

**FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SÃO PAULO - FATECSP
TECNOLOGIA DE MATERIAIS COM ÊNFASE EM MATERIAIS CERÂMICOS**

TAYNÁ CRISTINE GONÇALVES FERNANDES

BIOMATERIAIS: A TECNOLOGIA NA EVOLUÇÃO DA BIOMEDICINA

São Paulo, SP
2016

TAYNÁ CRISTINE GONÇALVES FERNANDES

BIOMATERIAIS: A TECNOLOGIA NA EVOLUÇÃO DA BIOMEDICINA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Faculdade de Tecnologia de São Paulo - FATECSP como requisito parcial para a Conclusão do Curso Superior de Tecnologia de Materiais com ênfase em material cerâmico.

Orientador (a): Me. Newton Haruo Saito

São Paulo, SP
2016

TAYNÁ CRISTINE GONÇALVES FERNANDES

BIOMATERIAIS: A TECNOLOGIA NA EVOLUÇÃO DA BIOMEDICINA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Faculdade de Tecnologia de São Paulo - FATECSP como requisito parcial para a Conclusão do Curso Superior de Tecnologia de Materiais com ênfase em material cerâmico.

Data de aprovação: ____/____/____

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr Davidson
FATEC

Prof. Me Abrão
FATEC

Prof. Me. Newton Haruo Saito
FATEC

Local: São Paulo, SP, Faculdade de Tecnologia de São Paulo - FATECSP.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha madrinha, Vera.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente a Deus, por todas as coisas que ele fez, faz e irá fazer, pois não sou merecedora da sua enorme graça.

Agradeço, aos meus pais pelo apoio e incentivo.

Agradeço, ao meu irmão pelo apoio moral.

Agradeço, a minha madrinha a qual eu tenho certeza que sem o apoio e incentivo dela esse trabalho não teria sido finalizado.

EPÍGRAFE

“POIS EU SOU O SENHOR, O
SEU DEUS QUE O SEGURA
PELA MÃO DIREITA E DIZ A
VOCÊ: NÃO TEMA; EU O
AJUDAREI.”ISAÍAS 41:13

RESUMO

A tecnologia tem evoluído espetacularmente nas últimas décadas, em diferentes áreas do conhecimento humano. O que observamos mais perto de nós são as tecnologias de comunicação e informação. Porém, a área de biomedicina, beneficiada também com os avanços de TI, tem apresentado evolução importante na melhoria da qualidade de vida.

O desenvolvimento de biomateriais, cada vez mais adaptados ao organismo, tem sido responsável por grandes sucessos.

Esse trabalho tem o objetivo de apresentar os diferentes tipos de materiais e suas mais diversificadas aplicações, com foco nos materiais cerâmicos.

Abordaremos as principais propriedades dos diferentes biomateriais, através de uma revisão dos conceitos, histórico e panorama atual.

Palavras-chave: Biomateriais. Biomedicina.

ABSTRACT

Technology has evolved spectacularly in recent decades in different areas of human knowledge. What we observed closer to us are the technologies of communication and information.

However, the area of biomedicine, also benefited from IT advances, has presented important evolution in improving the quality of life.

The development of biomaterials, increasingly adapted to the organism, has been responsible for great successes.

This work aims to present the different types of materials and their most diversified applications, with a focus on ceramic materials.

We will approach the main properties of the different biomaterials, through a review of the concepts, history and current panorama.

Keywords: Biomaterials. Biomedicine.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Números das paralimpíadas Rio 2016	14
Figura 2: Esportes Paralímpicos na Rio 2016	14
Figura 3: Equipamentos de adaptação para deficientes	15
Figura 4: Exemplos de biomateriais	16
Figura 5: Materiais bioinertes	20
Figura 6: Fatos marcantes da história dos biomateriais.	23
Figura 7: As quatro gerações de biomateriais	24
Figura 8: Evolução da funcionalidade e da capacidade reativa dos biomateriais ao longo do seu desenvolvimento.	26
Figura 9: Etapas do ciclo de vida de um biomaterial.	27
Figura 10: Evolução da movimentação mundial do mercado de biomateriais	30
Figura 11: Distribuição da movimentação mundial do mercado de biomateriais por região	30
Figura 12: Empresas do mercado de biomateriais por região	33
Figura 13: Classificação dos biomateriais	34
Figura 14: Principais metais e ligas	36
Figura 15: Conformações da corrosão por pites	39
Figura 16: Aços inoxidáveis da série 300	42
Figura 17: Classificação dos biomateriais cerâmicos	46
Figura 18: Estrutura polimórfica da Zircônia	47
Figura 19: Ocorrência de Fosfatos de Cálcio em sistemas biológicos	51
Figura 20: Razão Ca/P dos Fosfatos de Cálcio	52
Figura 21: Estrutura química dos meros constituintes de polímeros normalmente usados na produção de biomateriais e exemplos de aplicação	57
Figura 22: Estrutura química dos meros constituintes de polímeros normalmente usados na produção de biomateriais e exemplos de aplicação	57
Figura 23: Biomaterial em dores na coluna	71
Figura 24: Aplicações clínicas	73

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	12
2.	CONCEITOS	17
2.1	Características dos Biomateriais.....	17
2.1.1	Biocompatibilidade.....	17
2.1.2	Exigências físicas	17
2.1.3	Exigências químicas	18
2.2	Respostas Biológicas.....	18
2.2.1	Bioatividade	19
3.	HISTÓRICO.....	21
4.	MERCADO DE BIOMATERIAIS	29
5.	TIPOS DE BIOMATERIAIS.....	34
5.1	Metais.....	34
5.1.1	Corrosão por pites	38
5.1.2	Corrosão em frestas	39
5.1.3	Corrosão por desgaste	40
5.1.4	Benefícios da corrosão	40
5.1.5	Módulo de elasticidade	40
5.1.6	Ruídos	41
5.1.7	Características do Aço Inoxidável.....	41
5.1.8	Características do Titânio e das Ligas de Titânio	43
5.1.9	Características das Ligas à base de Cobalto-Cromo.....	44
5.2	Cerâmicas	45
5.2.1	Características da Alumina	46
5.2.2	Características da Zircônia	47
5.2.3	Características dos Fosfatos de Cálcio.....	48
5.2.4	Características dos Biovidros e vitrocerâmicas	52
5.2.5	Características dos Polímeros	55
5.2.6	Características dos Polímeros Sintéticos.....	58
5.2.6	Características dos Polímeros Naturais.....	61
5.2.7	Características das Blendas e Complexos Poliméricos	66
5.2.8	Características dos Compósitos	67
6.	FATOS INTERESSANTES	70
6.1	Polímeros Regeneram Ossos	70

6.2 Biomaterial pode acabar com as dores da coluna	70
6.3 Enxertos Naturais.....	72
6.4 Aplicações Clínicas	72
CONCLUSÃO.....	74
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76

1. INTRODUÇÃO

É consenso entre todas as áreas de conhecimento atualmente que praticar esportes é uma das principais formas de reabilitação da saúde e é responsável por inúmeros benefícios, tais como a elevação da autoestima, prevenção de doenças cardiovasculares e crônicas, e a retardamento do processo de envelhecimento.

Esse consenso não é novo e foi o principal motivador das Paraolimpíadas, que tiveram como um importante marco inicial o ano de 1944, quando o médico alemão Ludwig Guttman, que cuidava de ex-combatentes da guerra com lesões na medula espinhal, observou melhoras na saúde e na qualidade de vida de pacientes que praticavam esportes.

Com o objetivo de ajudar o maior número de soldados que haviam sofrido ferimentos em combates depois da Segunda Guerra (1939 – 1945), a utilização deste tipo de recurso para tratar pessoas com deficiência passou a ganhar força em nível mundial.

Guttman então organizou em 28 de julho de 1948 os Jogos de Stoke Mandeville, que foi a primeira competição de arco e arremesso de dardos entre pacientes em cadeira de rodas, que teve como sede o jardim do hospital em que trabalhava na Inglaterra.

O médico tinha o objetivo de transformar os Jogos de Stoke Mandeville em uma competição comparável à Olimpíada em importância, já que unia pessoas com deficiência em abrangência mundial. Esse objetivo foi atingido no ano de 1952, quando um time da Holanda composto de veteranos paraplégicos participou da primeira competição internacional dos Jogos para atletas deficientes.

Em 1960, em Roma, aconteceram os primeiros Jogos Paralímpicos da história, com a participação de 400 pessoas inscritas de 23 países.

Em 1964 foi criada a Organização Internacional Esportiva para os Deficientes, com o objetivo de expandir a oportunidade a atletas com outras deficiências tais como deficiência visual, membros amputados, paralisia cerebral e paraplégico que não podiam se inscrever nos Jogos de Stoke Mandeville.

A finalidade da Organização era abraçar todos os tipos de deficiência no futuro e atuar como um comitê “co-coordenador” dos Jogos Paralímpicos.

Devido à necessidade de trabalhar em conjunto para os Jogos Paralímpicos, entidades ligadas a pessoas com deficiência criaram o Comitê Internacional Co-coordenador de Esportes para Deficientes no Mundo (ICC) em 1982.

Com o passar do tempo, os países-membros começaram a requerer mais representação nacional e continental no ICC. Como resultado desses anseios, foi fundado o Comitê Paraolímpico Internacional em 22 de setembro de 1989, como entidade sem fins lucrativos em Dusseldorf, na Alemanha, para atuar como órgão dirigente do movimento Paralímpicos global.

Esta foi a primeira vez que se utilizou o termo “Paraolímpico”, que foi escolhido porque deriva da preposição grega “para” (ao lado) e da palavra olímpico, significando que os Jogos Olímpicos e Paralímpicos caminhariam em paralelo, lado a lado. Desde então, as Olimpíadas e as Paralimpíadas acontecem no mesmo ano.

De acordo com informações do Comitê Organizador das Paralimpíadas do Rio 2016, os números dessa edição são os mostrados nas figuras a seguir:

Item	Quantidade
Países	159
Atletas	4314
Provas	534
Modalidades paraolímpicas	23
Dias de competição	11
Provas masculinas valendo medalhas	265
Provas femininas valendo medalhas	225
Provas mistas valendo medalhas	38

Figura 1: Números das Paralimpíadas Rio 2016

Fonte: Elaborado com base em <https://www.rio2016.com/paralimpiadas/esportes>

Esportes Paralímpicos



Figura 2: Esportes Paralímpicos na Rio 2016

Fonte: <https://www.rio2016.com/paralimpiadas/esportes>

As paralimpíadas constituem a vitrine mais significativa do que os equipamentos para adaptação dos deficientes físicos são capazes de proporcionar em termos não apenas de qualidade de vida, como também de suporte na superação dos limites chegando ao nível de uma competição tão forte como essa.



Figura 3: Equipamentos de adaptação para deficientes

Fonte: <https://www.organicnewsbrasil.com.br/evento/paralimpiada-rio-2016/conheca-historia-das-paralimpiadas/>

Grande parte desses equipamentos são desenvolvidos utilizando a tecnologia de biomateriais, os quais são caracterizados como dispositivos que entram em contato com o sistemas biológicos, com aplicações diagnosticas, vacinas, cirúrgicas ou terapêuticas, os mesmos podem ser constituídos de compostos de origem sintética ou natural, como por exemplo de materiais naturais quimicamente modificados, podendo ser na forma de sólidos, géis, pastas ou líquido. (Holzapfel et. al.,2013).

A figura 3 indica um exemplo da aplicação dos biomateriais, estima-se que por volta de trezentos mil biomateriais têm sido utilizados na área de saúde nos últimos dez anos. Alguns exemplos de biomateriais, por categoria, são demonstrados na figura abaixo.

Categoria	Biomaterial
Dispositivos biomédicos	Biossensores, tubos de circulação sanguínea, sistemas de hemodiálise.
Materiais implantáveis	Suturas, placas, substitutos ósseos, tendões, telas ou malhas, válvulas cardíacas, lentes, dentes.
Dispositivos para a liberação de medicamentos	Na forma de filmes, implantes subdérmicos e partículas.
Órgãos artificiais	Coração, rim, fígado, pâncreas, pulmões, pele...

Figura 4: Exemplos de biomateriais
 Fonte: Elaborado com base em Holzapfel (2013)

Os biomateriais vêm sendo utilizados há muito tempo, durante o decorrer da história, para aplicações e correções de diferentes tipos de problemas relacionados à saúde humana. Existem registros de uso de suturas de linho e ouro no Antigo Egito, 2000 AC, e de intestino de gatos, na Europa durante a Idade Média, também a relatos de dentes feitos de conchas pelos Maias, 600 AC, de ferro pelos franceses, 200 AC, e de ouro e madeira pelos romanos, chineses e astecas. Havia também substituição óssea feita de madeira, as mesmas foram encontradas no Antigo Egito e na Europa. Durante a Idade Média foi observada osseointegração (Ratner,2013).

2. CONCEITOS

Biomateriais são materiais artificiais desenvolvidos para uso em áreas de saúde com finalidade de substituir a matéria viva cuja função foi perdida. Inclui qualquer substância sintética ou natural que pode ser usada como tratamento para substituição total ou parcial de qualquer tecido, órgão ou organismo. Dentre as características essenciais desses materiais estão a biocompatibilidade com o tecido, atoxidade, pouco peso e baixo custo. Os mais requisitados no mercado atual são os polímeros e os cerâmicos, pois podem tanto substituir o tecido vivo sem função como também estimular o crescimento de um novo tecido (Brown & LeMay, 2005).

2.1 Características dos Biomateriais

A biocompatibilidade, as exigências físicas e exigências químicas são as principais características que influenciam na escolha do biomaterial. (Brown & LeMay, 2005).

2.1.1 Biocompatibilidade

Uma das defesas dos organismos é a incrível capacidade de identificar se um objeto é material do próprio organismo ou não. Qualquer material que seja estranho ao corpo pode causar uma resposta do sistema imunológico, chegando a gerar reações inflamatórias. Alguns materiais têm maior biocompatibilidade, ou seja, eles se integram ao organismo de forma mais rápida e sem reações inflamatórias. Os fatores mais importantes que determinam essas características são a natureza química e a textura física da superfície de um objeto (Brown & LeMay, 2005).

2.1.2 Exigências físicas

- Flexibilidade: um biomaterial deve atender a demandas severas e muito específicas. Por exemplo, os tubos que são utilizados na substituição de

uma artéria defeituosa precisam ter flexibilidade e não podem fechar quando dobrados ou quando sofrem distorções (Brown & LeMay, 2005).

- Resistência: os materiais que são utilizados nas substituições de juntas devem ser resistentes ao desgaste (Brown & LeMay, 2005).
- Estabilidade: uma válvula cardíaca artificial deve abrir e fechar 70 a 80 vezes por minuto, dia após dia, por muitos anos (Brown & LeMay, 2005).

No caso de ocorrência de algum defeito nesses materiais, a vida das pessoas que os recebem estará em risco, pois o biomaterial não estará empregando a função para qual foi desejado, uma vez que a exigências físicas implicam no material final.

2.1.3 Exigências químicas

Para poderem ser utilizados em qualquer aplicação médica, os biomateriais devem ser aprovados. Sendo assim, todas as substâncias existentes no biomaterial devem se manter inócuas durante toda a vida, ou seja, devem ser inofensivos por toda vida, já que poderão ficar dentro do organismo por um longo período de tempo. (Brown & LeMay, 2005).

2.2 Respostas Biológicas

Os biomateriais não podem produzir qualquer resposta biológica adversa, local ou sistêmica. Isso significa dizer que o material deve ser:

- Não tóxico
- Não carcinogênico
- Não antigênico
- Não mutagênico

Não trombogênico

(Brown & LeMay, 2005).

2.2.1 Bioatividade

A bioatividade diz respeito a uma propriedade inerente a alguns materiais de participarem em reações biológicas específicas. Como exemplo pode citar a formação de camadas bioativas a partir de moléculas que evitam coágulos ou iniciam o processo de degradação enzimática de um trombo e a degradação de componentes complementares com o potencial para menores efeitos colaterais em tratamento como diálise pode ser iniciada por algumas superfícies carregadas negativamente (Ducheyn e Kohn, 1992).

Os materiais podem ser classificados de acordo com a resposta biológica em bioinertes, bioreativos ou bioativos.

2.2.1.1 Materiais bioinertes

Essa categoria contém os materiais com menor grau de suscetibilidade a gerar alguma reação biológica adversa em função de serem mais estáveis quimicamente em relação a outros materiais (Holzapfel, 2013).

As figuras abaixo mostram os materiais bioinertes mais utilizados, além do Carbono, com a respectiva característica e aplicação e um exemplo de aplicação de Alumina em uma prótese de fêmur.

Material	Característica / aplicação
Alumina	Alta resistência ao desgaste. Usadas em superfícies de juntas artificiais sujeitas à fricção.
Zircônia	
Cerâmicas	Quimicamente muito estáveis.

Figura 5: Materiais bioinertes

Fonte: Elaborado com base em Holzapfel (2013)

2.2.1.2 Materiais bioreativos

Essa classe de materiais se situa entre os bioinertes e os bioativos e é amplamente dominada pelos metais utilizados em ortopedia e em implantodontia, ainda que a maior parte dos biomateriais metálicos não sejam bioreativos e sim bioinertes (Hench & Best, 2013).

A formação de uma camada fina e aderente de óxido estável é à base da biocompatibilidade dos metais. A composição química de cada classe de metal deve ser fortemente controlada para que não ocorra degradação química da camada de óxido e nem das propriedades mecânicas do metal ou liga metálica (Hench & Best, 2013).

Os principais metais utilizados como biomateriais são classificados em:

- Ligas ferrosas – aços inoxidáveis
- Ligas a base de Cobalto
- Ligas a base de Titânio

(Hench & Best, 2013).

2.2.1.3 Materiais bioativos

A bioatividade é a propriedade de formação de tecidos sobre a superfície de um biomaterial e estabelecer uma interface capaz de suportar cargas funcionais. O

conceito de bioatividade foi introduzido ao ser estudado os biovidros através da hipótese “A biocompatibilidade de um material para implante é ótima se o material proporciona a formação de tecidos normais na sua superfície e adicionalmente se ele estabelece uma interface contínua capaz de suportar as cargas que normalmente ocorrem no local da implantação” (Ducheyne & Kohn, 1992).

Esse papel é cumprido por três classes de materiais:

- Vidros bioativos e vitro-cerâmicas
- Cerâmicas de fosfato de cálcio e compósitos desses vidros
- Cerâmicas com fases inertes como a Hidroxiapatita (HA).

3. HISTÓRICO

A utilização de materiais em substituição a partes do corpo humano não é recente. Os biomateriais são tão antigos quanto a Humanidade. Foram encontrados registros da utilização de biomateriais a cerca de 4000 a.C, referindo-se ao uso de materiais de sutura. Foram encontrados também registros de que no Egito Antigo se usava placas metálicas para reparar lesões cranianas e membros artificiais, prática que também era aplicada desde a época do império romano até a Idade Média.

Como não havia conhecimento sobre os conceitos de infecção, materiais e reações biológicas, os primeiros implantes não obtiveram sucesso.

No ano de 1775 foi realizada a primeira fixação de ossos fraturados usando fios de ferro, o que gerou controvérsias sobre a reação dos tecidos ao implante. O principal problema causado pelo implante era a infecção.

No ano de 1829 J. Levert realizou vários estudos sobre a tolerância dos tecidos aos fios de vários tipos e concluiu que o fio de platina era o que apresentava melhor aceitação pelo organismo entre os materiais disponíveis na época.

Em 1880, J. Lister suturou patelas fraturadas usando fios de prata e com auxílio de cirurgia "anti-séptica", conseguiu um quadro pós-operatório sem infecção. A partir desse dia iniciou-se a era moderna da cirurgia asséptica, podendo-se distinguir entre a reação dos tecidos por causa do implante e a inflamação devido à infecção. Infecção não causada pelo implante, mas sim pela cirurgia.

Em 1886, H. Hansmann publicou a utilização de placas de metal e parafusos para fixação de osso fraturada. Por volta de 1900 na Alemanha, pregos de ferros chapeados de ouro começaram a ser utilizados. Após serem realizadas tentativas com metais mais nobres procurando resistência à corrosão, A. Lambotte fez a recomendação do mesmo material para fazer implantes com resistência adequada tanto quanto com biocompatibilidade, ainda que o termo biocompatibilidade não tivesse sido criado.

O termo biocompatibilidade prevê tolerância mútua entre o implante e o hospedeiro. O implante não deve corroer ou degradar. O hospedeiro não deve ser afetado pelo implante. O começo da ciência moderna de biomateriais foi em 1924 com a primeira tentativa séria de se avaliar a biocompatibilidade, quando A. Zierold relatou seu estudo de metais em cachorro.

Durante a Segunda Guerra Mundial ocorreram grandes avanços em diversas áreas no que diz respeito à biocompatibilidade. Por exemplo, foi identificado que ligas de cromo-cobalto-molibdênio (CoCrMo), tântalo e titânio eram compatíveis aos tecidos.

No ano de 1947, Charles S. Venable e Waltes G. Stuck publicaram relatos dos seus resultados em estudos com uma liga de cromo-cobalto-molibdênio (CoCrMo), que chamaram de vitallium, para uso dental, concluindo que a liga era resistente à corrosão e biologicamente bem tolerada.

Em 1951, Jergesen e Leventhal relataram o uso de titânio em sua forma comercialmente pura para a manufatura de parafusos e placas. Suas propriedades mecânicas eram bem aceitáveis e a resistência à corrosão era boa. Desde então, nos E.U.A. e na Inglaterra, tem-se usado titânio para manufatura de moldes ortopédicos, placas e parafusos. A experiência clínica foi boa com excelente resistência à corrosão e mínima reação dos tecidos.

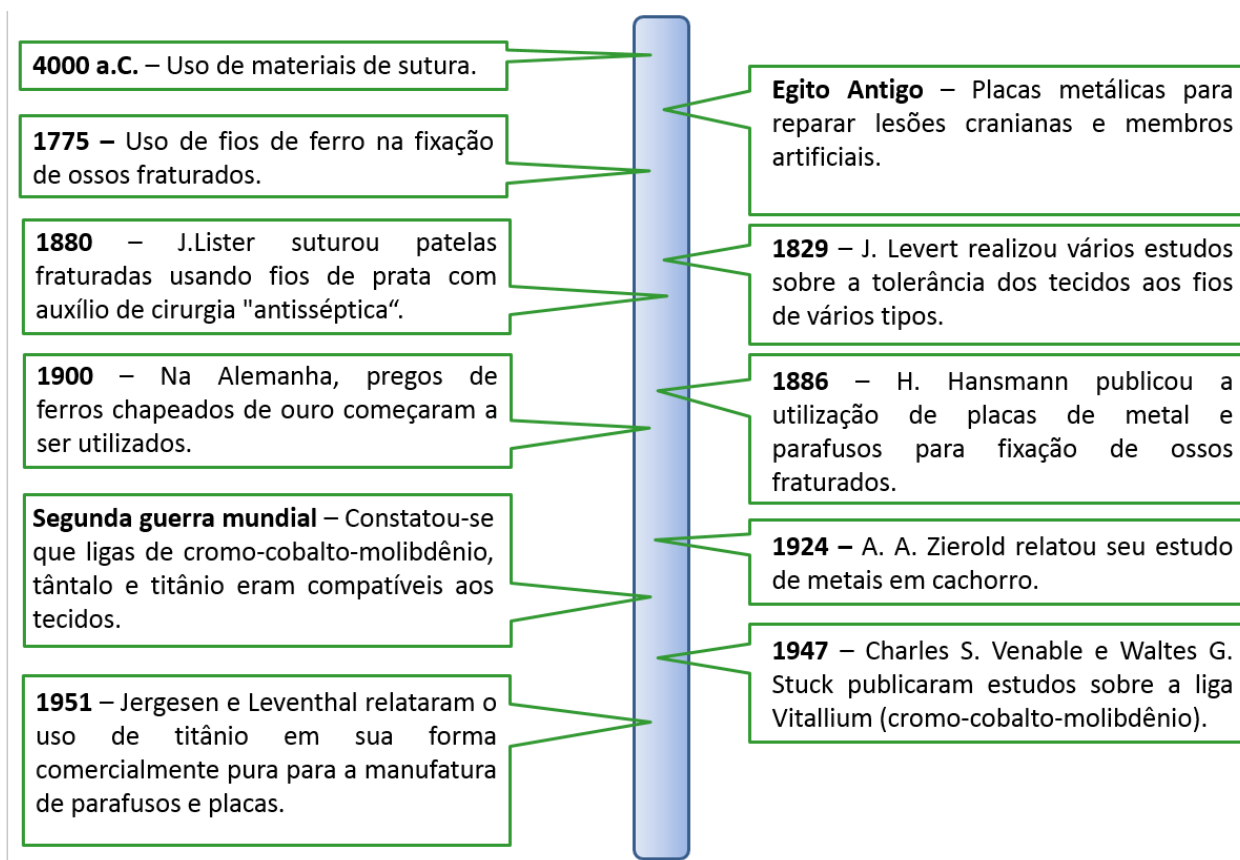


Figura 6: Fatos marcantes da história dos biomateriais.
Fonte:Elaboração própria.

O grande desafio atualmente é encontrar materiais com maior grau de confiabilidade para serem usados como biomateriais, principalmente no que diz respeito às propriedades mecânicas. Assim, a busca passou a ser por metais e ligas com excelente biocompatibilidade, passividade química extrema e propriedades para um bom comportamento em longo prazo.

A figura a seguir apresenta as quatro gerações de biomateriais.

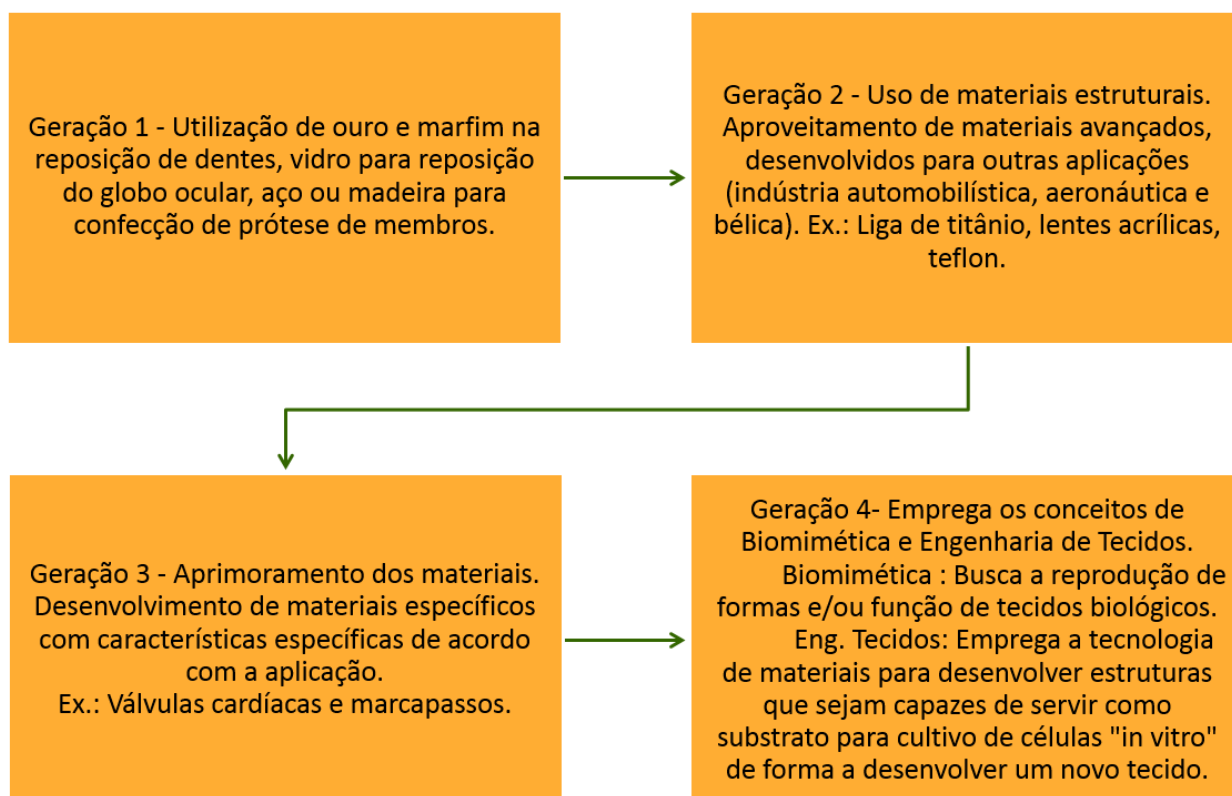


Figura 7: As quatro gerações de biomateriais¹
 Fonte:Elaboração própria.

Com relação à pesquisa de biomateriais pode-se considerar que até o século XIX, o método adotado era praticamente tentativa e erro. Porém, mais recentemente, começou-se a adotar enfoques mais estruturados.

O início dessa nova fase (anos 1950's) foi caracterizado pela busca de materiais bioinertes, como foco no material em si. Com a evolução ao longo do tempo, o objetivo passou a ser a bioatividade dos biomateriais, e mais recentemente, a meta passou a ser a regeneração de um tecido funcional de fato, com foco, então, no aspecto biológico (Ratner et. al, 2013).

¹**Biomimética:** Busca a reprodução de formas e/ou função de tecidos biológicos.

Engenharia de Tecidos: Emprega a tecnologia de materiais para desenvolver estruturas que sejam capazes de servir como substrato para cultivo de células "in vitro" de forma a desenvolver um novo tecido. Refere-se ao uso dos princípios e métodos da engenharia e ciências da vida para entender os fundamentos das relações estrutura-função de tecidos normais e patológicos e assim fundamentar o desenvolvimento de substitutos biológicos para restaurar, manter ou melhorar funções de diferentes tecidos ou órgãos.

Ou seja, no início a meta era obter materiais biocompatíveis que fossem capazes de substituir um tecido danificado e fornecer suporte mecânico, com menor resposta biológica possível do paciente (Ratner et. al, 2013).

Depois a busca passou a ser pelo aumento da vida do implante através da sua interação com a interface do tecido hospedeiro. Mais tarde o foco passou a ser o desenvolvimento de materiais biodegradáveis, com capacidade de serem incorporados ou absorvidos (após dissolução) pelo tecido hospedeiro (Ratner et. al, 2013).

Mais recentemente, o trabalho tem sido com o conceito de biomimética, buscando-se materiais que participem de forma ativa no processo de recuperação, atuando no tecido de forma específica, com estimulação em nível celular (Ratner et. al, 2013).

A figura a seguir demonstra esse conceito evolutivo no desenvolvimento e utilização de biomateriais. A mesma figura também demonstra que os materiais mais usados clinicamente na atualidade são em sua maior parte das categorias biocompatíveis, bioativos e biodegradáveis, e os mais pesquisados, os bioativos, os biodegradáveis e os biomiméticos.

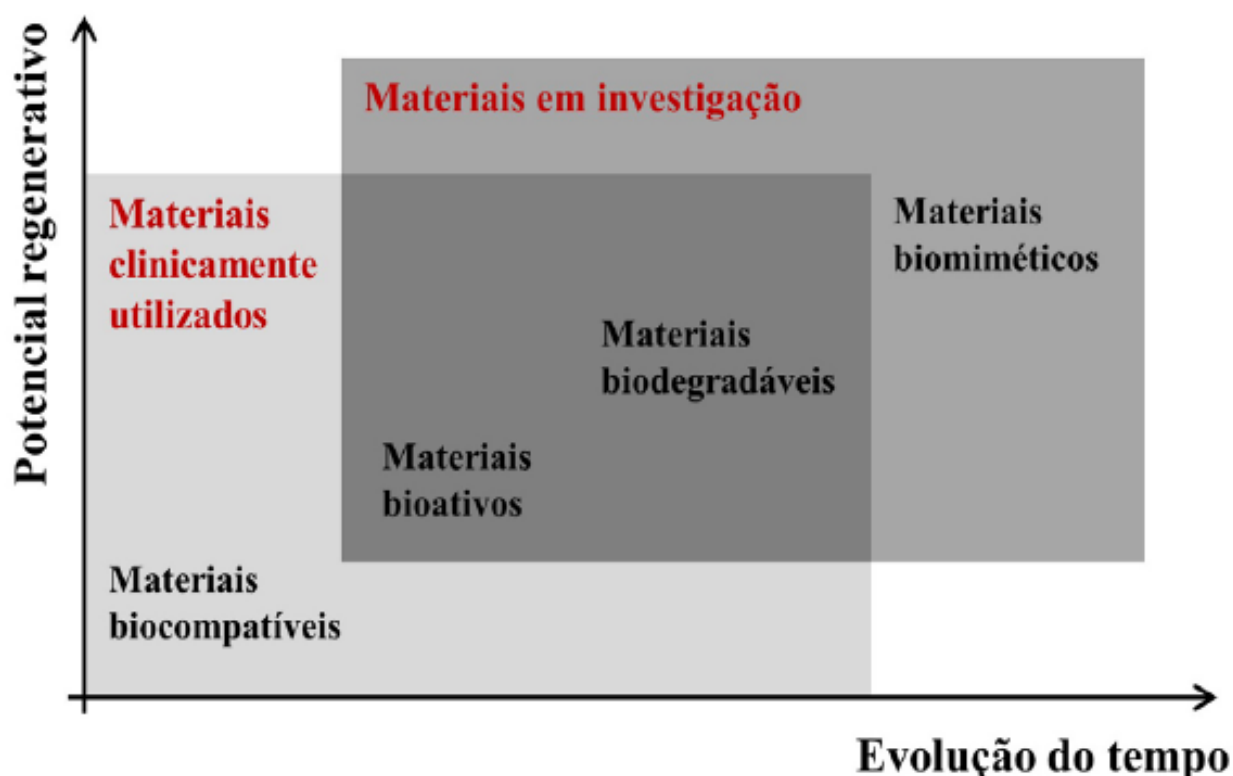


Figura 9: Evolução da funcionalidade e da capacidade reativa dos biomateriais ao longo do seu desenvolvimento.

Fonte:Holzapfel (2013)

As etapas envolvidas desde a identificação da necessidade de um biomaterial até a utilização e análise final do produto. A figura a ilustra o seguinte: o processo se inicia com a identificação da necessidade de um biomaterial para uma dada aplicação, que pode ser o tratamento de uma doença, a substituição de um órgão ou o uso meramente cosmético. Em seguida inicia-se o projeto e síntese dos materiais para testes diversos (quanto à composição, estrutura, propriedade mecânicas, toxicologia, biorreação ao material, bioestabilidade) e, com base da escolha dos que se mostrarem mais apropriados, fazendo assim a fabricação e a esterilização e embalagem do biomaterial, e logo após faz-se os testes de toxicologia biointeração in vitro e in vivo (Ratner et. al, 2013).

Em seguida, são enfocados aspectos regulatórios, relacionados à pré-aprovação no mercado, aos estudos clínicos iniciais, à triagem e ao acompanhamento de longo prazo. O desenvolvimento do biomaterial tem seqüência após a provação e uso clínico do mesmo, com a análise e registro de implantes

extraídos de pacientes visando o entendimento de eventuais falhas para sua correção (Ratner et. al, 2013).

Em todas as etapas são necessitados de profissionais com variadas formações para que a análise possa ser feita de forma a abranger os vários aspectos requeridos, porém se destacam químicos, farmacêuticos, engenheiros, físicos, biólogos, médicos e dentistas. Assim pode-se concluir que a abordagem para o desenvolvimento de biomateriais é, por natureza, multidisciplinar e que prioriza a convergência de metais (Ratner et. al, 2013).

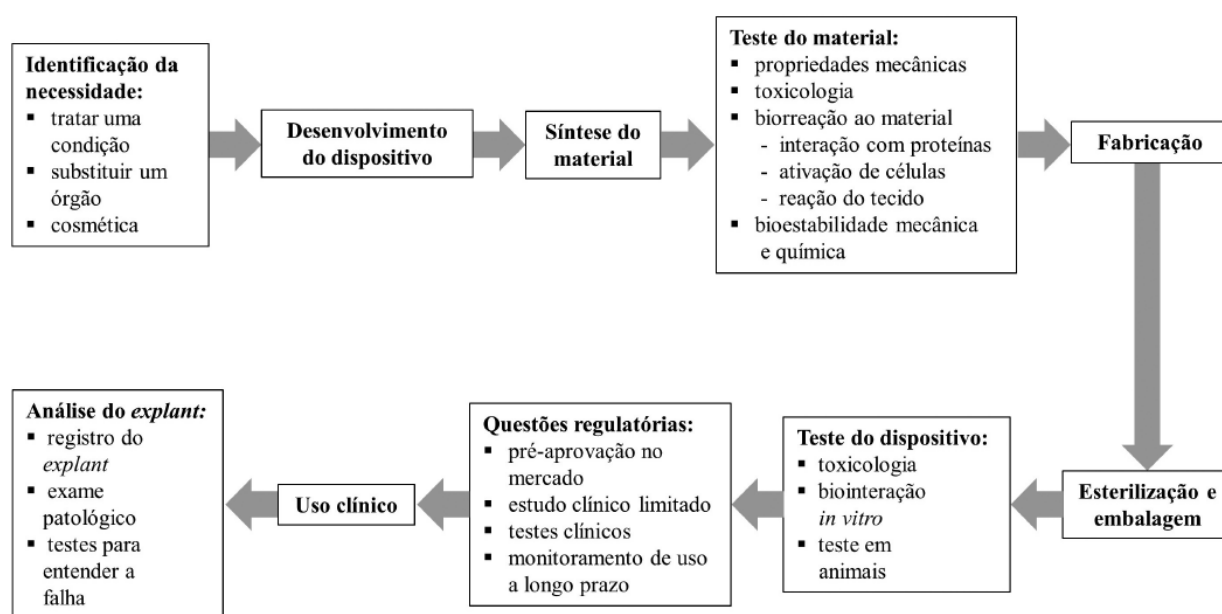


Figura 60: Etapas do ciclo de vida de um biomaterial.
Fonte: Ratner et. Al. (2013)

Ainda que não se possam generalizar quais devem ser as características requeridas dos biomateriais, já que estas dependem fortemente de sua aplicação, normalmente se avalia alguns tipos de propriedades a fim de que o projeto do dispositivo tenha a possibilidade de ser realizado de modo efetivo e atraente do ponto de vista econômico.

Assim, destacam-se propriedades biológicas, tais como a biocompatibilidade, normalmente relacionadas aos seguintes fatores:

- **Hemocompatibilidade:** afinidade com o plasma sanguíneo.

- **Citotoxicidade:** propriedade nociva de uma substância em relação às células. Células citotóxicas são células que têm a capacidade de destruir outras células através da liberação de certas substâncias nocivas.
- **Alergenicidade:** grau de reação do sistema imunológico.
- **Estimulação de adesão**
- **Proliferação celular:** Uma nova célula surge no momento em que outra se divide.

Propriedades físicas como morfologia da superfície, energia superficial, encaixe anatômico, rugosidade, porosidade, cor, transparência e permeabilidade

Propriedades mecânicas como tensão de ruptura, alongamento e flexibilidade.

Propriedades químicas, como densidade, estabilidade, resistência à esterilização e forma de degradação quando em contato com o organismo.

Com relação às propriedades biológicas os biomateriais implantáveis podem ser classificados em quatro categorias, as mesmas são de acordo com o tipo de reação que acarretam nas células nas quais entram em contato (Hubbell, 1999).

Aqueles que causam morte das células que ficam ao redor do implante são classificados como tóxicos. Aquelas que causam a formação de um tecido fibroso ao redor do implante são os não tóxicos ou praticamente inertes. Os que geram reconhecimento biológico e apresentam em sua constituição fatores regulatórios ou sítios polianiônicos similares aos de polissacarídeos regulatórios ou sítios para a clivagem enzimática envolvidos na migração celular são considerados não tóxicos e bioativos (Hubbell, 1999).

Na ultima categoria dos biomateriais classificados como não tóxicos e degradáveis, tem-se os que possibilitam que as células saudáveis circundantes ou nele presente cresçam e substituam a matriz que constitui o biomaterial (Hubbell, 1999).

4. MERCADO DE BIOMATERIAIS

Existe um mercado bastante expressivo na área dos biomateriais tanto do ponto de vista de quantidade de unidades comercializadas quanto da perspectiva da movimentação financeira apurada, podendo ser segmentado adequadamente em dois critérios. Sendo o primeiro refere-se aos tipos de compostos a partir dos quais os biomateriais são constituídos, por exemplo, metais, cerâmicos, polímeros e materiais de origem natural (Markets and Markets,2015).

O segundo critério baseia-se na forma de aplicação do biomaterial, como de uso ortopédico, cardiovascular, odontológico, oftalmológico, para cirurgia plástica, engenharia tecidual, tratamento de lesões, desordens neurológicas e do sistema nervoso central, além de incluir também dispositivos com outras aplicações, como gastrointestinais e urinárias, ou como sistemas de liberação de drogas e para cirurgia bariátrica (Markets and Markets,2015).

Com relação ao número de unidades dos diferentes tipos de biomateriais utilizados anualmente é estimado, por exemplo, o emprego de cerca de 1 bilhão de cateteres, 150 milhões de lentes de contato e 7 milhões de lentes intraoculares por ano. Na faixa de 1 a 2,5 milhões de unidades por ano destacam-se as próteses de quadril, joelho e ombro, dispositivos para hemodiálise e oxigenação sanguínea, stents cardiovasculares, parafusos e placas de fixação óssea, tubos auriculares e dispositivos intrauterinos (Markets and Markets , 2015).

Marcas passos, implantes de mama, válvulas cardíacas, próteses para vasos sanguíneos, discos e dispositivos de fusão para coluna vertebral, desfibriladores implantáveis, prótese coclear e telas para cirurgia de hérnia, por exemplo, são utilizados na ordem de magnitude de 2 a 7 centenas de milhares de unidades anualmente. (Ratner et. al, 2013).

O mercado de biomateriais tem se expandido bastante nos últimos anos. Os gráficos a seguir mostram os números dessa evolução.

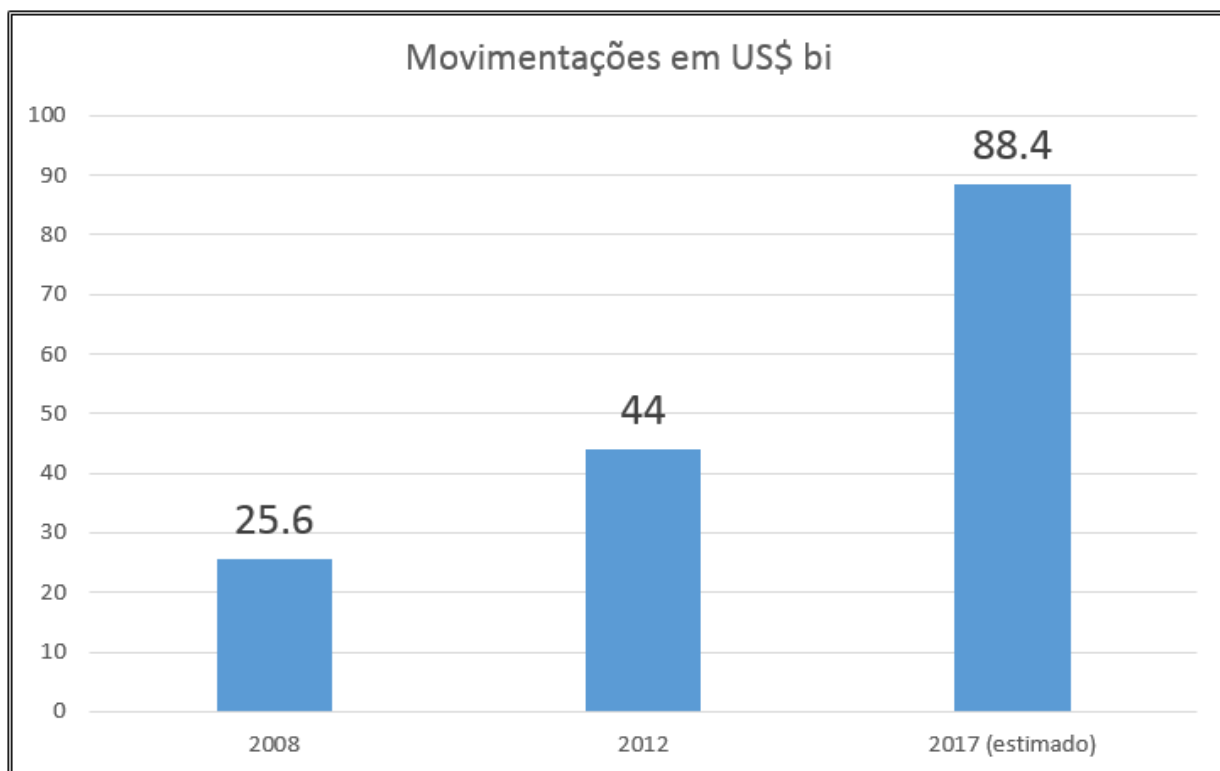


Figura 10: Evolução da movimentação mundial do mercado de biomateriais
Fonte:Elaborado com base em Markets and Markets (2015).

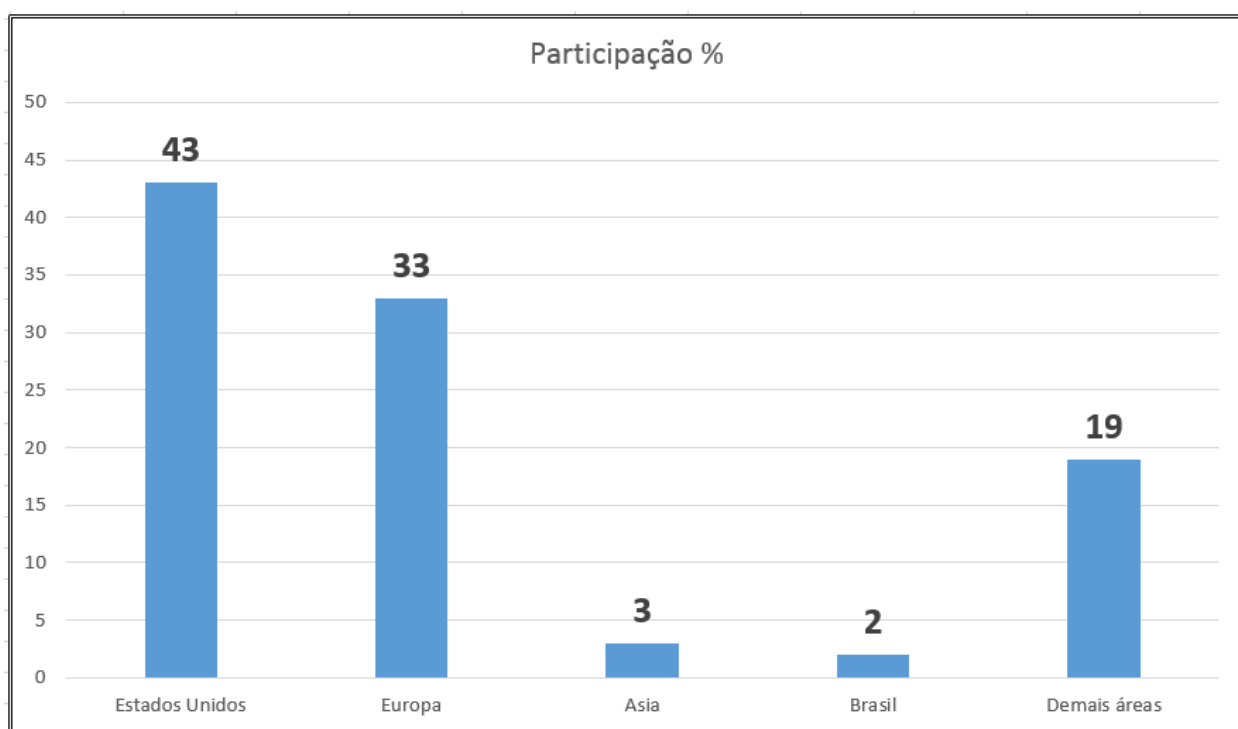


Figura 11: Distribuição da movimentação mundial do mercado de biomateriais por região
Fonte:Elaborado com base em Markets and Markets (2015)

Em escala global, o segmento de maior sucesso em vendas é o de implantes ortopédicos, com perspectivas de atingir 57,9 bilhões de dólares em 2016. Apesar de haver registro conflitante de previsão com relação a este segmento (expectativa de gastos em 2019 excedendo 33 bilhões de dólares com a categoria de biomateriais implantáveis em geral), sem dúvida os biomateriais ortopédicos têm alta representatividade econômica (Markets and Markets , 2015).

Outro ramo de destaque é o de biomateriais para aplicações cardiovasculares, com fração de mercado estimada em 34,5% isso em 2012. Apesar de atualmente os biomateriais metálicos dominarem o mercado mundial em cerca de 50%, espera-se no futuro próximo o crescimento acentuado do mercado de biomateriais poliméricos, em decorrência de características mais apropriadas quanto à flexibilidade, elasticidade, inércia biológica, biocompatibilidade e longevidade. (Markets and Markets , 2015).

O mercado brasileiro movimentou 690 milhões de dólares em 2010, e 1,7 bilhões em 2015. No Brasil, o ramo de maior movimento econômico é o de produtos ortopédicos, que respondem por 37,5% do mercado total. A segunda área de maior movimentação é a de biomateriais de uso cardiovascular que alcança 36% do total. No ano de 2011 o número de cirurgias ortopédicas chegou a 300 mil por ano, segundo informações do SUS (Sistema Único de Saúde), informados no Portal Brasil (Markets and Markets , 2015).

Três fatores são apontados como os responsáveis pelo grande crescimento do mercado de biomateriais: a população mundial está envelhecendo, devido ao aumento de expectativa de vida; elevação do poder aquisitivo e do padrão de vida nos países em desenvolvimento, o que tende a facilitar o acesso ao tratamento de diversos tipos de enfermidades; e o avanço da tecnologia na abordagem de doenças anteriormente vistas como não tratáveis.

Com relação ao envelhecimento da população mundial, estimativas indicam que em 2050 mais de 20% da população global terá mais do que 60 anos (isso corresponde a mais de dois bilhões de pessoas). Esse ponto requer especial atenção.

Portanto, devemos prever nos próximos anos, um aumento ainda mais significativo da demanda de biomateriais e mesmo de novas e mais consolidadas abordagens terapêuticas para atender às necessidades destas pessoas.

Assim, deve ocorrer grande avanço na área de engenharia tecidual para atender as aplicações no campo de medicina regenerativa, que por sua vez irá demandar significativas melhorias no projeto e execução dos suportes utilizados para o crescimento das células de tecidos normais ou mesmo de células tronco neles inoculados.

A engenharia tecidual se baseia em suportes os quais são conhecidos pela denominação em inglês scaffolds, têm funções que vão muito além de prover uma matriz biocompatível com porosidade, rugosidade, estrutura tridimensional, degradabilidade, propriedades mecânicas e de transporte de massa adequadas, incluindo também a potencial estimulação do crescimento, migração, interação e diferenciação celular por meio de disponibilização às células de fatores de crescimento e outros sinais bioquímicos apropriados, que podem ser neles incorporados ou adsorvidos, de forma a propiciar um microambiente que remeta à matriz extracelular. Apenas no segmento de terapias baseadas no cultivo de células tronco estima-se que o mercado global atinja, no ano 2020, 330 milhões de dólares (Meng, 2014)

No mercado de biomateriais existem grandes empresas que participam exercendo algum papel. As principais empresas por região no mundo são mostradas na figura abaixo.

Região	Empresa
Reino Unido	Invibio Ltd
Japão	Kyocera Corporation
Alemanha	Bayer, CeramTec GmbH, Evonik Industries e a Ticona
Holanda	Purac Biomaterials e a Cam Bioceramics
Estados Unidos	Berkeley Advanced Biomaterials Inc., Biomet Inc., Carpenter Technology Corporation, Ceradyne Inc. (uma subdivisão da 3M), Dentsply International Inc.

Figura 12: Empresas do mercado de biomateriais por região
 Fonte:Elaborado com base em Markets and Markets (2015)

Em 2012, a National Science Foundation organizou um workshop para a discussão sobre as áreas de importância com relação a investimentos futuros em biomateriais. Participaram do workshop representantes de empresas, profissionais de universidades e centros de pesquisa, além de representantes de agências de fomento governamentais.

Um dos resultados muito importantes desse workshop foi o conjunto de propostas com a identificação de desafios, oportunidades, questões científicas, necessidades e recomendações na pesquisa de biomateriais enfocando materiais duros e compósitos, materiais moles, interações célula-material, sistemas dispersos, filmes finos e interfaces.

Sendo assim, a análise detalhada das categorias de compostos químicos usados na constituição dos biomateriais, de suas propriedades, vantagens, limitações e aplicabilidade são de grande importância.

5. TIPOS DE BIOMATERIAIS

A figura a seguir apresenta as classes de biomateriais.

Metais	Cerâmicas	Polímeros
Aço inoxidável 316L	Alumina	Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular Poliuretano
Ligas de Co-Cr	Zircónia	
Titânio	Carbono	
Ti6Al4V	Hidroxiapatite	

Figura 13: Classificação dos biomateriais
Fonte: Czernuszka (1996)

5.1 Metais

Entre os diferentes tipos de matérias-primas disponíveis para a obtenção de biomateriais, a classe dos metais destaca-se por apresentar excelente desempenho mecânico, como alta resistência à fadiga e à fratura (Sumita & Hanawa, 2004).

Devido a estas características, os metais têm sido amplamente utilizados como componentes estruturais visando à substituição, reforço ou estabilização de tecidos rígidos, os quais são constantemente submetidos a altas cargas de tração e compressão. Neste âmbito, as aplicações mais comuns incluem fios, parafusos e placas para fixação de fraturas, implantes dentários e próteses para substituição de articulações (Sumita & Hanawa, 2004).

Além dos componentes estruturais, os metais podem ser empregados na confecção de válvulas cardíacas artificiais e endopróteses expansíveis, que requerem, além de resistência mecânica apropriada, durabilidade e possibilidade de visualização em imagens de raios-X (Sumita & Hanawa, 2004).

Outro atributo importante desses materiais é a boa condutividade elétrica, que favorece a obtenção de dispositivos de estímulo neuromuscular, tais como os marcapassos cardíacos (Davis, 2003).

A grande versatilidade dos metais para o uso biomédico deve-se, também, à possibilidade de polimento e abrasão da superfície, bem como à facilidade de esterilização, sendo essa característica a responsável pela enorme aplicação dos metais em instrumentação cirúrgica (biomateriais de uso ultra-rápido), tais como tesouras, agulhas, fórceps, pinças e afastadores (Davis, 2003).

Hoje em dia, os metais mais utilizados na área médica são os grupos dos aços inoxidáveis, as ligas de titânio e o titânio comercialmente puro, e as ligas à base de cobalto-cromo.⁴

A figura a seguir demonstra os principais tipos de metais ou ligas e exemplos de suas aplicações mais freqüentes.

Metal ou liga	Aplicações
Aço inox 316L	Fixação de fraturas, <i>stents</i> , instrumentos cirúrgicos
CP-Ti, Ti-Al-V, Ti-Al-Nb, Ti-13Nb-13Zr, Ti-Mo-Zr-Fe	Substituição de ossos e articulações, implantes dentários, encapsulação de marca-passo
Co-Cr-Mo, Cr-Ni, Cr-Mo	Susbtituição de ossos e articulações, restaurações e implantes dentários, válvulas cardíacas
Ni-Ti	Placas ósseas, <i>stents</i> , fios ortodônticos
Ligas de ouro, amálgama de Hg-Ag-Sn	Restaurações dentárias
Prata	Agente antimicrobiano
Platina e Pt-Ir	Eletrodos

Figura14: Principais metais e ligas
 Fonte: Elaborado com base em Davis (2003)

A sua estrutura em retículo cristalino e a força das ligações governam as propriedades dos metais. A sua alta densidade é originada do agrupamento dos átomos em um padrão cristalino tridimensional, de forma ordenada e repetida.

Os núcleos de íons carregados positivamente ficam imersos em uma nuvem de elétrons que podem movimentar-se livremente, sendo essas responsáveis pela boa condutividade térmica e elétrica dos metais (Dee et. al, 2002).

A resistência à tração é consequência da intensidade das ligações metálicas e a deformação plástica ocorre devido às ligações não-direcionadas, que permitem que a posição dos íons metálicos seja alterada sem destruir a estrutura cristalina (Dee et. al, 2002).

A fim de que possam ser aplicados no corpo humano com segurança, os metais ou ligas precisam atender uma série de requisitos.

Em primeiro lugar eles precisam ser biocompatíveis, de forma a não produzir reações inflamatórias, tóxicas ou alérgicas. Também devem ser quimicamente estáveis e serem resistentes à corrosão para prevenir a degradação no ambiente biológico (Dee et. al, 2002).

No caso de implantes ósseos, a alta força de adesão entre os osteoblastos e o implante é indispensável. Precisa possuir propriedades mecânicas adequadas, como módulo de elasticidade similar ao do osso humano e resistência à fadiga.

Depois de implantados, os biomateriais permanecem em contato com o fluido corpóreo, que consiste em uma solução aquosa contendo oxigênio dissolvido, proteínas e vários íons, como cloreto e hidróxidos. No caso de implantes dentários ou materiais ortodônticos, as ligas metálicas estão, ainda, suscetíveis a variações de temperatura e pH, presença de biofilme microbiano e às propriedades físicas e químicas dos alimentos. Estes meios podem ser agressivos aos metais, provocando a sua corrosão. Adicionalmente a estes fatores, grande parte dos implantes trabalha sob a ação de cargas mecânicas que geram atrito, deslizamento e, conseqüentemente, a possível liberação de partículas metálicas (Smith & Hashemi, 2002).

A integridade mecânica e estrutural do implante pode ser comprometida como resultado destes mecanismos de desgaste e corrosão, o que pode ocasionar falha prematura ou até fratura.

Os motivos da degradação dos implantes têm sido associados a complicações como osteólise, inflamações, reações alérgicas e vasculites, podendo ainda ocasionar o acúmulo de íons metálicos em órgãos, teratogenicidade e câncer.

Isso não acontece com os metais nobres, como o ouro e a prata, que não são suscetíveis a processos corrosivos.

Porém, atributos como a alta densidade, resistência insuficiente e o alto custo inviabilizam as aplicações ortopédicas destes metais.

Todos os demais metais de uso médico são suscetíveis à corrosão quando em contato com os sistemas biológicos. A resistência a este processo advém de uma fina película de óxido formada espontaneamente pela exposição da superfície metálica ao ar (Hallab, 2001).

Esta película, na forma de camada de passivação, impede a troca de íons, protegendo a superfície. Alguns fatores, no entanto, podem comprometer a resistência à corrosão, como a falta de homogeneidade na microestrutura relacionada à variação na composição, deformação superficial, presença de impurezas, precipitados, segregações e inclusões. Assim, durante o processo de fabricação, visando melhorar a resistência à corrosão pelo fortalecimento da película protetora, os implantes podem ser submetidos a tratamentos e deposição adicional de óxidos em sua superfície (Hallab, 2001).

Se a camada de passivação for rompida, se inicia o processo de corrosão e são liberados íons metálicos até que ocorra a regeneração do filme. Assim, o tempo de repassivação é um fator decisivo para o estabelecimento da taxa de corrosão e varia em função do material. Um exemplo é o tempo de repassivação das ligas de titânio que é menor do que o dos aços inoxidáveis (Hallab, 2001).

5.1.1 Corrosão por pites

A corrosão por pites é extremamente localizada e caracteriza-se pela formação de cavidades profundas e de pequeno diâmetro nos metais que estão expostos a meios contendo íons agressivos, como o cloreto (Poinern et al, 2012).

A corrosão em pites apresenta diversas configurações em seu crescimento dentro do metal. A forma da corrosão por pites só pode ser identificada através de metalografia, onde uma amostra corroída é transversal e a forma, o tamanho e a profundidade da penetração podem ser determinados. A ASTM-G46 tem uma tabela de padrões visuais para sua classificação.

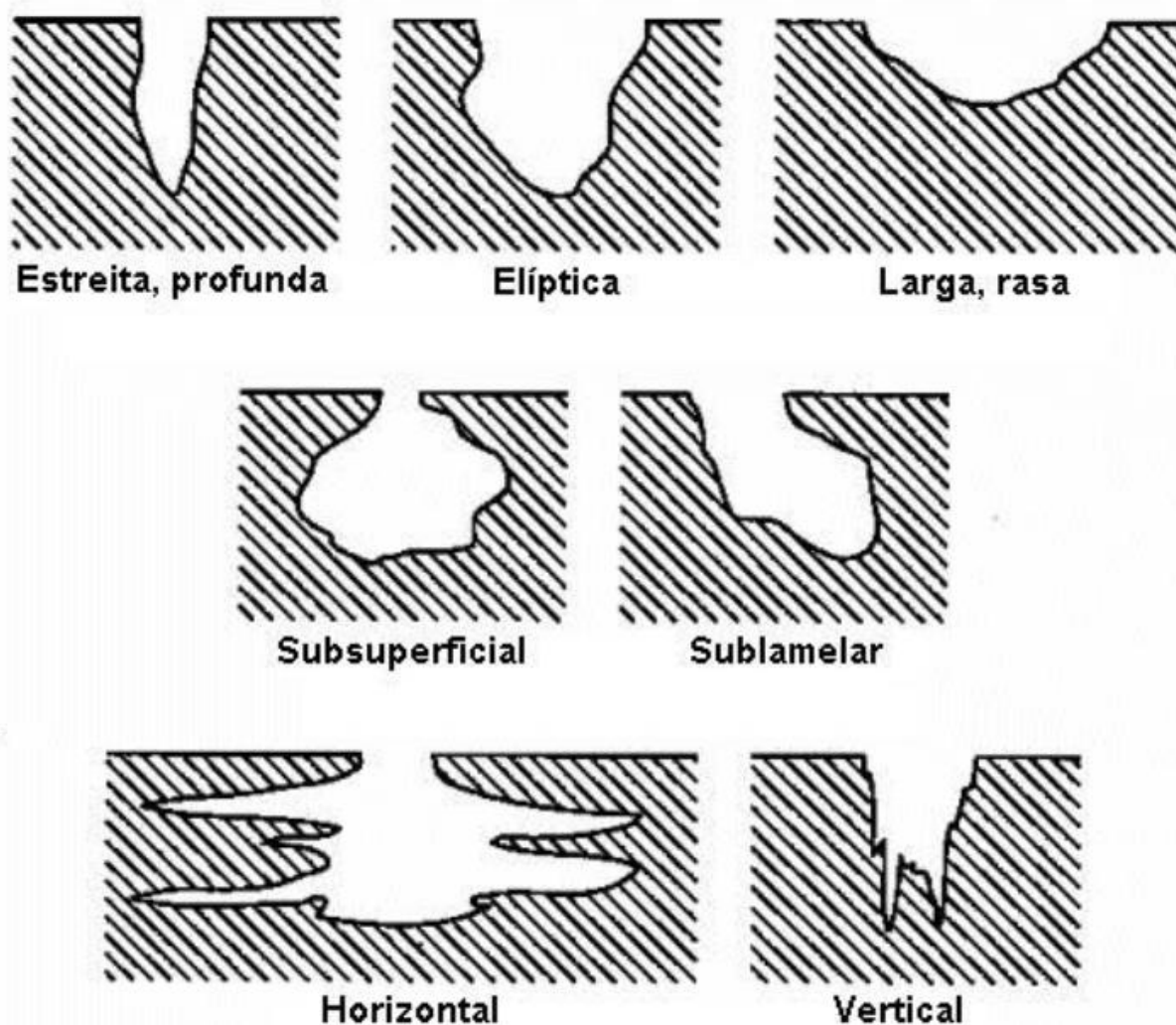


Figura 15: Conformações da corrosão por pites
 Fonte: www.corrosionclinic.com

5.1.2 Corrosão em frestas

A corrosão em frestas ocorre em fendas existentes entre o material metálico em contato com outro componente, metálico ou não. Pode ter início, por exemplo, no espaço criado na fixação de uma placa metálica por parafusos. Nestes ambientes, a difusão de espécies químicas é dificultada, porém, uma vez que estas ingressam, ficam estagnadas, promovendo alterações neste espaço. Se iniciado este processo, o oxigênio presente na fresta é consumido, acidificando a solução e originando a corrosão (Poinern et al, 2012).

5.1.3 Corrosão por desgaste

A corrosão por desgaste é o resultado dos danos produzidos por componentes metálicos em contato físico direto, na presença de movimentos vibratórios e cargas repetitivas, danificando a superfície do material e favorecendo o aparecimento de fraturas (Davis, 2003).

5.1.4 Benefícios da corrosão

A corrosão dos implantes metálicos pode ser usada favoravelmente, no sentido do desenvolvimento de materiais biodegradáveis para aplicação em cirurgias ortopédicas, pediátricas e cardiovasculares, nas quais remover o dispositivo sem causar danos ao tecido sadio é muito difícil (Staiger, 2006).

Um dos principais metais com potencial para esta aplicação é o magnésio, que apresenta boas propriedades mecânicas e baixa resistência à corrosão, sendo que os produtos de sua degradação são rapidamente excretados do organismo e não apresentam toxicidade apreciável (Staiger, 2006).

A utilização de materiais com taxas de corrosão passíveis de controle possibilita a não necessidade de remoção posterior dos implantes tais como stents vasculares, parafusos e hastes usadas no tratamento de fraturas (Staiger, 2006).

5.1.5 Módulo de elasticidade

Outra limitação dos metais, além da possível corrosão e liberação de íons metálicos, está relacionada à disparidade entre o valor do módulo de elasticidade dos metais e os ossos.

O módulo de elasticidade dos ossos geralmente varia entre 3 e 20 GPa, enquanto que no aço inoxidável e nas ligas à base de cobalto este valor pode ser até 10 vezes superior. Em casos em que o módulo de elasticidade do implante for muito superior ao do osso, o implante assumirá a carga e o osso não receberá o estímulo necessário para manter sua massa, conduzindo ao fenômeno clínico

conhecido como stress-shielding, com redução na densidade óssea e afrouxamento do implante. Modificações nos metais, como a inserção de poros, contribuem para a aproximação dos valores. Tal estratégia tem sido aplicada com sucesso no tântalo que, na forma porosa, apresenta módulo de elasticidade semelhante ao osso cortical, com valores de aproximadamente 3 GPa (Levine et. al., 2006).

5.1.6 Ruídos

Podem ocorrer a observação de ruídos que resultam do atrito em implantes compostos por dois metais em contato.

A incidência deste problema em pacientes com implantes no quadril, por exemplo, pode chegar a 10% e costuma ter início entre 6 meses e 2 anos após a cirurgia. Além disso, a alta densidade dos metais pode implicar em implantes com alta massa, desconfortáveis ao paciente (Brockett, 2008).

5.1.7 Características do Aço Inoxidável

Algumas vantagens dos aços inoxidáveis em relação a outros metais são os aços inoxidáveis apresentam boas propriedades mecânicas, baixo custo em relação a outros metais, fácil processamento e alta disponibilidade. É um dos principais materiais utilizados em dispositivos de fixação. São ligas à base de ferro, cromo (mínimo de 12%) e outros elementos. A característica de não oxidável é obtida pela formação de uma camada passivadora de óxido de cromo na superfície do metal. Portanto, quanto maior o teor deste elemento na liga, maior a resistência à corrosão. (Disegi, 2000).

As ligas de aço também apresentam carbono na estrutura, o qual pode formar precipitados de carbonetos de cromo nos contornos dos grãos, enfraquecendo a camada de passivação e resultando em menor resistência à corrosão. Em

presença deste elemento. A substituição é comumente feita pelo nitrogênio, que é um forte estabilizador da forma austenítica. A liga 316LN contém 0,10 a 0,16% de nitrogênio e apresenta superior resistência ao desgaste e a corrosão e ductilidade. (Talha et. al., 2013)

5.1.8 Características do Titânio e das Ligas de Titânio

Atualmente têm sido amplamente utilizados o Titânio e as Ligas de Titânio como biomateriais, principalmente em próteses, dispositivos de utilização cardiovascular e na fixação de fraturas. Os principais motivos são a elevada biocompatibilidade, baixa densidade, baixo módulo de elasticidade e resistência à corrosão superior em comparação ao aço inoxidável. Adicionalmente, o Titânio tem tendência de osseointegração maior, que é uma característica fortemente desejada em implantes de longa duração.

A reduzida ou inexistente reação do titânio com os tecidos que circundam o implante é decorrente da passivação, formada pelo filme de dióxido de titânio (TiO_2), geralmente de espessura nanométrica, na superfície do metal. (Manivasagam, 2010)

Uma desvantagem observada no titânio comercialmente puro (Ti-cp) diz respeito à baixa resistência ao desgaste por uso, o que faz com que não seja indicado em aplicações nas quais a exigência por tensão é elevada. Devido a esse fato, a utilização do Titânio tem sido como elemento base para a formação de ligas juntamente com outros elementos químicos, tais como o alumínio, o vanádio e o ferro, que têm a característica de melhorar as forças de tensão (liga Ti-6Al-4V).

Para obtenção de ligas de titânio com propriedades variadas é feita a alteração das características cristalográficas por meio de adição de ligantes e processos termomecânicos. O titânio é um material alotrópico que apresenta uma estrutura cristalina hexagonal compacta (fase α) até 882 °C. Acima desta temperatura ocorre alteração para a estrutura cúbica de corpo centrado (fase β). Alguns elementos, incluindo Al, Sn e Zr, estabilizam a fase α , enquanto elementos como V, Mo, Nb, Mn estabilizam a fase β . Desta forma, as propriedades da liga irão depender da composição, das proporções relativas das fases α e β , dos tratamentos

térmicos e das condições de processamento. As ligas de titânio do tipo α exibem boa resistência à corrosão, mas possuem limitada resistência mecânica em baixas temperaturas. Já as ligas estabilizadas na fase β possuem menor módulo de elasticidade, o que contribui para diminuir a diferença desta propriedade entre o biomaterial e o osso (Liu et. al., 2004).

Existem diferentes ligas contendo Titânio em sua composição. Dentre elas se destaca a liga equiatômica Nitinol Ni-Ti, devido a suas boas características de memória de forma (que se refere à capacidade de o material retomar a forma original após uma deformação pelo aumento da temperatura), superelasticidade (o comportamento elástico do Nitinol permite que este possa ser deformado em até 20 vezes reavendo as dimensões originais após a liberação da tensão), e resistência à fadiga e à torção. Devido a estas características, a liga Nitinol é utilizada em arcos ortodônticos, fios-guia, stents, cateteres, cliques de aneurisma e grampos ortopédicos. (Park & Kim 2002)

5.1.9 Características das Ligas à base de Cobalto-Cromo

As ligas à base de cobalto e cromo para aplicações como biomateriais estão associadas, principalmente, a próteses ortopédicas para joelho, ombro e quadril bem como os dispositivos de fixação de fraturas, implantes maxilo-faciais e dentários. Estas ligas são não-magnéticas, altamente resistentes ao desgaste, calor e à corrosão, possibilitando sua aplicação por longos períodos. A resistência ao desgaste das ligas Co-Cr supera a dos aços inoxidáveis e das ligas de titânio. As desvantagens destas ligas estão relacionadas à baixa plasticidade e dificuldade na usinabilidade (Hanawa, 2009).

Como também acontece no caso do aço inoxidável, a resistência à corrosão deve-se à formação da camada protetora de CrO_2 . Adicionar quantidades pequenas de outros elementos, tais como ferro, molibdênio e tungstênio, ajuda a melhorar as propriedades em altas temperaturas e resistência à abrasão. Sendo assim, as duas ligas mais utilizadas como biomateriais são a liga Co-Cr-Mo e a liga Co-Cr-Ni-Mo, chamada comercialmente de Vitallium. Outras ligas aprovadas para uso incluem o tungstênio (Co-Cr-Ni-W) e o ferro (Co-Cr-Ni-W-Fe). (Paital, Dahotre & Mater, 2009).

5.2 Cerâmicas

As cerâmicas incluem uma ampla gama de compostos que tiveram papel essencial no desenvolvimento dos biomateriais. As aplicações englobam as mais diversas áreas, como instrumentos de diagnóstico (termômetros, fibras para endoscopia), próteses ortopédicas, dispositivos para a reconstrução odontológica e maxilo-facial, válvulas cardíacas, traqueias artificiais e preenchimentos ósseos. O vasto campo de aplicação se deve, em grande parte, às propriedades cristalográficas e à superior compatibilidade química das cerâmicas com o meio fisiológico e com tecidos rígidos, como ossos e dentes (Smith & Hashemi, 2012).

Sob a perspectiva química, as cerâmicas são compostos inorgânicos, normalmente formados de elementos metálicos e não-metálicos através de ligações iônicas e/ou covalentes. Nestas ligações, os elétrons não estão livres como ocorre nos metais, mas localizados entre os íons/átomos. Assim, as cerâmicas tendem a se comportar como materiais de baixa condutividade elétrica e térmica (Dee, Puleio & Bizios, 2002).

De forma geral, as cerâmicas são menos densas do que a maioria dos metais e suas ligas. Estes materiais apresentam boa estabilidade dimensional, são resistentes ao desgaste e à compressão e estáveis em ambientes ácidos. No entanto, as fortes ligações interatômicas formam estruturas cristalinas tridimensionais com alto grau de compactação, tornando-os duros, quebradiços e suscetíveis a fraturas, com pouca ou nenhuma deformação plástica. Além disso, são muito sensíveis à presença de rachaduras e outros defeitos, que podem agir como pontos de início de fraturas e contribuir para a ruptura precoce do material durante o uso. Devido a estes fatores, as cerâmicas são pouco indicadas para aplicações em regiões submetidas a tensões elevadas e que requeiram sustentação (Dee, Puleio & Bizios, 2002).

A classificação dos biomateriais cerâmicos se dá em função da sua interação com o tecido hospedeiro podendo ser bioinertes, bioativas e bioreabsorvíveis. A figura a seguir demonstra exemplos e as características de cada uma dessas classes (Dee, Puleio & Bizios, 2002).

Classificação	Exemplos	Características
Bioinertes	Alumina, Zircônia	Mantêm suas propriedades físicas e mecânicas enquanto implantadas, são bem toleradas pelo organismo e não provocam resposta dos tecidos.
Bioativas	Hidroxiapatita, Biovidros, Vitrocerâmicas.	Interagem com o tecido circundante, estimulam a cura e o sistema tissular a responder ao material como se este fosse um tecido natural.
Bioreabsorvíveis	Fosfato tricálcico, gesso	Participam do processo metabólico do organismo e apresentam a característica de sofrerem degradação por ações químicas ou biológicas, sendo lentamente substituídos por células em crescimento. São também estáveis a longo prazo e minimizam a possibilidade de liberação do implante.

Figura 7: Classificação dos biomateriais cerâmicos
 Fonte:Elaborado com base em Dee, Puleo & Bizios (2002)

5.2.1 Características da Alumina

A alumina (Al_2O_3) apresenta uma estrutura cristalina hexagonal compacta, com características de elevada dureza, resistência à compressão e à abrasão, podendo ser polida com alto acabamento superficial. As fortes ligações iônicas e a alta proporção de oxigênio a tornam um material quimicamente inerte, com grande estabilidade em meios fisiológicos e corrosivos (Pezzoti, Yamamoto & Mech, 2014).

Sabendo que a cerâmica constituída de alumina policristalina de alta densidade ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) e elevada pureza (>99,5%) é a mais utilizada em implantes. A tenacidade e resistência à tensão e à fadiga deste tipo de material estão associadas ao tamanho de grão e da sua pureza. Pequenas quantidades de MgO (<0,5%) são frequentemente adicionadas visando inibir o crescimento do grão durante a sinterização para melhorar as propriedades mecânicas. A alumina com tamanho médio de grão inferior a 4 μm e com pureza superior a 99,7% possui boa resistência à flexão e à compressão. Grãos com tamanho superior a 17 μm podem diminuir a resistência mecânica da alumina em até 20%". (Hench & Best, 2012)

A principal aplicação da Alumina se relaciona à confecção de acetábulos e cabeças femorais para artroplastias de quadril. Quando essas duas peças são polidas em conjunto e utilizadas como par, o coeficiente de atrito da junta diminui

com o tempo e o valor tende a se aproximar ao da articulação normal. Assim sendo, o desgaste das superfícies alumina-alumina é aproximadamente 10 vezes menor que o das superfícies metal-polietileno, por exemplo. Outras aplicações clínicas da alumina incluem próteses de joelho e elementos para reconstrução maxilo-facial, parafusos para ossos, substitutos de ossículos do ouvido médio, próteses de córnea, substituições segmentares de ossos e implantes dentários. (Hench & Best, 2012).

Com relação à Alumina monocristalina (Safira), esse material possui resistência mecânica aproximadamente três vezes maior que a da Alumina policristalina, além de boa estética e possibilidade de obtenção de dispositivos com diferentes tamanhos e formas. Esse material foi bastante utilizado na confecção de próteses dentárias e coroas. Porém seu uso vem diminuindo devido à baixa resistência ao impacto.

Atualmente, a alumina monocristalina é empregada como braquetes em aparelhos ortodônticos, devido à maior estética e superfície altamente polida. Para esta aplicação, no entanto, este material pode apresentar alguns inconvenientes como a possibilidade de fratura e alta fricção durante a mecânica de deslizamento, que pode gerar desconforto ao paciente. (Pimentel et. al.,2013).

5.2.2 Características da Zircônia

Uma propriedade interessante da Zircônia, que faz parte do grupo das cerâmicas inertes, é a estrutura polimórfica em função da temperatura. A figura a seguir apresenta as suas três formas distintas de cristal.

Forma	Temperatura
Monoclínica (M)	até 1170 °C
Tetragonal (T)	> 1170 °C e < 2370 °C
Cúbica (C)	A partir de 2370 °C

Figura 18: Estrutura polimórfica da Zircônia
Fonte: Elaborado com base em Afzal & Mater (2014)

Durante o resfriamento a partir da temperatura de processamento, a fase tetragonal transforma-se na fase monoclínica acompanhada por uma expansão de volume (3 a 4%) que provoca tensões internas na microestrutura do material, gerando trincas que o torna extremamente frágil. Com isto, as propriedades mecânicas e refratárias da zircônia pura são prejudicadas, limitando suas aplicações (Yoshimura et. al., 2007).

De forma a aumentar a resistência mecânica e a tenacidade, as fases cristalinas tetragonais e cúbicas podem ser estabilizadas em temperaturas baixas pelo uso de aditivos, como os óxidos de magnésio, cério, ítrio e cálcio. Dependendo da concentração de aditivos, este procedimento pode originar a zircônia tetragonal policristalina (TZP), a zircônia totalmente estabilizada (FSZ, geralmente em fase cúbica) e a zircônia parcialmente estabilizada (PSZ), em que finas partículas tetragonais metaestáveis estão dispersas em uma matriz cúbica. Dentre as diferentes formas modificadas, a cerâmica de zircônia tetragonal policristalina estabilizada com ítria (Y-TZP) destaca-se por apresentar grãos muito finos e baixa porosidade. Estes fatores possibilitam a obtenção de um material com elevada resistência à flexão, tenacidade e resistência ao desgaste erosivo, que pode ser utilizado com sucesso em aplicações sujeitas a tensões mecânicas (Yoshimura et. al., 2007).

Quando comparada à Alumina, a Zircônia possui maior força, menor dureza e menor módulo elástico. É utilizada principalmente como material alternativo à alumina na construção de cabeças femorais em próteses de quadril, próteses de joelho e ombro e materiais odontológicos. Também tem crescido a utilização conjunta da Zircônia e da Alumina visando a obtenção de dispositivos com propriedades mecânicas e de degradação ajustadas à aplicação desejada. (Hench & Best, 2012).

5.2.3 Características dos Fosfatos de Cálcio

As cerâmicas de fosfato de cálcio têm elevado potencial para aplicações como biomaterial devido à similaridade química e estrutural com a apatita biológica, que está presente em grandes proporções na fase mineral de ossos e dentes. Estes

materiais apresentam excelente biocompatibilidade e comportamento bioativo, possibilitando elevados níveis de osseointegração e osteocondução. Os fosfatos de cálcio têm sido amplamente estudados e empregados em aplicações abrangendo todo o sistema esquelético, como reconstruções crânio-maxilo-facial e tratamento de defeitos ósseos (Dorozhkin, 2010).

As cerâmicas porosas de fosfatos de cálcio também podem ser aplicadas como suportes úteis na liberação de diferentes compostos nelas incorporados, como hormônios, vacinas, antibióticos e agentes com atividade anticâncer, incluindo compostos radioativos e cisplatina. As principais limitações do uso dos fosfatos de cálcio advêm do fato dos mesmos serem muito quebradiços e apresentarem baixa resistência à fadiga. Desta forma, recobrimentos densos ou porosos destas cerâmicas são freqüentemente aplicados em implantes metálicos de sustentação para permitir a fixação biológica ou osseointegração. (Barroug et al.,2004).

Os fosfatos de cálcio são basicamente constituídos de sais de ácido fosfórico ou ortofosfórico e podem ser sintetizados por precipitação a partir de soluções contendo íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} , sob condições alcalinas ou ácidas. A razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo (Ca/P) varia entre 0,5 e 2,0 e é usualmente utilizada como forma de classificação dos diferentes fosfatos de cálcio. Compostos com maior razão Ca/P apresentam menor solubilidade em condições neutras e reduzida taxa de degradação. Entre os fosfatos de cálcio mais difundidos, destacam-se a hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) e o fosfato tricálcico nas formas polimórficas α e β ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), cujas superfícies facilitam a adsorção de proteínas e têm elevado potencial osteoindutivo (Best, Porter & Huang 2008).

A hidroxiapatita (HA) é um dos principais componentes minerais existentes nos ossos, esmalte, dentina e também em cálculos urinários e dentários. As principais vantagens da utilização da hidroxiapatita como biomaterial são rápida adaptação óssea, não formação de tecido fibroso, reduzido tempo de cicatrização e íntima adesão implante/tecido. A principal limitação reside no fato de sua biodegradação, que ocorre por mecanismos celulares gradualmente após 4 a 5 anos de implantação. Este comportamento é devido à razão molar Ca/P de 1,67, que torna a HP praticamente insolúvel em meios neutros.

Os fosfatos tricálcicos (TCP), que possuem Ca/P de 1,5, não são estáveis em soluções aquosas e em presença de umidade, sendo reabsorvidos entre 6 e 15 semanas após o implante, dependendo de alguns fatores, como a porosidade, cristalinidade, pureza química e rugosidade superficial do biomaterial. As formas alotrópicas α e β -TCP exibem a mesma habilidade de osteocondução, porém a fase α -TCP apresenta maior bioatividade, sendo este fato atribuído ao arranjo estrutural desta fase, que possibilita que maior quantidade de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} seja trocada com o meio biológico (Guastaldi, 2010).

Existem estudos sobre ambos os fosfatos de cálcio descritos acima para utilização como scaffolds na área de engenharia tecidual. Entretanto, uma vez que o TCP se degrada mais rapidamente que a HA (sofrendo ao mesmo tempo ação de mecanismos celulares e químicos), prever e controlar sua taxa de degradação é mais difícil. Sendo assim, a utilização do TCP juntamente com a HA vem sendo uma alternativa viável a fim de aumentar a velocidade de reabsorção da HA. Nestes casos, a velocidade de dissolução da mistura HA/TCP é controlada pela quantidade de TCP utilizado. (Guastaldi, 2010).

Outra classe que tem despertado interesse na área biomédica são os cimentos de fosfatos de cálcio (CFC). Estes materiais são biodegradáveis e multicomponentes, constituídos por uma fase sólida inorgânica e uma fase líquida, os quais, ao serem misturados, formam uma pasta que enrijece espontaneamente à temperatura ambiente ou corporal, como resultado da precipitação de um ou vários fosfatos de cálcio. Durante a reação de precipitação, os cristais de CaP crescem e entrecruzam-se, proporcionando, assim, a rigidez mecânica do cimento. A fase inorgânica pode ser composta por um ou mais fosfatos de cálcio e a fase líquida é constituída de água ou soluções aquosas (Bohner, 2000).

Com relação às características que tornam os cimentos de fosfato de cálcio umas alternativas interessantes para enxertos e substitutos ósseos declaram que as características tornam os cimentos de fosfatos de cálcio atrativos para utilização como enxertos e substitutos ósseos, tais como a facilidade de manipulação e atoxicidade; a possibilidade de ser injetado, o que torna os processos cirúrgicos menos invasivos; a capacidade de apresentar solidificação in situ, sem geração de calor apreciável e o bom ajuste ao local do implante, mesmo em defeitos

geometricamente complexos, garantindo maior contato do tecido com o biomaterial. Além disso, há a possibilidade de incorporação nestes materiais de fatores de crescimento para estimular reações biológicas específicas e de fármacos para a liberação controlada em locais pré-determinados do sistema esquelético. (Zhang et. al., 2014)

As principais desvantagens da utilização desse material são a baixa resistência mecânica em comparação com o osso normal e a ausência de microporosidade, o que dificulta o crescimento celular em seu interior.

Fosfato de cálcio	Ocorrências
Hidroxiapatita (HA)	Esmalte, dentina, osso, cálculo dentário e urinário.
Fosfato de cálcio amorfo (ACP)	Cálculo dentário e urinário.
Fosfato octacálcico (OCP)	Cálculo dentário e urinário.
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio di-hidratado (DCPD)	Cálculo dentário, ossos decompostos.
Fosfato tricálcico (TCP)	Cálculo dentário e urinário, pedras salivares, cáries dentárias. Calcificação de tecido mole.
Pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD)	Depósitos de pseudo-gotas em fluidos.

Figura 19: Ocorrência de Fosfatos de Cálcio em sistemas biológicos
Fonte: HENCH (1998)

Conforme mostrado na figura anterior, a aplicação de Fosfatos de Cálcio em sistemas biológicos é muito ampla. Isso se deve principalmente por não apresentar toxicidade local e sistêmica, e não apresentar respostas inflamatórias, além da propriedade de se ligar ao tecido hospedeiro. Entretanto, apesar de suas propriedades biológicas promissoras, seu baixo índice de bioatividade (Ib) e sua lenta taxa de degradação passaram a se apresentar como fatores limitantes para sua utilização.

Com relação à classificação, uma maneira normalmente empregada é através da razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo (razão Ca/P), razão que varia de 0,5 a 2,0, conforme mostra a figura a seguir.

Fosfato de cálcio	Fórmula química	Ca/P
Fosfato tetracálcico (TeCP)	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	2,0
Hidroxiapatita (HA)	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	1,67
Fosfato de cálcio amorfo (ACP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	1,5
Fosfato tricálcico (α , α' , β , γ) (TCP)	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	1,5
Fosfato octacálcico (OCP)	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,33
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio di-hidratado (DCPD)	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio (DCP)	CaHPO_4	1,0
Pirofosfato de cálcio (CPP)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	1,0
Pirofosfato de cálcio di-hidratado (CPPD)	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	1,0
Fosfato heptacálcico (HCP)	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})_2$	0,7
Di-hidrogênio fosfato tetracálcico (TDHP)	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$	0,67
Fosfato monocálcico mono-hidratado (MCPM)	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,5
Metafosfato de cálcio (α , β , γ) (CMP)	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	0,5

Figura 20: Razão Ca/P dos Fosfatos de Cálcio.
Fonte: AOKI (1991)

5.2.4 Características dos Biovidros e vitrocerâmicas

O uso dos vidros bioativos teve início com o desenvolvimento inovador do Bioglass® 45S5 por Larry Hench, em 1969. Constituído por um sistema quaternário do tipo $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$, este ainda é considerado o modelo-base para os biovidros, em que 45% em massa é constituído pelo SiO_2 e a razão entre CaO e o P_2O_5 deve ser de 5:1 para que ocorra a ligação interfacial ao osso. Esta composição apresenta excelentes propriedades de interação com os tecidos vivos e osteoindução. Formulações que contêm de 52 a 60% em massa de SiO_2 apresentam taxas de ligação mais lentas com o tecido ósseo. Acima de 60% de SiO_2 , não há formação de ligação com o tecido e o material adquire comportamento bioinerte (Siqueira et. al., 2011).

Em relação à implantação desse material no organismo, é formada uma camada de hidroxiapatita carbonatada biologicamente ativa na superfície, que é responsável pela ligação forte interfacial ao tecido ósseo. Essa força de adesão interfacial é altamente resistente a esforços mecânicos substanciais e, em grande parte das vezes, é superior à força de coesão do material de implante ou do tecido. Adicionalmente, o Bioglass® pode ter interação com o tecido conjuntivo, se a interface estiver imóvel.

Mais recentemente, foi observado que a dissolução iônica dos produtos do biovidro (Si, Ca, P) estimulam a expressão de diversos genes de células osteoblásticas e a angiogênese *in vitro* e *in vivo*. A formação da camada de hidroxiapatita se dá em um mecanismo químico envolvendo cinco fases distintas. No primeiro estágio ocorre uma rápida troca de íons Na^+ da superfície do vidro com íons H^+ e H_3O^+ na solução. No segundo estágio, a sílica solúvel (SiO_2) do vidro é liberada na forma de $\text{Si}(\text{OH})_4$ para a solução, como o resultado da quebra das ligações siloxano (Si-O-Si) e da formação de grupos silinol (Si-OH) na interface. A terceira etapa é caracterizada pela policondensação dos grupos silanol formando uma camada porosa rica em sílica na superfície do material já deficiente de cátions alcalinos e alcalino-terrosos. Durante o estágio seguinte, íons Ca^{2+} e grupos $(\text{PO}_4)^{3-}$ migram da superfície formando um filme rico em $\text{CaO-P}_2\text{O}_6$ que cresce de forma amorfa pela incorporação adicional de cálcio solúvel e fosfatos da solução fisiológica. Na última etapa, o filme amorfo é cristalizado pela incorporação de íons OH^- e CO_3^{2-} presentes na solução, dando origem à camada de hidroxiapatita carbonatada. O tamanho dos cristais formados na superfície do vidro bioativo tende a ser de escala nanométrica, equivalente à fase cristalina do osso (Hench et. al., 2014) .

Os biovidros apresentam capacidade superior de estimulação do crescimento ósseo em relação aos implantes à base de hidroxiapatita. Comparativamente temos que o índice de bioatividade, relacionado com o tempo para que mais de 50% da superfície do biomaterial esteja ligada às células do tecido, é de 12,5 para o Bioglass® 45S5 enquanto que o da hidroxiapatita é de 3,1. Dessa forma, enquanto o Bioglass® 45S5 levaria cerca de 8 dias para que 50% de sua superfície estivesse

ligada às células do tecido, a HA levaria cerca de 32 dias, se utilizados sob as mesmas condições (Hench et. al., 1991).

As aplicações mais comuns dos vidros bioativos incluem o reparo e regeneração óssea, incluindo ortopedia, periodontia, reconstrução maxilo-facial, cirurgia da coluna vertebral e reconstruções otorrinolaringológicas. As limitações deste composto advêm da baixa resistência mecânica, principalmente a resistência à fratura, e da restrita usinabilidade. Com o objetivo de melhorar estas propriedades, buscou-se o desenvolvimento de tratamentos térmicos para nucleação e crescimento de cristais nos vidros bioativos, dando origem às vitrocerâmicas. Desde então, diversos sistemas têm sido obtidos como o Ceravital ($\text{Na}_2\text{O}-\text{K}_2\text{O}-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$), Bioverit I ($\text{SiO}_2-\text{Al}_2\text{O}_3-\text{MgO}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5$) e o A-W Cerabone ($\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5-\text{CaF}_2$). Os aumentos da cristalinidade nos materiais modificam suas propriedades físicas e químicas, bem como tende a reduzir sua bioatividade (Siqueira et. al., 2011) .

Têm sido feitas análises de produção de vitrocerâmicas a partir de composições semelhantes à do Bioglass® 45S5, com a intenção de combinação das propriedades mecânicas superiores das vitrocerâmicas e a elevada bioatividade dos biovidros. Este novo material, denominado Biosilicato®, tem cristalinidade próxima a 100%, exibe alta bioatividade e seu módulo de elasticidade é mais próximo ao do osso cortical. Na forma particulada este material não exibe arestas cortantes e seu maior potencial de uso seria no tratamento de hipersensibilidade dentinária. Na presença dos fluidos bucais, quando depositado no interior dos túbulos dentinários, este material pode dar início ao processo de formação de HA, resultando em sua oclusão por meio de uma ligação química com o material (Siqueira et. al., 2011) .

5.2.5 Características dos Polímeros²

Os biomateriais poliméricos estão dentre os mais empregados no âmbito médico. As principais vantagens dos biomateriais poliméricos em comparação com os materiais cerâmicos ou metálicos incluem a facilidade de fabricação para produzir formas variadas (partículas, filmes, fios, dentre outros), o processamento secundário, custo razoável e disponibilidade em encontrar materiais com propriedades mecânicas e físicas desejadas para aplicações específicas (Wong & Bronzino, 2007).

A título de exemplificação, os polímeros classificados como do tipo termoplásticos, que tem a capacidade de se fundir e solidificar diversas vezes, tem a característica de possuir ligações químicas fracas de van der Waals entre as cadeias.

Sendo assim, quando o material é aquecido, as cadeias conseguem deslizar entre si, podendo gerar a ruptura de interações intercadeias. Já no caso de polímeros termorrígidos, a característica principal é uma estrutura tridimensional reticulada estabilizada por ligações covalentes fortes. Dessa forma, estes materiais são insolúveis e as ligações são rompidas somente por elevadas quantidades de energia, com conseqüente degradação do polímero (Chanda, 2013).

As cadeias poliméricas podem ser lineares, como o poli(cloreto de vinila) (PVC) utilizado na produção de tubos de circulação sanguínea, ramificadas, como o polietileno utilizado para implante de queixo ou reticuladas, como o poli(2-hidroxietilmetacrilato) - poli(HEMA) usado em lentes de contato tipo gel (Nogueira et. al., 2012)

No momento da seleção de um material polimérico, vários critérios devem ser levados em consideração, já que cada um possui características muito distintas. Essas características orientam qual a aplicação mais adequada.

²**Polímeros** são macromoléculas de alta massa molar formadas pela ligação de unidades repetitivas menores (meros) ao longo da cadeia principal. As ligações entre os meros são covalentes, no entanto, ligações de hidrogênio entre diferentes cadeias, assim como interações de van der Waals e reticulação por meio de ligações covalentes podem também ocorrer.

Neste sentido, as formas que as cadeias podem assumir a disposição das unidades monoméricas, a presença ou não de átomos ou grupos funcionais particulares, a rigidez estrutural, a polaridade da cadeia e a massa molar do polímero resultam em subclasses de compostos que podem apresentar comportamentos distintos e com potencial de aplicação visando diferentes finalidades (Health et. al. 2013).

Com relação à forma de obtenção dos polímeros ocorre via reações de polimerização ou através de organismos vivos e essa forma denotam a classificação respectivamente em sintéticos ou naturais, sendo que na maior parte dos casos são utilizados os sintéticos devido a serem mais estáveis durante o uso, porque possuem propriedades bem definidas, por poderem ser reproduzidas e pelo baixo custo.

As figuras a seguir mostram as estruturas monoméricas e aplicações de alguns tipos de polímeros normalmente usados na constituição de biomateriais.

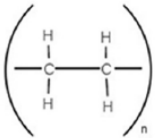
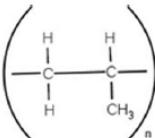
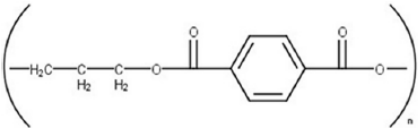
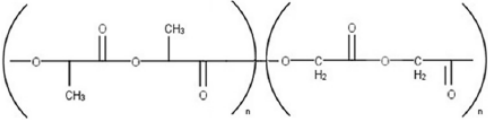
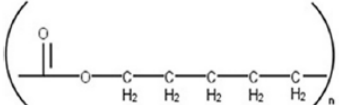
Polímero	Estrutura	Aplicação
Polietileno (PE)		Tubos de drenagem e cateteres
Polipropileno (PP)		Suturas e reparo de hérnias
Poli(tereftalato de etileno) (PET)		Enxertos vasculares, reconstrução de ligamentos e fixação de implantes
Poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA)		Suturas e suporte para crescimento celular
Poli(ε-caprolactona) (PCL)		Dispositivo para liberação de drogas e suporte para crescimento celular

Figura 21: Estrutura química dos meros constituintes de polímeros normalmente usados na produção de biomateriais e exemplos de aplicação
 Fonte: Chielini (2013)

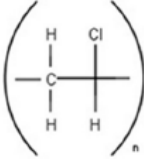
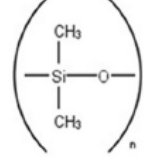
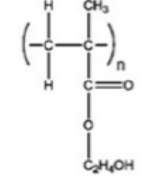
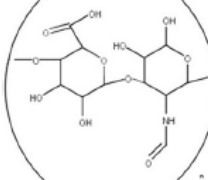
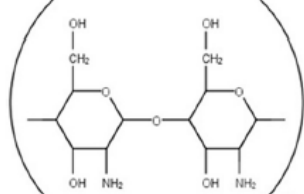
Polímero	Estrutura	Aplicação
Poli(cloreto de vinila) (PVC)		Sacos para armazenamento de sangue
Poli(dimetilsiloxano) (PDMS)		Suporte para crescimento celular
Poli(2-hidroxietilmetacrilato) (poli(HEMA))		Lentes de contato
Ácido hialurônico		Carreador de células, substituto de fluido sinovial
Quitosana		Curativos, suporte para crescimento celular e dispositivo para liberação de drogas

Figura 228: Estrutura química dos meros constituintes de polímeros normalmente usados na produção de biomateriais e exemplos de aplicação
 Fonte: Chielini (2013)

Como exemplo podemos citar o poli(cloreto de vinila), que é um dos polímeros mais utilizados na confecção de dispositivos médicos, responsável por aproximadamente 40% de todos os materiais poliméricos para esse tipo de aplicação. Essa grande utilização se deve principalmente à sua inércia, alta transparência, facilidade de esterilização e resistência. Outro exemplo é o poli(HEMA) que é um hidrogel transparente, biocompatível, com boas propriedades

mecânicas e com adequada estabilidade, absorção de água e permeabilidade ao oxigênio, o que o torna particularmente propício para a produção de lentes de contato ou de sistemas de liberação de fármacos (Nogueira et. al., 2012).

A análise da forma de degradação dos polímeros é também de grande importância no direcionamento de sua aplicação específica, devendo-se considerar não somente a cinética do processo (que define sua duração in vivo), mas também a alteração progressiva de sua funcionalidade, já que modificações ocorrem progressiva e irreversivelmente na estrutura e composição do biomaterial, além das propriedades dos produtos gerados ao longo de sua decomposição que podem, eventualmente, ser citotóxicos. Os polímeros sintéticos e naturais se degradam de formas distintas, por meio da clivagem hidrolítica e enzimática de suas ligações, respectivamente. Desta forma, a degradação de um biomaterial polimérico deve ser bem elucidada para que haja segurança quando de seu contato com os fluidos fisiológicos do paciente (Nair & Laurencin, 2007)

5.2.6 Características dos Polímeros Sintéticos

Grande parte dos polímeros sintéticos usados para produzir biomateriais possui cinética de degradação conhecida e sua sinterização pode ser feita de maneira controlada e passível de reprodução. Tais materiais podem ser facilmente adaptados para realizar uma grande diversidade de propriedades funcionais, provendo a possibilidade de manipulação da forma e do tamanho dos dispositivos, bem como suas propriedades mecânicas (como a viscoelasticidade). Dentro dessa classificação, os principais tipos de polímeros constituintes de biomateriais são: poliamidas, polietileno, polipropileno, poliacrilatos, fluorocarbonos, poliésteres, poliéters, poliuretanos, entre outros. (Nair & Laurencin, 2007)

Apesar das adequadas propriedades funcionais, os polímeros sintéticos geralmente não apresentam grupos químicos favoráveis para interação celular e podem ainda liberar subprodutos tóxicos na corrente sanguínea durante sua degradação, o que poderia desencadear reações inflamatórias no paciente ao longo de sua utilização. A degradabilidade destes materiais está relacionada com as ligações químicas hidroliticamente instáveis na cadeia principal do polímero. Os

grupos funcionais sensíveis à hidrólise incluem, por exemplo, os ésteres, carbonatos, amidas, uretanos, ureias e anidridos (Nair & Laurencin, 2007).

Como exemplo desse caso podemos citar o poli(tereftalato de etileno) (PET) que foi criado inicialmente para aplicações dos ramos têxtil e alimentícia, mas também passou a ser usado na confecção de suturas e enxertos vasculares.

Devido ao fato de possuir toxicidade durante a degradação, o PET demanda tratamento específico e rígido nos procedimentos de limpeza e lavagem do biomaterial para que não ocorra desencadeamento de efeitos deletérios durante seu uso.

O poli(metacrilato de metila) (PMMA) é outro exemplo de polímero sintético que pode causar efeitos tóxicos durante sua degradação. O PMMA é uma resina acrílica resultante da polimerização do metacrilato de metila (MMA) e tem sido utilizado com sucesso como cimento ósseo em cirurgias ortopédicas. Quando injetado, o PMMA/ MMA se solidifica a partir do mecanismo de auto-polimerização e se adapta à forma para o qual foi direcionado. Entretanto, a adesão deste polímero aos ossos é limitada se a área de contato não é suficientemente grande. Além disso, o mesmo não induz remodelação óssea e pode gerar toxicidade em função da conversão incompleta do metil metacrilato, o que pode resultar na presença de monômeros residuais que podem gerar uma resposta inflamatória ao paciente (Homlar et. al., 2013).

O polietileno (PE) de alta densidade e alta massa molar é altamente estável, sendo caracterizado por ser não antigênico, não alergênico, não absorvível e por apresentar baixa taxa de desgaste.

Tais propriedades fazem com que este material seja uma referência de substância inerte em termos de reação tecidual. O PE possui cadeia com estrutura linear e é o polímero base para outros materiais, tais como polipropileno e o politetrafluoretileno. (Maia, 2010, p. 25).

As propriedades do PE de alta massa molar tornam este material propício para aplicação em próteses de joelho e quadril, porém, devido à apolaridade da

cadeia polimérica, apresenta baixa reatividade química, o que restringe sua fixação ao tecido ósseo.

Tal limitação pode ser contornada pela modificação da morfologia do polímero, por meio da inserção de poros no material, que melhor propicia e acomoda o crescimento celular na matriz. (Guastaldi, 2008)

O aumento da porosidade possibilita não somente maior aplicabilidade do PE de alta massa molar, mas também a de outros tipos de polímeros tanto sintéticos quanto de origem biológica, que podem ser utilizados com sucesso como scaffolds na área Engenharia Tecidual. Para tal, os dispositivos devem ser produzidos de forma a mimetizar a matriz extracelular, permitindo a adsorção de compostos importantes, sendo suficientemente estáveis no meio de cultura das células neles inoculadas e no ambiente fisiológico no qual serão implantados, apresentando poros com arquitetura apropriada quanto ao formato e distribuição, ao tamanho (100 a 500 nm) e à interconectividade (>85%, 100 nm), dentre outras características de relevância (Rezwan et. al., 2016).

Na área de Engenharia Tecidual, os polímeros sintéticos que são mais usados são os biodegradáveis, tais como os poliésteres alifáticos saturados, abrangendo o poli(ácido láctico) (PLA) e o poli(ácido glicólico) (PGA), e também o copolímero poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PGLA). Esses compostos passam por degradação hidrolítica através da desesterificação. Depois de degradados, os componentes monoméricos de cada polímero são removidos por vias naturais, havendo no organismo mecanismos altamente regulados para remover completamente os componentes monoméricos dos ácidos láctico e glicólico, por exemplo. Devido a essas propriedades, tais polímeros têm sido utilizados, além de na confecção de suportes tridimensionais para proliferação celular, como suturas biodegradáveis, dispositivos absorvíveis de fixação óssea e matrizes para a liberação de fármacos. (Rezwan, 2006)

Outro polímero da categoria dos sintéticos muito estudado é a poli (ϵ -caprolactona) (PCL), um poliéster alifático sintético linear, semi-cristalino, hidrofóbico e solúvel em uma grande variedade de solventes orgânicos. A PCL também possui baixa temperatura de fusão (59 a 64 °C) e propriedades reológicas e viscoelásticas

superiores a outros polímeros da mesma categoria, o que a torna fácil de manipular, permitindo obter uma ampla gama de produtos a um custo relativamente baixo. Estas características, associadas com a habilidade de formar blends miscíveis, têm estimulado as aplicações deste polímero na área médica, como na obtenção de scaffolds e matrizes para liberação controlada de fármacos. Além destes fatores, muitos dos dispositivos de liberação produzidos com PCL já são aprovados pela FDA (Food and Drug Administration, EUA), facilitando a introdução de novos produtos originados desta matéria-prima no mercado. A degradação deste polímero ocorre em duas etapas, sendo que na primeira ocorre à hidrólise não enzimática dos grupos éster e, na segunda, macrófagos e fagossomos promovem sua degradação intracelularmente. Isso indica que a PCL pode ser completamente absorvida pelo organismo do paciente. A taxa de degradação pode ser alterada pela copolimerização da PCL com lactonas ou glicolídeos e lactídeos. (Woodruff et. al., 2010)

5.2.6 Características dos Polímeros Naturais

Os polímeros de origem biológica são abundantes e seus produtos de degradação são biocompatíveis e não-tóxicos, o que os torna seguros para utilização na constituição de biomateriais. Além disso, apresentam custo acessível e são obtidos de fontes renováveis. No entanto, devido à complexidade dos meios dos quais estes são extraídos e à variabilidade por vezes intrínseca da matéria-prima, sua purificação pode se mostrar relativamente complexa. A variabilidade da matéria-prima, por exemplo, com relação às espécies biológicas das quais se extrai o material de partida ou ao local e época de coleta, pode afetar as propriedades do produto final. Notam-se, com frequência, diferenças nas características dos polímeros naturais de lote para lote, visto que os mesmos são extraídos de organismos vivos como algas, plantas, animais e microrganismos, ou são por eles expressos extracelularmente. Ainda assim, vários são os biopolímeros utilizados na produção de materiais com aplicações biomédicas, tendo destaque as proteínas (como colágeno, elastina e fibroína da seda) e os polissacarídeos (como quitosana, alginato, goma xantana, ácido hialurônico e pectina. (Sionkowska, 2011).

Em se tratando de medicina regenerativa, as aplicações dos biopolímeros abrangem o tratamento de feridas e a liberação de fármacos de forma controlada. As principais razões dessas aplicações são as propriedades de biodegradabilidade, biocompatibilidade, semelhança com a matriz extracelular e indução e estimulação do processo de cicatrização de feridas (Bellini, 2012).

Sua degradação depende de processos enzimáticos e por isso há maior propensão destes materiais serem metabolizados pelo organismo humano, porém, sua taxa de degradação pode variar de paciente para paciente. Além do mais, os polímeros naturais possuem grupos funcionais (como grupamentos amino, grupos carboxílicos e hidroxilas) disponíveis para modificações químicas (hidrólise, oxidação, redução, esterificação, ligações cruzadas, etc.) e enzimáticas e, também, para interagir com outras moléculas, o que permite a obtenção de uma vasta variedade de produtos com propriedades adaptáveis (Cheung, Lau & Hui, 2007).

Pode-se conseguir uma vantagem adicional com a utilização de proteínas como o colágeno, elastina, fibrina e albumina como matéria-prima de um biomaterial, já que podem interagir de maneira favorável com as células por intermédio de domínios específicos de reconhecimento existentes na estrutura celular. O colágeno, que é a proteína fibrosa em maior abundância no organismo humano, é constituído de três cadeias polipeptídicas ligadas por pontes de hidrogênio e enroladas uma em torno da outra em um arranjo helicoidal, formando fibras. Estas hélices triplas possuem uma resistência à tração muito elevada.

O colágeno é o principal componente da matriz extracelular, sendo um substrato natural para as células, orientando e estimulando a formação tecidual. Estas características, juntamente com a biocompatibilidade e estabilidade do colágeno, o tornam atrativo para a confecção de biomateriais de diferentes formas e aplicações, como membranas e esponjas para revestimento de queimaduras, géis para hemostasia e suporte para o crescimento de células (Lacerda et. al, 1998).

A Fibroína da seda, composta por glicina, alanina e serina e, em menor quantidade, por tirosina, dispostas de maneira altamente organizada, é outra proteína que tem gerado muito interesse. Trata-se de um material que tem sido

utilizado há séculos para sutura cirúrgica pelo fato de possuir elevada resistência mecânica e biocompatibilidade.

Hoje em dia, essa proteína tem sido estudada como uma possibilidade de biopolímero para confeccionar outros tipos de biomateriais, tanto densos quanto porosos.

Isto se deve não somente às propriedades já mencionadas, mas também a sua alta resistência a microorganismos, à degradação controlada *in vivo*, a sua elevada permeabilidade a oxigênio e vapor d'água, à reduzida reação inflamatória quando em contato com fluidos corpóreos e por poder ser processada na forma de géis, filmes e esponjas. Adicionalmente, as cadeias laterais dos aminoácidos da fibroína podem ser quimicamente modificadas, tanto para alterar suas propriedades de superfície quanto para imobilizar fatores de crescimento celular. Devido a estas características, o uso desta proteína tem sido analisado na produção de scaffolds, lentes de contato, agentes de liberação de drogas e como matriz para imobilização enzimática (Vepari & Kaplan, 2007).

O interesse pelos polissacarídeos para aplicações médicas também tem aumentado principalmente pelas características de renovabilidade, biodegradabilidade e por mimetizar os componentes da matriz extracelular, o que acaba por torná-los elementos determinantes em processos biológicos. Estes biopolímeros também são muito importantes devido a sua solubilidade e propriedades tecnológicas, como gelificação, emulsificação e efeito hidratante, dentre outras. Os polissacarídeos são obtidos a partir de fontes microbianas, animais, vegetais ou de algas e, assim como as proteínas, podem ser processados como géis, filmes, partículas e pós. (Rinaudo, 2008).

O ácido hialurônico (AH) é um polissacarídeo linear de alta massa molar, encontrado nos tecidos conjuntivos de mamíferos, podendo ser extraído da pele, tendões, fluido sinovial, humor vítreo ocular e cordão umbilical. Tradicionalmente, o AH era extraído de cristas de galináceos, mas sua produção via processos fermentativos vem sendo extensivamente explorada atualmente. É composto por unidades dissacarídicas polianiónicas de ácido D-glicurônico e N-acetilglicosamina unidas por ligações $\beta(1\rightarrow3)$ e $\beta(1\rightarrow4)$. Este biopolímero é essencial na matriz

extracelular da pele e tem como funções a hidratação, lubrificação e estabilização do meio circundante. Suas propriedades estruturais e biológicas auxiliam na mediação da sinalização celular, na reparação de feridas e no preenchimento de tecidos moles a fim de corrigir depressões, rugas e sulcos. Devido a estas características, hidrogéis baseados em ácido hialurônico vêm sendo amplamente utilizados na medicina reparativa, uma vez que podem ser injetados carreando fatores de crescimento celular, moléculas pequenas, anticorpos, micro e nanopartículas (Prestwich, 2011)

Um dos bipolímeros mais versáteis e promissores é a quitosana, que é formada por unidades de D-glicosamina e N-acetil- D-glicosamina unidas por ligações glicosídicas do tipo $\beta(1\rightarrow4)$, por possuir características intrínsecas atraentes, tais como biocompatibilidade, não toxicidade, biodegradabilidade, bioadesividade e atividade contra fungos, bactérias e vírus. (Avila et. al., 2012).

Trata-se de um polissacarídeo linear derivado do processo de desacetilação da quitina, encontrada no exoesqueleto de crustáceos e na parede celular de fungos. Esta última fonte tem recebido crescente atenção devido ao melhor controle da qualidade e maior reprodutibilidade de lote para lote, entretanto, seu custo é ainda muito elevado em comparação à da quitosana de fontes animais. No campo biomédico, a quitosana vem sendo amplamente estudada por suas propícias interações específicas com componentes da matriz extracelular, o que tem levado ao aumento de sua utilização na área de engenharia tecidual, como no reparo da pele, osso e cartilagens. (Khor & Lim, 2003)

A quitosana é um importante constituinte de biomateriais úteis para o tratamento de feridas, uma vez que é capaz de acelerar a cicatrização de lesões e a síntese de colágeno pelos fibroblastos na fase inicial de cicatrização, caracterizando-se como um polímero bioativo. No entanto, quando preparada na forma de filmes ou membranas, para utilização como curativos, por exemplo, sua resistência mecânica é baixa, assim como sua capacidade de absorver fluidos corpóreos. Uma alternativa para contornar tal limitação é a combinação de quitosana com outros materiais poliméricos. (Chen et al., 2012) .

O Alginato, que é um polissacarídeo linear de alta massa molar que tem como principal fonte a parede celular de diversas espécies de algas marinhas marrons também é outro polímero natural de interesse na área de biomateriais. Podendo também ser sintetizado por algumas bactérias, tais como as espécies *Pseudomonas* e *Azotobacter*, originando um material de alta pureza e biocompatibilidade, com características e estrutura polimérica padronizáveis, de grande interesse em aplicações na área médica. A estrutura química do alginato consiste de resíduos do ácido α -L-gulurônico e ácido β -D-manurônico associados por ligações glicosídicas do tipo $\beta(1\rightarrow4)$ e distribuídos em diferentes proporções e combinações ao longo da cadeia (Sacchetin et. al., 2010).

Devido à sua biocompatibilidade e à possibilidade de ajuste das propriedades por reticulação com íons divalentes como o cálcio, o alginato tem aplicações na forma de hidrogéis, membranas e micropartículas. Este polímero tem sido empregado em sistemas de liberação de fármacos e proteínas, na cicatrização de feridas, como matriz para cultivo celular e na engenharia tecidual visando a regeneração de ossos e vasos sanguíneos. (Sacchetin et. al., 2010, p. 34).

A celulose, principal componente da parede celular de plantas, é um polissacarídeo formado por cadeias lineares não ramificadas de moléculas de β -D-glicose, unidas por ligação do tipo $\beta(1\rightarrow4)$ glicosídicas. A unidade estrutural de repetição da molécula de celulose é a celobiose, formada pela união de duas moléculas de glicose. Este polímero apresenta elevado grau de cristalinidade, baixa solubilidade e baixa degradação in vivo. As principais aplicações na área médica incluem membranas de diálise e scaffolds para engenharia tecidual. A celulose pode também ser sintetizada em abundância por bactérias, como as da espécie *Acetobacter xylinum*. O polímero microbiano apresenta a mesma estrutura química da celulose proveniente das plantas, porém, é superior em relação às propriedades mecânicas, pureza e uniformidade, permitindo obter dispositivos de maior qualidade. Este tipo de celulose apresenta grande potencial para o tratamento de lesões de pele e substituição de vasos sanguíneos de pequeno diâmetro (Czaja et al, 2006).

5.2.7 Características das Blendas e Complexos Poliméricos

Quando se combinam dois ou mais polímeros, seja na forma de complexos ou de coacervados de polieletrólitos, seja na forma de blendas resultantes da mistura física de dois materiais distintos, o material resultante apresenta grande relevância para a área de biomateriais, já que através destas abordagens podemos obter dispositivos com melhores características físico-químicas, mecânicas e biológicas quando comparados aos polímeros isolados (Tonhi et. al., 2002).

A quitosana é um biopolímero que possibilita a obtenção de membranas e filmes adequados para o tratamento de lesões de pele, porém, sua resistência mecânica é baixa, assim como sua capacidade de absorver fluidos corpóreos. Há vários relatos na literatura sobre a combinação de quitosana com outros compostos a fim de melhorar algumas de suas propriedades, tais como: heparina, xantana, colágeno e alginato, dentre outros. Quando misturados em fase aquosa, a quitosana e o alginato combinam-se espontaneamente por forte atração eletrostática, formando um complexo polieletrólito (PEC). Esta complexidade possibilita a formação de membranas finas, transparentes, com apreciável absorção de fluidos fisiológicos e estabilidade a alterações de pH, além de permitir a incorporação de diversos compostos bioativos. O alginato auxilia na manutenção de um microambiente úmido na lesão, facilitando a re-epitelização e aliviando a dor do paciente (Meng et. al., 2010).

Ainda que se observe melhora na absorção de soluções aquosas, estes dispositivos ainda possuem uma tensão na ruptura baixa, que acaba dificultando sua aplicação, manipulação e estocagem.

A adição na mistura de 10% do gel de silicone Silpuran® 2130 A/B, um polímero sintético caracterizado por alta flexibilidade de suas cadeias, em membranas compostas de quitosana-alginato. A incorporação do agente siliconado contribuiu positivamente no aumento da tensão de ruptura e na flexibilidade do material, no entanto, devido à hidrofobicidade do polímero sintético, verificou-se diminuição na absorção de soluções aquosas, com aumento considerável na estabilidade do material em meios fisiológicos (Pires e Moraes, 2015).

A goma xantana também é uma boa alternativa para combinação com a quitosana, tendo-se em vista que é um polímero aniônico e, da mesma forma que o alginato, forma um PEC por atração eletrostática entre o grupamento amina da quitosana e o carboxílico da xantana. Este complexo é utilizado na imobilização de enzimas e na produção de micropartículas e membranas (Bejenariu et. al, 2008)

Foi avaliada a aplicabilidade de filmes de quitosana-xantana lamelares ou porosas como curativos dérmicos e suportes para a engenharia tecidual. As membranas apresentaram baixa citotoxicidade in vitro, resistência à tensão compatível com a da pele humana, alta capacidade de absorver elevadas quantidades de fluidos fisiológicos e adequada estabilidade (Bellini et al. ,2012).

As matrizes que têm como base apenas o colágeno também possuem baixas propriedades mecânicas. Dessa forma, a combinação desta proteína com outro polímero (por exemplo PCL) é uma estratégia promissora, uma vez que este polímero sintético tem resistência mecânica alta.

Portanto, têm sido conduzidos muitos estudos sobre misturas poliméricas com o objetivo de melhorar propriedades que limitam a aplicação de um dado biomaterial. Sob essa mesma ótica, muitos trabalhos vêm sendo realizados com o intuito de obter melhores dispositivos a partir da combinação de polímeros com metais e cerâmicas, denominados assim de biomateriais híbridos ou compósitos.

5.2.8 Características dos Compósitos

Os compósitos são uma classe de materiais constituídos por uma fase contínua (matriz) e uma fase dispersa (componente de reforço ou modificador) separadas por interfaces, cujas características podem incorporar propriedades combinadas dos constituintes individuais. O material de reforço ou modificador pode ser utilizado na forma de fibras ou partículas e é adicionado com diversos objetivos, como, por exemplo, melhorar propriedades mecânicas, aumentar a taxa de degradação, melhorar a biocompatibilidade e bioatividade ou até mesmo, controlar o perfil de liberação de fármacos ou fatores de crescimento incorporados aos dispositivos (Wang, 2003).

As propriedades dos compósitos são afetadas principalmente pelos seguintes fatores: características dos materiais constituintes, o percentual, distribuição e orientação das fibras ou partículas na matriz e as interações interfaciais.

A formação dos biomateriais compósitos pode se dar de diversas formas, sendo que as principais associações são do tipo polímero-cerâmica e metal-cerâmica. (Wang, 2003).

Em se tratando de biomateriais poliméricos para implante ósseo, adicionar partículas de biovidro, hidroxiapatita e outros fosfatos de cálcio aumenta a biocompatibilidade e o módulo elástico da matriz. Desta forma, as propriedades mecânicas do compósito se tornam mais próximas às do osso, contribuindo para a redução do fenômeno stress-shielding (Cao & Hench, 1996)

Os Scaffolds para engenharia tecidual frequentemente associam biodegradabilidade, propriedades mecânicas e facilidade de processamento de alguns polímeros, como o PLLA, o PLGA e a PCL, com a osteocondutividade e a adsorção de proteínas das cerâmicas de fosfatos de cálcio. A adição de maiores quantidades de partículas de cerâmica pode ainda aumentar o grau de reticulação das cadeias de alguns polímeros, contribuindo para o controle da liberação de agentes ativos. Ainda em materiais para scaffolds, a combinação de cerâmicas de fosfatos de cálcio com proteínas, como a gelatina e o colágeno, resulta em compostos organoinorgânicos com características físicas, mecânicas e biológicas similares à dos ossos humanos (Wie, 2004).

A quitosana pode ser associada aos cimentos de fosfato de cálcio visando melhorar as propriedades de coesão e de injeção in vivo. Ocasionalmente, polímeros naturais são aplicados para reforçar mecanicamente o cimento, resultando em uma microestrutura compacta. Nestes materiais, as propriedades de degradação e porosidade também podem ser alteradas pela adição de microesferas de polímeros que se degradam in vivo, como o PLGA (Habraken, 2007).

Combinar vidros bioativos com materiais poliméricos tais como o álcool polivinílico (PVA), o PMMA, a quitosana ou mesmo o colágeno, pode reduzir efeitos como o baixo desempenho mecânico e a restrita usinabilidade destas matrizes. Com

o objetivo de aumentar a resistência à fratura de matrizes de fosfatos de cálcio, biovidros e vitrocerâmicas, fibras e partículas metálicas de titânio ou aço inoxidável, por exemplo, podem ser incorporadas como material de reforço (Katti, 2004).

Em implantes metálicos ortopédicos e odontológicos, fosfatos de cálcio, principalmente a hidroxiapatita, têm sido utilizados como recobrimentos visando à obtenção de um microambiente condutivo para a formação e o crescimento ósseo na superfície do implante e, também, a fim de promover sua estabilização. Diversas técnicas de tratamento superficial têm sido propostas e empregadas comercialmente, como a técnica de plasma spray ou aspersão térmica, sol-gel, deposição eletrolítica e o método biomimético de recobrimento, que consiste em imergir o implante a ser recoberto em uma solução similar ao plasma sanguíneo contendo vidro bioativo para a formação de uma camada de hidroxiapatita carbonatada na superfície (Stevens, 2009).

Ainda que uma grande parte da utilização dos compósitos metálicos tenha como base as propriedades mecânicas, a prata, por exemplo, tem se destacado devido ao seu potencial efeito antimicrobiano, já que se mostrou eficaz contra uma grande variedade de bactérias, fungos, protozoários e vírus. A aplicação desse metal se dá, geralmente, na forma de micro e nanopartículas incorporadas a materiais poliméricos, objetivando prevenir infecções em lesões de pele. Em dispositivos tais como cateteres, a prata pode atuar na prevenção da colonização bacteriana durante o uso. (Maneerung, 2008).

Em linhas gerais, os compósitos possuem potencial muito grande para aplicação como biomateriais e se encontram em crescente estudo e desenvolvimento, já que possibilitam o ajuste do desempenho mecânico e biológico para diversas situações clínicas específicas.

6. FATOS INTERESSANTES

6.1 Polímeros Regeneram Ossos

Pesquisadores da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP) da Universidade de São Paulo (USP) implantaram polímeros combinado com células tronco no crânio de ratos. Os roedores tinham defeitos cranianos críticos - perfurações com aproximadamente 5 milímetros de diâmetro, as quais estão fora do limite de regeneração natural do organismo.

Já com duas semanas de experimento, foi observado diferenças na quantidade de tecido ósseo e de vasos sanguíneos nos diferentes materiais utilizados.

Com base nos resultados obtidos pelos cientistas, concluiu-se que os biomateriais com poros maiores são mais adequados para a engenharia de tecido ósseo.

Esta pesquisa cria esperança para aplicações clínicas dessa técnica, mas o coordenador da pesquisa, professor Adalberto Luiz Rosa, destaca: “Imaginamos poder aplicar essa técnica em reconstruções de maxilares e em cirurgias que exijam a remoção de tecido ósseo, por exemplo. Mas a aplicação em humanos é um cenário que consideramos para um prazo ainda extenso. Temos ainda um longo caminho até lá”. (<http://www.sitedecuriosidades.com/>)

6.2 Biomaterial pode acabar com as dores da coluna

Um trabalho desenvolvido por pesquisadores do grupo 3B's – Biomateriais, Biodegradáveis e Biomiméticos - da Universidade do Minho, Portugal propõem a criação de hidrogel que pode melhorar a qualidade de vida de pessoas, em todo o mundo, que sofrem de dor nas costas. Esse hidrogel resolveria a causa mais frequente dessas dores, os desgastes dos discos intervertebrais.



Figura 23: Biomaterial em dores na coluna

Fonte: <http://terceiraidadeon.blogspot.com/>

A pesquisa do grupo 3B's promete ser completamente inovadora, uma vez que, embora haja formas de reduzir os danos, não há tratamento regenerativo para estes discos. Os resultados da pesquisa foram publicados no *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. "Este material é formado a partir dos heteropolissacarídeos expelidos pela bactéria *Pseudomonas elodea*. Modificamos o polissacarídeo para ser injetado no disco e ajudar à sua regeneração. Com o tempo, o biomaterial vai sendo biodegradado e substituído pelas células que existem no núcleo e pode ser combinado com células dos pacientes, ajudando-as a produzir a matriz do tecido". (<http://blog.brasilacademico.com/>)

Ainda segundo o pesquisador Miguel Oliveira, o hidrogel mimetiza a estrutura de um disco natural e tem propriedades mecânicas e físico-químicas iguais. Além disso a performance biológica do material é inovadora.

Os testes pré-clínicos em animais de grande porte já tiveram início. Testes em seres humanos devem ocorrer dentro de três ou quatro anos. Caso seja mantida a eficácia demonstrada até o momento, podemos esperar seu uso clínico em um futuro próximo. (<http://blog.brasilacademico.com/>).

6.3 Enxertos Naturais

Considerando a origem, os enxertos de origem natural podem ser classificados como enxerto autógeno, alógeno e xenógeno. Os dois últimos frequentemente passam por um processamento a fim de torná-los mais adequados ao uso clínico.

Autógeno - material retirado do próprio paciente em um outro sítio cirúrgico (ex. calota craniana, região mentoniana, retromandibular, crista ilíaca ou tuberosidade da maxila). Em regiões intra-orais, se pode utilizar um raspador ósseo para simplificar a coleta do osso, reduzindo o tempo de trabalho e o desconforto ao paciente no pós-operatório. O enxerto autógeno pode necessitar de fixação com auxílio de parafusos de titânio ou polímero absorvível. Esse tipo de enxerto evita a infecção cruzada.

Alógeno - o material tem origem em um outro indivíduo da mesma espécie (ex. banco de ossos).

Xenoenxerto - o material tem origem em um outro indivíduo de espécie diferente do receptor (ex. osso bovino).

6.4 Aplicações Clínicas

A grande diversidade de biomateriais resulta em uma ampla gama de aplicações clínicas. Paralelamente à vantagem de ter diversas alternativas terapêuticas ocorre também um desafio: indicar o material mais adequado ao problema em questão.

Esta necessidade remete a importante decisão a ser tomada pelo profissional em avaliar as características do material frente as necessidades do paciente.

Biomaterial	Exemplos	Vantagens	Desvantagens	Aplicações
Polímeros	Poliétileno, PTFE, Poliéster, Poliuretano, PMMA, Silicona.	Elasticidade, fácil fabricação, baixa densidade.	Baixa resistência mecânica, degradação dependente do tempo.	Suturas, artérias, veias, maxilofacial (nariz, orelha, maxilar, mandíbula), cimento, tendão artificial, oftalmologia.
Metais e ligas	Aço inoxidável, Liga de titânio, Liga de cromo- cobalto.	Alta força de tensão, alta resistência ao desgaste, energia de deformação alta.	Baixa biocompatibilidade, corrosão em meio fisiológico, perda das propriedades mecânicas em tecidos conectivos moles, alta densidade.	Fixação ortopédica (parafusos, pinos, placas, fios, hastes), implantes dentais.
Cerâmicas e vidros	Alumina, Zircônia, Carbono, Fosfatos de cálcio, Porcelana, Vidros bioativos.	Boa biocompatibilidade, inércia, resistência à corrosão, inércia, alta resistência à compressão.	Baixa força de tensão, baixa resistência mecânica, baixa elasticidade, alta densidade.	Osso, juntas, dentes, válvulas, tendões, vasos sanguíneos, traquéias artificiais.
Compósitos	Fibra de carbono- resina termofixa, Fibra de carbono termoplástico, Carbono- carbono, Fosfato de cálcio, Colágeno.	Boa biocompatibilidade, inércia, resistência à corrosão, alta força de tensão.	Material de fabricação incompatível.	Válvula cardíaca artificial (carbono ou grafite pitolítico), implantes de juntas de joelho (fibra de carbono reforçada com polietileno de alta densidade).

Figura 24: Aplicações clínicas
Fonte:Kawachi (2008)

CONCLUSÃO

Neste trabalho, revisamos diferentes materiais metálicos, cerâmicos, poliméricos, compostos e naturais utilizados como biomateriais. As questões mecânicas e materiais são imperativas no projeto, seleção e fabricação de materiais para planejar biopróteses. As cerâmicas são implantes biológicos atraentes devido à sua boa biocompatibilidade, enquanto a Alumina com alta resistência mecânica produz uma reação tecidual desprezível, não tóxica para os tecidos e os testes de compatibilidade sanguínea também foram adequadas, podendo ser um bom candidato também. Além disso, o carbono com as mesmas propriedades mecânicas do osso é um candidato emocionante devido à boa compatibilidade com o sangue, sem reação tecidual e sem toxicidade para as células.

A acessibilidade de uma extensa variedade de polímeros afetou significativamente o crescimento da engenharia de tecidos e das tecnologias controladas de administração de fármacos. Inovações nos processos de fabricação e projeto de materiais compósitos estão aumentando a possibilidade de realização de implantes com desempenho melhorado.

Portanto, existe a necessidade de desenvolver materiais multifuncionais mais refinados de modo a combinar tanto a biocompatibilidade como a complexidade mecânica dos implantes de quadril. No entanto, para uma aplicação eficaz, os cirurgiões devem ser persuadidos com a durabilidade a longo prazo e confiabilidade de biomateriais compósitos.

No futuro, podemos antecipar a ver novos biomateriais desenvolvidos que irão aumentar a extensão da vida de implantes ortopédicos. Por conseguinte, é vital acentuar a necessidade de estudos precisos que irão determinar o comportamento destes novos materiais antes do seu uso clínico e determinar uma abordagem para melhorar a biocompatibilidade (isto é, reações biológicas) que ocorrem imediatamente após a implantação. No entanto, uma estreita aliança entre cirurgiões ortopédicos, biólogos e engenheiros é vital para alcançar o sucesso com o futuro desafiador de substituições conjuntas

Nos últimos anos, a área de biomateriais evoluiu muito em quantidade de produtos disponíveis e em desenvolvimento e também cresceu do ponto de vista econômico de forma importante.

Não podemos negar o impacto na melhoria da qualidade da vida humana o futuro prevê contribuições ainda maiores, considerando a tendência bem estabelecida de envelhecimento populacional.

Porém, ainda que a disponibilidade atual de biomateriais seja grande, os desenvolvimentos neste setor ainda apresentam necessidades, já que grande parte dos dispositivos tecnologicamente mais avançados está limitada ao uso apenas por uma pequena parte da população mundial.

Ainda que o uso de biomateriais constituídos por metais, cerâmicas, polímeros, híbridos e compósitos esteja muito consolidado nas diferentes aplicações, a inovação trazida pelo desenvolvimento de biomateriais diferentes em termos de composição e de características, como novos scaffolds para utilização na área de engenharia tecidual e culturas de células troncos e dispositivos personalizados, flexíveis ou adequadas para o caso de indivíduos em crescimento, ainda precisarão de muitos esforços e investimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almeida-Filho, E.; Assis, C. M.; Vercik, L. O.; Guastaldi, A. C.; **Quim. Nova** 2007, 30, 1129.
- Aparecida, A. H.; Fook, M. V. L.; Guastaldi, A. C.; J. Mater. Sci.: Mater. Med. 2009, 20, 1215
- Aparecida, A. H.; Fook, M. V. L.; Santos, M. L.; Guastaldi, A. C.; **Quim. Nova** 2007, 30, 892.
- Aparecida, A. H.; Guastaldi, A.; Fook, M. V. L.; **Revista Polímeros** 2008, 18, 277.
- Ávila, A.; Bierbrauer, K.; Pucci, G.; López-González, M.; Strumia, M.; J. **Food Eng.** 2012, 109, 752.
- Barroug, A.; Kuhn, L. T.; Gerstenfeld, L. C.; Glimcher, M. J.; J. **Orthop. Res.** 2004, 22, 703.
- Bellini, M. Z.; Pires, A. L. R.; Vasconcelos, M. O.; Moraes, A. M.; J. **Appl. Polym. Sci.** 2012, 125, E421
- Bellini, M. Z.; Caliari-Oliveira, C.; Mizukami, A.; Swiech, K.; Covas, D. T.; Donadi, E. A.; Oliva-Neto, P.; Moraes, A. M.; J. **Biomater. Appl.** 2015, 29, 1155.
- Bejenariu, A.; Popa, M.; Cerf, D. L.; Picton, L.; **Polym. Bull.** 2008, 61, 631.
- Best, S. M.; Porter, A. E.; Huang, J.; J. Eur. **Ceram. Soc.** 2008, 28, 1319
- Best, S. M.; Porter, A. E.; Thian, E. S.; Hyang, J.; J. Eur. **Ceram. Soc.** 2008, 28, 1319.
- Bohner, M.; **Injury** 2000, 31, D37.
- BROWN, T., LEMAY, H.E., **Química: A ciência central**, 9^a ed, Pearson PrenticeHall, 2005.
- Brockett, C. L.; Harper, P.; Williams, S.; Isaac, G. H.; Dwyer-Joyce, R. S.; Jin, Z.; Fisher, J.; J. Mater. Sci. **Mater. Med.** 2008, 19, 1575.
- Cao, W.; Hench, L. L.; **Ceram. Int.** 1996, 22, 493.
- Chen, J. P.; Kuo, C. Y.; Lee, W. L.; **Appl. Surf. Sci.** 2012, 262, 95.
- Czaja, W.; Krystynowics, A.; Bielecki, S.; Brown Jr., R. M.; **Biomaterials** 2006, 27, 145.
- Chanda, M.; **Introduction to Polymer Science and Chemistry: A Problem-Solving Approach**, 2th ed., Taylor & Francis Group: United States of America, 2013.

- Cheung, H. Y.; Lau, K. T.; Lu, T. P.; Hui, D.; **Composites**, Part B 2007, 38, 291.
- Chiellini, F.; Ferri, M.; Morelli, A.; Dipaola, L.; Latini, G.; **Prog. Polym. Sci.** 2013, 38, 1067.
- Czernuszka J. (1996) "**Biomaterials under the microscope.**" *Materials World*, 4, 452-453.
- Davis, J. R.; **Handbook of Materials for Medical Devices**, 1st ed.; ASM International, 2003.
- Dee, K. C.; Puleo, D. A.; Bizios, R.; An introduction to tissue-biomaterial interactions. John Wiley & Sons: New Jersey, 2002.
- Disegi, J. A.; Eschbach, L.; **Injury** 2000, 31, D2.
- Ducheyne, P., Kohn, D.H. (1992), "**Materials for Bone and Joint Replacement**", *Materials Science and Technology-A Comprehensive Treatment*, v. 14, p. 29-109.
- Dorozhkin, S. V.; **Biomaterials** 2010, 21, 1465.
- Guastaldi, A. C.; Aparecida, A. H.; **Quim. Nova** 2010, 33, 1352
- IARC **Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Chromium, Nickel and Welding**, vol. 49IARC, Lyon (1990).
- Hanawa, T.; J. **Artif. Organs** 2009, 12, 73.
- Hanawa, T. Em **The bone-biomaterial interface**; Davies, J. E., ed.; University of Toronto Press: Toronto, 1991, cap. 2
- Hallab, N.; Merritt, K.; Jacobs, J. J.; J. **Bone Joint. Surg. Am.** 2001, 83, 428.
- Hench, L. L.; Jones, J. R.; **Biomaterials, artificial organs and tissue engineering**, CRC Press: Cambridge, 2005
- Hench, L.L., Wilson, J. (1994), **An Introduction to Bioceramics**, Singapore:World Scientific, p. 199-238.
- Hench, L.L.; Roki, N.; Fenn, M. B.; J. **Mol. Struct.** 2014, 1073, 24.
- Hench, L. L.; J. Am. **Ceram. Soc.** 1991, 74, 1487.
- Hench, L. L.; **Biomaterials** 1998, 19, 1419
- Hench, L. L.; Best, S. M.; **Em Biomaterials Science**: An introduction to Materials in Medicine. Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds.; Academic Press: Oxford, 2013, cap. I.2.4. Ceramics, Glasses, and Glass-Ceramics: Basic Principles

Holzapfel, B. M.; Reichert, J. C.; Schantz, J.-T.; Gbureck, U.; Rackwitz, L.; Nöth, U.; Jakob, F.; Rudert, M.; Groll, J.; Hutmacher, D. W.; **Adv. Drug Deliv. Rev.** 2013, 65, 581.

Hubbell, J. A.; **Cur. Opin. Biotechnol.** 1999, 10, 123.

Kim, S.; Ryu, H. S.; Jung, H. S.; Hong, K. S.; **Mater. Chem. Phys.** 2005, 91, 500.

Lacerda, K. A.; Lameiras, F. S.; Silva, V. V.; **Quim. Nova** 2009, 32, 1216.

Liu, X.; Chu, P. K.; Ding, C.; **Mater. Sci. Eng. R** 2004, 47, 49.

Kim, H.M., Miyaji, F., Kokubo, T., Nakamura, T. (1997), “**Effect of heat treatment on apatite-forming ability of Ti metal induced by alkali treatment**”, *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*, v. 8, n. 6, p. 341-347.

Kokubo, T., Miyaji, F., Kim, H.M., Nakamura, T. (1996), “**Spontaneous Formation of Bonelike Apatite Layer on Chemically Treated Titanium Metal**”, *Journal of the American Ceramic Society*, v. 79, n. 4, p. 1127-29.

Kwon, S-H.; Jun, Y. -K.; Hong, S. -H.; Kim, H. -E.; **J. Eur. Ceram. Soc.** 2003, 23, 1039

Manivasagam, G.; Dhinasekaran, D.; Rajamanickam, A.; **Recent Pat. Corros. Sci.** 2010, 2, 40.

Maia, M.; Klein, E. S.; Monje, T. V.; Pagliosa, C.; **Rev. Bras. Cir. Plást.** 2010, 25, 566.

Meng, X.; Leslie, P.; Zhang, Y.; Dong, J.; SpringerPlus 2014, 3, 80.

Meng, X.; Tian, F.; Yang, J.; He, C. N.; Xing, N.; Li, F.; **J. Mater. Sci.: Mater. Med.** 2010, 21, 1751.

Paital, S. R.; Dahotre, N. B.; **Mater. Sci. Eng. R** 2009, 66, 1.

Park, J. B.; Kim, Y. K. *Em Biomaterials: Principles and Applications*; Park, J. B.; Bronzino, J. D., eds.; CRC Press: Boca Raton, 2002, cap. 1.

Peaker, A.J.S., Czernuszka, J.T. (1996), “**The Effect of Electric Field on the Formation of Hydroxyapatite Coatings**”, *Thin Solid Films*, v. 287, n. 1-2, p. 174-183.

Pezzoti, G.; Yamamoto, K.; *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2014, 31, 3.

Pimentel, R. F.; Oliveira, R. S. M. F.; Chaves, M. G. A. M.; Elias, C. N.; Gravina, M. A.; **Dental Press Journal of Orthodontics** 2013, 18, 121

Poinern, G. E. J.; Brundavanam, S.; Fawcett, D.; *Am. J. Biomed. Eng.* 2012, 2, 218.

Prado da Silva, M.H., Lima, J.H.C., Soares, G.A., Elias, C.N., De Andrade, M.C., Best, S.M., Gibson, I.R. (2001), “**Transformation of Monetite to Hydroxyapatite in**

Bioactive Coatings on Titanium", Surface and Coatings Technology, v. 137, n. 2-3, p. 270-276.

Quek, C.H., Khor, K.A., Cheang, P. (1999), "**Influence of Processing Parameters in the Plasma-Spraying of Hydroxyapatite Ti-6Al-4V**", Journal of Materials Processing Technology, v. 90, n. Sp. Iss., p. 550-555.

Ratner, B. D. **Em Biomaterials Science – An Introduction to Materials in Medicine**; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, 2013, cap. History of Biomaterials.

Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E. **Em Biomaterials Science – An Introduction to Materials in Medicine**; Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds; Elsevier: Oxford, 2013, cap. Biomaterials Science: An Evolving, Multidisciplinary Endeavor.

Rey, C.; Combes, C.; Drouet, C.; Sfihi, H.; Barroug, A.; **Mater. Sci. Eng.**, C 2007, 27, 198

Sacchetin, P. S. C.; Moraes, A. M.; Leal, C. A. G.; Figueiredo, H. C. P.; **Quim. Nova** 2010, 33, 263.

Sumita, M.; Hanawa, T.; Teoh, S. H.; **Mat. Sci. Eng.** 2004, 24, 753.

Smith, W. F.; Hashemi, J.; Fundamentos de Engenharia e Ciência dos Materiais, 5ª ed., McGrawHill: Porto Alegre, 2012.

Siqueira, R. L.; Zanotto, E. D.; **Quim. Nova** 2011, 34, 1231.

Staiger, M. P.; Pietak, A. M.; Huadmai, J.; Dias, G.; **Biomaterials** 2006, 27, 1728.

Stevens, K. N. J.; Crespo-Biel, O.; van den Bosch, E. E. M.; Dias, A. A.; Knetsch, M. L. W.; Aldenhoff, Y. B. J.; van der Veen, F. H.; Maessen, J. G.; Stobberingh, E. E.; Koole, L. H.; **Biomaterials** 2009, 30, 3682.

Rinaudo, M.; **Polym. Int.** 2008, 57, 397

Talha, M.; Behera, C. K.; Sinha, O. P.; **Mater. Sci. Eng.**, C 2013, 33, 3563.

Tian, H.; Tang, Z.; Zhuang, X.; Chen, X.; Jing, X.; Prog. Polym. Sci. 2012, 37, 237.

Weng, W., Baptista, J.L. (1998), "**Alkoxide Route for Preparing Hydroxyapatite and its Coatings**" Biomaterials, v. 19, p. 125-131.

Xin, R.; Leng, Y.; Chen, J.; Zhang, Q.; **Biomaterials** 2005, 26, 6477

Yoshimura, H. N.; Molisani, A. L.; Narita, N. E.; Gonçalves, M. P.; Campos, M. F.; **Cerâmica** 2007, 53, 116.

Kim, H-W.; Knowles, J. C.; Kim, H-E.; J. **Mater. Sci. Mater. Med.** 2005, 16, 189.

- Zhang, J.; Liu, W.; Schnitzler, V.; Tancret, F.; Bouler, J-M.; **Acta Biomater.** 2014, 10, 1035.
- Heath, D. E.; Cooper, S. L.; **Em Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine.** Ratner, B. D.; Hoffman, A. S.; Schoen, F. J.; Lemons, J. E., eds.; Academic Press: Oxford, 2013, cap. I.2.2. Polymers: Basic Principles
- Wong, J. Y.; Bronzino, J. D.; **Biomaterials**, Taylor & Francis Group: New York, 2007.
- Nair, L. S.; Laurencin, C. T.; **Prog. Polym. Sci.** 2007, 32, 762.
- Kim, S. B.; Kim, Y. J.; Yoon, T. L.; Park, S. A.; Cho, I. H.; Kim, E. J.; Kim, I. A.; Shin, J. W.; **Biomaterials** 2004, 25, 5715.
- Homlar, K. C.; Sellers, M. H.; Halpern, J. L.; Seeley, E. H.; Holt, G. E.; J. **Arthroplasty** 2013, 28, 406.
- Rezwan, K.; Chen, Q. Z.; Blaker, J. J.; Boccaccini, A. R.; **Biomaterials** 2006, 27, 3413.
- Woodruff, M. A.; Hutmacher, D. W.; **Prog. Polym. Sci.** 2010, 35, 1217.
- Sionkowska, A.; **Prog. Polym. Sci.** 2011, 36, 1254.
- Lacerda, C.; Plepis, A. M. G.; Goissis, G.; **Quim. Nova** 1998, 21, 267.
- Nogueira, G. M.; Rodas, A. C. D.; Leite, C. A. P.; Giles, C.; Higa, O. Z.; Polakiewicz, B.; Beppu, M. M.; **Bioresour. Technol.** 2010, 101, 8446.
- Vepari, C.; Kaplan, D. L.; **Prog. Polym. Sci.** 2007, 32, 991.
- Khor, E.; Lim, L. Y.; **Biomaterials** 2003, 24, 2339.
- Tonhi, E.; Plepis, A. M. G.; **Quim. Nova** 2002, 25, 943.
- He, Q.; Ao, Q.; Wang, A.; Gong, Y.; Zhao, N.; Zhang, X.; Tsinghua **Sci. Technol.** 2007, 12, 361.
- Nogueira, N.; Conde, O.; Miñones, M.; Trillo, J. M.; Miñones Jr., J.; J. **Colloid Interface Sci.** 2012, 385, 202.
- Pires, A. L. R.; Moraes, A. M.; J. **Appl. Polym. Sci.** 2015, 132, 41686.
- Wang, M.; **Biomaterials** 2003, 24, 2133.
- Katti, K. S.; **Colloids Surf., B** 2004, 39, 133.
- Wie, G.; Ma, P. X.; **Biomaterials** 2004, 25, 4749.

SITES

http://www.eincobio.com.br/2011/port/aplicacao/buco_maxilo_facial.php (10.11.16)

<http://www.eq.uc.pt/innovar/curso05.html> (10.11.16)

<http://biomateriais.blogspot.com/> (10.11.16)

http://www.unicamp.br/unicamp/unicamp_hoje/ju/maio2008/ju396pag7.html (10/11/16)

http://www.redetec.org.br/publique/media/tr10_biomateriais.pdf, acessada em 10/11/2016.

<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterials-393>. acessada em 23/10/2016.

<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/stem-cell-technologies-and-global-market-48.html>, acessada em 23/10/2016.

[http://nsfbiomatworkshop2012.caltech.edu/report/NSF%20BIOMATERIALS%20REPORT%20FINAL%20\(3\).pdf](http://nsfbiomatworkshop2012.caltech.edu/report/NSF%20BIOMATERIALS%20REPORT%20FINAL%20(3).pdf), acesso em 23/10/2016.

http://www.biomatin.eu/pdf/Regional_analysis_of_the_biomaterial_market.pdf, acessada em 23/10/2016.

<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/orthopedic-device-280.html>, acessada em 23/10/2016.

<http://www.researchandmarkets.com/research/733ct5/biomaterials>, acessada em 23/10/2016.

<http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/global-biomaterials.asp>, acessada em 24/10/2016.

<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterial-392.html>, acessada em 23/10/2016.

<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/09/cinco-estados-recebem-mutirao-de-cirurgia-ortopedica>, acessada em 24/10/2016.

<http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/projections/2012-03.pdf>, acessada em 24/10/2016.

<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2013.pdf>, acessada em 23/10/2016.

<http://www.sitedecuriosidades.com/> acessada em 23/10/2016.