

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A REDAÇÃO FINAL  
DA TESE DEFENDIDA POR Sergio Luiz  
Pavanatti E APROVADA PELA  
COMISSÃO JULGADORA EM 29 08, 94.

Cecilia A. Zavaglia  
ORIENTADOR

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA

ESTUDO SOBRE A BIOCOMPATIBILIDADE DA RESINA TERMOPLÁSTICA  
UDEL<sup>®</sup> P-1800 NA MUSCULATURA DO RATO

Nº Publicação

FEM 38/94

Autor : Sergio Luiz Pavanatti

Orientadora : Dr<sup>a</sup> Cecilia A. C. Zavaglia

Co-orientador : Dr. William D. Bellangero

Campinas, 1994

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA

Tese de : Mestrado

Título da Tese : "Estudo sobre a biocompatibilidade  
da resina termoplástica UDEL<sup>®</sup> P-1800  
na musculatura do rato."

Autor : Sergio Luiz Pavanatti

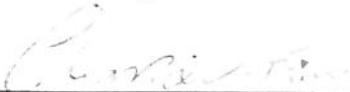
Orientadora : Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecilia A. C. Zavaglia

Co-orientador : Prof. Dr. William Dias Belangero

Aprovado por

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cecilia A. C. Zavaglia ,Presidente

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Olga Zazuco Higa

  
\_\_\_\_\_  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Célia Marina de Alvarenga Freire

Campinas, 29 de agosto de 1994

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ENGENHARIA MECÂNICA  
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA DE MATERIAIS

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ESTUDO SOBRE A BIOCOMPATIBILIDADE DA RESINA TERMOPLÁSTICA  
UDEL<sup>®</sup> P-1800 NA MUSCULATURA DO RATO

Autor : Sergio Luiz Pavanatti

Orientadora : Dr.<sup>a</sup> Cecilia A. C. Zavaglia

Co-orientador : Dr. William Dias Bellangero

Curso : Engenharia Mecânica

Unidade : Faculdade de Engenharia Mecânica

Área de Concentração : Materiais

Dissertação apresentada à comissão de Pós Graduação  
da Faculdade de Engenharia Mecânica para a obtenção do  
título de Mestre em Engenharia Mecânica.

Campinas, 29 de agosto de 1994

S.P. - Brasil

**Dedicatória :**

À toda minha família, pelo entusiasmo e  
incentivo em todos os momentos deste trabalho  
e à Cláudia Cristina pelo inestimável apoio emocional.

AGRADECIMENTOS

---

**Prof.<sup>a</sup>. Dr.<sup>a</sup>. Cecília Amélia Carvalho Zavaglia** do Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas, pela orientação e confiança na realização deste trabalho.

**Prof. Dr. William Dias Belangero** do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas co-orientação segura e auxílio inestimável na realização e interpretação dos resultados dos ensaios de biocompatibilidade.

**Prof. Dr. Luis Carlos Marques Carrera** do Departamento de Tecnologia dos Polímeros da Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas pela ajuda incansável na obtenção da resina Polisulfona e pelos conselhos sempre úteis dados durante a realização deste trabalho.

**Prof. Dr. Sergio Tonini Button** do Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas pela valiosa assistência e boa vontade durante o processo de extrusão da Polisulfona.

**Sr. Antonio Luiz Acetose** da Companhia Petroquímica Camaçari (SP) e **Sr. José Pedro Loiola** da Solvay do Brasil S/A (S.P.) pelo fornecimento e informações sobre o policloreto de vinila

**Eng. Marcelo Carvalho Reis** do Departamento de Engenharia Biomédica da Faculdade de Engenharia Elétrica da Universidade Estadual de Campinas pela cessão e informações sobre as amostras de Polietileno de Ultra Alto Peso Molecular.

**Sr. José Luis Lisboa** e **Sr. Antonio Laerte Struziato** da Oficina de Fabricação e Montagem do Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas pelo auxílio na usinagem dos corpos de prova usados como controle.

**Dr. Rudolf Hutzler**, **Dr. Dirceu M. Vizeu** e **Sr.<sup>a</sup>. Angela Hausleitner** bem como todo pessoal técnico da Empresa Brasileira de Radiações S/A, pela cooperação na esterilização das amostras.

**Prof. Dr. Yoshio Kawano** do Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da Universidade de São Paulo pela colaboração fundamental na caracterização dos corpos de prova em todas as fases deste trabalho.

Aos funcionários do Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, em especial à **Sr.<sup>a</sup>. Ana Cristina de Moraes** que com seu entusiasmo e experiência facilitaram muito a realização deste trabalho

**Prof. Dr. Norair Salviano dos Reis** do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas que gentilmente permitiu a utilização da infraestrutura desse instituto, além de contribuir grandemente na interpretação dos cortes histológicos.

**Sr<sup>a</sup>. Teresa Toniatti e Sr<sup>a</sup>. Cleusa de Oliveira Franco** do Laboratório de Histologia do Departamento de Histologia e Embriologia do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas pela preparação das lâminas histológicas.

**Prof. Dr. Carlos Sales** do Instituto de Física Gleb Wataghin da Universidade Estadual de Campinas pela preparação dos bastões para análise no microscópio eletrônico de varredura.

**Sr<sup>a</sup>. Rita Helena Buso Jacon** do Laboratório de Microscopia do Departamento de Engenharia de Materiais da Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas, pela ajuda na documentação fotográfica deste trabalho, e pelos conselhos durante as sessões de microscopia eletrônica de varredura.

**Prof. Dr. Celso Davanzo** do Departamento de Química Orgânica do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas pelo auxílio na interpretação dos espectros fotoacústicos.

**Sr. Marcos Antonio Gongora** do Laboratório Fotográfico da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas pela revelação dos slides apresentados durante a defesa desta dissertação.

Ao **CNPq** - Conselho Nacional de Pesquisas pela bolsa de estudo de mestrado.

E a todos amigos que direta ou indiretamente colaboraram e incentivaram a realização desse trabalho.

Senhor, dai-nos força  
para aceitar o imutável.  
Coragem para alterar o mutável.  
E sabedoria para distingui-los.

Desconhecido

## SUMÁRIO

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
LISTAS	
I - Figuras.....	xi
II - Tabelas.....	xi
III - Gráficos.....	xi
IV - Fotos.....	xi
CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO.....	1
CAPÍTULO 2 - MATERIAIS EM ORTOPEDIA E IMPLNTES ORTOPÉDICOS....	3
I - Placas de Fixação ou Osteossíntese.....	3
II - Materiais Poliméricos.....	5
III - Polímeros Utilizados em Placas de Osteossíntese.....	6
IV - As Poliétercetonas (PEK) e Poliétersulfonas. (PES).....	8
CAPÍTULO 3 - MATERIAIS E MÉTODOS	
I - Material Testado.....	15
II - Materiais de Referência.....	15
III - Equipamentos Principais.....	15
IV - Processamento dos Corpos de Prova.....	16
V - Seleção e Limpeza dos Corpos de Prova.....	16
VI - Acondicionamento e Esterilização dos Corpos de Prova....	18
VII - Animais.....	18
VIII - Procedimento Cirúrgico.....	19
IX - Sacrifício dos Animais e Fixação dos Tecidos.....	21
X - Preparação dos Cortes Histológicos.....	21
XI - Avaliação Histológica da Resposta Tecidual	
a - Partículas.....	22
b - Bastões.....	22
XII - Caracterização dos Materiais.....	23
CAPÍTULO 4 - RESULTADOS	
I - Avaliação dos Bastões	
a - Após o Processamento e Esterilisação.....	24
b - Após Implatação.....	24
II - Fotografias Obtidas no M.E.V.....	26
III - Espectrogramas Fotoacústicos.....	33
IV - Avaliação Macroscópica dos Tecidos Musculares.....	43
V - Avaliação Microscópica do Triceps Sural	
a - Fase Aguda (1, 2 e 4 semanas).....	43
b - Fase Crônica (8, 16 e 52 semanas).....	43
VI - Avaliação Microscópica do Músculo Reto Abdominal	
a - Fase Aguda (1, 2, e 4 semanas).....	44
b - Fase Crônica (8, 16 e 52 semanas).....	44
VIII - Fotos dos Cortes Hitológicos.....	45
IX - Medidas da Camada de Fibrose.....	71

CAPÍTULO 5 - DISCUSSÃO	
I - Aspectos Gerais.....	79
II - Material Testado.....	79
III - Materiais de Referência.....	80
IV - Processamento das Amostras.....	80
V - Caracterização dos Materiais.....	81
VI - Metodologia do Ensaio de Biocompatibilidade.....	82
VII - Análise dos Bastões	
a - Após Processamento e Esterilização.....	83
b - Após o Período de Implante.....	85
VIII - Análise da Resposta Tecidual	
a - Bastões.....	86
b - Partículas.....	88
CAPÍTULO 6 - CONCLUSÕES.....	89
CAPÍTULO 7 - SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	90
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	91

## RESUMO

Neste trabalho foi feito um estudo sobre a biocompatibilidade, *in vivo*, de uma **Poliétersulfona (PES)** fabricada pela American Oil Company (AMOCO), e vendida comercialmente sob o nome de **UDEL<sup>®</sup> P-1800**.

Durante o período de fevereiro de 1993 a abril de 1994 este polímero foi implantado na forma de partículas no músculo Tríceps Sural, e na forma de bastões no músculo Reto Abdominal de 56 ratos machos (*Rattus norvegicus*) da variedade WYSTAR, com os seguintes períodos de acompanhamento : 1, 2, 4, 8, 16 e 52 semanas.

Como materiais de referência foram utilizados o **Poliétileno de Ultra Alto Peso Molecular (UHMWPE)** fabricado pela POLIALDEN PETROQUÍMICA com o nome comercial de **UTEC<sup>®</sup> 3440**, e um **Policloreto de Vinila (PVC)** fornecido especialmente para este trabalho pela COMPANHIA PETROQUÍMICA CAMAÇARI.

Ao final do estudo os autores concluíram que todos os materiais implantados na forma de bastões induziram a mesma resposta tecidual. A evolução desta resposta entretanto depende da natureza química do material.

Os polímeros implantados na forma de partículas também passaram a ter o mesmo tipo de resposta tecidual ao redor da 16<sup>a</sup> semana, sem diferenças significativas entre ambos. Não foi observada qualquer alteração macroscópica induzida pelos materiais implantados.

Quanto ao **PES**, não se constatou qualquer alteração química ou estrutural produzida pelo organismo hospedeiro, tampouco foi observada aderência de tecidos na superfície dos bastões.

Pelas reações observadas durante este estudo, os autores podem afirmar que o **PES UDEL<sup>®</sup> P-1800** é um polímero tão biocompatível quanto o **UHMWPE**, justificando a continuação deste estudo através da avaliação da bifuncionalidade do mesmo.

ABSTRACT

---

In this work was made a study about the biocompatibility, *in vivo*, of a **Poliethersulfone** <sup>®</sup> manufactured by AMERICAN OIL COMPANY (AMOCO), solded by the trade name **UDEL P-1800**. During the period of february 1993 to april 1994, this polymer was implanted in the form of particles into the Triceps Surae muscle, and rods implanted at Abnominal muscle of 56 males rats ( Rattus novergicus ) of WYSTAR variety, with a follow-up of; 1, 2, 4, 8, 16 and 52 weeks.

As a reference materials was used a **Ultra High Molecular Weight Poliethylene (UHMWPE)** manufactured by POLIALDEN PETROQUÍMICA with a trade name **UTEC** <sup>®</sup> 3440, and a **Polivinil-chloride (PVC)** specialy supplied to this work by COMPANHIA PETROQUÍMICA CAMAÇARI.

At final of the study the autors concluded that all materials implan ted in a rods form induced the same tissue response. Meanwhile the evolu cion of this response depends of chemical nature of the material.

The polymers implanted in the particles form also had the same tissue response around of 16<sup>th</sup> week, without significative differences between both. Don't was observed any macroscopic alterations induced by the implan ted materials.

As to PES, don't was noted any chemical or structural alterations pro duced by the host body, either was observed tissue aderenca in the rods' surface.

By the reactions observed during this work, the autors could assert that **PES UDEL** <sup>®</sup> P-1800 is as biocompatible polymer than the **UHMWPE**, just fying the continuation of this work through evaluation of its biofuncionali ty.

## LISTAS

## I - FIGURAS

1 - Grupos Funcionais Característicos do PES e PEK.....	9
2 - Grupos Funcionais Comumente Presentes no PES e PEK.....	9
3 - Influência Teórica da Fração Volumétrica das Fibras de Carbono nas Propr. Mec. de uma Matriz de UDEL <sup>®</sup> P-1800...	11
4 - Diagrama Esquemático da Extrusão do PES.....	17
5 - Distr. Granulométrica das Partículas de UHMWPE e PES....	18
6 - Cronograma dos Ensaio de Biocompatibilidade.....	20
7 - Espectrogramas I.V. Padrões dos Materiais Estudados.....	34
8 - Espectrogramas I.V. do PES na Forma de Pó e de Bastão...	35
9 - Espectrogramas RAMAN do PES na Forma de Pó e de Bastão..	36
10 - Espectrogramas I.V. do PVC e UHMWPE.....	37
11 - Espectrogramas I.V. dos Materiais Deixados em Solução de Formol à 10%.....	38
12 - Espectrogramas I.V. dos Bastões de PES Implantados.....	39
13 - Espectrogramas I.V. dos Bastões de UHMWPE Implantados...	40
14 - Espectrogramas I.V. dos Bastões de PVC Implantados.....	41
15 - Espectrogramas I.V. dos Bastões após 52 semanas de implante, submetidos a diferentes tempos de limpeza no ultrassom.....	42
16 - Monômero do PES UDEL <sup>®</sup> P-1800.....	80
17 - Diagrama Esquemático do Funcionamento da Espectrometria Fotoacústica.....	82
18 - Mecanismo de Degradação Oxidativa de Polímeros em Geral.	84
19 - Macanismo de Degradação Típica do PVC.....	95

## II - TABELAS

1 - Quadro comparativo das Propriedades Mecânicas de Diversos Materiais Utilizados como Implantes.....	10
2 - Planejamento do Ensaio de Biocompatibilidade.....	19
3 - Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G1	71
4 - Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G2	72
5 - Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G3	73
6 - Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G4	74
7 - Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G5	75
8 - Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G6	76
9 - Resultado Comparativo das Espessuras da Camada de Fibrose por Grupo de Animais.....	77

## III - GRÁFICOS

1 - Comportamento Previsto para a Espessura da Camada de Fibrose.....	78
2 - Comportamento Real da Espessura da Camada de Fibrose....	78

## IV - FOTOS

1 - Superfície do bastão de PES após o processamento.....	27
2 - Detalhe da superfície da Foto 1.....	27
3 - Superfície do bastão de UHMWPE após o processamento.....	28

4 - Superfície do bastão de <b>PVC</b> após o processamento.....	28
5 - Rachadura observada no bastão de <b>PVC</b> deixado em solução de formol a 10%.....	29
6 - Presença de poros na superfície do bastão de <b>PVC</b> após o período de implantação.....	29
7 - Membrana aderida na superfície do bastão de <b>PES</b> .....	30
8 - Tecidos aderidos à superfície do bastão de <b>UHMWPE</b> .....	30
9 - Células aderidas à superfície do bastão de <b>PVC</b> .....	31
10 - Distribuição e forma das partículas de <b>PES</b> .....	31
11 - Distribuição e forma das partículas de <b>UHMWPE</b> .....	32
12 - Músculo tríceps sural - <b>PES</b> - 52 semanas.....	46
13 - Músculo reto abdominal - <b>PVC / PES</b> - 52 semanas.....	47
14 - Músculo Tríceps Sural - <b>PES</b> - HE - 1 semana.....	48
15 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 1 semana.....	49
16 - Músculo Tríceps Sural - <b>PES</b> - HE - 4 semanas.....	50
17 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 4 semanas.....	51
18 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 4 semanas.....	52
19 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 4 semanas.....	53
20 - Músculo Tríceps Sural - <b>PES</b> - TM - 16 semanas.....	54
21 - Músculo Tríceps Sural - <b>PES</b> - HE - 16 semanas.....	55
22 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - TM - 16 semanas.....	56
23 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 16 semanas.....	57
24 - Músculo Tríceps Sural - <b>PES</b> - HE - 52 semanas.....	58
25 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 52 semanas.....	59
26 - Músculo Tríceps Sural - <b>PES</b> - HE - 52 semanas.....	60
27 - Músculo Tríceps Sural - <b>UHMWPE</b> - HE - 52 semanas.....	61
28 - Músculo Reto Abdominal - <b>PES</b> - HE - 1 semana.....	62
29 - Músculo Reto Abdominal - <b>UHMWPE</b> - HE - 1 semana.....	63
30 - Músculo Reto Abdominal - <b>PVC</b> - HE - 1 semana.....	64
31 - Músculo Reto Abdominal - <b>PES</b> - HE - 16 semanas.....	65
32 - Músculo Reto Abdominal - <b>UHMWPE</b> - HE - 16 semanas.....	66
33 - Músculo Reto Abdominal - <b>PVC</b> - HE - 16 semanas.....	67
34 - Músculo Reto Abdominal - <b>PES</b> - HE - 52 semanas.....	68
35 - Músculo Reto Abdominal - <b>UHMWPE</b> - HE - 52 semanas.....	69
36 - Músculo Reto Abdominal - <b>PVC</b> - HE - 52 semanas.....	70

CAPÍTULO 1

---

## INTRODUÇÃO

Hoje em dia os materiais poliméricos vem sendo cada vez mais estudados e aplicados nas áreas de saúde, e mais recentemente tem sido sugerido seu uso para a fabricação de implantes ortopédicos. Normalmente esses implantes são feitos de materiais metálicos tais como o Aço Inox 316 L e ligas como as de Ti-4Al-6V, que apresentam boa resistência mecânica e à corrosão. No entanto, polímeros de alto desempenho, como as Poliétersulfonas (PES) e as Poliétercetonas (PEK), vem despertando grande interesse com relação a possíveis aplicações em ortopedia, em especial na confecção de implantes temporários.

As principais vantagens da utilização de tais polímeros, em relação aos dispositivos ortopédicos tradicionais, seriam pela ordem de importância :

1º : Possuir um módulo elástico próximo ao módulo do osso cortical que, segundo alguns autores, seria o desejável uma vez que os implantes metálicos chegam a ter, no caso do aço inox, um módulo elástico até trinta vezes superior ao do osso cortical. Como conseqüência o implante recebe a maior parte dos esforços mecânicos, levando a alterações da estrutura óssea subjacente tais como a osteoporose. Evidentemente esta alteração também depende da forma do implante e do local onde ele é colocado, porém é aceito que quanto maior a sua rigidez, maior é a probabilidade de ocorrerem tais alterações.

2º : Maior resistência à corrosão, pois devido às condições extremamente adversas do interior do organismo vivo, os implantes metálicos liberam ions, em maior ou menor grau dependendo da sua estrutura, causando reações que vão desde uma inflamação estéril na região próxima ao implante até a necrose dos tecidos ao redor e perda do dispositivo. A ausência de corrosão é uma das características responsáveis pela boa biocompatibilidade apresentada pela maioria dos polímeros.

3º : Através de um projeto adequado, essas placas poderiam ser fabricadas por injeção em grande quantidade e num tamanho padrão o que poderia baratear seu custo. Além disso, no momento da operação de implante, estas placas poderiam ser cortadas e adaptadas às irregularidades do osso do paciente sem a preocupação do rompimento da camada de apassivação já que esta inexistente em polímeros.

Algumas desvantagens comuns aos polímeros como a sua tendência a sofrer fluência, seriam reduzidas pela adição de Fibras de Carbono (F.C.), um material reconhecidamente biocompatível, embora em estruturas como a PES a presença de vários anéis benzênicos por monômero praticamente elimine esta tendência

Sua grande desvantagem atualmente seria o seu preço, situando-se em torno de U\$ 100 a U\$ 120 por kg (preço fornecido pela BAYER AEG - Alemanha), que somados ao custo de processamento para a injeção de Placas de Osteosíntese, ou qualquer outro implante ortopédico (uma operação delicada devi

do às propriedades térmicas do material), tornariam o preço do produto final muito elevado em relação ao Aço 316L, que é o material mais largamente utilizado para a fabricação desses implantes.

No entanto essa não é uma situação definitiva e com o aumento da demanda e o desenvolvimento da tecnologia certamente os custos de fabricação serão reduzidos.

Evidentemente o fato de o material possuir propriedades mecânicas e químicas superiores não o tornam uma opção óbvia para a fabricação de implantes ortopédicos. Antes de se considerar tal material é imprescindível avaliar sua biocompatibilidade, que é o objetivo principal desta dissertação. Pretende-se avaliar, *in vivo*, a biocompatibilidade de uma Poliétersulfona, fabricada pela AMERICAN OIL COMPANY (AMOCO), conhecida comercialmente por UDEL<sup>®</sup> P-1800, comparativamente com materiais poliméricos de resposta fisiológica já conhecida.

Resumidamente pode-se listar os objetivos deste trabalho como sendo:

1° : Avaliação da resposta tecidual a nível macroscópico e microscópico do organismo aos materiais implantados.

2° : Estudo da influência da forma, e do tempo de implante dos materiais na resposta tecidual.

3° : Avaliação das modificações ocorridas no material devido à atuação do organismo durante o tempo de implante.

## CAPÍTULO 2

## MATERIAIS EM ORTOPEDIA E IMPLANTES ORTOPÉDICOS

Desde o seu início a medicina vem tentando eliminar, ou ao menos atenuar, a dor e as limitações causadas pelas doenças e pelos traumas que atingem os diversos sistemas fisiológicos do ser humano. Um dos meios propostos para a solução destes problemas, é a utilização de implantes com o objetivo de substituir as partes lesadas, por materiais biológicos ou sintéticos.

Estes implantes podem ter diversas origens, como por exemplo o próprio paciente ou espécies idênticas, como ocorre no caso de transplantes de órgãos ou cirurgias de revascularização que utilizam veias safena. Também existe a possibilidade da origem ser de espécies diferentes como o pericárdio bovino usado para a fabricação de válvulas cardíacas. Em ambos tem-se exemplos de origem biológica.

Quanto aos materiais sintéticos pode-se classificá-los de acordo com suas propriedades físicas e químicas em metálicos, cerâmicos, poliméricos ou combinações de dois ou mais destes materiais, os chamados compósitos que se distinguem pela formação de fases macroscópicas entre os materiais formadores.

Em relação a ortopedia e traumatologia, sempre houve grande interesse na utilização de materiais de origem não biológica no tratamento de lesões do aparelho locomotor. Nesse sentido um dos mais antigos relatos remonta ao século XVI, quando Petronius utilizou uma placa de ouro para corrigir um defeito no palato de um paciente seu (1). Neste caso tem-se um exemplo de um implante definitivo ou uma prótese, cujo objetivo é substituir o tecido lesado por tempo indefinido.

## I - Placas de Fixação ou Osteossíntese

Outra área de grande interesse da ortopedia são os implantes temporários cuja função é o tratamento de lesões causadas no aparelho locomotor por doenças causadoras de osteoporose (reabsorção de massa óssea), ou traumas ocorridos geralmente por acidentes. Neste caso as placas de fixação ou placas de osteossíntese são o exemplo de dispositivo ortopédico mais largamente utilizado.

Essas placas são dispositivos utilizados para a fixação de ossos e consolidação de fraturas, consistindo basicamente de uma barra retangular perfurada, cujo tamanho e número de furos depende do local e tipo de fratura a ser tratada, de tal modo que, ao ser fixada ao osso, esta placa imobiliza o local acelerando o processo de consolidação.

No entanto essa não era uma prática comum até o final do século XIX, até então acreditava-se que o meio mais eficiente de cura era a imobilização do local da fratura por talas até sua cura, pois seja pela baixa resistência mecânica e química dos materiais empregados, seja pelo pouco rigor

científico com que eram feitas estas cirurgias, baseadas mais no método de "tentativa e erro", eram comuns a ocorrência de reação de rejeição, perda do implante e em casos extremos a morte do paciente, tornando o avanço nesta área em particular muito lento.

Somente em meados do século XIX, em 1829 mais precisamente, tem-se notícia de uma tentativa científica da avaliação da resposta fisiológica de alguns metais realizada por Levert (1), que após estudar o efeito causado por diversos tipos de suturas metálicas chegou à conclusão que a platina era, entre os materiais testados, aquele que provocava menor reação nos tecidos.

Isto confirmava o que na época já era mais ou menos conhecido ou seja, metais nobres apresentavam boa biocompatibilidade mas, por outro lado, suas propriedades mecânicas inferiores e seu alto preço impossibilitavam seu uso, ao contrário dos metais como o ferro ou os aços produzidos na época, que apesar de relativamente baratos e de propriedades mecânicamente superiores tinham baixa resistência à corrosão, o que também proibia seu uso.

De qualquer modo, a menção mais antiga de uma placa para fixação óssea implantada com sucesso segundo Venable citado por Bagby (2), foi projetada por Hansman e usada primeiramente em 1886 nos Estados Unidos, embora admita-se a possibilidade do uso de tais placas durante a Guerra Civil Americana (1861 -1865). Nos anos que seguiram este tipo de placa foi sendo progressivamente aperfeiçoada por pesquisadores como Lambotte (1909), Sherman (1912) e Lane (1914) principalmente com relação à sua rigidez e conformidade em relação às irregularidades da superfície óssea.

Mas foi somente no princípio da década de vinte deste século quando começaram a ser produzidos dois tipos de ligas: um aço fabricado pela KRUPP (Alemanha) em cuja composição entravam o cobalto e o molibdênio, e uma liga desenvolvida pela AUSTENAL (Estados Unidos), composta de cromo, cobalto e molibdênio comercializada sob o nome de Vitallium, que começaram a atingir níveis de tolerância dos tecidos ao redor dos implantes realmente animadores.

Estes dois materiais por apresentarem resistência mecânica e à corrosão superiores aos materiais que eram fabricados até então, passaram a ser comumente usados até que em 1945 o American College of Surgeons, na sua 23ª reunião recomendou que: "O metal ideal para a fixação de fraturas ... deve possuir as características fisiologicamente inertes do Vitallium e as propriedades físicas e mecânicas do Aço Inoxidável". Por possuírem estas características os aços 316 e 317 passaram a ser utilizados em implantes ortopédicos, sendo posteriormente substituídos pelo aço 316 L. (3)

Embora aço 316 L seja sem dúvida o material até os dias atuais mais largamente utilizado na confecção de placas de fixação, a partir da década de sessenta alguns autores como Rincho, Livio e Saegesser (1967) e Duparc e Dufour (1977) citados por Uthhoff (4) chamaram a atenção para o grande número de fraturas observadas após a remoção da placa, o que acontece geralmente de 18 a 24 meses depois do implante.

A explicação mais aceita, segundo Uthhoff (4,5), é que o processo de cura ocorre em duas etapas; na primeira há uma aproximação e união dos fragmentos proporcionado pela fixação interna rígida pela placa, enquanto que a segunda fase é caracterizada pela remodelação da estrutura óssea. Deste modo, por possuir um módulo elástico muito superior ao do osso, a placa metálica passa a receber a maior parte do esforço protegendo o tecido ósseo,

que por sua vez é reabsorvido pelo organismo durante o processo de remodelamento, devido à falta de estímulo.

Levando isto em consideração, muitos pesquisadores propuseram então a redução do módulo elástico das placas de fixação, que poderia ser feito ou pela redução da área de secção transversal da placa ou pela utilização de materiais que apresentassem um módulo elástico mais próximo ao do osso. Desse modo parte das pesquisas passaram a se direcionar na procura de materiais que proporcionassem uma fixação estável porém menos rígida e o primeiro material que mostrou-se promissor nesse sentido foi o Titânio (6).

Este material metálico começou a despertar o interesse como material alternativo ao aço 316 L quando, na década de quarenta, Bothe et alii (7), citado por Williams (8), publicaram os resultados de alguns experimentos de biocompatibilidade onde pela primeira vez este material foi testado em estado puro, sendo que a conclusão dos autores foi que "o Titânio foi tão bem tolerado como o Vitallium<sup>®</sup> e o Aço Inox, talvez sendo o que apresenta melhor tendência de crescimento do tecido ósseo em contato com ele".

Isto foi confirmado posteriormente por Tonino et alii (9), Moyen et alii (10) e o próprio Uthoff (4,5) em vários trabalhos na década de oitenta, onde ficou claro que a reabsorção óssea em fraturas imobilizadas por placas de osteossíntese, confeccionadas em materiais de menor módulo elástico, era marcadamente menor do que as imobilizadas por placas de Aço Inox.

Apesar de apresentar, sem dúvidas, algumas vantagens em relação ao Aço Inox, tal como maior leveza e resistência à corrosão e um módulo elástico apenas sete vezes maior que o do osso, em média, com a generalização do uso do Titânio começaram a ser relatados casos de quebras em certos dispositivos ortopédicos o que levou os ortopedistas a adotarem, a partir da década de setenta, uma liga à base de Alumínio e Vanádio (Ti-6Al-4V), desenvolvida originalmente para fins aeronáuticos e que possuía maior rigidez (8).

Como se trata de um material relativamente novo, uma certa reserva é feita à aplicação desta liga em larga escala pois em sua composição entram elementos desconhecidos ao corpo humano que poderiam ser liberados na forma de íons como o Titânio e o Vanádio, cujos efeitos a longo prazo ainda são desconhecidos. Por outro lado, o grande limitante ao seu uso, na realidade é seu preço muito superior ao do aço 316 L (8).

Deste modo, passou-se então a se considerar a possibilidade de substituição destes metais e suas ligas por materiais alternativos, em especial os compósitos reforçados por Fibras de Carbono (F.C.) utilizando polímeros como matriz.

## II - Materiais Poliméricos

Até os dias atuais os implantes ortopédicos em geral tem sido fabricados quase que exclusivamente de materiais metálicos, mas a partir da década de cinquenta iniciaram-se as primeiras tentativas de se substituir estes materiais por polímeros. Nesta época Charnley, estudando os problemas que ocorriam com as próteses de quadril de Machi-Farat, concluiu que o atrito entre as partes de metal era o principal responsável pelos problemas de corrosão, e que, em casos extremos, causavam o fenômeno de solda fria entre as partes articuladas ao se tornarem muito lisas (11).

Ao pesquisar materiais alternativos para substituição dos metais, ele testou primeiramente o Teflon<sup>®</sup> (politetrafluoretileno - PTFE) como componente acetabular em próteses totais de quadril (12). Pouco tempo depois porém, ele abandonou o uso deste material devido a um desgaste muito rápido do componente acetabular, e principalmente à reação de rejeição dos tecidos às partículas liberadas (13).

Este insucesso na utilização do PTFE levou Charnley a substituir este material pelo UHMWPE. Esta olefina distingue-se do polietileno comum (LDPE) pelo seu alto grau de polimerização, o que sem dúvida dificulta seu processamento pois o polímero passa a se comportar como um termorrígido mas, por outro lado, essa dificuldade é largamente compensada pelo ganho nas propriedades mecânicas do UHMWPE, sem perder as características de biocompatibilidade do LDPE (14).

Essa combinação de propriedades levou o UHMWPE à condição de polímero mais largamente utilizado nas articulações de próteses até os dias atuais, mostrando que o desenvolvimento das propriedades mecânicas dos polímeros através de modificações da cadeia ou pela adição de novos materiais para a formação de compósitos, poderiam torná-los um substituto ideal para os materiais metálicos tradicionais (15,16).

A bem sucedida substituição do componente acetabular metálico pelo UHMWPE estimulou a procura de outros materiais poliméricos que pudessem apresentar a mesma biocompatibilidade, mas com propriedades mecânicas superiores. Algumas tentativas nesse sentido já haviam sido feitas pelos irmãos Judet na França (17) na década de quarenta, quando próteses totais de quadril, cuja cabeça femoral era confeccionada em Polimetacrilato de metila (PMMA), chegaram a ser implantadas em humanos, uma vez que este material já era utilizado com boa aceitação em odontologia e cirurgia plástica.

Os resultados como implantes ortopédicos no entanto foram desapontadores pois o atrito entre os componentes acetabulares e os metálicos liberava grande quantidade de partículas desgastando rapidamente a cabeça femoral e causando inflamação crônica nas vizinhanças do implante. Com o acúmulo de casos esse fenômeno passou a ser conhecido como **acrilose** (18).

Além destas, outras tentativas de substituição dos componentes metálicos em próteses articuladas por outros polímeros, tais como as **Poliuretanas** e as resinas **Epóxi**, mostraram que a liberação de partículas eram um grande limitante ao uso destes materiais, uma vez que estas eram bem menos aceitas que as do UHMWPE. Deste modo começaram a serem estudadas aplicações onde se podiam aproveitar a biocompatibilidade dos materiais poliméricos combinadas com suas propriedades mecânicas em dispositivos onde o desgaste fosse mínimo, como ocorrem com as placas de osteossíntese.

### III - Polímeros Utilizados em Placas de Osteossíntese

Até recentemente o uso de materiais poliméricos para esta finalidade não era considerado, pois suas propriedades mecânicas, em especial o módulo elástico e a resistência à tensão, estavam bem abaixo daquelas medidas para o tecido ósseo. A partir da década de setenta com a fabricação dos **Polímeros de Alto Desempenho**, como as **Poliimididas**, **Poliétercetonas** e **Poliétersulfonas**, esta situação começou a se alterar.

Destinados inicialmente à indústria Aeroespacial estes polímeros passaram a interessar a área médica, em especial a ortopedia, devido à suas propriedades mecânicas superiores e muito próximas às do osso, quando reforçadas com F.C.. Vários pesquisadores tem estudado a confecção de placas em materiais poliméricos reforçados com essas fibras, levando-se em conta sua quantidade, tamanho e orientação, e que poderiam ser adicionadas à matriz polimérica, até se atingir a rigidez desejada.

Alguns autores como **Tormälä et alli** (19) e **Bradley et alli** (20), acreditam que o módulo elástico e a resistência à tensão deveriam ficar em torno de 30% das do aço inox 316 L, pois abaixo deste valor haveriam problemas para a fixação do local da fratura. Deste modo além de fornecer a estabilização necessária, essas placas poderiam apresentar, teóricamente, maior resistência aos esforços cíclicos que aquela apresentada pelo Aço 316-L.

Os mais diversos tipos de polímeros tem sido estudados para este fim como o **PMMA** reforçado com F.C. implantados por **Woo et alli** (21) na forma de de pinos, ou resinas termoplásticas como o **Nylon 6-10** e o **Polibuteno-tereftalato (PBT)**, moldadas na forma de placas de osteossíntese reforçados com 30% de f.C. curtas randomicamente orientadas, e implantadas na porção média femoral de cães, estudadas por **Gillett et alli** (22).

Neste último estudo chegou-se à conclusão que ambos compósitos possuem o módulo elástico apropriado para a fixação e cura da fratura em cerca de 8 a 12 semanas, inclusive com uma formação moderada de calos, sendo observada reação inflamatória acima do normal devido às partículas de carbono originadas pelas fibras, como já havia sido notado por outros autores desde o início de seu uso na década de sessenta.

**Zimmerman et alli** (23) tentaram desenvolver uma placa para fixação de fraturas parcialmente biodegradável, baseando-se no conceito que esta deveria idealmente permanecer rígida durante o processo de união dos fragmentos, e posteriormente poderia ir diminuindo progressivamente sua rigidez permitindo a remodelação natural do osso. Deste modo os autores confeccionaram uma placa composta de várias camadas de matriz de Poli ácido láctico (**PLA**), que é um polímero biodegradável, reforçadas com fibras longas de carbono, orientadas em direções preferenciais por camada ( $0^\circ$ ,  $45^\circ$  e  $-45^\circ$ ).

Teóricamente a placa deveria ter mantido o local da fratura estável pois os ensaios mecânicos, realizados em solução salina à  $37^\circ\text{C}$ , mostraram que a rigidez e resistência à fadiga desejada tinha sido atingida, mas na prática a absorção do **PLA** pelo organismo hospedeiro, no caso cães da raça "**coonhound**", deu-se a uma taxa muito rápida causando a delaminação da placa, e conseqüentemente não permitindo a consolidação adequada da fratura

A conclusão dos autores foi que ainda são necessários aperfeiçoamentos no sentido de prevenir principalmente a absorção de água pela placa, o que permitiria a utilização deste implante especialmente em situações de pouco esforço, como fraturas nos membros superiores.

No mesmo sentido **Törmalä et alli** (19) estudaram outros polímeros biodegradáveis como o **Poliglicol de Ultra Alta Resistência Auto Reforçados (SR-PGA)** que apresentam a característica de serem totalmente absorvidos pelo organismo, evitando-se a retirada do implante por processos cirúrgicos.

Segundo os autores o **SR-PGA**, implantado na forma de pinos no tecido dorsal subcutâneo de 28 coelhos por um período de até 10 semanas, reteve suas propriedades mecânicas num nível aceitável sendo, em princípio, dispo

nível para a confecção de placas de osteossíntese, além de pinos e outros implantes que poderiam substituir os materiais metálicos, especialmente em locais onde o esforço mecânico não fosse excessivo.

Os resultados mais expressivos obtidos por placas de fixação confeccionadas em compósitos poliméricos, foram conseguidos por pesquisadores como **Hastings, Tayton e McKibbin** entre outros da **University of Wales College of Medicine** de Cardiff, Escócia (24,25,26), que desde 1979 até 1992 implantaram cerca de 300 placas fabricadas em resina **Epóxi** reforçadas com **F.C.** em pacientes.

A experiência com este tipo de placa mostrou que "ela é mais resistente à fadiga do que aquelas feitas em metais ... e também suficientemente elástica para permitir movimento no foco de fratura, propiciando a formação de calo e acelerando o processo de consolidação". Estes resultados tornam-se ainda mais notáveis quando leva-se em consideração que estas placas também foram implantadas em locais de alta sollicitação mecânica como o fêmur e a tibia.

O processo de fabricação desta placa, muito semelhante ao das placas biodegradáveis de **Zimmerman et alli** (23), consiste em juntar várias camadas de resina **Epóxi** pré-polimerizadas reforçadas com **F.C.** longas com orientações preferenciais por camada. Estas são então prensadas a quente na presença do catalisador, o que além de completar o processo de polimerização também permite o aumento da adesão entre as camadas.

É justamente o processo de fabricação que impede a utilização destas placas em larga escala, pois o controle de qualidade da polimerização, dificultado pela má condutividade térmica característica dos polímeros, torna o preço final da placa várias vezes superiores ao do aço **316 L**. Por outro lado uma limitação ainda mais importante quanto a este tipo de implante é que, por serem confeccionadas em material termorrígido, não existe possibilidade de adaptá-los às irregularidades anatômicas do osso.

Um modo de resolver este problema seria a utilização de polímeros termoplásticos com propriedades mecânicas elevadas como o **PEK** e o **PES** que além de poderem ser adaptadas ao osso, poderiam ser extrudadas com **F.C.** picadas, que como consequência causariam redução dos custos de fabricação sem perdas das propriedades mecânicas (22,27)

#### IV - As Poliétersulfonas (**PES**) e Poliétercetonas (**PEK**)

As resinas **PEK** e **PES** são polímeros termoplásticos com grupos funcionais característicos bastante semelhantes, e que conferem ao material grande resistência térmica, mecânica e química devido à presença dos anéis benzênicos, como mostra a Figura 1.

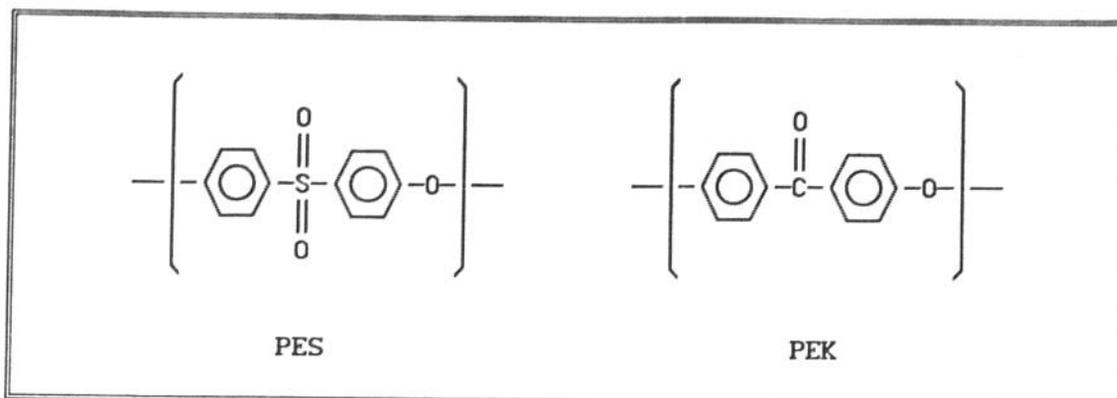


Figura 1  
Grupos Funcionais Característicos do PES e PEK

As estruturas dos monômeros evidentemente variam de fabricante para fabricante com a inclusão de outros grupos funcionais durante o processo de polimerização, como os mostrados na Figura 2.

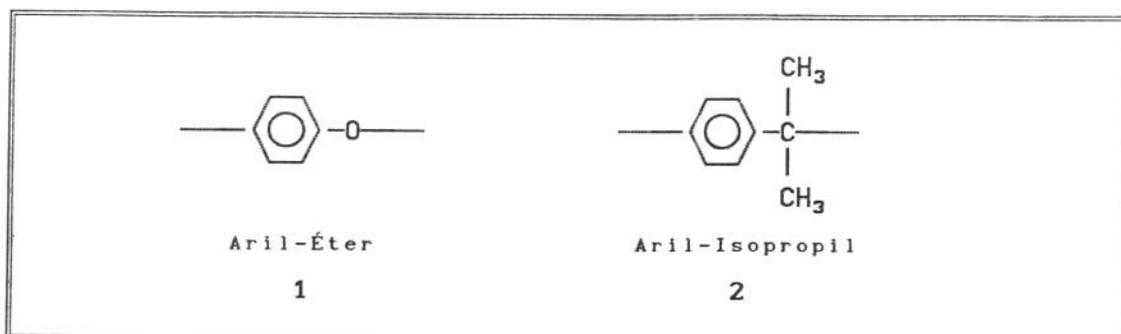


Figura 2  
Grupos Funcionais Comumente Presentes no Monômero do PES e PEK

Dentro de certos limites, de modo a manter as condições de processamento, a adição de estruturas do tipo 1 aumentam a rigidez do polímero enquanto que as do tipo 2 o tornam um pouco mais maleável.

As propriedades mecânicas mais críticas das PES e PEK com relação ao uso na fabricação de placas de osteossíntese, isto é, o módulo elástico e a resistência à tração, podem ser vistas na Tabela 1 comparativamente com outros materiais utilizados rotineiramente para tais fins.

Material	Resist. à tração ( MN / m <sup>2</sup> )	Módulo Elástico ( MN / m <sup>2</sup> )
Osso Cortical	6.000 - 20.000	80 - 150
Aço 316 L	200.000	960
Vitallium <sup>®</sup> Fundido	210.000	650
Vitallium <sup>®</sup> Forjado	220.000	900
Titânio (T-130)	110.000	400
PES (Udel <sup>®</sup> P - 1700)	2.400	70
PES + 30% F. Vidro	10.000	108
PEEK (Vitrex <sup>®</sup> )	4.000	92
PEEK + 30% F. Vidro	12.000	--
F. Carbono (Alta Res.)	390.000	2.100
F. Carbono (Alto Mod.)	240.000	2.500
Epóxi (Epon 828 <sup>®</sup> )	3.300	85
PTFCE	1.200	37

Udel é um produto da American Oil Company

Vitrex é um produto da Imperial Chemical Industries.

Epon é um produto da Shell Chemical Company

Tabela 1

Quadro Comparativo das Propriedades Mecânicas de Diversos Materiais  
Utilizados na Fabricação de Implantes

(Fonte : referências 9, 24 e 28)

Como pode-se notar pela Tabela 1, mesmo estes polímeros quando puros, tem propriedades mecânicas abaixo das do osso, o que em princípio impossibilitaria seu uso em placas de osteossíntese. Com a adição adequada de F.C. entretanto, isto poderia ser resolvido, sendo que a quantidade de fibras a serem adicionadas pode ser estimada, segundo Moore e Kline (28), pela equação :

$$E_c = E_m \times v_m + E_f \times v_f \quad ( 1 )$$

onde E é a uma propriedade mecânica qualquer, v a fração volumétrica e os subscriptos c, m e f referem-se ao composto, matriz e F.C. respectivamente.

Levando-se em conta os valores da Tabela 1 e aplicando-os na equação (1) pode-se construir os diagramas mostrado na Figura 3, onde é mostrado a influência do aumento da fração volumétrica das fibras de carbono no módulo elástico (a) e na resistência à tensão (b) da matriz de PES UDEL<sup>®</sup> P-1800. Deste modo, é possível constatar que a adição de 20% a 30% fibras poderiam, ao menos teoricamente, resultar num material com aproximadamente um terço das propriedades mecânicas do Aço 316 L.

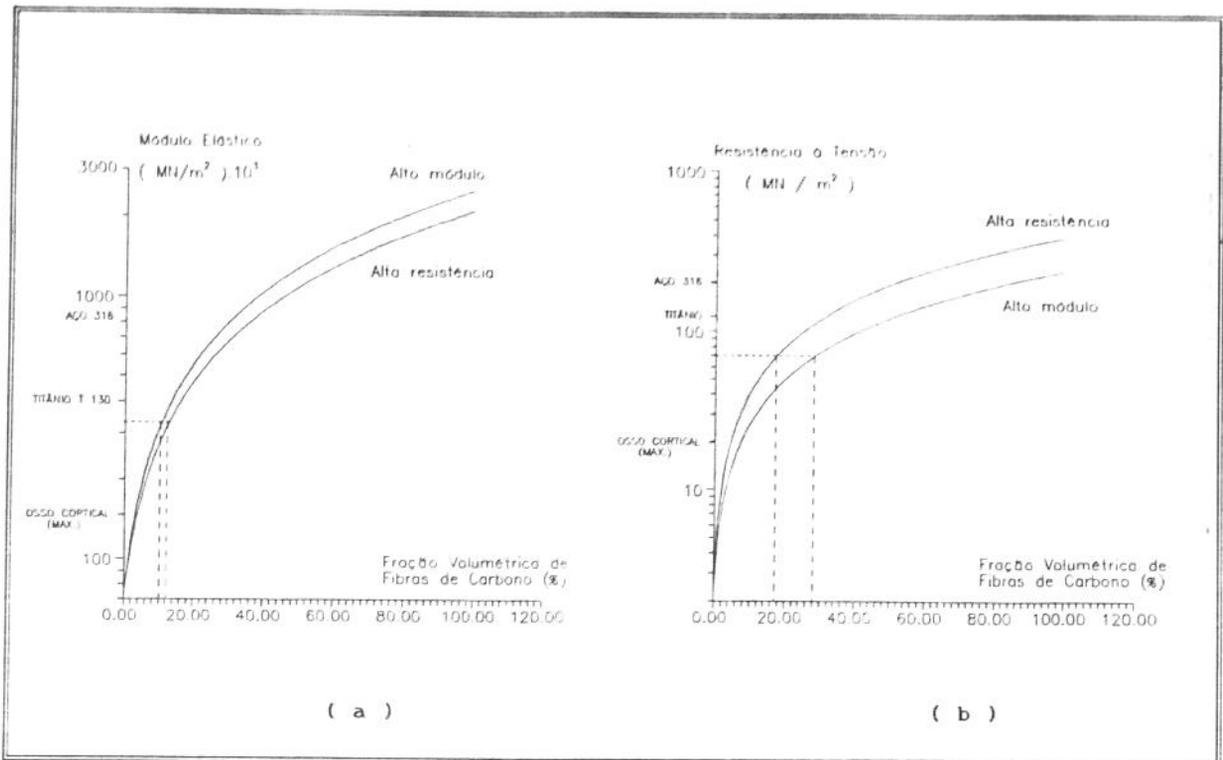


Figura 3

### Influência Teórica da Fração Volumétrica das Fibras de Carbono nas Propriedades Mecânicas de uma Matriz de Udel<sup>®</sup> P-1800

Num estudo recente, realizado por Wenz et alli (29) o PES e o PEK na forma de extrato (segundo as normas F619 e F813 da ASTM) foram colocados em contato direto com cultura de células de fibroblastos de ratos. Como controle foram usados seções de um tubo de Latex uretral e como parâmetro para a avaliação da biocompatibilidade foi medido a porcentagem de Lactato Desidrogenase (LDH), uma enzima liberada quando a membrana celular é rompida.

No final do ensaio os autores chegaram à conclusão que, quando em contato direto com a cultura de células o PEK e o PES apresentam excelente biocompatibilidade, com uma reação ao extrato mais acentuada porém bastante aceitável, recomendando-se estudos *in vivo* para avaliação da compatibilidade de biomecânica especialmente em placas de osteosíntese.

Estudos nesse sentido foram realizados por Jockish et alli (27) que avaliaram a Poliétercetona pura e também reforçada com 30% de fibras de carbono picadas, fabricada pe/a ICI sob os nomes comerciais de VITREX 450G LNP e VITREX 450CA30 LNP respectivamente.

Sua biocompatibilidade a curto prazo foi avaliada através de implantes de cilindros de 3 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento no músculo para vertebral de 10 coelhos Nova Zelândia Brancos, com tempos de acompanhamento de 8 e 12 semanas e usando o UHMWPE como controle positivo. Também foram realizados ensaios de biofuncionalidade da PEK reforçada com 30% de F.C. picadas, através da confecção de placas de osteosíntese de quatro furos e de dimensões: 3,2 x 10 x 50 mm implantadas na porção média do fêmur de 10 cães Beagle.

Os resultados dos ensaios de biocompatibilidade mostraram tecidos musculares normais sem respostas adversas, e sem diferenças significativas quanto à espessura da camada fibrosa. Em alguns casos também foram notadas partículas nos tecidos ao redor, na maioria das vezes originadas pela resina reforçada, com reação de corpo estranho em níveis normais, exceto num único caso que mostrou inflamação branda. Em geral a reação dos tecidos foi compatível às respostas esperadas para o UHMWPE.

Os cães submetidos ao ensaio de biofuncionalidade em geral recuperaram o uso completo do membro operado, com a exceção de seis animais que provavelmente devido ao tamanho curto do parafuso ou excessiva atividade do animal causaram instabilidade da placa e um conseqüente deslocamento variando de 0,4 a 2 mm, sendo portanto ignorados para análise. Nos cães restantes, sacrificados em intervalos de 4, 8 e 16 semanas mostraram boa cura dos tecidos ao redor sem sinais de infecção e com cápsula fibrosa variando de 0,5 a 1,5 mm.

Partículas estavam presentes nos tecidos ao redor do implante em todos os animais, em quantidades que variavam bastante para cada animal, mas com respostas fisiológicas similares as obtidas para os coelhos.

Microrradiografias também mostraram, na maioria dos casos, que a fratura estava consolidada entre 4 e 8 semanas, com formação moderada de calos indicando fixação flexível. Mas a conclusão mais importante é que o PEK reforçado com F.C. é mecânicamente capaz de suportar o esforço, mesmo em condições adversas, curando a fratura.

Por apresentar uma biocompatibilidade e estrutura química semelhante à PEK também seria esperado que estas placas pudessem ser fabricadas usando-se a PES. De fato, desde o início de sua fabricação em 1966 pela AMOCO tem aumentado sua demanda devido às suas propriedades mecânicas e químicas superiores à maioria dos termoplásticos. Entre essas propriedades tais como a alta resistência a degradação térmica e oxidativa, capacidade de trabalhar numa larga faixa de pH resistindo a ataques químicos, exceto solventes polares como cetonas ou hidrocarbonetos aromáticos, tornaram esse material com grandes possibilidades de aplicações em áreas médicas (30).

Na realidade a PES vem sendo usada em áreas médicas praticamente desde o início de sua fabricação, como substituto do vidro, aço inox, além de outros metais e plásticos. Isto se faz principalmente na fabricação de equipamentos de laboratório e de suporte de vida (esterilizadores e umidificadores) além de instrumental para sala de cirurgias. No entanto estudos para seu uso como implante são bastante recentes.

Algumas dessas aplicações são citadas por Dickinson (30), como corações artificiais fabricados pelo Hershey Medical Center, e também como matriz para F.C. na fabricação de implantes ortopédicos. Nessa área em particular, ainda segundo Dickinson, um considerável número de trabalhos tem sido realizados pela Hexcel Corporation e o National Mechanical Engineering Research Institute, em Pretória (África do Sul), onde placas de osteossíntese e componentes femorais de próteses de quadril (haste e cabeça), fabricados deste composto vem sendo estudados.

Knowles et alli (31) estudaram recentemente dois compostos poliméricos biodegradáveis para usos em implantes ortopédicos, onde pinos de PES reforçados com F.C. foram utilizados como controle. Esses pinos com 4 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro foram implantados em cavidades perfuradas na

porção média do fêmur de **Coelhos Brancos Japoneses Adultos** com tempos de acompanhamento de 4, 8, 12 e 19 semanas.

Após o sacrifício, os tecidos moles presentes na interface entre o osso e o pino foram avaliados histologicamente e posteriormente, para as medidas da força necessária para o arrancamento do pino, o tecido intramedular foi removido por injeção de solução salina à baixa pressão. Também foram feitas microrradiografias de contato e exame dos materiais através de microscopia eletrônica de varredura.

Os resultados com relação ao PES mostraram que a força necessária para o arrancamento do pino aumenta até 12 semanas quando atingia o patamar de 10 MPa. Exames em microscopia eletrônica revelaram uma topologia muito irregular e fibrosa com aderência de partículas de tecidos na superfície do implante. Também foram observadas fibras de carbono aderidas à superfície do osso, no entanto os autores não informaram se a rugosidade ocorrida durante o processamento do PES foi alterada pelo tempo de implante. As microrradiografias indicaram um leve crescimento de tecido ósseo ao redor do pino, mas esta observação foi prejudicada devido à radiolucência do material.

A conclusão dos autores, levando-se em conta a análise histológica, foi que " a PES reforçada com F.C. pode induzir a reação fibroblástica levando à formação de colágeno. Este colágeno deveria se ligar levemente ao implante, mas devido a rugosidade da superfície esta ligação torna-se muito forte pela penetração das fibras de colágeno". Não há informação disponível sobre a espessura da cápsula fibrosa ou de colágeno, o que permitiria uma comparação com a referência (26), ou de reações fisiológicas que contra indicassem o PES como biomaterial.

Além de placas de osteossíntese, Sell et alli (32) também estudaram a substituição dos parafusos de Aço inox por pinos expansíveis feitos de PES reforçados com F.C., utilizado normalmente como ancoragem de ligamentos sintéticos, para a fixação de placas de osteossíntese ao osso. O uso de tais pinos, segundo os autores, apresentaria as vantagens de ter características mecânicas semelhantes à placa e de poderem ser facilmente fabricados, pois consistem simplesmente num pino com dois cortes perpendiculares gerando quatro "pernas" que com a introdução de um pequeno cone se afastariam, ancorando a placa.

Nesse estudo os autores confeccionaram 12 placas (6 para cada tipo de material) com oito furos de dimensões : 140 x 15 x 2,65 mm aplicadas em cilindros de material polimérico com 200 mm de comprimento por 29 mm de diâmetro e com 5 mm de espessura de parede, simulando um osso longo. O conjunto era então submetido a esforços de torsão, e medido o momento de torção necessário para causar a fratura.

Os resultados mostraram que os parafusos falharam com um momento de torção maior que os pinos de PES (66 nm contra 42,5 nm) embora os pinos tivessem resistido a uma maior deflexão angular devido à elasticidade do material. Apesar desses resultados os autores recomendam estudos mais detalhados pois as condições de ensaio não reproduziam exatamente nem a situação clínica (neste ensaio a placa era fixada ao "osso" antes de ocorrer a fratura), nem a estrutura óssea, ainda que fossem mecânicamente equivalentes.

Por outro lado também não foi avaliada a influência do comprimento dos parafusos, que era um maior para os de Aço inox, acreditando-se também que um projeto diferente poderia melhorar as propriedades mecânicas dos pinos de PES, como pôde ser comprovado por Hunt (33), que projetou este tipo de

pino, os quais poderiam ser utilizados eficientemente não só como fixadores das placas ao osso, como também na ancoragem de F.C. utilizadas no reparo de ligamentos rompidos.

Como se pode notar a PES apresenta um grande potencial como material para a confecção de placas de fixação, e a confirmação desta afirmativa é o objetivo final deste trabalho, que se inicia pela avaliação da biocompatibilidade da Poliétersulfona UDEL P-1800.

## CAPÍTULO 3

## MATERIAIS E MÉTODOS

## I - Material Testado

Neste estudo foi avaliada a biocompatibilidade resina termoplástica poliétersulfona (PES) fabricada pela AMOCO PERFORMANCE PRODUCTS (Divisão da AMOCO CHEMICALS EUROPE S/A), conhecida comercialmente por UDEL<sup>®</sup> P - 1800.

## II - Materiais de referência

Como materiais de referência foram usados o polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE) e uma resina de PVC. O UHMWPE utilizado neste estudo foi fabricado pela POLIALDEN PETROQUÍMICA S/A sob o nome comercial : UTEC<sup>®</sup> 3440 (M.A.  $3,5 \cdot 10^6$  g/mol)

O outro polímero escolhido como material de comparação foi uma resina de PVC fornecida especialmente para este estudo pela COMPANHIA PETROQUÍMICA CAMAÇARI - S.P., polimerizado de tal modo que o PVC apresentasse uma rigidez semelhante à da polisulfona.

## III - Equipamentos Principais

Para a confecção dos corpos de prova de PES foi utilizada uma prensa hidráulica marca FAREX de capacidade nominal de 294 N, e velocidade de descida de 13 mm/s (estimada). Como matriz foi utilizado um cilindro de aço carbono de dimensões: 60 mm de diâmetro x 50 mm de altura, com um furo passante de 2,5 mm de diâmetro. Como suporte da matriz utilizou-se um cilindro de aço carbono de dimensões externas: 130 mm de diâmetro x 150 mm de altura.

Os corpos de prova de UHMWPE e PVC foram usinados utilizando-se um torno marca DEDINI com velocidade de 200 rpm

A limpeza dos corpos de prova foi realizada utilizando-se banho em ultrasom marca Branson modelo 200.

Todo material implantado foi esterilizado por radiação gama numa fonte marca NORDION modelo JS - 7400 fabricada por A.E.C.L. Atomic Energy of Canada Ltd., a uma taxa de 100 rad/h.

A caracterização química dos corpos de prova foi feita num espectrofotômetro BOMEM modelo DA-3 com acessório fotoacústico modelo 200 fabricado por MTEC.

A caracterização da superfície dos corpos de prova foi feita através de fotografias tiradas num Microscópio Eletrônico de Varredura CAMBRIDGE STEREOSCAN modelo S4 - 10, usando-se detetor de elétrons primários.

#### IV - Processamento dos Corpos de Prova

Todo o processo de confecção dos corpos de prova foi feito levando-se em conta as características físicas das resinas poliméricas além da quantidade de material disponível, de todo modo, independentemente do material, foram fabricados corpos de prova com as seguintes dimensões : 2 mm de diâmetro por 10 mm de comprimento, próximas às recomendadas pela norma F-361D-72 da ASTM.

A extrusão do PES foi feita usando-se uma prensa hidráulica segundo a montagem esquematizada na Figura 4 e que consiste basicamente no seguinte: um suporte cilíndrico (1) de aço carbono dividido em duas partes (a e b) que ao serem rosqueadas prendem, em uma cavidade interna, a matriz cilíndrica (2) feita do mesmo material e com um furo passante de 2,5 mm de diâmetro, que funciona como molde.

O processo de extrusão era iniciado depois de se preencher totalmente a cavidade (3) com o pó da polisulfona. Para se evitar a formação de bolhas no interior do extrudado o pó no interior da cavidade foi compactado pela prensa (4) através de uma punção (5).

A seguir o suporte cilíndrico foi envolvido por um colar de aquecimento elétrico isolado termicamente por uma manta de lã de vidro (6). Todo o processo de amolecimento foi monitorado por um termopar (7) de cromel-alumel colocado no centro da cavidade em contato com o PES e ligado a um termômetro digital (8). No final do processo a prensa foi novamente ligada e a resina fundida foi extrudada.

Após várias tentativas foi determinado como valor ideal a temperatura de moldagem de 350 °C, a ser atingida em duas fases. Na primeira a tensão do colar era elevada pela fonte (9) a 180 V até se atingir a temperatura de 270 °C aproximadamente, na fase seguinte a tensão era baixada a 100 V se atingir a temperatura de extrusão.

As preparações dos corpos de prova de PVC e UHMWPE eram consideravelmente mais simples, uma vez que estes materiais foram fornecidos na forma de blocos, que divididos em elementos menores (5 x 5 x 30 mm aproximadamente) puderam ser torneados na forma cilíndrica com as dimensões de : 10 mm de comprimento e 2 mm de diâmetro.

#### V - Seleção e Limpeza das Amostras

A seleção das amostras era feita primeiramente verificando-se as dimensões dos corpos de prova através de medidas feitas com paquímetro e posteriormente a escolha definitiva era feita através de exame em microscópio óptico, eliminando-se assim aqueles que apresentassem defeitos superficiais como trincas ou "farpas" evidentes.

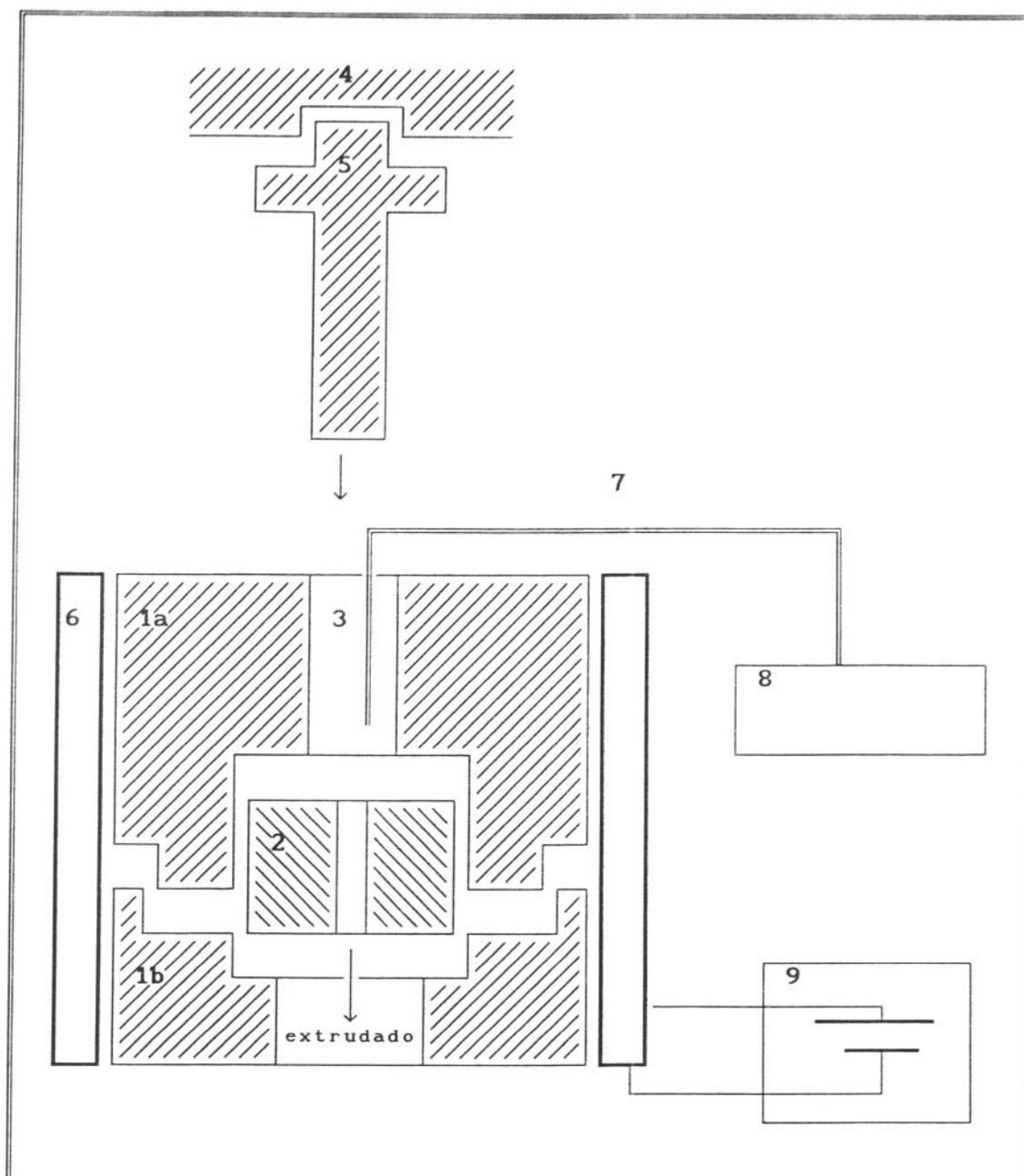


Figura 4

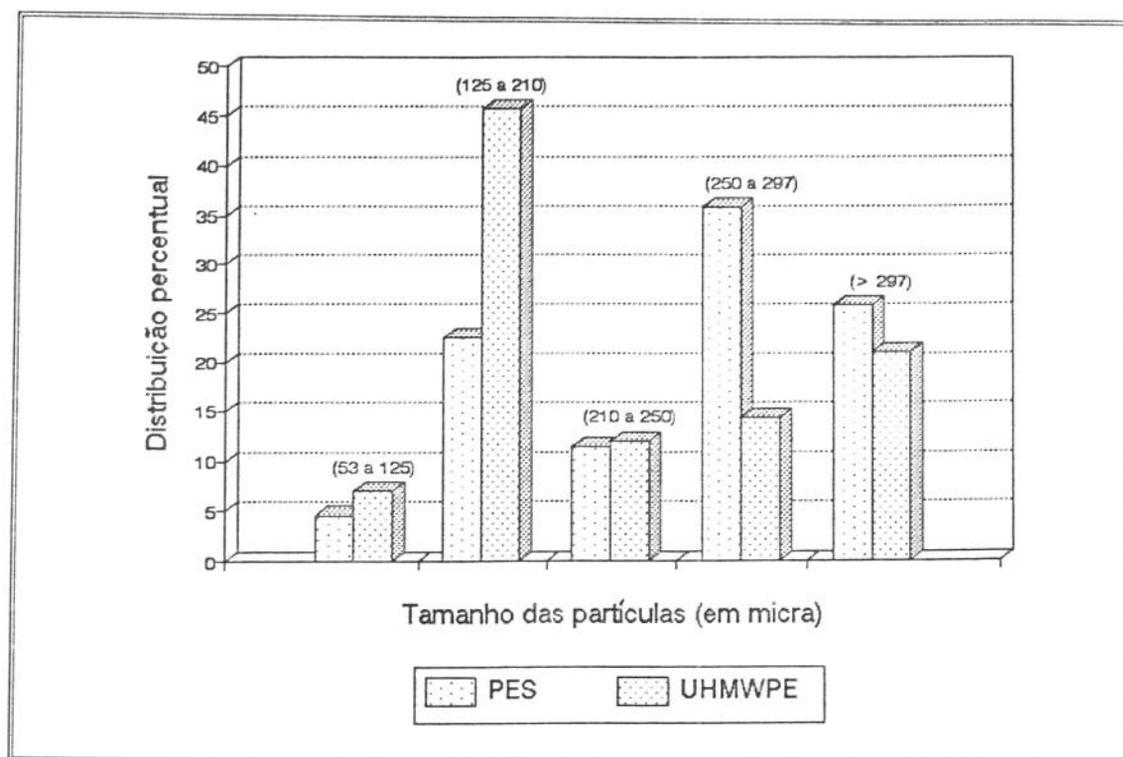
Diagrama Esquemático da Extrusão do PES

Devido às características inerentes ao processo, os corpos de prova do PES tem um desvio maior em relação às dimensões desejadas em relação ao diâmetro, assim eram escolhidos os corpos de prova com diâmetro variando entre 1,8 a 2,2 mm.

Para limpeza as amostras eram primeiramente lavadas em ultrassom numa solução de detergente comum em água destilada por cinco minutos com a finalidade de se remover substâncias oleosas e partículas, presentes devido ao manuseio. A seguir os corpos de prova eram limpos várias vezes com água destilada e agitação manual até a total eliminação do detergente. A seguir era feita uma limpeza final banhando os corpos de prova várias vezes em álcool

etilico, também sob agitação manual, e secados em corrente de ar quente.

Os materiais na forma de partículas não sofreram qualquer processo de limpeza uma vez que não foram manipulados, sendo implantados como recebido do fabricante. O tamanho destas foi avaliado através da separação por peneiras com os seguintes **Tylers** : 270, 115, 65, 60 e 48. A distribuição granulométrica resultante pode ser vista no histograma mostrado na Figura 5.



**Figura 5**  
Distribuição Granulométrica das Partículas de PES e UHMWPE

#### VI - Acondicionamento e Esterilização das Amostras

Terminado o processo de limpeza os corpos de prova e o material na forma de pó, exceto o de PVC que não foi possível obter-se com granulometria e qualidade semelhante aos dos outros materiais, eram agrupados nas quantidades necessárias para cada sessão cirúrgica e colocados em tubos de ensaio selados por rolha de borracha, sendo que o espaço existente entre a rolha e o material foi preenchido com algodão.

Todo o material a ser implantado foi esterilizado por radiação gama na dose de 2,5 Mrad realizado pela Empresa Brasileira de Radiações (EMBRARAD) numa planta de radiação gama por fonte de Cobalto 60.

#### VII - Animais

Para realização dos ensaios de biocompatibilidade *in vivo* foram operados 56 ratos brancos (*Rattus norvegicus*) da variedade Wistar, não isogênicos, fornecidos pelo Biotério Central da UNICAMP, e operados no Núcleo de

Medicina Experimental da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, que ce deu suas dependências e infraestrutura para a realização dos ensaios.

Na Tabela 2 são mostrados resumidamente o número total de ratos utilizados, o número de ratos divididos por tempo de acompanhamento e os locais de implante de cada material na forma de bastão e partículas e na Figura 6 é mostrado o cronograma do ensaio de biocompatibilidade.

Grupos		Ratos (Quant.)	Tempo (sem.)	Reto Abdominal		Tríceps Sural	
				Esq.	Dir.	Esq.	Dir.
F a s e  A g u d a	G 1	4	1	PES	UHMWPE	PES	UHMWPE
		4		PES	PVC	--	--
	G 2	4	2	PES	UHMWPE	PES	UHMWPE
		4		PES	PVC	--	--
	G 3	4	4	PES	UHMWPE	PES	UHMWPE
		4		PES	PVC	--	--
F a s e  C r ô n i c a	G 4	4	8	PES	UHMWPE	PES	UHMWPE
		4		PES	PVC	--	--
	G 5	4	16	PES	UHMWPE	PES	UHMWPE
		4		PES	PVC	--	--
	G 6	8	52	PES	UHMWPE	PES	UHMWPE
		8		PES	PVC	--	--
Total : 56 Ratos							

Tabela 2

Planejamento dos Ensaio de Bicompatibilidade

VIII - Procedimento Cirúrgico

Os animais eram colocados, um de cada vez, numa campânula onde, pela aspiração de éter etílico, eram levados ao estado de inconsciência. O animal então era submetido a tricotomia (raspagem dos pelos) na região do abdome e, quando necessário dos membros posteriores, seguida de uma limpeza asséptica do local da operação feita por solução de iodo. Durante todo o ato cirúrgico o animal era observado com a finalidade de se prevenir possíveis

paradas respiratórias ou cardíacas e, em intervalos regulares, era administrada nova dose de éter etílico sob aspiração evitando-se deste modo que o animal despertasse.

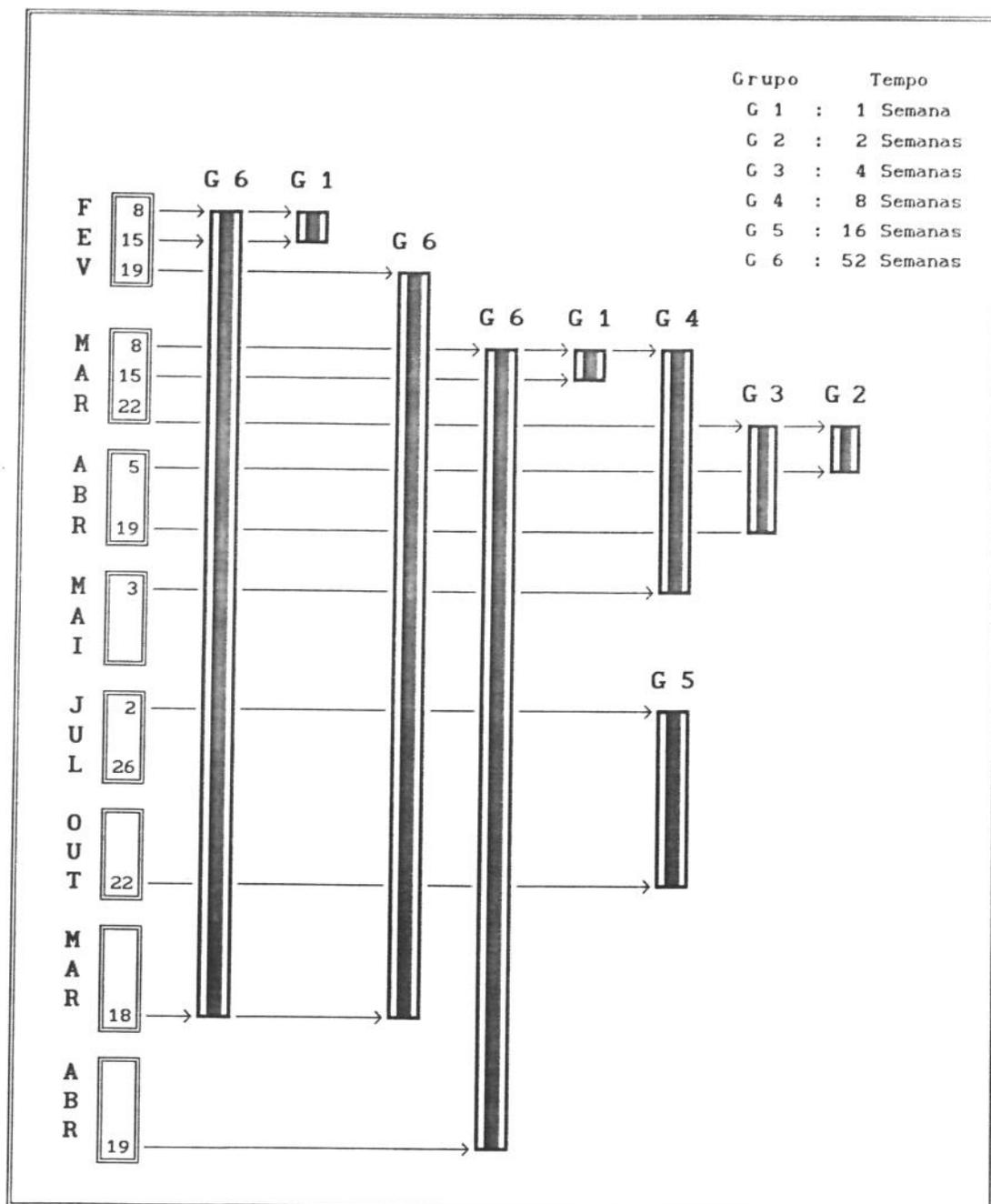


Figura 6

#### Cronograma dos Ensaios de Biocompatibilidade

Para o implante dos material na forma de pó era feito um incisão na pele de aproximadamente 3 cm de modo a expor o Tríceps do músculo adutor da coxa, que era mantido isolado através de pinça. Este tinha então seus feixes separados por uma pequena incisão no sentido longitudinal e, na cavi

de criada por este corte o material correspondente à ponta de uma espátula era implantado.

O implante dos bastões era feito através de incisão na pele de aproximadamente 5 cm no sentido longitudinal para a exposição do músculo reto do abdômem. A seguir era feita uma cavidade perfurando-se o músculo no sentido paralelo a seus feixes, onde eram introduzidos os bastões.

Independente da forma e da natureza química do material adotou-se como norma implantar-se do lado esquerdo o material estudado, ou seja o PES, enquanto que do lado direito eram implantados os polímeros de referência, sendo que, os bastões e o material particulado, quando disponível, eram implantados no mesmo animal.

#### IX - Sacrifício dos Animais e Fixação dos Tecidos

Terminado o tempo previsto para o acompanhamento, os animais do grupo eram primeiramente levados à inconsciência pela aspiração de éter etílico. Após a incisão e exposição dos locais de implante, era feita uma rápida avaliação macroscópica dos tecidos, com a finalidade de se verificar a existência de sinais de infecção ou aumento da vascularização no local do implante. Em seguida os tecidos contendo o material implantado eram retirados, lavados em solução fisiológica e colocados em frascos, separados por animal e tipo de material, com solução de formol tamponada a 10%.

#### X - Preparação dos Cortes Histológicos

Depois de fixados os tecidos eram preparados do seguinte modo: o músculo adutor da coxa era cortado em sua porção média e, delicadamente, passava-se a ponta de uma pinça sobre a superfície da secção transversal exposta até sentir-se uma leve aspereza indicando a presença do material. Caso a superfície se mostrasse lisa, uma camada fina de aproximadamente 1 mm era retirada e o procedimento de busca era reiniciado e, quando o pó era localizado, uma camada de tecido de aproximadamente 5 mm de espessura era separada para a inclusão em parafina.

No caso dos bastões, era feito um corte no sentido longitudinal no tecido acompanhando o eixo maior do bastão facilitando a sua exposição e remoção. Os bastões então eram lavados com álcool etílico, e depois de secos, separados em tubos plásticos identificados para cada animal para posterior análise.

O tecido restante era seccionado no sentido transversal em sua porção média, permitindo deste modo a medida da espessura camada de fibrose nas lâminas histológicas, depois de fixados. Devido às irregularidades nas extremidades dos bastões, que poderiam influir nos resultados, uma camada de aproximadamente 1 mm de tecido abaixo das mesmas eram retiradas e desprezadas.

Após a inclusão em parafina os tecidos musculares eram sempre cortados perpendicularmente à direção de seus feixes com a espessura de 6 a 7  $\mu\text{m}$ , posteriormente estes tecidos eram corados com Hemalume - Eosina (HE) e Tri

crômico de Massom (TM).

## XI - Avaliação Histológica da Resposta Tecidual às Partículas

### a - Partículas

A avaliação histológica do tecido muscular foi feita levando-se em consideração a presença e a intensidade dos seguintes parâmetros:

i - Necrose muscular

ii - Inflamação (grau de congestão, hemorragia, edema e tipo de infiltrado)

iii - Componentes do infiltrado celular: polimorfonucleares, neutrófilos, macrófagos, linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e células gigantes.

Estes parâmetros foram utilizados para uma avaliação comparativa entre as reações inflamatórias produzidas pelas partículas em um mesmo animal e entre animais de grupos de diferentes.

Deste modo procurou-se em cada grupo definir o tipo de reação e a sua intensidade. Assim o observador analisava todas as lâminas do PES e obtinha a estimativa da reação inflamatória produzida por este material, comparando estes resultados com os obtidos para o PVC e o UHMWPE.

Em outra etapa, fazia-se a mesma seqüência, mas de forma longitudinal, isto é, comparava-se a reação inflamatória de um determinado material ao longo do tempo. Também foram feitas fotos das lâminas, que auxiliaram na comparação das reações inflamatórias.

### b - Bastões

Além de se considerar os mesmos parâmetros com relação às partículas, também mediu-se a espessura da camada de fibrose ao redor dos bastões, através de escala colocada na objetiva do microscópio óptico. Deste modo foram medidos a espessura máxima e mínima para cada cavidade. O valor final destas, para cálculos estatísticos, foi considerado como a média aritmética dos valores máximo e mínimo para cada corte histológico.

Para se ter uma idéia da precisão das medidas foram calculados os desvios padrão das amostras ( $\sigma$ ) segundo a Equação (2), e do universo ( $S_x$ ) pela Equação (3).

$$\sigma = \left( \sum_1 (x_1 - \bar{x})^2 / N \right)^{1/2} \quad (2)$$

$$S_x = \left( \sum_1 (x_1 - \bar{x})^2 / (N - 1) \right)^{1/2} \quad (3)$$

onde  $x_1$  é a medida realizada,  $\bar{x}$  é a média aritmética das medidas e  $N$  o número de medidas realizadas.

## XII - Caracterização dos Materiais

Os corpos de prova na forma de bastões foram caracterizados quimicamente através da **Espectometria Fotoacústica** na região infravermelha, e opcionalmente pela **Espectroscopia RAMAN** realizadas no Departamento de Química Fundamental do Instituto de Química da UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. A caracterização da superfície foi feita por **Microscopia Eletrônica de Varredura**, sempre que possível nos mesmos corpos de prova utilizados para a caracterização química.

## CAPÍTULO 4

## RESULTADOS

## I - Avaliação dos Corpos de Prova

## a - Após Processamento e Esterilização

O processamento do PES por extrusão além de não provocar qualquer alteração química mensurável pelos espectros fotoacústicos (Figura 8) e RAMAN (Figura 9), possibilitou a obtenção de uma superfície bastante lisa e regular (Fotos 1 e 2).

Pela análise das fotografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura, notou-se que o processo de confecção dos corpos de prova de UHMWPE por torneamento deu origem a superfícies que, na sua maioria, eram bastante lisas com sulcos bem nítidos (Foto 3). Os corpos de prova de PVC, processados pelo mesmo método, apresentavam na maioria das vezes uma rugosidade mais acentuada (Foto 4).

A análise dos espectrogramas de infravermelho na região fotoacústica mostram que este tipo de processamento não provocou qualquer alteração nos bastões de UHMWPE, porém no caso do PVC nota-se um pico na faixa de  $1710\text{ cm}^{-1}$ , característica do grupo funcional carbonila ( $\text{C}=\text{O}$ ), causada possivelmente pela degradação oxidativa ou térmica. Esta degradação no entanto permaneceu praticamente estável durante todo o tempo de ensaio (Figura 10).

A exposição dos materiais à solução de formol a 10% por um período de até quatro meses não revelou nenhuma alteração química, tampouco sendo constatada qualquer mudança na superfície dos materiais. Contudo um dos bastões de PVC apresentou uma grande rachadura (Foto 5) levando-se a supor que houve absorção de formol (Foto 11), uma vez que este polímero é insolúvel em água.

Após a esterilização, os corpos de prova de PES e UHMWPE não mostraram nenhuma mudança mensurável pelos espectros fotoacústicos, embora se notasse que os bastões de PVC tornaram-se marrons, especialmente no seu centro, indicando possivelmente a degradação do mesmo através da liberação de HCl e formação de ligações do tipo  $\text{C}=\text{C}$ , que no entanto não podiam ser indicados pelos espectros fotoacústicos (Figura 10).

## b - Após Implantação

O tempo de implante também não provocou alterações estruturais visíveis tanto no PES quanto no UHMWPE, tampouco pôde-se constatar qualquer alteração química dos mesmos (Figuras 12 e 13), mas alterou marcadamente os bastões de PVC. Estes bastões passaram a apresentar secções transversais ovais, com o eixo maior tendo de 2,2 a 2,3 mm de comprimento, ou seja, um aumento de 10% em relação ao diâmetro original. Também foi observado que a

maior deformação ocorreu na parte do material em maior contato com músculo hospedeiro.

Além disso os bastões de PVC também apresentavam um aspecto visual diferente, pois as extremidades do eixo maior mostravam uma nítida faixa branca, indicando a ocorrência de microerosão (poros) nessa área da superfície (Foto 6).

Pela observação dos espectros fotoacústicos notou-se um progressivo aumento dos picos de  $3300\text{ cm}^{-1}$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$ , conforme aumentava o tempo de implante, causado por restos de tecidos aderidos aos corpos de prova. Esta adesão foi especialmente notável nos bastões de PVC (Figura 14) e alguns bastões de UHMWPE (Figura 13), sendo raramente observada nos bastões de PES, a qual era mínima quando ocorria, estando inclusive abaixo da sensibilidade do espectrofotômetro fotoacústico (Fotos 7, 8 e 9).

## II - Fotografias Obtidas Pela Microscopia Eletrônica de Varredura

Nas páginas 27 a 32 são mostradas as fotos obtidas no **M.E.V.** para os polímeros estudados após o processamento e implantação.

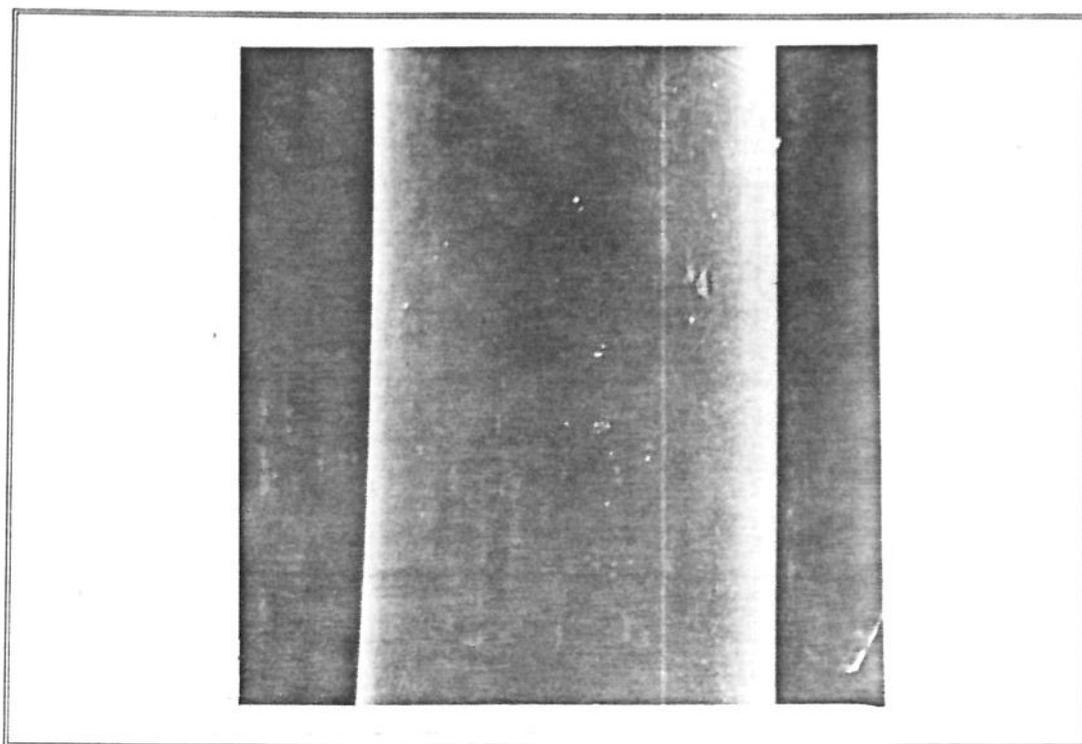


Foto 1 (aumento : 50x)  
Superfície do bastão de PES depois de processado por extrusão

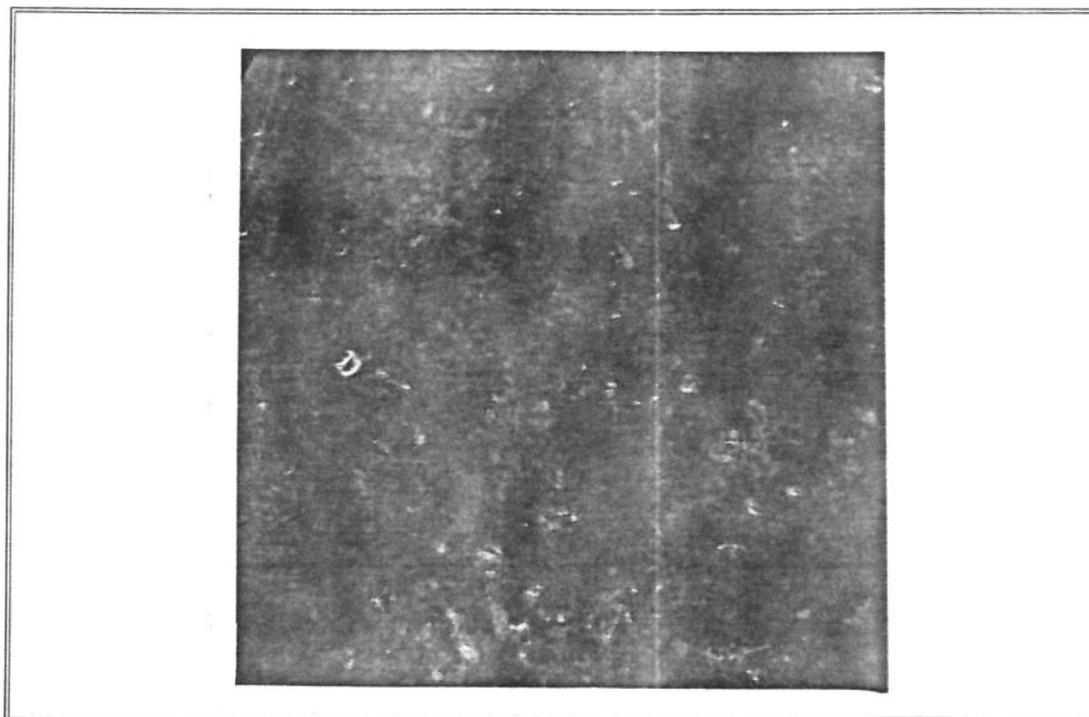


Foto 2 (aumento : 200x)  
Detalhe da superfície da Foto 1

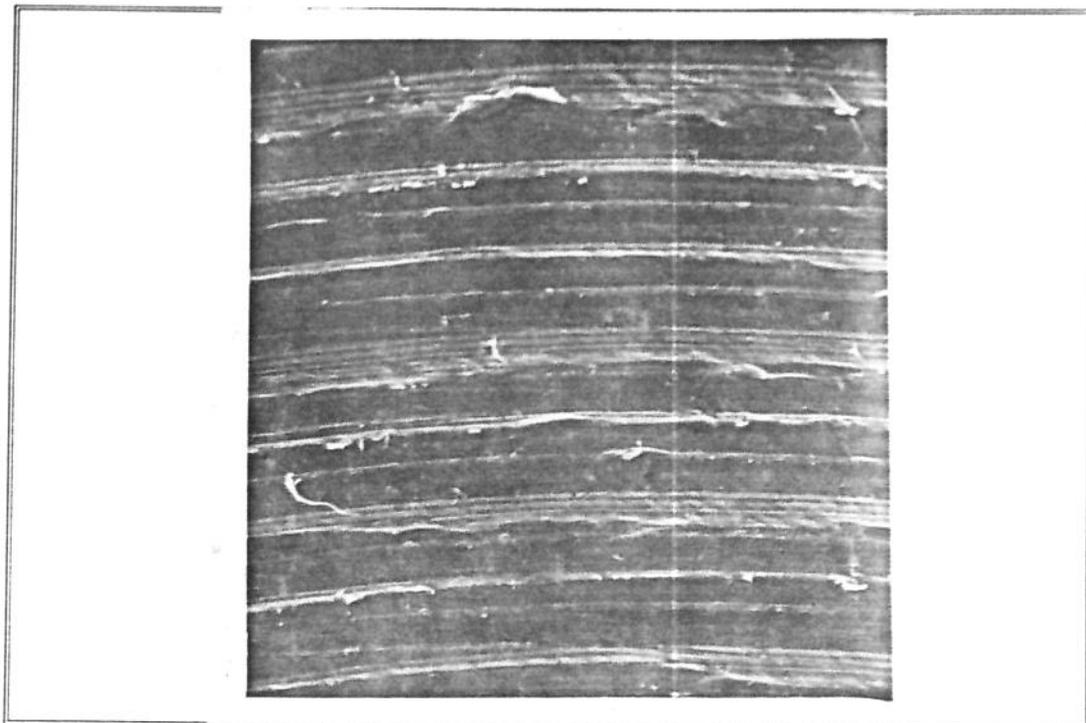


Foto 3 (aumento : 200x)  
Superfície do bastão de UHMWPE obtida por torneamento  
(4 semanas de implante)

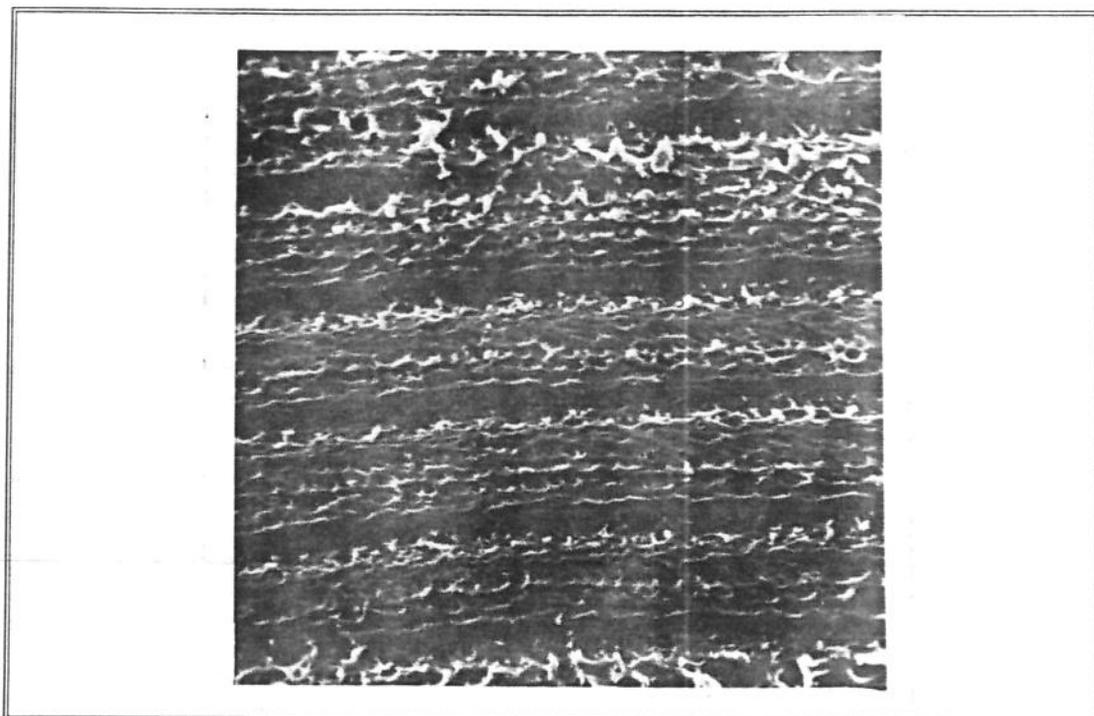


Foto 4 (aumento : 200x)  
Supefície do bastão de PVC obtido por torneamento  
(4 semanas de implante)

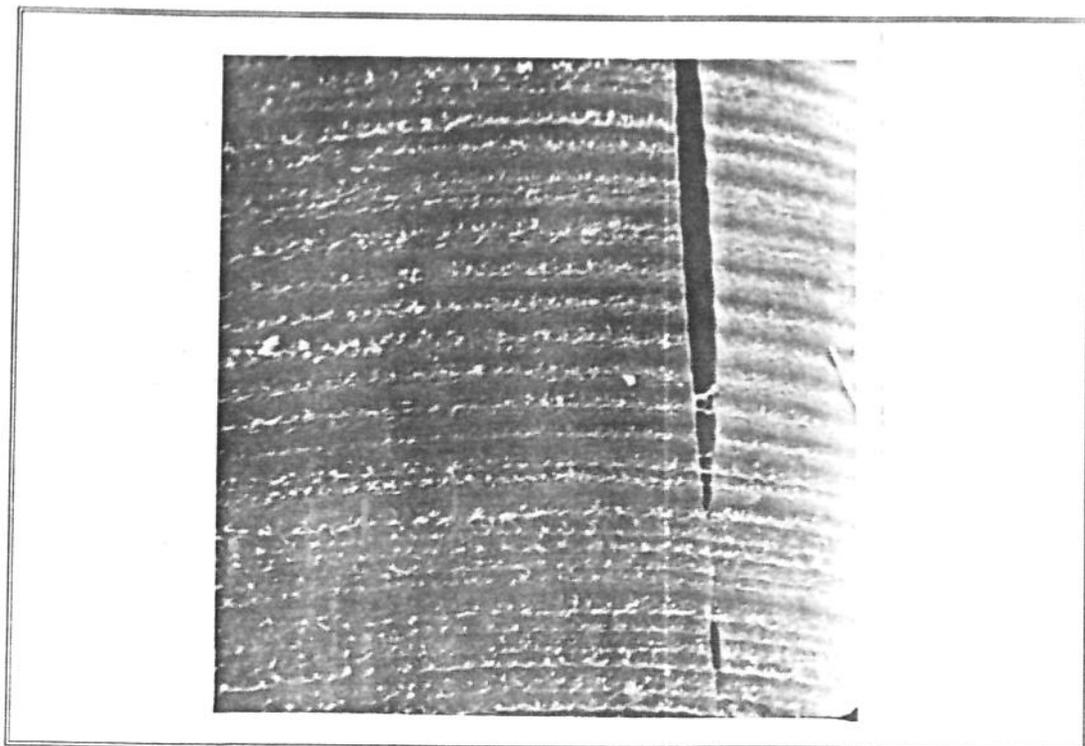


Foto 5 (aumento : 100x)  
Rachadura observada na superfície do bastão de PVC  
Referência deixada em contato com sol. Formol 10%

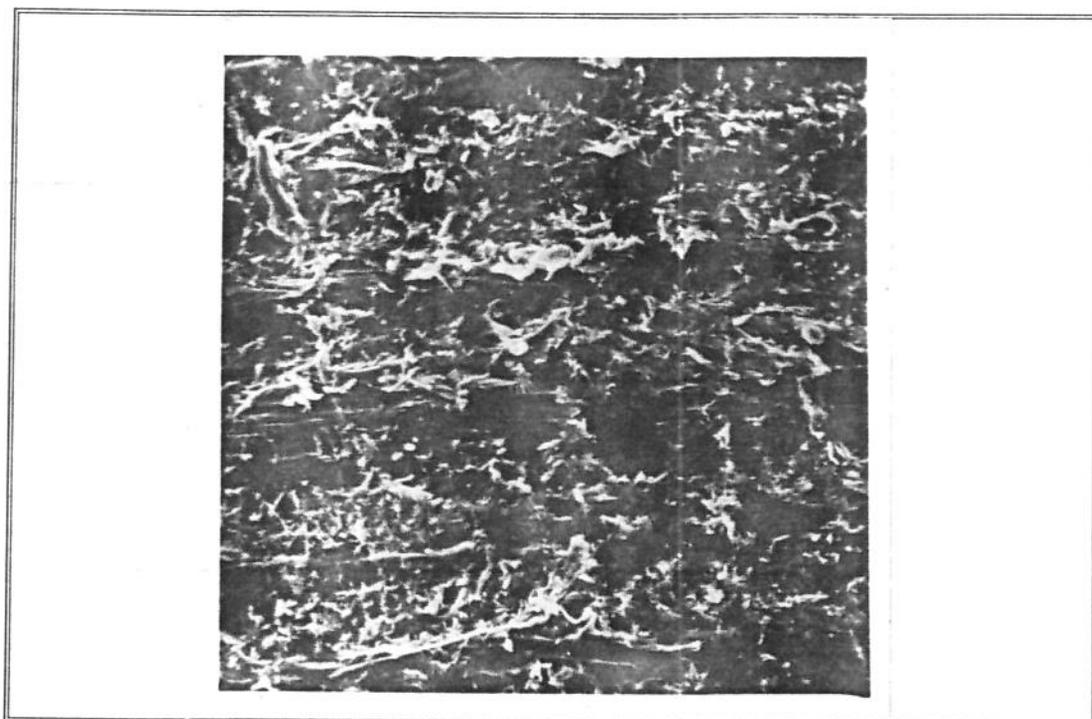


Foto 6 (aumento : 200x)  
Presença de microerosão na superfície do bastão de PVC  
(52 semanas de implante)

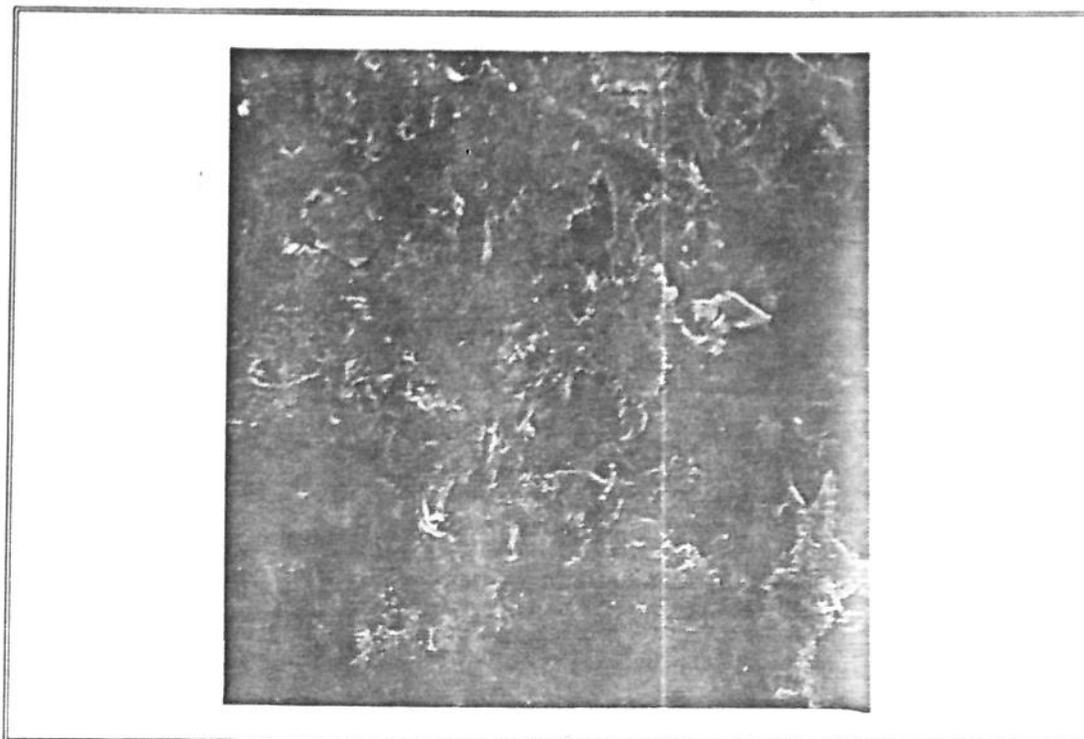


Foto 7 (aumento : 500x)  
Aderência de membrana na superfície do bastão de PES  
(8 semanas de implante)

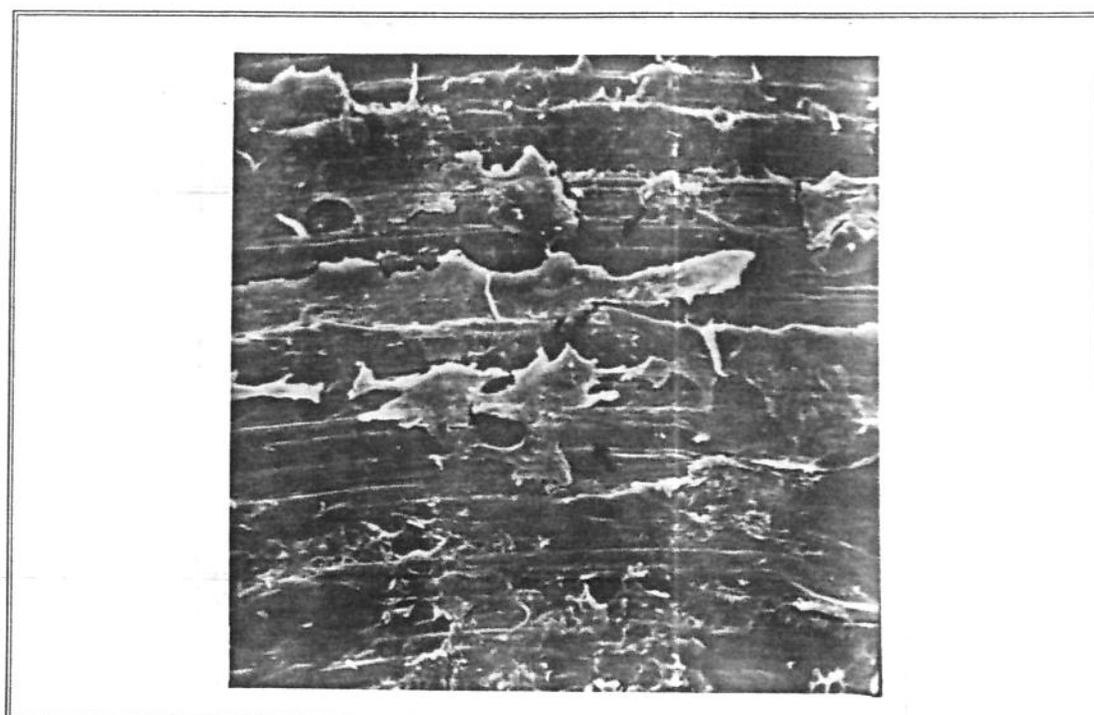


Foto 8 (aumento : 200x)  
Grande aderência de tecidos na superfície do bastão de UHMWPE  
(8 semanas de implante)

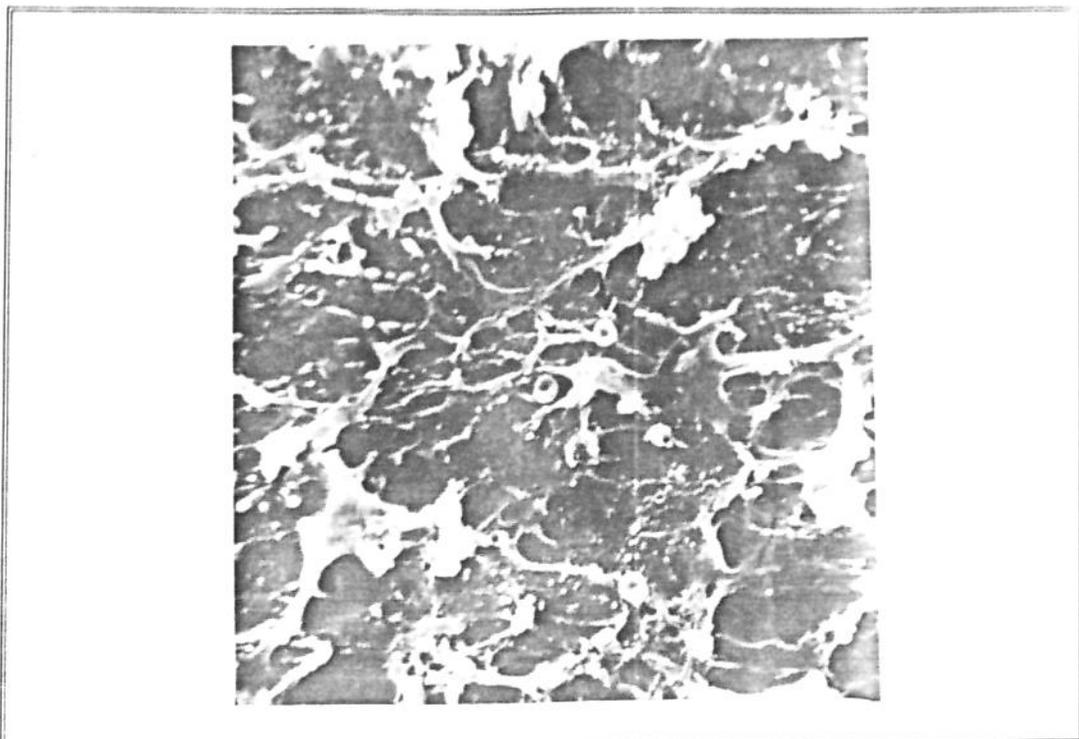


Foto 9 (aumento : 1000x)  
Células aderidas na superfície do bastão de PVC  
(16 semanas de implante, notar a presença de hemácias)



Foto 10 (aumento : 50x)  
Formas características das partículas de PES implantadas  
(Notar a dispersão de formas e tamanhos)

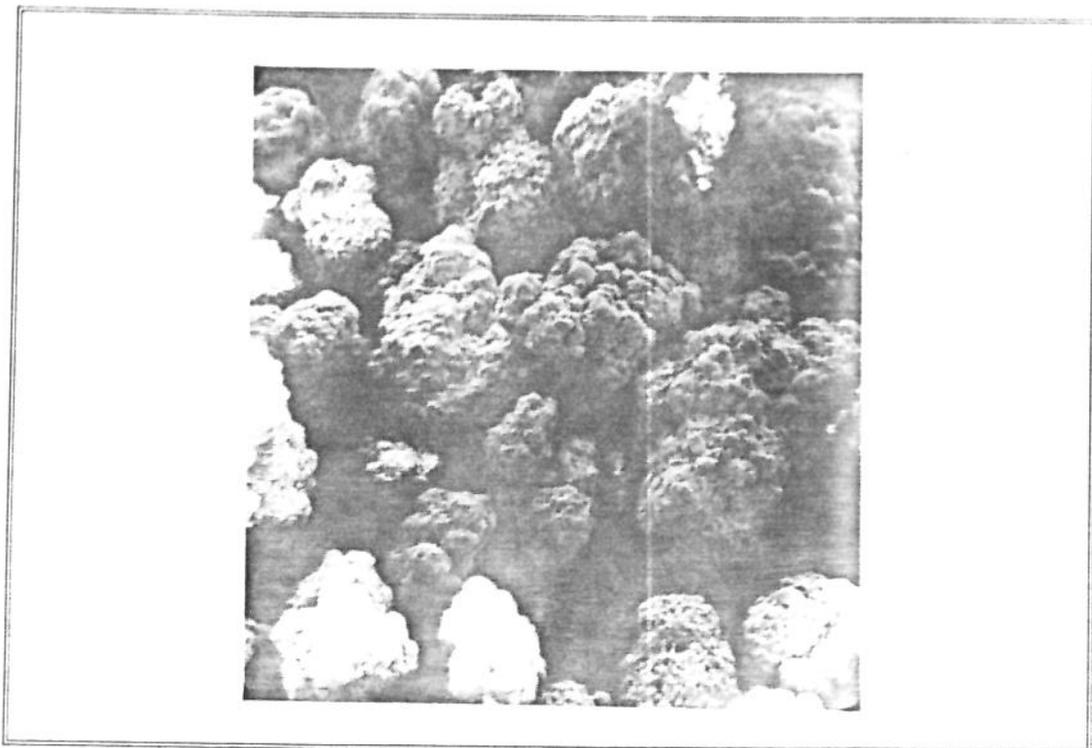


Foto 11 (aumento : 100x)  
Formas características das partículas de UHMWPE implantadas  
(notar a tendência à aglomeração)

### III - Espectrogramas Fotoacústicos

Nas páginas 34 a 42 são apresentados os espectrogramas infravermelho na região fotoacústica obtidos após o processamento e implantação do PES, UHMWPE e o PVC.

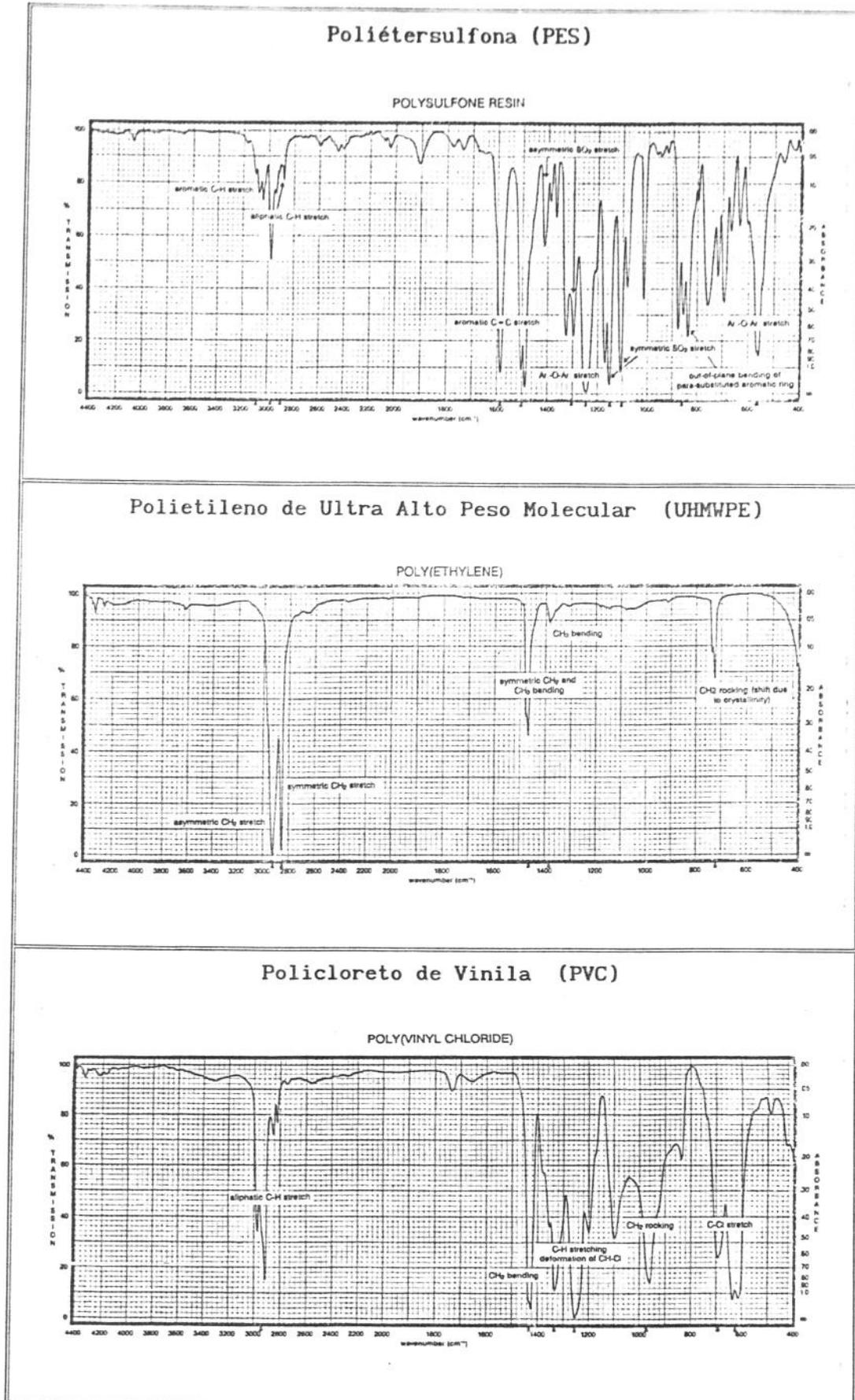


Figura 7

Espectrogramas I.V. padrões dos materiais estudados (45)

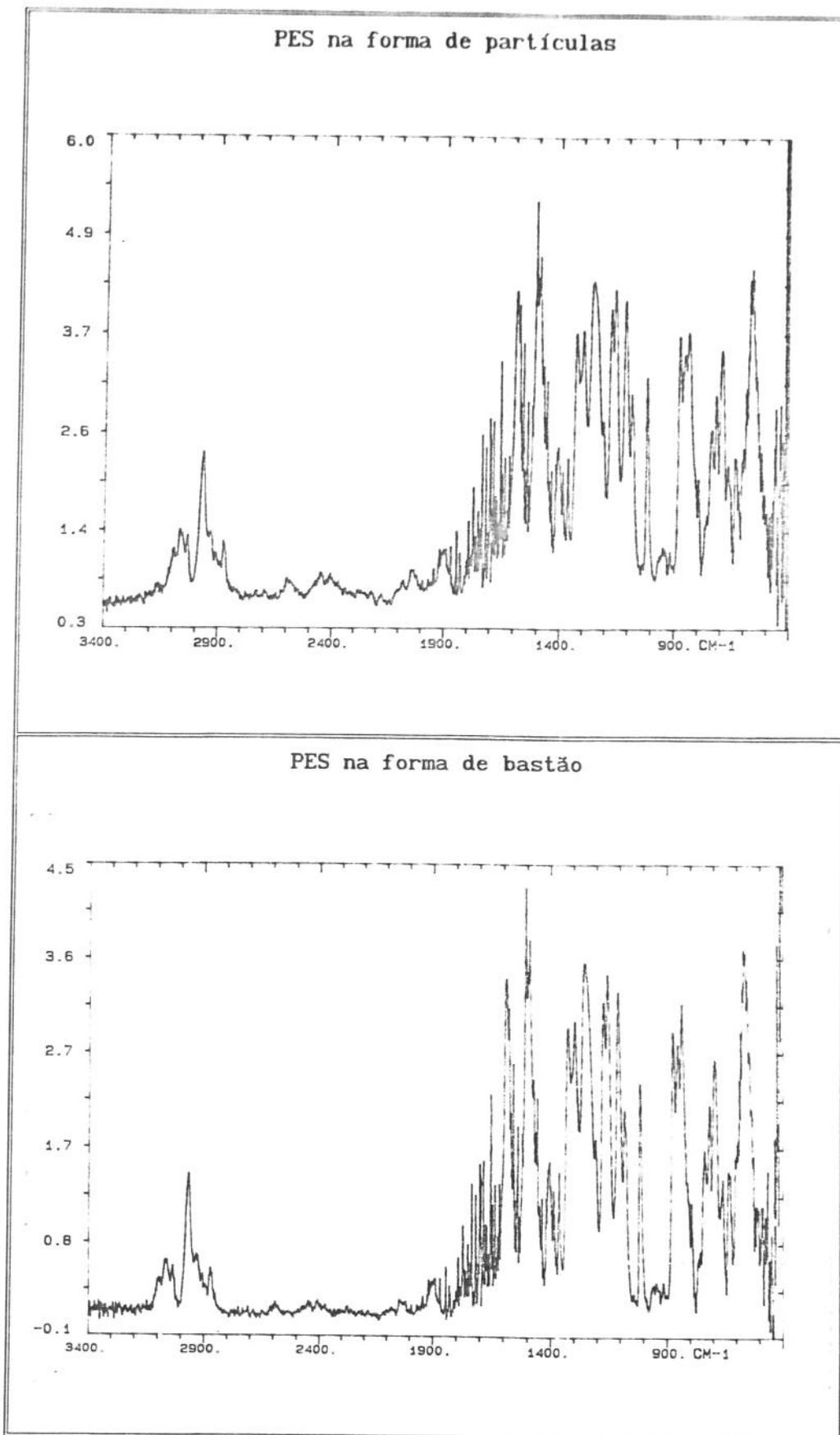


Figura 8

Espectrogramas I.V. do PES na forma de pó e de bastão

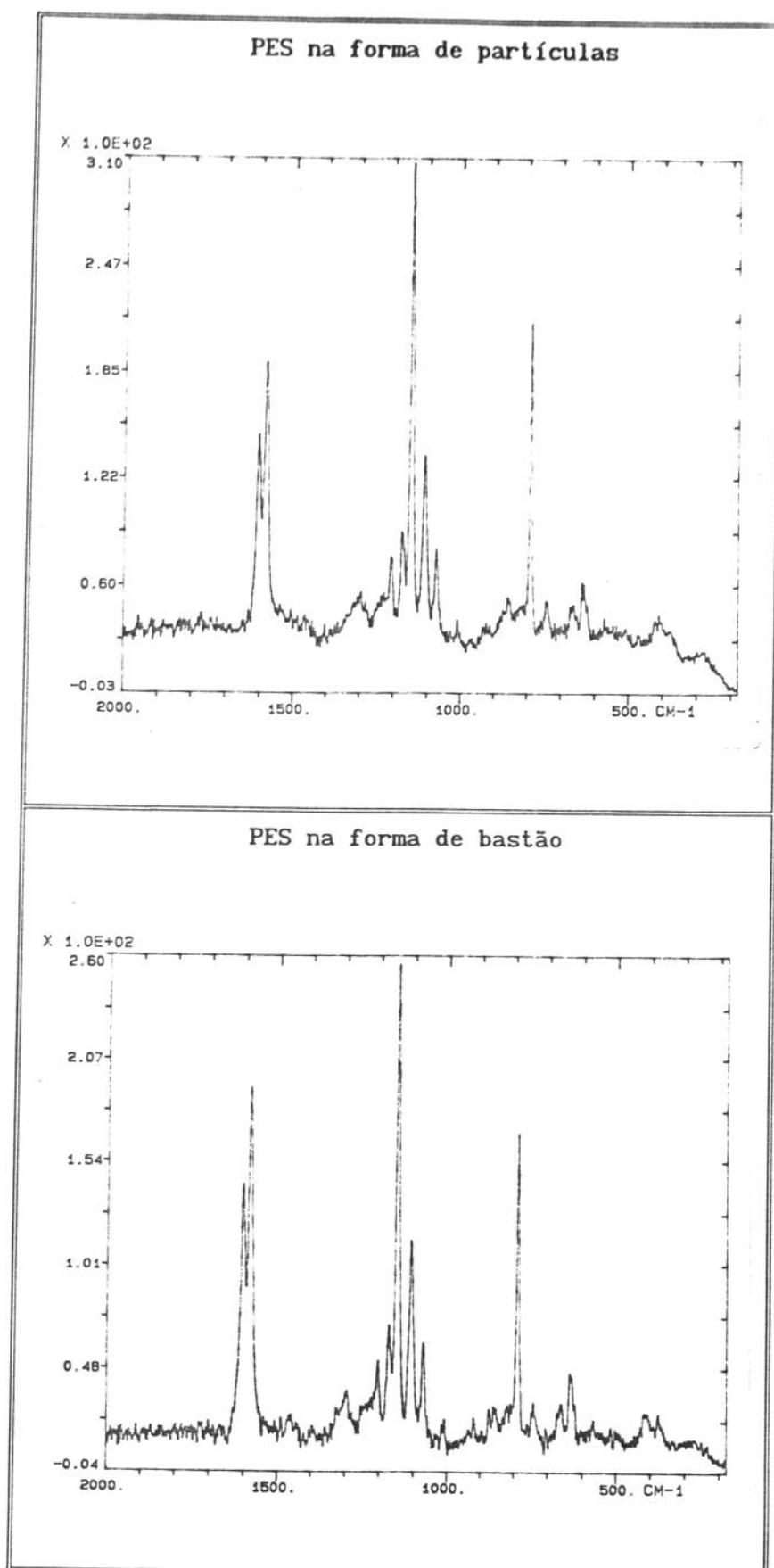


Figura 9

Espectrogramas RAMAN do PES na forma de pó e de bastão, já irradiados

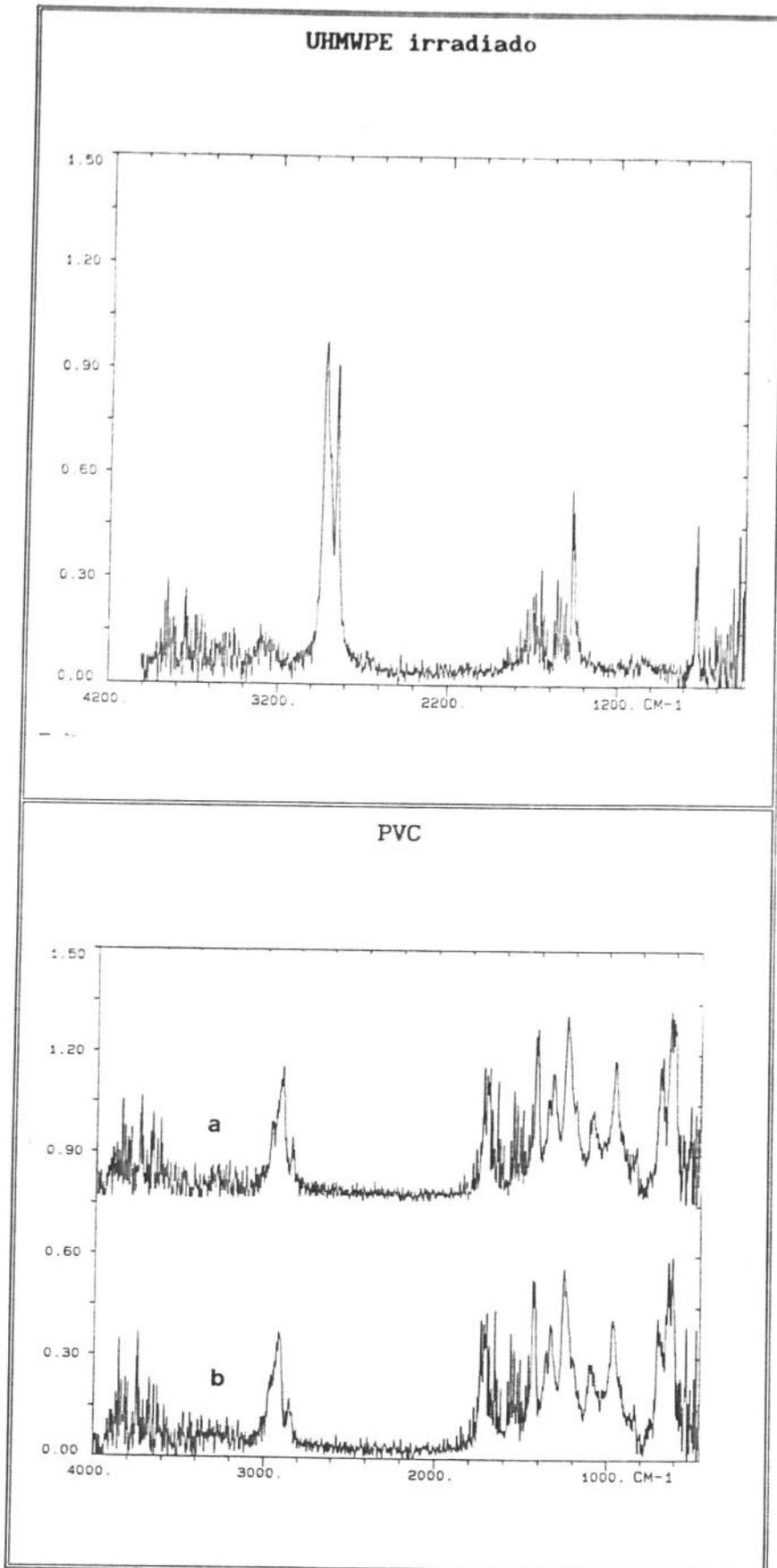


Figura 10

Espectrogramas I.V. do UHMWPE, do PVC irradiado (a) e do PVC não irradiado (b)

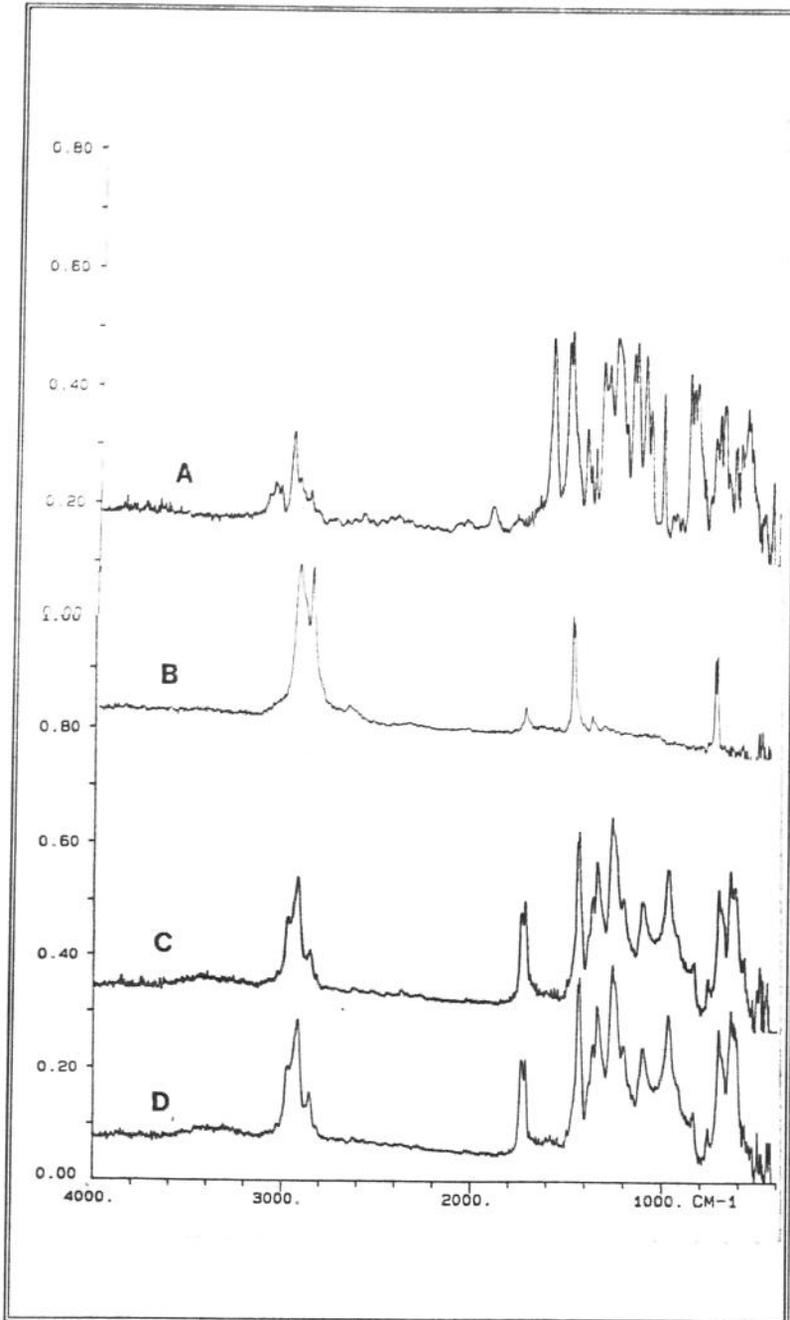


Figura 11

Espectrogramas I.V. dos materiais após exposição à solução de foromol 10%

A : PES, B : UHMWPE, C : PVC não irradiado e D : PVC irradiado

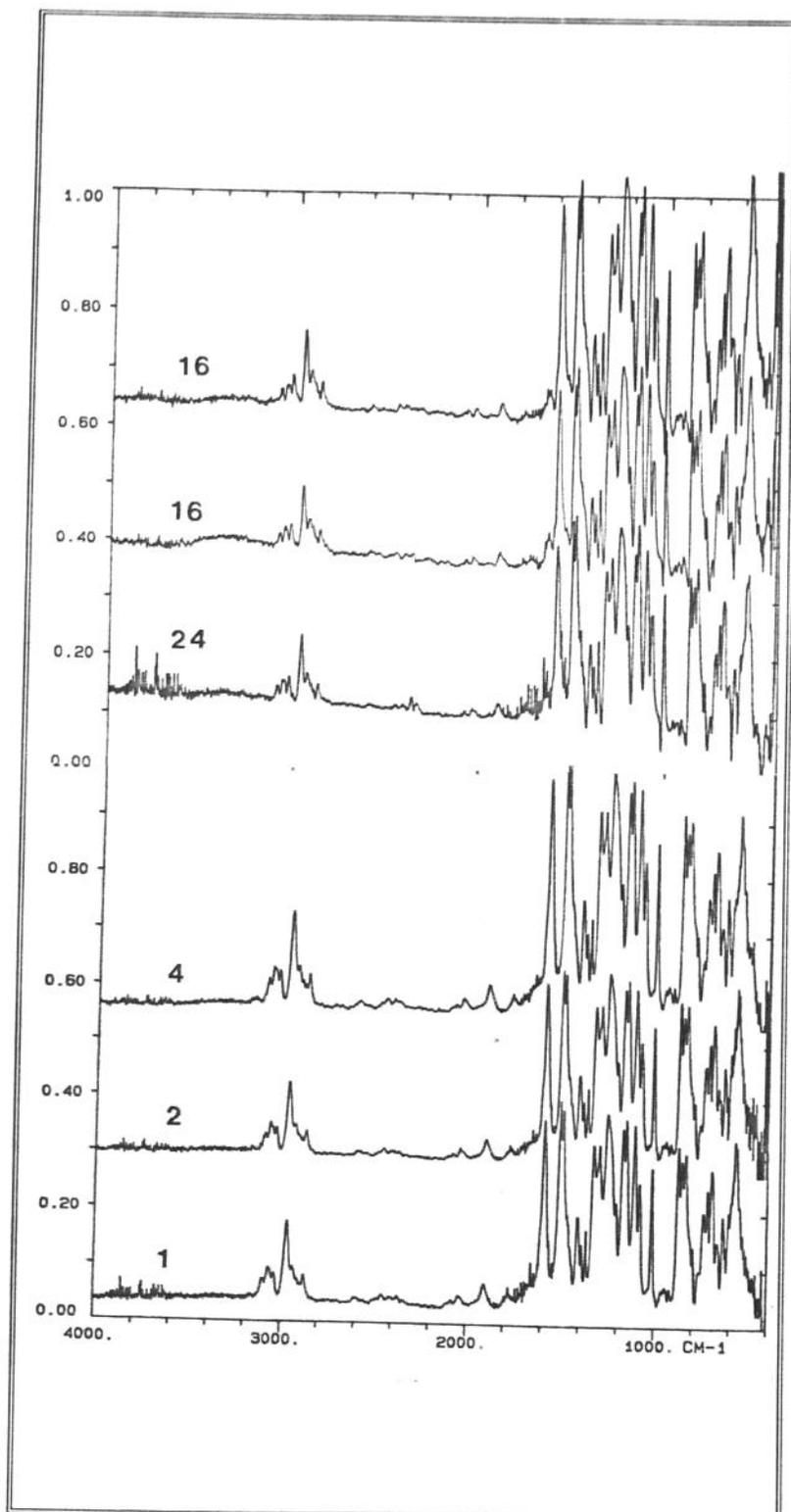


Figura 12

Espectrogramas I.V. dos bastões de PES implantados  
(Os números indicam o período de implantação, em semanas)

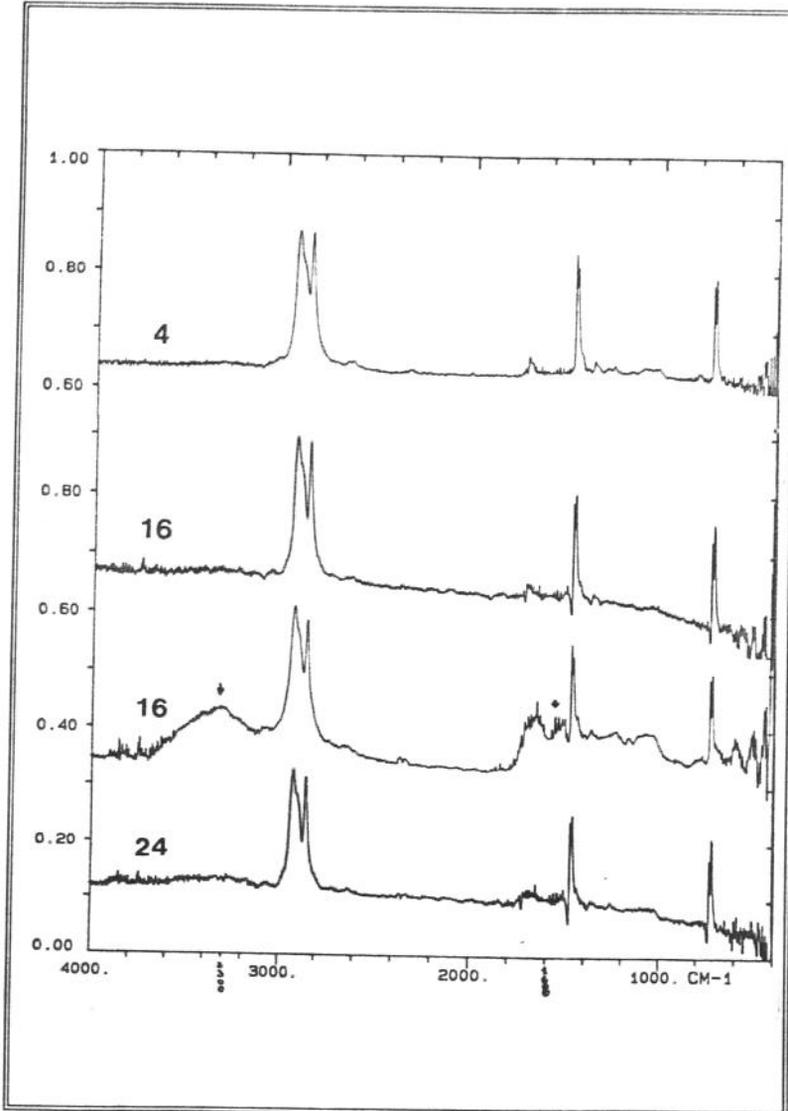


Figura 13

Espectrogramas I.V. dos bastões de UHMWPE implantados  
Notar a presença do pico em  $3300 \text{ cm}^{-1}$ , indicado pela seta  
(Os números indicam o período de implantação, em semanas)

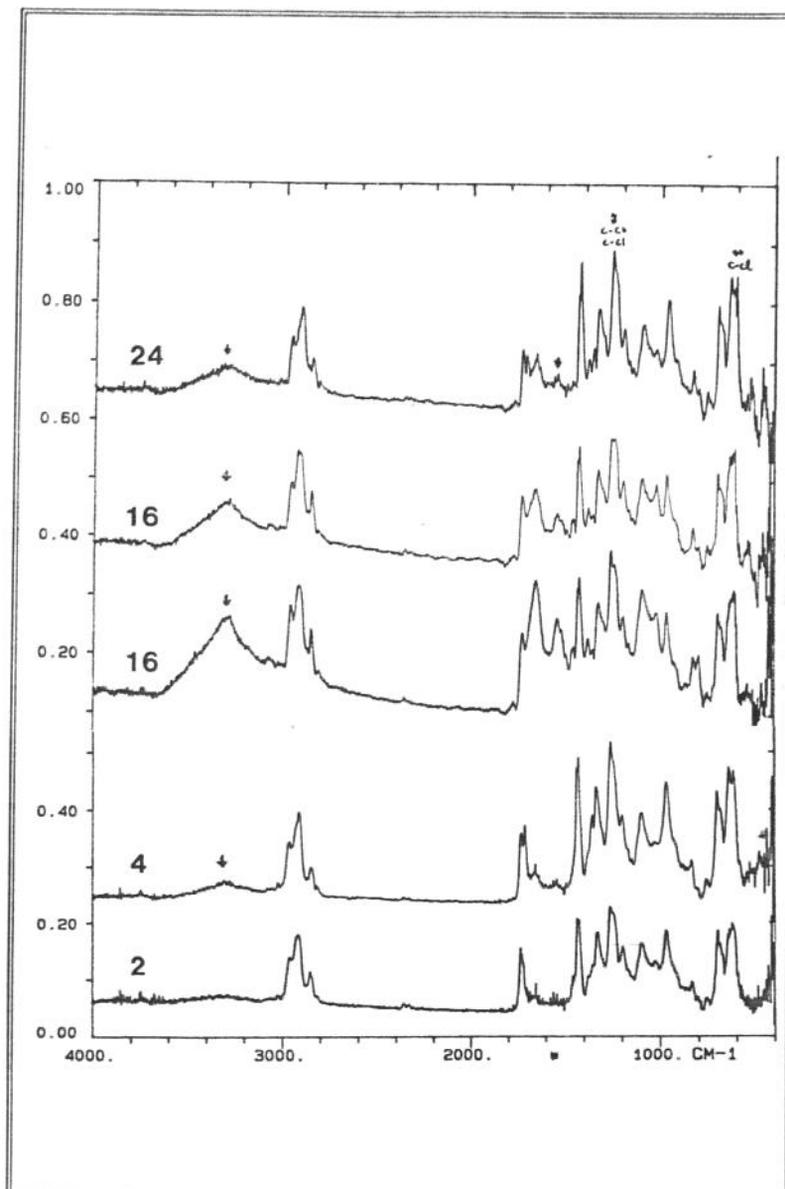


Figura 14

Espectrogramas I.V. dos bastões de PVC implantados  
Notar a presença de picos com várias intensidades nos diversos  
espectrogramas, na banda de  $3300\text{ cm}^{-1}$

(Os números indicam o período de implantação, em semanas)

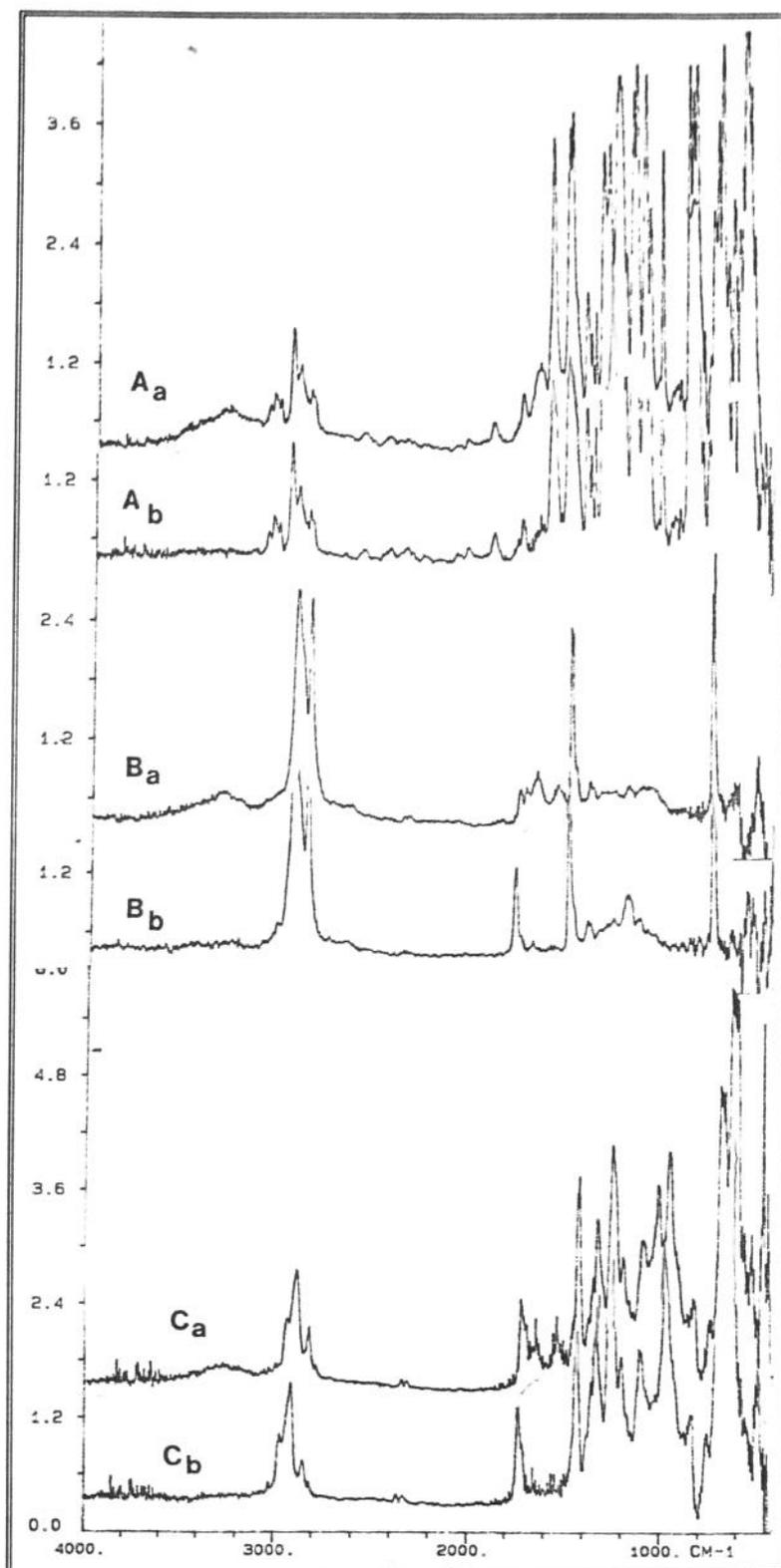


Figura 15

Esctrogramas I.V. dos bastões após 52 semanas de implante  
 Notar o desaparecimento do pico em  $3300\text{ cm}^{-1}$ , depois de aumentado  
 o tempo de permanência no ultrassom para 30 min

A : PES , B : UHMWPE e C : PVC

Subscriptos : tempo de limpeza no ultrassom (a : 5 min e b: 30 min)

#### IV - Avaliação Macroscópica dos Tecidos Musculares

A cicatrização da pele e do tecido muscular mostrou-se completa já nos grupos com uma semana de seguimento. Algumas aderências fibrinosas entre as partículas e o Tríceps sural podiam ser observadas nesta fase. A partir de quatro semanas estas alterações já não eram mais observadas. Os materiais implantados eram inclusive difíceis de serem encontrados no corpo muscular do Tríceps sural (Foto 12).

Com relação ao músculo reto abdominal, onde foram implantados os bastões, os achados foram semelhantes aos do grupo das partículas, apresentando-se normal mesmo no tempo de maior seguimento (Foto 13).

#### V - Avaliação Microscópica do Tríceps Sural

##### a - Fase Aguda (Grupos de 1, 2 e 4 semanas)

Nesta fase nota-se, principalmente na avaliação com 1 e 2 semanas de seguimento, reação inflamatória de reparação, caracterizado pela presença infiltrado inflamatório não específico, com macrófagos, raros neutrófilos, células gigantes. As fibras musculares que rodeiam o material implantado mostram diferentes fases de degeneração e regeneração. Não foi caracterizado, em nenhum grupo reação inflamatória do tipo exudativa (Fotos 14, 15 e 16)

Em 4 semanas, nota-se menor intensidade da reação inflamatória, nítida diminuição da população celular, com predominância de fibroblastos sobre os macrófagos e células gigantes, em ambos os grupos. (Fotos 17, 18 e 19)

##### b - Fase Crônica (Grupos de 8, 16 e 52 semanas)

Nesta fase as fibras musculares ao redor do material implantado, já apresentavam aspecto normal. A reação inflamatória em todos os grupos mostrava-se nitidamente menos intensa, em relação à fase aguda, com predomínio do padrão fibrilar sobre o celular formando traves fibrosas que envolviam as partículas. (Fotos 20 e 21). Constitua-se essencialmente por fibroblastos, poucos macrófagos e células gigantes. Observou-se também nos grupos de 16 semanas, neoformação vascular maior ao redor das partículas de UHMWPE (Fotos 22 e 23)

Após 52 semanas, observava-se uma fina camada de fibras de colágeno e poucas células ( fibroblastos e fibrócitos ), que envolviam as partículas, dando idéia de uma fina cápsula ao redor do material implantado. O número de células gigantes era reduzido, não sendo notado, nesta fase, diferenças quanto à neoformação de vasos (Fotos 24, 25, 26 e 27).

## VI - Avaliação Microscópica do Músculo Reto Abdominal

### a - Fase Aguda (1, 2 e 4 semanas)

Os bastões de **PES**, **PVC** e **UHMWPE**, induziram a formação de cápsula formada por infiltrado de células inflamatórias e fibras de colágeno a partir da primeira semana de observação. Houve no entanto diferenças entre os três materiais, com relação à quantidade de células e de fibras. Ao redor dos bastões de **UHMWPE** e **PES** observou-se na primeira semana deposição de fibras de colágeno entre a camada celular em contato com o bastão e o tecido muscular. Os bastões de **PVC** no entanto mantiveram predominância do infiltrado celular nesta fase (Fotos 28, 29 e 30)

### b - Fase Crônica (8, 16 e 52 semanas)

Nesta fase até a 16 semana houve predomínio do padrão celular com relação ao fibrilar envolvendo o bastão de **PVC**. Os demais bastões já exibiam, ao contrário, predomínio de fibras de colágeno sobre as células (Fotos 31, 32 e 33).

Com 52 semanas no entanto, o aspecto das membranas era muito semelhante, sendo formadas quase que exclusivamente por fibras de colágeno e raros fibrócitos. A transição entre esta cápsula e o tecido muscular era nítida. As lâminas relativas ao **PVC** mostravam, na sua maioria, separação do tecido muscular subjacente, fato que já não era observado com tanta frequência com relação ao **UHMWPE** e mais raramente ainda no caso do **PES**. (Fotos 33, 35 e 36).

## VII - Fotos dos Cortes Histológicos

Nas páginas 46 a 70 são apresentadas as fotos dos cortes histológicos dos músculos Tríceps Sural e Reto Abdominal, para os materiais implantados.

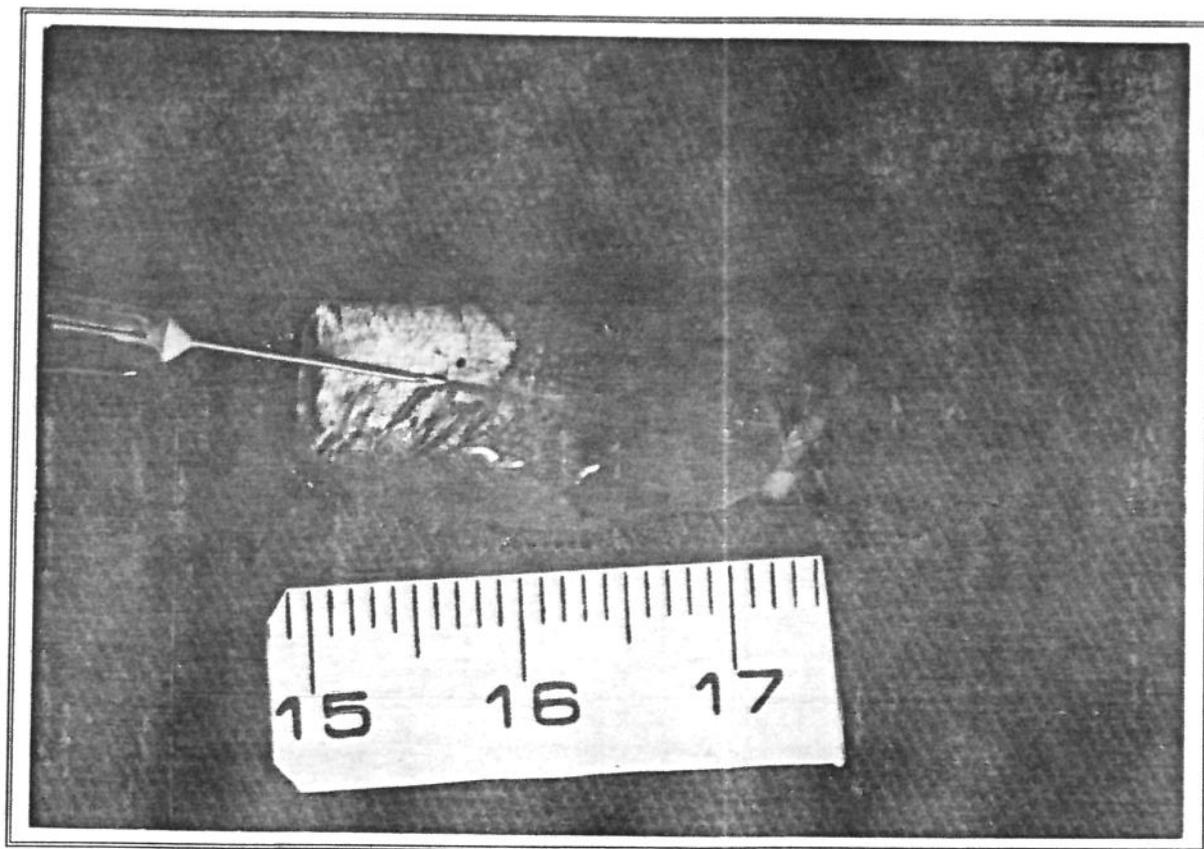


Foto 12

Músculo tríceps sural - PES - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 4x)

O PES na forma de partículas está indicado pela agulha hipodérmica. Nota-se que o tecido muscular está íntegro sem alterações como necrose ou aumento de vascularização

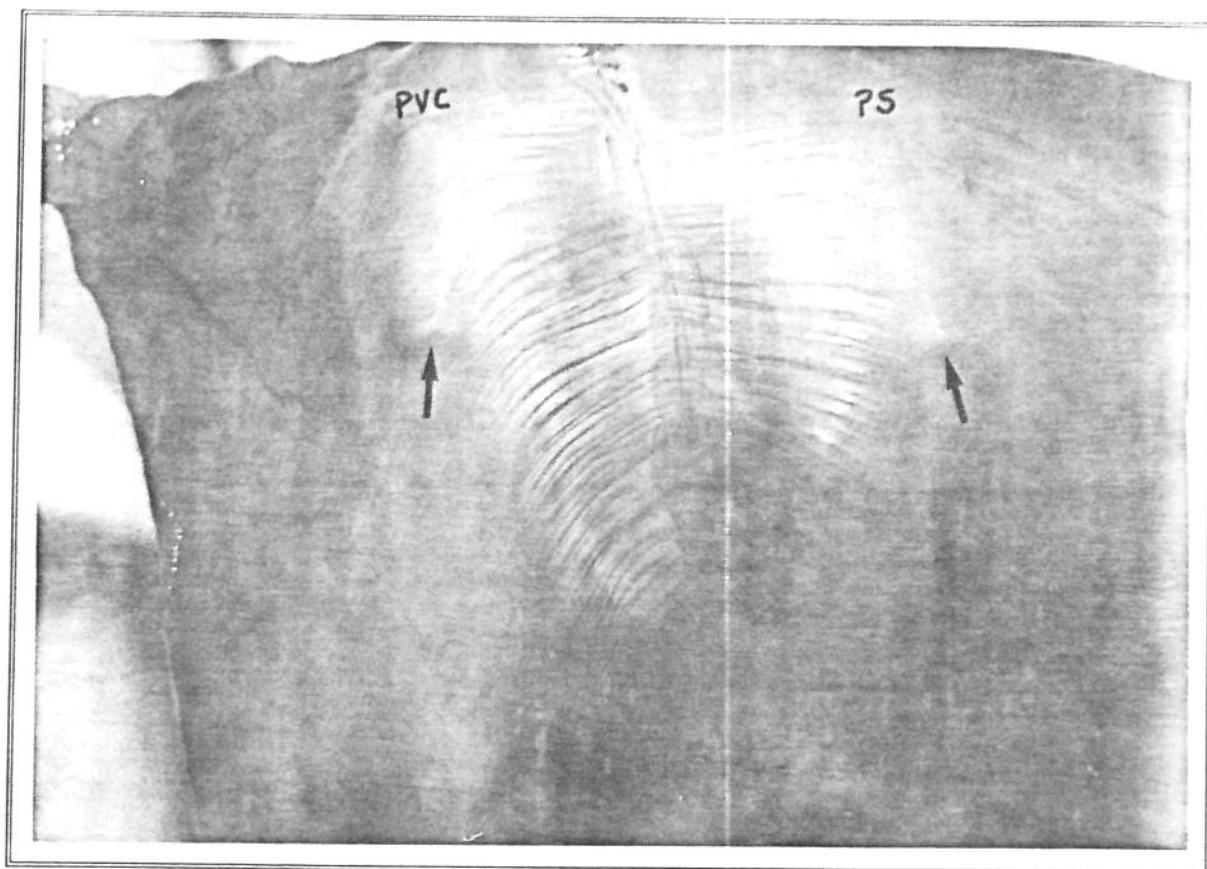


Foto 13

Músculo reto abdominal - PVC / PES - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 4x)

As setas indicam os locais de implante do PVC no lado direito, e do PES no lado esquerdo. Nota-se que o músculo reto apresenta-se normal sem indícios de necrose ou alteração de vascularidade.



Foto 14

Músculo Tríceps Sural - PES - HE - 1 semana de seguimento  
(aumento aproximado : 200x)

Nesta fase nota-se reação inflamatória de reparação, com infiltrado inflamatório não específico ao redor das partículas (\*). A seta fina indica a presença de macrófagos, enquanto que as demais setas indicam áreas de de geração muscular.

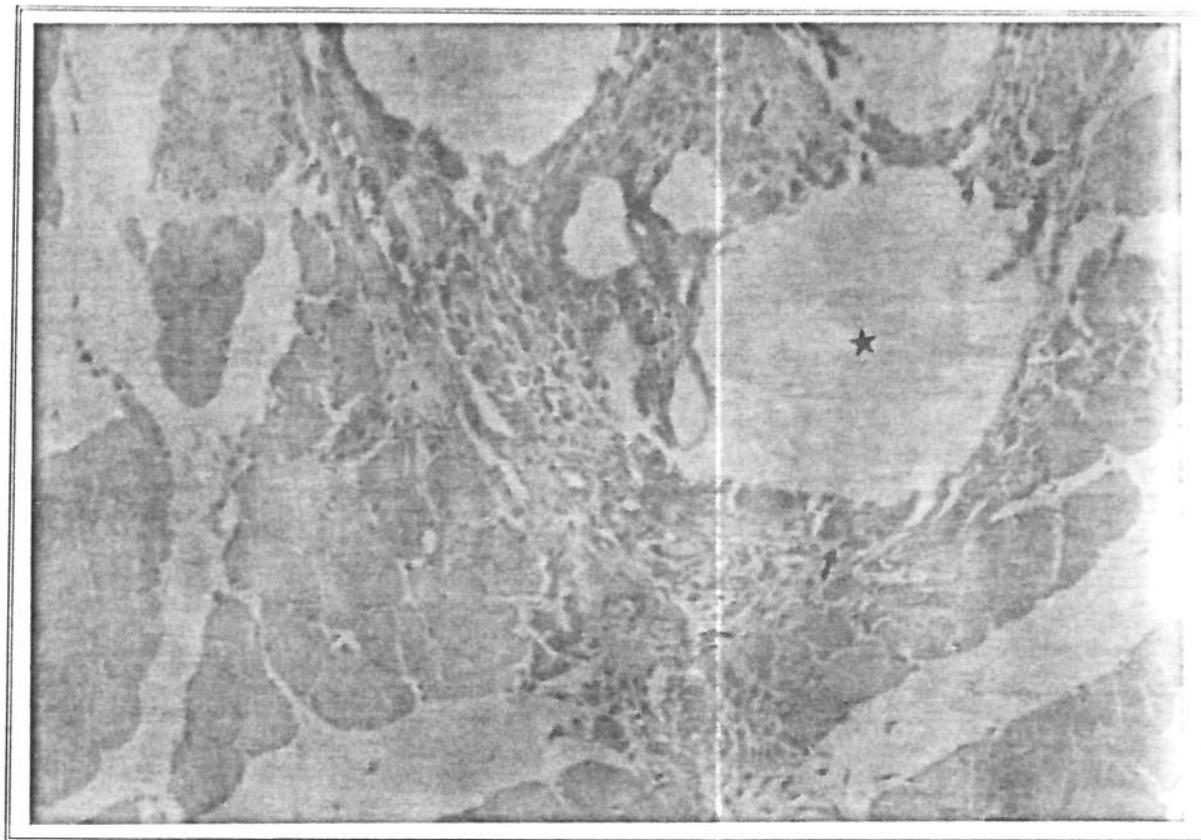


Foto 15

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 1 semana de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Nota-se reação inflamatória do mesmo tipo e intensidade da Foto 14, as setas indicam a presença de macrófagos. Também se observa o tamanho maior das partículas de UHMWPE (\*), mostrando a tendência destas se aglomerarem.

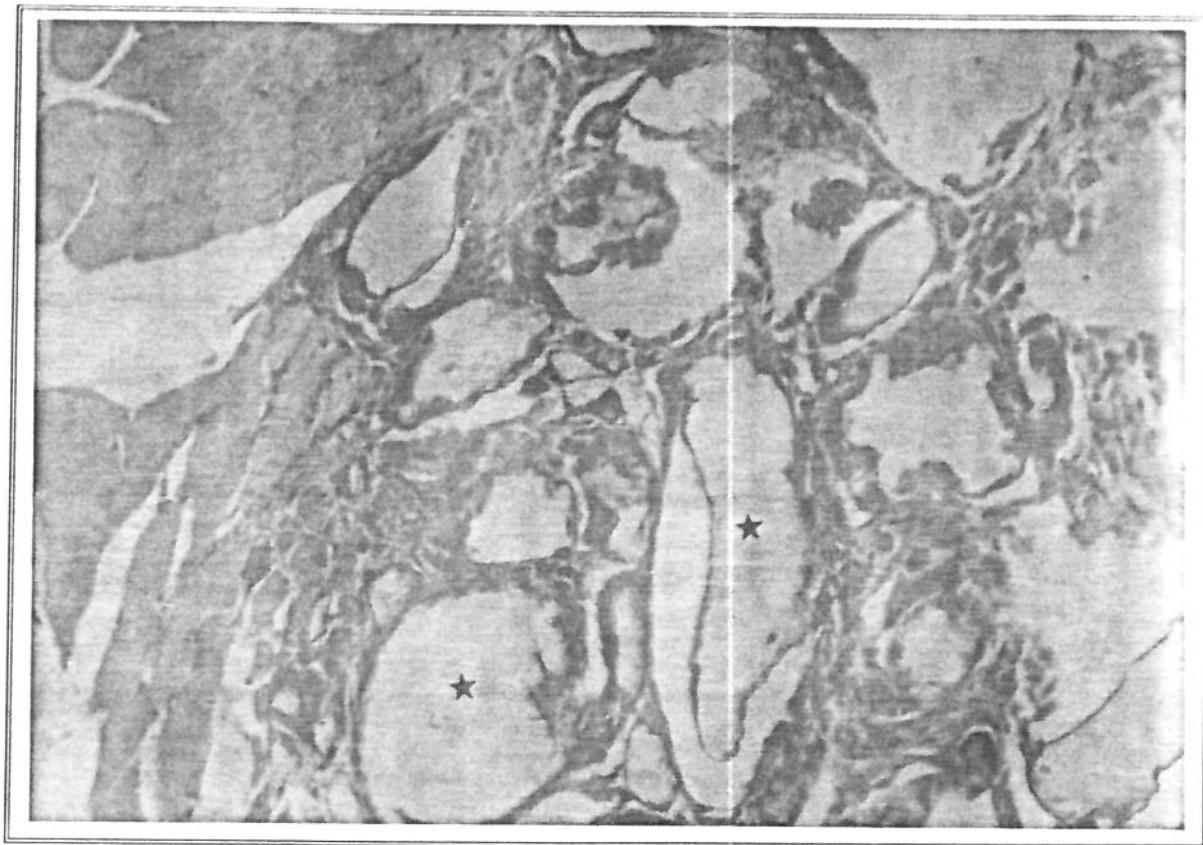


Foto 16

Músculo Tríceps Sural - PES - HE - 4 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Diminuição da reação inflamatória passando a haver predominância de fibroblastos em relação à outros tipos de células. A seta indica uma área de regeneração muscular.

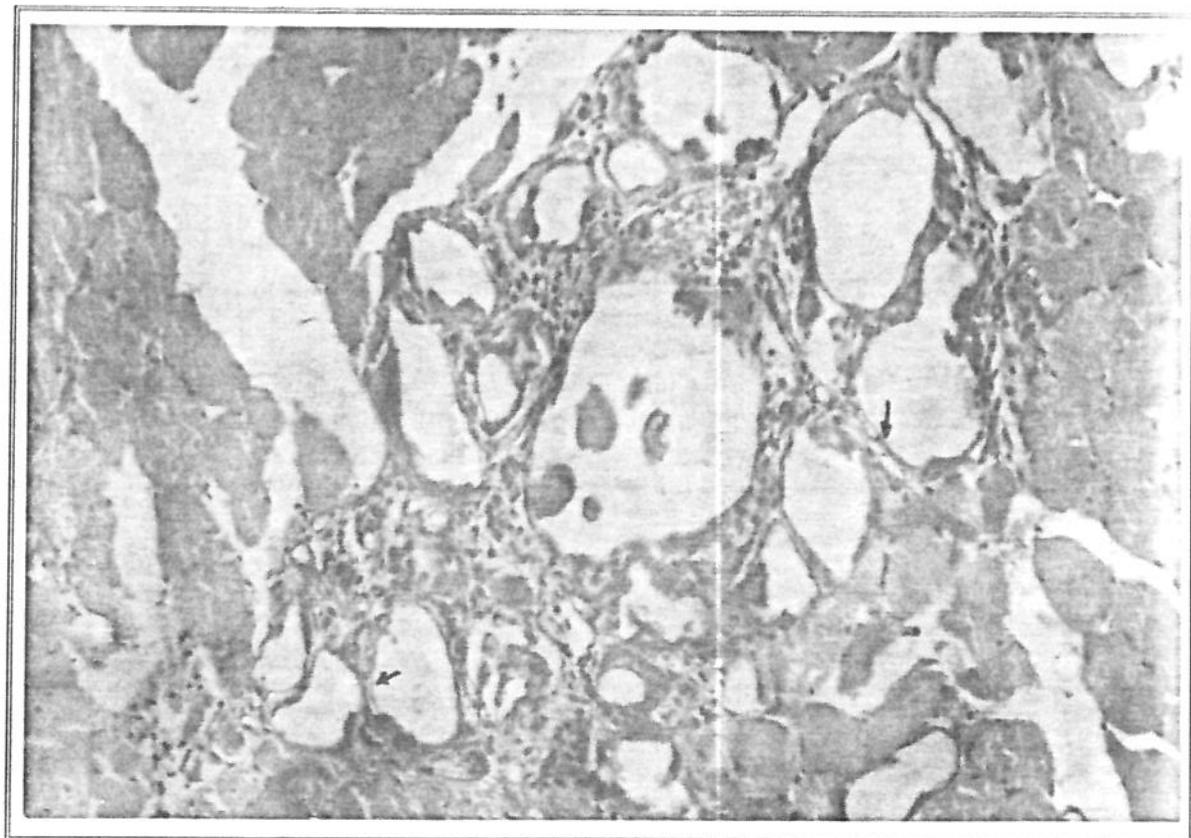


Foto 17

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 4 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Diminuição da reação inflamatória do mesmo modo que o PES, porém com a formação de traves fibrosas mais adiantada, como indicam as setas.

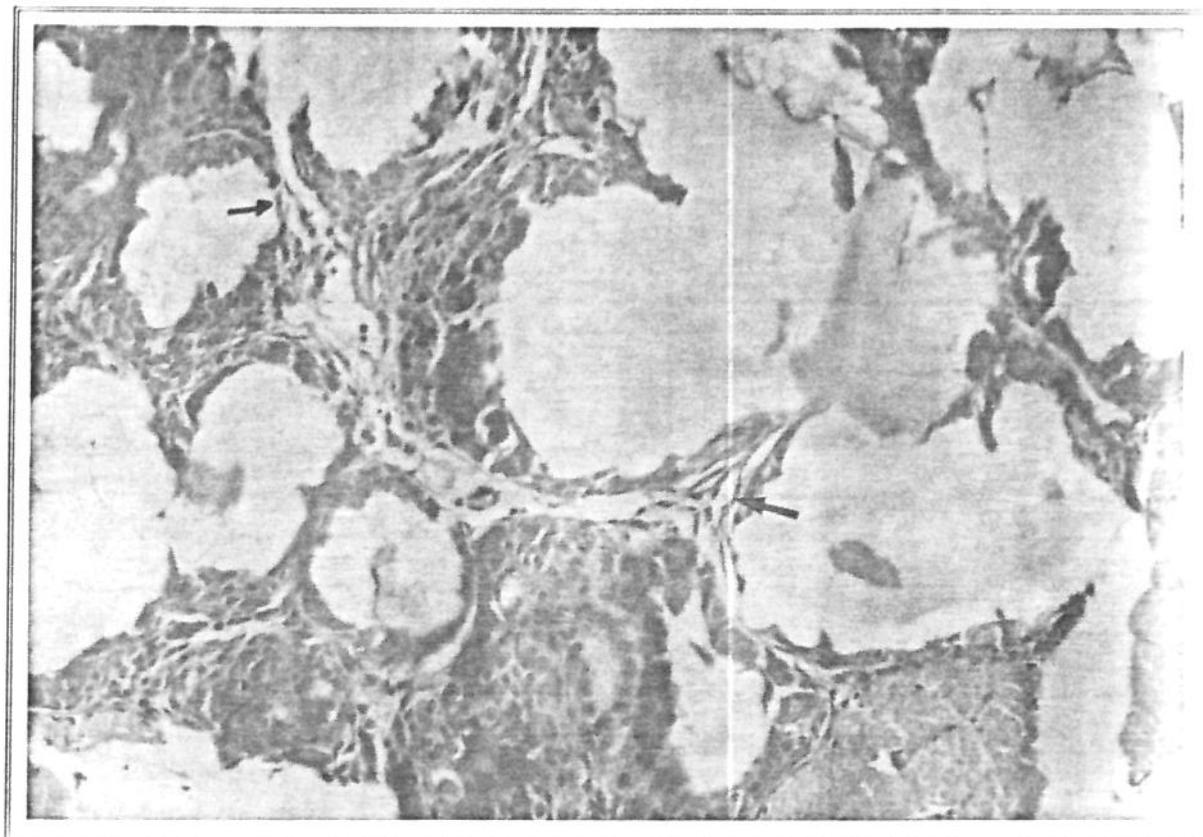


Foto 18

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 4 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 200x)

Aumento da Foto 17 mostrando as traves fibrosas em detalhe (setas). Notar novamente a tendência à aglomeração das partículas de UHMWPE.

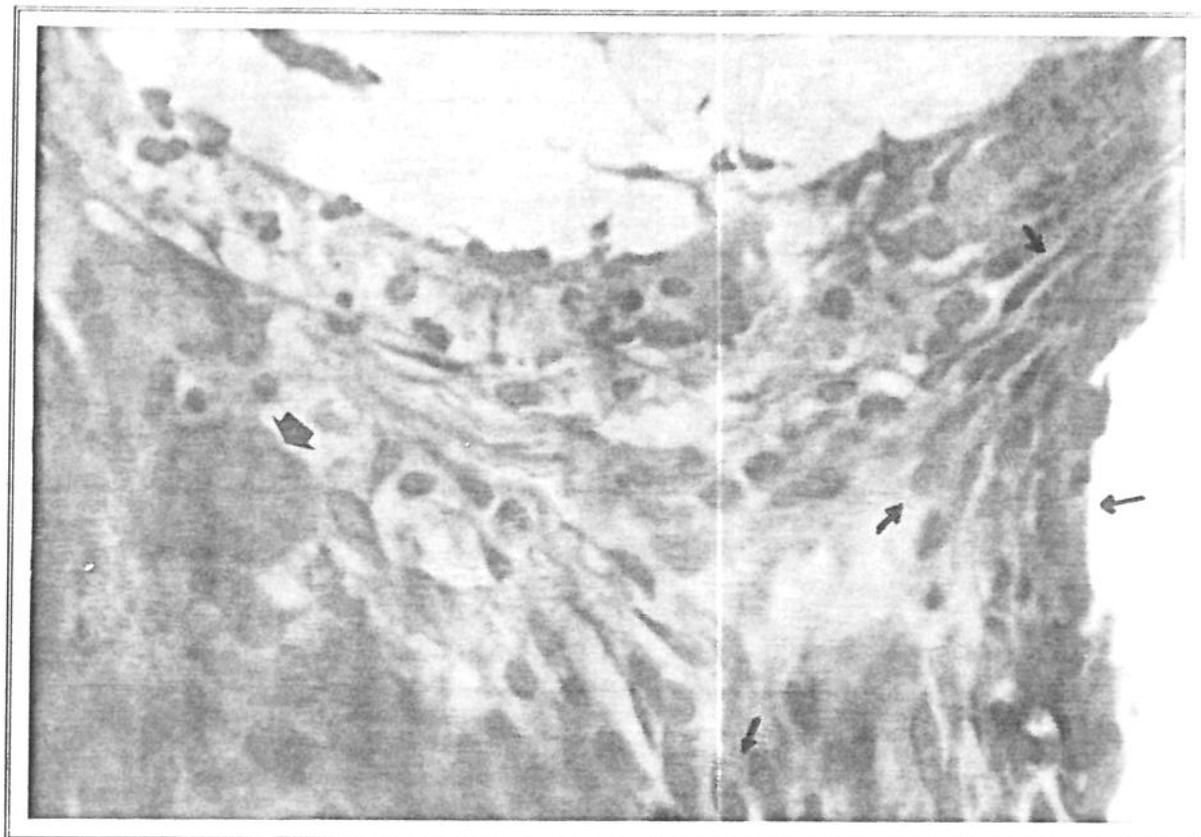


Foto 19

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 4 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 400x)

Aumento da Foto 18 mostrando fibroblastos em diversas fases de desenvolvimento (setas finas). Nota-se também a presença de célula gigante, indicada pela seta mais espessa.

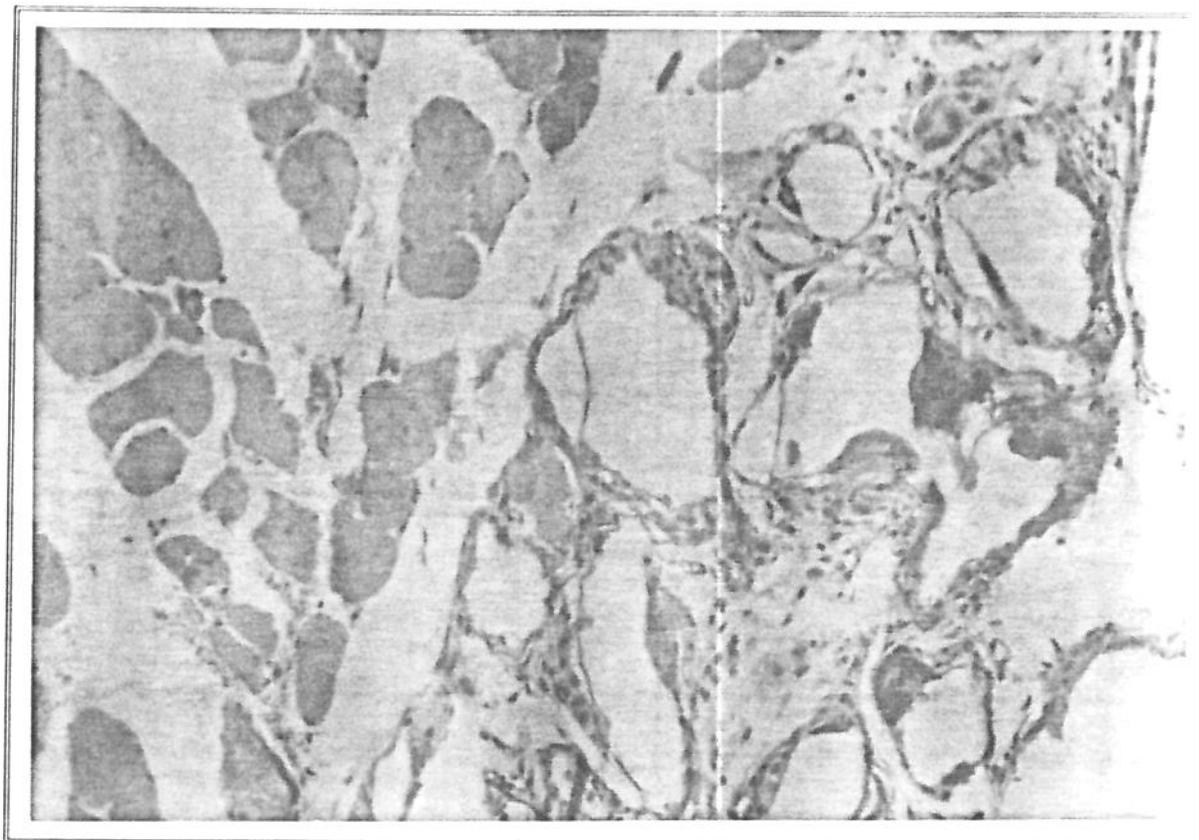


Foto 20

Músculo Tríceps Sural - PES - TM - 16 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

A foto mostra a musculatura ao redor do implante completamente regenerada, e uma reação inflamatória nitidamente reduzida em relação à fase aguda.

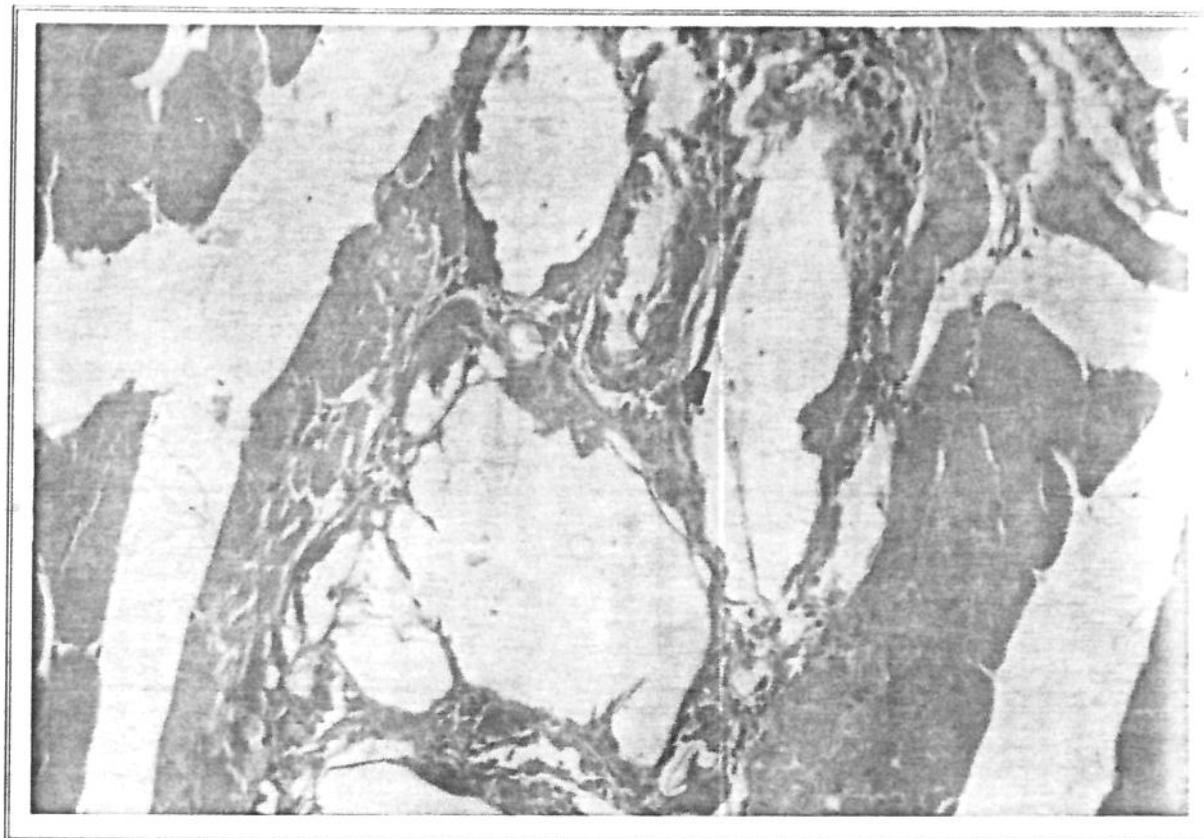


Foto 21

Músculo Tríceps Sural - PES - HE - 16 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Mesmo campo da Foto 20, mostrando a formação das traves fibrosas mais finas que o UHMWPE. Nota-se também o início da neoformação de vasos, indicado pela seta.

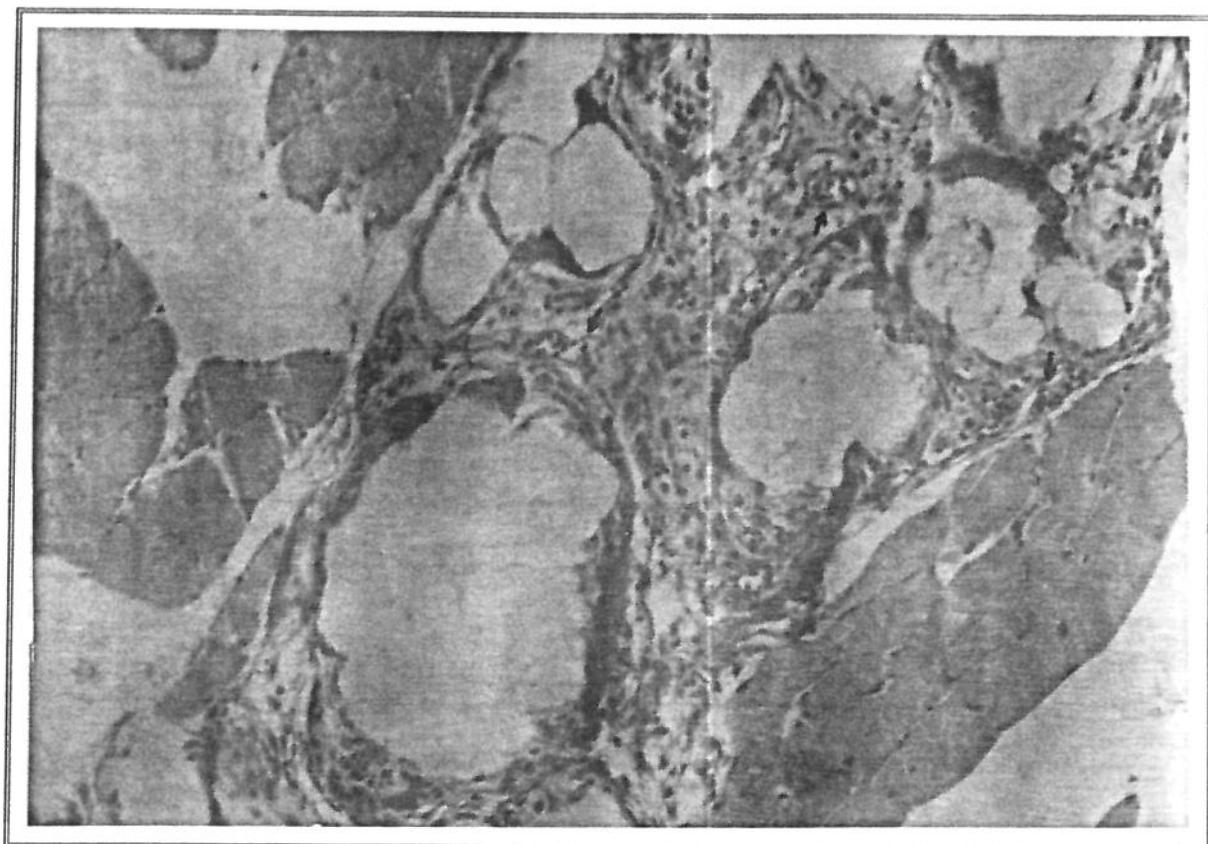


Foto 22

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - TM - 16 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Como na Foto 20 houve diminuição da reação inflamatória, mas com maior neoformação de vasos (capilares) conforme indicam as setas. Observe a tendência de aglomeração das partículas de UHMWPE.

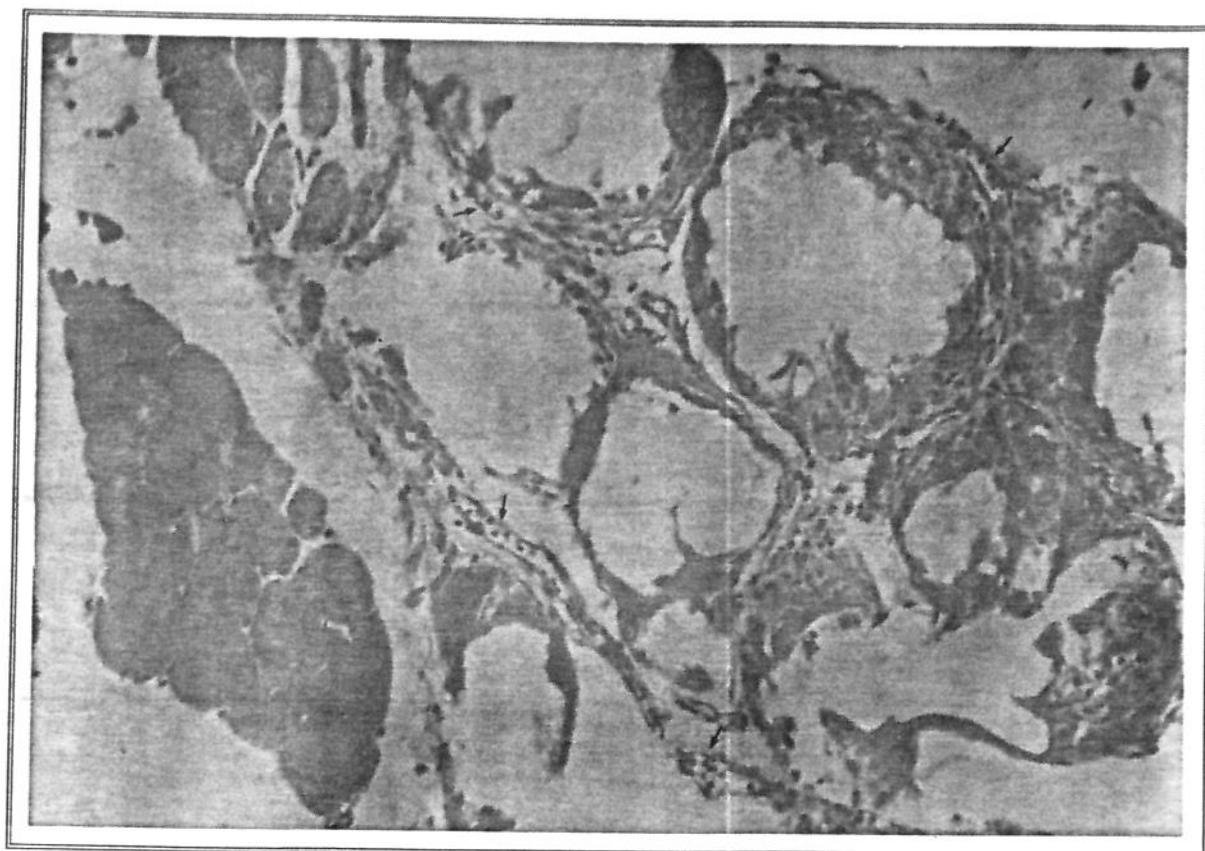


Foto 23

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 16 semanas de seguimento

A foto mostra predomínio do padrão fibrilar, além da maior neoformação de vasos com relação ao PES, como indicam as setas.

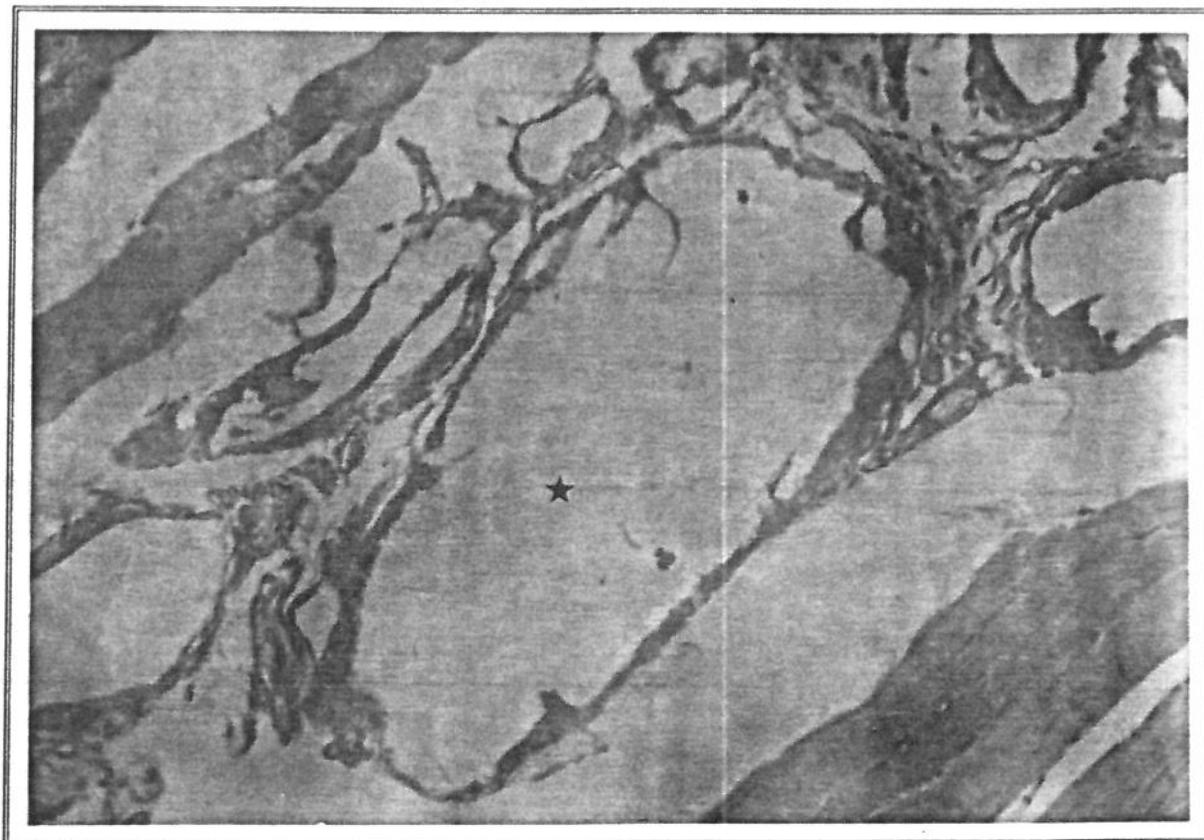


Foto 24

Músculo Tríceps Sural - PES - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Cápsula ao redor da partícula (\*) formada basicamente de fibroblastos  
e fibras de colágeno

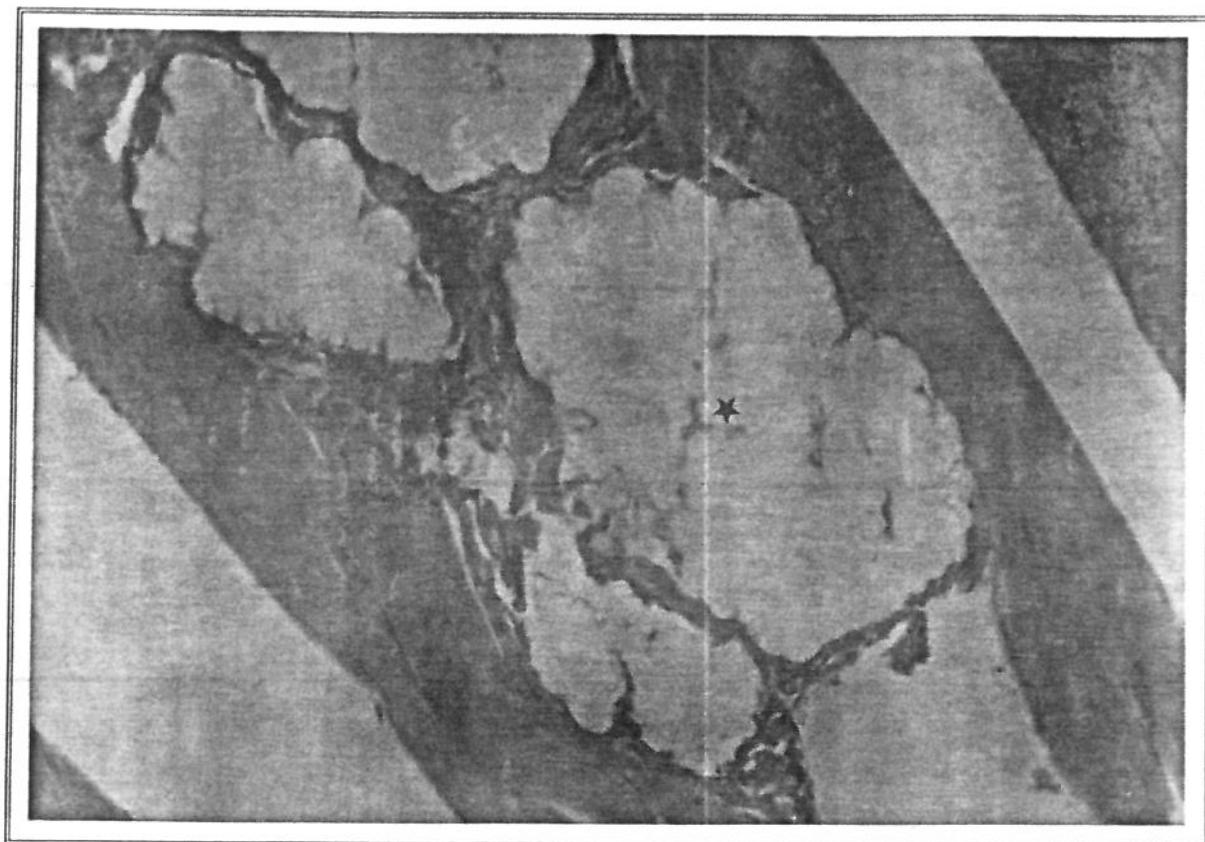


Foto 25

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Reação ao redor das partículas de UHMWPE do mesmo tipo e intensidade observada para o PES na Foto 24, não sendo notadas diferenças quanto à formação de vasos.

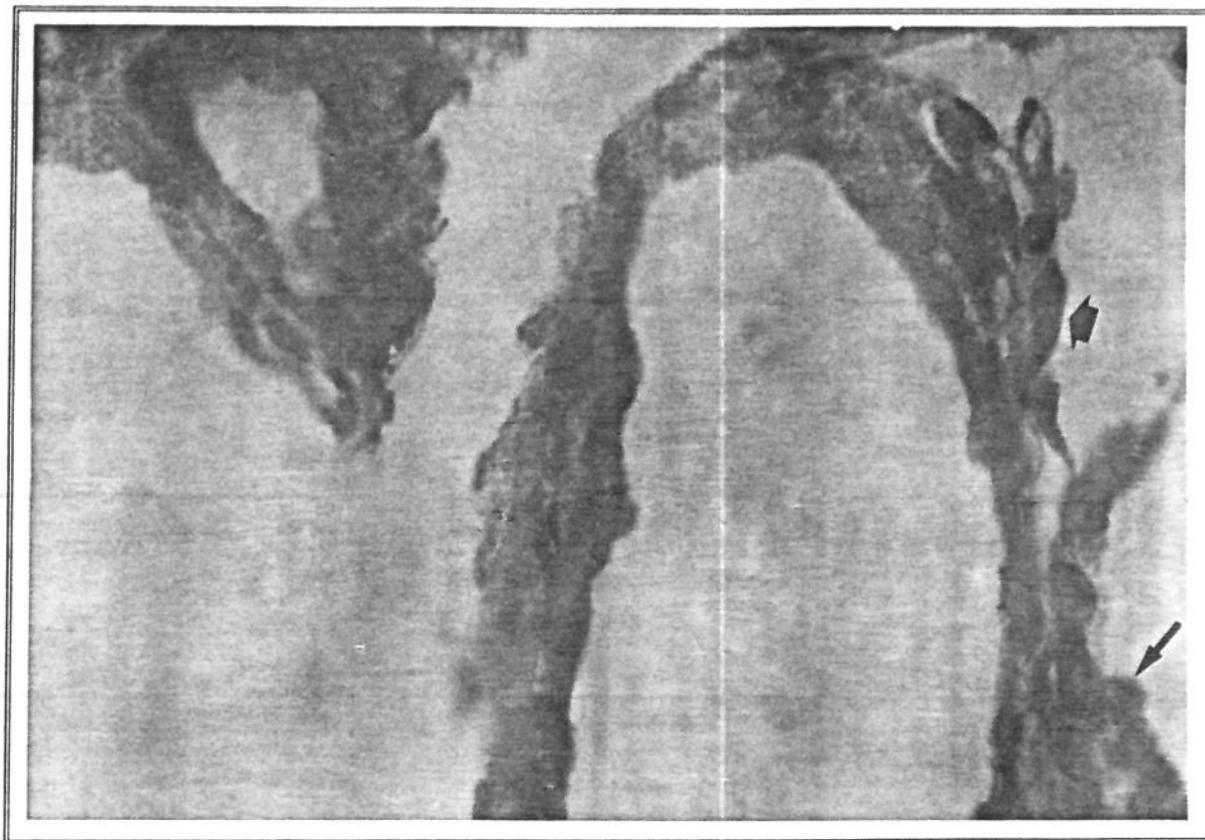


Foto 26

Músculo Tríceps Sural - PES - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 400x)

Detalhe da foto 24 mostrando a presença de fibroblastos (seta fina) e  
fibrócitos (seta espessa)

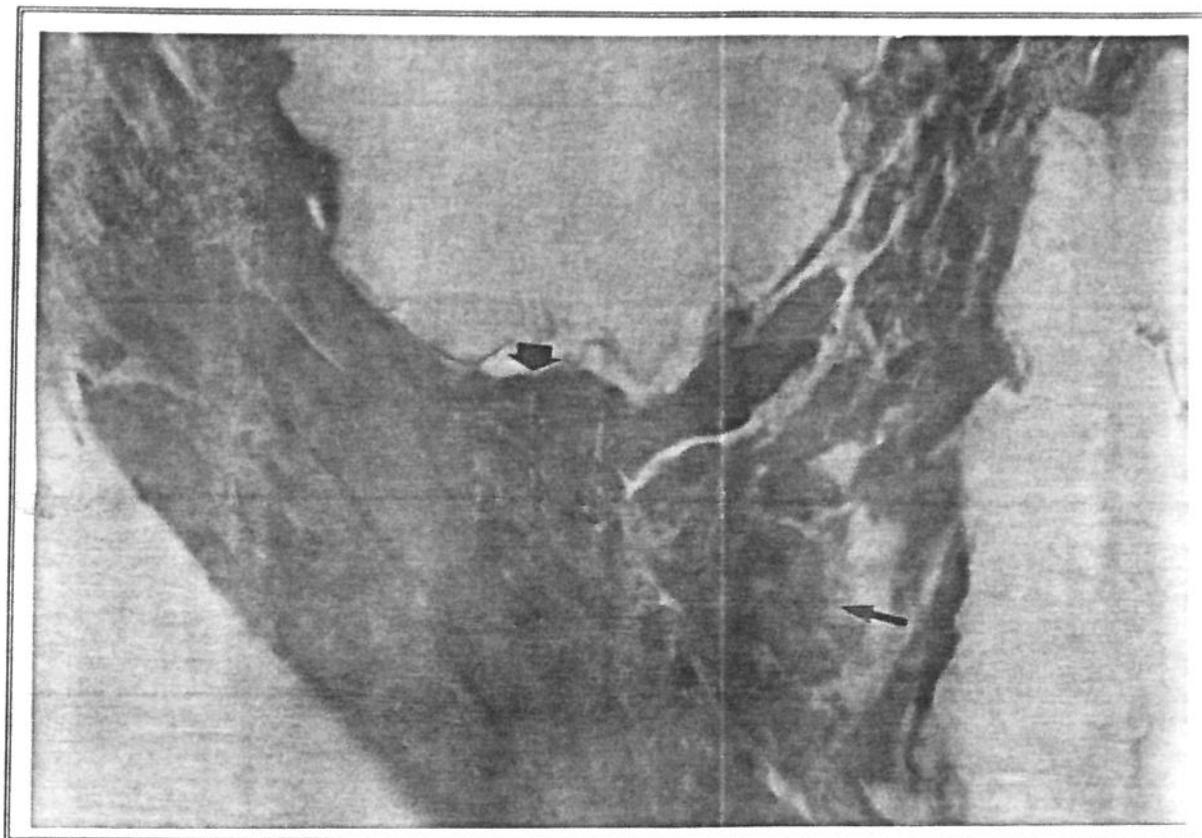


Foto 27

Músculo Tríceps Sural - UHMWPE - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 400x)

Detalhe da Foto 25 mostrando fibroblastos (seta espessa) e fibrócitos (seta fina). Notar que não há diferenças significativas entre o UHMWPE desta foto, e o PES da Foto 26.

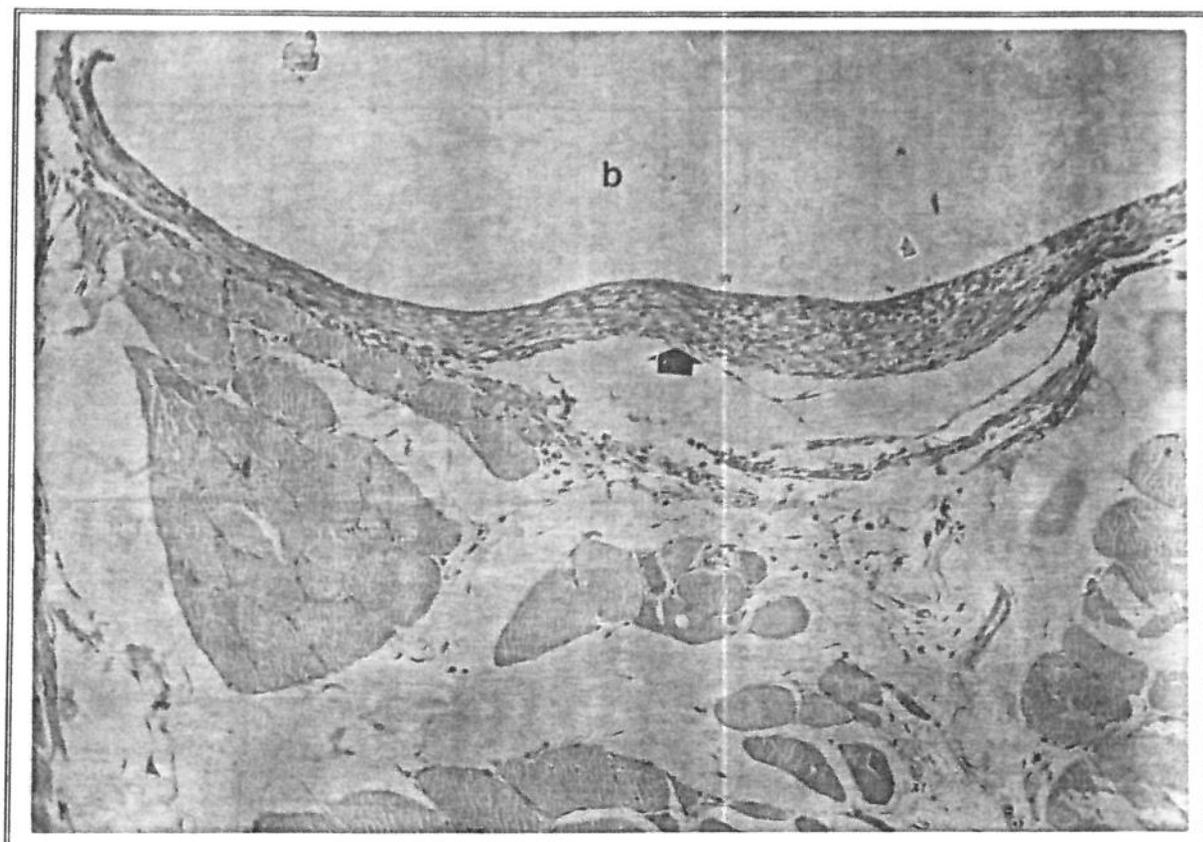


Foto 28

Músculo Reto Abdominal - PES - HE - 1 semana de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

A seta aponta a cápsula formada por células inflamatórias e colágeno, sem separação evidente ao redor do bastão (b).

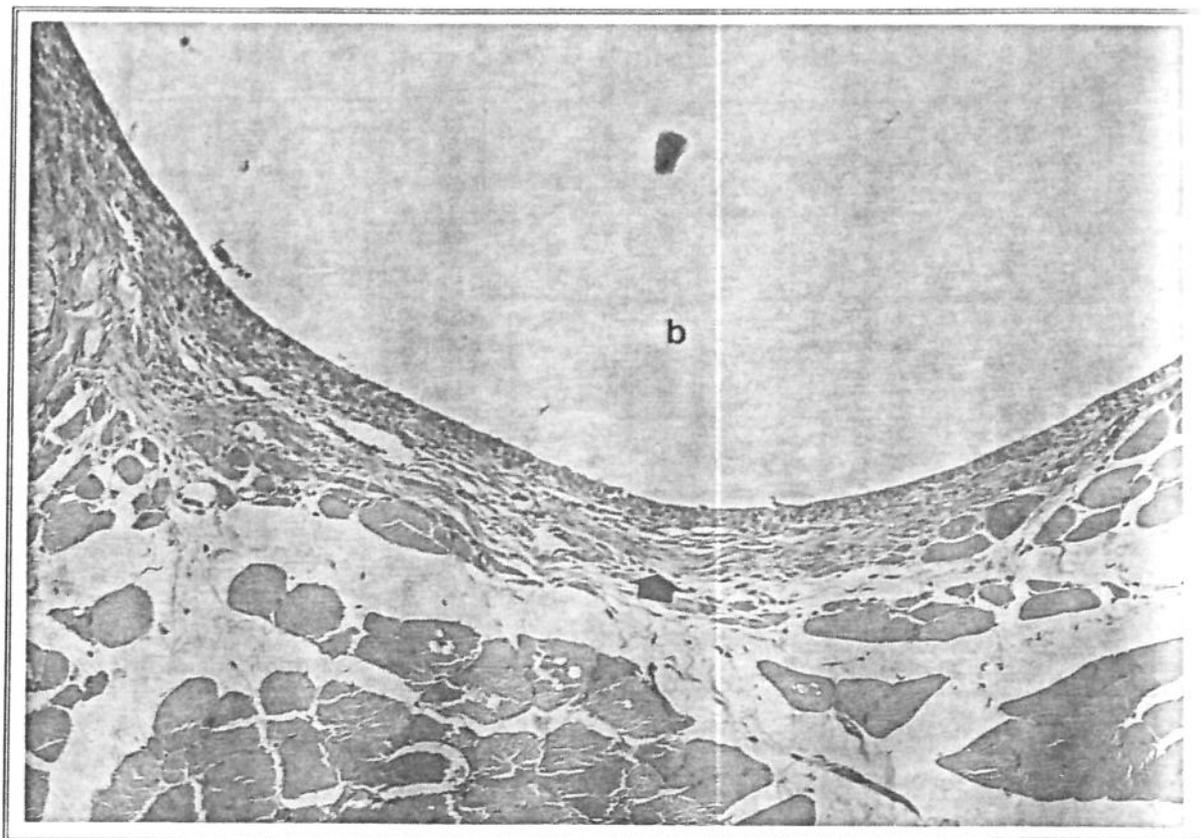


Foto 29

Músculo Reto Abdominal - UHMWPE - HE - 1 semana de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Nesta foto se observa o início de deposição de fibras de colágeno entre o bastão (b) e o tecido muscular, apontado pela seta.

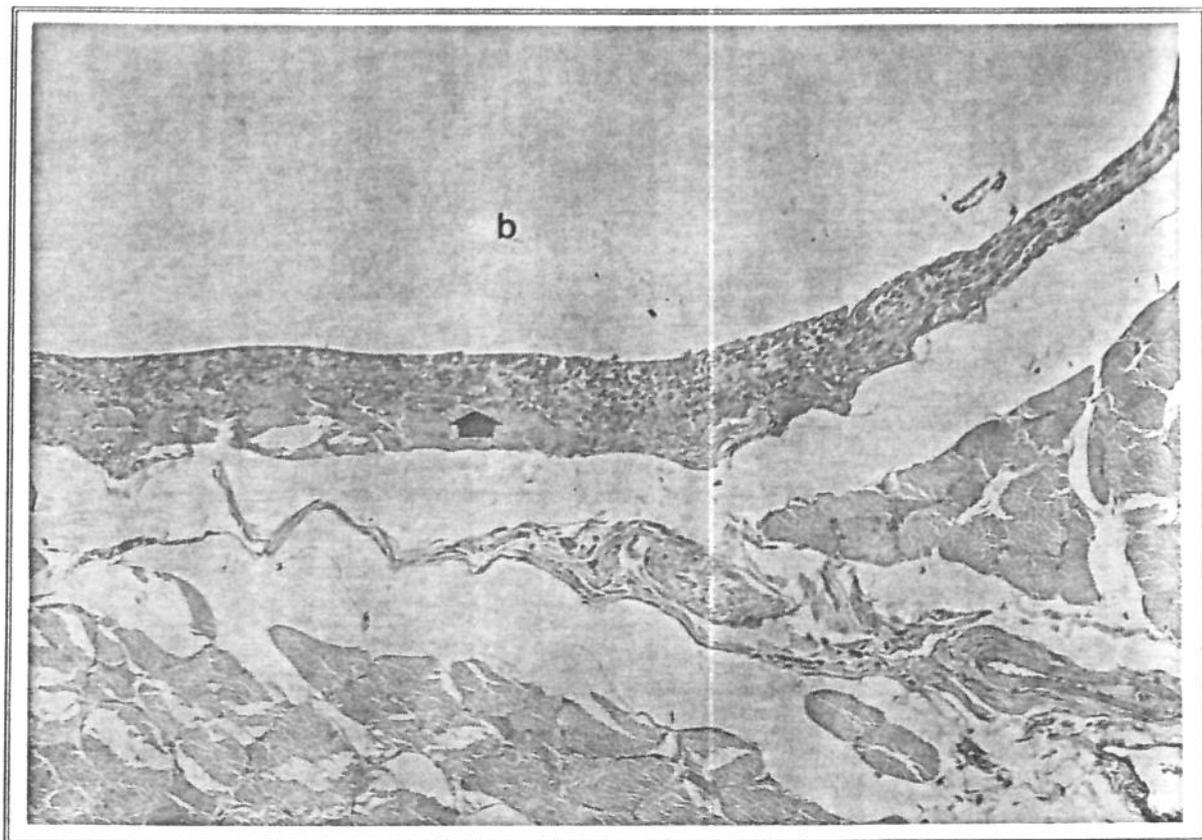


Foto 30

Músculo Reto Abdominal - PVC - HE - 1 semana de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Detalhe da cápsula ao redor do bastão de PVC (b), mostrando predominância do infiltrado celular sobre o colágeno.

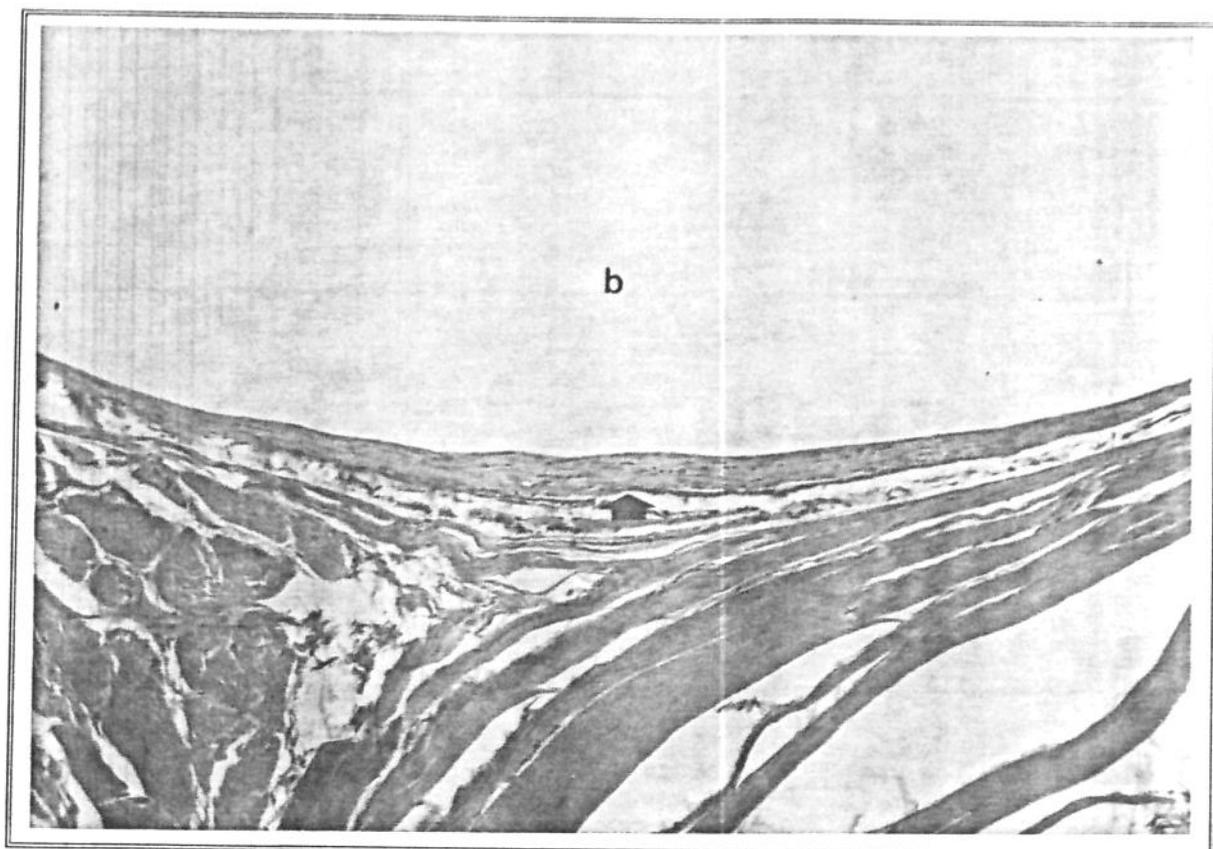


Foto 31

Músculo Reto Abdominal - PES - HE - 16 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Nota-se nesta fase que há predomínio do padrão fibroso sobre o celular, com poucos fibrócitos entre as fibras de colágeno.

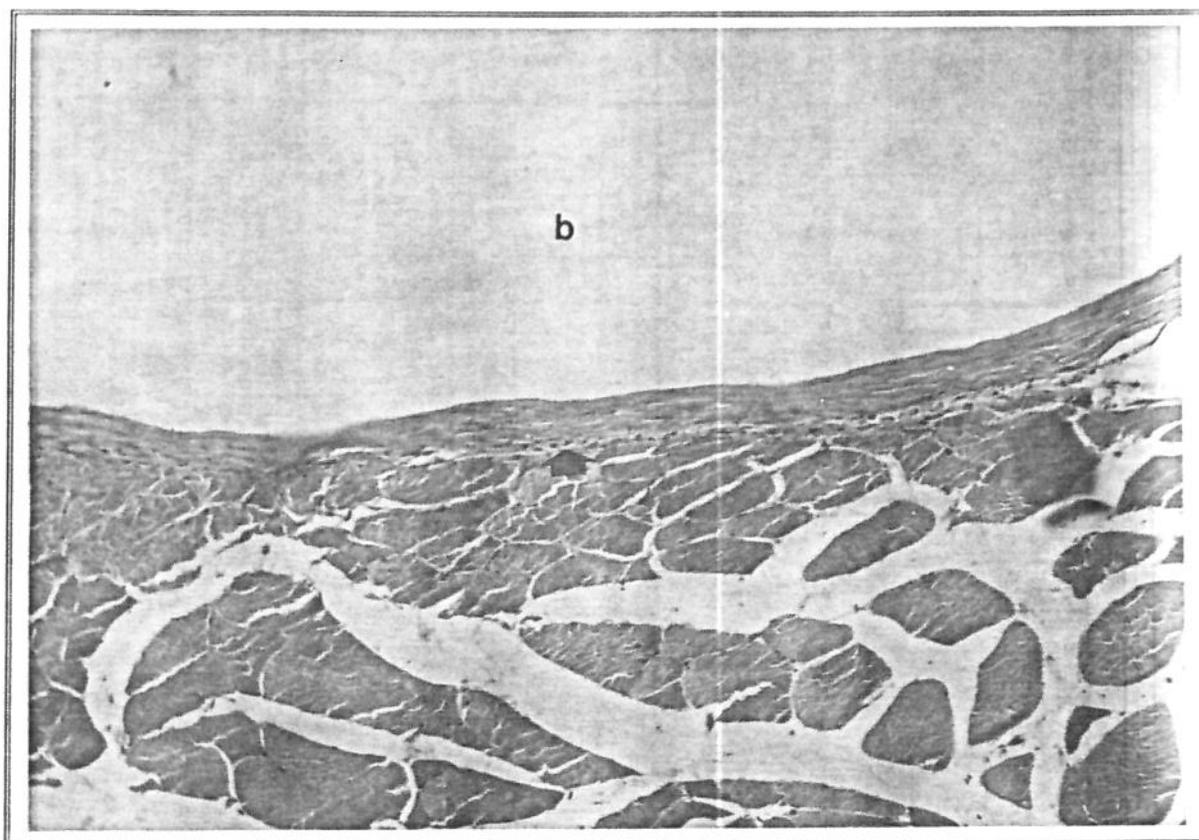


Foto 32

Músculo Reto Abdominal - UHMWPE - HE - 16 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Nota-se que para o bastão de UHMWPE o padrão fibroso é ainda mais evidente que o mostrado na Foto 31, com raros fibrócitos entre as fibras de colágeno.

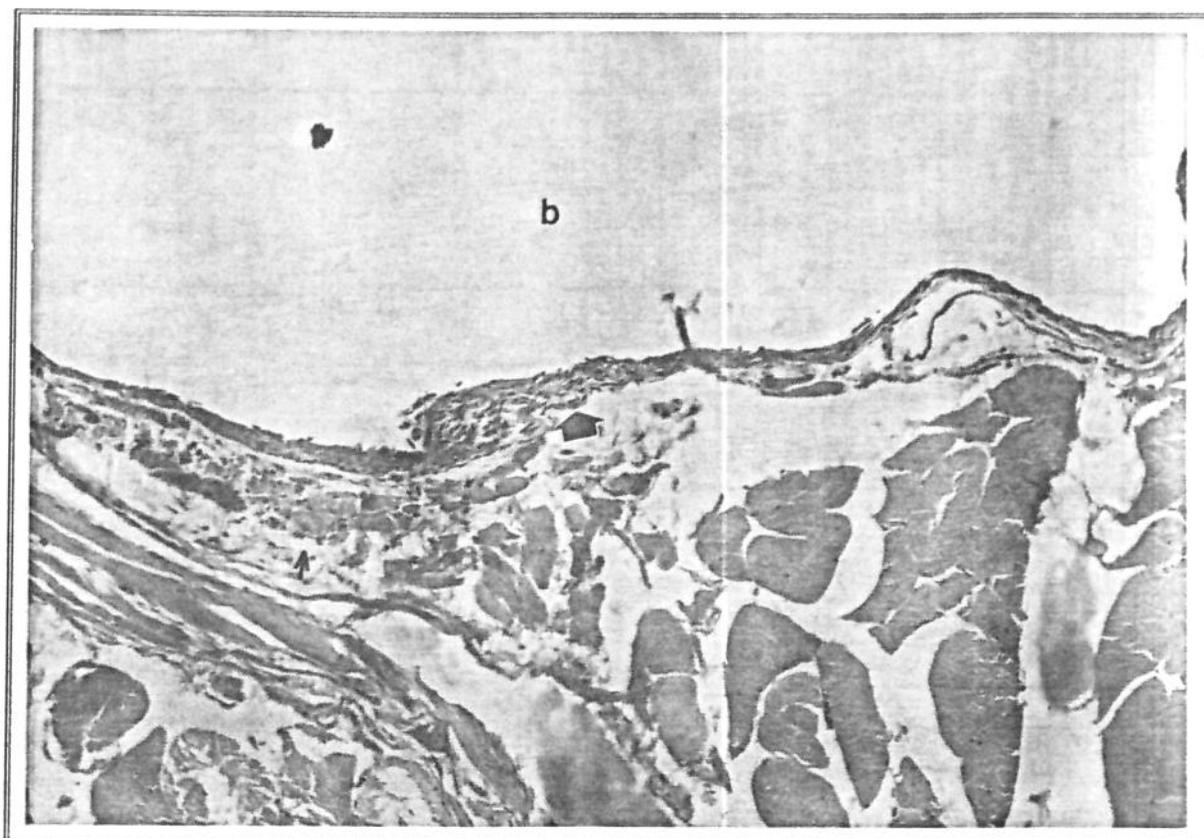


Foto 33

Músculo Reto Abdominal - PVC - HE - 16 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Nesta foto observa-se que o PVC ainda mantém o padrão celular na forma de uma fina cápsula ao redor do implante, sem evidências de formação de colágeno. Nota-se também reação irritativa com degegeneração muscular indicada pela seta fina.

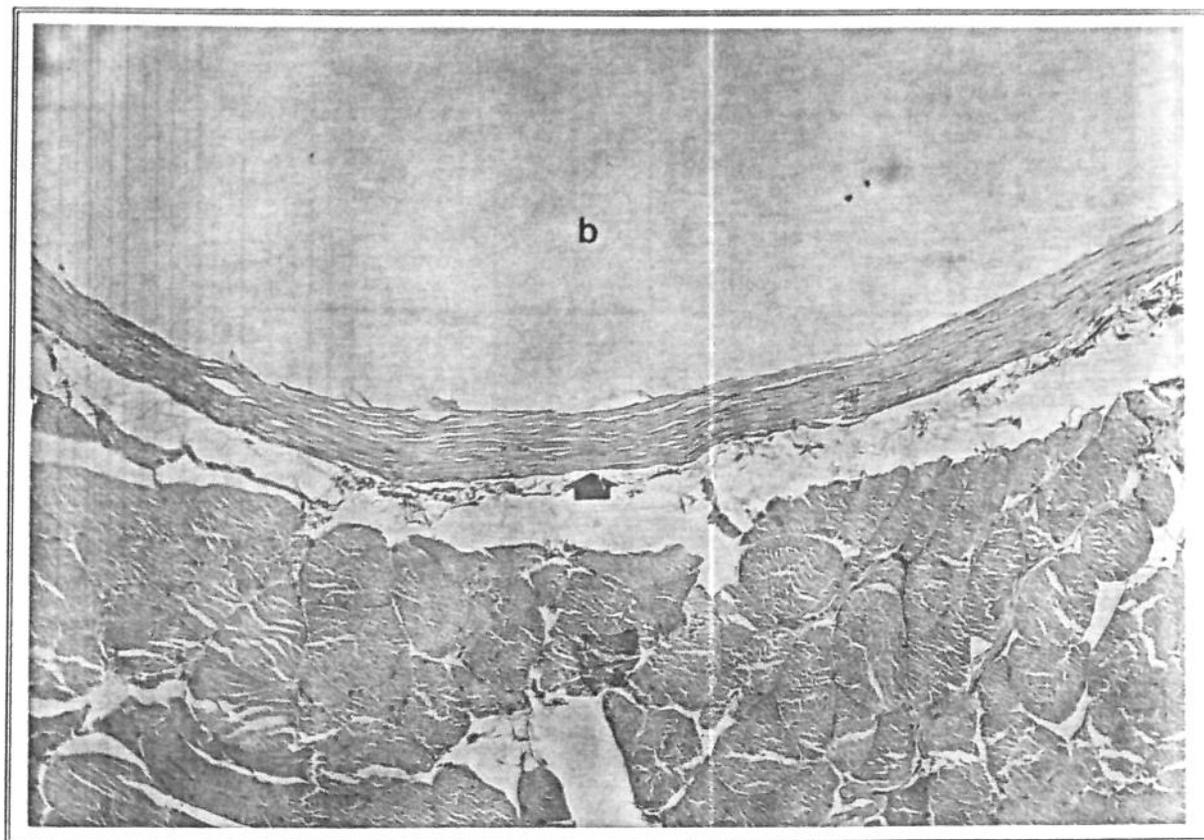


Foto 34

Músculo Reto Abdominal - PES - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Detalhe da cápsula de fibrose ao redor do bastão mostrando ser formada quase exclusivamente de colágeno, com separação nítida entre a cápsula e o tecido muscular.

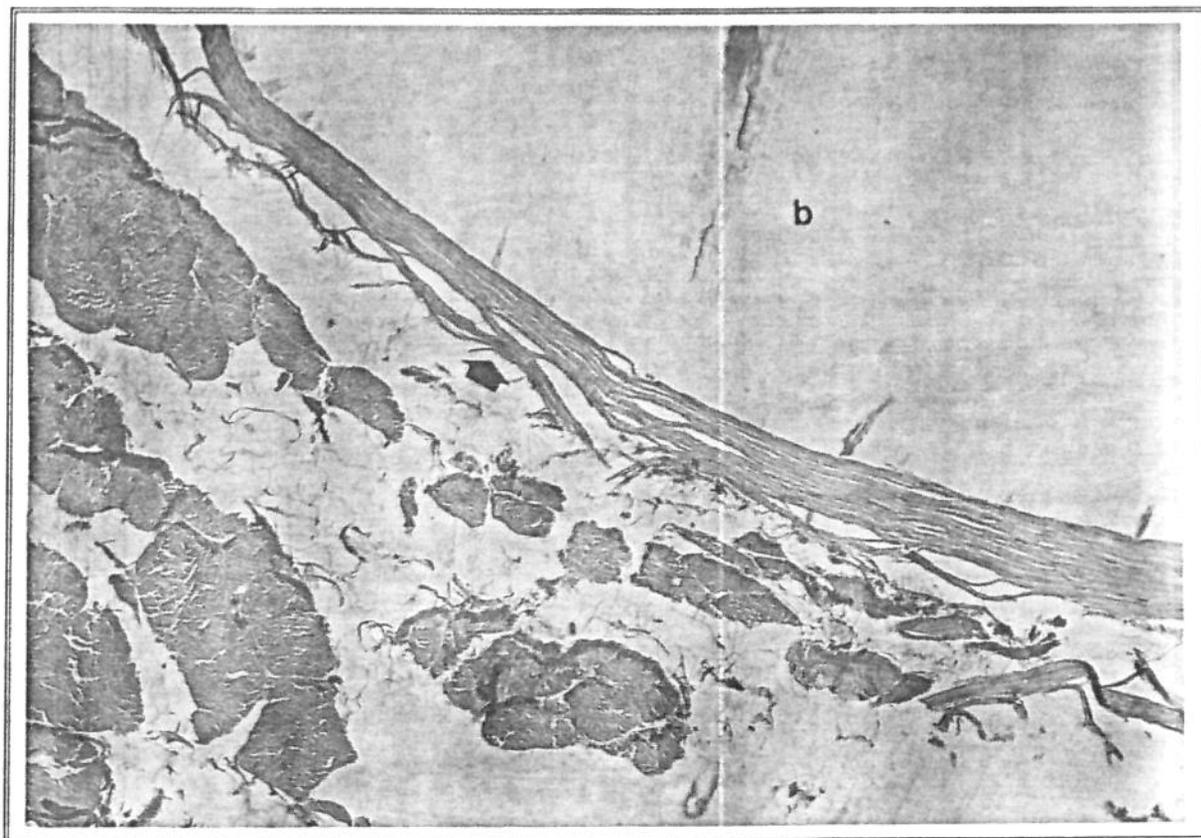


Foto 35

Músculo Reto Abdominal - UHMWPE - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

A seta mostra detalhe da cápsula de fibrose constituída quase que exclusivamente de colágeno, sem diferenças evidentes com relação à reação mostrada para o PES na Foto 34.

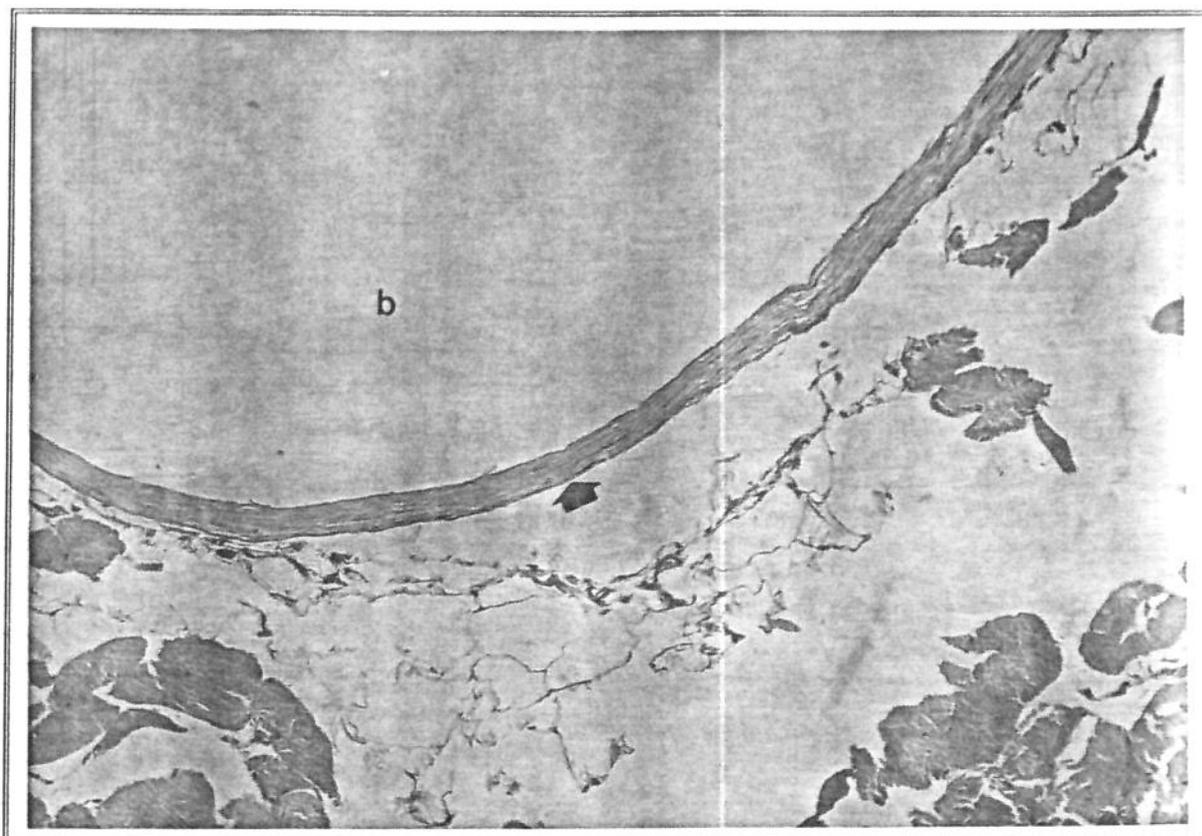


Foto 36

Músculo Reto Abdominal - PVC - HE - 52 semanas de seguimento  
(aumento aproximado : 100x)

Nota-se que o PVC passa a exibir o mesmo padrão fibroso, sem diferenças marcantes quanto ao PES na Foto 34, e ao UHMWPE na Foto 35.

## VIII - Medidas da Camada de Fibrose

Grupo G1		Espessura ( $\mu\text{m}$ )		
Rato	Material	Mínima	Máxima	Média
1	PES	56,00	95,25	75,63
	UHMWPE	15,50	39,25	27,38
2	PES	-	38,25	38,25
	UHMWPE	19,50	65,38	42,44
3	PES	11,25	43,50	27,38
	UHMWPE	36,75	49,75	43,25
4	PES	-	-	-
	UHMWPE	34,75	46,50	40,63
5	PES	13,75	26,38	20,07
	PVC		-	-
6	PES	17,63	26,88	22,26
	PVC	9,50	57,00	33,25
7*	PES	-	-	-
	PVC	-	-	-
8	PES	17,00	54,00	35,50
	PVC	23,00	52,50	37,75

Tabela 3

Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose  
para o Grupo G 1 ( 1 semana de acompanhamento )

Observação : Neste grupo houve troca dos bastões de UHMWPE no Rato 7, sendo portanto desprezado para os cálculos.

Grupo G2		Espessura ( $\mu\text{m}$ )		
Rato	Material	Mínima	Máxima	Média
1	PES	16,75	30,75	23,75
	UHMWPE	-	-	-
2	PES	17,50	60,38	38,94
	UHMWPE	13,75	28,75	21,25
3	PES	11,00	20,50	15,75
	UHMWPE	20,50	40,75	30,53
4	PES	6,50	23,75	15,13
	UHMWPE	12,50	27,00	19,75
5	PES	23,50	36,00	29,75
	PVC	13,00	36,50	24,75
6	PE	18,25	47,75	33,00
	PVC	5,75	23,75	14,75
7	PE	19,25	50,25	34,74
	PVC	11,00	15,50	13,25
8	PES	18,75	30,50	24,63
	PVC	9,25	30,50	19,88

Tabela 4

Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G 2 ( 2 semanas de acompanhamento )

Grupo G3		Espessura ( $\mu\text{m}$ )		
Rato	Material	Mínima	Máxima	Média
1	PES	21,50	45,50	33,50
	UHMWPE	11,00	27,38	19,19
2	PES	21,25	38,25	29,75
	UHMWPE	14,75	24,63	19,69
3	PES	-	-	-
	UHMWPE	10,88	18,38	14,63
4	PES	19,88	27,00	23,44
	UHMWPE	10,38	34,50	22,44
5	PES	12,00	22,75	17,38
	PVC	16,75	22,00	19,38
6	PES	16,63	43,50	30,07
	PVC	11,13	25,88	18,50
7	PES	-	-	-
	PVC	12,75	22,00	17,38
8	PES	17,63	54,00	24,94
	PVC	7,50	22,00	14,75

Tabela 5

Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose  
para o Grupo G 3 ( 4 semanas de acompanhamento )

Grupo G4		Espessura ( $\mu\text{m}$ )		
Rato	Material	Mínima	Máxima	Média
1	PES	20,00	26,38	23,19
	UHMWPE	14,88	31,00	22,94
2	PES	15,25	21,25	18,25
	UHMWPE	8,75	27,50	18,13
3	PES	11,13	24,63	17,88
	UHMWPE	15,75	30,75	23,25
4	PES	-	-	-
	UHMWPE	-	-	-
5	PES	14,63	37,63	26,13
	PVC	13,13	35,50	24,32
6	PES	14,25	27,25	20,75
	PVC	11,13	25,88	18,50
7	PES	8,88	31,25	20,07
	PVC	17,63	32,25	24,94
8	PES	19,63	27,50	23,57
	PVC	16,50	33,63	25,06

Tabela 6

Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G 4 ( 8 semanas de acompanhamento )

Grupo G5		Espessura ( $\mu\text{m}$ )		
Rato	Material	Mínima	Máxima	Média
1	PES	12,13	29,25	20,69
	UHMWPE	26,13	40,38	33,26
2	PES	-	-	-
	UHMWPE	-	-	-
3	PES	18,75	21,25	20,00
	UHMWPE	-	-	-
4	PES	13,50	23,63	18,57
	UHMWPE	6,50	8,50	7,50
5	PES	23,25	34,50	28,88
	PVC	10,63	18,88	14,76
6	PES	14,63	26,25	20,44
	PVC	-	-	-
7	PES	11,00	28,25	19,63
	PVC	6,50	12,25	9,38
8	PES	-	-	-
	PVC	-	-	-

Tabela 7

Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G 5 ( 16 semanas de acompanhamento )

Observação : Neste grupo houve maior perda de bastões em relação aos grupos anteriores para a cavidade abdominal. Isto é mostrado na Tabela 6 pela falta de medidas, assinaladas por : " - "

Grupo G6		Espessura ( $\mu\text{m}$ )		
Rato	Material	Minima	Máxima	Média
1	PES	30,88	51,88	41,38
	UHMWPE	5,38	11,13	8,25
2	PES	19,00	40,13	29,56
	UHMWPE	35,50	58,25	46,88
3	PES	16,75	40,38	28,56
	UHMWPE	-	-	-
4	PES	23,38	69,38	46,38
	UHMWPE	-	-	-
5	PES	22,38	36,00	29,19
	PVC	25,00	50,50	37,75
6	PES	17,88	48,38	33,13
	PVC	18,38	36,63	27,51
7	PES	17,63	50,75	34,19
	PVC	25,00	44,38	34,69
8	PES	18,88	44,00	31,44
	PVC	19,75	31,00	25,38

Tabela 8

**Medidas Experimentais da Espessura da Camada de Fibrose para o Grupo G 6 ( 52 semanas de acompanhamento )**

Observação: como no grupo anterior houve grande perda de bastões, mas como havia um número maior de ratos neste grupo na Tabela 8 constam apenas os animais onde foi possível obter-se medidas.

Com as medidas listadas nas Tabelas 3 a 8 foi construída a Tabela 9, utilizando-se as Equações 2 e 3. A seguir, baseando-se nesta tabela foi possível traçar os Gráficos 1 e 2

Resultados Comparativos  
da Espessura da Camada de Fibrose

Grupo	Par	Material	$\bar{x}$ ( $\mu\text{m}$ )	$\sigma$	Sx
G 1	PES-UHMWPE	PES	47,09 [3]	20,67	25,1
		UHMWPE	38,42 [4]	6,45	7,4
	PES-PVC	PES	25,09 [3]	6,28	8,5
		PVC	35,50 [3]	2,25	3,8
G 2	PES-UHMWPE	PES	23,29 [4]	9,60	11,8
		UHMWPE	23,84 [4]	4,77	5,4
	PES-PVC	PES	30,53 [4]	3,85	4,4
		PVC	18,16 [4]	4,53	5,3
G 3	PES-UHMWPE	PES	28,90 [3]	4,15	5,8
		UHMWPE	18,99 [4]	2,80	3,4
	PES-PVC	PES	24,13 [3]	5,21	6,8
		PVC	17,50 [4]	1,74	2,1
G 4	PES-UHMWPE	PES	19,77 [3]	2,42	2,6
		UHMWPE	21,44 [3]	2,34	2,7
	PES-PVC	PES	22,63 [4]	2,41	2,8
		PVC	23,20 [4]	2,73	3,5
G 5	PES-UHMWPE	PES	19,75 [3]	0,88	1,8
		UHMWPE	20,38 [2]	12,88	18,2
	PES-PVC	PES	22,98 [3]	4,18	5,2
		PVC	12,07 [2]	2,69	3,0
G 6	PES-UHMWPE	PES	36,47 [4]	7,63	8,1
		UHMWPE	27,57 [2]	19,32	27,2
	PES-PVC	PES	31,99 [4]	1,89	2,8
		PVC	31,33 [4]	5,06	5,5

Tabela 9

Resultado Comparativo das espessuras da Camada de Fibrose  
por Grupo de Animais

[ ] : número de medidas realizadas,  $\bar{x}$  : média aritmética  
 $\sigma$  : desvio padrão das amostras e Sx : desvio padrão do universo

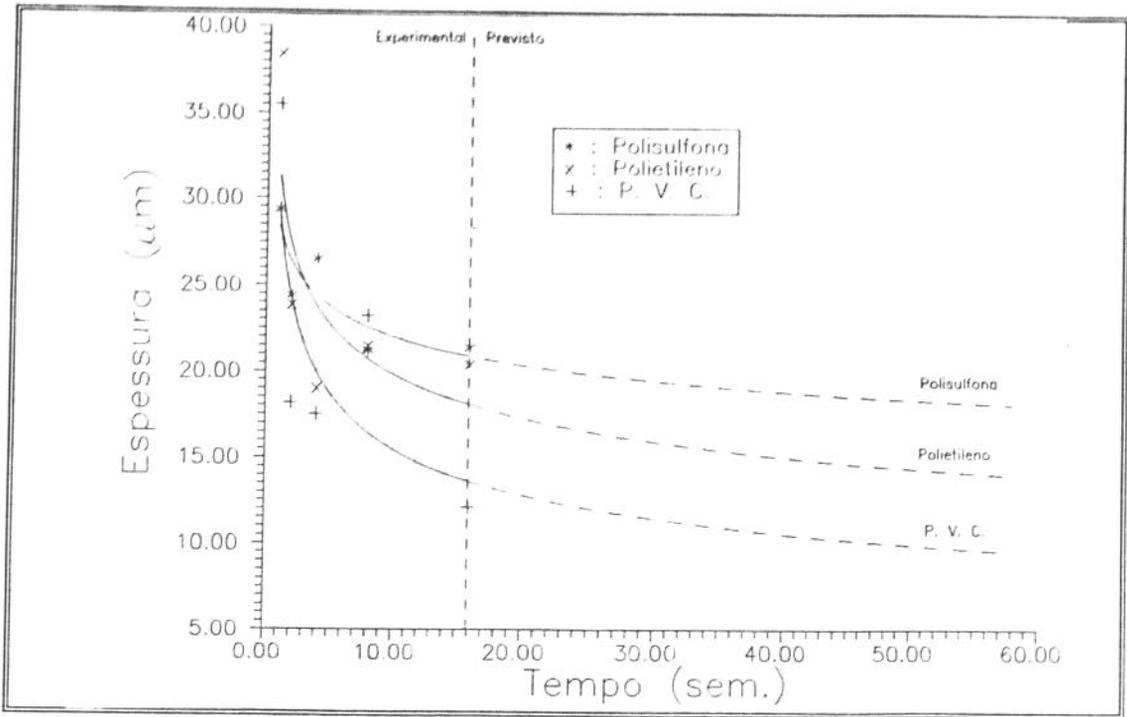


Gráfico 1

Comportamento previsto para a espessura da cápsula de fibrose

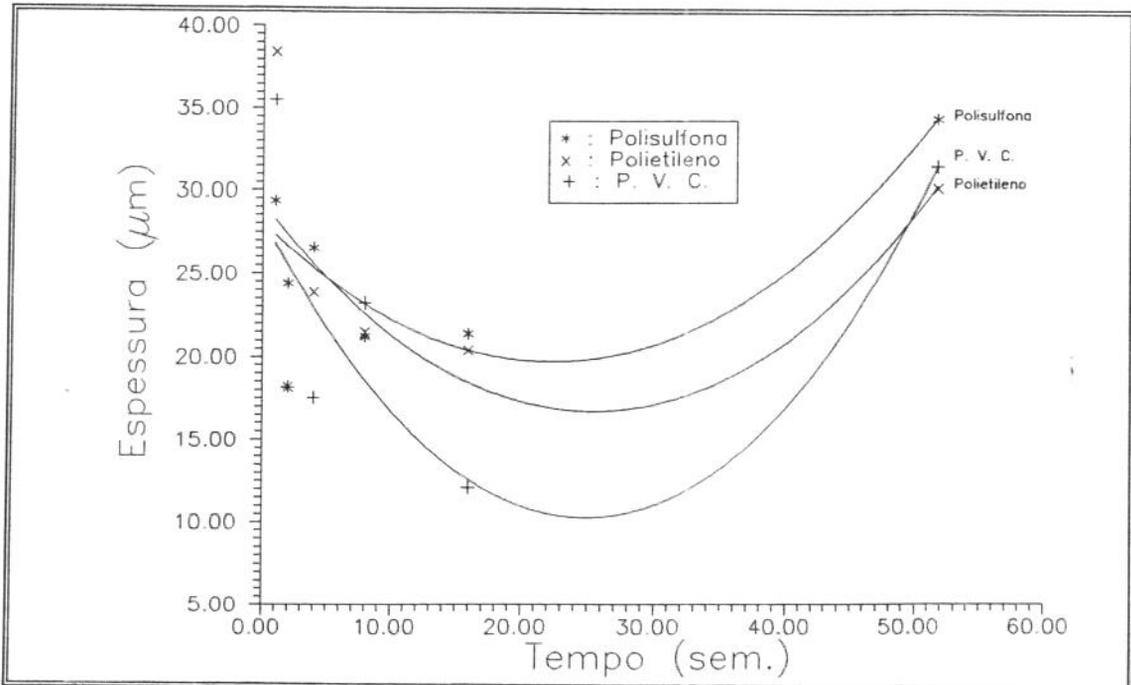


Gráfico 2

Comportamento real da espessura da cápsula de fibrose

CAPÍTULO 5

---

## DISCUSSÃO

## I - Aspectos Gerais

Dos 56 ratos operados, 2 foram a óbito durante os primeiros dias de im<sup>pl</sup>antação (Grupos G4 e G6) sendo portanto desprezados para análise. Foram im<sup>pl</sup>antados no total 112 bastões sendo 56 de PES e 28 de UHMWPE e PVC. devi<sup>do</sup> aos óbitos e às perdas de bastões para a cavidade abdominal que não pude<sup>ra</sup>m ser localizados, foram recuperados e 44 bastões de PES, 18 bastões de UHMWPE e 20 bastões de PVC.

Todos os materiais implantados, tanto na forma de partículas e bastões, induziram a formação de infiltrado inflamatório do tipo histiocitário ines<sup>pe</sup>cífico ao seu redor.

Não se observou a presença de necrose muscular induzida pela presença do implante, a não ser em pequenos focos na 1<sup>a</sup> semana em alguns animais ao redor das partículas, que coincidem com os achados de Bellangero (34), e que podem ser explicados pelo próprio trauma cirúrgico.

Todo processo de cicatrização muscular ocorreu normalmente, a despeito da presença do implante, sendo inclusive muito difícil sua identificação mesmo nos grupos de fase aguda. Estes achados por si só sugerem a ausência de toxicidade dos materiais implantados.

## II - Material testado

A resina UDEL<sup>®</sup> P-1800 foi escolhida para este estudo não só devido às suas propriedades mecânicas superiores, mas principalmente por ser uma resi<sup>na</sup> já aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) do Estados Unidos pa<sup>ra</sup> uso em dispositivos hospitalares que entrem em contato com fluídos fisiol<sup>ó</sup>gicos como sangue, plasma ou soro.

Trata-se de uma polisulfona termoplástica amorfa que se distingue por sua alta resistência à fluência, elevada estabilidade térmica e hidrolítica, sendo portanto recomendada para aplicações onde existem altas solici<sup>ta</sup>ções mecânicas. Sua estrutura química é mostrada na Figura 16.

O grupo característico mais importante desta resina é o grupo difenil-sulfona, que devido a sua capacidade de retirar elétrons dos anéis benzê<sup>n</sup>icos ao seu redor confere ao material uma boa resistência oxidativa evitando a cisão de cadeia e a possível formação de radicais livres. Com a finalida<sup>de</sup> de proporcionar uma certa flexibilidade e processabilidade associada às propriedades mecânicas, o grupo difenil é cercado por grupos éter e isopro<sup>pa</sup>latos.

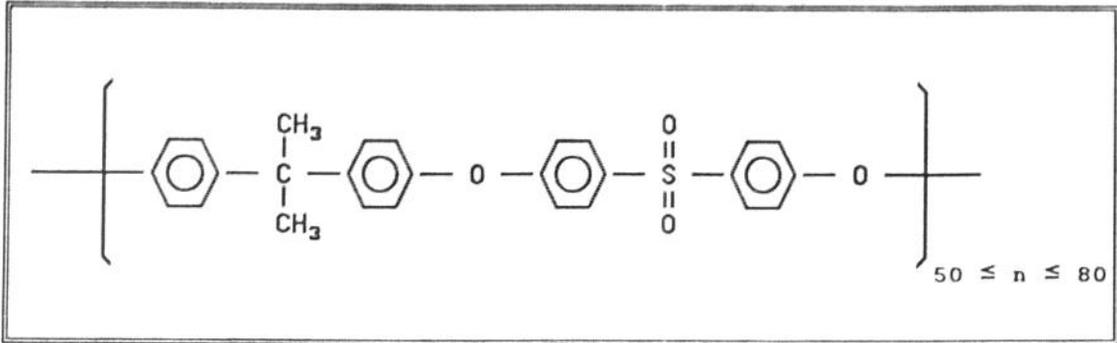


Figura 16

Monômero do Poliétersulfona UDEL<sup>®</sup> P-1800

Deste modo é criada uma resina termoplástica que além de hidrolítica e mecânica estável, é facilmente processável sendo capaz de manter suas propriedades mesmo em valores extremos de pH (35)

### III - Materiais de Referência

O polímero escolhido como material principal de comparação foi o UHMWPE UTEC<sup>®</sup> 3440, por ser fornecido rotineiramente pelo fabricante para a utilização em articulações de algumas próteses como as de quadril e joelho devido ao seu baixo coeficiente de atrito.

O outro polímero utilizado como material de comparação, a resina de PVC, foi escolhido por tratar-se de um polímero presumivelmente não biocompatível, que juntamente com o UHMWPE forneceria, pelo menos teoricamente, um amplo espectro de respostas teciduais de modo que se pudesse comparar com os resultados obtidos para o PES.

Com a finalidade de se obter uma resina que apresentasse propriedades mecânicas semelhantes ao UHMWPE e ao PES, o fabricante forneceu a resina de PVC polimerizado em laboratório na forma de bloco. Infelizmente, devido a este tipo de polimerização, não foi possível medir suas propriedades mecânicas, o que impossibilita uma comparação rigorosa dos materiais entre si.

### IV - Processamento das Amostras

Por tratar-se de um termoplástico, optou-se pela extrusão para a obtenção dos corpos de prova de PES, contudo não foi localizada uma extrusora de pequeno porte que atingisse a temperatura de fusão do PES, uma vez que este foi fornecido pelo fabricante em quantidade muito limitada. Assim sendo, a extrusão foi realizada numa prensa hidráulica a quente, como ilustra esquematicamente a Figura 4.

Logo nas primeiras tentativa ficou claro que a massa do suporte de metal, muito maior que a massa de resina, tornava o controle de temperatura precário, pois o tempo de resposta do sistema era muito lento, levando a oscilações de até 10 °C, que freqüentemente causavam a degradação térmica do extrudado.

Decidiu-se então pelo aquecimento em duas fases onde primeiramente o ponto de amolecimento e início de fusão eram rapidamente atingidos, e posteriormente pela diminuição de tensão, tornava-se o aquecimento mais lento, o que além de tornar mais fácil o controle de temperatura permitia a condução de calor mais uniforme no interior da massa polimérica evitando a degradação da mesma.

Devido às características inerentes ao processo de extrusão, os corpos de prova de PES possuíam um desvio em relação às dimensões desejadas para o diâmetro, assim foram escolhidos para implante somente os corpos de prova com diâmetro variando entre 1,8 a 2,2 mm, ou seja, 10% do diâmetros dos bastões.

Os corpos de prova de UHMWPE e PVC foram confeccionados por torneamento, uma vez que estes polímeros não podiam ser amolecidos. Ao contrário da extrusão, este tipo de processamento fornecia corpos de prova com grande reprodutibilidade com relação aos diâmetros, mas com maior variação em relação à rugosidade da superfície.

## V - Caracterização dos Materiais

Levando-se em conta a pequena quantidade de PES obtida do fabricante, do PES, e por acreditar-se que as principais alterações deveriam ocorrer preferencialmente na superfície dos materiais, decidiu-se caracteriza-los quimicamente através da **Espectrometria Infravermelha**, e opcionalmente pela **Espectroscopia RAMAN**, ambas na região fotoacústica.

A técnica **Fotoacústica**, mostrada esquematicamente na Figura 17, consiste basicamente em se fazer incidir sobre uma amostra (1) um feixe de ondas (2), tal como a infravermelha, a intervalos regulares. Ao incidir sobre a amostra essas frentes de onda provocam sua dilatação devido ao aquecimento, seguida de uma contração entre cada frente de onda, fazendo a amostra vibrar (3).

Quando a freqüência de chegada dessas frentes coincide com a freqüência de ressonância de cada ligação química que compõe a amostra, ocorre um aumento na amplitude da vibração, que ao ser transmitida ao gás que circunda amostra, geralmente Hélio ou Argônio, pode ser captada por um microfone bastante sensível (4) e transformada num sinal elétrico registrado graficamente (5).

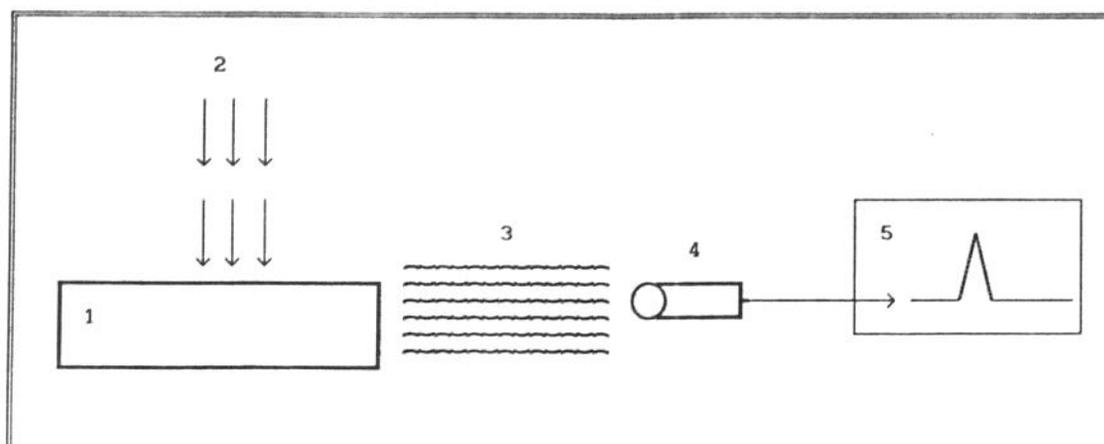


Figura 17

### Esquema de Funcionamento da Espectrometria Fotoacústica

O resultado é bastante semelhante à espectrometria convencional porém com uma resolução bem melhor, especialmente à baixas frequências (até o limite de  $400\text{ cm}^{-1}$ ), com a vantagem adicional de se registrar mudanças físicas na superfície da amostra tais como microporos e trincas.

Essa técnica além de fornecer bons resultados, permitindo uma avaliação das transformações da superfície, e regiões próximas a ela, não são destrutivos o que possibilitou a análise posterior dos corpos de prova através de **Microscopia Eletrônica de Varredura** utilizando-se o detetor de elétrons primários, que é especialmente recomendado quando se deseja imagens da superfície com boa resolução.

## VI - Metodologia do Ensaio de Biocompatibilidade

Para realizar o ensaio de biocompatibilidade decidiu-se pelo procedimento *in vivo*, que apesar de mais dispendioso em termos de custo e tempo, apresenta resultados mais conclusivos que os ensaios *in vitro*, já que neste último teríamos basicamente informações sobre a toxicidade do material testado em relação a um determinado tipo de célula (36,37).

Por ser implantado num organismo vivo, o material é avaliado pelas reações fisiológicas que provoca nos tecidos ao seu redor tais como necrose, formação de camada fibrosa, presença de macrófagos, células gigantes ou outros tipos de células, como um todo. Por outro lado o longo tempo de ensaio também permite avaliar a influência do organismo no material uma vez que suas condições são mais severas que aquelas simuladas pelos ensaios *in vitro* (38,39).

Também foi considerado importante estudar a forma do material implantado. Deste modo duas formas foram escolhidas; a de bastão cilíndrico e de partículas. Esta última além de aumentar grandemente a superfície de conta

to, portanto aumentando a intensidade da resposta tecidual, também simula a formação indesejada de partículas em articulações artificiais. Estas, dependendo do seu tamanho, podem ser englobadas por células ou serem carregadas para longe do local de implante pelo sistema linfático, afetando outros tecidos ou órgãos (34).

A escolha dos ratos Wistar como animais receptores dos implantes deveu-se principalmente à característica destes animais serem da mesma linhagem reduzindo as diferenças fisiológicas entre os ratos, o que facilita a comparação dos resultados obtidos para cada animal. Além do mais, esse é um animal rotineiramente utilizado em procedimentos médicos experimentais, tornando sua fisiologia completamente conhecida e conseqüentemente nos fornecendo um grande volume de material bibliográfico para consulta. (24,34)

Também influiu na escolha o fato de ser este um animal de fácil obtenção, e reposição quando necessário, grande resistência física, ocupar relativamente pouco espaço e ser mantido sem grandes dificuldades durante o tempo de pós-operatório.

Para este estudo chegou-se à conclusão que, como os materiais deveriam ser implantados de forma pareada por animal, ou seja, o PES juntamente com com uma das resinas de comparação, o tecido escolhido deveria duplo, de corpo bem definido além de ser facilmente acessado. Deste modo, levando-se em conta a forma dos materiais optou-se pela musculatura do Tríceps Sural para as partículas e do Reto Abdominal para os bastões, seguindo mesma metodologia utilizada por Belangero em seu estudo (34)

## VII - Análise dos Bastões

### a - Após o Processamento e Esterilização

Quanto ao processamento, as diferenças entre os corpos de prova de PVC e o UHMWPE com relação à sua superfície, não puderam ser evitadas pois a menor rigidez do UHMWPE, aliada ao controle manual durante o torneamento, tornaram muito difíceis a obtenção de superfícies deste material com grande reprodutibilidade.

As tentativas de se caracterizar os bastões antes do implante, com a finalidade de se obter uma maior homogeneidade, através da microscopia ótica mostraram se inúteis, pois para aumentos menores que 50X perdia-se a nitidez, e conseqüentemente a possibilidade da observação de detalhes. A utilização da microscopia eletrônica para o mesmo fim também seria imprópria pois a metalização dos bastões para utilização do M.E.V. os tornaria inaproveitáveis para os ensaios de biocompatibilidade.

Embora não tenha havido nenhuma alteração dos bastões de UHMWPE durante o processamento, a análise dos espectrogramas de infravermelho na região fotoacústica mostram, para os bastões de PVC, o aparecimento de um pico na faixa de  $1710\text{ cm}^{-1}$ , característico do grupo funcional carbonila ( $\text{C} = \text{O}$ ), que acredita-se ser causada pela degradação oxidativa ou térmica, originada pela alta temperatura gerada pelo atrito durante o torneamento dos corpos de prova.

O mecanismo desta degradação, proposto por Kelen (44) é mostrada na Figura 18 (reação iv) :

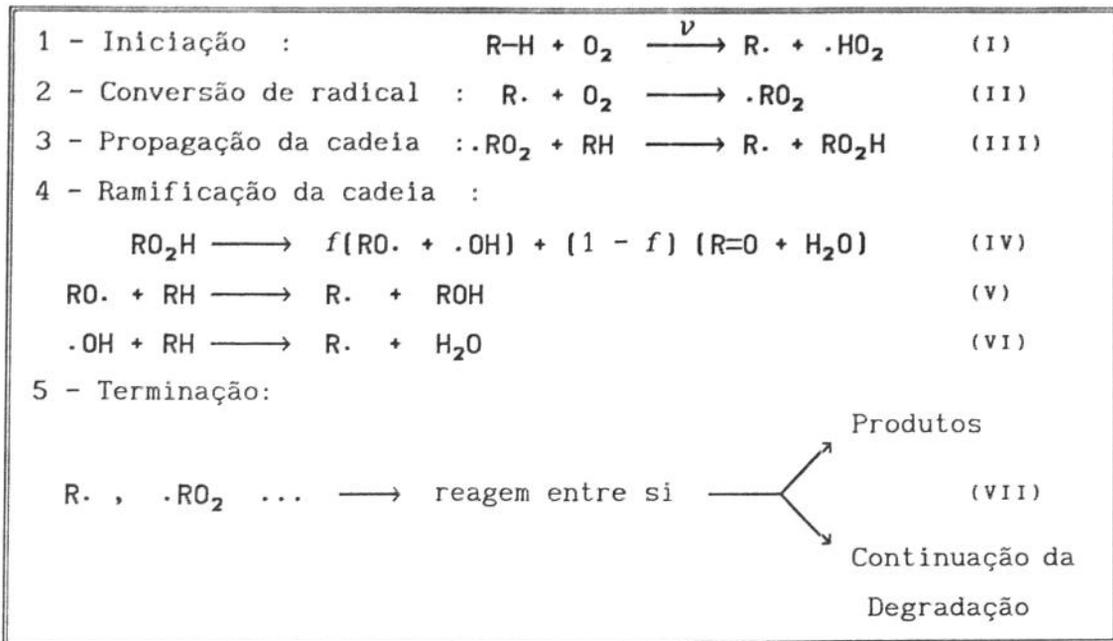


Figura 18

#### Mecanismo de degradação oxidativa de polímeros em geral

Esta degradação, no entanto, permaneceu praticamente estável durante todo o tempo de ensaio de biocompatibilidade, pois não houve modificação si significativa na intensidade do pico correspondente ao grupo carbonila (Figura 14).

Com a finalidade de se verificar possíveis alterações dos corpos de prova durante o procedimento de fixação dos tecidos, alguns bastões foram mergulhados em uma solução de formol tamponada a 10% por um período de até quatro meses. Novamente os espectros fotoacústicos (Figura 11) não revelaram nenhuma alteração química, tampouco sendo constatada qualquer alteração na superfície dos materiais. Contudo um dos bastões de PVC apresentou uma grande rachadura (Foto 4), devido provavelmente ao inchamento do polímero, pela absorção de formol. Este inchamento também seria observado posteriormente após o período de implante, deformando os bastões feitos deste material.

Após a esterilização dos corpos de prova notou-se também que os bastões de PVC tornaram-se marrons, especialmente no seu centro, indicando pos sivelmente a degradação do mesmo através da liberação de HCl e formação de ligações do tipo C=C, cujo mecanismo proposto por Kelen (44) e mostrado na Figura 19, é a forma mais comum de degradação do PVC.

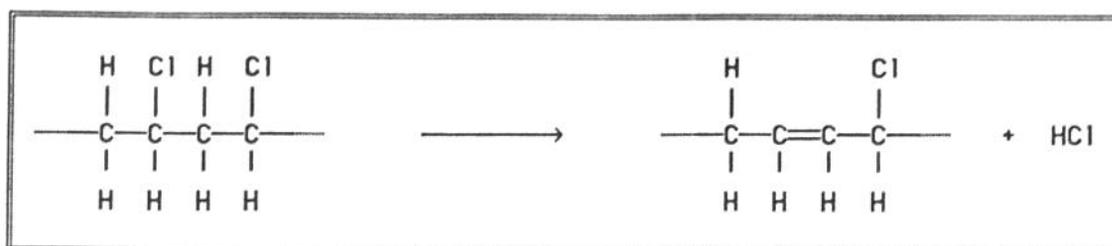


Figura 19

### Mecanismo típico de degradação do PVC

Uma explicação possível para este fenômeno é que a camada oxidada, formada durante o processamento, poderia também ter "protegido" a superfície dos corpos de prova, fazendo que a degradação por radiação esterilizante ocorresse somente no seu interior.

Infelizmente os ajustes disponíveis do dispositivo fotoacústico, quando da realização deste trabalho, forneceram apenas informações sobre a forma e estrutura química da superfície, deste modo não foi possível a confirmação desta hipótese por esta técnica. No entanto achados com relação à resposta tecidual aos bastões de PVC, citados mais adiante apoiam fortemente esta suposição.

#### b - Após o Período de Implante

A deformação ocorrida nos bastões de PVC, que já havia sido observada quando em contato com a solução de formol a 10%, tornaram-se irreversíveis mesmo após a secagem dos bastões, embora neste caso este inchamento houvesse ocorrido somente em áreas preferenciais, que foram aquelas que entraram em maior contato com o tecido muscular Reto. Notou-se também que esta deformação atingiu seu máximo logo na primeira semana, permanecendo constante até 52 semanas de acompanhamento, mesmo nos bastões que escaparam para a cavidade abdominal.

Já a modificação ocorrida durante o tempo de implante, caracterizada pelo aumento de intensidade dos picos de  $3300\text{ cm}^{-1}$  e  $1600\text{ cm}^{-1}$ , nos bastões de PVC (Figura 14), e num único bastão de UHMWPE (Figura 13), embora não se possa descartar a totalmente a possibilidade de ser causada por degradação oxidativa, uma vez que estes picos acima poderiam corresponder ao C-OH e ao C=C respectivamente, a hipótese mais provável neste caso é que tais picos sejam devidos a restos de tecidos aderidos aos corpos de prova, e que não foram totalmente removidos durante o tempo de limpeza no ultrassom.

Esta suposição é apoiada nos seguintes fatos:

- 1º : Estes picos correspondem, segundo Bellamy (53), precisamente ao grupo amina ( $\text{NH}_2$ ), o principal grupo funcional das proteínas presentes nas membranas e células que estavam aderidas aos bastões (Fotos 6 a 10).

Isto fica mais claramente demonstrado ao se observar o espectro correspondente a 16 semanas do **UHMWPE** (Figura 13), onde pode-se notar o aparecimento de outros picos abaixo de  $1400\text{ cm}^{-1}$ , encobertos pelos picos do **PVC** na Figura 14.

- 2<sup>o</sup> : A aderência devido à interpenetraçã dos tecidos foi notadamente maior para o **PVC**, atestado pela maior dificuldade em removê-los dos blocos fixados, o que conseqüentemente deixou maior quantidade de tecido preso aos mesmos, pois todos os espectros de **PVC** apresentam, em maior ou menor grau estes picos (Figura 14).
- 3<sup>o</sup> : Embora o **UHMWPE** seja suscetível à degradação, é pouco provável que o **PVC** e o **UHMWPE** apresentem o mesmo tipo de degradação na mesma intensidade, como mostram os espectros das Figuras 13 e 14.
- 4<sup>o</sup> : Com a finalidade de se comprovar a hipótese da aderência de tecidos, os bastões implantados por 52 semanas foram submetidos à limpeza em ultrassom por 30 min, enquanto que o tempo padrão até então fora de cerca 5 min. Os espectros infravermelhos feitos a seguir e apresentados na Figura 15, mostram que em todos os casos há o desaparecimento dos picos, indicando que a remoção de tecidos foi completa.

## VIII - Análise da Resposta Tecidual

### a - Bastões

Os achados histológicos mostram dois comportamentos distintos. Com relação ao **PVC** houve indução de formação de um infiltrado inflamatório que se manteve ativo durante toda a fase aguda, e parte da fase crônica (até 16 semanas). Este comportamento pode ser explicado pela degradação do **PVC** iniciada pela oxidação da superfície devido ao processamento. Ao se esterilizar o bastão ocorreu degradação por radiação ionizante no interior do mesmo, e como indica sua cor, com liberação de **HCl**. Durante o tempo de implante este ácido foi lentamente difundindo-se na direção da superfície.

A mudança de pH no local do implante, causada pela presença do **HCl**, além de causar reação irritativa como mostra a Foto 33, poderia ter evitado a proliferação dos fibroblastos, e conseqüentemente a formação de fibras de colágeno. Com o fim da degradação e da liberação de **HCl**, ocorrida entre 16 e 52 semanas, o **PVC** passou a se comportar como os demais polímeros estudados.

Outra hipótese para este comportamento seria a liberação dos aditivos de processabilidade e de estabilização do **PVC**, para os tecidos ao redor do bastão. Esta suposição no entanto é pouco provável, como prova sua degradação do sob radiação em dose esterilizante, pois como esta resina foi polimerizada em bloco, não houve a necessidade do uso destes aditivos, geralmente à base de sais de metais pesados bastante tóxicos.

O segundo padrão de comportamento foi apresentado pelos bastões de **PES** e **UHMWPE**, que mostraram comportamento praticamente idênticos do ponto de vista histológico. Desde a 8<sup>a</sup> semana uma cápsula fibrosa envolvia os bastões, sendo constituída predominantemente de colágeno e poucas células, na sua maioria fibroblastos.

Este tipos de achados concordam com as observações de outros autores como **Jockish et alli** (27), **Laing** (40), **Kawahara** (41), **Bellangero** (34), e **Behling et alli** (54) o que permite-se concluir pela biocompatibilidade deste material, segundos os critérios propostos pela ASTM (38).

Por outro lado a avaliação das medidas da espessura da cápsula de fibrose não foram conclusivas, e de certo modo foram até paradoxais, visto que o PVC, material supostamente "mais tóxico", pelos motivos explicados neste capítulo, apresentou a menor espessura. Nossa expectativa era a existência de uma relação diretamente proporcional entre a toxicidade e a espessura da cápsula.

No entanto esta não é uma constatação totalmente surpreendente uma vez que **Taylor et alli** (46) obseveram a mesma ocorrência, atribuindo aos macrófagos presentes ao redor do implante, **Teflon** no caso, a inibição da proliferação de fibroblastos. Em nosso caso contudo, baseando-se apenas em observações visuais, não achou-se que haviam macrófagos em número suficiente para causar tal inibição, pois somente com a aplicação de técnicas histológicas poderia se chegar à respostas mais conclusivas.

Por outro lado, pela obsevação dos Gráficos 1 e 2 nota-se que houve uma mudança no comportamento dos materiais ocorrida entre a 16<sup>a</sup> e 52<sup>a</sup> semana, com relação à espessura da cápsula ao redor do implante.

Até a 16<sup>a</sup> semana houve uma progressiva diminuição da espessura, como mostra a boa correlação entre os pontos experimentais e o ajuste escolhido, uma curva de equação geral  $a \cdot x^b$ . O bom ajuste entre a curva e os pontos permitia uma previsão de espessura para a 52<sup>a</sup> semana como sendo de 18  $\mu\text{m}$  para o PES, 14  $\mu\text{m}$  para o UHMWPE e 9  $\mu\text{m}$  para o PVC.

O resultado na prática contudo, foi um grande aumento na espessura da camada que passou a ser, em média, de 35  $\mu\text{m}$  para o PES, 31,5  $\mu\text{m}$  para o UHMWPE e 30  $\mu\text{m}$  para o PVC.

A tentativa de correlacionar os dados de espessura à toxicidade do material torna-se muito difícil, pois como ficou claramente demonstrado pelas Fotos 7, 8, e 9, uma parte significativa da cápsula foi removida afetando as medidas. Neste caso, a menor espessura medida para o PVC seria causada pela maior retirada de tecidos, uma vez que a aderência era marcadamente maior para este material, ocorrendo inclusive a vascularização dos tecidos, mostrada pela presença de hemácias (Foto 9).

Também observou-se que alguns bastões apresentavam movimento no interior do músculo Reto, causando aumento da cavidade. Pode-se supor neste caso que o espaço criado entre o tecido muscular e o bastão, foi preenchido primeiramente por um transudato e substituído posteriormente fibras de colágeno, aumentando a espessura da cápsula. Esta suposição, que necessita de confirmação experimental, juntamente com a remoção de tecidos, poderia fornecer a explicação para a evolução da espessura observada neste estudo, desde que se avaliassem seus efeitos separadamente.

Finalmente, com relação à influência das diferenças da superfícies na resposta histológica, supõe-se que, levando-se em conta as observações feitas, que caso apresentassem a mesma rugosidade, o PES apresentaria um tempo de resposta um pouco mais lento que o UHMWPE, do que observado neste estudo. Porém, a médio prazo, ambos proporcionariam o mesmo tipo de resposta (46,47)

## b - Partículas

Sabe-se que o tamanho e a forma das partículas podem ser fatores importantes na diferenciação celular, e do tipo de reação inflamatória presente ao seu redor (34,42,43). Por esse motivo foi feita a mensuração dos materiais implantados e observou-se que, as partículas de UHMWPE tinham menor tamanho que as de PES (Figura 5 ).

No entanto, nos cortes histológicos, notou-se que o UHMWPE apresentava maior tendência a se aglomerar formando blocos tão grandes ou até maiores que o PES, talvez devido à maior possibilidade de se carregar eletrostaticamente. De qualquer modo, esta tendência diminuiu a influência que o tamanho das partículas poderia ter na resposta tecidual, uma vez que partículas menores produzem resposta mais intensa (42).

Durante o início da fase aguda ambos materiais se comportaram de forma bastante semelhante, produzindo reação inflamatória predominantemente histiocitária, com presença de fibroblastos já na primeira semana, caracterizando reação típica de cicatrização regenerativa. A partir da 4ª semana de observação, já se notava ao redor das partículas de UHMWPE a formação de traves de fibrose mais evidentes, além do maior número de vasos neoformados.

Este tipo de comportamento na fase aguda pode ser explicada pelas diferenças entre a forma e o tamanho das partículas implantadas, pois como pode ser visto nas Fotos 10 e 11, as partículas de UHMWPE possuem formas arredondadas enquanto que as do PES mostram-se completamente irregulares, com postas de arestas e "farpas", influenciando a a reação dos tecidos ao redor do implante, como foi mostrado por Behling et alli (54) e Taylor e Gibbons (46) em seus estudos.

A interpretação destes achados poderia nos levar à suposição que o UHMWPE poderia ser considerado como mais tolerado, já que haveria o predomínio de fibroblastos sobre as células histiocitárias. No entanto com 16 semanas de seguimento, notava-se que o aspecto histológico passava a ser praticamente o mesmo em todas as lâminas de ambos os materiais.

Com 52 semanas este padrão foi confirmado, chamando a atenção a baixa celularidade do infiltrado inflamatório, que era formado quase que exclusivamente de fibroblastos e fibrócitos, comprovando a alta aceitação dos materiais.

## CONCLUSÕES

- 1 - Todos os bastões, não importando sua natureza química, induziram a formação de cápsula fibrosa praticamente idêntica, constituída quase que exclusivamente de fibras de colágeno. A única diferenciação notada foi quanto à sua evolução, durante o período de duração do ensaio de biocompatibilidade.
- 2 - Ambos os materiais implantados na forma de partículas se comportaram de forma semelhante, apresentando como resposta tecidual ao final da 52<sup>a</sup> semana, infiltrado inflamatório do tipo histiocitário bastante reduzido, com predominância de fibrócitos.
- 3 - Nenhum dos materiais implantados, sob qualquer forma, provocou alterações a nível macroscópico nos tecidos musculares ao seu redor.
- 4 - Não houve qualquer alteração química ou estrutural com relação ao PES, tampouco sendo observado grande aderência de tecidos, durante todo o tempo de seguimento. Quanto aos materiais de comparação o nível de aderência foi marcadamente maior para o PVC, que também mostrou não possuir estabilidade estrutural adequada.
- 5 - Pelas reações observadas durante este estudo podemos concluir que o PES UDEL<sup>®</sup> P-1800 é um material biocompatível, ao mesmo nível do UHMWPE.

## CAPÍTULO 7

## SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Determinada a boa biocompatibilidade do poliétersulfona UDEL<sup>®</sup> P-1800, a etapa seguinte seria determinar a biofuncionalidade deste polímero reforçado com **Fibras de Carbono**. Com relação a este aspecto, seria interessante determinar qual a fração volumétrica de reforço que proporcionaria ao composito as propriedades mecânicas necessárias para estabilizar e consolidar a fratura de acordo com sua localização, isto é, se nos membros superiores ou inferiores, ou ambos.

Como uma primeira aproximação poderia ser utilizado os gráficos da Figura 3, o que resultaria num composito com aproximadamente 20% de **Fibras de Carbono**.

Outro aspecto importante a ser estudado seria qual o tipo de processamento economicamente mais viável, os quais poderiam ser por exemplo ; extrusão com fibras picadas orientadas aleatoriamente, impregnação de manta por prensagem a quente ou confecção por multilaminação.

Como sugestão para novos trabalhos onde seja necessário a realização de ensaios de biocompatibilidade, alguns procedimentos poderiam ser adotados com a finalidade de se aumentar a confiabilidade das medições :

- 1<sup>o</sup> - como foi observado neste estudo a superfície tem considerável influência tanto na celularidade quanto na espessura da cápsula de fibrose, portanto, com o objetivo de diminuir esta influência, todos os corpos de prova (de estudo e referência) deveriam ser confeccionados pelo mesmo processo, ou seja, usinagem ou extrusão.
- 2<sup>o</sup> - na impossibilidade de se seguir o item anterior, seria aconselhável manter o corpo de prova no interior da cavidade até a realização das medidas e observações histológicas, uma vez que com a retirada do bastão uma quantidade considerável de tecidos é removida afetando as medidas.
- 3<sup>o</sup> - também se poderia confirmar as observações histológicas através técnicas histoquímicas e pela medição do pH no local do implante, procedimento útil especialmente no caso de haver degradação do material implantado.
- 4<sup>o</sup> - no caso da caracterização dos corpos de prova pelo método fotoacústico, seria muito importante a realização de um estudo da frequência das frentes de onda, uma vez que por este método se poderia mapear as alterações químicas em todo corpo de prova, incluindo seu interior, além de alterações na rugosidade superficial, e provavelmente alterações na interação entre a matriz polimérica e o reforço.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Zierold, A.A. , "Reaction of bone to various metals" , Arch. Surg. , 9 , pp 364 - 412 , 1924. *Opus cit.*
- 2 - Bagby, G.W. , "Compression bone-plating. Historic considerations." , J. Bone Jt. Surg , 59-A , N° 5 , pp 625-631 , Jul. , 1977.
- 3 - Sutow, E.J. & Pollak, S.R. , "The biocompatibility of certain stain less steels" in : Biocompatibility of Clinical Implant Materials , CRC Press , Boca Raton , Florida , pp 45-98 , 1981.
- 4 - Uthhoff, H.K. Bardos, D.I. & Liskova-Kiar, M , "The advantages of titanium alloy over stainless steel plates for the internal fixation of fractures. An experimental study in dogs." , J. Bone Jt. Surg. , 63-B , N° 3 , pp 427-434 , 1981.
- 5 - Uthhoff, H.K. & Finnegan, M. , " The effects of metal plates on Post-traumatic remodelling and bone mass." , J. Bone Jt. Surg. , 65 B , N° 1 , pp 66 - 71 , Jan , 1983.
- 6 - Leventhal, G.S. , "Titanium, a metal for surgery" , J. Bone Jt. Surg. , 33 A , pp 473 , 1951. *Opus cit.*
- 7 - Bothe, R.T. Beaton, K.E. & Davenport, H.A. , "Reaction of bone to multiple metallic implants" , Surg. Gynecol. Obstet. , 71 , pp 598 , 1940. *Opus cit.*
- 8 - Williams, D.F. , "Titanium and titanium alloys" in : Biocompatibility of Clinical Implant Materials , 1 , CRC Press Inc. , Boca Raton , pp 10 - 44 , 1981.
- 9 - Tonino, A.J. Davidson, C.L. Klopper & Linclau, L.A. , "Protection from stress in bone and its effects. Experiments with stainless steel and plastic plates in dogs." , J. Bone Jt. Surg. , 55 B , N° 1 , pp 107 - 113 , Feb , 1976.
- 10 - Moyon, B.J.L. Lathey, P.J. Wienberg, E.H. & Harris, W.H. , "Effects on intact femora of dogs of the application and removal of metal plates" , J. Bone Jt. Surg. , 1978.
- 11 - Charnley, J. , Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur" , J. Bone Jt. Surg. Br , 42 , pp 28 , 1960. *Opus cit.*
- 12 - Charnley, J. , "Fluon as a bearing material" , J. Bone Jt. Surg. , 45-B , pp 622 , 1963. *Opus cit.*
- 13 - Charonsky, C.B. Bollough, P.G. & Semlitsch, M. , "Total hip failures. A histological evaluation" , J. Bone Jt. Surg. , 55-A , pp 49 , 1973.
- 14 - Hastings, G.W. , "Biocompatibility of polyethylenes and polypropylene" in : Biocompatibility of Clinical Implant Materials , 1 , CRC Press , Boca Raton , Florida , pp 44-58 , 1981.

- 15 - Black, J. , "The future of polyethylene (Editorial)" , J. Bone Jt. Surg. , 60 B , pp 303 , 1968.
- 16 - Charnley, J. , "A review of 10,000 total hip replacements." , Adress to 9<sup>th</sup> Int. Biomaterials Symp. , New Orleans, 1977. *Opus cit.*
- 17 - Judet, J. & Judet, R. , "Use of artificial femora head for arthroplasty of hip joint" , J. Bone Jt. Surg. Br. , 32 , pp 166 , 1950. *Opus cit.*
- 18 - de Wijn, J.R. & van Mullen, P.J. , "Biocompatibility of acrylic implants" , in : Biocompatibility of Clinical Implant Materials , 1 , CRC Press Inc. , Boca Raton , pp 10 - 44 , 1981.
- 19 - Törmälä, P. Vasenius, J. Vainionpää, S. Laiho, J. Pohjonen, T. & Rokkanen, P. , "Ultra-high-strength absorbable self reinforced polyglycolide (SR-PGA) composite rods for internal fixation of bone fractures: *In vitro* and *In vivo* study" , J. Biomed. Mat. Res. , 25 , pp 1-22 , 1991.
- 20 - Bradley, J.S. Hastings, G.W. & Johnson-Nurse, C. , "Carbon fibre reinforced epoxy as a high strength, low modulus, material for internal fixation plates" , Biomaterials , (1) , 1980.
- 21 - Woo, S.L.Y. Akeson, W.H. Levenetz, B. Coutts, R.D. Matthews, J.V. & Amiel, D. , "Potential application of graphite fiber and methyl methacrylate resin composites as internal fixation plates" , J. Biomed. Mater. Res. , (8) , pp 321-338 , 1974.
- 22 - Gillett, N. Stanley, A.B. Dumbleton, J.H. & Roy, P.P. , "The use of short carbon fibre reinforced thermoplastic plates for fracture fixation" , Biomaterials , 6 , mar , pp 113-120 , 1985.
- 23 - Zimmerman, M. Parsons, R. & Alexander, H. , "The design and analysis of a laminated partially degradable composite bone plate for fracture fixation." , J. Biome. Mat. Res. , 21 ,
- 24 - Tayton, K. Johnson-Nurse, C. McKibbin, B. Hastings, G & Bradley, J. , "The uses of semi-rigid carbon-fibre reinforced plastic plates for fixation of human fractures" , J. Bone Jt. Surg. , 64-B , N° 1 , pp 105 - 111 , 1982
- 25 - Ali, M.S. French, T.A. Hastings, G.W. Rae, T. Rushton, N. Ross, E.R.S. & Winn-Jones, C.H. , "Carbon fibre composite plates. Development, evaluation and early clinical experience" , J. Bone Jt. Surg. , 72-B , N° 4 , 586 - 591 , 1990
- 26 - Pemberton, D.J. McKibbin, B. Tayton, K. & Stuart, D , "Carbon-fibre reinforced plates for problem fractures." , J. Bone Jt. Surg. , 74-B , N° 1 , pp 88 - 92 , Jan , 1992.
- 27 - Jockish, K.A. Brown, S.A. Bauer, T.W. & Merritt, K , "Biological response to chopped-carbon-reinforced PEEK" , J. Biomed. Mat. Res. , 26 , pp 133-146 , 1992.
- 28 - Moore, G.R. & Kline, D.F. , Properties and Processing of Polymers for Engineers , Prentice Hall Inc. , N.J. , 1984.

- 29 - Wenz, L.M. Merritt, K. Brown, S.A. Moet, A. & Steffe, A.D. , "In vitro biocompatibility of polyetheretherketone and polysulfone composites" , J. Biomed. Mat. Res. , 24 , pp 207-215 , 1990.
- 30 - Dickinson, B.L. , "UDEL<sup>®</sup> polysulfone for medical applications" , J. Biomat. Appl. , 3 , apr. , pp 605-634 , 1989.
- 31 - Knowles, J.C. Hastings, G.W. Otha, H Niwa, S. & Boere, N. , "Development of a degradable composite for orthopaedic use: *in vivo* biomechanical and histological evaluation of two bioactive degradable composites based on the polyhydroxybutyrate polymer" , Biomaterials , 13 , N<sup>o</sup> 8 , pp 491-496 , 1992.
- 32 - Sell, P.J. Prakash, R. & Hastings, G.W. , "Torsional moment to failure for carbon fibre polysulfone expandable rivets as compared with a stainless steel screws for carbon fibre-reinforced epoxy fracture plate fixation" , Biomaterials , 10 , Apr. , pp 182-184 , 1989.
- 33 - Hunt, M.S. "Development of carbon fibre/polysulphone orthopaedic implants." , Material & Design , 8 , N<sup>o</sup> 2 , Mar / Apr , pp 113 -119 , 1987.
- 34 - Bellangero, W.D. , "Estudo da Biocompatibilidade do Carbono Reforçado com Fibras de Carbono na Musculatura do Rato" , Tese de Doutorado , Fac. Ciências Med. , Universidade Estadual de Campinas , 1988.
- 35 - UDEL Polysulfone. Características Técnicas , AMOCO Performance products. , Catálogo técnico.
- 36 - Autian, J. , "The new field of plastics toxicology. Methods and results." , Critical Rev. Toxicol. , 2 , pp 1-40 , 1972.
- 37 - Pizzoferrato, A. , Vespucci, A. , Ciapetti, G.C. & Stea, S. , "Biocompatibility testing of prosthetic implant materials by cell culture" , Biomaterials , pp 346-351 , 1985.
- 38 - ASTM - "Experimental testing for biological compatibility of metals for surgical implants." , Annual Book of ASTM Standards , pp 367-369 , 1973.
- 39 - Willert, H.G. , "Proposed guideline for the biological testing of orthopaedic implant materials and implants." , Biomaterials , 1 , pp 179-180 , 1980.
- 40 - Laing, P.G. , "Compatibility of biomaterials" , Orthop. Clin. North Am. , 1 , N<sup>o</sup> 2 , pp 249-273 , 1973
- 41 - Kawahara, H. , "Cellular responses to implant materials : biological, physical and chemical factors." , Int. Dent. , 33 , pp 350-375 , 1983.
- 42 - Cohen, J. , "Assay of foreign-body reaction." , J. Bone Jt. Surg. , 41-A , pp 152-166 , 1959.
- 43 - Rae, T. , "The biological response to titanium and titanium-aluminum-vanadium alloy particles." , Biomaterials , 7 , pp 151-155 , 1981.

- 44 - Kelen, T. , Polymer Degradation , Van Nostrand Reinhold Company Inc. , New York , N.Y. , 1983.
- 45 - Polymers , in : Sprouse Collection of Infrared Spectra , Hansen, D.L. (ed.) , Sprouse Scientific Systems Inc. , Paoli , Penn. , 1 , pp 50, 200 e 404 , 1986.
- 46 - Taylor, S.R. & Gibbons, , "Effect of texture on the soft tissue response to polymer implants." , J. Biomed. Mat. Res. , 17 , pp 205-227 , 1983.
- 47 - Matlaga, B.F. , Yasenchak, L.P. & Salthouse, T.N. , "Tissue response to implanted polymers : The significance of sample shape" , J. Biomed. Mat. Res. , 10 , pp 391-397 , 1976.
- 48 - General Properties , in : Handbook of Materials Science , Lynch, C.T. (ed. pres.) , C.R.C. Press Inc. , Cleveland , Ohio , 1 , 1974.
- 49 - Non Metallic Materials and Applications , in : Handbook of Materials Science , Lynch, C.T. (ed. pres.) , C.R.C. Press Inc. , Cleveland , Ohio , 1974.
- 50 - Encyclopedia of Polymer Science and Engineering , Kroschwitz, J.V. (ed. pres.) , 2<sup>nd</sup> ed. , Wiley Interscience Publication , John Wiley & Sons Inc. , 1985.
- 51 - The Aldrich Library of Infrared Spectra , 3<sup>rd</sup> ed. , Aldrich Chemical Inc. , 1981.
- 52 - Grobbelaar, C.J. Du Pelssis, T.A. & Marias, F. , "The radiation of improvement of polyethylene prostheses" , J. Bone Jt. Surg. Br. , 60 , pp 370 , 1978.
- 53 - Bellamy, L.J. , "Amino acids their hydrochlorides and salts, and amido acids." in : The Infrared Spectra of Complex Molecules , Mathuen Ed. , London , pp 234-247 , 1966.
- 54 - Behling, C.A. & Spector, M. , "Quantitative characterization of cells at interface of long-term implants of selected polymers" , J. Biomed. Mat. Res. , 20 , pp 653-666 , 1986.
- 55 - Catálogos Técnicos da BASE AEG (ULTRASON e ULTRAPEK) e ICI S.A. (VITREX<sup>®</sup> - PEEK e VITREX<sup>®</sup> - PES)