

GUILHERME FIDELIS BARATELI

**FALHAS EM IMPLANTES ORTOPÉDICOS METÁLICOS: UMA ANÁLISE CRÍTICA
DA REGULAÇÃO DO SETOR NO BRASIL**

SÃO PAULO
2021

GUILHERME FIDELIS BARATELI

**FALHAS EM IMPLANTES ORTOPÉDICOS METÁLICOS: UMA ANÁLISE CRÍTICA
DA REGULAÇÃO DO SETOR NO BRASIL**

Dissertação apresentada à Escola Politécnica
da Universidade de São Paulo, como parte dos
requisitos necessários para a obtenção do
título de Engenheiro.

Departamento de Engenharia Metalúrgica e de
Materiais

Orientador: Prof. Dr. Cesar Roberto de Farias
Azevedo

SÃO PAULO
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catalogação na Publicação

Barateli, Guilherme Fidelis

Falhas em implantes ortopédicos metálicos: uma análise crítica da regulação do setor no Brasil / G. F. Barateli – São Paulo, 2021. 83 p.

Trabalho de Formatura – Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais.

1. Análise de falhas 2. Implantes ortopédicos metálicos 3. Agências reguladoras I. Universidade de São Paulo. Escola Politécnica. Departamento de Engenharia Metalúrgica e de Materiais II. t.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer e dedicar esta dissertação às seguintes pessoas:

À minha mãe, Marlucia, pelo amor e apoio incondicionais, pela ajuda no enfrentamento de todas as dificuldades que a vida me impôs, por toda dedicação em prol da minha saúde e bem estar, por me ensinar a importância dos valores e do caráter, e por me ajudar a construir a pessoa que sou hoje.

Ao meu avô, Geraldo (in memorian), que foi minha figura paterna por toda a vida, e me ensinou, em vida, a importância do esforço para conquista de sonhos e objetivos.

À minha tia Miriam, e à minha avó, Josefa, que acompanharam meu crescimento, auxiliaram na minha criação e desenvolvimento, e tanto me ensinaram.

À minha esposa, Giullia, pela parceria, cumplicidade, amor e lealdade. Por sempre me incentivar a ser uma pessoa melhor, por me tirar da zona de conforto, por acreditar no meu potencial, por dividir comigo sonhos e conquistas, e por permitir que tudo entre nós seja recíproco.

À Lica, minha cachorra, que alegra meus dias e sempre me ajuda nos momentos de estresse e ansiedade.

Ao Colégio Argumento, que me proporcionou um ensino de qualidade, me permitiu realizar o sonho de ingressar na universidade pública, e me trouxe amigos, Ana Gentile, Narryda Moubarac, Guilherme Menossi e Gabriela Trigueiro que me acompanham nessa jornada.

À Escola de Engenharia de Lorena, e aos amigos que lá fiz, Douglas Kamoei, Isabela Schmidt, Letícia Mira, Aline Nascimento e Flávio Bicalho, que me ensinaram a ser uma pessoa melhor, mais altruísta e empática.

À Escola Politécnica e meus amigos, Natália Guedes, Luiza Sodero, Gustavo Schmidt e Guilherme Brandão (Brands) que me auxiliaram desde o processo de ingresso até a conclusão deste concurso

Ao meu orientador, Cesar, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho, bem como apoio e confiança desde o primeiro contato.

À todos meus amigos, familiares e colegas que contribuíram, de alguma forma, para meu crescimento pessoal e profissional, Lênin Mathias, Márcio Fidelis, Valéria Fidelis, Andriele Melo (Leli), Giovanna Tonolli, Lucas Paiola e Bruno Miranda.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1: Prótese de madeira e couro em formato de dedão do pé direito | 5 |
| Figura 2: Relação biocompatibilidade por resistência à corrosão de elementos de liga para implantes | 9 |
| Figura 3: Microestrutura tipo $\alpha + \beta$ da liga Ti-6Al-4V | 12 |
| Figura 4: Diagrama de fases Ti-Nb e Ti-Zr | 12 |
| Figura 5: Microestruturas de ligas Ti-Ta | 14 |
| Figura 6: Placa axialmente compressível. Parafusos (A) e exterior (B) de titânio e enxerto (C) de PLA..... | 18 |
| Figura 7: Placa de titânio com falha (apontada pela seta) | 20 |
| Figura 8: Prótese de quadril de Ti-6Al-4V fraturada (seta aponta local de início da fratura) | 22 |
| Figura 9: Possíveis estrias de fadiga em liga Ti-6Al-4V - sentido de propagação da fratura de baixo para cima | 23 |
| Figura 10: Microestrutura de ligas de Ti-6Al-4V. (a) Estrutura de grão fino - FGS. (b) Estrutura lamelar grossa - CLS | 24 |
| Figura 11: Placa e parafusos de aço inoxidável 316L recuperados | 25 |
| Figura 12: Morfologia da superfície de placa de aço inoxidável 316L mostrando ruptura do acabamento superficial | 26 |
| Figura 13: Microestrutura da placa de aço inoxidável 316L: (a) Matriz austenítica com contorno de grão bem definido; (b) Corrosão intergranular (IP) e corrosão por ferrita (DFP) | 27 |
| Figura 14: Fotografia da seção com falha da placa de suporte do fêmur de aço inoxidável 316L | 28 |
| Figura 15: Microestrutura de aço inoxidável 316L..... | 28 |
| Figura 16: Histórico de radiografia do paciente 1: (a) 7 meses após a cirurgia de revisão; (b) 46 meses após a cirurgia de revisão | 29 |
| Figura 17: Propagação de estrias de fadiga nos implantes de aço inoxidável 316L dos pacientes 1 (a) e 2 (b) | 30 |
| Figura 18: (a) microestrutura dos implantes de aço inoxidável 316L composta por grãos poligonais refinados de austenita e ferrita delta alongada. (b) solda depositada no metal composto por grãos de austenita entrelaçados com ferrita delta | 31 |

| | |
|---|----|
| Figura 19: Implante de aço inoxidável 316L do caso 1. E - furo do parafuso e local da fratura | 32 |
| Figura 20: Haste de aço inoxidável 316L do caso 3 fraturada..... | 33 |
| Figura 21: Micromecanismos de fratura dos implantes de aço inoxidável 316L 1 e 2 | 34 |
| Figura 22: Microestrutura do implante de aço inoxidável 316L 3 | 34 |
| Figura 23: Painel de informações sobre laboratórios habilitados na REBLAS | 46 |
| Figura 24: Consulta às habilitações concedidas na vigência da RDC 12/2012 | 47 |
| Figura 25: Informações sobre laboratórios habilitados para a análise de produtos de saúde..... | 47 |
| Figura 26: Evolução no número de situações adversas reportadas entre 2010 e 2020 | 56 |
| Figura 27: Página da TGA para reportar problemas com artigos médicos na Austrália | 59 |
| Figura 28: Eventos adversos de dispositivos médicos na Austrália | 60 |
| Figura 29: Como reportar problemas com dispositivos médicos - FDA | 61 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Fase e morfologia das ligas de Ti-Ta | 13 |
| Tabela 2: Ligas de titânio para aplicações biomédicas | 16 |
| Tabela 3: Mecanismo de falha por material do implante ortopédico a partir de pesquisa usando o banco de dados do periódico <i>Engineering Failure Analysis</i> | 38 |
| Tabela 4: Local do implante por material do implante usando o banco de dados do periódico <i>Engineering Failure Analysis</i> | 38 |
| Tabela 5: Mecanismo de falha por material e concordância com a norma usando o banco de dados do periódico <i>Engineering Failure Analysis</i> | 39 |
| Tabela 6: Mecanismo de falha e causa da falha do implante usando o banco de dados do periódico <i>Engineering Failure Analysis</i> | 39 |
| Tabela 7: Mecanismo de falha por local do implante usando o banco de dados do periódico <i>Engineering Failure Analysis</i> | 40 |
| Tabela 8: Distribuição de normas para implantes ortopédicos metálicos a partir de pesquisa no sítio da ABNT | 50 |

RESUMO

A crescente utilização de implantes ortopédicos faz aumentar a relevância do estudo de suas falhas *in vivo*. As normas técnicas sobre implantes ortopédicos e as agências reguladoras que atuam no setor de vigilância sanitária são responsáveis por construir a infraestrutura legal para garantir a boa qualidade de fabricação, certificação e comercialização de implantes ortopédicos. Alguns desses padrões são baseados em características físicas, mecânicas, químicas, geométricas e microestruturais dos implantes. À agência reguladora cabe ainda estabelecer, em caso de falhas de implantes, os processos de remoção, investigação e aplicação de ações corretivas para evitar novas falhas. O trabalho analisa como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) garante, de modo transparente, um ambiente seguro para uso de implantes ortopédicos metálicos no país. Dentro deste escopo, as agências reguladoras do Brasil (ANVISA), Reino Unido (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), Austrália (TGA, Therapeutic Goods Administration) e EUA (FDA, Food and Drug Administration) foram comparadas a partir da extração de dados disponíveis em seus portais. Finalmente, foram discutidas ações para melhorar a atuação reguladora da ANVISA no setor de implantes ortopédicos metálicos.

Palavras Chave: Análise de falhas; Implantes ortopédicos metálicos; Agências reguladoras.

ABSTRACT

The growing use of orthopedic implants increases the relevance of studying their failures *in vivo*. The technical standards on orthopedic implants and regulatory agencies operating in the health surveillance sector are responsible for building the legal infrastructure to ensure the good quality of manufacturing, certification and marketing of orthopedic implants. Some of these standards are based on physical, mechanical, chemical, geometric and microstructural characteristics of the implants. The regulatory agency is also responsible for establishing, in case of implant failures, the processes for removal, investigation and application of corrective actions to prevent further failures. The work analyzes how the National Health Surveillance Agency (ANVISA) transparently guarantees a safe environment for the use of metallic orthopedic implants in the country. Within this scope, the regulatory agencies of Brazil (ANVISA), United Kingdom (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency), Australia (TGA, Therapeutic Goods Administration) and USA (FDA, Food and Drug Administration) were compared from the extraction of data available on their portals. Finally, actions to improve ANVISA's regulatory role in the metallic orthopedic implant sector were discussed.

Keywords: Failure analysis; Metallic orthopedic implants; Regulatory agencies.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. Relevância do estudo | 1 |
| 1.2. Objetivos | 4 |
| 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA | 5 |
| 2.1. Origem histórica de implantes | 5 |
| 2.2. Progressos na fabricação de implantes ortopédicos metálicos | 8 |
| 2.2.1. Materiais para implantes ortopédicos metálicos | 10 |
| 2.2.2. Tecnologias para a produção de implantes ortopédicos metálicos | 16 |
| 2.3. Análises de falhas em implantes ortopédicos metálicos | 20 |
| 3. METODOLOGIA | 36 |
| 4. RESULTADOS | 38 |
| 4.1. Coleta de dados de casos de análises de falhas no periódico <i>Engineering Failure Analysis</i> | 38 |
| 4.2. Coleta de dados sobre a ANVISA em relação à regulação do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil | 42 |
| 4.2.1. Normatização do setor de implantes metálicos no Brasil | 49 |
| 4.3. Entrevistas com expoentes do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil | 51 |
| 4.4. Coleta de dados de agências reguladoras internacionais em relação ao setor de implantes ortopédicos metálicos no Reino Unido (MHRA), EUA (FDA) e Austrália (TGA) | 54 |
| 4.4.1. Reino Unido (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) | 54 |
| 4.4.2. Austrália (TGA, Therapeutic Goods Administration) | 57 |
| 4.4.3. Estados Unidos da América (FDA, Food and Drug Administration) | 60 |
| 5. DISCUSSÃO | 62 |
| 5.1. O estudo das falhas em implantes ortopédicos metálicos | 62 |
| 5.2. Cenário atual do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil | 63 |
| 5.3. Cenário internacional do setor de implantes ortopédicos | 64 |
| 6. SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS | 66 |
| 7. CONCLUSÕES | 67 |
| 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 69 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Relevância do estudo

Diante das transformações digitais e avanços tecnológicos obtidos com o passar dos anos, a medicina tem usado de novos atributos para aprimorar a qualidade de vida de pacientes que sofreram com algum impacto decorrente de acidentes, traumas ou má formação óssea: os implantes. De acordo com a U.S. Food and Drug Administration (2019), ou simplesmente FDA, implantes podem ser definidos como dispositivos ou tecidos colocados no interior ou na superfície do corpo com o intuito de substituir partes faltantes deste corpo - próteses¹ - , administrar medicamentos, monitorar funções corporais, fornecer suporte a órgãos e tecidos e auxiliar no tratamento de fraturas.

Aqui vale ressaltar a definição dos diversos componentes biomédicos que serão citados posteriormente, segundo o dicionário de Oxford. Prótese é um dispositivo implantado no corpo para suprir a falta de um órgão ausente ou para restaurar uma função comprometida; já órtese é qualquer aparelho externo usado para imobilizar ou auxiliar os movimentos dos membros ou da coluna vertebral. Quando falamos de implantes e explantes também é importante elucidar suas definições, implantes são materiais retirados do próprio indivíduo, de outrem ou artificialmente elaborado que são inseridos ou enxertados em uma estrutura orgânica, de modo a fazer parte integrante dela; já o explante é o implante retirado após cirurgia de revisão, sendo o elemento de maior interesse desse estudo.

Implantes podem ser fabricados utilizando uma vasta gama de materiais, sejam eles biológicos como pele, osso e outros tecidos do corpo humano, ou artificiais como metal, plástico e cerâmicas. Dentro do leque de materiais possíveis para a produção de itens cirúrgicos e de métodos para o tratamento de fraturas, o trabalho tem como foco o uso de implantes metálicos, cujas principais funções são a estabilização de fraturas instáveis e a substituição óssea, sendo amplamente usados e fabricados por grandes indústrias farmacêuticas e vistos como grandes avanços para a saúde da humanidade.

De acordo com Mitra *et al* (2021), mais de 50% dos dispositivos biomédicos comerciais são feitos de metal; destes, a maioria é usado em aplicações

¹ De acordo com a FDA (2019), toda prótese é também implante, mas o contrário não é verdadeiro.

ortopédicas, odontológicas, de gerenciamento de fraturas e cardiovasculares. Consoante Azevedo e Hippert Jr. (2002), cerca de cem milhões de implantes metálicos já haviam sido colocados em seres humanos em meados do século XX. Apesar da notícia soar positiva, tendo em vista a consequência de maior longevidade para quem os usa, pouco é falado sobre a ocorrência de falhas destes implantes cirúrgicos. Quando pensamos na conscientização da população acerca de quais os materiais selecionados para a produção de cada uma das peças e suas consequências positivas e negativas de se ter uma dessas peças dentro do corpo humano e quais ações são cabíveis caso seja necessário sua retirada ou sua substituição, não tem havido muito diálogo.

Depois de colocados, os implantes podem ser mantidos permanentemente, como é o caso de implantes de quadril, ou removidos quando não forem mais necessários, como é o caso dos parafusos colocados durante a quimioterapia para reparar ossos fraturados. Ainda em concordância com a FDA, pode-se citar alguns dos riscos envolvidos com o implante, sendo eles: riscos cirúrgicos durante a colocação ou remoção, infecção e reações adversas ao material do implante, ou até mesmo falha do implante, fator que será analisado com maior profundidade neste trabalho, e que pode levar a realização de cirurgias adicionais para substituição do implante.

É nesse contexto, visando a mitigação dos potenciais riscos citados, que surgem as agências reguladoras e as normas para padronização de procedimentos e implantes. Dentre as agências reguladoras existentes podemos citar três que são expoentes, a saber: a já citada previamente FDA, criada em 1906, e que atua em todo território estadunidense; a MHRA (do inglês, *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency*), criada em 2003 no Reino Unido; e a EC (do inglês, *The European Commission*) responsável tanto pela legislação, controle de qualidade e segurança quanto para investigação de falhas. No cenário brasileiro temos como agência reguladora a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), que ainda carece de transparência e empenho, principalmente no que tange a análise de falhas dos implantes colocados (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002).

Existem ainda agentes internacionais que auxiliam o controle e normalização de materiais usados, procedimentos cirúrgicos, tratamentos e cuidados pós cirúrgicos, entre outros, como é o caso da ASTM International - Standards

Worldwide (do inglês, *American Society for Testing and Materials*) e que pode ser livremente traduzido como Sociedade Americana para Testes e Materiais - Padrões em todo mundo, fundada em 1902 nos EUA e com sede atual na Pensilvânia; e da ISO, (do inglês, *International Organization for Standardization*), traduzido como Organização Internacional de Normalização, fundada em 1947 em Londres e com sede atual em Genebra (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002).

Tendo em vista os pontos supracitados e sabendo-se que não há, hoje, instrução ao paciente acerca do tipo e material de implante ou qualquer direcionamento pós operatório para pacientes que venham a ter seu implante falhado, torna-se cada vez mais importante para a população entender o funcionamento das agências reguladoras e cobrar transparência dessas e dos profissionais de saúde. Apenas depois do conhecimento ser difundido para a população é que será possível cobrar melhorias e compreender as necessidades de manutenção, bem como o modo de agir em situações de falhas que exijam, ou não, a retirada dos implantes por quaisquer que sejam os motivos.

A pergunta principal que constitui o eixo central da discussão consiste na seguinte indagação: “Como as normas vigentes no Brasil sobre implantes ortopédicos metálicos e a agência reguladora responsável por esse setor garantem a saúde e segurança da população?”. Compreender esse problema se mostra necessário para que consigamos, enquanto país, melhorar as disposições referentes à implantação, produção e cirurgias de revisão de implantes metálicos. Isso se faz necessário para que tais cirurgias de implantação deixem de prejudicar, de algum modo, a saúde dos pacientes detentores desses objetos, (seja na hora da cirurgia, no pós cirúrgico ou no tempo de vida do material dentro do corpo humano), bem como para que consigamos diminuir os números de falhas referentes ao processo de colocação ou manutenção dos implantes metálicos na população brasileira.

A hipótese preliminar deste estudo se ancora no entendimento de que a regulação brasileira não está no mesmo nível técnico e no mesmo nível de exigências que as outras duas a serem comparadas neste texto, principalmente no que cerne à disseminação de conhecimento sobre os materiais e as eventuais falhas que possam ocorrer.

1.2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho é determinar se a regulação brasileira referente a implantes metálicos proporciona instruções adequadas e se atende às necessidades dos pacientes que colocam implantes em todas as etapas envolvidas no processo; para tal é preciso entender o funcionamento das normas e órgãos reguladores no Brasil.

Os objetivos específicos que circundam a temática e servem como suporte ao direcionamento das pesquisas e discussões propostas são:

- a) analisar a regulação brasileira referente a implantes ortopédicos metálicos visando entender se esta abre margem, de alguma forma, para que ocorram mais falhas;
- b) entender quais as falhas mais comuns quando pensamos nos implantes ortopédicos metálicos, e suas principais causas, quais sejam: seleção do material, falha de projeto, ou educação médica na colocação do implante;
- c) comparar a ANVISA, agência reguladora do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil, com as agências reguladoras do Reino Unido (MHRA, Medical and Healthcare Products Regulatory Agency), Austrália (TGA, *Therapeutic Goods Administration*) e Estados Unidos da América (FDA, *Food and Drugs Administration*), visando, principalmente, o que pode ser aprimorado.

A ideia que aqui se monta é entender como a regulação brasileira pode ser classificada ao passo que se compara o *modus operandi* do Brasil com as regulações do Reino Unido, Austrália e Estados Unidos. Ou seja, é preciso entender se podemos aprimorar nossas normas ou se já estamos agindo conforme as melhores posições na área.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Origem histórica de implantes

Embora a data em que o primeiro implante foi usado não possa ser dada com assertividade, sabe-se de sua importância desde os primórdios da humanidade. Reposição de membros, bem como o tratamento de fraturas, ganharam mais relevância com o passar do tempo, sendo beneficiados pelo desenvolvimento de tecnologias mais seguras (KARAM, LOPES, 2005).

Descobertas como fósseis de homens primitivos com ossos fraturados que se consolidaram alinhados sem a certeza da existência de um processo de imobilização rudimentar, ajudam a corroborar a incerteza na estimativa da data. Isto ocorreu pelo simples processo fisiológico da consolidação, mas é possível que tenha existido alguma imobilização rudimentar. No Egito foram encontradas técnicas de imobilização com tala, couro e pano, em múmias (KARAM, LOPES, 2005).

A prótese mais antiga ainda preservada foi descoberta no Egito, em uma múmia feminina próxima a cidade de Luxor. Datada de, aproximadamente, 1069 a 664 a.C. Conhecida como “Dedo do Cairo”, a prótese é funcional e tem a forma do dedão do pé direito sendo confeccionada de madeira e couro (BBC NEWS, 2007). Para a época era inviável a existência de próteses bio compatíveis e funcionais, desta forma, por mais que não existisse a garantia de total mobilidade e conforto aos usuários, estas promoviam, senão melhoria na qualidade de vida, a garantia da volta do indivíduo a sua função para com a sociedade.

Figura 1: Prótese de madeira e couro em formato de dedão do pé direito



Fonte: BBC NEWS, 2007

No que tange a fraturas, sabe-se que os principais e mais antigos métodos de tratamento destas são a imobilização, tração e amputação, para tais há, novamente, o pioneirismo dos povos do antigo Egito na execução e documentação dos procedimentos, como se observa- no papiro de Edwin Smith, roubado de uma tumba em 1863 e datado de cerca de 1600 a.C., sendo o texto cirúrgico mais antigo conhecido pela humanidade. Nele são listados 48 casos de fraturas e ferimentos ordenados da cabeça para baixo, e agrupados por região, estrutura afetada, gravidade e tratamento recomendado (BRORSON, 2009). O papiro é atribuído à Imhotep, médico, arquiteto, astrólogo, e primeiro ministro do Egito. Os traumas nele descritos foram classificados de acordo com os seus prognósticos em três categorias: doença que eles deveriam tratar, doença que eles deveriam combater e uma doença que eles não tratariam (KARAM, LOPES, 2005).

Os tratamentos citados vão ao encontro do que se espera para época, métodos rudimentares com os materiais disponíveis como pano e couro para imobilização e mel para cicatrização (BRORSON, 2009). Contudo casos extremos ou em regiões mais sensíveis eram classificados como casos que não seriam tratados devido às limitações tecnológicas e de conhecimento, como é o caso de lesões na espinha e de fraturas expostas (BLOMSTEDT, 2014).

Outra forma de tratamento de fraturas, esta mais recente, é a fixação interna, ou osteossíntese. Esta consiste na fixação de placas e parafusos, comumente metálicos, ao osso fraturado para auxiliar sua cicatrização. Os métodos de fixação do parafuso foram descritos pela primeira vez no caso de pacientes com fratura do esterno. Posteriormente esse método foi aprimorado e passou a contemplar modelos e materiais cada vez mais complexos (LESIC *et al*, 2012). Por se tratar de um sistema com maior proximidade à fratura é considerada uma fixação confiável, além disso, de acordo com a lei de Wolff (1892), a remodelação óssea ocorre sobre estresse. Porém, na presença de fixação rígida, o implante absorve a maioria da tensão, ficando pequena parcela para o osso (ELIAS, LEAL, SANTOS, 1997).

O processo de cicatrização óssea é complexo e demorado. Em suma, o processo é iniciado no momento da fratura quando ocorre o vazamento de sangue na região ao redor do osso, formando um hematoma. Esse sangue traz substâncias inflamatórias que estimulam as células que trabalharão na regeneração óssea. As células mortas são absorvidas e o organismo começa a produzir, no local, um tecido

cartilaginoso que é preenchido por cálcio e fosfato, e então endurece, proporcionando mais estabilidade, mas resistência inferior à do osso completamente formado. Por fim, o organismo remodela o osso imaturo fortificando-o e formando a medula óssea. Os fixadores, embora auxiliem no tratamento de fraturas graves, prejudicam a completa cicatrização óssea uma vez que o carregamento mecânico é importante para esse processo (MARSELL, EINHORN, 2011).

O desgaste, remoção mecânica de material pelo movimento relativo entre as superfícies de contato, e a corrosão do implante podem acarretar a liberação de partículas ou íons metálicos no corpo humano, causando reações adversas, como o surgimento de tumores malignos, bem como falha prematura do implante. No que tange ao ambiente agressivo do corpo humano, um fator importante a se considerar durante a seleção de material para implantes é a brusca mudança de pH a que o corpo humano está sujeito. Em situações normais, o pH dos líquidos corpóreos é levemente básico, atingindo valores entre 7,2 e 7,4. Contudo, em regiões lesionadas, o pH pode atingir valores entre 5,0 e 4,0, tornando-se ácido. Além disso, nos casos de infecções, o pH da região atendida pode atingir valores maiores que em situações normais, tornando-se mais alcalino. Assim, a presença de íons de Cl^- , Na^+ e, HCO_3^- nos fluidos corporais, quando em contato com o implante, podem levar à sua corrosão (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002; TADDEI *et al*, 2004).

Já do ponto de vista mecânico, pode-se citar o carregamento mecânico a que está submetido um implante permanente de articulação de cabeça de fêmur. Para seu pleno funcionamento, este implante deve suportar cargas que variam de três a quatro vezes o peso do paciente, entre ciclos de esforço-reposo que podem chegar a três milhões ao longo de um ano, sendo extremamente importante a escolha de um material que possua alta resistência à fadiga, além de rigorosas características de projeto, produção e montagem do implante. Quanto mais complexos forem os carregamentos a que estão sujeitos um implante, mais suscetível ele está a nucleação de trincas devido a concentração de esforços. Outro fator importante que pode ser citado é a necessidade de um bom tratamento de superfície nos implantes, uma vez que a presença de defeitos superficiais favorece a nucleação prematura de trincas de fadiga, cujo crescimento é acelerado pelos mecanismos de corrosão fator que leva à falha prematura do implante (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002).

2.2. Progressos na fabricação de implantes ortopédicos metálicos

O aumento do uso de implantes para tratamento de fraturas impulsionou progressos significativos neste campo. É certo que toda inovação proposta, seja no material a ser utilizado ou na maneira de tratar a fratura, deve atender a uma série de condições impostas pelo corpo humano e pelo uso da placa, como é o caso de carregamentos mecânicos complexos e ataque por fluidos corporais em meio salino, exigindo do material altos módulos de elasticidade e resistência à corrosão. A busca por implantes com módulo de elasticidade com valor próximo ao do osso, que sejam resistentes à corrosão causada pelo ambiente agressivo do corpo humano, que possuam resistência mecânica de modo a suportar e distribuir cargas e que sejam biocompatíveis é contínua (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002; TADDEI *et al*, 2004).

A partir do início do século XXI, as cirurgias para colocação de implantes começaram a se tornar menos invasivas. Com o avanço da tecnologia as cirurgias passaram a ser assistidas por computador e a introdução de implantes biológicos feitos de materiais não metálicos (em sua maioria polímeros bioreabsorvíveis, tem encontrado seu lugar no tratamento de fraturas, uma vez que diminuem os impactos negativos gerados pelos tipos de materiais usados nos implantes atuais. Assim, o conceito de osteossíntese ganha força, surgindo, assim, a osteossíntese biológica, aproveitada principalmente em modelos em que há fusão óssea ou que buscam utilizar materiais alternativos (LESIC, 2012).

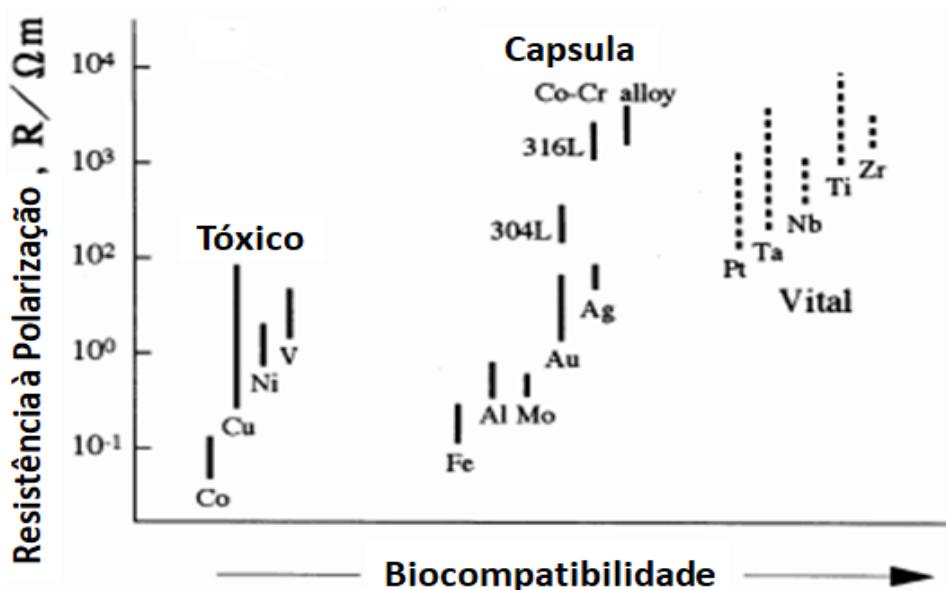
Fica claro que uma diminuição brusca no módulo de elasticidades dos materiais utilizados para a fabricação das placas não é a resposta para os problemas observados nas placas metálicas de titânio e aço inoxidável. Contudo a adequação do módulo da placa ao módulo do osso tende a auxiliar a recuperação da fratura uma vez que, depois de certo tempo da recuperação da fratura, é recomendado que o osso esteja sujeito a esforços para aprimorar seu desenvolvimento. Desta forma, reduzir a proteção contra estresse pode ser uma resposta viável para o aprimoramento da fixação interna, embora, na fase inicial do tratamento, movimentos como flexão, torção, compressão não são desejáveis, pois levam a um atraso na união da fratura (SIMÕES, 2007; UHTHOFF *et al*, 2006).

Considerando diferentes materiais metálicos amplamente usados atualmente, existem três principais materiais e ligas metálicas atualmente em uso, são eles: aço

inoxidável 316L (ASTM F138), contendo de 16 a 18 % de Cr em sua composição, com módulo de elasticidade próximo à 193 GPa; Titânio comercialmente puro e Titânio com 6 % de Al e 4 % de V (Ti comercialmente puro - ASTM F67 e ISO 5832-2; Ti-6Al-4V - ASTM F1108 e ASTM F1472), que possuem superfície bioinerte e são amplamente utilizados; e ligas de CoCr, resistentes ao desgaste, usada em superfícies articuladas e algumas aplicações de suporte de peso ortopédico mas que teve seu uso reduzido devido a liberação de íons metálicos Cr e Co, considerados cancerígenos pela Federação Europeia das Associações Nacionais de Ortopedia e Traumatologia (do inglês, *European Federation of National Associations of Orthopedics and Traumatology* - “EFORT”) em 2018 (MITRA et al, 2021).

Para atender à crescente demanda por implantes, principalmente advindas de pacientes mais jovens e ativos ou pacientes com qualidade óssea comprometida, outros metais e ligas, como o tântalo, nióbio, zircônio, molibdênio e estanho (respectivamente, Ta, Nb, Zr, Mo e Sn), que apresentam ótima biocompatibilidade, mas possuem diversas dificuldades de processamento estão sendo utilizados para a fabricação de implantes. A figura 2 compara a biocompatibilidade de alguns elementos bem como sua resistência à corrosão, representada pela resistência à polarização.

Figura 2: Relação biocompatibilidade por resistência à corrosão de elementos de liga para implantes.



Fonte: adaptado de KURODA et al, 1998

Como exemplo de material com melhor biocompatibilidade mas de difícil processamento, podemos citar o tântalo, que possui alta densidade, sendo quatro vezes mais denso que o titânio, alta propensão a desgaste e alto ponto de fusão (3200 K). Portanto, o uso deste material tem sido restrito a revestimentos de implantes de titânio para induzir bioatividade à superfície inerte do titânio e também para substituir a perda óssea na região próxima ao implante. Outros materiais experimentais, como nitinol (NiTi) e ligas de magnésio, também são utilizadas para aplicações em que não se espera carga mecânica sobre a prótese (MITRA *et al*, 2021).

Dessa forma, observam-se dois caminhos possíveis para o alcance desse objetivo em comum, o desenvolvimento e uso de novos materiais e ligas ou a aplicação de tecnologias diferentes para fabricação ou revestimento dos implantes já existentes. No que tange a busca por novos materiais, é possível notar que os materiais mais amplamente utilizados até hoje, aço inoxidável 316L (ASTM F138) e Ti-6Al-4V (ASTM F1108 e ASTM F1472), começam a dar lugar a novos materiais e ligas, como as ligas de titânio com elementos estabilizadores de fase β , a saber molibdênio, zircônio, nióbio e tântalo. Dentre as novas ligas criadas, poucas já foram normatizadas. Dentre aquelas estudadas, com exceção das ligas Ti-13Nb-13Zr (ASTM F1713) e Ti-12Mo-6Zr-2Fe (ASTM F1813), outras não foram normatizadas (AZEVEDO, 2003; HON, WANG, PAN, 2003; KURODA *et al*, 1998).

Quanto a novas tecnologias, ressalta-se o uso de materiais não metálicos para melhorar as propriedades mecânicas do implante, como é o caso do revestimento de vidros bioativos em implantes de ligas de titânio (LOPEZ-ESTEBAN *et al*, 2003). Outro avanço que vale ser citado é o uso da manufatura aditiva para fabricação de implantes metálicos, uma tecnologia promissora que mostra grande versatilidade tanto nas formas complexas que podem ser fabricadas, quanto nos materiais que podem ser utilizados na fabricação (ZHOU *et al*, 2004).

2.2.1.1. Materiais para implantes ortopédicos metálicos

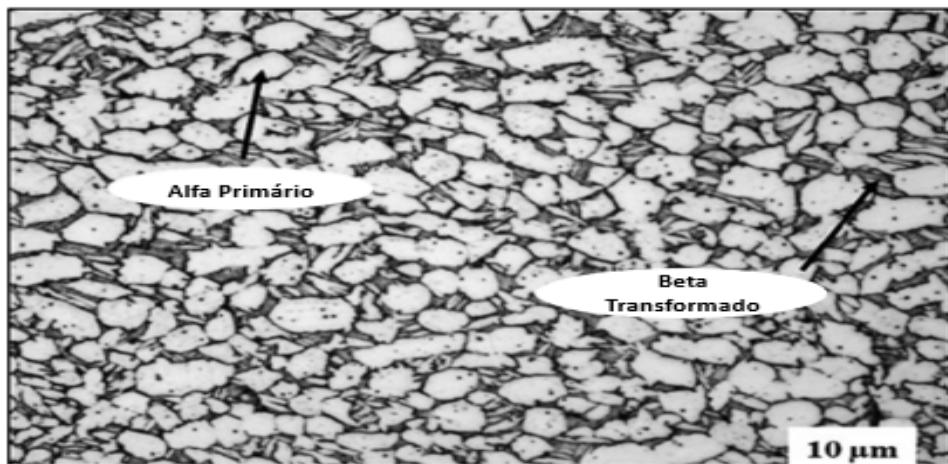
Uma inovação na escolha de materiais para fabricação de implantes é a busca pela substituição dos elementos de liga vanádio e alumínio na composição do principal material utilizado hoje em dia para a fabricação de implantes, o Ti-6Al-4V

(ASTM F1108 e ASTM F1472). Isso se dá pois o vanádio é um elemento de liga fortemente β -estabilizador e pode, ainda que raramente, reagir e gerar íons metálicos dentro do corpo humano e, o alumínio, um elemento de liga cuja principal função é a estabilização, quando em longos tempos de exposição, pode acarretar aparição e desenvolvimento de distúrbios neurológicos, como o Alzheimer. Assim, surgem novos materiais para uso como elementos de liga, como é o caso do nióbio, tântalo e zircônio (HON, WANG, PAN, 2003).

Como já visto, uma das melhorias que se busca é a readequação do módulo de elasticidade das ligas existentes para valores mais próximos ao módulo de elasticidade do osso humano. A liga de $\alpha + \beta$ Ti-6Al-4V (ASTM F1108 e ASTM F1472), cuja microestrutura pode ser observada na Fig. 3, é um exemplo da busca por esse objetivo. Embora ainda possua módulo de elasticidade alto, de 4 a 10 vezes maior que o do tecido ósseo cortical humano, e biocompatibilidade das ligas não é ideal devido aos demais elementos de liga, possuindo um módulo de elasticidade de 108 GPa, metade daqueles dos aços inoxidáveis SUS (200 GPa) ou ligas de Co-Cr-Mo (210 GPa) usados anteriormente (HON, WANG, PAN, 2003).

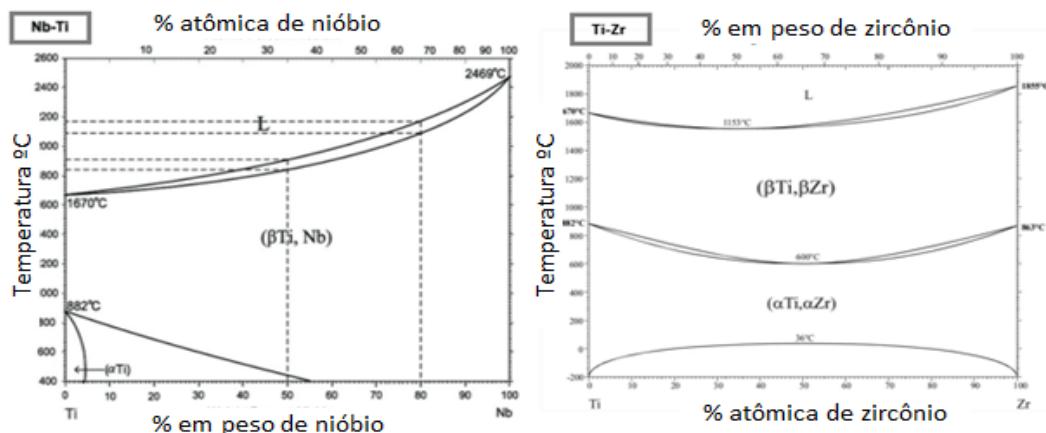
Outro tipo de liga testada para o uso de implantes são as ligas Ti-Al-Nb em diferentes proporções. Contudo, devido ao fato anteriormente comentado, o alumínio está associado ao desenvolvimento de doenças neurológicas (XU *et al*, 2013). Tentativas mais recentes de minimizar o módulo de elasticidade levaram ao desenvolvimento de novas ligas de titânio do tipo β , como Ti-12Mo-6Zr-2Fe (ASTM F1813-01) e Ti-13Nb-13Zr (ASTM F1713-96), ambas com módulos na faixa de 74-88 GPa, valores mais baixos mas ainda de 2 a 7 vezes maiores que os do tecido ósseo cortical humano. Novas ligas à base de titânio biocompatíveis tendem a incluir quantidades relativamente grandes de Nb, Zr ou, como visto anteriormente, Ta. Teores de Nb nas faixas de 10 a 20% ou de 35-50% em massa favorecem a obtenção de módulos de elasticidade relativamente baixos. Desvios nas faixas citadas tendem a causar o efeito contrário e aumentar o módulo de elasticidade (HON, WANG, PAN, 2003).

Figura 3: Microestrutura tipo $\alpha + \beta$ da liga Ti-6Al-4V



Fonte: adaptado de SEFER *et al*, 2016

Figura 4: Diagrama de fases Ti-Nb e Ti-Zr



Fonte: adaptado de TORKAMANY *et al*, 2016; OKAMOTO, 2019

Os estudos de Hon, Wang e Pan (2003) avaliaram ligas de Ti-Nb com teores de Nb entre 14 e 40 %. Primeiro, verificou-se a microestrutura das ligas, observando que, para uma liga com teor de 14 % em massa de Nb a microestrutura consiste da fase $\alpha + \beta$, sendo a primeira delas a fase dominante. Notou-se também que a proporção de fase α na microestrutura diminui com o aumento do teor de nióbio, atingindo a totalidade de fase β para um teor de 34 % de nióbio. Outro fator importante observado foi o surgimento de uma fase ω para teores de nióbio entre 30 e 34 %. Outro fator estudado foi o impacto do teor de nióbio no módulo de elasticidade das ligas, tendo constatado que para teores entre 14 e 26 % há uma

diminuição do módulo, seguido por um aumento deste para teores até 34 %, antes de nova diminuição até o atingimento do teor máximo de 40 % em massa.

Fica evidente que os fatores citados tem uma forte correlação, a queda do módulo de elasticidade com o aumento do teor de Nb para a faixa de 14 a 26 % deve-se a uma diminuição gradual na proporção da fase α . Já a precipitação da fase ω explica o aumento do módulo de elasticidade na faixa de 30 a 34 % de Nb em massa. O estudo conclui que, para o uso em implantes médicos, é preferível o uso de uma liga com teor de Nb superior a 36 % em massa devido a redução não brusca da proteção contra carregamentos mecânicos, a exemplo de uma liga Ti-40Nb, material que apresenta alta ductilidade (13 % de alongamento) e cujo módulo de elasticidade atinge 57 GPa, aproximadamente metade de uma liga Ti-6Al-4V (ASTM F1108 e ASTM F1472) (HON, WANG, PAN, 2003).

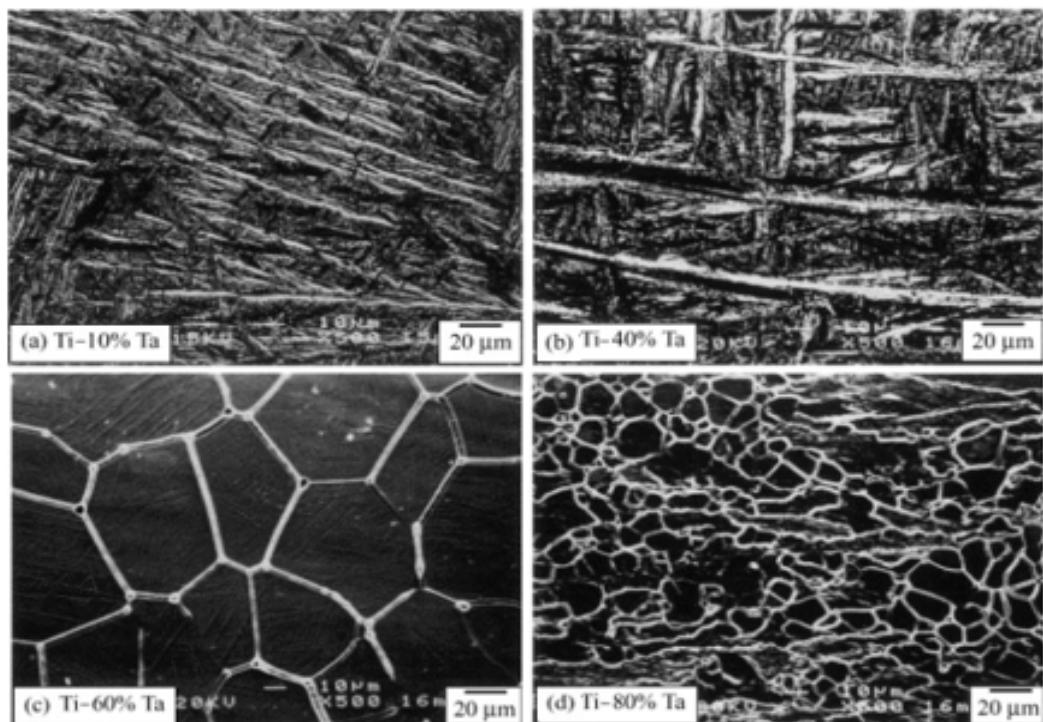
Estudos conduzidos por Zhou *et al* (2004) avaliaram ligas de Ti-Ta por meio de caracterizações mecânicas. Estes estudos indicaram que esta liga apresenta propriedades mecânicas superiores às das ligas usadas atualmente, como excelente resistência à corrosão e boa compatibilidade mecânica com o osso quando comparada a seus componentes individuais. Ainda no que se refere ao estudo de Zhou *et al* (2004), foram apresentadas características importantes da liga, como a fase e morfologia (Fig. 5) de acordo com a variação de Ta (Tabela 1). Contudo, estes estudos estabeleceram apenas algumas das propriedades mecânicas das ligas de Ti-Ta, identificando uma lacuna de conhecimento em relação à resposta biológica da liga, fator crucial para determinar a eficácia de um implante. A escolha do tântalo para uso na área médica, por seu turno, se deve a sua alta biocompatibilidade.

Tabela 1: Fase e morfologia das ligas de Ti-Ta

| Teor de Tântalo (% em Massa) | Fase Formada | Morfologia |
|------------------------------|--------------------|--|
| 10-20 | ' | Lamelar |
| 30-50 | '' | Agulhar |
| 60 | $\beta + \alpha''$ | β equiaxial + α'' agulhar |
| 70-80 | β | β equiaxial + estrutura não recristalizada |

Fonte: Adaptado de ZHOU *et al*, 2004

Figura 5: Microestruturas de ligas Ti-Ta



Fonte: ZHOU *et al*, 2004

Outra inovação relevante no campo dos biomateriais metálicos tem vínculo com o uso do Nitinol (ASTM F2063-00 e ABNT NBR 15796-4:2013) para fabricação de implantes, uma liga equiatômica de níquel e titânio que possui memória de forma, também observada em materiais não propícios a fabricação de implantes, como ouro-cádmio, prata-cádmio, cobre-zinco e ligas de cobre-alumínio. Quando comparado a outras ligas, o NiTi possui grande limite de fadiga e poder de restauração. Existem, contudo, desvantagens no uso de NiTi, como o aumento da concentração de níquel no osso implantado, limitando seu uso em aplicações de longo prazo. Recentemente, mesmo com as dúvidas acerca da biocompatibilidade e da dissolução de níquel tóxico no organismo, foram desenvolvidas diversas aplicações para o NiTi na área médica (BERGER-GORBET *et al*, 1996).

Um estudo conduzido por Berger-Gorbet *et al* (1996) em animais avalia a biocompatibilidade dos parafusos de Nitinol usando imuno-histoquímica, método ainda pouco utilizado, mas de grande importância para o entendimento da imunolocalização de proteínas ósseas durante o processo de cicatrização que visa examinar as diferentes fases da remodelação óssea ao redor do implante bem como

sua citotoxicidade. Para isso, o estudo comparou o nitinol com implantes de aço inoxidável 316L (ASTM F138). Fora observado menor contato osso-implante, além da diminuição da atividade das células ósseas (osteoblastos) ao redor dos implantes de NiTi, o que acarretou num processo mais lento de cicatrização e remodelação óssea e que pode ser explicado pelo efeito citotóxico do níquel.

Atualmente o material mais utilizado no campo de implantes metálicos é, certamente, o titânio e suas ligas, dentre as quais podemos citar Ti-6Al-4V (ASTM F1108 e ASTM F1472). Originalmente projetadas para uso na indústria aeronáutica, as ligas possuem características como biocompatibilidade, resistência à corrosão e ótimas propriedades mecânicas que se adequam a indústria biomédica. Já foram desenvolvidas também ligas de titânio sem vanádio, como Ti-6Al-7Nb (ISO 5832-11 e ASTM F1295) e Ti-5Al-2,5Fe (ISO 5832-10), e também sem alumínio, como Ti-13Nb-13Zr (ASTM F1713-96) e Ti-12Mo-6Zr-2Fe (ASTM F1813-01), devido a citotoxicidade associada a deposição desses dois elementos no organismo humano. No entanto, em termos de propriedades mecânicas, como módulo de elasticidade, as ligas sem vanádio, mas com alumínio se assemelham ao Ti-6Al-4V ELI - Extra Low Interstitial (ISO 5832-3, ASTM F620 e ASTM F136), uma vez que essas ligas são do tipo $\alpha + \beta$; já as ligas com a presença de elementos estabilizadores de fase β como Nb, Ta, Zr, e Sn, são do tipo β , o que faz com que as propriedades tenham um aprimoramento, como menor módulo de elasticidade, maior resistência à corrosão e uma melhor resposta biológica (KURODA, 1998).

Um estudo conduzido por Kuroda *et al* (1998) comparou as propriedades mecânicas de diversas ligas de titânio tipo β , Ti-Nb-Ta-Zr, Ti-Nb-Ta-Mo e Ti-Nb-Ta-Sn, sem a presença de vanádio e alumínio, envelhecidas a temperaturas próximas a 673 K, com a liga Ti-6Al-4V ELI (ISO 5832-3, ASTM F620 e ASTM F136) tipo $\alpha + \beta$ e identificou que os módulos de Young (elasticidade) das ligas projetadas são significativamente mais baixos, além de alongamento equivalente ou maior, indicando maior ductilidade. Sabe-se ainda que em ligas tipo β ocorre a precipitação de fase ω à temperaturas mais baixas, como a resistência à tração aumenta com o aumento da fase ω , enquanto que o alongamento diminui, ligas que apresentarem precipitação de fase ω tendem a ser menos dúcteis. Essa precipitação é favorecida em ligas que contém baixo teor de molibdênio, sendo, portanto, as ligas menos dúcteis testadas. Espera-se, portanto, que as novas ligas apresentem desempenhos

melhores para uso em implantes. Os autores concluíram que, dentre as ligas testadas, a mais indicada para a fabricação de implantes é a liga de composição Ti–29Nb–13Ta-4,6Zr por apresentar boa biocompatibilidade, ausência de materiais citotóxicos, módulo de elasticidade de cerca de 60 GPa, e resistência à tração e alongamento maiores que as ligas de titânio convencionais.

Existem ainda diversas outras ligas de titânio usadas para aplicações biomédicas que podem ser citadas. A tabela 2 evidencia algumas dessas ligas com suas respectivas normas e microestrutura.

Tabela 2: Ligas de titânio para aplicações biomédicas

| Liga | Normas | Microestrutura |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------|
| Titânio comercialmente puro | ASTM F67, ISO 5832-2 | α |
| Ti-6Al-4V ELI | ASTM F136, ASTM F620, ISO 5832-3 | $\alpha+\beta$ |
| Ti-6Al-4V | ASTM F1108, ASTM F1472 | $\alpha+\beta$ |
| Ti-6Al-7Nb * | ASTM F1295, ISO 5832-11 | $\alpha+\beta$ |
| Ti-5Al-2.5Fe * | ISO 5832-10 | $\alpha+\beta$ |
| Ti-5Al-3Mo-4Zr * | - | $\alpha+\beta$ |
| Ti-15Sn-4Nb-2Ta-0.2Pd * | - | $\alpha+\beta$ |
| Ti-15Zr-4Nb-2Ta-0.2Pd * | - | $\alpha+\beta$ |
| Ti-13Nb-13Zr * | ASTM F1713 | β |
| Ti-12Mo-6Zr-2Fe * | ASTM F1813 | β |
| Ti-15Mo * | - | β |
| Ti-16Nb-10Hf | - | β |
| Ti-15Mo-5Zr-3Al | - | β |
| Ti-15Mo-2.8Nb-0.2Si-0.26O | - | β |
| Ti-35Nb-7Zr-5Ta * | - | β |
| Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr * | - | β |
| Ti-40Ta * | - | β |
| Ti-50Ta * | - | β |

Fonte: adaptado de AZEVEDO, 2003

2.2.2. Tecnologias para a produção de implantes ortopédicos metálicos

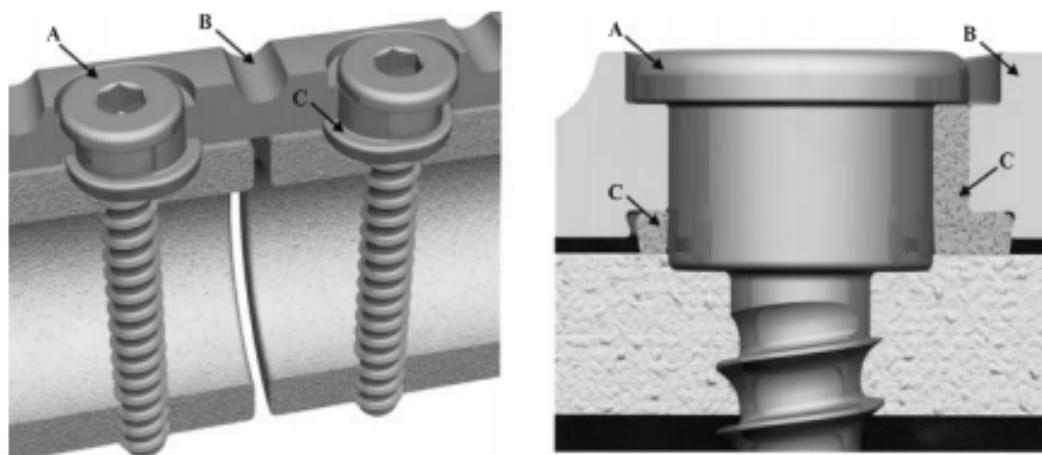
Usada primeiramente para cirurgias de coluna, a fusão óssea tornou-se acessível tecnicamente apenas na década de 90. Os primeiros dispositivos usados para este tipo de cirurgia eram de titânio, preenchidos de enxerto ósseo. Desde então, na busca por características mecânicas mais similares às do osso humano, é possível notar grande evolução nos conceitos de desenho e matérias-primas destes implantes. A maioria dos novos dispositivos para esta aplicação é confeccionada em material polimérico, com módulo elástico próximo ao do osso (SIMÕES, 2007).

Todavia, pelo fato do osso ser um tecido em constante atividade de renovação e remodelagem, nenhum dos materiais utilizados na fabricação de implantes consegue se adaptar completamente às suas necessidades. Propriedades como a resistência dos implantes são essenciais na fase pós-operatória precoce e na proteção do osso vivo recém formado de eventuais carregamentos mecânicos aos quais este pode ser submetido, tais fatores são, indubitavelmente, independentes do tipo e modelo do implante utilizado. Há, contudo, um contraponto para a contínua proteção a carregamentos mecânicos no desenvolvimento ósseo da região fraturada, uma vez que estas tensões contribuem para a plena estimulação e desenvolvimento do osso, e auxiliam o osso a não se atrofiar (SIMÕES, 2007).

Em uma situação ideal, a fixação interna deveria assumir o estresse mecânico apenas no período inicial até a completa recuperação da fratura, transferindo, de maneira controlada e segura, eventuais cargas mecânicas, desta forma não prejudicando o desenvolvimento ósseo. Visando, então, a otimização das condições para fusão óssea, surge a possibilidade de utilização de um material biorreabsorvível em contraponto às ligas metálicas utilizadas até então. Como exemplos de materiais aptos para uso em implantes (majoritariamente parafusos para tratamento de fratura na região cervical) há uma vasta gama de polímeros, dentre eles podemos citar o poli(ácido lático) e o poli(L-ácido lático), respectivamente PLA e PLLA, que, não apenas apresenta melhores propriedades mecânicas, como resistência e rigidez, quando comparado a polímeros de outros grupos, como gera produtos atóxicos e biocompatíveis (SIMÕES, 2007; ZHAO *et al*, 2016).

No caso do PLA, um estudo conduzido com animais levou a criação de uma placa bioabsorvível que combina materiais metálicos amplamente utilizados, como o titânio para a fabricação dos parafusos e placas, e novos materiais, como PLA para enxerto, como mostra a figura 6. Os testes realizados não atenderam as necessidades propostas para a placa, pois embora apresentasse menor proteção contra tensões, permitindo melhor cicatrização óssea, as inserções de PLA falharam prematuramente, devido a tensões introduzidas durante o processo de moldagem por injeção e ao processo de degradação do PLA, levando a uma fixação instável (UHTHOFF *et al*, 2006).

Figura 6: Placa axialmente compressível. Parafusos (A) e exterior (B) de titânio e enxerto (C) de PLA.



Fonte: Adaptado de UHTHOFF *et al*, 2006

No caso do PLLA, um estudo com 56 pacientes conduzido entre março de 2007 e setembro de 2012 mostrou que o tempo médio para a fusão óssea com o biopolímero varia entre três e cinco meses, sendo o material absorvido como era esperado sem que houvesse prejuízo a locais adjacentes aos parafusos. Este material se mostrou mais propenso a ser utilizado como matéria prima para a fabricação de materiais de fixação interna (ZHAO *et al*, 2016).

No estudo conduzido por Mitra *et al* (2021) mostra-se a versatilidade e flexibilidade da fabricação por impressão 3D. Com isso tentou-se unir a biocompatibilidade excepcional presente no tântalo puro com as excelentes propriedades mecânicas do titânio em peças fabricadas com uma liga Ti-6Al-4V (ASTM F1108 e ASTM F1472) por meio de um revestimento poroso de tântalo aplicado sobre a liga.

Após testes em ratos e coelhos utilizando diferentes composições (10 e 25% de Ta, respectivamente, 10Ta e 25Ta) do tântalo, o estudo de Mitra *et al* (2021) concluiu que, para mitigar problemas associados às práticas atuais e para aprimorar as propriedades mecânicas, seria necessário o uso de estruturas homogêneas. Houve, claramente, aprimoramento das propriedades mecânicas e biológicas dos implantes, como a diminuição do módulo de elasticidade do titânio para um mais próximo ao osso humano (Ti: 110 GPa, 25Ta: 64 ± 6 GPa), o que, como visto anteriormente, auxilia na recuperação óssea e no aumento da formação de tecido

ósseo na interface implante-osso, favorecendo a cura óssea no estágio inicial da fratura. A utilização de elementos nanométricos na superfície do implante também auxiliou ambas a adesão e recuperação óssea, alcançando perfeita remodelação do fêmur do coelho implantado. Por fim, os resultados dos experimentos para as composições com adição de 10 e 25 % de tântalo nanotubular a liga de titânio (Ti-6Al-4V - ASTM F1108 e ASTM F1472) utilizada, respectivamente 10Ta-NT e 25Ta-NT, onde NT é a abreviação para o termo nanotubular, sugerem uma resposta biológica muito similar ao uso do tântalo puro, o que corrobora a hipótese levantada inicialmente no estudo.

Logo, a impressão 3D permite projetar estruturas biomédicas de última geração utilizando uma vasta diversidade de ligas e até mesmo facilitando o uso de novos materiais para testes e aprimoramento, podendo obter desempenho biológico equivalente ou até mesmo superior tanto nos estágios iniciais da cicatrização óssea quanto na cicatrização a longo prazo por apresentar tempo de cicatrização reduzido. No que diz respeito a liga testada, fica claro que implantes de ligas de Ti-Ta oferecem uma solução comercial e médica viável para implantes, apresentando boas propriedades mecânicas como ductilidade e módulo de elasticidade, além de excelente biocompatibilidade (MITRA *et al*, 2021).

2.3. Análises de falhas em implantes ortopédicos metálicos

No Brasil, Azevedo (2003) analisou a falha de um implante buco-maxilar de titânio comercialmente puro (Fig. 7) com 13 orifícios e entalhes laterais entre os orifícios, que permitem a torção da placa e cujo fabricante é desconhecido. A placa possui comprimento de 110 mm, largura de 7 mm, espessura de 1,5 mm, diâmetro do orifício de 3,0 mm e espaçamento entre furos de 8 mm. Embora as informações sobre a placa sejam de fácil obtenção, o mesmo não ocorre para informações do paciente, assim, não foram disponibilizadas informações como peso e idade, tipo de fratura óssea que levou à necessidade de implante, procedimento de montagem e retirada do implante, ou situação em que ocorreu a falha. Outras informações como posicionamento dos parafusos, documentação radiográfica e o fato de que a falha ocorreu *in vivo* foram disponibilizadas para redação do artigo. Para avaliação da causa raiz da fratura do implante foram realizados diversos procedimentos, desde análise visual a olho nu, análise química, caracterização microestrutural, investigação topográfica das superfícies de fratura e das áreas adjacentes ao implante, por fim, para efeitos de comparação foram realizados testes de fadiga à temperatura ambiente usando cargas máximas de 50 e 60 kN, e frequência de 10 Hz em placas de titânio comercialmente puro, mesmo material usado para fabricação das placas e fornecidas pela Baumer Ltd.

Figura 7: Placa de titânio com falha (apontada pela seta)



Fonte: AZEVEDO, 2003

Como insumos das análises realizadas constatou-se que a composição da placa de titânio puro estava em acordo com a norma NBR ISO 5832-2:2011, grau 1,

quanto aos parafusos usados para a fixação, identificou-se que sua composição era de uma liga de titânio do tipo Ti-6Al-4V ELI, com composição dentro da norma NBR ISO 5832-3:2011. A análise microestrutural da placa mostrou que a matriz é formada por grãos equiaxiais de fase α com tamanho de grão ASTM 8, de acordo com a norma ABNT NBR ISO 5832-2:2011, a qual especifica que o tamanho do grão da fase α do titânio não deve ser maior do que o tamanho do grão ASTM igual a 5. Não foi constatada a presença de hidretos de titânio, como TiH_2 ou TiH , cuja presença leva à fragilização do material. Dessa forma, a composição química em desacordo com a norma ou eventuais microestruturas discordantes foram descartados como causa raiz para a falha do implante (AZEVEDO, 2003).

Ressalta-se, ainda, que não foi possível identificar o fabricante da placa durante a inspeção visual, fato que está em desacordo com a norma ABNT NBR 15165:2017 (Implantes para cirurgia - Requisitos para marcação, embalagem e rotulagem), a qual exige que nome do fabricante e código de rastreabilidade do implante estejam marcados no implante para visualização, possibilitando seu processo de identificação (AZEVEDO, 2003).

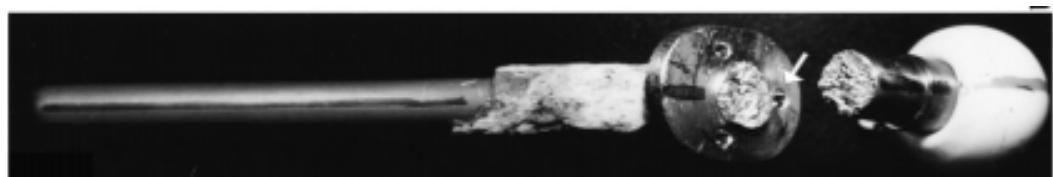
A fractografia, por sua vez, não revelou deformação plástica significativa, sugerindo que a falha ocorreu pela ação de um mecanismo de fragilização. Não se observou indícios de ataque na superfície de contato placa-osso, indicando a ocorrência de ataque seletivo na fase β intergranular, causado, possivelmente, por corrosão sob tensão influenciada por ataques químicos e biológicos dos fluidos corporais. Por fim, a análise fractográfica após o teste de fadiga (10^5 ciclos) com as placas de titânio comercialmente puro mostrou marcas de estrias simples, fissuras intergranulares e marcas de "sulco". Dessa forma o autor estabelece que os resultados sugerem que a fratura da placa ocorreu por um mecanismo de corrosão-fadiga causado pelo afrouxamento do sistema placa-parafuso-osso. Esse afrouxamento pode ter se originado por erro humano do médico durante a colocação do implante ou até mesmo por condições biológicas do paciente pelo forte ataque químico nas zonas de concentração de tensão (AZEVEDO, 2003).

Com o histórico do paciente indisponível, as possíveis soluções para esse caso e evitar nova fratura são limitadas. A sugestão proposta é a de mudança de design da placa buscando geometrias que evitem concentração de tensão. Como

mostra a Fig. 2, a mudança do material da placa não apresentará melhora da resistência à corrosão, já que o titânio se mostra como segundo material com maior resistência à corrosão do gráfico, atrás apenas do zircônio.

Um estudo conduzido por Chao e López (2007) também estuda as causas da falha na região da base do pescoço de três implantes de quadril não cimentados (Fig. 8), fabricados com uma liga de titânio (Ti-6Al-4V). Para tal, foram avaliadas as características geométricas dos implantes, além de uma análise fractográfica da superfície de fratura e de um estudo da microestrutura do material. Foram realizadas, também, análises comparativas acerca do efeito do entalhe na resistência à fadiga e da microestrutura do material na resistência à fadiga. Em contrapartida ao caso anterior, para a avaliação dessa falha, são fornecidas informações básicas sobre os pacientes implantados. Todos os pacientes são homens, que pesam entre 90 e 120 kg, a idade dos pacientes, contudo, não é fornecida. Em todos os casos a falha ocorreu subitamente, sem dor ou eventuais sintomas característicos dentro de um período de 1 a 4 anos. Para remoção dos componentes fraturados, foi necessária a realização de uma osteotomia².

Figura 8: Prótese de quadril de Ti-6Al-4V fraturada (seta aponta local de início da fratura)



Fonte: CHAO, LOPEZ, 2007

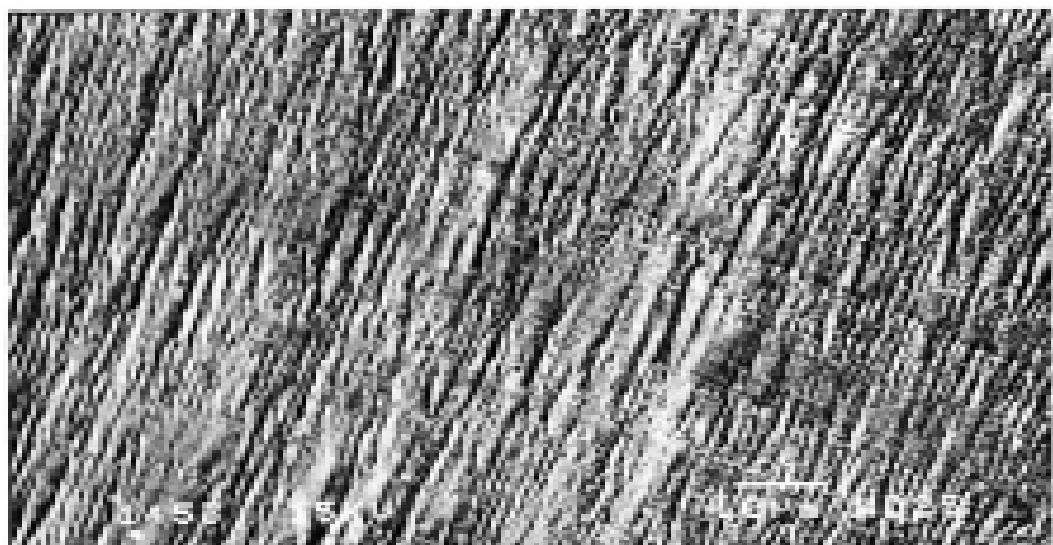
O tipo de fratura tratado no artigo de Chao e López (2007) já vem sido documentada em literaturas anteriores e, na maior parte das vezes, está relacionada a dois principais fatores, o enfraquecimento mecânico causado pela morfologia da camada porosa do implante; e a perda das propriedades mecânicas devido à degradação microestrutural durante o ciclo térmico necessário à produção da camada porosa. Todavia, devido a escassez de casos em que essa falha ocorre, até o ano de publicação deste artigo pouco se sabia sobre falhas que ocorriam tão próximas ao pescoço, por este motivo e para garantir assertividade, foi necessário

² Seccionamento cirúrgico de um osso, com o fim de corrigir uma restauração ou deformidade do esqueleto

colher evidências por 2 anos. Outro fator que se mostra um desafio nesse tipo de estudo é o fato de que ambas as normas ASTM e ISO especificam apenas as características químicas, mecânicas e microestruturais da liga Ti-6Al-4V (ASTM F1108 e ASTM F1472) para uso na fabricação de implantes cirúrgicos, mas não especificam as propriedades necessárias para o produto acabado, não sendo possível prever fatores importantes como o comportamento durante uso, bem como as reações a que estão sujeitos esses componentes metálicos quando solicitados mecanicamente ou atacados quimicamente.

Chao e López (2007) constatam, analisando um dos casos, que a fratura se deu por um processo de fadiga, como evidencia a Fig. 9, onde observam-se, nitidamente, estrias de fadiga, indicando que a fratura se propaga de baixo para cima. Não havendo marcas superficiais que justificassem danos durante a implantação ou extração, ou sinais macroscópicos de deformação plástica, fica evidente que a causa da falha foi fadiga.

Figura 9: Possíveis estrias de fadiga em liga Ti-6Al-4V- sentido de propagação da fratura de baixo para cima



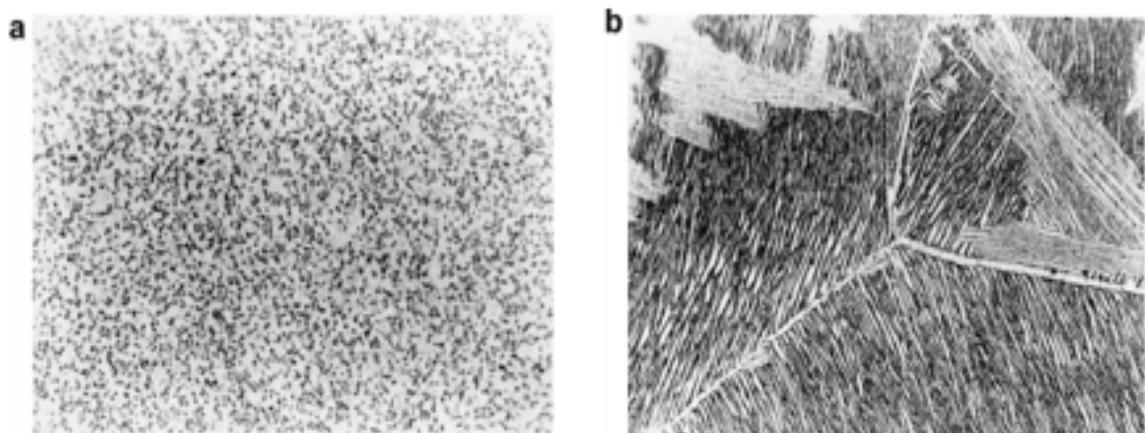
Fonte: CHAO, LÓPEZ, 2007

Foram ainda realizados testes em corpos de prova similares ao implante com e sem entalhe. Nos testes, constata-se que, para os corpos de prova entalhados, a falha teria ocorrido independentemente da microestrutura do material, podendo isto ser apontado, portanto, como a causa raiz da falha desse implante. Dessa forma, os

autores concluem que a fratura das próteses foi causada por um processo de fadiga devido ao concentrador de tensões existente na junção do pescoço com o implante, o entalhe (CHAO, LÓPEZ, 2007).

Assim, uma possível solução para evitar esse tipo de fratura dos implantes é o uso de implantes sem entalhe. Outro fator que pode auxiliar o tempo de vida útil do material é comentado no artigo de Chao e López (2007) e diz respeito ao tratamento térmico a que pode ser submetido a liga de titânio para mudança de sua microestrutura. A Fig. 10 apresenta dois tipos de microestrutura, na Fig. 10a há a estrutura de grão fino (do inglês, *Fine grain structure* - “FGS”) que possui resistência à fadiga aproximadamente de cerca de 800 MPa, 60 % maior quando comparada a estrutura lamelar grossa (do inglês, *Coarse lamellar structure* - “CLS”), mostrada na Fig. 10b e que apresenta resistência à fadiga com valor entre 500 e 550 MPa.

Figura 10: Microestrutura de ligas de Ti-6Al-4V. (a) Estrutura de grão fino - FGS. (b) Estrutura lamelar grossa - CLS



Fonte: CHAO, LÓPEZ, 2007

As microestruturas citadas acima são comparadas no mesmo estudo de Chao e López (2007) visando a escolha daquela com maior limite de resistência à fadiga. Nota-se que a presença de entalhe diminui significativamente a resistência à fadiga do material. Assim, o cenário ideal para essa aplicação seria um implante com estrutura do tipo FGS sem entalhe, maximizando o limite de resistência à fadiga e minimizando a chance de nova falha.

Agora apresentar-se-á duas falhas em implantes de aço inoxidável 316L (ASTM F138) no cenário internacional, no primeiro estudo, Deen *et al* (2013) avaliou a falha numa placa de compressão dinâmica (DCP) com 10 orifícios para parafusos de contenção, pré deformada para se adaptar ao contorno do osso e cujas dimensões são: comprimento de 165 mm; largura de 12,10 mm; e espessura de 3,93 mm (Fig. 11). A placa foi implantada para estabilização do fêmur fraturado em um homem de 45 anos, com cerca de 80 kg. O paciente implantado recebeu medicamentos antiinflamatórios e analgésicos e foi aconselhado a permanecer em repouso absoluto por uma semana, além de realizar exercícios físicos leves, como caminhadas lentas, sem colocar carga além do peso do próprio corpo por três semanas. É estabelecido que o paciente seguiu as recomendações, descartando cargas excessivas na fase de recuperação inicial como causa da falha de implante.

O paciente começou a sentir dores após dois meses da implantação, apresentando um leve inchaço ao redor do local do implante. Um mês após o primeiro relato de dor do paciente, devido ao aumento significativo da dor e inchaço, ele foi submetido a uma cirurgia para remoção do implante. Mais uma vez nota-se, em contrapartida ao primeiro caso apresentado, a riqueza de detalhes fornecidos acerca do implante e do paciente.

Figura 11: Placa e parafusos de aço inoxidável 316L recuperados



Fonte: DEEN *et al*, 2013

A observação visual permitiu aos autores identificarem que o acabamento da superfície havia sido prejudicado devido a dissolução localizada do metal, essa região é destacada em vermelho na Fig. 11 e é mostrada com mais destaque e ampliação na Fig. 12 (DEEN *et al*, 2013).

Figura 12: Morfologia da superfície de placa de aço inoxidável 316L mostrando ruptura do acabamento superficial



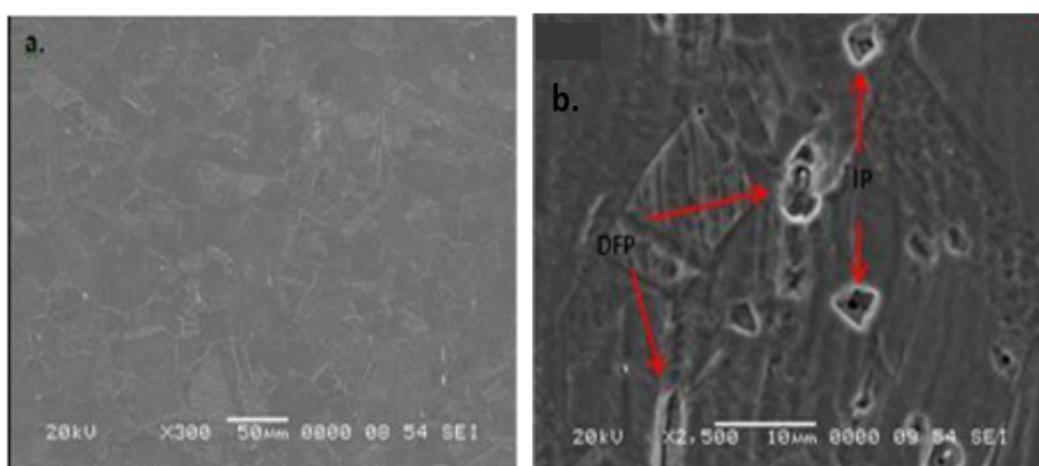
Fonte: DEEN *et al*, 2013

A análise microscópica da superfície revelou aos autores que a superfície foi atacada pelos fluídios do corpo em algumas regiões levando a sua corrosão; já a análise microestrutural da zona corroída mostrou a dissolução do filme de acabamento superficial ocasionado por dois principais fatores, o esgotamento de oxigênio e a concentração de cloreto na interface tecido/implante. Para obter maior assertividade na designação da causa raiz da falha, foi feita uma análise química da região que apresentou corrosão, bem como do seu entorno. Essa análise mostrou a presença de elementos como carbono, oxigênio, enxofre, cloro, potássio, cromo, manganês, ferro e níquel na região corroída, mas nenhum teor de carbono, oxigênio, enxofre, cloro ou potássio em seu entorno. A concentração de íons Ni e Cr foi de 215 lg/L e 267 lg/L, respectivamente, valores muito superiores que aqueles de referência para o sangue, de 40,08 lg/L e 20 lg/L. Dessa forma, adiciona-se aos dois fatores citados anteriormente que levaram a corrosão, a queda no valor de neutro para 5,2 no local da lesão, afetando drasticamente a agressividade dos fluidos corporais. Além disso, os produtos de corrosão e a liberação de íons de níquel e cloreto podem ser a causa da dor e inchaço (DEEN *et al*, 2013).

Em seguida, Deen *et al* (2013) aprofundou a análise microestrutural e química da placa como um todo e dos parafusos. Na análise química comparativa entre placa e parafuso notou-se que os teores de fósforo, enxofre e níquel estavam além dos limites tolerados pela norma ASTM F138-03, sendo essa a razão pela qual o implante se tornou mais suscetível a corrosão. Podem ser apontados como indutores da corrosão, a formação de inclusões de MnS, gerada pelo teor de enxofre

maior que o desejado, e ferrita δ , gerada pelo teor de níquel menor que o desejado. Os detalhes da microestrutura, evidenciando os pontos citados, também foram apresentados. Na Fig. 13 observa-se que a microestrutura tinha matriz austenítica com contornos de grão nítidos e pequena quantidade de inclusões (Fig. 13-a) e também a formação de corrosão intergranular e por ferrita δ (Fig. 13-b), apontado como causa raiz para falha do implante.

Figura 13: Microestrutura da placa de aço inoxidável 316L: (a) Matriz austenítica com contorno de grão bem definido; (b) Corrosão intergranular (IP) e corrosão por ferrita δ (DFP)

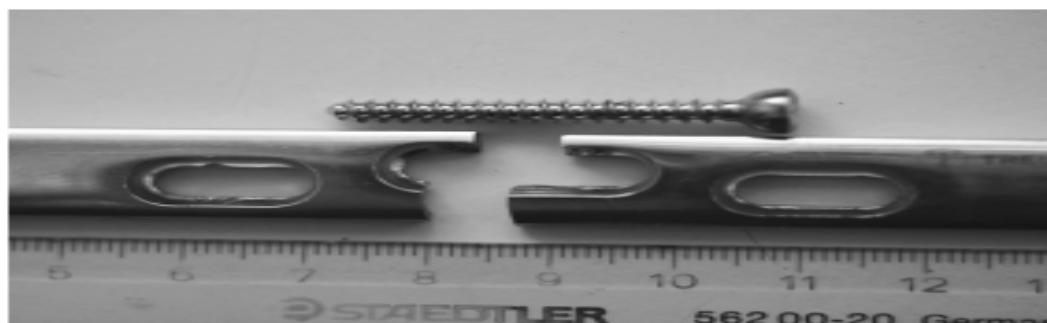


Fonte: adaptado de DEEN *et al*, 2013

Como possíveis soluções para evitar que uma falha como essa ocorra novamente, Deen *et al* (2013) cita a busca por um implante com composição química dentro da norma ASTM F138-03, além da mudança de design da placa, evitando que ocorra estagnação de fluidos nas interfaces tecido/implante/osso.

Outro caso de falha de implante de aço inoxidável 316L (ASTM F138) é estudado por Triantafyllidis *et al* (2007), nesse artigo sabe-se, novamente, diversas informações sobre a placa, como suas dimensões (comprimento, largura e espessura de 220, 15 e 6 mm respectivamente), e seu número de furos (12); e sobre o paciente, uma pessoa de 72 anos que fraturou o fêmur esquerdo. Além disso, é dada a informação de que a fratura do implante se deu numa região central de seu comprimento (Fig. 14) após 6 meses de uso, exigindo que houvesse nova cirurgia para substituição do implante.

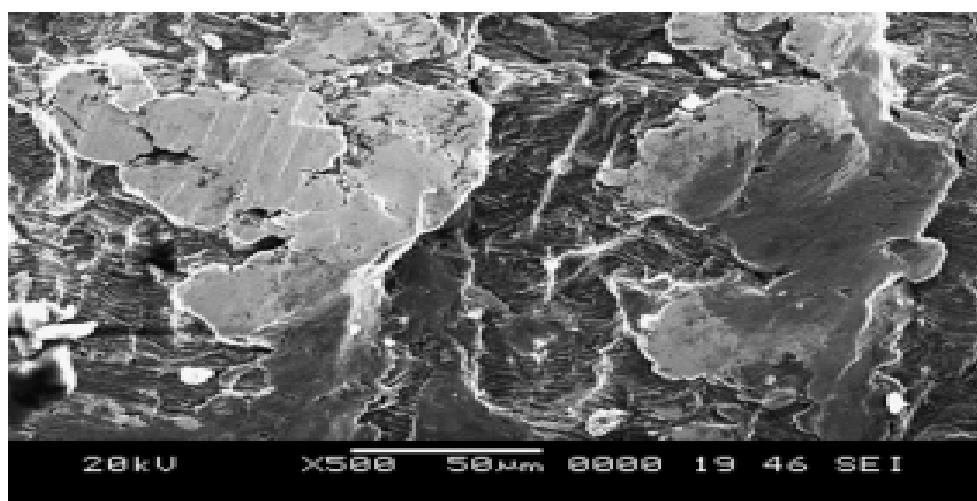
Figura 14: Fotografia da seção com falha da placa de suporte do fêmur de aço inoxidável 316L



Fonte: TRIANTAFYLLIDIS *et al*, 2007

Para determinar a causa raiz, Triantafyllidis *et al* (2007) realizou análises visuais e microestruturais do implante. Na primeira foi constatado que os planos de corte são quase perpendiculares ao eixo longitudinal da placa, não havendo indicação de deformação plástica, além disso não foram observados artefatos de corrosão ou danos accidentais. Os autores identificaram evidências de deformação local na borda interna do orifício onde a placa falhou. A análise microestrutural indica que os mecanismos de falha foram fadiga e clivagem (Fig. 15), podendo ser identificados pela existência de planos de clivagem e densas estrias de fadiga, embora a clivagem seja um mecanismo de falha comum para ligas de estrutura ccc (do inglês, *body centered cubic* - “bcc”), também ocorre para estruturas cfc (do inglês, *face centered cubic* - “fcc”), como o aço inoxidável 316L (ASTM F138).

Figura 15: Microestrutura de aço inoxidável 316L

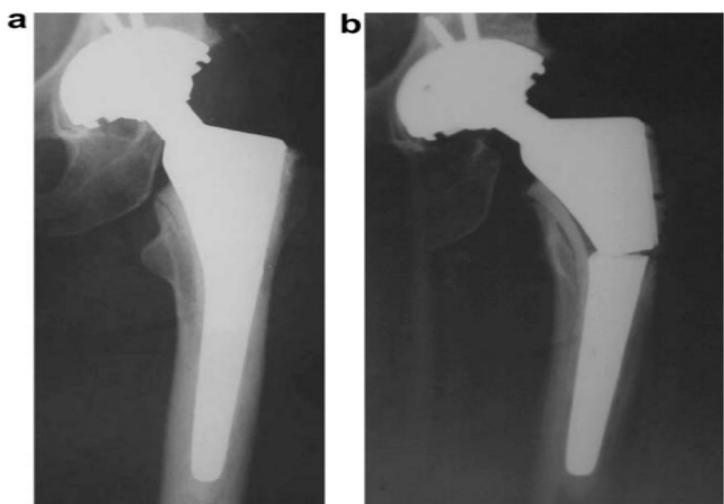


Fonte: TRIANTAFYLLIDIS *et al*, 2007

Para os autores, a aparente falta de uma origem de fadiga na superfície do implante sugere que sua origem seja pequena e estivesse oculta, não sendo possível identificá-la. Houve ainda a constatação de que a propagação da fratura se deu de maneira transgranular, justificada pelas forças de flexão e torção sob a influência do peso do paciente. O afrouxamento dos parafusos deixou a placa incapaz de fornecer fixação adequada para tratamento da fratura e o carregamento cíclico acabou levando à fratura do dispositivo (TRIANTAFYLLODIS *et al*, 2007). Fica evidente que a correta instrução aos pacientes no pós operatório é essencial para que o tratamento da fratura seja bem sucedido, é preciso que os pacientes não andem imediatamente após a operação, permanecendo em repouso pelo tempo recomendado e permitindo que o osso fraturado cicatrize adequadamente.

Retomando para o cenário brasileiro, Griza *et al* (2010) estudaram três casos de falha em hastes totais de quadril cimentadas de aço inoxidável 316 (AISI 316 L - ISO 5832-1), do mesmo produtor e que sofreram fadiga com menos de 5 anos de uso. Embora a artroplastia total do quadril seja, até hoje, uma das técnicas com maior taxa de sucesso de cirurgias ortopédicas, e as falhas por fadiga nesse tipo de implante sejam incomuns, essas ainda ocorrem e devem ser estudadas com ainda mais afinco. Em ambos os casos a falha foi notada após os pacientes reclamarem de dor intensa no local. Mais uma vez pouco foi informado acerca do histórico dos pacientes, havendo apenas a radiografia anterior e posterior a falha (Fig. 16)

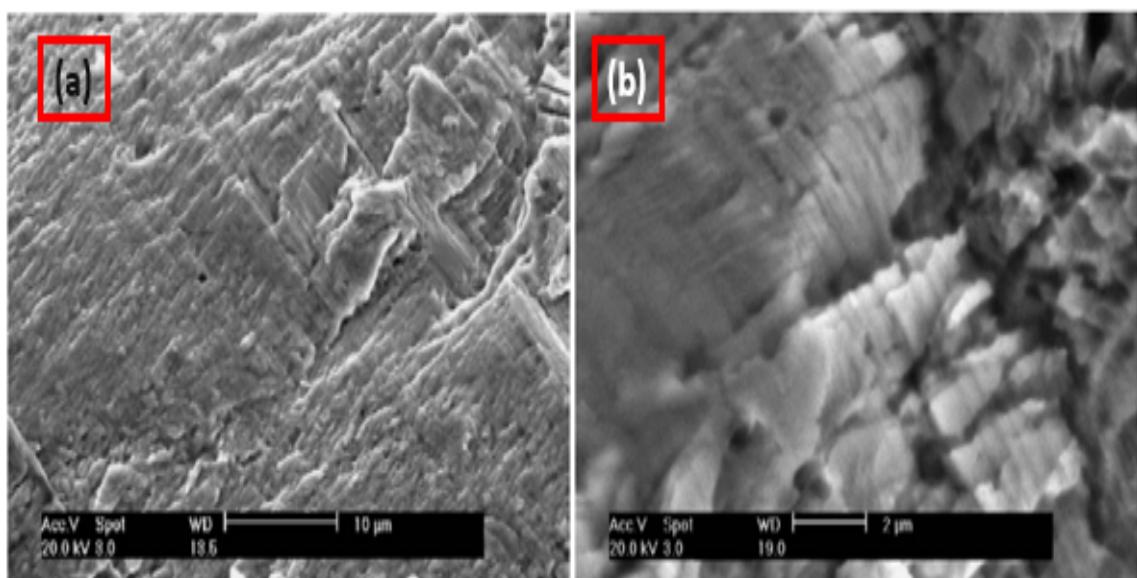
Figura 16: Histórico de radiografia do paciente 1: (a) 7 meses após a cirurgia de revisão; (b) 46 meses após a cirurgia de revisão



Fonte: GRIZA *et al*, 2010

Em termos de composição química todos os implantes se mostram de acordo com a norma vigente para o material, logo, a hipótese de que a falha tenha ocorrido por discordância da composição química do material com a norma é descartada pelos autores Griza *et al* (2010). Analisando a microestrutura do material os autores observaram propagação de estrias de fadiga (Fig 17), bem como identificaram a região de nucleação da fadiga onde há deposição de metal de solda.

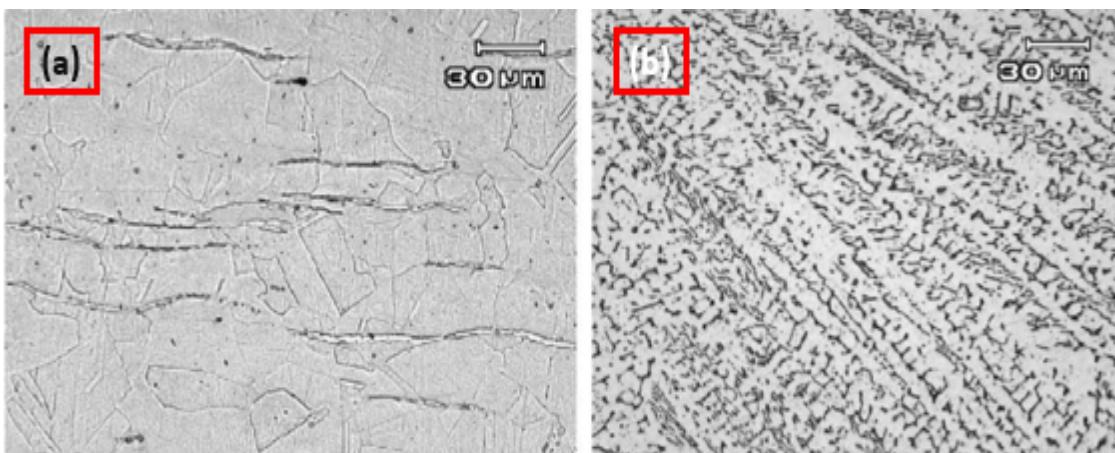
Figura 17: Propagação de estrias de fadiga nos implantes de aço inoxidável 316L dos pacientes 1 (a) e 2 (b)



Fonte: Adaptado de GRIZA *et al*, 2010

A análise microestrutural dos implantes, por sua vez, indicou a presença de ferrita delta nos materiais (Fig. 18), o que vai de encontro a norma ISO 5832-1, que não permite partículas de segunda fase na matriz austenítica do AISI 316 L. Esse requisito pode ser justificado pelo efeito negativo da ferrita delta nas propriedades de fadiga dos aços inoxidáveis austeníticos, devendo, portanto, ser mantida em quantidades mínimas, evitando fragilidade em serviço e geração de rachaduras durante o ciclo de aquecimento da solda.

Figura 18: (a) microestrutura dos implantes de aço inoxidável 316L composta por grãos poligonais refinados de austenita e ferrita delta alongada. (b) solda depositada no metal composto por grãos de austenita entrelaçados com ferrita delta



Fonte: GRIZA *et al*, 2010

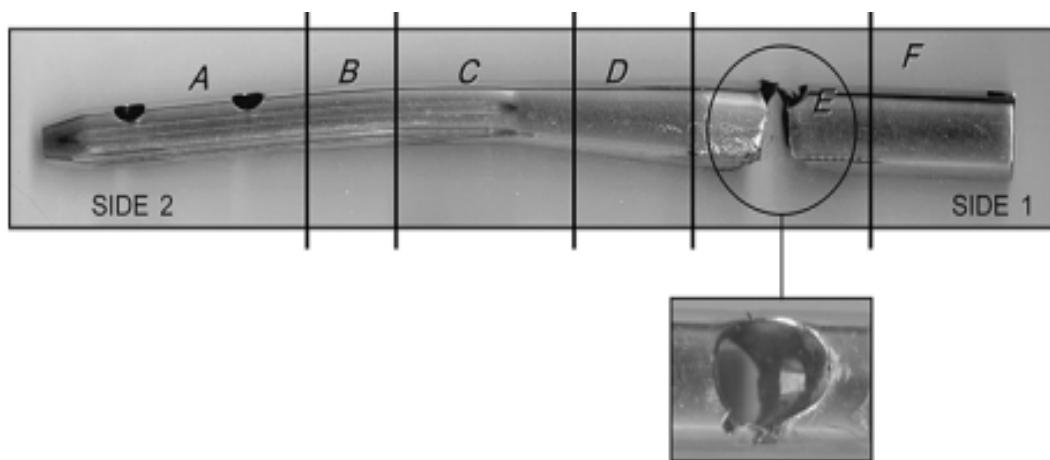
A metodologia de análise de falha aplicada por Griza *et al* (2010) indicou que todos os implantes estudados sofreram fratura por fadiga catastrófica prematura, nucleada na região lateral das hastes. Esse modo de falha é característico de corpos com baixa fixação e sujeitos a cargas de flexão e torção. Nesses casos, a falha foi facilitada pela tela de arame soldado, método usado para fornecer fixação de reforço de cimento, mas que gerou alguns defeitos, inerentes ao procedimento de solda convencional, como defeitos geométricos e microestruturais. O recurso de borda interrompida, cantos agudos e porosidades introduzidas durante a soldagem de filete também atuaram como concentradores de tensão, acelerando o processo de fadiga. Os autores reforçam que a prática usada nesses 3 implantes não é comum e deve ser usada com cautela uma vez que existe um grande potencial de falha por fadiga devido a defeitos inerentes ao procedimento de soldagem aplicado.

Os autores concluem, assim que as três hastes analisadas sofreram fratura por fadiga, todas nucleadas na região lateral do implante. A falha foi promovida pelo surgimento de defeitos geométricos e microestruturais (ferrita delta) prejudiciais ao desempenho à fadiga (GRIZA, *et al*, 2010). Como sugestão para evitar que esse tipo de falha torne a ocorrer, não se recomenda o uso de solda no material.

Outro estudo que avalia a causa da falha de três implantes é o de Barbosa *et al* (2008), neste, contudo, trata-se de 3 implantes de aço inoxidável 316 L (ISO 5832-1) distintos. Atípicamente, quando tomamos como exemplo grande parte dos

estudos brasileiros, esses casos trazem maior quantidade de informações acerca dos pacientes. No primeiro caso (Fig. 19), um implante conhecido como *Gamma Nail*, utilizado para fraturas de fêmur, foi usado em um homem de 64 anos e com boa saúde. O implante foi necessário após um acidente de carro que levou a uma fratura transtrocantérica, tendo a cirurgia ocorrido no mesmo dia do acidente. A fratura do implante ocorreu após apenas 2 semanas de sua implantação, quando o paciente foi submetido a cirurgia de revisão.

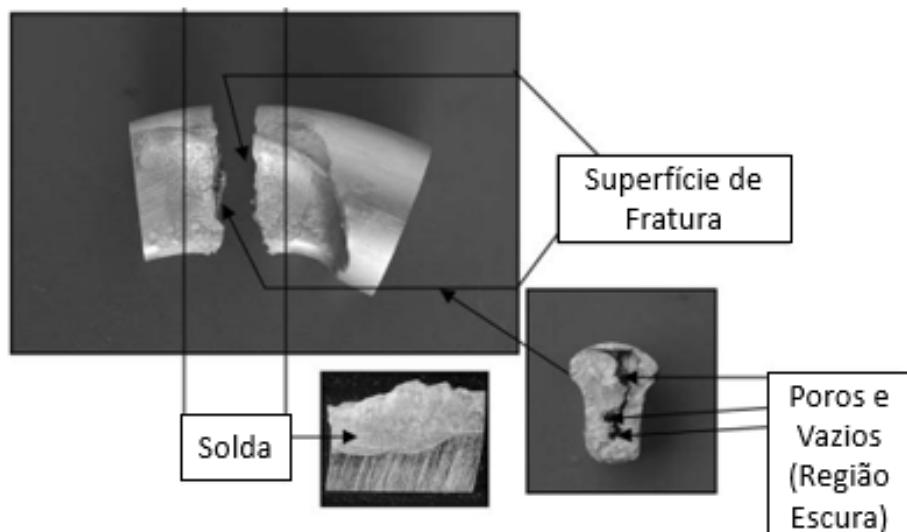
Figura 19: Implante de aço inoxidável 316L do caso 1. Posição E - furo do parafuso e local da fratura



Fonte: adaptado de BARBOSA *et al*, 2008

O segundo e terceiro (Fig. 20) casos tratam de próteses femorais convencionais, o segundo relata sobre uma mulher de 72 anos, com saúde debilitada, sofrendo de artrose, a falha ocorreu após 4 anos da implantação, e foi sinalizada devido a dor intensa, sendo necessário cirurgia para remoção do implante fraturado e implantação de um novo; o terceiro caso, por sua vez, trata de uma mulher de 73 anos, com condições de saúde semelhantes àqueles listados para o caso anterior. A falha ocorreu após 5 anos e, novamente, foi sinalizada pela paciente devido a dor intensa, sendo, também submetida a cirurgia para substituição do implante (BARBOSA *et al*, 2008).

Figura 20: Haste de aço inoxidável 316L do caso 3 fraturada

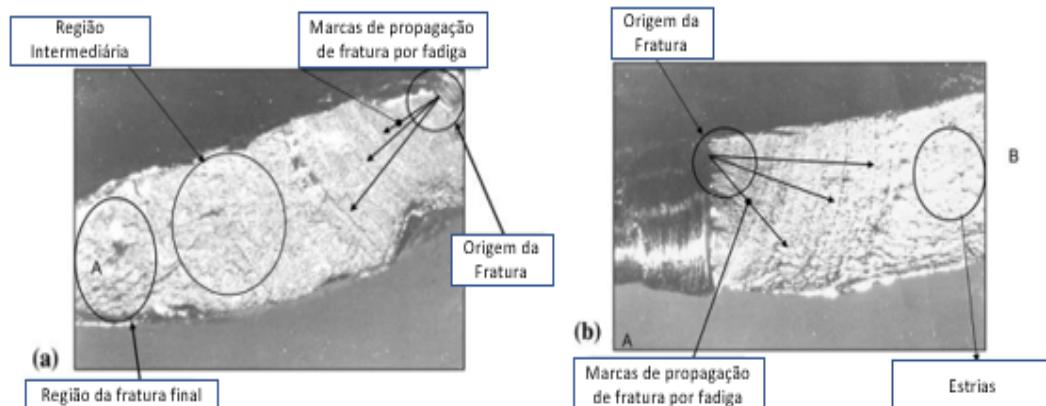


Fonte: adaptado de BARBOSA *et al*, 2008

No que tange os dois primeiros casos tratados por Barbosa *et al* (2008) verifica-se que os implantes estavam totalmente de acordo com a norma ISO 5832-1, sua composição química, microestrutura, tamanho de grão, e conteúdo ou tamanho de inclusões permitidas. Em ambos os casos não se observou a presença de ferrita delta na microestrutura. Já no terceiro caso estudado, os autores identificaram que o teor de níquel estava menor que o limite inferior determinado na norma ISO 5832-1-99. Além disso, a presença de soldagem no material, observada nesse caso e no estudo de Griza *et al* (2010), fragiliza o material e diminui sua resistência à fadiga, tornando o material inapto para ser usado sem causar dano ao paciente.

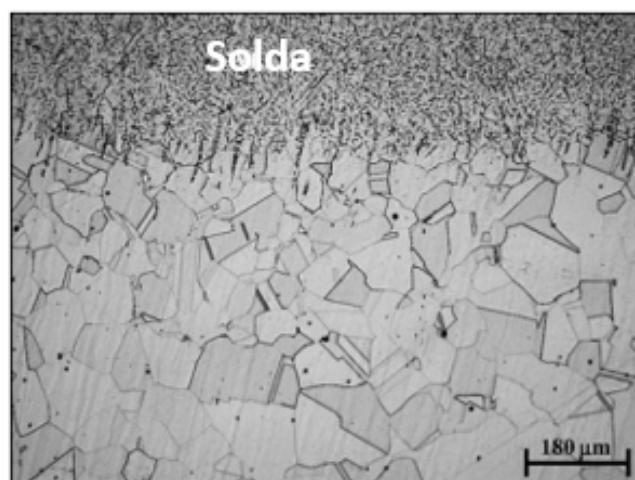
Observando a superfície de fratura dos dois primeiros casos, nota-se uma grande quantidade de semelhanças (Fig. 21), uma vez que tratamos de um mesmo material, sem discordância com a norma e cujas fraturas se deram pelo mesmo mecanismo, fadiga. Já no caso 3 (Fig. 22), podem ser observadas duas regiões com microestrutura bem distinta. Na parte superior da imagem, uma microestrutura típica de zona de soldagem (fusão), e na parte inferior predominância de grãos austeníticos com tamanho de grão médio de $26,7 \mu\text{m}$, valor dentro da norma ISO 5832-1, mesmo com a ampla variação do tamanho de grão. Já perto da zona de solda, os grãos ficaram mais grossos, resultado do calor intenso na região (BARBOSA *et al*, 2008). .

Figura 21: Micromecanismos de fratura dos implantes de aço inoxidável 316L 1 e 2



Fonte: adaptado de BARBOSA *et al*, 2008

Figura 22: Microestrutura do implante de aço inoxidável 316L 3



Fonte: adaptado de BARBOSA *et al*, 2008

Quanto a causa raiz da falha dos implantes os autores Barbosa *et al* (2008) concluem que: a) no caso 1 a falha se deu por falha de projeto, causada pela concentração de tensão em um dos orifícios do implante, onde um parafuso de travamento deveria deslizar. A remoção desse concentrador de tensões alteraria significativamente a vida útil do implante; b) no caso 2 a falha se deu por erro no procedimento de implantação. Foram observadas, no implante, marcas na superfície, possivelmente deixadas por uma operação de perfuração durante a cirurgia para sua implantação. O local se tornou concentrador de tensões e, portanto, preferencial para a iniciação da falha. Sendo assim, por se tratar de erro humano, não há plano de ação no que tange a área de engenharia de materiais; c)

no caso 3 a falha se deu devido a presença de imperfeições (vazios e poros) na região soldada e de grãos mais grossos na região afetada pelo calor da solda. Nesse caso, para que falhas como essa sejam mitigadas, basta que os fabricantes dos implantes respeitem as normas vigentes, como é o caso da ISO 5832-1-99 que estabelece que soldas não são permitidas em implantes ortopédicos, garantindo, dessa forma maior segurança e saúde para a população e maior controle dos implantes comercializados e utilizados no país.

É importante frisar que, embora não se observe padronização nas análises realizadas, existem normas, no Brasil e em outros países, para a remoção e análise de implantes cirúrgicos, como a ISO 12891-1 que estabelece normas para remoção e manuseio, ISO 12891-2 que estabelece normas para análise dos implantes cirúrgicos removidos e ASTM F561-87, que abrange ambos os aspectos citados. As normas recomendam que, durante a reoperação, a equipe responsável pelo procedimento deve fotografar o local antes e depois da retirada do implante; obter amostras de tecido do local implantado para exames microbiológicos e histológicos; retirar cuidadosamente o implante, buscando preservar as superfícies do implante, principalmente aquelas danificadas e a de fratura para maior assertividade na análise que ocorrerá posteriormente; além de identificar todos os componentes e promover a esterilização das peças (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002).

Recomenda-se ainda, que os componentes do implante removido sejam enviados para realização de ensaios de conformidade do material, análise dimensional e exame de fractografia da superfície de fratura buscando-se entender a causa raiz que levou a necessidade de remoção do implante. Entendida a causa da falha prematura do implante, emite-se um laudo multidisciplinar (baseado nos resultados dos ensaios metalúrgicos, clínicos e no histórico do paciente) para a respectiva agência nacional de controle sanitário do país (como por exemplo, Food and Drug Administration - FDA, Department of Health and Human Services, nos Estados Unidos). No Brasil essa prática não é difundida e a maior parte das fraturas não chegam a ter sua causa raiz estudada. A partir da análise do laudo em questão, a agência reguladora toma as medidas cabíveis, que vão desde simples notificações e aplicação de multas pesadas para os responsáveis, passando pela proibição de comercialização do implante até a promoção de inovações tecnológicas para evitar que ocorra repetição da falha (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002).

3. METODOLOGIA

O trabalho escrito tem por base uma pesquisa de cunho teórico-bibliográfico que busca referências em portais de agências reguladoras nacionais e internacionais, expoentes da área de engenharia de materiais que atuaram em laboratórios credenciados na ANVISA, bem como periódicos e publicações acerca do tema discutido.

- Visando melhor entender como os casos de falha de implantes ortopédicos metálicos são reportados e estudados, foram analisados diversos artigos disponíveis no periódico *Engineering Failure Analysis*. Também foram levantados dados de falhas de 25 publicações sobre o tema, no que tange a causa raiz e mecanismo de falha, conformidade do implante com as normas existentes, além de local do corpo e modelo do implante estudado.
- Houve, também, a extração de dados por meio do sítio da ANVISA sobre credenciamento de laboratórios na REBLAS, índice de falhas, procedimento a ser seguido em caso de falha, entre outros pertinentes ao tema. Essas informações só foram encontradas após requisitadas via e-mail pelo contato disponibilizado na página da ANVISA. Em seguida, a pesquisa continuou com foco na extração de dados da ABNT para mapeamento e segmentação das normas vigentes hoje no Brasil. Dessa forma, torna-se mais fácil entender como e em que aspecto estão direcionadas às normas do setor.
- Para analisar o cenário atual acerca do funcionamento das agências reguladoras, foram realizadas entrevistas com expoentes do setor, a saber, os professores Cludemiro Bolfarini (UFSCar), Cássio Barbosa (INT) e Sandro Griza (UFS). As entrevistas foram guiadas por quatro principais questionamentos: a) Qual o papel da ANVISA no registro de produtos e análises de falhas de implantes ortopédicos metálicos?; b) Quão rígidos são os requisitos que a ANVISA impõe aos fabricantes de implantes ortopédicos metálicos?; c) Como o departamento de tecnovigilância da ANVISA atua e como se dá a fiscalização de falhas em implantes ortopédicos metálicos?; d) Qual o parecer do entrevistado quanto a duas alternativas, hospitais sentinelas e notificação compulsória, para sanar o problema de subnotificação e falta de análise de falhas em implantes ortopédicos metálicos?. Ao final da

entrevista os principais pontos discutidos foram disponibilizados aos entrevistados para eventuais correções antes de serem citados nos resultados deste trabalho. Essas conversas visam obter o parecer pessoal, técnico e científico de profissionais que trabalharam diretamente em laboratórios certificados pela ANVISA. Esse método favorece uma liberdade na análise possibilitando que se assumisse diferentes posições no decorrer do percurso, não obrigando a atribuição de uma resposta única e universal a respeito do tema.

- Para entender a esfera internacional e para efeitos de comparação, foram escolhidos três países, Reino Unido, Austrália e Estados Unidos cujas agências reguladoras atuam de maneira diferente, mas de forma eficaz, para uma análise comparativa com a agência reguladora nacional. Para tal foram coletados dados e imagens dos sítios das agências reguladoras de cada um dos três países citados.

4. RESULTADOS

4.1. Coleta de dados de casos de análises de falhas no periódico *Engineering Failure Analysis*

Para apresentar um panorama mais amplo acerca das publicações de análises de falhas de implantes ortopédicos metálicos, foram analisados diversos artigos publicados acerca do tema. Uma análise ideal se daria por meio de um recorte dos laudos recebidos pelas agências reguladoras, entretanto tal dado não foi encontrado. Assim, foram mapeadas informações como: material do implante, causa da falha, mecanismo da falha, tipo e local do implante, tempo até a falha, sempre que disponíveis nos artigos. Com isso foram levantados dados de 25 falhas, os resultados são apresentados nas tabelas 3, 4, 5, 6, e 7 a seguir.

Tabela 3: Mecanismo de falha por material do implante ortopédico a partir de pesquisa usando o banco de dados do periódico *Engineering Failure Analysis*

| Rótulos de Linha | Corrosão | Corrosão-Fadiga | Fadiga | Total |
|---------------------|----------|-----------------|-----------|-----------|
| Aço Inoxidável 316L | 1 | 2 | 15 | 18 |
| Ti-6Al-4V | - | 2 | 3 | 5 |
| Titânio CP | - | 1 | - | 1 |
| Vitallium | - | 1 | - | 1 |
| Total Geral | 1 | 6 | 18 | 25 |

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 4: Local do implante por material do implante usando o banco de dados do periódico *Engineering Failure Analysis*

| | Fêmur | Mandíbula | Medula Espinhal | Não informado | Quadril | Total |
|---------------------|----------|-----------|-----------------|---------------|----------|-----------|
| Aço Inoxidável 316L | 6 | - | 1 | 6 | 5 | 18 |
| Ti-6Al-4V | - | 1 | - | - | 4 | 5 |
| Titânio CP | - | - | - | 1 | - | 1 |
| Vitallium | - | - | - | 1 | - | 1 |
| Total | 6 | 1 | 1 | 8 | 9 | 25 |

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 5: Mecanismo de falha por material e concordância com a norma usando o banco de dados do periódico *Engineering Failure Analysis*

| Material e Acordância com a Norma | Corrosão | Corrosão-Fadiga | Fadiga | Total |
|-----------------------------------|----------|-----------------|-----------|-----------|
| Aço Inoxidável 316L | 1 | 2 | 15 | 18 |
| Não | 1 | 1 | 6 | 8 |
| Não informado | | 1 | 3 | 4 |
| Sim | | | 6 | 6 |
| Ti-6Al-4V | | 2 | 3 | 5 |
| Não | | | 1 | 1 |
| Não informado | | 2 | | 2 |
| Sim | | | 2 | 2 |
| Titânio CP | | 1 | | 1 |
| Sim | | 1 | | 1 |
| Vitallium | | 1 | | 1 |
| Não informado | | 1 | | 1 |
| Total Geral | 1 | 6 | 18 | 25 |

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 6: Mecanismo de falha e causa da falha do implante usando o banco de dados do periódico *Engineering Failure Analysis*

| | Corrosão | Corrosão-Fadiga | Fadiga | Total |
|---|----------|-----------------|-----------|-----------|
| Afrouxamento do sistema placa-parafuso | - | 1 | - | 1 |
| Atrito placa/parafuso e acabamento superficial pobre | - | - | 6 | 6 |
| Desacordo com a norma | 1 | 1 | 3 | 5 |
| Erro médico durante a colocação do implante | - | 1 | 2 | 3 |
| Mal uso/Descumprimento da recomendação pós operatória | - | - | 3 | 3 |
| Mecanismos de Fragilização Físicos | - | - | 2 | 2 |
| Mecanismos de Fragilização Microestruturais | - | 1 | 1 | 2 |
| Mecanismos de Fragilização Químicos | - | - | 1 | 1 |
| Mecanismos de Fragilização Químicos e Físicos | - | 2 | - | 2 |
| Total | 1 | 6 | 18 | 25 |

Fonte: Elaboração Própria

As análises realizadas indicam que há um volume maior de estudos sobre o aço inoxidável 316L (18 - 72 %), seguido pela liga de titânio Ti-6Al-4V (5 - 20 %), o que pode indicar que novas ligas com molibdênio, tântalo ou outros elementos de liga que visam diminuir o módulo de elasticidade ainda não tem seu uso difundido como as ligas mais comuns. No que diz respeito ao mecanismo das falhas, nota-se

a predominância de mecanismos de fadiga (18 - 72 %), seguido pelo mecanismo misto de corrosão-fadiga (6 - 24 %), nesse ponto é importante ressaltar que a diferença entre corrosão-fadiga e fadiga não é explícita para diversos estudiosos, entretanto, os dados foram tirados diretamente dos artigos estudados. Nota-se também que, nos artigos em que é informado o local do implante, há predominância de análises de próteses de quadril (9 - 36 %) e implantes para fêmur (6 - 24 %), sendo que um número expressivo de publicações (8 - 32 %) não possui informações do local do corpo em que foi colocado o implante.

Tabela 7: Mecanismo de falha por local do implante usando o banco de dados do periódico *Engineering Failure Analysis*

| | Corrosão | Corrosão-Fadiga | Fadiga | Total Geral |
|--------------------|----------|-----------------|-----------|-------------|
| Fêmur | 1 | 1 | 4 | 6 |
| Mandíbula | - | - | 1 | 1 |
| Medula Espinal | - | - | 1 | 1 |
| Não informado | - | 2 | 6 | 8 |
| Quadril | - | 3 | 6 | 9 |
| Total Geral | 1 | 6 | 18 | 25 |

Fonte: Elaboração Própria

Outro fator importante analisado é a causa raiz da falha, observando não só seu mecanismo, mas as conjunturas química, física e microestruturais que, sozinhas ou em sinergia, levaram à falha. Observa-se predominância de quatro principais fatores, a saber: a) o atrito entre placa e parafuso/pobre acabamento superficial das partes do implante (6 - 24 %); b) desacordo da composição química e microestrutura com a norma vigente, gerando ferrita delta e outras fases fragilizadoras (5 - 20 %); c) erro médico na implantação, permitindo que o implante não tivesse fixação adequada ou gerasse tensões residuais e possuísse concentradores de tensão em regiões com alta solicitação (3 - 12 %) e; d) mau uso ou descumprimento das recomendações pós-operatórias por parte do paciente, sobrecregando o implante antes e além do esperado (3 - 12 %).

Quanto ao tempo decorrido até a falha, temos um grande volume de publicações carentes dessa informação (8 - 32 %), sendo que, nesta análise, se sobressai o número de implantes falhados em até um ano de uso (6 - 24 %).

Destaca-se, ainda, a carência de radiografias nos artigos analisados, um fator de extrema importância para análise das condições que levaram a fratura dos implantes e que só esteve presente em três (12 %) das publicações, um número pouco expressivo posta a importância da presença deste dado.

4.2. Coleta de dados sobre a ANVISA em relação à regulação do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil

Como visto no capítulo anterior, é nítida a resistência de alguns médicos e entidades de classe no que tange a necessidade de análises de falhas em implantes ortopédicos metálicos, mesmo que falhas nesse tipo de material não sejam incomuns e possam acarretar consequências severas na saúde dos pacientes. O Brasil, por seu turno, carece de empenho e esforço por parte de seus órgãos reguladores, não exigindo qualquer avaliação da falha ou elaboração de plano de ação para mitigar que essa se repita (AZEVEDO, 2018).

Nesse contexto é importante ressaltar o papel da ANVISA, agência reguladora do setor no Brasil. Criada em 1999 como uma entidade administrativa independente (das empresas fabricantes, distribuidoras e demais agentes envolvidos), e imparcial, zelando pelos interesses da população. A ANVISA, segundo Azevedo (2018), tem a finalidade de promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, além disso, também é a responsável por promover o planejamento e a execução de programas de controle de qualidade e de certificação de produtos correlatos. Para tal, existem normas, como a ABNT NBR ISO 12891-1 e 12891-2, procedimentos e certificações impostas à diversos agentes da cadeia produtiva como fabricantes, importadoras e hospitais, visando garantir a segurança necessária para comercialização e uso dos implantes.

O fato de que grande parte das investigações de falhas em implantes são solicitadas por pacientes indica a ausência de um mecanismo de notificação por parte dos médicos e hospitais que tratam desses casos. Em países mais desenvolvidos, com agências reguladoras mais rígidas, os casos de falha de implantes ortopédicos são notificados às respectivas agências reguladoras, antes mesmo da realização da cirurgia de revisão, sendo obrigatória a investigação multidisciplinar da falha e a emissão de laudo para análise (AZEVEDO, 2018).

Embora as normas de retirada, investigação e elaboração de laudo multidisciplinar existam no Brasil, na prática não se observa seu seguimento. Uma das alternativas apontadas por Azevedo (2018), é acrescentar a notificação compulsória das falhas de implantes para a agência reguladora à tradução das

normas técnicas para implantes ortopédicos da ISO realizado pelo Comitê Brasileiro Odonto-Médico-Hospitalar (CB26) da ABNT. Proporcionando, dessa forma, a obtenção de dados cruciais de falhas para cada modelo, material e local dos implantes comercializados no país. A alternativa citada já havia sido sugerida em 1997 pelos pesquisadores do Instituto Nacional de Tecnologia. Posteriormente, foi retomada em 2002, e, por fim, mencionada novamente em uma Resolução do Conselho Regional de Medicina de 2006. Contudo, até hoje, a prática não foi implementada pela ANVISA.

Azevedo (2018) aponta alguns casos observados no Brasil de descumprimento e descaso com as normas que chamam a atenção devido a escassez de mecanismos de controle. Um caso geral citado é o da certificação da ANVISA para implantes ortopédicos sem que haja a realização de ensaios básicos de conformidade às normas da ABNT. Outro caso, este mais específico, citado envolve um edital voltado para a aquisição de próteses ortopédicas realizado por um hospital municipal de Campinas, em 2014. Neste edital, era requisitado que “implantes metálicos deverão ser fornecidos em aço inoxidável (fabricados em 316L e devem obedecer às normas da ABNT) ou de titânio, com gravação e embalagem segundo NBR 10581, com identificação de logotipo, nome ou marca do fabricante”. A descrição fornecida pelo hospital mostra-se imprecisa, não exigindo a apresentação de certificados de comercialização de produtos e do Certificado de Boas Práticas da empresa, informações de suma importância para a comercialização de produtos de saúde.

Outros órgãos importantes envolvendo a comercialização de implantes ortopédicos que valem ser citados são: a Rede Brasileira de Laboratórios Analíticas de Saúde (REBLAS-ANVISA), uma rede de laboratórios criada pela Secretaria de Vigilância Sanitária em 1998 (AZEVEDO, 2018) e constituída por laboratórios analíticos, públicos ou privados, habilitados pela Anvisa, capazes de oferecer serviços de interesse sanitário com qualidade, confiabilidade, segurança e rastreabilidade (ANVISA, 2021); e a Rede Multicêntrica de Avaliação de Implantes Ortopédicos (REMATO), criada em 2010, pelo Ministério da Saúde tem o intuito de:

“promover ações voltadas à qualidade e segurança dos implantes ortopédicos, de forma a evitar a exposição da população a produtos sem

evidência de segurança e eficácia em seu consumo; fomentar a adequação e modernização dos laboratórios que venham a prestar serviços e contribuir com a qualificação do complexo industrial da saúde na área de implantes ortopédicos; propor a organização de eventos de interesse na área com vista à capacitação dos profissionais para avaliação de implantes ortopédicos; contribuir para a difusão do conhecimento sobre implantes ortopédicos; apoiar os laboratórios da rede nas ações voltadas a serviços tecnológicos” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

Hoje, a habilitação de laboratórios na REBLAS obedece os critérios estabelecidos pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 390, de 26 de maio de 2020, a qual estabelece que:

“todos os laboratórios analíticos prestadores de serviço que realizam ensaios de controle de qualidade em lotes de produtos acabados devem estar habilitados na Reblas nos escopos correspondentes às respectivas categorias de produtos analisados” (ANVISA, 2021).

A solicitação para habilitação na REBLAS é feita de forma *online* pelo sítio da ANVISA. Essa habilitação é obrigatória para os laboratórios analíticos que desejam prestar serviços de controle de qualidade em produtos acabados para terceiros e que estejam sujeitos ao controle sanitário, como é o caso dos implantes ortopédicos. O uso e solicitação desse serviço é gratuito, mas só pode ser feito por pessoas jurídicas legalmente constituídas no Brasil e com CNPJ cadastrado e válido junto à ANVISA. Vale ressaltar que essa habilitação é válida por 4 anos, sendo necessário renová-la após esse período, para isso é preciso realizar a solicitação de renovação pelo sítio da ANVISA e então reenviar os documentos requisitados (ANVISA, 2021).

No sítio da ANVISA, é disponibilizado um manual que explica como a solicitação deve ser feita e como pode ser acompanhada. Lá são disponibilizados os documentos necessários para a habilitação do laboratório na REBLAS, são eles:

“comprovante de implantação do Sistema de Gestão da Qualidade Laboratorial no(s) escopo(s) a ser(em) habilitado(s) (Relatório de Avaliação do Laboratório Analítico conforme orientações do Guia nº 25/ANVISA ou acreditação do Inmetro segundo a norma vigente ABNT NBR ISO/IEC

17025); e licença/alvará de funcionamento válido emitido por órgão da Vigilância Sanitária do Estado, Distrito Federal ou Município” (ANVISA, 2021).

Os laboratórios credenciados são então auditados, interna e externamente, podendo receber visitas de funcionários do INMETRO (Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia) e da ANVISA. Esses laboratórios devem, regularmente, enviar os dados referentes a suas análises e equipamentos para os respectivos órgãos reguladores.

Alguns pontos que valem ser mencionados, pois podem apresentar riscos para a população, estão listados nas perguntas frequentes (do inglês, *Frequently Asked Questions* - “FAQ”) também no sítio da ANVISA. Cita-se, como exemplo, a não obrigatoriedade da habilitação na REBLAS para laboratórios de controle de qualidade internos de empresas que não prestam serviços para terceiros; a não obrigatoriedade da acreditação do laboratório no Inmetro, mesmo que essa seja uma das maneiras para que o laboratório analítico comprove a implantação do Sistema de Gestão da Qualidade Laboratorial no escopo a ser habilitado; e a não obrigatoriedade da transmissão de todos os dados observados nas análises realizadas, mas sim só aqueles requisitados pela ANVISA.

Embora as empresas que desejam realizar análises laboratoriais com implantes ortopédicos devam atender apenas os dois requisitos citados acima, para que um produto seja registrado no Brasil, processo que leva cerca de três anos, o produto deve atender às demais normas vigentes dentro do seu escopo, sejam eles ISO, ABNT, ASTM etc. Para tal, as empresas devem comprovar que o produto atende a todos os requisitos especificados em normas, como biocompatibilidade, resistência à corrosão e propriedades mecânicas que suportem os esforços aos quais o implante estará solicitado, isso se dá por meio de testes em peças do produto finalizado. No caso de materiais recém desenvolvidos e que, portanto, não possuem norma, artigos científicos também podem ser usados para garantia de que o material atende as necessidades de seu uso (informação verbal)³.

Outro ponto a ser ressaltado é o fato de que a página da REBLAS no sítio da ANVISA fornece um relatório interativo disponibilizado no software Power BI, da Microsoft (Fig. 23) com uma lista dos laboratórios habilitados e suas respectivas

³ Reunião com Prof. Claudemiro Bolfarini, em 10 de setembro de 2021

informações. Na página em questão, há uma separação dos laboratórios e ensaios credenciados nas vigências da RDC 12/2012 e 390/2020. Observa-se um número muito maior de informações disponíveis na página das habilitações concedidas na vigência da RDC 12/2012, como escopo e dados do laboratório e controle detalhado do INMETRO contendo todas as análises que o laboratório está habilitado a realizar durante a vigência da habilitação. Em contrapartida, essa RDC não fornece o endereço dos laboratórios, apenas a região do país em que estão localizados, uma informação que, para um agente que esteja buscando a análise de seu produto, pode ser de suma relevância (REBLAS-ANVISA, s/d).

Figura 23:Painel de informações sobre laboratórios habilitados na REBLAS

A RDC 390/20 previu em seus parágrafos do artigo 5º que os laboratórios analíticos prestadores de serviços que realizam ensaios de controle de qualidade em lotes de produtos acabados devem estar habilitados na Reblas nos escopos correspondentes às respectivas categorias de produtos analisados.

O objetivo da habilitação de laboratórios é permitir que os laboratórios prestadores de serviço sejam identificados e monitorados, de forma a melhorar a supervisão das atividades realizadas para promover maior segurança quanto a qualidade dos produtos sujeitos à vigilância sanitária comercializados em território nacional.

Conforme previsto no artigo 37 da RDC 390/20, as habilitações na Reblas vigentes até 3 de agosto de 2020 continuam válidas pelo período e escopo previamente concedidos nos termos da [RDC 12/2012](#).

Dessa forma, esse painel foi elaborado para dar transparência aos laboratórios que fazem parte da REBLAS, bem como os escopos habilitados e outras informações relevantes. Para acessar as informações sobre os produtos e laboratórios, basta clicar nas figuras abaixo.

Habilitação pela RDC 390/2020

Habilitação pela RDC 12/2012

Fonte: REBLAS-ANVISA, s/d

Dentre os dados presentes na RDC 12/2012 (Fig. 24) estão: a vigência da habilitação, os dados do laboratório, o escopo em que o laboratório está habilitado para realizar análises, a resolução que habilita o laboratório, os dados do laboratório, como nome e CNPJ. Para obtenção dos dados referentes a implantes ortopédicos utilizou-se o filtro para produtos de saúde, com isso a página também fornece uma distribuição dos laboratórios por estado, que por sua vez indica maior concentração de laboratórios nas regiões Sul e Sudeste, principalmente nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Paraná e Santa Catarina (Fig. 25).

Figura 24: Consulta às habilitações concedidas na vigência da RDC 12/2012

Consulta às habilitações concedidas na vigência da RDC 12/2012

Selecionar o estado

Selecionar o status da habilitação

| REBLAS | CNPJ | Nome do laboratório | Vigente até | Dados do laboratório | Escopo 17.025 | Escopo BPL | Escopo PEP | Proficiência | Resolução | INMETRO |
|------------|--------------------|---|-------------|----------------------|---------------|------------|------------|--------------|---------------------------|----------|
| REBLAS 194 | 60.160.546/0001-31 | Digicrom Analítica | 27/07/2022 | | | | | | RE nº 2.762 de 30/07/2020 | CRL 0266 |
| REBLAS 193 | 17.579.493/0001-13 | ICLUN Instituto de Pesquisa Clínica Integrada | 11/03/2022 | | | | | | RE nº 2.570 de 21/07/2020 | CRL 1482 |
| REBLAS 192 | 03.053.589/0001-84 | Associação Técnico Científica Paul Ehrlich - APASCAM | 11/02/2022 | | | | | | RE nº 406 de 11/02/2020 | CRL 1334 |
| REBLAS 191 | 04.927.092/0002-91 | Centro Técnológico de Análises - CETAM | 11/02/2022 | | | | | | RE nº 406 de 11/02/2020 | CRL 0540 |
| REBLAS 170 | 04.008.342/0001-09 | Fundação Vale do Taquari de Educação e Desenvolvimento Social | 28/04/2022 | | | | | | RE Nº 805, de 28/03/2019 | CRL 0754 |
| REBLAS 165 | 20.932.398/0001-12 | Invitrocell Avaliação Molecular e Celular Ltda | 28/04/2022 | | | | | | RE nº 2.255 de 16/08/2018 | BPL 0061 |
| REBLAS 162 | 09.579.096/0001-59 | Terranálises Laboratório de Análises Ambientais Ltda - ME | 07/07/2022 | | | | | | RE nº 2.255 de 16/08/2018 | CRL 1325 |
| REBLAS 158 | 14.936.584/0001-16 | Control-Análises de Água e Efluentes Ltda. | 03/06/2022 | | | | | | RE nº 1.895 de 18/07/2018 | CRL 1190 |
| REBLAS 153 | 08.356.731/0001-88 | RR Acqua Service Coleta de Análise de Água Ltda - ME | 27/07/2022 | | | | | | RE nº 1.895 de 18/07/2018 | CRL 0834 |
| REBLAS 152 | 39.092.598/0001-21 | Baktron Microbiologia Ltda | 06/10/2021 | | | | | | RE nº 2.533, de 22/09/17 | CRL 1201 |

Tipo de análises

| | | | |
|--------------|-----------------|---------|---------|
| Alimentos | Cosméticos | Agro... | Sane... |
| 35 | 13 | 6 | 6 |
| | Agu... Hemod... | Ag... | Ag... |
| | 12 | 5 | 5 |
| Medicamentos | Produtos par... | | |
| 14 | 10 | | |

Fonte: Fonte: REBLAS-ANVISA, s/d

Figura 25: Informações sobre laboratórios habilitados para a análise de produtos de saúde

Consulta às habilitações concedidas na vigência da RDC 12/2012

Selecionar o estado

Selecionar o status da habilitação

| REBLAS | CNPJ | Nome do laboratório | Vigente até | Dados do laboratório | Escopo 17.025 | Escopo BPL | Escopo PEP | Proficiência | Resolução | INMETRO |
|------------|--------------------|---|-------------|----------------------|---------------|------------|------------|--------------|---------------------------|----------|
| REBLAS 165 | 20.932.396/0001-12 | Invitrocell Avaliação Molecular e Celular Ltda | 28/04/2022 | | | | | | RE nº 2.255 de 16/08/2018 | BPL 0061 |
| REBLAS 130 | 20.302.904/0001-89 | CBTec - Centro Brasileiro de Tecnologia Ltda ME | 25/11/2021 | | | | | | RE nº 2.193, de 11/08/16 | CRL 1121 |
| REBLAS 123 | 05.759.613/0001-20 | Laboratório Biosintesis P&D do Brasil Ltda | 10/02/2022 | | | | | | RE nº 1.762, de 06/07/16 | BPL 0043 |
| REBLAS 037 | 05.793.515/0001-00 | Campany - Laboratório de Análises de Águas Ltda | 02/08/2022 | | | | | | RE nº 5.203, de 07/12/12 | CRL 0666 |
| REBLAS 036 | 10.228.279/0001-19 | SCiTec Soluções em Ensaios de Materiais e Produtos Ltda | 23/08/2022 | | | | | | RE nº 5.066, de 29/11/12 | CRL 0495 |
| REBLAS 035 | 77.964.393/0001-88 | Instituto de Tecnologia do Paraná | 11/08/2022 | | | | | | RE nº 5.006, de 29/11/12 | CRL 0244 |
| REBLAS 031 | 55.405.955/0001-10 | Medlab Produtos Diagnósticos Ltda | 28/04/2022 | | | | | | RE nº 4.745, de 05/11/12 | CRL 0686 |
| REBLAS 024 | 02.021.076/0001-29 | LaborTrês Laboratórios e Consultoria Técnica Ltda. | 12/11/2021 | | | | | | RE nº 4.489, de 19/10/12 | CRL 0345 |
| REBLAS 019 | 54.692.645/0001-61 | Centro de Qualidade Analítica Ltda - COA | 14/05/2022 | | | | | | RE nº 3.611, de 31/08/12 | CRL 0337 |
| REBLAS 018 | 09.019.098/0001-01 | CENIC - Laboratório de Ensaios | 28/04/2022 | | | | | | RE nº 3.611, de 31/08/12 | CRL 0454 |

Tipo de análises

| |
|---------------------|
| Produtos para Saúde |
| 10 |

Fonte: Fonte: REBLAS-ANVISA, s/d

As informações acima só foram encontradas após requisitadas via e-mail pelo contato disponibilizado na página da ANVISA, não sendo, portanto, uma informação de fácil acesso para a população, carecendo certa transparência por parte do órgão regulador.

A partir de 2015, observa-se maior dispersão de laboratórios capazes de realizar análises para registrar produtos e analisar falhas relacionados a implantes ortopédicos, antes concentrados em grandes universidades, agora podem ser encontrados em empresas, ou abertos com essa exclusiva finalidade. Dessa forma, laboratórios vinculados à universidades se tornam menos requisitados, e o volume de laboratórios aptos aumentou consideravelmente. Contudo, não se observa crescimento do número de requisições para análises de falhas dos implantes ortopédicos, o que pode significar desinteresse por parte dos fabricantes, hospitais e médicos atuantes nessa área (informação verbal)⁴.

Quanto ao aspecto financeiro da área, observa-se que, mesmo com incentivos financeiros para seu fomento, fornecidos pelo Ministério da Ciência e Tecnologia, pelo Ministério da Saúde e pela Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP), pouco avanço foi observado nesse campo, tendo baixa adesão no credenciamento e habilitação de laboratórios, bem como um número pouco expressivo de pesquisas acerca do tema no país (AZEVEDO, 2018). Prova disso pode ser observada quando tomamos as iniciativas da REMATO como exemplo, nota-se grande incentivo entre os anos 2000 e 2010, principalmente nos laboratórios da UFRGS (Universidade Federal do Rio Grande do Sul), UFSCar (Universidade Federal de São Carlos) e INT (Instituto Nacional de Tecnologia), e posterior escassez de novos credenciamentos de laboratórios.

No que tange a comercialização de implantes cirúrgicos metálicos no Brasil, há como principal comprador, de acordo com Azevedo (2018), o Sistema Único de Saúde (SUS) do Ministério da Saúde, responsável pela compra de mais de 80 % destes produtos. Sendo o principal comprador, o SUS tem a obrigação de promover a adoção das normas da ABNT na descrição técnica dos implantes durante seus processos de licitação. Embora seja obrigação do SUS, devido à sua grande significância no mercado, na prática essa adoção das normas não ocorre. Assim, por

⁴ Reunião com Prof. Cássio Barbosa, em 10 de setembro de 2021.

mais que as normas brasileiras sejam robustas, não se observa seu cumprimento, ou até mesmo a cobrança por parte da ANVISA para seu cumprimento.

Em contrapartida, o manual de regularização de implantes da ANVISA solicita, que as empresas, fabricantes ou importadoras, atuantes na comercialização desses produtos, tenham Autorização de Funcionamento da Empresa (AFE) ou Alvará Sanitário. Garantindo, dessa forma, que a empresa esteja regularizada junto ao Sistema de Vigilância Sanitária. Além disso, exige-se, também, o cumprimento das Boas Práticas de Fabricação (BPF), algo significativamente menos exigente que as normas já existentes (ANVISA, ABDI, SEBRAE, 2010). Fica, portanto, evidente que não só os materiais usados no Brasil, mas também as cirurgias de revisão de implantes no Brasil ainda não seguem os procedimentos estabelecidos pelas normas, carecendo de histórico clínico e identificação (AZEVEDO, 2018).

4.2.1. Normatização do setor de implantes metálicos no Brasil

A importância do cumprimento das normas fica mais evidente analisando a Tabela 12, que mostra que quase 1/3 das falhas estudadas ocorreram em materiais em desacordo com a norma e no estudo de Azevedo e Hippert Jr (2002) que indica um número ainda maior, dos 9 casos de falhas em implantes estudados (2 placas de compressão de aço inoxidável, 1 placa-lâmina de aço inoxidável, 1 placa de reconstrução de maxilar de liga Ti-6Al-4V e 5 arames de Nitinol), nenhum obedeceu os requisitos mínimos estabelecidos nas normas vigentes ABNT/ISO quanto a composição química, requisitos mecânicos, microestrutura, identificação ou procedimento de remoção.

Foram identificadas 122 normas ABNT vigentes aplicáveis para implantes ortopédicos metálicos (GEDWEB, 2021). Dividiu-se, então, em três categorias distintas: normas sobre ensaios e análises realizadas em implantes ortopédicos metálicos, cuja finalidade é a determinação de propriedades mecânicas, composição química, análise de corrosão sob tensão; normas específicas para materiais ou ligas metálicas, visando especificar particularidades de ligas que não se aplicam para todas; e requisitos gerais de projeto, categoria que abrange características e necessidades gerais para determinados tipos de implante, como design do implante,

identificação e rotulagem, dimensões e posições de furo, etc. A tabela 8 abaixo evidencia a proporção das normas nessas três categorias.

Tabela 8: Distribuição de normas para implantes ortopédicos metálicos a partir de pesquisa no sítio da ABNT

| Categoria | Nº de Normas |
|---|-----------------|
| Ensaios e análises | 44 (36%) |
| Requisitos específicos de materiais e ligas | 33 (27%) |
| Requisitos gerais de projeto | 45 (37%) |

Fonte: Elaboração própria

Nos EUA, país com o histórico mais antigo de regulação do setor, quando há ação judicial por parte dos pacientes, nesse caso os fabricantes são considerados responsáveis legais por seus produtos, mesmo quando eventuais falhas ou erros de fabricação não sejam efetivamente provados, sendo responsabilizados judicialmente (RAND-SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY INSTITUTE, 2000).

A disputa judicial entre as partes envolvidas (paciente, médico, hospital e fabricante) é, na maior parte das vezes, complexa, devido à falta de investigações minuciosas sobre a retirada do implante (procedimentos e ensaios de conformidade), de elaboração de laudo multidisciplinar acerca da causa da falha, e de documentação sobre a relação médico-paciente. Assim, devido a escassez de provas concretas que possam indicar um responsável pela falha, a responsabilidade desta recai sobre o fabricante. Tal fato acarreta um aumento no número de ações legais, envolvendo implantes cirúrgicos que falharam em serviço, e gera grandes prejuízos financeiros e de imagem para os fabricantes (LEMON, 1977).

Como consequência direta do aumento de ações envolvendo pacientes implantados, o Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (National Institute of Health), desenvolveu um programa para melhorar o desempenho de implantes médicos e evitar a recorrência de falhas de mesma causa. Para tal foi criado um banco de dados alimentado pela análise sistemática de implantes recuperados (*post-mortem* e em caso de falhas), com informações cruciais acerca do paciente e do implante (NIH, 2000).

4.3. Entrevistas com expoentes do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil⁵

Como forma de obter um maior aprofundamento em áreas não abarcadas por publicações ou não disponíveis nos sítios das agências reguladoras foram realizadas entrevistas com os professores Claudemiro Bolfarini, Cassio Barbosa e Sandro Griza, todos com experiência prévia, seja na análise de falhas ou na certificação de implantes ortopédicos metálicos, e tendo liderado ou participado da atuação de laboratórios credenciados na ANVISA.

Nessas entrevistas foi questionado aos professores qual o papel da ANVISA no registro de produtos e análise de falhas. Foi explicitado que, entre os anos 2000 e 2010, a ANVISA convidava especialistas dos laboratórios credenciados e não credenciados para auxiliar no processo de avaliação dos pedidos de registro de produtos. Isso ocorria, pois era necessário um viés mais técnico para realização de análises específicas. Essa forma de agir mudou drasticamente depois de 2010. Muitas empresas, que antes necessitavam dos laboratórios credenciados para realização de análises específicas a fim de viabilizar o registro de produtos, desenvolveram laboratórios em seus complexos, contrataram profissionais especializados e pararam de depender da rede de laboratórios terceirizados. Com isso o número de laboratórios credenciados cresce, mas a relevância dos laboratórios vinculados a universidades cai drasticamente.

A nova forma de atuar supracitada, por mais que gere risco por ser feita em sua totalidade pelo fabricante, está em conformidade com as normas estipuladas pela ANVISA, que estabelece que qualquer laboratório credenciado pode realizar as análises, mesmo que o laboratório seja de mesma propriedade que o fabricante dos implantes. Contudo, não há, até o presente momento concursos para contratação de engenheiros capazes de avaliar tecnicamente os ensaios de implantes.

Assim, a ANVISA não atua diretamente como órgão normativo, seu papel tange a certificação de empresas e laboratórios, e garantindo que o produto siga as normas existentes (ASTM, ISO, ABNT, etc.). Para tal, prepara-se uma documentação informando que o produto atende os requisitos, normas ou artigos científicos que garantem que o produto não ameaça a segurança ou saúde da

⁵ Informações extraídas de reuniões com Profs. Claudemiro Bolfarini, Cassio Barbosa e Sandro Griza

população. Caso o registro do produto seja autorizado pelo corpo avaliador da ANVISA, ele está apto a ser comercializado no país.

Outro ponto questionado aos professores diz respeito a rigidez dos requisitos que a ANVISA tem para com os fabricantes de implantes ortopédicos metálicos. Atualmente, os requisitos para que uma empresa seja autorizada a fabricar implantes é a existência dos Certificado de Boas Práticas e Alvará Sanitário. Tais requisitos, por mais que sejam abrangentes visto o grande escopo do Certificado de Boas Práticas, não se mostram robustos. O modo de atuação da ANVISA para garantir que as empresas estejam em conformidade com os requisitos, mesmo após sua certificação, é o envio de funcionários para avaliação das fábricas, a periodicidade dessas visitas não é informada, e, dada sua importância, entende-se que sua tempestividade deveria aumentar significativamente.

Debateu-se, também, sobre o funcionamento da vigilância de casos de falhas. Foi unânime entre os entrevistados que, inicialmente, a maior parte dos casos de falha são reportados por pacientes que se sentiram lesados, mesmo com a existência do departamento de tecnovigilância da ANVISA. Além de pessoas físicas, profissionais de saúde também procuravam os laboratórios com o intuito de conseguir explicações sobre a falha ocorrida. Por conta da repercussão das análises realizadas, o ministério público passou a procurar os laboratórios para análises de explantes. Uma das consequências dessas análises, citadas pelo Prof. Sandro Griza, foi o fechamento de uma empresa de implantes e a condenação na justiça de seus sócios.

Quanto ao departamento de tecnovigilância, seu papel é a realização do levantamento dos implantes falhados. Assim, a agência é capaz de notificar, recolher e enviar as amostras falhadas aos laboratórios para serem analisadas. Observa-se certo desinteresse por parte dos fabricantes no envio desses materiais para análise. Como exposto previamente, o paciente também pode mandar o implante para análise, contudo essa informação não é disseminada. Outras informações também carecem de disseminação entre os agentes envolvidos, é o caso da informação para manuseio e armazenamento de explantes para profissionais de saúde.

Por fim, foi solicitado um parecer quanto a duas alternativas para que o problema de subnotificação de análises de falhas fosse sanado, a saber o incentivo aos hospitais sentinelas e a aderência à notificação compulsória. No que tange à

notificação compulsória, foi posto que atenderia grande parte das demandas, melhoraria o cenário prejudicial à população, contudo não sanaria totalmente o problema, pois requer o mútuo interesse de todos os agentes envolvidos e para tal é necessário incentivo e fiscalização por parte da ANVISA. Quanto aos hospitais sentinela, a ideia já entrou em vigor, mas não tem mostrado grande eficácia nem tem sido amplamente difundida. Uma alternativa levantada para aprimorar a ideia vigente é o uso dos hospitais vinculados às universidades para atuarem como hospitais sentinela. Dessa forma seria possível utilizar, também, os laboratórios existentes nas universidades, para as análises de falhas, garantindo que um agente independente faça as análises de forma imparcial, com o único objetivo de assegurar a saúde e a segurança da população que possuem, bem como o incentivo à pesquisa dentro do ambiente acadêmico.

4.4. Coleta de dados de agências reguladoras internacionais em relação ao setor de implantes ortopédicos metálicos no Reino Unido (MHRA), EUA (FDA) e Austrália (TGA)

Pensando na esfera internacional, tanto para efeitos de comparação quanto para melhor entendimento da qualidade regulatória do Brasil, expõe-se o funcionamento dos órgãos reguladores em países cuja regulação é tida como modelo, a saber: Reino Unido, regulado pela MHRA, Austrália, regulada pela TGA e Estados Unidos da América, regulado pela FDA.

4.4.1. Reino Unido (MHRA, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)

No Reino Unido, a agência reguladora responsável pelo setor de implantes ortopédicos metálicos, assim como demais assuntos que envolvem saúde e biomedicina é a MHRA (do inglês, *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency* - “*MHRA*”). No país, o desenvolvimento de um sistema de controle regulatório de produtos médicos começou após o fim da Segunda Guerra Mundial. O sistema inicial era baseado em uma série de regras e padrões definidos por diversas entidades atuantes na área. Assim, um produto deveria atender a todas as demandas associadas a si antes que um produto pudesse ser usado no Sistema Nacional de Saúde (do inglês, *National Health System* - “*NHS*”). O sistema também inclui mecanismos de resposta do consumidor, como é o caso das reclamações e *feedbacks* dos consumidores, visando diminuir os riscos associados e melhorar a segurança do produto e do paciente (WILKINSON, 2021).

Com a necessidade de harmonizar as regras entre os países pertencentes à União Europeia, a abordagem acima citada foi substituída pelo sistema da UE, por sua vez, baseado no risco associado a cada produto médico e estabeleceu uma série de princípios aos quais todos os produtos estavam submetidos. Contudo, a principal característica desse sistema é o uso de agentes terceiros (os chamados *notified bodies*) para certificação de que os produtos estavam em conformidade com a diretiva em que se enquadram (WILKINSON, 2021).

O sistema presente na União Europeia, e por consequência no Reino Unido pré-Brexit, permite que os fabricantes de produtos médicos tenham autonomia para determinar a forma mais adequada de demonstrar a conformidade dos produtos com suas respectivas diretrizes. Contudo, o uso de agentes terceiros cria problemas para a correta regulação do setor, uma vez que esses agentes não são entidades governamentais e sua autoridade legal é limitada, podendo apenas examinar a conformidade dos produtos e não questões vinculadas a reclamações de outros agentes envolvidos ou até mesmo a necessidade de *recall* dos produtos. Outro problema associado a esse modo de atuação é o fato de que os fabricantes podem escolher empresas mais tolerantes para garantir a conformidade de seus produtos. Esse modelo, entretanto, traz consigo uma grande vantagem no que tange à flexibilidade para se adaptar à inovação de técnicas e materiais. Assim, o modelo permite que empresas desenvolvam novos critérios para avaliação e aprovação do seu produto, como não há um único revisor definindo os requisitos de limite, aquilo que é considerado aceitável para mostrar conformidade pode diferir entre os avaliadores, permitindo múltiplas análises e avaliações do produto (WILKINSON, 2021).

O modelo de diretrivas para dispositivos médicos alcançou consistência na UE, porém, à medida em que o setor evolui, torna-se evidente a necessidade de atualização e revisão das diretrizes que norteiam o setor, garantindo, assim, segurança e eficácia dos produtos que chegam ao mercado. Como resultado dessa necessidade, surge uma grande quantidade de ajustes nos instrumentos de avaliação de conformidade e, em seguida, o surgimento do ‘novo quadro legislativo’, usado para substituir as diretrivas criadas entre 1990 e 1993. Esta nova estrutura, juntamente com a ocorrência de um grande volume de incidentes envolvendo dispositivos médicos, trouxe duas grandes consequências para o setor: a) fechou algumas das lacunas citadas anteriormente, referentes a não padronização da avaliação da conformidade dos produtos e procedimentos em geral e; b) foi pilar para o novo regime regulatório da UE, aprovado em abril de 2017 - Regulamento (UE) 2017/745, em vigor desde 5 de abril de 2017 (WILKINSON, 2021).

No Reino Unido, os produtos médicos são classificados de acordo com o potencial risco que esses produtos podem causar à saúde dos pacientes. O risco é determinado tendo como referência o tipo de dispositivo e seu uso pretendido, bem

como a duração do produto com o corpo humano, invasividade, requisitos de esterilidade e localização no corpo. As classes existentes hoje são: Classe I, baixo risco; Classe II (a e b), médio risco; Classe III, alto risco. Para exemplificar, dispositivos terapêuticos ou associados ao diagnósticos ativos são geralmente classe IIa - no entanto, se houver potencial perigo associado, a classe muda para IIb, mesma das placas de fixação óssea. Devido ao baixo risco associado aos dispositivos de Classe I, sua conformidade é baseada na auto declaração do fabricante, todos os outros dispositivos exigem a avaliação da conformidade por agentes terceiros (WILKINSON, 2021).

As diretrivas de dispositivos médicos da UE estabelecem que, após avaliação dos incidentes as informações relevantes são, então, disseminadas na forma de um relatório, o NCAR (do inglês, *National Competent Authority Report*), a figura 26 abaixo mostra a evolução do número de NCARs na UE entre 2010 e 2020, na qual ressalta-se, principalmente, a queda entre os anos de 2019 e 2020, retomando o patamar observado nos anos de 2010 e 2011 (EUROPEAN COMMISSION, 2021).

Figura 26: Evolução no número de situações adversas reportadas entre 2010 e 2020 na União Europeia



Fonte: European Commission, 2021

Com o Brexit, saída do Reino Unido da UE, em 2020, questiona-se quais serão as alterações referentes à regulação do setor. O fato do país já possuir seu próprio regulador (o “*MHRA*” - *Medicine and Healthcare products Regulatory Agency*), tende a facilitar uma transição suave e fluida para a regulação de dispositivos médicos no Reino Unido (WILKINSON, 2021).

4.4.2. Austrália (TGA, Therapeutic Goods Administration)

Na Austrália o órgão regulador do setor é a TGA (Therapeutic Goods Administration), e sua trajetória se assemelha a do Reino Unido, tendo a regulação inicial sido influenciada por eventos danosos à saúde da população, seguido por uma progressão gradual para a regulação completa ao passo em que se observa o avanço da tecnologia. Entende-se enquanto atos mais importantes do parlamento no setor, os atos de 1989, que tornou a TGA um órgão regulador autônomo e de 2002, que introduziu a regulação baseada em princípios, similar às diretrizes observadas na regulação da UE. A diferença entre os modelos está no uso de um único regulador governamental na Austrália, ao contrário do sistema de certificação usando órgãos terceiros. Tal aspecto permite que o regulador tenha mais autonomia para rejeitar produtos por não conformidade, uma vez que não é possível para a empresa, buscar opiniões diferentes para habilitar seu produto, um dos pontos negativos citados no modelo do Reino Unido. Outrossim, uma semelhança passível de observação é a classificação baseada em risco dos produtos médicos (Classes I, IIa, IIb, III) (WILKINSON, 2021).

A TGA possui diferentes divisões para cobrir de forma independente todos os ramos de produtos vinculados à saúde. A Divisão de Dispositivos Médicos e Qualidade de Produto é a responsável pela regulação de dispositivos médicos em diversas esferas, como qualidade, por meio de: avaliações, testes e monitoramento; segurança e desempenho, por meio de auditoria e certificação de fabricantes em relação aos padrões de fabricação e normas dos produtos fabricados (TGA, s/d).

Dentro da divisão de dispositivos médicos existem ainda quatro subdivisões, denominadas filiais, são elas: 1) Filial de Autorizações de Dispositivos Médicos, responsável pela avaliação e aprovação de dispositivos médicos para comercialização no país; 2) Filial de Vigilância de Dispositivos Médicos, responsável

por monitorar dispositivos médicos, incluindo novas tecnologias, durante todo seu ciclo de vida; 3) Filial de Laboratórios, responsável pela condução de testes laboratoriais, contribuindo, também, com o monitoramento pós-comercialização; 4) Filial de Qualidade de Fabricação, responsável por garantir que os fabricantes atendam aos padrões de qualidade adequados, realizando inspeção física dos locais e coordenando todos os *recalls* de dispositivos médicos (TGA, s/d).

O Comitê Consultivo em Dispositivos Médicos (do inglês, *Advisory Committee on Medical Devices* - “ACMD”) é responsável pelo aconselhamento médico e científico no que tange à segurança, desempenho, fabricação, avaliação de conformidade com as normas pré-comercialização e monitoramento pós-venda de dispositivos médicos fabricados ou comercializados na Austrália. Todos os pareceres deste comitê são independentes ao Ministro da Saúde australiano e à TGA, não sendo obrigatório para nenhum desses agentes a obediência aos pareceres do comitê. Os membros do comitê são nomeados pelo Ministro da saúde, e são profissionais com experiência científica, médica e clínica específica, bem como profissionais com experiência em questões de saúde do consumidor relacionadas (TGA, s/d).

O sítio da TGA se mostrou, durante a elaboração deste trabalho, o mais intuitivo e transparente no que se refere à busca por falhas em produtos de saúde. Nele, existe uma descrição detalhada para se reportar problemas ou efeitos colaterais, podendo ser realizada por qualquer um dos agentes envolvidos, sejam eles pacientes, profissionais da saúde ou até mesmo fabricantes, como mostra a figura 27. Navegando o sítio, é possível observar que o reporte de problemas pode ser feito de forma *online*, facilitando para a população de forma geral. No sítio também é possível analisar o número de problemas ou eventos adversos de diversos produtos e segmentos. Um ponto de melhoria que pode ser citado é a falta de um agrupamento para a análise dos números de problemas, não sendo possível ter uma visão macro do setor de implantes ortopédicos metálicos (TGA, s/d).

Figura 27: Página da TGA para reportar problemas com artigos médicos na Austrália

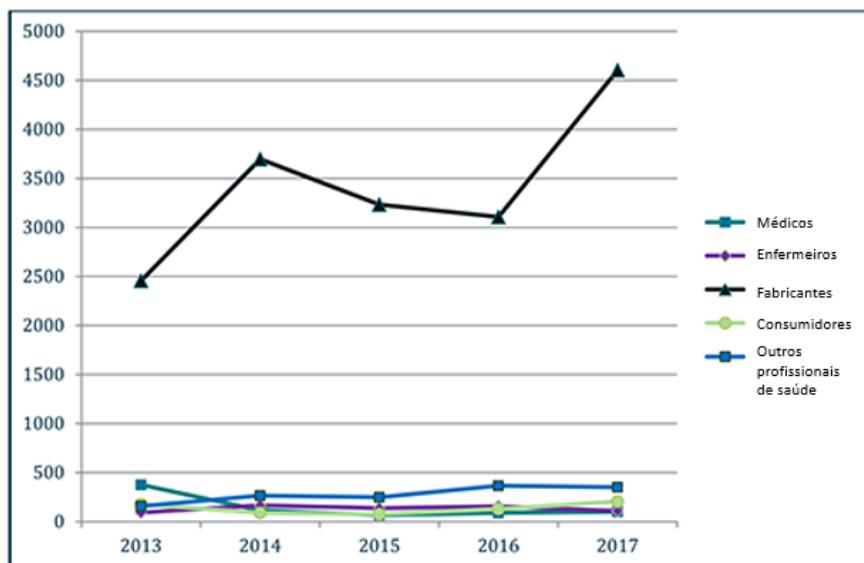
The screenshot shows the official website of the Australian Government's Department of Health Therapeutic Goods Administration (TGA). The top navigation bar includes links for Contact TGA, Home, Safety information, Consumers, Health professionals, Industry, About the TGA, and News room. A search bar and a 'Translate' link are also present. The main content area is titled 'Report a problem or side effect' and provides instructions for reporting adverse events involving medicines, vaccines, or medical devices. It lists several categories such as 'Reporting adverse events involving medicines, vaccines or medical devices', 'Report an issue with packaging or storage of a medicine', 'AEIMS guidance for health professionals', 'AEIMS guidance for sponsors', and 'Help us promote adverse event reporting: promotional resources kit'. Below this, there are links for 'Alerts' and 'Recalls'. To the right, there are buttons for 'Consumers', 'Health professionals', and 'Industry', with 'Health professionals' being highlighted. The footer contains standard website links like Home, Safety information, and Contact.

Fonte: TGA, s/d

A vigilância dos produtos médicos também se mostra profundamente robusta e é guiada por sete princípios: 1) comunicação de informações de segurança ao público e profissionais de saúde; 2) manutenção da eficácia e desempenho do produto e seus padrões de segurança; 3) realização de análises em todo o ciclo de vida útil do produto, considerando todas as fases pelas quais este está sujeito; 4) alinhamento regulatório com as melhores práticas e padrões internacionais, garantindo constante atualização das normas; 5) facilitar a conformidade da indústria com as melhores práticas de vigilância e monitoramento por meio de guias e fiscalização dos fabricantes; 6) alinhamento por parte da indústria com a estrutura de tomada de decisão da TGA; 7) melhoria contínua da vigilância dos produtos (TGA, s/d).

Outro ponto de melhoria que pode se apontar no sítio da TGA é a defasagem de dados disponíveis quanto a incidentes ocorridos com dispositivos médicos de forma geral, sendo o último dado disponível do ano de 2017 (Fig. 28). Neste ano, percebe-se que a grande maioria dos incidentes relatados foram feitos por empresas fabricantes dos produtos de saúde, os demais agentes demonstram pouca expressividade no número absoluto dos casos relatados. Ressalta-se, mais uma vez, que os dados abaixo não referem-se aos implantes ortopédicos metálicos, uma vez que o sítio da TGA não permite esse tipo de agrupamento, mas sim, de todos os dispositivos médicos disponíveis e comercializados na Austrália

Figura 28: Eventos adversos de dispositivos médicos na Austrália



Fonte: TGA, s/d.

4.4.3. Estados Unidos da América (FDA, Food and Drug Administration)

Os EUA possuem o mais longo e documentado histórico de regulação de dispositivos médicos, sendo um exemplo do por que a regulação desses produtos é necessária para proteção e segurança do público. A agência reguladora de implantes ortopédicos metálicos no país é a FDA. Nota-se que o agente catalisador para o surgimento da regulação de dispositivos médicos é o mesmo entre os três países analisados, tendo ocorrido devido ao uso crescente desses produtos pela população. Outra similaridade é o modo de divisão dos dispositivos em classe de acordo com seu risco associado. Em contrapartida, os EUA possuem uma particularidade, o país possui um sistema nitidamente dividido em que alguns produtos recebem pouca ou nenhuma revisão regulatória enquanto outros são super-regulados (WILKINSON, 2021).

Outra diferença desse modelo de regulação é o fato de que, enquanto Reino Unido e Austrália possuem um modelo baseado em princípios, os EUA possuem um modelo baseado em regras. Os produtos de Classe I, o mais baixo risco associado, necessitam apenas atender às regras gerais definidas, proibindo adulteração e divulgação de informação enganosa e definindo regras de registro de dispositivos, de boas práticas de fabricação e de notificação; já os produtos de Classe II, grupo

ao qual os implantes aqui estudados pertencem, devem obedecer não só os requisitos gerais, como requisitos específicos como monitoramento pós-comercialização, fornecimento de dados para aprovação do produto e obediência a padrões de performance. Esse modelo faz com que todas as empresas e produtos com determinada função tenham que cumprir o requisito, criando uniformidade mas impedindo que haja flexibilidade para produtos que não se enquadram bem nos critérios de descrição existentes, como é o caso de novas tecnologias ou materiais (WILKINSON, 2021).

Essa inflexibilidade se mostra ainda mais preocupante, pois qualquer alteração nas leis vigentes para dispositivos médicos só é possível através do Congresso estadunidense, limitando a tempestividade e o escopo das mudanças propostas uma vez que qualquer mudança proposta na lei leva tempo para ser aprovada devido à resistência significativa do lobby da indústria e divergências entre interesses políticos (WILKINSON, 2021).

Novamente, ao navegar no sítio da FDA, observa-se facilidade para que casos de problemas com dispositivos médicos sejam reportados. A figura abaixo evidencia que qualquer um dos agentes é capaz de reportar efeitos adversos pelo sítio, sendo transparente e simples. Contudo, ao contrário do que se observou no Reino Unido e na Austrália, não foi possível identificar dados sobre o tema.

Figura 29: Como reportar problemas com dispositivos médicos - FDA

The screenshot shows the official FDA website with a dark blue header. The header includes the FDA logo, a search bar, and a menu icon. Below the header, the URL is displayed as → Home / Medical Devices / Medical Device Safety / Medical Device Reporting (MDR): How to Report Medical Device Problems. The main title 'Medical Device Reporting (MDR): How to Report Medical Device Problems' is centered in a large, bold, black font. Below the title, there are social media sharing options (Share, Tweet, LinkedIn, Email, Print). A sidebar on the left contains links for 'Medical Device Reporting (MDR): How to Report Medical Device Problems' and 'Exemptions, Variiances, and Alternate Forms of Adverse Event Reporting for Medical Devices'. A central box contains the text: 'Manufacturers, Importers, and Device User Facilities: This page is designed to provide you with information on mandatory reporting requirements and procedures.' To the right, a note says 'Content current as of: 10/02/2020'. At the bottom, there are three buttons: a blue one for 'Search Medical Device Reports (MAUDE)', a red one for 'Report a Medical Device Problem (Consumer/Patient)', and a green one for 'Report a Medical Device Problem (Health Professional)'.

Fonte: FDA, 2020

5. DISCUSSÃO

5.1. O estudo das falhas em implantes ortopédicos metálicos

Embora não sejam comumente reportadas, falhas em implantes são um assunto de extrema relevância, uma vez que afetam a saúde do paciente implantado. Com o aumento do número de implantes na população, aumenta também o número de falhas observadas, analisadas e reportadas e, consequentemente, a relevância do estudo sobre elas. Assim, a partir do século XXI, começaram a ser publicados um número significativo de artigos relatando falhas em implantes metálicos ortopédicos *in vivo*. Dos mais de 5000 artigos disponíveis no periódico *Engineering Failure Analysis*, foram identificadas apenas 25 (aproximadamente 0,5 %) publicações que dizem respeito a falhas em implantes ortopédicos metálicos. Essas falhas possuem uma ampla variedade de origens, das quais podemos citar as mais comuns: falhas de projeto, nos casos em que a composição química, microestrutura ou tratamento de superfície não estão de acordo com a norma específica para aquele material; e falhas humanas, nos casos de incorreta manipulação e colocação do implante.

A causa raiz da falha, por si só, não acarreta na falha catastrófica do material, para isso são necessários diversos fatores como carregamento mecânico além do limite suportado, mau uso, fadiga ou corrosão do material. Dentre as falhas abordadas previamente, é comum observar a parcial, ou até mesmo completa, carência de informações sobre o paciente explantado, e até mesmo a falta de padronização das análises realizadas entre diferentes artigos. Tal fato vai de encontro às normas existentes (ISO 12891-1, ISO 12891-2, ASTM F561-87) que estabelecem a maneira com que devem ser feitas remoção e manuseio de implantes falhados, bem como explicita as análises necessárias para avaliação da causa da falha. Esse cenário é ainda mais grave no Brasil, onde apenas uma publicação analisada possui histórico de radiografia do paciente, o que vai de encontro a norma vigente para os casos de estudo e reporte de falhas de implante (AZEVEDO, HIPPERT JR, 2002).

5.2. Cenário atual do setor de implantes ortopédicos metálicos no Brasil

Durante a coleta de dados sobre a ANVISA em seu sítio, ficou evidente que a atuação da agência, principalmente no que tange a disponibilização de informações de maneira clara, transparente e tempestiva, ainda é insuficiente para garantir que haja garantia dos interesses, da saúde e da segurança da população no país. Dessa forma, nota-se a carência de informações a que o setor está sujeito em todos os âmbitos e níveis. Não há informação suficiente para que os pacientes que tiveram a saúde prejudicada por um implante falhado busquem a justiça e a responsabilização do culpado pela falha, nem para os médicos e hospitais quanto ao procedimento de explantação e armazenamento do explante falhado (informação verbal)⁶. No fim dessa cadeia de desinformação, insere-se a ANVISA, disponibilizando informações insuficientes, dificultando o acesso a informações críticas para análise do setor ou, em certos casos, até mesmo não disponibilizando essas informações.

Não há inspeção regular, nem obrigatoriedade de que o paciente receba, após a cirurgia do implante, seu certificado, contendo identificação para garantir sua rastreabilidade, especificações do material e tipo do implante usado, como número de furos e formato. É necessário que a agência reguladora do setor funcione da maneira esperada para que seja possível. Dessa forma, mesmo com as 122 normas identificadas no sítio da ABNT e que abrangem o tema de implantes ortopédicos metálicos, ainda não é possível afirmar que a regulação do setor funciona de maneira exemplar. Falta, ainda, a existência de uma equipe técnica qualificada para atuar com implantes metálicos, mesmo que a contratação dessa esteja condicionada e seja proporcional à relevância do assunto no setor como um todo.

Com isso ressalta-se a importância não apenas da existência de normas robustas, mas também de sua correta aplicação e seguimento. É nesse contexto, visando garantir a segurança, saúde e bem estar da população por meio da criação de normas e fiscalização de seu cumprimento, que se inserem as agências reguladoras, no caso do Brasil, a ANVISA. O fato de que a maior parte dos casos de falhas em implantes no Brasil seja reportado por pacientes mostra o despreparo do setor quanto ao tema.

⁶ Reunião com Prof. Sandro Griza, em 17 de setembro de 2021

5.3. Cenário internacional do setor de implantes ortopédicos

Quando observamos o cenário internacional, principalmente o de países mais desenvolvidos, é possível observar maior rigor no cumprimento das normas e maior responsabilização de fabricantes em casos de falhas, como é o caso dos Estados Unidos, cuja atual legislação sobre falhas de implantes é rigorosa, responsabilizando legal ou criminalmente os fabricantes de implantes em casos de falhas que levem a danos na saúde de pacientes. Embora cada país tenha suas particularidades quanto a normas e agências reguladoras, o estudo realizado indica que a causa motriz para que o setor começasse a ser regulado é unânime. O maior número de incidentes envolvendo implantes, afetando a saúde da população serviu, nos três países estudados, como catalisador para promover a regulação do setor. Outras semelhanças a serem ressaltadas são a classificação de dispositivos médicos de acordo com o risco que eles levam para os pacientes, sendo implantes metálicos categorizados como Classe II; a maior transparência com os dados e a maior facilidade para reportar casos de efeitos adversos com dispositivos médicos nos países estudados quando comparados ao Brasil. Por fim, um ponto negativo em comum entre todos os países estudados é a falta de segmentação dos dados disponíveis, não foi possível obter uma análise assertiva quanto ao setor de implantes isoladamente, uma vez que os dados disponíveis correspondem a todo o setor de dispositivos médicos e de saúde (WILKINSON, 2021).

No Reino Unido, uma das principais particularidades é o uso de agentes terceirizados para avaliações laboratoriais de certificação ou de análise de falha. Isso faz com que o processo seja descentralizado do órgão regulador, permitindo que fabricantes procurem agentes específicos para suas análises. Ao mesmo tempo que isso facilita a aprovação de novos materiais e tecnologias, também pode criar uma brecha no sistema caso os agentes não estejam alinhados com as normas existentes. Como contramedida para evitar danos à saúde da população, a regulação do país estabelece que os fabricantes de dispositivos médicos têm a responsabilidade de implementar um sistema de vigilância pós-comercialização para garantir que quaisquer problemas ou riscos associados ao uso de seu dispositivo sejam prontamente identificados e relatados às autoridades competentes. Em casos de falha, a responsabilidade de reportar a MHRA recai sobre fabricante e/ou

representante autorizado do produto. Além disso, o fabricante também tem a responsabilidade de investigar incidentes e tomar as ações corretivas necessárias nos produtos afetados (WILKINSON, 2021; EUROPEAN COMMISSION, 2021).

A Austrália, por seu turno, possui um setor mais centralizado, onde as decisões acerca de dispositivos médicos passam pela TGA. Esse modelo, mais rígido e com maior carga de responsabilidades sobre a agência reguladora, se diferencia do modelo brasileiro, que por sua vez encontra semelhanças com o modelo do Reino Unido. Dentre os países e agências estudadas, essa se mostrou como a mais transparente para obtenção de dados de efeitos adversos em dispositivos médicos, bem como a com menor grau de dificuldade para reportar casos de falhas, essa última podendo ser feita de forma *online*, por todos os agentes da cadeia (paciente, profissionais de saúde, e empresas que comercializam o produto no país). Entretanto, os pontos positivos citados no modelo do Reino Unido se tornam, aqui, pontos de atenção. Devido a grande rigidez o país dificulta a inovação do setor. Na Austrália, poucos casos reportados foram levados à justiça, sendo que apenas dois tiveram maior relevância e auxiliaram o desenvolvimento do setor com a mudança da regulação (WILKINSON, 2021; TGA s/d).

Nos EUA, a principal particularidade a ser citada diz respeito ao litígio que ocorre quando pacientes reportam casos de reações adversas com dispositivos médicos. Isso se deve, pois em contrapartida aos três outros países supracitados, os EUA são o único país cujo setor de saúde não é público. Isso faz com que os pacientes que sofreram danos à saúde causados por implantes busquem não só a correção do problema, como também o ressarcimento financeiro associado a este. Quanto à FDA, uma característica que diferencia ela das demais agências reguladoras estudadas é a obrigatoriedade que os fabricantes têm de cumprir todos os requisitos associados à classe do seu produto. A mudança dos requisitos, por se tratar de uma lei, só pode ser feita pelo congresso estadunidense. Isso faz com que a agência seja, dentre as outras três estudadas, a mais rígida com o processo de certificação de dispositivos médicos. Todavia, ao envolver o congresso, o debate de certificação de produtos sai da esfera científica e parte para a esfera política, permitindo que o interesse de *lobbies* de fabricantes seja levado em consideração no debate. Isso faz com que a agência reguladora tenha seu propósito, proteger e garantir a saúde da população, posto em risco (WILKINSON, 2021; FDA, 2020).

6. SUGESTÕES PARA ESTUDOS FUTUROS

É necessário, portanto, conscientizar todos os agentes envolvidos de modo que, em casos de falhas pacientes, profissionais de saúde e fabricantes de implantes tenham seu papel definido e assegurado (AZEVEDO, 2018). Medidas para evitar que casos de falha de implantes ortopédicos sejam postos à parte já foram sugeridas e amplamente debatidas. É o caso da criação dos hospitais sentinelas, estratégia iniciada em 2001, cujo principal objetivo é a observação do desempenho e segurança de produtos de saúde como: medicamentos, kits para exames laboratoriais, órteses, próteses, equipamentos e materiais médico-hospitalares, saneantes, sangue e seus componentes (ANVISA, 2021). Tal medida, contudo, não apresentou, até o momento, resultados satisfatórios para que falhas de implantes ortopédicos fossem efetivamente estudadas e melhorias fossem implementadas pelos fabricantes a partir dos resultados obtidos pelos laboratórios.

Outra medida discutida diz respeito à notificação compulsória das falhas de implantes. A adoção dessa medida implicaria na análise multidisciplinar, documentação por meio de elaboração de relatórios detalhando causa raiz e mecanismo da falha, e envio dos dados obtidos de todas as falhas que ocorram em implantes *in vivo* para a ANVISA. Assim, seria possível mapear as causas de falha, visando implantar melhorias de projeto, aplicações de novos materiais e técnicas de implantação, bem como responsabilizar aqueles responsáveis pela falha, sejam fabricantes, importadores, hospitais, médicos ou pacientes. Dessa forma, seria possível para todos aqueles que reportam casos de falha (departamento de tecnovigilância da ANVISA e pacientes, diretamente ou por intermédio de decisões judiciais), maior controle, maior celeridade, seriedade e compromisso nessas análises, trazendo mudanças efetivas no setor e garantindo maior proteção da saúde e dos direitos da população (AZEVEDO, 2018).

Isso posto, espera-se que o Brasil siga o exemplo de países cujo setor é mais desenvolvido de tal modo que todos os agentes envolvidos consigam adotar os procedimentos necessários de notificação de falhas e de adequada certificação de produtos para garantir a proteção da saúde da população. O país também precisa aprimorar seu sistema de vigilância pós-comercialização, devendo obrigar que efeitos adversos sejam reportados podendo, assim, promover melhorias no setor.

7. CONCLUSÕES

- Do ponto de vista de mecanismo de falha nos casos disponíveis no periódico *Engineering Failure Analysis*, os autores indicam que a falha por fadiga predomina em relação aos demais. Tal fato pode se dar por diversas causas, dentre elas se sobressaem três:
 - a) o descumprimento das recomendações pós-operatórias por partes dos pacientes;
 - b) o atrito entre placa e parafuso dos implantes, na maior parte das vezes decorrente de falhas humanas durante a cirurgia de implantação, deixando parafusos frouxos ou em posições onde atuam como concentradores de tensão e;
 - c) o acabamento superficial pobre de algumas peças, causadas por defeitos de fabricação ou manuseio destas.
- Já os dados coletados nos sítios da ANVISA e da ABNT indicam que as normas existentes no Brasil, tanto para ensaios e análises quanto para requisitos gerais e específicos das ligas, são robustas e de fácil entendimento, porém, de difícil acesso para o público em geral. Não foram identificadas normas ou orientações sobre o que o paciente deve fazer em casos de situações adversas. As normas são, em sua totalidade, direcionadas para áreas laboratoriais, técnicas e científicas.
- As entrevistas realizadas com os expoentes do setor reiteram que os principais problemas do setor são a falta de difusão de informação e de transparência em toda a cadeia, fato que é reforçado pela dificuldade encontrada ao se buscarem dados no portal da ANVISA.
- Quando exploramos o cenário internacional é unânime entre as três agências estudadas (MHRA, TGA e FDA), a facilidade para que situações adversas envolvendo dispositivos médicos sejam reportadas, podendo ser feito de maneira *online*, por qualquer agente da cadeia. Além disso, observa-se, também maior transparência para acesso e disponibilização desses dados para a população.

- Dessa forma, surgem alternativas para que o Brasil e a ANVISA melhorem o processo de tecnovigilância já existente e tornem-se modelos a serem seguidos ao redor do mundo, a saber:
 - a) maior transparência no sítio da agência para que qualquer um dos agentes envolvidos (pacientes, profissionais de saúde, hospitais, fabricantes, etc.) possam reportar falhas de maneira simplificada e garantindo que os dados referentes a situações adversas com dispositivos médicos e seus estudos estejam disponíveis;
 - b) notificação compulsória de casos de falhas em implantes, fazendo com que todos os casos sejam reportados e analisados para entendimento da causa raiz da falha e;
 - c) ampliação da rede de hospitais sentinelas, tendo como base o uso de hospitais universitários como nucleadores de redes de análises de falhas devido à proximidade com laboratórios especializados.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. Solicitar habilitação inicial de laboratório analítico na Reblas. 2021. Disponível em gov.br/pt-br/servicos/solicitar-habilitacao-inicial-de-laboratorio-analitico-na-reblas. Acesso em 06 set. 2021

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), ABDI (Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial), SEBRAE (Serviço Brasileiro de Apoio às Micro e Pequenas Empresas). **Manual para registro de implantes ortopédicos na ANVISA, parte I.** 2010. Disponível em: gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/produtos-para-a-saude/manuais/manual-para-regularizacao-de-implantes-ortopedicos-na-anvisa.pdf. Acesso em 24 ago. 2021.

AZEVEDO, Cesar R. de Farias. **Failure analysis of a commercially pure titanium plate for osteosynthesis.** in: Engineering Failure Analysis, Vol. 10, Pag. 153-164. 2003. Disponível em: sciencedirect.com/science/article/pii/S1350630702000675. Acesso em 16 mai. 2021.

AZEVEDO, Cesar R. de Farias. **Microestrutura do Titânio e suas Ligas para Implantes Cirúrgicos.** in: M and M - Metalurgia and Materiais. Vol 58. 2003. Disponível em: researchgate.net/publication/258046652_Microestrutura_do_Titanio_e_suas_Ligas_para_Implantes_Cirurgicos. Acesso em 22 abr. 2021.

AZEVEDO, Cesar R. de Farias, DOS SANTOS, A. P. **Environmental effects during fatigue testing: Fractographic observation of commercially pure titanium plate for cranio-facial fixation.** in: Engineering Failure Analysis, Vol. 10, Pag. 431-442. 2003. Disponível em: [10.1016/S1350-6307\(03\)00013-X](https://doi.org/10.1016/S1350-6307(03)00013-X). Acesso em 29 mai. 2021.

AZEVEDO, Cesar R. de Farias, HIPPERT JR., Eduardo. **Análise de falhas de implantes cirúrgicos no Brasil: a necessidade de uma regulamentação adequada.** in: Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, Vol. 18, Pag. 1347-1358. 2002. Disponível em: scielo.br/pdf/csp/v18n5/11008.pdf. Acesso em 21 mar. 2021.

AZEVEDO, Cesar R. de Farias. **Casos Selecionados de Análise de Falhas: texto sistematizando criticamente parte da produção científica do candidato .** 2018. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/livredocencia/3/tde-06112018-072742/pt-br.php>. Tese de livre docência, Universidade de São Paulo, 2018. 270 p. Acesso em 26 mai. 2021

BARBOSA, Cassio et al. **Premature Failure in Orthopedic Implants: Analysis of Three Different Cases.** in: Journal of Failure Analysis and Prevention. Vol 9, Pág 67-73. 2008. Disponível em: link.springer.com/article/10.1007/s11668-008-9192-z. Acesso em 26 set. 2021.

BBC NEWS. **Cairo toe earliest fake body bit.** 2007. Disponível em: news.bbc.co.uk/2/hi/health/6918687.stm. Acesso em 29 mar. 2021.

BERGER-GORBET, M. et al. **Biocompatibility testing of NiTi screws using immunohistochemistry on sections containing metallic implants.** in: J Biomed Mater Res. 1996. Disponível em: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8884502/. Acesso em 18 abr. 2021.

BLOMSTEDT, Patric. **Orthopedic surgery in ancient Egypt.** in: Journal List; Acta Orthop. 2014 Dec; 85(6): 670–676. Published online 2014 Nov 19. Disponível em: ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259025/. Acesso em 21 mar. 2021

BRORSON, Stig. **Management of Fractures of the Humerus in Ancient Egypt, Greece, and Rome: An Historical Review.** in: Journal List; Clin Orthop Relat Res. 2009 Jul; 467(7): 1907–1914. Published online 2008 Nov 11. Disponível em: ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690737/. Acesso em 21 mar. 2021.

CHAO, Jesús Chao, LÓPEZ, Víctor. **Failure analysis of a Ti6Al4V cementless HIP prosthesis.** in: Engineering Failure Analysis, Vol. 14, Pag. 822-830. 2007. Disponível em: sciedirect.com/science/article/pii/S135063070600152X. Acesso em 16 mai. 2021.

DEEN, Kashif Mairaj et al. **Diagnosing the cause of dynamic compression plate premature failure.** in: Engineering Failure Analysis, Vol. 34, Pag. 350-357. 2013. Disponível em: sciedirect.com/science/article/pii/S1350630713002902. Acesso em 23 mai. 2021

ELIAS, Nelson; LEAL, Durval T. N.; SANTOS, Luiz Antônio M. **Fixação interna das fraturas do tornozelo com parafusos biodegradáveis.** Rev Bras Ortop. 1997;32(4). Disponível em: rbo.org.br/detalhes/2976/pt-BR/fixacao-interna-das-fraturas-do-tornozelo-com-parafusos-biodegradaveis-. Acesso em 21 mar. 2021

EUROPEAN COMMISSION. **Market surveillance and vigilance.** 2021. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/md_sector/market-surveillance-and-vigilance_en. Acesso em 10 out. 2021.

FDA, U.S. Food & Drug Administration. **Implants and Prosthetics.** 2019. Disponível em: bitlyli.com/O7kjS. Acesso em 01 abr. 2021

GEDWEB, Target. **Sistema de gestão de normas e documentos regulatórios.** 2021. Disponível em: <https://www.gedweb.com.br/aplicacao/usuario/asp/main.asp>. Acesso em 16 out. 2021.

GRIZA, Sandro, et al. **Total hip stem failure due to weld procedure and material selection misuse.** in: Engineering Failure Analysis, Vol 17, Pág. 555–561. 2010. Disponível em: doi.org/10.1016/j.englfailanal.2009.10.008. Acesso em 26 set. 2021

HON, Yen-Huei, WANG, Jian-Yih, PAN, Yung-Nin. **Composition/Phase Structure and Properties of Titanium-Niobium Alloys**. in: Materials Transactions, Vol. 44, Pag. 2384-2390. 2003. Disponível em: jstage.jst.go.jp/article/matertrans/44/11/44_11_2384/_article/-char/ja/. Acesso em 18 abr. 2021.

KARAM, Francisco C., LOPES, Maria Helena I. **Ortopedia: origem histórica, o ensino no Brasil e estudos metodológicos pelo mundo**. in: Scientia Medica, Porto Alegre: PUCRS, v. 15, n. 3, jul./set. 2005. Disponível em: revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/download/1564/11671. Acesso em 21 abr. 2021.

KURODA, Daisuke et al. **Design and mechanical properties of new β type titanium alloys for implant materials**. in: Materials Science and Engineering: A, Vol 243, Pag. 244-249. 1998. Disponível em: scencedirect.com/science/article/pii/S0921509397008083. Acesso em 21 abr. 2021.

LEMON, Thomas R. **Legal aspects of device retrieval**. In: Symposium on Retrieval and Analysis of Orthopedic Implants, Proceedings, NBS Special Publication 472, pp. 73-80. 1977. Disponível em: bitly.com/IQDcQ. Acesso em 25 ago. 2021

LOPEZ-ESTEBAN, Sonia et al. **Bioactive glass coatings for orthopedic metallic implants**. in: Journal of the European Ceramic Society, Vol. 23, Issue 15, Pag. 2921-2930. 2003. Disponível em: [doi.org/10.1016/S0955-2219\(03\)00303-0](https://doi.org/10.1016/S0955-2219(03)00303-0). Acesso em 11 abr. 2021.

LESIC, Aleksandar R. et al. **The development of internal fixation - historical overview**. in: ACI Vol. LIX, p. 9 - 13; 2012. Disponível em: doiserbia.nb.rs/img/doi/0354-950X/2012/0354-950X1203009L.pdf. Acesso em 27 mar 2021.

MARSELL, Richard, EINHORN, Thomas A. **The biology of fracture healing**. in: Injury, Vol 42, Pag. 551-555. 2011. Disponível em: doi.org/10.1016/j.injury.2011.03.031. Acesso em 18 abr. 2021.

MHRA, Medicine and Health products Regulatory Agency. **Report a problem with a medicine or medical device**. 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/report-problem-medicine-medical-device>. Acesso em 16 out. 2021

MITRA, Indranath et al. **3D Printing in alloy design to improve biocompatibility in metallic implants**. in: Materials Today. 2021. Disponível em: scencedirect.com/science/article/pii/S136970212030448X. Acesso em 10 abr. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria Nº 1.883 de 14 de julho de 2010 Institui a Rede Multicêntrica de Avaliação de Implantes Ortopédicos – REMATO**. Governo Federal. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2010/prt1883_14_07_2010.html. Acesso em: 26 de maio de 2021

NIH (National Institute of Health). **Improving Medical Implant Performance Through Retrieval Information: Challenges and Opportunities**. National Institute of Health Technology Assessment Conference Summary, U.S. Government. 2000. Disponível em: consensus.nih.gov/2000/2000medicalimplantsta019html.htm. Acesso em 25 ago. 2021

OKAMOTO, Hiroaki. **Supplemental Literature Review of Binary Phase Diagrams: Al-Ni, B-Hf, Ca-Sc, Cr-Sc, Fe-Rh, Hf-Mn, La-Sb, Ni-Re, Ni-Sm, Ni-Zr, Sb-Tb, and Ti-Zr**. in: Journal of Phase Equilibria and Diffusion, Vol 40, Pag. 830-841. 2019. Disponível em: link.springer.com/article/10.1007/s11669-019-00765-5. Acesso em 01 mai. 2021.

RAND-SCIENCE AND TECHNOLOGY POLICY INSTITUTE. **Biomaterials Availability: Potential Effects on Medical Innovation and Health Care**. 2001. Disponível em: rand.org/pubs/issue_papers/IP194.html. Acesso em 25 ago. 2021.

REBLAS-ANVISA. **Painel de informações sobre os laboratórios habilitados na REBLAS**. s/d. Disponível em:
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiYWZhYzg4YmUtZDBmZS00MDU3LWI1MGMtN2Y5ODNhOGNiODJiliwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVIZGQ4MSJ9&pageName=ReportSection255cb87f555de69e1841>. Acesso em 02 out. 2021.

SEFER, Birhan *et al.* **Evaluation of the Bulk and Alpha-Case Layer Properties in Ti-6Al-4V at Micro-And Nano-Metric Length Scale**. 2016. Disponível em: researchgate.net/publication/302479288_Evaluation_of_the_Bulk_and_Alpha-Case_Layer_Properties_in_Ti-6Al-4V_at_Micro-And_Nano-Metric_Length_Scale. Acesso em 01 mai. 2021.

SIMÕES, Marcelo S. **Desenvolvimento e estudo in vitro de implante biorreabsorvível em poli (L-lactídeo) (PLLA) para artrodese de coluna lombar**. Disponível em: <http://tede2.pucrs.br/tede2/handle/tede/3282>. Acesso em 09 abr. 2021

TADDEI, Elisa B., *et al.* **Production of new titanium alloy for orthopedic implants**. in: Materials Science and Engineering: C, Vol 24, Pag. 683-687. 2004. Disponível em: [sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493104000803](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493104000803). Acesso em 18 abr. 2021.

TGA, Therapeutic Goods Administration. **Report a problem or side effect**. 2021. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/reporting-problems>. Acesso em 27 set. 2021.

TORKAMANY, Mohammad Javad *et al.* **An insight to the mechanism of weld penetration in dissimilar pulsed laser welding of niobium and Ti-6Al-4V**. in: Optics & Laser Technology. Vol 79, Pag 100-107. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0030399215302930?via%3Dhub>. Acesso em 01 mai. 2021.

TRIANTAFYLLODIS, Georgios K, et al. **Premature fracture of a stainless steel 316L orthopaedic plate implant by alternative episodes of fatigue and cleavage decoherence**, in: Engineering Failure Analysis, Vol. 14, Pag. 1346-1350. 2007. Disponível em: [sciencedirect.com/science/article/pii/S1350630706001877](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1350630706001877). Acesso em 23 mai. 2021.

UHTHOFF, Hans et al. **Internal plate fixation of fractures: short history and recent developments**. in: J Orthop Sci 11:118–126. 2006. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2780616/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2780616/). Acesso em 28 mar. 2021

WILKINSON, Anthony. **Medical device regulation and litigation: a comparative analysis of Australia, the United Kingdom and the United States of America**. 2021. Tese (Doutorado) - Curso de Filosofia, Faculdade de Administração e Direito da Universidade de Tecnologia de Queensland, Queensland, 2021.

XU, Jian et al. **Potential use of porous titanium-niobium alloy in orthopedic implants: preparation and experimental study of its biocompatibility in vitro**. in: PloS one vol. 8,11 e79289. 2013. Disponível em: [ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834032/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834032/). Acesso em 18 abr. 2021.

Zhao, Bo et al. **Application of bioabsorbable screw fixation for anterior cervical decompression and bone grafting**. Clinics [online]. 2016, v. 71, n. 6, pp. 320-324. 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.6061/clinics/2016\(06\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2016(06)06). Acesso em 23 abr. 2021.

ZHOU, Ying Ling et al. **Effects of Ta content on Young's modulus and tensile properties of binary Ti-Ta alloys for biomedical applications**. in: Materials Science and Engineering: A, Volume 371, Pag. 283-290. 2004. Disponível em: [sciencedirect.com/science/article/pii/S0921509303014783](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921509303014783). Acesso em 10 abr. 2021.