apresentado um exponencial crescimento nas últimas décadas, o grande desafio na utilização de compósitos poliméricos-cerâmicas como estruturas “*scaffolds*” ainda apresentam uma difícil rota de manufatura. Desse modo, para que essa classe de material possa ser amplamente instituída no cotidiano do ser humano, as pesquisas precisam superar as limitações e desenvolver métodos de processamento que melhorem não só as propriedades mecânicas desses, mas também fatores como porosidade e bioatividade ^[5].

Portanto, acredita-se que o futuro da bioengenharia está direcionado a um enfoque nos meios de fabricação de estruturas com alta eficiência mecânica e atividade biológica que permitira a indução e formação de tecidos naturais com maior eficácia e efetividade ^[23].



Palavras-chave: Biomateriais, scaffolds, osteointegração, implante ósseo, quinta ligas bioativas.

Referências consultadas:

- [1] Braga, F.J.C. Materiais aplicados à medicina e odontologia. Artiliber Editora, 2015. São Paulo – SP
- [2] Branemark, P. I.; Albrektsson, T.; Hansson, H. A. et al., Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Odontol. Scand.*, Stockholm, v. 52, n. 2, p.155-70, 1981.
- [3] Branemark, P. I.; Osseointegration and its experimental background. *J ProsthDent* 1983; 50(3):399-410.
- [4] Colombo JS, Satoshi S, Okazaki J, Crean SJ, Sloan AJ, Waddington RJ. In vivo monitoring of the bone healing process around different titanium alloy implant surfaces placed into fresh extraction sockets. *J Dent* 2012; 40(4):338-46
- [5] Dhandayuthapani B., et al., Fabrication and Characterization of Nanofibrous Scaffold Developed by Electrospinning. *Materials Research*. 2011, 14(3): p. 317-325.
- [6] Galli S, Jimbo R, Andersson M, Bryington M, Albrektsson T. Surface characterization and clinical review of two commercially available implants. *ImplantDent* 2013; 22(5):507-18.
- [7] Gotman I. Characteristics of metals used in implants. *J Endourol*. 1997;11:383–389. doi: 10.1089/end.1997.11.383.
- [8] Hall and J. Lausmaa, “Properties of a new porous oxide surface on titanium implants,” *Applied Osseointegration Research*, vol. 1, no. 1, pp. 5–8, 2000.
- [9] Erbil H.Y. . The debate on the dependence of apparent contact angles on drop contact area or three-phase contact line: a review
- [10] Jang, J.; Castano, O.; Kim, H. Electrospun materials as potential platforms for bone tissue engineering. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 61, n. 12, p. 1065–1083, 2009.
- [11] Junqueira, L. C.; Carneiro, J. *Histologia Básica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- [12] Klein. M.O, Bijelic A, Ziebart T, Koch F, Kämmerer PW, Wieland M, et al. Submicronscale-Structure hydrophilic titanium surfaces promote early osteogenic gene response for cell adhesion and cell differentiation. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013; 15(2):166-75.
- [13] Kokubo, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*, v. 27, n. 15, p. 2907–2915, 2006.
- [14] M. Herrero-Climent, P. Lazaro, J. V. Rios, S. Lluch, M. Marques, J. Guillem-Martí, F. J. Gil, J. Mater. Sci. Mater. Med. 2013, 24, 2047.
- [15] Navarro M, Michiardi A, Castano O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface*. 2008;5:1137–1158. doi: 10.1098/rsif.2008.0151.
- [16] Naves MM, Menezes HH, Magalhães D, Ferreira JA, Ribeiro SF, de Mello JD, et al. Effect of Macrogeometry on the Surface Topography of Dental Implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2015; 30(4):789-99
- [17] Novaes AB, Souza SL, Barros RR, Pereira KK, Iezzi G, Piattelli A. Influence of implant surfaces on osseointegration. *Braz Dent J* 2010; 21:471-81.
- [18] O’Brien, F. J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. *Materials Today*, v. 14, n. 3, p. 88–95, 2011.
- [19] Park, Joon; Lakes, R. S.. *Biomaterials: An Introduction*. 3. ed. [S.l.: s.n.], 2017. p. 1-2.
- [20] Pohler OE. Unalloyed titanium for implants in bone surgery. *Injury*. 2000;31(Suppl 4):7–13
- [21] Pratap, T.; PATRA, K. Fabrication of micro-textured surfaces using ball-end micromilling for wettability enhancement of Ti-6Al-4V.
- [22] Ratner, Buddy; Schoen, Frederick J.; LEMONS, Jack E.. *Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine*. 2. ed. [S.l.: s.n.], 2004. p. 10-11.



[23] Yu, X. , Tang, X. , Gohil, S. V. and Laurencin, C. T. (2015), Biomaterials for Bone Regenerative Engineering. *Adv. Healthcare Mater.*, 4: 1268-1285. doi:10.1002/adhm.201400760

BIOMATERIALS FOR BONE IMPLANT AND REGENERATION: A REVIEW

Key-words: biomaterials, scaffolds, bone implant, osteointegration, bioactive allows, bone implant.