

ESTUDO DA DEGRADAÇÃO *IN VITRO* DE IMPLANTE BIOABSORVÍVEL BASEADO NO POLÍMERO POLI (ÁCIDO LÁCTICO) PLA, PARA RECONSTRUÇÕES ÓSSEAS

Karen J. S. Grancianinov^{1,2}, Diogo P. Lauda², Irael N. G. Vicuna¹, Kennedy W. Santos¹,
Ivone R. Oliveira¹.

¹Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba, São José dos Campos, Brasil

²SELAZ – Indústria e Comércio de Aparelhos Biomecânicos, São José dos Campos, Brasil
karenjulie03@gmail.com

Resumo. O polímero poli (Ácido Láctico) PLA, tem se destacado, por sua ampla faixa de aplicações na engenharia tecidual. Por ser um polímero biodegradável, tem sido muito estudado como implante para reconstruções ósseas. Neste estudo, implantes de PLA foram sintetizados via metodologia por prensagem a quente e foram submetidos a ensaios de degradação *in vitro*, mediante a imersão em PBS – Solução Tampão de fosfato – salino, a partir de diferentes condições de degradação (a 37°C - condição real e 70°C - condição acelerada). O estudo do perfil de degradação dos implantes de PLA foi realizado mediante a avaliação da perda de massa e pH associados a diferentes tempos de imersão em PBS. Observou-se que para ambas as condições de degradação estudadas, os perfis de degradação identificados foram semelhantes. No entanto, a condição acelerada permitiu avaliar o perfil de forma representativa em um menor tempo, devido a detecção de perda de massa e diminuição de pH superiores a condição real.

Palavras-chave: Poliláctico (PLA), Degradação e Implante.

1. INTRODUÇÃO

Há várias décadas, o uso de implantes metálicos tem ocorrido em larga escala em tratamentos de neurologia, ortopedia e traumatologia. No entanto, algumas desvantagens associadas ao uso desse tipo de material se tornaram evidentes, como a necessidade de um segundo ato cirúrgico para remoção dos implantes, desenvolvimento de osteopenia, como resultando do fenômeno de “*stress-shielding*”, corrosão de implantes com consequente liberação de íons metálicos de forma sistêmica e sensibilidade a metais com redução da resposta do sistema imunológico do paciente (Morais et al., 2007).

Recentemente, novas soluções têm surgido na busca de contornar tais problemas, como o uso de implantes poliméricos absorvíveis para reconstruções ósseas. Estes materiais além de evitarem tais inconvenientes, apresentam vantagens como: não necessidade de remoção, não geram produtos tóxicos para o organismo, fabricação de diversas formas e proporcionam redução de riscos e custos associados ao procedimento cirúrgico (Pires et al., 2015).

Paralelamente a isso, o emprego do poliácido láctico (PLA), como material implantável, possui extensa base de trabalhos científicos e aplicações comerciais, pelo fato de apresentar vantagens, como facilidade de processamento, biocompatibilidade, biodegradabilidade, possibilidade de modular propriedades mecânicas (Dantas et al., 2011), (Barbanti et al., 2005) e a taxa de degradação, ao se alterar suas características físicas e químicas (Seyednejad et al., 2011).

Nos tratamentos neuro - ortopédicos com utilização de implantes absorvíveis, espera-se que estes cumpram função estrutural desde o momento da implantação no paciente até a reconstrução do tecido, osso ou tendão, a ser tratado. Após a reconstrução do tecido, com reestabelecimento de sua função normal, o implante passa a não ser mais necessário. Assim sendo, espera-se que os implantes absorvíveis mantenham suas propriedades estruturais pelo período de até 6 meses em casos complexos (Rahim et al., 2018), devendo ser completamente absorvido após esse período, de forma gradual.

Com vistas a analisar o comportamento de degradação, são reportados diversos estudos in-vitro, utilizando solução PBS para simular o ambiente in-situ. No entanto, devido ao tempo de degradação do PLA, que pode chegar a até 2 anos, torna-se interessante estudar uma metodologia de análise acelerada de resultados.

A equação de Arrhenius afirma que, um aumento da temperatura irá elevar a velocidade de qualquer reação química. No presente trabalho de pesquisa é avaliado experimentalmente resultados de ensaios de degradação para o PLA na temperatura do corpo (37°C) e na condição acelerada (70°C), por meio de avaliações de medidas de perda de massa e pH.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Materiais

O material polimérico utilizado para a produção dos implantes, foi o Poli (Ácido Láctico), comercialmente nomeado por PLA PLI005, sendo este, adquirido da empresa *Naturework*, (densidade: 1,25g/cm³ e temperatura de fusão 170°C -180°C).

Para a produção dos implantes de PLA foi utilizada a metodologia por prensagem a quente, no qual para este ensaio foi utilizada uma homogeneizadora MH-100 e prensa hidráulica de laboratório MH-8MT.

2.2 Métodos

Preparação dos implantes. Para a produção dos implantes de PLA, inicialmente foi produzida uma placa em aço inox composta por 25 furos com diâmetro de 20 mm e espessura de 1 mm, conforme requerido pela norma ABNT NBR 13781 que dita os parâmetros para os ensaios de degradação (NBR ISO 13781, 2018). Foi pesado 50g do polímero PLA e este foi adicionado a homogeneizadora MH-100 e posteriormente comprimido sobre a placa em aço inox, por meio da prensa hidráulica MH-8MT, a uma pressão de 8 toneladas e temperatura de 180°C por 5 minutos.

Antes da realização do ensaio de degradação, as amostras foram secas sob vácuo e pesadas, adquirindo-se o peso inicial para cada amostra (W_0). Posteriormente as amostras foram esterilizadas por meio de luz ultravioleta, dentro de uma capela de fluxo laminar, durante 40 minutos.

Ensaio de Degradação. Para o ensaio de degradação, as amostras de PLA foram inseridas em potes plásticos estéreis, sendo recobertas com 17 ml de solução - tampão de fosfato (Solução PBS - pH 7,4 ± 0,2, Specsol).

O estudo de degradação foi conduzido em incubadora refrigerada (Marconi), a partir de condição real (37°C) e acelerada (70°C), baseado na norma ABNT NBR 13781 (NBR ISO 13781, 2018) e artigos (Chauhan et al., 2016), (Hoglund et al., 2012). Os tempos de imersão avaliados para a condição real corresponderam a: 0, 1, 15, 30, 60, 90 e 120 dias, bem como para a condição acelerada corresponderam a: 0, 1, 2, 3, 5, 7 e 10 dias.

Caracterização. Após realizado a imersão nos devidos tempos estabelecidos, foi medido o pH das soluções de PBS e os implantes de PLA foram caracterizados por medições de perda de massa, no qual foi necessário secar as amostras por 24h em dessecador à vácuo e efetuar a pesagem das mesmas após estabilização da massa (W_t). Portanto, a determinação da perda de massa, foi definida por meio da "Eq. (1)", conforme abaixo:

$$\% W = (W_0 - W_t) \times 100 / W_0 \quad (1)$$

W_0 corresponde à massa inicial da amostra e W_t refere-se à massa da amostra após estabilização (NBR ISO 13781, 2018).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As Figuras 1 e 2 apresentam o comportamento de perda de massa das amostras de PLA, em função de diferentes condições de degradação, sendo estas, respectivamente: real (37°C) e acelerada (70°C), bem como a Tabela 1 apresenta o pH medido em cada período de imersão em PBS avaliado, referente a condição real e acelerada.

Figura 1 - Perda de massa em condição real (37°C), referente as amostras de PLA tratadas em PBS pelos períodos de 0, 1, 15, 30, 60, 90 e 120 dias.

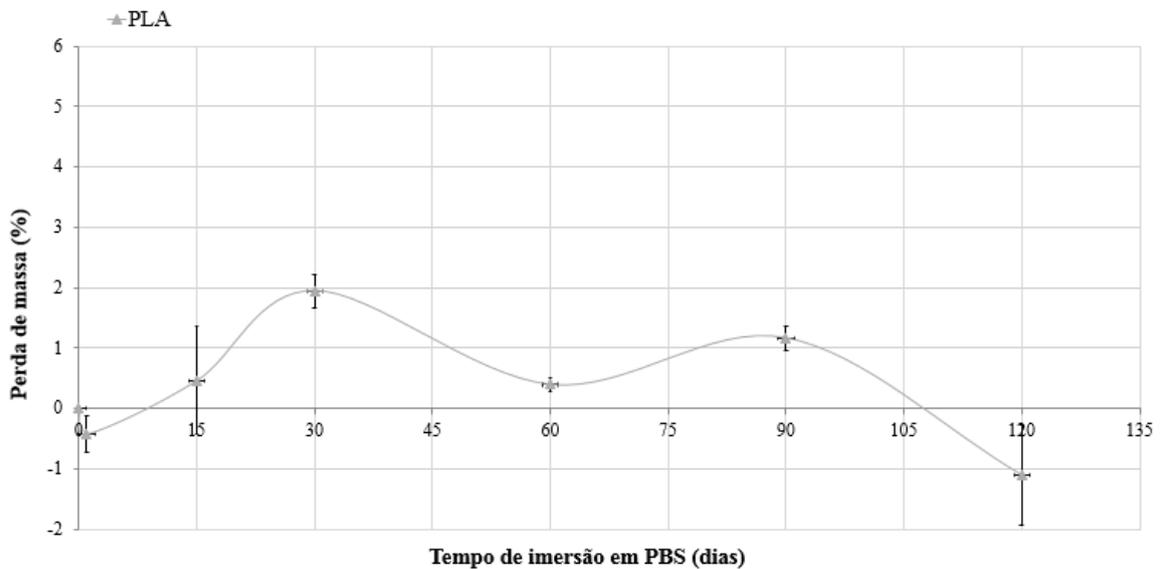


Figura 2- Perda de massa em condição acelerada (70°C), referente as amostras de PLA tratadas em PBS pelos períodos de 0, 1, 2, 3, 5, 7 e 10 dias.

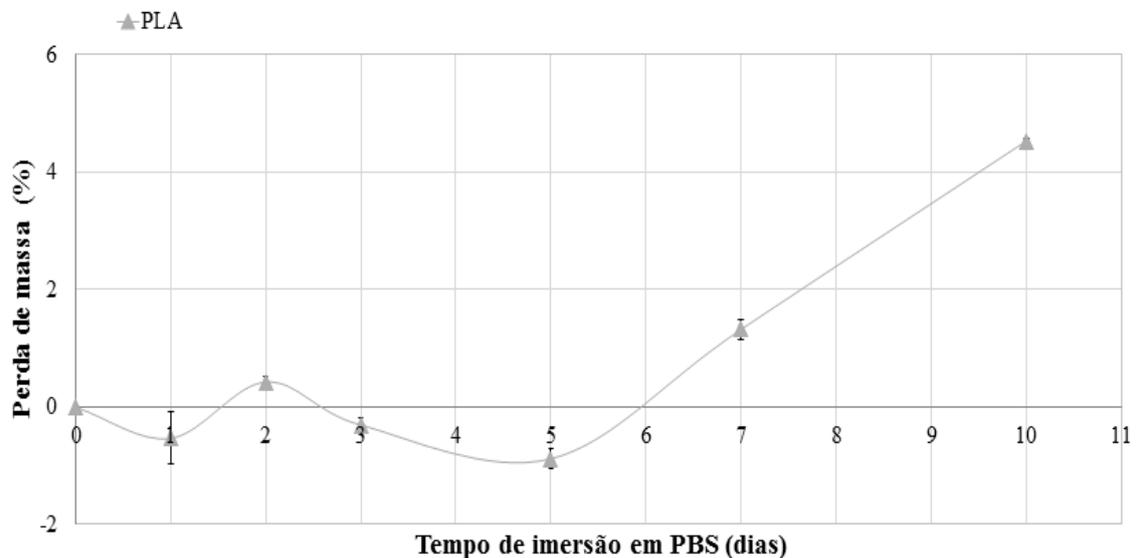


Tabela 1- Perda de massa em condição acelerada (70°C), referente as amostras de PLA tratadas em PBS pelos períodos de 0, 1, 2, 3, 5, 7 e 10 dias.

Condição Real		Condição Acelerada	
Dias	pH	Dias	pH
0	7,40	0	7,40
1	7,15	1	7,15
15	7,32	2	7,14
30	7,34	3	7,12
60	7,32	5	7,00
90	7,23	7	3,71
120	7,16	10	3,66

Para ambas as condições de degradação estudadas, foram observadas que as perdas de massas progrediram lentamente, apresentando pequenas perdas em função do tempo de imersão em PBS. Este fato observado indica que o processo de degradação se encontrava em fase inicial. Também ocorrem pequenos ganhos de massas durante o tempo de imersão em PBS, o que se explica pela absorção de água na estrutura do PLA (Chauhan et al., 2016). Ainda assim, a perda de massa para a condição acelerada foi de 4,5% em apenas 10 dias, enquanto para a condição real foi de no máximo 2% em até 120 dias, além das medidas serem muito variáveis ao longo do tempo.

O perfil de degradação observado neste trabalho corresponde à primeira fase da degradação hidrolítica do PLA nas regiões amorfas, pois a perda de massa de aproximadamente 4% é extremamente baixa, sendo este resultado também relatado no estudo de Pereira (Pereira, 2013). A segunda fase da degradação do PLA não foi detectada neste trabalho, pois esta última corresponde à hidrólise nas regiões cristalinas do PLA, o que consequentemente gera aumento de perda de massa significativo e reabsorção completa do polímero (Hoglund et al., 2012).

Pode-se observar que durante a degradação em condição acelerada, houve uma diminuição contínua e superior do pH medido, frente a condição real. Por meio da análise desses dados, foi observado que a degradação polimérica, ocorreu mais rapidamente para a condição acelerada, visto que, o pH se tornou mais ácido, alterando-se de 7,40 a 3,66, respectivamente para 0 dias até o 10º dia avaliado, apresentando uma redução de 50,54%. Este comportamento detectado indica que os oligômeros do polímero começam a se tornar solúveis e, portanto, produzem produtos que tornam a solução mais ácida. Por outro lado, sob a condição real, a degradação ocorreu lentamente, pois foi notado uma pequena diminuição de pH, de 7,40 a 7,16, respectivamente para 0 dias até o 120º dia avaliado, no qual a redução foi de apenas 3,24%, sendo esta diminuição, inferior a condição acelerada.

Sendo assim, nota-se que a redução do pH para ambas as condições, se justificam pelo fato, desta redução ser uma consequência da presença do processo de degradação do PLA. Portanto a partir da diminuição contínua e significativa de pH (para a condição acelerada) é possível observar claramente este perfil de degradação para o PLA, fato que é difícil de ser observado para a condição real.

Em suma a partir dos resultados obtidos neste trabalho, é possível afirmar que: a temperatura acelera o processo de degradação e a redução de pH seguida de perda de massa constituem-se bons indicadores do processo de degradação, no qual foi possível notar que 120 dias de envelhecimento em condições simuladas de implantação, equivale a 10 dias de envelhecimento acelerado.

Deste modo, com vistas a obter um estudo detalhado da degradação do PLA, pretende-se realizar como trabalho futuro, a avaliação do processo de degradação do PLA em tempos de imersão em PBS mais longos para a condição acelerada, no qual será necessária a realização de diversas análises, tais como: análises das variações das massas molares, análise das propriedades térmicas, análises das morfologias entre outras.

4. CONCLUSÕES

Por meio do ensaio de degradação *in vitro* do PLA, realizado em condição real e acelerada, foi verificado que em ambas as condições avaliadas, o processo de degradação do PLA se encontra no estágio inicial, devido as pequenas perdas de massas detectadas. O perfil inicial de degradação do PLA aqui obtido, foi semelhante ao relatado pela literatura. Tais resultados indicam o caráter biodegradável de implantes produzidos à base de PLA, os quais são adequados para aplicações na reconstrução óssea.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Fapesp #2016/15032-3, UNIVAP e CNPq #301665/2015-0 pelo apoio a esta pesquisa, bem como a empresa SELAZ por fornecer diversos materiais necessários e dar suporte a todas as fases da pesquisa realizada.

REFERÊNCIAS

- Barbanti, S. H., Zavaglia, C. A. C. e Duek, E. A. R. (2005), “Polímeros bioreabsorvíveis na engenharia de tecidos”, *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, vol 15, 1, 13-21.
- Chauhan, P. N., Jat, R. K. e Shah, B. N. (2016). “A Co-relation Establishment between Real Time and Accelerated In-vitro Degradation of Novel Biodegradable Excipient”. *J. Inventi Impact*, vol 2016, 1, 9-14.
- Dantas, T. S., Lelis, É. R., Naves, L. Z., Fernandes-Neto e A. J. Magalhães, D. (2011) “Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na odontologia”, *J. of Health Sciences*, vol 13, 2, 131-5.
- Hoglund, A., Odellius, K. e Albertsson, A. C. (2012). “Crucial differences in the hydrolytic degradation between industrial polylactide and laboratory-scale poly (L-lactide)”. *ACS applied materials & interfaces*, vol 4, 5, 2788-2793.
- Morais, L. S., Guimarães, G. S. e Elias, C. N. (2007), “Liberação de íons por biomateriais metálicos”, *Dent. Press Ortodon. Ortopedi. Facial*, vol 12, 48-53.
- NBR ISO 13781:2018. Resinas e formas fabricadas de poli (L-lactato) para implantes cirúrgicos –Ensaio de degradação *in vitro*. São Paulo: Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT; 2018.
- Pereira, R. V. (2013), “Desenvolvimento de Scaffolds iodegradáveis de PLDLA/biovidro 58S produzidos por Sinterização Seletiva a laser”, *Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis*.
- Pires, A. L. R., Bierhalz, A. C. K. e Moraes, A. M. (2015), “Biomateriais: Tipos, Aplicações e Mercado”, *Quím. Nova*, vol 38, 7, 957-971.
- Rahim, M. I., Ullah, S. e Mueller, P. P. (2018). “Advances and Challenges of Biodegradable Implant Materials with a Focus on Magnesium-Alloys and Bacterial Infections”. *J. Metals*, vol 8, 532.
- Seyednejad, H., Ghassemi, A. H., Van Nostrum, C. F., Vermonden, T. e Hennink, W. E. (2011). “Functional aliphatic polyesters for biomedical and pharmaceutical applications”. *Journal of Controlled release*, vol 152, 1, 168-176.

STUDY OF IN VITRO DEGRADATION OF BIOABSORBABLE IMPLANT BASED ON POLY POLYMER (LACTIC ACID) PLA, FOR BONE RECONSTRUCTIONS

Karen J. S. Grancianinov^{1,2}, Diogo P. Lauda², Irael N. G. Vicuna¹, Kennedy W. Santos¹,
Ivone R. Oliveira¹.

¹Institute for Research and Development - University of Vale do Paraíba, São José dos Campos, Brazil

²SELAZ – Industry and trade of biomechanical appliances, São José dos Campos, Brazil
karenjulie03@gmail.com

Abstract: *The Polylactic Acid (PLA) has been extensively use in tissue engineering. The PLA is a biodegradable polymer often used as an implant for bone reconstruction. In this study, PLA implants were synthesized by hot pressing methodology. They were subjected to in vitro degradation assays by immersion in Phosphate-Buffered Saline (PBS) solutions. Two degradation conditions were applied; a real condition of 37°C and an accelerated condition of 70°C. The implants degradation profile was completed by evaluating the loss of mass and the pH variation associated with different immersion times in PBS. Results showed that the degradation profiles were similar for both degradation conditions. However, the accelerated condition allowed to evaluate the degradation profile in representative form in a shorter time, the loss mass and pH decrease occur sooner compared to the real condition.*

Keywords: *Lactic polyacid (PLA), Degradation and Implant.*