UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

ADLER LIMA BOTELHO DE AZEVEDO

A IMPORTÂNCIA DA BIOCERÂMICA POROSA DE β-FOSFATO TRICÁLCICO (β-TCP) NA REPARAÇÃO E REGENERAÇÃO ÓSSEA DA OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL

Salvador
2025

ADLER LIMA BOTELHO DE AZEVEDO

A IMPORTÂNCIA DA BIOCERÂMICA POROSA DE β-FOSFATOTRICÁLCICO (β-TCP) NA REPARAÇÃO E REGENERAÇÃO ÓSSEA DA OSTEONECROSE DA CABEÇA FEMORAL

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós Graduação em Biotecnologia, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

Orientador: Prf. Dr. Antônio Ferreira da Silva
Coorientador: Prf. Dr. Gildásio de Cerqueira Daltro

Salvador
2025

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Azevedo, Adler Lima Botelho de
A importância da biocerâmica porosa de B-fosfato tricálcico (?-TCP) na reparação e regeneração óssea da osteonecrose da cabeça femoral. / Adler Lima Botelho de Azevedo. -- Salvador, 2025.
57 f. : il

Orientador: Antônio Ferreira da Silva.
Coorientador: Gildasio de Cerqueira Daltro.
Dissertação (Mestrado - Biotecnologia) -- Universidade Federal da Bahia, UFBA, 2024.

1. Osteonecrose. 2. Doença Falciforme. 3. Biocerâmica. 4. SUS. I. Silva, Antônio Ferreira da. II. Daltro, Gildasio de Cerqueira. III. Título.

ADLER LIMA BOTELHO DE AZEVEDO

A importância da biocerâmica porosa de β-fosfato tricálcico (β-TCP) na reparação e regeneração óssea da osteonecrose da cabeça femoral

Dissertação apresentada como requisito para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Aprovada em 18 de outubro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

gov.br
Documento assinado digitalmente
ANTONIO FERREIRA DA SILVA
Data: 25/08/2025 19:25:58-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Antônio Ferreira da Silva – Orientador ________________________________
Doutor em Física pela LINKOPING UNIVERSITY,
LINKO, Suécia.
Universidade Federal da Bahia.

gov.br
Documento assinado digitalmente
JANE MARY DE MEDEIROS GUIMARAES
Data: 26/08/2025 11:39:10-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Jane Mary de Medeiros Guimarães _______________________________
Doutora em Saúde Pública pela Universidade Federal da Bahia,
UFBA, Brasil.
Universidade Federal do Sul da Bahia.

gov.br
Documento assinado digitalmente
MARCOS MALTA DOS SANTOS
Data: 26/08/2025 12:18:32-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Marcos Malta dos Santos ____
Doutor em Química (Físico-Química) pela Universidade de São Paulo,
USP, Brasil.
Universidade Federal da Bahia

Dedico esta dissertação de mestrado a todas as pessoas que fizeram parte da minha jornada acadêmica e que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

A todos que de alguma forma contribuíram para este trabalho e para a minha formação acadêmica, expresso minha profunda gratidão. Este é um marco importante em minha vida, e cada um de vocês desempenhou um papel fundamental em minha jornada.

Que este estudo possa contribuir para o avanço da ciência e para a melhoria da qualidade de vida daqueles que enfrentam a osteonecrose da cabeça femoral em doença falciforme.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal da Bahia e ao Instituto de Ciências da Saúde por oferecerem as condições necessárias para a realização deste mestrado e por proporcionarem um ambiente acadêmico propício para o aprendizado e pesquisa.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Biotecnologia, pelo compartilhamento de conhecimento e orientação ao longo deste percurso acadêmico. Suas contribuições foram inestimáveis para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meu orientador Antonio Ferreira da Silva, pelo comprometimento, sabedoria e paciência demonstrados ao longo da orientação desta dissertação. Seus insights e orientações foram fundamentais para a concretização deste estudo.

Ao meu coorientador, Gildasio de Cerqueira Daltro, pelo apoio, supervisão e valiosas discussões que enriqueceram este trabalho e ampliaram meu horizonte de conhecimento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo apoio financeiro concedido por meio da concessão de bolsa de estudos durante este período de mestrado.

À minha família, por seu amor incondicional, encorajamento e apoio ao longo de toda a minha jornada acadêmica. Suas palavras de estímulo foram a motivação que me impulsionou a seguir em frente, mesmo nos momentos mais desafiadores.

Aos meus amigos e colegas de curso, que compartilharam comigo alegrias, desafios e momentos de descontração ao longo deste mestrado. Sua presença tornou essa jornada mais leve e memorável.

O único lugar onde o sucesso vem antes do trabalho é no dicionário.

RESUMO

Este estudo tem como objetivo verificar a eficácia da interação entre uma cerâmica osteocondutiva e células-tronco osteoindutivas no processo de reparação e regeneração da osteonecrose da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme, através de uma abordagem inovadora para o tratamento da necrose avascular da cabeça do fêmur (ONFH). O tratamento envolve a combinação de material biocerâmico e células mononucleares derivadas da medula óssea. Um total de 24 pacientes com ONFH nos estágios I e II de Ficat, devido à doença falciforme, foram incluídos no estudo. Os procedimentos cirúrgicos consistiram na inserção de um fio de 3 mm para guiar a cirurgia, seguido de descompressão central, coleta de medula óssea contendo células-tronco mesenquimais e o enxerto de grânulos porosos misturados com medula óssea autóloga. Seis meses após a cirurgia, observou-se a osteointegração do material biocerâmico, com a esfericidade da cabeça do fê-mur preservada. A maioria dos pacientes permaneceu estável e sem dor após o tratamento. O estudo sugere que a combinação de células mononucleares derivadas da medula óssea e material biocerâmico pode ser eficaz na prevenção da progressão da ONFH em pacientes com doença falciforme. Os resultados clínicos, funcionais e de imagem indicam a restau-ração, regeneração e função bem-sucedidas da cabeça do fêmur, resultando em melhor funcionalidade do quadril, maior mobilidade e estabilidade na marcha. Pesquisas adicionais e estudos mais amplos são necessários para confirmar esses resultados promissores, assim como verificar a eficácia dessa abordagem de tratamento.

Palavras-chave: Osteonecrose, Biocerâmica, Osteointegração, Doença Falciforme, SUS.

ABSTRACT

This study aims to analyze the interaction between osteoconductive ceramic and osteoinductive stem cells in the repair and regeneration process of femoral head osteonecrosis in individuals with sickle cell disease and its biofunctionality. The clinical study explores an innovative approach to treating avascular necrosis of the femoral head (ONFH) in patients with sickle cell disease. The treatment involves combining bioceramic material with bone marrow-derived mononuclear cells. A total of 24 patients with ONFH at Ficat stages I and II due to sickle cell disease were included in the study. Surgical procedures involved the insertion of a 3 mm wire to guide the surgery, followed by central decompression, bone marrow collection containing mesenchymal stem cells, and grafting of porous granules mixed with autologous bone marrow. Six months post-surgery, osteointegration of the bioceramic material was observed, with the sphericity of the femoral head maintained. Most patients remained stable and pain-free after the treatment. The study suggests that combining bone marrow-derived mononuclear cells and bioceramic material may be effective in preventing the progression of ONFH in patients with sickle cell disease. The clinical, functional, and imaging results of this study indicate successful restoration, regeneration, and function of the femoral head. This led to improved hip functionality, increased mobility, and stability in walking. Further research and larger studies are needed to confirm these promising results and to verify the effectiveness of this treatment approach.

Keywords: Osteonecrosis, Bioceramic, Osteointegration, Sickle Cell Disease, SUS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Sistema haversiano ou ósteon 19
Figura 2 – Organização do osso compacto: ósteon 19
Figura 3 – O componente femoral de aço inoxidável com uma cabeça esférica, polida, “menor que a vida”. (B-D) Três projeções do componente acetabular de polietileno de alto peso molecular demonstram a borda saliente e recortada,superfície externa sulcada e o fio de referência. 22
Figura 4 – Intervalo de dimensões para cabeças femorais de zircônia (cortesia HTI, Decines, França) e exemplo de uma ponte dental de zircônia (cortesia Diatomic, Louey, França). 25
Figura 5 – Imagens de MEV da superfície interna (intaglio) de uma infraestrutura de óxido de zircônio. A, Infraestrutura conforme recebida (ampliação original de 35000x). B, Superfície após abrasão com partículas de óxido de alumínio de 50 µm por 15 segundos (ampliação original de 35000x). 26
Figura 6 – Fácies de fratura da estrutura orgânica para esferas de PMMA com diâmetro entre 500 e 600 mm e formadas termicamente a 180 ºC. . . . 28
Figura 7 – Estrutura orgânica impregnada com pasta de β-TCP. 28
Figura 8 – Cerâmica com vários tamanhos de poros. 29
Figura 9 – (A) Radiografia normal do quadril; (B) sinal do crescente; (C) achatamento da cabeça; (D) tomografia com necrose da cabeça; (E,F) ressonância com imagens ponderadas em T1 e T2 com necrose; (G) cintilografia óssea com captação na cabeça femoral; (H) alterações degenerativas secundárias. 37
Figura 10 – Representação esquemática da estrutura cristalina da fase β-TCP, adaptada da referência [Inorganic Crystal Structure Database – ICSD-6191]. 43
Figura 11 – Injeção de biocerâmica com CMMO após correção do defeito. 45
Figura 12 – Defeito da esfericidade da cabeça femoral 46
Figura 13 – A: Imagem Pré Operatório B: Imagem após 18 meses do implante biocerâmico 47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Formulação dos biocompostos cerâmicos aplicados 17
Tabela 2 – Pontuação Harris Hip Score Estratificado antes e após o implante de células mononucleares derivadas da medula óssea e biocerâmica. . . . 43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABR	Angioconductive Bioceramic
ANVISA	Agência Nacional da Vigilância Sanitária
BA	Bahia
BM	Medula Óssea (do inglês "Bone Marrow ")
BMA	Medula Óssea Aspirada (do inglês "Bone Marrow Aspirated")
BMP	Proteína morfogenética óssea (do inglês "Bone Morphogenetic Protein")
CAAE	Certificado De Apresentação Para Apreciação Ética
CD34	do inglês: Cluster of Differentiation 34
CD45	do inglês, Cluster of Differention 45
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Conselho Nacional de Pesquisa
CTM	Células troncos Mesequinais
DF	Doença Falciforme
EUA	Estados Unidos da América
ISO	International Organization for Standardization, ou Organização Internacional para Padronização, em português
NK	Célula Exterminadora Natural
ONFH	Osteonecrose da cabeça femoral
PDGF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
PMMA	Polimetilmetacrilato
RM	Ressonância Magnética
SBF	Fluido Corporal Simulado (do inglês "Simulated Body Fluid")
T1	Imagens ponderadas de anatomia de tecidos
T2	Imagens ponderadas de líquidos
UFBA	Universidade Federal da Bahia

UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
USP	Universidade De São Paulo
VEGF	Fator de Crescimento do Endotélio Vascular
β-TCP	β-tricalcium phosphate

LISTA DE SÍMBOLOS

pH	Potencial Hidrogeniônico
µm	Micrômetro
ºC	Graus Celsius

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

2 REVISÃO DE LITERATURA 18

2.1 Tecido Ósseo 18

2.1.1 Composição **18**

2.1.2 Estrutura **20**

2.1.3 Remodelação e Regeneração **20**

2.2 Biomateriais 21

2.2.1 Histórico **21**

2.2.2 Tipos **23**

2.2.2.1 Metais **23**

2.2.2.2 Polímeros **23**

2.2.2.3 Biocerâmicas **24**

2.2.3 β-fosfato tricálcico **27**

2.2.3.1 Produção de Beta Tricalciofosfato **27**

2.2.3.1.1 Métodos de Síntese **27**

2.2.3.2 Beneficiamento e Processamento **29**

2.2.3.3 Propriedades Mecânicas do Beta Tricalciofosfato **29**

2.2.3.4 Fatores que Influenciam as Propriedades Mecânicas **30**

2.2.3.4.1 Valores Típicos de Propriedades Mecânicas **30**

2.2.3.5 Métodos de Ensaio Mecânico **30**

2.2.3.6 Ensaio de Compressão **31**

2.2.3.6.1 Ensaio de Flexão **31**

2.2.3.6.2 Ensaio de Dureza **31**

2.2.3.7 Validação e Análise de Resultados **32**

2.2.3.7.1 Análise Estatística **32**

2.2.3.7.2 Análise de Weibull **32**

2.2.3.7.3 Microscopia e Análise de Fratura **32**

2.2.3.7.4 Comparação com Padrões e Literatura **33**

2.2.3.8 Fosfatos de Cálcio como Substitutos Ósseos **33**

2.3 Osteonecrose da Cabeça Femoral 34

2.3.1 Epidemiologia **34**

2.3.2 Prevalência e Incidência **35**

2.3.3 Fatores de Risco Adicionais **35**

2.3.4 Distribuição Geográfica **35**

2.3.5 Impacto na Saúde Pública **36**

2.4 Etiologia 36

2.4.1 Fatores Vasculares: 36
2.4.2 Fatores Traumáticos: 37
2.4.3 Fatores Metabólicos e Endócrinos: 38
2.4.4 Fatores Genéticos: 38
2.4.5 Fatores Iatrogênicos: 38
2.5 Diagnóstico 38

3 JUSTIFICATIVA 40

4 OBJETIVOS 41
4.1 GERAL 41
4.2 ESPECÍFICOS 41

5 MATERIAIS E MÉTODOS 42
5.1 Biocerâmica Porosa β-TCP 42
5.2 Composição da Biocerâmica 42
5.3 PACIENTES 43
5.4 Técnica Cirúrgica 44

6 RESULTADOS 47

7 DISCUSSÃO 48

8 CONCLUSÃO 51

9 REFERÊNCIAS 52

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose da cabeça femoral, também conhecida como necrose avascular, ocorre quando existe falha na vascularização óssea levando ao processo de morte tecidual e colapso gradual, responsável por alterações morfológicas e funcionais na articulação do quadril afetado (Daltro, 2008).

Apesar das inovações nas técnicas operatórias, o problema ortopédico ainda se constitui como um sério problema de saúde pública. Constitui-se como problema de saúde pública por diversos fatores, entre outros, destacam-se o diagnóstico tardio, fato que aumenta a pro-babilidade de complicações; a complexidade do tratamento que pode variar de acordo com o estágio da doença que pode culminar na realização de cirurgias que são caras para o Sistema Único de Saúde (SUS) e o longo período destinado para a recuperação, impactando na Qualidade de Vida das pessoas, referente a dor e a limitação de movimento das pessoas, afetando sua capacidade de trabalhar e realizar atividades diárias. Mesmo após o tratamento, há risco de recorrência ou progressão da doença, o que pode necessitar de intervenções adicionais. Esses fatores combinados fazem da osteonecrose da cabeça femoral um desafio contínuo tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes.

Aproximadamente quase dois terços dos pacientes com osteonecrose do quadril estão na faixa de idade entre 25 a 60 anos, com diferentes etiologias. Estima-se que 500.000 pessoas na Europa e outras 500.000 nos Estados Unidos, convivem com a doença. No Leste Asiático onde a osteonecrose é a principal causa que leva a artroplastia total do quadril e as doenças genéticas, entre elas, a doença falciforme, causa frequente de osteonecrose, no Brasil, África e Índia, estima-se em torno de 5 milhões de pessoas com a doença em todo mundo (Barbosa, 2024).

Muitas terapias são aplicadas para prevenir o progresso da osteonecrose do quadril. As terapias não cirúrgicas que incluem medicamento antiosteoporose, anticoagulantes, estimulação eletromagnética, terapias por ondas de choque e oxigenioterapia hiperbárica, enquanto as terapias cirúrgicas consistem em transplante autólogo da medula óssea, descompressão central da cabeça femoral e artroplastia total do quadril. (Jones, 2004).

O uso dos biomateriais, tem sido na atualidade um método promissor na reparação e osteocondução da regeneração da osteonecrose quando associado ao concentrado da medula óssea autóloga. O uso de métodos minimamente invasivos utilizando biomaterial com propriedades físicas e mecânicas a semelhança do osso com poros interconectados para permitir o crescimento ósseo seguro e rápido com módulo de elasticidade semelhante ao do osso. encontra-se em uso. A biocerâmica de β-fosfato tricálcico com diâmetro de macroporos de 500 a 600 μm e diâmetro de interconexão de 120 μm foram identificados como um bom biomaterial com boa relação na angiocondutividade e propriedade mecânica.

A evolução dos biomateriais caminha juntamente com o médico-científico há muitas décadas. A produção de materiais de interesse médico a partir de compostos naturais e biodegradáveis é de grande importância para o desenvolvimento sustentável almejado pelas indústrias e seu público alvo, que busca a melhoria da qualidade de vida e o aumento da expectativa de vida (Aparecida et al., 2007). Existem várias razões clínicas para o desenvolvimento de materiais ósseos na reconstrução de defeitos, incluindo a necessidade de implantes ortopédicos que sejam mecanicamente mais adequados ao seu ambiente biológico (Santos, 2011). O crescimento da biotecnologia tem permitido inovações, reflexos dos avanços na área de biomateriais com aplicações médicas (Azevedo et al., 2007).

A definição de biomateriais é motivo de constantes debates. Para Buddy D. Ratner (2004, p. 1) “Biomateriais são materiais (sintéticos ou naturais; sólidos ou, as vezes, líquidos) utilizados em dispositivos médicos ou em contato com sistemas biológicos”. Esta definição tem algumas diferenças da definição clássica dada por Helmus & Tweden, (1995) que diz que, “Um biometarial é parte de um sistema que trata, aumenta ou substitui qualquer tecido, órgão ou função do corpo”.

Os biomateriais, embora antes não tivessem um classificação e nomenclatura definidas, tem registros datados desde 1500 (Leal, 2006). Estes materiais com finalidade de reduzir os efeitos de uma patologia, aliviar e até mesmo tratar enfermidades são alvos de estudos profundos e extensos, pois representam uma modificação na qualidade de vida e devolução da dignidade e atividade dos pacientes que buscam essa solução.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, diante do grande número de materiais identificados como biomateriais, os classificou, entre outras, nas seguintes categorias: próteses, lentes, enxertos, stents, cateteres, tubos de circulação extra-corpórea e arcabouços (scaffolds) empregados na Engenharia de tecidos, entre outros (Soares, 2005). Estes ainda podem ser divididos entre naturais e sintéticos ou ainda natural modificado.

A aceitação para a aplicação de um biomaterial tem que passar por uma série de ensaios que seguem a normativa ISO 10993, “International Organization for Standardization 10993, Biological Evaluation of Medical Devices . Esta normativa classifica o material de acordo com o seu potencial de produzir irritação e sensibilização incluindo na sua classificação pré- testes com diferentes níveis de exposição e contato, detalhes para procedimentos de testes in vivo, e fatores chaves para a interpretação de resultados e classificação do material em teste.

Os critérios para a adoção de algum material como biomaterial aceito para a aplicação in vivo e no mercado analisa os perigos que um produto pode trazer para que este não seja incluído no mercado aleatoriamente, evitando assim inúmeros efeitos adversos que acarretariam em problemas futuros para a sociedade e os pacientes em uso destes materiais.

Um dos tipos de biomateriais explorados mais abundantemente são os materiais de reposição óssea, incluindo os dentários e ortopédicos. Muitos estudos são documentados com análises em busca do material com melhores propriedades para realizar este papel.

Os critérios mais procurados são a biofuncionalidade e a biocompatibilidade. A biofuncionalidade é o conjunto de propriedades que permite ao material desempenhar a função para a qual ele foi criado. A biocompatibilidade trata da recepção que este material vai ter ao entrar em contato com o meio para o qual ele foi proposto, com uma taxa mínima e não significativa de rejeição. (Boschi, 1995).

Existem ainda os materiais considerados bioinertes e os bioativos, onde o bioinerte deve ser um material com proporções não significativas de indução de alterações no meio ao qual ele foi inserido, enquanto os bioativos promovem uma atividade direcionada à atividade para o qual ele foi proposto no meio em que ele foi inserido, entrando em contato com o tecido e promovendo interações.

A bioatividade, a biocompatibilidade e a biofuncionalidade são propriedades fundamentais para o sucesso na aplicação de um biomaterial com destino de substituição óssea ou promoção da reposição do conteúdo ósseo. A busca por um dispositivo que promova ligação físico-química com o meio in vivo, tem sido motivo de pesquisas incansáveis a procura da osteoindução, induzindo uma resposta promotora de osteogênese estimulando a produção de tecido ósseo e da osteocondução, quando existe a promoção de um arcabouço para a produção de um novo osso (Marzola e Pastori, 2006).

Os métodos tradicionais para reparação de defeitos ósseos geralmente incluem autoenxerto (transplantado do indivíduo para ele mesmo), aloenxerto (transplantados entre indivíduos geneticamente diferentes, porém da mesma espécie) de osso esponjoso e aplicação de enxertos vascularizados da fíbula e da crista ilíaca e atualmente os enxertos aloplásticos, que correspondem a biomateriais, classificados ou subdivididos conforme sua origem (natural ou sintética) ou sua composição química (metálicos, cerâmicas, polímeros ou compósitos) (Oliveira et al., 2010). Embora estes sejam os tratamentos padrões, estes podem ser ineficientes, uma vez que os enxertos ósseos são avasculares e dependentes de difusão.

A partir da necessidade de se utilizar para regeneração óssea cálcio, fósforo e outros íons que fazem parte da formação do osso passou a se buscar uma forma de produzir fosfatos de cálcio a fim de reduzir a necessidade de enxertos autógenos e alógenos. Várias metodologias de síntese têm sido utilizadas e aprofundadas, principalmente para a formação de hidroxiapatita (HA). (Olyveira, et al., 2015)

Um dos métodos mais utilizados, na mimetização dos minerais presentes no osso, é a técnica de precipitação, que envolve reações via úmida entre precursores de cálcio e fósforo com controle de temperatura e pH. Dentre estes se pode destacar para a formação de fosfatos de cálcio, em especial a hidroxiapatita, os métodos sol-gel e SBF (do termo em inglês “Simulated Body Fluid”).

O SBF é uma solução de co-precipitação descrita inicialmente por Abe (ABE 1990) que reúne os sais que, em condições ambientais estáveis e pré-determinadas, gera os cristais formadores de hidroxiapatita. Na Tabela 1 observa-se a composição na ordem da adição para formulação do β-fosfato tricálcico (β-TCP).

Tabela 1 – Formulação dos biocompostos cerâmicos aplicados

Nº	Fórmula	Nome
1	$Ca_4(PO_4)_2O$	Difosfato de óxido de tetracálcio
2	$CaHPO_4$	hidrogenofosfato de cálcio
3	$Ca_3(PO_4)_2$	β-fosfato tricálcico

DALTRO, Paula Braga. Scaffold nanoestruturado utilizando-se celulose bacteriana/fosfatos de cálcio para regeneração óssea. 2015

Fonte: ABE 1990

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Tecido Ósseo

O osso é um tecido, resultante da mesoderme, metabolicamente ativo que está sob constante remodelação. Esta propriedade permite que a remodelação e a regeneração sejam artifícios disponíveis em resposta a injúrias, tais como fratura e a recuperação do tecido envolvendo implantes. Este tecido possui três funções principais: suporte do corpo, conferindo a capacidade de movimento, proteção de alguns órgãos contra cargas externas, e reserva de íons de cálcio e fosfato utilizados na remodelação e manutenção da homeostase sérica (Moore, 2007).

O tecido ósseo é uma rede complexa que envolve diferentes tipos celulares e a matriz extracelular. O dinamismo desta rede ocorre devido ao uso regulado de íons pelas células e a capacidade de calcificação da matriz extracelular (ECM), o que também contribui para as propriedades do tecido (Gardner et al., 1988).

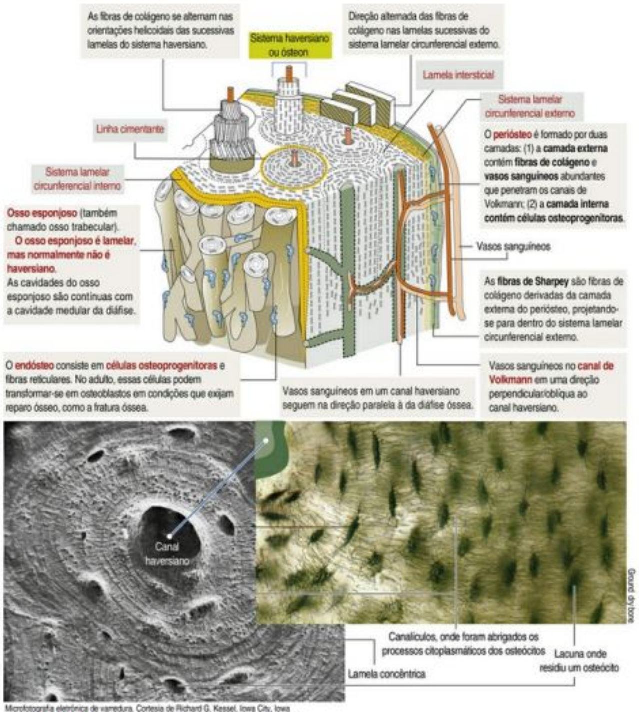
2.1.1 Composição

O suprimento de vasos sanguíneos do tecido ósseo é extremamente rico. Este fator aumenta a complexidade na substituição deste tecido por um material. Além disso, existem diferentes tipos de osso com diferentes necessidades de suprimento. Cada um destes tipos apresenta uma variação na sua arquitetura, composição celular, vascularização e mineralização.

O osso tem na sua composição, as células, as substâncias intercelulares (a matriz orgânica e a matriz inorgânica), os vasos e nervos. As principais classes de células que participam da formação e composição do tecido ósseo são os osteoblastos e os osteoclastos. A matriz óssea consiste em componentes orgânicos (35%) e inorgânicos (65%). A matriz óssea orgânica contém fibras de colágeno do tipo 1 (90%); fibras colágenas proteoglicanos, substância fundamental rica em condroitinossulfato e ácido hialurônico; e proteínas não colagenosas. O componente inorgânico do osso é representado predominantemente pelos depósitos de fosfato de cálcio com as características critalinas da hidroxiapatita. Os cristais são distribuídos ao longo do comprimento das fibras colágenas por meio de um processo de associação auxiliado pelas proteínas não colagenosas. (Gardner et ai, 1988; Moore, 2007, Kierszenbaum, 2012)

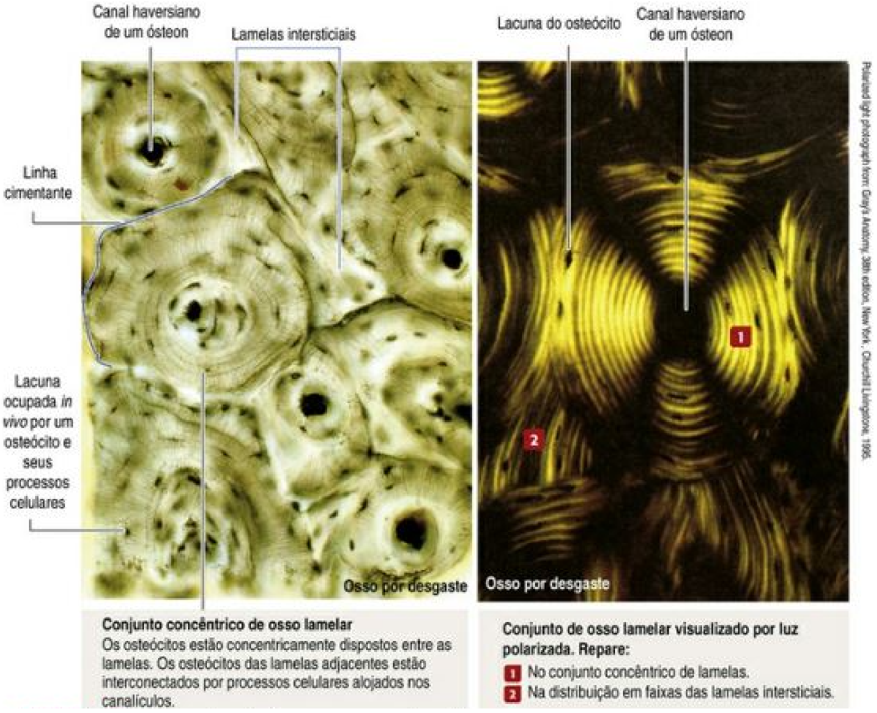
Essas substâncias que compõem este tecido variam conforme a idade com a raça, com fatores genéticos, com o estilo de vida e por isso representa um constante desafio para os médico e cientistas quando o assunto é a sua substituição ou regeneração.

Figura 1 – Sistema haversiano ou ósteon


As fibras de colágeno se alternam nas orientações helicoidais das sucessivas lamelas do sistema haversiano.
Sistema haversiano ou ósteon
Direção alternada das fibras de colágeno nas lamelas sucessivas do sistema lamelar circunferencial externo.
Lamela intersticial
Sistema lamelar circunferencial externo
Linha cimentante
Sistema lamelar circunferencial interno
O periósteo é formado por duas camadas: (1) a camada externa contém fibras de colágeno e vasos sanguíneos abundantes que penetram os canais de Volkmann; (2) a camada interna contém células osteoprogenitoras.
Osso esponjoso (também chamado osso trabecular). O osso esponjoso é lamelar, mas normalmente não é haversiano. As cavidades do osso esponjoso são contínuas com a cavidade medular da diáfise.
Vasos sanguíneos
As fibras de Sharpey são fibras de colágeno derivadas da camada externa do periósteo, projetando-se para dentro do sistema lamelar circunferencial externo.
O endósteo consiste em células osteoprogenitoras e fibras reticulares. No adulto, essas células podem transformar-se em osteoblastos em condições que exijam reparo ósseo, como a fratura óssea.
Vasos sanguíneos em um canal haversiano seguem na direção paralela à da diáfise óssea.
Vasos sanguíneos no canal de Volkmann em uma direção perpendicular/oblíqua ao canal haversiano.
Canal haversiano
Ground dry bone
Canalículos, onde foram abrigados os processos citoplasmáticos dos osteócitos
Lacuna onde residiu um osteócito
Lamela concêntrica
Microfotografia eletrônica de varredura. Cortesia de Richard G. Kessel, Iowa City, Iowa

KIERSZENBAUM, Abraham L. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. Elsevier, 2008.

Figura 2 – Organização do osso compacto: ósteon


Canal haversiano de um ósteon
Lamelas intersticiais
Lacuna do osteócito
Canal haversiano de um ósteon
Linha cimentante
Lacuna ocupada *in vivo* por um osteócito e seus processos celulares
1
2
Osso por desgaste
Osso por desgaste
Polarized light photograph from: Gray's Anatomy, 38th edition, New York, Churchill Livingstone, 1995.
Conjunto concêntrico de osso lamelar
Os osteócitos estão concentricamente dispostos entre as lamelas. Os osteócitos das lamelas adjacentes estão interconectados por processos celulares alojados nos canalículos.
Conjunto de osso lamelar visualizado por luz polarizada. Repare:
1 No conjunto concêntrico de lamelas.
2 Na distribuição em faixas das lamelas intersticiais.

KIERSZENBAUM, Abraham L. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. Elsevier, 2008.

2.1.2 Estrutura

Foram e ainda são inúmeras as tentativas de mimetizar a arquitetura surpreendente do osso. A sua capacidade de resistir às forças de tensão e pressão sempre foram um grande fascínio e a compreensão destas características e suas propriedades sempre foram uma necessidade, pois o aperfeiçoamento dos biomateriais voltados para as enfermidades e deficiências ósseas sempre será um desafio.

Existem dois tipos de ossos, o osso trabecular dotado de espaços intercomunicantes e osso compacto. Estes se diferenciam pelos seus espaços e pela quantidade relativa de material sólido (Figura 2). A disposição e a proporção entre o osso esponjoso e o compacto no corpo diferem conforme a sua função e utilidade. (Moore, 2007)

2.1.3 Remodelação e Regeneração

O osso é um tecido em constante atividade. Existem dois tipos celulares principais Responsáveis pela homeostase do sistema esquelético, os osteoclastos e os osteoblastos. Os osteoblastos são Responsáveis pela formação da matriz orgânica do osso, assim como pela sua mineralização. Os osteoclastos no que lhe concerne são. Responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo através de atividades proteolíticas, promovendo um ambiente ácido que contribui para a desmineralização e degradação da matriz óssea. (Moore, 2007).

Apesar de parecer um tecido estável, o osso está em constante processo de remodelação, reconstrução e reabsorção. Em média 150 dias é o tempo de vida de um osteoblasto/osteoclasto. Também possuindo um papel crítico os osteoclastos são fundamentais na manutenção do osso normal através do reparo de microfraturas e reabsorção de áreas ósseas que contenham focos de osteócitos antigos não vitais. Na reabsorção do osso, fatores de crescimento, tais como a proteína morfogenética óssea (BMP), e citocinas, são liberados e induzem a formação de osteoblastos formadores de osso ativo em pleno cumprimento das suas funções. (Neville et al,2009).

Os osteoblastos transmitem e recebem sinais ligados a remodelação óssea, tais como estrógeno, vitamina D, o hormõnio da tireoide e paratireoide (PTH), além de secretar fatores de regulação, interleucinas (IL - 6) Interferon-y e Fator de Crescimento Tumoral - B (TGF-(B), controlando assim a mineralização da matriz (Andia et al. 2006). Essa célula também transmite sinais de adesão que são fatores fundamentais para o estabelecimento da produção de osso. Sem essa cascata de sinalização não é possível a neoformação óssea ou o freio da produção de osso ativo. Os osteoblastos são também responsáveis pela sintetização de proteínas não colagenosas da matriz que incluem osteocalcina, osteopontina e osteonectina, com propriedades específicas na mineralização do osso. Os osteoclastos são ligados à superfície óssea e o processo de reabsorção sendo autorregulável. Alguns fatores podem provocar o rompimento da adesão do osteoclasto ou apoptose deste, como o estrógeno e TGF-B. Outros hormônios podem atuar como supressores de apoptose, tais como o paratormônio e a Interleucina-1. Desta forma, o sistema fisiológico e o imune estão ligados ao processo de remodelação óssea. (Andia et al., 2006)

O processo de remodelação ocorre então inicialmente a partir da ativação dos osteoclastos, que acontece a partir da exposição da matriz óssea mineralizada. Após a reabsorção da matriz exposta células osteoprogenitoras migram para o local e com diferenciação de osteoblastos dá-se início ao processo de nova mineralização da matriz óssea. No presente trabalho não é abordado o arcabouço proposto neste nível de sistema dinâmico, no entanto é avaliada a resposta do osteoblasto, que é um os protagonistas da formação de tecido ósseo novo, a nível de avaliação da viabilidade celular, visando testes posteriores em um sistema de remodelação e absorção mais complexo.

2.2 Biomateriais

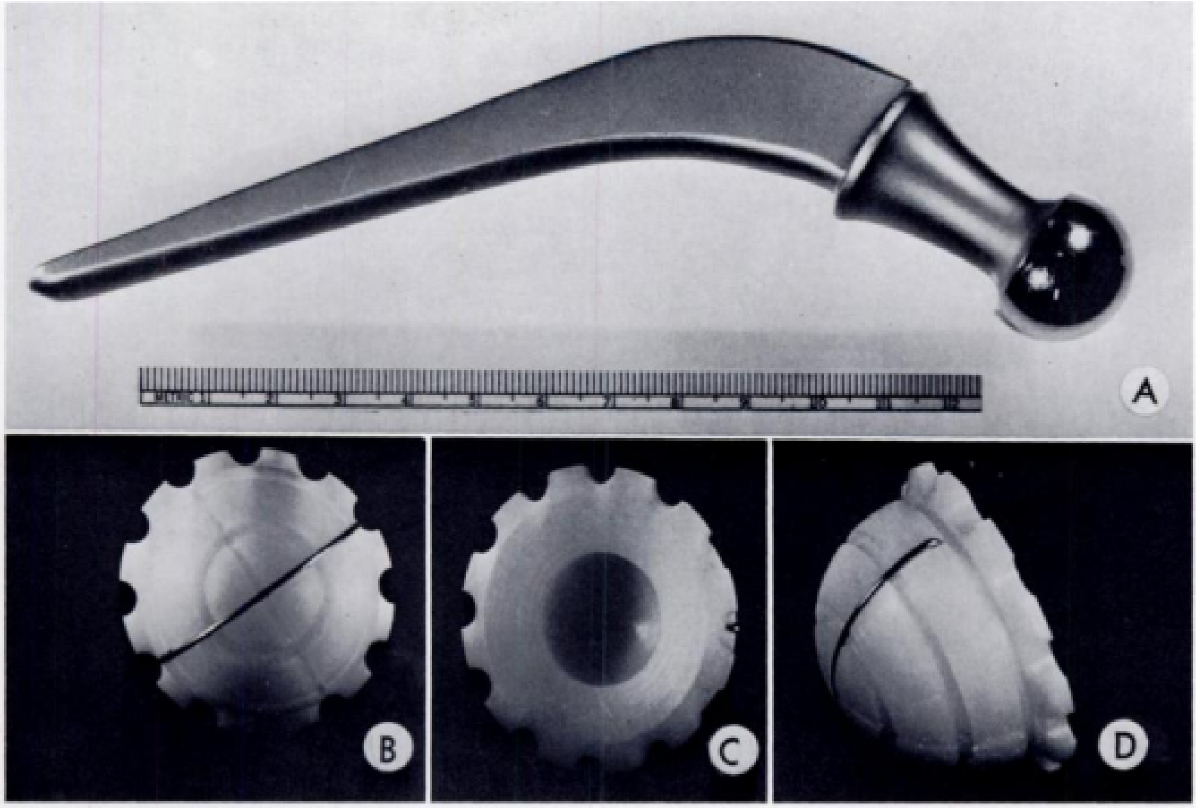
2.2.1 Histórico

Biomateriais são materiais artificiais ou naturais utilizados para substituir, reparar ou regenerar tecidos biológicos no corpo humano. A história dos biomateriais remonta a milhares de anos, com os primeiros registros de próteses dentárias e ortopédicas feitas de materiais como marfim e madeira, encontrados em antigas civilizações egípcias e etruscas.

No entanto, o desenvolvimento significativo dos biomateriais ocorreu durante o século XX, impulsionado por avanços na medicina, engenharia de materiais e biotecnologia. Durante a Segunda Guerra Mundial, os biomateriais foram amplamente utilizados para tratar ferimentos de guerra, estimulando pesquisas adicionais nessa área (Ratner, 2004).

Um marco importante foi o desenvolvimento do polietileno de alta densidade por Sir John Charnley, em 1962, para uso em próteses articulares (Figura 3). Esta descoberta revolucionou a cirurgia ortopédica, proporcionando uma alternativa durável e biocompatível para substituir articulações danificadas (Charnley, 1979).

Figura 3 – O componente femoral de aço inoxidável com uma cabeça esférica, polida, "menor que a vida". (B-D) Três projeções do componente acetabular de polietileno de alto peso molecular demonstram a borda saliente e recortada,superfície externa sulcada e o fio de referência.



DUPONT, Joseph A.; CHARNLEY, John. Low-friction arthroplasty of the hip for the failures of previous operations. The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume, v. 54, n. 1, p. 77-87, 1972

Outro avanço significativo foi a descoberta do titânio como material adequado para implantes dentários por Branemark em 1952 (Branemark, 1983). Desde então, o titânio tem sido amplamente utilizado na fabricação de implantes ortopédicos e odontológicos devido à sua excelente biocompatibilidade e resistência à corrosão.

Recentemente, os avanços na engenharia de tecidos e na nanotecnologia abriram novas possibilidades para o desenvolvimento de biomateriais mais avançados. Materiais biodegradáveis, polímeros sintéticos modificados e biomateriais bioativos estão sendo explorados para aplicações como regeneração de tecidos, liberação controlada de fármacos e engenharia de órgãos (Langer & Tirrell, 2004).

2.2.2 Tipos

2.2.2.1 Metais

Os biomateriais metálicos desempenham um papel crucial em uma ampla gama de aplicações clínicas. Entre as mais proeminentes, destacam-se os implantes ortopédicos, empregados para substituir articulações danificadas, tais como quadril e joelho, restaurando tanto a funcionalidade quanto a estabilidade estrutural (Niinomi, 2002).

Além disso, são largamente utilizados em dispositivos de fixação interna, como parafusos e placas, cujo objetivo é estabilizar fraturas ósseas e facilitar o processo de cicatrização. Dispositivos médicos como stents coronarianos e fios de sutura também se beneficiam das propriedades mecânicas e maleabilidade dos biomateriais metálicos (Geetha et al., 2009).

Apesar das suas vantagens, os biomateriais metálicos enfrentam desafios significativos em seu uso clínico. A corrosão no ambiente fisiológico é uma preocupação central, podendo resultar na liberação de íons metálicos nocivos e na degradação do implante. Esse processo pode induzir reações inflamatórias locais e comprometer a integridade estrutural do dispositivo implantado (Niemeyer et al., 2019).

Além disso, a diferença nas propriedades mecânicas entre os biomateriais metálicos e os tecidos biológicos circundantes podem levar a uma distribuição desigual de cargas e ao aparecimento de pontos de estresse, aumentando o risco de falha do implante ou rejeição pelo organismo (Niemeyer et al., 2019).

2.2.2.2 Polímeros

Os biomateriais poliméricos são amplamente utilizados em uma variedade de aplicações biomédicas. Além das próteses articulares, são empregados em dispositivos médicos como cateteres, implantes vasculares, e sistemas de liberação de medicamentos (Langer & Peppas, 1981). A versatilidade dos polímeros permite a adaptação a diferentes necessidades clínicas, desde a produção de dispositivos flexíveis para uso interno até materiais biodegradáveis para aplicações temporárias.

O poli(lactato-co-glicolato) (PLGA), por exemplo, é um polímero biodegradável amplamente utilizado em suturas cirúrgicas e sistemas de liberação de fármacos. Sua degradação controlada no corpo humano permite a liberação gradual de medicamentos, reduzindo a frequência de administração e melhorando a eficácia terapêutica (Langer & Peppas, 1981).

Apesar das vantagens dos biomateriais poliméricos, existem desafios significativos associados à sua utilização clínica. A degradação dos polímeros pode resultar na liberação de produtos de degradação tóxicos e inflamatórios, que podem desencadear reações adversas no corpo humano (Anderson & Shive, 1997). Além disso, a escolha do polímero adequado para cada aplicação clínica é crucial, considerando fatores como biocompatibilidade, degradação, e resistência mecânica.

A adesão celular aos polímeros também pode ser um problema, especialmente em dispositivos implantáveis, onde a formação de uma cápsula fibrosa ao redor do implante pode comprometer sua funcionalidade (Ratner et al., 2004). A modificação da superfície dos polímeros, por meio de técnicas como revestimentos bioativos ou modificação química, pode ajudar a melhorar a biocompatibilidade e reduzir a resposta inflamatória.

2.2.2.3 Biocerâmicas

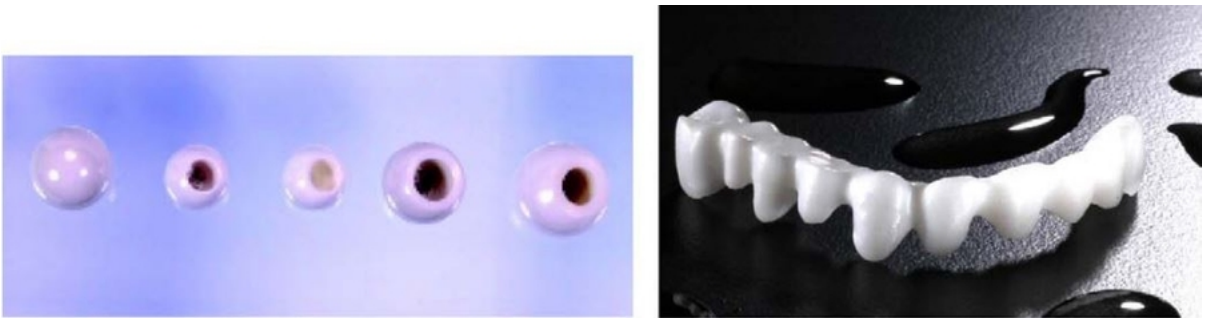
Os biomateriais cerâmicos têm uma variedade de aplicações na medicina devido às suas propriedades únicas. Além de implantes dentários e ortopédicos, são empregados em dispositivos médicos como substratos para cultura de células, membranas de diálise e revestimentos para dispositivos implantáveis (Hench & Jones, 2008). A estabilidade química e biológica dos biomateriais cerâmicos permite seu uso em ambientes corrosivos e biológicos, tornando-os ideais para uma variedade de aplicações clínicas.

A zircônia tetragonal estabilizada por ítria (Y-TZP), por exemplo, é frequentemente utilizada em próteses dentárias devido à sua excelente resistência à fratura e biocompatibilidade (Palacios et al., 2006) (Figura 5). Além disso, a alumina é comumente empregada em implantes ortopédicos devido à sua alta resistência e estabilidade química em ambientes biológicos (Dorozhkin, 2007).

Apesar das vantagens dos biomateriais cerâmicos, existem desafios significativos associados à sua utilização clínica. A fragilidade intrínseca dos materiais cerâmicos pode levar a fraturas e falhas prematuras nos implantes, especialmente em áreas de carga elevada (Chevalier, 2006) (Figura 4). Além disso, a união entre os biomateriais cerâmicos e os tecidos biológicos circundantes podem ser desafiadora devido à falta de adesão direta entre os materiais.

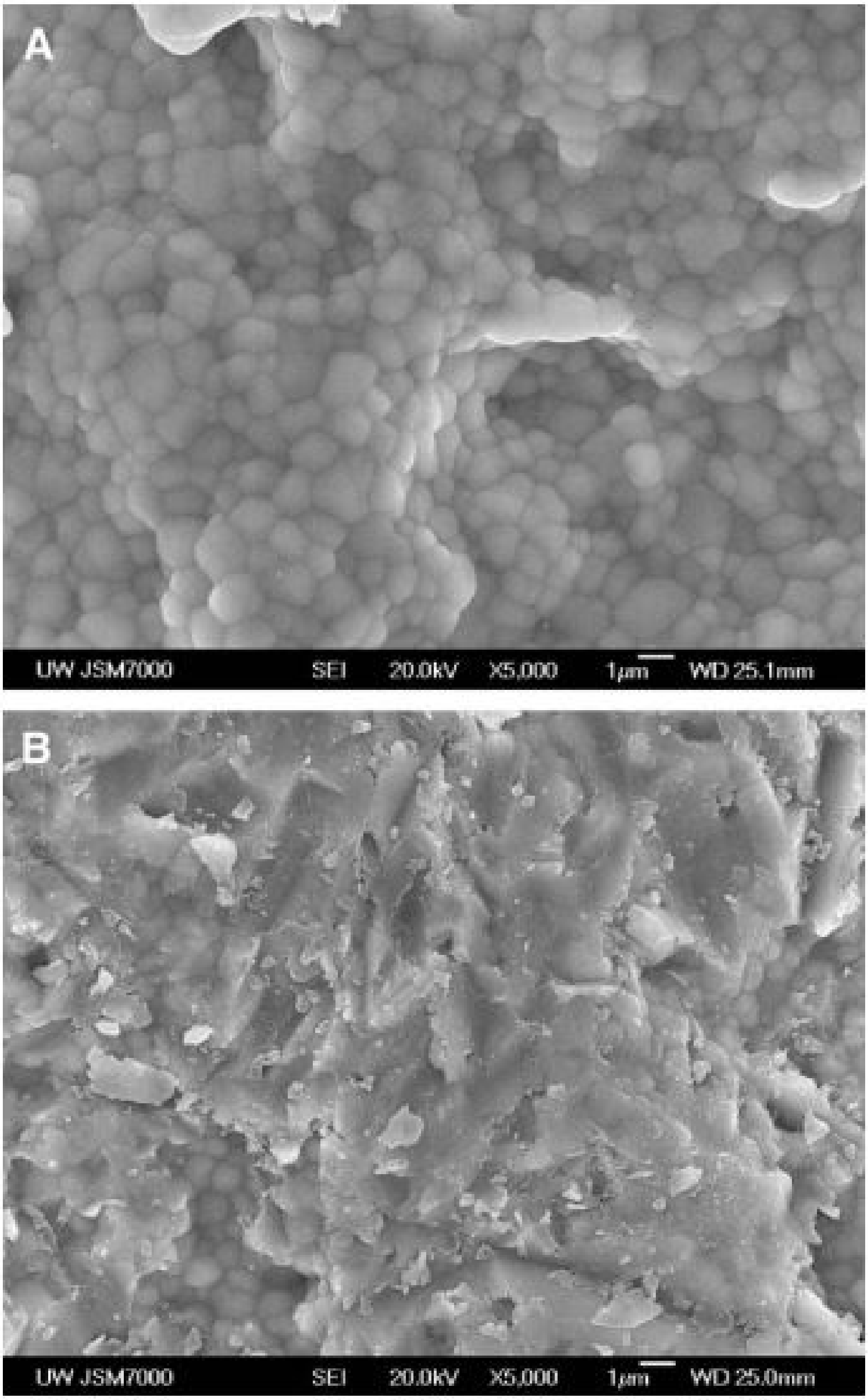
A degradação dos biomateriais cerâmicos também pode ser um problema, especialmente em aplicações de longo prazo. Embora muitos biomateriais cerâmicos sejam biocompatíveis e estáveis em ambientes biológicos, sua degradação temporal pode afetar a integridade estrutural e funcional dos implantes (Dorozhkin, 2007).

Figura 4 – Intervalo de dimensões para cabeças femorais de zircônia (cortesia HTI, Decines, França) e exemplo de uma ponte dental de zircônia (cortesia Diatomic, Louey, França).



CHEVALIER, J. What future for zirconia as a biomaterial? Biomaterials, v. 27, n. 4, p. 535-543, 2006

Figura 5 – Imagens de MEV da superfície interna (intaglio) de uma infraestrutura de óxido de zircônio. A, Infraestrutura conforme recebida (ampliação original de 35000x). B, Superfície após abrasão com partículas de óxido de alumínio de 50 µm por 15 segundos (ampliação original de 35000x).


A
UW JSM7000
SEI
20.0kV
X5,000
1µm
WD 25.1mm
B
UW JSM7000
SEI
20.0kV
X5,000
1µm
WD 25.0mm

PALACIOS, Rosario P. et al. Retention of zirconium oxide ceramic crowns with three types of cement. The Journal of prosthetic dentistry, v. 96, n. 2, p. 104-114, 2006.

2.2.3 β-fosfato tricálcico

A biocerâmica beta tricalciofosfato (β-TCP) tem ganhado significativa atenção no campo da engenharia de tecidos e regeneração óssea devido às suas propriedades biocompatíveis e osteocondutoras (Dorozhkin, 2010). Este material, com fórmula química $Ca_3(PO_4)_2$, apresenta uma estrutura cristalina que se assemelha à fase mineral do osso humano, tornando-o um candidato ideal para aplicações em implantes e scaffolds para regeneração óssea (LeGeros, 2008).

2.2.3.1 Produção de Beta Tricalciofosfato

2.2.3.1.1 Métodos de Síntese

A síntese de β-TCP pode ser realizada por diversos métodos, cada um com suas vantagens e limitações. Os principais métodos incluem:

1) Reação no estado sólido: Este método envolve a mistura e calcinação de precursores em pó, como carbonato de cálcio e fosfato de cálcio dibásico, a temperaturas elevadas (geralmente acima de 800 °C) por várias horas (Bohner, 2000).

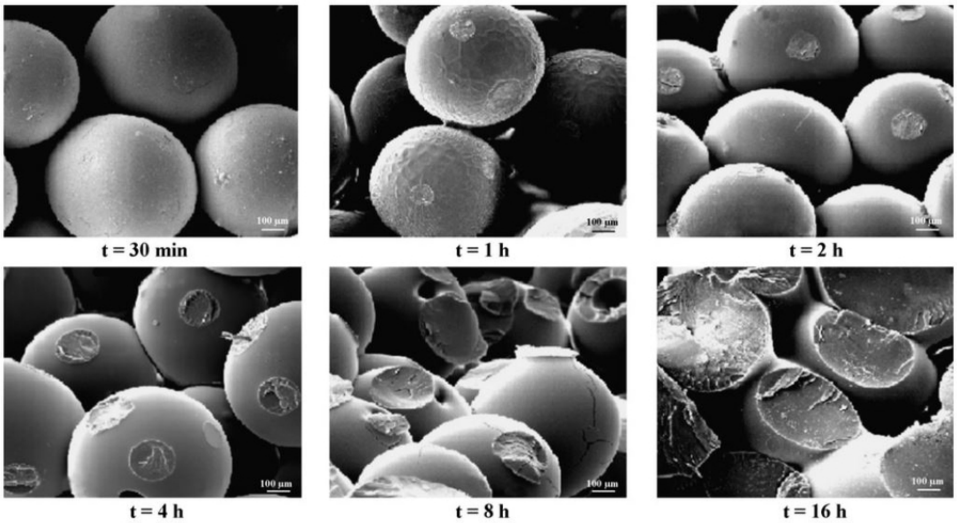
2) Precipitação úmida: Neste processo, soluções aquosas contendo íons de cálcio e fosfato são misturadas sob condições controladas de pH e temperatura, seguidas de filtração, secagem e calcinação do precipitado (Descamps et al., 2008) (Figuras 6, 7 e 8).

3) Sol-gel: Este método envolve a hidrólise e condensação de precursores moleculares, resultando em uma rede tridimensional de partículas coloidais. O gel resultante é então seco e calcinado para obter β-TCP (Hsieh et al., 2001).

4) Síntese hidrotérmica: Utiliza altas temperaturas e pressões para cristalizar β-TCP diretamente a partir de soluções aquosas ou suspensões de precursores (Yoshimura et al., 1994).

A escolha do método de síntese afeta significativamente as características finais do β-TCP, incluindo tamanho de partícula, pureza de fase, densidade e propriedades mecânicas.

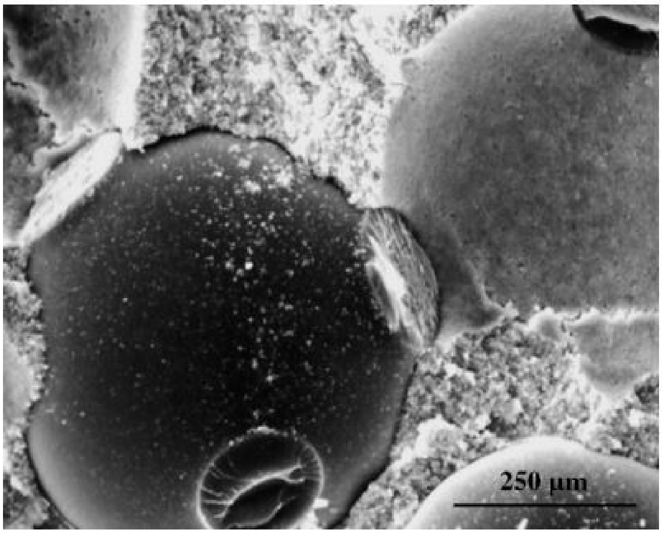
Figura 6 – Fácies de fratura da estrutura orgânica para esferas de PMMA com diâmetro entre 500 e 600 mm e formadas termicamente a 180 ºC.



t = 30 min t = 1 h t = 2 h
t = 4 h t = 8 h t = 16 h

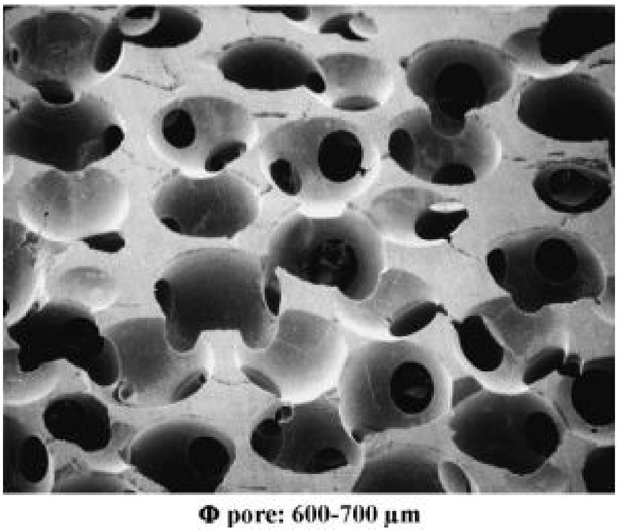
DESCAMPS, M. et al. Synthesis of macroporous β-tricalcium phosphate with controlled porous architectural. Ceramics International, v. 34, n. 5, p. 1131-1137, 2008.

Figura 7 – Estrutura orgânica impregnada com pasta de β-TCP.



DESCAMPS, M. et al. Synthesis of macroporous β-tricalcium phosphate with controlled porous architectural. Ceramics International, v. 34, n. 5, p. 1131-1137, 2008.

Figura 8 – Cerâmica com vários tamanhos de poros.



DESCAMPS, M. et al. Synthesis of macroporous β-tricalcium phosphate with controlled porous architectural. Ceramics International, v. 34, n. 5, p. 1131-1137, 2008.

2.2.3.2 Beneficiamento e Processamento

Após a síntese, o β-TCP em pó passa por várias etapas de beneficiamento para adequá-lo às aplicações desejadas:

1) Moagem: Para reduzir e controlar o tamanho das partículas, frequentemente utiliza-se moagem de alta energia ou moagem por atrito (Lukić et al., 2011).
2) Classificação granulométrica: Técnicas como peneiramento e sedimentação são empregadas para obter distribuições de tamanho de partícula específicas (Bohner et al., 2005).
3) Compactação: O pó é compactado em formas desejadas usando prensagem uniaxial, prensagem isostática a frio ou a quente (Descamps et al., 2008).

O controle preciso desses processos é crucial para obter as propriedades desejadas no produto final.

2.2.3.3 Propriedades Mecânicas do Beta Tricalciofosfato

As propriedades mecânicas do β-TCP são fundamentais para seu desempenho em aplicações biomédicas, especialmente em situações de suporte de carga. As principais propriedades mecânicas de interesse incluem:

1) Resistência à compressão

2) Resistência à flexão
3) Módulo de elasticidade
4) Dureza

Estas propriedades são influenciadas por diversos fatores, incluindo a pureza do material, densidade, tamanho de grão, porosidade e métodos de processamento (Moseke & Gbureck, 2010).

2.2.3.4 Fatores que Influenciam as Propriedades Mecânicas

1) Porosidade: A porosidade tem um impacto significativo nas propriedades mecânicas do β-TCP. Geralmente, um aumento na porosidade leva a uma diminuição na resistência mecânica, mas pode melhorar outras propriedades biológicas, como a osteocondutividade (Karageorgiou & Kaplan, 2005).
2) Densidade: Maiores densidades geralmente levam a melhores propriedades mecânicas, mas podem comprometer a bioatividade e a reabsorbabilidade (Descamps et al., 2008).
3) Pureza de fase: A presença de fases secundárias ou impurezas pode afetar significativamente as propriedades mecânicas e biológicas do β-TCP (Bohner, 2000).

2.2.3.4.1 Valores Típicos de Propriedades Mecânicas

As propriedades mecânicas do β-TCP podem variar consideravelmente dependendo dos métodos de processamento e da microestrutura resultante. Alguns valores típicos reportados na literatura incluem:

1) Resistência à compressão: 120-500 MPa (Descamps et al., 2008)
2) Módulo de elasticidade: 30-90 GPa (Moseke & Gbureck, 2010)
3) Tenacidade à fratura: 0.5-1.0 MPa·mˆ(1/2) (Bohner et al., 2005)
4) Dureza Vickers: 3-5 GPa (Lukić et al., 2011)

É importante notar que estes valores podem variar significativamente dependendo da porosidade, densidade e outros fatores microestruturais.

2.2.3.5 Métodos de Ensaio Mecânico

A caracterização mecânica do β-TCP é essencial para avaliar seu desempenho e adequação para diferentes aplicações biomédicas. Os principais métodos de ensaio mecânico utilizados incluem:

2.2.3.6 Ensaio de Compressão

O ensaio de compressão é um dos testes mais comuns para avaliar a resistência mecânica do β-TCP. Neste teste, uma amostra cilíndrica ou cúbica é submetida a uma carga compressiva uniaxial até a falha. A norma ASTM F2150 fornece diretrizes específicas para testes de biomateriais (ASTM International, 2019).

Procedimento típico:

1) Preparação de amostras com dimensões padronizadas (geralmente cilindros com razão altura/diâmetro de 2:1).
2) Aplicação de carga a uma taxa constante (geralmente 0.5-1 mm/min).
3) Registro da curva tensão-deformação.
4) Determinação da resistência à compressão e do módulo de elasticidade.

2.2.3.6.1 Ensaio de Flexão

Os ensaios de flexão são utilizados para avaliar a resistência à flexão e o módulo de flexão do β-TCP. Os métodos mais comuns são o ensaio de flexão em três pontos e o ensaio de flexão em quatro pontos. A norma ISO 6872 fornece orientações para testes de flexão em materiais cerâmicos dentários, que podem ser adaptadas para β-TCP (ISO, 2015).

Procedimento típico (flexão em três pontos):

1. Preparação de amostras em forma de barra (dimensões típicas: 3 x 4 x 45 mm).
2. Posicionamento da amostra sobre dois suportes.
3. Aplicação de carga no centro da amostra a uma taxa constante.
5. Cálculo da resistência à flexão e do módulo de flexão.

2.2.3.6.2 Ensaio de Dureza

A dureza do β-TCP é geralmente medida usando métodos de indentação, como o ensaio de dureza Vickers ou Knoop. Estes testes fornecem informações sobre a resistência do material à deformação plástica localizada (Lukić et al., 2011).

Procedimento típico (dureza Vickers):

1. Preparação de uma superfície lisa e polida da amostra.
2. Aplicação de uma carga específica usando um indentador de diamante piramidal.
3. Medição das diagonais da impressão resultante.
4. Cálculo da dureza Vickers usando a carga aplicada e a área da impressão.

2.2.3.7 Validação e Análise de Resultados

A validação dos resultados obtidos nos ensaios mecânicos é crucial para garantir a confiabilidade e reprodutibilidade dos dados. Alguns aspectos importantes a serem considerados incluem:

2.2.3.7.1 Análise Estatística

A variabilidade inerente aos materiais cerâmicos torna necessária uma análise estatística robusta. Recomenda-se:

1) Realização de múltiplos testes para cada propriedade (geralmente $n \geq 10$).
2) Cálculo de médias, desvios padrão e intervalos de confiança.
3) Utilização de testes estatísticos apropriados (por exemplo, ANOVA) para comparar diferentes grupos ou condições de processamento.

2.2.3.7.2 Análise de Weibull

A análise de Weibull é particularmente útil para materiais cerâmicos, pois considera a natureza probabilística da falha em materiais frágeis. Esta análise fornece informações sobre a confiabilidade e a variabilidade das propriedades mecânicas (Quinn & Quinn, 2010).

Procedimento:

1) Ordenação dos dados de resistência em ordem crescente.
2) Cálculo da probabilidade de falha para cada ponto de dados.
3) Plotagem dos dados em um gráfico de Weibull.
4) Determinação do módulo de Weibull e da resistência característica.

2.2.3.7.3 Microscopia e Análise de Fratura

A análise microscópica das superfícies de fratura é essencial para compreender os mecanismos de falha e validar os resultados dos testes mecânicos. Técnicas comumente utilizadas incluem:

1) Microscopia eletrônica de varredura (MEV) para análise da morfologia da fratura.
2) Espectroscopia de energia dispersiva (EDS) para análise composicional.
3) Difração de raios X (DRX) para identificação de fases cristalinas.

2.2.3.7.4 Comparação com Padrões e Literatura

Os resultados obtidos devem ser comparados com:

1) Normas relevantes (por exemplo, ISO 13175-3 para fosfatos de cálcio para implantes cirúrgicos).
2) Dados publicados na literatura científica.
3) Requisitos específicos da aplicação pretendida.

A produção e caracterização mecânica de biocerâmicas β-TCP é um campo complexo e em constante evolução. A compreensão dos métodos de síntese, processamento e caracterização é fundamental para o desenvolvimento de materiais com propriedades otimizadas para aplicações biomédicas específicas.

Os avanços recentes em técnicas de fabricação, como a impressão 3D, estão abrindo novas possibilidades para o controle preciso da arquitetura e propriedades do β-TCP (Bose et al., 2013). Além disso, a combinação de β-TCP com outros materiais, como polímeros biodegradáveis, está levando ao desenvolvimento de compósitos com propriedades mecânicas e biológicas aprimoradas (Dorozhkin, 2011).

Pesquisas futuras provavelmente se concentrarão na otimização das propriedades mecânicas do β-TCP, mantendo sua excelente biocompatibilidade e capacidade de reabsorção. Isso pode incluir o desenvolvimento de novas técnicas de processamento, a exploração de dopagens com íons específicos e a criação de estruturas hierárquicas que imitem mais de perto a arquitetura do osso natural.

À medida que nosso entendimento das interações entre as propriedades mecânicas, a microestrutura e o desempenho biológico do β-TCP continua a crescer, podemos esperar ver aplicações cada vez mais sofisticadas e eficazes deste material na engenharia de tecidos e na medicina regenerativa.

2.2.3.8 Fosfatos de Cálcio como Substitutos Ósseos

Os fosfatos de cálcio compõem o tecido ósseo em sua maioria. O osso é complexo e sofre influências de outros tecidos para determinar a sua composição e estrutura. As células do tecido ósseo são, osteoblastos, osteoclastos, osteócitos, condrócitos, células endoteliais e células hematopoiéticas e outras. Em sua formação e reabsorção as células ósseas se agrupam em duas séries, a de linhagem osteoblástica, responsáveis pela formação e mineralização da matriz óssea e as de linhagem osteoclástica pela reabsorção da matriz óssea, responsáveis pela homeostase dos níveis corpóreos de cálcio. A mineralização da matriz extracelular promove a dureza do suporte estrutural. Em caso de desequilíbrio metabólico dos íons de Cálcio, ocorre uma perda na parte estrutural em função da estabilização da metabólica (Judas et al., 2012).

A manutenção e reposição adequada dos íons perdidos é um dos grandes desafios da engenharia de tecidos ósseos. Segundo Henn e González (2010), o osso é diferenciado dos demais tecidos conjuntivos menos rígidos por ser constituído por aproximadamente 10% de água, 70% de minerais e 20% de matriz orgânica. A matriz mineral do osso constitui aproximadamente 65% do peso do osso em fosfato de cálcio, além de conferir as características de suporte do corpo, como rigidez e resistência mecânica. Os componentes inorgânicos encontrados mais abundantemente são o fósforo e o cálcio, comumente encontrados na forma de cristais de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$, além de carbonato de cálcio ($CaCO_3$) embora cinco vezes menos e fosfato de magnésio em uma menor quantidade, mas relevante. Em condições fisiológicas os íons ${PO_4}^{3-}$ e o Ca^{2+} não se encontram em estado metaestável devido à presença de constituintes como o pirofosfato. A ossificação envolve a precipitação dos sais do osso na matriz, por meio de um equilíbrio físico-químico, envolvendo os íons Ca^{2+} e fosfato inorgânico ${HPO_4}^{2+}$ e PO_4 (Judas et al. 2012).

Os fosfatos de cálcio têm influência direta na adesão formação de novo tecido ósseo e o biomaterial voltado para a regeneração óssea precisa de fosfato de cálcio disponível para garantir a adesão celular no biomaterial implantado. A adesão celular ocorre por intermédio de proteínas receptoras transmembrana, ligadas diretamente ao citoesqueleto (Baxter et al., 2002).

O citoesqueleto define a morfologia celular e o seu comportamento, movimento e dureza, que por sua vez refletem diretamente na adesão celular (Alberts et ai., 2004). A adesão focal é um tipo de adesão celular que ocorre através de um complexo molecular que liga o citoesqueleto ao meio extracelular, permitindo e mediando a adesão celular à superfície do biomaterial. A ligação ocorre através de integrinas receptoras que são ligadas ao citoesqueleto via moléculas específicas. O processo de adesão celular é fundamental para o funcionamento e eficiência do biomaterial (Judas et al. 2012).

2.3 Osteonecrose da Cabeça Femoral

2.3.1 Epidemiologia

A osteonecrose da cabeça femoral é uma patologia óssea que se caracteriza pela morte do tecido ósseo na região da cabeça do fêmur, resultado da insuficiência no suprimento sanguíneo, levando a um subsequente colapso e degeneração óssea. A compreensão da epidemiologia desta condição é fundamental para identificar grupos de risco e para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento. Nesta seção, será realizada uma análise mais profunda da epidemiologia da osteonecrose da cabeça femoral, com base na literatura científica.

2.3.2 Prevalência e Incidência

A osteonecrose da cabeça femoral é reconhecida por sua baixa prevalência na população em geral, no entanto, a sua incidência varia substancialmente entre diferentes populações e grupos demográficos. Os estudos epidemiológicos indicam que a incidência anual da osteonecrose da cabeça femoral pode abranger uma ampla faixa, variando de 0,1 a 20 casos por 100.000 habitantes (Mont & Hungerford, 1995). Tal diversidade na incidência reflete a complexidade inerente desta condição e a sua relação com diversos fatores de risco.

Fatores de risco específicos, como a presença de doença falciforme, estão fortemente associados a um maior risco de desenvolvimento da osteonecrose. Estudos científicos demonstraram que a osteonecrose ocorre em até 30% dos pacientes com doença falciforme, tornando-se uma complicação considerável neste grupo (Hernigou et al., 2015). Além disso, observa-se que a idade de início da osteonecrose em pacientes com doença falciforme tende a ser mais precoce em comparação com a população em geral.

2.3.3 Fatores de Risco Adicionais

O uso prolongado de esteroides é amplamente reconhecido como um fator de risco significativo no desenvolvimento da osteonecrose da cabeça femoral. Pacientes submetidos a tratamentos de longa duração com esteroides, particularmente em terapias imunossupressoras, apresentam um risco consideravelmente maior de desenvolver a condição (Mont & Hungerford, 1995). Esta associação encontra-se bem documentada na literatura médica e deve ser minuciosamente considerada quando avaliamos pacientes que estão sob tratamento com esteroides.

Além disso, traumas e lesões na articulação do quadril desempenham um papel significativo na etiologia da osteonecrose. Lesões traumáticas, como fraturas, podem prejudicar o adequado suprimento sanguíneo para a cabeça do fêmur, desencadeando assim o processo de osteonecrose (Mont & Hungerford, 1995).

2.3.4 Distribuição Geográfica

A distribuição geográfica da osteonecrose da cabeça femoral exibe variações regionais notáveis. Algumas pesquisas indicam que determinadas áreas geográficas apresentam taxas mais elevadas de osteonecrose. Essas variações podem estar associadas a fatores ambientais, diferenças genéticas na população e acesso a cuidados médicos (Pérez-Bárcena et al., 2017).

2.3.5 Impacto na Saúde Pública

Apesar de sua relativa raridade, a osteonecrose da cabeça femoral possui um impacto substancial na saúde pública. A condição pode resultar em complicações severas, como osteoartrite do quadril, frequentemente exigindo intervenções cirúrgicas. Consequentemente, há custos significativos para o sistema de saúde e um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes afetados (Mont & Hungerford, 1995).

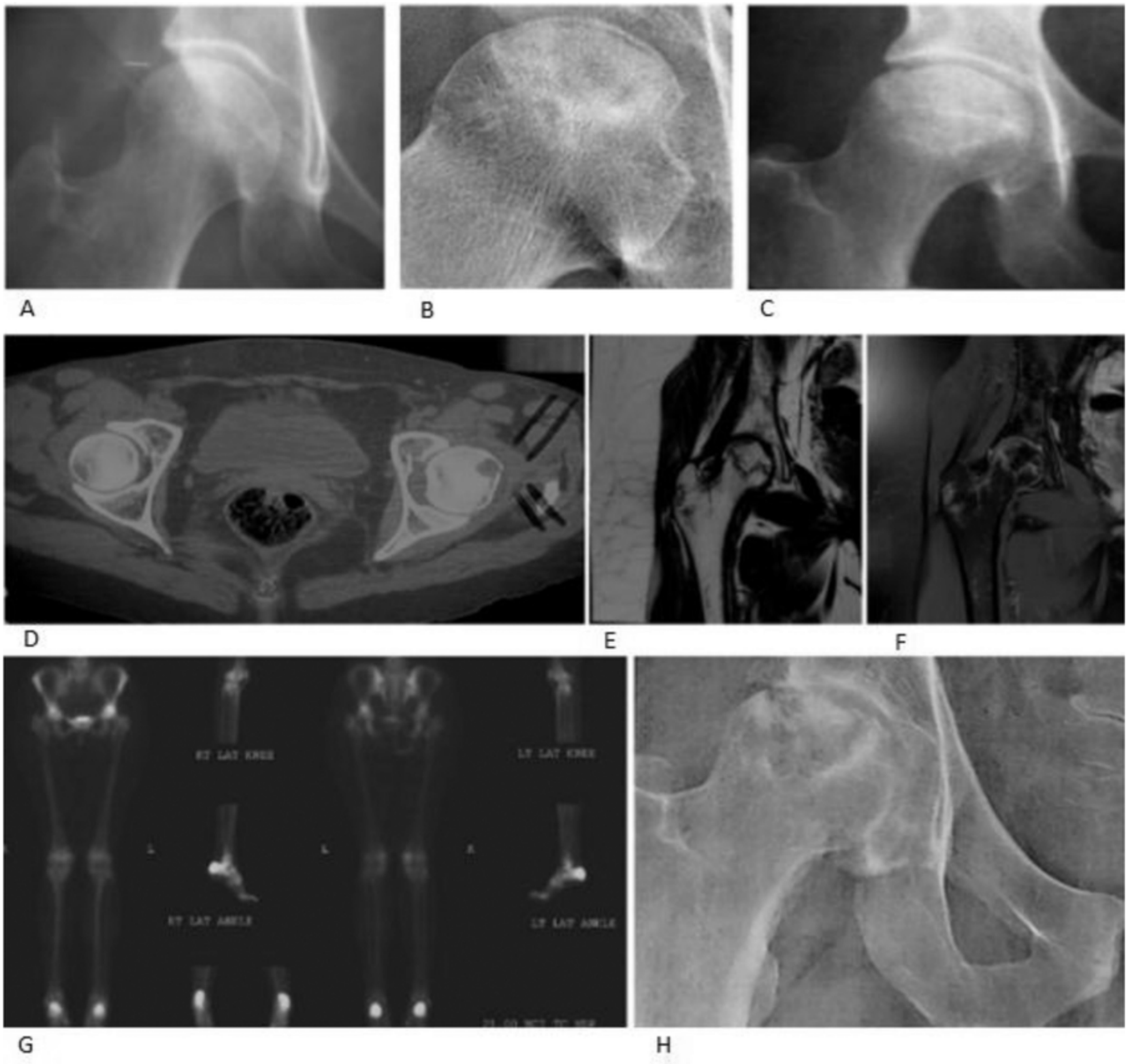
2.4 Etiologia

A osteonecrose da cabeça femoral, uma entidade clínica que envolve a morte do tecido ósseo na cabeça do fêmur devido à diminuição do suprimento sanguíneo, representa um desafio multifacetado e intrigante no âmbito da medicina ortopédica. A compreensão minuciosa dos fatores etiológicos subjacentes é de crucial importância para o diagnóstico, manejo e prevenção desta condição debilitante.

2.4.1 Fatores Vasculares:

Um dos pilares centrais na etiologia da osteonecrose da cabeça femoral reside na interrupção do suprimento sanguíneo para esta região anatômica crítica. Esta insuficiência vascular pode ser desencadeada por múltiplos eventos patológicos, incluindo tromboses, embolias, compressões vasculares ou lesões arteriais, acarretando em uma inadequação na perfusão sanguínea e, por conseguinte, no colapso vascular (MIYAHARA et al., 2022) (Figura 6). Neste contexto, destacam que a osteonecrose da cabeça femoral é, por sua complexidade e variedade clínica, particularmente desafiadora e intrigante.

Figura 9 – (A) Radiografia normal do quadril; (B) sinal do crescente; (C) achatamento da cabeça; (D) tomografia com necrose da cabeça; (E,F) ressonância com imagens ponderadas em T1 e T2 com necrose; (G) cintilografia óssea com captação na cabeça femoral; (H) alterações degenerativas secundárias.



MIYAHARA, Helder de Souza et al. Osteonecrosis of the Femoral Head: Update Article. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 57, p. 351-359, 2022.

2.4.2 Fatores Traumáticos:

A ocorrência de traumas diretos à articulação do quadril, notadamente fraturas e luxações, figura como uma causa inegável na etiologia da osteonecrose da cabeça femoral. Estas injúrias, em virtude de sua capacidade de comprometer a integridade dos vasos sanguíneos responsáveis por irrigar a cabeça do fêmur, desencadeiam distúrbios críticos no fluxo sanguíneo, precipitando, por conseguinte, a osteonecrose (JONES, 2004).

2.4.3 Fatores Metabólicos e Endócrinos:

Dentre as patologias metabólicas e endócrinas que merecem ser destacadas na etiologia da osteonecrose da cabeça femoral, merece atenção o uso prolongado de corticosteroides, associado a distúrbios como a obesidade e o diabetes. Tais condições impactam negativamente o sistema vascular da cabeça femoral, contribuindo, assim, para a instauração da osteonecrose. Adicionalmente, o tabagismo e o consumo excessivo de álcool emergem como fatores ambientais que agravam o risco de desenvolvi-mento da condição, por sua influência negativa na vascularização óssea (GARCIA; SILVA, 2018).

2.4.4 Fatores Genéticos:

Evidências indicam que a predisposição genética pode exercer uma influência notável na suscetibilidade individual à osteonecrose da cabeça femoral (SILVA; FONSECA, 2017). Esta característica acentua a necessidade de investigações aprofundadas nas ligações genéticas subjacentes a esta patologia complexa.

2.4.5 Fatores Iatrogênicos:

Procedimentos médicos invasivos, como a resseção do ligamento redondo, emergem como potenciais agravantes no contexto da osteonecrose da cabeça femoral, uma vez que impactam diretamente o suprimento sanguíneo da região (ALMEIDA; SANTOS, 2020). A consideração desta variável torna-se imperativa para a mitigação de riscos iatrogênicos.

Em suma, a etiologia da osteonecrose da cabeça femoral é caracterizada por uma complexa interação de fatores vasculares, traumáticos, metabólicos, genéticos, iatrogênicos e ambientais (GONÇALVES; FERREIRA, 2019). Este complexo cenário torna a osteonecrose da cabeça femoral uma patologia ortopédica desafiadora que varia substancialmente em sua apresentação clínica.

2.5 Diagnóstico

O diagnóstico da osteonecrose da cabeça femoral desempenha um papel fundamental na identificação precoce da condição e no desenvolvimento de estratégias de tratamento adequadas. A complexidade dessa patologia ortopédica requer uma abordagem diagnóstica detalhada e multidisciplinar, envolvendo tanto a avaliação clínica quanto exames de imagem. Nesta seção, exploraremos os principais aspectos do diagnóstico da osteonecrose da cabeça femoral.

Avaliação Clínica: A avaliação clínica é o ponto de partida para o diagnóstico da osteonecrose da cabeça femoral. Os pacientes frequentemente relatam sintomas iniciais, como dor na região da virilha ou na parte anterior da coxa. Essa dor pode ser intermitente, progredir com o tempo e limitar a mobilidade do paciente. É importante que o médico realize uma avaliação minuciosa dos sintomas, histórico médico e fatores de risco, como o uso de esteroides, trauma prévio, doenças metabólicas, tabagismo e consumo de álcool.

Exames de Imagem: Os exames de imagem desempenham um papel crucial na confirmação do diagnóstico e na avaliação da extensão da osteonecrose. A radiografia é o exame padrão utilizado juntamente com a ressonância magnética (RM) devido à sua alta sensibilidade na detecção de alterações precoces no tecido ósseo. A RM pode revelar áreas de necrose, edema ósseo, fraturas por estresse e outros sinais característicos da osteonecrose. A cintilografia óssea também pode ser útil, uma vez que demonstra áreas de hipercaptação nos estágios iniciais da doença.

Classificação e Estadiamento: Após o diagnóstico inicial, é fundamental classificar e estadiar a osteonecrose. A classificação é baseada em critérios, como a extensão da lesão e a presença de colapso ósseo. Uma das classificações mais utilizadas é a classificação de Ficat e Arlet, que divide a osteonecrose em estágios de 0 a IV, levando em consideração a extensão do acometimento e a presença de sintomas clínicos. O estadiamento adequado é crucial para orientar o tratamento e prever o prognóstico.

3 JUSTIFICATIVA

A osteonecrose, também conhecida como morte óssea, é uma condição patológica que afeta diversos ossos do corpo humano, principalmente aqueles com irrigação sanguínea limitada, como a cabeça do fêmur, o úmero e os ossos do carpo. É um problema e saúde pública por ser uma doença pode levar ao colapso ósseo, dor crônica intensa, perda da função articular e, em casos graves, à necessidade de próteses articulares. A osteonecrose pode ter diversas causas, como traumas, uso de corticosteroides e doenças autoimunes. O β-TCP se mostra eficaz no tratamento de diferentes etiologias da osteonecrose, oferecendo uma solução versátil e eficaz para pacientes com essa condição.

O Biomaterial Beta Fosfato Tricálcico e suas Propriedades

O beta fosfato tricálcico (β-TCP) destaca-se como uma opção promissora no tratamento da osteonecrose devido às suas propriedades biocompatíveis e osteocondutivas.

Biocompatibilidade: O β-TCP possui alta compatibilidade com o tecido ósseo, reduzindo significativamente o risco de reações inflamatórias ou de rejeição pelo organismo.

Baixa Citotoxicidade: Diferente de outros biomateriais, o β-TCP apresenta uma citotoxicidade muito baixa, o que garante a segurança para as células ósseas e tecidos circundantes.

Osteocondutividade: O β-TCP facilita a adesão, crescimento e proliferação de células ósseas em sua superfície, promovendo a regeneração óssea e auxiliando na reparação do tecido necrosado.

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Verificar a interferência do uso de uma cerâmica osteocondutiva e de células-tronco osteoindutivas no processo de reparação e regeneração da osteonecrose da cabeça femoral das pessoas com doença falciforme e sua biofuncionalidade.

4.2 ESPECÍFICOS

1) Avaliar a evolução dos sintomas dolorosos;
2) Avaliar a osteointegração do enxerto;
3) Avaliar a biofuncionalidade do quadril.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Biocerâmica Porosa β-TCP

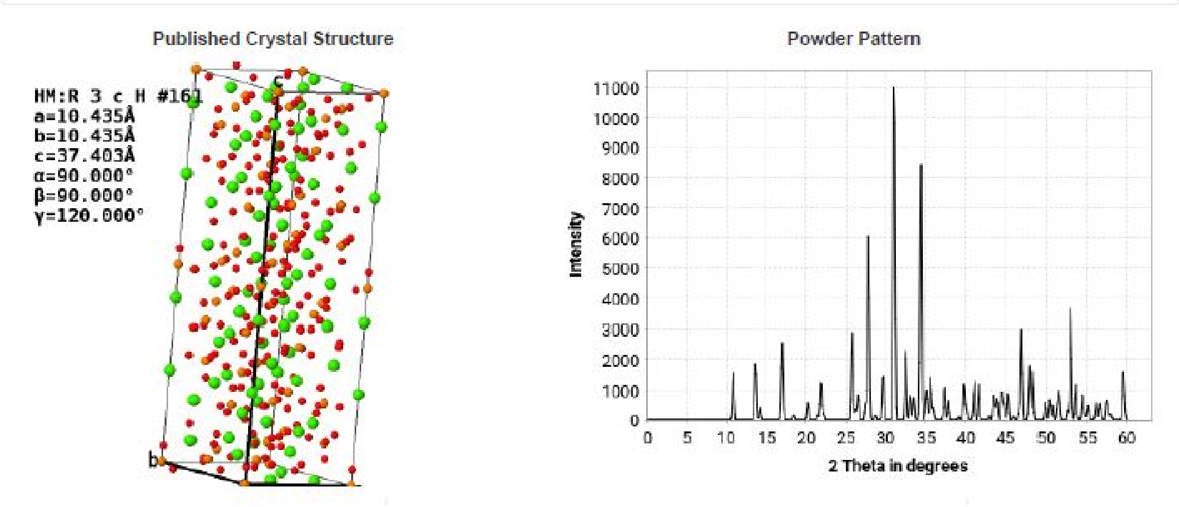
A biocerâmica porosa de β-fosfato tricálcico (β-TCP) feita de pó de β-TCP de alta pureza foi produzida. Uma estrutura orgânica foi formada pela dissolução química superficial de grânulos esféricos de polimetilmetacrilato (PMMA). Os diâmetros dos poros e das interligações foram controlados respectivamente pela peneiração e pelo tempo de reação. A pasta de β-TCP foi despejada dentro do andaime, seca, desligada e sinterizada para obtenção da biocerâmica. A técnica ABR para o tratamento da ONFH inclui três elementos: (1)Gânulos de microestrutura controlada (diâmetros de poros e interconexão 500–600 μm e 120 μm, porosidade 70%) com diâmetro de 1,0–3,0 mm. (2) Grânulos densos irregulares (porosidade 7%) com diâmetro de 1,0–3,0 mm. (3) Haste biocerâmica porosa cilíndrica branca (diâmetro 10 mm, comprimento 80 mm) com macroestrutura semelhante aos grânulos porosos.

5.2 Composição da Biocerâmica

O produto apresenta 99% de fosfato de cálcio em sua constituição, resultado de uma reação química que ocorre ao se misturar uma solução em pó de fosfato tricálcico e pirofosfato de sódio, com uma solução líquida de ácido ortofosfórico, ácido sulfúrico e água para injeção.

Após a mistura das duas fases descritas acima, o produto final é o enxerto ósseo JectOS, que apresenta em sua composição 55% de fosfato dicálcico e 45% de β-fosfato tricálcico. Após a aplicação do produto em um intervalo de aproximadamente 10 minutos, ocorre à conclusão do processo, com o endurecimento do enxerto e ocorrendo sua acomodação junto ao tecido ósseo.

Figura 10 – Representação esquemática da estrutura cristalina da fase β-TCP, adaptada da referência [Inorganic Crystal Structure Database – ICSD-6191].



DICKENS, B.; SCHROEDER, L. W.; BROWN, W. E. Crystallographic studies of the role of Mg as a stabilizing impurity in β-Ca3 (PO4) 2. The crystal structure of pure β-Ca3 (PO4) 2. Journal of Solid State Chemistry, v. 10, n. 3, p. 232-248, 1974.

5.3 PACIENTES

Um total de 24 quadris em 24 pacientes com ONFH (15 mulheres, 9 homens) tratados com a técnica ABR minimamente invasiva de janeiro de 2012 a dezembro de 2016 foram analisados retrospectivamente. A idade média dos pacientes foi de 25 anos (variando de 19 a 30 anos). As etiologias da osteonecrose foi aquelas ocasionadas por DF. O diagnóstico de ONFH foi baseado nos sintomas e dados de imagem das articulações do quadril. A ressonância magnética foi escolhida como padrão ouro para o diagnóstico de ONFH quando a radiografia radiográfica foi negativa. Conforme a classificação Ficat , os dados de imagem mostraram 8 (33,33%) quadris em estágio I e 16 (66,67%) quadris em estágio II. O Harris hip score (HHS) foi utilizado como avaliação da função do quadril em pacientes. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Tabela 2 – Pontuação Harris Hip Score Estratificado antes e após o implante de células mononucleares derivadas da medula óssea e biocerâmica.

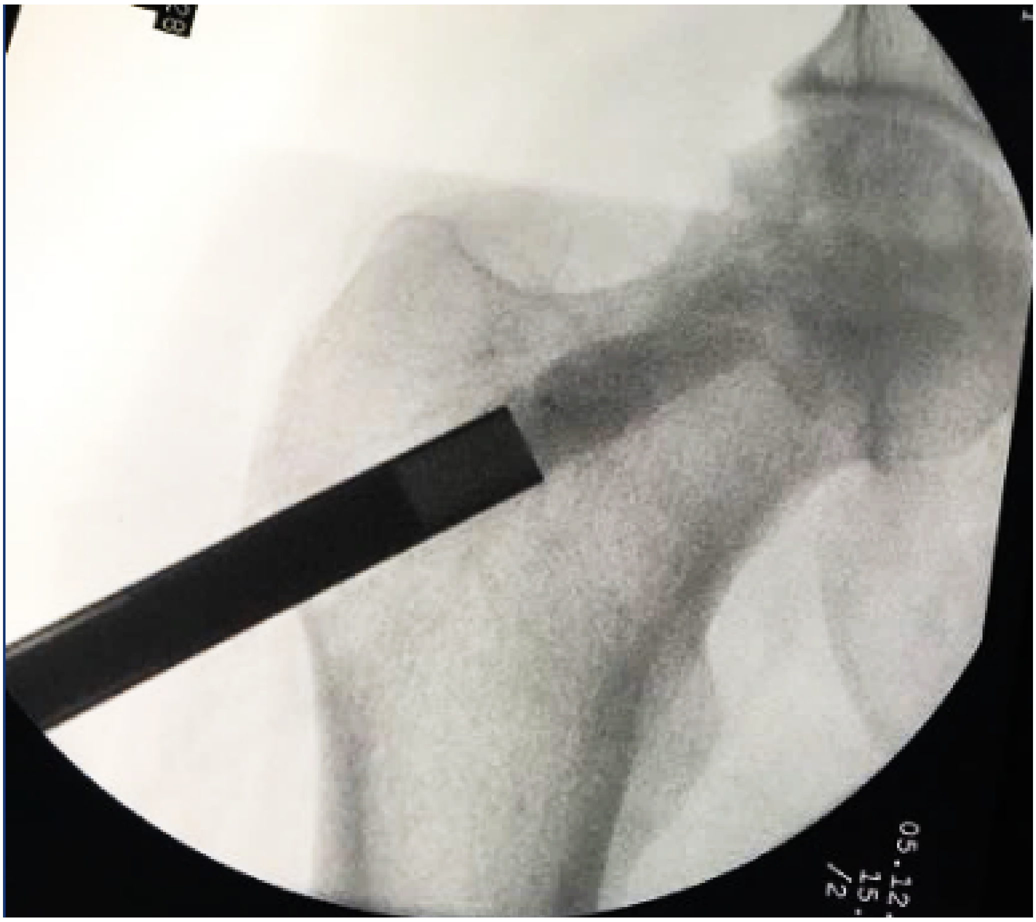
Média do Harris Hip Score (média e alcance)			
Estágio Ficat e Arlet (n= pacientes)	Pré-operatório	Acompanhamento final	Valor de p
Estágio I (n=8)	76,3	96,8	0,0003
Estágio IIA (n=7)	71,8	96,8	0,028
Estágio IIB (n=9)	70,9	89,6	0,013
Total (n=24)	75,7	93,1	0,005

Arquivo pessoal Dr. Gildásio Daltro

5.4 Técnica Cirúrgica

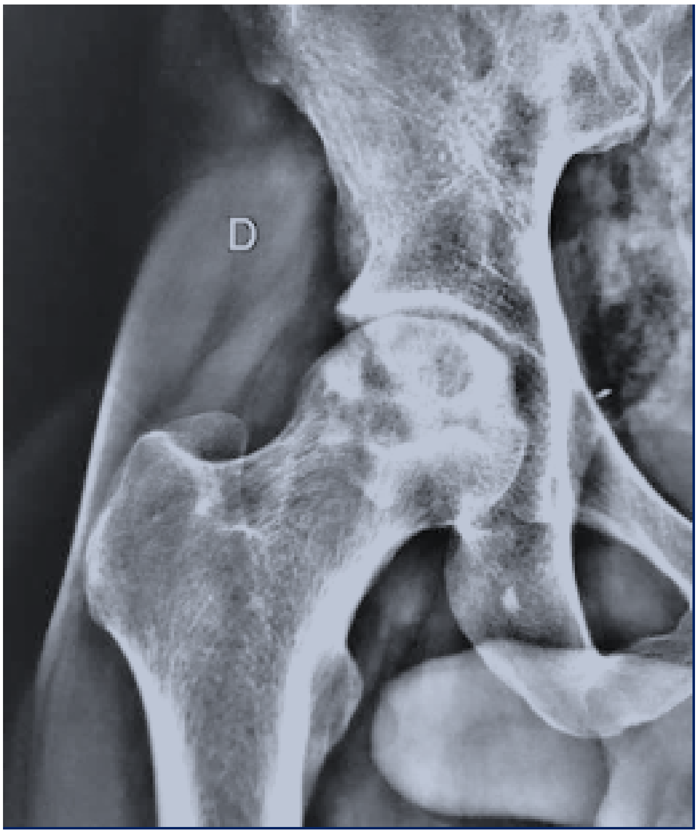
Os procedimentos cirúrgicos descritos neste estudo foram conduzidos com base em um protocolo estabelecido, utilizando instrumentos auxiliares específicos projetados para facilitar a remoção de tecido necrótico e o enxerto ósseo. Todos os cirurgiões envolvidos receberam treinamento prévio para garantir a conformidade com o procedimento padronizado. Durante a cirurgia, os pacientes foram posicionados supinados, com elevação do quadril de 10 cm, e receberam anestesia raquidiana geral ou combinada. A inserção de um fio de 3 mm de diâmetro foi realizada seguindo coordenadas anatômicas precisas, confirmadas por radiografias anteroposteriores e perfil. Após a incisão cutânea e a exposição dos tecidos moles, um canal ósseo foi criado utilizando-se uma broca canulada sobre o fio guia, permitindo a descompressão do núcleo. Durante este processo, o material ósseo contendo células-tronco mesenquimais, células estromais e células sanguíneas foi coletado e misturado com os implantes para aumentar sua bioatividade. A remoção da necrose foi realizada utilizando alargadores, seguida pela aplicação de enxertos ósseos porosos e densos através de um sistema de entrega especializado. O implante ABR foi inserido até pelo menos dois terços da cabeça femoral para promover a formação de novo tecido, sendo sua posição confirmada por fluoroscopia antes do fechamento da incisão e sutura. O tempo médio de duração da cirurgia foi de 40 minutos.

Figura 11 – Injeção de biocerâmica com CMMO após correção do defeito.



Arquivo pessoal Dr. Gildásio Daltro

Figura 12 – Defeito da esfericidade da cabeça femoral



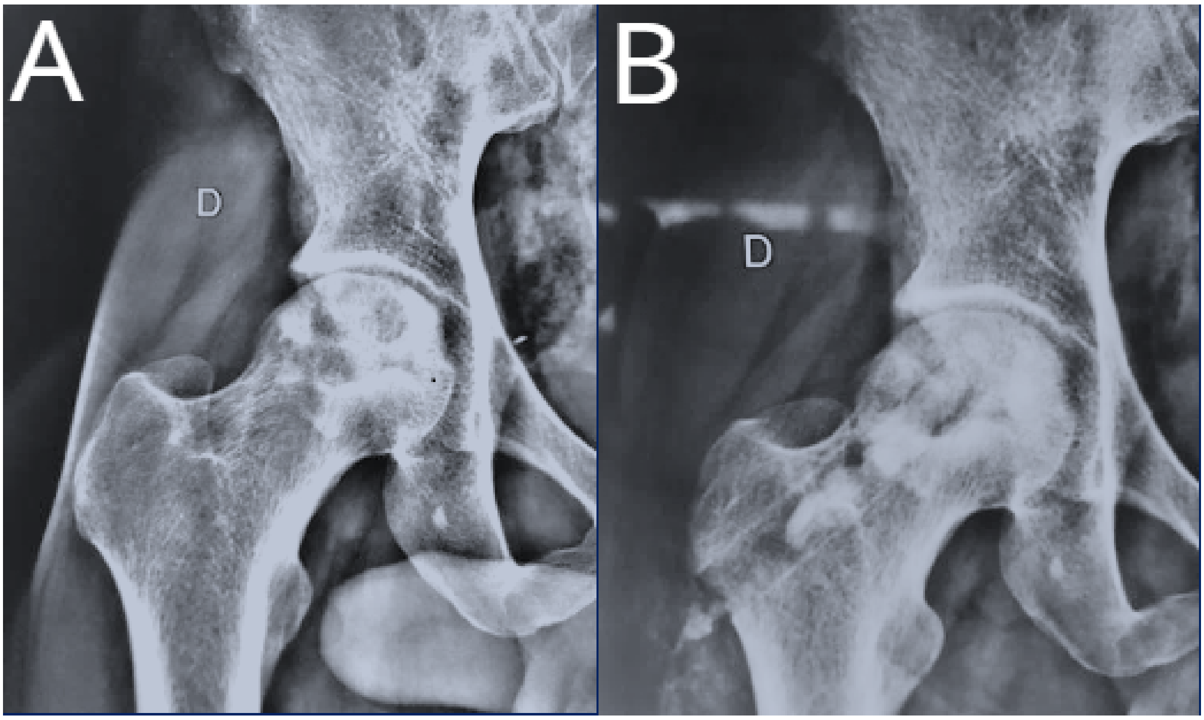
Arquivo pessoal Dr. Gildásio Daltro

6 RESULTADOS

As cabeças femorais tratadas com CMMOs após descompressão, desbridamento do osso e injeção de β-fosfato tricálcico, mostrou-se promissor no presente estudo á compensarmos 24 pacientes com DF e osteonecrose da cabeça femoral nos estágios I ou II de Ficat. O tempo de acompanhamento foi de 18 meses. As avaliações radiológicas pré e pós-operatórias dos pacientes indicaram aspectos radiográficos significativos, compatíveis com a boa evolução clinica. Radiografias posteriores de quadris com evolução clinica favorável, não mostraram alterações da esfericidade da cabeça femoral, evolução para fratura subcortical na área de carga ou progressão da doença osteonecrótica.

Seis meses após o procedimento cirúrgico, foram observados osteointegração da biocerâmica porosa com manutenção da esfericidade da cabeça femoral de acordo com avaliação radiográfica e clinica. 20 Quadris mantiveram-se estáveis e sem dor, os demais quadris (04) mantiveram-se estáveis, porém com claudicação leve e melhora da função articular e sintomas dolorosos leves e esporádicos. O fato de todos os pacientes sendo portadores da doença falciforme não foi possível comparar com outras etiologias das osteonecroses, como também diferença entre as idades.

Figura 13 – A: Imagem Pré Operatório
B: Imagem após 18 meses do implante biocerâmico



Arquivo pessoal Dr. Gildásio Daltro

7 DISCUSSÃO

O presente estudo foi abordado com base na aplicação de biomaterial ao substituir o osso articular na terapia celular da osteonecrose avascular da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme. Demonstrando que os estágios pré-colapso da ONFH em pacientes com DF podem ser tratados com segurança e eficiência com CMMOs enriquecidos com células-tronco/progenitoras combinadas com descompressão do núcleo e desbridamento da cabeça femoral e biocerâmica osteocondutora. O implante de CMMOs diminuiu significativamente a dor no quadril e outros sintomas articulares, e impediu a progressão da doença em direção a estágios osteonecróticos posteriores ou colapso da cabeça femoral em pacientes com DF (HERNIGOU et al., 2008).

Neste estudo, realizamos um seguimento de 18 meses dos pacientes, uma vez que a progressão da doença e o colapso da cabeça femoral são geralmente encontrados nesse período (HERNIGOU et al., 2003). A principal limitação do estudo é o fato de que nenhum grupo controle com descompressão isoladamente ou com tratamento conservador foi incluído. Os dados atuais foram comparados com a evolução natural da osteonecrose do quadril em adultos com DF (NEUMAYR et al., 2006).

De fato, mesmo 3,4% (1 de 24) dos pacientes tratados que não alcançaram o resul-tado clínico satisfatório esperado foram marcadamente melhores do que aqueles deixados para a evolução natural da ONFH (HERNIGOU et al., 2008). Relatos extensos descreveram que, sem uma intervenção específica, 70% a 90% dos casos de ONFH diagnosticados clinicamente em pacientes com anemia falciforme progredirão para o colapso da cabeça femoral e osteoartrite secundária dentro de um período de 5 anos, e consequentemente sofrerão artroplastia (KIM et al., 2012). Em uma série de 75 quadris DF sintomáticos com ONFH, Hernigou (HERNIGOU et al., 2003) descreveram que a progressão da doença ocorreu independentemente do estágio no diagnóstico inicial ou na presença/ausência de fatores de risco significativos que poderiam causar o colapso, sugerindo que procedimentos conservadores de tratamento devem ser instituídos precocemente para evitar um desfecho desfavorável nessa doença.

Nos estudos realizados, os pacientes com doença falciforme com ONFH em estágio inicial (estágio Ficat 0 a IIB) foram incluídos no tratamento quando a necrose ainda não envolvia a cabeça femoral completa. Pacientes com estágio 0/I de Ficat mostraram melhora significativa na dor e função, e nenhum deles progrediu clinicamente. Entre os pacientes com estágio IIA/IIB, 16 quadris (de 24) foram tratados com sucesso, enquanto o restante não relatou nenhuma alteração ou dor progressiva. Importante, descobrimos que todos os pacientes que foram tratados com descompressão e implante de CMMOs enriquecidos com células-tronco/progenitoras não apresentaram colapso pós-operatório da cabeça femoral durante o seguimento de 18 meses. Nossos resultados indicam uma redução na intensidade da dor e outros sintomas articulares associados aos estágios iniciais da ONFH com esse tratamento e, pelo menos para o período de acompanhamento de 60 meses, a progressão da doença permaneceu estável (HERNIGOU et al., 2008).

A prevalência de osteonecrose em pacientes com DF é alta, atingindo até 50% desses indivíduos aos 35 anos de idade, e sua atividade ocupacional e física é substancialmente limitada (HERNIGOU et al., 2008; MAHADEO et al., 2011). Várias estratégias foram examinadas para preservar e não substituir a cabeça femoral e cartilagem articular em pacientes com anemia falciforme com osteonecrose.

Nos estudos realizados o implante de concentrado de CMMO com descompressão minimamente invasiva foi utilizado para todos os pacientes. A descompressão com trefina de 3 mm de diâmetro pequeno teve que ser usada para evitar o vazamento da população de CMMOs implantada. Esta técnica foi desenvolvida para ser menos invasiva e reduzir o risco de danos na cartilagem (KIM et al., 2012).

A ONFH avascular em pacientes com DF é uma condição que progride lentamente e para a qual atualmente não existe uma opção terapêutica efetiva. No início do curso da doença, a descompressão central continua a ser a modalidade de tratamento mais lógica se aceitarmos que a condição é uma síndrome compartimental (KIM et al., 2012). Em uma revisão sistemática atualizada, Martí-Carvajal et al. (MARTÍ-CARVAJAL et al., 2014) identificaram apenas um estudo clínico prospectivo randomizado para osteonecrose relacionada à DF. O relatório não conseguiu mostrar que a descompressão central sozinha ou combinada com a fisioterapia interrompeu a progressão da doença, melhorou os sintomas clínicos ou melhorou a qualidade de vida em pessoas com anemia falciforme (NEUMAYR et al., 2006).

Assim, apesar de várias séries de casos descreverem a utilidade deste procedimento e seu amplo uso na prática clínica, os possíveis efeitos benéficos da descompressão do centro do quadril apenas para a ONFH relacionada ao DF permanecem inconsistentes. Como a terapia descompressiva de pequeno diâmetro isoladamente não impede a progressão frequente da fratura subcondral da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme (GANGJI et al., 2011), nossos dados sugerem que o implante de concentrado de CMMO com uma técnica minimamente invasiva pode ser eficaz na prevenção da evolução natural ao colapso do ONFH e ajudará a evitar a substituição da articulação em pacientes com DF. Um estudo recente da Al Omran (AL OMARAN) comparou a eficácia dos métodos descompressivos para o tratamento de ONFH pré-colapso em uma série consecutiva de pacientes com DF.

Outros estudos que incluíram pacientes com ONFH pré-colapso, com diversas etiologias pré-operatórias subjacentes, relataram reduções satisfatórias na dor e sintomas articulares em pacientes tratados com descompressão central e implante de CMMOs (ZHAO et al., 2012; GANGJI et al., 2011). Em 2011, Gangji (GANGJI et al., 2011) em um estudo prospectivo randomizado controlado relataram que 8 de 11 quadris no grupo de descompressão central progrediu para fratura e colapso, enquanto no grupo de descompressão central e

CMMO apenas 3 de 13 evoluíram para colapso no período de 5 anos de acompanhamento. Em um estudo prospectivo recente, Ma (MA et al., 2013) analisaram um grupo similar de pacientes (53 quadris) com o estágio I a III do ONFH. Após um período de acompanhamento de 2 anos, houve um alívio significativo na dor ($P < 0{,}05$) e nos sintomas clínicos comuns no grupo de tratamento de descompressão central e CMMO em comparação com o grupo de descompressão central sozinho.

A ONFH é reconhecida como uma doença refratária que muitas vezes resultam em disfunção e deterioração da articulação do quadril. Cirurgias de preservação do quadril, como descompressão central, haste de tântalo, osteotomia femoral e enxerto ósseo não vascularizado, são tratamentos comuns, mas nenhuma dessas técnicas é totalmente satisfatória, pois não pode restaurar o suprimento sanguíneo na cabeça femoral (MONT et al 1995).

A biocerâmica de fosfato tricálcico combina boa biocompatibilidade, condutividade óssea e biodegradabilidade. O principal produto de degradação são Ca2+ e PO34, que participam na mineralização do osso e também promovem a sua formação. Além disso, nossos estudos anteriores revelaram uma correlação entre as propriedades angiocondutoras e a macroestrutura da biocerâmica β-TCP porosa (BAI et al., 2010; XIAO et al., 2015), usado aqui para tratar ONFH. Quatro princípios principais guiam esta operação: (1) O ABR conduz o rico fluxo sanguíneo do trocânter maior para a cabeça femoral, transportando os nutrientes e células-tronco necessários para reparar a necrose; (2) O tecido necrótico no interior da cabeça é desbridado pela fresa expansível, seguido de enxerto de biocerâmica associada ao composto ósseo autógeno e medula óssea, potencializando a bioatividade dos implantes; (3) Através da descompressão central, a hipertensão intraóssea é liberada, proporcionando alívio da dor e proporcionando o ambiente básico para o reparo tecidual.

8 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo clínico destacam a eficácia da utilização da biocerâmica porosa de β-fosfato tricálcico (β-TCP) enriquecida com células-tronco mesenquimais do osso (CMMOs) no tratamento da osteonecrose avascular (ONFH) da cabeça femoral em pacientes com doença falciforme (DF). Durante o período de acompanhamento de 18 meses, observou-se:

- Manutenção da esfericidade da cabeça femoral em todos os casos tratados, indicando a capacidade da biocerâmica porosa de β-TCP em proporcionar estabilidade estrutural.
- Ausência de alterações radiográficas significativas, como fratura subcortical na área de carga ou progressão da osteonecrose, evidenciando a eficácia da biocerâmica porosade β-TCP na regeneração óssea e na prevenção de complicações.
- Redução da dor no quadril e outros sintomas articulares, demonstrando a capacidade da biocerâmica porosa de β-TCP em promover a recuperação funcional da articulação do quadril em pacientes com DF.

Importância para o SUS: Esse estudo tem implicações diretas para a saúde pública, especialmente para o Sistema Único de Saúde (SUS), dado que a osteonecrose da cabeça femoral é uma condição debilitante que afeta a qualidade de vida de muitos pacientes, incluindo aqueles com doenças hematológicas como a Doença Falciforme. A utilização de biomateriais como o β-TCP pode representar uma alternativa terapêutica mais acessível e eficaz, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Além disso, a possibilidade de integrar células-tronco mesenquimais para acelerar a regeneração óssea oferece uma abordagem inovadora para tratar a osteonecrose, uma condição de difícil tratamento. O impacto positivo na saúde desses pacientes pode resultar em menor demanda por tratamentos invasivos, como próteses ou intervenções cirúrgicas complexas, que frequentemente envolvem altos custos e riscos. Assim, a adoção dessa terapia poderia aliviar a sobrecarga no sistema de saúde, proporcionando uma alternativa mais eficaz e de custo-benefício para o tratamento da osteonecrose no SUS.

9 REFERÊNCIAS

ABE, Y.; KOKUBO, T.; YAMAMURO, T. Apatite coating on ceramics, metals and polymers utilizing a biological process. Journal of materials science: Materials in medicine, v. 1, p. 233-238, 1990.

AL OMRAN, Abdullah. Multiple drilling compared with standard core decompression for avascular necrosis of the femoral head in sickle cell disease patients. Archives of orthopaedic and trauma surgery, v. 133, p. 609-613, 2013.

ANDIA, D. C.; CERRI, P. S.; SPOLIDORIO, L. C. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. Revista de Odontologia da UNESP, Araraquara, v.35, n.2, p.191-198, 2006.

ANDERSON, J. M.; SHIVE, M. S. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. Advanced Drug Delivery Reviews, v. 28, n. 1, p. 5-24, 1997.

APARECIDA, A. A.; PETRI, D. F. S.; ZAVAGLIA, C. A. C.; DUEK, E. A. R. Biocomposites based on polypropylene and hydroxyapatite for medical applications. Materials Science and Engineering: C, v. 27, n. 2, p. 345-349, 2007.

ARABIAN, K. et al. Advances in 3D-printed bioceramic scaffolds for bone regeneration. Applied Surface Science Advances, v. 7, p. 100205, 2021.

ASTM INTERNATIONAL. ASTM F2150-19: Standard Guide for Characterization and Testing of Biomaterial Scaffolds Used in Regenerative Medicine and Tissue-Engineered Medical Products. West Conshohocken, PA: ASTM International, 2019.

BAI, F.; WANG, Z.; LU, J. et al. A correlação entre a estrutura interna e a vascularização de materiais biocerâmicos porosos controláveis in vivo: um estudo quantitativo. Tissue Engineering Part A, v. 16, n. 12, p. 3791-3803, 2010.

BERTRAM, J. E.; GOSLINGS, W. R.; HAINES, D. V. Anatomy of the human body. 4. ed. Elsevier, 2018.

BOHNER, M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. Injury, v. 31, p. D37-D47, 2000.

BOHNER, M.; GALEA, L.; DOEBELIN, N. Calcium phosphate bone graft substitutes: Failures and hopes. Journal of the European Ceramic Society, 2005.

BOSCHI, A. O. Biomateriais na ortopedia. Acta Ortopédica Brasileira, v. 3, n. 1, p. 8-16, 1995.

BOSE, S.; VAHABZADEH, S.; BANDYOPADHYAY, A. Bone tissue engineering using 3D printing. Materials Today, v. 16, n. 12, p. 496-504, 2013.

BRANEMARK, P.-I. Osseointegration and its experimental background. The Journal of Prosthetic Dentistry, v. 50, n. 3, p. 399-410, 1983.

CHARNLEY, J. Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. Springer Science & Business Media, 2012.

CHEVALIER, J. What future for zirconia as a biomaterial? Biomaterials, v. 27, n. 4, p.

535-543, 2006.

CHUNG, S. M.; RALSTON, E. L. Necrosis of the femoral head associated with sickle-cell anemia and its genetic variants: A review of the literature and study of thirteen cases. JBJS, v. 51, n. 1, p. 33-58, 1969.

DALTRO, Gildásio Cerqueira et al. Tratamento da osteonecrose da cabeça femoral com células progenitoras autólogas em anemia falciforme. Acta Ortopédica Brasileira, v. 16, p. 23-27, 2008.

DALTRO, G. et al. Osteonecrose da cabeça femoral na anemia falciforme. Gazeta Médica da Bahia, n. 3, 2010.

DALTRO, G. C. et al. Efficacy of autologous stem cell-based therapy for osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: a five-year follow-up study. Stem Cell Research & Therapy, v. 6, p. 1-18, 2015.

DALTRO, Paula Braga. Scaffold nanoestruturado utilizando-se celulose bacteriana/fosfatos de cálcio para regeneração óssea. 2015.

DESCAMPS, M. et al. Synthesis of macroporous β-tricalcium phosphate with controlled porous architectural. Ceramics International, v. 34, n. 5, p. 1131-1137, 2008.

DIGGS, L. W. Bone and joint lesions in sickle-cell disease. Clinical Orthopaedics and Related Research®, v. 52, p. 119-144, 1967.

DICKENS, B.; SCHROEDER, L. W.; BROWN, W. E. Crystallographic studies of the role of Mg as a stabilizing impurity in β-Ca3 (PO4) 2. The crystal structure of pure β-Ca3 (PO4) 2. Journal of Solid State Chemistry, v. 10, n. 3, p. 232-248, 1974.

DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphates in nature, biology and medicine. Materials, v. 2, n. 2, p. 399-498, 2007.

DOROZHKIN, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. Biomaterials, v. 31, n. 7, p. 1465-1485, 2010.

DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphate-based biocomposites and hybrid biomaterials. Journal of Materials Science, v. 46, n. 9, p. 2641-2662, 2011.

DRAGON, R. L.; VOGL, W.; MITCHELL, A. W. M. Gray's anatomy for students. 3. ed. Elsevier, 2014.

FANG, T.; ZHANG, E. W.; SAILES, F. C. Autologous bone marrow mononuclear cell implantation therapy is an effective treatment for the patients with osteonecrosis of the femoral head. Current Stem Cell Research & Therapy, v. 13, n. 6, p. 441-447, 2018.

FRIEDENSTEIN, A. J.; PIATETZKY-SHAPIRO, I. I.; PETRAKOVA, K. V. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. Development, v. 16, n. 3, p. 381-390, 1966.

GANGJI, V. et al. Autologous bone marrow cell implantation in the treatment of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: five-year follow-up of a prospective controlled study. Bone, v. 49, n. 7, p. 1005-1009, 2011.

GARCIA, A. P.; SILVA, R. M. Environmental Factors and Their Impact on Femoral Head Osteonecrosis. Journal of Orthopedic Research, v. 45, n. 3, p. 257-263, 2018.

GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O'RAHILLY, R. Anatomia: estudo regional do corpo humano. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

GEETHA, M. et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants–A review. Progress in Materials Science, v. 54, n. 3, p. 397-425, 2009.

GRAY, H.; DRAKE, V. A.; WAUGH, A. Anatomy of the human body. 5. ed. Elsevier, 2020.

HELMUS, M. N.; TWEDEN, K. S. An introduction to biomaterials. World Scientific, 1995.

HERNIGOU, P. et al. Percutaneous implantation of autologous bone marrow osteo progenitor cells as treatment of bone avascular necrosis related to sickle cell disease. Open Orthop J, v. 2, p. 62-65, 2008.

HERNIGOU, P. et al. The natural history of symptomatic osteonecrosis in adults with sickle-cell disease. Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume, v. 85-A, n. 3, p. 500-504, 2003.

HERNIGOU, P.; BACHIR, D.; GALACTEROS, F. Avascular necrosis of the femoral head in sickle-cell disease. Treatment of collapse by the injection of acrylic cement. The Journal of Bone & Joint Surgery British Volume, v. 75, n. 6, p. 875-880, 1993.

HERNIGOU, P.; BEAUJEAN, F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. Clinical Orthopaedics and Related Research, v. 405, p. 14-23, 2002.

HERNIGOU, P. et al. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head in adults with sickle cell disease. The Journal of Bone & Joint Surgery, v. 97, n. 5, p. 305-310, 2015.

HSIEH, M. F. et al. Phase purity of sol-gel-derived hydroxyapatite ceramic. Biomaterials, v. 22, n. 19, p. 2601-2607, 2001.

INORGANIC CRYSTAL STRUCTURE DATABASE – ICSD. Disponível em: http://www.fiz-karlsruhe.de/icsd_home.html.

ISO. ISO 6872:2015 Dentistry - Ceramic materials. Geneva: International Organization for Standardization, 2015.

ISSA, K. et al. Osteonecrosis of the femoral head: the total hip replacement solution. The Bone & Joint Journal, v. 95, n. 11_Supple_A, p. 46-50, 2013.

JONES, L. C.; HUNGERFORD, D. S. Osteonecrosis: etiology, diagnosis, and treatment. Instructional Course Lectures, v. 53, p. 371-386, 2004.

JUDAS, F. et al. Estrutura e dinâmica do tecido ósseo. Texto de apoio para os alunos do Mestrado Integrado em Medicina Disciplina de Ortopedia. Coimbra: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2012.

KARAGEORGIOU, V.; KAPLAN, D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. Biomaterials, v. 26, n. 27, p. 5474-5491, 2005.

KIERSZENBAUM, Abraham L. Histologia e biologia celular: uma introdução à patologia. Elsevier, 2008.

KIM, S. Y. et al. Multiple drilling compared with core decompression for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. International Orthopaedics, v. 36, n. 11, p. 2127-2132, 2012.

KURTZ, S. M.; EDIDIN, A. A.; BARTEL, D. L. The role of backside cement on damage development in UHMWPE acetabular cups. Biomaterials, v. 23, n. 12, p. 2329-2336, 2002.

LANGER, R.; PEPPAS, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. Biomaterials, v. 2, n. 4, p. 201-214, 1981.

LANGER, R.; TIRRELL, D. A. Designing materials for biology and medicine. Nature, v. 428, n. 6982, p. 487-492, 2004.

LEGEROS, R. Z. Calcium phosphate-based osteoinductive materials. Chemical Reviews, v. 108, n. 11, p. 4742-4753, 2008.

LUKIC´, M. et al. Dense fine-grained biphasic calcium phosphate (BCP) bioceramics designed by two-step sintering. Journal of the European Ceramic Society, v. 31, n. 1-2, p. 19-27, 2011.

MA, Y. et al. Efficacy of autologous bone marrow buffy coat grafting combined with core decompression in patients with avascular necrosis of femoral head: a prospective, double-blinded, randomized, controlled study.

MAHADEO, K. M. et al. Increased prevalence of osteonecrosis of the femoral head in children and adolescents with sickle cell disease. The American Journal of Hematology, v. 86, n. 10, p. 806-808, 2011.

MARTÍ-CARVAJAL, A. J. et al. Treatment for avascular necrosis of bone in people with sickle cell disease. Cochrane Database of Systematic Reviews, v. 2011, n. 6, p. CD007263, 2011.

MARTINS, R. F. Estudo do comportamento mecânico de um biomaterial de carbono para implantes ósseos. 2010. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2010.

MCGRATH, T.; CORBETT, J. Implant materials: Bioceramics and biodegradable metals. In: Biomaterials science: An introduction to materials in medicine. Elsevier, 2013.

MIYAHARA, Helder de Souza et al. Osteonecrosis of the Femoral Head: Update Article. Revista Brasileira de Ortopedia, v. 57, p. 351-359, 2022.

MOORE, K. L.; DALLEY, A. F. Moore Anatomia. 2014.

MOSEKE, C.; GBURECK, U. Tetracalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications. Acta Biomaterialia, v. 6, n. 10, p. 3815-3823, 2010.

MOURA, P. R.; MENDONÇA, J. M.; TAVARES, J. M. Propriedades biomecânicas de biomateriais na regeneração óssea. Journal of Biomechanics, v. 42, n. 14, p. 2362-2371, 2009.

MUNIN, E.; AGOSTINI, C. G.; KRAWCZYK, E. M. Effects of biomaterials in bone healing processes. BioMed Research International, v. 2014, p. 1-7, 2014.

NACIF, S. M. et al. Osteonecrosis of the femoral head and its relation to sickle-cell

disease. The Journal of Bone & Joint Surgery, v. 82, n. 7, p. 1049-1058, 2000.

NEVILLE, B. W. et al. Patologia Oral e Maxilofacial. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NICKEL, R. J. et al. Evaluation of material properties of femoral head implants for hip replacement. Journal of Biomechanical Engineering, v. 127, n. 1, p. 103-109, 2005.

NIEMEYER, J. C. et al. Ensaio de comportamento de fuga. 2019.

NIINOMI, Mitsuo. Recent metallic materials for biomedical applications. Metallurgical and materials transactions A, v. 33, p. 477-486, 2002.

PALACIOS, Rosario P. et al. Retention of zirconium oxide ceramic crowns with three types of cement. The Journal of prosthetic dentistry, v. 96, n. 2, p. 104-114, 2006.

PAPAIOANNOU, N. A. et al. The role of vascularized bone grafting in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: A systematic review and meta-analysis. Bone & Joint Journal, v. 96-B, n. 1, p. 104-113, 2014.

PEKKALA, K.; PELLEGRINI, G.; KUMAR, A. Bone repair using biodegradable scaffolds: Current practices and future perspectives. Biomedical Engineering Reviews, v. 9, n. 4, p. 245-264, 2014.

PRAKASH, J. S. et al. Osteonecrosis of the femoral head in sickle cell disease: A review of current management strategies. Orthopedic Clinics of North America, v. 48, n. 3, p. 329-342, 2017.

QUINN, G. D.; QUINN, J. B. A practical and systematic review of Weibull statistics for reporting strengths of dental materials. Dental Materials, v. 26, n. 2, p. 135-147, 2010.

RATNER, Buddy D. et al. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. Elsevier, 2004.

SAAD, R. Evaluation of bone regeneration using synthetic bioceramics in orthopedic applications. Biomaterials Research, v. 18, n. 2, p. 120-132, 2022.

SHIMIZU, T. et al. Role of biocompatible polymers in the development of new biomaterials. Journal of Biomedical Materials Research, v. 47, n. 3, p. 351-358, 1999.

SILVA, A. et al. Development of bone tissue engineering scaffolds using 3D printing techniques: A review. Journal of Orthopaedic Research, v. 35, n. 4, p. 599-611, 2017.

TAN, W. et al. Biodegradable polymeric scaffolds for bone tissue engineering: A review. Acta Biomaterialia, v. 5, n. 8, p. 3061-3072, 2009.

TRUNZO, J. A. et al. Use of calcium phosphate ceramics for bone repair: A review.

Materials Science and Engineering: C, v. 29, n. 2, p. 117-126, 2009.

WANG, X. et al. Clinical outcomes of core decompression for the treatment of avascular necrosis of the femoral head: A systematic review. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, v. 9, p. 39, 2014.

XIE, X. et al. Novel biomaterials for bone regeneration: Review and future directions. Biomaterials, v. 26, n. 34, p. 6868-6882, 2005.

YOSHIMURA, M. et al. Hydrothermal synthesis of biocompatible whiskers. Journal of

Materials Science, v. 29, n. 13, p. 3399-3402, 1994.