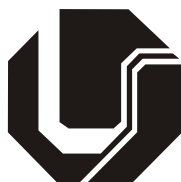


**FERNANDO LOURENÇO DE SOUZA**

**METODOLOGIA DE ANÁLISE DE IMPLANTE BIOREABSORVÍVEL  
APLICADO EM COLUNA LOMBAR UTILIZANDO MODELAGEM POR  
ELEMENTOS FINITOS E CURVA DE DEGRADAÇÃO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA**

**2011**



**FERNANDO LOURENÇO DE SOUZA**

**METODOLOGIA DE ANÁLISE DE IMPLANTE BIOREABSORVÍVEL  
APLICADO EM COLUNA LOMBAR UTILIZANDO MODELAGEM POR  
ELEMENTOS FINITOS E CURVA DE DEGRADAÇÃO**

**Dissertação** apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Mecânica da Universidade Federal de Uberlândia, como parte dos requisitos para a obtenção do título de **MESTRE EM ENGENHARIA MECÂNICA.**

Área de concentração: Mecânica dos Sólidos e Vibrações.

Orientador: Prof. Dr. Cleudmar Amaral de Araújo

**UBERLÂNDIA – MG**

**2011**



**FERNANDO LOURENÇO DE SOUZA**

**METODOLOGIA DE ANÁLISE DE IMPLANTE BIOREABSORVÍVEL  
APLICADO EM COLUNA LOMBAR UTILIZANDO MODELAGEM POR  
ELEMENTOS FINITOS E CURVA DE DEGRADAÇÃO**

Programa de Pós-graduação em Engenharia  
Mecânica da Universidade Federal de  
Uberlândia.

Área de concentração: Mecânica dos Sólidos e  
Vibrações.

Banca examinadora:

---

Prof. Dr. Cleudmar Amaral de Araújo – FEMEC/UFU – Orientador

---

Prof. Dra. Sônia A. Goulart Oliveira – FEMEC/UFU

---

Prof. Dra. Cecília Amélia de Carvalho Zavaglia – UNICAMP

**Uberlândia, 11 de Julho de 2011.**



*À minha princesa Luciana,  
Pelo estímulo, carinho e compressão.*





## **AGRADECIMENTOS**

À Universidade Federal de Uberlândia e à Faculdade de Engenharia Mecânica pela oportunidade e credibilidade.

Aos meus pais, Divaldo e Leida, vindos de famílias humildes e sem condições financeiras para estudar, fizeram de tudo para que eu tivesse a oportunidade. A eles, o meu eterno agradecimento.

A Luciana, minha esposa, minha grande companheira, minha fortaleza que sempre acreditou nos meus sonhos e me apoiou em todos os momentos.

Ao professor Dr. Cleudmar Amaral de Araújo, meu orientador, por revitalizar o meu sonho, acreditar no meu potencial e dar todo apoio e suporte necessários. Sem sombra de dúvida, um exemplo de dedicação e companheirismo.

Aos colegas do Laboratório de Projetos Mecânicos, que de forma direta e indireta contribuíram na realização deste trabalho.

Ao CNPq, e a CAPES pelo apoio financeiro concedido ao longo do trabalho.

E a Deus, por estar ao meu lado e me carregar no colo nos momentos mais difíceis que passei.



Souza, F. L. **Metodologia de Análise de Implante Bioreabsorvível Aplicado em Coluna Lombar Utilizando Modelagem por Elementos Finitos e Curva de Degradação**. 2011. 130 f. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Engenharia Mecânica, Uberlândia, MG, Brasil.

## **Resumo**

Os materiais bioreabsorvíveis, constituídos principalmente de polímeros, possuem como principais elementos, monômeros de ácido lático e ácido glicólico. Estes por sua vez, possuem uma função de grande interesse em estudos da área biomédica e bioengenharia, que é o processo de bioreabsorção, ou seja, a quebra do polímero por hidrólise em ácido lático e ácido glicólico. Estes monômeros entram no ciclo de eliminação por via natural do organismo chamado de ciclo de Krebs. Este processo de degradação está relacionado diretamente com a perda de massa, a qual, dependendo da composição do polímero, possui um tempo pré-determinado para se degradar, e que ao longo do tempo, promove uma conseqüente perda de resistência mecânica. Em processos cirúrgicos, implantes produzidos com esses materiais devem suportar os carregamentos impostos até o processo de cicatrização e osteossíntese. Neste caso, o projeto destes dispositivos é de grande importância no processo de recuperação dos pacientes. Geralmente, os modelos matemáticos sobre o processo de degradação desses materiais avaliam a perda de massa molar com o tempo e são validados através de ensaios “*in vitro*” e “*in vivo*”. O objetivo deste trabalho é desenvolver uma metodologia para avaliar o comportamento mecânico de dispositivos fabricados com materiais bioreabsorvíveis em processo de degradação utilizando o método dos elementos finitos acoplado a um aplicativo multitarefa de otimização. A análise do efeito de degradação foi implementada e avaliada num dispositivo para artrodese intersomática lombar (Cage), adaptado ao conjunto de vértebras lombares (L3-L4). Nas análises numéricas observou-se que enquanto o enxerto ósseo não estava consolidado os deslocamentos são restringidos praticamente pela estrutura do Cage. Em contrapartida, com a degradação do material do Cage a fixação das vértebras é transferida para a estrutura óssea formada pelo enxerto em um tempo aproximado de 9 meses. O Cage perde a sua integridade estrutural em cerca de 18 meses.



Souza, F. L. **Methodological Analysis of Bioresorbable Implant Applied in Lumbar Spine Using Finite Element Modeling and Degradation Curve**. 2011. 130 p. Master Science Dissertation, Federal University of Uberlândia, School of Mechanical Engineering, Uberlândia, MG, Brazil.

### **Abstract**

Bioresorbable materials, consisting mainly of polymers, have as main components, lactic acid and glycolic acid monomers. These in turn have a function of great interest in biomedical and bioengineering studies, which is the bioresorption process, i.e., the breaking of polymer by hydrolysis into lactic acid and glycolic acid. These monomers are eliminated through body natural cycle called Krebs cycle. This degradation process is directly related to the mass loss, which depending on the polymer composition, has a predetermined time to degrade. This loss of mass over time, promotes a consequent loss of mechanical strength. In surgical procedures, implants made from these materials must withstand the loads imposed until the healing and osteosynthesis process. In this case, the design of these devices has a great importance in the recovery process of patients. Generally, the mathematical models on the degradation process of these materials evaluate molecular weight loss over time and are validated by testing “*in vitro*” and “*in vivo*”. The objective of this work is to develop a methodology to evaluate the mechanical behavior of devices produced by bioresorbable materials in degradation process using the finite element analysis linked to an multidisciplinary and multi-objective software. The degradation process analysis was implemented and an implant for lumbar interbody fusion (Cage) was evaluated. The Cage was adapted to the lumbar spine set (L3-L4). The numerical analysis showed that while the bone graft wasn't consolidated the displacement are practically restricted by the Cage structure. On the other hand, when the Cage material degrade, the vertebrae fixation is transferred to the bone structure formed by the bone graft in 9 months. Cage lost its structural integrity at about 18 months.

---

**Keywords:** Bioresorbable Materials, Cage, Lumbar Spine, Finite Element Analysis.



## Lista de Símbolos

Símbolos	Significado
$A$	<i>Artroplastia</i>
$\alpha$	<i>Fator de forma de um único cristal (<math>4\pi/3</math> para uma esfera)</i>
$B$	<i>Buco-maxilo</i>
$\beta$	<i>Expoente de ajuste</i>
$C$	<i>Coluna</i>
$C_e$	<i>Número de mols de ligações do tipo éster da fase amorfa por unidade de volume do polímero amorfo</i>
$C_e$	<i>Número de mols adimensional de ligações do tipo éster da fase amorfa por unidade de volume do polímero amorfo</i>
$C_{e0}$	<i>Concentração molar das ligações éster da fase amorfa no início da biodegradação</i>
$C_{e0}^n$	<i>Número de mols de ligações do tipo éster da fase amorfa por unidade de volume do polímero amorfo no instante inicial <math>t=0</math>.</i>
$C_m$	<i>Número de mols de monômeros mantidos no material por unidade de volume do polímero amorfo</i>
$C_m$	<i>Número de mols adimensional de monômeros que restaram no material por unidade de volume de polímero semi-cristalino</i>
$C_m^n$	<i>Número de mols de monômeros que restaram no material por unidade de volume de polímero semi-cristalino</i>
$C_{ol}$	<i>Difusão de oligômeros</i>
$D$	<i>Coeficiente de difusão efetiva dos monômeros no polímero em degradação</i>
$D_{matrix}$	<i>Coeficiente de difusão dos monômeros na matriz polimérica</i>
$D_{pore}$	<i>Coeficiente de difusão dos monômeros nos poros</i>
$D_0$	<i>Coeficiente de difusão de monômeros em polímero na fase amorfa</i>
$\varepsilon$	<i>Deformação</i>

$E$	<i>Módulo de Elasticidade ou Módulo de Young</i>
$E_{\text{enxerto}}$	<i>Módulo de elasticidade do enxerto ósseo</i>
$E_{\text{implante}}$	<i>Módulo de elasticidade do implante</i>
$G$	<i>Taxa de crescimento linear de um único cristal</i>
$k_c$	<i>Constante de Avrami para cristalização</i>
$k_1$	<i>Constante da taxa de reação da hidrólise não catalisada</i>
$k_2$	<i>Constante da taxa de reação da hidrólise autocatalisada</i>
$l$	<i>Comprimento característico do dispositivo a ser modelado</i>
$L3$	<i>Terceira vértebra lombar</i>
$L4$	<i>Quarta vértebra lombar</i>
$m$	<i>Expoente de Avrami</i>
$Mn$	<i>Massa Molar</i>
$M_{n0}$	<i>Massa molecular no instante inicial <math>t=0</math></i>
$M_0$	<i>Peso molecular inicial</i>
$N$	<i>Concentração molar da cristalização dos núcleos</i>
$n$	<i>Expoente de dissociação dos grupos ácidos externos</i>
$n_A$	<i>Número de Avogrado (<math>6.02 \times 10^{23}</math>)</i>
$N_{\text{chains}0}$	<i>Concentração molar dos núcleos de cristalização nas cadeias no instante</i>
$N_0$	<i>Concentração molar da cristalização dos núcleos no instante inicial <math>t=0</math></i>
$O$	<i>Osteossíntese</i>
$p$	<i>Porosidade do polímero se degradando devido a liberação dos monômeros</i>
$q$	<i>Número de mols da quantidade de monômeros produzidos pela reação de hidrólise por unidade de volume do polímero amorfo</i>
$R$	<i>Número de mols da quantidade de monômeros produzidos pela reação de hidrólise por unidade de volume do polímero semi-cristalino</i>
$r$	<i>Tamanho de um único cristal</i>
$R_s$	<i>Concentração molar da cisão das cadeias poliméricas</i>
$r_{\text{max}}$	<i>Tamanho máximo de um único cristal</i>



$\tau$	<i>Tempo de vida de um único cristal</i>
$t$	<i>Tempo de degradação</i>
$T_g$	<i>Temperatura de transição vítrea</i>
$T_m$	<i>Temperatura de fusão</i>
$t_\infty$	<i>Instante de tempo infinito</i>
$t_0$	<i>Tempo característico da reação de hidrólise auto-catalisada em <math>t=0</math></i>
$V_{\text{sing}}(t - \tau)$	<i>Volume de um cristal no tempo <math>t</math> que é nucleado no tempo <math>\tau</math></i>
$W$	<i>Representa a perda de massa em percentagem</i>
$X_c$	<i>Grau de cristalinidade</i>
$X_{c0}$	<i>Grau de cristalinidade inicial</i>
$X_{\text{ext}}$	<i>Volume estendido do grau de cristalinidade</i>
$X_i$	<i>Coordenadas cartesianas (<math>i = 1,2,3</math>)</i>
$X_{\text{obs}}$	<i>Grau de cristalinidade observado</i>
$\xi$	<i>Probabilidade de formação do crescimento de núcleos por núcleo por unidade de tempo</i>



## Lista de Abreviaturas

<b>Símbolos</b>	<b>Significado</b>
ANSYS Workbench	Programa computacional “Modelagem e Simulação de Estruturas”
BMP	Proteína Morfogenética Óssea
Cages	Dispositivos intersomáticos para artrodese da coluna
CS	Sulfato de Condroitina
DBM	Matriz Óssea Desmineralizada
DOE	Planejamento Experimentos
DPLA	Ácido dihidroxifenil láctico
ETO	Óxido de Etileno
HA	Ácido Hialurônico
MatLab	Programa computacional “Programação”
Microsoft EXCEL	Programa computacional em formato de planilha
ModeFrontier	Programa computacional “Otimização e Gerenciamento de Simulação”
PCL	Poli ( $\epsilon$ - caprolactona)
PDLA	Poli(D-ácido láctico)
PDLLA	Poli(D,L – ácido láctico)
PEEK	Poli-Éter-Éter-Cetona
PGA	Poli(ácido glicólico)
PLA	Poli(ácido láctico)
PLGA	Poli(L-ácido glicólico)
PLLA	Poli(L-ácido láctico)
rhBMP-2	Proteína Morfogenética Óssea Recombinante Humana 2
SolidWorks	Programa computacional “Ferramenta de desenho”
TCP	Trifosfato de Cálcio



## SUMÁRIO

<b>CAPÍTULO I - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO II – MATERIAIS BIOREABSORVÍVEIS.....</b>	<b>7</b>
2.1 – Breve História dos Biomateriais .....	7
2.2 – Fundamentos em Biomateriais .....	10
2.3 – Polímeros Biodegradáveis .....	13
2.4 – O Fenômeno da Bioreabsorção .....	23
2.5 – Ensaio em Materiais Bioreabsorvíveis - Normatização.....	25
2.6 – Principais Livros de Biomateriais .....	26
<b>CAPÍTULO III – MODELO MATEMÁTICO PARA A BIODEGRADAÇÃO .....</b>	<b>27</b>
3.1 – Estimativa da Curva de Degradação.....	27
<b>CAPÍTULO IV - .....</b>	<b>37</b>
<b>ANÁLISE DA COLUNA VERTEBRAL, PATOLOGIAS E TRATAMENTOS .....</b>	<b>37</b>
4.1 Biomecânica da Coluna Vertebral .....	37
4.2 Lombalgia .....	40
4.3 Tratamentos Cirúrgicos.....	43
4.4 Enxerto Ósseo .....	47
<b>CAPÍTULO V – ESTUDO DE CASO.....</b>	<b>53</b>
5.1 Modelo 3D de Elementos Finitos .....	53
5.2 Análise por Elementos Finitos .....	60
5.3 Ambiente de Simulação Utilizando o Aplicativo ModeFrontier.....	65

<b>CAPÍTULO VI – RESULTADOS .....</b>	<b>75</b>
6.1    Avaliação do Comportamento Mecânico do Implante.....	75
6.2    Avaliação do Módulo de Elasticidade do Implante e Enxerto Ósseo Simultaneamente .....	77
6.3    Variação dos Parâmetros Geométricos do Implante e Enxerto Ósseo .....	81
<b>CAPÍTULO VII .....</b>	<b>87</b>
<b>CONCLUSÕES &amp; SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....</b>	<b>87</b>
<b>CAPÍTULO VIII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>91</b>
<b>CAPÍTULO IX – APÊNDICE.....</b>	<b>101</b>

# **CAPÍTULO I**

## **INTRODUÇÃO**

O tratamento de deformidades da coluna vertebral, como por exemplo, doenças degenerativas, lesões e tumores geralmente exigem algum sistema de fixação interno. Nos últimos anos, as instabilidades degenerativas da coluna vertebral tem sido efetivamente tratadas com implantes do tipo Cage estabilizados ou não por placas fixadas com parafusos pediculares.

Os primeiros dispositivos (Cages) surgiram na década de 1980 e foram fabricados em aço inoxidável. Inicialmente, estes dispositivos eram utilizados basicamente como suportes para artrodese da coluna com o objetivo de tratar doenças degenerativas da coluna lombar (KURTZ; EDIDIN, 2006; TRUUMEEES; MAJID; BRKARIC, 2008; KALLUR; FERRONE; BOACHIE-ADJEI, 2010; MA et al., 2010).

Os Cages para fusão da coluna foram desenvolvidos para correção de deformação da mesma, visando promover estabilidade mecânica, e criar um ambiente propício para sua artrodese com mobilidade limitada, porém, sem a necessidade de passar pelo desconforto e complicações na retirada de partes ósseas do próprio ilíaco (VACCARO et al., 2003; ACOSTA et al., 2009).

Vários trabalhos tem sido realizados aplicando o método de elementos finitos com o objetivo de comparar diferentes geometrias destes dispositivos ou de propor uma metodologia de desenvolvimento destes implantes de forma a ser melhor adaptados a coluna vertebral e com melhor comportamento mecânico (ZHONG et al., 2006; FANTIGROSSI et al., 2007; SOUZA et al., 2011). Porém, grande parte destes trabalhos tem sido realizados na análise de Cages feitos de aço inoxidável, titânio, fibra de carbono reforçado e composto de polímeros em forma de cilindros horizontais e anéis verticais com

enxerto ósseo na parte central para promover a artrodese (NABHAN et al. 2009).

Nos últimos anos implantes feitos de polímeros bioreabsorvíveis passaram a ganhar uma atenção especial neste contexto, uma vez que trata-se de materiais que são reabsorvidos pelos tecidos e eliminados via caminhos naturais do organismo. Confeccionados a partir da combinação de poliácido láctico (PLA), estes materiais tem sido utilizados em cirurgias do tipo crânio-maxilo-facial, de reconstrução ligamentar de joelho e ombro, na forma de mini-placas e parafusos para osteossíntese, em “stents” para cirurgias de angioplastia, além da aplicação como pinos e parafusos de interferência (ver Fig. 1.1), (LUNT et al., 1998; VACCARO et al., 2003; BELL; KINDSFATER, 2006; SABIR; XU, 2009; HAN; PAN, 2009).



Figura 1.1 – Implantes confeccionados a partir de material bioreabsorvível pela combinação de poli(ácido láctico) (PLA) (Fonte: <http://www.biomateriais.com.br>).

Neste sentido, Van Dijk et al. (2002), estão entre os primeiros autores a investigarem a degradação *in vitro* e *in vivo* de polímeros bioreabsorvíveis de poli(L-ácido láctico) (PLLA) aplicados a Cages para artrodese da coluna. Apesar deste trabalho ter sido desenvolvido com Cages bioreabsorvíveis e do crescente interesse pelos mesmos, a disponibilidade deste tipo de implante não é muito grande (VACCARO et al., 2003). Neste aspecto, nas revisões de literatura, também não foram encontrados muitos estudos relacionados ao desenvolvimento de Cages bioreabsorvíveis aplicados à coluna lombar utilizando análise por elementos finitos (SIMÕES, 2007).

De acordo com Simões (2007), numa pesquisa realizada em bancos de dados de literatura médica e sites comerciais de produtos médicos, localizaram-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® que produz implantes bioabsorvíveis para artrodese intersomática utilizando um copolímero PLLA-co-PDLLA 70-30, patenteadado com o nome HYDROSORB®. E a empresa Phusis® que



comercializa no mercado europeu, implantes de uso clínico, Altus® e Biodesis®, para artrodese intersomática cervical e lombar, ambos produzidos em PLLA-co-PDLLA 98-2.

Devido ao desconhecimento de todo processo de biodegradação destes materiais, onde as propriedades mecânicas são alteradas de forma heterogênea ao longo do tempo, eles ainda são pouco aplicados na prática clínica.

Atualmente, o desenvolvimento desses materiais bem como o comportamento dos mesmos *in vivo* está disseminado em várias áreas, desde a análise biológica do tecido, processo de adesão celular aos implantes, crescimento das células, até a análise de carregamentos e modelos matemáticos que descrevam a cinética do processo de degradação.

Trabalhos de diversos autores (WANG et al., 2008; HAN et al., 2009; HAN et al., 2010; HAN et al., 2011), que recentemente estudaram a modelagem matemática e numérica da cinética do processo de biodegradação de polímeros bioreabsorvíveis, em especial o PLLA, têm obtido modelos numéricos que descrevem o processo de degradação com boa aproximação quando comparados com resultados experimentais *in vitro* e acompanhamentos *in vivo*.

Zhong et al. (2006), trabalharam na otimização geométrica de um novo Cage feito em titânio utilizando análise por elementos finitos com aplicação do programa de simulação ANSYS. A análise do comportamento mecânico em termos de tensão e deformação permitiram uma redução da espessura da parede com conseqüente aumento da quantidade de enxerto ósseo.

Conhecendo melhor este processo de degradação desses materiais *in vivo*, torna-se possível o desenvolvimento de implantes com geometrias otimizadas que sejam capazes de suportarem os carregamentos iniciais até o início do “enraizamento” do enxerto ósseo, e na medida em que o mesmo for se degradando, o enxerto ósseo possa receber o carregamento gradativamente, favorecendo assim o estímulo das células ósseas e conseqüentemente o processo de osteointegração até a artrodese completa das vértebras envolvidas.

Portanto, o desenvolvimento de uma metodologia de avaliação do comportamento mecânico desses dispositivos (implantes) bioreabsorvíveis é uma proposta que segue uma tendência e necessidade de pesquisa e desenvolvimento a nível global.

Neste sentido este trabalho se propôs a desenvolver uma metodologia de projeto de implantes confeccionados a partir de materiais bioreabsorvíveis, utilizando a curva de degradação do material e os carregamentos envolvidos na região implantada.

Como exemplo de aplicação da metodologia, foi avaliado numericamente o comportamento mecânico de forma simultânea de um implante de coluna (Cage) feito de

material bioreabsorvível (PLLA) simulando o seu processo de degradação paralelamente ao desenvolvimento do enxerto ósseo inserido na região central do implante até o processo de consolidação óssea total. A análise foi feita utilizando modelos tridimensionais de elementos finitos considerando modelos de vértebras lombares adaptadas com implantes tipo Cage e enxerto ósseo. O processo de simulação por elementos finitos foi realizado utilizando o software de otimização ModeFrontier acoplado ao software ANSYS. Para obtenção da curva de degradação, foi utilizado o modelo matemático proposto por Han e Pan (2009).

Este trabalho foi organizado da seguinte forma:

- No capítulo I é feita a introdução do problema. São feitos comentários sobre o tema estudado, sua importância e o objetivo deste estudo.
- No capítulo II são abordados os fundamentos de biomateriais, tipos existentes, o processo de degradação envolvido e as normas ABNT, ISO e ASTM para projeto de implantes bioreabsorvíveis aplicados a coluna.
- No capítulo III é apresentado um modelo matemático para biodegradação de materiais bioreabsorvíveis e que será utilizado como parâmetro para a simulação do efeito de biodegradação nos modelos de simulação numérica.
- No capítulo IV são apresentados aspectos relacionados ao comportamento biomecânico da coluna vertebral, suas patologias e tratamentos.
- No capítulo V é apresentado um estudo de caso, aplicando o modelo matemático de biodegradação do material bioreabsorvível (PLLA) em implantes de coluna tipo Cage, e avaliando numericamente o fenômeno em termos do comportamento mecânico e seu processo de degradação e crescimento ósseo simultaneamente
- No capítulo VI são mostrados e discutidos os resultados relativos ao comportamento mecânico apresentado pelo implante e enxerto ósseo considerando as abordagens de simulação sem enxerto ósseo, com variação da rigidez enxerto/Cage e variação de parâmetros geométricos, de acordo com modelo matemático de degradação.
- No Capítulo VII são apresentadas as conclusões e sugestões para trabalhos futuros.

- No Capítulo VIII são apresentadas as referências bibliográficas consultadas referentes ao tema estudado.



## **CAPÍTULO II**

### **MATERIAIS BIOREABSORVÍVEIS**

Este capítulo, apresenta os principais conceitos relacionados a biomateriais, destacando alguns requisitos específicos relacionados a este tipo de material e a sua classificação quanto a natureza e a resposta do tecido. São comentados sobre os principais aspectos relacionados aos materiais bioreabsorvíveis, sua classificação quanto ao tipo, e principalmente, o processo de degradação e absorção desses materiais. Na sequência, são apresentadas suas vantagens e desvantagens, as normas para realização de projetos e ensaios, além dos principais livros de biomateriais publicados desde 1948 até 2010.

#### **2.1 Breve História dos Biomateriais**

Do ponto de vista histórico, Hermann Ehrlich em sua obra “Biological Materials of Marine Origin” publicada em 2010, descreve em detalhes a história dos biomateriais com fatos datados de até 2600 aC.

Ehrlich (2010), relata que no Egito durante o reino de Ramses II haviam especialistas para o tratamento de dentes e cavidade oral. Defeitos palatais eram tratados naquela época com folhas laminadas de ouro. Os descritos do médico Edwin Smith Papyrus, que data de cerca de 2000 anos atrás, contém casos de fraturas de ossos faciais, dentre outros. Alguns casos descrevem uma perfuração traumática da maxila devido a lesão do arco zigomático. É provável que algumas formas de obturadores foram usados no Egito até mesmo antes de 2600 aC, além de ouvidos artificiais, narizes e olhos. Galen no século II aC descreveu sobre fissuras no céu da boca. Algumas das aplicações dos biomateriais foram tão antigas quanto

a antiga Fenícia, onde dentes soltos foram amarrados a dentes vizinhos com fios de ouro.

De acordo com Ehrlich (2010), Amatus Lusitanus é considerado como sendo o inventor do obturador entre 1511 e 1561. A primeira descrição científica de defeitos congênitos da maxila e seus tratamentos foi realizada por Pare em suas cirurgias em 1541. Ele especificamente descreveu sobre defeitos do céu da boca com destruição óssea causados por tiros de arcabuz e facadas, relatando a posterior deficiência da fala e dando princípios gerais de tratamento. Ele usava uma placa plana maleável de ouro ou prata com uma esponja anexada a ela. A esponja era introduzida no defeito, onde ela expandia absorvendo facilmente as secreções nasais e orais, mantendo desta forma a base do obturador na posição, resultando assim, numa melhora da fala com o uso desta aplicação.

Maiores progressos foram feitos pelo cirurgião francês Guillemeau, o qual descreveu uma técnica para a construção de obturadores por volta do ano de 1600.

Ainda, Pierre Fauchard (1678 – 1761), médico francês frequentemente chamado “O pai da Odontologia”, descreveu cinco tipos de obturadores no seu clássico trabalho, *Le Chirurgien-Dentiste*. Ele foi o primeiro a descartar a esponja do tratamento e a defender um bulbo obturador fixado a uma prótese como base. Por volta de 1820, o cirurgião dentista Bourdet projetou obturadores que consistiam de uma placa de ouro fixada pela ligação dos fios aos dentes pilares.

Segundo Ehrlich (2010), por volta de 1900 placas ósseas foram implementadas com sucesso para estabilizar fraturas ósseas e acelerar a sua cura. Na sequência, o dentista inglês Lane projetou uma placa de aço com a mesma finalidade. Com o objetivo de reduzir a concentração de tensões, o engenheiro Sherman de Pittsburgh propôs uma eliminação dos cantos vivos do modelo de Lane, além de utilizar aço acrescido de vanádio para melhorar as propriedades mecânicas da mesma. Posteriormente, aços inoxidáveis foram introduzidos devido a sua resistência a corrosão. Depois, uma liga chamada de vitallium foi introduzida na prática médica. Em 1907, o médico belga Lambotte relatou o uso de placas de magnésio para fixar uma fratura envolvendo os ossos da perna, com a conseqüente falha, devido a rápida corrosão do magnésio *in vivo* seguido de uma grande produção de gás abaixo da pele.

Em 1920, os americanos Albee e Morrison foram os primeiros a avaliarem o composto de fosfato de cálcio como substituto de ossos.

Em 1939, o metal nobre, tântalo, foi avaliado sem sucesso em aplicações ortopédicas, devido o seu baixo desempenho mecânico para esta finalidade. Mais tarde ele teria uma ampla utilização em cirurgias neurológicas e plásticas. Neste mesmo ano o médico cirurgião Smith-Petersen projetou uma prótese para substituir as articulações doentes da cabeça do fêmur, utilizando vidro, baquelite, vitálio. Dos quais, o último apresentou uma maior

## biocompatibilidade

A primeira prótese em material polimérico foi projetada pelos irmãos franceses Judet, utilizando o metacrilato de metila. Em 1940, devido a sua excelente biocompatibilidade e transparência, ele era utilizado na substituição de córneas. Posteriormente, ele foi aplicado como lentes no tratamento de cataratas pelo oftalmologista inglês Harold Ridley. Sua inovação levou ao desenvolvimento das modernas lentes intraoculares. Nesta mesma época médicos como, Charnley desenvolvia uma prótese de quadril, Vorhees a prótese vascular, Koff foi revolucionando a diálise renal e Hufnagel a válvula cardíaca. Graças a esses estudiosos, numa época de pouco conhecimento sobre o assunto, é que vidas foram salvas, deficiências foram tratadas, garantindo uma melhor qualidade de vida a sociedade, além de promoverem o desenvolvimento de novos biomateriais que se conhece atualmente.

Até o final dos anos de 1960 os engenheiros, químicos e biólogos, em colaboração com os médicos, procuraram estabelecer normas de projetos e estratégias de desenvolvimento de novos biomateriais. Inclusive, foi nesse período que surgiu a idéia de que o material para ser empregado na área médica deveria apresentar um requisito do qual hoje conhecemos de biocompatibilidade.

Com isso, houve um grande avanço no desenvolvimento dos biomateriais e suas aplicações, tudo feito em conjunto entre biólogos, médicos, dentistas, químicos, engenheiros, etc. Todos em prol de um bem comum, garantir saúde e uma melhor qualidade de vida a sociedade.

De 1970 a 2000, novas descobertas foram sendo realizadas, como a descoberta de diferentes composições de vidros compostos por fosfossilicatos que tem a capacidade de formar uma ligação estável com tecidos vivos (HENCH et al., 1971 apud EHRLICH, 2010). A partir disso, novos biomateriais foram desenvolvidos seguindo o modelo de Hench.

Atualmente, o desenvolvimento desses materiais bem como o comportamento dos mesmos *in vivo* está disseminado em várias áreas, desde a análise biológica do tecido, processo de adesão celular aos implantes, crescimento das células, até a análise de carregamentos e esforços impostos sobre os mesmos. Materiais como os polímeros biodegradáveis, em especial os bioreabsorvíveis, passaram a ganhar uma atenção especial neste contexto, uma vez que trata-se de materiais que são reabsorvidos pelos tecidos e eliminados via caminhos naturais. Estudar este processo de degradação no organismo e prever o tempo de degradação de acordo com o material empregado, é o futuro para o desenvolvimento de implantes mais elaborados, mais seguros e em harmonia com a regeneração e processo de osteointegração no organismo.

## 2.2 Fundamentos em Biomateriais

Biomaterial é uma substância ou uma mistura de substâncias, natural ou sintética, que atua nos sistemas biológicos, tecidos e órgãos, parcial ou totalmente, com o objetivo de tratá-los, aumentá-los ou substituí-los.

Para Williams (1987), biocompatibilidade é a habilidade de um determinado material desempenhar suas funções provocando uma resposta apropriada por parte dos tecido hospedeiro, quando utilizado em aplicações específicas.

De acordo com (TEOH, 2004 *apud* EHRLICH, 2010, p. 18), os requisitos dos biomateriais podem ser geralmente agrupados em quatro grandes categorias: biocompatibilidade, esterilização, funcionalidade e manufaturabilidade.

Um material biocompatível não deve perturbar ou induzir a uma resposta de não acolhimento por parte do tecido hospedeiro. Mas promover a harmonia e a boa integração entre o tecido e o implante. Um resposta inflamatória inicial é até esperado, o que às vezes é considerado essencial no processo de cura. No entanto, a inflamação prolongada não é desejável, pois pode indicar necrose do tecido ou incompatibilidade.

Um biomaterial também deve ser capaz de passar por esterilização. As técnicas utilizadas incluem radiação ionizante, gás de óxido de etileno (ETO) e autoclave a vapor. Alguns polímeros como poliacetal, quando submetidos a altas energias de radiação por raios gamas, despolimerizam e liberam o gás tóxico de formaldeído. Neste caso, esses polímeros são melhor esterilizados com ETO.

A funcionalidade de um dispositivo médico depende da capacidade do material em ser moldado para se adequar a uma determinada função. O material deve ser portanto, capaz de ser moldado de forma econômica e adequado aos processos de fabricação em engenharia.

Quanto a manufaturabilidade, apesar de alguns materiais serem biocompatíveis, a sua fabricação pode dificultar a produção real do dispositivo médico. E aqui, entra o papel importante dos engenheiros em avaliar, estudar e permitir por meios adequados a realização da manufatura desses materiais.

Os biomateriais podem ser classificados segundo a sua natureza e quanto a resposta do tecido. Quanto a natureza podem ser:

### **a) Metálicos**

Os metais foram os primeiros biomateriais a serem utilizados em aplicações ortopédicas e atualmente são os mais comuns. A maioria dos implantes ortopédicos são



feitos de aço inoxidável, titânio ou uma de suas ligas, ou de liga de cobalto-cromo, embora tântalo e nitinol tenham sido também utilizados.

### **b) Cerâmicos**

Esses tipos de biomateriais estão bem descritos e classificados na literatura (WNEK; BOWLIN, 2008 *apud* EHRLICH, 2010, p.15).

*Materiais Cerâmicos bioestáveis* são aqueles que não reabsorvem e nem induzem a aposição osteoblástica na superfície de contato com corpo. O óxido de alumínio (alumina, ASTM F-603) e compostos de óxido de zircônio (zircônia, ASTM F-1873) são os bioestáveis mais comuns. As vantagens deste tipo de material são que ambos, óxido de alumínio e óxido de zircônio são resistentes e estáveis. Porém como desvantagens, possuem uma interface fraca com o osso ou tecido, um elevado módulo de elasticidade, uma baixa resistência ao choque, que os tornam sujeitos a falhas.

*Cerâmicos bioativos*, o exemplo mais comum deste tipo de material são as hidroxiapatita, os vidros bioativos (biovidros) e vitrocerâmicas bioativas (Ceravital® e A-W). A principal vantagem é a sua boa compatibilidade com o tecido e osso. A desvantagem é que eles não são tão resistentes quanto as cerâmicas bioestáveis (HENCH, 2009).

*Materiais Cerâmicos bioabsorvíveis*, são compostos por apatitas e outros como fosfato de cálcio e carbonatos contendo biocerâmicos como BIOBASE e CERASORB (DOROZHUKIN, 2010). Além de *cimentos ósseos de cerâmica* para diversas aplicações (VALLET-REGÍ, 2010).

### **c) Poliméricos**

A maioria dos materiais poliméricos biodegradáveis no mercado são feitos para suturas como por exemplo são polímeros de ácidos poliláticos(PLA), poliglicólicos(PGA) e seus copolímeros, o copolímero de carbonato de trimetileno, polidioxanona, polietilena de ultra alta massa molar e o PMMA..

Quanto a resposta tecidual, os biomateriais podem ser:

#### **a) Bioinertes**

Materiais bioinertes são aqueles que não interagem ou interagem pouco com o tecido circundante. O mais utilizado em implantes com essa característica é o titânio.

### **b) Bioativos**

Ao contrário dos materiais bioinertes, os materiais bioativos são aqueles que interagem com o tecido circundante.

De acordo com Cao e Hench (1996), um material bioativo é aquele que provoca uma resposta biológica específica na interface do material o que resulta na formação de uma ligação entre os tecidos e os materiais. Eles são considerados como um biomaterial intermediário entre reabsorvível e bioinerte.

Um material bioativo cria um ambiente compatível com osteogênese (crescimento ósseo), com a interface mineralizada em desenvolvimento como uma ligação entre os materiais vivos e não vivos. Este conceito inclui um grande número de materiais bioativos com uma ampla gama de taxas de ligação e espessura das camadas de ligação interfacial. Eles incluem vidros bioativos como Bioglass®, bioativos de vidro-cerâmico (Ceravital®), hidroxiapatita sintética, compósitos bioativos e uma série de revestimentos de materiais bioativos.

Para os vários materiais bioativos, o mecanismo de ligação, a dependência do tempo da ligação, a força da união e a espessura da zona de colagem são diferentes. A taxa de desenvolvimento da ligação interfacial pode ser referido como o nível de bioatividade do material (VALLET-REGÍ, 2010).

### **c) Bioreabsorvíveis**

São aqueles que passado algum tempo eles incorporam nos tecidos e são eliminados através de caminhos normais do organismo. Esta propriedade do material é melhor apresentada no item 2.3.

### **d) Compósitos**

Materiais compósitos podem no geral ser definidos como aqueles materiais que possuem duas ou mais fases de materiais distintos. Materiais porosos podem ser considerados como materiais compósitos, com uma fase composta por espaços vazios. Biomateriais compósitos para odontologia, por exemplo, são na sua maioria baseados em combinações de revestimento de partículas de carga inorgânica de sílica com resinas de dimetacrilato. As partículas de carga usadas são vidros de silicato de bário, quartzo, ou silicato de zircônio. E são usualmente combinadas com 5-10% em peso de partículas de 0.04µm de colóides de sílica.

Um compósito feito da combinação de hidroxiapatita em polietileno tem sido desenvolvido para uso em implantes ortopédicos. O material entrelaça com a estrutura ossea, mantendo boas propriedades mecânicas, além de poder ser moldado ou aparado com um bisturi durante o procedimento cirúrgico.

Os compósitos de origem biológica podem ser classificados em quatro grupos (CHEN et al., 2008; FRATZL; WEINKAMER, 2007):

\_\_\_*Cerâmicos e compósitos de cerâmicos*: são materiais biológicos onde o componente mineral é predominante, como conchas, dentes, ossos, diatomáceas e espículas de esponjas.

\_\_\_*Polímeros e compósitos de polímeros*: que como exemplo têm-se os cascos dos mamíferos, ligamentos e tendões, seda e exoesqueletos de artrópodes.

\_\_\_*Elastômeros*: são tipicamente materiais biológicos que podem sofrer grandes deformações. Como por exemplo a pele, músculos, vasos sanguíneos, tecidos moles do corpo e as células individuais.

\_\_\_*Materiais celulares*: normalmente são materiais de pouco peso que estão predominantes nas penas, em bico de aves, madeira, entre outros.

## 2.3 Polímeros Biodegradáveis

Polímeros biodegradáveis podem ser de origem natural ou sintética. Em geral, os polímeros sintéticos oferecem maiores vantagens que os naturais, uma vez que eles podem ser manipulados de tal modo a controlar suas propriedades físicas, mecânicas e de degradação. A síntese de polímeros em laboratório ou em unidades de manufatura asseguram uma melhor confiabilidade de fontes de matérias-primas, as quais eliminam os problemas de imunogenicidade que pode ser visto como uma ocorrência comum nos polímeros de origem natural.

Não existe uma padronização para os termos de biodegradação, bioabsorção e bioreabsorção. Segundo Vert et al. (1992) apud Barbanti et al.(2005), *biodegradável* é um termo utilizado para polímeros e dispositivos sólidos que devido à degradação macromolecular sofrem dispersão *in vivo*, mas sem a eliminação dos produtos e subprodutos pelo organismo. Os polímeros biodegradáveis podem ser atacados por elementos biológicos de forma que a integridade do sistema seja afetada, formando-se fragmentos ou outros subprodutos de degradação, que podem ser removidos do seu local de ação, mas não necessariamente do organismo.

*Bioreabsorvíveis* são materiais poliméricos e dispositivos sólidos que a degradação

ocorre através da diminuição de tamanho e que são reabsorvidos *in vivo*. Além de serem materiais que são eliminados através de processos metabólicos do organismo. O uso desse termo é utilizado quando a eliminação é total.

*Bioabsorvível* são materiais poliméricos e dispositivos que podem se dissolver em fluidos corpóreos sem qualquer clivagem da cadeia macromolecular ou diminuição da massa molecular. Por exemplo, este é o caso da lenta dissolução de implantes solúveis em fluidos orgânicos. Um polímero bioabsorvível pode ser bioreabsorvível se suas macromoléculas são excretadas.

Alguns exemplos de polímeros biodegradáveis naturais e sintéticos que possuem maior relevância no campo de biomateriais são apresentados na Tabela 2.1.

Tabela 2.1 - Polímeros biodegradáveis Naturais e Sintéticos (ERLICH, 2010).

<b>Polímeros Naturais</b>	<b>Polímeros Sintéticos</b>
Albumina	Poli(ácido láctico) - PLA
Alginatos	Poli(L – ácido láctico) - PLLA
Colágeno (proteínas)	Poli(D,L – ácido láctico) - PDLLA
Quitina, quitosona (polissacarídeos)	Poli(ácido glicólico) - PGA
Fibrina	Poli( $\epsilon$ – caprolactona) - PCL
	Poli(p – dioxanona)
	Carbonato de trimetileno
	Poli(anidridos)
	Poli(ortoésteres)
	Poli(amino ácidos) e Poli(fosfazenas)

Dentre os polímeros sintéticos biodegradáveis e bioreabsorvíveis encontram-se os poli( $\alpha$ -hidroxi ácidos), representantes de uma classe de poliésteres alifáticos sintéticos (PGA, PLA, PLGA, PCL, PLLA, além de seus copolímeros e blends). As Tabelas 2.2 e 2.3 mostram algumas propriedades dos polímeros.

Tabela 2.2 - Propriedades de alguns polímeros sintéticos bioreabsorvíveis (EHLICH, 2010).

<b>Polímero</b>	<b>E [GPa]</b>	<b><math>\epsilon</math> [%]</b>	<b>Cristalinidade [%]</b>	<b>Tempo de degradação completa [meses]</b>
<b>PGA</b>	7	15-20	45-55	6-12
<b>PLLA</b>	2.7	—	37	> 24
<b>PDLLA</b>	1.9	3-10	Amorfo	12-16
<b>PCL</b>	0.4	300-500	—	24-36
<b>PLGA</b>	2	—	Amorfo	1-2

Tabela 2.3 - Propriedades de polímeros sintéticos bioreabsorvíveis (EHRlich, 2010).

Polímero	T <sub>g</sub> (°C)	T <sub>m</sub> (°C)	Solvente	Produtos de Degradação	Aplicações
<b>PGA</b>	35-40	225-230	Hexafluoro-isopropanol	Ácido glicólico	Âncoras de suturas, Reparação de meniscos, dispositivos médicos, liberação controlada de fármacos
<b>PLLA</b>	60-65	173-178	Clorofórmio, cloreto de metileno	L-ácido láctico	Fixação de fraturas, parafusos de interferência, âncoras de suturas, reparação de meniscos
<b>PDLLA</b>	55-60	Amorfo	Diclorometano, Anidrido acético	—	Fixação e implantes ortopédicos, barreiras de adesão, liberação controlada de fármacos
<b>PCL</b>	(-65) (-60)	58-63	Tetra-hidrofurano	Ácido capróico	Revestimento de suturas, implantes ortopédicos odontológicos
<b>PLGA</b>	45-50	Amorfo	PLGA	—	—

Onde: — T<sub>g</sub> = Temperatura de transição vítrea;  
 — T<sub>m</sub> = Temperatura de fusão;  
 — E = Módulo de elasticidade ou módulo de Young;  
 —  $\epsilon$  = Deformação.

Estes biopolímeros são de grande interesse no campo dos biomateriais e suas aplicações nos cuidados com a saúde. Porém, existem alguns problemas em aplicações práticas relacionados a resistência mecânica, processabilidade e o alto custo de produção. Os polímeros derivados de ácidos  $\alpha$ -hidroxi, ou seja, de PLA e PGA, tem sido utilizados em mais diversas aplicações (BOSTMAN, 1991; ATHANASIOU et. al, 1998; ROBBINS; VACCARO; MADIGAN, 2004; BELL; KINDSFATER, 2006).

As taxas de degradação variam para cada polímero. Todavia, modificando os parâmetros como peso molecular, cristalinidade, copolímero, técnicas de fabricação, formação de compósitos, altera-se a cinética de degradação (HEIDEMANN et al., 2001; GRAYSON; CIMA; LANGER, 2005; HAN et. al, 2010) . O PLA é um dos materiais mais utilizados da família de polímeros degradáveis, o qual pode ser produzido a partir de fontes naturais abundantes na natureza, tais como: milho, cana de açúcar, ou beterraba.

### 2.3.1 Polímeros biodegradáveis sintéticos

Nos últimos anos, vários materiais tem sido utilizados como implantes nos processos cirúrgicos. Os materiais poliméricos são frequentemente utilizados na engenharia de tecidos

devido suas boas propriedades como: degradabilidade, biocompatibilidade e facilidade no processamento (CHEN *et al.*, 2003).

Polímeros sintéticos biodegradáveis tais como poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico), e seus copolímeros, poli(dioxanona), e copolímeros de carbonato de trimetileno e ácido glicólico tem sido usado em inúmeras aplicações clínicas (STÄHELIN *et al.*, 1997; BELL; KINDSFATER, 2006; ZOU *et al.*, 2010; STOCKMANN; MÜHLING, 2010).

Polímeros sintéticos biodegradáveis oferecem maiores vantagens que os naturais, pois eles podem ser sintetizados para obter várias propriedades, possuem uniformidade das cadeias, livres de preocupações com imunogenicidade, são fontes confiáveis de matérias-primas com as propriedades dos monômeros bem conhecidas (VENKATRAMAN; BOEY; LAO, 2008).

Materiais poliméricos alifáticos saturados (PLA, PGA e PCL) são uns dos mais antigos e um dos grupos de materiais frequentemente usados na engenharia de tecidos ósseos (SEAL; OTERO; PANITCH, 2001). Nesta família de materiais existem, poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido glicólico) (PGA), e seus copolímeros. O PLA possui três formas D-PLA, PDLA, L-PLA (PLLA) e combinações de D,L-PLA (PDLLA), PLA, PGA, e PLGA, são os materiais frequentemente usados em aplicações em estruturas ósseas. A estrutura química básica de cada poliéster alifático é a mesma, a única diferença está nos grupos funcionais.

A mudança na combinação dos copolímeros com estes grupos contribuem nas diferenças de peso molecular e cristalinidade, as quais afetam diretamente na cinética de degradação. Como resultado disto, as taxas de degradação dos copolímeros de PLA e PGA dependem diretamente da proporção existente destes dois polímeros.

O material PGA é um material termoplástico rígido, com alta cristalinidade (45-55%), alto ponto de fusão e alta temperatura de transição vítrea. Devido a este alto grau de cristalização, ele não é solúvel na maioria dos solventes orgânicos. Isto só é possível em solventes altamente fluorados (hexafluoroisopropanol). PGA é um ácido mais hidrofílico que o PLA. Ele pode ser processado por técnicas de fabricação comum tais como extrusão, injeção, e moldagem por compressão. PGA pode ser fabricado em espumas e estruturas porosas. As propriedades e a degradação podem ser afetadas diretamente pelo tipo da técnica de processamento, da qual o PGA é altamente sensível. Isto requer um controle preciso das condições de processamento.

Este material possui boa resistência mecânica e um alto módulo de elasticidade quando comparado com outros polímeros biodegradáveis (CHEN *et al.*, 2003). Ele ainda pode ser copolimerizado com outros monômeros para reduzir a rigidez de suas fibras. O seu processo de degradação desperta interesse em aplicações médicas devido a sua decomposição ocorrer naturalmente pelo metabolismo do corpo. Ele possui duas etapas de

degradação. Na primeira a água é difundida nas regiões amorfas do polímero e a quebra dos grupos ésteres inicia pelo processo de quebra por hidrólise. Na segunda etapa de degradação existem áreas cristalinas do polímero que dominam quando a parte amorfa é corroída. Embora os produtos da degradação, ácido glicólico, sejam reabsorvíveis em alta concentração, isto pode aumentar a concentração de ácido localizado o que pode causar um dano tecidual. O PGA foi também investigado para desenvolvimento de dispositivos de fixação óssea (RIMONDINI et al., 2005; CAO; KUBOYAMA, 2010).

PLA é sintetizado pelo dímero cíclico de ácido láctico que existe como dois isômeros óticos: D&L-lactato é um isômero que ocorre naturalmente, e DL-lactídeo é uma combinação sintética de D-lactídeo e L-lactídeo. O homopolímero L-lactídeo (PLLA) é um polímero semi-cristalino. Este material tem resistência a tração e toda deformação adequadas para aplicações em suporte de cargas, tais como suturas e fixação ortopédica. O PLA possui uma estrutura linear e um grupo metil pendente que o torna mais hidrofóbico que o PGA. O PLA pode ser dissolvido em vários solventes orgânicos, tais como clorofórmio, cloreto de metileno, metanol, etanol, benzeno, acetona, DMF (dimetilformamida), entre outros. Ele também pode ser degradado por erosão através de hidrólise homogênea.

O PLLA libera o ácido láctico na degradação, e quando os monômeros de ácidos carboxílicos são liberados durante a degradação eles ajudam a reduzir o PH e ainda induzir o processo de degradação, cujo fenômeno é conhecido como autocatálise.

O tempo de degradação do PDLLA é menor que o PLLA. Este último requer 2 anos para o processo de absorção completo. Os copolímeros de PLLA e ácido glicólico são preparados para interromper a cristalinidade e acelerar a degradação. O PLA pode ser processado por vários métodos como plástico petroquímico, entre os quais incluem moldagem por injeção, extrusão de chapas, moldagem por pressão de ar comprimido, termoformagem (WEIR et al., 2004).

Para melhorar as propriedades físicas e mecânicas, é necessário modelar a copolimerização dos poliésteres alifáticos. A taxa de degradação dos copolímeros depende diretamente da porcentagem de cada co-monômero (MIDDLETON; TIPTON, 2000).

A poli ( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) é um polímero semicristalino, sendo compatível com uma vasta gama de outros polímeros. O PCL se degrada a uma taxa mais lenta que o PLA, o que o torna útil para sistema de liberação controlada de drogas (DARWIS; MITOMO; YOSHII, 1999).

O PCL é um material importante da família dos poliésteres alifáticos. Ele é um material amplamente utilizado na área de materiais bioreabsorvíveis, sendo compatível com uma vasta gama de outros polímeros (MINATA; DUEK, 2010). Por ser um polímero semi-

cristalino com baixa temperatura de fusão, sua cristalinidade aumenta com a diminuição do peso molecular. Ele é solúvel em tetrahidrofurano, clorofórmio, cloreto de metileno, tetracloreto de carbono, benzeno, tolueno, ciclohexanona dihidropirano, 2-nitropropano. E apenas parcialmente solúvel em acetona, 2-butanona, acetato de etila, acetonitrila e fumarato de dimetila. O mecanismo de degradação do PCL e de seus copolímeros é similar ao PLA. Este processo ocorre em duas etapas, primeiro uma hidrólise aleatória dos ésteres e em segundo uma perda de peso através da difusão de oligômeros do volume. Uma mistura de polímeros e copolímeros pode ser estabelecida com diferentes proporções de acordo com a necessidade final das propriedades físicas e mecânicas, biocompatibilidade e tempo de degradação. Polímeros de poliéster alifático são amplamente utilizados na área de engenharia de tecidos com uma ampla gama de benefícios. Os fatores mais importantes são o melhor potencial osteoindutor, baixo tempo de degradação, boas propriedades mecânicas e baixa emissão de subprodutos prejudiciais (BARBANTI ; ZAVAGLIA; DUEK, 2005).

Poli(propileno fumarato) é um poliéster insaturado linear. Este material possui alta resistência mecânica na forma reticulada. Devido a isto, ele é altamente recomendado em substituição de estruturas ósseas. Adicionalmente, a sua estrutura porosa torna a superfície osteocondutora para um bom crescimento ósseo (NAIR; LAURENCIN, 2007).

### **2.3.2 Polímeros biodegradáveis naturais**

Polímeros naturais biodegradáveis são derivados das proteínas tais como colágeno, gelatina e albumina, e polissacarídeos tais como celulose, hialuronato, quitina e alginato. Os materiais poliméricos se diferem no peso molecular, polidispersão, cristalinidade, transição térmica e diferentes taxas de degradação que afetam fortemente as propriedades estruturais dos polímeros.

Devido a sua boa compatibilidade, materiais como o colágeno, fibrina, ácido hialurônico, quitosana, materiais a base de alginato são usados na engenharia de tecidos em aplicações ósseas e cartilaginosas (NAIR; LAURENCIN, 2007). Tais materiais servem como modelos para a fixação e crescimento celular, além de estimularem uma resposta imune. Suas estruturas são altamente organizadas e contém uma substância extracelular, chamada ligante, que pode ser integrada a receptores celulares. Mesmo sendo biocompatíveis, existem ainda algumas desvantagens, tais como quantidade, dificuldades na processabilidade das estruturas para aplicações clínicas no esqueleto. As taxas de degradação desses materiais variam de paciente para paciente, pois a sua degradação depende das enzimas que são variadas de acordo com cada paciente.



O colágeno tem sido freqüentemente usado na regeneração de tecidos, principalmente para a reparação de tecidos moles (NAIR; LAURENCIN, 2007). Ele favorece a adesão das células e promove o restabelecimento de suas funções. Sua degradação ocorre no corpo através da ação de enzimas, tais como collagenases e metaloproteinases, para produzir os aminoácidos correspondentes. Este material pode ser processado em folhas, tubos, esponjas, pós nano fibrosos, lã, solução viscosa injetável e dispersões. Sua taxa de degradação varia de acordo com o tratamento. De acordo com Nair et al. (2007), as esponjas de colágeno degradável têm sido estudadas como material de suporte para reprodução acelerada de tecidos. O compósito de colágeno, hidroxiapatita e TCP (trifosfato de cálcio), são usados como substitutos de enxerto ósseo sintético biodegradável. O colágeno puro é expansivo e suas desvantagens são relacionadas com variações das propriedades químicas, físicas e de degradação, além dos riscos de infecção e da dificuldade de processamento (SABIR; XU; 2009).

A albumina corresponde a quase 50% da massa total do plasma sanguíneo. Ela é uma proteína solúvel em água e facilmente degradada pelo corpo humano. De acordo com Sabir e Xu (2009), a albumina é investigada na liberação controlada de fármacos devido à sua excelente compatibilidade com o sangue.

A Fibrina é um biopolímero semelhante ao colágeno, que é envolvido no processo de coagulação natural do sangue. Ela é derivada de fibrinogênio e trombina, que é uma proteína composta de três pares de cadeias peptídicas. É sempre usada como transportadora para as células e em conjunto com outros materiais do esqueleto. A fibrina é totalmente degradável e injetável, mas tem a desvantagem da baixa resistência mecânica para aplicações na engenharia de tecidos, especificamente em cartilagem articular.

Os polissacarídeos são macromoléculas produzidas a partir de um grande número de unidades de monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas. Eles têm a propriedade única de sinais celulares para o sistema imunológico. Polissacarídeos são moléculas sintetizadas de oligossacarídeos. A biodegradabilidade e a capacidade de fabricar estruturas adequadas os tornam um dos biomateriais mais importantes e amplamente estudado (NAIR; LAURENCIN, 2007).

O Ácido hialurônico (HA) é um membro da família dos glicosaminoglicanos, que é um polissacarídeo linear que consiste em unidades de N-acetil-D-glicosamina e ácido glicurônico alternados, sendo encontrado em praticamente todos os tecidos de invertebrados. Ele é encontrado em todos os órgãos do corpo, em diferentes proporções, sendo que a pele contém 56 % do total. No organismo humano, esta substância é responsável pelo volume da pele, forma dos olhos e lubrificação das articulações, sendo normalmente produzido e degradado. Como método terapêutico, pode ser obtido a partir de

animais ou a partir da fermentação de bactérias. Este último tem grandes vantagens, uma vez que permite a sua produção em escala industrial e, por não possuir proteínas animais, não provoca reações alérgicas. Por outro lado, ele é limitado a determinadas aplicações devido as suas propriedades mecânicas.

O Sulfato de Condroitina (CS) é um polissacarídeo que consiste de cadeias repetidas de moléculas denominadas mucopolissacarídeos. É o maior constituinte da cartilagem, promovendo estrutura, retenção de água e nutrientes, além de permitir que outras moléculas se movam através da cartilagem, sendo portanto uma propriedade importante, pois não há suprimento de sangue na cartilagem. Devido a presença de enxofre, as cadeias de sulfato de condroitina possuem carga negativa que capturam as moléculas de água, dando a cartilagem característica de uma esponja. Juntamente com a glicosamina, ele tornou-se bastante utilizado em suplementos alimentares no tratamento de osteoartrite.

A quitosana, também chamado de quitosano, é um polissacarídeo catiônico produzido através da desacetilação da quitina, um polissacarídeo encontrado no exoesqueleto de crustáceos, através de um processo de alcalinização sob altas temperaturas. A quitosana possui um alto grau de biocompatibilidade "*in vivo*". Estudos tem sido realizados para avaliar o potencial da utilização de material injetável com base em quitosana e seus derivados, como um material de suporte para a engenharia de tecidos, incluindo cartilagem, pele e osso (GEORGE; ABRAHAM, 2006). A degradação da quitosana é ajustada pelo valor do conteúdo residual de acetil e a taxa de degradação pode ocorrer rapidamente "*in vivo*". A porosidade da estrutura de quitosana pode ser controlada, o que possibilita a obtenção de propriedades mecânicas específicas. De acordo com George et al. (2006), ela tem sido usada em cicatrização de ferimentos, remoção de proteínas alergênicas de alimentos, liberação controlada de fármacos (nano partículas), e como suplemento alimentar com efeito hipocolesterêmico.

O alginato, algina, ou ácido alginico refere-se a uma substância presente na parede celular de algas marinhas pardas da classe phaeophyta e na cápsula celular de algumas bactérias, em que desempenha funções primariamente estruturais. Trata-se de um polissacarídeo, mais especificamente um poliuronídeo. A alta funcionalidade do ácido alginico torna-o um material biocompatível. Ele é amplamente utilizado como veículo no transplante de células para criar novos tecidos, bem como curativo. As desvantagens destes materiais poliméricos é a lenta degradação, a insuficiência na integridade mecânica, o que os tornam impossíveis para implantes de médio a longo prazo (GEORGE; ABRAHAM, 2006).

Misturas poliméricas têm sido produzidas através da combinação entre polímeros sintéticos e naturais, tais como sintético-natural, natural-natural e sintético-sintético, a fim de

obter melhores propriedades mecânicas, facilidade no processamento, baixo custo de produção e de transformação, além da compatibilidade celular do tecido receptor com a mistura (TSUJI; MURAMATSU, 2001; BAI et al., 2010).

Além disso, a mistura de polímeros sintéticos e naturais proporcionam um melhor controle da taxa de degradação do sistema. Como a cinética de degradação de uma mistura aumenta com o aumento da quantidade de polímero natural, a composição da mistura pode ser ajustada para tornar a taxa de degradação da estrutura de acordo com a taxa de crescimento e regeneração do tecido. Há muitas combinações poliméricas entre polímeros naturais e sintéticos. Misturas do tipo sintética/sintética tem sido desenvolvidas para obter a facilidade de processamento, melhores propriedades mecânicas e biocompatibilidade, além de redução de custos (BAI et al., 2010).

### **2.3.3 Fatores que Influenciam a Degradação**

No processo de degradação de polímeros bioreabsorvíveis, vários fatores podem influenciar na resposta inflamatória do tecido e na taxa de degradação desses materiais. Dentre os quais, a composição química do copolímero, a sua morfologia, a cristalinidade e a localização do implante. Além também de outros fatores tais como solicitação mecânica, porosidade, rugosidade da superfície, energia livre de superfície, pH do meio, presença de aditivos, processo de esterilização, mecanismos de hidrólises enzimática e aquosa, entre outros (MIDDLETON; TIPTON, 2000). Dentre os fatores citados, os principais são:

#### **a) Composição Química**

Um dos fatores mais importantes no processo de degradação é a composição do polímero. No caso do poli(ácido láctico), a assimetria do carbono- $\alpha$  possibilita a obtenção de outros compostos, tais como: poli(L-ácido láctico) (PLLA), poli(D, L-ácido láctico) (PDLLA) e copolímeros em diferentes proporções. A presença do grupo metila nas cadeias de PLA é responsável pelo impedimento estéreo na reação de hidrólise. Já a presença do ácido glicólico, o mais hidrofílico, favorece a penetração da água e conseqüentemente a taxa de degradação. Para copolímeros do tipo PLGA, a degradação por hidrólise é determinada pela composição química das unidades de ácido láctico e ácido glicólico.

### ***b) Morfologia***

A velocidade de degradação do suporte polimérico e a taxa de indução do crescimento celular são diretamente influenciadas pelos fatores de porosidade e geometria do suporte (GUARINO et al., 2010).

De acordo com Guarino et al. (2010), testes in vitro comprovam que a porosidade influencia ativamente o comportamento biológico das células, devido a uma melhor disponibilização da área de contato, estimulando a circulação dos fluidos biológicos e transporte de oxigênio para a manutenção do crescimento. Como consequência, as propriedades de degradação são diretamente influenciadas pela morfologia do implante

De acordo com Hurrell et al. (2002), quanto maior a espessura da parede do implante, menor é a difusão dos produtos ácidos responsáveis pela degradação e consequentemente a perda de massa é acelerada.

### ***c) Cristalinidade***

A cristalinidade é outra importante propriedade da matriz polimérica. Ela depende diretamente da composição dos copolímeros e tem influência direta na taxa de degradação e mecanismos de deformação (RENOUF-GLAUSER et al., 2005).

Ela tem sido utilizada como parâmetro para controlar a perda de massa e de resistência do PLLA (RENOUF-GLAUSER et al., 2005; WANG et al., 2008).

A degradação polimérica pode ser sintetizada em dois estágios. O primeiro estágio consiste na penetração e difusão das moléculas de água nas regiões amorfas do material, e subsequente cisão hidrolítica das ligações ésteres das cadeias poliméricas, onde o efeito da cristalinidade interfere diretamente na taxa de absorção de água pelo polímero devido à disposição espacial das cadeias poliméricas. O segundo estágio é caracterizado pela degradação de parte considerável da região amorfa, e tem sequência no centro dos domínios cristalinos. Segundo Long et al. (1995), a absorção dos fragmentos pela rede cristalina e a formação de novos cristais, provenientes do rearranjo das cadeias com menor massa molar, geradas durante o processo de degradação, são responsáveis por um aumento percentual da porção cristalina em polímeros parcialmente cristalinos.

### ***d) Localização do Implante***

Os dois principais fatores para a realização de um implante são a vascularização e a solicitação mecânica. Portanto se um polímero bioreabsorvível é implantado em um local

com boa vascularização (grande atividade vital), o mesmo terá uma velocidade de degradação maior quando comparada a um implante em uma região menos vascularizada. Assim como em locais com maiores solicitações mecânicas o processo de degradação é acelerado.

## **2.4 O Fenômeno da Bioreabsorção**

Apresentando o mesmo perfil de degradação que os poliésteres semicristalinos alifáticos bioreabsorvíveis, o PLA sofre quebra das cadeias por hidrólise das ligações ésteres. Esta quebra ocorre de forma aleatória, não enzimática, transformando por hidrólise polímero em oligômeros, depois este último em monômeros, a partir dos quais se inicia o processo metabólico a nível celular tendo como produto final CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O (HAN et al., 2010).

No processo de degradação do polímero o grau de cristalinidade possui um papel importante. A reação de hidrólise ocorre na presença de água ou dos fluidos presentes no corpo humano. Logo, quanto mais cristalino, maior é a dificuldade de penetração destes fluidos e início de quebra das cadeias poliméricas, levando assim a um maior tempo de degradação (HAN; PAN, 2009). Neste sentido, o início deste processo se dá primeiro nas regiões amorfas do polímero.

Em se tratando de polímeros, com cadeias formadas basicamente por ligações do tipo C-H, é possível compor estes polímeros a fim de obtê-los com maior grau de cristalinidade ou até mesmo amorfos, sendo possível obter polímeros bioreabsorvíveis com maior ou menor tempo de degradação.

Em função da degradação ocorrer primeiro na fase amorfa, o grau de cristalinidade do polímero aumenta na fase inicial. Segundo Han e Pan (2009), pode ocorrer o fenômeno de recristalização devido as cadeias com menor massa molar se nuclearem e reestruturarem em forma de cristais, havendo assim uma diminuição da entalpia de cristalização a medida que o processo de degradação continua, uma vez que necessita de menos energia para formação de cristais a partir das cadeias menores.

A existência de zonas ou radicais hidrofílicos e hidrofóbicos possuem uma importância significativa na difusão da água, impactando diretamente na taxa de degradação do polímero.

Embora a quebra das ligações éster na superfície seja um processo natural já esperado, o processo de degradação ocorre mais rapidamente no centro do que na própria superfície do polímero (PACHENCE; KOHN, 2000). A ocorrência desse comportamento é dito heterogêneo, sendo amplamente aceito no caso dos poliésteres alifáticos reabsorvíveis.

Isso ocorre devido ao fenômeno de autocatálise ácida, cuja ocorrência depende da geometria do dispositivo polimérico e do próprio pH do meio envolvido. Uma vez que este fenômeno ocorre, a quebra daquelas ligações dá origem a novos elementos (oligômeros e monômeros) com grupos finais carboxila, acelerando assim a degradação devido à ação ácida. Os oligômeros que são produzidos na superfície saem do meio reacional e vão para a circulação sistêmica do organismo. Enquanto os originados no centro permanecem na massa do dispositivo, resultando assim num aumento da acidez interna, com conseqüente aumento da degradação quando comparado com a superfície, caracterizando a degradação do PLA como sendo hidrólise de massa.

Segundo Renouf-Glasser et al. (2005), o módulo de elasticidade pode sofrer queda significativa devido a absorção de água, justificado pelo aumento da mobilidade das cadeias, cujo estudo, mostrou a queda de 1160 MPa para 725 MPa. Porém, o efeito da hidratação além de promover a quebra das ligações éster em cadeias menores, permite também uma maior mobilidade das mesmas, levando a formação de cristais (esferulitos). Nesta fase, quando o dispositivo é submetido a carregamentos, estes esferulitos promovem o endurecimento do material, tornando-o mais frágil e aumentando o módulo de elasticidade.

Em particular, o ácido lático, é um produto natural do corpo humano, e, portanto é eliminado por vias normais através de um processo conhecido como ciclo de Krebs.

Tsuji (2002) realizaram experimentos de degradação de PLLA em solução tampão de fosfato a 37°C, obtendo uma perda de massa de 5 [g/mol.dia]. Além disso, foi observado que os resíduos do processo de degradação pode se estender por até 5 anos no organismo, após o tempo de degradação funcional do polímero, o qual varia de 12 a 24 meses.

O processo de degradação do PLA depende não só da cristalinidade e da massa molar, como também das características do material, sendo considerado desde o seu processamento até o produto final, como orientação das cadeias, geometria, relação entre área superficial e volume do implante, temperatura de processamento, entre outros fatores (HAN; PAN, 2010).

As características do local a ser implantado também exerce uma grande influência no processo de degradação, como por exemplo a intensidade de reações inflamatórias, pH, grau de vascularização e tipo de carregamentos associados (VACCARO et al., 2003).

De acordo com Vaccaro et al. (2003), a região da coluna é um local de carregamento cíclico intenso, apresentando uma influência significativa no processo de degradação do PLLA.

Contudo, o período de degradação do PLLA é longo, com medidas que variam de semanas até o seu desaparecimento em anos. De acordo com Weir et al. (2004), as mudanças iniciam com a redução da massa molar, seguida por perda de resistência

mecânica e, por final, redução do volume. As etapas deste processo podem ser sintetizadas de acordo a Figura 2.1.

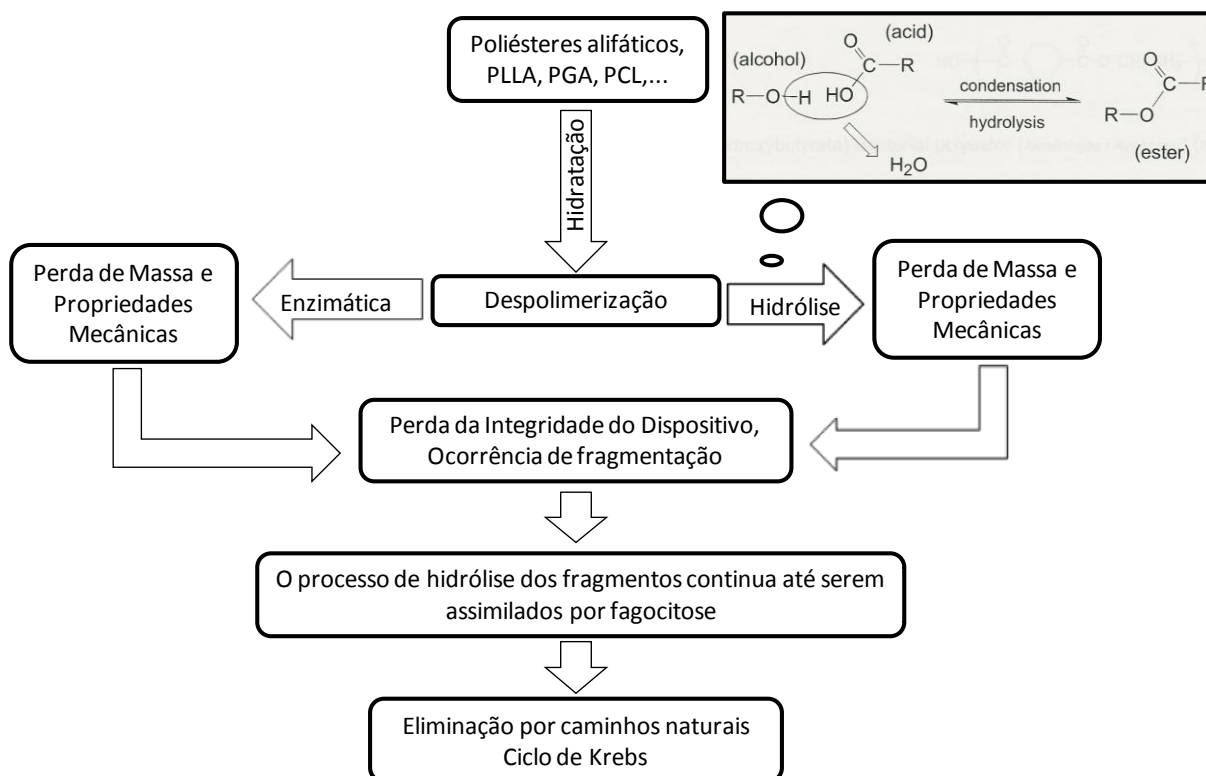


Figura 2.1 - Etapas do processo de degradação dos materiais bioreabsorvíveis no organismo.

## 2.5 Ensaios em Materiais Bioreabsorvíveis - Normatização

A norma "ISO 10993-1: General Principles" apresenta os princípios fundamentais que governam a avaliação biológica de biomateriais e dispositivos biomédicos. Os ensaios devem ser realizados no material em condições de uso e qualquer modificação na matéria prima, processamento, esterilização ou indicação clínica vão exigir a reavaliação do biomaterial. Os testes são categorizados em função da natureza do contato (não contato; contato de superfície como pele ou mucosa; contato externo – circulação extra-corpórea, por exemplo; implantes) e da duração do contato (exposição limitada, prolongada ou permanente). Dois ensaios são sempre indicados, independente do tipo de contato ou duração: citotoxicidade e sensibilização. Em geral, são ainda realizados 6 ensaios adicionais para implantes permanentes (ou seja, com duração superior a um mês) em contato com sangue. A Tabela A.1, mostra as principais normatizações ISO relacionadas com ensaios de

biomateriais, e as Tabelas A.2 e A.3 apresentam as normas ABNT e ASTM respectivamente.

## **2.6 Principais Livros de Biomateriais**

Ehrlich (2010), em seu livro “Biological Materials of Marine Origin”, lista os principais livros de biomateriais publicados desde 1948 até 2010. A Tabela A.4, apresenta estes livros.



## **CAPÍTULO III**

### **MODELO MATEMÁTICO PARA A DEGRADAÇÃO DE MATERIAIS BIOREABSORVÍVEIS**

Implantes da coluna tipo Cage feito de material bioreabsorvível são relativamente recentes. A aplicação destes dispositivos no auxílio da artrodese é importante, porém, as não linearidades do fenômeno de degradação é um tanto quanto complexo. Neste capítulo é apresentado um modelo matemático desenvolvido por Han et al. (2009), para avaliar o processo de degradação em polímeros bioreabsorvíveis, em especial o PLLA. Esta metodologia será utilizada neste trabalho para estudar o comportamento de Cages bioreabsorvíveis na coluna lombar. O modelo matemático será aplicado numa nova metodologia através do software de otimização ModeFrontier, acoplado a um modelo de elementos finitos tridimensional confeccionado no software ANSYS Workbench.

#### **3.1 Estimativa da Curva de Degradação**

Zong et al. (1999) propuseram modelos analíticos para avaliar o processo de degradação em diversos polímeros. Posteriormente, outros modelos de degradação foram avaliados utilizando métodos experimentais, analisando também o processo de cristalização (TSUJI; IKADA, 2000 apud HAN; PAN, 2009; TSUJI; MURAMATSU, 2001). Nesta mesma linha (HAN; PAN, 2009) propuseram um modelo matemático levando em consideração a teoria de Avrami (1939, 1940, 1941). A teoria proposta nestes trabalhos foi validada para cristalização de polímeros (LONG; SHANKS; STACHURSKI, 1995 apud HAN; PAN, 2009).

Neste trabalho será utilizado um modelo analítico para prever a proposta por Han et

al. (2009). Este modelo foi escolhido por ser adequado para estimar processos de degradação de materiais tipo PLLA que vêm sendo utilizados para reparação óssea. Neste caso, a metodologia proposta no trabalho foi aplicada em artrodese da coluna lombar, utilizando Cages bioreabsorvíveis compatíveis com o reparação óssea. A seguir, será desenvolvido o equacionamento do fenômeno estudado no trabalho.

De acordo com Han e Pan (2009), o grau de cristalinidade ( $X_c$ ) pode ser adequadamente modelado por uma relação exponencial com o tempo ( $t$ ), ou seja,

$$X_c = 1 - \exp\left[-(k_c t)^m\right] \quad (3.1)$$

Onde:  $m$  : expoente de Avrami;

$k_c$  : Constante de Avrami para cristalização.

A Equação 3.1 não leva em consideração a relação entre a dissociação das cadeias do polímero e a cristalização, não podendo ser aplicada de forma direta para um processo de biodegradação. Porém uma modificação das equações diferenciais de Avrami (1939) e Eq. 3.1 podem ser usadas para modelar a degradação induzida pela cristalização.

Segundo o modelo proposto por Han e Pan (2009), devem ser consideradas 4 situações para um polímero biodegradável:

- a) Moléculas de polímeros amorfs, que podem-se hidrolisar mas são grandes demais para difundir e parte das moléculas de polímeros podem também cristalizar;
- b) Difusão de monômeros, que são os produtos da reação de hidrólise;
- c) Cristais de polímeros, que são formados e crescem, mas não hidrolisam;
- d) Moléculas de água, as quais são assumidas como sendo abundantes em qualquer parte do polímero.

Neste sentido, o estado de biodegradação do polímero pode ser descrito usando o número de mols de ligações do tipo éster da fase amorfa por unidade de volume do polímero semi-cristalino ( $C_e$ ), o número de mols de monômeros mantidos no material por unidade de volume do polímero semi-cristalino ( $C_m$ ) e o grau de cristalinidade do volume ( $X_c$ ).

Apesar dos grupos éster das cadeias poliméricas na superfície da região cristalina serem hidrolisados, assume-se que a reação de hidrólise só ocorre na região amorfa. Neste caso, as variáveis utilizadas são idealizadas da seguinte forma:

$c_e$  - Número de mols de ligações do tipo éster da fase amorfa por unidade de volume do polímero amorfo;

$c_m$  - Número de mols de monômeros mantidos no material por unidade de volume do polímero amorfo;

$q$  - Número de mols da quantidade de monômeros produzidos pela reação de hidrólise por unidade de volume do polímero amorfo.

A taxa de produção de monômeros pela reação de hidrólise (SIPARSKY et al., 1998 apud Han e Pan, 2009) pode ser assumida como,

$$\frac{dq}{dt} = k_1 c_e + k_2 c_e c_m^n \quad (3.2)$$

Onde:  $k_1$  = Constante da taxa de reação da hidrólise não catalisada;

$k_2$  = Constante da taxa de reação da hidrólise auto catalisada;

$n$  = Expoente de dissociação dos grupos ácidos externos.

As concentrações molares na fase amorfa e aquelas no polímero semi-cristalino são descritas por,

$$\begin{cases} c_e = \frac{C_e}{1 - X_c} \\ c_m = \frac{C_m}{1 - X_c} \end{cases} \quad (3.3)$$

Substituindo a Eq. 3.3 na Eq. 3.2 têm-se que,

$$\frac{dq}{dt} = \frac{1}{1 - X_c} \left\{ k_1 C_e + k_2 \frac{C_e C_m^n}{(1 - X_c)^n} \right\} \quad (3.4)$$

A Equação 3.4 pode ser escrita da seguinte forma,

$$\frac{dR}{dt} = (1 - X_c) \frac{dq}{dt} = k_1 C_e + k_2 \frac{C_e C_m^n}{(1 - X_c)^n} \quad (3.5)$$

Onde  $R$  representa o número de mols dos monômeros produzidos por unidade de volume do polímero semi-cristalino, refletindo também no número total de clivagens das cadeias. A redução na concentração de ligações do tipo éster na fase amorfa é originada da hidrólise das cadeias e cristalização das cadeias móveis. A qual pode ser expressa como sendo,

$$\frac{dC_e}{dt} = -\frac{dR}{dt} - \frac{C_e}{(1-X_c)} \frac{dX_c}{dt} \quad (3.6)$$

O segundo termo do lado direito da Eq. 3.6, representa a perda da fase amorfa do polímero devido a cristalização. Assumindo a lei de Fick (lei quantitativa na forma de equação diferencial que descreve a difusão de matéria ou energia em um meio no qual inicialmente não existe equilíbrio químico ou térmico) para difusão de monômeros, obtêm-se uma equação para estimar a concentração de monômeros, ou seja,

$$\frac{dC_m}{dt} = \frac{dR}{dt} + \nabla_{x_j} \cdot \left( D \cdot \nabla_{x_j} (C_m) \right) \quad (3.7)$$

Onde:  $D$  = Coeficiente de difusão efetiva dos monômeros no polímero em degradação.

Utilizando modelagem por elementos finitos, Wang et. al (2008), estimou o valor do coeficiente ( $D$ ), que é função da porosidade ( $p$ ), e do grau de cristalinidade ( $X_c$ ), ou seja,

$$D = D_{matrix} + (1.3p^2 - 0.3p^3)(D_{pore} - D_{matrix}) \quad (3.8)$$

Onde:  $D_{matrix}$  = Coeficiente de difusão dos monômeros na matriz polimérica;

$D_{pore}$  = Coeficiente de difusão dos monômeros nos poros.

Sendo a porosidade ( $p$ ) estimada por,

$$p = 1 - \left\{ (\overline{C_m} + \overline{C_e})(1 - X_{c0}) + X_c \right\} \quad (3.9)$$

Onde:

$$\begin{cases} \bar{C}_e = \frac{C_e}{C_{e0}} \\ \bar{C}_m = \frac{C_m}{C_{e0}} \\ C_{e0} = C_e(t=0) \\ X_{c0} = X_c(t=0) \end{cases} \quad (3.10)$$

Usando  $D_0$ , para representar o coeficiente de difusão da fase amorfa,  $D_{matrix}$  pode ser estimado,

$$D_{matrix} = \left[ 1.3 \left( \frac{\bar{C}_m + \bar{C}_e}{\bar{C}_m + \bar{C}_e + X_c/(1 - X_{c0})} \right)^2 - 0.3 \left( \frac{\bar{C}_m + \bar{C}_e}{\bar{C}_m + \bar{C}_e + X_c/(1 - X_{c0})} \right)^3 \right] \quad (3.11)$$

Logo, o coeficiente de difusão efetivo ( $D$ ) da degradação do polímero pode ser obtido combinando Eq. 3.8 e Eq. 3.11.

A relação diferencial do grau do volume de cristalinidade pelo grau do volume de cristalinidade estendido proposto por Avrami (1939), é dada por,

$$\frac{dX_c}{dX_{ext}} = [1 - X_c]^\lambda \quad (3.12)$$

Onde,  $\lambda$ , refere-se a um parâmetro introduzido por outros autores, afim de obter um melhor ajuste com os dados experimentais (STARINK, 2001 *apud* HAN; PAN, 2009). Usando  $N$  para representar a concentração molar do núcleo num tempo  $t$ , têm-se a que,

$$dN = -\xi N dt - \frac{N}{1 - X_c} dX_c \quad (3.13)$$

Cuja condição inicial é dada por  $N = N_0$  em  $t = 0$ . O primeiro termo na Eq. 3.13 representa o número de núcleos que pode ter um crescimento ativo durante o intervalo de tempo  $dt$ , como consequência da energia livre de flutuação. A probabilidade disso acontecer é representada pelo termo  $\xi N$ . O segundo termo, representa o número de núcleos que são assimilados pelo crescimento dos cristais.

Segundo Han e Pan (2009), durante a dissociação induzida pela cristalização, as cadeias amorfas do polímero só iniciam o processo de cristalização nos locais onde a dissociação das cadeias ocorrem, ou seja, no núcleo, que pode ser útil se a dissociação da cadeia ocorrer próximo do mesmo. A quantificação no aumento da dissociação das cadeias é dada pela Eq. 3.5, num intervalo de tempo  $dt$ . Sendo  $N_0$  e  $C_{e0}$  as variáveis que representam a concentração inicial do núcleo e das ligações do tipo éster, eles propuseram uma modificação da Eq. 3.13, ou seja,

$$dN = -\xi N dt - \frac{N}{1 - X_C} dX_C + \frac{N_0}{C_{e0}} dR \quad (3.14)$$

Onde  $N$ , aumenta de zero até um valor máximo, e então, diminui com a continuação do processo de cristalização. A fração de volume estendido dos cristais,  $X_{ext}$ , pode ser calculada segundo Avrami (1939), ou seja,

$$X_{ext} = \int_0^t V_{sing}(t - \tau) \xi N(\tau) \eta_A d\tau \quad (3.15)$$

Onde  $n_A$ , é o número de Avogrado ( $6.02 \times 10^{23}$ ) e  $V_{sing}(t - \tau)$  é o volume de um único cristal no tempo  $t$  que é nucleado no tempo  $\tau$ . Sendo que para um único cristal, Avrami (1939) assume um crescimento linear, limitado a um tamanho máximo ( $r_{max}$ ) da seguinte forma,

$$r = r_{max} \left( 1 - e^{-\frac{G}{r_{max}}(t - \tau)} \right) \quad (3.16)$$

Onde  $G$ , é a taxa de crescimento linear. Supondo que  $V_{sing}(t - \tau) = \alpha r^3$  e substituindo na Eq. 3.15, obtêm-se, 3.17:

$$X_{ext} = \int_0^t \alpha r_{max}^3 \left( 1 - e^{-\frac{G}{r_{max}}(t - \tau)} \right)^3 \xi N(\tau) \eta_A d\tau \quad (3.17)$$

Na qual  $\alpha$ , é uma constante numérica dependente da forma do cristal.

Wang et al. (2008) recomenda adimensionalizar as equações governantes. Neste caso, deve-se utilizar relações matemáticas para as variáveis e para os parâmetros do modelo (Eq. 3.18), ou seja,

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{C}_e = \frac{C_e}{C_{e0}}; \bar{C}_m = \frac{C_m}{C_{e0}}; \bar{R} = \frac{R}{C_{e0}}; \bar{N} = \frac{N}{C_{e0}}; \bar{x}_i = \frac{x_i}{l}; \bar{t} = \frac{t}{\left( \frac{1}{k_2 C_{e0}^n} \right)} = \frac{t}{t_0} \\ \bar{D}_0 = \frac{D_0}{k_2 l^2 C_{e0}^n}; \bar{k}_1 = \frac{k_1}{k_2 C_{e0}^n}; \bar{N}_0 = \frac{N_0}{C_{e0}}; \bar{r}_{\max} = \alpha C_{e0} n_A r_{\max}^3; \bar{G} = \frac{t_0 G}{r_{\max}}; \bar{\xi} = t_0 \xi \end{array} \right. \quad (3.18)$$

Onde ( $C_{e0}$ ) é a concentração molar das ligações éster da fase amorfa no início da biodegradação, e ( $l$ ) é o comprimento característico do dispositivo a ser modelado. Com isso, obtêm-se equações governantes, da seguinte forma,

$$\frac{d\bar{R}}{d\bar{t}} = \bar{k}_1 \bar{C}_e + \bar{C}_e \left( \frac{\bar{C}_m}{1 - X_c} \right)^n \quad (3.19)$$

$$\frac{d\bar{C}_m}{d\bar{t}} = \frac{d\bar{R}}{d\bar{t}} + \text{div}_{\bar{x}_i} \left( \bar{D} \text{grad}_{\bar{x}_i} (\bar{C}_m) \right) \quad (3.20)$$

$$\frac{d\bar{C}_e}{d\bar{t}} = -\frac{d\bar{R}}{d\bar{t}} - \frac{1}{(1 - X_c)} \frac{dX_c}{d\bar{t}} \quad (3.21)$$

$$\frac{dX_c}{dX_{\text{ext}}} = [1 - X_c]^\lambda \quad (3.22)$$

$$d\bar{N} = -\bar{\xi} \bar{N} d\bar{t} - \frac{\bar{N}}{1 - X_c} dX_c + \bar{N}_0 d\bar{R} \quad (3.23)$$

$$X_{\text{ext}} = \bar{r}_{\max} \bar{\xi} \int_0^{\bar{t}} \left( 1 - e^{-\bar{G}(\bar{t} - \bar{\tau})} \right)^3 \bar{N}(\bar{\tau}) d\bar{\tau} \quad (3.24)$$

As equações Eq. 3.19 a Eq. 3.21, governam o processo de biodegradação e as equações Eq. 3.22 a Eq. 3.24, governam o processo de cristalização. O último termo na Eq. 3.21 estabelece a conexão entre biodegradação e cristalização, no sentido de que a

cristalização reduz a concentração da fase amorfa do polímero. E o último termo na Eq. 3.23 estabelece a conexão entre cristalização e biodegradação no sentido de que existem núcleos que podem ser úteis para a cristalização se a dissociação das cadeias ocorrerem próximas do mesmo.

Han e Pan (2009), fizeram algumas observações para o caso de comparação do modelo matemático apresentado neste trabalho com dados experimentais de biodegradação:

- a) Quando a biodegradação se aproxima do fim, a maioria das cadeias da fase amorfa são esgotadas, a validade das Eq. 3.14 e Eq. 3.16 se tornam questionáveis. Porém, quando o processo atinge esse ponto, o dispositivo já estará se desfazendo, o que não é mais interessante em termos de projeto.
- b) Por simplicidade a distribuição do peso molecular das cadeias da fase amorfa foram simplificadas por uma distribuição bimodal, que é caracterizada por  $C_e$  e  $C_m$ . Assumindo que os monômeros são tão pequenos para serem detectados usando técnicas experimentais, a medida do peso molecular médio ( $M$ ) pode ser relacionado ao  $C_e$ , tal que  $M/M_0 = C_e/C_{e0}$ , na qual  $M_0$  e  $C_{e0}$  são, respectivamente, os valores iniciais do peso molecular médio e da concentração das ligações éster.
- c) O grau de cristalinidade do volume ( $X_c$ ) não inclui o efeito da perda de massa que deve ser considerada quando comparada com dados experimentais. O grau de cristalinidade observado é dado por  $X_{obs} = X_c/(1-W)$ , na qual  $W$  representa a perda de massa em percentagem.

De acordo com Han et al. (2010), o modelo proposto por eles poderia ser simplificado seguindo substituições de parâmetros, mudança de variáveis e algumas considerações, tais como:

- \_\_\_ O polímero permanece amorfo durante a degradação;
- \_\_\_ A perda de massa nas amostras é tão pequena no primeiro estágio, que pode ser negligenciada;
- \_\_\_ As reações de hidrólise são autocatalíticas.



Utilizando estas simplificações o modelo analítico é dado por,

$$\frac{dR_s}{dt} = k_2 C_e C_{ol}^n \quad (3.25)$$

$$\frac{dC_e}{dt} = -\frac{dC_{ol}}{dt} \quad (3.26)$$

$$\frac{C_e}{C_{e0}} = \alpha \left( \frac{R_s}{C_{e0}} \right)^\beta \quad (3.27)$$

$$M_n = \frac{C_e M_0}{N_{chains0} + (R_s - C_{ol}/m)} \quad (3.28)$$

No caso de  $\beta=1, \alpha=0.4$  e  $n=0.5$ , valores obtidos para um melhor ajuste da solução numérica comparando com os resultados experimentais obtidos do trabalho de Lyu et al. (2007), a solução analítica pode ser re-escrita como,

$$\frac{M_n}{M_{n0}} = \frac{1 - \tanh\left(\frac{t}{t_\infty}\right)^2}{1 + \rho \tanh\left(\frac{t}{t_\infty}\right)^2} \quad (3.29)$$

Onde o tempo característico para reação de hidrólise pode ser obtido por,

$$t_\infty = \frac{2}{\alpha k_2 \sqrt{C_{e0}}} \quad (3.30)$$

De forma análoga o valor de  $\rho$  pode ser obtido por,

$$\rho = \frac{C_{e0}}{N_{chain0}} \left( \frac{1}{\alpha} - \frac{1}{m} \right) \quad (3.31)$$

Na Equação 3.31,  $(C_{e0}/N_{chain0})$  é o grau de polimerização do material bioreabsorvível. A Equação 3.29 é válida para todo o processo de biodegradação e representa a variação da

massa molecular média ( $M_n$ ) em relação ao tempo considerando a massa molecular inicial ( $M_{n0}$ ).

Para o material PLLA, foram utilizados os seguintes parâmetros (Han; Pan, 2009), Tab.3.1.

Tabela 3.1 – Parâmetros usados para obtenção da solução da Eq. 3.29.

$C_{e0}$	$M_{n0}$	$k_2$	$\alpha$	$m$	$N_{chain0}$
17300	72	3E-06	0.4	4	4.32

Resolvendo as Eq. 3.29, Eq. 3.30 e Eq. 3.31 no programa MatLab, e utilizando os parâmetros da Tab. 3.1, obteve-se a curva de degradação do PLLA, representada pela perda de peso molecular médio normalizado pelo tempo (ver Fig. 3.1), proposto por Han e Pan (2009).

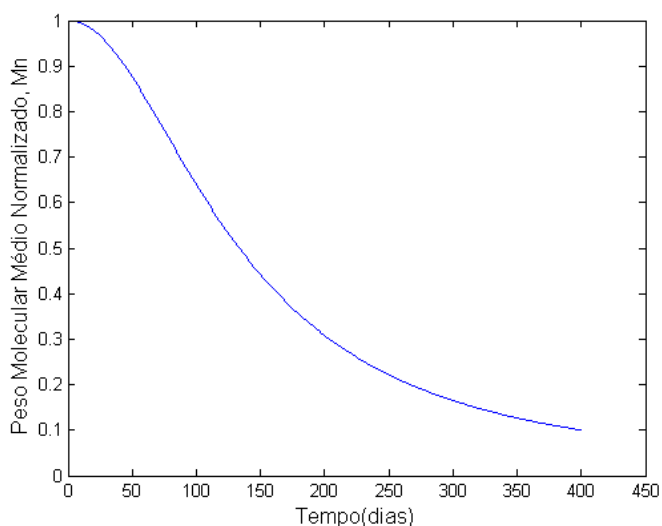


Figura 3.1 – Gráfico representativo da perda de peso molecular médio normalizado pelo tempo expresso pela Eq. 3.29.

Esta curva será utilizada para obtenção dos dados de entrada do módulo de elasticidade do implante (Cage) feito de PLLA, capítulo 5.

## **CAPÍTULO IV**

### **ANÁLISE DA COLUNA VERTEBRAL, PATOLOGIAS E TRATAMENTOS**

Neste trabalho, foi avaliado o comportamento de um implante feito de material bioreabsorvível PLLA, quando aplicado a coluna lombar. A coluna vertebral possui uma estrutura relativamente complexa. Neste caso diversas patologias e tratamentos são indicados levando em consideração aspectos biomecânicos da coluna. Dependendo da gravidade do estado patológico, implantes do tipo Cage, utilizados com a finalidade de substituição de um disco intervertebral e união das vértebras (artrodese) deste local são necessários. Para união das mesmas, são utilizados enxertos ósseos na região central dos implantes. Sabe-se que para uma adequada osteossíntese é necessário que as cargas direcionadas ao conjunto enxerto/Cage sejam aplicadas de forma gradual. Neste sentido, este capítulo apresenta estes aspectos, os quais serão analisados no estudo de caso do capítulo V.

#### **4.1 Biomecânica da Coluna Vertebral**

A coluna vertebral é uma complexa série de articulações vertebrais que apresenta estabilidade inata, promove proteção aos elementos neurais e permite que a mobilidade segmentar ocorra de forma controlada. Ela age como uma haste elástica modificada que proporciona suporte rígido e flexibilidade. Ela é composta por 33 vértebras sendo 24 móveis que contribuem para o movimento do tronco. As vértebras são arrançadas em quatro curvaturas que dão equilíbrio e força à coluna (HAMILL; KNUTZEN, 1999). Sete vértebras

cervicais formam a curvatura convexa ao lado interior do corpo. Essa curva se desenvolve à medida que o bebê começa a levantar a cabeça, assumindo a curvatura para suportá-la. As 12 vértebras torácicas formam uma curvatura que é convexa no lado posterior do corpo. A curvatura na coluna torácica está presente no nascimento. Cinco vértebras lombares formam uma curva convexa no lado inferior, que se desenvolve em resposta ao apoio do peso e é pelo posicionamento pélvico e dos membros inferiores. A última curvatura é a sacrococcígea, formada pelas cinco vértebras fundidas do sacro e quatro a cinco vértebras fundidas do cóccix. A Figura 4.1 apresenta a curvatura da coluna como um todo, com vista lateral, frontal e posterior. A junção onde termina uma curvatura e começa a próxima é um local de maior flexibilidade e mais vulnerável a lesão (BERNHARDT; BRIDWELL, 1989).

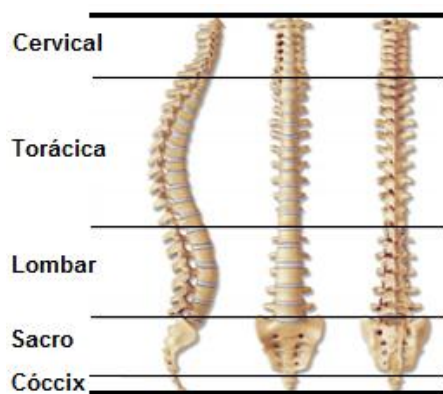


Figura 4.1 – Vista lateral, posterior e anterior da coluna vertebral mostrando as partes cervical, torácica, lombar, sacro e cóccix.

Além de oferecer suporte e flexibilidade ao tronco, a coluna vertebral é responsável por proteger a medula espinhal, Fig. 4.2. A medula corre pelas vértebras através de um canal formado pelo corpo, pedículos e pilares das vértebras, discos e um ligamento. Os nervos periféricos saem pelo forame intervertebral na parte lateral das vértebras, formando agregados de fibras nervosas. O corpo vertebral tem forma cilíndrica sendo mais espesso na parte da frente, o qual absorve maiores forças compressivas. Separando os dois corpos vertebrais, têm-se o disco intervertebral que é a estrutura que une uma vértebra a outra e, ao mesmo tempo permite que ocorra movimento entre elas.

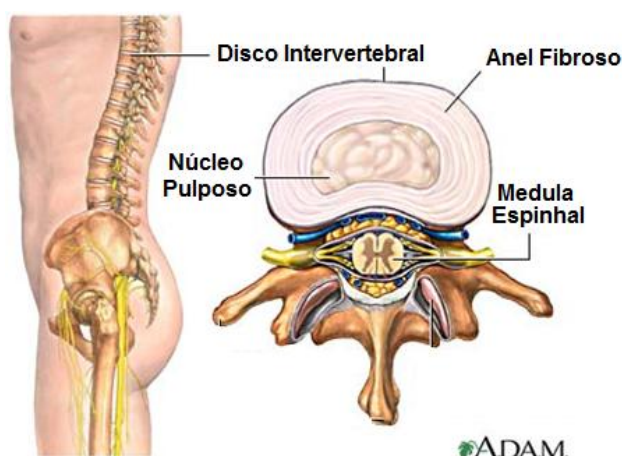


Figura 4.2 – Vértebra em detalhe ( adaptado de <http://www.sths.com/adm/>).

O disco é capaz de suportar forças compressivas, de torção e de cisalhamentos aplicadas sobre a coluna. O papel do disco é de suportar e distribuir as cargas na coluna vertebral assim como restringir o excesso de movimento que ocorre no segmento vertebral.

Um disco intervertebral saudável funciona hidrostaticamente, respondendo com flexibilidade sob baixas cargas e respondendo com rigidez quando é sujeito a altas cargas. Quando o disco é sobrecarregado em compressão, o núcleo pulposos distribui uniformemente a pressão pelo disco e age como um amortecedor. Eles são muito resistentes e raramente falham sob compressão. O osso esponjoso do corpo vertebral cede e fratura antes que ocorra o dano ao disco.

A grande região sustentadora de peso na coluna é formada pelas vértebras lombares. As cargas aplicadas na coluna vertebral são produzidas pelo peso do corpo, pela força muscular que age sobre cada segmento móvel, pelas forças de pré-cargas que estão presentes devido as forças dos discos e ligamentos e pelas cargas externas que estão sendo manipuladas ou aplicadas.

Na compressão, a maior parte da carga é sustentada pelo disco e corpo vertebral. O corpo vertebral fica susceptível a lesão antes que o disco, como mostra a Figura 4.3.



Figura 4.3 – Fratura por compressão do corpo vertebral (Fonte: <http://www.timberlanept.com>).

A carga máxima até a fratura das vértebras foi medida por Augat et al. (1996), onde eles obtiveram para adultos homens ( $5400 \pm 1800\text{N}$ ) e para mulheres ( $4180 \pm 1990\text{N}$ ).

A Tabela 4.1 apresenta alguns exemplos de cargas impostas no segmento central (L3) da coluna lombar.

Tabela 4.1 - Cargas sobre o disco L-3 em um indivíduo com 70Kg. (Adaptado de ANDERSSON; ÖRTENGREN; NACHEMSON, 1977).

<b>Atividade</b>	<b>Carga sobre o disco (N)</b>
Decúbito dorsal	294
Em pé	686
Sentado ereto	980
Andando	833
Rodando o tronco	832
Inclinando se lateralmente	931
Tossindo	1078
Saltando	1078
Espreguiçando	1176
Sorrindo	1176
Erguendo 20Kg com a coluna ereta, joelhos fletidos	2058
Erguendo 20Kg com a coluna ereta, joelhos estendidos	3332

A incidência de lesão na coluna é alta, e geralmente 60 a 80% da população sofre de dor nas costas em algum momento da vida. O segmento de implantes para fusão intersomática da coluna é o maior em termos de dimensão do mercado, contribuindo com cerca de 90% da receita para a categoria de implantes para coluna do mercado.

## 4.2 Lombalgia

O principal fator causador de danos a coluna está associado ao esforço repetitivo, em posição inadequada ao longo dos anos. Por exemplo, o trabalho braçal pesado, com a coluna sempre em posição de flexão ou torção forçada, como pequenos agricultores, pedreiros, trabalhadores regulares com pás, enxadas e picaretas ou similares, agachando-se sem dobrar os joelhos, os quais produzem grandes pressões sobre a coluna lombar, com conseqüências danosas.

O fato do indivíduo apresentar obesidade, peso excessivo das mamas, gravidez repetidas, também contribuem para causar danos na coluna vertebral. Outro fator importante

é a posição em que o indivíduo repousa, dorme ou tem seu lazer regular. Uma doença crônica da coluna lombar, em especial, traduz-se inicialmente por dor lombar transitória após esforços inusitados. Depois, com a repetição, segue-se a dor da contratura muscular e seus componentes que sofreram estiramento ou compressão. As principais formas de tratamento são indicadas por fisioterapia analgésica e relaxante, com reeducação de postura corporal, associada ao aconselhamento médico especializado sobre os cuidados a tomar e dos riscos a serem evitados, associados a analgésicos e miorrelaxantes.

A lesão chamada de disco doloroso onde existe a possibilidade de ruptura das lâminas que formam a parte externa do disco e anel fibroso, causam dor lombar incômoda, que cessa com repouso, analgésicos e compressa local. A repetição de esforços inadequados pode levar a ruptura do anel fibroso e deslocamento gelatinoso do disco e comprimir uma raiz nervosa gerando uma dor lombar intensa, conhecida como dor do nervo ciático, produzida por uma hérnia discal lombar. A Figura 4.4 mostra patologias relacionadas a coluna lombar.

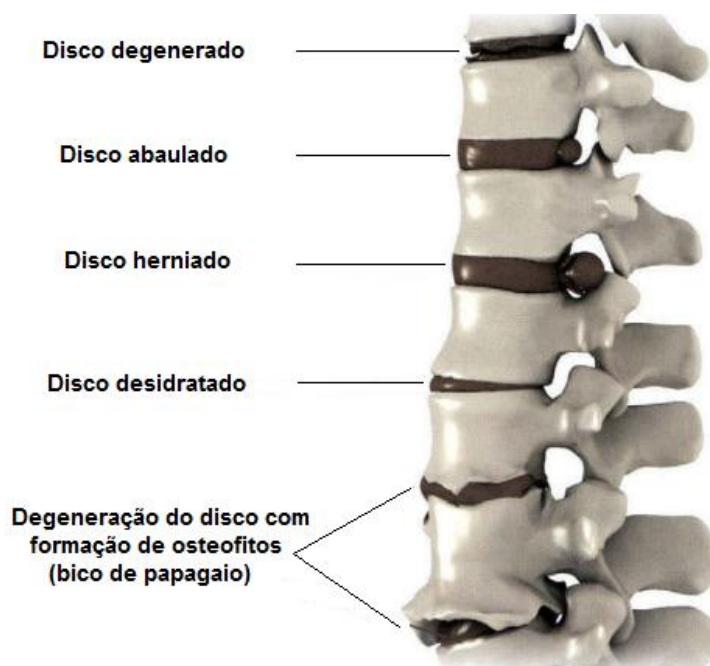


Figura 4.4 – Patologias da coluna lombar. Fonte: Adaptado de (KURTZ; EDIDIN, 2006).

Em alguns indivíduos o disco pode se degenerar, desidratar-se, perder espessura ou perder sua elasticidade e a capacidade de absorver impactos e esforços. Discos degenerados e que perdem altura transferem suas funções às articulações interapofisárias, perturbando o seu funcionamento fisiológico normal, com sobrecarga onde não poderia haver e com uma conseqüente artrose interapofisária, ocorrida por estresse de articulações não habilitadas ao esforço antes inerente ao disco e sim existentes para orientação do

movimento antero-posterior da coluna lombar. Aumentando o esforço sobre uma coluna que já se encontra danificada, principalmente em indivíduos com idade avançada ou, em mulheres no período de pós-menopausa, pode ocorrer uma desmineralização óssea, com o seu enfraquecimento e com a possibilidade de fraturas vertebrais espontâneas.

Essas fraturas podem ocorrer numa única vértebra, ou as vezes em múltiplas vértebras. Nestes casos as fraturas podem ser um simples acunhamento da vértebra, Fig. 4.5, ou de forma mais complicada com deslocamento de fragmentos da vértebra para dentro do canal raquidiano, ocasionando compressão das estruturas nervosas, causando déficit motor de grau variado nos membros inferiores.



Figura 4.5 – Acunhamento do corpo vertebral ( Adaptado de <http://www.okemostherapy.com/>).

Por outro lado, se o envelhecimento citado anteriormente ocorrer de forma assimétrica, seja por uma retração ligamentar maior de um lado e flacidez do outro, ou por assimetria na degeneração discal lombar, ou ainda, se o indivíduo tenha associado uma artrose do joelho ou do quadril, obrigando-o a caminhar de forma irregular, forçando mais um membro inferior que o outro, poderá haver então um dano à coluna lombar, um desvio frontal da coluna, chamado de escoliose degenerativa, Fig. 4.6. Esta, por sua vez poderá comprimir estruturas nervosas entre uma vértebra e outra, limitando a funcionalidade da coluna ou do membro inervado.





Figura 4.6 – Escoliose degenerativa (Fonte: <http://www.yalemedicalgroup.org>).

Outro fator importante diz respeito à desidratação do disco intervertebral, com conseqüente perda de elasticidade e eficiência, além da perda de capacidade de adesão de uma vértebra à outra. Isto permite que uma vértebra possa escorregar sobre a outra, ocasionado um desalinhamento lateral, chamado de espondilolistese degenerativa. Tal alteração, pode ser desde assintomática, como pode produzir lombalgia e/ou dor por compressão do nervo ciático.

A degeneração múltipla dos discos intervertebrais lombares, com sua perda de espessura e eventuais protusões pode ocorrer também de forma múltipla, levando a uma situação degenerativa conhecida como canal raquídeo lombar estreitado, com conseqüente e variada compressão de raízes ou nervos, e suas conseqüências dolorosas e/ou deficitárias.

#### **4.3 Tratamentos Cirúrgicos**

A preferência por tratamentos menos invasivos, tais como: fisioterapia, medicamentos e desbloqueio de nervos espinhais através de injeções são sempre desejados (ANAND; BARON, 2011). Se este tipo de tratamento não for suficiente para aliviar os sintomas clínicos, tais como: dor, déficit sensorial, ou déficit motor, o tratamento cirúrgico deve ser considerado (KALLUR; FERRONE; BOACHIE-ADJEI, 2010), sendo recomendado a cirurgia, após dois meses de tratamento conservador sem sucesso.

Além da discectomia clássica, que consiste na remoção do material de abaulamento do disco, vários outros tratamentos cirúrgicos para a doença degenerativa do disco estão

disponíveis (BERTAGNOLI; KUMAR, 2002). Outras formas menos invasivas tratam-se da nucleotomia percutânea e a nucleoplastia, as quais têm o objetivo de eliminar ou desintegrar o material excessivo do núcleo causador da hérnia de disco. Outra técnica, terapia eletrotérmica intradiscal, trata-se da inserção percutânea de uma resistência térmica visando a diminuição das fibrilas intradiscal de colágeno do anel com conseqüente redução do inchaço do disco (PLASENCIA-ARRIBA; MAESTRE-GARCIA, 2007). Alini et al. (2002) trabalharam no desenvolvimento de tecidos implantáveis com características semelhantes ao tecido saudável do núcleo pulposo.

Para os casos de degeneração avançada do disco, a retirada de excesso de material não é suficiente, sendo necessário restaurar a altura do disco para liberar as estruturas nervosas comprimidas. Nestes casos, o uso de dispositivos artificiais é necessário, cujos tratamentos cirúrgicos são conhecidos como artrodese e artroplastia.

#### **4.3.1 Artrodese da coluna vertebral**

A artrodese da coluna vertebral é um procedimento cirúrgico que fixa as vértebras da coluna, reduz a dor, devolve a capacidade de movimentação e garante a estabilidade mecânica. A artrodese consiste em submeter duas ou mais vértebras a uma restrição do movimento da articulação utilizando algum método de fixação, como parafusos de titânio ou espaçadores. Inicialmente era utilizada para o tratamento de doenças infecciosas, trauma ou deformidades da coluna vertebral, e com base nas evoluções técnicas, o tratamento por artrodese agora é geralmente indicada para o movimento anormal ou instável de uma vértebra, ou doença degenerativa do disco. Em qualquer caso, este tipo de tratamento é usado numa tentativa de controlar e aliviar a dor lombar aguda (TRUUMEEES; MAJID; RKARIC, 2008). Embora a artrodese limite a mobilidade da coluna, a maioria dos pacientes consegue realizar todos os movimentos necessários no seu dia a dia. Existem várias técnicas de artrodese da coluna vertebral disponíveis (PATEL, 2008). Podendo ser citadas:

\_\_\_ **Fusão intersomática lombar anterior**, consiste na excisão do disco degenerado e implantação de um enxerto através de um caminho anterior. Ela pode ser associada com uma fixação interna e anterior para melhorar a taxa de fusão.

\_\_\_ **Fusão intersomática lombar posterior**, consiste na excisão do disco degenerado e implantação de um enxerto através de um caminho posterior. É geralmente associada com a fixação interna e laminectomia parcial ou total.

\_\_**Fusão intersomática com uso de Cages**, é usada para melhorar o apoio estrutural do espaço intervertebral, além de proteger o enxerto ósseo que pode ruir e causar instabilidade. Pode ser associado também a uma fixação interna para melhorar a taxa de fusão.

\_\_**Fusão posterolateral**, consiste no implante de um enxerto ósseo na região posterolateral do espaço intervertebral, com ou sem o uso de fixações internas.

\_\_**Instrumentação com Pedículo ou parafusos**, consiste na adição de dispositivos de estabilização posterior, tais como fios, ganchos ou parafusos, utilizados para melhorar a taxa de fusão.

\_\_**Fusão circunferencial**, é caracterizada pela eliminação de todas as fontes potenciais de dor nas estruturas anterior e posterior, e por uma alta estabilidade. O procedimento cirúrgico geralmente leva em conta a combinação das abordagens anteriores e posteriores.

O tempo de recuperação de um procedimento cirúrgico de artrodese varia entre 3 a 12 meses, com movimentação a fim de permitir uma melhor osteointegração (GUYER; OHNMEISS, 2003). E ainda, de acordo com Guyer et al. (2003) os resultados são satisfatórios e variam entre 63% a 85%. Ma et al. (2010) relatou que as complicações aumentam significativamente com o aumento da idade. As mais comuns são relacionadas com a impossibilidade de atingir a união óssea sólida, ruptura dos parafusos de sustentação e mudança de comportamento dos níveis adjacentes as vértebras tratadas (PILITSIS; LUCAS; RENGACHARY, 2002). Ruberté et al. (2009) demonstrou que a mobilidade segmentar dos níveis sobrejacentes e adjacentes tem sido significativamente aumentadas após um duplo nível de artrodese posterior de L3-L4. E que isso pode levar a uma degeneração acelerada das articulações.

#### **4.3.2 Artroplastia da coluna vertebral**

Quando um paciente sofre com dores provocadas por disfunção ou desgaste do disco intervertebral, torna-se necessária a intervenção cirúrgica para substituição do mesmo, em geral, utilizando um implante chamado prótese discal, que tem por objetivo restaurar as funcionalidades relevantes do disco degenerado. A intervenção cirúrgica relativa a este

processo recebe o nome de artroplastia da coluna vertebral (BERTAGNOLI; KUMAR, 2002).

A intervenção cirúrgica é indicada apenas quando os tratamentos conservadores já falharam, como os casos de lombalgia aguda resultante de doenças degenerativas do disco. Em casos de osteoartrite secundária das articulações, degeneração da coluna (como escoliose), fusão dos níveis adjacentes inferior a 4 mm de altura do disco restante nos níveis adjacentes, e instabilidade do segmento posterior (como espondilolistese), esse tipo de intervenção não é recomendada (KLEUVER; ONER; JACOBS, 2003; NUNLEY et al., 2008).

Existem dois tipos principais de dispositivos artificiais para artroplastia, próteses para substituição total do disco e próteses do núcleo para substituição parcial do disco. Tais dispositivos podem ser definidos como dispositivos móveis, geralmente constituídos por peças sólidas deslizantes (ver Fig. 4.7), e dispositivos flexíveis, que são normalmente constituídos de materiais flexíveis que permitam movimento relativo das vértebras adjacentes (ver Fig. 4.8 e Fig. 4.9), (BALDWIN, 2002).

Certos requisitos são necessários para um disco artificial, dos quais 9 deles têm sido citados como críticos: geometria, amplitude de movimento, rigidez, força, centro de rotação, a função das articulações, fixação da vértebra adjacente, modos de falha, e processo cirúrgico. Outra propriedade importante é a capacidade de absorção de choques mecânicos dos dispositivos artificiais (ZIGLER, 2004).



Figura 4.7 – Caso extremo, com aplicação de próteses de artroplastia em 3 segmentos consecutivos da coluna, S1-L3-L4-L5, (Fonte: BERTAGNOLI; KUMAR, 2002).



Figura 4.8 – Prótese artificial flexível da marca Acroflex (Fonte: SZPALSKI; GUNZBURG; MAYER, 2002).

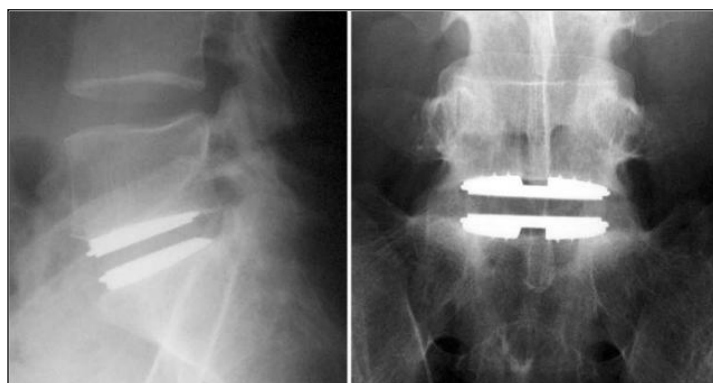


Figura 4.8 – Radiografias da aplicação da prótese da Figura 4.7 (Fonte: SZPALSKI; GUNZBURG; MAYER, 2002).

#### **4.4 Enxerto Ósseo**

O tecido ósseo possui um ciclo de renovação contínua, sendo capaz de regenerar-se diversas vezes sem formação de cicatrizes. Essa capacidade se deve ao fato de que esse tecido possui atividade metabólica constante durante toda a vida. A continuidade desse ciclo está ligada aos processos de manutenção do estado de equilíbrio dinâmico do metabolismo do cálcio, fósforo e outros constituintes iônicos dos fluídos extracelulares e é dependente de vários fatores de controle. A interação entre diferentes elementos celulares, agentes reguladores sistêmicos e locais, tais como citocinas, componentes da matriz extracelular, fatores de crescimento e diferenciação além de vários hormônios, gera processos biológicos complexos que são responsáveis pela formação, manutenção e regeneração do osso, Fig. 4.9 (PILITSIS; LUCAS; RENGACHARY, 2002).

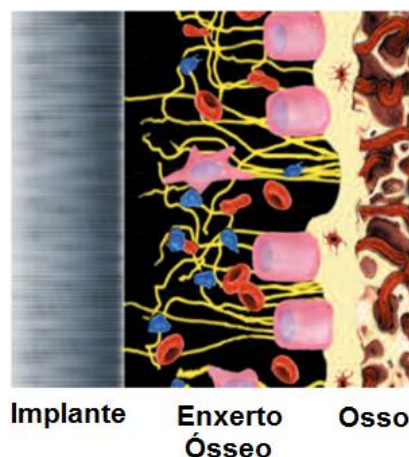


Figura 4.9 – Desenho esquemático das interfaces implante, enxerto ósseo e osso (Fonte: <http://www.biomet3i.com.br/>)

Uma boa fusão óssea é um dos principais objetivos em cirurgias que envolvem recuperação de lesões no tecido ósseo, como nas cirurgias de artrodese. Nesse tipo de cirurgia são utilizados implantes que fornecem uma estabilidade mecânica temporária para auxiliar a consolidação óssea (GUYER; OHNMEISS, 2003). O objetivo principal é a otimização de processos para obtenção de fusões ósseas de qualidade, uma vez que significativa morbidade e uma grande quantidade de reoperações estão associados à falhas nesse tipo cicatrização.

O profundo conhecimento dos mecanismos fisiológicos de cicatrização do osso e dos papéis desempenhados por reguladores e inibidores desses mecanismos aliado ao uso de materiais adequados que permitam o bom crescimento do tecido ósseo in vivo é essencial para que se possa obter uma fusão óssea de qualidade (REID; JOHNSON; WANG, 2011).

Para se conhecer tais mecanismos é necessário compreender corretamente os conceitos relativos a osteogênese, osteocondução e osteoindução. Estes três conceitos sintetizam a capacidade de regeneração óssea, incluindo as fusões ósseas e as cicatrizações, ou seja,

- **Osteogênese:** Capacidade de formação de novo tecido ósseo, caracterizada pela presença de células osteoprogenitoras e osteogênicas precursoras. Estas últimas estão presentes tanto na medula esponjosa quanto nos enxertos ósseos frescos. (KUNDU; KUNDU, 2010).
- **Osteocondução:** Definida como a capacidade de migração, adesão e distribuição de vasos sanguíneos e células através de moldes ou suportes (FERRETTI et al., 2010). Essa capacidade pode ser conseguida ou aumentada através do uso de enxertos ósseos homólogos, autólogos ou mesmo de alguns materiais biocompatíveis. Um

material com boas propriedades de osteocondução deve ter morfologia mais próxima possível à morfologia do osso trabecular (KUNDU; KUNDU, 2010), uma vez que esta propriedade está diretamente relacionada ao tamanho e ao grau de porosidade do suporte (HABIBOVIC et al., 2008).

- **Osteoindução:** Definida como a capacidade de produção de células ósseas maduras através da diferenciação de células tronco, estimulada por fatores de crescimento locais. Os mais potentes indutores desse tipo de diferenciação são as BMPs e a DBM, entretanto enxertos autólogos também tenham esse tipo de capacidade indutiva (HABIBOVIC et al., 2008). Portanto é possível entender que o melhor enxerto é aquele que além de antigênico e livre de doenças, apresente as três características supracitadas.

De acordo com Lichte et al. (2011), alguns tipos de enxertos apresentam uma ou mais dessas propriedades, cada um apresentando características diferentes, como por exemplo, os enxertos homólogos apresentam boas propriedades, porém são pouco indutivos e não osteogênicos, enquanto os ossos autólogos são indutores de resposta imune, porém seu uso está relacionado a um alto grau de não fusão, sendo ainda conhecido como possível transmissor de doenças. Enquanto isso os enxertos córtico-esponjosos autólogos apresentam todas as três propriedades, porém tem uso limitado devido à morbidade associada com sua obtenção.

Existem três tipos de enxertos ósseos bastante utilizados, os enxertos de osso cortical, esponjoso e córtico-esponjoso (LICHTE et al., 2011). Cada um desses possui características próprias que podem torná-los mais ou menos adequados a determinados tipos de utilização. O enxerto de osso cortical por exemplo, possui grande resistência inicial se comparado com o enxerto de osso esponjoso. No entanto, essa resistência diminui com o tempo devido a um processo de reabsorção causado pelo predomínio de atividade osteoclástica. Esse tipo de enxerto também apresenta processo de incorporação e remodelagem retardados ou mesmo incompletos.

Por outro lado, o uso de enxerto esponjoso normalmente apresenta processos de fusão e incorporação mais rápidos e após o processo de consolidação, o mesmo apresenta uma resistência mecânica final maior quando comparado ao enxerto de osso cortical. A existência de células frescas da medula, nesse tipo de enxerto, com presença de receptores para fatores de crescimento e membranas com moléculas que facilitam a adesão celular, podem induzir a osteogênese e auxiliar nos processos de osteoindução e osteocondução. Portanto esse tipo de enxerto é ideal para uso em casos onde a resistência mecânica não seja um requisito primário, preenchimento de cavidades ou falhas ósseas.

O enxerto córtico-esponjoso por sua vez é utilizado para funções estruturais, pois este une as propriedades de consolidação de osso esponjoso com as propriedades de resistência mecânica do osso cortical (LICHTÉ et al., 2011).

É necessário compreender que existem algumas diferenças entre os mecanismos de crescimento ósseo responsável pela recuperação de fraturas e o responsável pela fusão de um enxerto ósseo.

No caso de recuperação de uma fratura, o crescimento ósseo ocorre no chamado sítio de fratura, uma região desperiostizada e avascular; esse crescimento acontece por meio da formação de um tecido cartilaginoso intermediário, gerado por formação intramembranosa a partir do periósteo adjacente.

O processo de recuperação de fraturas pode ser sintetizado em três etapas principais:

- *Resposta inflamatória precoce:* Esta etapa compreende as duas primeiras semanas após a fratura e se inicia imediatamente após a formação do hematoma causado pela lesão. Ela se caracteriza pela infiltração de células inflamatórias e fibroblastos no hematoma, formando o pró-calo, um tecido de granulação formado por uma rede vascular organizada.
- *Reparo:* Nas primeiras 4 a 6 semanas, ocorre a formação de um calo cartilaginoso temporário, proporcionando uma união inicial com resistência mecânica limitada justificando, na maioria das vezes, a imobilização do sítio de fratura nas semanas iniciais de recuperação. Em seguida, a cartilagem é progressivamente substituída por osso esponjoso através de um processo de deposição de lamelas, devido ao crescimento vascular continuado, à presença de fibras cartilaginosas e à secreção de osteóide pelos osteoblastos. Caracteriza-se então a formação do calo ósseo, e conforme continue a deposição de osteóide, esse osso esponjoso pode ser convertido em osso compacto.
- *Remodelagem:* Nesta etapa o osso fraturado é restaurado ao seu tamanho, forma e resistência normais. Após um período de 6 meses normalmente se desenvolve uma resistência mecânica adequada, podendo o processo de remodelagem demorar anos (PIVONKA et al., 2008).

Este processo de formação de cartilagem intermediária, não acontece nos casos de fusão de enxerto. Nestes casos, o crescimento ósseo ocorre por proliferação osteoblástica a partir do periósteo adjacente, ocorrendo um processo de reabsorção seguida de regeneração direta por deposição de novo osso (KUNDU; KUNDU, 2010).

A revitalização do enxerto, a partir das suas células sobreviventes e da adesão ao mesmo por células do hospedeiro, que se aproveitam do arcabouço inorgânico como



material de osteocondução, é essencial ao processo de integração do enxerto (HABIBOVIC et al., 2008). No entanto, a maioria das células presentes no enxerto morre ao serem separadas de seu suprimento sanguíneo, sofrendo necrose e reabsorção, sendo que apenas algumas delas suportam o transplante. Alguns exemplos de células que podem suportar o transplante mantendo a viabilidade são os osteoblastos da camada profunda do perióstio, os osteócitos superficiais situados a no máximo 0,2 a 0,3mm das bordas minerais, células do endóstio e algumas células mesenquimais competentes, que podem se diferenciar em osteoblastos sob a influência de proteínas indutivas.

Apesar de não haver formação de calo cartilaginoso intermediário, no caso de enxerto ósseo também ocorre a formação de coágulos que cercam as regiões enxertadas iniciando uma reação inflamatória. Acontece então a penetração de botões vasculares no enxerto. Ocorre em seguida o envelopamento conjuntivo do enxerto com interdigitação do osso necrótico do enxerto livre com osso novo e viável.

O osso esponjoso tem sua revascularização completada em duas semanas enquanto a revascularização completa do osso cortical leva de um a dois meses. Neste caso, ocorre então a reabsorção do osso adjacente aos canais vasculares pelos osteoclastos e a formação de osso novo pelos osteoblastos. O crescimento ósseo pode ainda acontecer pela indução de células mesenquimais não diferenciadas pela existência de pequenas quantidades de proteína morfogenética óssea (BMP) no enxerto (KUNDU; KUNDU, 2010).

As interações entre células ósseas e hormônios, citocinas e fatores de crescimento, são responsáveis pela atividade metabólica dinâmica do enxerto, incluindo a osteogênese do mesmo (KUNDU; KUNDU, 2010).

Outro fator importante diz respeito à imobilização do sítio de fratura e ao tempo de repouso em leito, pois a formação de osso ocorre em locais onde estresses mecânicos solicitam sua presença e, portanto uma proteção exagerada pode resultar em enfraquecimento por reabsorção. De acordo com a lei de Wolff, se o osso não é exposto a esforço mecânico, existe uma tendência à reabsorção e ao enfraquecimento do mesmo.

Neste sentido, durante o processo de consolidação óssea, é necessário o acompanhamento médico no sentido de equilibrar a quantidade de suporte correta durante cada período de recuperação (HELIOTIS et al., 2009)

Uma relação ideal entre o suporte mecânico oferecido pela fixação interna e a sustentação realizada pelo enxerto, é aquela onde no período em que o enxerto é fraco e não consolidado, a fixação interna assuma praticamente todas as cargas e conforme esse enxerto se consolida e aumenta sua capacidade mecânica a fixação interna transfere progressivamente a função de sustentação das cargas para o mesmo. Sendo assim, quando o enxerto estiver totalmente consolidado a instrumentação se torna redundante, sendo o

enxerto responsável agora por toda a sustentação das cargas (VACCARO et al., 2003). De acordo com Simões (2007), esse comportamento pode ser descrito pela curva da Figura 4.10.

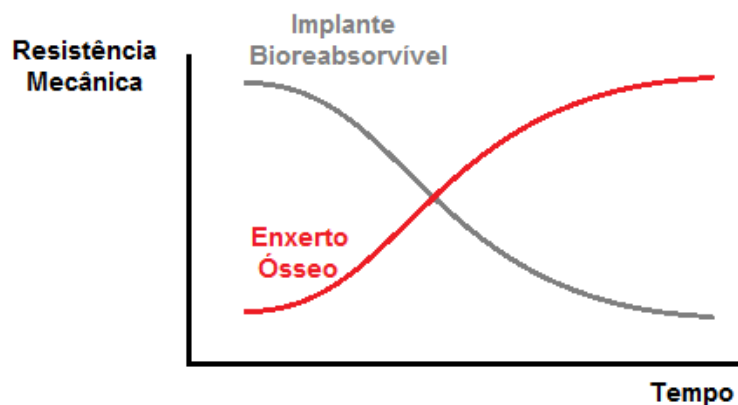


Figura 4.10 – Comportamento do desenvolvimento do enxerto ósseo, junto a degradação do implante bioreabsorvível. (adaptado de MARTIN et al., 2002 apud SIMÕES, 2007).

Sabendo-se então, que o sucesso da consolidação do enxerto ósseo, deve-se, além de fatores químicos, biológicos e geométricos, seguir principalmente a lei de Wolff, onde a carga deve ser progressiva com tempo. Onde o desenvolvimento de implantes bioreabsorvíveis, em especial, nas cirurgias de artrodese da coluna lombar, está intimamente correlacionado com estes fatores.

A comunidade médica ainda possui uma certa resistência em realizar cirurgias com estes dispositivos, pois apesar de serem utilizados com sucesso em cirurgias de baixa solicitação mecânica, como por exemplo em suturas, o conhecimento do processo de degradação desses materiais, seguido de modelagem matemática e numérica, ainda está em fase de desenvolvimento (WANG et al., 2008; HAN; PAN, 2009; HAN; PAN, 2010; PAN; HAN, 2011).

Sendo assim, o desenvolvimento de implantes que propiciem uma melhor distribuição de carregamentos ao enxerto ósseo ao longo de sua consolidação está em harmonia com o objetivo principal das cirurgias de artrodese, que é uma fusão óssea de qualidade, sem uma segunda intervenção cirúrgica e outras complicações.

# **CAPÍTULO V**

## **ESTUDO DE CASO**

Implantes da coluna tipo Cage feito de material bioreabsorvível são relativamente recentes. A aplicação destes dispositivos no auxílio da artrodese é importante, porém, as não linearidades do fenômeno de degradação são relativamente complexas. Neste capítulo o modelo matemático para o fenômeno da degradação de um material bioreabsorvível do tipo PLLA apresentado no capítulo III será aplicado numa nova metodologia utilizando o software de otimização ModeFrontier, acoplado a um modelo de elementos finitos tridimensional de um Cage aplicado a coluna vertebral e que foi desenvolvido no software ANSYS Workbench.

### **5.1 Modelo 3D de Elementos Finitos**

Neste trabalho um modelo computacional 3D dos segmentos L3-L4 da coluna lombar foi desenvolvido. Um modelo geométrico completo da coluna vertebral em extensão (3ds), desenvolvida para o aplicativo 3dsMax® foi adquirido de um fornecedor americano ([www.3dbrowser.com](http://www.3dbrowser.com)). Os segmentos de vértebras da coluna lombar L3-L4 foram remodelados com preenchimentos de áreas e desenvolvimento do modelo sólido, utilizando o aplicativo SolidWorks (ver Fig. 5.1). Na sequência os modelos sólidos das vértebras foram exportados em extensão (igs) para o aplicativo ANSYS Workbench.

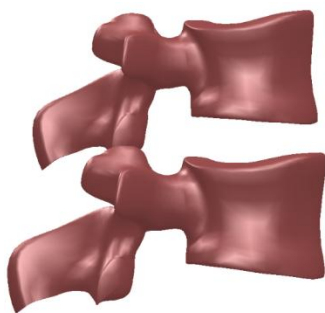


Figura 5.1 – Modelo sólido das vértebras após modelagem no aplicativo SolidWorks.

Um dispositivo intersomático lombar, Cage (implante), a ser avaliado, foi modelado utilizando o software ANSYS Workbench v.11.0, fazendo-se uma adaptação do modelo proposto por Simões (2007), onde o dispositivo é disposto aos pares e montado entre as vértebras, Fig. 5.2. Neste caso, o objetivo é simular um processo cirúrgico de substituição do disco intervertebral e estabilização com enxerto ósseo remanescente.

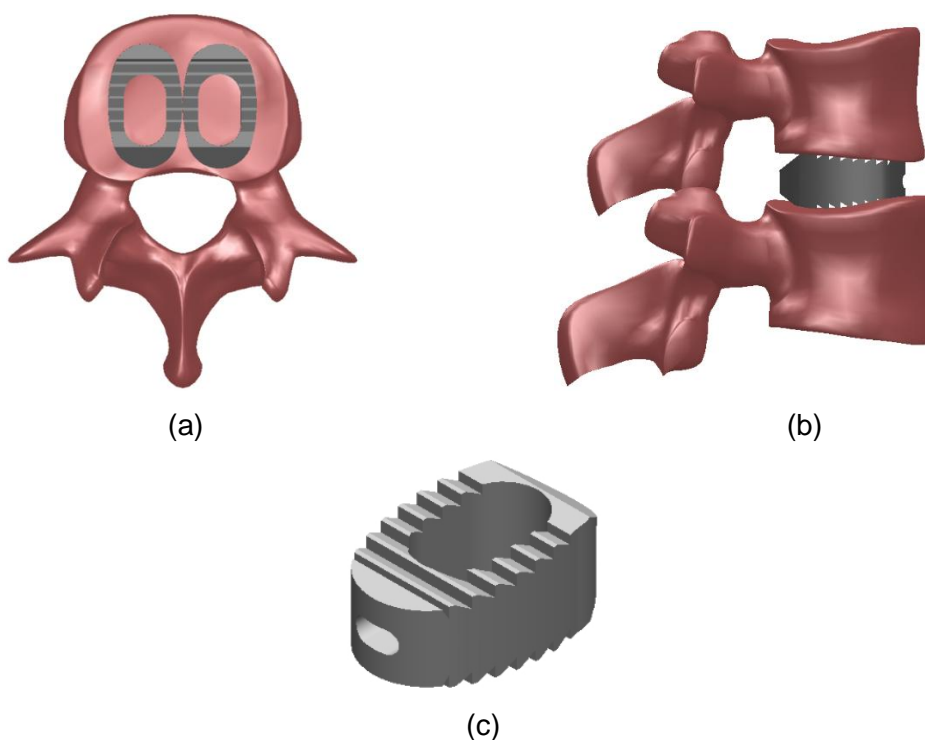


Figura 5.2 – Modelo de implante (Cage) proposto por Simões (2007) (c), sua disposição sobre a vértebra (a) e entre as mesmas (b).

Uma das etapas da metodologia proposta é verificar o efeito do aumento da resistência do enxerto ósseo proporcionalmente ao efeito da degradação do Cage. Neste caso, o modelo do enxerto ósseo foi simplificado considerando o espaço interno do Cage

completamente preenchido. As Figuras 5.3 e 5.4 mostram o modelo geométrico do Cage e enxerto ósseo estudados neste trabalho.

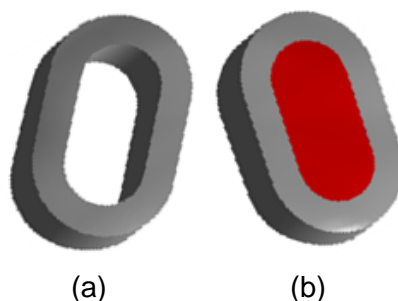


Figura 5.3 – Modelo geométrico do Cage (a) e do Cage com enxerto ósseo na parte central (b) estudados neste trabalho.

O Cage mostrado na Fig. 5.2(c) é comercializado e normalmente utilizado em cirurgias da coluna lombar. A sua geometria é complexa e possui elementos específicos para uma perfeita fixação com a coluna lombar e enxerto ósseo. Como o intuito neste trabalho é avaliar o fenômeno de uma forma simplificada introduzindo uma nova abordagem numérica, o modelo do Cage foi simplificado afim de diminuir o número de variáveis parametrizadas, reduzindo assim o tempo computacional. A Figura 5.4 mostra a geometria simplificada do Cage utilizada para avaliar o efeito de degradação ao longo do tempo utilizando a metodologia proposta.

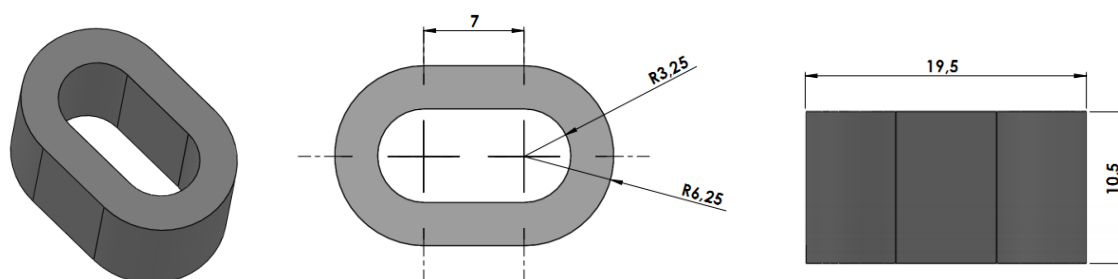


Figura 5.4 – Modelo do implante simplificado a ser avaliado através do modelo matemático de degradação.

Para simplificar a abordagem numérica, neste trabalho os modelos foram considerados isotrópicos e o material das vértebras foi assumido como sendo completamente formado por osso cortical. Sabe-se que a estrutura óssea é não linear, formada por osso trabecular na região central envolvido com osso cortical, e o modelo

numérico das vértebras seria melhor modelado como sendo anisotrópico (WOLFRAM; WILKE; ZYSSET, 2011).

Considerando as vértebras formadas completamente por osso cortical, a Tab. 5.1 apresenta as propriedades mecânicas das mesmas e a Tab. 5.2 apresenta as propriedades do material do implante (PLLA).

Tabela 5.1 – Propriedades do osso cortical (Fonte: COWIN, 2001)

Módulo de Elasticidade médio [GPa]	13.5
Coeficiente de Poisson	0.39
Densidade [Kg/m <sup>3</sup> ]	1500
Limite de resistência a compressão [MPa]	195
Limite de resistência a tração [MPa]	133
Limite de escoamento devido a compressão [MPa]	182
Limite de escoamento devido a tração [MPa]	115

Tabela 5.2 – Propriedades do material do implante (PLLA) (Fonte: BERGSMA et al., 1995; ATHANASIOU et al., 1998; SIMÕES, 2007).

Módulo de Elasticidade [GPa]	2.7
Coeficiente de Poisson	0.34
Densidade [Kg/m <sup>3</sup> ]	1270
Limite de resistência devido a compressão [MPa]	85
Limite de resistência devido a tração [MPa]	55
Limite de escoamento devido a compressão [MPa]	70
Limite de escoamento devido a tração [MPa]	45
Alongamento na ruptura [%]	8
Tempo de degradação [Meses]	24

A rigidez do enxerto ósseo foi modificada proporcionalmente à medida que a rigidez do Cage era reduzida com o tempo. A rigidez foi modificada através da variação do módulo de elasticidade. Para o Cage, foi utilizado como parâmetro a curva de degradação mostrada na Fig. 3.1 que foi obtida através do modelo matemático descrito pela equação 3.29. Esta curva é similar a curva mostrada na Fig. 5.5 que relaciona a perda de massa, a perda de peso molecular e o crescimento do tecido ósseo durante a remodelação óssea proposto por Hutmacher (2000) e entre a perda de peso molecular e propriedades mecânicas proposta por Lyu et al. (2007), mostrados na Fig. 5.6.

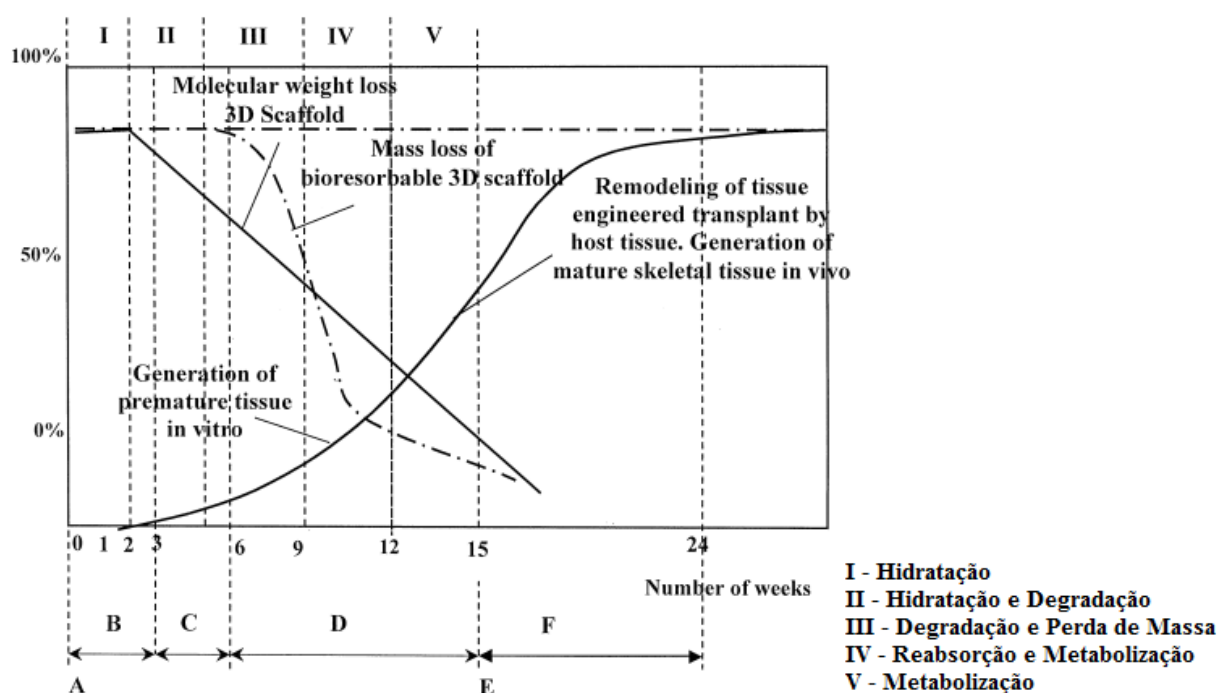


Figura 5.5 – Gráfico ilustrativo do processo de degradação de materiais bioreabsorvíveis e do desenvolvimento do tecido ósseo (Fonte: HUTMACHER, 2000).

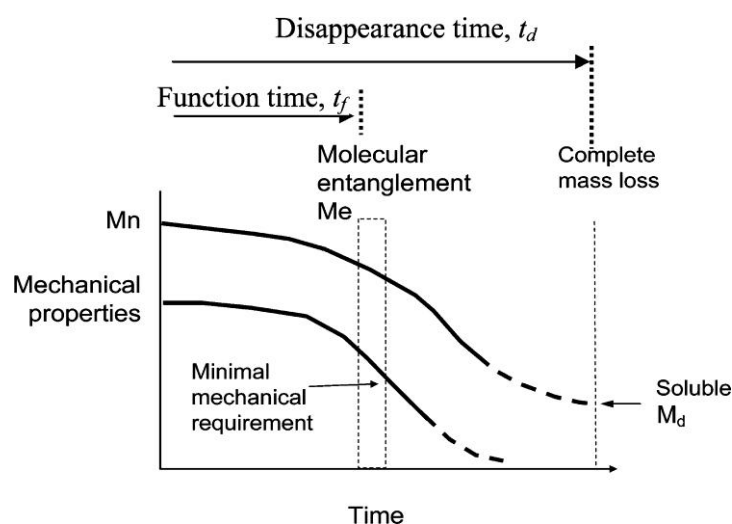


Figura 5.6 – Comparação esquemática da perda de massa molecular e propriedades mecânicas durante o processo de degradação (Fonte: LYU et al., 2007).

Wang et al. (2010), comparou seus modelos numéricos com resultados experimentais de ensaios mecânicos e degradação do PLLA obtidos por Tsuji (2002), obtendo uma relação entre o módulo de elasticidade e o peso molecular médio normalizado (ver Fig. 5.7).

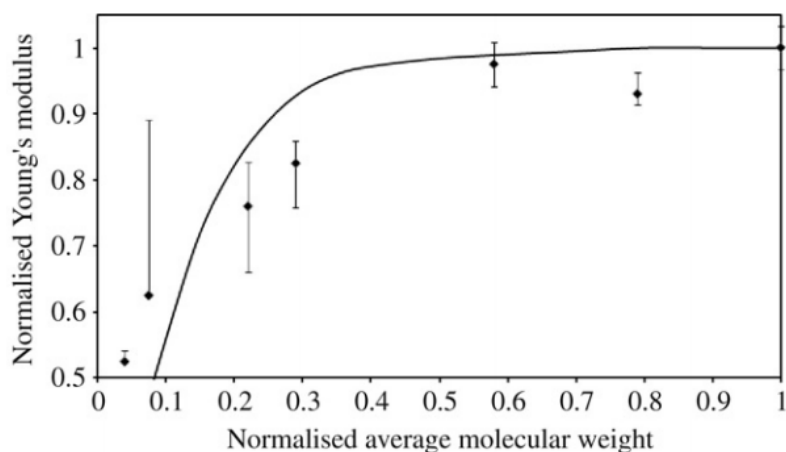


Figura 5.7 – Gráfico comparativo da perda de peso molecular e perda do módulo de elasticidade durante o processo de degradação do PLLA (Fonte: WANG et al., 2010).

Utilizando a Eq. 3.29 obtém-se a curva do peso molecular médio normalizado pelo tempo de degradação (ver Fig. 3.1). A Figura 5.8 mostra uma relação definida entre estes dados e o módulo de elasticidade normalizado do Cage.

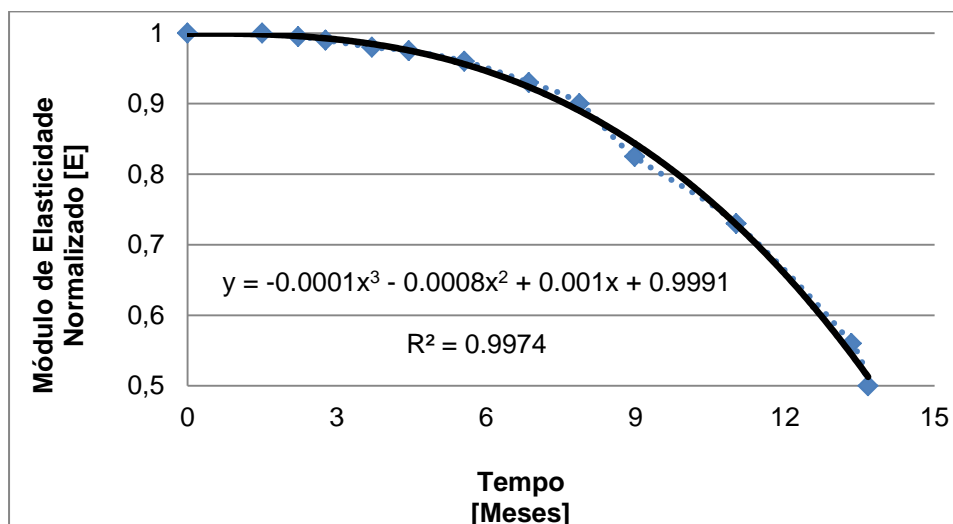


Figura 5.8 – Curva representativa da perda do módulo de elasticidade normalizado pelo tempo de degradação do PLLA.

De acordo com a Tab. 5.2, o módulo de elasticidade inicial do PLLA é de 2.7 [GPa]. Assumindo este valor inicial e correlacionando com a equação da curva da Fig. 5.8, obtém-se a Tab. 5.3 que mostra a variação do módulo de elasticidade para o material PLLA em função do tempo de degradação.



Tabela 5.3 – Módulo de elasticidade do PLLA pelo tempo de degradação.

Módulo de Elasticidade Normalizado	Módulo de Elasticidade [Pa]	Tempo [meses]
1	2.70E+09	0
0.992	2.68E+09	3
0.955	2.58E+09	6
0.87	2.35E+09	9
0.723	1.95E+09	12
0.497	1.34E+09	15
0.175	4.73E+08	18
0	0.00E+00	21

O tempo de degradação do material PLLA é previsto para 24 meses, porém observa-se que após 18 meses a degradação se encontra em estágio avançado, não havendo mais um material coeso, significando perda total de suas propriedades mecânicas.

O aumento do módulo de elasticidade do enxerto ósseo ao longo do tempo foi obtido dos resultados experimentais do trabalho de Manjubala et al. (2009), (ver Fig. 5.9).

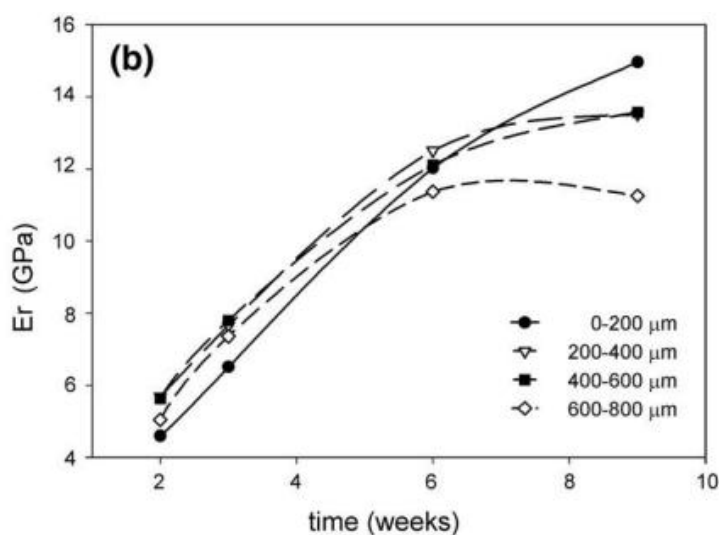


Figura 5.9 – Resultado *in vivo* do módulo de elasticidade do osso durante o processo de osteossíntese (Fonte: MANJUBALA et al., 2009).

Observa-se no gráfico da Fig. 5.9, que o resultado do módulo de elasticidade é expresso em semanas, sendo necessário aproximadamente 9 semanas para se chegar ao seu valor final de 13.5 [GPa]. Manjubala et al. (2009) em seu experimento obteve os valores do módulo de elasticidade utilizando um processo de indentação (ver legenda da Fig. 5.9) em uma região próxima ao local de cicatrização do osso. De acordo com a literatura a

consolidação óssea ocorre após um tempo total de 6 meses. Neste sentido, os valores do módulo de elasticidade utilizado neste trabalho seguiram os valores da curva experimental de Manjubala et al. (2009), porém distribuída em meses e não em semanas, sendo assumido ainda um fator de segurança de 3 meses adicionais, totalizando assim 9 meses. A Tab. 5.4 apresenta os valores do módulo de elasticidade pelo tempo de consolidação do enxerto ósseo utilizados na simulação numérica.

Tabela 5.4 – Módulo de elasticidade do enxerto ósseo pelo tempo de osteossíntese.

Módulo de Elasticidade [Pa]	Tempo [meses]
1.00E+00	0
8.40E+09	3
1.21E+10	6
1.35E+10	9

## 5.2 Análise por Elementos Finitos

Para análise do modelo do implante a ser avaliado, Fig. 5.4, foi utilizado o software ANSYS Workbench 11.0. Primeiramente as vértebras foram importadas do programa SolidWorks em extensão (igs), e na sequência o modelo do Cage simplificado foi desenhado e inserido em posição próxima ao utilizado num processo cirúrgico (ver Fig. 5.10).

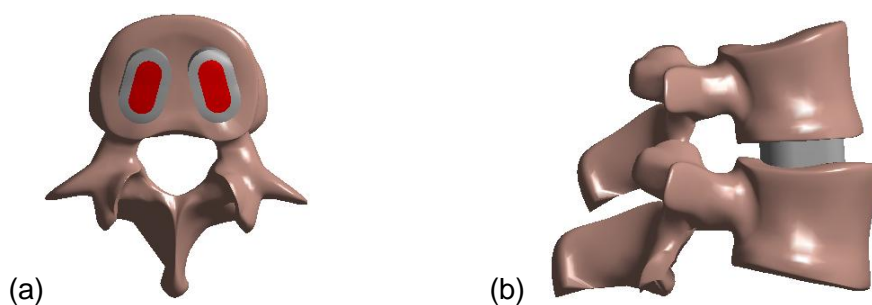


Figura 5.10 – Modelo do implante e enxerto ósseo a serem avaliados, e suas disposições sobre a vértebra (a) e entre as mesmas (b).

Uma vez obtidas as dimensões do Cage e do enxerto, estas variáveis devem ser parametrizadas para que o programa de controle do processo de simulação (ModeFrontier), possa atuar no modelo desenvolvido no ANSYS Workbench para modificar tais parâmetros automaticamente. Neste trabalho, os módulos de elasticidade do enxerto e do Cage foram modificados considerando tempo 0 para o estágio inicial, após processo cirúrgico, e o tempo

de 21 meses representando o tempo total de perda de integridade do Cage. A Tab. 5.5 apresenta os valores utilizados pelo ModeFrontier no processo de simulação.

Tabela 5.5 – Módulo de elasticidade do enxerto ósseo pelo tempo de osteossíntese.

Módulo de Elasticidade do Cage [Pa]	Módulo de Elasticidade do Enxerto ósseo [Pa]	Tempo [meses]
2.70E+09	1.00E+00	0
2.68E+09	8.40E+09	3
2.58E+09	1.21E+10	6
2.35E+09	1.35E+10	9
1.95E+09	1.35E+10	12
1.34E+09	1.35E+10	15
4.73E+08	1.35E+10	18
0.00E+00	1.35E+10	21

Para análise de sensibilidade dos resultados, a malha de elementos finitos foi avaliada utilizando elementos tetraédricos automatizados pelo ANSYS Workbench com duas condições de refinamento, sendo uma com malha refinada (malha do tipo fine) e outra menos refinada (malha do tipo coarse), (ver Tab. 5.6). A Figura 5.11 apresenta os modelos de elementos finitos para estas duas condições.

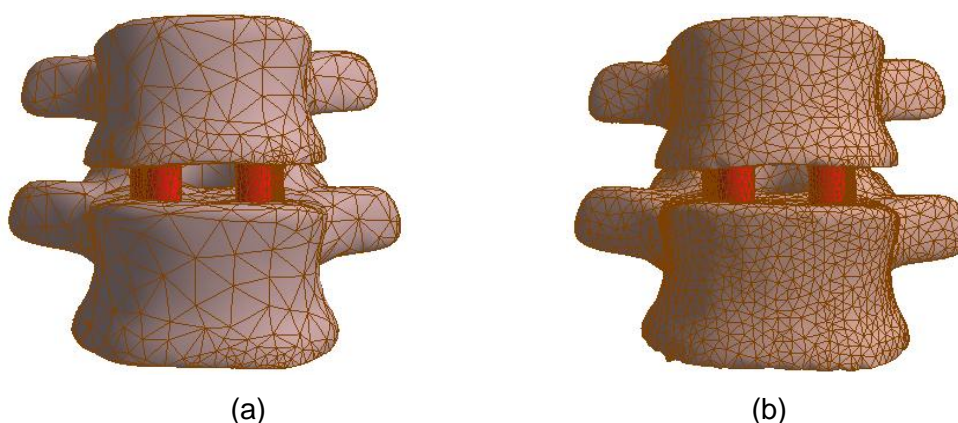


Figura 5.11 – Modelo de elementos finitos sem (a) e com (b) refinamento de malha.

Tabela 5.6 – Dados estatísticos da análise de sensibilidade do modelo de elementos finitos.

Dados Estatísticos/Malha	Refinada (tipo fine)	Não refinada (tipo coarse)
Nós	86239	33004
Elementos	51553	51553

A sustentação da coluna vertebral é feita por uma série de músculos que se interagem de forma reativa aos carregamentos internos e externos impostos ao corpo humano. Han et al. (2011) avaliaram a resultante de 232 músculos presentes na coluna lombar que foram catalogados na literatura (RICKENBACHER, 1985; BOGDUK; MACINTOSH, 1984 apud HAN et al., 2011), (ver Fig. 5.12), após a imposição do carregamento de 350 [N] referente ao peso do tronco e membros superiores. Como resultado, eles obtiveram valores resultantes de compressão sobre cada vértebra lombar, (ver Fig. 5.13).

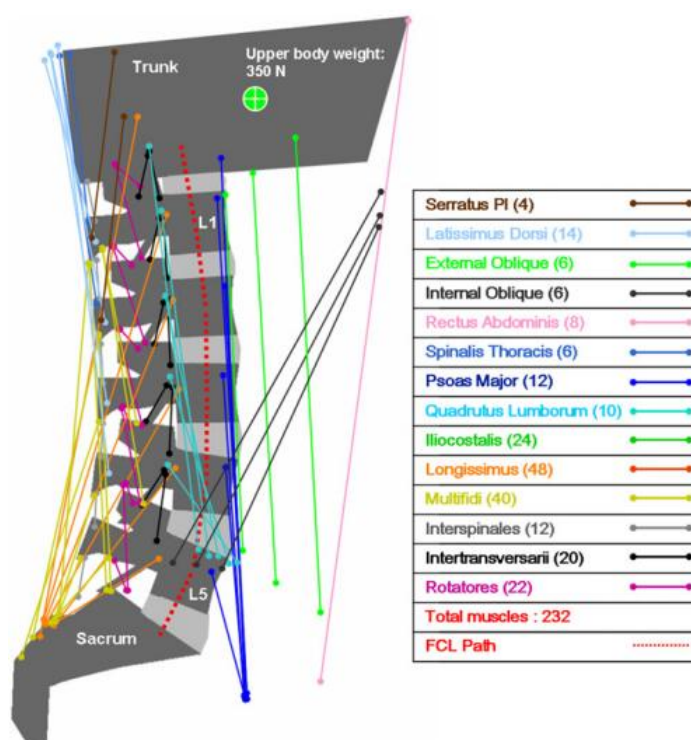


Figura 5.12 – Desenho esquemático com atuação dos músculos, os valores entre parênteses representam a quantidade de músculos utilizados para região especificada (Fonte: Han et al., 2011).

Neste trabalho foi considerado uma carga de compressão atuando entre as vértebras L3-L4 de 501 [N], determinada pela resultante dos músculos da coluna, face ao peso do tronco de 350 [N]. Além desta carga, foi adicionada uma carga de compressão e uma de cisalhamento, ambas com módulo de 500 [N], referente a carregamentos externos com indivíduo em posição semi-ereta e carga a 40 [cm] de distância da vértebra L4, Fig. 5.14.

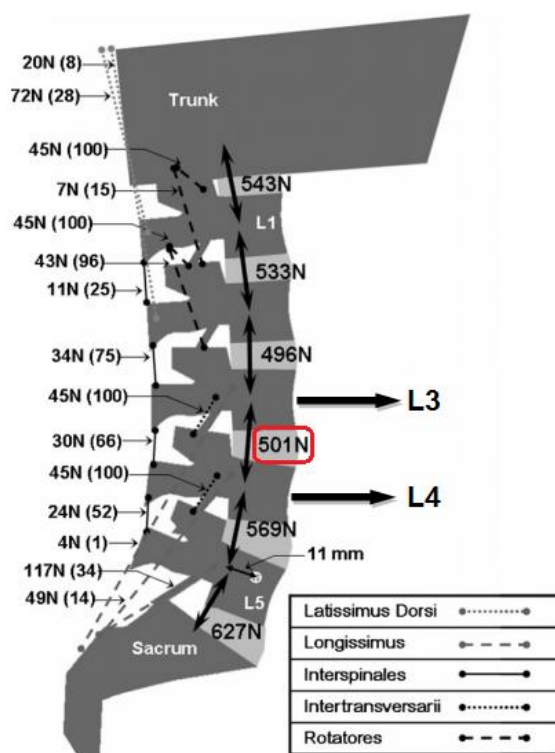


Figura 5.13 – Desenho esquemático da coluna lombar com as cargas de compressão resultantes entre as vértebras (Fonte: Han et al., 2011).

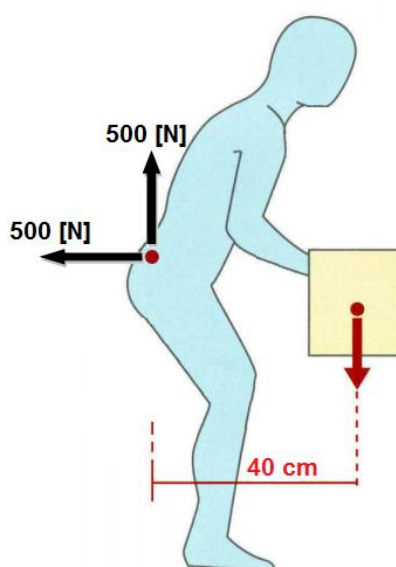


Figura 5.14 – Desenho esquemático do indivíduo em posição semi-ereta com carga a 40 [cm] de distância da vértebra L4, e suas reações (Adaptado de KURTZ; EDIDIN, 2006).

Como condição de contorno, a vértebra inferior (L4) foi engastada, e o carregamento aplicado sobre a vértebra superior (L3) num ponto central (ZHONG et al., 2006), Fig. 5.15. O

Cage foi considerado completamente colado às vértebras simulando uma condição de união perfeita. Nesta etapa não foram considerados efeitos não lineares resultantes do contato entre as superfícies do implante, enxerto e vértebras.

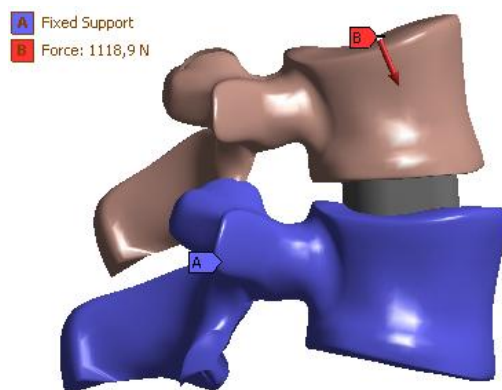


Figura 5.15 – Desenho esquemático do conjunto (modelo mais implante), sob condições de contorno e carregamentos.

A análise utilizando a metodologia proposta neste estudo consistiu de três abordagens. Na primeira o modelo de elementos finitos foi avaliado sem a influência do enxerto ósseo, devido a inexistência de seu enraizamento na fase inicial. Neste caso, o objetivo era avaliar o comportamento mecânico estrutural do implante posicionado entre as vértebras submetidas a um certo carregamento (Fig. 5.15), considerando as tensões equivalentes (Von Mises), como critério de projeto para o material do implante (PLLA). Também foi avaliado os gradientes de deslocamento vertical para esta configuração.

Na segunda abordagem, como forma representativa do uso de um material bioreabsorvível na coluna, onde o mesmo se degrada à medida que ocorre o processo de osteossíntese do enxerto ósseo até a completa osteointegração, o módulo de elasticidade de ambos foram modificados a cada três meses seguindo os dados de entrada apresentados na Tab. 5.5.

Já na terceira, os parâmetros como espessura do implante e raio do enxerto ósseo foram modificados de acordo com os valores apresentados na Tab. 5.7.

Tabela 5.7 – Variação dos parâmetros geométricos do implante e enxerto ósseo pelo tempo de osteossíntese.

<b>Espessura do Cage [mm]</b>	<b>Raio do Enxerto ósseo [mm]</b>	<b>Tempo [meses]</b>
3	0.125	0
2.98	2.022	3
2.87	2.905	6
2.61	3.25	9
2.17	3.25	12
1.49	3.25	15
0.53	3.25	18
0.25	3.25	21

Estes valores foram obtidos proporcionalmente a variação dos módulos de elasticidade apresentados neste trabalho para o implante e enxerto ósseo (ver Tab. 5.5). Sendo que os valores de 0.25 para espessura mínima do Cage e de 0.125 para o raio do enxerto foram assumidos, devido a impossibilidade de obtenção do modelo de elementos finitos com valores menores. Tanto a espessura quanto o raio foram parametrizados no ANSYS Workbench e inseridos no programa ModeFrontier para avaliação numérica.

Tanto a segunda, quanto a terceira abordagem, foram realizadas simultaneamente tendo o processo de simulação controlado pelo software de otimização e gerenciamento de tarefas, ModeFrontier, de acordo com a metodologia proposta neste estudo.

### 5.3 Ambiente de Simulação Utilizando o Aplicativo ModeFrontier

Em geral, a realização de uma análise por elementos finitos consiste na construção do modelo geométrico que é utilizado como base para a geração do modelo de elementos finitos propriamente dito (geração de malha). Na sequência é feita a imposição dos carregamentos e das condições de contorno, para assim, obter as variáveis de resposta compatíveis com a análise realizada.

De acordo com a proposta deste trabalho, a análise por elementos finitos foi otimizada utilizando o software ModeFrontier, o qual estabelece a conexão com diversos softwares, dentre eles o software ANSYS Workbench. Para tanto, é necessário que as cotas do modelo geométrico ou outros parâmetros relacionados aos dados de entrada, como por exemplo, as propriedades dos materiais, sejam parametrizadas no ANSYS Workbench, para que dessa forma elas possam ser alteradas pelo ModeFrontier. Este procedimento permite a geração

automática de um novo modelo, com uma nova malha de elementos finitos, impondo as condições de carregamento e contorno previamente estabelecidas, e extraindo os resultados, os quais devem ser associados como variáveis de resposta, gerenciada de forma externa pelo software ModeFrontier. De posse desses resultados, tais como tensão, deformação, massa e volume, pode-se então estabelecer uma função objetivo a ser atingida.

Neste trabalho, a segunda e terceira abordagem descrita no item 5.2 foram realizadas utilizando o software ModeFrontier acoplado ao ANSYS Workbench, cujos parâmetros de entrada são mostrados nas Tab. 5.5 e 5.7. As Figuras 5.16 e 5.17 mostram a programação em forma de diagrama utilizada no acoplamento destes softwares, para a segunda e terceira abordagem, respectivamente.

Para o acoplamento entre os dois softwares foram necessários a realização de alguns procedimentos. Primeiramente, fez-se o que se chama de parametrização de variáveis no ANSYS Workbench. Esse processo consiste em tornar a variável acessível e possível de modificá-la através de macros, as quais são linhas de comando que executam o processo de simulação via arquivo com extensão “\*.bat”. Uma vez executados, as variáveis parametrizadas do modelo geométrico são alteradas, uma nova malha de elementos finitos é gerada e as condições de contorno são aplicadas, e o processo de simulação é executado, obtendo-se assim novos resultados.

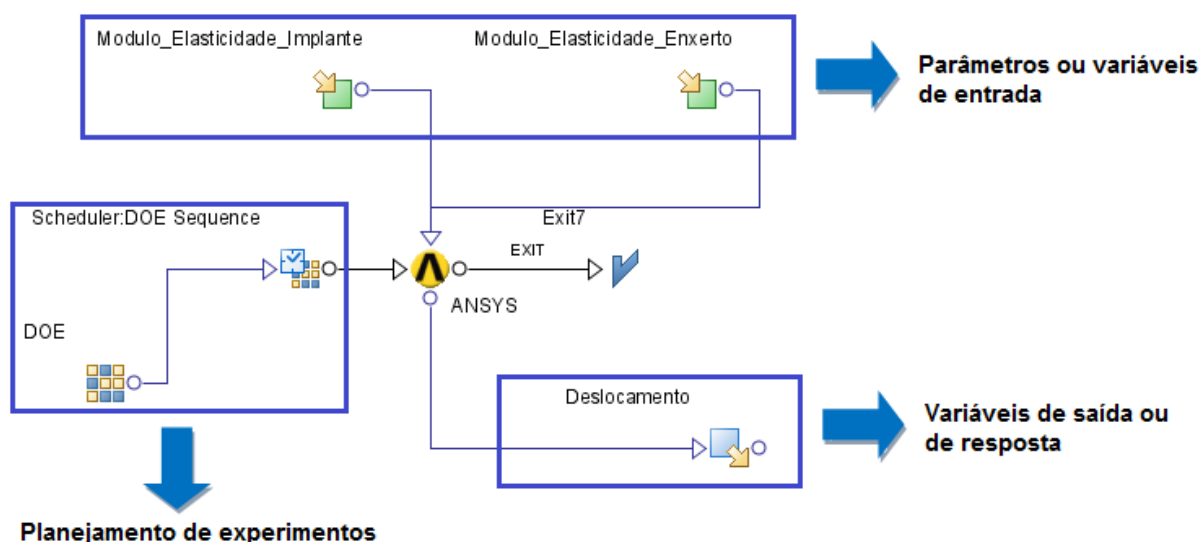


Figura 5.16 – Diagrama de programação da segunda abordagem realizado no ModeFrontier para acoplamento com o ANSYS Workbench.



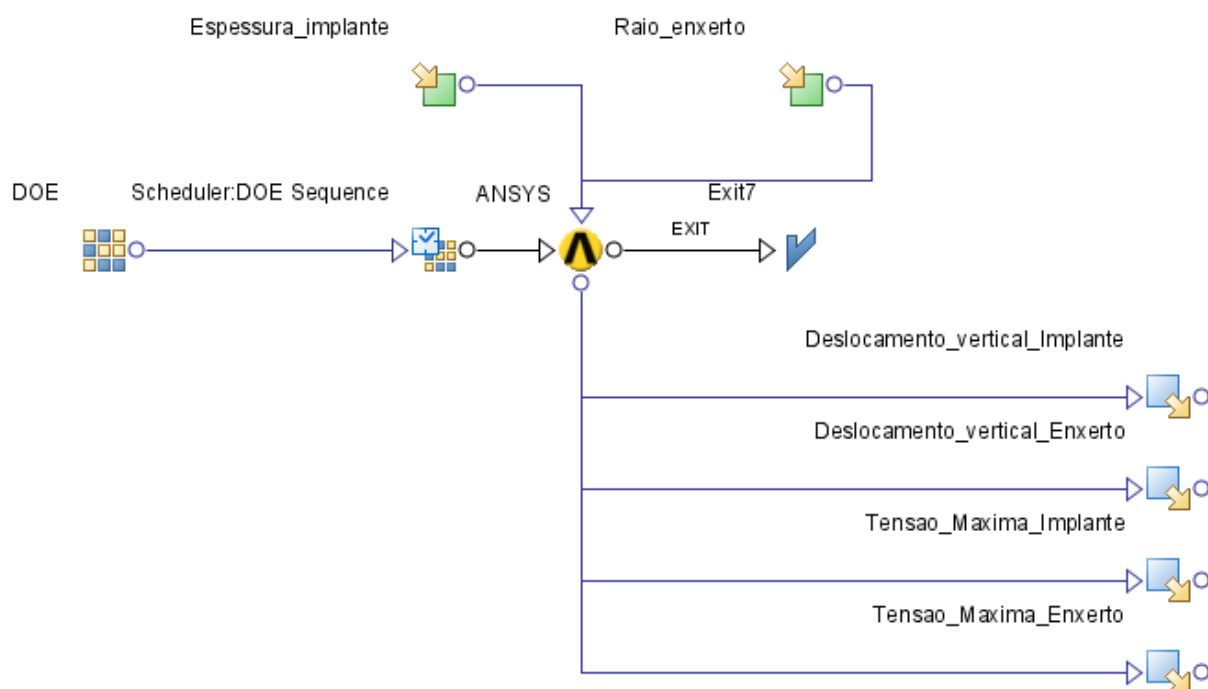


Figura 5.17 – Diagrama de programação da terceira abordagem realizado no ModeFrontier para acoplamento com o ANSYS Workbench.

O procedimento de preparação e parametrização do modelo foi feito da seguinte maneira:

\_\_O modelo das vértebras foi importado do software SolidWorks para o ANSYS Workbench em formato “\*.igs”;

\_\_Posteriormente, a geometria do implante foi criada e posicionada entre as vértebras;

\_\_Uma vez criado a geometria, as caixas posicionadas ao lado das cotas foram marcadas, aparecendo assim a letra “P” em azul, indicando dessa maneira que a cota foi selecionada para parametrização, como mostra a Fig. 5.18;

\_\_Realiza-se este procedimento para todas as cotas que se deseja variar durante a simulação;

\_\_Os parâmetros do material do modelo, como por exemplo, o módulo de elasticidade, coeficiente de Poisson, densidade, entre outros, podem ser parametrizados. Para isso, acessa-se o módulo de “Engineering Data”, assim como mostra a Fig. 5.19;

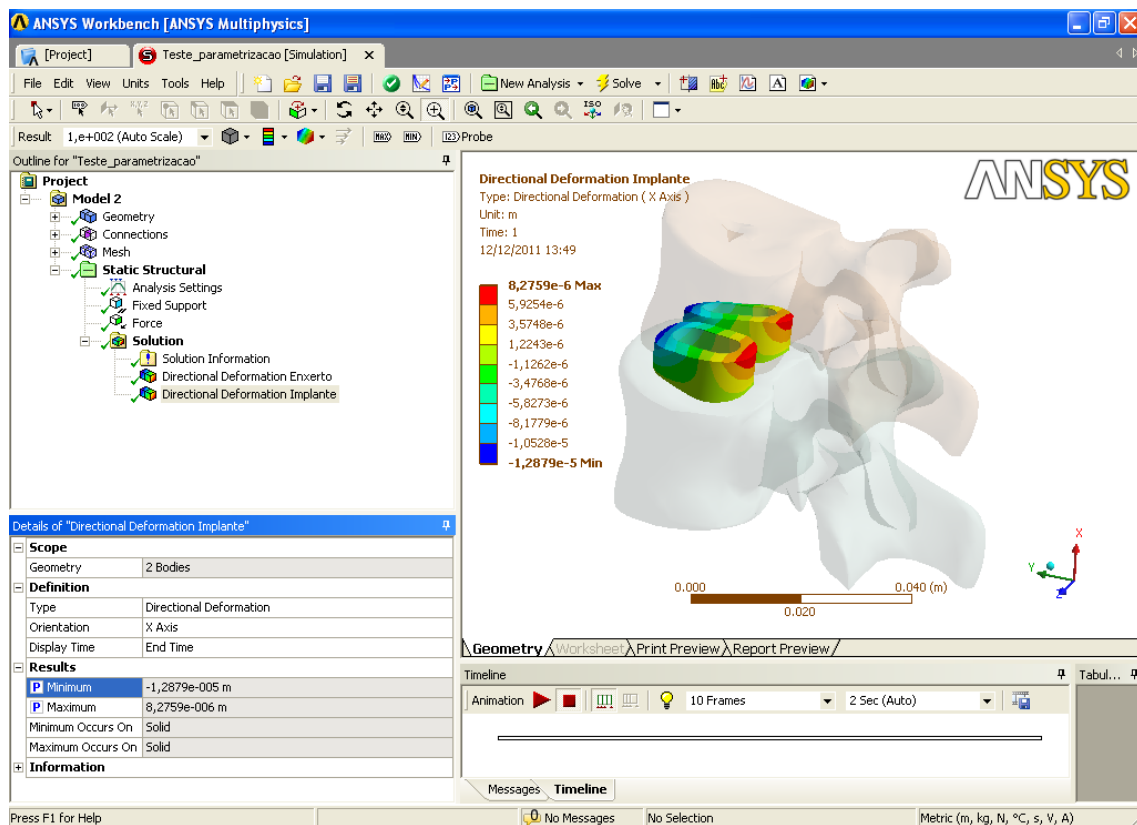


Figura 5.18 – Parametrização das cotas geométricas.

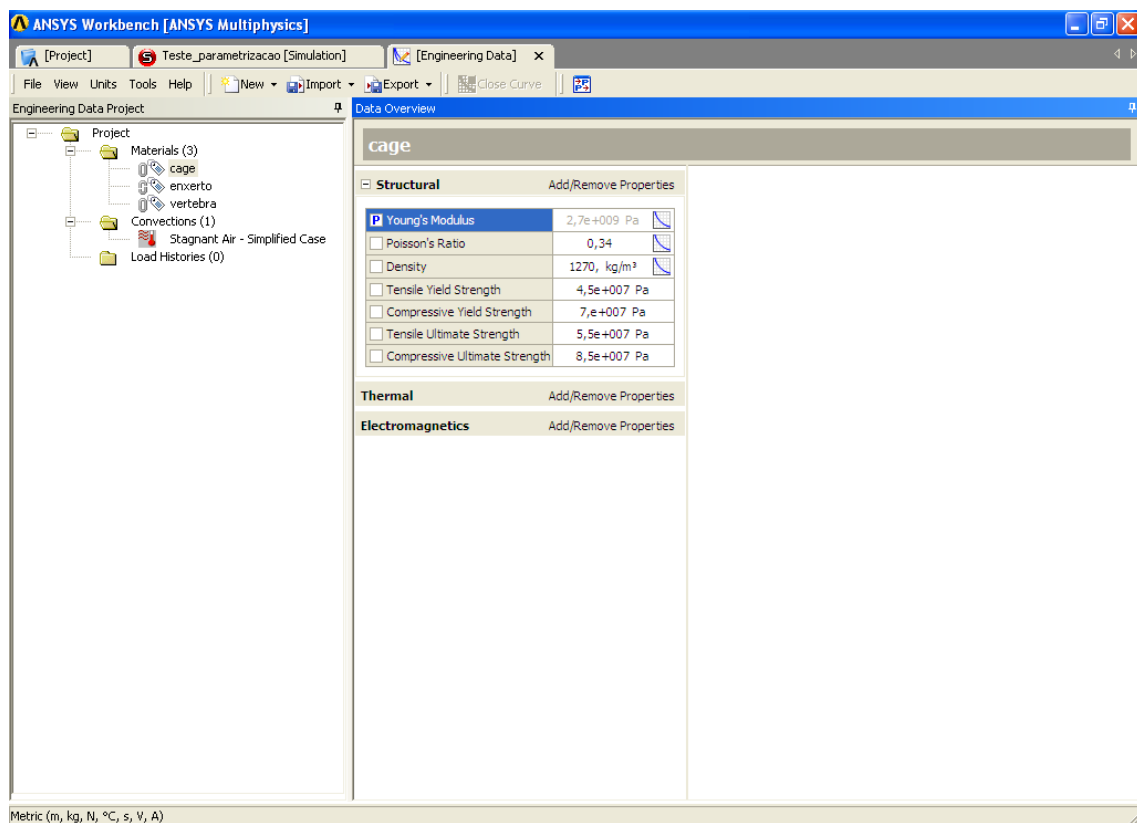


Figura 5.19 – Parametrização dos dados do material.

\_\_Uma vez selecionadas as variáveis a serem parametrizadas, o projeto deve ser salvo e na barra superior da tela principal do ANSYS Workbench, abre-se a caixa de diálogo de parametrização, nomeada como “Parameter Manager”, ver Fig. 5.20.

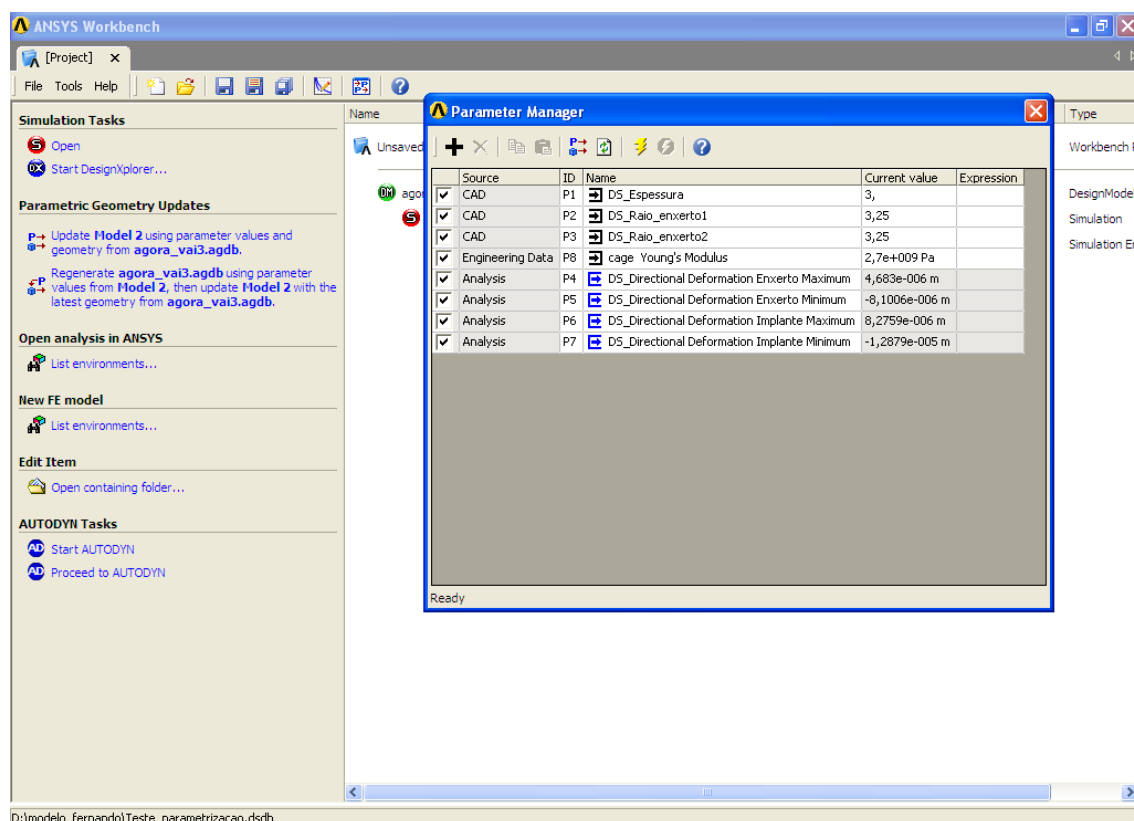


Figura 5.20 – Caixa de diálogo de parametrização.

\_\_No campo “Name”, as setas indicadoras em cor preta, indica variável de entrada, e as de cor azul indicam variáveis de resposta. Para que a parametrização seja concretizada, deve-se, antes de cada variável, colocar o sufixo “DS\_” seguido de traço baixo e sem espaço, como por exemplo “DS\_raio”. Uma vez finalizado este procedimento para todas as variáveis, clica-se no ícone atualizar e em seguida em “Solve”. Na sequência, salva-se o projeto e o mesmo é fechado. Neste caso, o projeto no ANSYS Workbench já se encontra preparado para o acoplamento com o software ModeFrontier.

\_\_No Modefrontier, um programa em forma de diagrama de blocos deve ser realizado para comunicação com outros softwares, assim como mostra a Fig. 5.21.

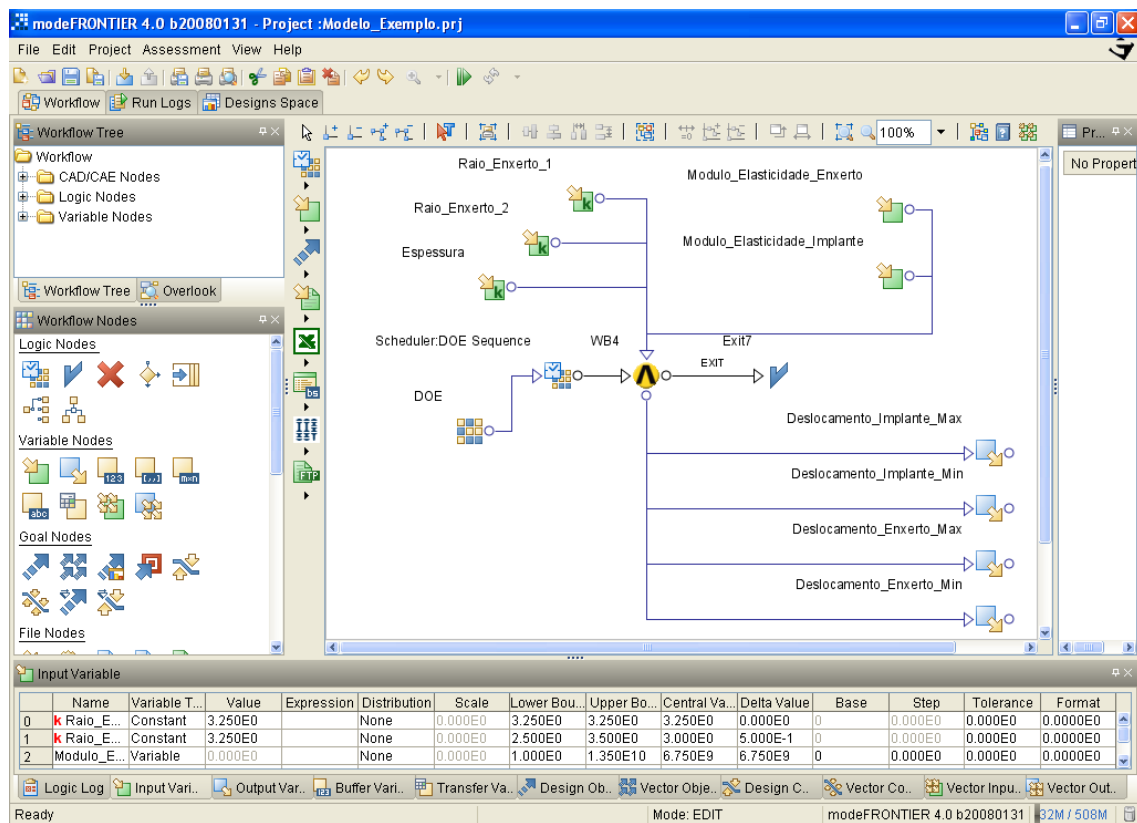


Figura 5.21 – Programação em ambiente ModeFrontier.

\_\_Dentro de cada variável de entrada é especificado os limites de variação da mesma, como mostra a Fig. 5.22.

The screenshot shows the 'Input Variable Properties' dialog box for the variable 'Modulo\_Elasticidade\_Implante'. The dialog is divided into several sections:

- Input Variable Properties:**
  - Name: Modulo\_Elasticidade\_Implante
  - Description: (empty)
  - Format: 0.0000E0
  - Variable Type: Variable
- Range Properties:**
  - Lower Bound: 1.0
  - Upper Bound: 2.7E9
  - Central Value: 1.3500000005E9
  - Delta Value: 1.3499999995E9
- Base Properties:**
  - Base: 0
  - Step: 0.0
  - Tolerance: 0.0
- MORDO Properties:**
  - Distribution: None
- Data Output Connector:**
  - WB4

Buttons at the bottom: OK, Cancel, Help.

Figura 5.22 – Ajuste dos limites das variáveis de entrada.

\_\_Neste caso, as variáveis de entrada e de resposta são então conectadas ao ícone do software ANSYS Workbench, e adicionalmente é inserido um DOE (Design of Experiments), o qual consiste na faixa de valores que será atribuída as variáveis de entrada, ver Fig. 5.23, que neste trabalho foram mostradas nas Tab. 5.5 e 5.7.

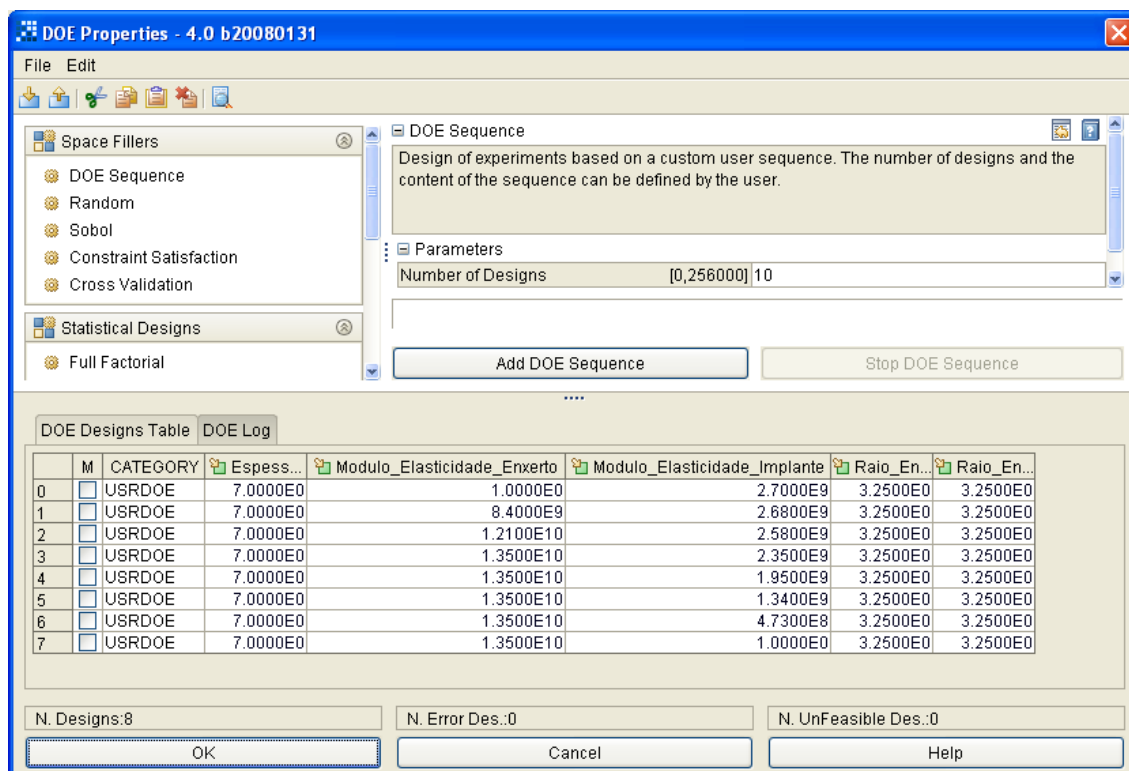


Figura 5.23 – Dados das variáveis de entrada.

\_\_Adicionou-se também o ícone “Scheduler DOE Sequence”, o qual permitirá a modificação das variáveis de forma sequenciada. O ícone “EXIT” é adicionado para permitir a obtenção das variáveis de resposta.

\_\_Clicando-se no ícone do ANSYS Workbench abrirá uma nova caixa de diálogo, ver Fig. 5.24. Nesta mesma tela, deve-se fazer a correspondência entre as variáveis nomeadas no ANSYS Workbench com as do ModeFrontier.

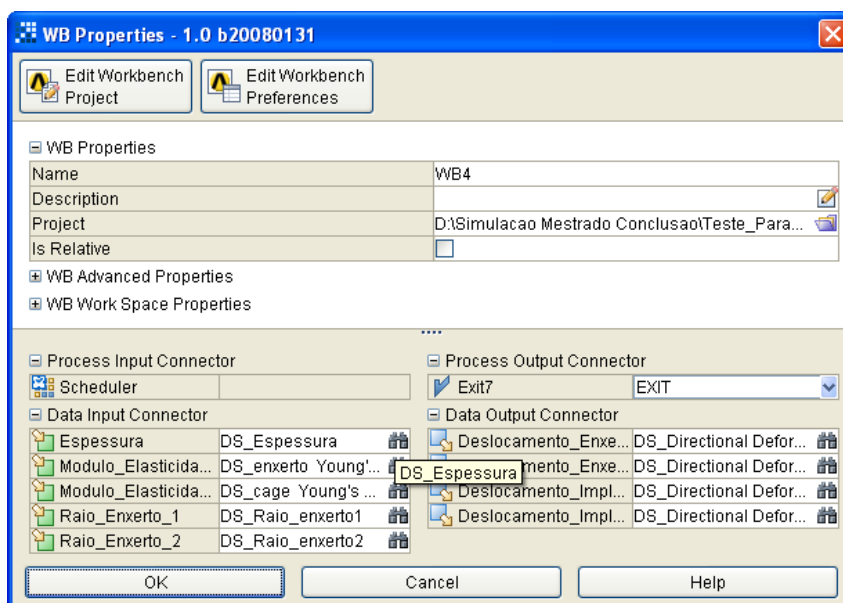


Figura 5.24 – Dados da conexão com o ANSYS Workbench.

Uma vez feito a correspondência das variáveis, o projeto é salvo e inicia-se o processo de simulação clicando-se no ícone “Run Project”, como mostra a Fig. 5.25.

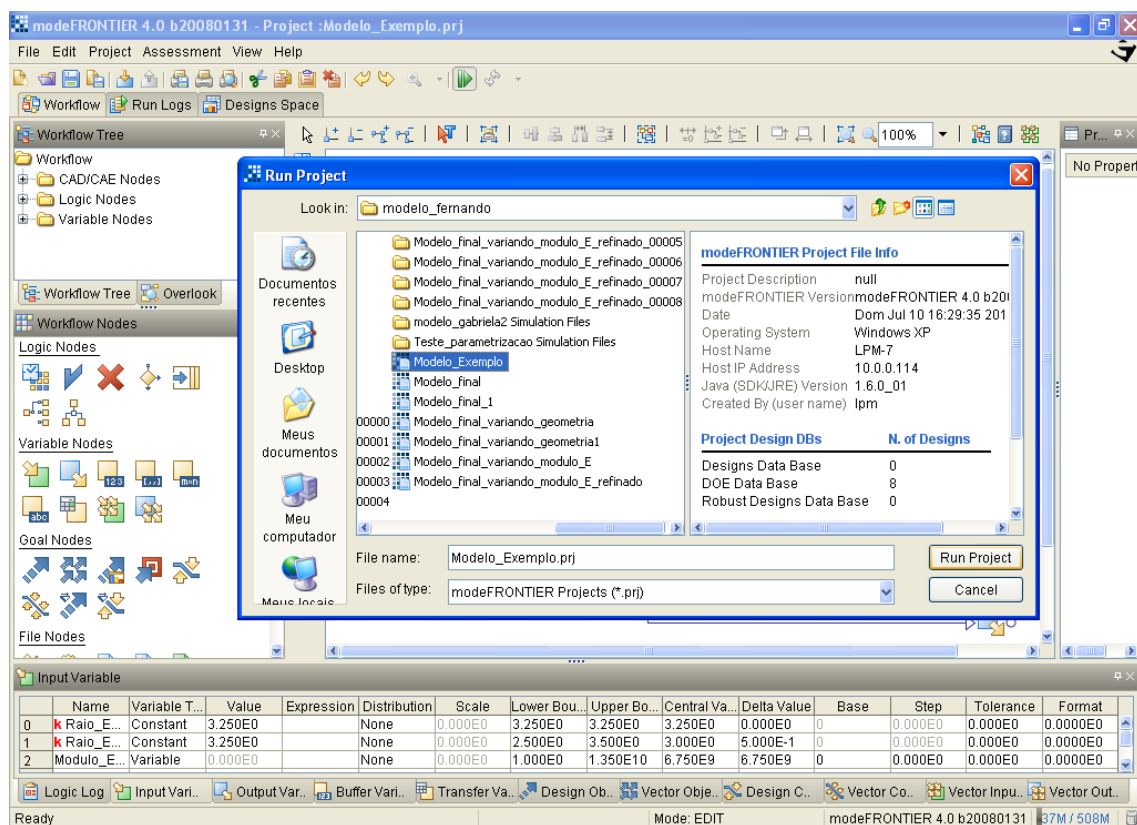


Figura 5.25 – Início do processo de simulação no ModeFrontier.

\_\_Ao final do processo de simulação os resultados são dispostos numa tabela, cujos dados podem ser melhor analisados com a utilização de gráficos e outros recursos de análise de dados dispostos no próprio ModeFrontier, ou exportados em extensão (\*.xls) do Microsoft EXCEL, assim como foi feito neste trabalho.

No caso de modelos mais complexos, o planejamento de experimentos do ModeFrontier contém em sua base de dados funções randômicas e algoritmos genéticos para geração de parâmetros de entrada, propiciando assim uma otimização mais avançada do processo de simulação.





## **CAPÍTULO VI**

### **RESULTADOS**

Os capítulos III e V mostraram detalhes do modelo matemático de degradação de um polímero (PLLA) e o estudo de caso relacionado a um Cage utilizado na coluna vertebral, respectivamente.

Neste estudo o modelo matemático utilizado para estimar a degradação do material bioreabsorvível foi adaptado aos modelos de elementos finitos tridimensionais visando avaliar a sua variação de resistência e o comportamento biomecânico com o tempo. Para isto as simulações foram implementadas utilizando uma nova metodologia que utiliza o programa ModeFrontier para avaliar ou otimizar os modelos, introduzindo e extraíndo dados diretamente de aplicativos externos.

Neste capítulo são apresentados os resultados para as várias análises efetuadas, observando o comportamento variacional dos gradientes de tensão e deformação das estruturas do Cage e enxerto ósseo utilizando um modelo de degradação para o módulo de elasticidade e alguns parâmetros geométricos.

#### **6.1 Avaliação do Comportamento Mecânico do Implante**

Com o objetivo de avaliar o comportamento mecânico estrutural do Cage, posicionado entre as vértebras L3-L4, e submetido ao carregamento proposto no capítulo V e apresentado na Fig. 5.15, os níveis de tensão e deslocamento do Cage sem a influência do enxerto ósseo, devido a inexistência de seu enraizamento na fase inicial, foram avaliados. As Figuras 6.1 e 6.2 mostram os gradientes de deslocamento e tensão no Cage.

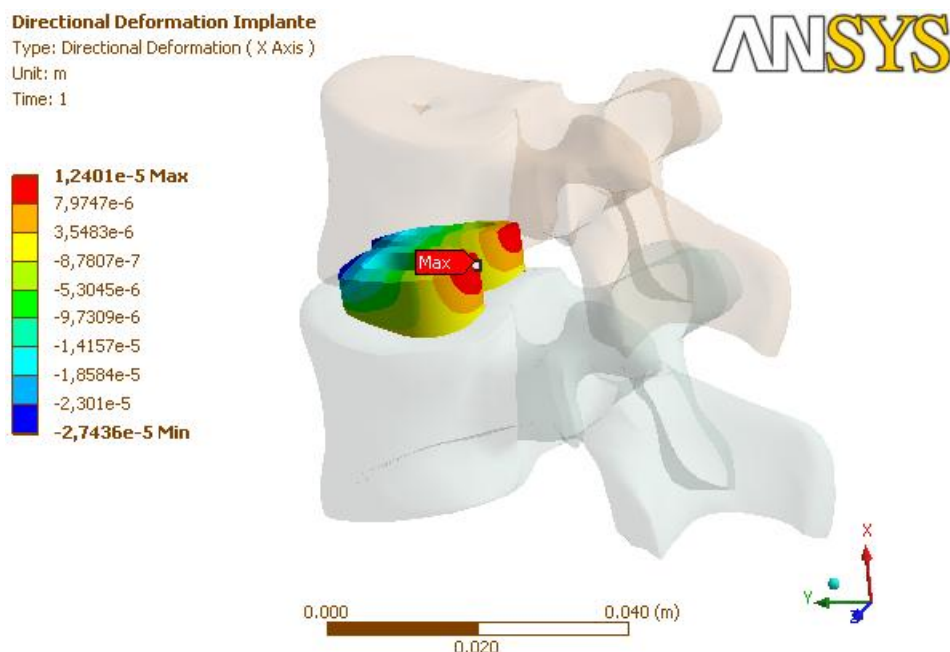


Figura 6.1 – Gradiente de deslocamento no Cage em sua fase inicial, sem a presença do enxerto ósseo.

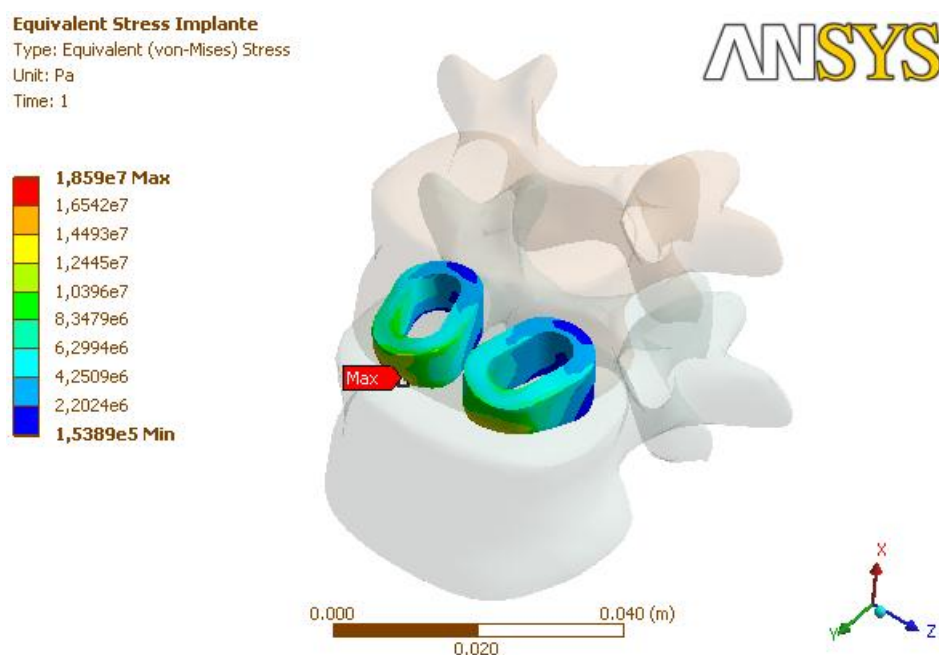


Figura 6.2 – Gradiente de tensão no Cage em sua fase inicial, sem a presença do enxerto ósseo.

Da Figura 6.1, observa-se que o maior nível de deslocamento se encontra na região próxima a medula espinal, devido a configuração inicial de carregamento proposto no capítulo V, Fig. 5.15. O nível de máximo deslocamento apresentado ( $1.24 \times 10^{-5} \text{m}$ ), é

equivalente com a condição inicial de simulação da variação dos parâmetros geométricos (Fig. 6.6) e da variação do módulo de elasticidade (Fig.6.12).

Já na Fig. 6.2, verifica-se que os maiores níveis de tensão se encontra na região frontal do implante, posterior ao deslocamento, de acordo com a condição de carregamento imposta. O nível máximo é da ordem de 18[MPa], o que representa cerca de 30% do valor do limite de escoamento devido a compressão e cerca de 50% do valor do limite de escoamento devido a tração para o PLLA, apresentado na Tab. 5.2, sendo este valor de nível máximo equivalente ao apresentado para a análise da variação dos parâmetros geométricos na condição inicial (Fig. 6.10).

## 6.2 Avaliação do Módulo de Elasticidade do Implante e Enxerto Ósseo Simultaneamente

A equação 3.29 representa o modelo matemático para a degradação de um material bioreabsorvível utilizado neste estudo ( Han; Pan, 2009). Utilizando os parâmetros definidos na Tab. 3.1 para o material bioreabsorvível PLLA, a equação final de degradação considerando a variação do seu peso molecular ao longo do tempo pode ser escrita como:

$$M_n = 72 \left[ \frac{1 - \tanh\left(\left(\frac{t}{12671,43}\right)^2\right)}{1 + 9010,42 \cdot \tanh\left(\left(\frac{t}{12671,43}\right)^2\right)} \right] \quad (6.1)$$

Utilizando o programa MatLab é possível visualizar como o peso molecular médio normalizado representado pela Eq. 6.1 varia com o tempo em dias, mostrado na Fig. 6.3.

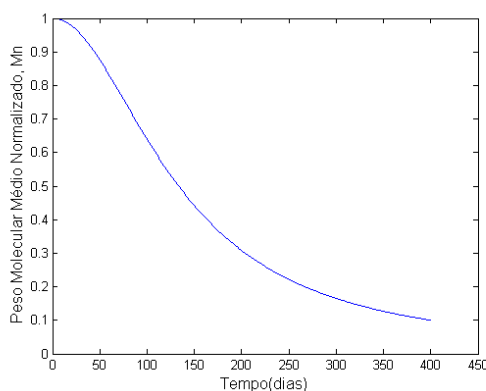


Figura 6.3 – Variação do peso molecular médio normalizado do material PLLA ao longo do tempo de degradação.

Avaliando a curva mostrada na Fig. 6.3 é possível notar que em aproximadamente 13 meses o peso molecular do PLLA se reduz a 10% de seu peso molecular inicial. A partir deste tempo, o material começa a se decompor de forma mais lenta nas regiões de contorno e central do implante. Este processo de degradação ocorre aproximadamente até 18 meses quando então o implante perde a sua integridade estrutural.

No capítulo V, a curva da Fig. 6.3 foi correlacionada com a curva do trabalho realizado por Wang et al. (2010), e o módulo de elasticidade pelo tempo de degradação foi obtido, Fig. 6.4.

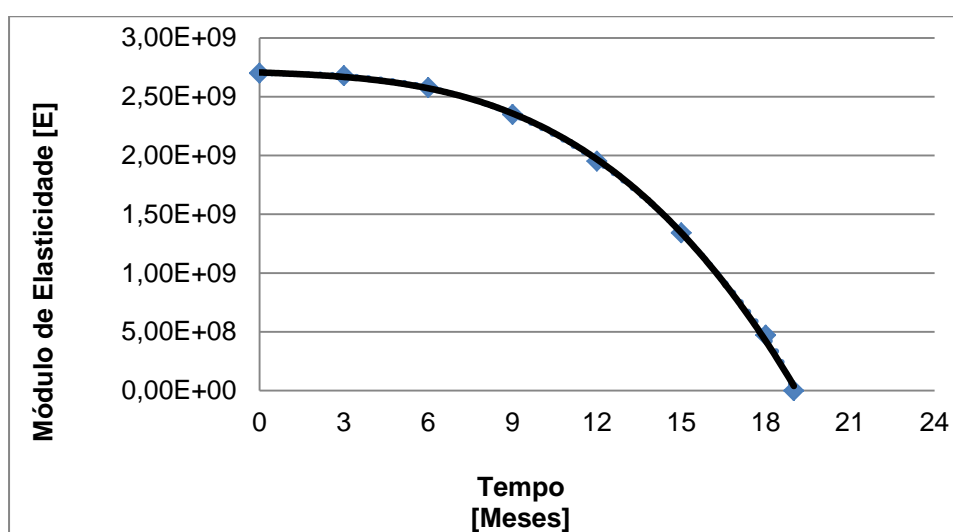


Figura 6.4 – Variação do módulo de elasticidade do implante (PLLA) ao longo do tempo de degradação.

Esta variação do módulo de elasticidade pelo tempo de degradação do implante juntamente com a variação do módulo de elasticidade do enxerto estimada (ver Tab. 5.5), foram utilizadas na segunda abordagem do estudo de caso proposto no capítulo V, onde os módulos de elasticidade do enxerto e do implante foram modificados simultaneamente (ver Fig. 6.5), utilizando o programa ModeFrontier acoplado ao ANSYS Workbench, simulando assim o processo de perda de propriedade mecânica durante a degradação. Como o parâmetro de entrada foi a variação do módulo de elasticidade, a variável de resposta analisada para este caso foi o deslocamento vertical (direção da altura do implante e enxerto ósseo). O gráfico da Fig. 6.6 apresenta o resultado.

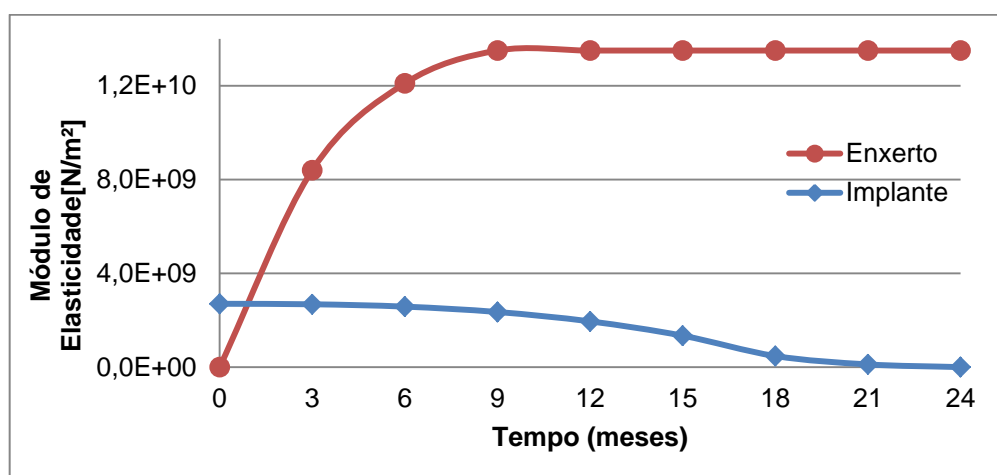


Figura 6.5 – Variação do módulo de elasticidade do implante (PLLA) e do enxerto ósseo ao longo do tempo de degradação, utilizados na simulação.

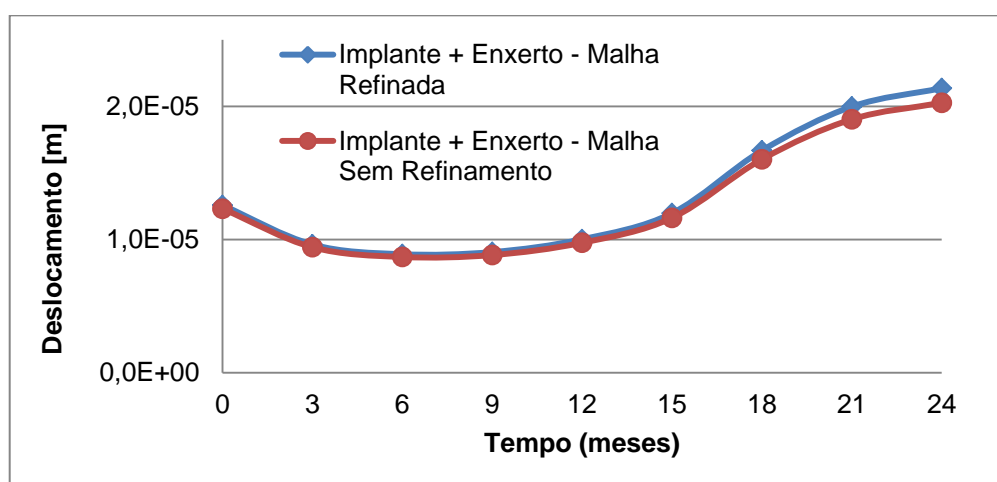


Figura 6.6 – Variação do deslocamento vertical do conjunto implante (PLLA) e enxerto ósseo ao longo do tempo de degradação.

Observa-se no gráfico da Fig. 6.6 que na fase inicial, o deslocamento decresce a medida que o módulo de elasticidade do enxerto ósseo (ver Fig. 6.5) cresce, já que o módulo de elasticidade do implante diminui lentamente até os 9 primeiros meses, ponto este onde a consolidação do enxerto ósseo é total, tendo o mesmo módulo de elasticidade máximo de 13,5[GPa]. Após este tempo, o módulo de elasticidade do implante diminui significativamente, ocasionando neste caso um aumento do deslocamento do conjunto (implante e enxerto ósseo). As Figuras 6.7 e 6.8 apresentam os gradientes de deslocamento vertical na fase inicial e final respectivamente.

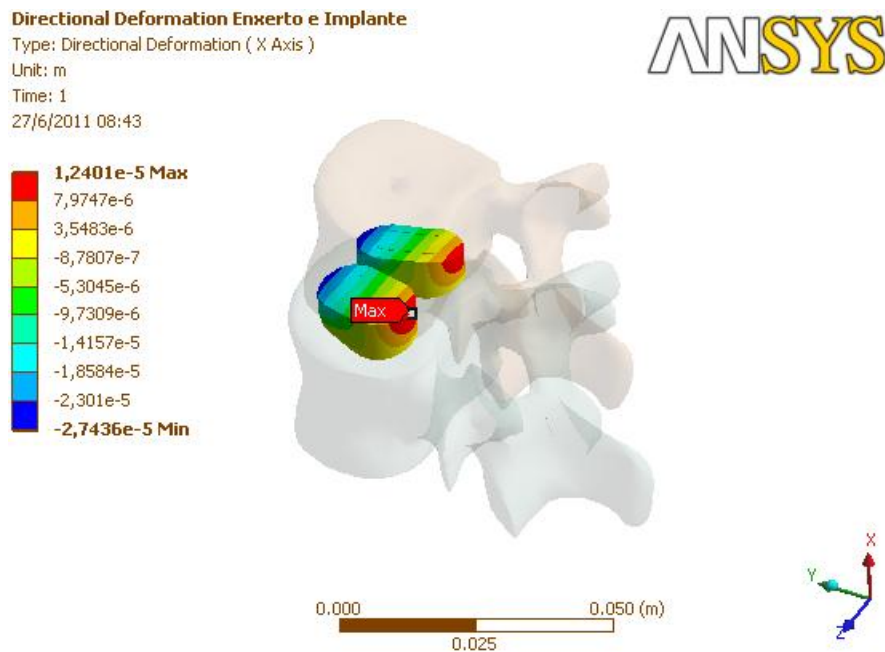


Figura 6.7 – Gradiente de deslocamento vertical do conjunto implante (PLLA) e enxerto ósseo na fase inicial.

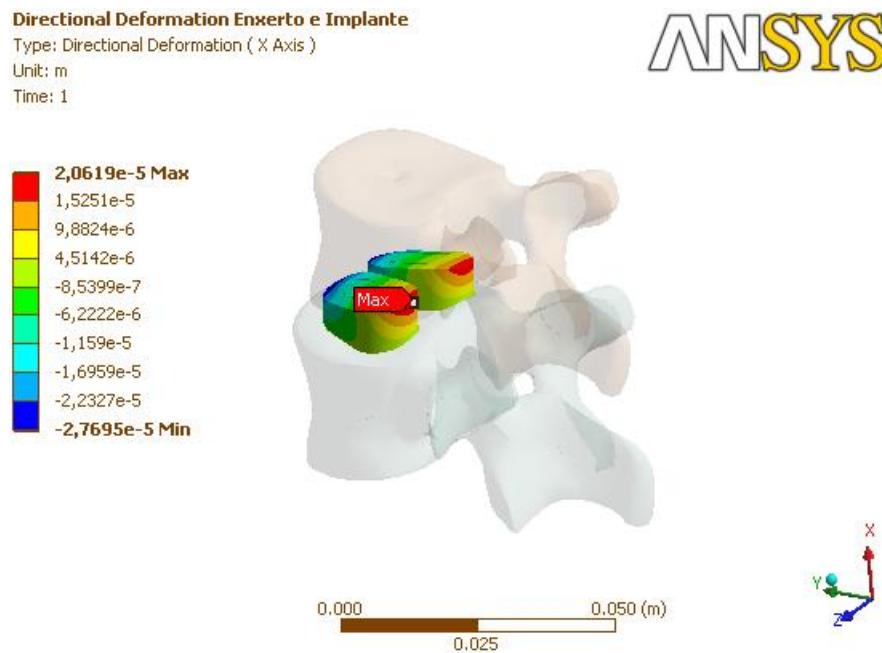


Figura 6.8 – Gradiente de deslocamento vertical do conjunto implante (PLLA) e enxerto ósseo na fase final.

Para este caso, também foi realizado uma análise de sensibilidade através do refinamento de malha (ver Tab. 5.6), assim como descrita no capítulo V, cujos resultados são apresentados no gráfico da Fig. 6.9.

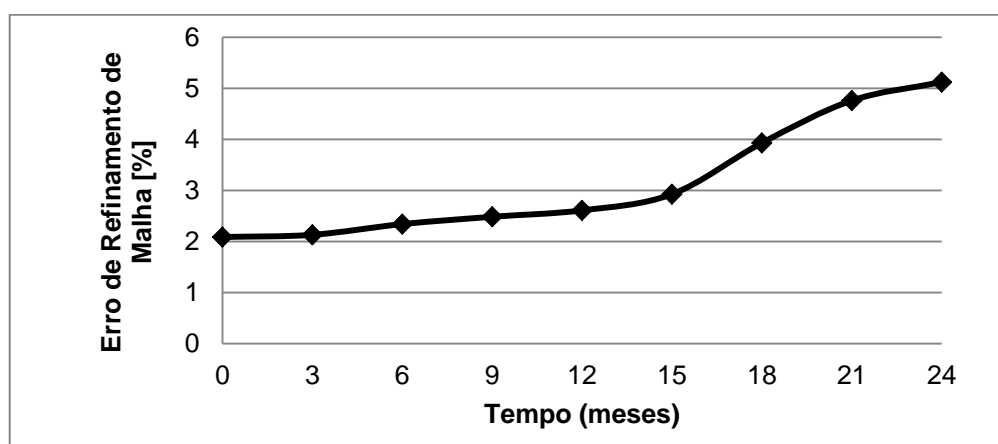


Figura 6.9 – Variação do deslocamento vertical do conjunto implante (PLLA) e enxerto ósseo ao longo do tempo de degradação.

Observa-se no gráfico da Fig. 6.9 que o erro máximo devido ao refinamento foi da ordem de 5[%], o qual ocorre ao final do tempo de degradação. Sendo que o erro médio é da ordem de 3[%]. Neste caso, o tempo de simulação foi da ordem de 30 minutos para a condição com refinamento e de 12 minutos para a não refinada. Em posse dessa análise, as simulações subseqüentes poderiam ser realizadas considerando a condição de malha não refinada (malha do tipo coarse). Porém, como o tempo necessário para avaliação dos casos posteriores não era um fator limitante, as análises subseqüentes foram realizadas considerando a condição de malha refinada (malha do tipo fine).

### 6.3 Variação dos Parâmetros Geométricos do Implante e Enxerto Ósseo

Para análise dos níveis de tensão do Cage e enxerto durante o tempo de degradação, uma variação dos parâmetros geométricos (espessura do implante e raio do enxerto), foi realizada simultaneamente de forma proporcional a variação do módulo de elasticidade de ambos, obtendo-se assim como parâmetros de entrada os valores apresentados na Tab. 5.7, tendo como gráfico representativo a Fig. 6.10. Para análise dos resultados de tensão, um gráfico da variação de área da seção transversal do implante mais enxerto pelo tempo de degradação foi realizada, obtendo-se neste caso a Fig. 6.11.

Assim como descrito no capítulo V, estes valores foram parametrizados no ANSYS Workbench e o processo de avaliação numérica controlado pelo ModeFrontier. O resultado dos níveis de tensão máxima de Von Mises pelo tempo de degradação é apresentado na Fig. 6.12.

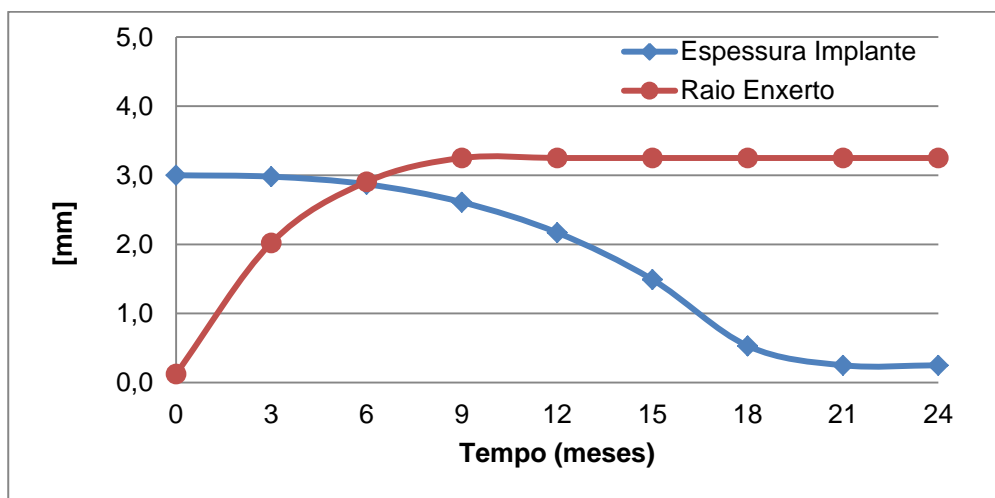


Figura 6.10 – Variação dos parâmetros de entrada, raio do enxerto e espessura do implante ao longo do tempo de degradação.

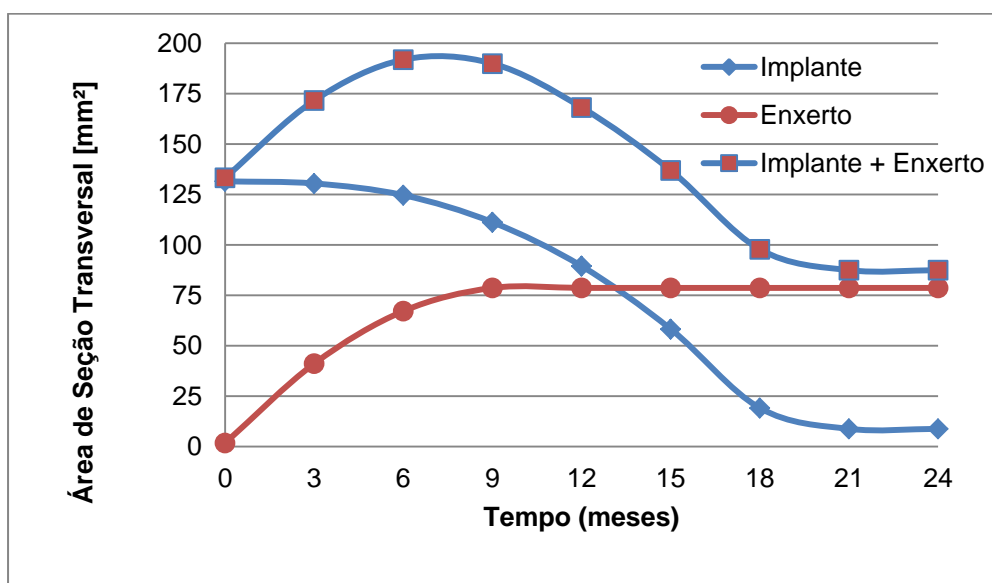


Figura 6.11 – Variação da área de seção transversal do implante mais enxerto ao longo do tempo de degradação.



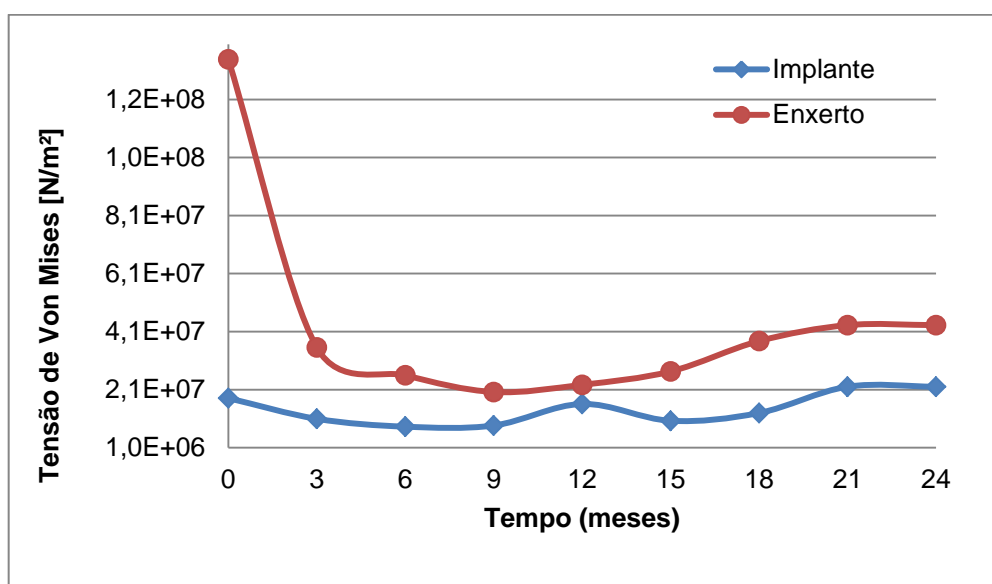


Figura 6.12 – Variação da tensão máxima de Von Mises ao longo do tempo de degradação.

Observa-se no gráfico da Fig. 6.12, que os níveis de tensão no enxerto na fase inicial são altos, cerca de 130[MPa], atingindo o seu valor mínimo aos 9 meses quando a sua área de seção transversal atinge o ponto máximo (aproximadamente 75mm²), representado pela condição de consolidação óssea total. Porém este valor inicial de tensão, é ilustrativo e não representa a condição real do enxerto, uma vez que em seu estágio inicial ele não apresenta praticamente nenhuma resistência estrutural, cabendo ao Cage este papel. Já os níveis de tensão no implante sofreram pouca variação, devido a sua maior área de seção transversal inicial, e a contribuição da área do enxerto após os 9 meses. Chegando a um valor máximo de aproximadamente 18[MPa]. Como a degradação do implante é acelerada após 9 meses, a queda de sua área de seção transversal é acentuada, e consequentemente, os níveis de tensão no enxerto voltam a subir. A Figura 6.13 mostra os gradientes de tensão na fase inicial e a Fig. 6.14 mostra os gradientes de tensão na fase final.

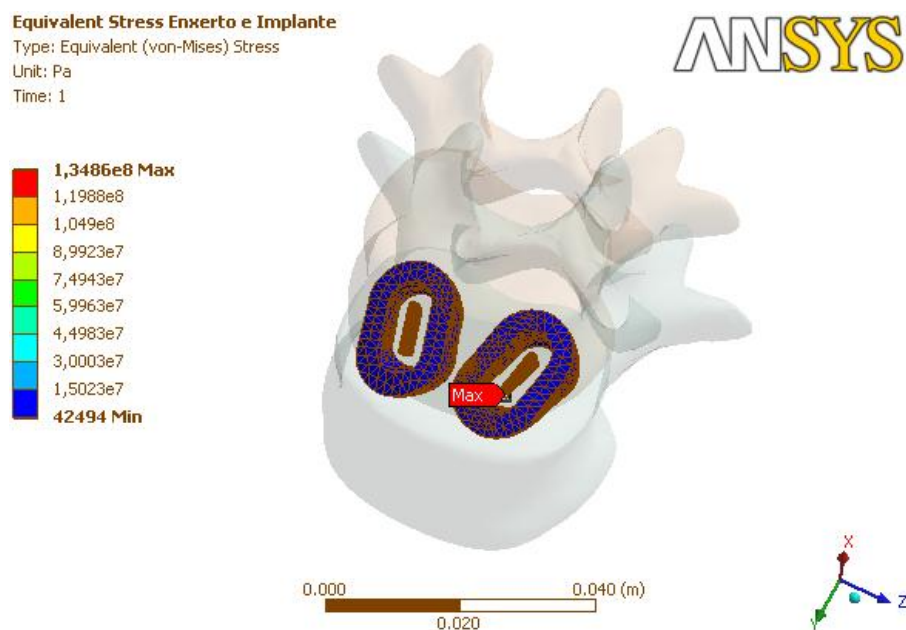


Figura 6.13 – Gradiente de tensão na fase inicial.

Observa-se na Fig. 6.13 que assim como comentado anteriormente, na fase inicial o maior nível de tensão se concentra no enxerto, especificamente na interface com a vértebra L4. Já na Fig. 6.14, observa-se que o maior nível de tensão também se concentra no enxerto, uma vez que o mesmo é que sustenta os carregamentos na fase final do processo de degradação do implante.

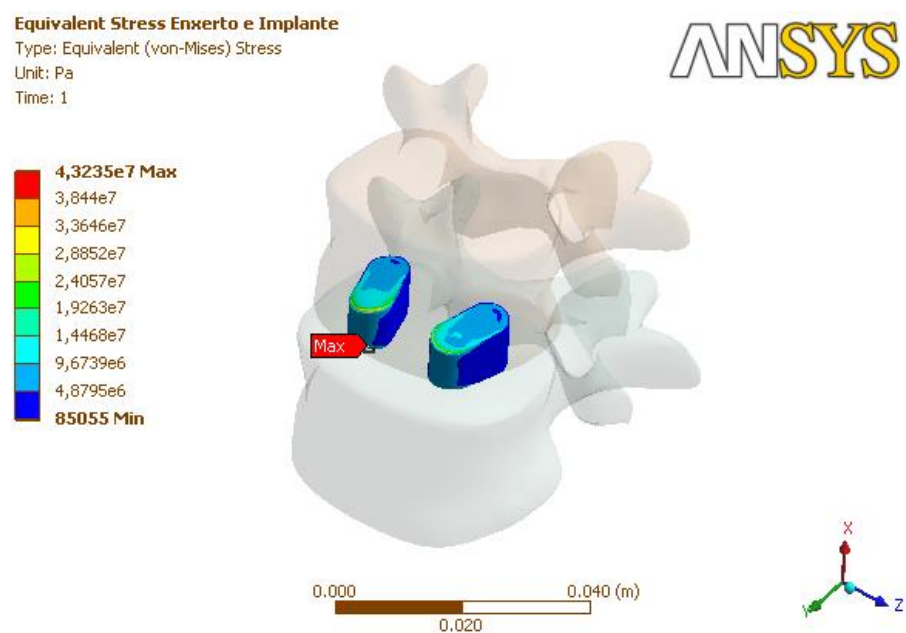


Figura 6.14 – Gradiente de tensão na fase final.

Também foram avaliados os níveis de deslocamento transversal para o implante e enxerto ósseo ao longo do tempo de degradação. A Fig. 6.15, apresenta o gráfico do deslocamento pelo tempo de degradação.

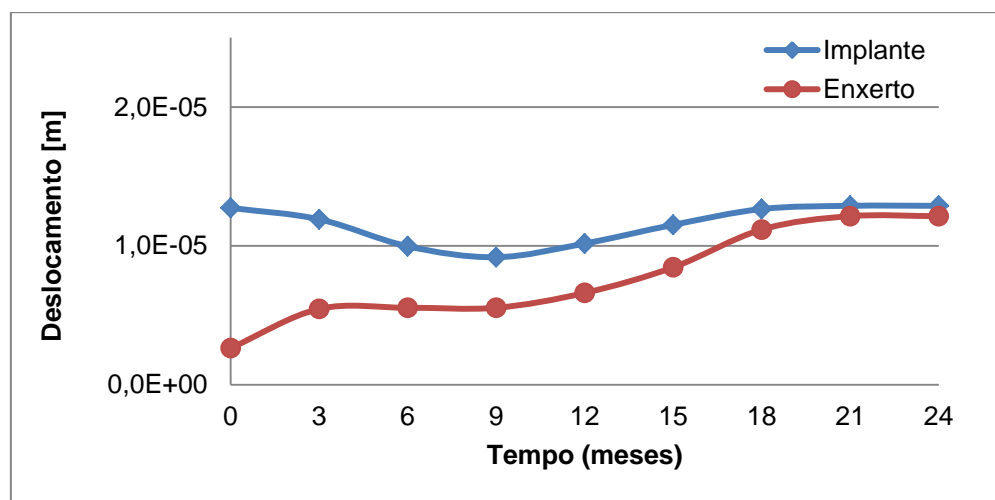


Figura 6.15 – Gradientes de deslocamento no implante (a) e no enxerto (b).

Do gráfico da Fig. 6.15, observa-se que na condição inicial o Cage apresenta maiores níveis de deformação, uma vez que o mesmo é responsável por sustentar os carregamentos iniciais, apresentando neste caso uma maior área de seção transversal ( $130\text{mm}^2$ ) (ver Fig. 6.11), com o enxerto ósseo praticamente sem nenhuma função estrutural, com área de seção mínima ( $2\text{mm}^2$ ). À medida que o tempo passa, o deslocamento tende a ser estabilizado pela área de seção transversal do enxerto, o qual possui também maior módulo de elasticidade,  $13.5[\text{GPa}]$ , comparado ao implante que possui  $2.7[\text{GPa}]$ . Apesar de ser uma condição adequada para o procedimento cirúrgico de artrodese, com pequenos deslocamentos (em média  $0.01\text{mm}$ ), esta fixação é discutível, uma vez que, na prática a estrutura real do disco intervertebral sempre permite uma mobilidade maior ( $1.5\text{ mm}$ ). Porém, deve-se destacar também que os valores de deslocamento observados na análise são comparativos e relativos aos modelos numéricos de elementos finitos desenvolvidos considerando as condições de contorno simuladas e os níveis de carga de compressão da ordem de  $1001[\text{N}]$  e de cisalhamento de  $500[\text{N}]$ , que simulam condições de reação de músculos e ligamentos. Portanto, os valores obtidos servem como comparação e análise do fenômeno, e valores reais do sistema devem ser validados experimentalmente ou através de modelos numéricos mais elaborados.



## **CAPÍTULO VII**

### **CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS**

O trabalho avaliou o fenômeno da biodegradação do material PLLA considerando um modelo matemático de degradação associado com modelos tridimensionais de elementos finitos. O estudo de caso foi feito através de um modelo simplificado de Cage intersomático adaptado entre as vértebras L3 e L4 simulando um processo cirúrgico de artrodese lombar. Neste caso, os modelos numéricos do enxerto ósseo foram desenvolvidos com geometria simplificada inserida internamente na estrutura do Cage.

Considerando que o fenômeno de degradação dos materiais bioreabsorvíveis, em especial do PLLA, tem tido avanços significativos na modelagem da cinética de degradação, haja visto o modelo proposto por Han et al. (2009) e apresentado no capítulo III deste trabalho, o modelo proposto no capítulo V, introduziu uma nova metodologia de elementos finitos utilizando o programa ANSYS Workbench acoplado ao aplicativo ModeFrontier para otimizar as análises de avaliação simultânea do Cage e enxerto, podendo ser estendido a análise de outros tipos de implantes em trabalhos futuros.

Utilizando esta abordagem, foram implementadas três simulações. Na primeira considerou-se uma condição inicial do Cage fixado nas vértebras sem a interferência do enxerto ósseo. Na segunda condição, os níveis máximos de deslocamento vertical do conjunto Cage e enxerto foram avaliados modificando-se a rigidez deste conjunto. Neste caso, esta modificação foi feita através da variação de seus módulos de elasticidade, utilizando como referência, um modelo matemático de degradação para o Cage e estimativas de consolidação óssea com o tempo extraídas da literatura, sendo que o aumento do módulo de elasticidade da estrutura óssea ocorria simultaneamente à medida que o módulo de elasticidade do Cage diminuía. Na terceira abordagem, o efeito de

degradação do Cage e crescimento ósseo foram avaliados através da mudança de alguns parâmetros geométricos dos modelos de elementos finitos, como a espessura do implante e raio do enxerto ósseo. Para isto estas variáveis foram parametrizadas dentro do software ANSYS Workbench e controladas pelo aplicativo ModeFrontier. A análise deste comportamento mecânico foi feita através das máximas tensões equivalentes e dos máximos deslocamentos verticais do conjunto Cage/enxerto.

Paralelamente, foram apresentados alguns aspectos relacionados aos fenômenos de biodegradação de alguns materiais e a suas aplicações em implantes.

Diante das limitações deste estudo pode-se concluir que:

- A metodologia utilizando o aplicativo ModeFrontier foi capaz de controlar todo o processo de simulação numérica do programa ANSYS Workbench em um tempo computacional reduzido;
- Em todas as abordagens analisadas, no estágio inicial quando o enxerto ósseo não está consolidado os deslocamentos são restringidos praticamente pela estrutura do Cage. À medida que o material do Cage se degrada ocorre a formação da estrutura óssea que auxilia na fixação do conjunto das vértebras. Para o enxerto esta fixação foi considerada segura após um prazo de 9 meses, e de 18 meses para o implante (Cage) perder a sua integridade estrutural;
- Os maiores deslocamentos e gradientes de tensão ocorrem nas regiões em contato com as vértebras. As regiões, anterior e posterior são as regiões mais solicitadas em função das condições de contorno e carregamentos impostos;

A modelagem por elementos finitos utiliza uma formulação matemática aplicada a uma estrutura. Conseqüentemente, é impossível reproduzir todos os detalhes de um comportamento real. Por outro lado, o modelo de elementos finitos possui vantagens quando comparados a testes *in vivo*, principalmente porque o modelo é virtual e controlável. O pesquisador pode modificar facilmente suas condições de teste, parâmetros e geometria sendo possível simular alguma resposta desejável. No entanto para a comprovação dos resultados obtidos neste estudo é importante a avaliação de modelos mais elaborados e a validação com testes experimentais e/ou *in vivo*, os quais poderão ser reduzidos utilizando a metodologia apresentada juntamente com um planejamento experimental adequado.

**Como sugestões para trabalhos futuros:**

- Melhorar os modelos numéricos de elementos finitos considerando uma estrutura completa da coluna vertebral, músculos e ligamentos. Neste caso, a sugestão é utilizar tomografia computadorizada para obtenção de modelos completos;
- Avaliar os modelos em novas posições de fixação e novos carregamentos;
- Aplicar a metodologia apresentada associada a técnicas de otimização visando avaliar o projeto de novas geometrias de Cages e novos materiais bioreabsorvíveis;
- Analisar outros modelos biomecânicos que podem utilizar materiais bioreabsorvíveis como placas e parafusos para estabilização de fraturas faciais, parafusos de fixação, dentre outros;
- Avaliar experimentalmente o processo de biodegradação de implantes utilizando ensaios *in vitro*;
- Avaliar o fenômeno de biodegradação através de pesquisas clínicas em animais.





## CAPÍTULO VIII

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOSTA, F. L.; CLOYD, J. M.; ARYAN, H. E.; AMES, C. P. Patient satisfaction and radiographic outcomes after lumbar spinal fusion without iliac crest bone graft or transverse process fusion. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 16, p. 1184-1187, 2009.

ALINI, M.; ROUGHLEY, P. J.; ANTONIOU, J.; STOLL, T.; AEBI, M. A biological approach to treating disc degeneration: not for today, but maybe for tomorrow. **European Spine Journal**, v. 11, p. S215-S220, 2002.

ANAND, N.; BARON, E. M. Minimally Invasive Treatment of Adult Scoliosis. **Elsevier**, v. 23, p. 66-71, 2011.

ANDERSSON, B. J. G.; ÖRTENGREN, R.; NACHEMSON, A. Intra-discal pressure, intra-abdominal pressure and myoelectric back muscle activity related to posture and loading. **Clinical Orthopaedics**, v. 129, p. 156-164, 1977.

ASTM F1873-98 Standard Specification for High-Purity Dense Yttria Tetragonal Zirconium Oxide Polycrystal (Y-TZP) for Surgical Implant Applications (Withdrawn 2007). [S.I.]. (ISBN).

ASTM F603-00 Standard Specification for High-Purity Dense Aluminum Oxide for Surgical Implant Application (Withdrawn 2009). [S.I.]. (ISBN).

ATHANASIOU, K. A.; AGRAWAL, C. M.; BARBER, A.; BURKHART, S. Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. **Arthroscopy**, v. 7, p. 726-737, 1998.

AUGAT, P.; REEB, H.; CLAES, L. E. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. **Journal of bone and mineral research**, v. 11, n. 9, p. 1356-1363, 1996.

AVRAMI, M. Kinetics of phase change I: general theory. **Journal of Chemical Physics**, v. 7, p. 1103-1112, 1939.

AVRAMI, M. Kinetics of phase change II: transformation-time relations for random distribution of Nuclei. **Journal of Chemical Physics**, v. 8, p. 212-224, 1940.

AVRAMI, M. Kinetics of phase change III: granulation, phase change, and microstructure. **Journal of Chemical Physics**, v. 9, p. 177-184, 1941.

BAI, W.; ZHANG, L.; LI, Q.; CHEN, D.; XIONG, C. In vitro hydrolytic degradation of poly(para-dioxanone) - poly(d,l-lactide) blends. **Materials Chemistry and Physics**, v. 122, p. 79-86, 2010.

BALDWIN, N. G. Lumbar disc disease: the natural history. **Neurosurgical Focus**, v. 13, n. 2, 2002.

BARBANTI, S. H.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Polímeros Bioreabsorvíveis na Engenharia de Tecidos. **Polímeros: Ciência e Tecnologia**, v. 15, n. 1, p. 13-21, 2005.

BELL, R. B.; KINDSFATER, C. S. The use of biodegradable plates and screws to stabilize facial fractures. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 64, p. 31-39, 2006.

BERGSMA, J. E.; BRUJIN, W. C.; ROZEMA, F. R.; BOS, R. R. M.; BOERING, G. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. **Biomaterials**, v. 16, p. 25-31, 1995.

BERNHARDT, M.; BRIDWELL, K. H. Segmental analysis of the sagittal plane alignment of the normal thoracic and lumbar spines and thoracolumbar junction. **Spine**, v. 14, n. 7, p. 717-721, 1989.

BERTAGNOLI, R.; KUMAR, S. Indications for full prosthetic disc arthroplasty: a correlation of clinical outcome against a variety of indications. **European Spine Journal**, Straubing, v. 11, p. S131-136, 2002.

BOSTMAN, O. M. Absorbable implants for the fixation of fractures. **Journal Bone Joint Surgery**, v. 73, p. 148, 1991.

CAO, H.; KUBOYAMA, N. A biodegradable porous composite scaffold of PGA/ $\beta$ -TCP for bone tissue engineering. **Bone**, v. 46, p. 386-395, 2010.

CAO, W.; HENCH, L. L. Bioactive Materials. **Ceramics International**, v. 22, p. 493-507, 1996.

CARLSSON, A. Unsuccessful use of a titanium mesh cage in ankle arthrodesis: A report on three cases operated on due to a failed ankle replacement. **The Journal of Foot & Ankle Surgery**, v. 47, n. 4, p. 337-342, 2008.

CHEN, C. C.; CHUEH, J. Y.; TSENG, H.; HUANG, H. M.; LEE, S. Y. Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends. **Biomaterials**, v. 24, p. 1167-1173, 2003.

CHEN, P. -Y.; LIN, A. Y. M.; LIN, Y. -S.; SEKI, Y.; STROKES, A. G.; PEYRAS, J.; OLEVSK, E. A.; MEYERS, M. A.; MCKITTRICK, J. Structure and mechanical properties of selected biological materials. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, p. 208-226, 2008.

COWIN, S. C. **Bone mechanics handbook**. 2<sup>a</sup>. ed. Boca Raton: CRC Press LLC, v. 1, p. 981f, 2001.

DARWIS, D.; MITOMO, H.; YOSHII, F. Degradability of radiation crosslinked PCL in the supercooled state under various environments. **Polymer Degradation and Stability**, v. 65, p. 279-285, 1999.

HUTMACHER, D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. **Biomaterials**, V. 21, p. 2529 - 2543, 2000.

DOROZHUKIN, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. **Biomaterials**, v. 31, p. 1465-1485, 2010.

EHRlich, H. Biological Materials of Marine Origin. In: EHRlich, H. **Biological Materials of Marine Origin**. Dresden: Springer, 2010.

FANTIGROSSI, A.; GALBUSERA, F.; RAIMONDI, M. T.; SASSI, M.; FORNARI, M. Biomechanical analysis of cages for posterior lumbar interbody fusion. **Medical Engineering & Physics**, v. 29, p. 101-109, 2007.

FERRETTI, C.; RIPAMONTI, U.; TSIRIDIS, E.; KERAWALA, C.; MANTALARIS, A.; HELIOTIS, M. Osteoinduction: translating preclinical promise into clinical reality. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, p. 536-539, 2010.

FRATZL, P.; WEINKAMER, R. Nature's hierarchical materials. **Progress in Materials Science**, v. 52, p. 1263-1334, 2007.

GEORGE, M.; ABRAHAM, T. E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan - a review. **Journal of Controlled Release**, v. 114, p. 1-14, 2006.

GRAYSON, A. C. R.; CIMA, M. J.; LANGER, R. Size and temperature effects on poly (lactic-co-glycolic acid) degradation and microreservoir device performance. **Biomaterials**, v. 26, n. 14, p. 2137-2145, 2005.

GUARINO, V.; LEWANDOWSKA, M.; BILL, M.; POLAK, B.; AMBROSIO, L. Morphology and degradation properties of PCL/HYAFF11 composite scaffolds with multi-scale degradation rate. **Composites Science and Technology**, v. 70, p. 1826-1837, 2010.

GUYER, R. D.; OHNMEISS, D. D. Intervertebral disc prosthesis. **Spine**, v. 28, n. 15S, p. S15-S23, 2003.

HABIBOVIC, P.; GBURECK, U.; DOILLON, C. J.; BASSETT, D. C.; AVN BLITTERSWIJK, C. A.; BARRALET, J. E. Osteoconduction and osteoinduction of low-temperature 3D printed bioceramic implants. **Biomaterials**, v. 29, p. 944-953, 2008.

HAMILL, J.; KNUTZEN, K. M. Bases biomecânicas do movimento humano. **Malone**, São Paulo, 1999.

HAN, K. S.; ROHLMANN, A.; YANG, S. J.; KIM, B. S.; LIM, T. H. Spinal muscles can create compressive follower loads in the lumbar spine in a neutral standing posture. **Medical Engineering & Physics**, v. 33, p. 472-478, 2011.

HAN, X.; PAN, J.; BUCHANAN, F.; WEIR, N.; FARRAR, D. Analysis of degradation data of poly(L-lactide-co-L,D-lactide) and poly(L-lactide) obtained at elevated and physiological temperatures using mathematical models. **Acta Biomaterialia**, v. 6, p. 3882-3889, 2010.

HAN, X.; PAN, J. A model for simultaneous crystallization and biodegradation of biodegradable polymers. **Biomaterials**, v. 30, n. 3, p. 423-430, 2009.

- HAN, Y.; JING, Q.; XU, B.; YANG, L.; LIU, H.; SHANG, X.; JIANG, T.; LI, Z.; ZHANG, H.; LI, H. QIU, J.; LIU, Y.; LI, Y.; CHEN, X.; GAO, R. Safety and Efficacy of Biodegradable Polymer-Coated Sirolimus-Eluting Stents in "Real-World" Practice. **The American College of Cardiology Foundation**, v. 2, n. 4, p. 303-309, 2009.
- HEIDEMANN, W.; JESCHKEIT, S.; RUFFIEUX, K.; FISCHER, J. H.; WAGNER, M.; KRUGER, G. Degradation of poly(d, l) lactide implants with or without addition of calcium phosphates in vivo. **Biomaterials**, v. 22, p. 2371-2381, 2001.
- HELIOTIS, M.; RIPAMONTI, U.; FERRETTI, C.; KERAWALA, C.; MANTALARIS, A.; TSIRIDIS, E. The basic science of bone induction. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 47, p. 511-514, 2009.
- HENCH, L. L. Genetic design of bioactive glass. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 29, p. 1257-1265, 2009.
- HURRELL, S.; CAMERON, R. E. The effect of initial polymer morphology on the degradation and drug release from polyglycolide. **Biomaterials**, v. 23, p. 2401-2409, 2002.
- HUTMACHER, D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. **Biomaterials**, v. 21, p. 2529-2543, 2000.
- KALLUR, A.; FERRONE, M.; BOACHIE-ADJEI, O. Surgical management of adults with congenital deformities of the spine. **Elsevier**, New York, v. 22, p. 154-160, 2010.
- KLEUVER, M.; ONER, F. C.; JACOBS, W. C. H. Total disc replacement for chronic back pain: background and a systematic review of the literature. **European Spine Journal**, v. 12, p. 108-116, 2003.
- KUNDU, B.; KUNDU, S. C. Osteogenesis of human stem cells in silk biomaterial for regenerative therapy. **Progress in Polymer Science**, v. 35, p. 1116-1127, 2010.
- KURTZ, S. M.; EDIDIN, A. A. Spine Technology Handbook. 1<sup>a</sup>. ed. [S.l.]: Academic Press, 2006. p. 99-143. ISBN ISBN.
- LICHTE, P.; PAPE, H. C.; PUFE, T.; KOBBE, P.; FISCHER, H. Scaffolds for bone healing: Concepts, materials and evidence. **Injury**, v. 42, p. 569-573, 2011.
- LONG, Y. U.; SHANKS, R. A.; STACHURSKI, Z. H. Kinetics of polymer crystallisation. **Progress in Polymer Science**, v. 20, p. 651-701, 1995.

LUNT, J. Large-scale production, properties, and commercial applications of polylactic acid polymers. **Polymer degradation and Stability**, v. 59, p. 145-152, 1998.

LYU, S.; SCHLEY, J.; LOY, B.; LIND, D.; HOBOT, C.; SPARER, R. Kinetics and time-temperature equivalence of polymer degradation. **Biomacromolecules**, v. 8, p. 2301-2310, 2007.

MA, Y.; PASSIAS, P.; GABER-BAYLIS, L. K.; GIRARDI, F. P.; MDMTSOUDIS, S. G. Comparative in-hospital morbidity and mortality after revision versus primary thoracic and lumbar spine fusion. **The Spine Journal**, v. 10, n. 10, p. 881-889, 2010.

MANJUBALA, I.; LIU, Y.; EPARI, D. R.; ROSCHGER, P.; SCHELL, H.; FRATZL, P.; DUDA, G. N. Spatial and temporal variations of mechanical properties and mineral content of the external callus during bone healing. **Bone**, v. 45, p. 185-192, 2009.

MIDDLETON, J. C.; TIPTON, A. J. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. **Biomaterials**, v. 21, p. 2335-2346, 2000.

MINATA, M. K.; DUEK, E. A. R. Estudo in vivo. **COLAOB – The 6th Latin American Congress of Artificial Organs and Biomaterials**, 2010.

NABHAN, A.; ISHAK, B. C.; STEIMER, O.; ZIMMER, A.; PITZEN, T.; STEUDEL, W. -I.; PAPE, D. Comparison of Bioresorbable and Titanium Plates in Cervical Spinal Fusion: Early Radiologic and Clinical Results. **Journal of Spinal Disorders & Techniques**, v. 22, p. 155-161, May 2009.

NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science**, v. 32, p. 762-798, 2007.

NUNLEY, P. D.; JAWAHAR, A.; MUKHERJEE, D. P.; OGDEN, A.; KHAN, Z.; KERR, E. J. III.; CAVANAUGH, D. A. Comparison of pressure effects on adjacent disk levels after 2-level lumbar constructs: fusion, hybrid, and total disk replacement. **Surgical Neurology**, v. 70, p. 247-251, 2008.

PACHENCE, J. M.; KOHN, J. Biodegradable Polymers. **Academic Press**, n. 2, p. 263-277, 2000.

PAN, J.; HAN, X.; NIU, W.; CAMERON, R. A model for biodegradation of composite materials made of polyesters and tricalcium phosphates. **Biomaterials**, v. 32, p. 2248-2255, 2011.

PATEL, C. K. Posterior fusion alternatives for low back pain. **Elsevier**, v. 20, p. 126-131, 2008.

PILITSIS, J. G.; LUCAS, D. R.; RENGACHARY, S. R. Bone healing and spinal fusion. **Neurosurg Focus**, v. 13, n. 6, 2002.

PIVONKA, J.; ZIMAK, J.; SMITH, D. W.; GARDINER, B. S.; DUNSTAN, C. R.; SIMS, N. A.; MARTIN, T. J.; MUNDY, G. R. Model structure and control of bone remodeling: A theoretical study. **Bone**, v. 43, p. 249-263, 2008.

PLASENCIA-ARRIBA, M. A.; MAESTRE-GARCÍA, C. New horizons in the treatment of lumbar disc disease. **Review of Orthopaedic Trauma**, Madrid, v. 51, p. 296-306, 2007.

REID, J. J.; JOHNSON, J. S.; WANG, J. C. Challenges to bone formation in spinal fusion. **Journal of Biomechanics**, v. 44, p. 213-220, 2011.

RENOUF-GLAUSER, A. C.; ROSE, J.; FARRAR, D.; CAMERON, R. E. A degradation study of PLLA containing lauric acid. **Biomaterials**, v. 26, p. 2415-2422, 2005.

RIMONDINI, L.; NICOLI-ALDINI, N.; FINI, M.; GUZZARDELLA, G.; TSCHON, M.; GIARDINO, R. In vivo experimental study on bone regeneration in critical bone defects using an injectable biodegradable PLA/PGA copolymer, Bologna, v. 99, n. 2, p. 148-154, 2005.

ROBBINS, M. M.; VACCARO, A. R.; MADIGAN, L. The use of bioabsorbable implants in spine surgery. **Neurosurg Focus**, v. 16, n. 3, 2004.

RUBERTÉ, L. M.; NATARAJAN, R. N.; ANDERSON, G. B. Influence of single-level lumbar degenerative disc disease on the behavior of the adjacent segments - A finite element model study. **Journal of Biomechanics**, v. 42, p. 341 - 348, 2009.

SABIR, M. I.; XU, X. A review on biodegradable polymeric materials for bone tissue engineering applications. **Journal of Materials Science**, v. 44, p. 5713-5724, 2009.

SEAL, B. L.; OTERO, T. C.; PANITCH, A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. **Materials Science and Engineering**, Amsterdam, v. 34, n. 4/5, p. 147-230, 2001.

SIMÕES, M. S. Desenvolvimento e estudo in vitro de implante biorrabsorvível em poli (L-lactídeo) (PLLA) para artrodese de coluna lombar. **Ponifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul**, 2007.

SOUZA, F. L.; ARAÚJO, C. A.; LEITE, I. V.; SUZUKI, L. Y. Análise de tensão e fadiga de um cage tipo mesh utilizado em cirurgias da coluna lombar. **3° National Meeting of Biomechanical Engineering**, 2011.

STÄHELIN, A. C.; WEILER, A.; RÜFENACHT, H.; HOFFMANN, R.; GEISSMANN, A.; FEINSTEIN, R. Clinical degradation and biocompatibility of different bioabsorbable interference screws: A report of six cases. **Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery**, v. 13, n. 12, p. 238-244, 1997.

STOCKMANN, P.; MUHLING, J. Resorbable versus titanium osteosynthesis devices in bilateral sagittal split ramus osteotomy of the mandible e the results of a two centre randomised clinical study with an eight-year follow-up. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 38, p. 522-528, 2010.

SZPALSKI, M.; GUNZBURG, R.; MAYER, M. Spine arthroplasty: a historical review. **European Spine Journal**, v. 11, p. S65-S84, 2002.

TRUUMEEES, E.; MAJID, K.; BRKARIC, M. Anterior lumbar interbody fusion in the treatment of mechanical low back pain. **Elsevier**, v. 20, p. 113-125, 2008.

TSUJI, H. Autocatalytic hydrolysis of amorphous-made polylactides: effects of L-lactide content, tacticity, and enantiomeric polymer blending. **Polymer**, v. 43, p. 1789-1796, 2002.

TSUJI, H.; MURAMATSU, H. Blends of aliphatic polyesters: V Non-enzymatic and enzymatic hydrolysis of blends from hydrophobic poly(l-lactide) and hydrophilic poly(vinyl alcohol). **Polymer Degradation and Stability**, v. 71, p. 403-413, 2001.

VACCARO, A. R.; SINGH, K.; HAIX, R.; KITCHEL, S.; WUISMAN, P.; TAYLOR, W.; BRANCH, C.; GARFIN, S. The use of bioabsorbable implants in the spine. **The Spine Journal**, v. 3, p. 227-237, 2003.

VALLET-REGÍ, M. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. **Comptes Rendus Chimie**, v. 13, p. 174-185, 2010.

VAN DIJK, M.; UNC, D. C.; SMIT, T. H.; SUGIHARA, S.; BURGER, E. H.; WUISMAN, P. L. 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**, v. 27, p. 682-688, 2002.

VENKATRAMAN, S.; BOEY, F.; LAO, L. L. Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired. **Progress in Polymer Science**, v. 33, p. 853-874, 2008.



WANG, Y.; PAN, J.; HAN, X.; SINDA, C.; DING, L. A phenomenological model for the degradation of biodegradable polymers. **Biomaterials**, v. 29, n. 23, p. 3393-3401, 2008.

WANG, Y. ; HAN, X.; PAN, J.; SINDA, C. An entropy spring model for the Young's modulus change of biodegradable polymers during biodegradation. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 3, p. 14-21, 2010.

WEIR, N. A.; BUCHANAN, F. J.; ORR, J. F.; BOYD, A. Processing, annealing and sterilisation of poly-L-lactide. **Biomaterials**, v. 25, p. 3939-3949, 2004.

WILLIAMS D.F. Definitions in Biomaterials. **Progress in Biological Engineering**, v. 4, 1987.

WOLFRAM, U.; WILKE, H. J.; ZYSSET, P. K. Damage accumulation in vertebral trabecular bone depends on loading mode and direction. **Journal of Biomechanics**, v. 44, p. 1164-1169, 2011.

ZHONG, Z. C.; WEI, S. H.; WANG, J. P.; FENG, C. K.; CHEN, C. S.; YU, C. H. Finite element analysis of the lumbar spine with a new cage using a topology optimization method. **Medical Engineering & Physics**, v. 28, p. 90-98, 2006.

ZIGLER, J. E. Lumbar spine arthroplasty using the ProDisc II. **The Spine Journal**, v. 4, p. 260S-267S, 2004.

ZONG, X. H.; WANG, Z. G.; HSIAO, B. S.; CHU, B.; ZHOU, J. J.; JAMIOLKOWISKI, D. D. Structure and morphology changes in absorbable poly (glycolide) and poly (glycolide-co-lactide) during in vitro degradation. **Macromolecules**, v. 32, p. 8107-8114, 1999.

ZOU, J.; ZHU, X.; SHI, Q.; WANG, J. C.; YANG, H. Effect of bioabsorbable calcified triglyceride on spinal fusion in a rodent model. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 17, p. 360-363, 2010.



## CAPÍTULO IX

### APÊNDICE

Tabela A.1 - Normas ISO para avaliação de biomateriais.

1	ISO 10993-1:2009	Biological evaluation of medical devices Part 1: Evaluation and testing
2	ISO 10993-2:2006	Biological evaluation of medical devices Part 2: Animal welfare requirements
3	ISO 10993-3:2003	Biological evaluation of medical devices Part 3: Tests for genotoxicity, carcinogenicity and reproductive toxicity
4	ISO 10993-4:2002/Amd 1:2006	Biological evaluation of medical devices Part 4: Selection of tests for interactions with blood
5	ISO 10993-5:2009	Biological evaluation of medical devices Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity
6	ISO 10993-6:2007	Biological evaluation of medical devices Part 6: Tests for local effects after implantation
7	ISO 10993-7:2008	Biological evaluation of medical devices Part 7: Ethylene oxide sterilization residuals
8	ISO 10993-8:2001	Biological evaluation of medical devices Part 8: Selection of reference materials
9	ISO 10993-9:1999	Biological evaluation of medical devices Part 9: Framework for identification and quantification of potential degradation products
10	ISO 10993-10:2010	Biological evaluation of medical devices Part 10: Tests for irritation and delayed-type hypersensitivity
11	ISO 10993-11:2006	Biological evaluation of medical devices Part 11: Tests for systemic toxicity
12	ISO 10993-12:2007	Biological evaluation of medical devices Part 12: Sample preparation and reference materials (available in English only)
13	ISO 10993-13:1998	Biological evaluation of medical devices Part 13: Identification and quantification of degradation products from polymeric medical devices
14	ISO 10993-14:2001	Biological evaluation of medical devices Part 14: Identification and quantification of degradation products from ceramics
15	ISO 10993-15:2000	Biological evaluation of medical devices Part 15: Identification and quantification of degradation products from metals and alloys

16	ISO 10993-16:1997	Biological evaluation of medical devices Part 16: Toxicokinetic study design for degradation products and leachables
17	ISO 10993-17:2002	Biological evaluation of medical devices Part 17: Establishment of allowable limits for leachable substances
18	ISO 10993-18:2005	Biological evaluation of medical devices Part 18: Chemical characterization of materials
19	ISO/TS 10993-19:2006	Biological evaluation of medical devices Part 19: Physico-chemical, morphological and topographical characterization of materials
20	ISO/TS 10993-20:2006	Biological evaluation of medical devices Part 20: Principles and methods for immunotoxicology testing of medical devices

Tabela A.2 - Normas ABNT para avaliação de biomateriais.

1	ABNT NBR 15728-6:2009	Implantes para ortopedia - Dispositivos pra fixação da coluna vertebral Parte 6: Avaliação de propriedades estáticas e dinâmicas de mecanismos de interconexão e submontagens usadas em implantes para <b>artrodese</b> de coluna
2	ABNT NBR 15728-1:2009	Implantes para ortopedia — Dispositivos para fixação da coluna vertebral Parte 1: Especificações e requisitos
3	ABNT NBR 15728-2:2009	Implantes para ortopedia — Dispositivos para fixação da coluna vertebral Parte 2: Especificações para parafusos para coluna metálicos
4	ABNT NBR 15728-3:2009	Implantes para ortopedia — Dispositivos para fixação da coluna vertebral Parte 3: Especificação e avaliação de propriedades estáticas e dinâmicas para placas metálicas
5	ABNT NBR 15728-4:2009	Implantes para ortopedia — Dispositivos para fixação da coluna vertebral Parte 4: Especificações e avaliação de propriedades estáticas e dinâmicas para hastes metálicas
6	ABNT NBR 15728-5:2009	Implantes para ortopedia — Dispositivos para fixação da coluna vertebral Parte 5: Avaliação de propriedades estáticas e dinâmicas para flexão em balanço de parafuso pedicular metálico
7	ABNT NBR ISO 12189:2009	Implantes para cirurgia — Ensaio mecânico de dispositivos implantáveis para coluna vertebral — Método de ensaio de fadiga para montagens de implantes vertebrais usando apoio anterior
8	ABNT NBR 15712-1:2009	Implantes para ortopedia - Dispositivos intervertebrais Parte 1: Ensaios para caracterização estática de dispositivo de fusão de corpos vertebrais
9	ABNT NBR 15712-2:2009	Implantes para ortopedia - Dispositivos intervertebrais Parte 2: Ensaios para caracterização dinâmica de dispositivos de fusão de corpos vertebrais
10	ABNT NBR 15723-8:2010	Implantes para cirurgia — Materiais poliméricos Parte 8: Especificações para polímeros de poli-éter-éter-cetona (PEEK)

Tabela A.3 - Normas ASTM para avaliação de biomateriais.

1	<b>ASTM F1798 -97(2008)</b>	Standard Guide for Evaluating the Static and Fatigue Properties of Interconnection Mechanisms and Subassemblies Used in Spinal Arthrodesis Implants
2	<b>ASTM F2193 -02(2007)</b>	Standard Specifications and Test Methods for Components Used in the Surgical Fixation of the Spinal Skeletal System
3	<b>ASTM F2267 -04</b>	Standard Test Method for Measuring Load Induced Subsidence of an Intervertebral Body Fusion Device Under Static Axial Compression
4	<b>ASTM F2077 -03</b>	Test Methods For Intervertebral Body Fusion Devices
5	<b>ASTM F1717 -10</b>	Standard Test Methods for Spinal Implant Constructs in a Vertebrectomy Model
6	<b>ASTM F2706 -08</b>	Standard Test Methods for Occipital-Cervical and Occipital-Cervical-Thoracic Spinal Implant Constructs in a Vertebrectomy Model
7	<b>ASTM F1925 -09</b>	Standard Specification for Semi-Crystalline Poly(lactide) Polymer and Copolymer Resins for Surgical Implants
8	<b>STP1217-EB</b>	Clinical and Laboratory Performance of Bone Plates
9	<b>STP1396-EB</b>	Synthetic Bioabsorbable Polymers for Implants
10	<b>ASTM F1925 - 99e1</b>	Standard Specification for Virgin Poly(L-Lactic Acid) Resin for Surgical Implants
11	<b>ASTM F1925 - 99(2005)</b>	Standard Specification for Virgin Poly(L-Lactic Acid) Resin for Surgical Implants

Tabela A.4 - Principais livros publicados na área de biomateriais (adaptado de EHRlich, 2010).

Ano	Título	Autor(es)	Editora
1948	<i>An Introduction to the History of Dentistry with Medical and Dental Chronology and Bibliographic Data</i>	Weinberger BW	The C.V. Mosby Company, St. Louis, D.D.S., New York
1967	<i>Cell Wall Mechanics of Wood Tracheids</i>	Mark RE	Yale University Press, New Haven
1968	<i>On Growth and Form, 2nd ed.</i>	Thompson DW	Cambridge University Press, Cambridge
1970	<i>Strength of Biological Materials</i>	Yamada H (Edited by Evans FG)	Williams and Wilkins (Company, Baltimore)
1970	<i>Physical Properties of plant and Animal Materials</i>	Mohsenin NN	Gordon and Breach scientific Publishers
1971	<i>Organic Chemistry of Biological Compounds</i>	Barker R	Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ
1971	<i>Biophysical Properties of the Skin</i>	Elden HR	Wiley, New York
1972	<i>Biomechanics: Its Foundation and Objectives</i>	Fung YC, Perrone N, Anliker M	Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ
1972	<i>Keratins: Their</i>	Fraser RDB, MacRae TP,	Thomas, Springfield

	<i>Composition, Structure, and Biosynthesis</i>	Rogers GE	
1974	<i>The Structure and Function of Skin, 3rd ed.</i>	Montagna W, Parakkal PF	Academic Press, New York
1974	<i>The Physical Biology of Plant Cell Walls</i>	Preston RD	Chapman and Hall, London
1975	<i>Structural Materials in Animals</i>	Brown CH	Pitman, London
1975	<i>Biology of the Arthropod Cuticle</i>	Neville AC	Springer-Verlag, New York
1976	<i>Mechanical Design in Organism</i>	Wainwright SA, Biggs WD, Currey JD, Gosline JW	Princeton University Press, Princeton
1976	<i>Wood Structure in Biological and Technological Research</i>	Jeronimidis G. In: Baas P, Bolton AJ, Catling DM	The University Press, Leiden
1977	<i>Chitin</i>	Muzzarelli RAA	Pergamon Press, UK, Oxford
1980	<i>Guidelines for Physicochemical Characterization of Biomaterials. Devices and Technology Branch National Heart, Lung and Blood Institute</i>	Baier RE	NIH Publication No. 80-2186
1980	<i>Mechanical Properties of Biological Materials</i>	Vincent JFV, Currey JD	Cambridge University Press, Cambridge
1980	<i>Introduction to Composite Materials</i>	Tsai SW, Hahn HT	Technomic Pub. Co., Westport, CT
1981	<i>Mechanical Properties of Bone</i>	Cowin SC	American Society of Mechanical Engineers, New York
1983	<i>Biomaterials in Reconstructive Surgery</i>	Rubin LR	The C.V. Mosby Company, St. Louis, MO
1984	<i>Mechanical Adaptations of Bone</i>	Currey JD	Princeton University Press, Princeton
1984	<i>The mechanical Adaptations of Bones</i>	Currey JD	Princeton University Press, Princeton
1985	<i>Cellulose Chemistry and Its Applications</i>	Nevell TP, Zeronian SH	Wiley, New York
1985	<i>Cellulose Chemistry and Its Applications</i>	Nevell TP, Zeronian SH	John Wiley and Sons, New York
1986	<i>Cellulose: Structure, Modification, and Hydrolysis</i>	Young RA, Rowell RM	John Wiley and Sons, New York
1990	<i>Biomechanics: Motion, Flow, Stress, and Growth</i>	Fung YC	Springer-Verlag, New York
1990	<i>Handbook of Bioactive Ceramics, Volume II—Calcium Phosphate and Hydroxyapatite</i>	Yamamuro T, Hench L, Wilson J	CRC Press, Boca Raton

	<i>Ceramics</i>		
1991	<i>Biomaterials: Novel Materials from Biological Sources</i>	Byrom D	Macmillan
1991	<i>Structural Biomaterials</i>	Vincent JFV	Princeton University Press, Princeton
1992	<i>Materials Selection in Mechanical Design</i>	Ashby MF	Butterworth-Heinemann, Oxford
1992	<i>Allografts in Orthopedic Practice</i>	A. Czitrom and Gross A	Williams & Wilkins, Baltimore
1992	<i>Biological Performance of Materials: Fundamentals of Biocompatibility</i>	Black J	Marcel Dekker, New York
1992	<i>Biomaterials—An Introduction, 2nd ed.</i>	Park JB and Lakes RS	Plenum Press, New York
1992	<i>Biological Performance of Materials, 2nd ed.</i>	Black J	Marcel & Dekker, New York
1993	<i>Biomechanics: Mechanical Properties of Living Tissues, 2nd ed.</i>	Fung YC	Springer-Verlag, New York
1993	<i>Composite Materials for Implant Applications in the Human Body</i>	Jamison RD and Gilbertson LN	American Society of Testing and Materials, Philadelphia, USA
1994	<i>Composite Materials: Engineering and Science</i>	Matthews FL and Rawlings RD	Chapman & Hall, London
1994	<i>Applied Dental Materials</i>	McCabe JF	Blackwell Science Publications, Oxford
1994	<i>Implantation Biology: The Host Response and Biomedical Devices</i>	Greco RS	CRC Press, London
1994	<i>Hierarchical Structures in Biology as a Guide for New Materials Technology</i>	National Materials Advisory Board, Commission on engineering and Technical systems, National research Council, NMAB-464	National Academy Press, Washington, DC
1994	<i>Hierarchical Structures in Biology as a Guide for New Materials Technology</i>	Tirrell DA	National Academy Press, Washington, DC
1995	<i>Proteins at Interfaces II. Fundamentals and Applications</i>	Horbett TA, Brash JL	American Chemical Society, Washington, DC
1995	<i>Self-reinforced Bioabsorbable Polymeric Composites in Surgery</i>	Rokkamen P, Törmälä P	Tampereen, Pikakapio, Tampere, Finland
1995	<i>Biomedical Applications of Synthetic Biodegradable Polymers</i>	Hollinger JO	CRC Press, London
1996	<i>Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine</i>	Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, and Lemons JE	Elsevier Science, New York
1996	<i>An Introduction to</i>	Hull D and Clyne TW	Cambridge University

	<i>Composite Materials</i>		Press, Cambridge, UK
1997	<i>Biomechanics: Circulation, 2nd ed.</i>	Fung YC	Springer-Verlag, New York
1997	<i>Protein-Based Materials</i>	McGrath KP, Kaplan DL	Birkhäuser, Boston
1998	<i>The Chemistry, Biology, and Medical Applications of Hyaluronan and Its Derivatives</i>	Laurent TC	Portland Press, London
1998	<i>Biomaterials in Surgery</i>	Walenkamp GHIM, Bakker FC	New York, Stuttgart
1998	<i>Design Engineering of Biomaterials for Medical Devices</i>	Hill D	John Wiley & Sons, New York
1999	<i>Basic Transport Phenomena in Biomedical Engineering</i>	Fournier RL	Taylor & Francis, PA, Philadelphia
1999	<i>A Primer on Biomechanics</i>	Lucas GL, Cooke FW, Friis EA	Springer, New York
2000	<i>The History of Metallic Biomaterials, Metallic Biomaterials, Fundamentals and Applications</i>	Sumita M, Ikada Y, and Tateishi T	ICP, Tokyo
2000	<i>Bone Cements</i>	Kühn K-D	Springer, Berlin
2001	<i>Structural Biological Materials</i>	Elices M	Pergamon
2001	<i>Bone Biomechanics, 3rd ed.</i>	Cowin SC (ed)	CRC Press, Boca Raton, FL
2001	<i>Chitin: Fulfilling a Biomaterials Promise</i>	Khor E	Elsevier, Oxford
2002	<i>Heterogeneous Materials: Microstructure and Macroscopic Properties</i>	Torquato S	Springer, New York
2002	<i>Integrated Biomaterials Science</i>	Barbucci R	Kluwer Academic/Plenum, New York
2002	<i>Biomaterials</i>	Bhat SV	Narosa Publishing House, New Delhi, India
2002	<i>An Introduction to Tissue-Biomaterial Interactions</i>	Dec KC, Puleo DA, and Bigirs R	John Wiley & Sons, New York
2002	<i>Bones: Structure and Mechanics</i>	Currey JD	Princeton University Press, Princeton
2003	<i>Calcium Phosphate Bone Cements: A Comprehensive Review</i>	Weiss DD	Journal of Long-Term Effects of Medical Implants, 13(1)41–47
2003	<i>Failure in Biomaterials, in Comprehensive Structural Integrity series, vol. 9</i>	Teoh SH	Elsevier, London, UK
2004	<i>Engineering Materials for</i>	Teoh SH	World Scientific



	<i>Biomedical Applications</i>		Publishing Co. Pte. Ltd.
2005	<i>Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine</i>	Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE	Academic Press, New York
2005	<i>Surfaces and Interfaces for Biomaterials</i>	Vadgama P	Woodhead Publishing Ltd.
2005	<i>Medical Textiles and Biomaterials for Healthcare</i>	Anand SC, Miraftab M, Rajendran S, Kennedy JF	Woodhead Publishing Ltd.
2006	<i>An Introduction to Biomaterials</i>	Guelcher SA, Hollinger JO	CRC Taylor & Francis
2006	<i>Mechanics of Biological Tissue</i>	Holzapfel GA, Ogden RW	Springer, New York
2007	<i>Cellular Transplants: From Lab to Clinic</i>	Halberstadt C and Emerich DF	Academic Press
2007	<i>The Gecko's Foot</i>	Forbes P	Fourth Estate, London
2007	<i>Biomedical Polymers</i>	Jenkins M	Woodhead Publishing Ltd.
2008	<i>Cellular Response to Biomaterials</i>	Di Silvio L	Woodhead Publishing Ltd.
2008	<i>Shape Memory Alloys for Biomedical Applications</i>	Yoneyama T, and Miyazaki S	Woodhead Publishing Ltd.
2008	<i>Orthopaedic Bone Cements</i>	Deb S	Woodhead Publishing Ltd.
2008	<i>Natural-Based Polymers for Biomedical Applications</i>	Reis RL, Neves NM, Mano JF, Gomez ME, Marques AP, Azevedo HS	Woodhead Publishing Ltd.
2008	<i>Bioceramics and Their Clinical Applications</i>	Kokubo T	Woodhead Publishing Ltd.
2008	<i>Dental Biomaterials: Imaging, Testing and Modelling</i>	Curtis RV and Watson TF	Woodhead Publishing Ltd.
2009	<i>Orthodontic Biomaterials</i>	Matasa CG and Chirita M	Technica-Info Kishinev
2009	<i>Bulk Metallic Glasses for Biomedical Applications</i>	Schroers J, Kumar G, Hodges TM, Chan S and Kyriakides TM	JOM, 61, 21–29
2009	<i>Mechanical Behaviour of Materials</i>	Meyers M, Chawla C	Cambridge University Press
2009	<i>Biomaterials and Regenerative Medicine in Ophthalmology</i>	Chirila TV	Woodhead Publishing Ltd.
2009	<i>Bone Repair Biomaterials</i>	Planell JA, Best SM, Lacroix D, Meroli A	Woodhead Publishing Ltd.
2009	<i>Biomaterials and Tissue Engineering in Urology</i>	Denstedt J and Atala A	Woodhead Publishing Ltd.
2009	<i>Biomaterials for Treating Skin Loss</i>	Orgill DP, Blanco C	Woodhead Publishing Ltd.
2009	<i>Materials Science for Dentistry, 9th ed.</i>	Darvell BV	Woodhead Publishing Ltd.
2009	<i>Biomedical Composites</i>	Ambrosio L	Woodhead Publishing Ltd.
2010	<i>Injectable Biomaterials: Science and Applications</i>	Vernon B	Woodhead Publishing Ltd.
2010	<i>Biomaterials for Artificial</i>	Lysaght M	Woodhead Publishing

	<i>Organs</i>		Ltd.
2010	<i>Bioactive Materials in Medicine: Design and Applications</i>	Zhao X, Courtney JM and Qian H	Woodhead Publishing Ltd.
2010	<i>Surface Modification of Biomaterials: Methods, Analysis and Applications</i>	Williams R	Woodhead Publishing Ltd.
2010	<i>Biotextiles as Medical Implants</i>	King MV and Gupta BS	Woodhead Publishing Ltd.
2010	<i>Novel Biomedical Hydrogels: Biochemistry, Manufacture and Medical Implant Applications</i>	Rimmer S	Woodhead Publishing Ltd.
2010	<i>Regenerative Medicine and Biomaterials for the Repair of Connective Tissues</i>	Archer C and Ralphs J	Woodhead Publishing Ltd.