

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E HUMANAS
BACHARELADO EM BIOTECNOLOGIA

Trabalho de Conclusão de Curso

Andressa Francine Martins

Revisão de Literatura: O uso de biomateriais metálicos e sua interação com o tecido ósseo.

Santo André - SP,
2023

Andressa Francine Martins

Revisão de Literatura: O uso de biomateriais metálicos e sua interação com o tecido ósseo.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para a Conclusão do Curso de Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do ABC.

Orientadora: Prof^a Dra.Christiane Bertachini Lombello
Coorientadora: Prof^a Dra.Cristina Ribas Furstenau

Santo André - SP,
2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus amigos e família na conclusão de mais essa etapa na minha vida acadêmica. Sem o apoio, auxílio, risadas e bons momentos, nada disso seria possível.

Agradeço também à minha orientadora por mais essa etapa juntas. À minha coorientadora por se preocupar comigo e por tornar essa etapa mais agradável do que eu pensei que seria.

Agradeço aos meus professores e mestres de toda essa jornada, tenho certeza que sem o que aprendi com eles, eu não teria chegado até aqui.

Muito obrigada!

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”.

Simone de Beauvoir

RESUMO

A demanda por biomateriais metálicos está em ascensão em relação aos implantes ortopédicos - principalmente ao abordar as próteses ortopédicas. Isso porque além dos casos de malformação congênita, também há casos relacionados a doenças degenerativas, traumas e outras patologias (como tumores e infecções). Outro fator que pode ser mencionado, é o aumento da expectativa de vida da população mundial, proporcionados não somente pelos avanços da medicina regenerativa e bioengenharia, como também o modelo de vida contemporâneo - que por sua vez, favorecem o crescimento da população de idosos, findando na necessidade de implantes ortopédicos, já que com o avanço da idade da população, observa-se o desenvolvimento de doenças relacionadas ao sistema esquelético, como a osteoporose e a perda natural de massa óssea. Desta forma, faz-se necessário o desenvolvimento de biomateriais metálicos que apresentem boas características análogas ao tecido original, a fim de se obter uma boa interação com o tecido, muitas vezes dando suporte estrutural e físico no caso de comprometimento ósseo. Com isso, esse trabalho teve o objetivo de identificar, selecionar e avaliar estudos relevantes sobre a utilização clínica dos biomateriais metálicos que interagem com os tecidos ósseos, a partir de uma revisão de literatura, visando contribuir para a área com dados relevantes para desenvolvimentos futuros. Como resultado, observou-se a classe dos biomateriais que demonstram maior biocompatibilidade, resistência mecânica e resistência à corrosão, sendo mais indicados para aplicação em tecidos ósseos, a recomendação do uso da manufatura aditiva dada a sua capacidade de ser única para cada paciente, o uso do tratamento da superfície dos materiais, para o aprimoramento de biomateriais e como a engenharia de tecido ósseo vêm cada vez mais sendo estudada para aplicação clínica em uma diversidade de tratamentos ósseos a depender da fisiopatologia.

Palavras-Chave: Bioengenharia, Biomateriais Metálicos, Medicina Regenerativa, Tecido Ósseo.

ABSTRACT

The demand for metallic biomaterials is on the rise in relation to orthopedic implants - particularly when approaching orthopedic prosthetics. This is because in addition to cases of congenital malformation, there are also cases related to degenerative diseases and accidents. Another factor that can be mentioned is the increasing life expectancy of the world population, provided not only by advances in regenerative medicine and bioengineering, but also the current model of life - which favors the growth of the elderly population, culminating in the need for orthopedic implants, as the population's age increases, diseases related to the skeletal system develop are observed, such as osteoporosis and the natural loss of bone mass. Therefore, it is necessary to develop metallic biomaterials that present good characteristics similar to the original tissue, in order to obtain a good interaction with the tissue, frequently providing structural and physical support in the case of damaged bone. Therefore, this study aims to identify, select and evaluate relevant researches on the rise of metallic biomaterials used and that interact with bone tissues, based on a literature review, aiming to contribute to the area with relevant data for future developments. As a result, the class of biomaterials that demonstrate greater biocompatibility, mechanical and corrosion resistance was observed, being more suitable for application in bone tissues, the recommendation of the use of additive manufacturing given its ability to be unique for each patient, the use of surface treatment of materials, for the improvement of biomaterials and the benefits of bone tissue engineering comes each increasingly being studied for clinical application in a variety of bone treatments depending on the pathophysiology.

Keywords: Bioengineering, Metallic Biomaterials, Regenerative Medicine, Bone Tissue.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura do tecido ósseo	11
Figura 2	Ósteon e Sistema de Havers	15
Figura 3	Exemplos de osso longo (fêmur) e plano (mandíbula)	15
Figura 4	Estrutura de osso longo	17
Figura 5	Procedimento metodológico do trabalho	31
Figura 6	Organograma com a demarcação dos filtros e artigos selecionados	33
Figura 7	Gráfico representando a quantidade de assuntos abordados nos estudos selecionados	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Artigos a serem utilizados na revisão	33
Tabela 2	Estudos subdivididos por assunto de interesse	34

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1 Osso	9
1.2 Estrutura Óssea	9
1.2.1 Estrutura Microscópica	9
1.2.2 Estrutura Macroscópica	14
1.2.3 Fisiologia	16
1.3 Fisiopatologias do Tecido Ósseo	17
1.3.1 Fraturas	17
1.3.2 Tumores	19
1.3.3 Osteomielite	20
1.4 Biomateriais	21
1.4.1 Biomateriais Metálicos	23
1.4.1.1 Aço inoxidável	24
1.4.1.2 Cromo-Cobalto e suas ligas	25
1.4.1.3 Titânio e suas Ligas	26
2. OBJETIVOS	29
3. METODOLOGIA	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	31
4.1 Revisão de literatura	31
4.2 Análise dos assuntos abordados na revisão	36
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	42
REFERÊNCIAS	43

1. INTRODUÇÃO

1.1 Osso

O osso é um tipo especializado de tecido conjuntivo composto por células e uma matriz óssea mineralizada. Essa matriz, referida como matriz óssea, é responsável pela rigidez e menor flexibilidade do tecido devido à sua composição mineralizada e à organização ordenada do colágeno [Junqueira e Carneiro, 2018, Isola *et al.*, 2012]. Essas características conferem ao osso funções essenciais, como o suporte aos tecidos moles, a proteção de órgãos vitais e o fornecimento de sustentação e capacidade de locomoção ao esqueleto [Isola *et. al.*, 2012, Cormack, 2003].

Além disso, o tecido ósseo retém minerais como cálcio e fósforo, que desempenham um papel fundamental na constituição do esqueleto [Isola *et. al.*, 2012]. Esses minerais têm a capacidade de absorver toxinas e metais pesados, contribuindo assim para a minimização dos efeitos sistêmicos, participando do sistema de alavancas no corpo humano em conjunto com os músculos, facilitando a locomoção motora e a força muscular, onde o tecido ósseo também desempenha um papel crucial ao acomodar e proteger a medula óssea [Isola *et. al.*, 2012, Cormack, 2003].

1.2 Estrutura Óssea

1.2.1 Estrutura Microscópica

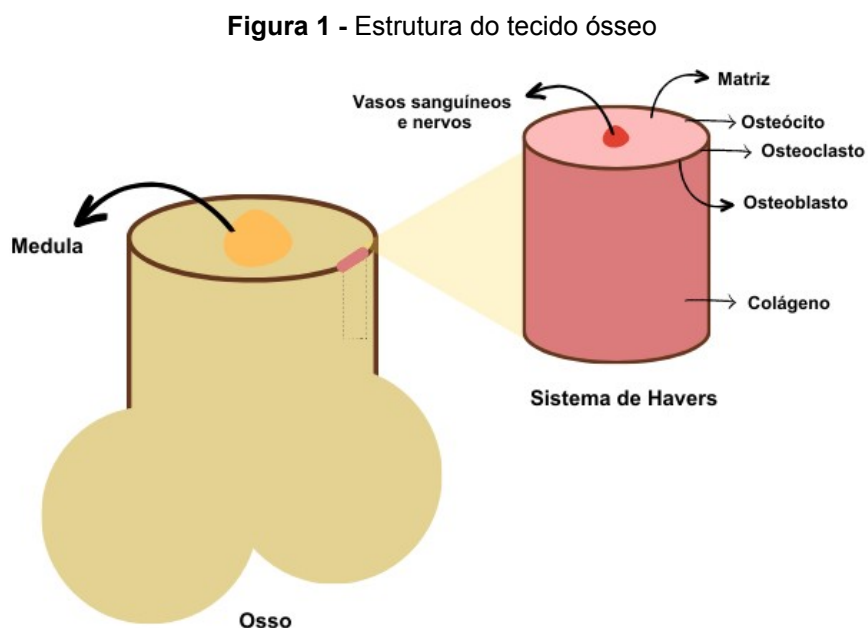
A composição da matriz óssea varia de acordo com a idade, sexo biológico e homeostase dos indivíduos, sendo composta por aproximadamente 30-40% de compostos orgânicos e o restante (60-70%) de componentes inorgânicos [Carvalho *et.al.*, 2021; Lin *et. al.*, 2020].

A porção orgânica da matriz óssea é intrincada, sendo predominantemente constituída por colágeno do tipo I (90%), desempenhando um papel fundamental no processo de mineralização [Carvalho *et.al.*, 2021; Lin *et. al.*, 2020]. Além disso, inclui cerca de 10% de proteínas não colágenas, distribuídas entre proteoglicanos, proteínas contendo γ -carboxiglutamato e glicoproteínas [Carvalho *et.al.*, 2021; Lin *et. al.*, 2020]. No que diz respeito à parte inorgânica da matriz óssea, esta é

composta por oligoelementos, com destaque para o cálcio, e para a hidroxiapatita carbonatada [Lin *et. al.*, 2020].

A matriz óssea passa por um processo contínuo de remodelação ao longo da vida, principalmente devido à sua interação regulatória com os diversos tipos celulares presentes nesse tecido [Lin *et. al.*, 2020]. Os osteoblastos desempenham um papel crucial ao depositar camadas na matriz, enquanto os osteoclastos removem os componentes orgânicos que não são mais necessários no ambiente [Lin *et. al.*, 2020]. Por sua vez, os osteócitos são essenciais para a manutenção da matriz, participando na síntese e reabsorção, sendo todos esses fatores de extrema importância em caso de variações relacionadas às necessidades mecânicas do osso ou para a recuperação de lesões [Lin *et. al.*, 2020]. A respeito da composição do tecido ósseo, além da matriz óssea, conforme mencionado anteriormente, ele é primariamente constituído por três tipos celulares fundamentais: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos [Baig *et. al.*, 2023]. Essas células pertencem a duas linhagens celulares distintas, sendo que os osteoblastos e osteócitos têm origem mesenquimal, fazendo parte da linhagem osteoblástica [Baig *et. al.*, 2023]. Por outro lado, os osteoclastos derivam de monócitos produzidos na medula hematopoiética, fazendo parte da linhagem osteoclástica [Wawrzyniak *et. al.*, 2022].

Na figura 1 é possível observar um pequeno esquema da estrutura do tecido ósseo:



Fonte: autora

Os osteoblastos desempenham um papel central na formação óssea, sendo as células que revestem o osso e têm a responsabilidade de produzir os componentes que compõem a matriz óssea, como as fibras colagênicas do tipo I e as proteínas não colagênicas [Blumer, 2021]. Essas células desempenham a função crucial de sintetizar a porção orgânica da matriz óssea, regulando sua mineralização, que depende da concentração de fosfato de cálcio, e controlando fatores que influenciam o funcionamento das células ósseas vizinhas [Baig *et. al.*, 2023].

Quanto à síntese da matriz extracelular, assim que os osteóides são mineralizados, as células precursoras ficam retidas pela matriz orgânica recém-sintetizada, em lacunas, até seu pleno desenvolvimento e maturação como osteócitos [Baig *et. al.*, 2023]. Nesse contexto, a matriz envolve a célula, formando lacunas e túneis compostos por prolongamentos celulares dos osteócitos, chamados de canalículos [Junqueira e Carneiro, 2018]. A matriz óssea formada fica adjacente aos osteoblastos ainda ativos e, quando não calcificada, é conhecida como osteóide [Baig *et. al.*, 2023].

Os osteócitos, caracterizados por sua morfologia achatada, residem individualmente em cada lacuna no interior dos ossos, como anteriormente mencionado [Moreira *et. al.*, 2000]. Originados dos osteoblastos, essas células permanecem retidas na matriz óssea após a mineralização, também contribuindo para a produção local de proteínas [Moreira *et. al.*, 2000]. Os osteócitos constituem a população celular mais abundante nos ossos, apresentando dentre seus componentes cristais de hidroxiapatita, notavelmente contendo íons de cálcio (Ca^{+2}) e fosfato, embora também possam incluir sódio e carbonato em sua composição [Baig *et. al.*, 2023].

A principal função dos osteócitos é realizar a manutenção da matriz óssea, e esse processo ocorre por meio dos canalículos, nos quais, ao estabelecer contato através de junções comunicantes com os prolongamentos celulares dos osteócitos ao redor, ocorre a troca de moléculas e íons por toda a matriz óssea; e, quando os osteócitos sofrem apoptose, a matriz ao seu redor é reabsorvida [Blumer, 2021]. Dessa forma, a atividade nutricional dessas células é totalmente dependente dos canalículos, onde estão presentes os compostos que possibilitam essa troca de nutrientes entre os capilares sanguíneos e os osteócitos [Blumer, 2021].

Os osteoclastos, células revestidoras ósseas, desempenham um papel crucial na reabsorção óssea [Moreira *et. al.*, 2000]. Essa função é atribuída à sua origem a partir de monócitos, permitindo-lhes a capacidade de deslocamento e fusão para formar osteoclastos multinucleados, geralmente com cerca de 12 núcleos [Baig *et. al.*, 2023; Junqueira e Carneiro, 2018]. Apresentando uma morfologia diversificada, os osteoclastos exibem citoplasma granular, possivelmente contendo vacúolos [Junqueira e Carneiro, 2018].

Localizados na superfície dos ossos ou em túneis específicos denominados lacunas de Howship, os osteoclastos têm a responsabilidade de remover cálcio dos ossos, e para isso, secretam íons de hidrogênio (H^+) e proteínas lisossomais proteolíticas, desencadeando a dissolução dos cristais de hidroxiapatita [Baig *et. al.*, 2023]. Em termos simples, os osteoclastos desempenham um papel crucial na reabsorção óssea, coordenando suas atividades por meio de citocinas (proteínas sinalizadoras) e hormônios. Esse processo envolve a acidificação e proteólise da matriz óssea e dos cristais de hidroxiapatita encapsulados na zona de contato com o osso [Moreira *et. al.*, 2000; Baig *et. al.*, 2023; Junqueira e Carneiro, 2018].

Todos os tipos de ossos apresentam revestimentos tanto na superfície externa quanto interna, compostos por membranas conjuntivas que abrigam células osteogênicas, conhecidas como perióstio e endóstio [Moreira *et. al.*, 2000]. O perióstio é osteogênico, constituído por um tecido conjuntivo denso e altamente fibroso, composto por duas camadas distintas, onde a camada externa é rica em células, enquanto a camada interna é intensamente vascularizada, formando uma extensa rede de vasos sanguíneos [Melo *et.al.*, 2023]. Devido à sua natureza como membrana conjuntiva não calcificada, que facilita a integração do tecido mineralizado com o restante do organismo, o perióstio desempenha um papel crucial nos processos de reparo e remodelação óssea [Melo *et.al.*, 2023].

O endóstio, por sua vez, compartilha semelhanças com o perióstio, pois também é vascularizado e composto por osteoblastos [Melo *et.al.*, 2023]. No entanto, o endóstio é caracterizado por uma espessura mais fina e reveste as cavidades medulares do osso, constitui uma única camada contínua de osteoblastos e células revestidoras ósseas que cobrem as superfícies internas do osso, frequentemente demonstrando uma atividade mais proeminente quando comparado ao perióstio [Melo *et.al.*, 2023].

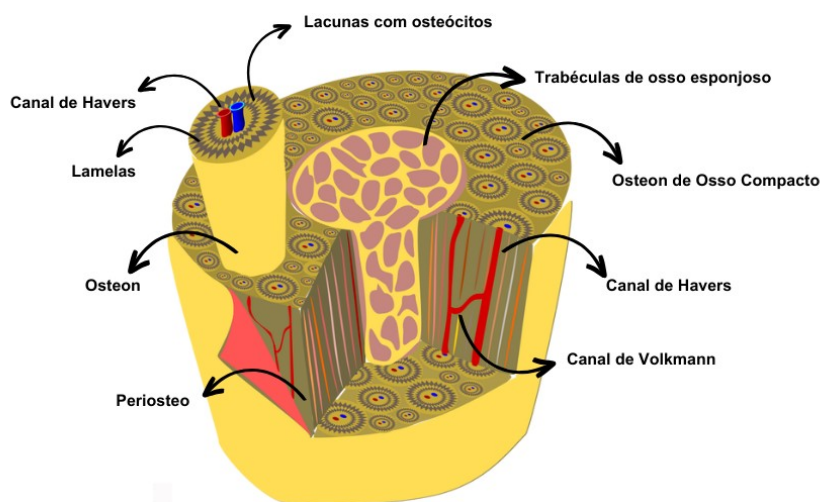
O tecido ósseo pode ser categorizado histologicamente em dois tipos: primário e secundário [Andia et.al., 2006]. Em geral, ambos compartilham as mesmas células e matéria orgânica que compõem a matriz, embora apresentem algumas diferenças notáveis em termos de formação, estrutura, localização e função [Buser, 2010; Blumer, 2021]. De maneira geral, o osso primário é de menor organização e resistência, e predomina durante as fases de crescimento e desenvolvimento, enquanto o osso secundário é uma estrutura mais rígida, constituindo a base do tecido ósseo maduro em adultos [Buser, 2010; Blumer, 2021]. Ambos os tipos de tecido ósseo são suscetíveis a remodelação ao longo da vida, mas a estabilidade é uma característica mais proeminente na estrutura do tecido secundário [Buser, 2010; Blumer, 2021].

No tecido ósseo secundário, as lamelas ósseas se organizam para formar os sistemas de Havers, conhecidos como ósteons, que possuem um pequeno canal central vascular denominado canal de Havers ou haversiano, este canal contém vasos sanguíneos, linfáticos e nervos que são responsáveis por nutrir e oxigenar as células ósseas presentes [Buser, 2010; Blumer, 2021; Gonçalves, 2020]. Os canais de Havers, ao vascularizar e inervar os ósteons, desempenham um papel importante na manutenção do osso, fornecendo recursos essenciais para a sobrevivência das células ósseas. Esses canais se comunicam entre si, com a cavidade medular e com a superfície externa do osso por meio dos canais de Volkmann, que, por sua vez, são perpendiculares aos canais de Havers [Gonçalves, 2020]. Embora atravessem as camadas concêntricas de lamelas ósseas do ósteon, os canais de Volkmann não exibem as lamelas ósseas concêntricas, contribuindo para a manutenção e saúde do tecido ósseo [Gonçalves, 2020].

O ósteon, representado na Figura 2, é a estrutura responsável por conferir resistência e estabilidade ao osso, encontrando-se no osso cortical, composto por um cilindro longo, alinhado de forma paralela à diáfise, o ósteon é formado por lamelas ósseas concêntricas separadas por pequenas lacunas [Judas et.al., 2012; Gonçalves, 2020]. Essas lacunas são ocupadas por osteócitos, que, como mencionado anteriormente, atuam na manutenção da matriz óssea e contribuem para a remodelação do osso quando necessário [Buser, 2010; Judas et.al., 2012]. Além disso, os ósteons desempenham um papel fundamental na resistência ao estresse mecânico e na distribuição de carga ao longo dos ossos compactos,

conferindo ao osso a capacidade de suportar peso e resistir a compressões [Buser, 2010; Judas *et.al.*, 2012].

Figura 2 - Ósteon e Sistema de Havers

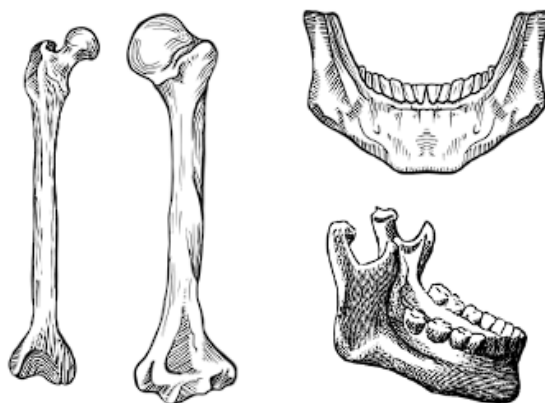


Fonte: Autora [adaptado de <https://openclipart.org/detail/175189/bone>]

1.2.2 Estrutura Macroscópica

Macroscopicamente, o tecido ósseo é uma estrutura anatômica fundamental que constitui o esqueleto humano e pode ser categorizado em dois tipos principais: os ossos planos, que passam por desenvolvimento intramembranoso e compreendem, em sua maioria, estruturas como o crânio, a mandíbula, a escápula e o íleo [Baig *et. al.*, 2023; Moreira *et. al.*, 2000]. Além disso, há os ossos longos, que seguem os processos de desenvolvimento intramembranoso e endocondral e compõem os ossos de sustentação, como a tíbia e o fêmur, conforme representado na Figura 3 [Baig *et. al.*, 2023; Moreira *et. al.*, 2000].

Figura 3 - Exemplos de osso longo (fêmur) e plano (mandíbula)



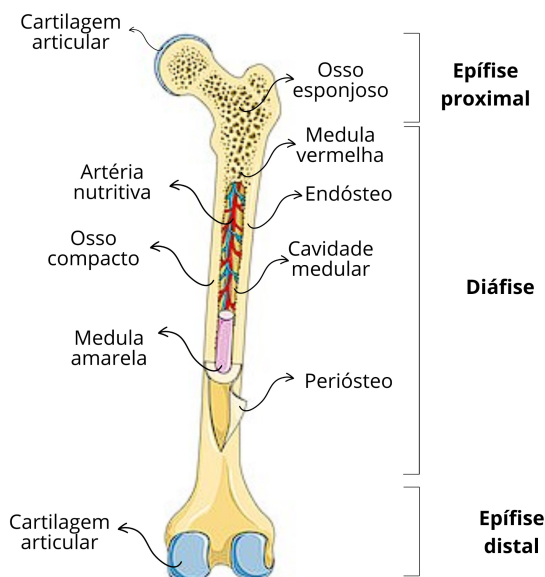
Fonte: Autora [adaptado de Canva.com]

Quanto à sua anatomia, os ossos longos apresentam duas epífises, uma diáfise e duas metáfises, caracterizadas por duas extremidades mais largas, um cilindro oco no centro e a zona de transição entre elas respectivamente [Moreira *et. al.*, 2000]. Explorando detalhadamente essas estruturas, é possível identificar dois centros de ossificação independentes que permanecem separados por uma camada de cartilagem epifisária durante o período de crescimento e desenvolvimento [Moreira *et. al.*, 2000]. É através desta camada de células proliferativas e da matriz cartilaginosa que ocorre o crescimento longitudinal dos ossos, e posteriormente, essa cartilagem mineralizada é remodelada, dando lugar ao tecido ósseo ao final do período de desenvolvimento esquelético [Moreira *et. al.*, 2000; Junqueira e Carneiro, 2018].

Na porção externa do osso, encontra-se uma camada de tecido calcificado conhecida como córtex, que caracteriza o osso compacto, nas regiões da metáfise e epífise, há uma rede de trabéculas com espaços intercomunicantes que formam o osso esponjoso (ou trabecular), abrigando a medula óssea hematopoiética na diáfise [Moreira *et. al.*, 2000; Andia *et.al.*, 2006]. As superfícies corticais externas nas epífises são revestidas por cartilagem articular não calcificada [Moreira *et. al.*, 2000; Junqueira e Carneiro, 2018].

Adicionalmente, os ossos mantêm constante contato com tecidos moles, com a superfície interna em conexão com a superfície endosteal e a externa pela periosteal, ambas são compostas por tecidos conjuntivos e células osteogênicas, desempenhando um papel crucial na integridade dos ossos [Junqueira e Carneiro, 2018].

As principais disparidades entre os ossos esponjosos e compactos estão relacionadas aos aspectos funcionais e estruturais [Moreira *et. al.*, 2000]. Os ossos compactos apresentam um volume calcificado que varia entre 80% e 90%, conferindo a essa estrutura funções predominantemente mecânicas, protetoras e de remodelação óssea, aspecto intimamente associado à resistência óssea [Moreira *et. al.*, 2000]. Por outro lado, os ossos esponjosos possuem apenas de 15% a 25% do seu volume calcificado, sendo complementados por vasos sanguíneos, medula óssea e tecido conjuntivo, caracterizando uma função predominantemente metabólica e biomecânica [Moreira *et. al.*, 2000]. A estrutura do osso longo pode ser observada na Figura 4:

Figura 4 - Estrutura de osso longo

Fonte: Autora [adaptado de commons.wikimedia.org/wiki/File:Bone_structure_I_--_Smart-Servier.jpg]

1.2.3 Fisiologia

As funções do sistema esquelético humano são centralizadas em três categorias principais: (1) Mecânica, com uma função estrutural para os tecidos moles do sistema músculo-esquelético, possibilitando suporte, movimentação dos membros e atuando como uma barreira estrutural corporal para a proteção de órgãos vitais [Baig *et al.*, 2023]. (2) Formação de células hematopoiéticas, uma vez que a medula óssea se encontra nos ossos trabeculares (esponjosos), resultando na produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas [Baig *et al.*, 2023]. (3) Metabolização, envolvendo funções como armazenamento de minerais, acomodação e liberação contínua de fatores de crescimento, manutenção do equilíbrio de pH e desintoxicação [Baig *et al.*, 2023].

A fisiologia do tecido ósseo inclui diferentes processos como a homeostase das células ósseas, osteodinâmica inerente ao tecido e reparação de fraturas [Lopes *et al.*, 2018]. Nesse contexto, o tecido ósseo, devido à sua constituição celular, mantém-se em um estado de equilíbrio dinâmico na degradação e concentração de minerais, influenciando assim a renovação e consequente manutenção da homeostase do organismo [Couto *et al.*, 2018].

1.3 Fisiopatologias do Tecido Ósseo

Os avanços na medicina e na bioengenharia resultaram em um aumento promissor na expectativa de vida global, o que, por sua vez, trouxe consigo novos desafios a serem abordados: o aumento das doenças relacionadas à idade e a subsequente diminuição da qualidade de vida [Black *et.al.*, 2015]. A maioria das condições que impactam o tecido ósseo está associada a distúrbios nos processos normais de remodelação, resultando em danos à estrutura dos ossos, na redução de sua resistência mecânica, além de traumas, doenças infecciosas e tumorais [Wawrzyniak *et. al.*, 2022].

A fisiopatologia do tecido ósseo requer uma compreensão das condições clínicas e dos processos que afetam sua estrutura e função, uma vez que a perda desse tecido manifesta-se em conjunto com sintomas clínicos e morbidades, incluindo dor, deformidades, traumas, fraturas, doenças desencadeadas por desequilíbrios nos níveis de cálcio e fosfato no organismo, tumores e infecções [Black *et.al.*, 2015; Wawrzyniak *et. al.*, 2022].

A seguir, são apresentadas descrições de algumas das lesões mais comuns que afetam esse tecido.

1.3.1 Fraturas

Fraturas podem ser definidas como lesões traumáticas que afetam extensos tecidos, resultando na ruptura completa ou parcial da estrutura contínua dos ossos e culminando em instabilidade mecânica [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015]. Ao comprometer a integridade do tecido ósseo, ocorre fadiga na estrutura, e para restaurar sua anatomia e fisiologia, é necessária uma fase de reparo e remodelação [Velloso, 2005]. Além disso, a ocorrência de uma fratura impacta os tecidos moles circundantes e a perfusão sanguínea, pois há o risco de hemorragia ao lesar os vasos sanguíneos, acompanhada pela morte das células ósseas e pela degradação da matriz óssea [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015; Einhorn *et. al.*, 2015].

As principais causas de fraturas incluem quedas, lesões esportivas e acidentes [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015]. Fatores como baixa densidade óssea e a presença de doenças como a osteoporose também aumentam a incidência de fraturas [Einhorn *et. al.*, 2015]. Quando uma fratura ocorre, o local afetado torna-se dolorido, apresenta inchaço, hematomas e alterações locais, ainda podem surgir

complicações futuras, como infecções, danos nos nervos e patologias articulares [Wildemann *et. al.*, 2021].

Além disso, as fraturas são categorizadas como fechadas quando não há ruptura da pele, ou abertas/expostas quando ocorre a perfuração da pele e exposição do osso fraturado [Einhorn *et. al.*, 2015]. No caso das fraturas expostas, há uma maior probabilidade de lesões nos tecidos moles próximos à área afetada, assim como maior suscetibilidade a infecções no tecido ósseo e a uma cicatrização incompleta, apesar da capacidade regenerativa; Isso resulta em desconforto para o paciente e na perda total ou parcial da função mecânica, muitas vezes exigindo intervenções cirúrgicas e o uso de implantes à base de enxertos e biomateriais para estabilização da fratura [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015; Wildemann *et. al.*, 2021].

Para mais, há uma subdivisão dos tipos de fraturas, especialmente nos ossos longos, com base nas forças que atuam na lesão. Essas classificações incluem:

- Fraturas simples: Originadas por uma única lesão, resultando na quebra dos ossos em duas partes ou mais. Geralmente causadas por forças de flexão ou torção, essas fraturas apresentam um deslocamento mínimo das partes danificadas e o reparo ocorre por meio de cicatrização espontânea, frequentemente facilitada por imobilização [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015; Einhorn *et. al.*, 2015; Velloso, 2005; Wildemann *et. al.*, 2021].
- Fraturas cominutivas: Também originadas por uma única lesão, essas fraturas resultam na quebra dos ossos em três ou mais pequenos fragmentos, e o reparo é semelhante ao das fraturas simples, porém em uma escala maior; Em alguns casos, pode ser necessária cirurgia para realinhar as partes danificadas, utilizando dispositivos de fixação [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015; Einhorn *et. al.*, 2015; Velloso, 2005; Wildemann *et. al.*, 2021].
- Fratura por estresse: Essa lesão ocorre devido à aplicação repetitiva de uma força, assemelhando-se a um único trauma, caracteriza-se por uma série de microdanos e o reparo envolve a remodelação óssea normal, combinada com a interrupção da atividade que causou a fratura; Posteriormente, é seguida por reabilitação e, opcionalmente, imobilização [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015; Einhorn *et. al.*, 2015; Velloso, 2005; Wildemann *et. al.*, 2021].

Os mecanismos de reparo em lesões de ossos longos são divididos em dois estágios, embora, essencialmente, constituam um único processo que culmina na restauração anatômica e na recuperação da função mecânica do osso [Einhorn *et. al.*, 2015].

É crucial destacar que o processo de reparo de fraturas está intrinsecamente relacionado ao contexto mecânico na área da lesão, já que a movimentação no local pode contribuir para a formação de cartilagem, enquanto a estabilidade propicia a ossificação intramembranosa Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015]. Na maioria das cicatrizações de fraturas em ossos longos, observa-se uma combinação desses dois processos [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015]. Além disso, a rapidez no reparo e na formação de novo osso está diretamente associada à maior probabilidade de restauração da função mecânica óssea e a ocorrência de pseudartroses, resultante de falhas no processo de cicatrização ou infecções, pode levar a sintomas persistentes, como dor, deformidade na região afetada e disfunção mecânica [Wildemann *et. al.*, 2021].

Quanto ao tratamento das pseudartroses, as abordagens variam de acordo com o tipo da condição, envolvendo estratégias para preservar a irrigação sanguínea e estabilização adequada da fratura, muitas vezes por meio de intervenções cirúrgicas [Wildemann *et. al.*, 2021]. Procedimentos cirúrgicos são empregados para estabilizar o osso, controlar a tensão local e facilitar a formação óssea, contribuindo para a reabilitação funcional, e dependendo da natureza da fratura, essas intervenções podem incorporar o uso de enxertos, produtos biológicos e biomateriais, visando fixar a fratura, proporcionar resistência mecânica, favorecer a vascularização do tecido e desempenhar papel como osteoindutor e osteocondutor [Bigham-Sadegh *et. al.*, 2015; Wildemann *et. al.*, 2021].

1.3.2 Tumores

Tumores ósseos são neoplasias que podem ser benignas ou malignas (primárias ou metastáticas), afetando o tecido ósseo e, muitas vezes, apresentando desafios no diagnóstico [Lam *et.al.*, 2019]. A classificação desses tumores é determinada pelo tipo de tecido de origem, pelo grau de disseminação, que é identificado por meio de análise histológica, pela extensão do tumor e pela presença de metástases [Bartelstein *et.al.*, 2022; Parente *et.al.*, 2023]. O diagnóstico geralmente é realizado por meio de exames de imagem, como radiografias,

tomografia computadorizada e ressonância magnética, além de técnicas de biópsia e análise microscópica [Bartelstein *et.al.*, 2022]. Vale ressaltar que as lesões tumorais podem se manifestar no centro ou nas periferias ósseas, e a localização específica (epífise, metáfise ou diáfise) desempenha um papel categórico na determinação do diagnóstico [Bartelstein *et.al.*, 2022; Lam *et.al.*, 2019].

Os tumores benignos podem se apresentar de forma sintomática ou assintomática, e mais comuns do que as lesões malignas, podem ser classificados em três estados: ativos, que são sintomáticos, crescem sem comprometer as barreiras naturais do crescimento tumoral e podem ser tratados com excisão local, preservação do tecido e, opcionalmente, o uso de enxertos ou substitutos ósseos; agressivos, que são sintomáticos e destrutivos, não respeitam as barreiras naturais do crescimento tumoral, apresentam recorrência e, na maioria dos casos, exigem intervenção cirúrgica, com ressecção e possível amputação seguida pelo uso de substituto ósseo; e latentes, que são assintomáticos e podem ser observados, pois têm potencial para cura espontânea [Bartelstein *et.al.*, 2022; Lam *et.al.*, 2019].

Os tumores malignos, por outro lado, são menos frequentes, afetam predominantemente pacientes jovens e apresentam uma taxa de mortalidade em torno de 50% [Bartelstein *et.al.*, 2022]. O osteossarcoma, que atinge diretamente o tecido ósseo, é o mais comum, seguido pelo condrossarcoma, que afeta o osso cartilaginoso, e o tratamento para esses tumores é mais agressivo e inclui quimioterapia, radioterapia (quando indicada) e intervenção cirúrgica [Bartelstein *et.al.*, 2022]. A abordagem cirúrgica pode envolver a preservação do membro afetado, com ressecção do tumor e reconstrução usando biomateriais e enxertos ósseos, ou amputação, visando a sobrevivência do paciente [Bartelstein *et.al.*, 2022; Parente *et.al.*, 2023].

1.3.3 Osteomielite

Infecções ósseas, conhecidas como osteomielite, são condições graves que podem se manifestar de forma aguda ou crônica, envolvendo o osso e suas estruturas [Momodu *et. al.*, 2023]. Essas infecções são desencadeadas por microrganismos patogênicos, que têm a capacidade de provocar uma resposta inflamatória no corpo, levando à destruição de tecidos ou danos celulares e manifestando sintomas típicos de infecção, geralmente, a disseminação desses

microrganismos ocorre na corrente sanguínea, sendo frequentemente associada a fraturas ou cirurgias [Momodu *et. al.*, 2023].

A osteomielite afeta aproximadamente 22 pessoas a cada 100 mil por ano em todo o mundo e tende a incidir principalmente em idosos, indivíduos do sexo masculino, e está correlacionada ao aumento de comorbidades, como diabetes mellitus e doenças cardiovasculares [Momodu *et. al.*, 2023; Tang *et. al.*, 2020].

A osteomielite ocorre quando o osso é exposto a um grande número de microrganismos, geralmente como resultado de traumas ou isquemias [Muner, *et. al.*, 2022]. Esses microrganismos entram em contato com a matriz óssea, podendo também aderir a dispositivos médicos implantados cirurgicamente, causando uma destruição extensa do osso cortical e da cavidade medular, podendo resultar em necrose óssea [Momodu *et. al.*, 2023; Muner, *et. al.*, 2022]. Os sintomas incluem calafrios, febre, abscesso, eritema, dor crônica e limitação de movimento na área afetada; O diagnóstico é realizado por meio de exames hematológicos e de imagem, sendo mais facilmente detectável a partir do décimo dia de evolução da doença [Momodu *et. al.*, 2023; Muner, *et. al.*, 2022].

O tratamento da osteomielite envolve o uso de inibidores de fatores inflamatórios, imunomoduladores e antibióticos, e em casos mais graves, é necessária uma abordagem cirúrgica, que inclui a remoção do tecido necrótico de todo o osso afetado; Quando a osteomielite está associada a uma prótese articular, a remoção da prótese é realizada em um ambiente estável e infectado por um microrganismo não-suscetível, caso contrário, são utilizados antibióticos de uso prolongado [Momodu *et. al.*, 2023].

1.4 Biomateriais

Dentro do campo da engenharia de tecidos e medicina regenerativa, há uma busca constante pelo aumento da longevidade e bem-estar humano. Isso impulsiona a pesquisa e desenvolvimento de técnicas e tecnologias voltadas para o restabelecimento da anatomia e fisiologia de órgãos e tecidos em pacientes afetados por doenças [Rodrigues, 2013]. Diversas tecnologias têm permitido a substituição total ou parcial de estruturas danificadas por meio de implantes construídos a partir de biomateriais, proporcionando uma variedade ampla de dispositivos com diferentes formas e composições [Rodrigues, 2013].

Em essência, biomateriais são dispositivos projetados para interagir com sistemas biológicos, visando avaliar, tratar, reforçar ou substituir órgãos, tecidos e funções biológicas [Moreno, 2014; Pires *et. al.*, 2015]. Esses materiais devem possuir características intrínsecas, sendo estéreis, biocompatíveis, biorreabsorvíveis, atóxicos e apresentando boas condições superficiais [Pires *et. al.*, 2015]. A escolha do material é crucial e deve ser adequada à sua aplicação, evitando possíveis rejeições que poderiam resultar em respostas fisiológicas como inflamação local ou infecção, podendo afetar o organismo de forma sistêmica [Pires *et. al.*, 2015].

Considerados dispositivos médicos, os biomateriais podem ser implantados de forma definitiva ou temporária, exigindo propriedades mecânicas, físicas, bioquímicas e biológicas que se adaptem às necessidades específicas do tecido a ser substituído [Pedroso, 2022; Rodrigues, 2013].

A engenharia de tecidos ósseos surge como resposta à demanda de restaurar a função óssea, promovendo a regeneração de tecidos e proporcionando estrutura e estabilidade para corrigir defeitos ósseos decorrentes de traumas, tumores (benignos ou malignos), infecções (como a osteomielite) e até mesmo anomalias no desenvolvimento do esqueleto, os quais frequentemente requerem intervenções cirúrgicas para normalização [Meijer *et.al.*, 2007; Silva *et.al.*, 2021]. As opções de materiais para enxerto disponíveis para enfrentar esses desafios incluem o osso autólogo, osso alógeno e o uso de matriz óssea desmineralizada [Silva *et.al.*, 2021]. Além disso, para apoiar esse processo, é possível utilizar biomateriais sintéticos, como cerâmicas (como a hidroxiapatita e cimentos), polímeros (como PLA e polietileno) e metais (como titânio) [Silva *et.al.*, 2021].

A incorporação de dispositivos médicos, como placas, pinos, próteses e implantes nesses procedimentos, atua na estabilização das áreas comprometidas, e/ou desempenha função sustentação mecânica possibilitando a minimização do risco de deformidades, prevenção de dores e/ou desconforto, além da facilitação do manuseio das peças, que podem ser personalizadas de acordo com as necessidades de cada paciente [Silva *et.al.*, 2021]. No entanto, como observado anteriormente, é essencial avaliar a composição desses dispositivos para prever a aceitação pelo sistema biológico [Silva *et.al.*, 2021].

Por fim, a demanda pelo desenvolvimento de biomateriais mais eficazes utilizados na reconstrução, estruturação e estabilização de tecidos ósseos coincide

com a otimização de técnicas e pesquisas de biomateriais capazes de substituir e/ou auxiliar nesses procedimentos, ampliando assim as opções terapêuticas disponíveis [Pedroso, 2022].

1.4.1 Biomateriais Metálicos

Anualmente, são empregados até 2,5 milhões de biomateriais na área ortopédica em todo o mundo, e esse número tem aumentado ao longo do tempo [Pires *et. al.*, 2015]. Por exemplo, em 2008, o movimento financeiro era de aproximadamente US\$25 bilhões, um valor que mais que triplicou em 2017, alcançando US\$88 bilhões, com uma estimativa de crescimento de 22% ao ano [Pires *et. al.*, 2015]. Os implantes ortopédicos representam a maior parcela desses biomateriais, sendo um setor que, no Brasil, corresponde ao maior investimento econômico e representa cerca de 80% da utilização mundial em implantes [Festas *et. al.*, 2020; Pires *et. al.*, 2015].

Nesse contexto, os biomateriais metálicos destacam-se devido à sua versatilidade na área terapêutica ortopédica, podendo ser empregados em diversas aplicações, como a estabilização de regiões com descontinuidade do tecido ósseo utilizando biomateriais e mantendo-as na posição correta durante o processo de cicatrização ou de modo permanente ou ainda a substituição de articulações a partir de procedimentos cirúrgicos recriando a função e a estrutura da articulação original [Moreno, 2014; Silva, 2017]. Isso ocorre devido às suas características químicas e estruturais, uma vez que os metais apresentam resistência à corrosão, capacidade de suportar cargas, resistência a fraturas (desgaste e fadiga), condutividade térmica e elétrica, confiabilidade mecânica, tenacidade, ductilidade, elasticidade e durabilidade [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021]. Essas propriedades, essenciais para a aceitação do metal, estão relacionadas à sua microestrutura, ligações e arranjos atômicos [Pilliar, 2021].

No entanto, apesar de todas as vantagens dos biomateriais metálicos nesse contexto, existem desafios, como a liberação de íons tóxicos durante a fricção e interação com o tecido circundante, resultante de desgaste, corrosão ou dissolução [Moreno, 2014]. Isso pode causar inflamações e reações alérgicas, reduzindo a biocompatibilidade e eventual perda de tecido, além da falta de estímulo para o crescimento de novo tecido, a ausência de função mecânica na área afetada e a perda de função local [Moreno, 2014].

Adicionalmente, características relacionadas à estrutura do material podem representar condições adversas, como a corrosão fisiológica, o desgaste, a resistência à fadiga, a redução da densidade óssea e, por fim, o desprendimento do implante devido a discrepâncias nos valores do módulo de elasticidade e resistência à fadiga do substituto em comparação com o osso em questão, o que também pode facilitar a ocorrência de fraturas [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021; Silva, 2017]. É crucial destacar que, uma vez que os metais são implantados, eles estarão imersos em um ambiente fisiológico contendo oxigênio dissolvido, proteínas e íons (cloreto e hidróxido), sendo sujeitos a alterações de temperatura e pH, além do aparecimento de biofilme microbiano, acelerando a corrosão do material e a liberação de íons metálicos, resultando em inflamações, alergias e possíveis fraturas [Pires *et. al.*, 2015].

Atualmente, os metais mais empregados para implantes na área ortopédica são os aços inoxidáveis, especialmente as ligas de cromo-cobalto, o titânio comercialmente puro (Ti CP) e as ligas de titânio [Festas *et. al.*, 2020].

1.4.1.1 Aço inoxidável

O aço inoxidável possui uma estrutura baseada em ferro, com pequenas quantidades de carbono, cromo, níquel e molibdênio, proporcionando excelentes propriedades mecânicas, durabilidade, biocompatibilidade e resistência à corrosão em meio fisiológico [Pires *et. al.*, 2015]. Devido ao seu baixo custo em comparação com outros materiais e à facilidade de fabricação, é utilizado não apenas na produção de instrumentos cirúrgicos, mas também em dispositivos médicos e implantes ortopédicos [Pires *et. al.*, 2015]. Sua aplicação varia de acordo com a necessidade do paciente, sendo frequentemente utilizado como dispositivo de fixação de próteses, como placas e parafusos [Pilliar, 2021; Pires *et. al.*, 2015].

Quanto às ligas de aço inoxidável, a característica inoxidável está relacionada à resistência à corrosão proporcionada por uma fina camada de óxido de cromo na superfície do metal, conhecida como camada passiva [Silva, 2017]. A presença de carbono na estrutura forma carbonetos de cromo, contribuindo para a resistência mecânica e tornando-a mais resistente ao desgaste. O molibdênio fortalece a camada passiva contra a corrosão. O níquel, presente na estrutura do metal, é utilizado para estabilizá-lo e contribuir para a resistência à corrosão, mas pode apresentar toxicidade, levando a condições como alergias, inflamações,

câncer, ou atividades mutagênicas ou geneticamente tóxicas [Silva, 2017]. Buscam-se alternativas, como a introdução de nitrogênio em determinadas ligas de aço inoxidável, proporcionando valores superiores de resistência mecânica e corrosão [Silva, 2017].

1.4.1.2 Cromo-Cobalto e suas ligas

As ligas de cromo-cobalto, que são ligas metálicas constituídas à base de cromo e cobalto, e com a adição de outros elementos como molibdênio, tungstênio ou níquel, também apresentam excelentes propriedades mecânicas, boa biocompatibilidade e resistência à corrosão, superiores às dos aços inoxidáveis [Santos *et. al.*, 2022]. Amplamente utilizadas em próteses para joelho, quadril e outras articulações, dispositivos para fixação de fraturas e implantes maxilo-faciais, essas ligas proporcionam durabilidade e suporte de carga, contribuindo para a longevidade dos implantes e retardando o desgaste do material [Santos *et. al.*, 2022]. Apesar de sua maior resistência em comparação com os aços inoxidáveis e as ligas de titânio, as ligas de cromo-cobalto apresentam uma baixa plasticidade, o que torna a usinagem mais complexa e dispendiosa [Pires *et. al.*, 2015; Santos *et. al.*, 2022].

Assim como no aço inoxidável, a resistência à corrosão das ligas de cromo-cobalto está associada à formação de uma camada passiva na superfície do material. Essa característica pode ser aprimorada pela adição de outros elementos, como na liga Co-Cr-Mo (cromo-cobalto-molibdênio), comercialmente conhecida como Vitallium [Santos *et. al.*, 2022]. O Vitallium tem sido utilizado na ortopedia por mais de 80 anos, especialmente devido ao seu desempenho em próteses nas articulações, resistência ao desgaste e à corrosão, melhorando a resistência mecânica [Santos *et.al.*, 2022]. No entanto, semelhante aos outros materiais mencionados, a sua utilização pode desencadear reações alérgicas, bem como a liberação de íons metálicos com o desgaste ou corrosão do implante, resultando em reações adversas [Santos *et.al.*, 2022]. Além disso, o Vitallium possui um alto custo de fabricação, o que por vezes leva à sua substituição pelos aços inoxidáveis em países em desenvolvimento [Festas *et. al.*, 2020; Santos *et. al.*, 2022].

1.4.1.3 Titânio e suas Ligas

Desde a década de 60, o titânio e suas ligas têm sido amplamente empregados em próteses fixas, dispositivos implantáveis (como cardiovascular e dentário) e, principalmente, na fixação e estabilização de fraturas, aproveitando sua notável resistência mecânica [Pilliar, 2021]. Esse metal apresenta uma série de características vantajosas, como alta biocompatibilidade, boa resistência à corrosão em contato com fluidos corporais devido à formação de uma camada passiva estável, durabilidade, módulo de elasticidade menor em comparação com outros metais, propensão à osseointegração (essencial para implantes permanentes e de longa duração) e baixa densidade [Girón *et. al.*, 2021; Pilliar, 2021].

A resistência à corrosão do titânio está relacionada à formação espontânea de uma camada passiva à base de dióxido de titânio na superfície do material, que atua como uma barreira protetora e, aliada à estabilidade química do titânio, reduz os riscos de inflamações, reações alérgicas ou outros distúrbios para o paciente [Girón *et. al.*, 2021; Pires *et. al.*, 2015]. No entanto, a eficácia dessa proteção depende da espessura da camada passiva, se muito fina, há a possibilidade de liberação de íons metálicos, resultando em uma camada de proteção inadequada. Por outro lado, se a camada for muito espessa, podem ocorrer fendas, facilitando também a liberação de íons. Em casos mais graves, a existência de fraturas pode exigir a remoção do implante ao atingir o tecido adjacente [Girón *et. al.*, 2021].

Outra vantagem significativa associada ao uso do titânio está relacionada à sua adaptabilidade, pois é um material facilmente moldável e personalizável, essa característica advém do fato de o titânio ser alotrópico, ou seja, sua estrutura cristalina passa por alterações devido à temperatura a que é submetido (em sua forma pura) [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021]. No caso das ligas, ao realizar o tratamento e adicionar elementos estabilizadores, ocorrem modificações nas propriedades da liga, dependendo dos elementos adicionados, da proporção adicionada, do tempo de tratamento e das condições em que isso é realizado [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021].

Para implantes baseados em titânio, o comercialmente puro (conhecido como Ti CP) é o mais utilizado, porém, apresenta como desvantagem uma resistência fraca ao desgaste com o uso, o que limita sua aplicação em locais com alta carga de suporte [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021]. Nesses casos, são necessários tratamentos de superfície para aprimorar essa característica de resistência ao

desgaste [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021]. Diante dessa limitação, o Ti CP tem sido empregado como base para a criação de ligas, em conjunto com outros elementos, visando aperfeiçoar as propriedades relacionadas à melhoria da resistência à tensão [Festas *et. al.*, 2020; Pilliar, 2021]. A liga mais conhecida e utilizada é a Ti-6Al-4V, suplementada com alumínio e vanádio, obtida por meio de processos termomecânicos com os elementos estabilizadores [Festas *et. al.*, 2020; Silva, 2017]. Essa liga apresenta boas características mecânicas, químicas e térmicas, sendo amplamente utilizada para o desenvolvimento de biomateriais e dispositivos médicos [Festas *et. al.*, 2020].

Além disso, mesmo sendo a liga Ti-6Al-4V a mais utilizada clinicamente, alguns estudos indicam que o vanádio e o alumínio podem apresentar comportamento tóxico devido à sua dissolução e à liberação de íons metálicos no organismo, podendo desencadear patologias e processos inflamatórios [Girón *et. al.*, 2021].

Diante desse panorama, intensificou-se a busca por alternativas que demonstrem excelente biocompatibilidade, favorecendo a osseointegração e a reparação do tecido ósseo, uma abordagem consiste no tratamento de superfície do Ti CP, aprimorando seu desempenho, estabilidade a longo prazo e resistência ao desgaste [Girón *et. al.*, 2021].

Os tratamentos de superfície são explorados para contínua melhoria da biocompatibilidade, propriedades mecânicas e osseointegração do material. Ao adotar esse processo, surgem novos compósitos que impulsionam o desenvolvimento de cenários inovadores no mercado biomédico [Jakubowicz, 2020]. A escolha cuidadosa da composição química e das variáveis no processamento do titânio permite o design de biomateriais à base de titânio adequados para diversas aplicações [Jakubowicz, 2020]. Isso se deve à necessidade de que as propriedades do material desenvolvido se aproximem das características da estrutura corporal a ser implantada, sendo o tratamento de superfície determinante para assegurar a segurança do implante [Ahmad *et. al.*, 2020; Jakubowicz, 2020].

A superfície do Ti CP pode ser alterada por meio de procedimentos específicos, tais como [Ahmad *et. al.*, 2020]:

- Revestimentos: Utiliza materiais orgânicos e inorgânicos com o objetivo de promover a osseointegração [Ahmad *et. al.*, 2020; Jakubowicz, 2020; Morais *et. al.*, 2007].

- Anodização: Um tratamento eletroquímico que forma uma camada de óxido na superfície do titânio, aprimorando suas propriedades físicas e mecânicas para favorecer a regeneração tecidual [Ahmad *et. al.*, 2020; Jakubowicz, 2020; Morais *et. al.*, 2007].
- Jateamento: Emprega partículas abrasivas para criar uma superfície rugosa, melhorando a adesão e a osseointegração de implantes [Ahmad *et. al.*, 2020; Jakubowicz, 2020; Morais *et. al.*, 2007].
- Tratamento térmico: Modifica as propriedades físicas do titânio por meio de aquecimento e resfriamento controlados [Ahmad *et. al.*, 2020; Jakubowicz, 2020; Morais *et. al.*, 2007].

A escolha do tratamento dependerá da aplicação específica e das propriedades desejadas para o dispositivo médico ou implante a ser utilizado [Ahmad *et. al.*, 2020; Jakubowicz, 2020; Morais *et. al.*, 2007]. Ainda, isso vem sendo mais utilizado quando o uso de materiais biocompatíveis como cerâmicas e polímeros não suprem a regeneração do tecido ósseo, promovendo o uso do tratamento da superfície do metal na fixação ou na substituição da estrutura; já que a fixação é utilizada para estabilizar e manter a estrutura na posição correta e a substituição requer o uso dos biomateriais quando já não se é mais viável a manutenção do osso comprometido, e é a partir do modelo de aplicação que será escolhido as técnicas e materiais para o tratamento de superfície a ser utilizado [Girón *et. al.*, 2021; Jakubowicz, 2020; Silva *et.al.*, 2021].

Deste modo, esse trabalho tem como objetivo uma revisão de literatura para selecionar, avaliar criticamente e apresentar dados científicos de pesquisas relacionadas ao uso de biomateriais metálicos utilizados na estabilização ou substituição do tecido ósseo, de modo a orientar novas pesquisas e desenvolvimentos nessa área.

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar o levantamento bibliográfico sobre a utilização dos biomateriais metálicos que interagem com o tecido ósseo no campo da Bioengenharia e Medicina Regenerativa. A partir disso, essa revisão pretende contribuir para o conhecimento na área, com dados relevantes acerca do que já vem sendo aplicado clinicamente e também em relação aos desenvolvimentos futuros.

Para isso, serão utilizados critérios pré-definidos. Dentre os objetivos específicos, podem ser destacados:

- Realizar a revisão bibliográfica referente a biomateriais metálicos utilizados no tecido ósseo;
- Fazer a análise crítica dos documentos selecionados;
- Correlacionar os dados obtidos com os campos da Biotecnologia, Bioengenharia e Medicina Regenerativa.

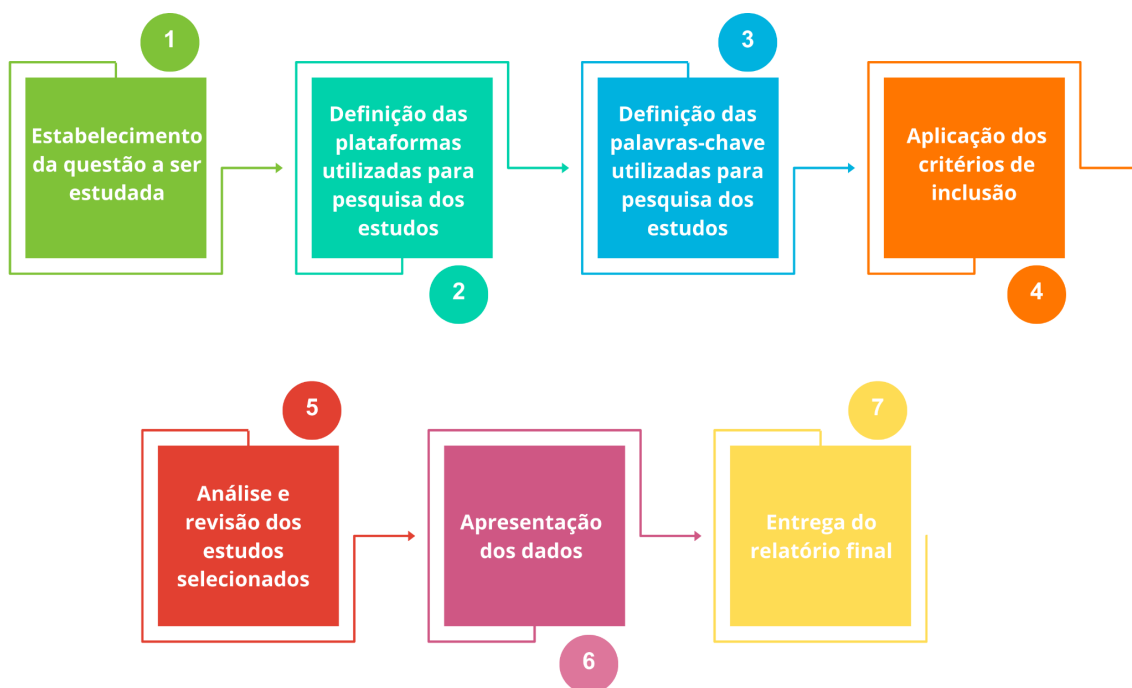
3. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento dos objetivos deste trabalho, foi realizada uma revisão narrativa de literatura [Ferenhof *et. al.*, 2016]. Foram utilizadas as plataformas Science Direct e PubMed e as palavras-chave: metallic biomaterials e bone tissue engineering nas plataformas Pubmed e Google Acadêmico.

A seleção dos documentos incluindo artigos científicos, teses, publicações em congresso entre outros, foi realizada utilizando critérios de inclusão previamente definidos, para a coleta de dados relevantes, a fim, também, de avaliar a similitude com a questão levantada: Estudos dos últimos 3 anos, datados a partir de Janeiro de 2021 até 30 de Outubro de 2023; Detecção das palavras-chaves; Necessidade de utilização de biomateriais metálicos e sua interação com o tecido ósseo.

O procedimento realizado nesse trabalho de revisão narrativa de literatura está representado de uma forma mais representativa na figura 5, abaixo:

Figura 5 - Procedimento metodológico do trabalho



Fonte: Autora

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Revisão de literatura

A revisão de literatura tem um papel essencial para o desenvolvimento da ciência, ela não apenas permite a contextualização do conhecimento, identificando lacunas ou assuntos que necessitam ser explorados, mas possibilita a identificação de tendências ao fornecer insights sobre o que está sendo estudado, promove a fundamentação teórica para as pesquisas, freia a duplicação de estudos sobre o mesmo assunto e facilita a validação e interpretação dos resultados para o desenvolvimento de novas hipóteses e metodologias [Ferenhof *et. al.*, 2016].

Para a revisão de literatura, o seu protocolo é importante para fazer a organização das buscas, trazendo um impacto positivo para o resultado final, buscando-se novidades do assunto sugerido, com uma pergunta menos específica [Casarin *et. al.*, 2020]. Os dados achados nas pesquisas podem ser guias para a tomada de decisão, não somente no campo clínico, como no campo educacional, estimulando novas pesquisas [Carvalho, 2020].

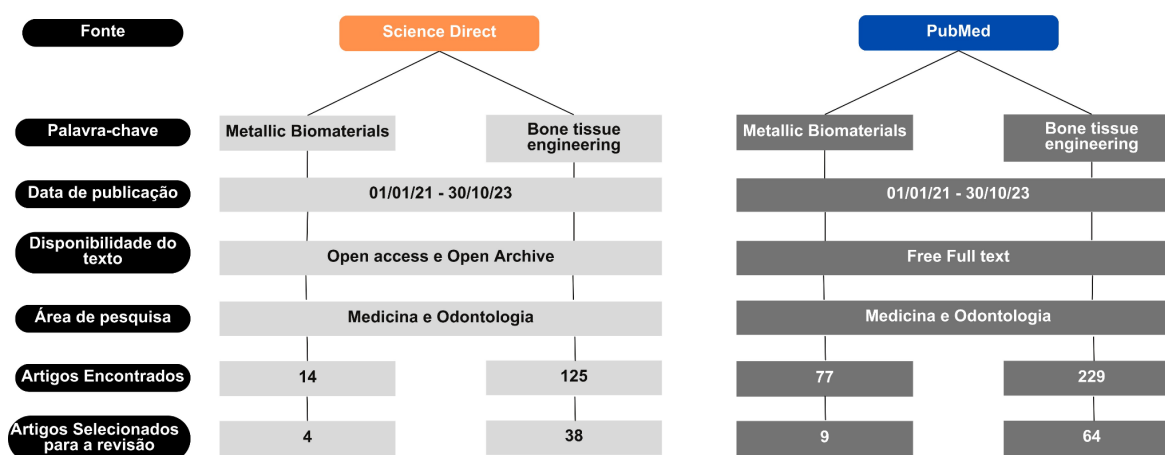
A revisão deve conter, essencialmente, uma visão panorâmica e resumida dos achados, apontando possíveis erros ou discordâncias no que foi analisado, trazendo uma listagem dos achados de uma forma original [Carvalho, 2020]. Ainda, as revisões vêm sendo muito utilizadas em trabalhos acadêmicos, para compor os trabalhos de conclusão de curso ou de programas de pós-graduação, tratando de forma crítica as respostas à questão proposta e promovendo a discussão sobre os resultados encontrados [Carvalho, 2020; Casarin *et. al.*, 2020].

O tema mais abordado nos estudos (cerca de 37%), foram os biomateriais. Assim como foi abordado na contextualização deste trabalho, os biomateriais metálicos são amplamente utilizados para a reconstrução, estruturação e estabilização do tecido ósseo [Shi *et. al.*, 2021]. Materiais como o titânio e suas ligas, o aço inoxidável e as ligas de cromo-cobalto são os mais utilizados como implantes e substitutos ósseos, onde se faz necessário propriedades mecânicas robustas [Choi *et. al.*, 2023; Shi *et. al.*, 2021].

A partir dos objetivos estabelecidos para esse projeto, na figura 6 a seguir é possível visualizar os procedimentos que foram utilizados durante o desenvolvimento da revisão de literatura, para a seleção das publicações de acordo com a metodologia deste trabalho. Também se observa a quantidade de artigos

encontrados utilizando os filtros pré-estipulados nas fontes de estudos estabelecidas, sem descontar aqueles que faziam apenas menções aos termos e/ou não tratavam especificamente o que está sendo buscado para este trabalho. A última linha da figura demonstra a quantidade de artigos selecionados para a análise nesta revisão, que foi feita utilizando-se apenas artigos de revisão, e distingue-se à quantidade de artigos encontrados com o seu respectivo assunto, como pode ser visto abaixo:

Figura 6 - Organograma com a aplicação dos filtros e artigos selecionados



Fonte: Autora

Ainda, fez-se uma nova filtragem a fim de selecionar os artigos contemplados no âmbito desta revisão, excluindo aqueles que não se relacionavam com o objetivo da pergunta feita por essa revisão ou que não contemplavam os critérios de inclusão propostos. O resultado final obtido, por fonte e palavra chave, pode ser visto na tabela 1 abaixo:

Tabela 1 - Artigos a serem utilizados na revisão

Science Direct		Pubmed		Total de Artigos Selecionados
Metallic Biomaterials	Bone tissue engineering	Metallic Biomaterials	Bone tissue engineering	
1	8	7	7	24

Fonte: Autora

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 24 artigos, entretanto como um deles se encontra duplicado nas fontes, foram

utilizados 23 artigos para a elaboração desta revisão. Com isso os estudos foram separados de acordo com as palavras chaves, fontes e assuntos relacionados, como pode visto na tabela 2:

Tabela 2 - Estudos subdivididos por assunto de interesse

Palavra-Chave	Artigo	Assunto	Referências
Bone tissue engineering	Existing and Novel Biomaterials for Bone Tissue Engineering	Biomateriais utilizados	Dec, P; Modrzejewski, A; Pawlik, A. Existing and Novel Biomaterials for Bone Tissue Engineering. Int J Mol Sci, v. 24, n.1, p. 529, 2022. doi: 10.3390/ijms24010529.
Bone tissue engineering	Emerging zero-dimensional to four-dimensional biomaterials for bone regeneration	Biomateriais utilizados	Fang, H; Zhu, D; Yang, Q; Chen, Y; Zhang, C; Gao, J; Gao, Y. Emerging zero-dimensional to four-dimensional biomaterials for bone regeneration. J Nanobiotechnology, v. 20, n.1, p.26, 2022 doi: 10.1186/s12951-021-01228-1
Metallic Biomaterials	Plain metallic biomaterials: opportunities and challenges	Biomateriais utilizados	Zhang, J; Zhai, B; Gao, J; Li, Z; Zheng, Y; Ma, M; Li, Y; Zhang, K; Guo, Y; Shi, X; Liu, B; Gao, G; Sun, L. Plain metallic biomaterials: opportunities and challenges. Regen Biomater, v. 10: rbac093, 2022. doi: 10.1093/rb/rbac093.
Metallic Biomaterials	The Clinical Use of Osteobiologic and Metallic Biomaterials in Orthopedic Surgery: The Present and the Future	Biomateriais utilizados	Choi, SR; Kwon, JW; Suk, KS; Kim, HS; Moon, SH; Park, SY; Lee, BH. The Clinical Use of Osteobiologic and Metallic Biomaterials in Orthopedic Surgery: The Present and the Future. Materials (Basel), v.16, n.10, p. 3633, 2023. doi: 10.3390/ma16103633.
Metallic Biomaterials	Biomaterials for bone regeneration: an orthopedic and dentistry overview	Biomateriais utilizados	Girón, J; Kerstner, E; Medeiros, T; Oliveira, L; Machado, GM; Malfatti, CF; Pranke, P. Biomaterials for bone regeneration: an orthopedic and dentistry overview. Braz J Med Biol Res, v.54, n.9: e11055, 2021. doi: 10.1590/1414-431X2021e11055.
Metallic Biomaterials	Biocompatibility of titanium from the viewpoint of its surface	Biomateriais utilizados	Hanawa T. Biocompatibility of titanium from the viewpoint of its surface. Sci Technol Adv Mater, v.23, n.1, p.457-472, 2022. doi: 10.1080/14686996.2022.2106156.
Metallic Biomaterials	Functional Gradient Metallic Biomaterials: Techniques, Current Scenery, and Future Prospects in the Biomedical Field	Biomateriais utilizados	Shi, H; Zhou, P; Li, J; Liu, C; Wang, L. Functional Gradient Metallic Biomaterials: Techniques, Current Scenery, and Future Prospects in the Biomedical Field. Front Bioeng Biotechnol, v.18, n.8: 616845, 2021. doi: 10.3389/fbioe.2020.616845.

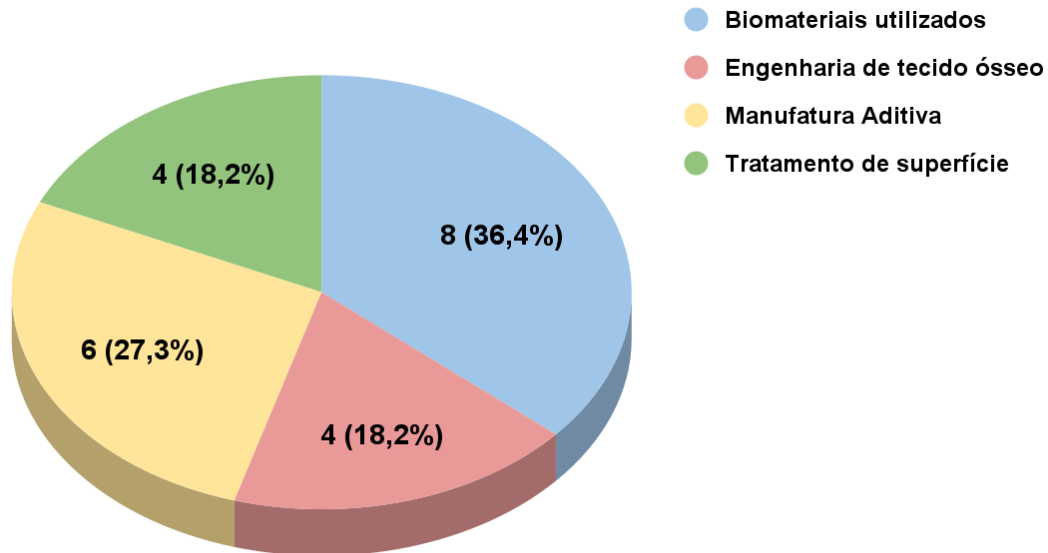
Metallic Biomaterials	Copper-based biomaterials for bone and cartilage tissue engineering	Biomateriais utilizados	Wang, Y; Zhang, W; Yao, Q. Copper-based biomaterials for bone and cartilage tissue engineering. Journal of Orthopaedic Translation, v. 29, p. 60-71, 2021. doi: doi.org/10.1016/j.jot.2021.03.003.
Bone tissue engineering	Application of Tissue Engineering and Biomaterials in Nose Surgery	Engenharia de tecido ósseo	Farahani, PK. Application of Tissue Engineering and Biomaterials in Nose Surgery. JPRAS Open, 2023. doi: 10.1016/j.jptra.2023.11.001.
Bone tissue engineering	Craniofacial Bone Tissue Engineering: Current Approaches and Potential Therapy	Engenharia de tecido ósseo	Aghali, A. Craniofacial Bone Tissue Engineering: Current Approaches and Potential Therapy. Cells, v.10, n. 11, p.2993, 2021 doi: 10.3390/cells10112993.
Bone tissue engineering	Current Biomaterial-Based Bone Tissue Engineering and Translational Medicine	Engenharia de tecido ósseo	Qi, J; Yu, T; Hu, B; Wu, H; Ouyang, H. Current Biomaterial-Based Bone Tissue Engineering and Translational Medicine. Int J Mol Sci, v.22, n.19, p.10233, 2021. doi: 10.3390/ijms221910233.
Bone tissue engineering	Overview of methods for enhancing bone regeneration in distraction osteogenesis: Potential roles of biometals	Engenharia de tecido ósseo	Li, Y; Pan, Q; Xu, J; He, X; Li, HA; Oldridge, DA; Li, G; Qin, L. Overview of methods for enhancing bone regeneration in distraction osteogenesis: Potential roles of biometals. Journal of Orthopaedic Translation, v. 27, p. 110-118, 2021. doi: doi.org/10.1016/j.jot.2020.11.008.
Bone tissue engineering	3D Printing of Micro- and Nanoscale Bone Substitutes: A Review on Technical and Translational Perspectives	Manufatura Aditiva	Cheng, L; Suresh, KS; He, H; Rajput, RS; Feng, Q; Ramesh, S; Wang, Y; Krishnan, S; Ostrovidov, S; Camci-Unal, G; Ramalingam, M. 3D Printing of Micro- and Nanoscale Bone Substitutes: A Review on Technical and Translational Perspectives. Int J Nanomedicine. v.16, p.4289-4319, 2021 doi: 10.2147/IJN.S311001.
Bone tissue engineering	Multi-dimensional Printing for Bone Tissue Engineering	Manufatura Aditiva	Qu, M; Wang, C; Zhou, X; Libanori, A; Jiang, X; Xu, W; Zhu, S; Chen, Q; Sun, W; Khademhosseini, A. Multi-Dimensional Printing for Bone Tissue Engineering. Adv Healthc Mater, v.10(11):e2001986, 2021 doi: 10.1002/adhm.202001986.
Metallic Biomaterials	Additively manufactured metallic biomaterials	Manufatura Aditiva	Davoodi, E; Montazerian, H; Mirhakimi, AS; Zhianmanesh, M; Ibadode, O; Shahabad, SI; Esmailizadeh, R; Sarikhani, E; Toorandaz, S; Sarabi, SA; Nasiri, R; Zhu, Y; Kadkhodapour, J; Li; Khademhosseini, A; Toyserkani, E. Additively manufactured metallic biomaterials. Bioact Mater, v.15, p. 214-249, 2021. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.12.027.

Bone tissue engineering	Incorporating nanoparticles in 3D printed scaffolds for bone cancer therapy	Manufatura Aditiva	Al Sawaftah, NM; Pitt, WG; Husseini, GA. Incorporating nanoparticles in 3D printed scaffolds for bone cancer therapy. <i>Bioprinting</i> , v. 36, 2023. doi: 10.1016/j.bprint.2023.e00322.
Bone tissue engineering	Role of the orthopaedic surgeon in 3D printing: current applications and legal issues for a personalized medicine	Manufatura Aditiva	Andrés-Cano, P; Calvo-Haro, J.A.; Fillat-Gomà, F; Andrés-Cano, I; Perez-Mañanes, R. Role of the orthopaedic surgeon in 3D printing: current applications and legal issues for a personalized medicine. <i>Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)</i> , v.65, n. 2, p. 138-151, 2021. doi: 10.1016/j.recote.2021.01.001.
Bone tissue engineering	3D printing metal implants in orthopedic surgery: Methods, applications and future prospects	Manufatura Aditiva	Meng, M; Wang, J; Huang, H; Liu, X; Zhang, J; Li, Z. 3D printing metal implants in orthopedic surgery: Methods, applications and future prospects. <i>Journal of Orthopaedic Translation</i> , v. 42, p.94-112, 2023. doi: doi.org/10.1016/j.jot.2023.08.004.
Bone tissue engineering	The utilization of carbon-based nanomaterials in bone tissue regeneration and engineering: Respective featured applications and future prospects	Tratamento de superfície	Chen, Y; Li, X. The utilization of carbon-based nanomaterials in bone tissue regeneration and engineering: Respective featured applications and future prospects. <i>Medicine in Novel Technology and Devices</i> , v. 16, 2022 doi: 10.1016/j.medntd.2022.100168.
Bone tissue engineering	The Development of Naringin for Use against Bone and Cartilage Disorders	Tratamento de superfície	Gan, J; Deng, X; Le, Y; Lai, J; Liao, X. The Development of Naringin for Use against Bone and Cartilage Disorders. <i>Molecules</i> , v. 28, n.9, p.3716, 2023. doi: 10.3390/molecules28093716.
Metallic Biomaterials	Engineering Antioxidant Surfaces for Titanium-Based Metallic Biomaterials	Tratamento de superfície	Vishnu, J; Kesavan, P; Shankar, B; Dembińska, K; Swiontek Brzezinska, M; Kaczmarek-Szczepańska, B. Engineering Antioxidant Surfaces for Titanium-Based Metallic Biomaterials. <i>J Funct Biomater</i> , v.14, n.7, p.344, 2023. doi: 10.3390/jfb14070344.
Bone tissue engineering	Classification and research progress of implant surface antimicrobial techniques	Tratamento de superfície	Zheng, TX; Li, W; Gu,YY; Zhao, D; Qi, MC. Classification and research progress of implant surface antimicrobial techniques. <i>Journal of Dental Sciences</i> , v.17, n.1, p.1-7, 2022. doi: 10.1016/j.jds.2021.08.019.

Fonte: Autora

Na figura 7 é possível encontrar um gráfico que mostra a quantidade dos assuntos dentro dos estudos selecionados:

Figura 7 - Gráfico representando a quantidade de assuntos abordados nos estudos selecionados



Fonte: Autora

4.2 Análise dos assuntos abordados na revisão

O material que se destaca é o titânio e suas ligas, que pode ser explicado pela sua boa biocompatibilidade e compatibilidade tecidual, além de ser um material bioinerte, com baixa densidade e que apresenta osteointegração; e segundo Hanawa (2022), apresenta-se como uma propriedade exclusiva deste metal, onde o contato direto entre o osso e o implante é suficiente para dar estabilidade e conferir função à estrutura em questão. Ainda em seu estudo, Hanawa (2022) traz que parafusos ósseos são agregados pelo tecido ósseo dada a compatibilidade óssea com o titânio e suas ligas, e isso também acontece em implantes ortodônticos, devido aos tratamentos de superfície [Choi *et. al.*, 2023; Girón *et. al.*, 2021; Hanawa, 2022].

Historicamente, o titânio vem substituindo o aço inoxidável, principalmente em articulações com grande suporte de carga, mas esse último ainda vem sendo utilizado fixadores internos e fios de fixação em razão das suas propriedades mecânicas relacionadas ao alongamento de fratura e suporte à torção, mas pode sofrer corrosão devido ao local implantado e tempo e utilização, sendo necessário

substituição já que tem uma resistência à corrosão menor do que o titânio e as suas ligas [Girón *et. al.*, 2021; Hanawa, 2022].

Já as ligas de cromo-cobalto também se encontram em ascensão, graças às suas propriedades mecânicas de resistência à corrosão e ao desgaste; a primeira sendo superior em relação ao aço inoxidável e a resistência ao desgaste sendo superior em relação ao Ti [Girón *et. al.*, 2021]. Ainda sobre as ligas de cromo-cobalto, assim como trazido anteriormente, o Vitallium é um dos materiais mais relatados em relação a essa classe de metal, sendo mais aplicadas em articulações de joelhos e quadril; outras ligas que vem sendo refinadas a partir do Vitallium (ASTM F75 e F99) também apresentam melhoria em relação à sua resistência à tração e a elasticidade do material. No entanto, é necessário se manter atento em relação ao uso das ligas de cromo-cobalto, já que a liberação de íons metálicos podem levar os pacientes a desenvolverem inflamações ou pseudotumores em relação ao mau-funcionamento dos implantes, necessitando-se de substituição [Hanawa, 2022] .

Choi *et. al.* (2023) mostra em seus estudos que ainda é possível melhorar as propriedades bioativas do titânio e suas ligas a partir de tratamentos eletroquímicos ou de superfície, o que pode melhorar a sua performance.

Shi *et. al.* (2021) explora também materiais com gradientes funcionais, apresentando o conceito da construção de materiais com composição química e microestruturados com métodos de fabricação específicos, como a manufatura aditiva. O autor mostra que é possível construir peças que imitam os sistemas naturais, como a estrutura óssea que necessita estabelecer as respostas mecânicas e biológicas características das estruturas para um adequado funcionamento. Desta forma, traz essa técnica como um importante contribuinte para o desenvolvimento de biomateriais metálicos que possam aprimorar o desempenho de implantes ósseos, podendo ser escolhido como objeto de estudo para auxílio no desenvolvimento por profissionais da área.

Zhang *et.al.* (2023) apresentou uma técnica chamada de planificação de metais no campo de biomateriais, que consiste em promover o desenvolvimento de biomateriais metálicos a partir de uma combinação científica de metais e suas ligas, num método de processamento para obter uma microestrutura, elencando os defeitos que podem acontecer e aprimorando a performance desejada. Como resultado, foi possível obter um material com propriedades químicas e mecânicas

requeridas, de modo a criar uma nova oportunidade no mercado de dispositivos biomédicos [Zhang *et.al.*, 2023]. Ainda também se trata de uma área que está em progressão e estudos, mas que se mostra inovadora e promissora.

Ao abordar aspectos como a microestrutura, Fang *et.al.* (2022) demonstra em seus estudos que alguns biomateriais à base de metal poroso vêm sendo construídos para que se assemelhe ao osso esponjoso, objetivando a substituição do tecido ósseo. Ao utilizar como técnica de produção a manufatura aditiva, e que ao analisar isso *in vivo* e *in vitro*, os macro e microporos que foram formados interconectados na estrutura mostraram boa adesão, migração e proliferação celular e boa mineralização e adsorção de proteínas, o que indica a existência de osteocondutividade e osteoindutividade, o que possibilitou a integração do material com o tecido ósseo [Fang *et.al.*, 2022]. O que Dec *et.al.* (2022) traz, é que esses tipos de biomateriais também podem ser construídos através da manufatura aditiva, incluindo até mesmo células-tronco e fatores de crescimento, de modo a conferir as propriedades mecânicas e biológicas do tecido, inibindo o crescimento bacteriano e promovendo a diferenciação em células ósseas [Dec *et.al.*, 2022].

A manufatura aditiva não é só usada na construção de biomateriais em geral, como na produção de implantes metálicos ortopédicos, e isso já é feito há pelo menos 20 anos [Meng *et.al.*, 2023]. Pelos estudos analisados salienta-se que os métodos utilizados para a fabricação de implantes ósseos complexos (como aqueles usados em articulações), não conseguem simular por completo a estrutura a ser substituída. Já a manufatura aditiva traz como qualidade a alta precisão na produção de estruturas, o controle da microestrutura em concomitância com o controle da porosidade e, por consequência, a impressão de uma estrutura análoga a original com melhor integração com os tecidos e mais durável [Davoodi, *et.al.*, 2021; Meng *et.al.*, 2023].

Ainda segundo Meng *et.al.* (2023), o processo de impressão 3D é controlado pelo engenheiro de software, feito diretamente com os moldes do corpo do próprio paciente e nos últimos anos é uma técnica que vem sendo altamente valorizada na área médica, sendo considerada inovadora, mas necessita de investimento em mais pesquisas para aplicação em áreas específicas em relação ao tipo de patologia que se é acometida. Um fato importante realçado por Andrés-Cano *et. al.* (2021), é que esse tipo de técnica está voltada a medicina personalizada é favorecido também pela fabricação de peças em menos tempo do que em técnicas de fabricação

industrial, mas pode trazer como desvantagem a baixa resistência à tração mecânica da peça quando aplicada sob camadas sobrepostas, e também é necessário estar-se de acordo com a regulamentação vigente. Além disso, cargas mecânicas também podem influenciar na remodelação óssea e nos defeitos que ali a acometem, e com isso, os implantes fabricados devem ter propriedades mecânicas equivalentes às do local onde vão ser submetidos para evitar fraturas secundárias [Qu *et. al.*, 2021].

Quando se aborda o câncer ósseo, constata-se a necessidade de desenvolvimentos que sejam compatíveis com a reparação e restauração dos tecidos ósseos. Al Sawaftah *et. al.* (2023) expõe que uma abordagem promissora para o tratamento é o desenvolvimento de scaffolds utilizando a impressão 3D com diferentes tipos de materiais, utilizando nesses implantes agentes quimioterápicos e fatores de crescimento, e ao mesmo tempo que fornece suporte mecânico, promove a regeneração do osso e o tratamento da malignidade local. Entretanto também se encontram desafios relacionados ao seu desenvolvimento, essencialmente quando se fala de controle de qualidade e limitações tecnológicas, e da degradação dos medicamentos que estão ali utilizados [Al Sawaftah *et. al.*, 2023]. Em suma, a manufatura aditiva ainda traz como vantagem a utilização de diversos materiais que podem ser combinados e utilizados a fim de testar a sua compatibilidade com o tecido ósseo, e são os avanços tecnológicos que vão permitir cada vez mais o aprimoramento dessas estruturas [Cheng *et. al.*, 2021].

Zheng *et. al.* (2022) aborda o uso de biomateriais à base de titânio e suas ligas, e embora tenham ótimas propriedades mecânicas, em alguns casos tem-se a infecção microbiana por causa do implante ser bioinerte (ou seja, não tem propriedades antimicrobianas), reduzindo a sua taxa de sucesso e fazendo-se necessário o desenvolvimento de técnicas antimicrobianas relacionadas à superfície dos implantes e seu revestimento. A fim de inibir a aderência de microrganismos na superfície dos implantes, a ideia seria suplementar a superfície das peças metálicas com propriedades antimicrobianas para resistir a possíveis infecções, mantendo a biocompatibilidade, e osteointegração e as demais propriedades mecânicas dos implantes [Zheng *et. al.*, 2022]. Técnicas envolvendo materiais compósitos, bioengenharia, nanotecnologia podem ser utilizadas, mas a maioria se encontram em fase de estudos, sendo necessário um estudo a longo prazo [Zheng *et. al.*, 2022].

Vishnu *et. al.* (2023) também mostra que no caso de inflamação causada pelos implantes, tem se um prejuízo nos índices de êxito do procedimento. Num desprendimento asséptico, sucedido por falha do implante dado o estresse oxidativo e problemas de cicatrização. Como a superfície do implante tem um papel essencial na resposta do paciente em relação ao implante, ao modificar a superfície têm-se uma melhora na osteointegração através de sua nova texturização, melhorando a resistência ao desgaste e aumentando a durabilidade do implante [Vishnu *et. al.*, 2023]. Já Chen *et. al.* (2022) mostra que o revestimento de biomateriais metálicos, como o titânio com o óxido de grafeno pode elucidar no crescimento de um novo osso, por se mostrarem como superfícies biocompatíveis e tendo efeito imunomodulador, o que indicado que o óxido de grafeno pode se demonstrar com uma estrutura óssea viável, modificando o implante de uma forma positiva.

Enfim, Gan *et. al.* (2023) elencou em seu trabalho que a suplementação de naringina no revestimento do titânio como implante ósseo, pode auxiliar a promover a diferenciação osteogênica, inibindo a formação de osteoclastos e exibindo efeitos protetores contra a osteoporose *in vivo* e *in vitro*, basicamente, a naringina exibe efeitos protetores contra distúrbios ósseos e cartilagosos, mas ainda necessita de estudos para entender seu comportamento farmacológico e terapêutico [Gan *et. al.*, 2023].

A análise dos dados publicados vem de encontro com a engenharia de tecido ósseo, que nada mais é do que a concatenação da bioengenharia, do transplante de células e do uso das ciências dos materiais para a construção de substitutos biocompatíveis usados na reparação, restauração e remodelação do tecido ósseo [Qi *et. al.*, 2021]. Isso acontece pois mesmo que os biomateriais metálicos venham sendo utilizados como agentes de estabilização ou de substituição do tecido, possibilita também a reconstrução do tecido ou a integração dos implantes com o tecido circundante, restabelecendo a função mecânica [Li *et.al.*, 2021; Qi *et. al.*, 2021].

Os tratamentos voltados às fisiopatologias ósseas vão incluir as técnicas da engenharia de tecidos, de modo a selecionar a melhor técnica, de acordo com tudo o que vem sendo estudado e divulgado pela comunidade científica [Qi *et. al.*, 2021]. Na engenharia de tecido ósseo, as técnicas mais utilizadas são: o uso de células tronco que tem capacidade de se auto-renovar e diferenciar para os tratamentos selecionados; o uso de biomateriais à base de produtos naturais, metálicos e

sintéticos; o uso de fatores de crescimento em cicatrização de fraturas [Qi *et. al.*, 2021].

Aghali (2021), por sua vez, ao abordar a engenharia de tecido ósseo em cirurgias craniofaciais, por exemplo, mostra que vem sendo utilizada uma combinação de biomateriais estruturados, fatores de crescimento e células-tronco mesenquimais para a formação de novo osso a fim de conseguir a regeneração de defeitos de tamanhos críticos, sendo necessárias várias etapas para que isso ocorra de forma eficaz e segura. Estudos também mostram que as abordagens utilizadas pela engenharia de tecidos, embora tenham de ser aprimoradas, se expõe como eficazes, ainda mais se abordam-se modelos *in vivo*, ainda que sejam necessários ajustes para a promoção da formação óssea e propriedades mecânicas [Li *et.al.*, 2021].

Finalmente, a engenharia de tecido ósseo como um campo interdisciplinar mostra a sua importância pela combinação das técnicas supracitadas e vem avançando rapidamente e produzindo resultados promissores ao utilizar estruturas biológicas, sintéticas e uma camada de procedimentos para desenvolvimentos importantes para garantir a confiabilidade da estrutura óssea dos seres humanos [Farahani, 2023].

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dentre a classe dos biomateriais, o titânio e as suas ligas demonstram maior biocompatibilidade, resistência mecânica e resistência à corrosão, sendo mais indicados para aplicação em tecidos ósseos, em relação aos biomateriais aqui analisados. Embora tenham uma limitação para seu uso, principalmente em países emergentes devido ao seu custo. Outros biomateriais metálicos como, o aço inoxidável e as ligas de cromo-cobalto são comumente utilizados, mas devido às suas propriedades mecânicas, acabam necessitando de substituições periódicas, principalmente devido a sua limitada resistência à corrosão.

Em linhas gerais, a manufatura aditiva deve ser cada vez mais utilizada no âmbito da reparação, reconstrução e remodelação óssea dada a sua capacidade de ser única para cada paciente, de acordo com cada necessidade, o que vai levar a otimização dos biomateriais e técnicas utilizadas.

Já o tratamento da superfície dos materiais, mais explicitamente do titânio e suas ligas, demonstram um aprimoramento desse biomaterial, o que pode representar uma ascensão no seu uso, mas é uma técnica que precisa de mais estudos e investimentos pela classe científica.

O uso da engenharia de tecido ósseo culmina em como as técnicas podem funcionar todas juntas e como as técnicas e os materiais vêm cada vez mais sendo estudados a fim de serem aplicados clinicamente em uma diversidade de tratamentos ósseos a depender da fisiopatologia.

Por fim, com o levantamento bibliográfico sobre como o uso dos biomateriais metálicos e sua interação com o tecido ósseo e como a sua pesquisa representam uma melhora na qualidade de vida da população. Ademais, também se vê a necessidade de cada vez mais investimentos nessa área e o avanço nas pesquisas para ascender em biomateriais otimizados.

REFERÊNCIAS

- Aghali, A. Craniofacial Bone Tissue Engineering: Current Approaches and Potential Therapy. *Cells*, v.10, n. 11, p. 2993, 2021. doi: 10.3390/cells10112993.
- Ahmad, FN; Zuhailawati, H. A Brief Review on the Properties of Titanium as a Metallic Biomaterials. *Int. J. Electroactive Mater.* v. 8, p. 63-67, 2020.
- Al Sawaftah, NM; Pitt, WG; Husseini, GA. Incorporating nanoparticles in 3D printed scaffolds for bone cancer therapy. *Bioprinting*, v. 36, 2023. doi: 10.1016/j.bprint.2023.e00322.
- Andia, DC; Cerri, PS; Spolidorio, LC. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. *Rev Odontol UNESP*. v. 35, n.2, p. 191-98, 2006.
- Andrés-Cano, P; Calvo-Haro, J.A.; Fillat-Gomà, F; Andrés-Cano, I; Perez-Mañanes, R. Role of the orthopaedic surgeon in 3D printing: current applications and legal issues for a personalized medicine. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*, v.65, n. 2, p. 138-151, 2021. doi: 10.1016/j.recote.2021.01.001.
- Baig, MA; Bacha, D. Histology, Bone. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- Bartelstein, MK; Boland, PJ. Fifty years of bone tumors. *Journal Surg Oncol*. v. 126, n.5, p.906-912, 2022. doi: 10.1002/jso.27027.
- Bigham-Sadegh, A; Oryan, A. Basic concepts regarding fracture healing and the current options and future directions in managing bone fractures. *Int Wound J*, v. 12, p.238-247, 2015. doi: 10.1111/iwj.12231
- Black, CRM; Goriainov, V; Gibbs, D; Kanczler, J; Tare, RS; Oreffo, ROC. Bone Tissue Engineering. *Molecular Biology of Skeletal Tissue Engineering*. *Curr Mol Bio Rep* v.1, p.132–140, 2015. doi: 10.1007/s40610-015-0022-2
- Blumer, MJF. Bone tissue and histological and molecular events during development of the long bones. *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, V. 235, 2021. ISSN 0940-9602. doi: 10.1016/j.aanat.2021.151704.
- Buser, D. 20 anos de Regeneração Óssea Guiada na Implantodontia. 2ª ed. Quintessence Editora, p. 15-43, 2010.
- Carvalho, M.S.; Cabral, J.M.S.; Silva, C.L.; Vashishth, D. Bone Matrix Non-Collagenous Proteins in Tissue Engineering: Creating New Bone by Mimicking the Extracellular Matrix. *Polymers*, v.13, n. 1095, 2021.
- Carvalho, YM. Do velho ao novo: a revisão de literatura como método de fazer ciência. *Revista Thema, Pelotas*, v. 16, n. 4, p. 913–928, 2020. doi: 10.15536/thema.V16.2019.913-928.1328.

Casarin, ST; Porto, AR; Gabatz, RIB; Bonow, CA; Ribeiro, JP; Mota, MS. Tipos de revisão de literatura: considerações das editoras do Journal of Nursing and Health. *Journal of Nursing and Health*, v. 10, n.5, 2020. doi: 10.15210/jonah.v10i5.19924

Chen, Y; Li, X. The utilization of carbon-based nanomaterials in bone tissue regeneration and engineering: Respective featured applications and future prospects. *Medicine in Novel Technology and Devices*, v. 16, 2022. doi: 10.1016/j.medntd.2022.100168.

Cheng, L; Suresh, KS; He, H; Rajput, RS; Feng, Q; Ramesh, S; Wang, Y; Krishnan, S; Ostrovidov, S; Camci-Unal, G; Ramalingam, M. 3D Printing of Micro- and Nanoscale Bone Substitutes: A Review on Technical and Translational Perspectives. *Int J Nanomedicine*. v.16, p.4289-4319, 2021. doi: 10.2147/IJN.S311001.

Choi, SR; Kwon, JW; Suk, KS; Kim, HS; Moon, SH; Park, SY; Lee, BH. The Clinical Use of Osteobiologic and Metallic Biomaterials in Orthopedic Surgery: The Present and the Future. *Materials (Basel)*, v.16, n.10, p. 3633, 2023. doi: 10.3390/ma16103633.

Cormack, DH. *Fundamentos de Histologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

Couto, T; Mayer SS; Albara MF; Silva, AB; Trombeta, LM; Nardi, A. O metabolismo ósseo e suas implicações na reabsorção óssea alveolar maxilar e mandibular. *Ação Odonto*, v. 1, 2017.

Dec, P; Modrzejewski, A; Pawlik, A. Existing and Novel Biomaterials for Bone Tissue Engineering. *Int J Mol Sci*, v. 24, n.1, p. 529, 2022. doi: 10.3390/ijms24010529.

Davoodi, E; Montazerian, H; Mirhakimi, AS; Zhianmanesh, M; Ibhaddode, O; Shahabad, SI; Esmailizadeh, R; Sarikhani, E; Toorandaz, S; Sarabi, SA; Nasiri, R; Zhu, Y; Kadkhodapour, J; Li; Khademhosseini, A; Toyserkani, E. Additively manufactured metallic biomaterials. *Bioact Mater*, v.15, p. 214-249, 2021. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.12.027.

Einhorn, TA; Gerstenfeld, LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. *Nature Reviews Rheumatology*. v.11, n.1, p.45-54, 2015. doi: 10.1038/nrrheum.2014.164.

Fang, H; Zhu, D; Yang, Q; Chen, Y; Zhang, C; Gao, J; Gao, Y. Emerging zero-dimensional to four-dimensional biomaterials for bone regeneration. *J Nanobiotechnology*, v. 20, n.1, p.26, 2022. doi: 10.1186/s12951-021-01228-1

Farahani, PK. Application of Tissue Engineering and Biomaterials in Nose Surgery. *JPRAS Open*, 2023. doi: 10.1016/j.jptra.2023.11.001.

Ferenhof, HA; Fernandes, RF. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF. *Revista ACB*, [S.l.], v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.

Festas, A; Ramos, A; Davim, J. Medical devices biomaterials – A review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part L: Journal of Materials: Design and Applications*. v. 234, n.1, p. 218-228, 2020. doi: 10.1177/1464420719882458

Gan, J; Deng, X; Le, Y; Lai, J; Liao, X. The Development of Naringin for Use against Bone and Cartilage Disorders. *Molecules*, v. 28, n.9, p.3716, 2023. doi: 10.3390/molecules28093716.

Girón, J; Kerstner, E; Medeiros, T; Oliveira, L; Machado, GM; Malfatti, CF; Pranke, P. Biomaterials for bone regeneration: an orthopedic and dentistry overview. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 54, n.9, 2021. doi: 10.1590/1414-431X2021e11055

Gonçalves, A. Atlas de Histologia Geral: Tecido Ósseo. Departamento de Ciências Básicas. Faculdade de Odontologia - Câmpus Araçatuba - UNESP, 2020.

Hanawa T. Biocompatibility of titanium from the viewpoint of its surface. *Sci Technol Adv Mater*, v.23, n.1, p.457-472, 2022. doi: 10.1080/14686996.2022.2106156.

Isola, JGMP; Moraes, PC. Estrutura e Regeneração Óssea - Revisão de Literatura. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*. Faculdade de Medicina veterinária e Zootecnia de Garça – FAMED/FAEF. Garça/SP. Ano IX, n.18, 2012.

Jakubowicz J. Special Issue: Ti-Based Biomaterials: Synthesis, Properties and Applications. *Materials*, v. 13, n.7, p.1696, 2020. doi: 10.3390/ma13071696

Judas, F; Palma, P; Falacho, RI; Figueiredo, H. Estrutura e Dinâmica do Tecido Ósseo. *Clínica Universitária de Ortopedia dos HUC-CHUC*. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, 2012.

Junqueira, LC; Carneiro, J. *Histologia básica: texto e atlas*. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

Lam, SW; van Izendoorn, DGP; Cleton-Jansen, AM; Szuhai, K; Bovée, JVMG. Molecular Pathology of Bone Tumors. *Journal Molecular of Diagnosis*. v. 21, n.2, p.171-182, 2019. doi: 10.1016/j.jmoldx.2018.11.002.

Li, Y; Pan, Q; Xu, J; He, X; Li, HA; Oldridge, DA; Li, G; Qin, L. Overview of methods for enhancing bone regeneration in distraction osteogenesis: Potential roles of biometals. *Journal of Orthopaedic Translation*, v. 27, p. 110-118, 2021. doi: doi.org/10.1016/j.jot.2020.11.008.

Lin X.; Patil S.; Gao Y-G; Qian A. The Bone Extracellular Matrix in Bone Formation and Regeneration. *Journal Frontiers in Pharmacology*, v.11, 2020.

Lopes, D; Martins-Cruz, C; Oliveira, MB; Mano, JF. Bone physiology as inspiration for tissue regenerative therapies. *Biomaterials*, v. 185, p. 240-275, 2018. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.09.028.

Meijer, GJ; Bruijn, JD; Koole, R; van Blitterswijk, CA. Cell-Based Bone Tissue Engineering. PLoS Med, v.4, n.2, 2007. doi: 10.1371/journal.pmed.0040009

Melo, E; Bittencurt, E; Moraes, F. Expansão maxilar usando os aparelhos do tipo Hyrax e Hass: uma revisão de literatura. Repositório Universitário da Ânima (RUNA). UNISOCIESC - Blumenau/SC, 2023.

Meng, M; Wang, J; Huang, H; Liu, X; Zhang, J; Li, Z. 3D printing metal implants in orthopedic surgery: Methods, applications and future prospects. Journal of Orthopaedic Translation, v.42, p.94-112, 2023. doi: doi.org/10.1016/j.jot.2023.08.004.

Momodu II; Savaliya V. Osteomyelitis. In: StatPearls [Internet]. reasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.

Moreira CA, Dempster DW, Baron R. Anatomy and Ultrastructure of Bone – Histogenesis, Growth and Remodeling. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

Moreno, MSMS. Engenharia de Tecidos na Substituição de Tecido Ósseo. Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde. Dissertação. Porto, 2014.

Muner, MC; Moraes, MB; Oliveira, LLD. Osteomielite: Revisão de literatura. Ensaios USF, Curso de fisioterapia, Universidade São Francisco - SP. v. 6 n. 1, 2022. doi: 10.24933/eusf.v6i1

Parente, IAM; Bomfim, VVBS; Romeiro, ET; Franco, ES; Costa, ACMSF; Miguez, RA; Cavalcante, APSA. O papel da radiologia no diagnóstico de tumores ósseos. Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação-REASE, v.9, n.5, p. 1879-1887, 2023. doi: 10.51891/rease.v9i5.9932

Pedroso, R. Uso de biomateriais na regeneração e engenharia de tecido ósseo: uma revisão de literatura. Centro de Ciências da Saúde - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2022.

Pilliar, R.M. Metallic Biomaterials. Biomedical Materials, v. 2, p. 1-47. Springer, Cham, 2021. doi: 10.1007/978-3-030-49206-9_1

Pires, A. L. R.; Bierhalz, A. C. K.; Moraes, Â. M.. Biomateriais: Tipos, Aplicações e Mercado. Química Nova, v. 38, n. 7, p. 957–971, 2015.

Rodrigues, LB. Aplicações de biomateriais em ortopedia. Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia - Estudos Tecnológicos em Engenharia, v.9, n.2, p.63-76, 2013. doi: 10.4013/ete.2013.92.02

Qi, J; Yu, T; Hu, B; Wu, H; Ouyang, H. Current Biomaterial-Based Bone Tissue Engineering and Translational Medicine. Int J Mol Sci, v.22, n.19, p.10233, 2021. doi: 10.3390/ijms221910233.

Qu, M; Wang, C; Zhou, X; Libanori, A; Jiang, X; Xu, W; Zhu, S; Chen, Q; Sun, W; Khademhosseini, A. Multi-Dimensional Printing for Bone Tissue Engineering. *Adv Healthc Mater*, v.10, n.11:e2001986, 2021. doi: 10.1002/adhm.202001986.

Santos, EFC; Bezerra, RDS; Araújo, WLS. Ligas de Cobalto e Cromo usadas em aplicações biomédicas. *Revista Virtual de Química*, v.14, n.6, p.1058-1064, 2022.

Shi, H; Zhou, P; Li, J; Liu, C; Wang, L. Functional Gradient Metallic Biomaterials: Techniques, Current Scenery, and Future Prospects in the Biomedical Field. *Front Bioeng Biotechnol*, v.18, n.8: 616845, 2021. doi: 10.3389/fbioe.2020.616845.

Silva, SBT; Andrade, AF; Figueiredo, BQ; Freitas, FG; Barcelos, LB; Peres, MLA; Silvano, RCND; Soares, RS. Surgical reconstruction using biomaterials: an integrative literature review. *Research, Society and Development*, v. 10, n.12, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i12.20139

Silva, VV. Aplicação de Biomateriais em Ortopedia e Engenharia de Tecido Ósseo. *Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA*, v. 5, n.2, p. 14-27, 2017.

Tang RH; Yang J; Fei J. New perspectives on traumatic bone infections. *Chin J Traumatol*. v. 23, n.6, p. 314-318, 2020. doi: 10.1016/j.cjtee.2020.05.009.

Velloso, GR. Fraturas: Origem e Tratamentos. *Universitas: Ciências da Saúde - Brasília*, v. 3, n. 2, p. 297-301, 2005. doi: 10.5102/ucs.v3i2.561

Vishnu, J; Kesavan, P; Shankar, B; Dembińska, K; Swiontek Brzezinska, M; Kaczmarek-Szczepańska, B. Engineering Antioxidant Surfaces for Titanium-Based Metallic Biomaterials. *J Funct Biomater*, v.14, n.7, p.344, 2023. doi: 10.3390/jfb14070344.

Wawrzyniak A, Balawender K. Structural and Metabolic Changes in Bone. *Animals (Basel)*. v. 31; n. 12(15), p.1946, 2022. doi: 10.3390/ani12151946

Wildemann, B; Ignatius, A; Leung, F; Taitzman, LA; Smith, RM; Pesántez, R; Stoddart, MJ; Richards, RG; Jupiter, JB. Non-union bone fractures. *Nature Reviews Disease Primers*, v.7, n. 57, 2021. doi: 10.1038/s41572-021-00289-8

Zhang, J; Zhai, B; Gao, J; Li, Z; Zheng, Y; Ma, M; Li, Y; Zhang, K; Guo, Y; Shi, X; Liu, B; Gao, G; Sun, L. Plain metallic biomaterials: opportunities and challenges. *Regen Biomater*, v. 10: rbac093, 2022. doi: 10.1093/rb/rbac093.

Zheng, TX; Li, W; Gu,YY; Zhao, D; Qi, MC. Classification and research progress of implant surface antimicrobial techniques. *Journal of Dental Sciences*, v.17, n.1, p.1-7, 2022. doi: 10.1016/j.jds.2021.08.019.