

APLICAÇÃO DE BIOMATERIAIS EM ORTOPEDIA E ENGENHARIA DE TECIDO ÓSSEO

Viviane Viana Silva¹

RESUMO

Biomateriais vêm sendo amplamente estudados para o desenvolvimento de dispositivos biomédicos voltados para aplicações em ortopedia convencional e engenharia de tecido ósseo não só por apresentarem características físico-químicas e estruturais adequadas, mas também por exibirem comportamento biológico compatível e aceitável pelo sistema vivo hospedeiro. Na área da ortopedia, existem diversos tipos de dispositivos ortopédicos tais como placas, pinos, parafusos e próteses. Esses dispositivos são geralmente produzidos em metais puros, ou combinados com cerâmicos e polímeros, e podem ser utilizados para fixação de fratura óssea ou para substituição de tecidos duros. Embora o mercado de dispositivos ortopédicos esteja bem consolidado, a busca por novos materiais destinados a implantes e próteses ortopédicas vem expandindo significativamente, uma vez que os produtos disponíveis à população ainda apresentam falhas decorrentes da deficiente resistência mecânica e elevado módulo de elasticidade em comparação ao osso, aliados a problemas decorrentes de corrosão fisiológica e reduzida biocompatibilidade e biofuncionalidade. A engenharia de tecidos, por sua vez, tem se destacado como uma estratégia alternativa inovadora para o reparo e regeneração de tecido ósseo danificado mediante a utilização de materiais biocompatíveis, que sob a configuração de estruturas tridimensionais ou arcabouços (scaffolds) sejam capazes de suportar células osteopontes e fatores tróficos osteogênicos. Neste trabalho são abordados aspectos relevantes relacionados às características, propriedades e comportamento de diferentes tipos de biomateriais para aplicações como dispositivos ortopédicos e estruturas tridimensionais biofuncionais para regeneração de tecido ósseo.

Palavras- Chave: Biomaterial. Implantes. Próteses. Engenharia de tecido ósseo

BIOMATERIAL APPLICATIONS AS ORTHOPEDIC DEVICES AND BONE TISSUE ENGINEERING

ABSTRACT

Biomaterials have been widely studied for developing conventional orthopedic and bone tissue engineered devices since they present not only adequate physicochemical and structural characteristics, but also exhibit biological compatible behavior and are acceptable by the host living system. In the orthopedic field, there are several types of devices such as plates, pins, screws and prostheses. Such devices are generally made of pure metals, or combined with ceramics and polymers, and can be used for fixation of bone fractures or for replacing of hard tissues. Although the orthopedic devices market is well established, the search for new materials for uses as implants and prostheses has been expanding significantly, since the products available to the population still present failures due to their poor mechanical resistance and high modulus of elasticity compared to bone. In addition, problems associated to physiological corrosion, reduced biocompatibility and biofunctionality are also common in these devices. Tissue engineering, in turn, has been highlighted as an alternative strategy for repairing and regeneration of damaged bone tissue using three-dimensional biocompatible structures or scaffolds able to support cells and osteogenic trophic factors. In this paper, relevant aspects related to the characteristics, properties and behavior of different types of biomaterials for applications as orthopedic devices and hybrid 3D-scaffolds for bone tissue regeneration are presented and discussed.

Key-words: Biomaterial. Orthopedic devices. Prostheses. Bone tissue engineering

¹ Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br
Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v, 5, n.2, p. 14-27, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

APLICACIÓN DE BIOMATERIALES EN ORTOPEDIA E INGENIERÍA DE TEJIDO ÓSEO

RESUMEN

Biomateriales han sido ampliamente estudiados para el desarrollo de dispositivos biomédicos orientados a aplicaciones en ortopedia convencional e ingeniería de tejido óseo por presentar características físico-químicas y estructurales adecuadas e exhibir comportamiento biológico compatible y aceptable por el sistema vivo. En el área de la ortopedia, existen diversos tipos de dispositivos ortopédicos tales como placas, pernos, tornillos y prótesis. Estos dispositivos generalmente se producen en metales puros, o combinados con cerámicos y polímeros, y se pueden utilizar para la fijación de la fractura ósea o para la sustitución de tejidos duros. Aunque el mercado de dispositivos ortopédicos está bien consolidado, la búsqueda de nuevos materiales destinados a implantes y prótesis ortopédicas viene ampliando significativamente, ya que los productos disponibles todavía presentan fallas derivadas de la deficiente resistencia mecánica y elevado módulo de elasticidad en comparación al hueso. Además, existen otros problemas derivados de la corrosión fisiológica y reducida biocompatibilidad y biofuncionalidad. La ingeniería de tejidos, a su vez, se ha destacado como una estrategia alternativa para la reparación y regeneración de tejido óseo por la utilización de estructuras tridimensionales (scaffolds) biocompatibles que soportan células y los factores tróficos osteogénicos. En este artículo, se abordarán aspectos relevantes relacionados con las características, propiedades y comportamiento de diferentes tipos de biomateriales para el desarrollo de dispositivos para aplicación en ortopedia e ingeniería de tejido óseo

Palabras-clave: Biomaterial. Implantes. Prótesis. Ingeniería de tejido óseo

INTRODUÇÃO

A necessidade de reestabelecer funções perdidas de órgãos ou tecidos afetados por alguma doença ou trauma vem contribuindo para grandes avanços na Medicina Regenerativa na busca de estratégias inovadoras para o desenvolvimento de novos materiais e tecnologias passíveis de aplicação na confecção de dispositivos biomédicos, que proporcionem aos pacientes maior expectativa e qualidade de vida^{1,2}.

Materiais voltados para esse tipo de aplicação (denominados biomateriais) são definidos como qualquer substância (que não seja droga ou fármaco) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que possa ser usada por um período de tempo, completa ou parcialmente, como parte de um sistema que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo³. Além disso, eles devem não só ser capazes de desempenharem a função estrutural pretendida, sem desencadear qualquer efeito sistêmico ou local indesejável naquela aplicação específica⁴, mas também apresentarem comportamento biológico semelhante à do órgão ou tecido que está sendo substituído. Portanto, essas características de biocompatibilidade e biofuncionalidade devem estar diretamente relacionadas às propriedades físico-químicas, estruturais e biológicas do implante para que ele desempenhe sua função em harmonia com a resposta frente ao sistema vivo após sua implantação⁵⁻⁷.

Atualmente, o mercado de biomateriais^{3,8} apresenta diversas opções de dispositivos médicos implantáveis no organismo humano que, ao longo dos anos, tem se tornado uma ampla área de investigação⁹⁻¹². Tais dispositivos podem ser compostos por inúmeros tipos de materiais, exigindo um estudo aprofundado para a escolha adequada.

A utilização de implantes e próteses ortopédicas como placas ósseas, parafusos, articulações da anca, joelho, cotovelo e ombros, junção de tendões e ligamentos^{13,14} está direcionada à correção de defeitos e distorções das funções e estruturas originais do tecido ósseo. Esses dispositivos devem ser capazes de suportar principalmente a agressividade corrosiva do

meio fisiológico, levantando-se em conta o peso e a carga dinâmica de solicitação a qual estarão submetidos, de modo a permitir uma qualidade de vida adequada ao paciente. No intuito de se alcançar este objetivo, a utilização de materiais biocompatíveis e com funcionalidade biológica passou a ser uma alternativa interessante em cirurgias reconstrutivas do aparelho locomotor e no tratamento de doenças congênitas, traumáticas e tumorais de tecidos ósseos¹⁵⁻¹⁷, permitindo assim uma melhor interação entre a prótese e o sistema ósseo hospedeiro para a manutenção da integridade e a funcionalidade original do sistema.

A associação entre células osteopotentes e biomateriais vem também sendo amplamente investigada como uma estratégia alternativa para reconstrução de tecido ósseo. Tal estratégia, denominada de Engenharia de Tecidos¹⁷⁻¹⁹, consiste em se utilizar estruturas tridimensionais ou arcabouços (scaffolds) porosos biodegradáveis capazes de propiciar a adesão e suportar o crescimento, proliferação e diferenciação celular com o intuito de regenerar ou reparar, de maneira controlada, tecidos danificados. Para que esta regeneração aconteça adequadamente, o scaffold deve apresentar uma arquitetura interna porosa compatível ao tamanho e morfologia das células ósseas bem como propriedades de superfície, resistência mecânica e taxas de degradação adequadas, e biocompatibilidade com o tecido hospedeiro onde será implantado²⁰. Para isso, faz-se necessário desenvolver estruturas tridimensionais e protocolos de cultivo celular voltados ao desenvolvimento de substitutos ósseos¹⁹.

BIOMATERIAIS UTILIZADOS EM ORTOPEDIA CONVENCIONAL

A Organização Mundial de Saúde (OMS), apoiada pelo Banco Mundial, lançou formalmente um programa de conscientização geral (Movimento Articular 2000/2010, denominado “Década do Osso e da Articulação”) tendo em vista o fato de doenças osteoarticulares estarem gerando um enorme impacto sócio econômico e um imenso problema clínico e de saúde pública. Os principais objetivos desse programa consistem basicamente: (i) na conscientização da crescente importância das doenças músculo esqueléticas; (ii) no estímulo à participação responsável dos pacientes em parceria com os profissionais de saúde, no contexto do seu tratamento; e (iii) na promoção ao conhecimento, pesquisa, prevenção e tratamento das doenças músculo-esqueléticas. No intuito de se alcançar estes objetivos, a Ortopedia aliada à Engenharia e demais ramos científicos vêm buscando métodos e materiais visando a reconstrução e o restabelecimento de lesões do aparelho locomotor a fim de alcançar, cada vez mais, a longevidade com saúde física e emocional. Estratégias, como a utilização de biomateriais, tornou-se um procedimento corrente em cirurgias reconstrutivas do aparelho locomotor, no tratamento de doenças congênitas, traumáticas e tumorais¹⁵⁻¹⁷ a fim de permitir uma melhor integração entre a prótese e o sistema ósseo remanescente, mantendo a integridade e a biofuncionalidade do tecido ósseo original.

Para isso, dispositivos ortopédicos podem ser desenvolvidos, na maioria das vezes, a partir da utilização de materiais sintéticos oriundos de metais, cerâmicos e polímeros, que na forma pura ou combinada, devem apresentar propriedades adequadas a uma dada aplicação³.

BIOMATERIAIS METÁLICOS

Dentre os diferentes tipos de materiais disponíveis para a confecção de dispositivos ortopédicos, a classe dos metais destaca-se por apresentar excelente desempenho mecânico, como elevada resistência à fadiga e à fratura²¹⁻²³. Devido a estas características, os metais têm sido

1 Universidade Federal do ABC. E-mail: viviane.viana@ufabc.edu.br

Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA, Três Lagoas, v. 5, n.2, p. 14-27, agosto/dezembro. 2017. ISSN: 2447-8822

amplamente utilizados como componentes estruturais visando à substituição, reforço ou estabilização de tecidos duros constantemente submetidos a altas cargas de tração e compressão. Esses materiais devem ser também quimicamente estáveis e resistentes à corrosão para minimizar a degradação no meio fisiológico^{21,22} sob a forma de íons metálicos, que podem interagir com espécies e biomoléculas reativas levando a respostas adversas como osteólise, inflamações, reações alérgicas, vasculites, teratogenicidade e cancer. O processo de corrosão fisiológica pode ser minimizado a partir da passivação da superfície do implante por recobrimento com uma camada de óxido ou de qualquer material não corrosivo (cerâmico ou polimérico), que impede a troca iônica entre o implante e o meio²¹. Outra limitação apresentada pelos metais se deve aos diferentes valores de módulo de elasticidade e resistência à fadiga do implante e do osso humano. Se o valor do módulo de elasticidade do implante for muito superior ao do osso, o implante suportará a carga e o osso não receberá o estímulo necessário para manter sua massa^{21,22} resultando em redução na densidade óssea e afrouxamento do implante. A inserção de poros²¹ ou funcionalização da superfície com materiais osteocondutivos^{24,25} pode minimizar a diferença entre propriedades mecânicas do implante e do osso, além de favorecer uma maior adesão física entre o tecido hospedeiro e a superfície do implante. As aplicações mais comuns dos implantes metálicos incluem fios, parafusos e placas para fixação de fraturas, implantes permanentes e próteses para substituição de articulações²¹⁻²³.

Os aços inoxidáveis^{21,26} são ligas constituídas basicamente de ferro, contendo ainda em sua composição pequenas quantidades de carbono (até 0,03%), cromo (12% a 15%), níquel (12% a 15%) e molibdênio (2% a 3%). Esses materiais apresentam boas propriedades mecânicas, baixo custo em relação a outros metais, fácil processamento e alta disponibilidade. Sua principal aplicação é como dispositivos para fixação de próteses (parafusos e placas). A propriedade de não oxidável ou inox se deve à formação de uma camada passivadora de óxido de cromo na superfície do metal para conferir uma maior resistência à corrosão²⁷⁻²⁹. A presença de baixos teores de carbono (máximo de 0,03%) na composição da liga inox tem como objetivo favorecer a formação de precipitados de carbonetos de cromo na sua estrutura visando um aumento de resistência mecânica à liga. O níquel, por sua vez, é adicionado com a finalidade de estabilizar a estrutura austenítica do ferro e melhorar a resistência à corrosão. A adição de molibdênio em concentrações acima de 2% torna a camada de passivação mais resistente em meios corrosivos. Entretanto, os implantes de ligas de aço 316L não apresentam resistência adequada à corrosão, e assim seu uso tem sido questionado devido à presença de níquel e sua toxicidade, o que pode ocasionar problemas como alergias, cancer e atividades genotóxicas ou mutagênicas³⁰. Os efeitos adversos da liberação de níquel resultaram no desenvolvimento de novas ligas de aço inoxidável sem a presença deste elemento. Neste caso, o níquel é substituído pelo nitrogênio (0,10% a 0,16%) na liga 316LN que apresenta maiores valores de resistência ao desgaste, resistência à corrosão e ductilidade³⁰.

O titânio³¹ e suas ligas³² têm sido largamente utilizados como próteses permanentes e fixadores de fraturas devido a sua elevada biocompatibilidade, baixos valores de densidade e de módulo de elasticidade, e resistência à corrosão superior em comparação a do aço inoxidável. Além disso, o titânio favorece o processo de ósseo-integração necessário aos implantes de longa duração. Por outro lado, o titânio comercialmente puro (Ti-cp) apresenta baixa resistência ao desgaste, sendo assim utilizado como elemento base para a formação de ligas (Ti-6Al-4V) com melhor resistência à tensão. As ligas de titânio estabilizadas com alumínio (Al), estanho (Sn) e zircônio (Zr) apresentam boa resistência à corrosão, mas limitada resistência mecânica a baixas temperaturas, enquanto que as ligas estabilizadas com vanádio (Va), molibdênio (Mo), e nióbio (Nb) exibem valores de módulo de elasticidade mais próximo àqueles apresentados pelo osso. A

liga de níquel-titânio (Ni-Ti) ou Nitinol, vem sendo utilizada na confecção de gampos ortopédicos em virtude de suas notáveis propriedades de memória de forma, superelasticidade, e resistência à fadiga e à torção³³.

As ligas à base de cobalto e cromo (Co-Cr) vêm sendo utilizadas na fabricação de próteses ortopédicas para joelho, ombro e quadril, e como dispositivos para fixação de fraturas^{21, 26, 34}. Estas ligas são não-magnéticas, altamente resistentes ao desgaste, calor e à corrosão, possibilitando sua aplicação por longos períodos de tempo. A resistência ao desgaste das ligas Co-Cr supera a dos aços inoxidáveis e das ligas de titânio. As desvantagens destas ligas estão relacionadas à baixa plasticidade e dificuldade na usinabilidade. Igualmente ao aço inoxidável, a resistência à corrosão das ligas Co-Cr se deve à formação da camada protetora de óxido de cromo (CrO₂). A adição de pequenas quantidades de ferro, molibdênio e tungstênio podem também contribuir para melhorar a resistência da liga à abrasão. As ligas de Co-Cr mais utilizadas em ortopedia são as ligas Co-Cr-Mo, Co-Cr-Ni-Mo (Vitallium), Co-Cr-Ni-W e Co-Cr-Ni-W-Fe.

BIOMATERIAIS CERÂMICOS

Biomateriais cerâmicos são constituídos de elementos metálicos e não metálicos, que sob a forma de óxidos, fosfatos, silicatos e carbetos, vêm sendo amplamente empregados na fabricação de componentes de implantes e próteses ortopédicas para reparação e regeneração de tecido ósseo³⁵⁻³⁹. Embora esses materiais apresentem excelente biocompatibilidade e favoreçam uma desejada interação entre o osso e o implante, eles apresentam uma baixa resistência mecânica para suportar cargas estáticas e dinâmicas. Essa limitação restringe suas aplicações a preenchimento de defeitos ósseos e em recobrimento de prótese metálicas ortopédicas, que sob a forma de cimentos e misturas bifásicas a base de fosfatos de cálcio vem sendo desenvolvidos para a obtenção de compostos minerais semelhantes à apatita biológica (componente mineral do osso). Além disso, estruturas tridimensionais que mimetizam a estrutura dos tecidos duros vêm também sendo intensamente investigadas^{38,40}. Essas estruturas, geralmente compostas por hidroxiapatita e silicatos na forma de biovidros e vitrocerâmicos, são capazes de estimular a regeneração do tecido decorrente da resposta do meio hospedeiro que reconhece o material como semelhante ao tecido natural. Por sua vez, fosfatos de cálcio solúveis e bioabsorvíveis participam do processo metabólico do organismo por sofrerem degradação no meio fisiológico por ação química e biológica, sendo lentamente incorporados por células em crescimento no sítio de reparação⁴¹⁻⁴³. Os óxidos de alumínio (alumina)^{44,46} e de zircônio (zircônia)^{46,47} são também bem tolerados pelo sistema vivo (comportamento biotolerante) sem, no entanto, perderem suas propriedades físico-químicas, estruturais e mecânicas, e não provocar nenhuma resposta adversa por parte do tecido ósseo.

Devido à similaridade química à fase mineralizada do tecido ósseo, aliada à excelente biocompatibilidade, comportamento osteocondutivo, capacidade para permitir a adsorção de proteínas e proliferação de células ósseas (fibroblastos e osteoblastos), faz com que a hidroxiapatita de cálcio sintética seja o principal material cerâmico bioativo utilizado para recobrimento e funcionalização de dispositivos ortopédicos⁴⁸. Além disso, sua estrutura é passível de substituição por íons metálicos (K⁺, Na⁺, Mg²⁺, Mn²⁺), carbonatos (CO₃²⁻), fluoretos (F⁻) e cloretos (Cl⁻)⁴⁹, conferindo características para que atue como reserva de cálcio e fósforo, e sistema regulador de diferentes íons nos fluídos corporais por meio de sua liberação ou armazenamento.

Por sua vez, cimentos de fosfatos de cálcio bioabsorvíveis⁴³ torna-se uma alternativa atrativa para utilização como enxertos e recobrimentos funcionais ósseos tendo em vista sua

facilidade de manipulação e injeção o que torna os processos cirúrgicos menos invasivos, a capacidade de solidificação *in situ* sem geração de calor apreciável, de bom ajuste ao local do implante, mesmo em defeitos geometricamente complexos, garantindo maior interação superficial entre o tecido ósseo e o implante. Além do mais, há a possibilidade de incorporação de fatores de crescimento em sua estrutura para estimular reações biológicas específicas e liberação controlada de fármacos e moléculas bioativas em sítios alvos do sistema esquelético⁵⁰.

Vidros bioativos são materiais osteocondutores constituídos de óxidos de silício, cálcio, sódio e fósforo ($\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-P}_2\text{O}_5$), de composição definida, que apresentam excelentes propriedades de adesão mecânica e interação com o tecido ósseo^{51,52}. Formulações que contêm de 52% a 60% em massa de SiO_2 se ligam mais lentamente ao osso, enquanto que para composições superiores a 60% não se observa ligação entre o tecido e o implante. Além disso, estudos revelam que a dissolução de íons Si^{4+} , Ca^{2+} e PO_4^{3-} presentes na composição do biovidro comercial Bioglass® 45S5 estimulam a expressão de diversos tipos de genes de células osteoblásticas favorecendo o processo de angiogênese *in vitro* e *in vivo*.²⁶ Embora a capacidade dos biovidros em estimular o crescimento ósseo exceda a dos implantes à base de hidroxiapatita²⁶, esses materiais exibem baixa resistência à fratura e restrita usinabilidade. Entretanto, suas propriedades mecânicas podem ser melhoradas a partir de tratamentos térmicos para nucleação e crescimento dos cristais vítreos. Neste caso, os vidros bioativos apresentariam a configuração de uma vitrocerâmica como as formas comerciais Ceravital⁵³ ($\text{Na}_2\text{O-K}_2\text{O-MgO-CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5$), Bioverit I⁵⁴ ($\text{SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-MgO-CaO-P}_2\text{O}_5$) e A-W Cerabone⁵⁵ ($\text{MgO-CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-CaF}_2$). O aumento da cristalinidade nesses materiais modifica suas propriedades físico-químicas e estruturais, porém contribui para a redução do índice de bioatividade. O desenvolvimento de vitrocerâmicas a partir de biovidros de composição semelhante à do Bioglass® 45S5 (como o Biosilicato®) vem sendo estudado com o intuito de combinar as propriedades mecânicas superiores das vitrocerâmicas e a elevada bioatividade dos biovidros. Neste caso, o Biosilicato®⁵⁶, apresentaria grau de cristalinidade próximo a 100%, além de exibir comportamento bioativo significativo e valor de módulo de elasticidade mais próximo ao do osso cortical.

A alumina (Al_2O_3) é um biocerâmico cristalino de elevada dureza, resistência à compressão e à abrasão⁵⁷. As fortes ligações entre os íons Al^{3+} e O^{2-} , e a elevada proporção de oxigênio em sua estrutura faz com que seja um material quimicamente inerte e altamente estável em meios fisiológicos⁴⁴. Alumina policristalina de alta densidade ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) e elevada pureza (>99,5%) é a mais utilizada em ortopedia, conferindo tenacidade e resistência à tensão e à fadiga ao implante. Pequenas quantidades (<0,5%) de óxido de magnésio (MgO) também podem ser adicionadas à alumina policristalina⁵⁸ para melhorar suas propriedades mecânicas para confecção de acetábulos e cabeças femorais para artroplastias de quadril, próteses de joelho, parafusos para ossos e como substitutos segmentares de ossos.

A zircônia (ZrO_2) é outro tipo de biomaterial cerâmico inerte que apresenta elevada tenacidade e resistência à flexão e ao desgaste erosivo para aplicação em sítios sujeitos a tensões biomecânicas⁴⁶ como articulações de quadril, joelho e ombro. Em comparação à alumina policristalina, este material apresenta maior resistência mecânica ao desgaste, é menos duro e menos rígido. Estudos revelam que o desenvolvimento de dispositivos ortopédicos utilizando combinações de zircônia e alumina pode ser uma alternativa altamente interessante na confecção de dispositivos ortopédicos com propriedades mecânicas otimizadas e desgaste minimizado⁵⁹.

BIOMATERIAIS POLIMÉRICOS

Biomateriais poliméricos ou biopolímeros são constituídos por macromoléculas orgânicas, de origem sintética ou natural, que podem ser quimicamente modificadas. Os polímeros sintéticos biodegradáveis^{60,61} são os mais utilizados em ortopedia como componentes em próteses permanentes, devido à diversificação de composições e maior disponibilidade de materiais com propriedades mecânicas e físicas desejadas para aplicações específicas além de poderem ser processados facilmente em diversas formas e estruturas a um custo razoável.

Entretanto, podem apresentar limitação mecânica uma vez que são passíveis de sofrer degradação no ambiente que modifica sua estrutura e propriedades⁶². Quando a degradação ocorre de forma não controlada e não prevista, o seu desempenho pode comprometer processos inflamatórios bem como favorecer alteração dimensional dos dispositivos e redução de suas propriedades mecânicas⁶⁰. Por outro lado, se o biopolímero é processado para degradar em meio fisiológico, ele pode substituir um tecido danificado por um período de tempo necessário ao reparo natural da área afetada. Para isso, além de ser biodegradável, deve também estimular a regeneração tecidual e apresentar cinética de degradação compatível a do reparo de modo que o novo tecido em formação possa progressivamente substituir o implante polimérico nas funções requeridas⁶³.

Os polímeros podem ser obtidos a partir de reações de polimerização ou por meio de organismos vivos. Os materiais poliméricos mais usados em ortopedia são o polietileno de ultra-alto peso molecular (UHMWPE)⁶⁴ e o polimetilmetacrilato (PMMA)⁶⁵. O UHMWPE tem sido extensivamente utilizado em articulações, principalmente nas artroplastias de quadril e joelho. Esse material possui amortecimento de impacto eficaz e baixo coeficiente de atrito, embora exiba uma baixa resistência ao desgaste^{66,67}. O PMMA é muito utilizado em ortopedia como cimento ósseo para fixação de próteses de quadril e joelho, em reparos de defeitos de crânio e em cirurgias de coluna⁶⁸. O uso do PMMA como cimento ósseo revolucionou a utilização de próteses de quadril e, desde então, nenhum outro método de fixação tem apresentado melhores resultados em longo prazo, apesar das controvérsias em torno de sua utilização^{69,70}.

Ácido polilático⁷¹ (PLA), ácido poliglicólico⁷² (PGA) e polidioxanona⁷³ (PDS) são os polímeros bioabsorvíveis mais comumente utilizados em aplicações ortopédicas temporárias como suturas, dispositivos de reconstrução de ligamentos e de meniscos, e de fixação em reparo de fraturas. A fixação óssea, por sua vez, foi uma aplicação posterior que surgiu com o desenvolvimento dos pinos biodegradáveis para cirurgias de pé e tornozelo. Atualmente, as áreas de maior evolução clínica dos implantes biodegradáveis são joelho e ombro^{74,75}.

Dispositivos poliméricos para aplicações ortopédicas permanentes devem ser projetados utilizando-se polímeros inertes, biocompatíveis e atóxicos, de modo que suas propriedades sejam mantidas por longos períodos de tempo. As aplicações mais importantes para polímeros em ortopedia permanente incluem suturas, tecidos, implantes ortopédicos, dispositivos de fixação, cimentos ósseos e componentes acetabulares para cirurgias de quadril. Entre os materiais mais utilizados estão os polímeros fluorados como o teflon, poliamidas, elastômeros, silicones, poliésteres e policarbonatos.

ESTRATÉGIAS EM ENGENHARIA DE TECIDOS PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA

A engenharia de tecidos⁷⁶ é um novo ramo da ciência voltada para a pesquisa multidisciplinar, que envolve conhecimentos de medicina, biologia e engenharia, para o desenvolvimento de substitutos biológicos de reparação, reconstrução e regeneração de tecidos decorrente de grande perda de integridade tecidual por traumas e deformidades do seu desenvolvimento. Diferentemente dos tratamentos convencionais vigentes, baseados em cirurgia

reconstrutora ou transplante de órgãos, estratégias em engenharia tecidual possibilitam o desenvolvimento de substitutos biofuncionais para órgãos e tecidos com tolerância imunológica para implantação, sem risco de rejeição pelo paciente. Por isso, a aplicação de biomateriais sintéticos e naturais na regeneração do tecido ósseo^{77,78} é relevante pelo pouco dano causado aos tecidos saudáveis, fácil dissolução e absorção em meio fisiológico, baixo risco de contaminação viral e bacteriana, estímulo à formação óssea, e fácil disponibilização no mercado.

O osso é um tipo de tecido conjuntivo especializado, composto por células e uma matriz extracelular calcificada. O processo de remodelação óssea consiste em uma atividade conjunta de destruição de áreas lesadas ou envelhecidas do osso por células osteoclásticas e reconstrução do tecido por células osteoblásticas, de modo que haja uma correlação entre formação e reabsorção óssea. A consolidação do reparo ósseo vai depender basicamente de um suprimento sanguíneo adequado, da presença e estabilidade mecânica de um arcabouço tridimensional para suporte físico estrutural e do tamanho e morfologia do sítio lesionado, uma vez que regiões extensas podem tornar-se críticas ao reparo limitando o mecanismo regenerativo com a formação de uma matriz de tecido conjuntivo fibroso (não ósseo) indesejado. Por isso, a escolha de biomateriais adequados para utilização como substitutos do tecido ósseo deve levar em conta não só a sua biocompatibilidade e biodegradabilidade⁷⁹, mas também sua capacidade para condução de osteoblastos ou de células precursoras de osteoblastos para o sítio lesado⁸⁰ bem como a incorporação de fatores regulatórios que promovam o recrutamento e crescimento celular no sítio alvo⁸¹. Além disso, esses biomateriais devem ser processados sob a configuração de uma estrutura tridimensional⁸² adequada para conferir suporte físico para migração, adesão e diferenciação celular durante o processo de neoformação óssea, remodelação e integração com o tecido hospedeiro⁸³.

A estrutura tridimensional (ou scaffold) pode ser construída utilizando tecnologia computacional CAD/CAM em que modelos tridimensionais são obtidos por bioimpressoras⁸⁴ (impressão 3D). Os cartuchos da impressora são preenchidos com uma solução ou gel do biomaterial e suportados em um elevador tridimensional. Quando o elevador é abaixado, os cartuchos depositam camadas da solução ou gel do biomaterial, a fim de construir uma estrutura tridimensional no formato do órgão ou tecido desejado. A informação para a impressão da estrutura pode ser personalizada, utilizando imagem de reconstituição do órgão ou tecido do próprio paciente que auxiliará na definição do seu tamanho e forma.

O arcabouço deve ser fabricado utilizando materiais biocompatíveis, biodegradáveis e porosos⁸⁵, além de ser capaz de suportar células indiferenciadas ou progenitoras que serão cultivadas e diferenciadas de forma ordenada em osteoblastos para que proliferem e formem um novo tecido ósseo sadio. A proliferação dos vasos sanguíneos⁸⁶ é outra condição básica para o crescimento de tecido ósseo, uma vez que a rede de vascularização possibilitará o fornecimento de nutrientes necessários à atividade de células ósseas no sítio alvo. Por isso, fatores de crescimento osteogênicos e endotelial vascular, sequências específicas de peptídeos^{87,88}, bem como moléculas bioativas como proteínas morfogênicas devem ser incorporados à estrutura do arcabouço para conferir biofuncionalidade, ou seja, capacidade para exercer funções biológicas do tecido ósseo original⁸⁹. O processo de biofuncionalização pode ser realizado durante a síntese do scaffold ou após a síntese, utilizando processos químicos como dissolução⁹⁰, adsorção⁹¹, encapsulamento⁹² e recobrimento⁹³.

Em estratégias de engenharia tecidual que utilizam métodos de cultivo em condições *in vitro*⁹⁴, uma pequena quantidade de células é coletada do paciente ou doador compatível para isolamento e pré-cultivo em ambiente laboratorial próprio. Nessas condições, podem ser utilizadas células progenitoras ou diferenciadas (osteoblastos), ou células indiferenciadas

(células-tronco) mesenquimais oriundas da medula óssea ou de tecido adiposo do doador. As células coletadas são então, submetidas à digestão enzimática para isolamento (infusão celular) e pré-cultivo (em garrafas de cultivo) para replicação e expansão até obtenção da quantidade de células desejada (aderência celular na garrafa de 70-80%) para posterior colonização no scaffold. O processo de colonização celular no scaffold deve ser feito em condições controladas, utilizando-se biorreatores, que possibilitará o crescimento de tecido ósseo e sua transplantação no paciente⁹⁵. Após o transplante, o arcabouço deverá degradar ou ser remodelado no sítio transplantado, resultando na formação de um tecido biofuncionalizado a partir da renovação de células hospedeiras, restauração do tecido original remanescente e conservação da sua função fisiológica.

Estratégias que envolvem a regeneração de tecido *in situ*⁹⁶ consistem na implantação do arcabouço acelular incorporado somente com fatores de crescimentos osteogênicos, de vascularização, proteínas e moléculas morfogênicas, que possibilite a migração e sua colonização com células remanescentes do tecido adjacente para regeneração do sítio ósseo danificado. A utilização desse tipo de estratégia é adequada para danos de pequena extensão, tendo em vista que defeitos de grande proporção favorecem a formação de cicatrizes devido à deposição de fibroblastos e eventual fibrose.

REFERÊNCIAS

1. Sabali M, Mangano A, Lianos GD, Boni L, Dionigi G, Mangano A. Bone regeneration using mesenchymal stem cells: challenges and future perspectives in regenerative surgery. *Regen Med.* 2015; 10 (5): 543-547.
2. Bhattacharya I, Ghayor C, Weber FE. The use of adipose tissue-derived progenitors in bone tissue engineering: a review. *Transfus Med Hemother.* 2016; 43(5):336-343.
3. Pires ALR, Bierhalz ACK, Moraes AM. Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. *Química Nova.* 2015; 38(7): 957-971.
4. Bhojar PK, Borade AB. The use of single point incremental forming for customized implants of unicondylar knee arthroplasty: a review. *Res Biomed Eng.* 2015; 31(4): doi:10.1590/2446-4740.0705.
5. Raucci MG, Alvarez-Perez M, Giugliano D, Zeppetelli S, Ambrosio L. Properties of carbon nanotube-dispersed Sr-hydroxyapatite injectable material for bone defects. *Regen Biomater.* 2016; 3(1):13-23.
6. Basel A, Khader SA, Peel F, Towler MR. An injectable glass polyalkenoate cement engineered for fracture fixation and stabilization. *J Funct Biomater.* 2017; 8(25): doi:10.3390/jfb8030025
7. Hejazi F, Mirzadeh H. Roll-designed 3D nanofibrous scaffold suitable for the regeneration of load bearing bone defects. *Progr Biomater.* 2016; 5(3-4): 199-211.
8. Bergsland J, Elle OJ, Fosse E. Barriers to medical device innovation. *Med Devices (Auckl).* 2014; 7(1): 205-209.
9. Cobo I, Li M, Sumerlin BS, Perrier S. Smart hybrid materials by conjugation of responsive polymers to biomacromolecules. *Nat Mater* 2015; 14 (1): 143-159.
10. Holzapfel BM, Reichert JC, Schantz JT, Gbureck U, Rackwitz L, Noth U et al. How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013; 65 (3): 581-603.

11. Balaji A, Vellayappan MV, John A A, Subramanian AP, Jaganathan SK, SelvaKumar M et al. Biomaterials based nano-applications of Aloe vera and its perspective: a review. *RSC Adv.* 2015; 5(105): 86199-86213.
12. Meyer RA, Sunshine JC, Green JJ. Biomimetic particles as therapeutics. *Trend Biotech.* 2015; 33(9): 514-524.
13. Lee C-H, Shih C-M, Huang K-C, Chen K-H, Hung L-K, Chih Su K-C. Biomechanical analysis of implanted clavicle hookplates with different implant depths and materials in the acromioclavicular joint: a finite element analysis study. *Artif Organs.* 2016; 40 (11):1062-1070.
14. Sola A, Bellucci D, Cannillo V. Functionally graded materials for orthopedic applications: an update on design and manufacturing. *Biotech Adv.* 2016; 34(5): 504-531.
15. Kim TG, Shin H, Lim DW. Biomimetic scaffolds for tissue engineering. *Adv Funct Mater.* 2012; 22 (10): 2446-2468.
16. Levingstone TJ, Matsiko A, Dickson GR, O'Brien FJ, Gleeson JP. A biomimetic multi-layered collagen-based scaffold for osteochondral repair. *Acta Biomater.* 2014; 10 (10): 1996-2004.
17. O'Brien FJ. Biomaterials and scaffolds for tissue engineering. *Mater Today.* 2011; 14 (3): 88-95.
18. Shivalkar S, Singh S. Solid freeform techniques application in bone tissue engineering for scaffold fabrication. *Tissue Eng Reg Med.* 2017; 4(3): 187-200.
19. Gomes ME, Rodrigues MT, Domingues R.A, Reis RL. Tissue engineering and regenerative medicine: new trends and directions: a year in review. *Tissue Eng Part B: Rev.* 2017; 23(3): 211-224.
20. Wang Z, Chenyu W, Li C, Qin Y, Zhong L, Chen B et al. Analysis of factors influencing bone ingrowth into three-dimensional printed porous metal scaffolds: a review. *J Alloys Comp.* 2017; 717 (2): 271-285.
21. Asri RIM, Harun WSW, Samykano M, Lah NAC, Ghani SAC, Tarlochan F et al. Corrosion and surface modification on biocompatible metals: a review. *Mat Sci Eng C.* 2017; 77 (8);1261-1274.
22. Zadpoor AA. Mechanics of additively manufactured biomaterials. *J Mec Behav Biomed Mat.* 2017; 70 (6): 1-6.
23. Yufeng Z, Yuanhao W. Revolutionizing metallic biomaterials. *Acta Metallurg Sinica.* 2017; 53(3); 257-297.
24. Wauthle R, Van der Stok J, Yavari SA, Van Humbeeck J, Kruth JP, Zadpoor AA et al. Additively manufactured porous tantalum implants. *Acta Biomater* 2015; 14 (3) 217–225.
25. Nakamura M, Kobayashi A, Nozaki K, Horiuchi N, Nagai A, Yamashita K. Improvement of osteoblast adhesion through polarization of plasma-sprayed hydroxyapatite coatings on metal. *J Med Biol Eng.* 2014; 34 (1):44-48.
26. Ibrahim MZ, Sarhan AAD, Yusuf F, Hamdi M. Biomedical materials and techniques to improve the tribological, mechanical and biomedical properties of orthopedic implants : a review article. *J Alloys Comp.* 2017; 714 (8): 636-667.
27. Disegi J, Eschbach L. Stainless steel in bone surgery. *Injury.* 2000; 31 (4): D2-D6.
28. Hosseinalipour SM, Ershad-langroudi A, Hayati AN, Nabizade-Haghighi AM. Characterization of sol-gel coated 316L stainless steel for biomedical applications. *Prog Org Coat.* 2010; 67 (4): 371-374.
29. Muley SV, Vidvans AN, Chaudhari GP, Udainiya S. An assessment of ultra-fine grained 316L stainless steel for implant applications. *Acta Biomater.* 2016; 30(1): 408-419.

30. Talha M, Behera CK, Sinha OP. A review on nickel-free nitrogen containing austenitic stainless steels for biomedical applications. *Mater Sci Eng C*. 2013; 33 (10), pp. 3563-3575,
31. Khorasani AM, Goldberg M, Doeven EH, Littlefair G. Titanium in biomedical applications, properties and fabrication: a review. *J Biomat Tissue Eng*. 2015; 5(8): 593-619.
32. Hao Y-L, Li S-J, Yang R. Biomedical titanium alloys and their additive manufacturing. *Rare Metals*. 2016; 35(9): 661-671.
33. Bahadora A, Hamzaha E, Kondohb K, Kawahitob Y, Junkob U, TBakar TAA. Mechanical and superelastic properties of laser welded Ti–Ni shape-memory alloys produced by powder metallurgy. *J Mat Proces Tech*. 2017; 248 (1): 198-206.
34. Yang, Y. Qiao L, Gao Z, Yan, Y. Study of wear-corrosion resistance of Co-based biomaterial. *Emerg Mat Res*. 2016; 5(2): 194-200.
35. Ben-Nissan B. Natural bioceramics: from coral to bone and beyond. *Curr Opin Sol State Mat Sci*. 2003; 7(4-5): 283-288.
36. V. A. Dubok. Bioceramics: yestaday, today, tomorrow. *Powder Metallur Metal Ceram*. 2000; 39, (7-8):381–394.
37. Heimann RB. Structure, properties, and biomedical performance of osteoconductive bioceramic coatings. *Surf Coatings Tech*. 2013; 233(1): 27-38
38. Duminis T, Shahid S, Hill RG. Apatite glass-ceramics: a review. *Frontiers Mat*. 2017; 3(59): doi: 10.3389/fmats.2016.00059.
39. Busuioc C, Stroescu M, Stoica-Guzun A, Voicu G, Jinga S-I. Fabrication of 3D calcium phosphates based scaffolds using bacterial cellulose as template. *Ceram Int*. 2016; 42(14): 15449-15458.
40. Tesavibul P, Felzmann R, Gruber S, Liska R, Thompson I, Boccaccini AR et al. Processing of 45S5 Bioglass® by lithography-based additive manufacturing. *Mat Lett*. 2012; 74(1): 81-84.
41. LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Rel Res*. 2002. 395(1): 81-98.
42. Galvan-Chacon VP, Habibovic P. Deconvoluting the bioactivity of calcium phosphate-based bone graft substitutes: strategies to understand the role of individual material properties. *Adv Health Care Mat*. 2017; 6 (13): 1601478.
43. Bouler JM, Pilet P, Gauthier O, Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: a review of biological response. *Acta Biomaterialia*. 2017; 53(1):1-12.
44. Shinzato S, Kobayashi M, Choju K, Kokubo T, Nakamura T. Bone-bonding behavior of alumina bead composite. *J Biom Mat Res*. 1999; 46 (2): 287-300.
45. Kim Y-H, Anirban JM, Song H-Y, Song H-Y, Byong-Taek Lee B-T. In vitro and in vivo evaluations of 3D porous TCP-coated and non-coated alumina scaffolds. *J Biom Appl*. 2011; 25(6): 539-558.
46. Cristache CM, Burlibasa M, Cristache G, Drafta S, Popovici IA, Iliescu AA et al. Zirconia and its biomedical applications. *Metal Inter*. 2011; 16(7):18-23.
47. Soon G, Pinguan-Murphy B, Lai KW, Sheikh A. Review of zirconia-based bioceramic: Surface modification and cellular response. *Ceram Int*. 2016; 42(11): 12543-12555.
48. Shamray VF, Sirotinkin VP, Smirnov IV, Kalita VI, Fedotov AY, Barinov SM. Structure of the hydroxyapatite plasma-sprayed coatings deposited on preheated titanium substrates. *Ceram Int*. 2017; 43(12): 9105-9109.
49. Guastaldi AC, Anahi Herrera Aparecida AH. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. *Quim. Nova*. 2010; 33(6): 1352-1358.

50. Masako F-K, Benoit S, Zhang, Yufeng K, Umadevi H, Maria, M, Richard J. Recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP)9 induces osteoblast differentiation when combined with demineralized freeze-dried bone allografts (DFDBAs) or biphasic calcium phosphate (BCP). *Clin Oral Inv.* 2017; 21(5): 1883-1893.
51. Montazerian M, Zanotto ED. A guided walk through Larry Hench's monumental discoveries. *J Mater Sci.* 2017; 52(15): 8695-8732.
52. Jones JR, Brauer DS, Hupa L, Greenspan DC. Bioglass and bioactive glasses and their impact on healthcare. *Int J Appl Glass Sci.* 2016; 7(4): 423-434.
53. Ohtsuki C, Kushitani H, Kokubo T, Kotani S, Yamamuro T. Apatite formation on the surface of ceravital-type glass-ceramic in the body. *J Biom Mat Res.* 1991; 25(11): 1363-1370.
54. Dost P, Ellermann S, Missfeldt NN, Leyden PJ, Jahnke K. Reconstruction of the stapes superstructure with a combined glass-ceramic (bioverit(r)) implant in guinea pigs. *Orl J Otorhino-laryngology Rel Spec.* 2002; 64(6): 429-432.
55. Seo JH, Ryu HS, Park KS, Hong KS, Kim H, Lee JH et al. Characterization of bioactive glass-ceramics prepared by sintering mixed glass powders of cerabone(r) a-w type glass/ca-sio2-b2o3 glass. *Key Eng Mat.* 2004; 254(2): 147-150.
56. Crovace MC, Souza MT, Chinaglia CR, Peitl O, Zanotto ED. Biosilicate®: a multipurpose, highly bioactive glass-ceramic: in vitro, in vivo and clinical trials. *J Non-crystall Solid.* 2016; 432 (A): 90-110.
57. Lemaitre P, Piller R. Comparison of the fracture toughness of alumina by three different methods. *J Mater Sci Lett.* 1998; 7(7): 772-774.
58. Chovanec J, Ghillanyova K, Rahel K, Sajgalik P, Galusek D. The influence of dopants on loss tangent of polycrystalline alumina ceramics. *Ceram Int.* 2012; 38(3): 2043-2049.
59. Afzal MAF, Kesarwani P, Reddy KM, Kalmodia S, Basu B, Balani K. Functionally graded hydroxyapatite-alumina-zirconia biocomposite: synergy of toughness and biocompatibility. *Mat Sci Eng C.* 2012; 32(5):1164-1173.
60. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomat.* 2000; 21(23):2335-2346.
61. Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci.* 2007; 32(8-9): 762-798.
62. Gupta AP, Kumar V. New emerging trends in synthetic biodegradable polymers: polylactide: a critique. *Eur Polym J.* 2007; 43(10): 4053-4074.
63. Porter JR, Ruckh TT, Popat KC. Bone tissue engineering: a review in bone biomimetics and drug delivery strategies. *Biotechnol Prog.* 2009; 25(6): 1539-1560.
64. Ansari F, Ries MD, Pruitt L. Effect of processing, sterilization and crosslinking on UHMWPE fatigue fracture and fatigue wear mechanisms in joint arthroplasty. *J Mec Behav Biomed Mat.* 2016; 53(1): 329-340.
65. Aquino LRC, Macedo AAM, Sombra ASB, Silva CC. Bone cement: a review. *Biointerf Res Appl Chem.* 2016; 6(3). 1243-1256.
66. Atwood SA, Van DH, Citters EW, Patten J, Furmanski MD, Ries LA et al. Tradeoffs amongst fatigue, wear, and oxidation resistance of cross-linked ultra-high molecular weight polyethylene. *J Mec. Behav Biomed Mat.* 2011; 4(7): 1033-1045.
67. Farzana A, Jennifer C, Huddleston J, Douglas VC, Ries M, Pruitt L. Fractography and oxidative analysis of gamma inert sterilized posterior-stabilized tibial insert post fractures: Report of two cases. *Knee.* 2013; 20 (6): 609-613.
68. Lye KW, Tideman H, Merckx MAW, Jansen JA. Bone cements and their potential use in a mandibular endoprosthesis. *Tissue Eng Part B: Rev.* 2009; 15(4): 485-496.

69. Trumm, CG, Pahl A, Helmberger TK, Tobias FJ, Zech CJ, Stah R et al. CT fluoroscopy-guided percutaneous vertebroplasty in spinal malignancy: technical results, PMMA leakages, and complications in 202 patients. *Skeletal Radiol.* 2012; 41(11):1391-1400.
70. Shridhar P, Chen Y, Khalil R, Plakseychuk A, Cho SK, Tillman B et al. A review of PMMA bone cement and intra-cardiac embolism. *Mat.* 2016; 9(821): doi:10.3390/ma9100821.
71. Chen YY, Geever LM, Killion JA, Lyons JG, Higginbotham CL, Devine DM. Review of Multifarious Applications of Poly (Lactic Acid). *Polym Plastic Tech Eng.* 2016; 55(10): 1057-1075.
72. Li SM, Garreau H, Vert V. Structure-property relationships in the case of the degradation of massive aliphatic poly-(alpha-hydroxy acids) in aqueous media: part 1: poly-(DL-lactic acid). *J Mater Sci Mater Med.* 1990;1(1): 123-130.
73. Ray JA, Doddi N, Regula D, Williams JA, Melveger A. Polydioxanone (PDS), a novel monofilament synthetic absorbable suture. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 153(4):497-50.
74. Pina S, Ferreira JMF. Bioresorbable plates and screws for clinical applications: a review. *J Healthcare Eng.* 2012; 3(2): 243-260.
75. Burkhart SS. The evolution of clinical applications of biodegradable implants in arthroscopic surgery. *Biomater.* 2000; 21(24): 2631-2634.
76. Gomes, ME, Rodrigues MT, Domingues RMA, Reis RL. Tissue engineering and regenerative medicine: new trends and directions: a year in review. *Tissue Eng B.* 2017; 23(3):211-224.
77. Ozdil D, Aydin H. Polymers for medical and tissue engineering applications. *J Chem Tech Biotech.* 2014; 89(12): 1793-1810.
78. López-Álvarez M, Rodríguez-Valencia C, Serra J, González P. Bio-inspired ceramics: promising scaffolds for bone tissue engineering. *Procedia Eng.* 2013; 59(1): 51-58.
79. Wang Z, Li Z, Weng Y, Liu Y, Liu B, Yang Y. Biocompatibility and biodegradation of multiphasic calcium phosphate ceramic bone substitute transformed by ostrich cancellous bone for bone tissue engineering. *IRBM.* 2016; 37(3): 172–179.
80. Bouler JM, Pilet P, Gauthier O, Verron E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: a review of biological response. *Acta Biomater.* 2017; 53(1): 1-12.
81. Yang HY, Niu LN, Sun JL, Huang XQ, Pei DD, Huang C, Tay FR. Biodegradable mesoporous delivery system for biomineralization precursors. *Int J Nanomedic.* 2017; 12(1): 827-837.
82. Gómez S, Vlad MD, López J, Fernández E. Design and properties of 3D scaffolds for bone tissue engineering. *Acta Biomater.* 2016; 42(1): 341-350.
83. Kuttappan S, Mathew D, Manitha B. Nair. Biomimetic composite scaffolds containing bioceramics and collagen/gelatin for bone tissue engineering: a mini review. *Int J Biol Macromol.* 2016; 93(B): 1390-1401.
84. Peltola SM, Melchels FPW, Grijpma DW, Kellomaki M. A review of rapid prototyping techniques for tissue engineering purposes. *Annals Medic.* 2008; 40(4): 268-280.
85. Fahmy MD, Jazayeri HE, Razavi M, Razavi M, Masri R, Tayebi L. Three-dimensional bioprinting materials with potential application in preprosthetic surgery. *J Prosthodont Esthetic Reconstr Dentist.* 2016; 25 (4): 310-318.
86. Wagner Q, Offner D, Idoux-Gillet Y, Saleem I, Somavarapu S, Schwinte P et al. Advanced nanostructured medical device combining mesenchymal cells and VEGF nanoparticles for enhanced engineered tissue vascularization. *Nanomed.* 2016; 11(18): 2419-2430.
87. Azevedo HS, Pashkuleva I. Biomimetic supramolecular designs for the controlled release of growth factors in bone regeneration. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015; 94(1): 63-76.

88. Schorn L, Sproll C, Ommerborn M, Naujoks C, Kübler NR, Depprich R, Schorn A et al. Vertical bone regeneration using rhBMP-2 and VEGF. *Head Face Medic.* 2017; 13(11): DOI 10.1186/s13005-017-0146-0.
89. Lee SJ, Lee D, Yoon TR, Kim HK, Jo HH, Ji, Park S et al. Surface modification of 3D-printed porous scaffolds via mussel-inspired polydopamine and effective immobilization of rhBMP-2 to promote osteogenic differentiation for bone tissue engineering. *Acta Biomater.* 2016; 40(1):182-191.
90. Farrukh A, Pae JI, Saliern M, Fan W, Berninger B, del Campo A. Bifunctional poly(acrylamide) hydrogels through orthogonal coupling chemistries. *Biomacromol.* 2017; 18(3): 906-913
91. Mas-Moruno C, Garrido B, Rodriguez D, Ruperez E, Gil FJ. Biofunctionalization strategies on tantalum-based materials for osseointegrative applications. *J Mater Sci Mater Med.* 2015; 26(2): DOI 10.1007/s10856-015-5445-z.
92. Leonga J-Y, Lama W-H, Hoa K-W, Vooa W-P, Leea MF-X, Li H-P et al. Advances in fabricating spherical alginate hydrogels with controlled particle designs by ionotropic gelation as encapsulation systems. *Particuol.* 2016; 24(1): 44-60.
93. Zeng S, Ye J, Cui Z, Si J, Wang Q, Wang X et al. Surface biofunctionalization of three-dimensional porous poly(lactic acid) scaffold using chitosan/OGP coating for bone tissue engineering. *Mat Sci Eng C.* 2017; 77(1): 92-101.
94. Genova1 T, Munaron L, Carossa S, Mussano F. Overcoming physical constraints in bone engineering: ‘the importance of being vascularized’. *J Biomater Appl.* 2016; 30(7): 940-951.
95. Duval K, Grover H, Han L-H, Mou Y, Pegoraro AF, Fredberg J et al. Modeling Physiological events in 2D vs. 3D cell culture. *Physiol.* 2017; 32(4): 266-277.
96. Jakob F, Ebert R, Rudert M, Nöth U, Walles H, Docheva D et al. In situ guided tissue regeneration in musculoskeletal diseases and aging. *Cell Tissue Res.* 2012; 347(3):725-735.