

Biocompatibilidade de revestimento protético AlTiCrN+Si3N4 em modelo animal subcutâneo de camundongos**Marco Antonio Schueda**

Doutor em Ortopedia e Traumatologia

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

E-mail: schueda.sc@gmail.com

Gustavo Emiliano Falcão Ferreira

Mestre em Engenharia de Materiais

Instituição: Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

E-mail: gustavo@bioecco.com.br

Hercílio Fronza Júnior

Médico Especialista em Patologia

Instituição: Universidade Federal do Paraná (UFPR)

E-mail: hfronza@hotmail.com.br

Juliana Lins Maués

Médica

Instituição: Universidade Regional de Blumenau

E-mail: julianamaues9@gmail.com

Suzana Bastos Batista

Médica

Instituição: Centro Universitário do Maranhão

E-mail: suzanabastos94@hotmail.com

Karina Munhoz de Paula Alves Coelho

Médica Especialista em Patologia

Instituição: Hospital Municipal São José (HMSJ)

E-mail: karinamunhoz@hotmail.com

Moisés Cohen

Professor titular de Ortopedia e Traumatologia

Instituição: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)

E-mail: m.cohen@uol.com.br

RESUMO

A nanotecnologia utilizada como revestimento de implantes ortopédicos, neurológicos e odontológicos tem importância, cada vez maior, para fixação e durabilidade dos mesmos. A biocompatibilidade com o tecido ósseo é, portanto, fundamental. Após avaliação dos resultados feita através por análise histológica em 46 amostras de tecido subcutâneo de camundongos com e sem recobrimento de AlTiCrN+Si3N4 (Nitreto de Cromo alumínio titânio envelopadas em uma camada de nitreto de silício) verificou-se que infiltração eosinofílica, intensidade do processo inflamatório, infiltração por células gigantes multinucleada não apresentarem diferença estatística entre os dois grupos. Verificou-se fibrose no grupo com revestimento foi 1,7 vezes maior (RR = 1,7, IC 95% = 0,83 a 3,7) e presença de pigmento granular negro que caracterizou desgaste, desplacamento e/ou corrosão do cobrimento em todas as amostras. Conclui-se que tal material não

tem espaço para para ser utilizado em cobrimentos nanotecnológicos de implantes metálicos.

Palavras-chave: Nanotecnologia. Cobrimento. Implante.

1 INTRODUÇÃO

A nanotecnologia é uma prática da medicina moderna que envolve o uso e a manipulação da matéria em níveis moleculares e anatômicos. Seu uso na saúde deriva-se do conceito conhecido como Nanociência.¹ O revestimento de material de implantes ortopédicos, neurológicos e odontológicos tem importância, cada vez maior, para fixação e durabilidade dos mesmos baseados na biocompatibilidade com o tecido ósseo.^{2,3}

A viabilidade do implante e a qualidade protética pós-cirúrgica dependem da interação entre o material exógeno e o organismo, sendo perfeita se ausente. O material deve ser biocompatível. Neste contexto emergiram as próteses revestidas que, teoricamente, maximizariam suas características físico-químicas e possibilitariam a melhor aceitação do organismo bem como maior durabilidade do implante.^{3,4,5,6,7,8}

A literatura apresenta dados conflitantes a respeito da real eficácia das próteses revestidas. Como mostra o estudo de Lazarinis *et al.*, o qual demonstra que hastes femorais revestidas além de apresentarem sobrevida semelhante àquelas não revestidas, também apresentam taxas similares em relação à necessidade de revisão cirúrgica.⁹

Assim como a meta-análise delineada por Voigt e Mosier, em 2011, que revisou o resultado de 926 artroplastias de joelho. Este estudo sugeriu que os implantes revestidos obtiveram maior durabilidade a longo prazo em pacientes com idade inferior a 70 anos.¹⁰ Neste cenário, a pluralidade de características dos materiais implantados evoca a necessidade de ampliar os estudos que avaliem a biocompatibilidade dos materiais e seus revestimentos.

O objetivo do presente estudo visa avaliar a biocompatibilidade ao revestimento AlTiCrN+Si3N4 (Nitreto de Cromo alumínio titânio envelopadas em uma camada de nitreto de silício), utilizando-se como modelo animal camundongos, comparando a sua eficácia com próteses não revestidas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do estudo foram utilizados 30 camundongos da linhagem Swiss, com peso entre 30 a 35g. Restaram para análise estatística, 23 camundongos após os critérios de exclusão e análise do material anatomopatológico.

Os animais foram mantidos no laboratório de Tratamento Crônico (Saúde II) do CCE - Centro Cirúrgico Experimental da UNIVILLE. Os mesmos foram acomodados individualmente em caixas de polipropileno com serragem, de tamanho de 300x190x130 mm, com tampa de arame cromado, sem cantos

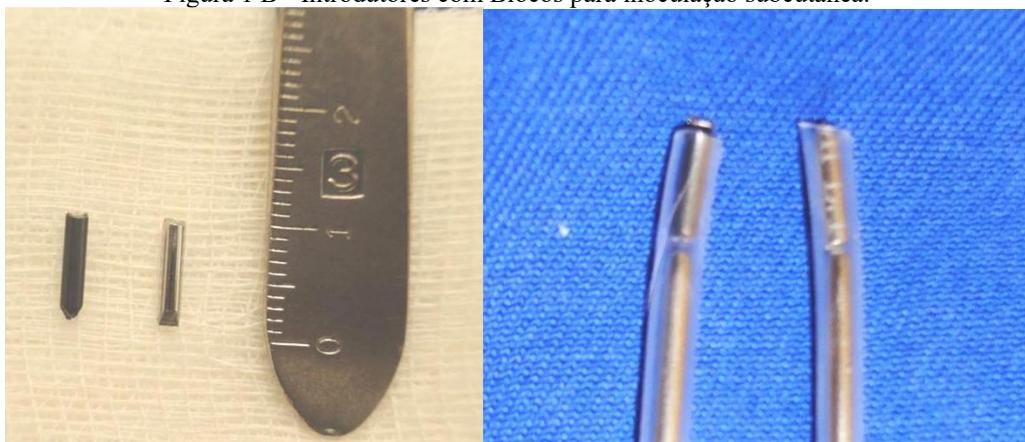
vivos. Estas caixas foram então dispostas em prateleiras no laboratório, onde a temperatura foi mantida em $22 \pm 1^\circ\text{C}$ constantemente e a iluminação foi controlada, mantendo 12 horas de luz e 12 horas de escuro, sempre deixando o escuro no período noturno. A limpeza foi realizada em intervalos de três dias. A disposição de água é feita em garrafa própria e deixada à disposição dos animais, sendo trocada a cada semana. A ração foi colocada sobre a tampa de arame e também deixada à vontade dos animais, sendo sempre adicionada quando necessário.

A cobertura utilizada foi a AlTiCrN+Si3N4 (Nitreto de Cromo alumínio titânio envelopadas em uma camada de nitreto de silício) com 2 cargas em multicamada e 2 cargas em gradiente em barras.

O material a ser testado quanto à biocompatibilidade foi inserido, por incisão cirúrgica, nos dois lados do dorso do animal. Como amostra padrão, foram utilizadas barras de 1cm compostas por (material da barra). A metade das amostras foram revestidas com o material do estudo, (material revestido estudado). Figuras 1A e 1B.

Figura 1 A - Blocos de 1 cm com e sem revestimento.

Figura 1 B - Introdutores com Blocos para inoculação subcutânea.



Fonte: Os autores

Os camundongos foram previamente anestesiados com lidocaína 2% sem vasoconstritor após antisepsia local com clorexidina alcoólica para tal procedimento (Figura 2). No lado direito foi implantado a amostra revestida com o material a ser estudado e no lado esquerdo a mesma amostra sem revestimento. Após a cirurgia, a ferida cirúrgica foi suturada com fio mononylon 3.0.

Fig. 2 – Introdução dos Blocos subcutâneo.



Fonte: Os autores

Os camundongos foram categorizados aleatoriamente em cinco grupos compostos por dez camundongos cada. O primeiro grupo de animais foi submetido a eutanásia através de deslocamento cervical após 7 dias a implantação do material.

Por meio de procedimento cirúrgico, o bloco contendo pele, subcutâneo e os materiais implantados foi retirado para avaliação anatomo-patológica com estudo do grau de reação tecidual, vislumbrando a evolução da reação local e a biocompatibilidade do implante. Após 7 dias, um novo grupo de animais foram sacrificados e submetidos à mesma avaliação que o grupo anterior. Assim sucederam-se os demais grupos, respeitando sempre o intervalo de tempo previamente estabelecido e os métodos de eutanásia, coleta do material e análise anatomo-patológica.

Foram enviados para estudo anatomo-patológico as amostras com e sem revestimento (Figuras 3A e 3B). Analisamos comparativamente a reação tecidual provocada pelo material através das seguintes variáveis:

PADRÃO PROCESSO INFLAMATÓRIO, INFILTRAÇÃO EOSINOFÍLICA, EXTENSÃO PROCESSO INFLAMATÓRIO, INTENSIDADE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO, INFILTRAÇÃO POR CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS, FIBROSE CONCÊNTRICA, PROLIFERAÇÃO ANGIOFIBROBLÁSTICA E PIGMENTO GRANULAR NEGRO.

Fig. 3-A - Captação das amostras.

Fig. 3-B - Encaminhamento para análise em Formol tamponado 10%.



Fonte: Os autores

Dividimos a análise das amostras em três grupos. No primeiro grupo, a análise foi realizada após 3 semanas após a implantação do implante, no segundo grupo, após 5 semanas e no terceiro grupo, após 7 semanas. Obtivemos 8 amostras no primeiro grupo, 7 amostras no segundo e 8 amostras no terceiro grupo.

Foram excluídas as amostras que não tiveram material suficiente ou houve danos ao material, sendo impossibilitado o estudo anatomo-patológico.

3 RESULTADOS

Todos os dados foram obtidos e conferidos pelo pesquisador.

As medidas de tendência central consideradas na análise estatística foram frequências absolutas e percentuais. A estimativa da diferença entre as proporções foi estimada pelo teste qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher.

A estimativa de risco foi realizada pelo cálculo do risco relativo e respectivos intervalos de confiança de 95%.

A amostra foi calculada considerando um erro do tipo I de 5%, com poder de teste mínimo estimado de 85%. O erro do tipo II pode ter ocorrido para as associações estimadas como não significativas em virtude do tamanho da amostra.

Constituíram a amostra deste estudo 46 amostras de tecido subcutâneo de camundongos testado para reação biológica a fio metálico sem e com revestimento nanotecnológico 3 (8 amostras), 5 (7 amostras) e 7 semanas (8 amostras) após o implante.

3.1 PADRÃO DE PROCESSO INFLAMATÓRIO

No grupo sem revestimento nanotecnológico houve progressão de padrão inflamatório predominantemente ausente ou crônico proliferativo com 5 semanas para fibrose com 7 semanas ($p = 0,01$).

No grupo com revestimento observou-se o mesmo fenômeno ($p < 0,001$). Não se verificou diferença de evolução entre os dois grupos ($p > 0,05$) (Tabela 1, Gráficos 1 A / 1 B).

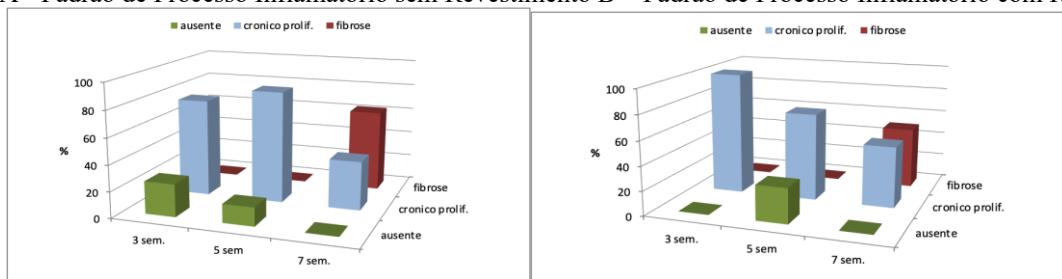
Tabela 1 - Padrão de Processo Inflamatório

SEM REVESTIMENTO				COM REVESTIMENTO					
	Ausente	Crô prol	Fibros	p*	Ausente	Crôn pro	Fibros	p**	p***
3 s	02 25,0%	06 75,0%	00 0,0%	0,01	00 0,0%	08 100,0%	00 0,0%	< 0,001	0,13
6 s	01 14,3%	06 85,7%	00 0,0%		02 28,6%	05 71,4%	00 0,0%		0,51
7 s	00 0,0%	03 37,5%	05 62,5%		00 0,0%	04 50,0%	04 50,0%		0,61

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) ***comparação entre sem e com revestimento.

Fonte: Autores.

Gráficos 1: A - Padrão de Processo Inflamatório sem Revestimento B – Padrão de Processo Inflamatório com Revestimento.



Observou-se risco de fibrose no grupo sem revestimento 7 vezes maior quando comparado a 3^a com a 7^a semana (RR = 7,0 IC 95% = 1,09 a 44,6). No grupo com revestimento foi 1,7 vezes maior (RR = 1,7, IC 95% = 0,83 a 3,7) na 7^a semana.

3.2 INFILTRAÇÃO EOSINOFÍLICA

Não se observou infiltração eosinofílica significativa em nenhum dos grupos ($p > 0,05$), em nenhum dos momentos de avaliação ($p > 0,05$) (Tabela 2, Gráficos 2 A / 2 B).

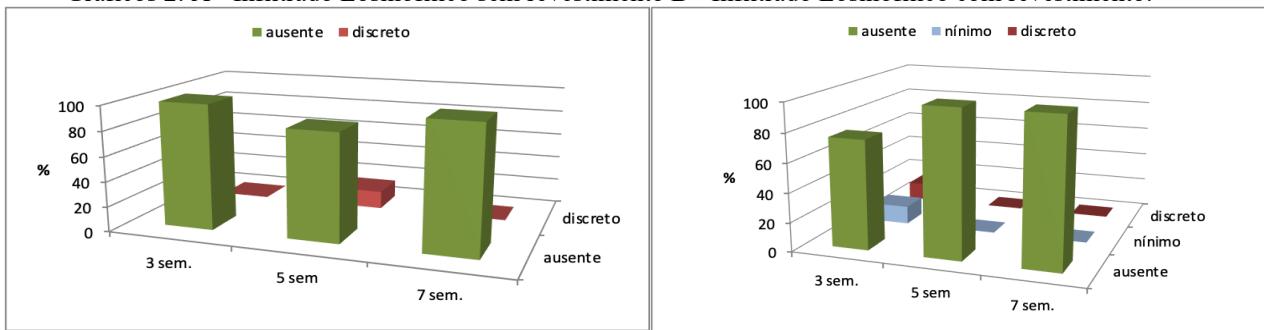
Tabela 2 - Infiltrado Eosinofílico

SEM REVESTIMENTO				COM REVESTIMENTO					
	Ausente	Mínimo	Discreto	p*	Ausente	Mínimo	Discreto	p**	p***
3 s	08 100,0%	00 0,0%	00 0,0%	0,3	06 75,0%	01 12,5%	01 12,5%	0,39	0,31
6 s	06 85,7%	00 0,0%	01 14,3%		07 100,0%	00 0,0%	00 0,0%		0,29
7 s	08 100,0%	00 0,0%	00 0,0%		08 100,0%	00 0,0%	00 0,0%		1,00

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) ***comparação entre sem e com revestimento

Fonte: Autores.

Gráficos 2: A - Infiltrado Eosinofílico sem revestimento B - Infiltrado Eosinofílico com revestimento.



3.3 EXTENSÃO DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

No grupo sem revestimento nanotecnológico não se observou diferença expressiva de acordo com o tempo ($p = 0,17$). No grupo com revestimento, observou-se mudança de predomínio de extensão moderada para discreta ou mínima ($p = 0,04$). Na comparação dos dois grupos observou-se que com 3 semanas a extensão do processo inflamatório foi maior no grupo com revestimento nanotecnológico ($p = 0,02$) (Tabela 3, Gráficos 3 A / 3 B).

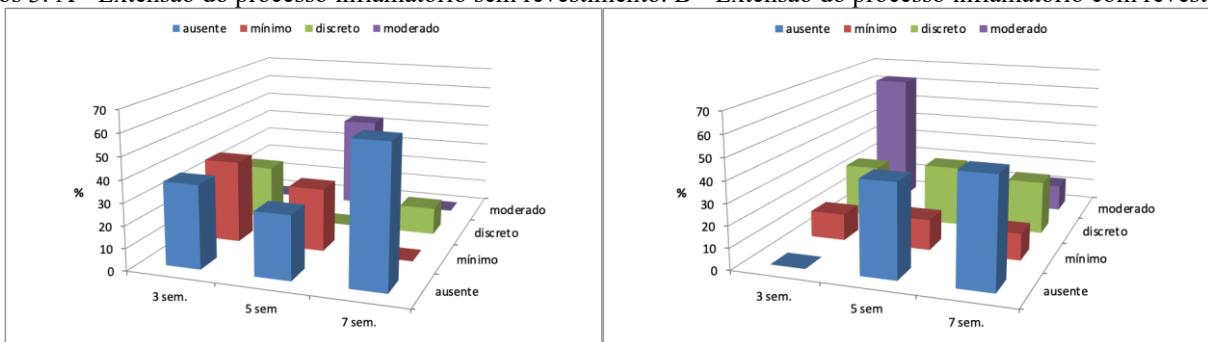
Tabela 3 - Extensão do Processo Inflamatório

	SEM REVESTIMENTO				COM REVESTIMENTO					p**	p***
	Ausen	Míni	Discre	Mod	p*	Ausen	Mínim	Discre	Mod		
3 s	03	03	02	00 0,0%	0,17	00 0,0%	01	02	05	0,04	0,02
	37,5%	37,5%	25,0%				12,5%	25,0%	62,5%		
6 s	02	02	00	03		03	01	02	01		0,31
	28,6%	28,6%	0,0%	42,9%		42,9%	14,3%	28,6%	14,3%		
7 s	05	00 0,0%	01	00 0,0%		04	01	02	01		0,61
	62,5%		12,5%			50,0%	12,5%	25,0%	12,5%		

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) ***comparação entre sem e com revestimento

Fonte: Autores.

Gráficos 3: A - Extensão do processo inflamatório sem revestimento. B - Extensão do processo inflamatório com revestimento.



3.4 INTENSIDADE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO

Com relação a intensidade do processo inflamatório não se observou diferença entre os momentos de avaliação ou entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 4, Gráficos 4 A / 4 B).

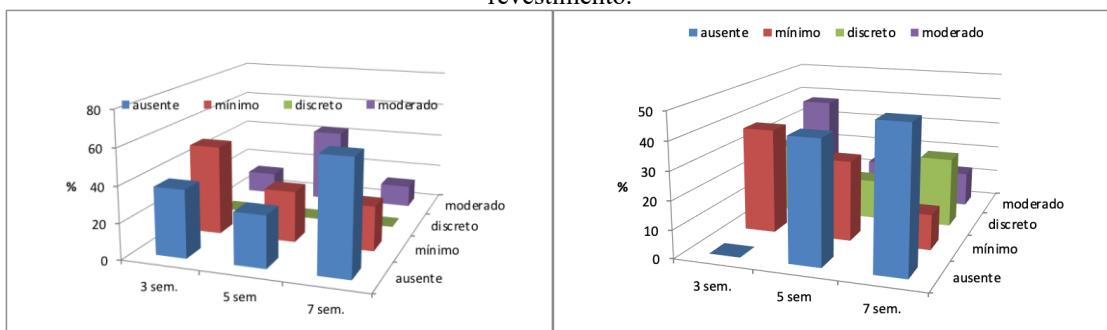
Tabela 4 - Intensidade do Processo Inflamatório

	SEM REVESTIMENTO					COM REVESTIMENTO					p**	p***
	Ausent	Mínim o	Discr	Mod	p*	Ausent	Mínim o	Discr	Mod			
3 s	03 37,5%	04 50,0%	00 0,0%	01 12,5%	0,4	00 0,0%	03 37,5%	02 25,0%	03 37,5%	0,3	0,10	
6 s	02 28,6%	02 28,6%	00 0,0%	03 42,9%		03 42,9%	02 28,6%	01 14,3%	01 14,3%		0,53	
7 s	05 62,5%	02 25,0%	00 0,0%	01 12,5%		04 50,0%	01 2,5%	02 25,0%	01 12,5%		0,48	

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) ***comparação entre sem e com revestimento.

Fonte: Autores.

Gráficos 4: A - Intensidade do Processo Inflamatório sem revestimento. B - Intensidade do processo inflamatório com revestimento.



3.5 INFILTRAÇÃO POR CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS

Com relação a infiltração por células gigantes multinucleadas não se observou diferença entre os momentos de avaliação ou entre os grupos ($p > 0,05$) (Tabela 5, Gráficos 5 A / 5 B).

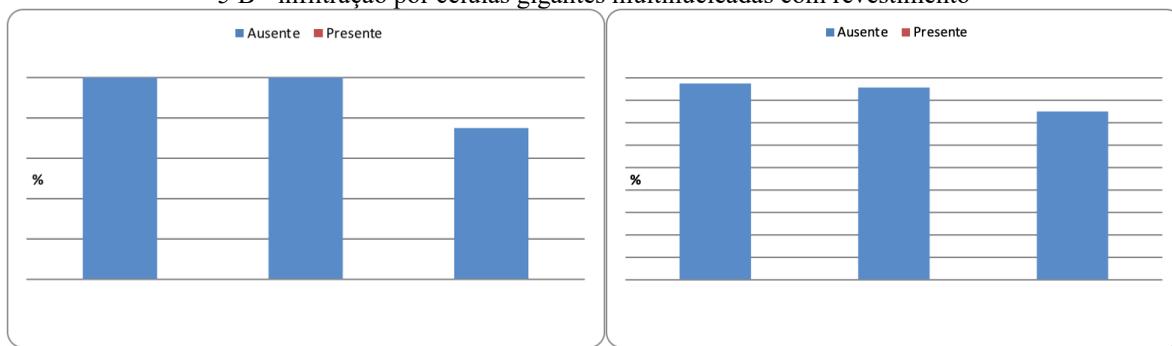
Tabela 5 - Infiltrado por Células Gigantes Multinucleadas

	SEM REVESTIMENTO			COM REVESTIMENTO			p***
	Ausente	Presente	p*	Ausente	Presente	p**	
3 s	08 100,0%	00 0,0%	0,1	07 87,5%	01 12,5%	0,77	1,00
6 s	07 100,0%	00 0,0%	2	06 85,7%	01 14,3%		1,00
7 s	06 75,0%	02 25,0%		06 75,0%	02 25,0%		0,98

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) *** comparação entre sem e com revestimento

Fonte: Autores.

Gráfico 5 A - infiltração por células gigantes multinucleadas sem revestimento Gráfico 5 B - infiltração por células gigantes multinucleadas com revestimento



3.6 FIBROSE CONCÊNTRICA

No grupo sem revestimento nanotecnológico não se observou diferença expressiva de acordo com o tempo ($p = 0,52$). No grupo com revestimento, observou-se progressão de ausência para mínimo de 3 a 7 semanas ($p = 0,01$). Na comparação dos dois grupos observou-se que com 7 semanas a fibrose foi mais frequente no grupo com revestimento nanotecnológico ($p = 0,02$) (Tabela 6, Gráficos 6 A e 6 B).

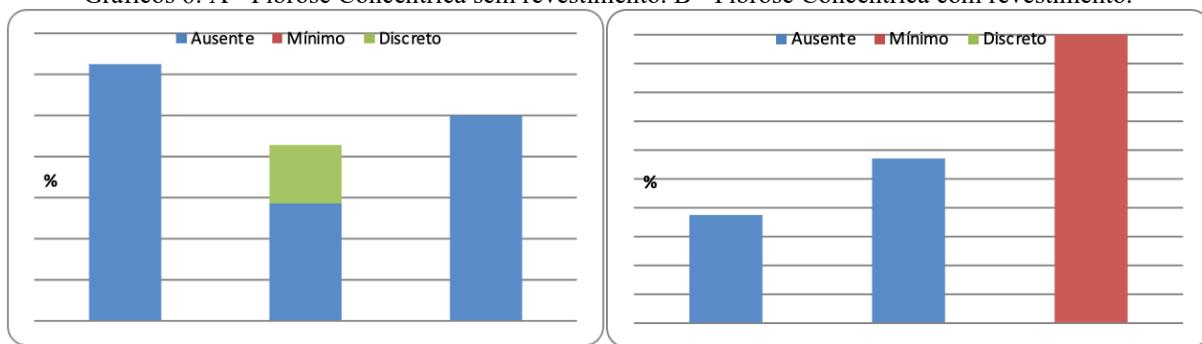
Tabela 6 - Fibrose Concêntrica

	SEM REVESTIMENTO			p*	COM REVESTIMENTO			p***
	Ausente	Mínimo	Discreto		Ausente	Mínimo	Discreto	
3 s	05 (62,5%)	02 (25,0%)	01 (12,5%)	0,52	03 (37,5%)	02 (25%)	03 (37,5%)	0,01
6 s	02 (28,6%)	02 (28,6%)	03 (42,8%)		04 (57,1%)	02 (28,6%)	01 (14,3%)	0,43
7 s	04 (50,0%)	03 (37,5%)	01 (12,5%)		00 (0,0%)	08 (100%)	00 (0,0%)	0,02

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) *** comparação entre sem e com revestimento

Fonte: Autores.

Gráficos 6: A - Fibrose Concêntrica sem revestimento. B - Fibrose Concêntrica com revestimento.



3.7 PROLIFERAÇÃO ANGIOFIBROBLÁSTICA

No grupo sem revestimento nanotecnológico observou-se uma variação entre 3 e 5 semanas ($p = 0,04$) mas com retorno de padrão de ausência de proliferação angiofibroblástica com 7 semanas. No grupo

com revestimento, não se observou alteração significativa ($p = 0,27$.) Na comparação dos dois grupos não se observou diferença significativa ($p > 0,05$) (Tabela 7, Gráfico 7).

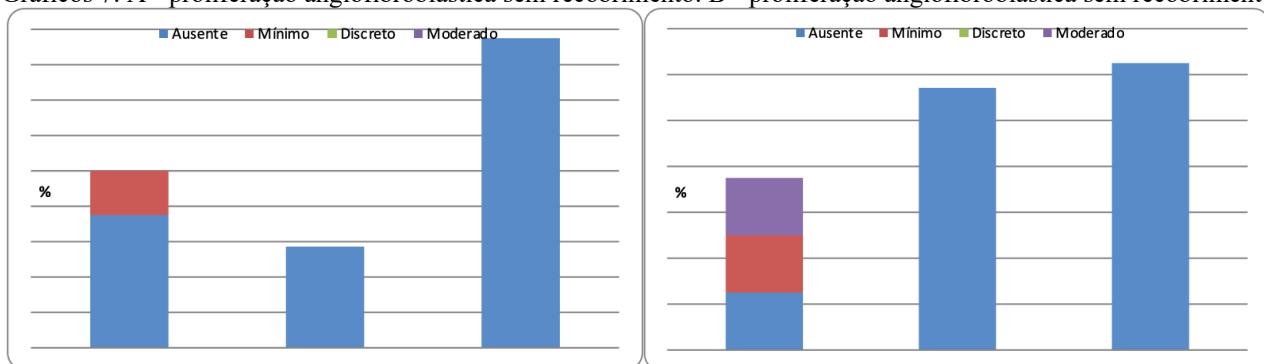
Tabela 7 - Proliferação Angiofibroblástica

SEM REVESTIMENTO						COM REVESTIMENTO					
Ausent	Mínim	Discret	Mod.	p*	Ausent	Mínim	Discret	Mod.	p*	p**	
3s	03	04	00	01	0,04	01	02	02	03	0,2	0,1
	37,5%	50,0%	0,0%	12,5%		12,5%	25,0%	25,0%	37,5%		9
6s	02	01	02	02		04	00	01	02		0,5
	28,6%	14,3%	28,6%	28,6%		57,1%	0,0%	4,3%	28,6%		7
7s	07	01	00	00		05	01	02	00		0,3
	87,5%	12,5%	0,0%	0,0%		62,5%	12,5%	25,0%	0,0%		1

NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson * comparação entre os grupos (sem revestimento) ** comparação entre os grupos (com revestimento) *** comparação entre sem e com revestimento.

Fonte: Autores.

Gráficos 7: A - proliferação angiofibroblástica sem recobrimento. B - proliferação angiofibroblástica sem recobrimento



3.8 PIGMENTO GRANULAR NEGRO

Pigmento granular negro foi visto em todos os casos e em todas as semanas com revestimento nanotecnológico.

4 DISCUSSÃO

A avaliação dos resultados foi feita através de análise histológica. As reações orgânicas dos camundongos aos implantes foram divididas em categorias e a comparação intergrupos se fez em cima destas características.¹¹

Constituíram a amostra deste estudo 46 amostras de tecido subcutâneo de camundongos testado para reação biológica a fio metálico sem e com revestimento nanotecnológico 3 (8 amostras), 5 (7 amostras) e 7 semanas (8 amostras) após o implante.

Discutiremos o comportamento pelos estudos que apresentaram diferença estatística visto as análises de INFILTRAÇÃO EOSINOFÍLICA, INTENSIDADE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO, INFILTRAÇÃO POR CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADA não apresentarem diferença estatística entre os dois grupos.

Quanto ao Padrão de Processo Inflamatório:

No grupo sem revestimento nanotecnológico houve progressão de padrão inflamatório predominantemente ausente ou crônico proliferativo com 5 semanas para fibrose com 7 semanas ($p = 0,01$). No grupo com revestimento observou-se o mesmo fenômeno ($p < 0,001$). Não se verificou diferença de evolução entre os dois grupos ($p > 0,05$).

A extensão do processo inflamatório não variou com os tempos de análise no grupo sem revestimento ($p = 0,17$). No grupo com revestimento, observou-se mudança de predomínio de extensão moderada para discreta ou mínima ($p = 0,04$). Na comparação dos dois grupos observou-se que com 3 semanas a extensão do processo inflamatório foi maior no grupo com revestimento nanotecnológico ($p = 0,02$).

Em se analisando a intensidade do processo inflamatório, houve predomínio da ausência ou presença mínima. Não houve diferença entre os momentos de avaliação ou entre os grupos ($p > 0,05$).

Observou-se risco de fibrose no grupo sem revestimento 7 vezes maior quando comparado a 3^a com a 7^a semana ($RR = 7,0$ IC 95% = 1,09 a 44,6). No grupo com revestimento o risco foi 1,7 vezes maior ($RR = 1,7$, IC 95% = 0,83 a 3,7) na comparação entre a 3^a e a 7^a semana.

Em todas as amostras analisadas de cada série do grupo com revestimento nanotecnológico foi encontrado pigmento granular negro, enquanto que o grupo sem revestimento não apresentou tal característica em nenhum momento.

O pigmento granular negro encontrado na microscopia corresponde ao desplacamento do material do implante, que pode ocorrer em decorrência do desgaste ou corrosão do metal.

5 CONCLUSÃO

Após avaliação dos resultados feita através por análise histológica em 46 amostras de tecido subcutâneo de camundongos com e sem recobrimento de AlTiCrN+Si3N4 (Nitreto de Cromo alumínio titânio envelopadas em uma camada de nitreto de silício) verificou-se que infiltração eosinofílica, intensidade do processo inflamatório, infiltração por células gigantes multinucleada não apresentarem diferença estatística entre os dois grupos.

Fibrose no grupo com revestimento 1,7 vezes maior ($RR = 1,7$, IC 95% = 0,83 a 3,7) e presença de pigmento granular negro caracterizam desgaste, desplacamento e/ou corrosão do recobrimento.

Conclui-se que tal material não teria espaço para para utilização em recobrimento nanotecnológico em implantes metálicos.

REFERÊNCIAS

1. KUMAR S.S.D., ABRAHAMSE H., Review Advancement of Nanobiomaterials to Deliver Natural Compounds for Tissue Engineering Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 6752; doi:10.3390/ijms21186752
2. SILVEIRA S.R.; SAHM B.D.; KREVE S.; REIS A.C.; Osseointegration, antimicrobial capacity and cytotoxicity of implant materials coated with graphene compounds: A systematic review. *Japanese Dental Science Review* 59 (2023) 303–311
3. BOMFIM V.V.B.S. ET COLS. Inovações em cirurgia ortopédica: Avanços tecnológicos e estratégias para recuperação pós operatória. *Rev. Íbero Americanas humanidades, ciência e Educação.* Sao Paulo, V 9 n 12 dez. 2023
4. NAVARRO M., MICHARDI A., CASTAÑO O., PLANELL J.A. Biomaterials in Orthopaedics. *J. R. Soc. Interface* 2008(5), 1137-1158.
5. DIAS R.C., KISAKI Y., UNGARETTI A., BREDEMEIER F., TARRAGÔ R., SCHWARTSMANN C.R. Estudo Experimental da Reação Tecidual Óssea ao Titânio Ti6Al4V Recoberto com Hidroxiapatita. *Rev Bras de Ortopedia e Traumatologia.* 1993, Junho.
6. LAZARINIS S., KÄRRHOLM J., HAILER N.P. Effects of Hydroxyapatite Coating on Survival of an Uncemented Femoral Stem. *Acta Orthopaedica* 2011; 82 (4): 399–404.
7. CATALIN M., ADRIAN P., STANCA C. Selection of biomaterials for orthopaedic applications using the ponderated properties method. *The romanian review precision mechanics, optics & mechatronics*, 2009 (19), 36.
8. VOIGT J.D., MOSIER M. Hydroxyapatite (HA) coating appears to be of benefit for implant durability of tibial components in primary total knee arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2011; 82 (4): 448–459
9. SILVA V.V. Aplicação de biomateriais em ortopedia e engenharia de tecido ósseo. *Rev Saúde Meio Ambiente.* 2017;5(2):14-27.
10. RODRIGUES L.B. Aplicações de biomateriais em ortopedia. *Estudos Tecnológicos em Engenharia.* 2013;9(2):63-76.
11. COSTA T.O.A, DONATO NETO E.P., SENA A.J.G., GUIMARÃES A.L.S. Uso de biomateriais e técnicas regenerativas em cirurgias ortopédicas. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences.* 2024;6(11):3104-3112.