

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA
DO RIO GRANDE DO SUL**

**DESENVOLVIMENTO E ESTUDO *IN VITRO*
DE IMPLANTE BIORREABSORVÍVEL EM POLI (L-LACTÍDEO)
(PLLA) PARA ARTRODESE DE COLUNA LOMBAR**

Autor: Marcelo Simoni Simões

Orientadora: Prof.^a Dra. Sandra Mara Oliveira Einloft

Co-orientadora: Prof.^a Dra. Ana Paula Testa Pezzin

Dissertação realizada no Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Tecnologia de Materiais da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PGETEMA), como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre

2007

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dra. Sandra Mara Oliveira Einloft, pela orientação e incentivo, e, principalmente, pela confiança, carinho e amizade transmitidos.

À Prof.^a Dra. Ana Paula Testa Pezzin, pela valiosíssima co-orientação, pela cessão da estrutura dos Laboratórios da UNIVILLE para realização de parte de nosso trabalho, e também pela grande gentileza e disposição em ajudar.

À BIOTECK, principalmente na pessoa de seu diretor, Sr. Alberto Silva, pela idéia e coragem de desenvolver um projeto tão audacioso, e por todo suporte técnico e financeiro recebido.

À MsC. Michelle Formolo, que cuidou dos implantes em degradação com uma dedicação acima de qualquer agradecimento.

À Deise Cristina, que trabalhou no laboratório, na sua iniciação científica, me deixando tempo para tocar o resto, e também a todo o pessoal de laboratório envolvido.

Ao Tiago Campello, amigo e colega de trabalho e estudo, que me ajudou nos cálculos, desenhos e testes computacionais.

Ao Dr. Paulo Dutra, amigo e colega, que ajudou na concepção do desenho do implante.

Ao Dr. Rodrigo Roesler e todo pessoal do Laboratório de Bomecânica da Universidade Federal de Santa Catarina, que gentilmente contribuiu com a realização dos ensaios mecânicos.

À minha amada esposa, Silvana, que sempre me estimulou para ir adiante, e tolerou que eu lhe dedicasse menos atenção, em prol dos meus estudos.

À minha mãe, Norma, a quem devo tudo o que consegui.

Ao meu colega e sócio, Dr. Ernani Abreu, que, apesar de prejudicado pela minha ausência em muitas das atividades de nossa clínica, me apoiou o tempo todo.

A todos os colegas e ao pessoal da PUCRS, que, de uma forma ou outra, contribuíram para este trabalho, o meu reconhecimento.

RESUMO

Os implantes para artrodese intersomática da coluna utilizados atualmente protegem o enxerto do carregamento mecânico, podendo induzir uma consolidação óssea falha. O comportamento ideal desses implantes seria manter a resistência até a consolidação óssea e, após, ser eliminados, deixando que o tecido ósseo assumira as cargas. O poli(L-ácido láctico) (PLLA) é um poliéster alifático biocompatível e biorreabsorvível, já utilizado como matéria-prima em implantes ortopédicos. Com os objetivos de obter dados sobre o comportamento deste polímero, bem como de desenvolver uma metodologia que possa auxiliar na escolha de matérias-primas para novos estudos, visando uma futura aplicação clínica, foram realizados o projeto e produção de um implante para artrodese intersomática lombar em PLLA, juntamente com a avaliação do seu comportamento de degradação *in vitro* pelo período de um ano. O implante foi desenvolvido em um programa de projeto assistido por computador (CAD), ensaiado computacionalmente por análise de elementos finitos (FEA) e produzido por injeção em maquinário industrial. Ensaio de cromatografia de permeação em gel (GPC), calorimetria exploratória diferencial (DSC), compressão mecânica e microscopia eletrônica de varredura (MEV) foram realizados nos implantes não degradados e a cada três meses de degradação. A perda de massa dos implantes em degradação também foi acompanhada. O implante apresentou resistência e ductilidade excelentes durante todo o período testado, suportando compressões acima de 10000N. A degradação no período observado foi, entretanto, muito baixa, havendo pouquíssima alteração na massa do implante e no tamanho das cadeias do polímero, conforme avaliado por ensaios de perda de massa e GPC. Embora a baixa degradação tenha provado que o PLLA não é o polímero mais adequado para a aplicação pretendida, o trabalho alcançou seus objetivos de validar a metodologia utilizada e testar um modelo inicial, obtendo os parâmetros para utilização em uma nova fase da pesquisa.

Palavras chave: PLLA, artrodese intersomática, implantes de coluna

ABSTRACT

The current implants for spinal interbody fusion protect the graft against mechanical loading, potentially inducing a weak bone consolidation. The ideal behavior for those implants would be to keep its resistance until the occurrence of bone consolidation and, then, to be eliminated, leaving mechanical stresses over the new created bone. Poly(L-lactic acid) (PLLA) is a biocompatible and bioresorbable aliphatic polyester, already used as a material for orthopedic implants. With the objectives of obtaining data on the behavior of this polymer and developing a methodology to help in choosing materials for new studies, aiming at a future clinical application, the design and production of a lumbar interbody fusion implant in PLLA, followed by evaluation of its' *in vitro* degradation for one year, was proceeded. The implant was developed with a computer assisted design (CAD) program, tested virtually by finite element analysis (FEA) and produced by injection in industrial hardware. Studies of gel permeation chromatography (GPC), differential scanning calorimetry (DSC), mechanical compression and scanning electron microscopy (SEM), are performed on the non degraded implants and at three months intervals of degradation. Mass loss of implants in degradation was also controlled. The implant showed excellent resistance and ductility during all time of the experiment, tolerating compression forces over 10000N. However, the amount of degradation in the period of observation was very low, with very slight changes in the implants' mass and size of polymer chains, as detected by mass loss and GPC studies. Although the low degradation proved that PLLA is not adequate for this application, the goals of validating the methodology used and obtaining data on a preliminary model, for use in a second phase of research, were achieved.

Key words: PLLA, interbody fusion, spine implants

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	2
RESUMO	3
ABSTRACT	4
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	9
1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS	10
2 ESTADO DA ARTE	14
2.1 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1.1 Artrodese Intersomática Lombar	16
2.1.2 Tecido Ósseo	20
2.1.3 Enxertos Ósseos	25
2.1.4 Biomateriais	31
2.1.5 Polímeros Biorreabsorvíveis	35
2.1.6 Poli (Ácido Lático)	37
2.1.7 Degradação do Poli (Ácido Lático)	47
2.1.8 Dispositivos Intersomáticos Lombares	52
3 METODOLOGIA	61
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	73
5 CONCLUSÕES	113
6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	115
REFERÊNCIAS	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Implantes da linha Telamon [®] (Medtronic Sofamor-Danek [®]).	14
Figura 2- Representação esquemática de uma artrodese póstero-lateral.	16
Figura 3- Representação de uma artrodese intersomática.	18
Figura 4- Arquitetura das trabéculas do osso esponjoso do fêmur humano.	23
Figura 5- Esquema estrutural do osso cortical.	24
Figura 6- Enxerto córtico-esponjoso e enxerto esponjoso puro.	28
Figura 7- Curva ideal de comportamento do estresse mecânico pelo tempo de cirurgia.	31
Figura 8- Esquema estrutural e isômeros óticos do ácido lático.	37
Figura 9- Ciclo de Cori.	38
Figura 10- Rotas de síntese para obtenção do poli(ácido lático).	39
Figura 11- Fórmula química do poli(ácido lático) ou poli(lactídeo).	40
Figura 12- Isomeria ótica no lactídeo	41
Figura 13- Comportamento mecânico do PLLA.	46
Figura 14- Hidrólise com quebra das ligações éster e formação de cadeias menores.	47
Figura 15- Ray Threaded Fusion Cage [®] .	53
Figura 16- Falha de consolidação óssea por colocação inadequada do implante.	55
Figura 17- Penetração dos dispositivos rosqueados nos platôs vertebrais.	55
Figura 18- <i>Mesh cage</i> , com seu cortador	56
Figura 19- Implante intersomático moderno, confeccionado em PEEK.	58
Figura 20- Falha de consolidação com implante de PEEK.	58
Figura 21- Falha de consolidação com implante de PEEK.	59
Figura 22- Falha de consolidação com implante de PEEK.	59
Figura 23- Representação da superfície de carregamento no	63

Figura 24- Especificações de pureza do PLLA para uso médico.	65
Figura 25- Especificações da matéria-prima, segundo o fabricante.	65
Figura 26: Termograma de DSC realizado em um implante não degradado.	70
Figura 27- Implante BAK®.	73
Figura 28- Geometrias de implantes modernos.	73
Figura 29- Detalhes de desenho do implante.	74
Figura 30- Resistência à compressão do osso esponjoso.	76
Figura 31- Área de platô vertebral coberta pela colocação de dois implantes.	77
Figura 32- Malha para ensaio virtual por análise de elementos finitos.	79
Figura 33- Simulação de compressão axial.	81
Figura 34- Simulação de compressão axial.	81
Figura 35- Simulação de compressão axial.	82
Figura 36- Simulação de compressão e cisalhamento.	83
Figura 37- Representação do dispositivo de ensaio virtual.	83
Figura 38- Áreas de contato do implante com as placas de teste.	84
Figura 39- Simulação de compressão entre duas placas metálicas.	85
Figura 40- Distribuição detalhada de tensões pelo corpo do implante.	86
Figura 41- Termograma de ensaio de TGA, realizado na matéria-prima.	87
Figura 42- Fotografia dos implantes.	88
Figura 43- Valores de resíduos tóxicos após esterilização por EtO.	89
Figura 44- Gráfico de variação das massas molares médias e polidispersividade.	96
Figura 45- Gráfico de variação da cristalinidade percentual e da Mn.	99
Figura 46- implante degradado por 6 meses, mostrando perda do aspecto transparente.	99
Figura 47- Fotografia do implante junto das placas metálicas utilizadas.	101
Figura 48- Implante degradado 12 meses, após o ensaio de compressão.	101

Figura 49- Curva tensão-deformação do implante sob compressão axial	102
Figura 50- Gráfico de variação da rigidez e cristalinidade percentual.	103
Figura 51- Superfície de fratura do implante não degradado.	104
Figura 52- Superfície de fratura do implante não degradado.	105
Figura 53- Superfície de fratura dos implantes não degradado e degradado 6 meses.	106
Figura 54- Fissuras e cavidades na superfície do implante degradado 6 meses.	107
Figura 55- Provável esferulito observado em peça com 6 meses de degradação.	108
Figura 56- Superfície externa do implante, com áreas irregulares.	109
Figura 57- Superfície de fratura, com diferença entre a parte superficial e central.	110
Figura 58- Superfície de fratura com aspecto irregular.	111
Figura 59- Superfície de fratura com aspecto regular.	111

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados de perda de massa dos implantes	92
Tabela 2- Médias de perda de massa e percentual de absorção de água	93
Tabela 3- Dados de variação da massa molar	96
Tabela 4- Dados dos termogramas de DSC	98
Tabela 5- Valores médios obtidos nos ensaios de compressão	103

1 INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Mesmo tendo sido descrita há mais de 50 anos (1), a cirurgia de fusão intersomática da coluna lombo-sacra tornou-se um procedimento comum apenas na década de 90, com o advento dos implantes para colocação no espaço intervertebral, que tornaram o procedimento tecnicamente acessível à maioria dos cirurgiões. Estes implantes fornecem suporte mecânico, fazendo desnecessário o uso de enxertos córtico-esponjosos estruturados, cuja obtenção implica em morbidade para o paciente (2, 3).

Os primeiros dispositivos intersomáticos eram cilindros de titânio, preenchidos de enxerto ósseo esponjoso e rosqueados no espaço discal (4). Desde lá, houve grande evolução nos conceitos de desenho e matérias-primas destes implantes, buscando características mecânicas mais adequadas para permitir uma boa consolidação óssea (3, 5). A maioria dos dispositivos intersomáticos modernos é confeccionada em materiais poliméricos, com módulo elástico próximo ao do osso (5, 6, 7).

Contudo, o osso é um tecido em constante atividade de renovação e remodelagem, e nenhum dos materiais utilizados na confecção de implantes consegue adaptar-se completamente às suas necessidades. Se a estruturação e resistência apresentadas pelos dispositivos intersomáticos são essenciais na fase pós-operatória precoce, até a consolidação do enxerto, a permanência tardia deste suporte estrutural protege o osso neoformado do carregamento mecânico, que seria importante para a estimulação de seu desenvolvimento pleno (4).

É sabido que, quando não submetido a tensões, o tecido ósseo tende a atrofiar-se (8, 9). No caso específico das artrodeses intersomáticas, a proteção do enxerto contra as cargas (*stress-shielding*, na literatura de língua inglesa), pode resultar em complicações como afundamento do implante nos platôs vertebrais (subsidiência, ou *sinkin-in*, na literatura de língua inglesa), falha da consolidação, ou consolidação fraca (10, 11, 12).

Em uma situação ideal, a fixação interna deveria assumir o estresse mecânico no período inicial, quando o enxerto ósseo não está consolidado, e, então, progressivamente transferir as cargas ao enxerto, ao mesmo tempo em que este fosse aumentando sua capacidade mecânica. Assim, a confecção de um implante intersomático em material biorreabsorvível é uma tentativa de otimização das condições para uma boa fusão óssea, suprimindo as necessidades mecânicas e biológicas ideais.

Desde o desenvolvimento das primeiras suturas degradáveis, na década de 60, as aplicações médicas para polímeros biorreabsorvíveis vem crescendo muito. Atualmente estes polímeros são utilizados em sistemas de liberação controlada de drogas, fios de sutura, suportes para crescimento de tecidos (*scaffolds*), e como implantes estruturais em cirurgias ortopédicas e crânio-maxilo-faciais (13, 14, 15, 16, 17).

Vários polímeros absorvíveis são considerados elegíveis para uso como biomateriais, mas, para confecção de implantes estruturados, o poli(ácido lático) (PLA) apresenta maior biofuncionalidade, principalmente por suas propriedades mecânicas, como resistência e rigidez, superiores às apresentadas por polímeros de outros grupos (16, 17). Além disso, sua degradação gera produtos atóxicos, biocompatíveis, e facilmente eliminados pelas rotas metabólicas normais (16, 17, 18).

As propriedades mecânicas e de degradação do PLA podem ser modificadas e adequadas através de ajustes em parâmetros como tamanho de suas cadeias, grau de cristalinidade, adição de co-monômeros e outros, além dos ajustes nos processos de fabricação e esterilização dos produtos (19).

Nos mercados europeu e norte-americano já existem alguns implantes intersomáticos produzidos em PLA (4, 21), porém, esta tecnologia ainda não está completamente dominada. Existem vários pontos de controvérsia, inclusive quanto à adequação desses materiais a este tipo de aplicação. Alguns experimentos *in vivo*, em modelo caprino, avaliando desempenho de dispositivos intersomáticos cervicais produzidos à base de PLA, mostraram uma incidência grande de falhas da

consolidação óssea, além de algumas importantes reações inflamatórias no local do implante (22).

Este trabalho visa contribuir para o desenvolvimento de implante para de suporte de cargas para uso em cirurgias de artrodese intersomática lombar, que atenda às necessidades estruturais presentes no período pós-operatório e, após, seja reabsorvido sem provocar efeitos deletérios ao organismo.

A pesquisa para o desenvolvimento de um implante biorreabsorvível pode ser dividida em cinco fases:

- a concepção e projeto do implante
- o desenvolvimento do processo de fabricação
- o ajuste das características da matéria-prima, por testes *in vitro*
- os testes *in vivo*, em modelo animal
- a aplicação clínica experimental

O presente estudo se limita às duas primeiras fases, e ao teste do PLLA como primeiro modelo experimental de matéria-prima, incluindo o estudo de seu perfil de degradação *in vitro*, pelo período de um ano.

Os objetivos do trabalho são a obtenção de dados sobre o comportamento deste polímero nesta aplicação específica, além do desenvolvimento e validação de uma metodologia que possa auxiliar na escolha de matérias-primas para novos estudos, visando uma futura aplicação clínica.

Assim, foi projetado um implante para artrodese intersomática lombar, com utilização de softwares de desenho auxiliado por computador (CAD) de modelagem paramétrica (AutoCAD Inventor[®] versão 9 – Autodesk[®]) e de testes virtuais por análise de elementos finitos (FEA) (ANSIS[®] workbench 9.0 – Autodesk[®]). Os implantes foram produzidos por injeção em equipamento industrial (injetora Arburg[®] 60) e caracterizados com relação ao seu comportamento mecânico em compressão, tamanho de cadeias, grau de cristalinidade do polímero, e aspecto da superfície ao exame com microscópico eletrônico de varredura.

Após, os implantes foram imersos em solução de tampão fosfato por um período de um ano, sendo caracterizados a cada 3 meses, para acompanhamento de

sua degradação *in vitro*.

Este estudo serve de base para a segunda fase da pesquisa, onde serão testados copolímeros a base de PLLA, utilizando-se metodologia semelhante, de forma a conseguir-se perfis mecânico e de degradação otimizados, já visando aplicações clínicas.

2 ESTADO DA ARTE

Nos últimos anos, implantes biorreabsorvíveis confeccionados em PLA tem sido utilizados de forma rotineira em cirurgias crânio-maxilo-faciais, na forma de mini-placas e parafusos para osteossíntese, e em cirurgias de reconstrução ligamentar de joelho e ombro, na forma de pinos e parafusos de interferência (22, 16, 17, 23, 24, 25, 26). O mesmo não acontece na área da cirurgia de coluna, onde, apesar do interesse crescente, a disponibilidade deste tipo de implante é quase inexistente (4, 27).

Em uma pesquisa realizada em bancos de dados de literatura médica e sites comerciais de produtos médicos, localizou-se apenas dois fabricantes de implantes para artrodese intersomática que já tem seu produto sendo utilizado clinicamente, fora do âmbito de pesquisa:

- A MacroPore Biosurgery[®] produz a linha de implantes biorreabsorvíveis para artrodese intersomática Telamon[®], utilizando um copolímero PLLA-co-PDLLA 70-30, patenteado com o nome HYDROSORB[®]. Estes implantes são aprovados para uso experimental nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration (FDA) e possuem selo CE, que permite a comercialização e uso clínico na Europa e América Latina. Os implantes foram desenvolvidos em conjunto com a Medtronic Sofamor-Danek[®], uma das gigantes mundiais na área de implantes e materiais para ortopedia, que realiza sua distribuição em nível mundial (figura 1).



Figura 1- Implantes para artrodese intersomática da linha Telamon[®] (Medtronic Sofamor-Danek[®]).
(www.macropore.com/images/IMG_hydrosorb_family.jpg)

- A Phusis[®] comercializa para uso clínico, no mercado europeu, os implantes Biodesis[®] e Altus[®], para artrodese intersomática lombar e cervical, respectivamente, ambos produzidos em PLLA-co-PDLLA 98-2, sob supervisão técnica do Dr. Michel Vert.

A penetração destes produtos na prática clínica diária ainda é muito pequena. Em 2004, Coe apresentou no congresso da North American Spine Society (NASS), uma série de 32 casos de utilização do implante Telamon em humanos, obtendo boa consolidação óssea (21). No mesmo ano, Hopkins publicou uma série de 43 pacientes em que o implante biorreabsorvível foi utilizado em associação com proteína morfogenética óssea recombinante-2 (rhBMP-2), obtendo consolidação óssea em todos os casos (28).

Existem implantes em fase de testes *in vivo*, principalmente em modelos caprinos, no Japão e Europa, com resultados variáveis em termos de sucesso das aplicações, no que concerne aos percentuais de consolidação e reações ao material (4, 27, 29, 30).

No Brasil, conseguiu-se localizar apenas uma iniciativa no sentido de desenvolver implantes em PLA, sob a coordenação da Dra. Eliana A.R. Duek, ainda em âmbito de pesquisa (31).

Portanto, o desenvolvimento de um implante biorreabsorvível para artrodese intersomática de coluna é um projeto sintonizado com uma tendência de pesquisa crescente a nível mundial.

2.1 REVISÃO DA LITERATURA

2.1.1 Artrodese Intersomática Lombar

Artrodese de coluna é o procedimento cirúrgico que consiste na fusão óssea entre as vértebras, resultando em eliminação do movimento entre os níveis espinhais envolvidos. Este tipo de cirurgia foi introduzido na prática clínica por Hibbs e Albee, em 1911, sendo utilizado, desde lá, no tratamento de patologias de diferentes etiologias, desde infecções e tumores, até disfunções de origem artrósica, por processo de degeneração espinhal (45).

As artrodeses de coluna podem ser realizadas por diferentes técnicas, envolvendo ou não o uso de implantes. Na sua forma mais antiga, as artrodeses eram realizadas pela colocação de enxerto ósseo autólogo, ou seja, retirado do próprio paciente, sobre a face posterior da coluna, entre as lâminas e processos espinhosos, através de abordagens cirúrgicas posteriores, com afastamento da musculatura (32, 33). Em técnicas mais modernas, o enxerto é colocado na face póstero-lateral da coluna, sobre as articulações facetárias e processos transversos (91) (figura 2).

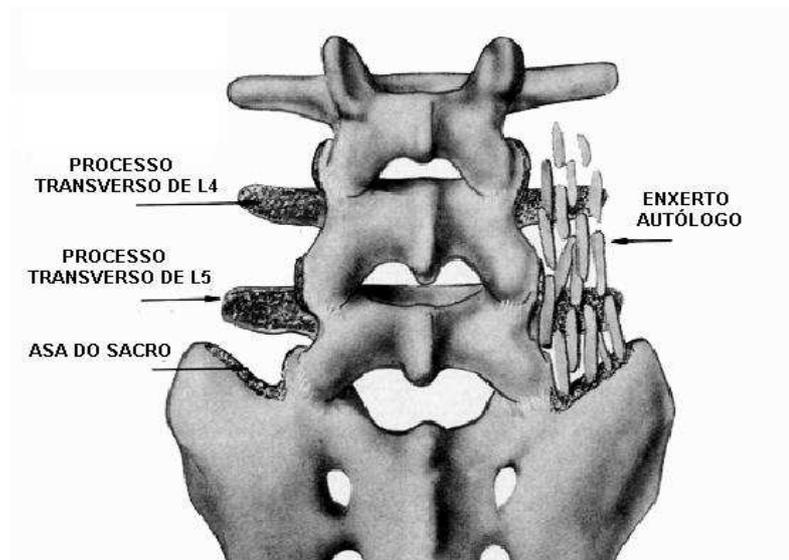


Figura 2- Representação esquemática de uma artrodese póstero-lateral, com o enxerto ósseo aposto sobre as apófises transversas das vértebras, sem estar sujeito a tensões durante a integração. (33)

No que concerne à adequada consolidação óssea, com fusão dos níveis envolvidos, estes procedimentos tem um índice de falhas significativo, pois o enxerto fica solto sobre uma superfície óssea, sem sofrer estresse mecânico de nenhuma natureza, não havendo indução de osteogênese. Uma das maneiras de aumentar os índices de sucesso da cirurgia é a utilização de implantes de fixação, que tem por objetivo reduzir o movimento da coluna nos níveis abordados, facilitando a integração e consolidação do enxerto (35).

Na artrodese intersomática lombar, o disco intervertebral é retirado e o enxerto é colocado na parte anterior da coluna, entre os corpos vertebrais adjacentes. Nessa situação, diferente das outras técnicas, o enxerto fica alinhado com os vetores de carga axial, sob estresse mecânico osteoindutivo praticamente constante, aumentando os índices de consolidação óssea. A participação imediata do enxerto como componente estrutural, desempenhando a função de suporte axial, também dificulta a ocorrência de deformidades do espaço discal no pós-operatório (33, 35, 36).

Este tipo de cirurgia foi idealizado por Mercer, em 1936, que acreditava tratar-se da maneira ideal de realizar uma fusão óssea espinhal, porém não pensava que o procedimento fosse tecnicamente factível, uma vez que as dificuldades e os riscos seriam inaceitavelmente grandes (37).

Cloward foi o pioneiro na realização de artodeses intersomáticas lombares, tendo realizado os primeiros procedimentos já na década de 40, e publicado a primeira série de descrições em 1953 (1). Através de uma abordagem posterior da coluna, com afastamento da musculatura, era feita a retirada dos elementos ósseos posteriores, a dissecação e afastamento das estruturas neurais no interior do canal medular, a retirada do disco intervertebral e a colocação de enxerto ósseo autólogo preenchendo o espaço discal. Eram utilizadas como enxerto várias cunhas de osso córtico-esponjoso estruturado (enxerto tricortical), retiradas da crista ilíaca do paciente. Com pinças e cinzéis, essas cunhas eram modeladas na forma do espaço intervertebral e ali encaixadas, sem elementos adicionais de contenção (1) (figura 3).

O procedimento utilizado por Cloward era muito eficaz na obtenção de uma fusão óssea de boa qualidade, mas era tecnicamente muito complexo e desafiador, necessitando um trabalho muito minucioso de modelagem do enxerto

durante o tempo cirúrgico. O risco de lesão das estruturas nervosas durante a colocação dos enxertos estruturais também era significativo, uma vez que estes apresentavam formas grosseiras, com possíveis espículas e irregularidades na superfície.

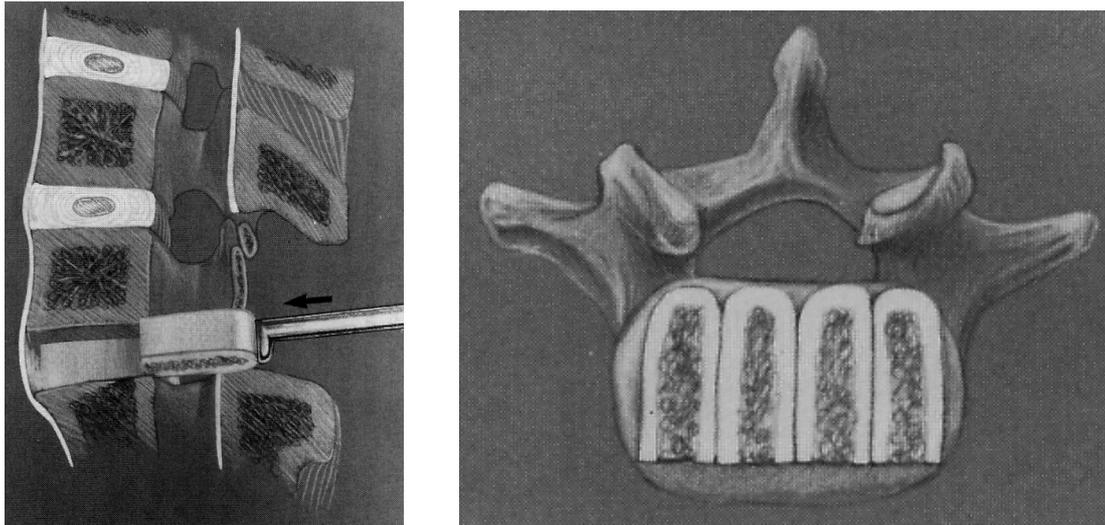


Figura 3- Representação de uma artrodese intersomática, com o enxerto ilíaco córtico-esponjoso colocado no espaço intersomático, alinhado com as cargas axiais do segmento espinhal, sujeito a tensões compressivas e cizalhantes durante a integração. (73)

O material mais adequado para confecção de um dispositivo intersomático, tanto em termos de biocompatibilidade, como em termos estruturais, é, sem dúvida, o osso córtico-esponjoso autólogo. Entretanto, este material apresenta vários problemas, a começar por sua própria obtenção, que implica, obrigatoriamente, em um segundo procedimento cirúrgico. A retirada deste tipo de enxerto, em volume adequado para uma artrodese intersomática lombar, é um procedimento bastante agressivo, com riscos significativos de morbidade do local doador, como formação de hematomas, infecção, dores persistentes, e, até mesmo, deformidade estética pela retirada de grande quantidade de osso (39, 40, 41).

O uso de enxertos estruturais autólogos também está sujeito a complicações, como a absorção não previsível, podendo haver desaparecimento do osso antes do processo de artrodese estar completo. Sempre que um enxerto ósseo

livre, ou seja, desprovido de um pedículo artério-venoso para nutrição, é implantado, ocorre a morte da maioria de suas células, e o corpo utiliza seu arcabouço inorgânico para colonização por novas células. A morte, e a substituição da parte orgânica do enxerto, implicam em um processo inflamatório, mesmo tratando-se de tecido autólogo. Dessa forma, o enxerto está sujeito a enfraquecimento, reabsorção precoce, fratura, e outras complicações (42).

A modelagem do enxerto no trans-operatório, para encaixe adequado no espaço intersomático, é tecnicamente bastante difícil, e representa outra grande desvantagem do uso de osso autólogo fresco. O uso de enxertos ósseos estruturais pré-modelados, de natureza homóloga ou xenóloga (anéis de fêmur de cadáver, principalmente), implica em possibilidades significativas de transmissão de doenças ou reações inflamatórias mais graves, com aumento do risco cirúrgico (43).

A técnica cirúrgica desafiadora, principalmente no que se refere à enxertia adequada e aos riscos de lesão neural, dificultou em muito a difusão deste procedimento, mesmo porque, poucos cirurgiões conseguiam resultados tão bons quanto os de Cloward. A artrodese intersomática por via posterior não foi adotada de forma disseminada, tendo praticamente caído em esquecimento, pelo menos até o início dos anos 90, com o advento dos implantes intersomáticos.

A utilização de implantes metálicos pré-conformados para colocação no espaço intersomático foi iniciada por Bagby, na década de 70, no contexto da medicina veterinária. Ele tratava a instabilidade cervical eqüina com fusão intersomática, utilizando um dispositivo cilíndrico fenestrado, de aço inoxidável, preenchido com osso autólogo morselizado (2).

A partir disso, o interesse pela artrodese intersomática em humanos foi revivido, sendo desenvolvidos implantes intersomáticos com vários tipos de geometrias, como as formas cilíndricas, rosqueadas, em anel e retangulares (10, 3, 44).

Os implantes vieram facilitar em muito o procedimento cirúrgico, tornando-o acessível à maioria dos cirurgiões de coluna. O fato de serem pré-modelados, disponíveis em várias dimensões, em formatos adequados para implantação segura e acompanhados de instrumentais específicos para colocação,

aumentou a facilidade e segurança, e reduziu o tempo e a agressividade do procedimento cirúrgico. Ainda, o acesso cirúrgico por laminectomia, utilizado para colocação destes implantes, já fazia parte do arsenal da maioria dos neurocirurgiões e ortopedistas, sendo necessário um treinamento mínimo para a sua utilização (10, 45).

Como os implantes são estruturados, se torna desnecessária a utilização de enxerto ósseo estrutural, cuja obtenção implica em retirada de osso cortical em grande quantidade, significando maior invasividade cirúrgica, com maior índice de complicações da área doadora. Os implantes podem ser preenchidos por osso autólogo esponjoso fragmentado, de obtenção bem mais simples e menos agressiva. Além disso, também podem ser utilizados com tipos alternativos de enxerto, como as cerâmicas porosas artificiais, à base de trifosfato de cálcio e hidroxiapatita (HA) (32, 46).

Com a liberação de uso deste tipo de implante pela Food and Drug Administration (FDA), no início dos anos 90, a cirurgia de artrodese intersomática lombar se difundiu de forma extremamente rápida, e se tornou um procedimento usual para a maioria dos cirurgiões ortopédicos e neurocirurgiões que lidam com problemas espinhais.

2.1.2 Tecido Ósseo

O tecido ósseo é o único tecido que se remodela internamente de forma contínua, em um processo constante de deposição, reabsorção e remodelação, mantendo-se continuamente ativo e interagindo com inúmeros fatores reguladores, locais e sistêmicos. Cerca de 10% da massa do esqueleto é renovada anualmente (42).

O osso é formado de uma matriz intercelular com componentes orgânicos e inorgânicos, principalmente sais de cálcio, entremeada pelos elementos celulares. Aproximadamente 20% da massa do osso é representada por água. Considerando sua massa seca, 30 a 35% são representados por componentes orgânicos e o restante pela matriz inorgânica (43).

Os ossos possuem uma camada externa mais rígida, formada de osso compacto, chamada córtex, e uma parte central, chamada medula, formada de osso esponjoso trabecular. A medula óssea é a parte menos calcificada e mais rica em

componentes orgânicos, como os vasos sanguíneos e as células hematopoiéticas, osteogênicas e mesenquimais indiferenciadas (43).

O córtex ósseo é coberto pelo periósteo, uma membrana conjuntiva de duas camadas, onde a camada externa é fibrosa e destacável e a camada profunda está fortemente aderida, abrigando componentes celulares e vasculares importantes na manutenção e regeneração do tecido. As trabéculas ósseas da medula são cobertas por uma membrana conjuntiva fina, chamada endósteo (8, 48). Esta estrutura trabecular abriga uma matriz regenerativa rica em componentes celulares (8, 48).

A parte orgânica da matriz é produzida por células chamadas osteoblastos, e seus componentes principais são fibras colágenas e glicosaminoglicanos, como o sulfato de condroitina, o ácido hialurônico e o sulfato de queratina, que fornece resistência ao tecido. Noventa por cento das proteínas do tecido ósseo são colágeno do tipo I, que apresenta uma quantidade de ligações intermoleculares (*cross-links*) maior que os outros tipos de colágeno, característica que faz estas fibras fortes e insolúveis em fluidos fisiológicos (43).

Os outros constituintes da matriz orgânica são proteínas não colágenas (sialoproteínas, fosfoproteínas, glicoproteínas, proteínas contendo ácidos gama carboxiglutâmicos - Gla), além de proteoglicanos, peptídeos, carboidratos, lipídios, albumina e glicoproteínas estruturais (43, 47).

A matriz inorgânica, responsável pelas características de dureza e rigidez do osso, é formada de aproximadamente 85% de fosfato de cálcio, 10% de carbonato de cálcio e 5% de derivados fluorídicos, incluindo fluoreto de cálcio e fluoreto de magnésio. O fosfato de cálcio está presente principalmente na forma de hidroxiapatita (HA), que é o constituinte mineral mais abundante no osso. A HA é depositada entre as fibras colágenas durante a mineralização da matriz osteóide, por um processo de nucleação e maturação de cristais minerais que pode durar meses (43, 48).

Além de uma grande quantidade de células hematopoiéticas, o osso possui várias espécies de células com funções bastante específicas, que podem tanto encontrar-se em estados ativos, como ser ativadas apenas quando necessárias para os processos metabólicos do tecido (24).

As células osteogênicas precursoras são células-tronco derivadas do mesênquima, com potencial de realizar mitose e diferenciar-se em células maduras. Elas estão presentes na camada periosteal profunda e no endósteo, que acompanha a superfície interna da medula óssea (24).

As células formadoras de osso são os osteoblastos, responsáveis pelo desenvolvimento e calcificação da matriz. Estas células possuem receptores para uma grande variedade de reguladores do metabolismo ósseo, participando tanto no processo de deposição de osso como na sua reabsorção, através de ativação dos osteoclastos. Os osteoblastos secretam todos os componentes orgânicos da matriz e, após o término do processo de deposição, alguns permanecem no periósteo e endósteo, enquanto outros se transformam em osteócitos (43).

Os osteócitos são células envolvidas no controle das concentrações extra-celulares de fosfato e cálcio, originadas por diferenciação dos osteoblastos maduros. Ao fim da deposição, os osteoblastos ficam presos na estrutura lamelar da matriz óssea que secretaram, podendo diferenciar-se em osteócitos, que apresentam ramificações estendidas pelos canalículos ósseos, e permitem interação e passagem de íons diretamente de célula a célula, e de fatores de crescimento do sangue para o osteócito. Estas junções entre os prolongamentos celulares permitem também a passagem de moléculas biologicamente ativas (43, 48).

Osteoclastos são macrófagos multinucleares que agem em grupos, secretando enzimas proteolíticas com capacidade de dissolver as matrizes ósseas orgânica e inorgânica. Esse processo resulta na liberação de cálcio e fosfato para o meio, formando orifícios erosivos, chamados lacunas de Howship. Os osteoclastos são derivados da diferenciação de monócitos originados da medula óssea, tem sua atividade controlada pelos osteoblastos e, depois de terminada a reabsorção, desaparecem (43, 48).

Tanto no crescimento ósseo que ocorre durante o desenvolvimento embrionário, como também no processo de recuperação de fraturas, os osteoblastos secretam uma matriz não mineralizada, composta por fibras colágenas distribuídas irregularmente em um estroma de tecido fibrovascular, formando uma estrutura envelhada, chamada osteóide. A deposição de cálcio começa com poucos dias de

secreção do osteóide e, com a maturação do processo, essa calcificação acaba se organizando em camadas nos poros da rede colágena. O osteóide acaba distribuído de forma concêntrica, formando lamelas (48).

No osso esponjoso, a ativação osteoblástica continuada resulta na calcificação de matriz óssea em forma de trabéculas, com um grau de crescimento e alargamento limitados. Formadas de lamelas finas, estas trabéculas, se organizam como escoras ou traves, com número, tamanho e distribuição relacionadas às funções de suporte de carga do osso, tendo seu crescimento orientado pelo tipo de estresse mecânico a que o tecido está sujeito (48) (figura 4).

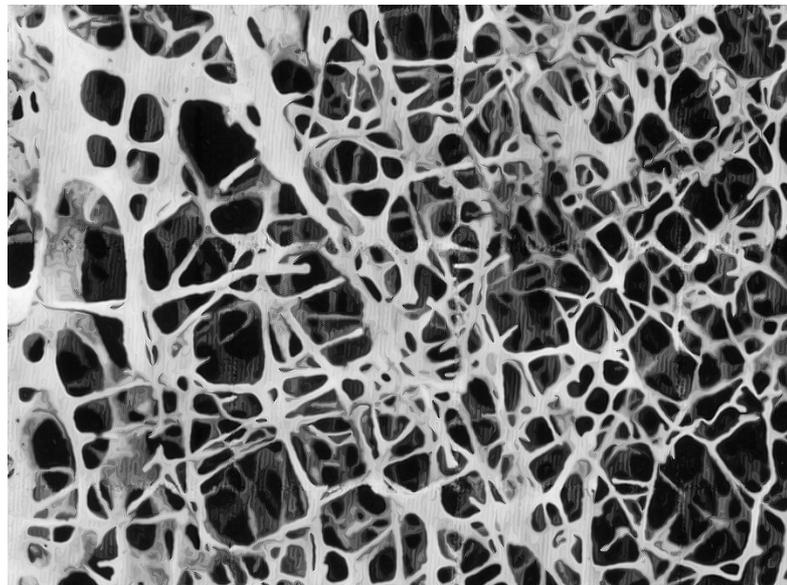


Figura 4- Arquitetura das trabéculas do osso esponjoso do fêmur humano. (48)

No osso cortical, compacto, o espessamento da matriz, induzido pelos osteoblastos, continua por mais tempo e com maior intensidade. As lamelas se desenvolvem de modo mais organizado e com um maior empacotamento, em relação ao osso esponjoso. Essa organização das lamelas no osso compacto forma os sistemas haversianos, ou osteons, que são responsáveis pela força do tecido. Cada osteon tem aproximadamente 300 μ m de diâmetro por 3 a 5mm de comprimento, consistindo de mais ou menos 20 lamelas arranjadas de forma concêntrica ao redor de um canal, chamado canal haversiano, que contém um vaso sanguíneo nutridor. Canais

horizontais conhecidos como canais de Volkmann conectam os osteons, permitindo a comunicação celular e a penetração de vasos sanguíneos do periósteo (43, 48) (figura 5).

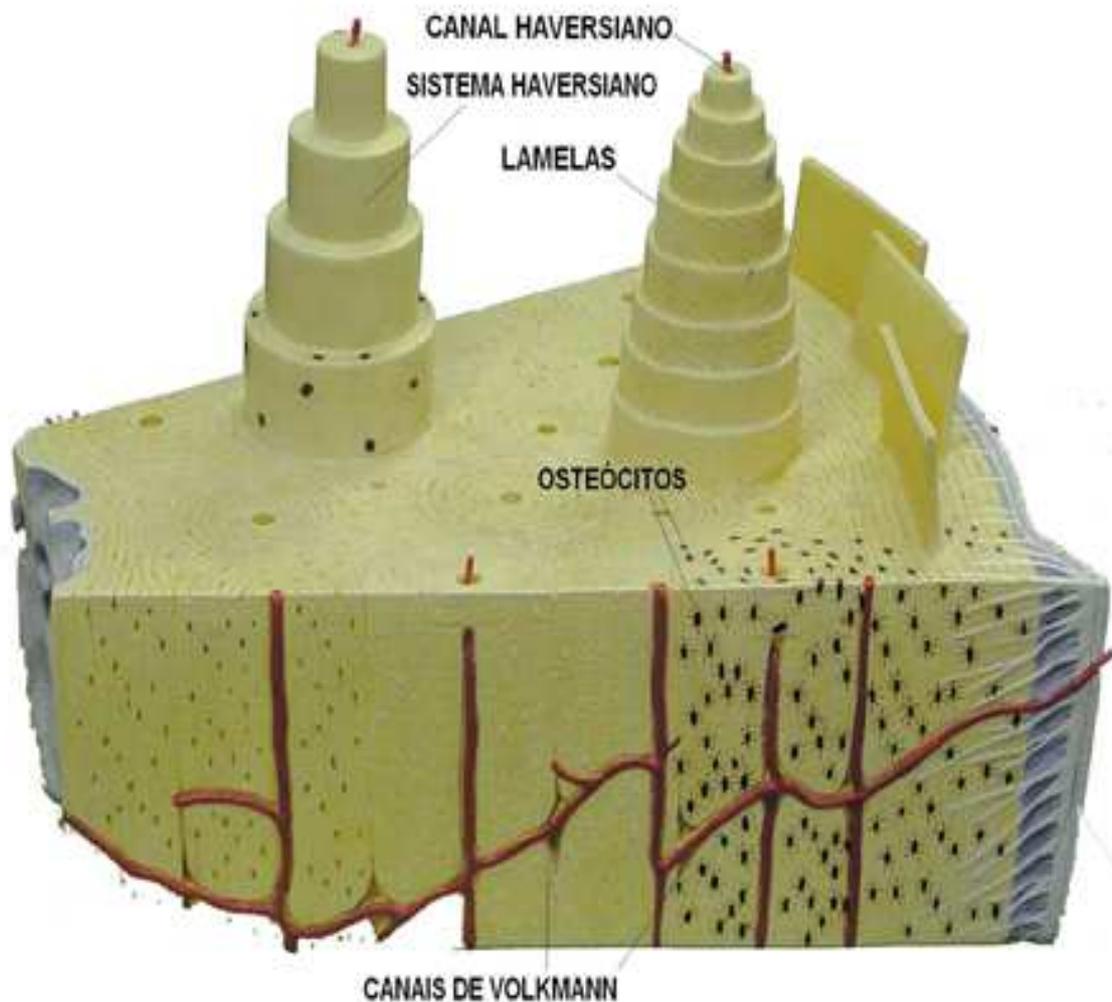


Figura 5- Esquema estrutural do osso cortical, mostrando a organização das lamelas e a formação dos sistemas haversianos. (48)

O metabolismo ósseo é regulado através de substâncias de produção local, os fatores de crescimento, e sistêmica, notavelmente alguns hormônios e vitaminas, cuja atividade está relacionada às flutuações nos níveis séricos de cálcio. Os hormônios mais influentes no metabolismo ósseo são o paratormônio (PTH) e a

calcitonina, a vitamina mais influente é a vitamina D. O PTH age estimulando as atividades osteoblástica e osteoclástica, bem como a absorção renal e intestinal de cálcio. A secreção de PTH aumenta em resposta a quedas nos níveis plasmáticos de cálcio. A calcitonina, secretada pela tireóide em resposta a aumentos dos níveis plasmáticos de cálcio, também tem poder de reduzir as perdas de tecido ósseo. A vitamina D estimula a absorção renal e intestinal de cálcio. Outros hormônios que influenciam bastante o metabolismo ósseo são os esteróides anabolizantes e o hormônio do crescimento (HGH) (48).

Os fatores de crescimento são substâncias de ação osteogênica e osteoindutora local, liberadas pelas plaquetas, macrófagos e fibroblastos. Os fatores de crescimento tem propriedades indutoras da diferenciação e quimiotaxia das células tronco, angiogênese, deposição de matriz e osteoindução. Os principais fatores de crescimento são as proteínas morfogenéticas ósseas (*bone morphogenic proteins – BMPs*), *transforming growth factors (TGFs)*, *platelet-derived growth factor (PDGF)*, *fibroblastic growth factor (FGF)* e *insulin-like growth factors (IGFs)*. Destes, os mais potentes indutores são as BMPs, sendo que a proteína recombinante rhBMP-2 já utilizada clinicamente para aumentar os índices de fusão óssea (42).

2.1.3 Enxertos Ósseos

Tendo um metabolismo permanentemente ativo durante toda a vida, o tecido ósseo pode sofrer lesões e regenerar-se múltiplas vezes, sem apresentar cicatrizes. Este ciclo de renovação contínua está sujeito a uma grande variedade de fatores de controle, fazendo parte de processos ligados à manutenção do estado de equilíbrio dinâmico do metabolismo do cálcio, fósforo e outros constituintes iônicos dos fluídos extracelulares. O osso é formado, mantido e regenerado através de processos biológicos complexos, que acontecem por interação de diferentes elementos celulares com agentes reguladores locais e sistêmicos, onde se incluem vários hormônios, citocinas, fatores de crescimento e diferenciação, e componentes da matriz extracelular (42).

Nas artrodeses de coluna, o uso de implantes de fixação interna tem por objetivo fornecer uma estabilidade mecânica temporária, que auxilie na consolidação

óssea. O suporte permanente deve ser biológico, assim o sucesso cirúrgico a longo prazo depende da formação de uma fusão óssea de qualidade (32). Cirurgiões e pesquisadores tem se dedicado bastante a tentativas de otimizar os processos para obtenção de fusões ósseas de qualidade, pois as falhas nesse tipo de procedimento resultam em morbidade significativa e, muitas vezes, necessidade de reoperações.

Para promover a fusão óssea deve-se buscar conhecer e entender os mecanismos envolvidos na fisiologia da cicatrização do osso, o papel dos reguladores e inibidores deste processo, bem como o uso apropriado de materiais que possam permitir o crescimento ósseo *in vivo* (48).

A habilidade do osso de cicatrizar, ou de ocorrerem fusões ósseas, é sintetizada em 3 conceitos chaves: osteogênese, osteoindução, e osteocondução.

A osteogênese é definida como a capacidade de produção de osso novo, determinada pela presença de células osteoprogenitoras e células osteogênicas precursoras. Tanto os enxertos ósseos frescos quanto a medula óssea esponjosa contém células osteogênicas (42).

As propriedades osteocondutivas são determinadas pela presença de um molde ou suporte que permita a migração, adesão e distribuição de vasos sanguíneos e células. A osteocondução é uma propriedade física, podendo ser conseguida com uso de enxertos ósseos autólogos, homólogos, ou mesmo materiais biocerâmicos, como o tri-fosfato de cálcio (TCP) e a HA. As propriedades de osteocondução dependem diretamente da morfologia do material, sendo definidas pelo tipo de estrutura, principalmente no que se refere ao grau e ao tamanho das porosidades do suporte. Quanto maior a similaridade entre a morfologia dos poros e a estrutura trabecular normal do osso esponjoso, maior a chance do material ser um bom osteocondutor (42).

Osteoindução é a propriedade de induzir a diferenciação de células tronco em células maduras, através de estimulação por fatores de crescimento locais. Embora os enxertos autólogos tenham algumas propriedades indutoras, as BMPs e a matriz óssea desmineralizada (demineralized bone matrix – DBM) são os indutores mais potentes (49).

O enxerto ideal deve ser não só osteogênico, osteoindutivo e osteocondutivo, como também mecanicamente estável, não antigênico e livre de doenças.

Os enxertos córtico-esponjosos autólogos possuem todas essas propriedades, entretanto, seu uso é limitado pela morbidade associada com sua obtenção. Os enxertos homólogos tem boas propriedades osteocondutivas, mas são pouco indutivos e não osteogênicos. O osso homólogo induz uma resposta imune caracterizada por recrutamento linfocítico maciço, tendo seu uso relacionado a um alto grau de não fusão. Além disso, o osso homólogo pode agir como transmissor de doenças. Os enxertos xenólogos tiveram seu uso descartado devido às fortes reações imunes que provocam, podendo levar à reabsorção e seqüestro ósseo (49).

Os enxertos podem ser constituídos de osso cortical, esponjoso, ou córtico-esponjoso (figura 6). O enxerto cortical possui uma resistência inicial grande, quando comparado ao esponjoso. Porém, neste tipo de enxerto, existe um predomínio de atividade osteoclástica, que leva a um processo de resbsorção, fazendo com que a resistência diminua com o tempo. Além disso, a incorporação e remodelagem são retardadas e incompletas.

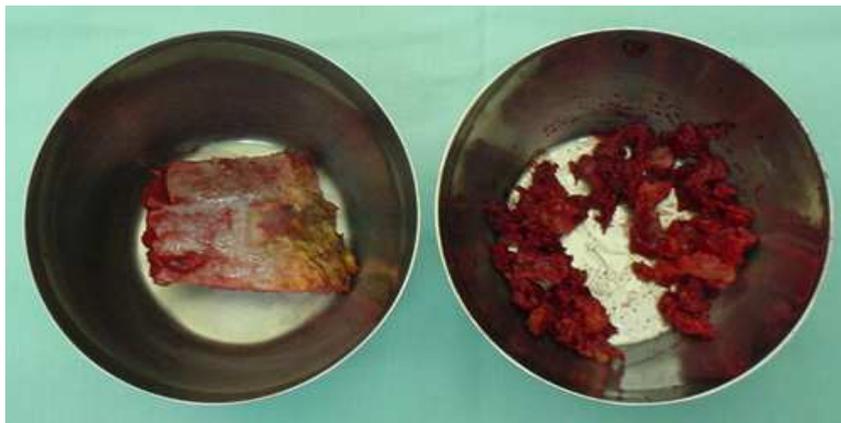


Figura 6- À esquerda, enxerto córtico-esponjoso de íliaco, para uso como enxerto estruturado. À direita, enxerto esponjoso puro. (figura do autor)

No osso esponjoso, as células frescas da medula óssea podem induzir osteogênese e auxiliar nos processos de osteoindução e osteocondução, pois apresentam receptores para os fatores de crescimento e membranas com moléculas que facilitam a adesão celular. O uso de enxerto esponjoso geralmente resulta em incorporação e fusão mais rápidas, com uma resistência mecânica maior, após o processo de consolidação. Devido a essas características, os enxertos de osso esponjoso são ideais para o preenchimento de falhas ósseas, cavidades, ou outras utilizações onde a resistência mecânica não seja um requisito primário. Para funções estruturais, utiliza-se enxertos córtico-esponjosos, que unem a resistência mecânica do componente cortical com as propriedades de consolidação do esponjoso (43).

O mecanismo de crescimento ósseo que ocorre no processo de recuperação de uma fratura e o que ocorre durante a fusão de um enxerto ósseo não são de todo similares. O reparo de uma fratura ocorre por formação intramembranosa de osso, a partir do perióstio adjacente. Na zona desperiostizada e avascular, representada pelo sítio de fratura propriamente dito, o crescimento ósseo se dá através da formação de um tecido cartilaginoso intermediário. Este processo é dividido em três fases principais: a fase inflamatória precoce, a fase de reparo e a fase de remodelagem. A resposta inflamatória precoce compreende as primeiras 2 semanas após a fratura, iniciando depois da formação do hematoma causado pela lesão. Este hematoma é infiltrado por células inflamatórias e fibroblastos presentes na área, que levam à criação de uma rede vascular no coágulo organizado, com formação de um tecido de granulação, chamado pró-calo. A fase de reparo é caracterizada pela formação do calo ósseo, que acontece com o crescimento vascular continuado, secreção de osteóide pelos osteoblastos e presença de fibras fibrocartilaginosa. Um calo temporário, formado de cartilagem, é produzido no local da lesão. Esta união inicial, de natureza fibrocartilaginosa, se desenvolve nas primeiras 4 a 6 semanas e apresenta uma resistência mecânica limitada. Por isso, a imobilização do sítio de fratura é, na maioria das vezes, apropriada. Os osteoblastos se mantêm ativos, formando pontes de osso esponjoso entre os fragmentos da fratura, em um processo de deposição de lamelas, que, progressivamente, substituem a cartilagem. Este osso esponjoso pode, então, ser convertido em osso compacto, conforme a deposição

osteóide continue. A fase de remodelagem é um processo que pode ocorrer por meses ou anos, consistindo na restauração do osso fraturado ao seu tamanho, forma e resistência normais. Uma resistência mecânica adequada costuma desenvolver-se após um período de 6 meses (42, 43, 49).

Em contraste com este processo, o crescimento ósseo que ocorre na fusão de enxerto acontece por proliferação osteoblástica a partir do periósteo adjacente, havendo reabsorção seguida de regeneração direta por aposição de novo osso, sem formação de cartilagem intermediária (42,43).

A maioria das células ósseas presentes no enxerto morre, pois são separadas de seu suprimento sangüíneo. A camada profunda do periósteo contém osteoblastos, que tem atividade osteogênica e podem suportar o transplante mantendo-se viáveis. Dos osteócitos, apenas os muito superficiais, situados a até 0,2 a 0,3mm das bordas minerais, conseguem suportar o transplante mantendo sua viabilidade. Outras células de enxertos autólogos frescos que podem sobreviver são as células do endósteo e algumas células mesenquimais competentes, que podem se diferenciar em osteoblastos sob a influência de proteínas indutivas. Os demais componentes orgânicos do enxerto sofrem necrose e reabsorção. O processo de integração do enxerto consiste na sua revitalização, a partir das células sobreviventes e de células do hospedeiro que a ele aderem, com o aproveitamento do arcabouço inorgânico como material de osteocondução (42, 50).

Imediatamente após a transplantação, os enxertos ósseos livres também são cercados por coágulos, tendo início uma reação inflamatória, que cursa com a penetração de botões vasculares no enxerto. O processo de incorporação do enxerto compreende o seu envelopamento conjuntivo, seguido da interdigitação do osso necrótico do enxerto livre com osso novo e viável. A revascularização do osso esponjoso se completa em 2 semanas, enquanto a do cortical leva 1 a 2 meses. Os osteoclastos reabsorvem o osso adjacente aos canais vasculares e os osteoblastos formam osso novo, com a matriz inorgânica do enxerto provendo um arcabouço passivo tridimensional para a revitalização, no processo chamado de osteocondução. Podem existir no enxerto pequenas quantidades de BMP, com poder de induzir células mesenquimais não diferenciadas a uma seqüência de crescimento ósseo (42, 49).

Da mesma forma que no esqueleto normal, a atividade metabólica dinâmica do enxerto, incluindo sua osteogênese, manutenção e remodelagem, também depende de interações das células ósseas com hormônios, citocinas, e fatores de crescimento (42).

Alguns aspectos biomecânicos devem ser cuidadosamente considerados no processo de consolidação óssea, durante a fusão. Tem sido observado por mais de uma centena de anos que o osso se forma em locais onde estresses mecânicos solicitam sua presença. A lei de Wolff diz que, em áreas onde o osso não é exposto a estresse mecânico, existe uma tendência à reabsorção e enfraquecimento, e isso deve ser lembrado quando se realizam cirurgias de fusão. A quantidade adequada de tensão a ser exercida sobre o enxerto é muito variável e dependente de múltiplos fatores, que vão desde a região anatômica onde este será utilizado até a resistência geral do osso do paciente. Medidas como repouso exagerado no leito, utilização de imobilização externa prolongada, ou interna com instrumentação muito rígida, podem defender o osso do estresse mecânico de forma exagerada e resultar em enfraquecimento por reabsorção. Por outro lado, nos primeiros meses após a cirurgia estas medidas são necessárias, pois, no processo inicial de consolidação, o enxerto pode ainda não ter resistência suficiente para assumir todas as cargas mecânicas presentes na região operada. Isso exige do cirurgião um acompanhamento e uma tomada de decisões constante, no sentido de tentar equilibrar essas duas demandas quase antagônicas (8, 9).

A curva ideal do comportamento de distribuição do estresse mecânico pelo tempo após a cirurgia mostra a fixação interna assumindo quase todas as cargas no período inicial, quando o enxerto ósseo é fraco e não consolidado. Depois, a fixação deveria progressivamente transferir estas cargas para o enxerto, ao mesmo tempo em que este vai aumentando sua capacidade mecânica, até que exista uma inversão, com o enxerto, consolidado adequadamente, assumindo todas as cargas, enquanto a instrumentação é descarregada e se torna redundante (45, 51) (figura 7).

Outras considerações biomecânicas importantes para um bom resultado com uso de enxerto ósseo incluem a necessidade de modelagem adequada do enxerto, de modo que exista um bom encaixe entre o enxerto e o osso do hospedeiro,

a quantidade e qualidade da superfície de contato entre o enxerto e o osso hospedeiro, e a estabilidade do enxerto, uma vez que o movimento prejudica a consolidação do osso (45, 51).

Mesmo com todo o progresso obtido na área dos implantes, sem uma valorização adequada do comportamento mecânico e biológico do enxerto, corre-se o risco de não obter a fusão óssea, que é o objetivo primário das cirurgias de artrodese.

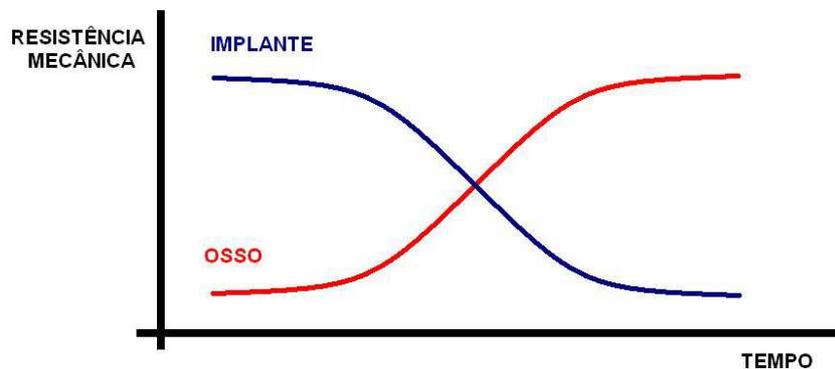


Figura 7- Curva ideal de comportamento do estresse mecânico pelo tempo de cirurgia. A fixação interna assume o estresse no período inicial, quando o enxerto ósseo é fraco e não consolidado. Depois, a fixação deixa progressivamente de assumir as cargas, ao mesmo tempo em que o enxerto vai aumentando sua capacidade mecânica, até que exista uma inversão, e o enxerto, consolidado adequadamente, assumam todas as cargas, enquanto a instrumentação se torna redundante. (adaptado de 45)

2.1.4 Biomateriais

Na definição de Park, de 1979, biomaterial é todo material que entra em contato com fluídos corporais, de modo contínuo ou intermitente, mesmo que esteja localizado fora do corpo (52). Em 1982, a NIH Consensus Development Conference (Conferência do Instituto Nacional de Saúde para Desenvolvimento de Consenso) definiu como biomaterial 'qualquer substância, ou combinação de substâncias, que não uma droga, de origem sintética ou natural, que possa ser usada por um período de tempo não determinado, completa ou como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo' (53).

Em um sentido mais amplo, qualquer material usado em aplicações de medicina , odontologia, medicina veterinária ou farmacologia, com o propósito de reparo ou reconstrução de um tecido perdido, danificado ou degenerado, pode ser considerado um biomaterial.

Os biomateriais podem ser de natureza metálica, cerâmica, polimérica, ou tratar-se de compósitos de diferentes composições, porém, para que possam ser usados em aplicações médicas, eles devem possuir uma série de propriedades específicas, que podem, fundamentalmente, ser agrupadas em uma característica, chamada biocompatibilidade (54).

Os termos 'biomaterial' e 'biocompatibilidade' foram cunhados para designar a performance biológica dos materiais. Materiais biocompatíveis podem ser considerados biomateriais, pois biocompatibilidade indica a propriedade do material de provocar uma resposta adequada por parte dos tecidos do hospedeiro, quando utilizado em uma aplicação específica (54).

A princípio, os biomateriais devem isentar-se de produzir respostas biológicas adversas, locais ou sistêmicas. Assim, devem ser não-tóxicos, não-carcinogênicos, não-antigênicos, não-mutagênicos e não-trombogênicos, principalmente se utilizados em contato com o sangue. Contudo, com o crescimento das aplicações de biomateriais, essas características tem sido mais discutidas. Hoje em dia se utiliza em quase todos os tipos de cirurgias, por exemplo, agentes hemostáticos locais, que são biocompatíveis, mas cuja característica principal é provocar coagulação sangüínea, ou seja, ser trombogênico.

Segundo Ravaglioli (46), para ser utilizado na confecção de implantes, um biomaterial tem que atender a uma série de requisitos genéricos:

- ser biocompatível, ou seja, não provocar efeitos locais ou sistêmicos nocivos;
- ser biofuncional, ou seja, ter as características mecânicas adequadas para o cumprimento da função desejada;
- ser esterilizável para implantação;
- não ser degradável pelos tecidos do corpo, ou seja, sua corrosão deve ocorrer de forma tolerável.

Entretanto, com a evolução dos conceitos, não se pode mais supor que um implante biocompatível deva ser completamente inócuo e inerte, mas sim que as respostas por ele induzidas no organismo hospedeiro sejam adequadas e controláveis (69).

Em 1987, Williams redefiniu biocompatibilidade como sendo a habilidade de um material em desempenhar suas funções provocando uma resposta apropriada por parte dos tecidos do hospedeiro, quando utilizado em aplicações específicas. Isso implica que, como os materiais são usados na confecção de implantes ou aparelhos médicos, e são estes implantes ou aparelhos que vão interagir com os sistemas biológicos, os biomateriais não devem ser definidos enquanto matéria-prima, mas sim, ser considerados em sua forma acabada, depois de todas as transformações por que passam em sua manufatura e preparo, ou seja, após o final da fabricação e esterilização do produto a ser utilizado (56).

Essa definição pode ser estendida, fazendo-se uma distinção entre compatibilidade de superfície, e compatibilidade estrutural, sendo que uma interação ótima do material com o hospedeiro é conseguida quando estão presentes ambos os tipos de compatibilidade (57).

A compatibilidade de superfície se refere às características químicas, biológicas e físicas, incluindo a morfologia, da superfície de um material ou implante, que o tornam elegível para utilização junto aos tecidos do hospedeiro. A maioria das interações tecido/implante são fenômenos de superfície, ocorrendo nesta e nas camadas imediatamente abaixo dela, com uma profundidade muito limitada, por volta de 1nm. Se não houver uma compatibilidade entre o material e os tecidos, uma avalanche de reações bioquímicas será iniciada, originando uma resposta inflamatória de corpo estranho. Uma baixa compatibilidade da superfície do material com os tecidos e sangue do hospedeiro pode provocar dano celular, coagulação sangüínea local e até mesmo falha do implante (57).

A compatibilidade estrutural, também chamada de biofuncionalidade, não está ligada a uma resposta bioquímica imediata, e sim à adaptação do material ao comportamento mecânico dos tecidos do hospedeiro, estando relacionada às propriedades mecânicas do implante em si, como módulo de elasticidade,

comportamento na deformação, transmissão de cargas e outras. A compatibilidade estrutural considera o comportamento de toda a massa (*bulk*, na literatura de língua inglesa), não apenas da superfície. Para um bom funcionamento, o descompasso entre as características mecânicas presentes na interface do implante com o tecido hospedeiro deve ser o mínimo possível (57).

Os biomateriais podem, ainda, ser divididos conforme o tipo de interação que apresentam com os tecidos, em biotoleráveis, bioinertes, bioativos e biodegradáveis (59).

Materiais biotoleráveis provocam respostas inflamatórias locais toleradas pelo organismo, que os isola com uma camada de tecido conjuntivo, formando uma cápsula. O encapsulamento é induzido pela liberação de compostos químicos, íons, produtos de corrosão, ou outros, por parte do material implantado. Esses elementos liberados ocasionam uma resposta inflamatória, com alterações do PH, recrutamento de células inflamatórias e fagocitose. O encapsulamento e a resposta inflamatória são limitados, chegando-se a um estado de equilíbrio após a resposta inicial. Quanto maior a camada conjuntiva formada no encapsulamento, menor a tolerabilidade do material pelo tecido. A maioria dos polímeros sintéticos e grande parte dos metais podem ser classificados como biotoleráveis (58).

São considerados bioinertes os materiais de grande estabilidade química superficial, que provocam uma resposta muito pequena nos tecidos do hospedeiro, com encapsulamento mínimo ou praticamente inexistente. O material libera uma quantidade mínima de componentes, recrutando quantidades mínimas de células de defesa, por um curto período de tempo. As cerâmicas costumam ser muito estáveis e, portanto enquadrar-se neste grupo. As cerâmicas mais usadas como biomateriais são aquelas à base de alumina, zircônia e carbono. O metal bioinerte de uso mais comum atualmente é o titânio, que tem sua superfície naturalmente passivada pela formação de uma fina camada de óxidos, quando exposto à atmosfera (58).

Materiais bioativos são aqueles capazes de formar uma ligação de natureza química entre sua superfície e o tecido hospedeiro. No caso mais comum, que são os implantes para uso no tecido ósseo, essa ligação é chamada osteointegração. Isso significa que a afinidade físico-química da superfície é tão grande que há

osteocondução e recobrimento do implante por células ósseas. Esse tipo de fenômeno pode ser estimulado pela morfologia da superfície, como o desenvolvimento de uma rugosidade e porosidade adequadas para o crescimento ósseo. Os principais materiais bioativos são os vidros e vitrocerâmicos à base de fosfato de cálcio. Muitos implantes metálicos ou poliméricos são recobertos por camadas finas de materiais cerâmicos para induzir a osteointegração (58).

Materiais biodegradáveis são os que, após certo período de tempo em contato com os tecidos, são degradados, solubilizados, ou fagocitados pelo hospedeiro. A possibilidade do material ser eliminado após ter cumprido sua função torna esses materiais extremamente atrativos para aplicações médicas. Os maiores exemplos são os polímeros biodegradáveis, como o poli(ácido lático) (PLA) e o poli(ácido glicólico) (PGA) (4, 17, 28, 57, 59,).

2.1.5 Polímeros Biorreabsorvíveis

Segundo Vert (19), materiais biodegradáveis são polímeros ou dispositivos sólidos de composição polimérica que, devido à cisão das cadeias macromoleculares, sofrem dispersão *in vivo*, desfazendo a integridade do sistema. Os fragmentos ou sub-produtos originados dessa clivagem podem ser eliminados do organismo, ou, em alguns casos, removidos do local de ação, mas continuar no corpo hospedeiro.

Dentro dessa visão, chama-se de bioabsorvível um material polimérico (ou um dispositivo sólido de composição polimérica) que pode ser dissolvido nos fluídos corporais, sem cisão das cadeias macromoleculares ou redução da massa molar. Há uma dissolução do material em solutos orgânicos, mas não uma clivagem química das cadeias (19). Exemplos deste tipo de material são o poli(óxido de etileno) (PEO) e o pol(etileno glicol) (PEG).

Os polímeros biorreabsorvíveis são os que sofrem degradação através de clivagem das cadeias, com redução da massa molar, formando oligômeros e monômeros, que são eliminados por rotas metabólicas do organismo. Biorreabsorção é um conceito que implica na eliminação do material e dos subprodutos de sua degradação, sem existência de elementos residuais (19).

A busca por materiais biorreabsorvíveis elegíveis para uso em aplicações clínicas, levou os pesquisadores e médicos a uma família de poliésteres alifáticos conhecidos como alfa-ésteres, ou alfa-hidróxi-ácidos, que inclui, entre outros, PLA e o PGA. Este grupo de polímeros se mostrou mais atrativo para aplicação na área médica por atender a várias necessidades específicas para este tipo de utilização, principalmente uma alta biocompatibilidade, taxas de degradação aceitáveis, além de versatilidade com relação ao ajuste de suas propriedades químicas e físicas (12, 15, 60).

O pioneiro na manufatura desses poliésteres alifáticos foi Carothers, que reportou a síntese do PLA ainda em 1932, porém, seus produtos tinham baixa massa molar, e, por consequência, propriedades mecânicas pobres (61, 62). Em 1954, a DuPont patenteou um produto de alta massa molar, com propriedades mecânicas melhores, mas, na época, não houve interesse por este polímero devido à sua instabilidade em ambientes úmidos, com suscetibilidade à degradação hidrolítica, que, hoje, é a característica mais interessante (61).

Os polímeros baseados no ácido lático só começaram a ser considerados relevantes em 1960, quando as vantagens do uso desse tipo de material na área médica ficaram aparentes, e foi iniciada sua utilização na forma de fios de sutura absorvíveis, geralmente à base de PLA e PGA (16). A poli(ϵ -caprolactona) e os copolímeros à base de poli(dioxanona) com poli(trimetileno carbonato) também já foram utilizados com este fim (14), mas, para aplicações como materiais estruturais, o PLA é o polímero que tem mostrado melhor desempenho (16).

A pesquisa em polímeros à base de ácido lático para aplicações médicas cresceu muito, principalmente durante as duas últimas décadas. Atualmente, utilizam-se polímeros absorvíveis em sistemas implantáveis de liberação controlada de drogas, como fios de sutura absorvíveis, como suportes para crescimento de tecidos (*scaffolds*, na literatura de língua inglesa) e como implantes estruturais (63).

Porém, mesmo com sua utilização em aplicações ortopédicas e crânio-faciais há aproximadamente 15 anos, o conhecimento nessa área ainda não está suficientemente dominado, e ainda existem muitos pontos de controvérsia quanto à adequação desses materiais para aplicações que impliquem em suporte de cargas.

Alguns experimentos recentes, realizados em modelo caprino, avaliando o comportamento *in vivo* de implantes espinhais para artrodese intersomática, produzidos com copolímeros à base de PLA, mostraram absorção muito rápida para uso como material estrutural (64), além de uma incidência grande de falhas da consolidação óssea e reações inflamatórias importantes, com formação de granulomas muito volumosos durante a degradação (20). Mesmo sendo utilizados na Europa, Ásia, e América Latina, o FDA não libera a utilização clínica de dispositivos de suporte de carga em coluna (implantes intersomáticos) produzidos com polímeros biorreabsorvíveis nos Estados Unidos. A idéia corrente é que existe muita dificuldade de aplicação destes polímeros em implantes de suporte de cargas, sendo mais simples e segura sua utilização em implantes de banda de tensão ou neutralização (4, 20).

2.1.6 Poli(Ácido Lático)

O ácido lático (ácido 2-hidroxiopropanóico) é um ácido orgânico amplamente distribuído na natureza, sendo produzido por animais, plantas, e vários microrganismos. Os primeiros relatos de isolamento do ácido lático no leite datam de 1780, e a sua solidificação por auto-esterificação foi obtida alguns anos depois (65). O ácido lático é uma das menores moléculas opticamente ativas, com enantiômeros dextrógiro (ácido D-lático - DLA), e levógiro (ácido L-lático - LLA), que diferem entre si por seu efeito na luz polarizada (24) (figura 8).

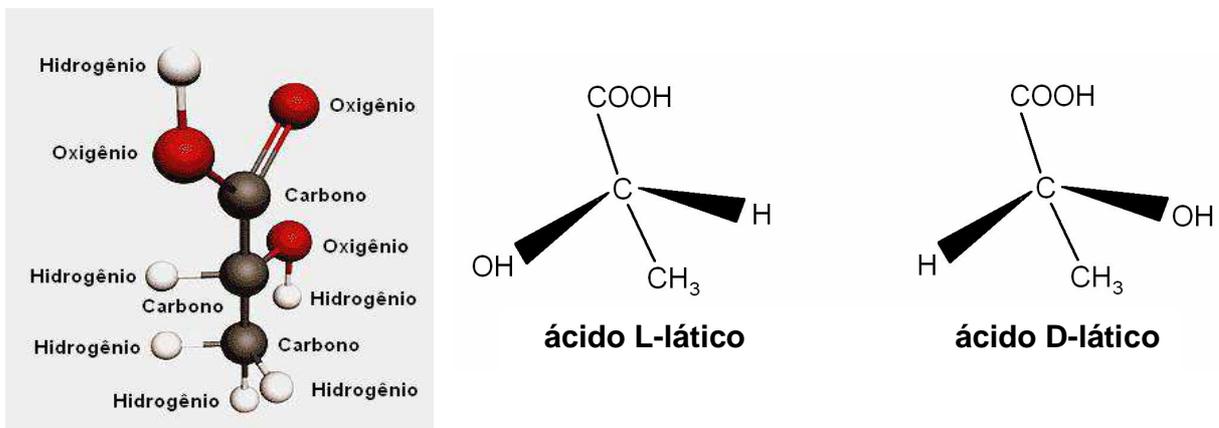


Figura 8- Esquema estrutural e isômeros óticos do ácido lático: ácido D-lático e ácido L-lático. (24)

A estereoforma presente nos mamíferos é o LLA, e ambos os estereoisômeros são encontrados em sistemas bacterianos (66).

O ácido láctico participa de rotas metabólicas da maior importância na fisiologia humana. No processo de obtenção de energia por glicólise, a metabolização da glicose origina 2 moléculas de piruvato, que, em condições de aerobiose, entram no Ciclo do ácido cítrico (Ciclo de Krebs). Quando existe limitação de oxigênio (anaerobiose), o piruvato é transformado em ácido láctico, em uma reação catalisada pela enzima lactato-desidrogenase, e o ácido láctico livre na circulação é eliminado como CO_2 e água (65).

O ácido láctico pode, também, ser utilizado pelo fígado na produção de novas moléculas de glicose, sendo reconvertido em piruvato pela lactato-desidrogenase, e entrando na via metabólica de gliconeogênese. A rota metabólica de conversão do ácido láctico em glicose é conhecida como Ciclo de Cori (65) (figura 9).

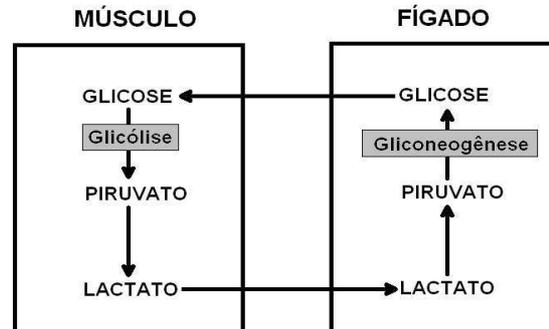


Figura 9- Ciclo de Cori: O ácido láctico produzido pela glicólise muscular passa para o sangue e pode ser convertido em glicose no fígado, pela via da gliconeogênese. (65)

O ácido láctico é uma molécula bifuncional, álcool e ácido carboxílico, o que faz com que ele possa ser transformado em polímero por mais de uma rota de síntese (24, 61). A existência dos grupos hidroxila e carboxila permite a conversão do ácido láctico em poliéster por reação de policondensação direta. Essa forma de obtenção do polímero é a mais simples e de mais baixo custo, mas resulta em cadeias de massa molar relativamente baixa, originando polímeros mais frágeis e quebradiços, que podem ser interessantes para uso em sistemas de liberação controlada de drogas,

mas não tem propriedades mecânicas suficientemente boas para utilização em implantes estruturais (61).

Para obtenção de polímeros de massa molar elevada, é mais adequado utilizar como monômero de partida não a molécula de ácido láctico, mas sim o lactídeo, um dímero cíclico do ácido láctico, que pode ser polimerizado por abertura do anel (61).

É possível obter o PLA através da chamada síntese em duas etapas, onde se obtém primeiro o dímero, lactídeo e depois, partindo deste, realiza-se a polimerização por abertura do anel (61, 67) (figura 10).

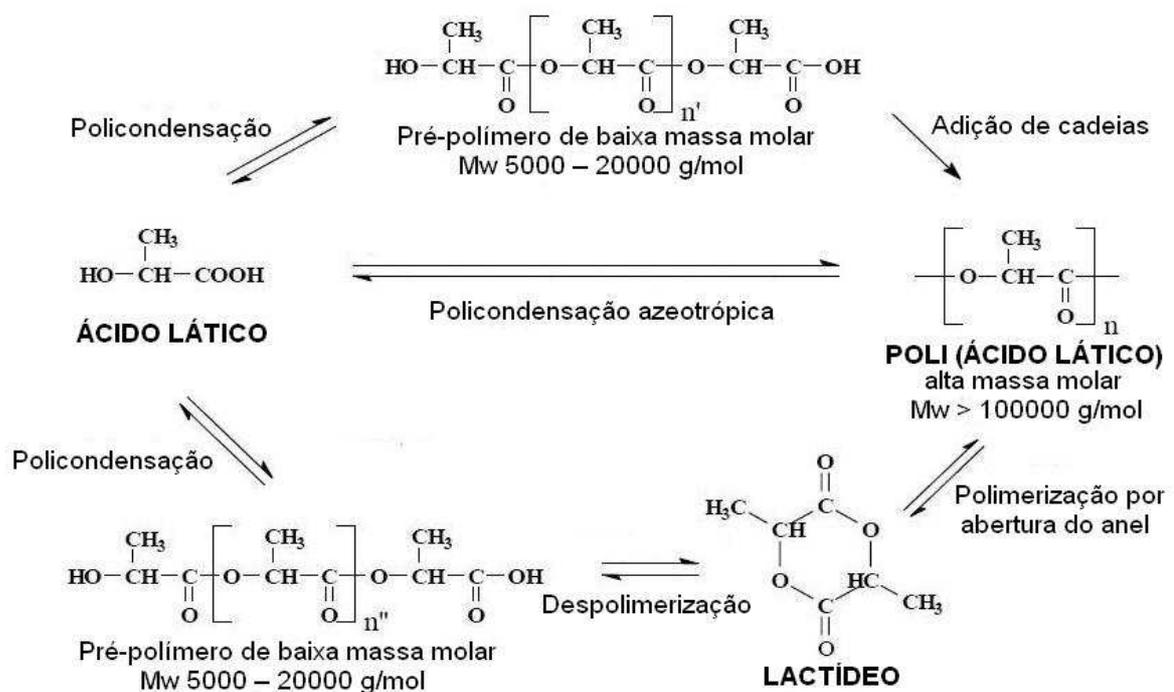


Figura 10- Rotas de síntese para obtenção do poli(ácido láctico). (67)

Os lactídeos são ésteres cíclicos, derivados de reações de esterificação entre duas ou mais moléculas de ácido láctico, sendo chamados de dilactídeos, trilactídeos, e assim por diante, conforme o número de hidróxi-ácidos que compõe o anel. O dilactídeo é um hidrocarboneto cíclico de 6 membros, com 2 grupos éster,

chamado 1,4-dioxano-2,5-diona (lactídeo - LA), formado por duas moléculas de ácido láctico (61).

Quando o PLA é obtido diretamente a partir da policondensação do ácido láctico, usando este como monômero, ele é chamado poli(ácido láctico), e quando é obtido a partir do dímero, por abertura do anel do lactídeo, chama-se poli(lactídeo). O poli(ácido láctico) e o poli(lactídeo) apresentam a mesma fórmula estrutural, sendo a diferença de nomenclatura utilizada apenas para diferenciar o processo de síntese, através da identificação do monômero de partida (figura 11) (61).

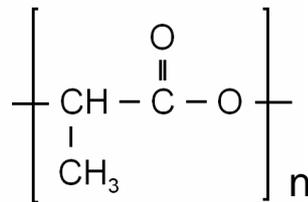


Figura 11- Fórmula química do poli(ácido láctico) ou poli(lactídeo).(67)

Como a molécula do ácido láctico apresenta quiralidade, sendo opticamente ativa e existindo nas formas levógira e destrógira, o lactídeo pode existir em 3 formas, L-lactídeo (LLA), originado de 2 moléculas ácido L-lático, D-lactídeo (DLA), originado de 2 moléculas ácido D-lático, e meso-lactídeo, ou DL-lactídeo (DLLA), originado de uma molécula de ácido L-lático e uma de ácido D- lático (figura 12).

Como tanto o ácido láctico, quanto o lactídeo, apresentam isomeria ótica, o PLA também acaba existindo em mais de uma estereoforma. A polimerização de monômeros levógiros origina o poli(ácido L-lático), ou poli(L-lactídeo) (PLLA), enquanto a de destrógiros, o poli(ácido D-lático), ou poli(D-lactídeo) (PDLA). Essas formas são imagens especulares uma da outra, ambas oticamente ativas, semicristalinas, com características físicas e químicas similares, diferindo apenas por seu efeito na luz polarizada. Existe, ainda, uma terceira forma, o poli(ácido DL-lático), ou poli(DL-lactídeo) (PDLLA), resultante da polimerização dos isômeros levógiro e

destrógiro do ácido láctico ou do lactídeo, ou do meso-lactídeo. O PDLLA é um polímero óticamente inativo e racêmico, compreendendo seqüências isotáticas e atáticas (61).

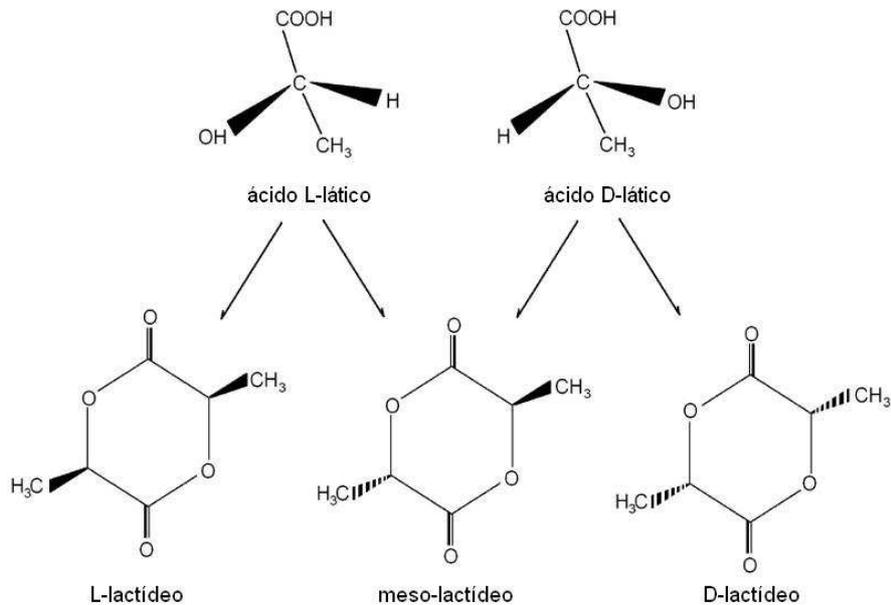


Figura 12- Isomeria ótica no lactídeo. (67)

Ao pensar em um implante biorreabsorvível com função estrutural, alguns aspectos que devem ser considerados são a definição do intervalo de tempo até que ocorra a perda funcional, a possibilidade de reações inflamatórias significativas pelo processo de degradação e a resposta tecidual ao desprendimento de radicais ácidos, que ocorre com a quebra das cadeias, que pode levar à redução do pH local e provocar reabsorção óssea. Outra possível complicação dos implantes absorvíveis em geral é a formação de *sinus* estéreis, que ocorre em cerca de 0,07% dos casos (67).

Além de propriedades mecânicas, como resistência e rigidez, superiores às de outros poliésteres biorreabsorvíveis, alta biocompatibilidade, boa plasticidade térmica e boa processabilidade, o PLA apresenta mais duas características que o fazem extremamente atrativo para este tipo de uso. A primeira é que sua velocidade de degradação no corpo pode, ao menos grosseiramente, ser controlada através de alguns ajustes no processamento do material, que podem ser desde o controle da massa molar até a copolimerização com outros materiais. A segunda é que os produtos

de sua degradação são atóxicos, biocompatíveis e facilmente eliminados pelas rotas metabólicas normais do corpo (68).

Vários poliésteres alifáticos biorreabsorvíveis são considerados elegíveis para uso como biomateriais, mas, como já visto, a biocompatibilidade é um conceito relativo, que deve levar em consideração a utilização específica que será dada ao material, bem como todos os processos pelos quais este passará, desde a produção até a degradação. Neste aspecto, o PLA mostrou desempenho melhor que outros polímeros da mesma família em vários tipos de aplicações estruturais (16).

Alguns tipos de tecidos bastante sensíveis, que podem, ao menos ocasionalmente, entrar em contato com um dispositivo para implante na coluna, mostraram uma boa tolerabilidade ao PLA. O PLA mostrou ser biocompatível com a dura-máter (69, 70) e com o tecido nervoso medular, não interferindo no crescimento axonal ou na proliferação de células de Schwann, sem afetar o comportamento das células neurais ou gliais (71). A compatibilidade do PLA com os nervos periféricos também foi demonstrada, sendo ele, inclusive, um material utilizável como suporte para regeneração neural (72, 73). O PLA, assim como os produtos de sua degradação, são bem tolerados em contato com o líquido, que tem capacidade de tamponar e eliminar quantidades consideráveis de ácido lático (74, 75).

Implantes de PLA já vem sendo utilizados em aplicações ortopédicas e crânio-faciais, sem efeitos adversos na cicatrização óssea (18, 25, 26, 27). De fato, um trabalho realizado em modelo caprino, comparando artrodeses intersomáticas realizadas com dispositivos produzidos em PLLA e titânio, ambos com geometrias idênticas, mostrou união com formação de osso mais denso no grupo do PLLA, provavelmente pela ausência de osteopenia induzida pelo implante (4, 12).

As propriedades térmicas e mecânicas do PLA, bem como seu comportamento de degradação, são definidos pela estrutura do polímero, principalmente no que concerne à sua massa molar e grau de cristalinidade, sendo que este último é muito relacionado ao grau de pureza ótica (percentual de unidades D, L, ou DL) e taticidade. Dependendo de sua pureza ótica, o PLA pode ser produzido em formas que variam desde totalmente amorfo até polímeros com grau de cristalinidade

maior que 50%. Os polímeros semicristalinos são mais rígidos e resistentes, adequados para confecção de implantes estruturais (12).

As formas de PLA mais utilizadas em medicina são o PLLA, opticamente ativo e caracterizado por sua alta cristalinidade, grande resistência mecânica e períodos prolongados de degradação, e o PDLLA, opticamente inativo, amorfo, mecanicamente menos resistente e de degradação mais rápida. A alta resistência e a pouca deformabilidade à tensão tornam o PLLA mais elegível para aplicações estruturais, enquanto o PDLLA é mais adequado para aplicações em sistemas de liberação de drogas (76).

O PLLA de alta massa molar é um termoplástico com temperatura de transição vítrea (T_g) por volta de 57°C e temperatura de fusão cristalina (T_m) por volta de 175°C. A obtenção de informações quantitativas sobre as propriedades mecânicas do PLLA a partir da literatura é difícil, pois os polímeros utilizados tem diferenças muito grandes nas massas molares e microestruturas cristalinas, mas os valores encontrados para módulo de elasticidade variam de 0,650 a 5 GPa, e as tensões de escoamento de 50 a 75 MPa. O PDLLA apresenta sempre valores de módulo e escoamento bem menores (76).

O grau de cristalinidade e o tamanho das cadeias poliméricas podem ser bastante alterados pelos os processos por que o polímero passa desde a síntese e história térmica, até o tratamento completo de modelagem e esterilização do produto (77, 78).

Di Lorenzo estudou o comportamento de cristalização do PLLA dentro de uma ampla faixa de temperaturas, demonstrando um crescimento rápido dos esferulitos na faixa de 100 a 118°C, tanto na cristalização isotérmica quanto sob resfriamento. Em condições isotérmicas, a taxa de cristalização a temperaturas próximas de 110°C chegou a ser 20 vezes maior que a 80 ou 140°C. Sob taxas de resfriamento de 1°C/min ou 5°C/min, o mesmo pico de cristalização foi observado na faixa de temperaturas de 110 a 118°C. Este pico de cristalização se refere tanto a um aumento da densidade de nucleação, como a um rápido crescimento radial dos esferulitos nestas temperaturas (79).

Tsuji *et al.* estudaram o crescimento dos esferulitos do PLLA e de vários copolímeros do L-lactídeo, com diferentes massas molares, e observaram dois fenômenos interessantes: Primeiro, que a taxa de crescimento dos esferulitos do PLLA aumenta proporcionalmente à redução da sua massa molar numérica média (M_n). Segundo, que a incorporação ao L-lactídeo de comonômeros de qualquer natureza, provocou redução na taxa de crescimento radial e aumento do período de indução de formação de esferulitos. Estes efeitos foram mais relacionados ao percentual de adição do que ao tipo do comonômero utilizado. A adição de comonômeros altera a disposição das lamelas do cristal, provocando torções não periódicas ao longo das direções de crescimento radial dos esferulitos e, portanto, diminuindo seu grau de organização (80).

Alguns estudos associam alto grau de cristalinidade e degradação demorada com uma incidência maior de reações teciduais desfavoráveis, provavelmente por resposta inflamatória às partículas remanescentes que, embora quimicamente biocompatíveis, fisicamente atuariam como debrís, provocando encapsulamento e até mesmo formação de granulomas (81).

Em outros trabalhos a degradação muito rápida é associada à ocorrência de reações inflamatórias de corpo estranho (81). O tipo e a intensidade das reações inflamatórias são fortemente relacionados à liberação de partículas poli, oligo ou monoméricas durante a degradação. É possível que essas respostas estejam ligadas à liberação de produtos intermediários ácidos em quantidades excessivas (82).

A adição de comonômeros é uma das formas mais comuns de modificar o grau de cristalinidade do PLLA no sentido de adequar suas características para aplicações médicas, visando não só ajustes nas propriedades mecânicas, mas também em sua velocidade de degradação.

O PLLA é um polímero bastante resistente, porém um pouco duro e frágil, o que pode limitar sua aplicação em implantes estruturais (83). Com o objetivo de tentar otimizar as características mecânicas do PLLA de alta massa molar, especialmente aumentar sua dureza sem sacrificar a resistência, Chien-Chung Chen realizou testes com várias blendas, chegando a um material de maior módulo de elasticidade, maior tensão de escoamento e maior tensão de ruptura, com adição de surfactante a uma mistura por solução de PLLA e PDLLA (76).

A combinação de diferentes percentuais de DL-lactídeo e L-lactídeo em um único copolímero pode criar materiais não só com características mecânicas ajustadas, mas também com tempos de degradação mais adequados, possibilitando sua utilização na maioria das aplicações músculo-esqueléticas. Uma das combinações mais utilizadas em implantes ortopédicos é o copolímero PLLA-co-PDLLA 70-30, amorfo, que, segundo alguns autores, tem comportamento mecânico adequado e provoca menos reações teciduais (4).

O processamento do polímero até o produto final também pode influenciar muito o comportamento mecânico e a degradação do PLA. A natureza instável das ligações éster torna o polímero bastante sensível à exposição ao calor e umidade durante a modelagem, esterilização e armazenamento do implante, e o tipo de processo a que o PLA é submetido pode alterar sua massa molar e seu grau de cristalinidade (77, 78).

Weir realizou ensaios com PLLA comparando processos de modelagem por compressão à quente e extrusão, seguidos de recozimento e esterilização em óxido de etileno (EtO), e avaliando a massa molar, grau de cristalinidade e características mecânicas das peças a cada passo do processo. Um pequeno declínio na massa molar foi observado depois de cada um dos passos do processamento (modelagem, recozimento e esterilização), sendo mais notável no material extrusado, onde a massa molar (M_w) caiu de 460700 g/mol, nos grânulos, para 415100 g/mol, ao fim do processo. O grau de cristalinidade caiu de 61%, do PLLA em grânulos, para 12% nas peças moldadas por compressão e 20% nos componentes extrudados. Com o recozimento, o grau de cristalinidade das peças aumentou para perto de 40%. O módulo de elasticidade variou de forma proporcional ao grau de cristalinidade, enquanto o percentual de alongamento na quebra e a resistência à tração variaram de forma inversamente proporcional à cristalinidade (78).

Renouf-Glauser *et al.* estudaram de forma combinada o comportamento mecânico macroscópico do PLLA e seu comportamento microestrutural. O PLLA amorfo, tanto no estado seco como hidratado, ou após degradação, sofreu deformação e falha por mecanismo de fissuras. Os mecanismos e taxas de criação e propagação das fissuras foram bastante diferentes em cada um desses estados do material, mas as

propriedades mecânicas macroscópicas foram pouco afetadas por essas mudanças de comportamento microestrutural. O PLLA semicristalino sofreu deformação mediada por cristais, não havendo modificação nos mecanismos microestruturais de deformação entre o polímero nos estados seco, hidratado ou degradado. Porém, embora os mecanismos microscópicos de deformação tenham-se mantido inalterados, as propriedades mecânicas macroscópicas dos materiais se alteraram de forma clara com a mudança da cristalinidade em cada um desses estados (68).

O recozimento do PLLA amorfo a diferentes temperaturas pode produzir amostras com diferentes graus de cristalinidade. O recozimento a 110°C já é suficiente para aumentar o módulo de elasticidade e reduzir o percentual de deformação na ruptura, sendo que, nas amostras recozidas a temperaturas a partir de 150°C, acontece mudança de comportamento de dúctil para frágil, havendo fratura sem deformação (figura 13) (68).

Assim, fica claro que o projeto de qualquer produto com fins estruturais, à base de PLA, deve levar em conta não só a massa molar e o grau de cristalinidade do polímero, mas também todos os fatores que as afetam, como a pureza ótica e a taticidade, além das possíveis modificações impostas pelo processo produtivo.

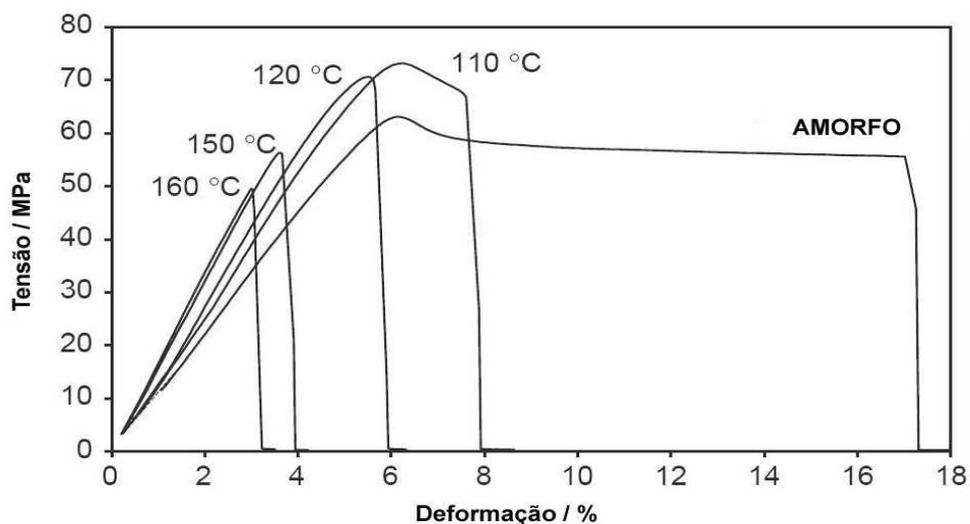


Figura 13- Comportamento mecânico do PLLA com cristalinidade induzida por recozimento a diferentes temperaturas. A partir de 150°C ocorre mudança de comportamento de dúctil para frágil. (66)

2.1.7 Degradação do Poli(Ácido Lático)

O PLA apresenta o perfil geral de degradação típico dos poliésteres semicristalinos alifáticos biorreabsorvíveis, sofrendo clivagem das cadeias por cisão hidrolítica das ligações éster. A cisão ocorre de forma randômica, não enzimática, com o processo de biorreabsorção ocorrendo em duas fases, hidrólise e metabolização.

A de-esterificação hidrolítica dos poli-lactídeos origina oligômeros e, finalmente, unidades monoméricas de ácido lático, que serão metabolizados pelo organismo (63, 85) (figura 14).

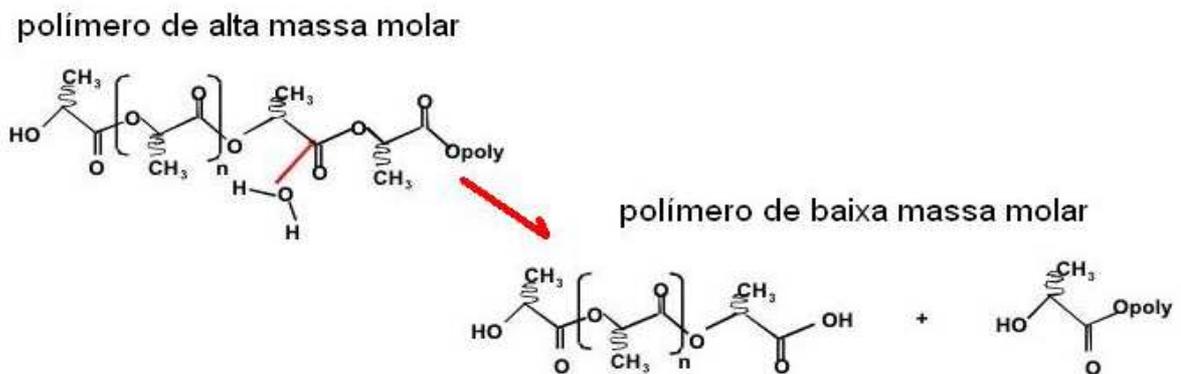


Figura 14- Hidrólise com quebra das ligações éster e formação de cadeias menores. (67)

O tempo de absorção do polímero está intimamente ligado ao seu grau de cristalinidade. Para haver a hidrólise, primeiramente deve haver a absorção de água, que consiste na penetração dos fluidos corporais no implante por difusão, de forma que esses possam reagir quimicamente com o polímero. Como a difusão de água se dá primeiro nas regiões amorfas, a cisão hidrolítica é iniciada sempre na fase amorfa do polímero. A cisão das ligações éster nas regiões cristalinas só acontece em um segundo estágio, quando grande parte das regiões amorfas já foi exaurida. A hidrólise das fases cristalinas, além de começar mais tarde, é mais lenta que nas fases amorfas, por isso, quanto mais cristalino o polímero, maior seu tempo de degradação (61, 63).

A taticidade do polímero também é importante na sua cinética de degradação, sendo que quanto mais puro, mais demorado será o processo. A copolimerização, que reduz a ordem de longo alcance do material, reduz o tempo de

degradação, de forma que os homopolímeros PGA e PLLA se degradam mais vagorosamente que seus copolímeros (84).

O grau de cristalinidade do polímero costuma aumentar durante a sua degradação, segundo alguns autores, devido ao desaparecimento da fase amorfa, que degrada primeiro. Entretanto, outro fenômeno que pode ocorrer é a recristalização, pois as cadeias quebradas, de massa molar mais baixa, podem sofrer nucleação e reestruturar-se em forma de cristais (12). O acúmulo de cadeias menores e oligômeros no interior do material, combinado com o efeito plastificante da água absorvida pelo polímero, resultam em aumento da mobilidade das cadeias, o que facilita a formação de novos cristais. Além disso, a entalpia de cristalização diminui à medida que o processo de degradação progride, já que é necessário menos energia para formação de cristais a partir de cadeias menores (82).

Quanto menor o grau de cristalinidade inicial do PLLA, mais rápido ele irá aumentar durante a degradação, pois quanto mais zonas amorfas mais rápida é a degradação, e maior a formação de cadeias curtas, originando mais focos de cristalização. Embora o PLLA com maior grau de cristalinidade sofra o mesmo processo, o estado inicial inclui mais áreas já cristalizadas, de modo que, proporcionalmente, o aumento não é tão acentuado (82, 83, 84, 86).

O balanço de zonas ou radicais hidrofílicos e hidrofóbicos é muito importante na difusão de água, tendo grande impacto na taxa de degradação do polímero. Utilizando um software de modelagem molecular, Blomqvist *et al.* (87) realizaram uma simulação das fases amorfas do PGA e PLA em ambiente virtual. Embora limitado, o modelo demonstrou parâmetros de solubilidade do PGA muito mais próximos dos da água que os do PLA, significando que as moléculas de água podem penetrar no PGA com mais facilidade. Essa diferença de afinidade é devida a um forte efeito hidrofóbico dos grupos metila na solubilização do PLA, e fornece uma explicação para a hidrólise mais fácil e rápida do PGA. Os cálculos de volume livre para difusão de água nos dois polímeros, levando em conta o empacotamento esperado da fase amorfa, mostraram maior espaço livre para difusão no PLA, porém, a metodologia empregada não consegue considerar a flexibilidade da matriz polimérica, que é uma variável que pode afetar o resultado. De acordo com este estudo, o número de grupos

hidrofóbicos influencia mais a difusão de água na fase amorfa do polímero do que o fator de empacotamento (87).

Vert *et al.* (19), examinando a degradação do PDLLA, mostraram de forma bastante conclusiva que o processo ocorre mais rapidamente no centro do que na superfície do polímero. Embora a cisão hidrolítica das ligações éster seja um processo químico, com uma tendência natural a ocorrer de modo mais acelerado como fenômeno de superfície, a ocorrência desse comportamento, conhecido como degradação heterogênea, é amplamente aceita no caso dos poliésteres alifáticos absorvíveis. O mecanismo do fenômeno é a autocatálise ácida, e a proporção com que ele ocorre é dependente da geometria da peça polimérica e do pH do meio de degradação.

A degradação heterogênea por mecanismo de autocatálise resulta da formação de novos elementos com grupo final carboxila, a partir da clivagem hidrolítica das ligações éster. Estes oligômeros, bem como as unidades monoméricas de ácidos carboxílicos, tem função de ácidos e aceleram a degradação. Conforme a degradação continua, os oligômeros produzidos na superfície tem facilidade de escapar ou ser removidos do ambiente reacional, entrando na circulação sistêmica, enquanto os oligômeros e monômeros originados no centro não conseguem se difundir para fora da massa do polímero. Isso resulta em aumento da acidez interna, com os grupos carboxila catalisando a hidrólise e acelerando a degradação do interior com relação à da superfície. A degradação do PLA é geralmente classificada como hidrólise de massa (*bulk hidrolisis*, na literatura de língua inglesa) (19).

Estudando a degradação do PLLA amorfo, Renouf-Glasser *et al.* (83) observaram diferenças marcantes no comportamento mecânico do polímero no decorrer do processo. Inicialmente, a absorção de água pode provocar queda significativa do módulo de elasticidade, devido a um aumento na mobilidade das cadeias pelo efeito plastificante da água. No modelo utilizado, o módulo de elasticidade caiu de 1160 MPa no PLLA seco para 725 MPa no polímero hidratado, havendo também aumento do percentual de alongamento na ruptura. Em seguida, a cisão das ligações éster, com formação de cadeias menores, associada à maior mobilidade pelo efeito da hidratação, levam à formação de novos esferulitos. Uma queda na M_n do

PLLA amorfo de 130000 para 110000 g/mol induziu uma transformação para um grau de cristalinidade de 1%. Como esperado dos conhecimentos básicos de mecânica dos polímeros, devido aos efeitos de ancoragem das cadeias, a presença maior de cristais é fragilizante, e o aumento relativo na cristalinidade, provocado pela degradação da fase amorfa e pela recristalização, provoca endurecimento do material, com aumento do módulo de elasticidade e redução do percentual de deformação na ruptura.

A cristalinidade, mesmo que em taxas muito baixas, também resulta em uma mudança radical no mecanismo microestrutural de deformação, pois o PLLA amorfo sofre deformação por fissuras, enquanto o semi-cristalino por mecanismo de deformação mediada por cristais, com contribuição de cavitação e deslizamento fibrilar (68, 83).

Depois de algum tempo há uma aceleração do processo de degradação, a absorção de água começa a aumentar e a perda de massa cresce de forma significativa. Nesta fase pode haver endurecimento do polímero por cristalização, até que o grau de cristalinidade se estabilize. O comportamento mecânico do polímero modifica-se conforme a degradação progride. Os corpos de prova tornam-se mais frágeis, até estarem quebradiços demais para os testes de tensão/deformação (68).

A formação de novos cristais e a perda de cadeias menores por difusão para o meio também vão com que o material inicialmente transparente se torne embranquecido.

Ficou bem caracterizado que, durante seu processo de degradação, o PLLA fica inicialmente mais elástico, devido à hidratação e, depois, progressivamente mais duro e frágil, devido ao aumento do grau de cristalinidade (68, 83).

A fase de metabolização ocorre quando os produtos da cisão das cadeias são eliminados pelo organismo, com as moléculas isoladas de ácido lático sendo finalmente metabolizadas por rotas usuais. O ácido L-lático, particularmente, é um produto normal do corpo humano, envolvido no metabolismo dos carboidratos (65).

A perda de massa do PLLA amorfo, expressa pela relação da massa molar (M_n) pelo tempo, levando em conta o fenômeno da autocatálise, foi calculada por Tsuji *et al.* como $0,0027 \text{ dia}^{-1}$ para os primeiros 12 meses, o que significa que 0,27% dos grupos éster restantes são clivados por dia (84).

Embora o volume maior do PLA costume degradar-se em períodos de 12 a 24 meses, resíduos cristalinos podem manter-se estáveis por períodos muito prolongados. Tsuji *et al.* (85) acompanharam a degradação de resíduos cristalinos do PLLA em tampão fosfato à temperatura de 37°C e mediram uma perda de massa de aproximadamente $5\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{dia}^{-1}$, mostrando que a degradação dos resíduos pode prolongar-se por até 5 anos além do tempo de degradação funcional do polímero.

Os restos maiores das cadeias que não tiveram hidrólise completa, formando oligômeros ou restos cristalinos, podem originar respostas teciduais inflamatórias, como recrutamento de células para fagocitose, formação de encapsulamento por fibrose com ocasional formação de sinus estéreis ou granulomas de corpo estranho (4, 20, 81). Alguns estudos relacionam os tempos longos de degradação e a alta cristalinidade do PLLA com uma incidência maior de reações teciduais desfavoráveis. Por isso, muitos implantes são produzidos com copolímeros ou blendas de menor cristalinidade e degradação mais rápida (85).

Além do grau de cristalinidade e da massa molar, a degradação do PLA depende de várias outras características do material, muitas delas dependentes de seu processamento até o produto final, como a orientação das cadeias, distribuição das massas molares, presença de impurezas, percentual de monômeros não reagidos ou outros radicais livres, volume e geometria do material, relação entre área superficial e volume do implante, história térmica, e assim por diante (23, 77).

Vários fatores extrínsecos, não relacionados à composição estereoquímica do polímero, também exercem muita influência na degradação *in vivo*. O comportamento do tecido hospedeiro, como a presença e intensidade de reações inflamatórias, pH do meio, temperatura e grau de vascularização do local implantado, bem como o tipo e intensidade dos estresses a que o polímero vai ser submetido em sua função específica, afetam de modo muito significativo o comportamento de degradação (64). Por isso, há relatos de degradação de PLLA descrevendo absorção em períodos que vão desde 80 até 296 semanas (78).

Experiências realizadas comparando a degradação *in vitro* e *in vivo* de implantes de coluna produzidos em PLA, utilizando modelo caprino, mostraram que a velocidade de degradação *in vivo* é maior, muito em função do estresse mecânico

sofrido pelo implante em sua função de suporte axial. Os dispositivos intersomáticos mostraram-se estruturalmente pouco alterados até 12 meses depois da implantação, sendo observado um índice de fusão óssea de 66% aos 6 meses. O copolímero utilizado foi o PLLA-co-PDLLA 70-30 (HIDROSORB[®], produzido pela MacroPore[®]), que apresentou um período de degradação de 2 anos, com reação inflamatória moderada ao redor do implante, sem provocação de osteólise ou efeitos sistêmicos. O PLLA, testado no mesmo modelo, apresentou um período de degradação de 3 anos, com reação inflamatória pequena (4).

De qualquer forma, a absorção do PLLA sempre acontece em períodos longos, com a perda das propriedades medida, no mínimo, em semanas e o desaparecimento do polímero em anos. O polímero costuma manter seu volume por um período de tempo considerável durante a degradação. A primeira mudança observada costuma ser a redução da massa molar, sendo seguida por perda de resistência mecânica e, finalmente, redução de volume (78).

Com um melhor entendimento das mudanças que ocorrem, tanto na morfologia e comportamento mecânico, como nos mecanismos microestruturais de deformação, pode ser possível, no futuro, desenhar dispositivos com microestruturas planejadas de forma a se conseguir programar com mais segurança uma evolução da resposta mecânica dentro do objetivo desejado.

2.1.8 Dispositivos Intersomáticos Lombares

O desenvolvimento de implantes pré-moldados para utilização nas cirurgias de artrodese intersomática lombar não só impulsionou a difusão deste procedimento específico, como também popularizou a cirurgia de coluna como um todo. A possibilidade de realizar artrodeses com maior segurança e simplicidade técnica fizeram com que esse tipo de procedimento fosse adicionado ao arsenal terapêutico da maioria dos neurocirurgiões e cirurgiões ortopédicos, não ficando restrito a um grupo de médicos super-especializados. Na esteira dos dispositivos intersomáticos, popularizou-se o uso de parafusos de fixação pedicular, sistemas de implantes para fixação da coluna por via anterior e assim por diante.

Os primeiros dispositivos intersomáticos de uso bastante difundido surgiram no início dos anos 90 e tinham a forma de cilindros rosqueados, ocos e com paredes fenestradas. O Ray Threaded Fusion Cage[®] (Raymedica[®]), lançado em 1993, trata-se de um cilindro confeccionado em titânio com fenestrações entre os passos de rosca (45) (figura 15).



Figura 15- Ray Threaded Fusion Cage[®], da Raymedica[®] (figura do autor)

A fusão óssea entre os platôs vertebrais e o enxerto contido no cilindro se dava através dessas fenestrações. A técnica cirúrgica era muito simples: após a retirada parcial dos elementos ósseos posteriores e do disco, o dispositivo nas dimensões adequadas era preenchido pelo osso retirado do local, sem necessidade de obtenção de enxerto de ílaco, e rosqueado no espaço intervertebral. Todos os passos da instrumentação, da escolha de tamanho do implante, até a colocação propriamente dita, eram auxiliados por material cirúrgico específico. Na série de Ray, os índices de artrodese bem sucedida chegavam a mais de 95% (45). O dispositivo BAK[®] (Medtronic[®]), de Bagby And Kuslich, foi desenvolvido diretamente a partir do cilindro de Bagby, utilizado em cirurgia de eqüinos. A técnica era similar à do cilindro de Ray, e as diferenças mais marcantes estavam no desenho da rosca e das fenestrações (10).

Com o passar do tempo, viu-se que a maioria das séries clínicas não reproduziam os altos percentuais de sucesso da fusão obtidos por Ray, e isso se dava por uma série de fatores, além de uma eventual técnica cirúrgica menos adequada (figura 16).

Um dos fatores era o uso de enxerto ósseo retirado do arco posterior da vértebra, no próprio sítio cirúrgico. Este osso é muito compacto, com pouco poder de osteocondução, funcionando como um enxerto de má qualidade. Outros fatores eram relacionados ao desenho do implante, os dispositivos rosqueados eram de fácil colocação no espaço intervertebral, mas apresentavam uma área de contato muito pequena com o platô, equivalente à tangente do seu raio, e apenas nas partes fenestradas da superfície. A maneira de ampliar essa área de contato era fresar os platôs, retirando osso cortical, denso, e colocando as fenestrações em contato direto com o osso esponjoso da vértebra. Isso aumentava o contato e fornecia uma superfície óssea mais adequada para a artrodese, porém, essa decorticação enfraquecia o platô vertebral e criava uma tendência dos implantes afundarem no osso, no fenômeno chamado de subsidiência (*sinkin-in*, na literatura de língua inglesa) (88) (figura 17).



Figura 16- Falha de consolidação óssea por colocação grosseiramente inadequada do implante, sem contato com o platô vertebral superior. (figura do autor)



Figura 17- Penetração dos dispositivos rosqueados nos platôs vertebrais. (figura do autor)

Uma das alternativas surgidas foram os dispositivos metálicos cilíndricos colocados no espaço com orientação vertical, cuja parede é uma tela de titânio, que permite o corte na altura apropriada para implantação. Esses implantes apresentam

uma área de contato ósseo bem maior que a dos cilindros rosqueados, e tiveram seu uso popularizado por um cirurgião ortopédico alemão chamado Jürgen Harms, ficando conhecidos como *mesh cages* (gaiolas de tela), ou *cages* de Harms (DePuy Spine®). Mas os *mesh cages* também apresentavam problemas de desenho, sua implantação era mais difícil, pois o corte da tela produzia superfícies pontiagudas, que atritavam, e muitas vezes perfuravam o platô vertebral durante a colocação, dificultando ou impossibilitando o posicionamento ideal dos implantes. Outro problema das paredes tipo tela, finas, cortantes e pontiagudas, era o potencial para subsidiência nos platôs vertebrais, ainda maior que nos cilindros rosqueados (89) (figura 18).

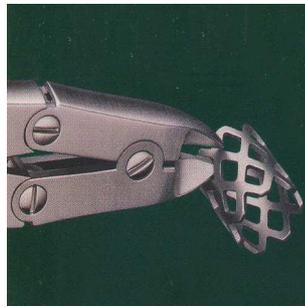


Figura 18- *Mesh cage*, com seu cortador. (www.depuy.com/products/spine/mesh)

Mesmo com esses problemas, os dispositivos intersomáticos popularizaram definitivamente a técnica de artrodese intersomática, levando ao desenvolvimento de novos desenhos de implantes (3). A tendência atual é utilizar dispositivos de forma retangular, com uma fenestração central grande, para colocação do enxerto ósseo e paredes mais espessas, de modo a dificultar a penetração do implante nos platôs vertebrais. Essa forma se aproxima muito do enxerto tricortical clássico, utilizado por Cloward. A maioria desses dispositivos é disponibilizada em diferentes tamanhos e graus de angulação, de forma a possibilitar um contato mais anatômico com os platôs e permitindo, inclusive, uma correção das curvas da coluna, quando necessário.

Porém, mesmo com a evolução no desenho, no que concerne ao processo de consolidação óssea, os dispositivos metálicos não apresentam um comportamento ideal do ponto de vista mecânico. A osteopenia relacionada ao implante, pelo fenômeno de proteção contra as cargas (*stress-shielding*, na literatura de

língua inglesa), seguiu ocorrendo. A transmissão de cargas através dos dispositivos não se dá da mesma forma que através do material ósseo. Não só os implantes metálicos apresentam rigidez e resistência bem maiores que as do osso, como sua resistência à fadiga e corrosão faz com que essas propriedades se mantenham praticamente inalteradas durante o processo de osteossíntese, e mesmo depois dele, enquanto os tecidos biológicos modificam-se com a nova distribuição de tensões (90).

Uma vez que o crescimento ósseo é estimulado pela presença de cargas mecânicas, e que a própria lógica da artrodese intersomática é manter o enxerto sob uma tensão compressiva, de forma a conseguir uma ossificação ideal, não é interessante que o implante assuma definitivamente a função estrutural, no lugar do tecido ósseo. De acordo com as leis de Wolff, da remodelagem óssea relacionada ao estresse, isso pode levar à criação de um tecido ósseo de menor densidade e com micro-arquitetura alterada, podendo também afetar negativamente as chances de sucesso da consolidação óssea (3, 5, 90).

Ainda, nas situações em que o osso formado na artrodese é fraco ou a união não acontece, costuma se somar a subsidiência do implante nos platôs vertebrais, pois o estresse compressivo continuado entre os platôs ósseos e a estrutura metálica, mais dura e resistente, acaba levando à erosão do osso, com afundamento do implante (12).

Outro problema dos implantes metálicos é a dificuldade de verificar o estado da consolidação óssea por intermédio de exames de imagem, como radiografias ou tomografia computadorizada, pois a interferência radiológica provocada pelo metal impossibilita uma boa observação do tecido ósseo presente em seu interior. Diante de uma suspeita clínica de falha de consolidação, essa impossibilidade diagnóstica pode levar a um problema significativo, forçando que se decida sobre a realização de uma reoperação, sem que exista comprovação diagnóstica prévia.

A saída encontrada foi buscar novos materiais, como algumas cerâmicas, polímeros e compósitos, com propriedades mecânicas mais semelhantes às do osso, e, por isso, mais elegíveis para confecção deste tipo de implante.

A escolha de uma biocerâmica para substituir o enxerto ósseo autólogo parece bastante lógica, além de sua excelente resistência à corrosão e à compressão

mecânica, os materiais cerâmicos são conhecidos por sua grande biocompatibilidade, sendo que algumas cerâmicas podem provocar uma resposta inflamatória tecidual menor que a provocada pelo transplante autólogo. As biocerâmicas podem ter a porosidade trabalhada para simular a estrutura do osso, funcionando como suporte para osteocondução (*scaffold*, na literatura de língua inglesa). A maior vantagem dos dispositivos cerâmicos estaria em serem, ao mesmo tempo, um material estrutural para fixação e um arcabouço para osteocondução, eliminando a necessidade de enxerto ósseo (54).

Porém, as cerâmicas apresentam como desvantagens a fragilidade, a baixa resistência à fratura por impacto, e a baixa tenacidade, além da dificuldade de fabricação, sendo difíceis de modelar. Também já foi constatado na prática clínica que a consolidação óssea com o uso de enxertos biocerâmicos não é satisfatória, estando sujeita a um índice alto de falhas, já que estes materiais são osteocondutores, mas não tem o poder de osteoindução (42).

Os materiais poliméricos são muito atrativos para uso como implantes, pois apresentam características mecânicas mais próximas às dos tecidos biológicos, e ainda tem baixa densidade, comportamento viscoelástico, possibilidade de polimerização *in situ*, e resistência à corrosão. Além disso, são fáceis de produzir em diversos formatos, com alta eficiência dos processos industriais, mesmo com alta produtividade e bom acabamento (54, 61).

Dos polímeros utilizados na produção de implantes intersomáticos, os mais freqüentes são compósitos de matriz polimérica reforçada com fibra de carbono, e, principalmente, a poli-éter-éter-cetona (PEEK) (figura 19). O PEEK é um termoplástico do grupo das poli-aril-éter-cetonas, com características excelentes em termos de biocompatibilidade superficial e estrutural, provocando resposta tecidual baixíssima, e sendo extremamente estável à hidrólise e outras formas de corrosão em meios biológicos. O PEEK foi testado quanto à biocompatibilidade pelo protocolo da norma ISO 10993, e tem seu uso como biomaterial normalizado pela ASTM F 2026. O material mantém suas propriedades mesmo se exposto a temperaturas elevadas e níveis relativamente altos de radiações ionizantes, o que o faz ser facilmente esterilizável por meios disponíveis comercialmente. O PEEK tem módulo elástico de 3

a 4 GPa, melhorando o equilíbrio na transmissão de forças axiais, e proporcionando maiores chances de sucesso na fusão óssea. Além disso, o PEEK é radiotransparente e não magnético, propriedades ótimas para exames de imagem, permitindo a realização de radiografias, tomografias computadorizadas, e ressonância magnética, com interferência praticamente nula.



Figura 19- Implante intersomático moderno, confeccionado em PEEK (Equimed[®]), com formato de cunha e superfícies de contatos denteadas. (figura do autor)

Até o presente momento, o PEEK é o padrão ouro para confecção de implantes intersomáticos não absorvíveis, mas, mesmo com este material, os efeitos de osteopenia relacionada ao implante são observados (figuras 20, 21, e 22).

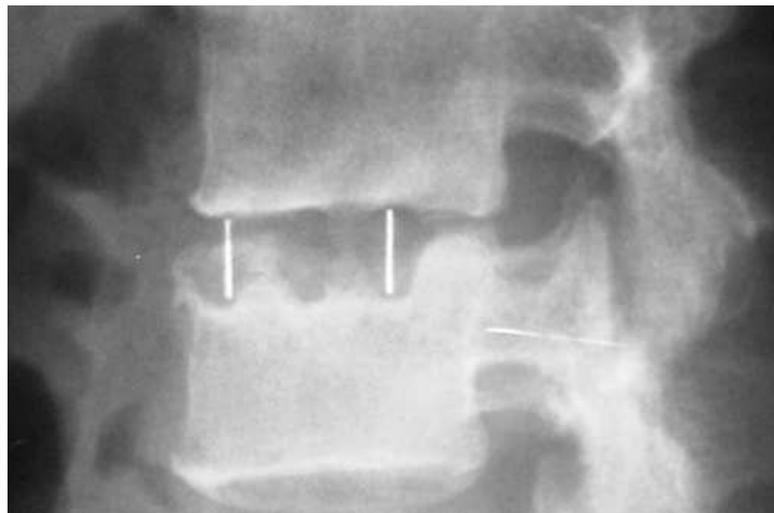


Figura 20- Falha de consolidação, com ausência de osso eficiente dentro do implante de PEEK, e subsidiência com grande penetração do implante no platô vertebral inferior. (figura do autor)

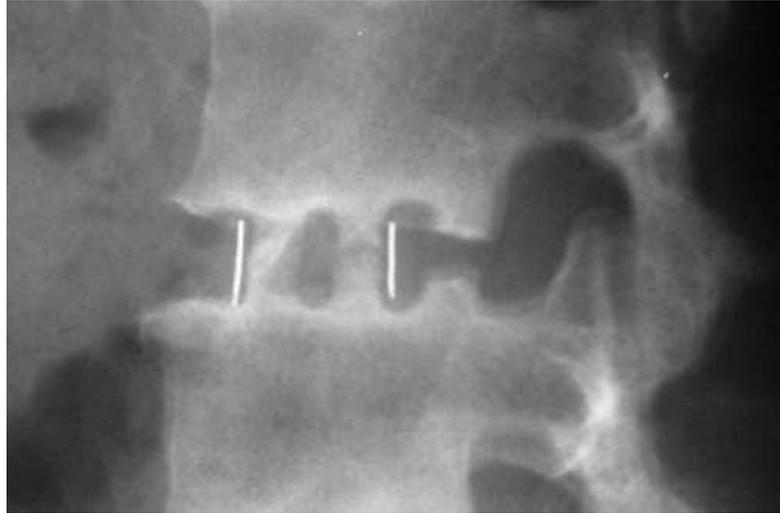


Figura 21- Artrodese consolidada, onde se observa que, mesmo com sucesso na fusão óssea, aconteceu alguma penetração do implante de PEEK nos platôs vertebrais, e, na região central da trave óssea posterior há uma notável redução na densidade do osso. (figura do autor)

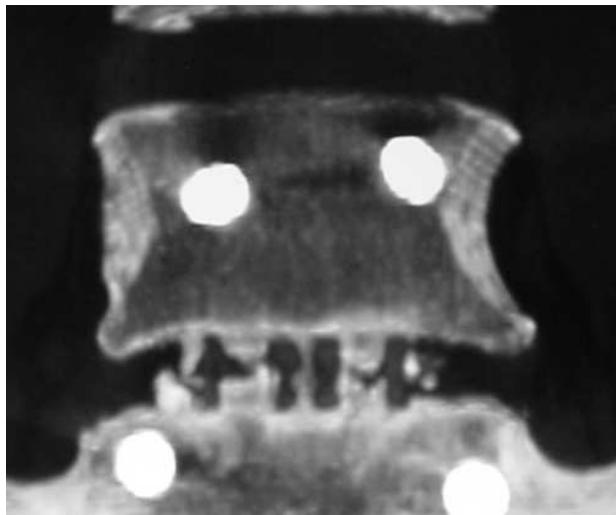


Figura 22- Tomografia computadorizada de alta resolução, mostrando fragilidade na consolidação de enxerto ósseo, com falhas na região central da artrodese. A integração e o crescimento adequados de osso a partir dos platôs vertebrais indica boa qualidade do enxerto e da técnica, sendo a falha de osteogênese na região central muito provavelmente relacionada a osteopenia pela presença do implante. (figura do autor)

Materiais ideais para fixação interna deveriam ter características mecânicas semelhantes às do tecido ósseo, com rigidez suficiente para estabilizar o osso por um determinado tempo, dependente da aplicação específica. Uma vez que a fusão ocorresse, a estabilidade mecânica do material deveria diminuir gradualmente, levando a uma transferência progressiva de tensões para o osso em regeneração, evitando a atrofia óssea pela proteção contra os estresses (10).

Polímeros biorreabsorvíveis tem sido utilizados em aplicações médicas por mais de 40 anos, inclusive como materiais estruturais em ortopedia. Com isso, torna-se óbvia a idéia de utilizar esse tipo de material na produção de um dispositivo intersomático que atendesse o comportamento descrito acima, contemplando as vantagens do uso de um dispositivo pré-moldado e estruturado, sem comprometer qualidade da fusão óssea, nem a possibilidade de realizar exames radiológicos e de ressonância magnética.

A única restrição a este tipo de material segue sendo a necessidade de utilização de enxerto ósseo, uma vez que estes polímeros não apresentam poder osteoindutivo ou osteocondutivo. Pode-se utilizar um implante estrutural polimérico junto com uma cerâmica osteocondutiva, ao invés de enxerto ósseo, aproveitando as características estruturais de um material, e o poder de osteocondução do outro, mas é feito às custas de uma chance maior de falhas de consolidação (42).

Com o desenvolvimento de fatores de crescimento ósseo com grande poder de osteoindução, como a rhBMP-2, e de melhorias na engenharia de materiais, é bastante provável que os implantes intersomáticos futuros sejam produzidos em compósitos de materiais cerâmicos e polímeros absorvíveis (29, 60).

3 METODOLOGIA

A metodologia empregada neste trabalho pode ser dividida esquematicamente em três fases principais, listadas abaixo:

3.1 Desenvolvimento do implante

- 3.1.1- Projeto do espaçador intersomático
- 3.1.2- Ensaio mecânico virtual por análise de elementos finitos (FEA)
- 3.1.3- Seleção da matéria-prima
- 3.1.4- Fabricação dos implantes por injeção
- 3.1.5- Esterilização dos implantes em óxido de etileno (EtO)

3.2 Degradação *in vitro* dos implantes

- 3.2.1- Degradação em solução de tampão fosfato
- 3.2.2- Caracterização em intervalos pré-determinados

3.3 Caracterização dos implantes

- 3.3.1- Medidas de perda de massa e absorção de água
- 3.3.2- Cromatografia por permeação em gel (GPC)
- 3.3.3- Calorimetria exploratória diferencial (DSC)
- 3.3.4- Ensaio de compressão estática
- 3.3.5- Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

3.1 Desenvolvimento do implante

3.1.1 Projeto do espaçador intersomático

Foi desenhado um espaçador para artrodese intersomática lombar por via posterior, com a cooperação dos desenhistas e engenheiros da EQUIMED – Empresa de Equipamentos Médicos S.A., com sede em Porto Alegre, utilizando-se um *software* de desenho assistido por computador (CAD) AutoCAD Inventor[®] versão 9, produzido pela Autodesk[®].

Considerando a experiência clínica neste tipo de cirurgia e as possíveis complicações de natureza mecânica, diretamente relacionadas à morfologia do implante, e utilizando os conceitos de projeto atualmente mais correntes na área de implantes intersomáticos, optou-se por desenvolver um dispositivo em forma de anel oblongo, com configuração de cunha quando visto em perfil, apresentando a parte anterior mais alta que a posterior.

A validação do projeto foi feita a partir da manipulação e avaliação visual e dimensional de protótipos não implantáveis confeccionados por usinagem em um centro de controle numérico computadorizado (CNC) ROMI D 760 (ROMI[®] S.A., São Paulo – Brasil), utilizando como matéria-prima o polietileno de ultra-alto peso molecular (UHMWPE), e de ensaios virtuais através de análise de elementos finitos (FEA).

3.1.2 Ensaio mecânico virtual por análise de elementos finitos (FEA)

Para validação do projeto, foram realizados ensaios computacionais através de FEA, utilizando o software ANSYS[®] workbench 9.0, produzido pela Autodesk[®].

O programa foi alimentado com dados de comportamento mecânico do PLLA baseados em valores presentes na literatura (66, 86), buscando diferentes cenários. Foram utilizadas três diferentes programações de parâmetros para módulo de elasticidade e limite de resistência à tração (LRT), utilizando uma condição de material frágil e comportamento não linear, fornecida pelo programa:

- Simulação 01- módulo de elasticidade de 0,6 GPa e LRT de 40 MPa, que foram os valores mais baixos encontrados na literatura para PLLA modelado como implante estrutural (78).
- Simulação 02- módulo de elasticidade de 1,15 GPa e LRT de 60 MPa, valores médios encontrados em trabalhos recentes sobre comportamento mecânico do PLLA (68).
- Simulação 03- módulo de elasticidade de 3,0 GPa e LRT de 70 MPa, que são os valores mais baixos constantes na tabela de propriedades fornecida pelo fabricante.

Para os testes iniciais, foi aplicada uma malha do tipo hexagonal de baixo refino em toda a superfície do implante. As forças foram aplicadas sobre a superfície denteada, considerando o implante colocado em suporte fixo (figura 23).

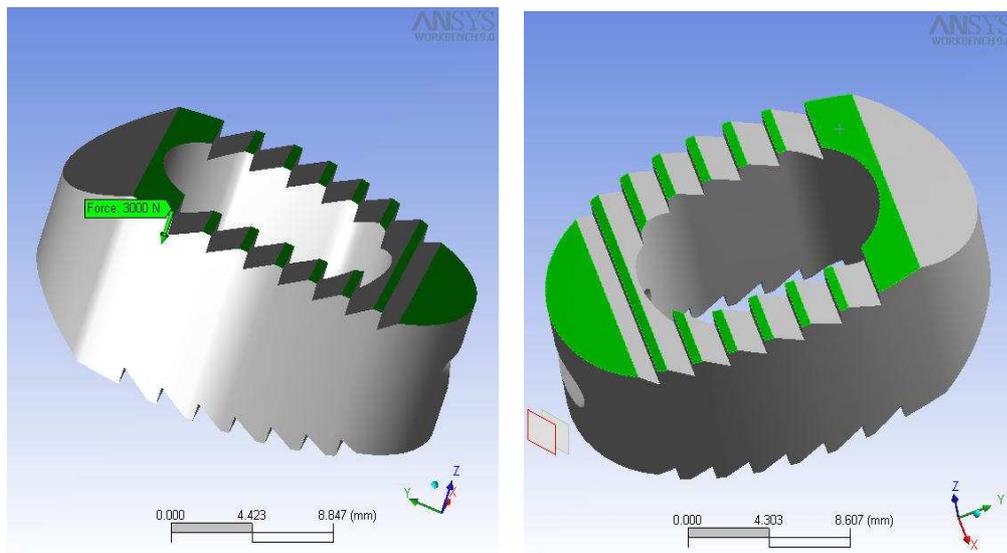


Figura 23- Representação da superfície do implante onde foi feito o carregamento, marcada em verde.

Os testes de compressão simularam uma carga de 2500 N, aplicada como compressão axial pura, sobre a superfície de contato com o platô vertebral. Este é, aproximadamente, o valor da carga aplicada ao espaço discal lombar quando um

adulto ergue um peso de 10 Kg e o sustenta com os braços estendidos à frente do corpo.

Nas simulações de cisalhamento, a força foi aplicada com o vetor angulado 45 graus, com um componente compressivo de 500 N e um componente de cisalhamento de 500 N em direção póstero-anterior. O valor de cisalhamento de 500 N é, aproximadamente, o da carga gerada quando o espaço sofre uma compressão axial de 2000 N, já que o espaço discal não é paralelo à linha horizontal (100).

3.1.3 Seleção da matéria-prima

A matéria-prima selecionada para confecção dos implantes foi o PLLA de viscosidade inerente 3,3-4,3, com alto grau de pureza, específico para aplicações médicas, produzido pela PURAC biochem[®], dentro da linha de polímeros PURASORB[®]. O PLLA é fornecido em grânulos para injeção, com diâmetro entre 2 e 4mm, embalados à vácuo em bolsas plásticas revestidas por um envelope de alumínio e um invólucro plástico externo, e armazenado em freezer a temperatura de -15°C, para evitar degradação.

O polímero foi adquirido com garantia de conformidade com a norma ASTM F 1925-99 – Standart Specification for Virgin Poly(L-Lactic Acid) Resin for Surgical Implants (91), que versa sobre as características exigidas para o PLLA em aplicações médicas. Esta norma estabelece que o PLLA deve apresentar uma densidade entre 1,20 e 1,28g/cm³, determinada pela Prática ASTM D 1505, e que a atividade ótica, determinada em diclorometano a 20°C, deve estar entre -155 e -160° (91). Ainda, para uma caracterização como poli-lactídeo, a espectroscopia no infravermelho deve apresentar picos claramente visíveis a 1754cm⁻¹, correspondendo à banda de deformação axial da ligação **C=O**, 1200cm⁻¹, correspondendo à ligação **C-C**, e 1175cm⁻¹, correspondendo à banda de deformação axial da ligação **C-O-C**, que, no caso da estrutura polimérica, se comporta como um complexo **C-O-C** dos éteres, com deformação axial assimétrica.

As especificações de pureza da matéria-prima exigidas pela norma ASTM F 1925 estão especificadas no quadro 1 (figura 24). As características do PLLA PURASORB[®], segundo o fabricante, são apresentadas no quadro 2 (figura 25).

ANALITO	MÁXIMO PERMITIDO
Solvente residual	0,01%
Umidade residual	0,5%
Estanho residual	200ppm
Metais pesados	300ppm
Cinzas sulfatadas	0,1%
Monômeros residuais	0,1%

Figura 24- Quadro 1: Especificações de pureza do PLLA para uso médico (ASTM F 1925).

Módulo elástico	3 a 5 GPa
Alongamento na ruptura	3 a 6 %
Limite de resistência à tração	50 a 60 MPa
Densidade	1,25 a 1,28 g/cm ³
Temperatura de fusão cristalina (T _m)	170 a 200 °C
Temperatura de transição vítrea (T _g)	55 a 65 °C
Tempo de degradação	Acima de 24 meses

Figura 25- Quadro 2: Especificações da matéria-prima, segundo o fabricante.

3.1.4 Fabricação dos implantes por injeção

A partir do projeto, foi produzida uma matriz metálica para injeção, com controle de temperatura por circuito de água. Para produção dos implantes foi utilizada uma injetora Arburg 60 (Arburg GmbH[®]), com rosca plastificadora de relação LD18. O ciclo de injeção foi definido com a temperatura máxima da matéria-prima no cilindro de alimentação de 210°C e tempo de resfriamento na matriz de 30 segundos, a uma temperatura de 55°C.

3.1.5 Esterilização dos implantes em óxido de etileno (EtO)

A esterilização foi realizada pela ESTERILI-MED – ESTERILIZAÇÃO DE PRODUTOS MÉDICOS E HOSPITALARES LTDA., pela técnica padrão. A determinação de resíduos tóxicos foi realizada para validação do processo, com um volume de água para extração de 12,26mL, e um período de extração de 24h, à temperatura de 37°C.

A determinação de resíduos de óxido de etileno foi realizada pela norma ANSI /AAMI ST 29-1988 – Prática Recomendada para Determinação de Óxido de Etileno Residual em Dispositivos Médicos, e a determinação de resíduos de etileno cloridina e etileno glicol foi realizada pela norma ANSI /AAMI ST 30-1989 – Prática Recomendada para Determinação de Etileno Cloridina e Etileno Glicol Residuais em Dispositivos Médicos.

Os limites máximos de resíduos em correlatos, para implantes de até 10g, conforme a Portaria Interministerial MS/Mtb nº 482 de 16/04/1999 são de 250ppm para o óxido de etileno e etileno cloridina, e 5000ppm para o etileno glicol.

3.2 Degradação *in vitro* dos implantes

3.2.1 Degradação em solução de tampão fosfato

Com base nas orientações das normas ASTM F 1635-04 – Standard Test Method for *in vitro* Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants (92), e NBR ISO 13781 – Resinas e formas fabricadas de poli(L-lactato) para implantes cirúrgicos – Ensaio de degradação *in vitro* (93), os implantes foram imersos em solução de tampão fosfato, em tubos de ensaio esterilizados e selados por tampa rosqueada, individuais para cada implante, com um volume de solução 30 vezes maior que o volume do implante. O pH foi mantido em $7,4 \pm 0,2$, através de verificação freqüente e correções por adição de solução de NaOH a 0,1 mol/L, quando necessário. Os tubos de ensaio foram mantidos em um banho termostático, com a temperatura fixada em $37 \pm 1^\circ\text{C}$. Foram ensaiados um total de 24 implantes.

A degradação dos implantes foi realizada nos laboratórios da UNIVILLE, sob coordenação da Dra. Ana Paula Testa Pezzin, co-orientadora deste trabalho.

3.2.2 Caracterização em intervalos pré-determinados

A caracterização dos implantes foi feita com amostras não degradadas, antes e depois da esterilização em EtO, e com amostras degradadas, retiradas do

banho termostático com tempos de degradação de 3, 6, 9, e 12 meses decorridos do tempo zero.

A cada tempo de degradação foram obtidas 4 amostras de implantes. Destas, uma amostra foi fragmentada e submetido a GPC e DSC, e três amostras íntegras foram para ensaios de perda de massa e absorção de água, seguidos de ensaios de compressão estática, realizados de forma similar aos realizados nos implantes não degradados. Fragmentos das amostras não degradadas e degradadas por 6 e 12 meses também foram submetidas a microscopia eletrônica de varredura (MEV).

O acompanhamento da degradação dos implantes depois de 12 meses, até a degradação completa, não foi realizado neste trabalho, devido à não disponibilidade de amostras, e também pela limitação de tempo, uma vez que o trabalho foi realizado dentro de um programa de mestrado com duração de 24 meses.

3.3 Caracterização dos implantes

3.3.1 Medidas de perda de massa e absorção de água

Este ensaio consiste em comparar a massa das amostras iniciais, não degradadas, com a massa das amostras degradadas durante diferentes intervalos de tempo, antes e depois da secagem a vácuo, permitindo que se obtenha uma curva de degradação em termos de redução da massa, e também uma avaliação da capacidade de absorção de líquido pelo implante a cada diferente intervalo de degradação.

As medidas de massa dos implantes foi realizada utilizando-se uma balança analítica digital de precisão, antes e após a secagem dos mesmos em dessecador à vácuo, com o dessecante sílica gel, à temperatura ambiente. Os implantes foram postos em secagem e pesados inicialmente a cada 4 horas, até atingirem um valor de massa constante, onde se considerou a secagem como completa. O tempo de secagem das amostras foi de 96 horas.

Os valores médios de massa foram obtidos pela pesagem de 3 amostras, e o ensaio foi realizado em implantes não degradados e com 3, 6, 9 e 12 meses de degradação.

O procedimento de secagem e pesagem das peças foi baseado nas orientações da norma NBR ISO 13781 – Resinas e formas fabricadas de poli(L-lactato) para implantes cirúrgicos – Ensaio de degradação *in vitro* (93).

O percentual de perda de massa se refere à diferença percentual entre o valor médio de massa seca das amostras degradadas e não degradadas, sendo calculado pela equação 01(65, 83):

$$\text{Percentual de perda de massa} = [(m_1 - m_2) / m_1] \cdot 100\% \quad (\text{Eq. 01})$$

Onde:

m_1 – massa seca média das peças não degradadas

m_2 – massa seca média das peças degradadas

O percentual de absorção de água se refere à quantidade da massa da peça molhada representada por solventes, calculada pela equação 02 (77, 85):

$$\text{Percentual de absorção de água} = [(m_m - m_s) / m_m] \cdot 100\% \quad (\text{Eq. 02})$$

Onde:

m_m – massa média das peças não secas

m_s – massa média das peças secas

O percentual corrigido de absorção de água é a medida da quantidade de solvente perdida no processo de secagem, levando em conta as mudanças ocorridas na peça pelo processo de degradação, calculado através da equação 03 (65, 83):

$$\text{Percentual de absorção de água corrigido} = [(m_m - m_s) / m_1] \cdot 100\% \quad (\text{Eq. 03})$$

Onde:

m_m – massa média das peças não secas

m_s – massa média das peças secas

m_1 – massa seca média das peças não degradadas

3.3.2 Cromatografia por permeação em gel (GPC)

Na cromatografia por permeação em gel (GPC), uma solução do polímero é bombeada através de uma coluna empacotada com gel de porosidade de dimensões controladas, de forma que a entrada das cadeias de diferentes tamanhos nos poros resulte em um processo de exclusão por tamanho das cadeias, ou, no caso, seu volume hidrodinâmico em solução. Ao fim da coluna de separação, as cadeias de massa molar maior serão eluídas antes, e, com uma escolha adequada do tamanho e distribuição dos poros do gel, pode-se conseguir uma separação contínua das massas molares da amostra polimérica.

Através deste método, foi realizada medida das massas molares e polidispersividade de uma amostra de cada momento de degradação, utilizando um aparelho de GPC com bomba HPLC, coluna Styragel, detector de índice de refração e software Breeze (Waters Instruments). O solvente utilizado no preparo da amostra foi o clorofórmio e o eluente da coluna foi o THF. Os parâmetros escolhidos para acompanhamento foram a M_n , por relacionar-se mais diretamente às propriedades mecânicas de nosso interesse (83), e a polidispersividade, que permite acompanhar a relação de M_n com M_w .

3.3.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

Na calorimetria exploratória diferencial (DSC), uma amostra do material ensaiado e uma amostra inerte de referência são aquecidas, via de regra em uma atmosfera de nitrogênio, e as transições térmicas são detectadas e medidas. A amostra e a referência são aquecidas por fontes térmicas diferentes, recebendo energia para mantê-las na mesma temperatura. A diferença de energia cedida à amostra permite identificar onde houveram transformações endo ou exotérmicas, de primeira ou segunda ordem, no material ensaiado. Os dados são registrados em um gráfico chamado termograma, onde são demonstradas a T_m , T_c , e T_g do material.

Foi utilizado um aparelho DSC TA Q100 V7.0 Build 244, e os ensaios foram realizados utilizando-se um ciclo de dois aquecimentos, com elevação da temperatura até 200°C, resfriamento até 0°C, e novo aquecimento até 200°C, a uma taxa de 10°C/min., conforme recomendação da norma ASTM D3418, uma vez que essa

faixa de temperaturas cobre todas as transições térmicas possíveis para o PLLA. O primeiro aquecimento fornece informações sobre a cristalinidade do polímero na forma do implante finalizado, e o segundo aquecimento, realizado após a fusão da peça, fornece informações como T_g , T_c , T_m , e cristalinidade do polímero propriamente dito (94).

A cristalização ocorrida durante a realização do primeiro aquecimento do DSC e, portanto, ausente no implante em seu estado funcional, foi descontada do cálculo de cristalinidade da amostra, uma vez que se trata de um artefato do ensaio. O mesmo vale para o pico de cristalização pré-fusão cristalina, que também aparece nesses termogramas (94). A figura 26 mostra um termograma com indicações de como foram realizados estes descontos nos cálculos da entalpia de fusão.

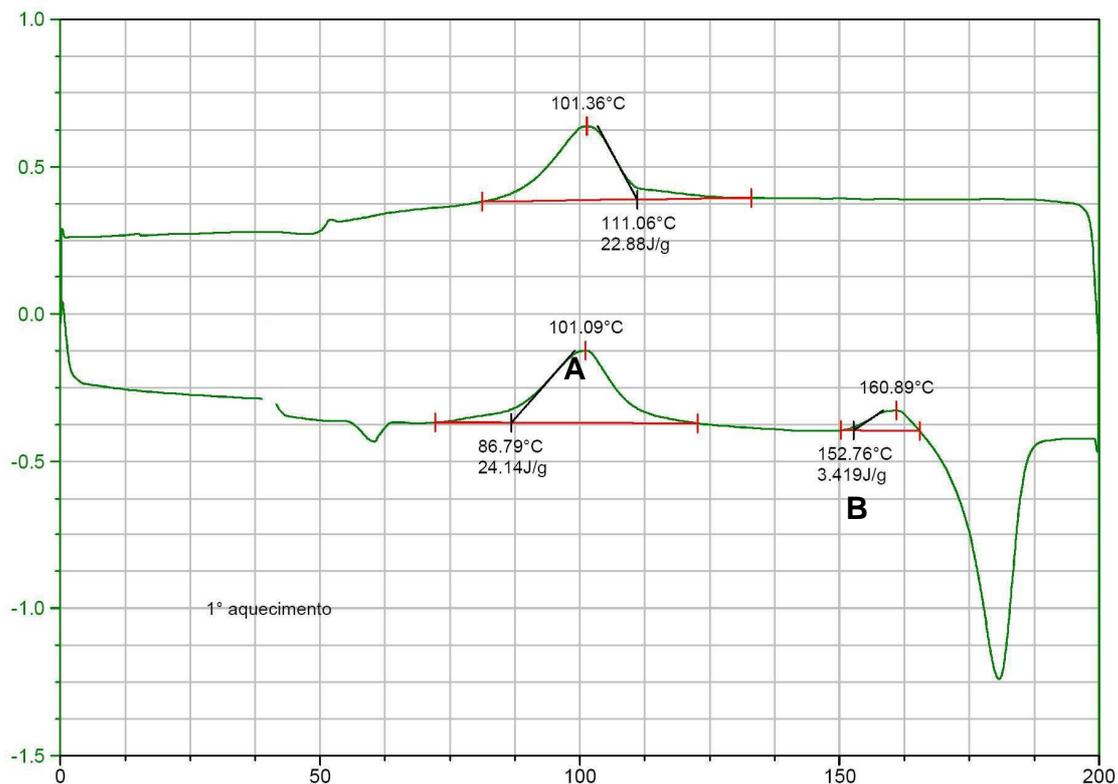


Figura 26: Termograma de DSC realizado em um implante não degradado, mostrando os cálculos da energia de cristalização (A) e cristalização pré-fusão (B), a ser descontados da energia de fusão cristalina, no cálculo de cristalinidade do implante.

A medida do grau de cristalinidade das amostras foi obtido a partir da entalpia de fusão cristalina do implante (ΔH_m), pela equação 04 (94, 96):

$$\text{Cristalinidade percentual} = (\Delta H_m / 93,7)100\% \quad (\text{Eq. 04})$$

Onde:

ΔH_m é a entalpia de fusão da amostra

93,7 é o valor atribuído à entalpia de fusão do PLLA 100% cristalino

3.3.4 Ensaio de compressão estática

Estes ensaios seguiram as propostas básicas da norma ASTM F 2077 – Test Methods for Intervertebral Body Fusion Devices (Métodos de Teste para Dispositivos de Fusão Intersomática) (95), porém com algumas adaptações, uma vez que esta norma foi desenvolvida especificamente para implantes intersomáticos de formato cilíndrico. Isto se deve a uma desatualização da norma, concebida em seguida da aprovação pelo FDA dos implantes cilíndricos, quando este tipo de desenho era o dominante no mercado. Com exceção da resistência à rotação no plano horizontal, exclusiva dos dispositivos cilíndricos rosqueados, os implantes se destinam às mesmas funções, devendo ser submetidos ao mesmo tipo de cargas e situações mecânicas (105). Assim, foram feitas algumas modificações nas placas de compressão, mas mantidas as orientações gerais com relação à metodologia dos testes.

Foram construídos dispositivos de compressão acompanhando o contorno dos implantes e gabaritos para montagem uniforme dos implantes nestes dispositivos.

Foram ensaiadas 3 amostras por teste, sendo calculado média e desvio padrão dos valores obtidos. Os resultados foram registrados em curvas de tensão-deformação. O módulo de elasticidade dos implantes foi calculado pelo método tangente, utilizando os valores de tensão e deformação obtidos no limite de escoamento. Os ensaios foram conduzidos a temperatura ambiente ($22 \pm 2^\circ\text{C}$), em controle de deslocamento, com velocidade de 5mm/min., após a aplicação de pré-carga compressiva de 500N, até a destruição das amostras.

Imediatamente antes dos testes, os implantes foram hidratados por imersão de 12 horas em banho termostático de água mineral, a uma temperatura de

37±1°C. Os implantes tiveram apenas sua superfície seca com papel filtro, antes da colocação na máquina de testes.

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Engenharia Biomecânica da Universidade Federal de Santa Catarina (LEBm - UFSC), utilizando-se uma máquina universal EMIC.

3.3.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

A observação das amostras no MEV foi feita com intuito principal de pesquisar modificações na morfologia das peças em função do tempo de degradação. Foram buscadas zonas de erosão do polímero, irregularidades da superfície, fissuras e rachaduras, modificações das características da superfície de fratura, ou outras alterações.

Os implantes foram preparados para análise por imersão de 10 minutos em nitrogênio líquido, de forma a congelar as cadeias poliméricas, e fragmentados por impacto. A congelação da peça é feita para que o processo de fragmentação não produza deformações nas cadeias do polímero, induzindo o aparecimento de distorções e artefatos na peça. A peça congelada fica extremamente frágil, sofrendo quebra sem deformação (105).

Os fragmentos foram fixados em porta-amostras (*stubs*), de modo que se pudesse observar tanto sua superfície externa quanto a de fratura, e preparadas com recobrimento metálico através de *sputtering*, utilizando-se alvo de ouro-paládio e corrente de 60mA por 100seg. O PLLA deve ter a superfície metalizada para poder refletir o feixe de elétrons. A não metalização implica em perda de qualidade de imagem e na degradação do material observado, devido à energização pelo feixe não refletido.

Foram analisados um implante não degradado, um com 6 e um com 12 meses de degradação. Em todas as amostras foram observadas a superfície externa da peça e a superfície de fratura, sob diversos aumentos.

As observações foram realizadas no microscópio eletrônico de varredura Phillips modelo XL 30, pertencente ao Centro de Microscopia e Microanálises (CEMM) da PUC-RS.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Desenvolvimento do implante

Os primeiros dispositivos intersomáticos disponíveis para implantação em humanos tiveram seu desenho inspirado nos cilindros fenestrados de Bagby, utilizados para tratar a instabilidade cervical eqüina (2, 10, 97, 98) (figura 27). Desde lá, foram desenvolvidos implantes com as mais variadas geometrias, existindo desde cilindros rosqueados, para colocação horizontal, até dispositivos retangulares, ou em forma de anel (29) (figura 28).

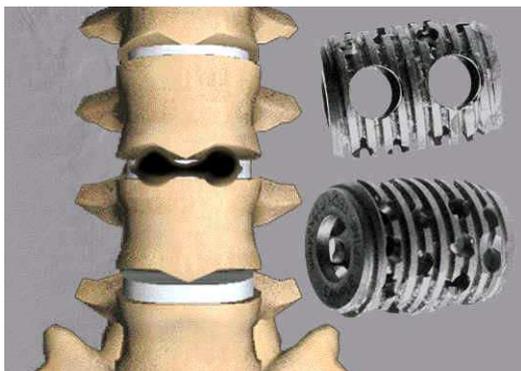


Figura 27- Implante BAK[®], adaptado do cilindro de Bagby para uso eqüino. (www.medtronic.com/products/bak)



Figura 28- Geometrias de implantes modernos. (www.stryker.com/lumbar/cages e www.scientx.com/products/cages)

Foi desenvolvido um implante para colocação no espaço intersomático pela técnica de abordagem cirúrgica via posterior (Posterior Lumbar Interbody Fusion - PLIF) por impacção, com 23mm de comprimento e 14mm de largura, abertura central para colocação do enxerto ósseo e alturas de 7, 8, 9, 10, 11 e 12mm (figura 29).

Estas dimensões permitem a implantação por via posterior na grande maioria dos casos, sem necessidade de afastamento exagerado das raízes nervosas, que é uma das grandes causas de morbidade cirúrgica. O afastamento ou retração das raízes nervosas é necessário para colocação dos implantes, mas, se realizado de modo grosseiro, com tensão exagerada, ou mantido por muito tempo, pode provocar

lesão do tecido nervoso, levando a sintomas como dor neuropática e déficits sensitivo-motores, transitórios ou permanentes (38).

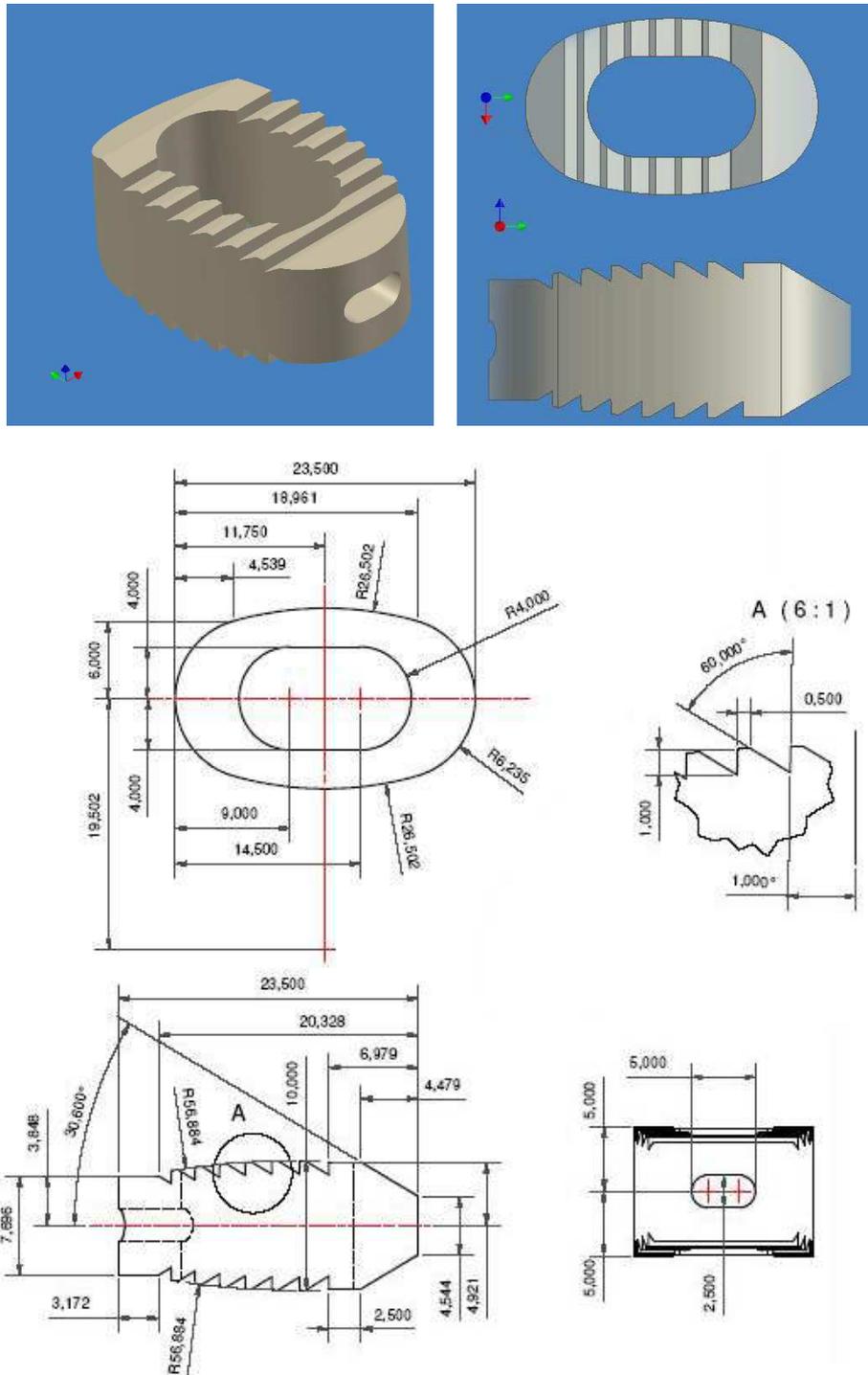


Figura 29- Detalhes de desenho do implante.

A lesão neural é uma das complicações mais graves deste tipo de cirurgia, pois pode ser irreversível, e levar a graus significativos de incapacidade. Portanto, a geometria do implante deve levar em consideração não apenas seu desempenho mecânico depois de posicionado, mas também a facilidade e segurança das manobras para sua colocação adequada. Nesse sentido, além das dimensões, foi considerada também a forma oblonga do implante, evitando saliências nas áreas de possível contato com as raízes nervosas, e permitindo um deslizamento mais fácil do implante nas raízes, se esse contato vier a acontecer.

Observado em perfil, o implante apresenta discreta forma de cunha, com a parte anterior mais alta que a posterior. Esta característica visa dois objetivos, primeiro, adaptar-se à anatomia da curvatura da coluna lombo-sacra e, segundo, fazer com que o implante apresente resistência ao deslocamento posterior. O deslocamento posterior dos implantes intersomáticos após sua colocação é uma das complicações mais graves que podem acontecer neste tipo de cirurgia, pois, geralmente, um implante deslocado comprime as raízes nervosas no interior do canal vertebral provocando dor e potencial para lesão neurológica, e necessita ser retirado por nova abordagem cirúrgica. Por isso, além do formato de cunha, as superfícies de contato com os platôs vertebrais foram feitas com contorno denteado, que reduz o atrito para impacção e aumenta o atrito para o deslocamento posterior.

Também para facilitar as manobras de impacção, fazendo com que o implante penetre mais facilmente no espaço intervertebral, podendo até, ocasionalmente, ser usado para ampliá-lo, a extremidade anterior do implante foi rebaixada em forma de cunha, seguindo o conceito da 'ponta-bala'.

A parte posterior do implante apresenta uma fenestração em forma de ranhura horizontal, para adaptação da chave de impacção.

A fusão óssea sólida entre o enxerto e os platôs vertebrais é o objetivo primário da cirurgia e, para ser alcançado, o implante deve proporcionar um bom contato entre os platôs vertebrais e o enxerto contido em seu interior.

Para assegurar que este fosse o melhor possível, além do formato em cunha, as superfícies de contato apresentam uma discreta curvatura convexa, com o raio semelhante ao raio da curvatura côncava dos platôs.

A área de contato do implante com o platô vertebral é importante tanto para a boa consolidação como para evitar a penetração do implante nos platôs. Neste sentido específico, a espessura das paredes do implante e as suas características de módulo elástico e dureza também são muito significativas. A área de contato deste implante com o platô vertebral, considerando-se o orifício central do anel preenchido por material osteocondutor, é de $199,6 \text{ mm}^2$. Como a técnica cirúrgica usual preconiza a colocação de dois implantes, lado a lado, por espaço intersomático, uma carga axial de 2500 N, distribuída de forma homogênea sobre os implantes, resultaria em uma tensão compressiva de $6,3 \text{ N/mm}^2$, um valor bastante suportável pelos platôs vertebrais (11, 51) (figura 30).

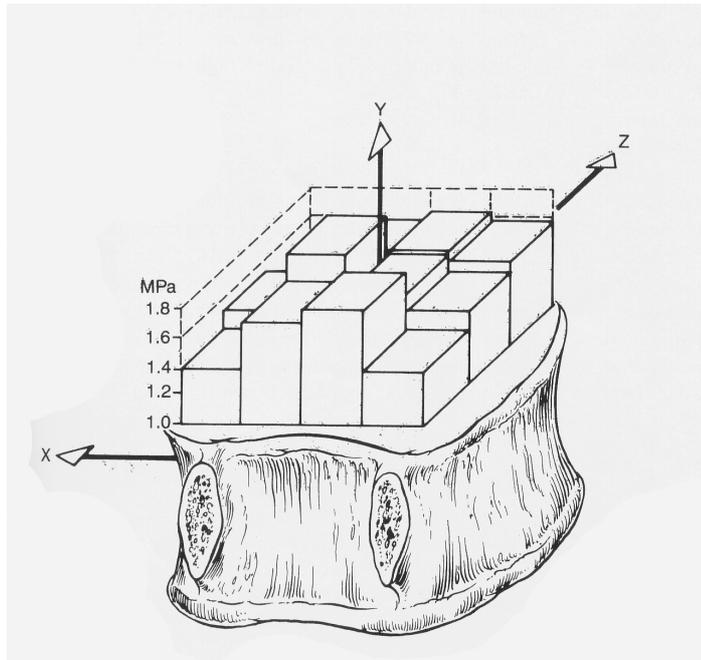


Figura 30- Resistência à compressão do osso esponjoso em várias partes do corpo vertebral. (51)

Grosseiramente, uma vértebra lombar de tamanho médio tem platôs vertebrais com dimensões de aproximadamente 34mm no sentido ântero-posterior por 44mm no sentido látero-lateral, o que resulta em uma área de aproximadamente 1175 mm^2 (99, 100). A colocação de dois implantes cobriria apenas 35% desta área, porém, os 3 ou 4 mm periféricos dos platôs são ocupados pela inserção do ânulo

fibroso do disco, que não é ressecado na cirurgia de artrodese intersomática por via posterior, fazendo com que esta área não seja funcional para este tipo de cirurgia. A área útil dos platôs é de aproximadamente 840mm^2 , o que significa uma cobertura de 48% com a colocação de dois implantes. Desta cobertura, aproximadamente 190mm^2 representam contato direto do enxerto com os platôs vertebrais, havendo uma boa área para consolidação óssea (figura 31).



Figura 31- Área de platô vertebral coberta pela colocação de dois implantes por espaço discal. (figura do autor)

As paredes do implante têm largura mínima de 3mm, nas laterais, até a máxima de 5mm, na parte posterior, o que proporciona uma zona de contato do implante com o platô vertebral de 95mm^2 , sem considerar o preenchimento.

A ampla área para dissipação de cargas, a boa largura das paredes, e a boa zona de contato ósseo, devem propiciar uma chance ótima de consolidação do enxerto e reduzir as chances de afundamento do implante.

Como o implante destina-se a uma aplicação de suporte de carga, optou-se por proceder os testes iniciais adotando como base o modelo experimental mais rígido e resistente e, posteriormente, realizar os ajustes necessários, baseados nos resultados mecânicos e de degradação obtidos. Por isso a matéria-prima utilizada foi o PLLA, que apresenta desempenho mecânico superior ao de outros polímeros bioreabsorvíveis. Além disso, o PLLA já vem sendo utilizado na confecção de implantes ortopédicos e maxilo-faciais de uso comercial. Existem implantes compostos de PLA liberados para utilização em aplicações clínicas pela Agência Nacional de Vigilância

Sanitária – ANVISA, legislação de saúde da Comunidade Européia e FDA.

As diferenças mais marcantes entre os homo e copolímeros do ácido-lático estão em seu grau de cristalinidade, taticidade e organização dos cristais, sendo que todas essas características têm repercussões no desempenho mecânico e no comportamento de degradação do implante. O estudo do implante em PLLA poderia fornecer dados suficientes para planejar um ajuste mais refinado das características de comportamento mecânico e de degradação desejadas, a serem realizados em uma segunda bateria de testes, derivada e dependente do estudo atual, já objetivando a definição do copolímero mais adequado para produção, bem como alcançar as fases de testes *in vivo* e utilização clínica.

Tendo eleito o PLLA para os testes iniciais, houve necessidade de considerar suas propriedades mecânicas do ponto de vista quantitativo, de forma a saber se estas se adequariam ao desenho do implante. Embora os dados da matéria-prima fornecidos pelo fabricante estivessem disponíveis, era sabido que o processo de fabricação do implante alteraria de modo significativo as características mecânicas do polímero. Assim, não apenas os dados da matéria prima não podem ser considerados de forma absoluta para os cálculos necessários ao planejamento do implante, como, em se tratando de peças que devem sofrer degradação, é esperado que as características mecânicas sofram grandes transformações depois da implantação.

A idéia de estabelecer o comportamento mecânico do implante através de prototipagem e teste dos protótipos era inviável, uma vez que este seria moldado por injeção, e a matriz de injeção só seria produzida após aprovação do projeto.

Por isso foi utilizada a estratégia de aprovar o projeto a partir da avaliação visual e dimensional de protótipos usinados em UHMWPE e de ensaios mecânicos virtuais através de análise de elementos finitos (FEA).

É muito difícil obter da literatura os dados quantitativos sobre as propriedades mecânicas do PLLA, necessários para alimentação do programa, pois as publicações relatam a utilização de polímeros com diferenças muito grandes nas massas molares e microestruturas cristalinas, bem como na história térmica e processos para modelagem das amostras. Por isso, foi decidido realizar simulações

simples, que necessitassem de poucos dados, sendo adotados alguns valores médios presentes na literatura (68, 78), buscando diferentes cenários.

Como não foram obtidos dados confiáveis para valores de coeficiente de Poisson, alongamento percentual, ou resistência à fluência, essas limitações foram assumidas, realizando-se testes virtuais de compressão e compressão com cisalhamento, utilizando 3 diferentes programações de parâmetros para módulo de elasticidade e limite de resistência à tração (LRT), em uma condição de material frágil e comportamento não linear, dada pelo programa.

Para as simulações iniciais, foi aplicada uma malha hexagonal de baixo refino em toda a superfície do implante (figura 32).

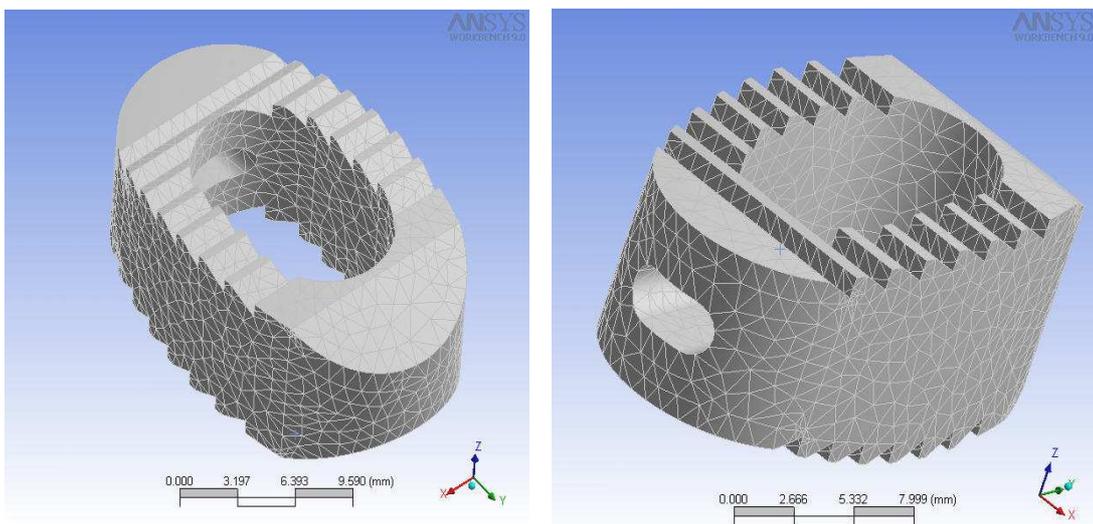


Figura 32- Malha para ensaio virtual de compressão e compressão com cisalhamento, por análise de elementos finitos.

A idéia dos testes foi observar se haveria falha do implante ao ser submetido a cargas altas, porém presentes em atividades do dia a dia. O valor de compressão de 2500 N é, aproximadamente, o da carga aplicada ao espaço discal lombar quando um adulto ergue um peso de 10 Kg e o sustenta com os braços estendidos à frente do corpo. Essa carga não é produzida pelo peso, mas sim pela musculatura dorsal e abdominal, que se contraem fortemente para corrigir o equilíbrio

do tronco e comprimem o espaço discal. O cisalhamento de aproximadamente 500 N é gerado quando há uma compressão axial de 2000 N, já que o espaço discal não é paralelo à linha horizontal (100).

Nas simulações de compressão, foi constante o acúmulo de tensões ao redor do orifício colocado na parede posterior do implante. Como a função deste orifício é permitir a fixação do implante na chave de colocação e impacção, ele não pode ser eliminado. Diferentes geometrias foram experimentadas, mas o formato original, de fenda oblonga horizontal, foi o que obteve melhor desempenho. Mesmo sendo detectado que este detalhe do projeto provoca uma zona de enfraquecimento focal, o orifício foi mantido por parecer a melhor solução, do ponto de vista de técnica cirúrgica. Este tipo de orifício está presente em praticamente todos os implantes do mercado e, em situações práticas, não costuma ser um ponto de trinca ou ruptura do implante, depois de seu posicionamento. Ocasionalmente pode ocorrer uma trinca no sentido sagital, à partir do orifício da chave de colocação, durante a cirurgia, nas situações em que é necessária impacção muito vigorosa. A maneira usual de lidar com este tipo de problema é preparar o espaço para colocação do implante com uma fresa, reduzindo a força necessária para sua impacção.

Deve-se salientar que este tipo de implante é colocado no espaço intervertebral em pares, mas os ensaios virtuais foram realizados considerando as forças presentes no espaço intervertebral agindo sobre um implante único, de forma a criar-se uma situação de pior cenário.

Na simulação 01 (módulo de elasticidade 0,6 GPa – LRT 40 MPa), a aplicação da carga compressiva levou a falha do implante por acúmulo de tensões acima da resistência ao redor do orifício da parede posterior, com valores de 71,8 MPa e deformação de 1,5mm, equivalente a 18,8% da altura do implante (figura 33).

Nessas condições, é muito provável que a parede posterior do implante sofresse uma fratura ou trinca. A distribuição de cargas pelos outros pontos do implante mostrou valores muito próximos ao seu limite de resistência.

Na simulação 02 (módulo de elasticidade 1,15GPa – LRT 60MPa), a aplicação da carga compressiva de 2500 N gerou uma concentração de tensões próximo ao orifício da parede posterior, com valor máximo de 55,5 MPa, e deformação

de 0,7 mm, correspondente a um percentual de 8,7%. A parede posterior do implante mostrou certa fragilidade, com concentração de tensões próximas do limite de resistência do material. A distribuição de cargas pelas outras partes do implante mostrou valores bastante abaixo do limite de resistência (figura 34).

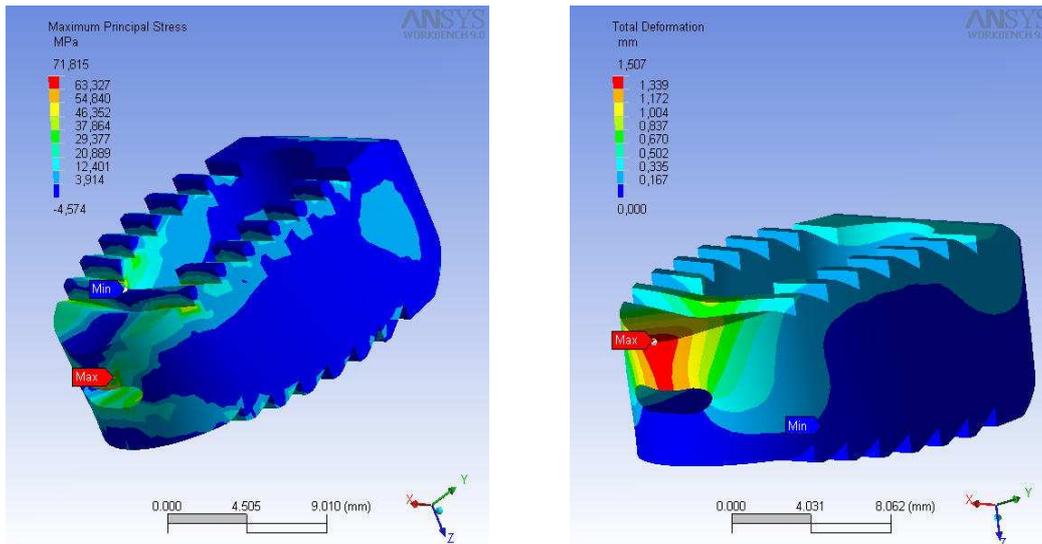


Figura 33- Simulação de compressão axial com 2500 N, módulo de elasticidade de 0,6GPa e LRT de 40 MPa, mostrando falha do implante na parede posterior.

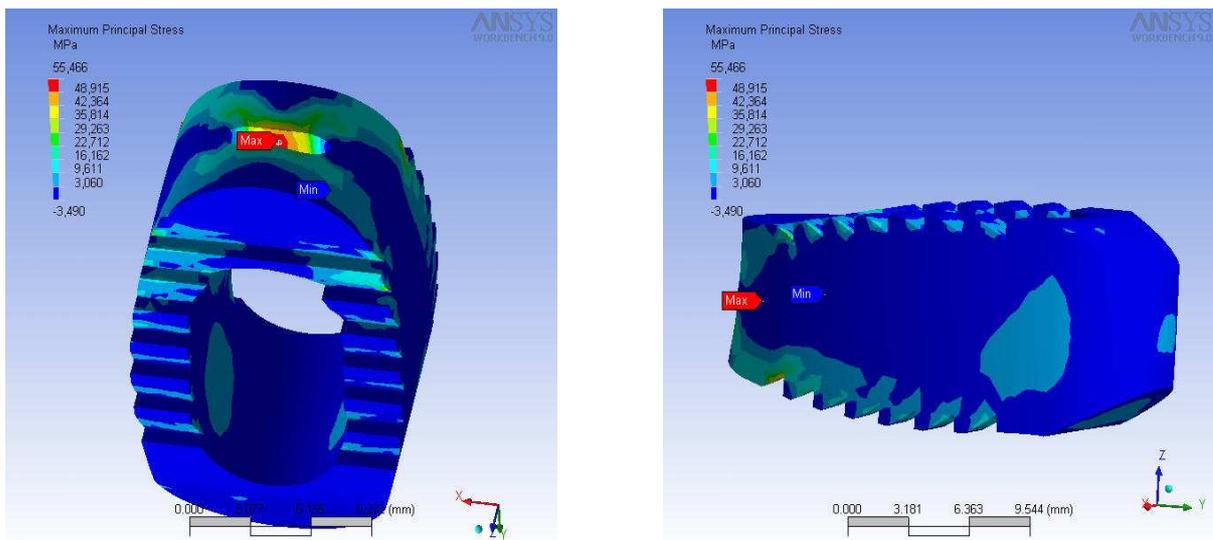


Figura 34- Simulação de compressão axial com 2500 N, módulo de elasticidade de 1,15GPa e LRT de 60MPa, mostrando concentração de tensão na parede posterior.

Na simulação 03 (módulo de elasticidade 3,0 GPa – LRT 70 MPa), a aplicação da mesma carga compressiva também mostrou a concentração de tensões próximo ao orifício da parede posterior, com valor máximo de 59,8 MPa, e deformação de 0,3 mm, correspondente 3,7%. A concentração de tensões ficou bem abaixo do limite de resistência. A distribuição de cargas pelas outras partes do implante mostrou valores bastante abaixo do limite de resistência (figura 35).

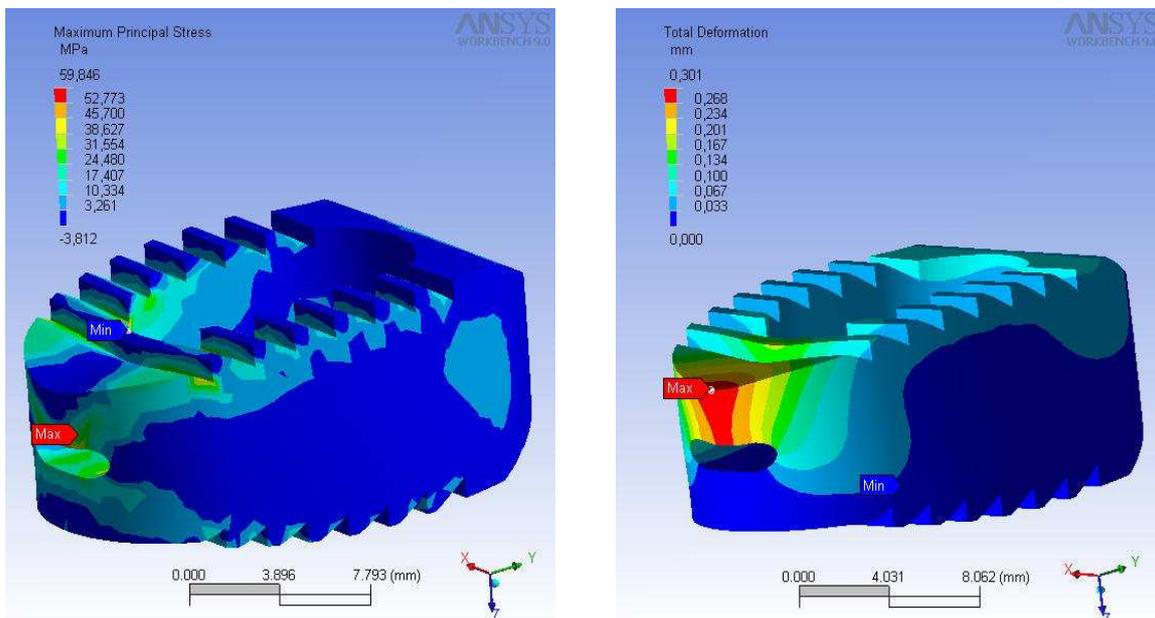


Figura 35- Simulação de compressão axial com 2500 N, módulo de elasticidade de 1,15 GPa e LRT de 60 MPa, mostrando concentração de tensões na parede posterior.

Nas simulações de cisalhamento, a tensão máxima gerada foi de 40,8 MPa, próximo ao centro do implante, nas três diferentes condições de módulo de elasticidade e LRT. A deformação máxima apresentada pelo implante mais rígido, com módulo de elasticidade de 3,0 GPa, foi de 0,08 mm, valor praticamente desprezível, enquanto a deformação apresentada pelo implante com módulo elástico mais baixo, de 0,6 GPa, foi de 0,4 mm, ainda bem abaixo dos limites do material (figura 36).

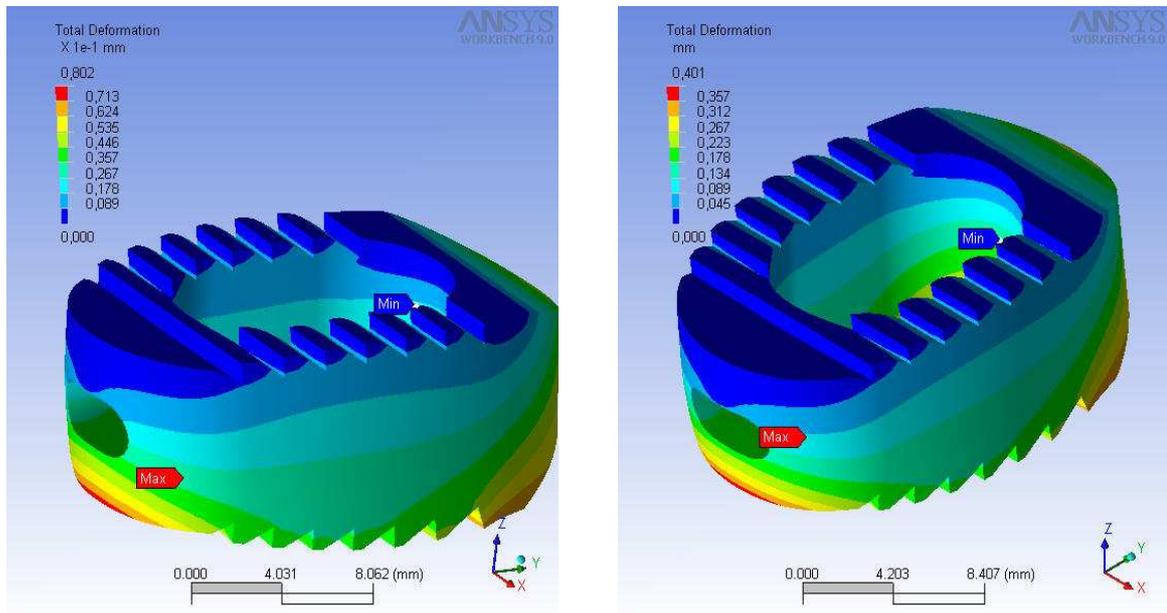


Figura 36- Distribuição de tensões e deformação com aplicação de forças de compressão e cisalhamento.

Após estes ensaios preliminares, os parâmetros de módulo de elasticidade das simulações 2 e 3 foram selecionados para testes mais completos. Foi feito um refino de malha nas superfícies de contato do implante e simulada a compressão deste entre dois dispositivos de aço inox 420, sendo aplicada uma carga compressiva de 2500 N ao conjunto (figura 37).

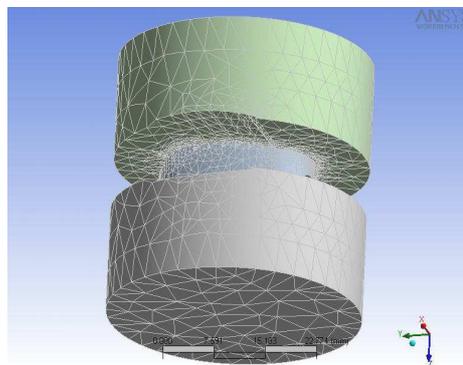


Figura 37- Representação do dispositivo de ensaio virtual, e refino da malha junto às áreas críticas do teste.

A simulação considerou o implante fixo aos dispositivos apenas por aposição, com coeficiente de atrito 0,2, e não mais em suporte fixo. As superfícies de aplicação das cargas e a angulação dos vetores utilizados neste modelo de simulação foram escolhidos com a idéia de reproduzir as situações de teste propostas pela norma ASTM F 2077 – Test Methods for Intervertebral Body Fusion Devices (Métodos de Teste para Dispositivos de Fusão Intersomática), porém, com algumas adaptações, uma vez que esta norma foi desenvolvida especificamente para implantes intersomáticos auto-estáveis, de formato cilíndrico (95). Assim, as superfícies de contato das placas de compressão foram modeladas como um negativo da superfícies de contato do implante, sem o acabamento serrilhado, seguindo a filosofia da norma (figura 38).

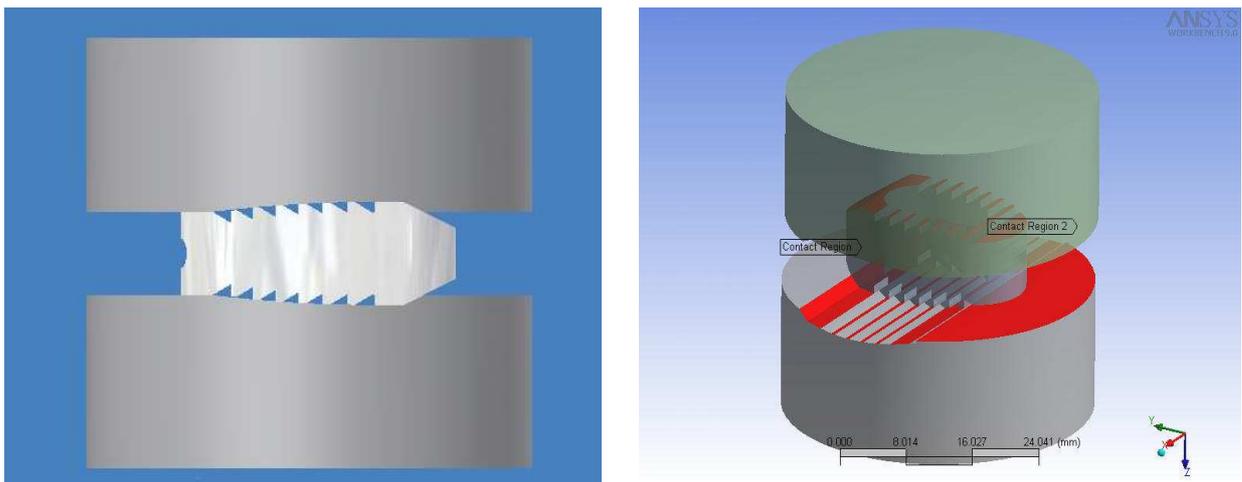


Figura 38- Áreas de contato do implante com as placas de teste.

Uma simulação de compressão do implante entre placas com características mecânicas semelhantes às do corpo vertebral, ao invés de aço, poderia fornecer uma indicação mais próxima da situação clínica, porém, o objetivo destes testes foi estudar especificamente a resistência do implante, e não sua interação com o osso.

Nesta simulação o programa foi alimentado com o coeficiente de Poisson de 0,3, segundo informação fornecida pelo fabricante do polímero.

Os testes com configuração de módulo de elasticidade 1,15 GPa e LRT 60 MPa, e de módulo de elasticidade 3,0 GPa e LRT de 70 MPa, tiveram resultados praticamente iguais, mostrando uma deformação de até 0,25 mm na parede posterior, com um acúmulo de tensões da ordem de mais de 90 MPa, bem acima do limite de resistência do material (figura 39).

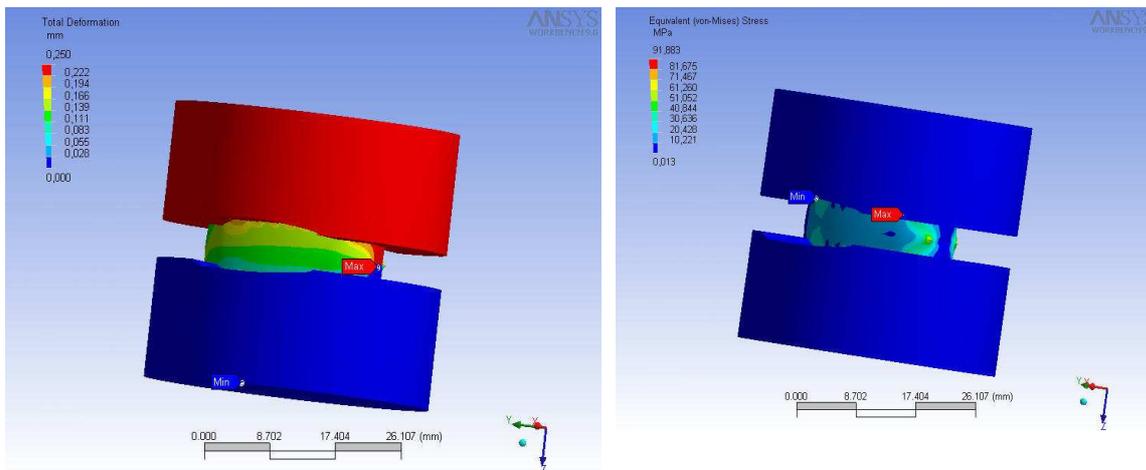


Figura 39- Simulação de compressão entre duas placas metálicas.

Porém, um exame mais detalhado da distribuição de tensões mostra que os acúmulos acima da resistência do material ocorreram apenas na superfície denteada de contato com as placas metálicas, havendo uma boa distribuição de cargas pelo resto do implante. Como no uso clínico estas superfícies vão ter contato com o material ósseo, menos rígido e, até certo ponto, é desejável que o denteado se deforme, melhorando o contato e aumentando o atrito, o desempenho do implante foi interpretado como satisfatório, e o projeto foi aprovado (figura 40).

Os testes mecânicos virtuais foram importantes para validação do projeto, mostrando uma boa distribuição de cargas e valores aceitáveis de acúmulos de tensão, mesmo se utilizando diferentes programações de propriedades do polímero.

Porém, mesmo tendo os dados de comportamento da matéria-prima, é sabido que estes resultados não necessariamente espelham o comportamento da peça real, já que o processo de modelagem pode afetar de forma muito significativa as

características dos poliésteres bioreabsorvíveis, modificando desde o grau de cristalinidade até o tamanho das cadeias.

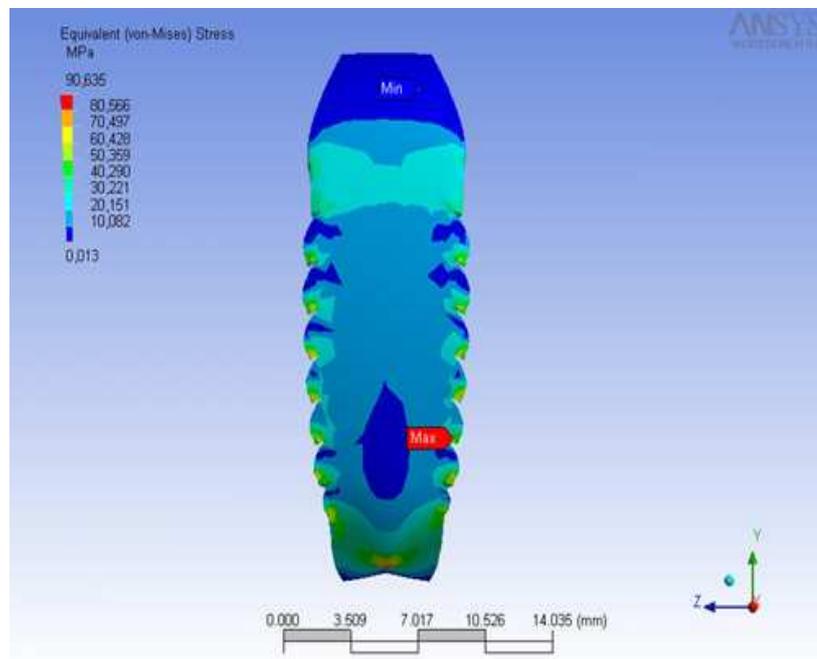
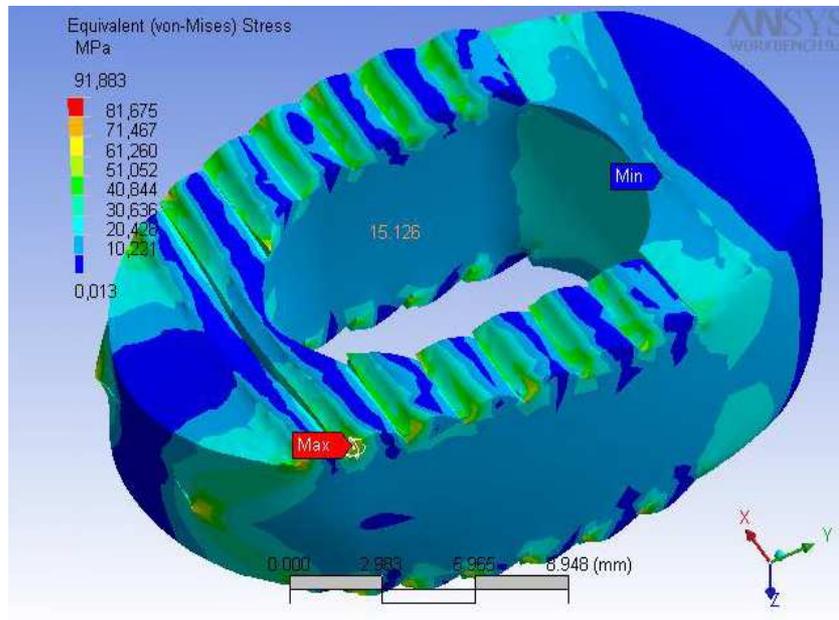


Figura 40- Distribuição detalhada de tensões, mostrando máximo junto ao denteado posterior e boa distribuição pelo corpo do implante.

Os fatores do processo que modificam a massa molar são os tempos de residência e resfriamento na matriz, a temperatura do processo, o cisalhamento na injeção, o grau de umidade e a presença de componentes de baixo peso na massa, como monômeros residuais, por exemplo (77).

A maioria dos poliésteres biorreabsorvíveis é produzida por policondensação, sendo altamente hidrofóbica, e a umidade residual resulta em degradação aumentada durante o processamento. O método mais eficaz para secagem do PLA parece ser com uso de secadora de reabsorção de ar circulante, à temperatura de 140°C. A secagem por este método não provoca redução da massa molar mesmo após várias horas, e pode conseguir um grau de umidade residual de 0,02% em um curto intervalo de tempo (77).

A temperatura do processo também pode provocar redução notável da massa molar e da viscosidade inerente. No caso do PLA, um certo grau de degradação química pode ser observado a partir de temperaturas de 220°C (77). A análise termogravimétrica (TGA) realizada na matéria-prima a ser utilizada na confecção do implante mostrou perda de massa significativa a uma temperatura isotérmica de 210°C (figura 41).

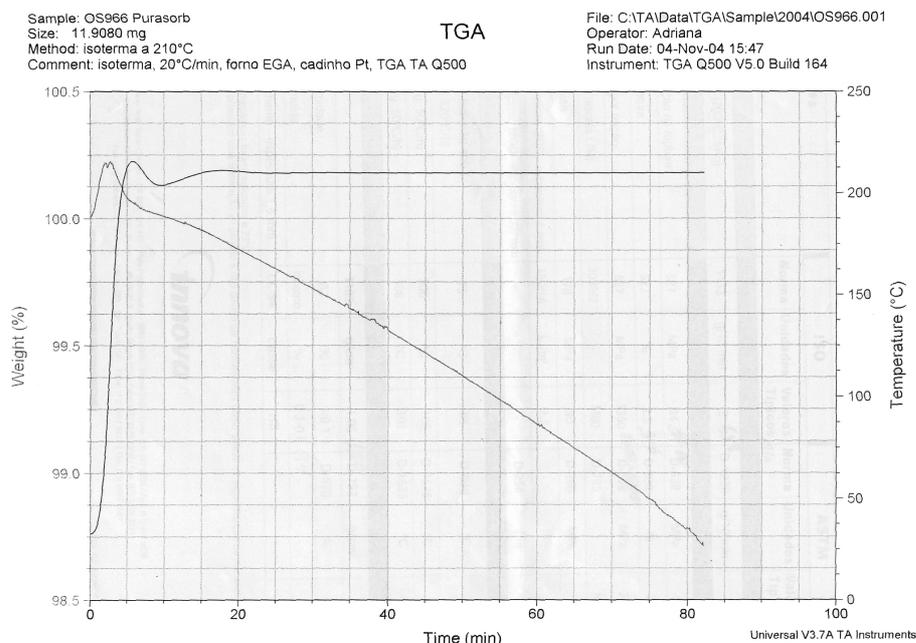


Figura 41- Termograma de ensaio de TGA, realizado na matéria-prima.

A não eliminação de monômeros residuais do sistema pode acelerar consideravelmente a perda de massa molar, quando somada a outros fatores. Por isso a norma exige que o PLLA para aplicações médicas em suporte de cargas apresente no máximo 0,1% de monômeros residuais (91).

Durante os processos de produção do implante, existe uma grande interação entre os efeitos que a umidade, temperatura, tempo de residência e cisalhamento podem ter sobre o polímero, de modo que nenhum destes fatores pode ser considerado isoladamente (77).

Foi decidido utilizar um ciclo de injeção que apresentasse um tempo de residência curto e uma temperatura limitada, de modo a causar-se o mínimo possível de perda de massa molar no processo, bem como um resfriamento rápido da matriz, tentando manter o PLLA dos implantes com um baixo grau de cristalinidade.

Os implantes obtidos por este método ficaram bastante transparentes, sugerindo uma estrutura amorfa ou com baixo grau de cristalinidade (figura 42).



Figura 42- Fotografia dos implantes.

Existem dados de literatura demonstrando que a esterilização por radiação gama exerce efeito significativo nas cadeias do PLA, com grande risco de decomposição do polímero (77). Claes *et al.* realizaram a esterilização de um pino para fixação de fraturas em EtO e Radiação Gama, tendo constatado que os pinos

esterilizados em EtO não tiveram redução significativa de massa molar, mas, mesmo assim, perderam 6,8% da resistência à flexão, enquanto os esterilizados por Radiação Gama tiveram uma redução da massa molar de 65 a 72%. A degradação dos pinos esterilizados por Radiação Gama também foi aproximadamente 30% mais rápida, em comparação com o observado para os pinos esterilizados em EtO (22).

Como estes polímeros têm a Tg próxima de 55°C, Tc próxima de 110°C e Tm próxima de 185°C, a esterilização por autoclave é praticamente descartada, pois o ciclo padrão de esterilização, de 30 minutos à temperatura de 121°C, seria suficiente para alterar as características do material (77).

Assim, por tratar-se de um implante para uso em suporte de cargas, decidiu-se por utilizar o EtO, que é o método de esterilização que provoca menor perda de massa molar e resistência. Dos possíveis métodos de esterilização para biomateriais, o EtO é a técnica padrão para polímeros à base de ácido lático, sendo a maior preocupação com o uso deste método a presença de resíduos tóxicos do processo (84).

Após o procedimento padrão de esterilização, a determinação de resíduos de óxido de etileno no implante mostrou concentrações bem abaixo dos limites tóxicos para todas essas substâncias, como mostrado no quadro 3 (figura 43).

	Óxido de etileno	Etileno clonidina	Etileno glicol
Valor encontrado	<2,5 ppm	<2,5 ppm	<25,0 ppm
Máximo permitido	250 ppm	250 ppm	5000 ppm
Norma utilizada	ANSI/AAMI ST 29 - 1988	ANSI/AAMI ST 30 - 1989	ANSI/AAMI ST 30 - 1989

Figura 43- Quadro 3: Valores de resíduos tóxicos após esterilização por EtO.

4.2 Degradação *in vitro* dos implantes

A idéia do teste de degradação *in vitro* é tentar prever o comportamento de degradação do material depois de sua implantação, porém, a reprodução em laboratório das condições presentes no processo de degradação *in vivo* é impossível. A degradação *in vivo* envolve uma série de fatores que podem afetar a cisão hidrolítica das cadeias, e que vão desde a aplicação de tensões, até a existência de respostas celulares e enzimáticas (16, 67).

A degradação *in vitro* do PLA pode ser feita em qualquer meio aquoso, como água destilada, solução salina 0,9%, ou outros, entretanto, a degradação em meio tamponado permite uma avaliação mais aproximada do comportamento e da taxa de hidrólise que ocorrerá com o implante *in vivo* (19, 61). Como o corpo tem uma circulação constante dos fluídos, e vários sistemas de manutenção do pH, o líquido utilizado na simulação *in vitro* deve poder neutralizar os radicais ácidos liberados do implante, que provocariam catálise na degradação superficial do material e uma aceleração geral na degradação (83). A utilização de meios alcalinos também não é desejável, pois eles alteram o comportamento de autocatálise, uma vez que a acidificação que ocorre no centro do material, pelo acúmulo de radicais ácidos, fica neutralizada (86). Por isso, para os testes de degradação *in vitro*, utiliza-se, classicamente, a solução de tampão fosfato.

Outro fator importante é a temperatura do banho, que deve ser mantida próxima de 37°C, simulando a temperatura corporal. A degradação dos poliésteres biorreabsorvíveis é muito sensível ao aumento da temperatura do meio. Claes *et al.* realizaram a degradação do PLLA em solução de tampão fosfato a 37°C e a 70°C, havendo um aumento de 132 vezes na taxa de perda da massa molar com a duplicação da temperatura. O percentual de aumento que a taxa de degradação apresentará com aumento da temperatura não é previsível, de modo que uma relação entre temperatura e taxa de degradação não pode ser feita de maneira confiável (22).

Como a simulação de muitas das variáveis presentes no processo de degradação *in vivo* é impossível, este tipo de teste leva, na melhor das hipóteses, apenas a uma projeção aproximada do comportamento do implante.

Um dos fatores que afeta de forma significativa a taxa de degradação do PLLA, e que, por razões óbvias, ganha importância especial quando se trata de implantes estruturais para suporte de cargas, é o estresse mecânico. Este fator não foi incluído nesta pesquisa devido às várias limitações para sua reprodução em laboratório, destacando-se principalmente o custo. Porém, por ser este um ponto de máxima importância, o planejamento deste ensaio foi realizado, havendo intenção de levar os testes a cabo na segunda fase deste trabalho, no estudo final das matérias-primas, utilizando uma máquina de ensaios mecânicos de ciclagem a baixa velocidade, utilizada em testes de tubulações para indústria petrolífera.

Como o PLLA tem, sabidamente, tempos de degradação prolongados e os implantes são peças de volume considerável, optou-se por fixar o intervalo entre os testes em 3 meses. Isso não atende aos requisitos da norma NBR ISO 13781 (93), que pede um mínimo de sete tempos de degradação, incluindo o tempo zero (implante não degradado). Esta concessão foi feita por tratar-se de um estudo preliminar e, principalmente, por haver disponibilidade de implantes em número suficiente para todos os tempos de teste.

Como a idéia do experimento não foi medir o tempo de degradação total do implante, e sim definir o período em que este permaneceria funcional no organismo, foi decidido fixar o final do experimento em 12 meses. É esperado que a fusão óssea ocorra em 3 a 6 meses depois da implantação, e que o implante retenha propriedades mecânicas mínimas para funcionalidade por um período de 6 a 9 meses depois da implantação (82).

O acompanhamento da degradação dos implantes depois de 12 meses, até a degradação completa, que deve ocorrer entre 24 e 36 meses, provavelmente será realizado como parte de outro trabalho.

4.3 Caracterização dos implantes

4.3.1 Medidas de perda massa e absorção de água

Neste ensaio, a massa dos implantes foi calculada pela média de 3 peças a cada intervalo de degradação. A forma mais correta de realizar o teste seria medindo a massa das mesmas amostras com diferentes intervalos de degradação, porém isto não foi possível, uma vez que, depois de retiradas do banho, as peças tinham de ser submetidas a ensaios destrutivos. Como o número de peças testadas por tempo de degradação foi de apenas 3, um tratamento estatístico mais elaborado também é muito difícil, ou seja, possíveis características individuais de algumas peças podem ter influenciado no resultado.

Com exceção de uma certa perda na transparência das peças degradadas, relacionada a aumento no grau de cristalinidade, a avaliação visual, grosseira, das peças não permitiu observar diferenças entre as amostras não degradadas e as degradadas por 12 meses, sugerindo uma degradação pequena. Esta impressão foi confirmada pela pesagem das peças, que mostrou uma redução desprezível na massa das peças degradadas (tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Dados do ensaio de perda de massa realizado nos implantes.

Tempo de degradação	Massa pré-secagem		Massa seca		Δ massa	
0 meses	1,7478g	Média- 1,7489g	1,7468g	Média- 1,7458g	0,0010g	Média- 0,0031g
	1,7523g		1,7447g		0,0076g	
	1,7468g		1,7459g		0,0009g	
3 meses	1,7471g	Média- 1,7462g	1,7394g	Média- 1,7384g	0,0077g	Média- 0,0078g
	1,7383g		1,7306g		0,0077g	
	1,7532g		1,7453g		0,0079g	
6 meses	1,7531g	Média- 1,7495g	1,7456g	Média- 1,7419g	0,0075g	Média- 0,0076g
	1,7452g		1,7376g		0,0076g	
	1,7503g		1,7426g		0,0077g	
9 meses	1,7535g	Média- 1,7495g	1,7456g	Média- 1,7418g	0,0079g	Média- 0,0077g
	1,7453g		1,7380g		0,0073g	
	1,7499g		1,7420g		0,0079g	
12 meses	1,7427g	Média- 1,7426g	1,7349g	Média- 1,7350g	0,0001g	Média- 0,0076g
	1,7432g		1,7358g		0,0074g	
	1,7421g		1,7345g		0,0076g	

Tabela 2: Médias de perda de massa e percentual de absorção de água dos implantes.

Tempo de degradação	Perda de massa (%)	Absorção de água (%)	Absorção de água corrigida (%)
0 meses	0,00	0,18	0,18
3 meses	0,63	0,45	0,45
6 meses	0,22	0,43	0,43
9 meses	0,23	0,44	0,44
12 meses	0,62	0,44	0,43

O percentual de perda de massa apresentado em nas amostras foi de aproximadamente 0,2% em 9 meses de degradação, aumentando para 0,62% nas peças degradadas por 12 meses. De um ponto de vista prático, pode-se dizer que esta perda de massa é insignificante. Estes valores se encontram em desacordo com a literatura, já que, utilizando períodos e condições de degradação similares aos que utilizamos, a maioria dos trabalhos mostra uma perda de massa significativamente maior do que a obtida, geralmente entre 30 e 40% (83, 85, 101). Entretanto, estes trabalhos não foram realizados utilizando implantes, mas sim amostras na forma de filmes ou peças pequenas, específicas para ensaios laboratoriais.

A taxa de perda de massa é muito dependente do tamanho e forma da peça, principalmente no que concerne à proporção volume/superfície, que influi diretamente na quantidade de penetração de líquido, e também do grau de cristalinidade, tamanho dos cristais e massa molar do polímero (83, 85, 101). Esta taxa não se apresenta de forma linear, aumentando com o tempo de degradação, uma vez que, durante a degradação, tanto a morfologia da peça, como a massa molar e a cristalinidade do polímero sofrem alterações. Ainda, os percentuais de absorção de água costumam ser maiores em amostras mais degradadas, com a taxa variando de modo semelhante e proporcional à taxa de perda de massa, uma vez que a penetração de água na peça é determinante no processo degradação (83, 85, 101).

O percentual de absorção de água nas peças ensaiadas também foi muito baixo, sempre menor que 0,5%. Esta baixa absorção, que mostra a pouca afinidade do implante pela água, pode ter sido um dos fatores responsáveis pela não ocorrência de degradação nos níveis esperados. É interessante observar que a perda de massa foi tão pequena, que os valores de percentual de absorção de água corrigidos pela massa média dos implantes não degradados foram iguais aos valores não corrigidos.

Em seu trabalho sobre degradação de partículas de PLLA altamente cristalinas, Tsuji (85) encontrou uma taxa de degradação inicialmente maior, referente à hidrólise das cadeias pequenas com extremidades reativas, presentes na superfície de suas peças, seguida por uma lentificação do processo, até a estabilização em uma taxa linear, assim que essas cadeias se extinguíam e a degradação passava a dar-se na massa das esferulitos.

Já Renouf Glasser (83), utilizando pequenas peças cilíndricas de PLLA amorfo, encontrou uma taxa de perda de massa inicialmente pequena, que começou a aumentar após 40 dias de experimento, quando a massa molar foi reduzida de modo mais significativo.

Uma conclusão comum à maioria dos trabalhos é que a taxa de perda de massa da amostra é inversamente proporcional à massa molar do polímero e ao seu grau de cristalinidade. Como a redução na massa molar é acompanhada de um aumento no grau de cristalinidade, os fenômenos se compensam parcialmente, e o aumento na taxa de degradação ocorre de forma lenta, não exponencial, pelo menos até haver uma grande perda na integridade da peça.

Utilizando a perda de massa como parâmetro, pode-se dizer que o implante em PLLA não obteve um bom desempenho, uma vez que, a julgar pelas taxas de degradação obtidas nos 12 meses do experimento, pode-se projetar que, em uma aplicação clínica, ele não se degradaria de forma adequada, apresentando uma grande tendência à formação de resíduos perenes.

4.3.2 Cromatografia por permeação em gel (GPC)

Enquanto as medidas de perda de massa dos implantes permitem o acompanhamento da degradação de uma forma geral, a GPC dá uma idéia dos efeitos do processo a nível molecular, mostrando as alterações que acontecem no tamanho e distribuição das cadeias poliméricas. É sabido que a cisão hidrolítica se processa de forma heterogênea, iniciando pelas cadeias menores da fase amorfa, antes de haver uma perda na massa da amostra, e progredindo até as cadeias maiores da fase cristalina (63, 83, 85).

Foi realizada uma comparação entre dois implantes não degradados, um não estéril e um após esterilização em EtO. A M_n do implante não estéril foi de 316.720 g/mol, com uma polidispersividade de 1,21, e a M_n do implante estéril foi de 219.426 g/mol, com polidispersividade de 1,33. Isso mostra que a esterilização em EtO afetou de forma considerável as cadeias do polímero, provocando uma redução de massa molar de aproximadamente 30%. Este valor foi acima do esperado, uma vez que a literatura relata que a esterilização por EtO provoca perda nas propriedades mecânicas, sem grande alteração na massa molar do polímero (23).

Nestes ensaios, por limitações técnicas do laboratório, foi realizada a solubilização do polímero em clorofórmio e utilizada uma coluna de GPC com tolueno, de modo que não se pode comparar estes resultados com os demais, onde foi utilizado um aparelho com a coluna de THF.

Os ensaios de GPC realizados utilizando a coluna de THF mostraram massas molares de ordem bem menor, com M_w do implante não degradado de 65.202 g/mol. A maioria dos trabalhos que encontramos na literatura utilizou polímeros de massa molar por volta de 100.000 g/mol (68, 83, 85).

É esperado que, na degradação de uma peça de PLLA de tamanho grande, a variação da massa molar se apresente de forma não linear, com aumento da taxa de degradação em função do tempo, devido ao progresso na penetração do líquido na peça e, também, à autocatálise (83, 84, 101, 102).

Durante os 12 meses de degradação do implante, houve um aumento nas massas molares médias, juntamente com uma pequena redução na polidispersividade,

que evidencia uma tendência de quebra das cadeias menores antes das maiores (tabela 3 e figura 44).

Tabela 3- Variação da massa molar e polidispersividade com a degradação.

TEMPO DE DEGRADAÇÃO	ZERO	3 MESES	6 MESES	9 MESES	12 MESES
Mn (g/mol)	46.175	51.757	56.326	56.761	59.085
Mw (g/mol)	65.202	67.802	69.137	69.655	70.754
Polidispersividade	1,41	1,31	1,22	1,22	1,19

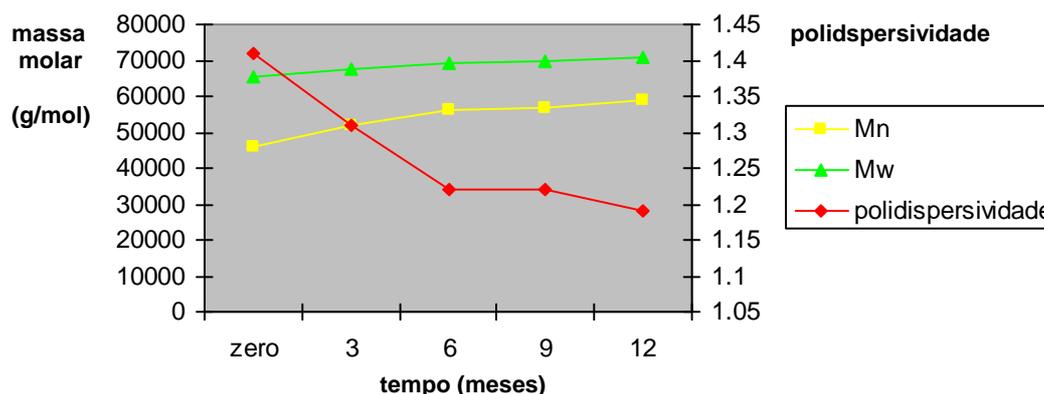


Figura 44- Gráfico de variação das massas molares médias e polidispersividade, em função do tempo de degradação.

No caso do implante testado, sabendo-se que houve uma perda de massa insignificante e uma baixíssima penetração de líquidos, como demonstrado pelas medidas de percentual de absorção, o aumento observado nas massas molares, ao invés de sua redução, torna-se coerente, podendo ser explicado pela hidrólise apenas das cadeias menores, provavelmente superficiais. A redução da polidispersividade também corrobora a hipótese de desaparecimento das cadeias menores, levando a uma aproximação entre os valores de Mn e Mw.

Tsuji *et al.* (85), em seu experimento com amostras altamente cristalinas, também encontrou aumento das massas molares médias com a degradação, provocado pela eliminação das cadeias pequenas e de extremidade reativa, distribuídas na superfície das peças.

Embora fosse esperada uma redução da massa molar, os resultados obtidos são coerentes com a perda de massa, e também indicam uma tendência à durabilidade do implante por períodos exagerados, muito acima do esperado para um desempenho adequado.

Assim, pode-se dizer que, em termos de variação de massa molar, o PLLA apresentou uma tendência à degradação lenta demais, com risco significativo de criação de resíduos cristalinos perenes, com as possíveis complicações associadas (85).

4.3.3 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)

As mudanças de entalpia representadas nos termogramas do DSC são representativas da história térmica e processamento do polímero, mas também estão diretamente relacionadas a seu grau de cristalinidade (94).

O valor de 93,7 J/g para a entalpia de fusão do PLLA 100% cristalino foi assumido por ser o mais comum na literatura (94, 68, 83), embora alguns autores discordem, utilizando valores de até 135 J/g (85).

O ensaio realizado na matéria-prima mostrou uma entalpia de fusão de 27,69 J/g, não havendo uma cristalização significativa durante o aquecimento. O termograma do implante não degradado e não estéril mostrou uma entalpia de fusão de 20,39 J/g, já descontadas a cristalização, ocorrida na temperatura de 101,09°C, e a cristalização pré-fusão. Após a esterilização, a entalpia de fusão do implante, calculada da mesma forma, foi de 22,48 J/g, significando um aumento na cristalinidade de 21,8 para 24,0%.

Nas amostras degradadas, houve um aumento do grau de cristalinidade até os 6 meses de degradação, seguido de uma estabilização até os 12 meses. Ao fim do experimento, o grau de cristalinidade passou de 24 para 36%, mesmo com a

redução insignificante da massa e aumento da massa molar das amostras. O grau de cristalinidade foi a característica do implante que sofreu maior alteração, da ordem de cinquenta por cento.

Os dados dos ensaios de DSC estão listados na tabela 4, e a variação da cristalinidade e da Mn, em função do tempo de degradação, estão representadas no gráfico da figura 45.

Tabela 4: Dados dos termogramas obtidos por DSC.

PRIMEIRO AQUECIMENTO						
	Não degradado não estéril	não degradado estéril	degradado 3 meses estéril	degradado 6 meses estéril	degradado 9 meses estéril	degradado 12 meses Estéril
Cristalinidade	21,8 %	24,0 %	34,0 %	35,5 %	36,1 %	36,0 %
Transição vítrea (Tg)	57,6°C	53,8°C	62,6°C	65,7°C	58,2°C	62,3°C
Fusão cristalina (Tm)	180,6°C	181,1°C	181,2°C	181,2°C	180,5°C	179,7°C
Entalpia de fusão*	20,4 J/g	22,5 J/g	31,8 J/g	33,2 J/g	33,8 J/g	33,7 J/g
Cristalização (Tc)	101,1°C	100,1°C	101,4°C	101,9°C	99,8°C	100,7°C
Entalpia de cristalização	24,1 J/g	18,9 J/g	12,6 J/g	7,2 J/g	12,9 J/g	10,9 J/g

* - descontada a cristalização ocorrida durante o ensaio

SEGUNDO AQUECIMENTO						
	Não degradado não estéril	não degradado estéril	degradado 3 meses estéril	degradado 6 meses estéril	degradado 9 meses estéril	degradado 12 meses Estéril
Cristalinidade	51,0 %	42,9 %	49,0 %	56,0 %	57,0 %	56,3 %
Transição vítrea (Tg)	---	---	---	---	60,2°C	60,3°C
Fusão cristalina (Tm)	179,7°C	180,2°C	181,0°C	181,0°C	180,1°C	179,7°C
Entalpia de fusão**	47,9 J/g	40,2 J/g	46,0 J/g	52,5 J/g	53,5 J/g	52,8 J/g
Cristalização (Tc)	100,9°C	101,1°C	101,6°C	102,6°C	105,0°C	108,1°C
Entalpia de cristalização	5,9 J/g	5,8 J/g	4,9 J/g	4,0 J/g	3,1 J/g	2,9 J/g

** - não descontada a cristalização ocorrida durante o ensaio

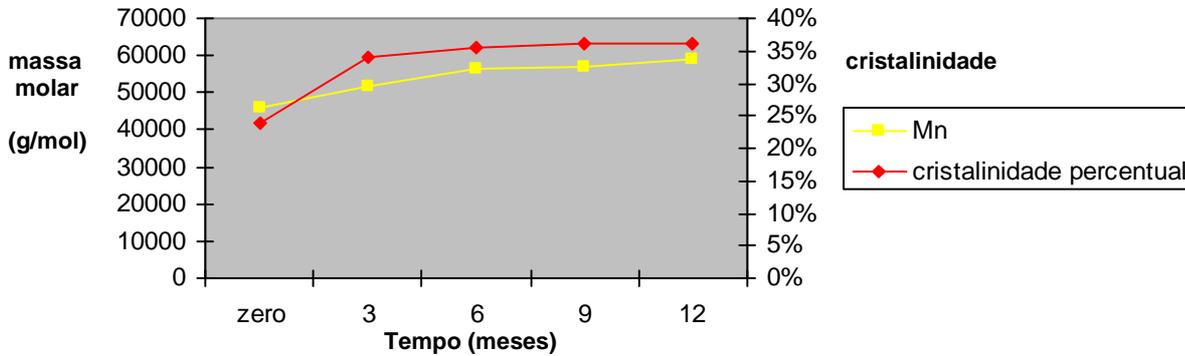


Figura 45- Gráfico de variação da cristalinidade percentual e da Mn, em função do tempo de degradação.

Ainda, a partir de 6 meses de degradação o aspecto visual da amostra modificou-se, com o implante tornando-se opaco, diferente do aspecto transparente inicial (figura 46).



Figura 46- implante degradado por 6 meses, mostrando perda do aspecto transparente inicial.

O aumento na cristalinidade era esperado, mas deveria ser acompanhado de uma redução da massa molar. A diminuição do tamanho das cadeias, acoplada ao aumento de mobilidade das mesmas, que ocorre devido à molhagem do polímero, leva a um aumento no grau de cristalinidade durante a degradação. Esses fatores tornam a combinação das cadeias mais fácil, fazendo com que a tendência natural de organização do PLLA em forma de cristal, que havia sido bloqueada com o resfriamento rápido do implante no processo de modelagem por injeção, volte a predominar (94).

Como a penetração de água nas peças foi mínima e a massa molar aumentou, pode-se imaginar que o aumento da cristalinidade tenha ocorrido de forma mais semelhante ao que acontece no processo de envelhecimento do polímero, como descrito por Liao (104), onde existe apenas um relaxamento das cadeias a seco e com temperaturas relativamente baixas.

No mesmo sentido, é notável a presença de picos de cristalização bem marcados nos termogramas de primeiro aquecimento das amostras, significando que uma quantidade significativa de polímero cristalizou-se durante o aquecimento, na faixa de temperatura próxima dos 101°C (T_c). Assim que as cadeias do PLLA obtiveram liberdade de movimento suficiente para organizar-se de forma mais natural, a tendência à cristalização ficou bem demonstrada. O aumento da cristalinidade ocorrido durante o processo de degradação das amostras, relacionado ao aparecimento de alguma liberdade das cadeias para se arranjam de forma mais natural, coincidiu com uma redução progressiva deste pico. No primeiro aquecimento da amostra não degradada e não estéril, a energia de cristalização foi de 24,14 J/g, enquanto a energia da amostra degradada 12 meses foi de 10,89 J/g. Também é notável que o pico de cristalização nunca é tão bem marcado nos termogramas de segundo aquecimento, pois a taxa de resfriamento utilizada no ensaio, de 10°C/min., permite um arranjo dos cristais durante a solidificação do material (94).

O aumento da cristalinidade durante o processo de degradação tende a tornar o implante mais rígido e frágil, fato comprovado nos testes de compressão, e também deixa claro o risco de formação de resíduos cristalinos altamente organizados, de difícil degradação, com possibilidade de provocar complicações clínicas (20, 85). Assim, pensando em uma utilização clínica, o implante teria de ser trabalhado de forma a conseguir-se uma redução em seu grau de cristalinidade.

4.3.4 Ensaio de compressão

Nos ensaios mecânicos de compressão foi reproduzida a situação dos ensaios virtuais por FEA, ed compressão do implante entre duas placas metálicas que seguem a geometria do implante (figura 47).

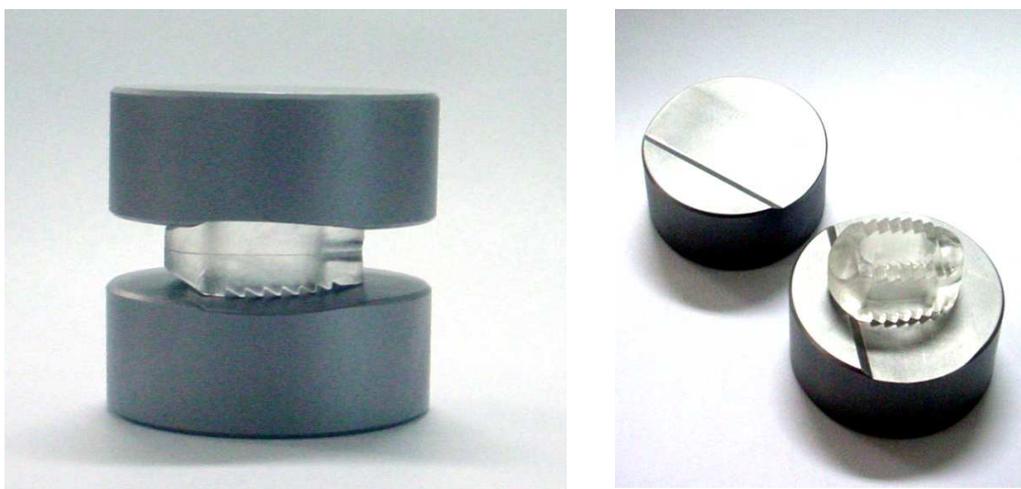


Figura 47- Fotografia do implante junto das placas metálicas utilizadas.

Na compressão estática, os implantes não degradados suportaram cargas de compressão bastante altas, escoando acima de 10000 N, bem mais do que o implante deve suportar em uma situação de uso clínico. Os implantes também sofreram uma grande deformação plástica, falhando de forma dúctil, sem quebra do material (figura 48).

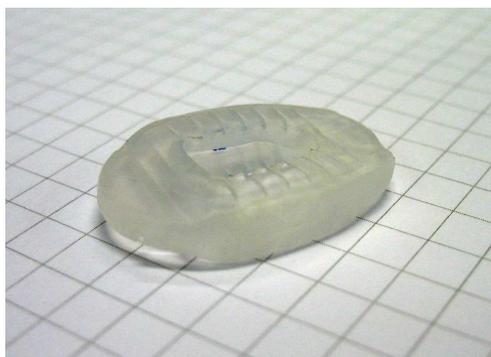


Figura 48- Implante degradado 12 meses, após o ensaio de compressão, mostrando a deformação sofrida.

A curva de tensão-deformação mostrou um comportamento quase linear durante a fase elástica, sendo que só se conseguiu visualizar uma curva de características viscoelásticas plotando os dados sobre um eixo de deformação com ganho bastante reduzido, como pode ser observado na figura 49.

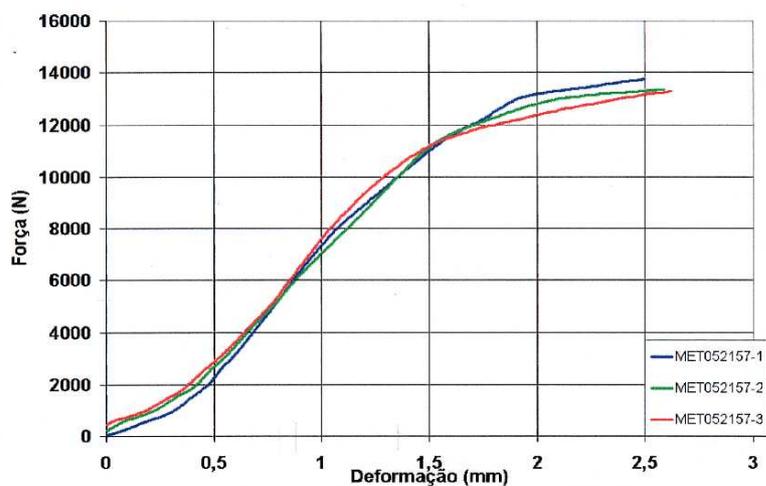
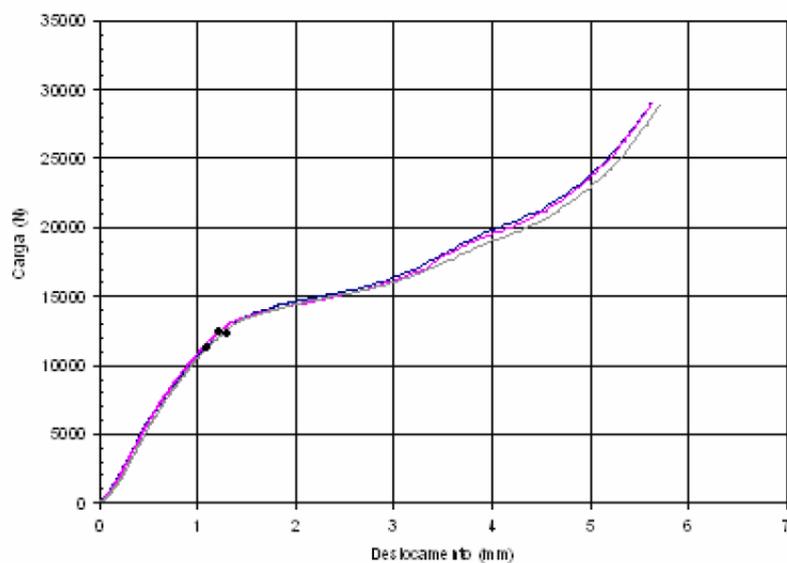


Figura 49- Curva tensão-deformação mostrando o comportamento do implante sob compressão axial, mostrando comportamento quase linear, e curva estendida, mostrando o comportamento visco-elástico do implante.

Os dados obtidos nos testes realizados com os implantes não degradados e degradados por 3, 6, 9 e 12 meses estão apresentados na tabela 5.

Tabela 5: Dados dos ensaios de compressão mecânica.

Tempo de degradação	Zero	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Carga*	11936,0 N σ - 254,79	12374,6 N σ - 524,67	12311,5 N σ - 328,58	11031,3 N σ - 231,94	10848,3 N σ - 532,59
Deformação*	1,2619 mm σ - 0,054	1,2489 mm σ - 0,076	1,2489 mm σ - 0,058	1,1475 mm σ - 0,051	1,1518 mm σ - 0,119
Rigidez*	11476,4 N/mm σ - 506,76	12058,8 N/mm σ - 518,57	12311,5 N/mm σ - 455,95	11866,0 N/mm σ - 458,45	11696,8 N/mm σ - 906,22
Módulo*	0,99 GPa	1,04 GPa	1,04 GPa	1,01 GPa	0,99 GPa

* Valores obtidos no limite de escoamento

Pode-se observar uma variação pequena nas propriedades mecânicas do implante durante o processo de degradação. Houve um aumento da rigidez nos primeiros 6 meses de degradação, que pode ser explicado pelo aumento do grau de cristalinidade desacompanhado de perdas na massa ou no tamanho das cadeias poliméricas, seguido de um retorno às características iniciais. Mesmo com este aumento da rigidez, que era esperado, não houve mudança suficiente para que o implante se tornasse frágil, mantendo uma grande capacidade de deformação durante sua destruição. A figura 50 mostra o gráfico com as variações de rigidez e cristalinidade, em função do tempo de degradação dos implantes.

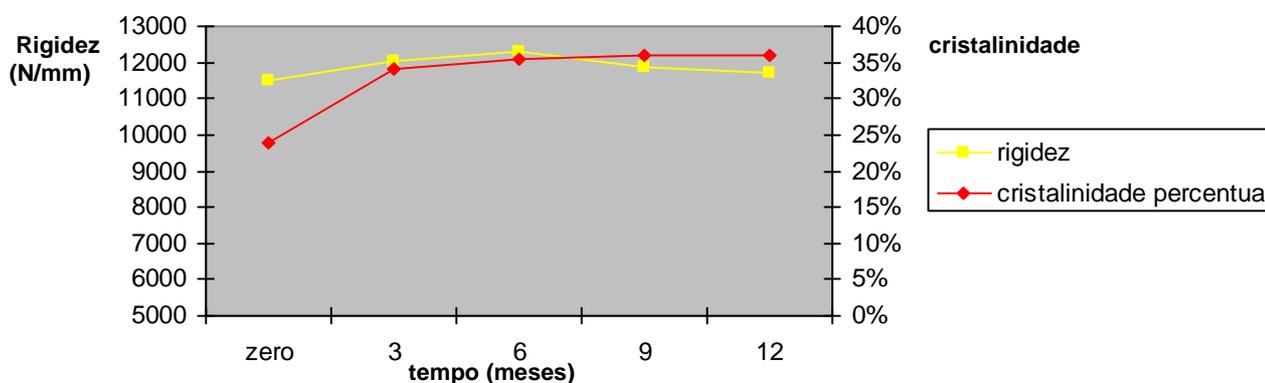


Figura 50- Gráfico de variação da rigidez e cristalinidade percentual, em função do tempo de degradação.

O módulo de elasticidade dos implantes mostrou variação entre 0,99 GPa, nos implantes não degradados, até o máximo de 1,04 GPa, nos degradados por 6 meses. Estes valores são bem mais baixos que o módulo do platô vertebral, por volta de 4 GPa (100), o que significa que o implante em PLLA, mesmo não degradado, teria uma boa interação com o osso, em termos de transmissão de cargas.

O comportamento mecânico apresentado, caracterizado por resistência à compressão bem acima dos valores apresentados nas atividades diárias, manutenção da resistência por um período de mais de 6 meses e falha dúctil, vem ao encontro de nossos objetivos com relação ao desempenho do implante, mostrando que o PLLA tem boas características mecânicas para este tipo de aplicação.

O polímero ideal deveria apresentar propriedades mecânicas iniciais semelhantes, porém, perder resistência durante a degradação. Como os limites de resistência do PLLA estiveram sempre muito acima do necessário, essa perda seria muito bem tolerada e a função ideal do implante seria alcançada.

4.3.5 Microscopia eletrônica de varredura (MEV)

Nas peças não degradadas, observou-se uma superfície de fratura lisa, observada sob aumentos menores, com grande número de áreas de orientação concêntrica do polímero, sugerindo focos de cristalização e esferulitos, por toda a extensão do implante, observadas com aumentos maiores (figuras 51 e 52).

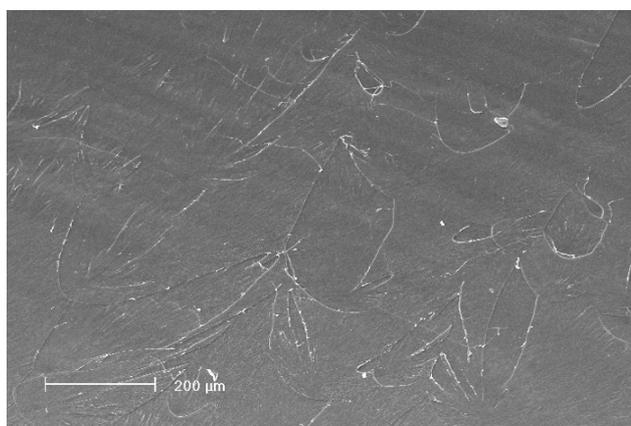


Figura 51- Superfície de fratura do implante não degradado (500X).

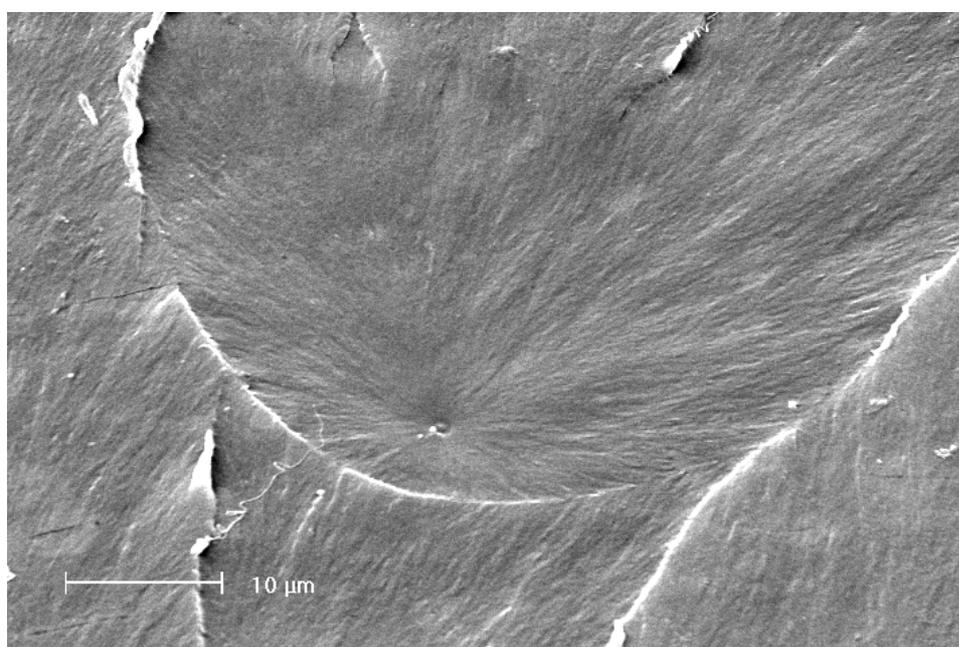
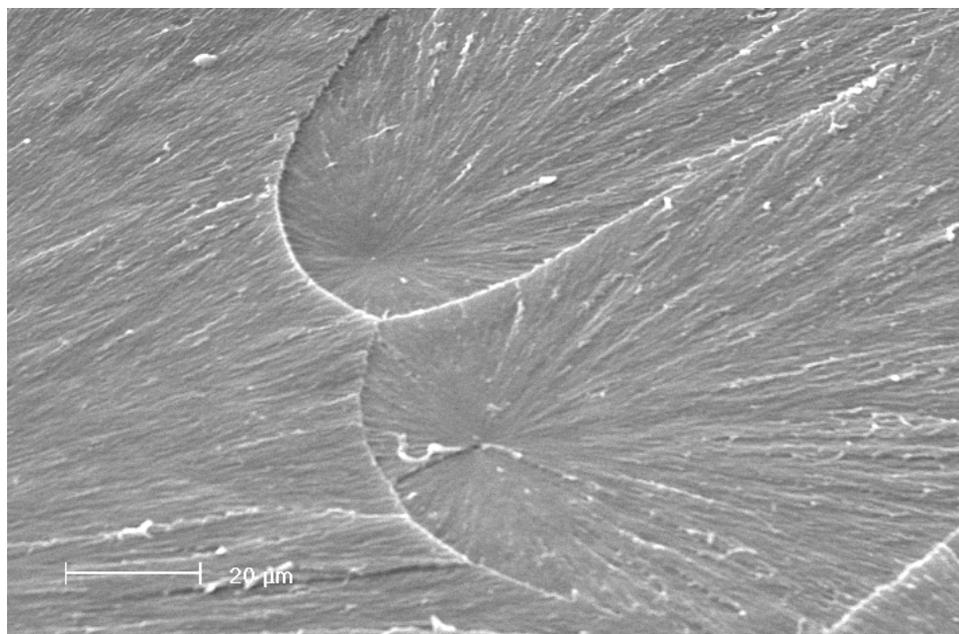


Figura 52- Superfície de fratura do implante não degradado, mostrando presença de grande número de estruturas concêntricas sugerindo focos de cristalização e esferulitos (1500X).

Nas peças de 6 meses de degradação, observou-se várias mudanças, sendo bastante chamativa a diferenças na característica da superfície de fratura que, de um aspecto bastante regular e liso, tomou uma aparência mais irregular e rugosa (figura 53).

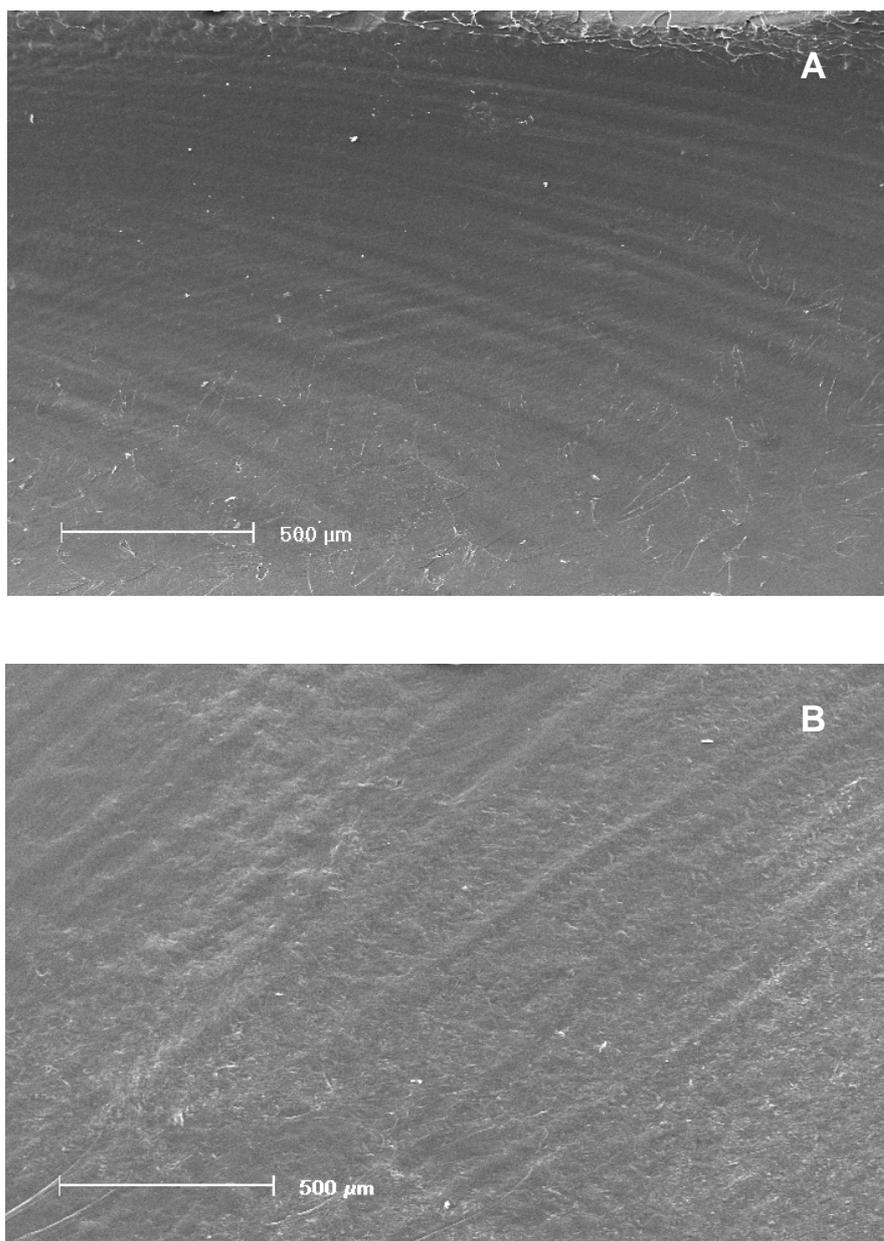


Figura 53- Superfície de fratura dos implantes não degradado (A) e degradado 6 meses (B), mostrando aumento na rugosidade com o processo de degradação (200X).

Ainda na observação da amostra degradada 6 meses, observou-se a presença de pequenas fissuras e rachaduras na superfície de fratura do implante, além de algumas cavidades pequenas na superfície externa da peça (figura 54). O mesmo tipo de cavidades foi também observado na amostra de 12 meses de degradação, mas as fissuras e rachaduras não. Estes achados são, muito provavelmente, artefatos. As fissuras devem estar relacionadas a contração e dilatação rápida da peça no processo de resfriamento em nitrogênio. As cavidades devem corresponder a falhas de injeção, e não a erosão do polímero.

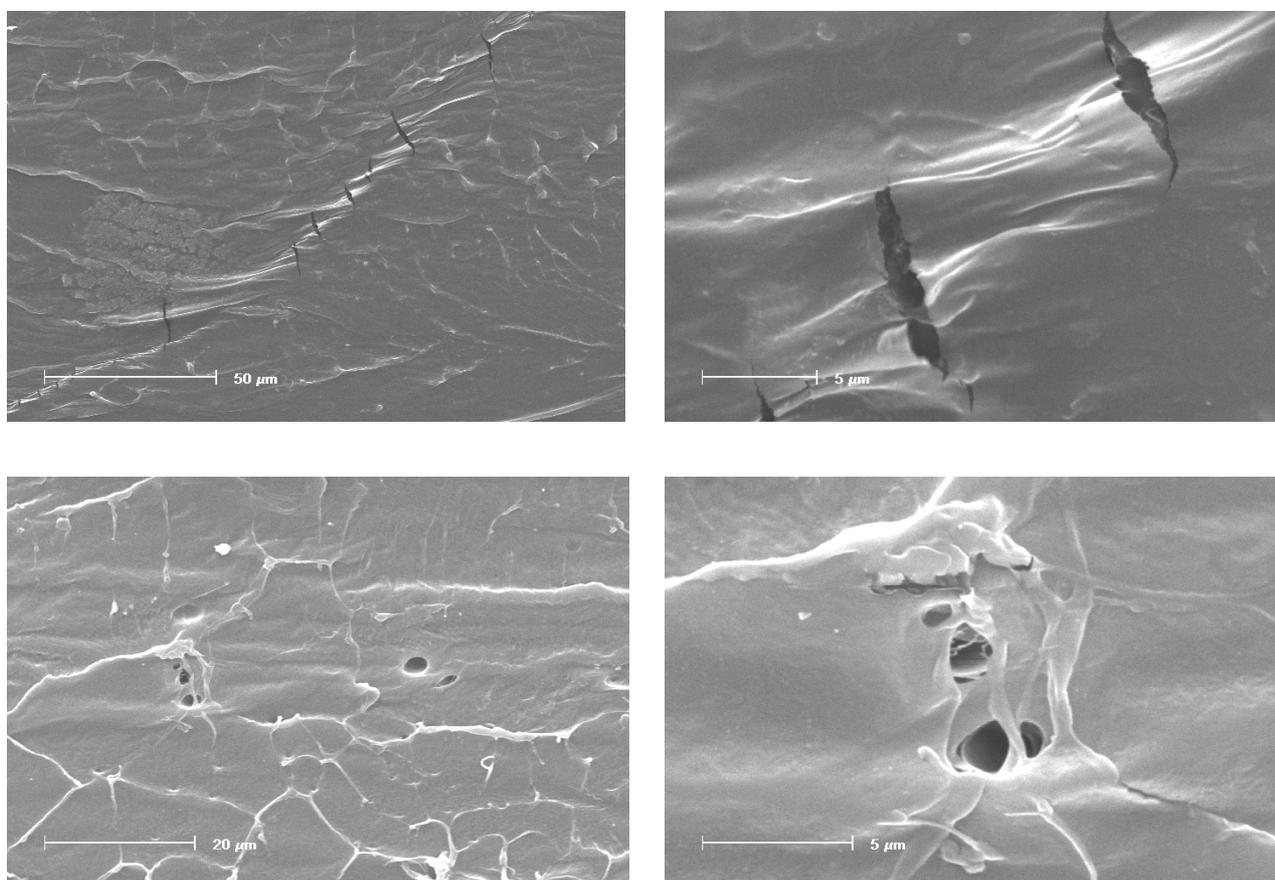


Figura 54- Fissuras e cavidades na superfície do implante degradado 6 meses (até 8000X).

O grande número de prováveis esferulitos da amostra não degradada foi uma característica mantida, e talvez até ampliada, na amostra degradada 6 meses.

Embora não tenha sido quantificada, a observação das estruturas sugestivas de esferulitos foi ainda mais freqüente (figura 55), o que corrobora os achados de aumento na cristalinidade e rigidez do implante, detectados nos ensaios de DSC e compressão mecânica.

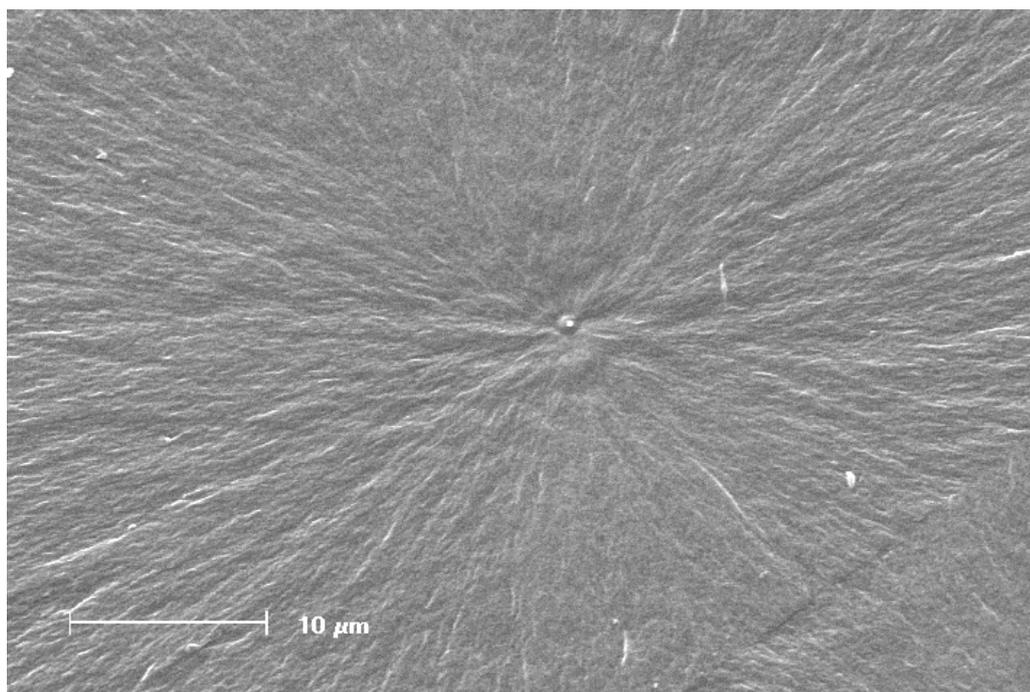


Figura 55- Provável esferulito observado em peça com 6 meses de degradação (2000X).

Nas amostras de 12 meses, houve um aumento na irregularidade da superfície externa da peça, que também tomou um aspecto heterogêneo, havendo algumas áreas de aspecto ondulado, alternadas com áreas de verdadeira porosidade por erosão superficial (figura 56).

A superfície de fratura dessas peças também foi heterogênea, observando-se diferenças entre as partes próximas à superfície externa e as zonas mais centrais, do interior do implante (figura 57). Junto à parte externa da peça, a fratura apresentou uma superfície irregular, com certo grau de deformação do polímero (figura 58) e, na massa, a superfície de fratura apresentou o mesmo aspecto frágil das

amostras não degradadas, e degradadas por 6 meses, também com grande número de esferulitos (figura 59).

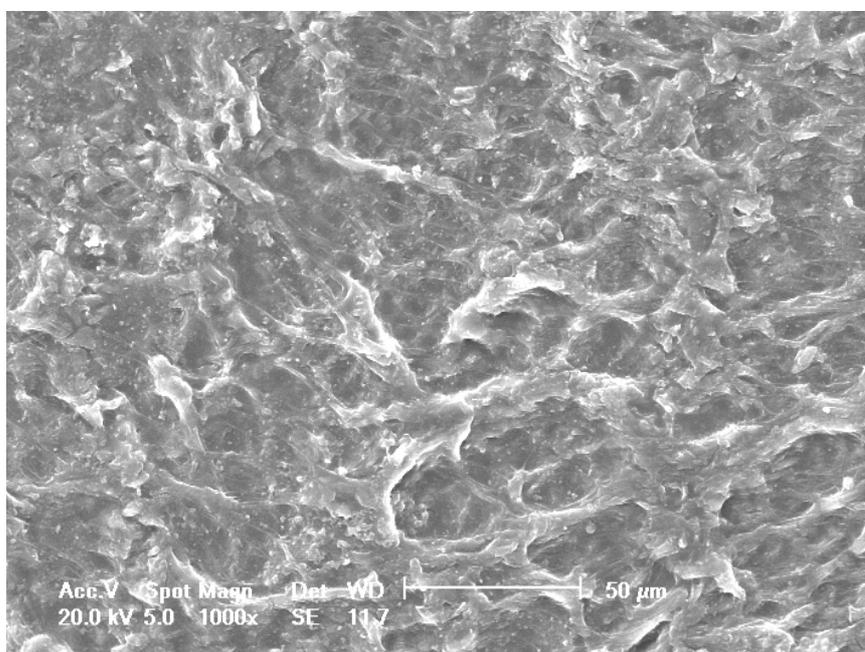
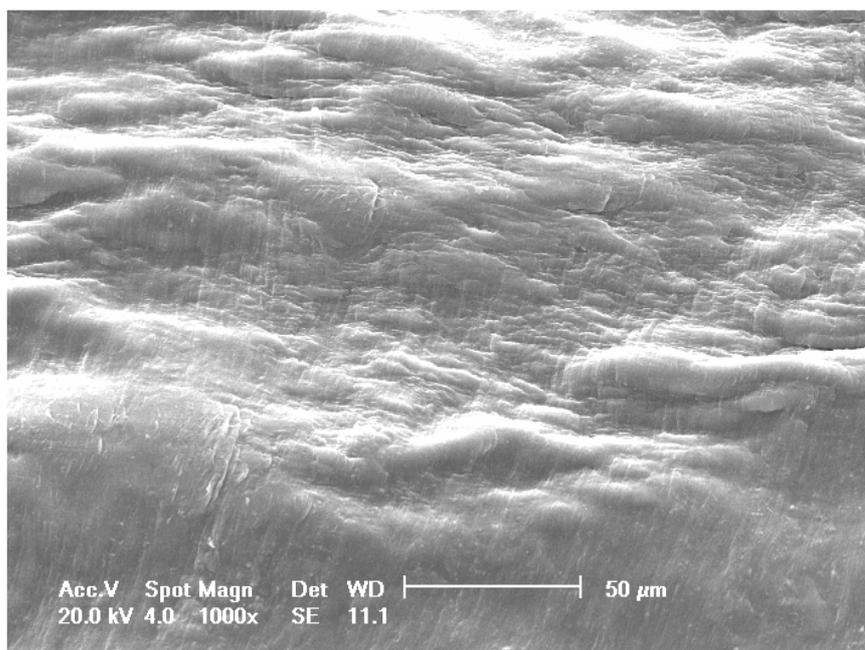


Figura 56- Superfície externa do implante, com áreas irregulares de características diferentes (1000X).

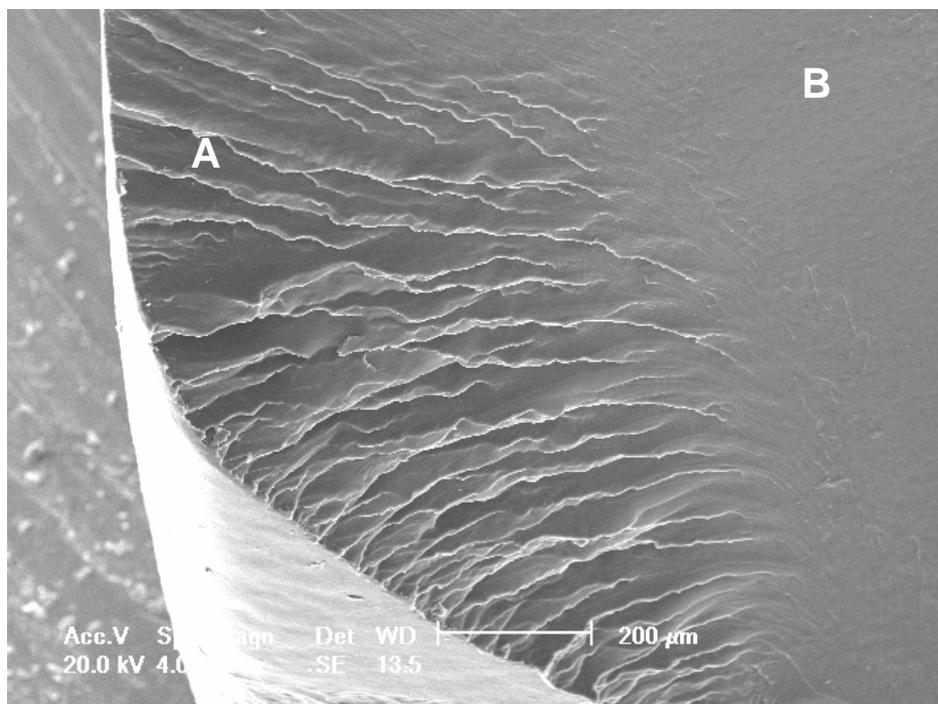
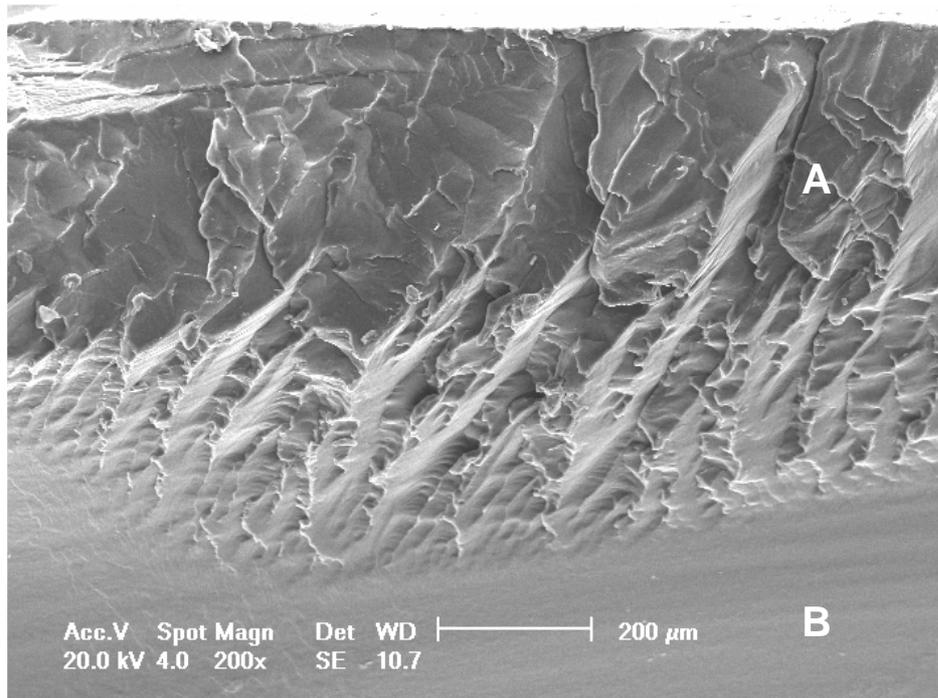


Figura 57- Superfície de fratura, com diferença entre a parte mais superficial (A) e mais central da parede do implante (B) (200X).

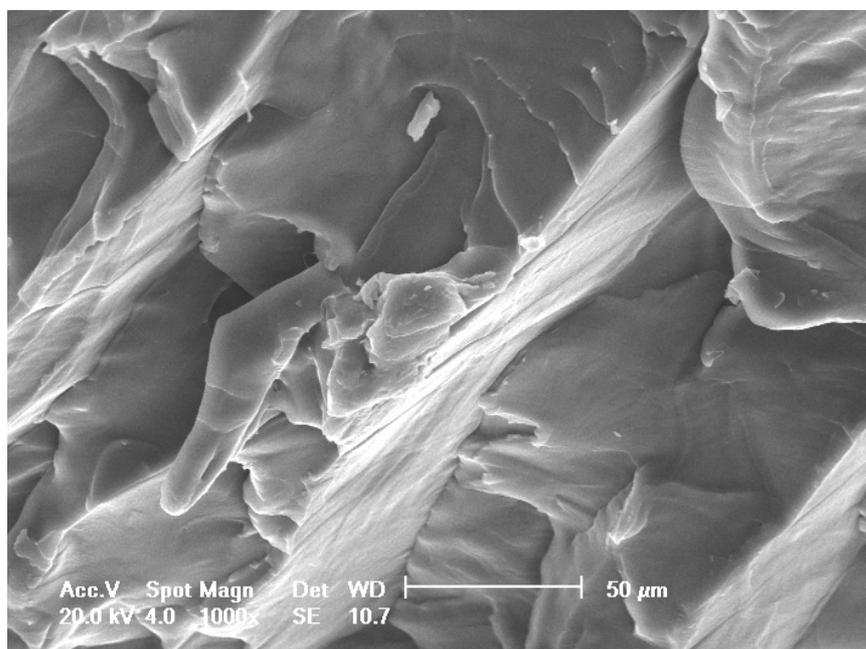


Figura 58- Superfície de fratura com aspecto irregular, próxima da face externa do implante (1000X).

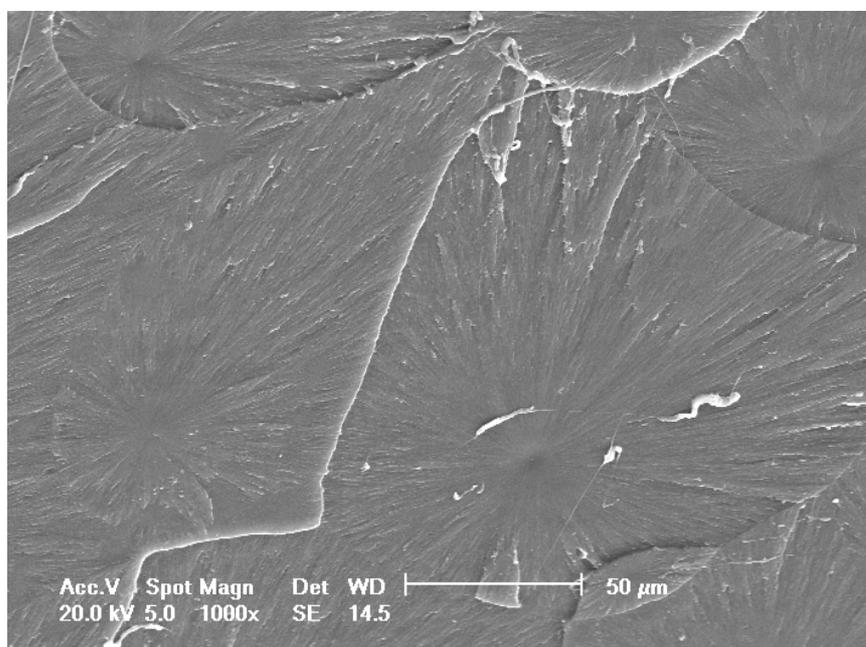


Figura 59- Superfície de fratura com aspecto regular, frágil, e com grande número de esferulitos (aumento 1000X).

É provável que a diferença nas características entre as áreas superficial e central da superfície de fratura seja um artefato induzido por diferenças de temperatura na superfície e massa no momento da fragmentação do implante.

Comparando as amostras não degradadas com as degradadas por 6 e 12 meses, não foram observadas alterações grosseiras secundárias a degradação, demonstrando que o processo se deu de forma pouco intensa. Especialmente, não foi observada uma degradação maior do polímero nas superfícies de fratura, correspondente ao interior da peça, que seria típico da hidrólise de massa pelo fenômeno de autocatálise ácida. Ao invés disso, o aspecto apresentado sugere exatamente o contrário, uma degradação maior da superfície (63, 83). Uma possível explicação para esse fenômeno seria a baixa penetração de líquido nas peças, demonstrada nos ensaios de absorção de água e, provavelmente, relacionada ao alto grau de cristalinidade das amostras. Esses dados são coerentes com o aumento da massa molar e a pequena degradação apresentada pelas peças no período de um ano.

5 CONCLUSÕES

Em termos de desempenho mecânico, o implante em PLLA obteve resultados excelentes, apresentando rigidez adequada, boa ductilidade, e resistência acima do necessário para a aplicação pretendida, durante todo o período testado.

Porém, quanto ao perfil de degradação, este modelo mostrou-se pouco adequado. A perda de massa foi muito pequena, de um ponto de vista prático, quase inexistente. O grau de cristalinidade do polímero é bastante alto, e sofreu aumento significativo durante o período de teste (de 24 para 36%), sendo a característica que mais sofreu alterações. As massas molares médias também sofreram um pequeno aumento durante a degradação

O alto grau de cristalinidade foi, muito provavelmente, o responsável pelo desempenho mecânico acima do esperado, mas também pela pouca degradação.

Mesmo considerando que a degradação *in vivo* é maior que a *in vitro*, com os dados obtidos por este estudo pode-se projetar uma tendência clara do implante em PLLA de arranjar-se na forma de resíduos altamente cristalinos, não se degradando da forma desejada.

Os ensaios de perda de massa, GPC, DSC, compressão mecânica e MEV, mostraram dados que não apenas foram concordantes entre si, mas se complementaram, permitindo que, além de determinar as taxas, se traçasse o perfil de degradação *in vitro* de 12 meses para o modelo estudado.

Diferente do padrão de hidrólise de massa por autocatálise, muito descrito na literatura, definido a partir de experimentos que, em sua maioria, utilizaram como modelos filmes ou peças de pequeno volume, a degradação do implante estudado se caracterizou por ser um processo de superfície, envolvendo as cadeias poliméricas menores, sem ocorrência de hidrólise de massa ou autocatálise, e acompanhado de um rearranjo das cadeias em forma de cristais, com resultado semelhante ao de um processo de envelhecimento do polímero.

Assim, em resumo, foi possível obter com este estudo as seguintes conclusões:

- o modelo do experimento desenvolvido é válido para o tipo de pesquisa pretendido, pois os diferentes ensaios levaram a resultados concordantes e complementares
- o desenho do implante é adequado para resistência à compressão
- o processo de fabricação resultou em uma boa homogeneidade das peças
- o implante em PLLA apresentou ótimas propriedades mecânicas, mas um perfil de degradação inadequado à aplicação pretendida, com tendência à formação de resíduos altamente cristalinos
- a matéria-prima ideal deve ser um copolímero com grau de cristalinidade menor que o do PLLA, mas com propriedades mecânicas não muito distantes. Isso pode ser conseguido através de um estudo utilizando o copolímero PLLA-co-PDLLA, com diferentes percentuais de comonômero

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

São sugestões para trabalhos futuros, sendo que algumas já estão sendo encaminhadas, dentro do mesmo projeto:

- Realização de estudo similar com copolímeros PLLA-co-PDLLA, com diferentes percentuais de comonômeros
- Otimização da geometria do implante
- Teste de degradação por períodos maiores, até a destruição completa dos implantes
- Teste de degradação sob estresse mecânico cíclico
- Estudo do implante *in vivo*, em modelo caprino
- Desenvolvimento de implantes para uso cervical

REFERÊNCIAS

1. CLOWARD RB: The treatment of ruptured lumbar intervertebral discs by vertebral body fusion: indications, operative technique, after care. **J Neurosurg**, 10:154-168, 1953
2. BAGBY GW: Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant. **Orthopaedics**, 11:931, 1988
3. BRANTIGAN JW, STEFEE AD: A carbon fiber implant to aid interbody lumbar fusion. Two-year clinical results in the first 26 patients. **Spine**, 18(14):2106-17, 1993
4. ROBBINS MM, VACCARO AR, MADIGAN L: The use of bioabsorbable implants in spine surgery. **Neurosug Focus**, 16(3) article 1, 2004
5. DIEDRICH O, KRAFT CN, PERLICK L, SCHMITT O: The posterior lumbar interbody fusion with cages (PLIF) and transpedicular stabilization. **Zentralbl Neurochir**, 62(3):106-13, 2001
6. DESOGUS N, ENNAS F, LEUZE R, MALECI A: Posterior lumbar interbody fusion with peek cages: personal experience with 20 patients. **J Neurosurg Sci**, 49(4):137-41; discussion 141, Dec 2005
7. TOTH JM, WANG M, ESTES BT, SCIFERT JL, SEIM HB, TURNER AS: Polyetheretherketone as a biomaterial for spinal applications. **Biomaterials**, 27(3):324-34, Jan 2006
8. REDDI AH, WIENTROUB S, MUTHUKUMARAN N: Biologic principles of bone induction. **Orthop Clin North Am**, 18:207-212, 1987
9. URIST MR: Bone: Formation by autoinduction. **Science**, 150:893-899, 1965
10. KUSLICH SD, ULSTROM CL, SHERN JW, DOWDLE JD: The Bagby and Kuslich method of interbody lumbar fusion. History technique and 1-year follow-up results of a United States prospective multicenter trial. **Spine**, 23:1267-78, 1998
11. MOW VC, HAYES WC: Basic Orthopedic Biomechanics. New York, Raven Press, 1991
12. VAN DIJK M, UNC DC, SMIT TH, SUGIHARA S, BURGER EH, WUISMAN PI: The effect of cage stiffness on the rate of lumbar interbody fusion. An *in vivo* model using poly(L-lactic acid) and titanium cages. **Spine**, 27:682-8, 2002
13. ATHANASIOU KA, AGRAWAL CM, BARBER A, BURKHART S: Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. **Arthroscopy**, 7:726-737, 1998

14. BARROWS TH: Synthetic bioabsorbable polymers. In: High Performance Biomaterials, Lancaster, Technomic publishing Inc., 1991, pg 243-258
15. BOSTMAN OM: Absorbable implants for the fixation of fractures. **J Bone Joint Surg**, [Am.] 73:148, 1991
16. GILDING DK, REED AM: Biodegradable polymers for use in surgery – Polyglycolic/Poly(lactic acid) homo and copolymers 1. **Polymer**, 20:109-122, 1979
17. HOFMANN GO: Biodegradable implants in orthopaedic surgery – A review on the state-of-the-art. **Clinical Materials**, 10:75-80, 1992
18. PIHLAJAMAKI H, KINNUNEN J, BOSTMAN O: *In vivo* monitoring of the degradation process of bioresorbable polymeric implants using magnetic resonance imaging. **Biomaterials**, 18:1311, 1997
19. VERT M, LI SM, SPENLEHAUER G, GUERIN P: Bioresorbability and biocompatibility of aliphatic polyesters. **J Mater Sci: Mater Med**, 3:432-446, 1992
20. EINDORF T, PFLUGMACHER R, KOCH C, SCHULZ A, HAAS NP, KANDZIORA F: Spinal fusion with bioabsorbable cages – severe degradation effects. In: EUROPEAN CONGRESS OF SPINE SURGERY – EUROSPINE. Anals, Set 2005
21. COE JD: TLIF with PL/DLA cages & autograft. 19^o CONGRESS OF NORTH AMERICAN SPINE SOCIETY – NASS. Anals, Out 2004
22. CLAES LE, IGNATIUS AA, REHM KE, SCHOLZ C: New bioresorbable pin for the reduction of small bony fragments: design, mechanical properties and *in vitro* degradation. **Biomaterials**, 17:1621-1626, 1996
23. LUNT J: Large-scale production, properties, and commercial applications of polylactic acid polymers. **Polymer degradation and Stability**, 59:145-152, 1998
24. PARTIO EK, BOSTMAN O, HIRVENSALO E, PATIALA H, VAINIONPAA S, VIHTONEN K, HELEVIRTA P, TOMALA P, ROKKANEN P: Fixation of fractures with totally absorbable SR-PLA (self-reinforced poly-L-lactide) screws or with combination of SR-PLLA and SR-PGA screws. **Acta Orthop Scand**, 86, 1990
25. PARTIO EK, HIRVENSALO E, PARTIO E, PELTTARI S, JUKKALA-PARTIO K, BOSTMAN O, HANNINEN A, TORMALA P, ROKKANEN P: Talocrural arthodesis with absorbable screws, 12 cases followed for 1 year. **Acta Orthop Scand**, 63:170, 1992
26. ROKKANEN P, BOSTMAN O, VAINIONPAA S, MAKELA EA, HIRVENSALO E, PARTIO EK, VIHTONEN K, PATIALA H, TORMALA P: Absorbable devices in the fixation of fractures. **J Trauma**, 40:S123, 1996

27. VACCARO AR, SINGH K, HAID R, KITCHEL S, WUISMAN P, TAYLOR W, BRANCH C, GARFIN S: The use of bioabsorbable implants in the spine. **The Spine Journal**, 3:227-237, 2003
28. LANMAN TH, HOPKINS TJ: Lumbar interbody fusion after treatment with recombinant human bone morphogenetic protein-2 added to 70:30 poly(L-lactide-co-D,L-lactide) bioresorbable implants. **Neurosurg Focus**, 16(3): article 9, 2004
29. SHIKINAMI Y, OKUNO M: Mechanical evaluation of novel interbody fusion cages made of bioactive, resorbable composites. **Biomaterials**, 24:3161-3170, 2003
30. HOJO Y, KOTANI Y, ITO M, ABUMI K, KADOSAWA T, SHIKINAMI Y, MINAMI A: A biomechanical and histological evaluation of a bioresorbable lumbar interbody fusion cage. **Biomaterials**, 26:2643-2651, 2005
31. FAPESP- Síntese e Obtenção de Dispositivos de poli(L-co-D,L ácido láctico). Processo 04/02534-3 – 18º EDITAL, FASE I
32. LINSON MA, WILLIAMS H: Anterior and combined antero-posterior fusion for lumbar disc pain. A preliminary study. **Spine**, 16:143-145, 1991
33. KEIM HA: Indications for spine fusions and techniques. **Clin Neurosurg**, 25:266-275, 1977
34. ZINDRICK MR, LORENZ MA: Posterior Lumbar Fusion – Overview of options and internal fixation devices, *in* The Adult Spine, 2nd edition, JW Frymoyer, Philadelphia, Lippincot-Raven Publishers, 1997
35. EVANS JH: Biomechanics of lumbar fusion. **Clin Orthop**, 193: 38-46, 1985
36. CAUTILLI RA: Theoretical superiority of PLIF. In: Posterior Lumbar Interbody Fusion, Charles C Thomas, Springfield, Springfield, 1982, pg 82
37. MERCER W: Spondylolisthesis with a description of a new method of operative treatment and notes on ten cases. **Edimburg Med J**, 43:545-572, 1936
38. SIMMONS JW: Posterior Lumbar Interbody Fusion. In: The Adult Spine, 2nd edition, JW Frymoyer, Philadelphia, Lippincot-Raven Publishers, 1997
39. ARRINGTON ED, SMITH WJ, CHAMBERS HG, BUCKNELL AL, DAVINO NA: Complications of iliac crest bone graft harvesting. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, 329:300-309, 1996
40. BANWART JC, ASHER MA, HASSANEIN RS: Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity: A statistical evaluation. **Spine**, 20:1055-1060, 1995

41. FRIEDLANDER GE: Bone grafting. Principles of Orthopaedic Practice, 2nd edition, 1997
42. PILITSIS JG, LUCAS DR, RENGACHARY SR: Bone healing and spinal fusion. **Neurosurg Focus**, 13(6), 2002
43. PROLO DJ: Biology of bone. In: Principles of Spinal Surgery, 1^o edition, Menezes AH, Sontag VKH, New York, McGraw-Hill, 1996
44. BENZEL EC: Biomechanics of spine instrumentation – Principles and clinical practice. Benzel EC, New York, McGraw-Hill, 1995
45. RAY CD: Threaded titanium cages for lumbar interbody fusions. **Spine**, 22:667-680, 1997
46. RAVAGLIOLI A, KRAJEWSKI A: Bioceramics: materials, properties, applications. New York, Chapman e Hall, 1992
47. COPENHAVER WM, KELLY DE, WOOD RL: Bailey's Textbook of Histology, 17^o edition, Baltimore, Williams and Wilkins, 1978
48. MATTHEWS JL: Bone structure and ultrastructure. In: Fundamental and Clinical Bone Physiology, Urist MR, Philadelphia, Lippincot, 1980
49. KALFAS IH: Principles of bone healing. **Neurosurg Focus**, 10(4), Article 1, 2001
50. BURCHARDT H: The biology of bone graft repairs. **Clin Orthop**, 174:28-42, 1983
51. WHITE AA, PANJABI MM: Clinical Biomechanics of the spine, 2nd edition, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 1990
52. PARK JB: Biomaterials, an introduction. New York, Plenum Press, 1979
53. WILLIAMS DF: Definitions in biomaterials. In: Progress in Biological Engineering, vol.4, Elsevier, 1987
54. BLACK J, HASTINGS GW: Handbook of Biomaterials Properties. London, UK, Chapman and Hall, 1998
55. SCHROEDER, A: Implantologia dental, São Paulo, Editora Médica Panamericana, 1994
56. WILLIAMS DF: Consensus and definitions in biomaterials - Advances in Biomaterials, Amsterdam, Elsevier Science, 1988

57. WINTERMANTEL E, MAYER J: Anisotropic biomaterials strategies and development for bone implants. In: Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering, part B-1, New York, Marcel Dekker, 1995
58. HENCH LL, WILSON J: Introduction to bioceramics. Singapore, World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 1993
59. KULKAMI RK, PANI KC, NEUMAN C, LEONARD F: Polylactic acid for surgical implants. **Arch Surg**, 93:839, 1996
60. SHIKINAMI Y, MATSUSUE Y, NAKAMURA T: The complete process of bioresorption and bone replacement using devices made of forged composites of raw hydroxyapatite particles/poly L-lactide(F-u-HA/PLLA). **Biomaterials**, 26:5542-5551, 2005
61. JAHNO VD: Síntese e caracterização do poli(L-ácido láctico) para uso como biomaterial. Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Engenharia – UFRGS, 2005
62. TUOMINEN J: Chain linked lactic acid polymers: polymerization and biodegradation studies. Dissertation for the degree of Doctor of Science in Technology – Helsinki University of Technology, 2003
63. PEZZIN APT: Obtenção e caracterização de blendas de poli(p-dionanona)/poli(L-ácido láctico)(PPD/PLLA) para aplicação como prótese de menisco bioreabsorvível. Dissertação para obtenção do grau de Doutora em Engenharia de Materiais, UNICAMP, 2001
64. LIPPMAN CR, HAJJAR M, ABSHIRE B, MARTIN G, ENGELMAN R, CAHILL DW: Cervical spine fusion with bioabsorbable cages. **Neurosurg Focus**, 16 (3): article 4, 2004
65. CINGOLANI GC: Metabolismo dos carboidratos. In: Fisiologia Humana de Houssay, 2002
66. ATKINS PW: Moléculas. São Paulo, EdUsp, 2002
67. ROGERS ME, LONG TE: Synthetic Methods in Step-Growth Polymers – chapter 2 – Polyesters. John Wiley & Sons, 2003
68. RENOUF-GLAUSER AC, ROSE J, FARRAR DF, CAMERON RE: The effect of crystallinity on the deformation mechanism and bulk mechanical properties of PLLA. **Biomaterials**, 26:5771-5782, 2005

69. LUNDGREN D, NYMAN S, MATHISEN T, ISAKSSON S, KLINGE B: Guided bone regeneration of cranial defects using biodegradable barriers: an experimental pilot study in the rabbit. **J Craniomaxillofac Surg**, 20:257, 1992
70. LEVY FE, HOLLINGER JO, SZACHOWICZ EH: Effect of bioresorbable film on regeneration of cranial bone. **PLast Reconstr Surg**, 93:307, 1994
71. GAUTIER S, OUDEGA M, FRAGUSO M, CHAPON P, PLANT G, BUNGE M, PAREL J: Poly(α -hydroxyacids) for application in the spinal cord: resorbability and biocompatibility with adult rat schwann cells and spinal cord. **J Biomed Mater Res**, 42:642-654, 1998
72. NYILAS E, CHIU T, SIDMAN R, HENRY E, BRUSHART T, DIKES P, MADISON R: Peripheral nerve repair with bioresorbable prosthesis. **Trans Am Soc Artif Intern Organs**, 29:307-313, 1983
73. SECKEL B, CHIU T, NYILAS E, SIGMAN R: Nerve regeneration through synthetic biodegradable nerve guides: regulation by the target organ. **Plast Reconstr Surg**, 74:173-181, 1984
74. INAO S, MASMAROU A, CLARKE G ANDERSON B, FANTOROS P, YOUNG H: Production and clearance of lactate from brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum following experimental brain injury. **J Neurosurg**, 69:736-744, 1998
75. MENZEL M, EGON M, DOPPENBERG M, ZAUNER A, SOUKUP J, REINERT M, BULLOCK R: Increased inspired oxygen concentration as a factor in improved brain tissue oxygenation and tissue lactate levels after severe human head injury. **J Neurosurg**, 91:1-10, 1999
76. CHEN CC, CHUEH JY, TSENG H, HUANG HM, LEE SY. Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends. **Biomaterials**, 24:1167-1173, 2003
77. VON OEPEN R, MICHAELI W. Injection moulding of biodegradable implants. **Clinical Materials**, 10:21-28, 1992
78. WEIR NA, BUCHANAN FJ, ORR JF, BOYD A: Processing, annealing and sterilisation of poly-L-lactide. **Biomaterials**, 25:3939-3949, 2004
79. DI LORENZO ML: Crystallization behavior of poly(L-lactic acid). **European Polymer Journal**, 41:569-575, 2005
80. TSUJI H, TEZUKA Y, SAHA SK, SUZUKI M, ITSUNO S: Spherulite growth of L-lactide copolymers: Effects of tacticity and comonomers. **Polymer**, 46:4917-4927, 2005

81. WARIS E, ASHAMMAKHI A, RAATIKAINEN T, VASENIUS J: Use of bioabsorbable osteofixation devices in the hand. **Journal of Hand Surgery**, 29B;6:590-598, 2004
82. DUEK EAR, ZAVAGLIA CAC, BELANGERO WD: *In vitro* study of poly(lactic acid) pin degradation. **Polymer**, 40:6465-6473, 1999
83. RENOUF-GLAUSER AC, ROSE J, FARRAR D, CAMERON RE: A degradation study of PLLA containing lauric acid. **Biomaterials**, 26:2415-2422, 2005
84. TSUJI H: Autocatalytic hydrolysis of amorphous-made polylactides: effects of L-lactide content, tacticity, and enantiomeric polymer blending. **Polymer**, 43:1789-1796, 2002
85. TSUJI H, IKARASHI K: *In vitro* hydrolysis of poly(L-lactide) crystalline residues as extended-chain crystallites. Part I: long-term hydrolysis in phosphate-buffered solution at 37°C. **Biomaterials**, 26:5449-5455, 2004
86. YUAN X, MAK AFT, YAO K: Comparative observation of accelerated degradation of poly(L-lactic acid) fibres in phosphate buffered saline and a dilute alkaline solution. **Polymer Degradation and Stability**, 75:45-53, 2002
87. BLOMQUIST J, MANNFORS B, PIETILA LO: Amorphous cell studies of polyglycolic, poly(L-lactic), poly(L,D-lactic) and poly(glycolic/L-lactic) acids. **Polymer**, 43:4571-4583, 2002
88. TENCER AF, HAMPTON D, EDDY S: Biomechanical properties of threaded inserts for lumbar interbody spinal fusion. **Spine**, 20:2408-2414, 1995
89. KARAEMINOĞULLAR O, TALU U, TEZER M: Evaluation of Titanium Mesh Cages Used For Anterior Column Support Following Corpectomy in The Thoracic and Lumbar (T1-S1) Region with Minimum Three-Year Follow-up. SPINE RESEARCH SOCIETY ANNUAL MEETING. Annals, 2003
90. HAYES WC, SNYDER B: Towards a quantitative formulation of Wolff's law in trabecular bone. In: Mechanical Properties of Bone, ed. S C Cowin, The Joint, ASME-ASCE Applied Mechanics, Fluids Engineering and Bioengineering Conference, AMD-Vol. 45, Boulder, Colorado, 1981
91. ASTM F 1925-99 – Standard Specification for Virgin Poly(L-Lactic Acid) Resin for Surgical Implants. ASTM International, Conshohocken, US, 2004
92. ASTM F 1635-04 – Standard Test Method for *in vitro* Degradation Testing of Hydrolytically Degradable Polymer Resins and Fabricated Forms for Surgical Implants. ASTM International, Conshohocken, US, 2004

93. NBR ISO 13781 – Resinas e formas fabricadas de poli(L-lactato) para implantes cirúrgicos – Ensaio de degradação *in vitro*. ABNT, São Paulo, 2005
94. DENG M, ALLAN JM, CORBETT JT, SHALABY SW: Effects of thermal history and physical aging on thermal properties of poly-L-lactide Synthetic Bioabsorbable Polymers for Implants. In: ASTM STP 1396, CM Agrawal, JE Parr and ST Lin, Eds., American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, PA, 2000
95. ASTM F 2077-03 – Test Methods for Intervertebral Body Fusion Devices. ASTM International, Conshohocken, US, 2004
96. HUTMACHER DW, KIRSCH A, ACKERMANN KL, LIEDTKE H, HÜRZELER MB: The clinical evaluation of a bioresorbable minipin. In: Synthetic Bioabsorbable Polymers for Implants, ASTM STP 1396, CM Agrawal, JE Parr and ST Lin, Eds., American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, PA, 2000
97. DEBOWES RM, GRANT BD, BAGBY GW, et al: Cervical vertebral interbody fusion in the horse: a comparative study of bovine xenografts and autografts supported by stainless steel baskets. **Am J Vet Res**, 45:191-199, 1984
98. BAGBY GW: Arthrodesis by the distraction-compression method using a stainless steel implant. **Orthopaedics**, 11:931, 1988
99. PANJABI MM, GOEL V, OXLAND T, TAKATA K, et al: Quantitative three dimensional anatomy. **Spine**, 17:299-306, 1992
100. SMITH TJ, FERNIE GR. Functional biomechanics of the spine. **Spine**, 16:1197-1203, 1991
101. PORJAZOSKA A, et al: Poly(lactide-co-glycolide) microparticles as systems for controlled release of proteins – Preparation and characterization. **Acta Pharm**, 5:215–229, 2004
102. DISEGI JA, DWYER JW, FAIRER RE: Mechanical evaluation of 70:30 poly (L/DL-Lactide) bone screws after *in vitro* degradation. In: Synthetic Bioabsorbable Polymers for Implants, ASTM STP 1396, CM Agrawal, JE Parr and ST Lin, Eds., American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, PA, 2000.
103. SÖDERGARD A, STOLT M: Properties of lactic acid based polymers and their correlation with composition. **Prog Polym Sci**, 27:1123-1163, 2002
104. LIAO K, QUAN D, LU Z: Effects of physical aging on glass transition behavior of poly(DL-lactide). **European Polymer Journal**, 38:157-162, 2002

105. ADAMS MA, DOLAN P: Perspective - Spine biomechanics. **Journal of Biomechanics**, 38:1972–1983, 2005
106. CANEVAROLO JR SV: Técnicas de caracterização de polímeros. São Paulo, Altiber Editora, 2003