

Avaliação da biocompatibilidade de um sistema para fixação interna baseado em polímero reabsorvível. Estudo histológico em coelhos

Biocompatibility evaluation of a system for internal fixation based on a resorbable polymer. A histological study in rabbits.

Cláudio Ferreira Nóia^I | Glaykon Alex Vitti Stabile^{II} | Rafael Ortega-Lopes^{III} | Henrique Duque de Miranda Chaves-Netto^{IV} | Claudinei Ferreira Nóia^V | Renato Mazzonetto^{VI}

RESUMO

Algumas características indesejáveis dos materiais de fixação metálicos instigaram pesquisadores no desenvolvimento de um sistema para fixação interna reabsorvível, necessitando, dessa forma, de estudos para avaliar o seu comportamento principalmente em relação à biocompatibilidade. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi o de avaliar histologicamente, de forma comparativa, a reação do tecido ósseo local ao emprego de um sistema de fixação interna reabsorvível, baseado no polímero poli (L-co-D,L ácido láctico) 70:30, utilizando como controle um sistema de fixação interna baseado em uma liga de titânio (Ti-6Al-4V/Grau V) de mesmas dimensões. Para isso, foram selecionados 15 coelhos adultos, albinos, da raça Nova Zelândia, fêmeas, com idade aproximada de 06 meses e peso variando entre 3,8 e 4,5 kg no momento do procedimento cirúrgico. Cada animal recebeu, ao mesmo tempo, o sistema reabsorvível e o metálico, sendo sacrificados aleatoriamente com 3, 8 e 16 semanas pós-operatórias. Como resultado histológico, observou-se que o sistema de fixação baseado em polímero apresentou um comportamento histológico bastante semelhante ao sistema metálico. Em nenhum período dos sacrifícios de ambos os grupos, notou-se a presença de reação tecidual exacerbada. Dessa forma, conclui-se que o sistema de fixação baseado no reabsorvível apresentou biocompatibilidade satisfatória com o leito receptor.

Descritores: Sistemas de fixações; Polímeros reabsorvíveis; Estudo histológico.

ABSTRACT

Some undesirable characteristics of metal fixation materials prompted researchers to develop a system for resorbable internal fixation, thus requiring studies to evaluate their behavior, particularly with regard to their biocompatibility. The aim of this study was to make a comparative histological evaluation of the reaction of bone tissue to a local internal fixation system based on resorbable poly (L-co-D, L-lactic acid) 70:30, using an internal fixation system with the same dimensions based on a titanium alloy (Ti-6Al-4V/Grau V) as a control. For this purpose we selected 15 female albino New Zealand rabbits, aged approximately 6 months and weighing between 3.8 and 4.5 kg at the time of surgery. Each animal received both the absorbable and metallic systems, with the animals being randomly sacrificed postoperatively at 3, 8 and 16 weeks. No exacerbated reaction of this tissue was observed at the time of sacrifice in either group. We thus conclude that the fixation system based on resorbable material displayed a satisfactory biocompatibility with the recipient bed.

Descriptors: Fixation systems, resorbable polymers, histological study.

I Mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas (FOP/Unicamp).

II Mestre e Doutor em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas (FOP/Unicamp).

III Mestrando em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas (FOP/Unicamp).

IV Mestre e Doutor em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas (FOP/Unicamp).

V Acadêmico do 5º período de Odontologia da Faculdade de Ciências Médicas de Cacoal (Facimed/RO).

VI Professor Titular da Área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, da Universidade Estadual de Campinas (FOP/Unicamp).

INTRODUÇÃO

O tratamento das fraturas faciais tem passado por diversas modalidades terapêuticas. A evolução desses métodos foi motivada por fatores, como a busca constante em se proporcionar uma obtenção de melhores resultados clínicos imediatos, maior previsibilidade nos prognósticos, diminuição da morbidade pós-operatória, maior comodidade ao paciente durante o período de restabelecimento pós-trauma, além da diminuição do custo total do tratamento.

A utilização de materiais metálicos com o objetivo de estabilização de segmentos ósseos fraturados ou osteotomizados é atualmente uma manobra cirúrgica amplamente empregada, com base científica sólida cujos benefícios ao paciente são indiscutíveis quando aplicados corretamente os princípios de osteossíntese baseados nos conceitos da Fixação Interna Rígida (FIR). Porém, a maior desvantagem de um sistema de fixação metálico é que após a finalização do processo de reparo ósseo, estes não exercem mais função benéfica ao paciente, permanecendo *in situ* indefinidamente ou necessitando de nova cirurgia para sua remoção¹⁻⁷.

Sendo assim, o desenvolvimento de um sistema para aplicação da FIR baseado em polímeros reabsorvíveis fez-se necessário, o que instigou pesquisadores e que se iniciou originalmente na área de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais⁸⁻¹¹.

Os primeiros relatos do emprego de materiais reabsorvíveis foram seguidos de reações adversas no local de instalação, tais como edema seguido por reações do tipo corpo estranho durante a sua degradação, levantando dúvidas sobre a viabilidade do emprego desses sistemas para fixação de fraturas e osteotomias^{8-9,12-13}.

Entretanto, com o passar dos anos, o desenvolvimento científico trouxe melhorias nas características biológicas dos polímeros reabsorvíveis, o que acarretou em diversos relatos de emprego bem-sucedido deste material^{4-5,7,14-19}.

Para uma aplicação clínica segura, o aparato reabsorvível necessita possuir rigidez suficiente para prover um adequado processo de reparo, não ser alergênico, imunogênico, mutagênico ou teratogênico, ser completamente reabsorvido depois de completado a reparação óssea e

resultar em metabólitos que não estimulem desordens locais ou sistêmicas^{4,19-23}.

Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi o de avaliar histologicamente, de forma comparativa, a reação do tecido ósseo local ao polímero poli (L-co-D,L ácido láctico) 70:30 empregado como um sistema de fixação interna em tíbias de coelhos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram utilizados 15 coelhos adultos, albinos, da raça Nova Zelândia, fêmeas, com idade aproximada de 06 meses e peso variando entre 3,8 e 4,5 kg no momento do procedimento cirúrgico. A indução anestésica foi realizada por meio de injeção intramuscular de 30 mg/kg ketamina e 6 mg/kg de xilazina.

Com o animal inconsciente e posicionado em decúbito dorsal, foi realizada a tricotomia da porção medial do membro inferior direito. O acesso foi realizado por meio de incisão linear, iniciando-se cerca de 1,5 cm distalmente à articulação tíbio-femural e estendendo-se por 3 cm em sentido distal, expondo a porção medial e posterior da tíbia.

Como material teste (grupo estudo), foram utilizados 30 parafusos e 15 placas reabsorvíveis confeccionados a partir de um copolímero amorfo, derivado do ácido láctico, o poli (L-co-D,L ácido láctico) 70:30, desenvolvido pela Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas (FEM-Unicamp) e como material controle (grupo controle), foram utilizados 30 parafusos e 15 placas metálicos baseados em uma liga de titânio (Ti-6Al-4V/Grau V - Engimplan®, São Paulo, Brasil). Todos os materiais utilizados seguiram as dimensões padronizadas correspondentes ao sistema de FIR de 2.0 (parafusos de 2mm de diâmetro de corpo por 12mm de comprimento e placas com dois elos compatíveis com o tamanho dos parafusos).

Na mesma tíbia, foram instalados ambos os sistemas de fixação dos grupos estudo e controle, mantendo entre esses uma distância linear de 20mm (Figura 01). Após a instalação dos sistemas de fixação, foi realizada síntese com fio de nylon monofilamentar 4-0 (PolySuture®, Minas Gerais, Brasil).



Figura 1- Material de fixação

Durante a realização do estudo, os animais foram mantidos sob as mesmas condições ambientais, com gaiolas individuais padronizadas, recebendo 180g diárias de ração (Nutricoeelho PURINA®, São Paulo, Brasil) e água potável filtrada ad libitum.

Previamente ao procedimento cirúrgico, os animais foram aleatoriamente divididos em três grupos, correspondentes aos três períodos de sacrifício propostos: cada grupo constituído de 05 animais, sendo o primeiro grupo sacrificado ao completar o período de 21 dias do procedimento cirúrgico; o segundo grupo, sacrificado com 08 semanas após a fase cirúrgica, e o terceiro grupo, sacrificado com 16 semanas pós-operatória. O sacrifício foi realizado por meio de injeção intramuscular de 150mg de ketamina e 30mg de xilasina, seguido de administração endovenosa de dose letal com 300mg de ketamina.

Após desarticulação da tíbia, os blocos ósseos contendo os sítios do estudo foram fixados em solução de formalina neutra tamponada a 10% em um volume aproximado de 30 vezes o tamanho da peça cirúrgica. Realizou-se o processamento laboratorial de rotina, e as peças foram incluídas em parafina e submetidas a cortes em micrótomo, estando os blocos posicionados de modo que se obtivesse uma secção longitudinal, incluindo os parafusos. Os cortes foram posicionados em lâminas para microscopia ótica convencional e corados pela coloração de hematoxilina e eosina (HE).

RESULTADOS

A análise histológica das lâminas sob microscopia ótica convencional revelou o seguinte resultado:

Primeiro período de sacrifício (21 dias):

Grupo estudo: Em toda a extensão da interface osso/parafuso, notou-se a existência de tecido ósseo neoforma-

do, recoberto por uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso, além de alguns vasos sanguíneos e núcleos de formação óssea de tamanhos variados (Figura 02).

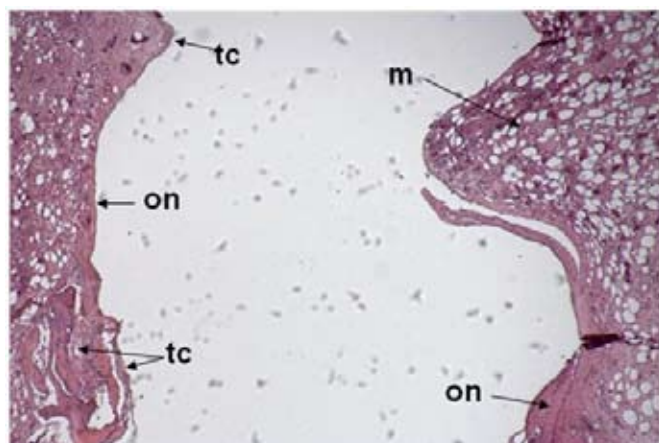


Figura 2- Grupo estudo- 21 dias

Grupo Controle: Notou-se a presença de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada, ocasionada pela existência de sulcos no parafuso. Este tecido ósseo neoformado apresentou-se como um trabeculado ósseo com presença de osteoblastos, tecido conjuntivo frouxo e vasos sanguíneos no interior de seus espaços lacunares (Figura 03).

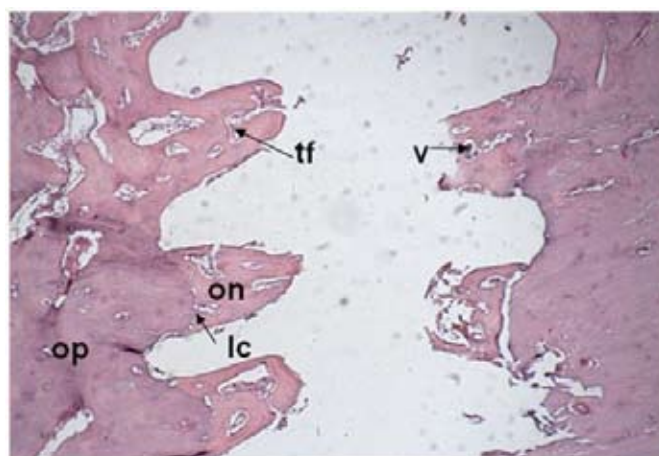


Figura 3- Grupo controle- 21 dias

Segundo período de sacrifício (08 semanas):

Grupo estudo: Observou-se a presença de tecido ósseo neoformado com crescimento envolvendo os sulcos do parafuso, apresentando, então, uma superfície ondulada. Nesse tecido ósseo neoformado, notou-se a presença de espaços lacunares contendo, em seu interior, tecido conjuntivo frouxo e alguns vasos sanguíneos (Figura 04).



Figura 4- Grupo estudo- 8 semanas

Grupo controle: Notou-se a presença de tecido ósseo neoformado com crescimento envolvendo os sulcos do parafuso, sendo que, em algumas amostras, ocorreu maior presença de tecido conjuntivo fibroso em relação às áreas de ossificação. Ambos os tecidos apresentaram um crescimento de superfície ondulada, ocasionado pelos sulcos do parafuso. Junto à interface osso/parafuso, observou-se a presença de uma camada delgada de tecido conjuntivo fibroso (Figura 05).

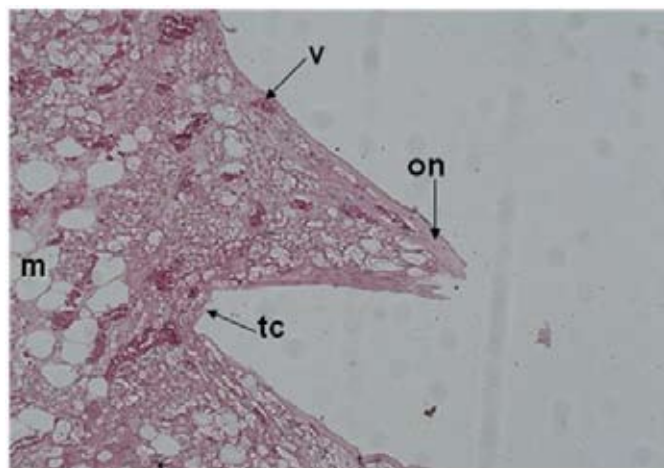


Figura 5- Grupo controle- 8 semanas

Terceiro período de sacrifício (16 semanas):

Grupo estudo: Observou-se um osso cortical pré-existente bem vascularizado, com padrão compacto característico e com poucos espaços lacunares. Junto ao parafuso, notou-se a presença de tecido ósseo neoformado de superfície ondulada, constatando-se um crescimento aposicional de tecido ósseo neoformado. Observou-se também que junto à interface osso neoformado/parafuso ocorreu a formação de uma camada muito delgada de tecido conjuntivo fibroso e alguns centros de ossificação (Figura 06).

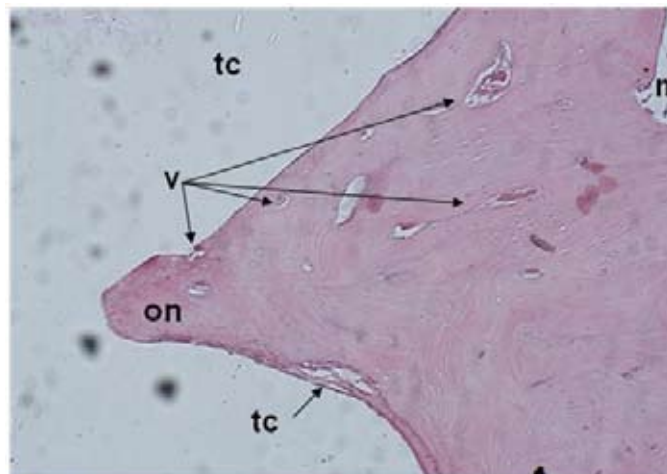


Figura 6- Grupo estudo- 16 semanas

Grupo controle: Neste período, observou-se um espessamento da camada de tecido ósseo neoformado junto aos sulcos do parafuso e um processo de osteogênese bastante estimulado. O tecido ósseo neoformado apresentou características mais homogêneas, evidenciando, em seus espaços lacunares, vasos sanguíneos que continham sistemas de Havers. Alguns espaços lacunares continham tecido conjuntivo fibroso em seu interior (Figura 07).

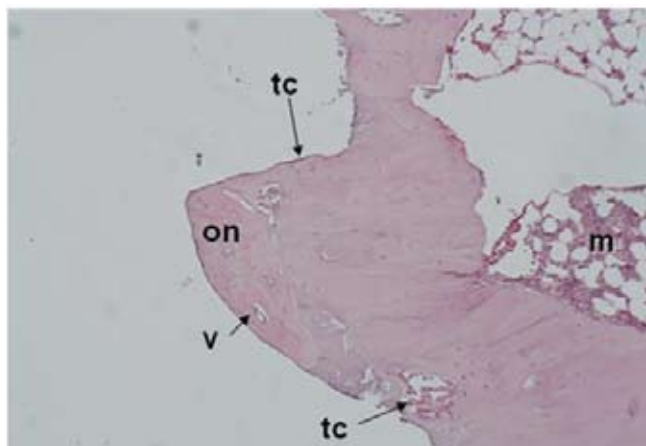


Figura 7- Grupo estudo- 16 semanas

DISCUSSÃO

Desde os tempos primórdios, o homem busca melhorar a sua qualidade de vida de forma constante, e para isso, muito se tem investido em pesquisas e desenvolvimento de novas tecnologias. No campo da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, cada dia que passa novos materiais e técnicas de fixação são disponibilizados no mercado para tratamento dos pacientes, cabendo aos profissionais a melhor indicação para uso de cada um deles.

Embora biocompatíveis, metais, como o titânio e suas ligas, empregados na confecção de placas e parafusos de osteossíntese, apresentam algumas propriedades indese-

jáveis na sua utilização, como a liberação de íons metálicos e a continuidade do estímulo mecânico. Além disso, existe sempre a possibilidade de ocorrerem problemas, como a permanência indefinida do aparato metálico em contato com tecido ósseo, a atrofia óssea local, interferências com a radiação, corrosão do metal, reações alérgicas, palpabilidade do material, perda tardia da fixação por infecção local, migração por aposição óssea em pacientes em fase de crescimento e hipersensibilidade ao frio^{3-7,18,24-26}.

Uma solução para esta questão é a utilização de um sistema de FIR cujas características permitam alcançar resultados comparáveis aos sistemas metálicos em termos de resistência mecânica, que esteja disponível no mercado com custos semelhantes e que, depois de finalizado o processo de reparo ósseo, esse sistema seja degradado sem danos ao organismo receptor, eliminando, assim, uma eventual necessidade de reintervenção cirúrgica para remoção deste^{2,4,11,18-19}.

Neste sentido, o presente estudo foi realizado com a utilização de tecnologia brasileira, visto que o material empregado no grupo estudo foi fabricado pela Faculdade de Engenharia Mecânica da Universidade Estadual de Campinas (FEM-Unicamp), fato este de suma importância, vindo ao encontro das necessidades econômicas e sociais presentes no Brasil. É fato que os sistemas reabsorvíveis não são comumente fabricados neste país e que os materiais importados possuem um custo agregado muito maior, dificultando, dessa forma, o seu emprego no sistema público de saúde brasileiro (SUS), que, nas condições atuais, não disponibiliza este tipo de recurso para a população, o que seria de grande valia, principalmente nos casos em que sua indicação é considerada extremamente vantajosa, como, por exemplo, em casos de pacientes pediátricos vítimas de trauma de face ou portadores de anomalias crânio-faciais que estejam em fase de crescimento.

Em relação às reações locais, não se observou, em nenhum dos períodos estudados, em ambos os grupos, a ocorrência de processos inflamatórios exacerbados ou reações do tipo corpo estranho, o que nos permite afirmar que o material do grupo estudo apresenta biocompatibilidade. A formação de uma cápsula de tecido conjuntivo ao redor dos implantes de ambos os grupos é descrita na literatura como um processo rotineiro que irá auxiliar

na degradação do material reabsorvível²⁷⁻²⁸. De acordo com a literatura^{8-9,12-13}, os primeiros estudos com sistemas reabsorvíveis apresentaram reações teciduais adversas e resultados desapontadores. No entanto, o desenvolvimento constante de novas tecnologias proporcionou a melhoria das propriedades biológicas deste material, possibilitando alguns relatos de emprego bem-sucedido alguns anos após^{5,7,14-19,29}, o que, dessa forma, vem a confirmar e corroborar os achados deste estudo.

Devido ao período reduzido de avaliação pós-operatória (16 semanas), não foi possível evidenciar a completa reabsorção do material polimérico, tampouco sua total substituição por tecido fibroso ou ósseo. De acordo com o fabricante, o período de degradação do polímero utilizado ocorre entre 18 e 36 meses. Em termos de neoformação óssea, o grupo controle apresentou maturação óssea de forma mais precoce, porém, ao final do último período de sacrifício, o resultado em termos de reparo e neoformação óssea em ambos os grupos foi semelhante.

Atualmente, uma nova linha de pensamento sobre a aplicação dos sistemas reabsorvíveis procura não apenas proporcionar a sua utilização para estabilização de fraturas ou osteotomias mas também como carregadores de fatores de crescimento com a utilização da proteína óssea morfogenética, visando favorecer o processo de reparo ósseo, o que torna esta área de pesquisa um futuro bastante promissor^{17,30}.

CONCLUSÃO

- 1- O sistema de fixação baseado em polímero reabsorvível apresentou um comportamento histológico bastante semelhante ao sistema metálico, sendo, dessa forma, um material biocompatível.
- 2- Ambos os materiais não apresentaram evidências histológicas de reação tecidual exacerbada, sendo observada, apenas, a formação de uma estreita camada de tecido conjuntivo fibroso ao redor dos parafusos de ambos os grupos.
- 3- Houve neoformação óssea nas regiões adjacentes aos parafusos em ambos os grupos. No grupo controle, a maturação óssea ocorreu de forma mais precoce, porém o resultado final entre os grupos foi semelhante.

REFERÊNCIAS

1. Böstman OM. Osteolytic changes accompanying degradation of absorbable fracture fixation implants. *J Bone Joint Surg Br.* 1991A; 73(4): 679-82.
2. Böstman OM. Absorbable implants for the fixation of fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 1991B; 73(1): 148-53.
3. Bessho K, Fujimura K, Iizuka T. Experimental long-term study of titanium ions eluted from pure titanium miniplates. *J Biomed Mater Res.* 1995; 29(7): 901-4.
4. Hochuli-Vieira E, Cabrini Gabrielli MA, Pereira-Filho VA, Gabrielli MF, Padilha JG. Rigid internal fixation with titanium versus bioresorbable miniplates in the repair of mandibular fractures in rabbits. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34(2): 167-73.
5. Yerit KC, Hainich S, Enislidis G, Turhani D, Klug C, Wittwer G et al. Biodegradable fixation of mandibular fractures in children: stability and early results. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005; 100(1): 17-24.
6. Coombes DM, Shelley MJ, McKenzie J, Sneddon KJ. Biodegradable fixation in oral and maxillofacial surgery. *Dent Update.* 2007; 34(10): 641-4.
7. Ahn YS, Kim SG, Baik SM, Kim BO, Kim HK, Moon SY et al. Comparative study between resorbable and nonresorbable plates in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 287-92.
8. Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polylactic acid for surgical implants. *Arch Surg.* 1966; 93(5): 839-43.
9. Cutright DE, Hunsuck EE, Beasley JD. Fracture reduction using a biodegradable material, polylactic acid. *J Oral Surg.* 1971; 29(6): 393-7.
10. Cutright DE, Hunsuck EE. The repair of fractures of the orbital floor using biodegradable polylactic acid. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1972; 33(1): 28-34.
11. Getter L, Cutright DE, Bhaskar SN, Augsburg JK. A biodegradable intraosseous appliance in the treatment of mandibular fractures. *J Oral Surg.* 1972; 30(5): 344-8.
12. Bos RR, Boering G, Rozema FR, Leenslag JW. Resorbable poly(L-lactide) plates and screws for the fixation of zygomatic fractures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987; 45(9): 751-3.
13. Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, Bos RR, Boering G. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials.* 1995; 16(1):25-31.
14. Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL. Fixation of bimaxillary osteotomies with resorbable plates and screws: experience in 20 consecutive cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001A; 59(3): 271-6.
15. Edwards RC, Kiely KD, Eppley BL. The fate of resorbable poly-L-lactic/polyglycolic acid (LactoSorb) bone fixation devices in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001B; 59(1): 19-25.
16. Turvey TA, Bell RB, Tejera TJ, Proffit WR. The use of self-reinforced biodegradable bone plates and screws in orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 60(1): 59-65.
17. Turvey TA, Bell RB, Phillips C, Proffit WR. Self-reinforced biodegradable screw fixation compared with titanium screw fixation in mandibular advancement. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64(1): 40-6.
18. Dhol WS, Reyneke JP, Tompson B, Sándor GKB. Comparison of titanium and resorbable copolymer fixation after Le Fort I maxillary impaction. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008; 134: 67-73.
19. Bayram B, Araz K, Uckan S, Balcik C. Comparison of fixation stability of resorbable versus titanium plate and screws in mandibular angle fractures. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 1644-8.
20. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. Synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986; 207: 290-305.
21. Suuronen R. Biodegradable fracture-fixation devices in maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1993; 22(1): 50-7.
22. Shand JM, Heggie AA. Use of a resorbable fixation system in orthognathic surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000; 38(4): 335-7.
23. Laughlin RM, Block MS, Wilk R, Malloy RB, Kent JN. Resorbable plates for the fixation of mandibular fractures: A prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 89-96.
24. Winter GD. Tissue reactions to metallic wear and corrosion products in human patients. *J Biomed Mater Res.* 1974; 8(3): 11-26.
25. Tonino AJ, Davidson CL, Kloppe PJ, Linclau LA. Pro-

tection from stress in bone and its effects. Experiments with stainless steel and plastic plates in dogs. *J Bone Joint Surg Br.* 1976; 58(1): 107-13.

26. French HG, Cook SD, Haddad RJ Jr. Correlation of tissue reaction to corrosion in osteosynthetic devices. *J Biomed Mater Res.* 1984; 18(7): 817-28.

27. Pietzak WS, Sarver D, Verstynen M. Bioresorbable implants-practical considerations. *Bone.* 1996; 19(1 Suppl):109S-119S.

28. Pihlajamäki H, Salminen S, Laitinen O, Tynnenen O, Bostman O. Tissue response to polyglycolide, polydioxanone, polylevulactide, and metallic pins in cancellous bone: An experimental study on rabbits. *J Orthop Res.* 2006; 24(8): 1597-606.

29. Raghoobar GM, Liem RSB, Bos RRM, Wal JE, Vissink A. Resorbable screws for fixation of autologous bone grafts. *Clin Oral Impl Res.* 2006; 17: 288-293.

30. Weber FE, Eyrich G, Grätz KW, Maly FE, Sailer HF. Slow and continuous application of human recombinant bone morphogenetic protein via biodegradable poly(lactide-co-glycolide) foamspheres. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002; 31(1): 60-5.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Claudio Ferreira Nóia

Rua Dom Pedro I, 564 (Residencial Rosália, Ap. 703),
Centro, Piracicaba- São Paulo- Brasil. CEP: 13400-410.
Telefone: (55) 19 - 93325919 / 21065325 - E-mail: claudionoa@fop.unicamp.br, claudioferreira2004@yahoo.com.br