



Fundação Universidade Federal do ABC
Pró-reitoria de Pesquisa
Divisão de Iniciação Científica

Projeto submetido ao Programa PIC/PIBIC - Edital N° 4/2022

Estudo sobre metais absorvíveis para uso na fabricação de
dispositivos biomédicos.

Junho/2022

Sumário

Resumo	2
1. Introdução e Justificativa	3
2. Revisão da Literatura	5
3. Objetivos	9
4. Metodologia	9
5. Cronograma de atividades	10
6. Referências Bibliográficas	11

Resumo

O uso de implantes tem crescido vertiginosamente nos últimos anos, impulsionado pelo envelhecimento das populações em países desenvolvidos e pelo desejo dos pacientes de manter um bom nível de atividade e qualidade de vida. Consequentemente, a demanda por biomateriais implantáveis de alto desempenho que possam enfrentar desafios únicos em cardiologia, terapia vascular, ortopedia, trauma, coluna, odontologia e tratamento de feridas também vem aumentando constantemente. A literatura apresenta inúmeros exemplos de aplicações de biomateriais metálicos, poliméricos, cerâmicos, bem como materiais compósitos. Em se tratando de substituição permanente ou temporária de tecido sujeito à solicitação mecânica, os metais são os biomateriais mais comumente utilizados. No que diz respeito às situações em que o dispositivo implantável deve ser temporário, biomateriais reabsorvíveis vêm sendo desenvolvidos, dentre os quais destacam-se os polímeros biorreabsorvíveis. Porém, quando existe a necessidade de resistência à esforços mecânicos, os materiais poliméricos deixam a desejar e, assim, nas últimas décadas, esforços significativos têm se voltado para o desenvolvimento de metais implantáveis, que sejam biodegradáveis, particularmente para usos na área ortopédica e cardiovascular. Este projeto visa realizar um estudo sobre os metais absorvíveis, avaliando as vantagens e desvantagens para uso na prática clínica, particularmente nas áreas ortopédica, com dispositivos temporários para fixação óssea, e cardiovascular, com *stents* vasculares. Como objetivos específicos, o estudo visa levantar informações sobre as principais ligas metálicas biodegradáveis que vêm sendo estudadas para uso como biomateriais, conhecer o mecanismo de biodegradação e reabsorção em meio fisiológico e avaliar as vantagens e desvantagens de uso de metais biodegradáveis na prática clínica como dispositivos temporários para fixação óssea e como *stents* vasculares.

Palavras-chave do projeto: Biomateriais, dispositivos biomédicos implantáveis, metais absorvíveis

Área do conhecimento do projeto: Biomateriais e Materiais Biocompatíveis

1. Introdução e Justificativa

Com a busca por melhor qualidade de vida aliada à expectativa de vida crescente da população mundial, aumenta a demanda pelo desenvolvimento de novos materiais para uso na medicina e odontologia.

O uso de implantes tem crescido vertiginosamente nos últimos anos, impulsionado pelo envelhecimento das populações em países desenvolvidos e pelo desejo dos pacientes de manter um bom nível de atividade e qualidade de vida. Consequentemente, a demanda por biomateriais implantáveis de alto desempenho que possam enfrentar desafios únicos em cardiologia, terapia vascular, ortopedia, trauma, coluna, odontologia e tratamento de feridas também vem aumentando constantemente. De fato, o mercado de biomateriais foi avaliado em US\$ 94,1 bilhões em 2012 e US\$ 134,3 bilhões em 2017 (Bio Implant Market, <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/bio-implants.asp> (acessado em 27 de junho de 2022)).

A literatura apresenta inúmeros exemplos de aplicações de biomateriais metálicos, poliméricos, cerâmicos, bem como materiais compósitos. Em se tratando de substituição permanente ou temporária de tecido sujeito à solicitação mecânica, os metais são os biomateriais mais comumente utilizados.

Nas situações em que o dispositivo implantável deve ser temporário, biomateriais reabsorvíveis vem sendo desenvolvidos, dentre os quais destacam-se os polímeros biorreabsorvíveis. Porém, quando existe a necessidade de resistência à esforços mecânicos, esses materiais poliméricos deixam a desejar e, assim, nas últimas décadas, esforços significativos têm se voltado para o desenvolvimento de metais implantáveis, que sejam biodegradáveis, particularmente para usos na área ortopédica e cardiovascular.

Atualmente, os materiais com mais destaque utilizados para fixação interna de ossos durante um tratamento clínico são os metais, como o titânio (Ti) e suas ligas, aço inoxidável e ligas de cobalto-cromo (Co – CrO, além de biopolímeros degradáveis e seus compósitos. O uso habitual de metais nesta área, apesar de consolidado, pode trazer alguns riscos. Por exemplo, a diferença entre o módulo elástico do implante e do osso pode levar ao seu enfraquecimento, com a perda de densidade

e consequente comprometimento na qualidade da formação do tecido ósseo. Outro risco se dá pela corrosão do metal e consequente retenção de partículas de metal e íons no local de aplicação, podendo causar reações no tecido e efeitos colaterais tóxicos a longo prazo.

A comum utilização de materiais metálicos inertes no ambiente fisiológico humano como titânio, aço inoxidável e ligas de cobalto para próteses ortopédicas e cardiovasculares é consolidada há algum tempo. No entanto, alguns riscos associados ao seu uso, como o enfraquecimento do osso no local de aplicação, a distorção de imagens diagnósticas e a necessidade de uma segunda cirurgia para remoção do implante trouxeram à tona uma nova classe de materiais: os metais reabsorvíveis. Assim, analisar a possível viabilidade do uso dos metais reabsorvíveis na esfera da saúde pode significar uma importante abordagem para trilhar o desenvolvimento de novos biomateriais capazes de atuar em diversas situações clínicas.

Este projeto visa realizar um estudo sobre os metais absorvíveis, avaliando as vantagens e desvantagens para uso na prática clínica, particularmente nas áreas ortopédica, com dispositivos temporários para fixação óssea, e cardiovascular, com *stents* vasculares.

2. Revisão da Literatura

2.1. Biomateriais metálicos

Os biomateriais metálicos são utilizados em dispositivos projetados para fornecer suporte aos tecidos que são submetidos à carregamento mecânico, como é o caso na fixação de ossos fraturados, nas juntas artificiais, implantes dentários, *stents* vasculares, dentre outros. Um dos principais problemas apresentados para os implantes metálicos são complicações relacionadas à má integração do implante ao osso, que resulta em inflamação, instabilidade mecânica e necrose, com consequente perda de função.

Prasad e colaboradores (2017) apresentam uma revisão da literatura, explorando os principais representantes de biomateriais metálicos e as principais estratégias existentes e emergentes para modificação de superfície visando melhorar a biointegração, resistência mecânica e flexibilidade de biomateriais metálicos.

Em se tratando de metais bioinertes, como ligas à base de Ti e Co, busca-se o melhor desempenho dos dispositivos implantáveis pela modificação da superfície, por meio do revestimento com cerâmica bioativa e filmes finos de polímeros, por exemplo. Metais bioinertes, mais comumente baseados em Ti, Co e aço, são empregados em muitas situações de reparo ou substituição de tecidos que exercem função de suporte a tensões, visto que sua resistência à corrosão fornece excelente estabilidade a longo prazo e resistência mecânica confiável, com toxicidade mínima ao longo do tempo, tanto para o tecido hospedeiro quanto em nível sistêmico (Srivastav, 2011; Ivanova, Bazaka and Crawford, 2014). Esses materiais apresentam excelente resistência à tração, tenacidade à fratura e resistência à fadiga, sendo por isso muito utilizados em ortopedia, como é o caso das articulações artificiais, placas e parafusos de osteossíntese, na ortodontia como aparelhos e implantes dentários, dispositivos cardiovasculares e neurocirúrgicos como componentes de corações artificiais, grampos, *stents* e fios (Saini et al, 2015; Pacifici et al; 2016).

Entre os materiais bioinertes, o Ti é frequentemente o mais escolhido, devido a uma combinação favorável de biocompatibilidade, resistência à corrosão, resistência e módulo de elasticidade, além de densidade relativamente baixa quando comparado ao aço convencional e ligas de Co-Cr (Niinomi and Nakai; 2011).

São vários os desafios associados ao uso de metais implantáveis bioinertes. Dentre eles, destaca-se a presença prolongada de metais como aço, Co-Cr ou ligas de Ti no corpo. Tal fenômeno está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de reações de hipersensibilidade cutânea e sistêmica, enquanto um módulo de elasticidade relativamente elevado desses metais em comparação com os valores do módulo do tecido ósseo leva à blindagem de tensões e consequente osteopenia (Ivanova, Bazaka and Crawford, 2014). A característica de qualquer implante é o risco de infecção e inflamação, o que pode prejudicar significativamente o seu desempenho (Bazaka and Jacob, 2012; Bazaka et al, 2015) e levar a uma perda significativa de tecido na proximidade do implante (Cappiello et al, 2008).

Esforço considerável tem se voltado para minimizar os problemas acima relacionados, a partir do emprego de uma variedade de técnicas de modificação de superfície desenvolvidas para uma ampla gama de materiais, incluindo ablação a laser, gravação por plasma e ácido, funcionalização de superfície, revestimento, implantação de íons, refinamento de grão dentre outros. Além da estrutura química do material, a maneira pela qual ele é processado para a fabricação de um implante está passando por um desenvolvimento significativo (Murphy et al, 2014), sendo a impressão 3D uma técnica que pode viabilizar a fabricação de estruturas complexas idealmente adaptadas às necessidades de cada paciente (Murphy et al, 2014; Jakab et al, 2010; Mironov, Reis and Derby; 2006). No entanto, a impressão 3D é repleta de desafios, principalmente quando se trata de processamento de metais onde a fusão ou o uso de nanopartículas são necessários para permitir a fabricação do dispositivo.

2.2. Metais absorvíveis como biomateriais

Tradicionalmente, os desenvolvimentos na área de biomateriais metálicos buscam obter metais com maior resistência à corrosão no corpo. Porém, nas últimas décadas, uma nova classe de biomateriais metálicos – os chamados “metais biodegradáveis” (BMs) – surgiu como uma alternativa para implantes biomédicos que requerem bom desempenho mecânico.

A definição de BMs pode ser dada da seguinte forma: BMs são metais que sofrem corrosão gradualmente *in vivo*, com uma resposta apropriada do hospedeiro induzida por produtos de corrosão liberados, que se dissolvem completamente ao cumprir a missão de auxiliar na cicatrização de tecidos, sem deixar resíduos do implante. Portanto, o componente majoritário do implante deve ser elementos metálicos essenciais que podem ser metabolizados pelo corpo humano e apresentar taxas e mecanismos de degradação adequados ao organismo. (Zheng, Gu e Witte, 2014)

Hermawan e colaboradores (2018) apresentam uma revisão bibliográfica com a atualização até 2018, do desenvolvimento de metais absorvíveis para aplicações biomédicas. Já em 2020, Zhang e colaboradores (2020) publicaram uma revisão sistemática para o uso dos metais biodegradáveis no reparo de fraturas ósseas, com estudos em modelos animais (Hermawan et al, 2018; Zhang et al, 2020).

Considerando a nomenclatura ASTM F3160-16 padrão (ASTM 2016a) e a sugestão de Liu et al. (2017b), Hermawan e cols (2018) sugerem que o termo “absorvível” é mais adequado para uso quando se trata de área biomédica, ao invés do termo mais conhecido “biodegradável”. O prefixo “bio” não é usado, pois é redundante no contexto de aplicações de implantes. Esta norma define o termo absorvível como “um material ou substância estranha inicialmente distinta que, diretamente ou por meio de degradação, pode passar ou ser metabolizado ou assimilado pelas células e/ou tecido”. O termo biodegradável não é um bom termo para dispositivos implantáveis, visto que causa confusão para o público leigo, uma vez que é amplamente aplicado à compostagem e outros processos naturais que causam a quebra de materiais em matéria química e/ou particulada. Além disso, segundo os autores, o termo “corrosão” deve ser utilizado preferencialmente sobre “degradação”, pois indica precisamente o mecanismo eletroquímico de dissolução do metal que começa assim que o implante metálico é exposto ao fluido do corpo humano/animal *in vivo* (Zheng et al. 2014; Agrawal et al. 2016).

Metais absorvíveis devem corroer gradualmente *in vivo*, gerando uma resposta adequada do ambiente fisiológico e dissolver completamente após prover a assistência necessária para o reparo do tecido danificado. A família desses elementos é composta por ferro, magnésio, zinco e suas respectivas ligas.

Na pesquisa de metais absorvíveis, há a constante busca a respeito de metais e ligas biocompatíveis que mostram um perfeito equilíbrio entre as

propriedades corrosivas e mecânicas *in vivo*. Idealmente, um implante desses materiais mantém sua integridade mecânica durante o período necessário para a cicatrização da fratura, enquanto corrói progressivamente.

As pesquisas básicas baseiam-se em três tópicos: o estudo da toxicidade dos metais *in vitro* e *in vivo* como uma indicação da biocompatibilidade; o aumento das propriedades mecânicas desses materiais com o aprimoramento de ligas e processos metalúrgicos; e o controle do comportamento corrosivo dos metais por meio da modificação do seu substrato ou superfície, com a criação de uma camada protetora ou outros tratamentos superficiais.

Segundo Zhang e colaboradores (2020), os metais absorvíveis são promissores para o reparo de fraturas ósseas, porém, ainda existe a necessidade de avaliações pré-clínicas, incluindo estudos em animais, que demonstrem a segurança e o desempenho de tais materiais antes dos ensaios clínicos. Os autores apresentam um estudo que investiga e analisa o desempenho do reparo de fraturas ósseas, bem como as propriedades de degradação de metais biodegradáveis em modelos animais. Os dados foram cuidadosamente coletados após a identificação da população, intervenções, comparações, resultados e desenho do estudo, bem como critérios de inclusão combinando metais biodegradáveis e estudo animal. Doze publicações sobre magnésio (Mg) puro, ligas de Mg e ligas de zinco (Zn) foram finalmente incluídas e revisadas após a extração de um banco de dados coletado de 2122 publicações. Comparados aos controles de metais tradicionais não degradáveis ou polímeros reabsorvíveis, os metais biodegradáveis mostraram resultados mistos ou contraditórios de reparo e degradação de fraturas em modelos animais. Embora a meta-análise quantitativa não possa ser realizada devido à heterogeneidade dos dados, a revisão sistemática realizada por Zhang e colaboradores revelou que a qualidade da evidência de metais biodegradáveis para reparar fraturas ósseas em modelos animais é “muito baixa” (Zhang et al, 2020).

Pesquisas de biomateriais baseadas em observações podem ajudar a identificar evidências científicas confiáveis e garantir futuros procedimentos cirúrgicos utilizando metais absorvíveis para reparo de fraturas ósseas.

É neste contexto que este estudo visa realizar um estudo sobre os metais absorvíveis, avaliando as vantagens e desvantagens para uso na prática clínica.

3. Objetivos

Objetivo Geral: Realizar estudo sobre os metais absorvíveis, avaliando as vantagens e desvantagens para uso na prática clínica.

Objetivos Específicos:

- Conhecer as principais ligas metálicas absorvíveis que vêm sendo estudadas para uso como biomateriais;
- Conhecer o mecanismo de biodegradação e reabsorção em meio fisiológico; e
- Avaliar as vantagens e desvantagens de uso de metais absorvíveis na prática clínica como dispositivos temporários para fixação óssea e como *stents* vasculares.

4. Metodologia

Para o levantamento bibliográfico, a busca dos artigos será realizada utilizando a biblioteca virtual da UFABC e o portal de periódicos CAPES.

Após a leitura dos artigos, serão realizadas reuniões virtuais com a orientadora para sanar as dúvidas, bem como identificar as informações mais relevantes coletadas na literatura.

O histórico dos estudos até então realizados sobre metais absorvíveis será elaborado no formato de um artigo de revisão para posterior submissão a um periódico da área.

A avaliação da viabilidade do emprego nas diferentes especialidades será realizada a partir da análise dos resultados de testes clínicos realizados com os dispositivos disponíveis no mercado ou em fase de desenvolvimento.

Finalmente, será realizada uma etapa experimental, para o preparo de amostras de ligas metálicas absorvíveis, caracterização morfológica e avaliação da biodegradação em meio fisiológico simulado.

A metodologia empregada no preparo da liga selecionada, será definida a partir de informações colhidas na literatura. Caso não seja possível o preparo da liga, serão obtidas amostras através de contatos com outros pesquisadores da área.

Para a análise morfológica será realizada Microscopia Eletrônica de varredura (MEV), empregando infraestrutura disponível na CEM-SBC, MEV- FEI QUANTA 250.

A avaliação da biodegradação em meio fisiológico simulado seguirá metodologia adaptada a partir da norma ASTM F3268-18a - Standard Guide for in vitro Degradation Testing of Absorbable Metals.

5. Cronograma de atividades

- Primeiro trimestre (set – nov/2022)
 - Levantamento Bibliográfico
 - Reuniões periódicas com orientador
 - Análise das informações e planejamento de estudo experimental
- Segundo trimestre (dez/2022 – fev/2023)
 - Levantamento bibliográfico voltado para estruturas bioreabsorvíveis metálicas e suas ligas
 - levantamento bibliográfico dos métodos de fabricação das estruturas bioreabsorvíveis metálicas e suas ligas
- Terceiro trimestre (março -maio/2023)
 - Preparo e caracterização de amostras do biomaterial metálico biorreabsorvível
 - Análise e discussão dos resultados obtidos
- Quarto trimestre (junho – agosto/2023)
 - Atualização da revisão bibliográfica
 - Elaboração do relatório final

6. Referências Bibliográficas

- Agrawal S, Curtin J, Dufy B, Jaiswal S. Biodegradable magnesium alloys for orthopaedic applications: a review on corrosion, biocompatibility and surface modifications. *Mater Sci Eng.*, 2016, C 68:948–963 <https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.06.020>.
- Bazaka, K.; Jacob, M.V. Implantable devices: Issues and challenges. *Electronics* 2013; 2(1):1-34. <https://doi.org/10.3390/electronics2010001>.
- Bazaka, K.; Jacob, M.; Chrzanowski, W.; Ostrikov, K. Anti-bacterial surfaces: Natural agents, mechanisms of action, and plasma surface modification. *RSC Adv.* 2015, 5, 48739–48759. <https://doi.org/10.1039/C4RA17244B>.
- Bio Implant Market - Global Bio-Implants Market Worth \$134.3 Billion by 2017. 2017. Available online: <http://www.marketsandmarkets.com/PressReleases/bio-implants.asp> (accessado em 27 de junho de 2022).
- Cappiello, M.; Luongo, R.; Iorio, D.D.; Bugea, C.; Cocchetto, R.; Celletti, R. Evaluation of peri-implant bone loss around platform-switched implants. *Int. J. Periodontics Restor. Dent.* 2008, 28, 347. PMID: 18717373.
- Han H-S, Loffredo S, Jun I, Edwards J, Kim Y-C, Seok H-K, Witte F, Mantovani D, Glyn-Jones S. Current status and outlook on the clinical translation of biodegradable metals, *Materials Today*, 2019, Volume 23, Pages 57-71, <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2018.05.018>.
- Hermawan H. Updates on the research and development of absorbable metals for biomedical applications. *Prog Biomater.* 2018 Jun;7(2):93-110. doi: 10.1007/s40204-018-0091-4. Epub 2018 May 22. PMID: 29790132; PMCID: PMC6068061.
- Ivanova, E.P.; Bazaka, K.; Crawford, R.J. Metallic Biomaterials: Types and Advanced Applications. In *New Functional Biomaterials for Medicine and Healthcare*; Woodhead Publishing: Cambridge, UK, 2014; pp. 121–147.

Jakab, K.; Norotte, C.; Marga, F.; Murphy, K.; Vunjak-Novakovic, G.; Forgacs, G. Tissue engineering by self-assembly and bio-printing of living cells. *Biofabrication* 2010, 2, 022001. doi: 10.1088/1758-5082/2/2/022001. Epub 2010 Jun 2. PMID: 20811127; PMCID: PMC3635954

Liu, Y., Zheng, Y. & Hayes, B. Degradable, absorbable or resorbable—what is the best grammatical modifier for an implant that is eventually absorbed by the body?. *Sci. China Mater.* **60**, 377–391, 2017. <https://doi.org/10.1007/s40843-017-9023-9>.

Mironov, V.; Reis, N.; Derby, B. Review: Bioprinting: A beginning. *Tissue Eng.* 2006, 12, 631–634. doi: 10.1089/ten.2006.12.631. PMID: 16674278.

Murphy, S.V.; Atala, A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat. Biotechnol.* 2014, 32, 773–785. <https://doi.org/10.1038/nbt.2958>.

Niinomi, M.; Nakai, M. Titanium-based biomaterials for preventing stress shielding between implant devices and bone. *Int. J. Biomater.* 2011, 2011, 836587:1–836587:10. <https://doi.org/10.1155/2011/836587>.

Pacifici, L.; De Angelis, F.; Orefici, A.; Cielo, A. Metals used in maxillofacial surgery. *Oral Implantol.* 2016, 9, 107–111. <https://doi.org/10.11138/orl/2016.9.1S.107>.

Prasad, K., Bazaka, O., Chua, M., Rochford, M., Fedrick, L., Spoor, J., Symes, R., Tieppo, M., Collins, C., Cao, A., Markwell, D., Ostrikov, K. K., & Bazaka, K. Metallic Biomaterials: Current Challenges and Opportunities. *Materials (Basel, Switzerland)*, 2017. 10(8), 884. <https://doi.org/10.3390/ma10080884>.

Saini, M.; Singh, Y.; Arora, P.; Arora, V.; Jain, K. Implant Biomaterials: A Comprehensive Review. *World J. Clin. Cases* 2015, 3, 52–57. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i1.52>.

Srivastav, A. An Overview of Metallic Biomaterials for Bone Support and Replacement. 2011. Available online: <https://www.intechopen.com/books/biomedical-engineering-trends-in-materials-science/anoverview-of-metallic-biomaterials-for-bone-support-and-replacement> (accessado em 26 de junho de 2022).

Zhang, J., Shang, Z., Jiang, Y., Zhang, K., Li, X., Ma, M., Li, Y., & Ma, B. Biodegradable metals for bone fracture repair in animal models: a systematic review. *Regenerative biomaterials*, 2020, 8(1), rbaa047. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaa047>.

Zheng YF, Gu XN, Witte F. Biodegradable metals. *Mater Sci Eng. R Rep* 77:1–34 Volume 77, 2014, Pages 1-34, <https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.01.001>.