



Rodrigo Farinha
Bernardo

**Sistema híbrido indutivo-capacitivo para
operações de estimulação e monitorização em
implantes ósseos instrumentados**



Rodrigo Farinha
Bernardo

Sistema híbrido indutivo-capacitivo para operações de estimulação e monitorização em implantes ósseos instrumentados

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de mestre em Engenharia de Automação Industrial, realizada sob orientação científica de Marco Paulo Soares dos Santos, Professor Auxiliar Convidado do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Aveiro e de António Manuel de Amaral Monteiro Ramos, Professor Auxiliar do Departamento de Engenharia Mecânica da Universidade de Aveiro.

Apoio financeiro da FCT:

SFRH/BPD/117475/2016

SFRH/BD/129340/2017

IF/01089/2015

Apoio financeiro da FEEI:

POCI-01-0145-FEDER-031132

POCI-01-0145-FEDER-007679

Apoio financeiro do TEMA:

UID/EMS/00481/2013-FCT

CENTRO-01-0145-FEDER-022083

UID/EMS/00481/2019-FCT

Apoio financeiro do CICECO:

UID /CTM /50011/ 2013

O júri / The jury

Presidente / President

Prof. Doutor Paulo Bacelar Reis Pedreiras

Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Vogais / Committee

Prof. Doutor Marco Paulo Soares dos Santos

Professor Auxiliar Convidado da Universidade de Aveiro (orientador)

Prof. Doutor João Filipe Calapez de Albuquerque Veloso

Professor Associado c/ Agregação da Universidade de Aveiro

Agradecimentos / Acknowledgements

Em primeiro lugar gostaria de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Marco Santos e coorientador, Professor Doutor António Ramos, por toda a orientação, apoio, paciência e disponibilidade concedida ao longo da realização desta dissertação.

Agradecer ao Professor Doutor João Amaral e ao aluno de doutoramento António Lopes por todo o apoio no esclarecimento de dúvidas referentes à área de física, assim como, na disponibilidade concedida aos recursos computacionais que necessitei na realização desta dissertação.

Aos meus pais Daniel Bernardo e Fátima Farinha, ao meu irmão Gabriel Bernardo, à minha cunhada Daniela Martins, pelo apoio incondicional que me deram ao longo deste meu percurso académico, tornando tudo mais fácil.

Um agradecimento especial à minha namorada Vânia Dias, pela inesgotável paciência em aturar-me ao longo desta etapa, assim como, todas as correções feitas ao longo desta dissertação.

Agradeço ao Mestre António Festas por todo o apoio técnico prestado na realização deste trabalho, na maquinaria de todas as peças e ao Bom Talho pelas inúmeras pernas de porco que me facultaram, assim como, ao Luís Henriques por todos os ficheiros disponibilizados e conselhos.

Por último, a todos os meus colegas e amigos, que me aturaram ao longo da minha dissertação, tal como, do meu mestrado.

“Tudo é ousado para quem a nada se atreve.”
Fernando Pessoa

Palavras-chave

Dispositivo médico, dispositivo biomagnético, dispositivo implantável, sensor capacitivo eletromagnético, osseointegração, descolamento aséptico

Resumo

As desordens músculo-esqueléticas são um problema de grande incidência atual com tendência a aumentar nas próximas décadas. Atualmente são realizadas mais de um milhão de cirurgias de substituição por ano que, apesar da elevada taxa de sucesso, apresentam ainda taxas de falha superiores a 10%. Ainda assim, o número de cirurgias primárias e de revisão tende a aumentar. Estes dados têm motivado o desenvolvimento de implantes instrumentados com capacidade de monitorizar o estado da interface osso-implante e de aplicar estímulos biofísicos personalizados quando são detetados estados de descolamento. Este trabalho tem cinco objetivos: (i) desenvolvimento de modelos computacionais que realizem a predição de resultados experimentais já realizados em trabalhos anteriores, relativos à variação da capacidade elétrica para diferentes interfaces osso-implante através de sensores capacitivos planares; (ii) desenvolvimento de uma arquitetura híbrida indutiva-capacitiva *quasi*-planar que permita operações de monitorização de interfaces osso-implante e estimulação magnética de baixa potência elétrica; (iii) desenvolvimento de modelos computacionais que realizem a predição dos estímulos magnéticos aplicados pela arquitetura híbrida indutiva capacitiva *quasi*-planar em células ósseas; (iv) desenvolvimento de modelos computacionais que realizem a predição da variação da capacidade elétrica para diferentes interfaces osso-implante; (v) validação experimental dos modelos computacionais relativos à arquitetura híbrida indutiva-capacitiva na sua operação de monitorização. Foram observadas correlações superiores a 93,84, para um intervalo de confiança de 99%, entre os modelos computacionais desenvolvidos e os resultados experimentais para a arquitetura capacitiva planar. A arquitetura híbrida é capaz de aplicar estímulos osteogénicos na gama de 0,1-7 mT, assegurando excitações de corrente elétrica na gama de 0,06-4,3 mA. Foram medidas variações na capacidade elétrica *in vitro* entre 0,9862 e 1,2362 pF, onde a capacidade elétrica relativa à região zona que antecede o contacto e pós contacto da estrutura óssea com a interface sensorial corresponde a $\approx 48,4\%$ do aumento da capacidade elétrica total nesta gama. Relativamente aos ensaios de descompressão *in vitro*, a capacidade elétrica variou entre 1,2379 e 1,0359 pF. Foram observadas maiores diminuições da capacidade elétrica logo após a remoção da força até à região de pós-contacto, correspondendo a $\approx 65,8\%$ da gama de capacidades elétricas correlações de 99,24%. foram obtidos na validação dos modelos computacionais. Estes resultados mostram o grande potencial da arquitetura capacitiva planar como sistema de monitorização, assim como da arquitetura híbrida como sistema de estimulação/monitorização da interface osso-implante.

Keywords

Medical device, Biomagnetical device, Implantable device, Electromagnetic capacitive sensor, Osseointegration, Aseptic loosening

Abstract

Musculoskeletal disorders are currently a problem of high incidence and increasing trends are expected in the forthcoming decades. Nowadays, more than a million replacement surgeries are performed each year and, although the success rate is high, failure rates above 10% are still reported. Consequently, the number of primary and revision procedures will likely increase. These facts have motivated the development of instrumented implants capable of monitoring the bone-implant interface state and deliver personalized biophysical stimuli when loosening states are detected. Five goals were established for this work: (i) development of computational models that predict the experimental results related to the variation of electric capacity for different bone-implant interfaces using planar capacitive sensors, which were already achieved in a previous research work; (ii) development of a quasi-planar inductive-capacitive hybrid architecture that enables bone-implant interface monitoring and requires low electrical powering to provide magnetic stimulation operations; (iii) development of computational models that predict the magnetic stimuli delivered by quasi-planar inductive-capacitive hybrid architecture to bone cells; (iv) development of computational models that predict the variation of electric capacity for different bone-implant interfaces; (v) experimental validation of computational models related to the monitoring ability of inductive-capacitive hybrid architecture. Concerning the planar capacitive architecture, correlations higher than 93.84% were observed for a 99% confidence interval between computational models and experimental results. The hybrid architecture is able to deliver osteogenic stimuli from 0.1 to 7 mT, ensuring electric current sources in the range between 0.06 and 4.3 mA. In-vitro electric capacity variations between 0.9862 and 1.2362 pF were measured. Here, the electric capacity related to the region preceding the sensor-bone contact corresponds to $\approx 48.44\%$ of the overall increase of the electrical capacity. Regarding in-vitro decompression tests, electric capacity ranged from 1.2379 to 1.0359 pF. Higher decreases in electrical capacity were observed just after the force was decreased until the post-contact region was achieved, corresponding to $\approx 65.8\%$ of the range of electric capacities. Very good agreements between experimental and simulation results were achieved with cross-correlations higher than 99.24%. These successful results highlight the potential of planar capacitive architecture as a monitoring system, as well as the hybrid architecture for both stimulation and monitoring of the bone-implant interface.

Lista de Publicações

Os trabalhos realizados nesta dissertação resultaram nas seguintes publicações:

- **Artigos:**

- J. H. Cachão, M. P. S. Santos, **R. Bernardo**, A. Ramos, R. Bader, J. A. F. Ferreira, A. T. Marques, J. A. O. Simões, (2019), "Altering the course of biointegration monitoring of bone implant technologies", *Sensors*, Aceite para publicação.
- **Rodrigo Bernardo**, André Rodrigues, Marco P. Soares dos Santos, Pedro Carneiro, António Lopes, João Sequeira Amaral, Vítor Sequeira Amaral, Raul Morais (2019). "Novel magnetic stimulation methodology for low-current implantable medical devices", *Medical Engineering and Physics*, 73, 77-84.
- M. P. S. dos Santos, J. Coutinho, A. Marote, B. Sousa, A. Ramos, J. A. F. Ferreira, **R. Bernardo**, A. Rodrigues, A. T. Marques, O. A. B. da Cruz e Silva, J. A. O. S. Edward P. Furlani, S. I. Vieira, (2019), "Capacitive technologies for highly controlled and personalized electrical stimulation by implantable biomedical systems", *Scientific Reports*, 9, 5001.
- M. Soares dos Santos, **R. Bernardo**, A. Ramos, J. A. F. Ferreira, J. A. Simões, (2019), "Advanced concept of bone implant", *Orthopaedic Proceedings* 101-B (SUPP_5), 29-29.

- **Conferências:**

- **R. Bernardo**, A. Rodrigues, Marco P. Soares dos Santos Jorge A. F. Ferreira, A. Ramos, (2019). "Estimulação magnética para implantes ósseos multifuncionais", *Atas do 8º Congresso Nacional de Biomecânica (CNB2019)*, Covilhã, Portugal, 15-16 fevereiro, pp. 33-34
- **Rodrigo Bernardo**, Marco P. Soares dos Santos, António Lopes, João Sequeira Amaral, (2019). "New magnetic stimulator for instrumented implants", *Proceedings of the 2nd International Conference of TEMA: Mobilizing Projects*, Aveiro, Portugal, July 10-11 pp. 46.

Lista de Siglas

- AC** *Alternating Current* (Corrente alternada)
- ATA** Artoplastia Total da Anca
- ATJ** Artoplastia Total do Joelho
- CAD** *Computer Aided Design* (Desenho assistido por computador)
- CM** Campo Magnético
- CNC** Comando Numérico Computorizado
- DP** Desvio padrão
- EA** Emissão Acústica
- EI** Estimulação Indutiva
- EPL** Eléttodos Planares Listrados
- FO** Fibra Ótica
- HA** Hidroxiapatite
- HIC-qP** Híbrida Indutiva-Capacitiva *quasi*-Planar
- IC** Intervalo de confiança
- MEMS** *Micro-Electro-Mechanical Systems* (Sistemas microeletromecânicos)
- OA** Osteoartrite
- OS** Onda sinusoidal
- PEMF** Campo eletromagnético pulsado
- PEM** Pulso eletromagnético
- PE** Polietileno
- P** *p-value*

- RL** *Lower bound for correlation coefficient* (Limite inferior do intervalo de confiança)
- RM** Ressonância Magnética
- RU** *Upper bound for correlation coefficient* (Limite superior do intervalo de confiança)
- R** *Correlation coefficients* (Coeficiente de correlação)
- TC** Tomografia Computorizada
- UBM** Unidade básica multicelular
- UHMWPE** *Ultra-High-Molecular-Weight Polyethylene* (Polietileno de Ultra Elevado Peso Molecular)

Conteúdo

1	Introdução	3
1.1	Problema	3
1.1.1	Visão global	3
1.1.2	Taxas de intervenções primárias e de revisão da ATA e ATJ	4
1.1.3	Osteoartrite	5
1.1.4	Artroplastia total do joelho	5
1.1.5	Artroplastia total da anca	6
1.2	Implantes ósseos: soluções atuais	7
1.2.1	Implantes passivos não instrumentados	8
1.2.2	Implantes ativos não instrumentados	10
1.2.3	Implantes passivos instrumentados	11
1.3	Implantes ósseos: possíveis soluções futuras	12
1.3.1	O conceito de implante ativos instrumentado	12
1.3.2	Proposta de solução	13
1.4	Objetivos	15
1.5	Estrutura da dissertação	16
2	Características dos tecidos/osso	19
2.1	Classificação e tipos de osso	19
2.2	Remodelação e modelação óssea	20
2.3	Propriedades mecânicas do osso	22
2.4	Propriedades dielétricas dos tecidos	23
2.4.1	Alteração das propriedades dielétricas dos tecidos segundo a frequência	24
3	Sistemas de estimulação indutivos	27
3.1	Sistemas de estimulação elétrica	28
3.2	Gama de estímulos osteogénicos na estimulação indutiva	29
3.3	Arquiteturas de estimuladores indutivos	31
3.4	Diferentes configurações dos enrolamentos	32
3.5	Requisitos energéticos	33

4	Sistemas de monitorização da interface osso-implante	35
4.1	Análise através de imagem médica	36
4.2	Análise por vibração	38
4.2.1	Método 1: Excitação mecânica extracorporal / Saída mecânica extracorporal	38
4.2.2	Método 2: Indução magnética extracorporal / Saída mecânica extracorporal	41
4.2.3	Método 3: Excitação mecânica intracorporal / Saída mecânica extracorporal	41
4.3	Análise acústica	42
4.3.1	Método 1: Excitação mecânica extracorporal / Sinal acústico extracorporal	43
4.3.2	Método 2: Excitação mecânica intracorporal / Sinal acústico extracorporal	44
4.3.3	Método 3: Indução magnética extracorporal / Sinal acústico extracorporal	44
4.4	Bioimpedância elétrica	46
4.4.1	Método 1: Corrente elétrica extracorporal / Diferença de potencial elétrico extracorpóreo	46
4.5	Indutância magnética	47
4.5.1	Método 1: Indutância magnética extracorporal / Indutância magnética extracorporal	47
4.6	Análise por deformação mecânica	48
4.6.1	Método 1: Forças mecânicas intracorporais / Deformação óssea intracorporal	49
4.6.2	Método 2: Forças mecânicas intracorporais / Deformação da placa de fixação intracorporal	50
4.7	Tecnologias de monitorização já desenvolvidas para implantes instrumentados	50
4.7.1	Método 1: Excitação mecânica extracorporal / Sinal mecânico intracorporal	51
4.8	Sistemas de monitorização capacitivos (elétrodos planares listrados)	53
5	Métodos e Modelos	59
5.1	Desenvolvimento dos modelos computacionais	59
5.1.1	<i>SolidWorks - 2018</i>	59
5.1.2	<i>COMSOL Multiphysics</i> (v. 5.3, <i>COMSOL</i>)	60
5.2	Sistemas de estimulação indutivos	61
5.2.1	Detalhes das simulações das estruturas indutivas	62
5.2.2	Excitações aplicadas aos estimuladores	64
5.3	Previsão computacional dos resultados dos sistemas de monitorização obtidos <i>in vitro</i>	64
5.3.1	Modelo simplificado do osso	65
5.3.2	Detalhes das previsões computacionais	68

5.3.3	Excitação aplicada na alimentação dos sistemas de monitorização	69
5.4	Validação experimental dos sistemas de monitorização	70
5.4.1	Preparação das amostras ósseas	70
5.4.2	Circuito para monitorização da capacidade elétrica	71
5.4.3	Sistemas de monitorização usados	72
5.4.4	Procedimento experimental	72
5.4.5	Testes de compressão e descompressão	73
5.5	Análise estatística dos dados	74
5.5.1	Análise dos dados experimentais (<i>in-vitro</i>)	74
5.5.2	Correlação dos dados experimentais com os computacionais	75
6	Resultados	79
6.1	Sistemas de estimulação indutivos	79
6.1.1	Influência da confluência celular	79
6.1.2	Arquitetura e influência da corrente de excitação	79
6.1.3	Influência do enrolamento e do núcleo	81
6.1.4	Influência da posição dos estimuladores	83
6.1.5	Estimulação em tecidos celulares: <i>in vitro</i>	83
6.2	Previsão computacional dos resultados experimentais da arquitetura-EPL)	84
6.3	Sistemas de monitorização capacitivo arquitetura-HIC-qP	87
6.3.1	Aproximação e contacto (<i>in vitro</i>)	87
6.3.2	Teste de descompressão e afastamento (<i>in vitro</i>)	89
6.3.3	Previsão computacional dos resultados obtidos <i>in vitro</i> da arquitetura-HIC-qP	91
7	Discussão de resultados	95
7.1	Arquitetura indutiva como estimulador	95
7.2	Sistemas de monitorização osso-implante	97
8	Conclusão e trabalhos futuros	101
	Apêndices	117
A	Imagens dos resultados de simulação da estimulação indutiva	121
B	Desenhos técnicos para validação <i>in-vitro</i>	125
B.1	Arquitetura-HIC-qP	125
B.2	Aparato experimental	127
C	Validação Exp./Comp. arquiteturas.	133
C.0.1	Previsão computacional dos resultados experimentais da arquitetura-EPL	133

C.0.2	Validação experimental arquitetura-HIC-qP	134
C.0.3	Previsão computacional dos resultados experimentais da arquitetura-HIC-qP	137
D	Nacional de Biomecânica 2019	139
E	2nd International Conference of TEMA: Mobilizing Projects	143
	Anexos	145
A	Propriedades mecânicas do osso	145
B	Propriedades elétricas dos tecidos	149
C	Validação Exp./Comp. arquiteturas.	151
C.1	Padrões de contacto osso-interface sensorial	151

Lista de Tabelas

5.1	Dimensões dos respectivos domínios das arquiteturas P, μ M e μ M-kT dos estimuladores biomagnéticos.	63
5.2	Propriedades elétricas e magnéticas dos materiais orgânicos e inorgânicos aplicadas nas arquiteturas de estimuladores biomagnéticos.	63
5.3	Dimensões dos respectivos domínios das arquiteturas de monitorização.	69
5.4	Propriedades dielétricas do osso esponjoso para a frequência de 32 kHz aplicadas nas arquiteturas de monitorização.	69
7.1	Tabela de resumo dos diferentes sistemas de monitorização abordados na capítulo 4 do estado de arte.	98
C.1	Dados usados para correlacionar os dados obtidos através dos modelos computacionais implementados para realizar previsões da monitorização da interface osso-implante com os experimentais da arquitetura-EPL	134
C.2	Dados usados para correlacionar os dados obtidos através dos modelos computacionais implementados para realizar previsões da monitorização da interface osso-implante com os experimentais da arquitetura-HIC-qP.	137
A.1	Propriedades do osso trabecular/esponjoso.	146
A.2	Relações matemáticas referentes ao osso trabecular do módulo de elasticidade (densidade em g/cm^3 e R^2 é o coeficiente de correlação).	147
B.1	Parâmetros da equação 2.1 usados para obter as propriedades dielétricas dos tecidos (adaptado).	150

Lista de Figuras

1.1	Previsão do número de ATA e ATJ entre 2005 e 2030.	5
1.2	Joelho com osteoartrose à esquerda e com uma solução aplicada à direita.	6
1.3	Representação de uma anca com osteoartrose (à esquerda) e com solução próstética (à direita).	6
1.4	Esquemática de implante passivo não instrumentado aplicado.	8
1.5	Diferentes configurações de implantes ativos não instrumentados.	10
1.6	Arquitetura geral dos implantes passivos instrumentados.	11
1.7	Exemplos de implantes passivos instrumentados de: a) joelho, b) anca e c) coluna vertebral	12
1.8	Estrutura e funções de implantes instrumentados ativos.	13
1.9	Novo conceito de implante instrumentado proposto por Soares dos Santos.	15
2.1	Estrutura interna de uma porção do fêmur.	20
2.2	Representação esquemática de uma unidade básica multicelular (UBM) e o processo associado de remodelação.	21
2.3	Ilustração multi-escala do osso trabecular.	22
2.4	Variação das propriedades mecânicas ao longo do fêmur referentes a uma determinada zona (cabeça femoral e trocânter). a) Representação dos limites superior e inferior do módulo de elasticidade (E); b) Representação do volume ósseo (BV/TV).	23
3.1	Métodos de estimulação através de acoplamento capacitivo com eletrodos em paralelo.	28
3.2	Resultados osteogênicos à estimulação elétrica (acoplamento capacitivo), onde: P - proliferação, M - mineralização e D - diferenciação celular.	29
3.3	Resultados osteogênicos à estimulação indutiva, onde: P - proliferação, M - mineralização e D - diferenciação celular.	30
3.4	As quatro técnicas de estimulação elétrica: a) estimulação direta, b) estimulação capacitiva, c) estimulação indutiva; e d) estimulação combinada.	31
3.5	Sistemas de estimulação indutivos: a) Sistema de estimulação <i>in vivo</i> em macroescala [96]; b) Sistema de estimulação em microescala.	32

3.6	Configurações de microescala dos enrolamentos para definir a magnitude do fluxo, uniformidade, focalização ou, de modo, a orientar a direção do campo magnético: a) <i>figure eight</i> (focalizado), b) <i>Helmholtz</i> (uniformidade), c) <i>bifilar</i> , d) <i>radial rotational field</i> (direção), e) <i>axial rotational field</i> (direção) e f) <i>circular loop</i> (direção).	33
3.7	Esquemático de dois sistemas distintos de geração de energia com base em levitação magnética.	34
4.1	Radiografia da anca direita de uma mulher de 68 anos, 10 anos de pós-operatório após a inserção de uma prótese total primária não cimentada. Pode-se observar osteólise inflamatória (a perda óssea peri-articular é indicada por setas).	36
4.2	Imagens que exibem estados do deslocamento assético numa prótese da anca, obtida por cintigrafia. (A) Componente acetabular. (B) Componente femoral.	37
4.3	Ilustração de um mini- <i>shaker</i> que fornece o sinal de excitação de entrada, os respetivos componentes de leitura (sonda de ultrassom e acelerómetro), e um copo acetabular.	39
4.4	Ilustrações referentes ao método 1: Excitação mecânica extracorporal / Saída mecânica extracorporal para fixações vibracionais. a) Esquemático de uma ATA, nas quais: (1) implante; (2) excitação de entrada (<i>Shaker</i>); (3) Acelerómetro extracorporal que mede a vibração resultante do sistema osso-implante. b) Ilustração da tecnologia intra-operatória desenvolvida por Varini <i>et al.</i> , descrito pelos autores como: (1) Suporte da haste; (2) fémur; (3) alça para aplicação do torque; (4) célula de carga; (5) componente que fornece a excitação ao sistema; e (6) acelerómetro.	40
4.5	Implantes endoprotéticos com oscilador integrado. a) Substituição total da anca. b) Substituição total do joelho. c) Secção do sistema oscilador-implante.	41
4.6	Esquemático usado na validação do método proposto por Alsshuhri <i>et al.</i>	43
4.7	Sistema de validação do sistema de ultrassom <i>doppler</i> . Pode ver-se um sistema eletromecânico que aplica uma vibração, enquanto a sonda de <i>doppler</i> deteta a vibração resultante do componente talar.	44
4.8	Princípio do sensor de deteção do descolamento <i>in vivo</i> acústico "ativo" para ATA, proposto por Ewald <i>et al.</i>	45
4.9	Método desenvolvido por Arpaia <i>et al.</i> com base na bioimpedância elétrica. a) Ilustração de um ensaio <i>in vitro</i> ; b) Esquemático do princípio físico, onde pode denotar-se os elétrodos colocados na superfície da pele onde foi aplicada uma corrente alternada (A + / A-), resultando numa queda de tensão (V-) que pode ser diretamente correlacionada com a bioimpedância elétrica.	46

4.10	Esquemático de um novo método de monitorização para aplicação em implantes femorais. Esquerda: Haste da anca com membranas integradas. Centro: Detalhe do sensor com contacto próximo com o osso. Direita: Detalhe do sensor em zona de perda óssea.	47
4.11	Método piezoacústico proposto por Ewald <i>et al.</i>	48
4.12	Sensor “ <i>Bio-compatible wireless inductive thin-film strain sensor</i> ” desenvolvido por Burton à esquerda, assim como, um exemplo da sua aplicação à direita.	49
4.13	Sistema desenvolvido por Puers <i>et al.</i> para detetar o descolamento na ATA, semelhante ao sistema usado por Marschner <i>et al.</i>	51
4.14	Implante para a ATA desenvolvida por Marschner <i>et al.</i> . Na figura é visível o acelerómetro, o sistema de telemetria, bem como o local onde são inseridos no implante, é ainda possível observar como é posicionada a bobine extracorporal usada na realização da excitação.	52
4.15	Resultados obtidos de 8 ensaios relativos à aproximação e contacto de diferentes amostras cadavéricas porcinas (adaptado).	53
4.16	Média dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. ICs de 95e99% calculado pelo DP entre amostras em relação à média do conjunto de amostras.	54
5.1	Modelos computacionais de arquiteturas indutivas: a) modelo P para arquitetura-P; b) modelo μM para a arquitetura- μM e modelo $\mu M-kT$ para a arquitetura- $\mu M-kT$. Domínios: 1 - meio fisiológico (solução líquida); 2 - Camada celular (estágio de proliferação) ou tecido celular (estágio de diferenciação); 3 -Placa de Petri; 4 - Enrolamento (arquitetura-P, arquitetura- μM e arquitetura- $\mu M-kT$); 5 - substrato; 6 - ar; 7 - núcleo (arquitetura- μM e arquitetura- $\mu M-kT$).	61
5.2	Ilustração esquemática do sensor capacitivo de elétrodos planares listrados.	65
5.3	Modelos computacionais das arquiteturas de monitorização. a) Arquitetura de elétrodos planares listrados; b) Arquitetura híbrida indutiva-capacitiva <i>quasi</i> -planar; Domínios: 1 - Parte óssea líquida; 2 - Parte óssea trabecular; 3 - Camada de ar; 4 - Placa polimérica; 5 - Substrato; 6 - Eléctrodo; 7 - Ar envolvente; 8 - Núcleo; 9 - Suporte aos enrolamentos da bobine; 10 - Bobine (enrolamentos);	65
5.4	Ilustração esquemática do modelo ósseo usado nas previsões computacionais. a) parte líquida do osso b) parte trabecular.	66
5.5	Relação entre a área de contacto das trabéculas ósseas com a interface sensorial relativamente aos deslocamentos axiais.	67
5.6	Alterações ao aparato experimental. a) Suporte da nova arquitetura de monitorização para acoplar ao aparato experimental. b) Placa de guia, de forma a diminuir o erro no posicionamento do osso sobre a interface sensorial. c) Suporte para a estrutura óssea trabecular.	70

5.7	Preparação das amostras porcinas. a) Amostra final; b) Maquinação da face utilizando uma fresadora.	71
5.8	Sistemas de monitorização da capacidade elétrica nos ensaios experimentais: a) Circuito usado nos ensaios experimentais ; b) Software usado na aquisição <i>Evaluation Software</i> (v2.2, Analog Devices) usado para aquisição de dados.	72
5.9	Sensores de monitorização usados nas validações experimentais. a) arquitetura-EPL; b) arquitetura-HIC-qP.	72
5.10	Aparato experimental: a) Aparato completo, onde se observa a máquina usada na compressão(<i>Trazeziium X, Shimadzu</i>) e a placa de monitorização da capacidade elétrica; b) Aparato experimental detalhado, onde se pode ver a amostra trabecular óssea, inclusive. . .	73
5.11	Esquema relativo a testes de de compressão e descompressão. a) aproximação/compressão; b) descompressão/afastamento.	74
5.12	Amostra de 300 valores adquiridos para um determinado deslocamento.	74
6.1	Densidade do fluxo magnético fornecida pelos estimuladores biomagnéticos ao tecido celular ósseo para excitação de corrente de 2,5 mA ao longo (x; y; 0,505) mm: a) arquitetura-P; b) arquitetura- μ M; c) arquitetura- μ M-kT. d) Densidade do fluxo magnético ao longo (x; 0; 0,505) mm fornecida por todas as arquiteturas. Densidade do fluxo magnético ao longo (x; y; 0,505) para diferentes excitações de corrente: e) excitação de corrente de 0,5, 2,5 e 5 mA aplicada a arquitetura- μ M-kT; f) Densidades de fluxo magnético fornecidas por todas as arquiteturas em função da excitação de corrente. A linha a tracejado representa o centro geométrico do estimulador (x = 3 mm). Nota: A imagem pode ser consultada em maior dimensão no capítulo A dos apêndices A.1.	80
6.2	Densidade de fluxo magnético fornecida pela arquitetura- μ M-kT para uma excitação de corrente de 2,5 mA ao longo (x; y; 0,505) mm: a) influência dos enrolamentos constituídos por 20, 500, 1000 e 2000 espiras (o diâmetro externo do enrolamento também foi redesenhado para permitir essa análise); b) Densidades de fluxo magnético em função do número de espiras. A linha a tracejado representa o centro geométrico do estimulador (x = 3 mm). Nota: A imagem pode ser consultada em maior dimensão no capítulo A dos apêndices A.2.	81

6.3	Densidade do fluxo magnético fornecida pela arquitetura- μ M-kT para uma excitação de corrente de 5 mA ao longo (x; y; 0,505) mm: a) influência das alturas dos enrolamentos de 100 μ m, 500 μ m e 1 mm (o diâmetro externo do enrolamento também foi redesenhado para permitir esta análise); b) Influência dos diâmetros do núcleo de 500 μ m, 900 μ m e 2 mm. A linha a tracejado representa o centro geométrico do estimulador (x = 3 mm). Nota: A imagem pode ser consultada em maior dimensão no capítulo A dos apêndices A.2.	82
6.4	Influência do posicionamento dos estimuladores na distribuição de estímulos magnéticos ao longo de (x; y; 0,505) mm, proporcionados por dois estimuladores biomagnéticos baseados na arquitetura- μ M-kT.	83
6.5	Estimulação <i>in vitro</i> em placas de petri de 35 mm de diâmetro usando 9 estimuladores μ M-kT com 6 mm de diâmetro de núcleo, 1 mm de altura e 1000 enrolamentos de bobine, quando alimentados com uma corrente de 0,2 mA.	84
6.6	Validação dos ensaios experimentais da arquitetura do sistema de elétrodos planares listradas (arquitetura-EPL) comparativamente aos ensaios de previsão computacionais, onde se encontra a média normalizada dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. IC 99% calculado pelo DP em relação à média do conjunto de amostra assim como para o IC de 95%. A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à área que computacionalmente não se consegue aproximar com suficiente exatidão da realidade experimental.	85
6.7	Detalhe da arquitetura-EPL na validação como sistema de monitorização. a) Detalhe da variação da capacidade elétrica das 8 amostras a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto, x=0 interface sensorial). b) Detalhe da variação média da capacidade elétrica experimental, assim como, computacional (resultados normalizados) a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto, x=0 interface sensorial). A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à zona onde foram obtidas previsões de capacidade de menor exatidão.	87
6.8	Resultados obtidos de 6 ensaios relativos à aproximação e contacto de diferentes amostras cadavéricas porcinas.	88
6.9	Média dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. ICs de 95 e 99% calculado pelo DP entre amostras em relação à média do conjunto de amostras.	89
6.10	Resultados obtidos de 6 ensaios relativos à descompressão, após aplicada uma dada carga a diferentes amostras cadavéricas porcinas.	90

6.11	Média dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação descompressão, após aplicada uma dada carga. ICs de 95 e 99% calculado pelo DP entre amostras em relação à média do conjunto de amostras.	91
6.12	Validação dos ensaios experimentais da arquitetura do sistema de placas planares listradas (arquitetura-HIC-qP) comparativamente aos ensaios de previsão computacionais, onde se encontra a média normalizada dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. IC 99% calculado pelo DP em relação à média do conjunto de amostra assim como para o IC de 95% A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à área que computacionalmente não se consegue aproximar com suficiente exatidão da realidade experimental.	93
6.13	Detalhe da arquitetura-HIC-qP como sistema de monitorização. a) Detalhe da variação da capacidade elétrica das 6 amostras porcinas a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto, $x=0$ interface sensorial). b) Detalhe da variação média da capacidade elétrica experimental e computacional (resultados normalizados) a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto $x=0$ interface sensorial). A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à área que computacionalmente não se consegue aproximar da realidade experimental.	94
7.1	Valores de campo magnético e campo elétrico, respetivamente, na estimulação de uma estrutura óssea simplificada $10 \times 10 \times 10$ mm, com a camada de ar envolvente. a) sistema de estimulação usando a arquitetura- μ M-kT à frequência de 32 kHz, aplicando 2,5 mA de corrente elétrica nos enrolamentos. b) sistema de estimulação usando a arquitetura-EPL à frequência de 32 kHz, aplicando 5V de tensão elétrica.	96
A.1	Figura 6.1 ampliada.	122
A.2	Figura 6.2 ampliada.	123
A.3	Figura 6.3 ampliada.	124
C.1	Resultados da previsão computacional dos resultados na validação da arquitetura-EPL.	133
C.2	Incremento dos valores de carga, após contacto da estrutura trabecular óssea com a interface sensorial.	135
C.3	Decremento dos valores da força aplicada pela célula de carga consoante o afastamento (diminuição da carga) da estrutura óssea com a interface sensorial.	136

C.4	Detalhe do decréscimo da força consoante o afastamento, correlacionado com a deformação que a estrutura óssea sofre com a remoção da carga. O tracejado delimita a zona em que a carga é nula.	136
C.5	Resultados da previsão computacional dos resultados na validação da arquitetura-HIC-qP.	138
B.1	Permitividade e condutividade dos tecidos: Obtidas a partir da equação 2.1 (curvas a negrito e pontilhadas), dados experimentais a 37°C (curvas pontilhadas) e dados da literatura (triângulos e círculos).	150
C.1	Progressão da área (%) de contacto entre o osso e a placa de PC para a amostra n° 1. (Região de cor branca: Contacto trabéculas-interface; Região de cor preta: Ar). 0,014%; 0,153%; 1,81%; 2,04%; 2,34%; 3,87%; 4,24%; 4,77%; 5,24%; 5,94%; 6,22%; 6,89%; 8,10%; 12,1%; 16%; 19,3%; 21,6%; 23,3%; 27,5%; 29,4%; 30,6%; 32,3%; 34,6%; 36,2%.	151
C.2	Progressão da área (%) de contacto entre o osso e a placa de PC para a amostra n° 2. (Região de cor branca: Contacto trabéculas-interface; Região de cor preta: Ar). 0,056%; 0,074%; 0,108%; 0,874%; 1,09%; 1,78%; 3,96%; 5,53%; 7,37%; 10,38%; 13,65%; 16,02%; 19,64%; 20,74%; 22,78%; 24,77%; 26,74%; 33,89%; 38,17%; 43,37%.	152
C.3	Progressão da área (%) de contacto entre o osso e a placa de PC para a amostra n° 3. (Região de cor branca: Contacto trabéculas-interface; Região de cor preta: Ar). 0,070%; 0,019%; 0,248%; 1,09%; 1,78%; 2,48%; 2,98%; 4,85%; 7,04%; 9,04%; 10,88%; 14,45%; 17,39%; 18,49%; 21,59%; 23,51%; 26,83%; 33,71%; 39,21%; 41,94%.	153

Enquadramento

Capítulo 1

Introdução

Os problemas músculo-esqueléticos são a segunda causa mais comum de incapacidade global, afetando mais de 20% da população mundial [1, 2]. Incidências crescentes nestas desordens têm sido observadas tanto em países desenvolvidos como em países emergentes nos últimos 20 anos [1]. Tendências crescentes para a realização de artroplastias primárias e de revisão têm sido observadas nas últimas décadas, principalmente devido à perda óssea peri-implantar.

1.1 Problema

1.1.1 Visão global

As revisões cirúrgicas das próteses da anca e do joelho são geralmente mais complexas e mais invasivas que as substituições primárias. Estratégias não farmacológicas baseadas em estimulação biofísica têm sido investigadas para o tratamento e prevenção de disfunções músculo-esqueléticas [1]. A perda de massa óssea é um fenómeno que frequentemente conduz à falência dos implantes ósseos. As taxas de insucesso são significativamente promovidas pela remodelação óssea adversa em resposta ao *stress-shielding*¹, que pode resultar em descolamento asséptico [2, 3]. Daqui podem resultar condições incapacitantes que podem afetar os pacientes tanto mais quanto maior o número de anos após a cirurgia de substituição articular, podendo as taxas de revisão exceder os 10% [1, 2, 4]. No caso das fixações não cimentadas, a diminuição asséptica pode ser o resultado da inadequada fixação mecânica inicial, perda de fixação mecânica ao longo do tempo e/ou resposta biológica inadequada de fixação causada por osteólise² induzida por partículas circundantes ao implante (como partículas derivadas do desgaste do implante) [4, 5]. É de salientar que é nas aplicações para implantes não cimentadas, que o presente trabalho se foca, estando bem saliente na proposta mais a frente apresentada do

¹**Stress-Shielding:** Redução da densidade óssea (osteopenia), tendo por causa a redução da tensão mecânica nas estruturas ósseas peri-implantares aquando da aplicação do implante.

²**Osteólise:** O termo osteólise refere-se à redução da massa óssea, em decorrência da sua reabsorção pelos osteoclastos.

novo conceito de implante ativo instrumentado, assim como nos sistemas aqui estudados com o fim de incorporar neste novo implante.

A substituição total da articulação por disfunções articulares em estágio terminal, como a osteoartrite (OA) e a artrite reumatoide inflamatória, é uma intervenção cirúrgica eficaz [6].

1.1.2 Taxas de intervenções primárias e de revisão da ATA e ATJ

A artroplastia total da anca (ATA) é cada vez mais recorrente, sendo atualmente registados mais de um milhão de procedimentos realizados em todo o mundo. As taxas de ATA primária e de revisão têm vindo a aumentar. Entre 1990 e 2002, a taxa de intervenções de ATA primárias aumentou 50% nos EUA, e no Reino Unido 16% entre 2005 e 2010 [7]. Pivec *et al.* [7] concluiu que as principais causas que conduzem à intervenção cirúrgica de revisão no Reino Unido, são OA (93%), osteonecrose (2%), fratura do colo do fémur (2%), displasia do desenvolvimento da anca (2%) e artrite inflamatória (1%).

A cirurgia de artoplastia total do joelho (ATJ) é também cada vez mais um procedimento comum, tendo sido realizadas mais de 650 000 ATJ nos Estados Unidos em 2008, mais de 77 500 no Reino Unido em 2009 e 10 360 na Coreia do Sul entre 2002 e 2005. O número de substituições aumenta a cada ano nos países desenvolvidos [8]. A principal indicação clínica para a ATJ é a OA, que é responsável por 94-97% das cirurgias. O risco de OA do joelho aparece determinado por uma interação complexa de fatores constitucionais e mecânicos, fatores como a densidade óssea, morfologia óssea, trauma, entre outros. No entanto, os principais fatores de risco que levam à OA são a idade e a obesidade. A esperança média de vida das populações nos países desenvolvidos tem aumentado, assim como as taxas de obesidade, sendo o aumento da taxa de OA do joelho assim expectável [8].

As maiores taxas de ATA e ATJ manifestam-se em pacientes com idade superior ou igual a 65 anos (taxas superiores a 65%) [2, 7, 8]. No entanto, estima-se que o número de pacientes com menos de 65 anos aumente para 50% até 2030 [9]. Kurtz *et al.* [9] estima que até 2030 o número de ATA aumente 174% e o número de ATJ aumente 673% nos Estados Unidos. Estima-se ainda que os procedimentos de revisão da ATA dupliquem até ao ano de 2026. Embora o número de revisões da articulação da anca foram superiores ao número de revisões da articulação do joelho, a tendência inverteu-se desde 2007. Em geral, as projeções indicam aumentos de ATAs e ATJs de 137% e 601%, respetivamente, entre 2005 e 2030, conforme se pode analisar na 1.1.

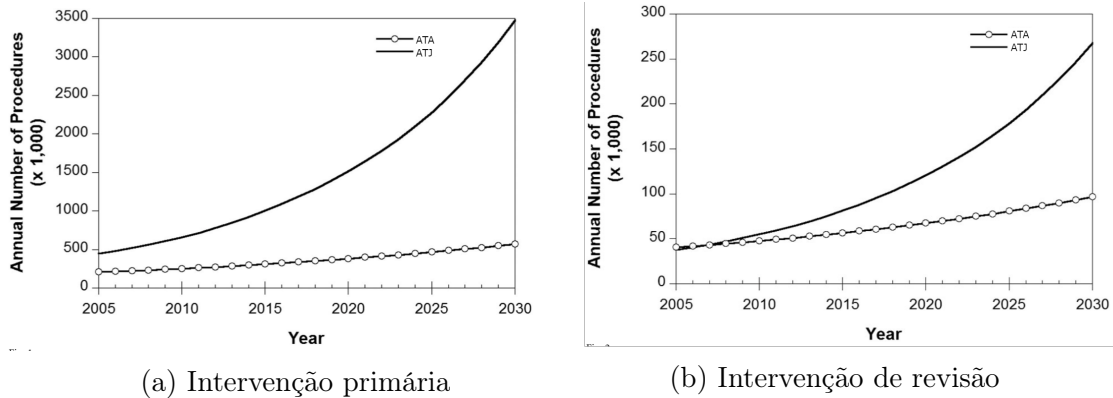


Figura 1.1: Previsão do número de ATA e ATJ entre 2005 e 2030 [9].

1.1.3 Osteoartrite

A OA, também designada de doença articular degenerativa ou artrite degenerativa, é a disfunção mais comum das articulações, tendo maior incidência em pacientes com idade superior a 65 anos [10, 11]. Estima-se que a artrite do joelho afete cerca de 6% e a artrite da anca cerca de 3% dos adultos com mais de 30 anos [11].

A OA é uma desordem que ocorre nas articulações caracterizada pela agressão celular e degradação da matriz extracelular, provocadas por micro e/ou macro lesões. A doença manifesta-se primeiro como uma deformação molecular (metabolismo anormal do tecido articular) seguido de distúrbios anatômicos e / ou fisiológicos (caracterizados pela degradação da cartilagem, remodelação óssea, formação de osteófitos, inflamação articular e perda da função articular normal), que podem culminar na patologia (OA) [12].

1.1.4 Artroplastia total do joelho

O joelho é a maior articulação do corpo e é formado pela extremidade inferior do fêmur, pelas extremidades superiores da tíbia, pelo perônio, e pela rótula. As extremidades desses quatro ossos estão cobertas por cartilagem (estrutura que protege os ossos e permite a redução do atrito entre os mesmos. Encontram-se ainda ligados entre si por ligamentos que limitam as translações anterior-posterior e médio-lateral, conferindo estabilidade ao complexo articular [13].

Os meniscos, que estão localizados entre o fêmur e a tíbia, agem como “amortecedores de impacto”, amortecendo as dinâmicas aplicadas à articulação, e conferem estabilidade, juntamente com os músculos longos da coxa que, para além da estabilidade, concedem também força e mobilidade ao joelho.

Todas as restantes superfícies do joelho são cobertas por uma membrana sinovial. Esta membrana liberta um líquido (líquido sinovial) que lubrifica a cartilagem para reduzir o atrito entre as diferentes superfícies. Normalmente, todos estes componentes operam conjuntamente, mas a dinâmica funcional é posta em causa quando ocorrem disfunção como a OA (osteoartrose, artrite reumatoide, artrose

pós-traumática, etc.). Nestes cenários, é muitas vezes recomendada a ATJ (Figura 1.2).

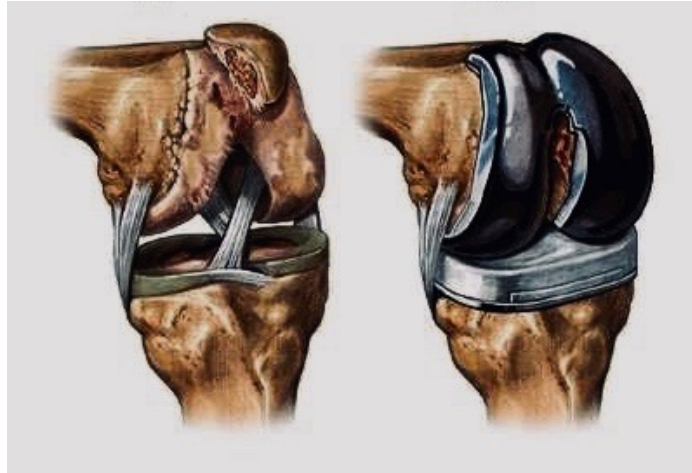


Figura 1.2: Joelho com osteoartrose à esquerda e com uma solução aplicada à direita [14].

1.1.5 Artroplastia total da anca

A articulação coxofemoral é uma das maiores do corpo humano. É uma articulação entre uma esfera e uma cavidade (enartrose³). A cavidade é formada pelo acetábulo, que é parte da pélvis. A esfera é a cabeça do fêmur, que é a extremidade superior dele. As superfícies ósseas da enartrose são cobertas de cartilagem articular, um tecido macio que amortece as dinâmicas aplicadas às extremidades destas estruturas ósseas, e permite que se movam com facilidade.

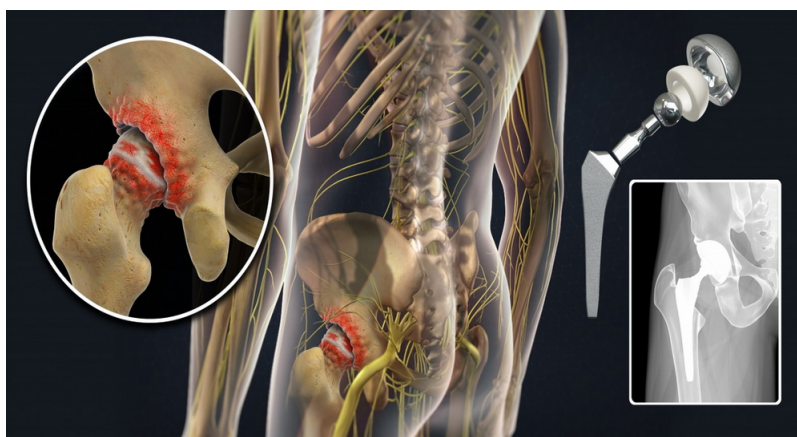


Figura 1.3: Representação de uma anca com osteoartrose (à esquerda) e com solução próstética (à direita) [15].

³**Enartrose:** é uma articulação, na qual a superfície de um osso em forma de esfera se encaixa numa depressão de outro osso.

1.2 Implantes ósseos: soluções atuais

Embora os tecidos saudáveis do corpo humano funcionem por longos períodos de tempo na maioria das pessoas, estes podem ser danificados ou destruídos por algum processo patológico. Determinadas circunstâncias levam à necessidade da substituição do tecido disfuncional por uma estrutura artificial, o implante ósseo, que tenta mimetizar a função original da articulação através de um material adequado. Porque este material tem de ser biocompatível, surgiu uma nova classe de materiais: os biomateriais [16–18].

Nos últimos 60 anos, foram bastante investigados os biomateriais para aplicações ortopédicas. Muitos foram os materiais que foram desenvolvidos com capacidade de interagir com o ambiente biológico, de maneira a obter respostas biológicas específicas [16]. A seleção apropriada dos biomateriais constituintes do implante é um fator chave para o seu sucesso a longo prazo. Atualmente, os seguintes critérios devem ser respeitados para uma apropriada escolha de biomateriais [18]:

- Composição química biocompatível, de modo a evitar reações adversas nos tecidos;
- Excelente resistência à degradação (por exemplo, resistência à corrosão dos metais ou resistência à degradação biológica dos polímeros);
- Capacidade de suportar o carregamento cíclico que ocorre nas articulações;
- Minimizar a reabsorção óssea;
- Elevada resistência ao desgaste, de modo a minimizar o aparecimento de partículas em regiões peri-implantares.

Navarro *et al.* [16] categorizou os biomateriais em três diferentes gerações: na primeira foram introduzidos os materiais bioinertes; na segunda geração surgiram os materiais bioativos e/ou biodegradáveis; na terceira e última geração apareceram os materiais desenvolvidos com o intuito de estimular o processo de integração óssea a nível molecular. Os materiais da primeira geração são usados em implantes passivos instrumentados e não instrumentados, enquanto os materiais constituintes da segunda e terceira geração são aplicados nos implantes ativos não instrumentados. A área ortopédica é uma das áreas mais proeminentes no uso de biomateriais. No entanto, estes também são amplamente usados em outras áreas, nomeadamente em aplicações cardiovasculares, oftalmológicas, dentárias, etc. [18].

Importantes pesquisas foram realizadas para otimizar implantes não cimentados, principalmente devido ao aumento do número de pacientes mais ativos e/ou mais jovens [1, 7, 8]. Avanços recentes permitem o design de implantes com geometrias customizadas, superfícies texturizadas em escala nanométrica, estruturas porosas e estruturas compostas por multimateriais [1, 35]. Estas abordagens pretendem projetar implantes passivos, de modo a minimizar principalmente a perda óssea relacionada com a integração instável dos implantes ósseos [1–3].

1.2.1 Implantes passivos não instrumentados

A primeira tentativa de substituição da articulação da anca foi realizada por The-mistocles Glück, que usou marfim para substituir cabeças femorais danificadas pela tuberculose [19, 20]. Após os estudos de Glück, novas abordagens foram desenvolvidas, a mais relevante sendo realizada por Charnley no final da década de 50, que se considera ter realizado a primeira ATA bem sucedida. O conceito de prótese utilizado por este ainda é hoje em dia usado, sendo constituída por uma haste femoral e uma cabeça articular de aço inoxidável, um componente acetabular de polietileno e cimentada com acrílico (Figura 1.4). Introduziu, assim, um novo conceito de par articular "*hard-on-soft*", devido à conjugação de um componente femoral metálico com um componente acetabular de polietileno [20, 21].



Figura 1.4: Esquemática de implante passivo não instrumentado aplicado [22].

Desde então, inúmeros investigadores têm vindo a desenvolver novos materiais metálicos, poliméricos e cerâmicos, assim como, combinações destes, conhecidos como materiais compósitos [16–18, 23, 24]. Os primeiros materiais metálicos usados com sucesso durante o século XX em aplicações ortopédicas foram as ligas de aço inoxidável e cobalto-crômio (Co-Cr) [16, 25]. Os materiais de aço inoxidável são resistentes a uma ampla gama de agentes corrosivos devido ao seu alto teor de crômio. Vários tipos de aço inoxidável estão disponíveis, sendo o mais utilizado em implantes o aço inoxidável austenítico [18, 25]. No entanto, a resistência ao desgaste destes materiais é reduzida, razão pela qual a conjugação de componentes de metal sobre metal em articulações como a da anca (cabeça femoral e acetábulo) tenham sido abolidos, uma vez que a alta fricção e o grande número de partículas produzidos pelo desgaste leva a descolamentos sépticos [16, 18, 25]. O uso destes materiais em implantes ortopédicos começou a diminuir com o aparecimento de outras ligas metálicas, como as ligas à base de Titânio (Ti) e à base de Co-Cr.

Ligas como estas exibem melhores propriedades mecânicas e melhor resistência à corrosão. Contudo, as ligas de Co-Cr têm um alto módulo de elasticidade (220-230 GPa), semelhante à do aço inoxidável (aproximadamente 200 GPa), sendo ambos muito superiores ao módulo do osso (20-30 GPa), o que potencia a ocorrência de *stress shielding* [16, 25]. De modo a minimizar o efeito de *stress shielding*, o titânio e respetivas ligas (Ti-6Al-4V) são usadas, tornando-se um dos materiais de maior interesse na engenharia biomédica. Devido às suas excelentes propriedades, que incluem um módulo de elasticidade mais próximo do valor do módulo do osso (aproximadamente 110 GPa), boa resistência à corrosão e baixa densidade, o titânio e as suas ligas são capazes de se integrarem no osso, melhorando significativamente o comportamento a longo prazo dos dispositivos implantados comparativamente aos outros metais [16, 18, 23–26].

Materiais cerâmicos também têm sido extensivamente utilizados em implantes ortopédicos durante os últimos anos, sendo a alumina e a zircónia os materiais mais usados, existindo ainda várias cerâmicas porosas [17]. Uma das aplicações pioneiras da biocerâmica consistiu em substituir as tradicionais cabeças femorais metálicas das próteses da anca por alumina de elevada densidade e altamente pura (α -Al₂O₃) [16]. Posteriormente, também foram utilizados materiais cerâmicos para os acetábulos. No entanto, os componentes de material cerâmico sofrem falhas precoces devido à baixa tenacidade à fratura. Componentes de alumina usados na prótese da anca potenciam o aparecimento de *stress shielding*, devido a possuir um módulo de elasticidade muito elevado (380 GPa) [16]. Esta é a razão pela qual uma combinação amplamente aceite consiste em usar alumina para a cabeça da articulação da anca, enquanto o componente acetabular é feito de polietileno (PE). Quando comparados com os materiais metálicos, os cerâmicos apresentam maior resistência ao desgaste e à fricção, reduzindo a probabilidade de osteólise. Estes têm a capacidade de manter a interface lubrificada devido às suas propriedades hidrofílicas [20].

Vários polímeros são usados no projeto de implantes ósseas. Alguns exemplos são o acrílico, nylon, silicone, poliuretano, polipropileno e UHMWPE [16, 17, 23, 27]. O polietileno (PE), e mais especificamente o polietileno de ultra elevado peso molecular (UHMWPE), é particularmente atraente para aplicações como o revestimento de copos acetabulares nas ATAs e na componente patelar nas ATJs. As propriedades dos polímeros que se destacam são: elevada resistência à erosão e ao impacto, baixo atrito, excelente tenacidade, baixa densidade, facilidade de fabrico, biocompatibilidade e bioestabilidade [16, 20]. Porém, a utilização deste tipo de polímeros, quando conjugados com componentes metálicos, é limitada a longo prazo devido ao desgaste dos componentes [16, 17, 23, 27].

Ainda a salientar algumas inovações significativas neste domínio. É o caso da customização/personalização das geometrias, o uso de estruturas porosas, a customização de texturas à micro e nano-escala e o uso de estruturas com múltiplos materiais. Através da melhoria da micro e nano estrutura superficial do implante têm ocorrido enormes progressos no sucesso de integração óssea. Tratamentos para controlar a topografia da superfície dos implantes, como jatos de areia, tratamentos

com plasma e ainda com a inserção de iões, têm vindo a potenciar a osseointegração [5, 28–33].

1.2.2 Implantes ativos não instrumentados

Com o avanço da pesquisa no campo dos biomateriais, surgiu uma nova classe de implantes: os implantes ativos não instrumentados (Figura 1.5), que englobam materiais da segunda e terceira geração, segundo a classificação de Navarro *et al.* [16]. Estes são dotados de materiais bioativos capazes de interagir com o ambiente biológico, de forma a potenciar a resposta biológica e a ligação osso-implante. São assim materiais concebidos para estimular respostas específicas ao nível molecular de modo a melhorias na osteoindução e osteocondução [16]. Têm também surgido uma grande variedade de revestimentos, como a hidroxiapatite, fosfato de cálcio, biovidro (45S5), biocerâmicas e materiais compósitos bioativos [23, 28, 34]. Estes revestimentos têm permitido estimular a formação de massa óssea, minimizando o atrito, o desgaste, a corrosão e a degradação [28]. Uma ampla gama de biomoléculas pode ser usada para revestir a superfície do implante, a fim de promover a osseointegração. No entanto, para alcançar uma osseointegração eficaz é essencial desenvolver métodos que permitam a entrega eficiente de biomoléculas na superfície do implante, bem como controlar a libertação destes bio-agentes, mantendo ainda assim as especificidades biológicas [35]. As técnicas atuais podem ser divididas em revestimento por emersão, por camadas e por imobilização de sinais na superfície do implante [35].



Figura 1.5: Diferentes configurações de implantes ativos não instrumentados [36].

Na última década o estudo de combinações de drogas / dispositivos metálicos para libertação controlada de drogas em aplicações ortopédicas ganharam um impulso significativo, particularmente para a prevenção e redução da infeção crónica [35, 37]. Aquelas que parecem ter maior potencialidade são: penicilinas (amoxicilina), aminoglicosídeos (gentamicina e tobramicina), oxazolidinonas (lidezolida), glicopeptídeos (vancomicina) e cloranfenicol [37].

Apesar do desenvolvimento crescente das técnicas de revestimento, ainda não

se consegue ter um bom controlo, de forma a ter um revestimento com elevado rigor, e os custos que estas técnicas acrescem são elevados [35].

1.2.3 Implantes passivos instrumentados

De modo a aumentar o tempo de vida útil dos implantes e reduzir as limitações dos outros tipos de implantes, outras metodologias de design de implantes já foram propostas. Vários sistemas de sensorização têm sido incorporados em diversos implantes passivos instrumentados (Figura 1.6), através destes tornou-se possível monitorizar *in vivo* algumas grandezas biomecânicas associadas ao próprio implante, tais como: cargas aplicadas ao implante, momentos na articulação, distribuições de temperatura ao longo do implante, desalinhamentos, etc. [3, 38, 39]. Os dados recolhidos pelos sensores incorporados no implante têm sido usados na otimização da geometria e/ou materiais de novos implantes em detrimento: (i) de modelos analíticos e / ou de elementos finitos, devido à imprecisão dos modelos que advêm das suas simplificações inerentes; (ii) dos dados experimentais obtidos de articulações cadavéricas, que podem introduzir erros significativos devido à deterioração e / ou falta de tecidos moles, como músculos e ligamentos [3, 38–40].

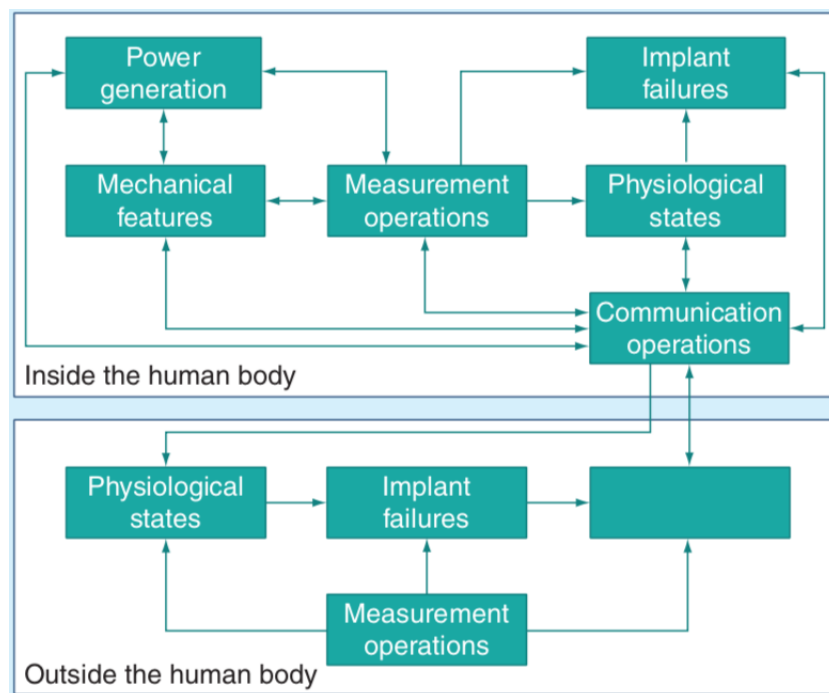


Figura 1.6: Arquitetura geral dos implantes passivos instrumentados [41].

A instrumentação de próteses começou nos anos 60, quando forças de compressão ortogonais e momentos sobre a cabeça femoral dos implantes foram registados pela primeira vez *in vivo* por Rydell *et al.* [42] em 1966, através da aplicação em dois pacientes de uma prótese instrumentada de Austin-Moore. Apesar deste estudo ter sido um grande avanço, foi baseado num método invasivo devido ao uso de

firos percutâneos conectados a um sistema externo. O estudo de Rydell *et al.* deu início a novos estudos através de metodologias menos invasivas, metodologias estas que incluem o uso de meios de comunicação sem fios, monitorização, assim como sistemas de fornecimento de energia elétrica por baterias ou através de sistemas indutivos [40, 41, 43, 44].

Vários sistemas de sensorização têm sido incorporados em diversos implantes ósseos (Figura 1.7). No entanto, nenhum destes implantes é dotado de sistemas de estimulação terapêutica para estimular a regeneração óssea, nem sistemas de monitorização de características relevantes dos tecidos que envolvem os implantes, a fim de identificar estados de integração osso-implante, incluindo os estados de falha por descolamento asséptico ou séptico.

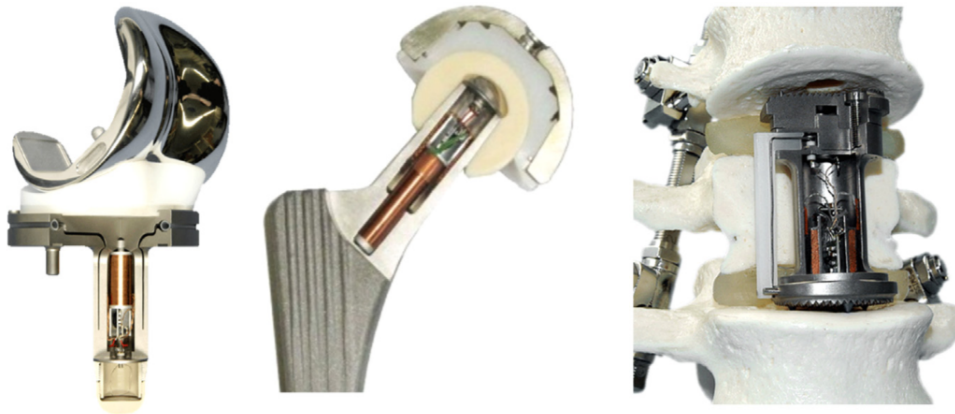


Figura 1.7: Exemplos de implantes passivos instrumentados de: a) joelho, b) anca e c) coluna vertebral [45].

1.3 Implantes ósseos: possíveis soluções futuras

1.3.1 O conceito de implante ativos instrumentado

As metodologias atuais usadas para melhorar o desempenho dos implantes ósseos têm como base: (i) a otimização da geometria e materiais utilizados; (ii) o uso de revestimentos bioativos [1].

Os implantes só podem ser considerados como ativos se incorporarem recursos que possibilitem a realização de atuações terapêuticas sobre a interface osso-implante [1, 3]. As modificações químicas e bioquímicas das superfícies dos implantes foram consideradas os métodos mais eficazes para projetar atuadores terapêuticos. [1, 29].

Assim, surgiu um novo conceito de implante: o implante ativo instrumentado (Figura 1.9). A ideia de implante instrumentado ativo consiste em projetar implantes que incorporam sistemas de estimulação biofísicos, sensores de monitorização do estado da fixação osso-implante, sistemas de comunicação sem fios e sistemas

de geração autônoma de energia elétrica (Figura 1.8). A tecnologia para a comunicação sem fios entre implantes instrumentados e sistemas extracorporais já foi desenvolvida para implantes passivos instrumentados [40, 41, 44].

Atualmente a capacidade de adaptação orgânica às vias biofísicas já é bem conhecida [1], além disso, o design de implantes com capacidade de gerar energia elétrica internamente também tem sido explorado [44, 46]. Os sistemas de geração de energia elétrica poderão possibilitar um desempenho superior do implante, pois os estímulos biofísicos poderão ser administrados de forma autônoma durante as atividades diárias dos pacientes [1, 3].

A metodologia mais eficaz para projetar implantes intramedulares, capazes de otimizar a osseointegração, não é fácil de identificar. Os resultados clínicos não permitem concluir a ineficácia dos implantes passivos nem a eficácia dos implantes ativos. Além disso, nenhuma evidência forte explica porque a maioria dos investigadores centrem as suas pesquisas na geometria e nos biomateriais dos implantes, e não na concepção de implantes instrumentados.

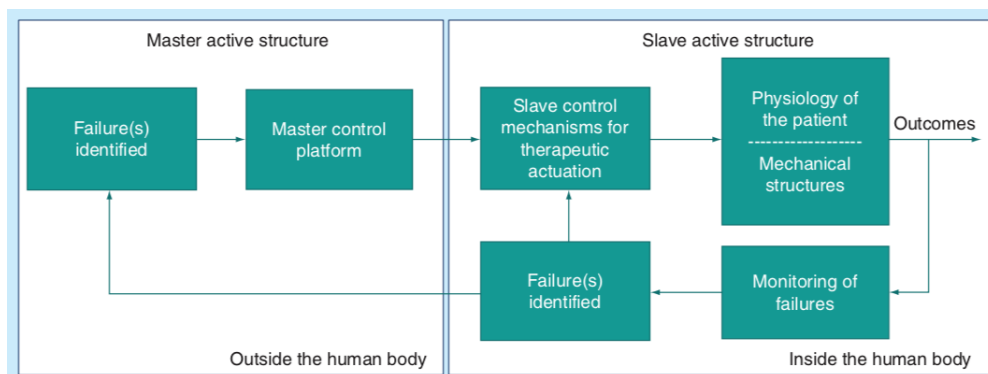


Figura 1.8: Estrutura e funções de implantes instrumentados ativos [41].

1.3.2 Proposta de solução

No entanto, uma grande desvantagem dos implantes referidos anteriormente é a incapacidade de aplicarem respostas controláveis e personalizáveis a tecidos alvo, ou seja, as soluções atuais apenas fornecem estímulos estáticos [47]. A fim de superar estas limitações foram propostos sistemas de estimulação eletromagnéticos para o implante da anca, de modo a permitir uma estimulação controlável [48]. Contudo, a solução proposta não é capaz de fornecer diferentes estímulos a regiões alvo muito próximas e, portanto, é incapaz de controlar o processo de integração osso-implante em diferentes zonas.

Soares dos Santos *et al.* [1, 49], propôs um novo conceito de implante instrumentado (Figura 1.9). A ideia é projetar implantes ósseos autônomos que incorporem: (i) sistemas de estimulação, capazes de potenciar a osseointegração; (ii) sistemas de monitorização, que possibilitem monitorizar o estado da fixação osso-implante; (iii) sistemas de comunicação sem fios, que permitam a transmissão de

dados entre o implante e sistemas extracorporais; e (iv) sistemas de geração autônoma de energia elétrica, que possibilitem uma alimentação elétrica adequada de todos os restantes sistemas.

A otimização do desempenho destes implantes instrumentados implica a sua capacidade de fornecer estímulos biofísicos de acordo com os seguintes requisitos [1, 49]:

1. Aplicar uma estimulação controlada e personalizada, através da definição de várias variáveis, tais como a forma de onda, amplitude, frequência, periodicidade e tempo de exposição;
2. Permitir ser incorporado no implante;
3. Permitir que os estímulos possam ser aplicados a regiões-alvo do tecido ósseo;
4. Permitir que a estimulação possa ser programada ao longo do tempo;
5. Assegurar que a estimulação se mantém funcional durante toda a vida do paciente;
6. Operar de forma não invasiva e com interação mínima com tecidos peri-implantares;
7. Permitir que seja arquitetado com diferentes geometrias e dimensões, incluindo estruturas topológicas miniaturizadas e complexas.

A otimização do desempenho destes implantes também requer a capacidade de monitorizar a fixação osso-implante. A eficácia desta operação também implica um conjunto de requisitos [1, 49]:

1. Operar de forma não invasiva e com interação mínima com tecidos peri-implantares;
2. Permitir ser incorporado no interior do implante;
3. Permitir a integração deformável e flexível dentro do implante;
4. Permitir que seja arquitetado com diferentes geometrias e dimensões, incluindo estruturas topológicas miniaturizadas e complexas;
5. Permitir a monitorização controlável, e personalizável;
6. Permitir a monitorização de regiões-alvo do tecido ósseo circundante ao implante;
7. Permitir a monitorização da evolução do estado da interface osso-implante durante a vida quotidiana dos pacientes.

O sistema de monitorização poderá operar também como atuadores terapêuticos, não sendo este um requisito necessário devido a poderem ser incorporados dois sistemas distintos, um como atuador e outro como sensor, no entanto, será bastante vantajoso se o mesmo sistema for usado para estimulação e monitorização.

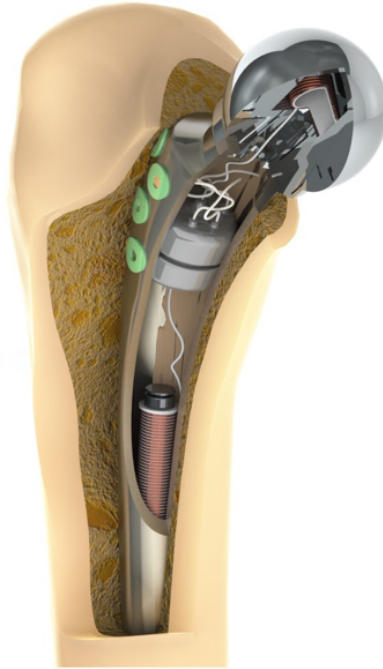


Figura 1.9: Novo conceito de implante instrumentado proposto por Soares dos Santos *et al.* [1, 49].

1.4 Objetivos

Esta dissertação tem cinco objetivos:

1. Desenvolvimento de modelos computacionais que realizem a predição dos resultados experimentais (já realizados em trabalhos anteriores [50]) relativos à variação da capacidade elétrica para diferentes interfaces osso-implante através de sensores capacitivos planares;
2. Desenvolvimento de uma arquitetura híbrida indutiva-capacitiva *quasi*-planar que permita operações de monitorização de interfaces osso-implante e estimulação magnética de baixa potência elétrica;
3. Desenvolvimento de modelos computacionais que realizem a predição dos estímulos magnéticos aplicados pela arquitetura híbrida indutiva capacitiva *quasi*-planar em células ósseas;
4. Desenvolvimento de modelos computacionais que realizem a predição da variação da capacidade elétrica para diferentes interfaces osso-implante;

5. Validação experimental dos modelos computacionais relativos à arquitetura híbrida indutiva-capacitiva na sua operação de monitorização.

1.5 Estrutura da dissertação

Após o enquadramento, que consiste na introdução, a dissertação está organizada em 4 partes e sete capítulos:

1. Revisão da literatura
 - Capítulo 2: Revisão de literatura relativa às características dos tecidos/osso;
 - Capítulo 3: Revisão de literatura dos sistemas de estimulação indutivos já propostos até à data;
 - Capítulo 4: Revisão de literatura dos sistemas de monitorização da interface osso-implante já propostos até à data;
2. Métodos e Modelos
 - Capítulo 5: Descrição dos materiais e métodos utilizados;
3. Resultados e Discussão
 - Capítulo 6: Apresentação e análise de resultados;
 - Capítulo 7: Discussão dos resultados obtidos;
 - Capítulo 8: Conclusão e proposta de trabalhos futuros.
4. Apêndices / Anexos

Revisão da literatura

Capítulo 2

Características dos tecidos/osso

O tecido ósseo é um tecido constituído conjuntamente por células vivas e por uma matriz mineralizada. A matriz óssea possui 35% de uma parte orgânica e 65% de uma parte inorgânica [51–53]. A parte orgânica é constituída por fibras proteicas, principalmente colagénio, e outras moléculas orgânicas. A parte mineral ou inorgânica é constituída por cristais de fosfato de cálcio, que constituem a hidroxiapatite. A resistência e rigidez da matriz mineralizada permite à estrutura óssea suportar e proteger outros tecidos e órgãos do corpo [53, 54]. A percentagem de minerais no tecido ósseo aumenta com a idade do indivíduo, ao mesmo tempo que diminui a quantidade da matriz orgânica, o que parcialmente explica a perda de massa óssea com o aumento da idade [51–53]. A resistência óssea depende de fatores comportamentais, hormonais e metabólicos. O osso não é estático, é uma estrutura viva, que responde e adapta-se às cargas a que está sujeito diariamente, encontrando-se em constante estado de equilíbrio dinâmico tanto em termos de composição como em termos de estrutura, e respondendo às solicitações mecânicas externas, (ou à sua ausência), adapta a sua normal arquitetura [53–55].

2.1 Classificação e tipos de osso

A parte cortical do osso é uma massa sólida e densa, e é constituída maioritariamente por canais microscópicos. Aproximadamente 80% da massa esquelética do ser humano adulto é parte cortical, sendo que esta forma a parede externa de todos os ossos e é amplamente responsável pelo suporte e proteção do esqueleto [53]. A maior percentagem da parte cortical está no eixo dos ossos longos do esqueleto. Os restantes 20% da massa óssea correspondem à parte esponjosa constituída por um aglomerado de trabéculas [53]. A distribuição da parte cortical e esponjosa varia consoante o tipo de osso. Por exemplo, o cúbito é formada por 92% de parte cortical e apenas 8% de parte esponjosa, enquanto uma vértebra tipicamente consiste em 62% de parte cortical e 38% de parte esponjosa. Além disso, as partes corticais e esponjosas diferem no desenvolvimento consoante: (i) a arquitetura; (ii) a função; (iii) a proximidade da medula óssea; (iv) a irrigação sanguínea [53].

Estas características são bem salientes observando a figura 2.1.

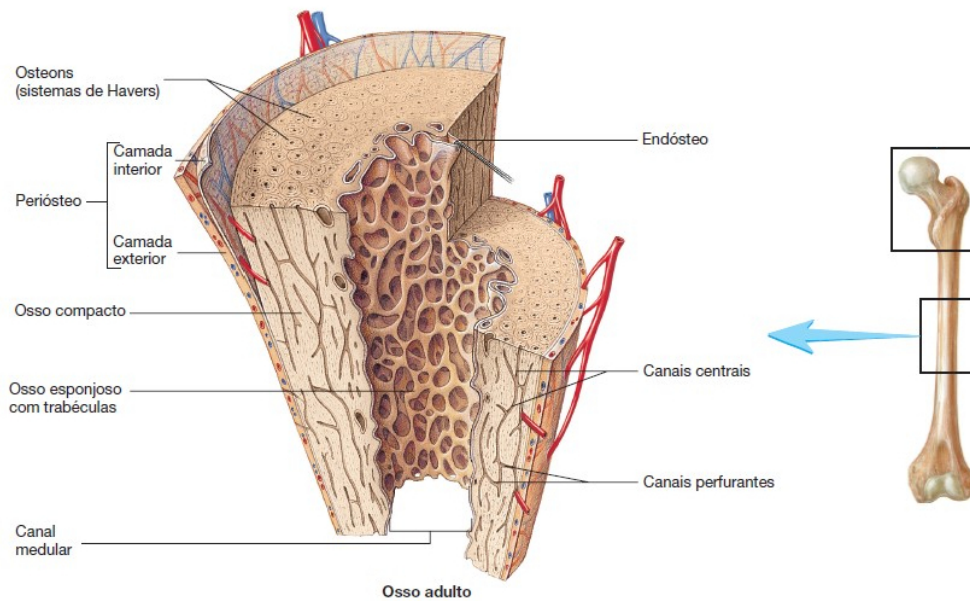


Figura 2.1: Estrutura interna de uma porção do fêmur [51].

2.2 Remodelação e modelação óssea

A taxa de remodelação óssea difere ao longo da vida de um indivíduo, sendo mais acentuada durante os primeiros anos de vida da pessoa. A remodelação óssea (Figura 2.2) é mais ativa no osso trabecular do que no osso cortical. No homem adulto, a remodelação óssea é de cerca de 5% por ano para o osso cortical, e de cerca de 25% por ano para o osso trabecular [52]. A remodelação resulta da ação conjunta e sincronizada de osteoblastos, *lining cells*, osteócitos e osteoclastos [55]. O osso possui uma abundante irrigação sanguínea, o que permite uma mais fácil regeneração comparativamente a outros tecidos do ser humano [51–54, 56].

Os osteoclastos são as células que reabsorvem o osso, participando nos processos de absorção e remodelação do tecido ósseo. Estas células são "gigantes" (20 a 100 μm de diâmetro) e multinucleadas, extensamente ramificadas e derivadas de monócitos [52–54, 56]. Os osteoblastos são as células da formação óssea: sintetizam a parte orgânica da matriz óssea, composta por colagénio tipo I, glicoproteínas e proteoglicanos. Também concentram fosfato de cálcio, participando na mineralização da matriz [52, 56]. Os osteócitos são células sensíveis ao estímulo mecânico. Há evidências de que são como que sensores mecânicos, que sinalizam os osteoblastos e os osteoclastos, de onde o osso precisa de ser formado ou reabsorvido. Estes têm um papel fundamental na manutenção da integridade da matriz óssea [52–54, 56]. As *bone lining cells* encontram-se, como o nome indica, achatadas contra a superfície óssea em fase de repouso. Estas desempenham um papel na coordenação da reabsorção e da formação do osso [52–54, 56].

Na remodelação óssea (Figura 2.2), o processo de remoção do osso é mais

rápido do que o processo de deposição. A remodelação óssea começa na superfície do osso com a retração das *bone lining cells* e o aparecimento dos osteoclastos. Dá-se, então, a acidificação da matriz óssea pelos osteoclastos e a sua dissolução. Num segundo momento, os osteoblastos aparecem no mesmo local e depositam osteoides, mineralizando-os e formando o novo osso [54].

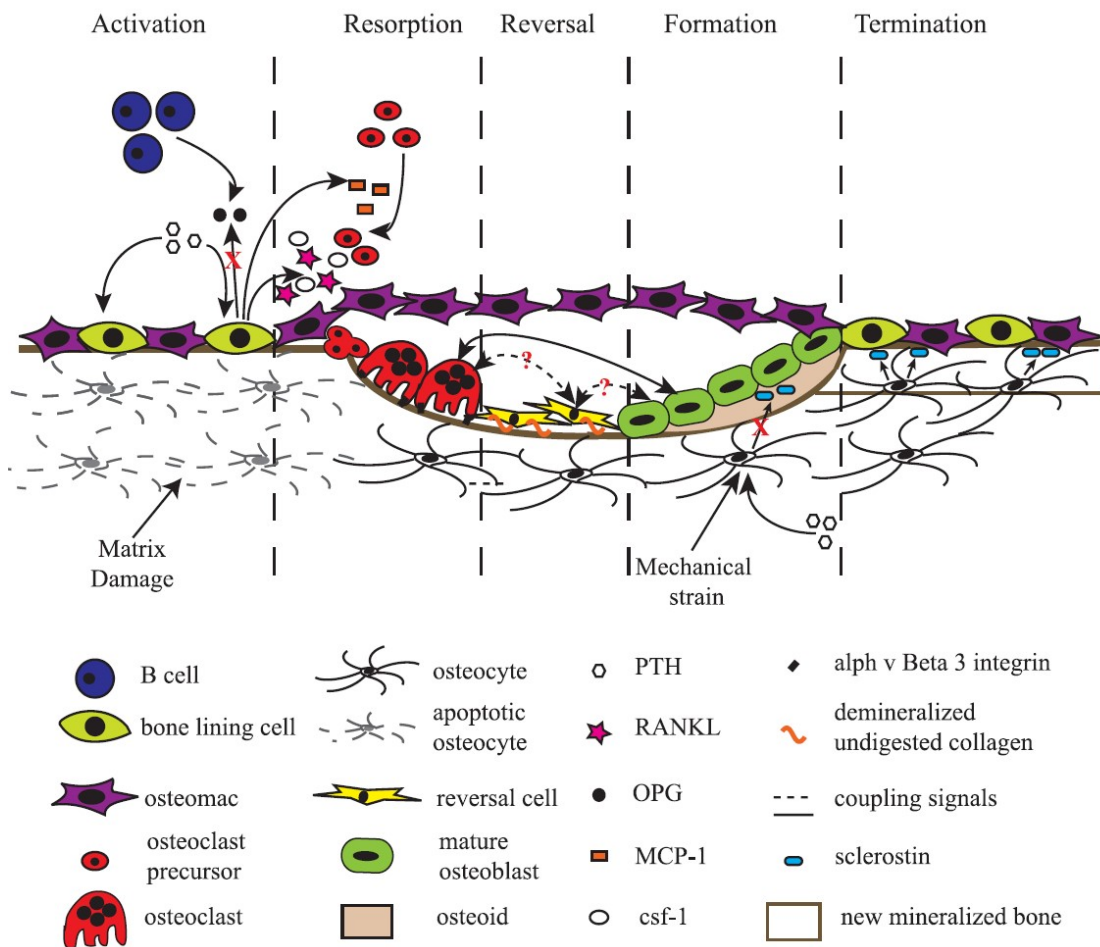


Figura 2.2: Representação esquemática de uma unidade básica multicelular (UBM) e o processo associado de remodelação. [56].

Na modelação (adaptação) óssea, os osteoblastos e os osteoclastos colaboram estreitamente, formando uma unidade básica multicelular (UBM). A extremidade de uma UBM é feita de osteoclastos, que reabsorvem o osso, e seguidamente o túnel (no osso cortical) ou o canal (em superfícies trabeculares) é enchido de osteoblastos. A formação e reabsorção do osso não estão equilibradas e a formação do osso não é, necessariamente precedida pela reabsorção. As *bone lining cells* na superfície óssea podem diferenciar-se de novo em osteoblastos e formar um novo osso no topo de osso antigo. [52, 54, 56].

2.3 Propriedades mecânicas do osso

As propriedades mecânicas do osso variam consoante o paciente (idade, estado), a localização, a direção (longitudinal, transversal) e velocidade da carga aplicada, o tipo de carregamento (compressão, tração e corte), entre outros. O osso é um material heterogêneo devido ao facto de ser constituído por várias substâncias orgânicas e inorgânicas, com diferentes propriedades mecânicas. Estes factos parcialmente justificam a diversidade de valores encontrados na literatura [52, 57].

Nesta dissertação apenas se realiza um levantamento das propriedades mecânicas do osso trabecular, pois é na zona óssea trabecular que são inseridos os implantes de substituição de articulações, sendo esse o foco deste estudo. Como esquematizado na figura 2.3, na escala macroestrutural a treliça óssea trabecular rígida, composta por hastes e placas trabeculares, forma uma estrutura rígida e dúctil que fornece a estrutura para a medula óssea altamente celular, que preenche os espaços intertrabeculares. Numa escala microestrutural, a arquitetura trabecular é organizada para otimizar a transferência da carga. O conteúdo mineral, nomeadamente o colagénio, bem como a arquitetura, determinam as propriedades mecânicas do tecido ósseo trabecular [57].

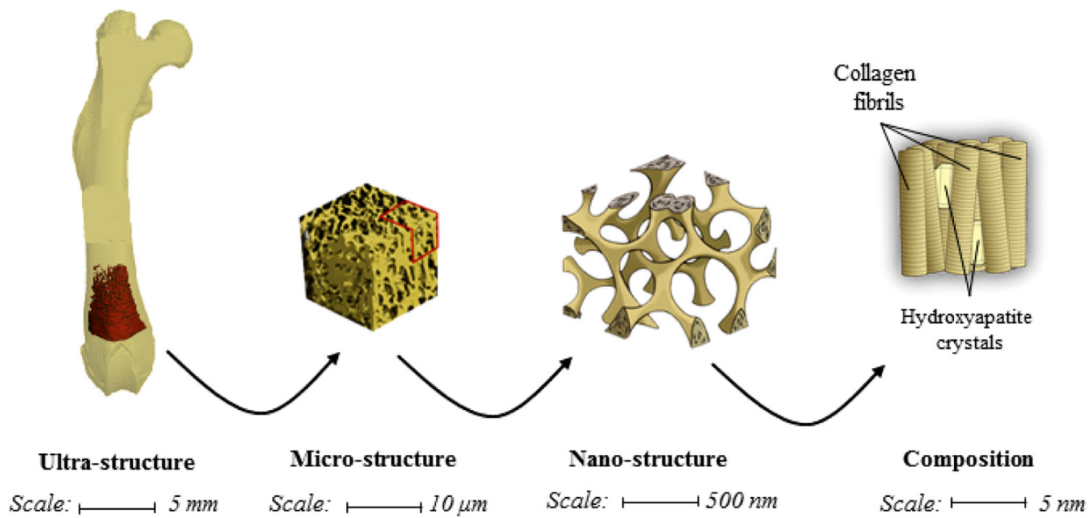


Figura 2.3: Ilustração multi-escala do osso trabecular [57].

As propriedades mecânicas da estrutura óssea trabecular são relativamente difíceis de adquirir, devido às dimensões minúsculas das trabéculas. Oftadeh *et al.* [57] elaborou uma revisão da literatura que reúne as propriedades mecânicas para diferentes tipos de osso trabecular, obtidas por diversos métodos, incluindo as análises de *buckling*, microindentação e nanoindentação, ensaios de tração uniaxial, teste de flexão, medições ultrassónicas, combinações de testes mecânicos, e modelação por elementos finitos. Reuniu também novos métodos que têm como base relações macroscópicas entre a densidade óssea e o módulo de elasticidade, assim como, o volume em correlação com métodos de TC e raio X. Na tabela A.1,

que se encontra no anexo A, introduzem-se os os valores do módulo de elasticidade (E) reportados por Oftadeh *et al.* [57].

Observa-se uma relação não linear entre o módulo de elasticidade (E) e a densidade do osso esponjoso [55]. Essa não linearidade tem sido descrita pela lei da potência por Carter e Hayes [58]. A direcionalidade e densidade do osso esponjoso relacionam-se com a direção e magnitude da carga aplicada no osso [59]. Podem ser consultadas, na tabela A.2 do anexo A, várias relações matemáticas recolhidas por Oftadeh *et al.* [57] para o cálculo do módulo de elasticidade (E) em função da densidade óssea. Na figura 2.4 pode denotar-se que as propriedades mecânicas variam significativamente ao longo do fêmur.

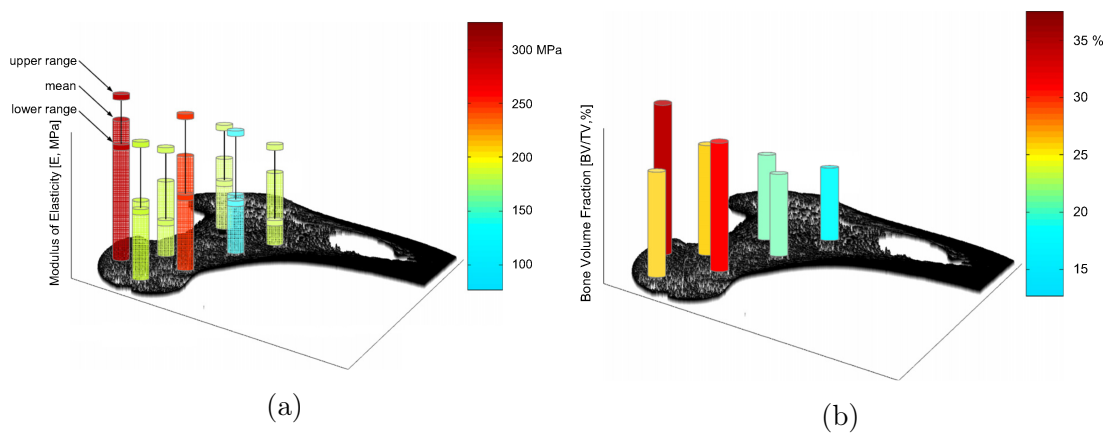


Figura 2.4: Variação das propriedades mecânicas ao longo do fêmur referentes a uma determinada zona (cabeça femoral e trocânter) [57]. a) Representação dos limites superior e inferior do módulo de elasticidade (E); b) Representação do volume ósseo (BV/TV).

O efeito de Poisson é o terceiro tipo de comportamento elástico que os materiais exibem. É medido pelo quociente entre a deformação na direção perpendicular (transversal) à direção da carga aplicada e a deformação na direção da carga aplicada, designando-se este rácio por coeficiente de Poisson ν . A literatura refere que para o osso esponjoso apresenta coeficientes de Poisson entre 0,3 e 0,5 [52, 60–63].

2.4 Propriedades dielétricas dos tecidos

A permitividade relativa ϵ e condutividade σ desempenham um papel dominante na ponderação da interação entre os campos eletromagnéticos e a matéria [64]. As principais características do espectro dielétrico dos tecidos são bem conhecidas e foram conferidas e relatadas por Foster e Schwan [65].

A origem molecular das propriedades dielétricas decorre da interação de um campo elétrico com um material dielétrico, denominada polarização. No nível mais fundamental, o deslocamento eletrónico e atómico ocorre em todos os materiais

dielétricos. As moléculas com dipolos permanentes induzidos ou transientes exibem polarização específica, por exemplo, a orientação do dipolo. Os materiais biológicos contêm cargas livres e ligadas, incluindo iões, moléculas polares e uma estrutura celular interna. O efeito de um campo elétrico é duplo: acionar vários mecanismos de polarização, cada um orientado pelas próprias constantes de tempo, e causar a deriva iônica. Resultando no estabelecimento de correntes de deslocamento e de condução. Por essa razão, os materiais biológicos são classificados como materiais dielétricos com perdas [64].

2.4.1 Alteração das propriedades dielétricas dos tecidos segundo a frequência

Tipicamente, as propriedades dielétricas de um material dependem da frequência do campo elétrico aplicado. A dependência temporal da polarização é devida às várias interações físicas, suas dinâmicas e relativa resposta do material. Este efeito reflete-se na dependência da permitividade elétrica na frequência com a permitividade [64]. Os problemas de dosimetria envolvem a simulação de situações de exposição e o cálculo de campos internos dentro do corpo. Enfrentar tais problemas requerem geralmente o uso de técnicas numéricas para resolver as equações de *Maxwell* [65].

Vários modelos têm sido investigados ao longo dos anos, sendo o estudo de Foster *et al.* [66] um dos de maior relevância. Estes investigadores desenvolveram modelos para tecido cerebral e e Schepps e Foster para tecido tumoral [67]. Uma análise semelhante, porém, mais extensa, foi realizada por Hurt [68], que verificou os dados para o músculo e descreveu o seu comportamento dielétrico de 10 Hz a 10 GHz consoante cinco regiões de dispersão, sendo a dependência da frequência dentro de cada dispersão expressa em termos do modelo de *Debye*.

O espectro dielétrico de um tecido é caracterizado por três principais regiões de relaxamento α , β e γ em baixas, médias e altas frequências, assim como, outras dispersões menores, designadas por dispersões delta (δ).

O espectro de um tecido pode ser apropriadamente descrito em termos da múltipla dispersão de *Cole-Cole*, segundo a equação 2.1, onde $\hat{\epsilon}$ corresponde à permitividade relativa complexa, ω à frequência angular, ϵ_∞ à permitividade em função da frequências, σi à condutividade iônica estática, ϵ_0 à permitividade do vácuo, e o parâmetro de distribuição α , que é uma medida do alargamento da dispersão [65].

$$\hat{\epsilon}(\omega) = \epsilon_\infty + \sum_n \frac{\Delta\epsilon_n}{1 + (j\omega\tau_n)^{(1-\alpha_n)}} + \frac{\sigma i}{j\omega\epsilon_0} \quad (2.1)$$

Com a escolha dos parâmetros apropriados para cada tecido pode-se prever o comportamento dielétrico ao longo da faixa de frequência desejada. Gabriel *et al.* [65] apresentou uma tabela de parâmetros para cada tecido, que pode ser consultada no anexo B, baseando-se em dados experimentais previamente observados complementados pelas evidências encontradas na literatura até a data do estudo.

Gabriel *et al.* [65] modelou um espectro de 10 Hz a 100 GHz para quatro regiões de dispersão, em que a dependência da frequência dentro de cada região foi expressa como um termo *Cole-Cole* (Equação 2.1).

Capítulo 3

Sistemas de estimulação indutivos

A pesquisa e a prática clínica têm destacado a capacidade da estimulação magnética em fornecer uma grande variedade de aplicações terapêuticas e de diagnóstico, em áreas como ortopedia, neurologia, psiquiatria e cardiologia [1, 3, 69]. Já foi aprovado por agências nacionais bem estabelecidas que a estimulação biomagnética, é uma estratégia não farmacológica, que promove a saúde pública [1].

A terapia através do uso de campos eletromagnético pulsados (PEMF) tem registado múltiplas evidências quanto à sua segurança e eficácia terapêutica promissora em patologias relacionadas com tecidos ósseos e cartilagens, incluindo problemas de osteoartrite no joelho e coluna cervical [70, 71]. Além disso, a estimulação PEMF foi validada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA para o tratamento da fusão da coluna vertebral cervical e lombar, sendo uma das fraturas mais desafiadoras no seu tratamento [71, 72]. A inovação tecnológica desencadeou o desenvolvimento de arquiteturas de dispositivos capacitivos planares e em co-superfície para aplicações terapêuticas controladas e personalizadas de estimulação elétrica [1, 73–76]. Estas tecnologias quebram barreiras anteriormente existentes na capacidade de estimulação, uma vez que é capaz de fornecer estímulos dependentes do tempo e da região, assim como customizados, uma vez que possibilita que uma grande quantidade de estímulos sejam aplicados em regiões-alvo (variando a forma de onda, magnitude, frequência, periodicidade, exposição à estimulação, etc.). Podem ainda fornecer estímulos não citotóxicos e genotóxicos. O potencial terapêutico desta abordagem biofísica também é continuamente revelado por tecnologias emergentes, com o objetivo de desenvolver aplicações biomédicas avançadas, tais como implantes instrumentados com capacidade de incorporar sistemas que operem como agentes terapêuticos autónomos para o tratamento de disfunções neurológicas e psiquiátricas [77, 78]. É também importante reconhecer as conquistas inovadoras em direção ao design de novos dispositivos bioeletrônicos multifuncionais para assegurar a integração osso-implante através da estimulação óssea orientada para tecidos alvo [69, 79–84].

3.1 Sistemas de estimulação elétrica

Num trabalho precedente deste [49, 85] foram identificadas as características dos estímulos elétricos e/ou magnéticos com maior potencialidade osteogénica na remodelação óssea, tendo sido ainda analisados vários estudos em culturas celulares (*in vitro*). Os estudos *in vitro* podem ser categorizados segundo as três culturas celulares seguintes: (i) culturas com linhas celulares; (ii) culturas com células estaminais; (iii) culturas com células primárias [49, 85]. Nesta secção apenas será abordada a estimulação elétrica, através de acoplamento capacitivo, sem contacto direto com o meio (Figura 3.1).

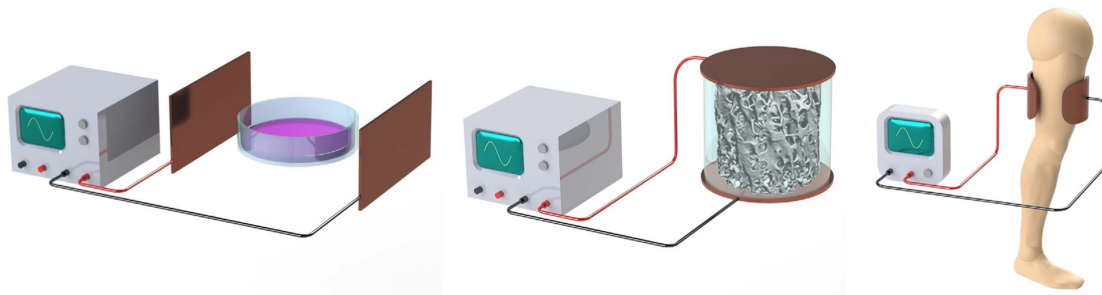


Figura 3.1: Métodos de estimulação através de acoplamento capacitivo com eletrodos em paralelo [1, 49].

O trabalho referido sintetizou o tipo de cultura utilizado/aparato de estimulação, assim como o seu estado de confluência (em testes *in vitro*), o tipo de excitação aplicado aos eletrodos, a frequência, a periodicidade, a intensidade dos campos elétricos, a densidade da corrente e o tempo de exposição à estimulação [85]. Nos estudos *in vitro* os resultados osteogénicos foram analisados segundo as três categorias de maturação dos osteoblastos: (i) proliferação: esta fase é geralmente avaliada pela contagem de células, ensaios de exclusão de azul *trypan*, ensaios de viabilidade celular metabólica, quantificação do conteúdo de ADN, quantificação de ADN exógeno e a síntese de proteínas; (ii) diferenciação: imediatamente a seguir à confluência celular, é caracterizada pela formação de uma matriz orgânica. Esta fase é quantificada pela presença de proteínas associadas a essa matriz, como o colagénio tipo I que representa cerca de 90%. Outras proteínas constituintes de tal matriz orgânica são o colagénio do tipo III, V e X, proteoglicanos, osteonectina e osteocalcina, etc. A atividade de fosfatase alcalina é outro marcador biológico da diferenciação dos osteoblastos; (iii) mineralização da matriz óssea: fase final do processo, geralmente verificada pela quantidade de cálcio extracelular depositado [49, 85].

Soares dos Santos [49] aquando a sua dissertação de doutoramento reuniu a partir de vários estudos os parâmetros associados à estimulação por campos elétricos que evidenciam uma maior potencialidade osteogénica, com base na análise da frequência de excitação em função do campo elétrico, como pode ser observado na figura 3.2. Foram denotados efeitos proliferativos (+17 a 240% da proliferação)

numa ampla faixa de excitação de campos elétricos (de 1×10^{-7} a 210 V/cm), com incidência em valores nas dezenas de V/cm [49]. No entanto, poucos estudos monitorizam e relataram efeitos positivos da estimulação por acoplamento capacitivo na diferenciação ou mineralização das células ósseas. Esses estudos geralmente exibiam uma grande disparidade de configurações, e a frequência variava de 10 a 100 Hz e a estimulação elétrica de 0,1 a 210 V/cm. O tempo de exposição diária também variou, embora as células geralmente fossem estimuladas por duas ou três semanas em cultura. Portanto, há uma quantidade muito pequena de informações disponíveis e o autor recomenda a realização de estudos mais sistemáticos sobre os efeitos da estimulação por acoplamento capacitivo na diferenciação e mineralização osteogénica [49].

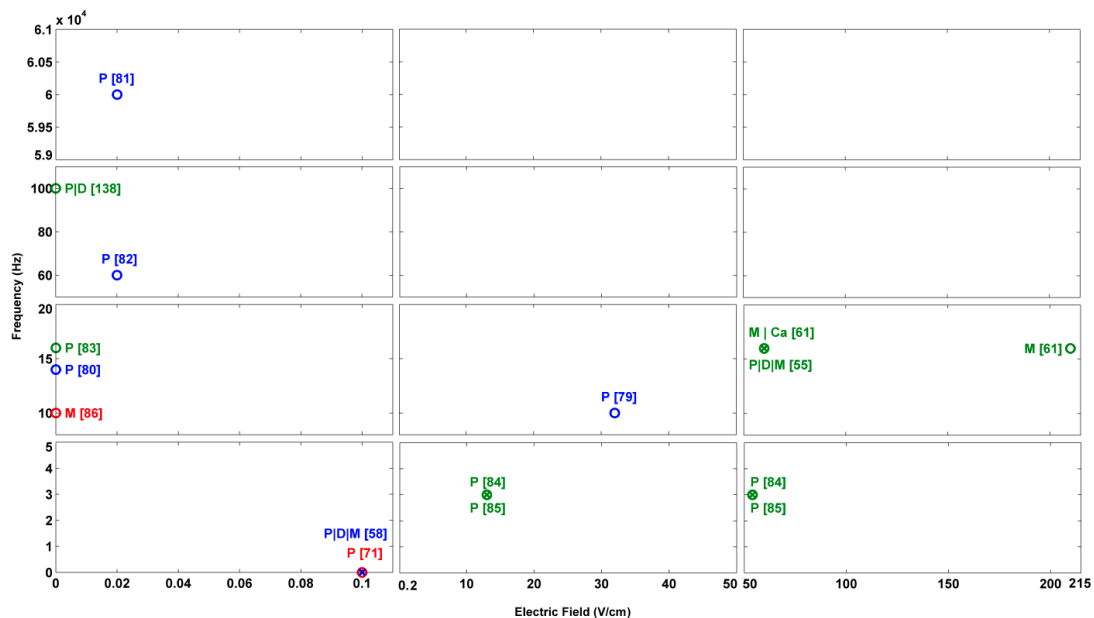


Figura 3.2: Resultados osteogénicos à estimulação elétrica (acoplamento capacitivo), onde: P - proliferação, M - mineralização e D - diferenciação celular [49].

Soares dos Santos validou *in vitro* já por duas vezes as arquiteturas capacitivas como sistemas de estimulação [1, 73].

3.2 Gama de estímulos osteogénicos na estimulação indutiva

Os diversos estudos desenvolvidos para validar a capacidade da estimulação indutiva também mostraram a dificuldade na identificação dos estímulos com maior potencialidade osteogénica. Um estudo, conduzido por Soares dos Santos [49], mostra quais os parâmetros associados à estimulação por campos magnéticos que evidenciam uma maior potencialidade osteogénica, com base numa análise da frequência

de excitação em função do fluxo magnético (Figura 3.3). Além destes parâmetros, o tempo de exposição da estimulação eletromagnética é também um outro parâmetro de difícil determinação para uma osteogênese eficaz [49].

Com base na análise da figura 3.3 podem-se retirar algumas conclusões interessantes. Efeitos proliferativos (até +355%) foram observados principalmente para forças de campo magnético (CM) inferiores a 4 mT, usando frequências baixas (até 222 Hz) ou altas (4 a 7 kHz). Efeitos positivos de diferenciação (até 540%) foram alcançados principalmente com CMs superiores a 0,13 mT, em frequências baixas (até 200 Hz) ou altas (1 a 6,7 kHz).

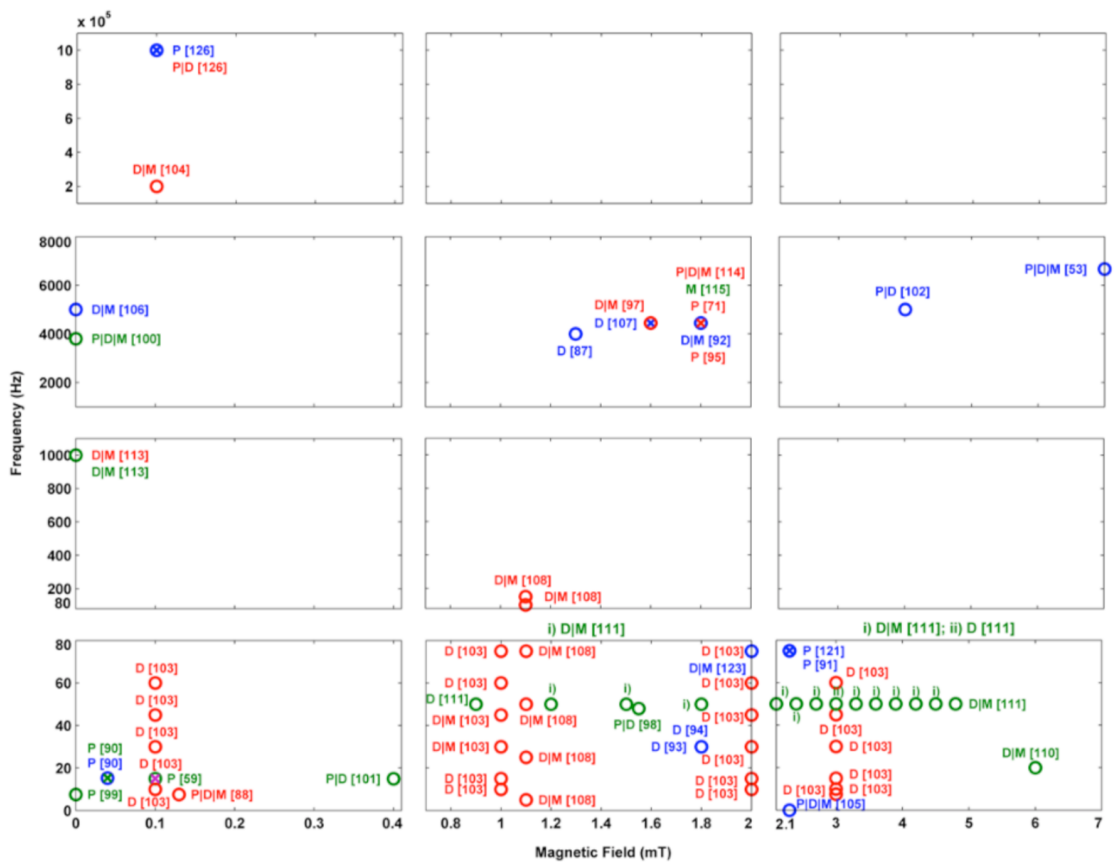


Figura 3.3: Resultados osteogênicos à estimulação indutiva, onde: P - proliferação, M - mineralização e D - diferenciação celular [49].

Em síntese para frequências até 6,7 kHz e CM até 1 T podem induzir proliferação celular, diferenciação da matriz e / ou mineralização em linhas celulares e células-tronco do tipo osteoblastos, respetivamente. No entanto, a maioria dos estímulos com efeitos osteogênicos positivos foi realizada para CM inferiores a 7 mT. Além disso, frequências muito mais altas (até 1 GHz) também podem promover efeitos positivos em estágios específicos de maturação, mas são menos exploradas. Destaca-se também que nenhum efeito negativo ocorre com estímulos semelhantes caso alguns dos parâmetros de estimulação sejam alterados. Particularmente

interessantes são os dados de estudos de diferenciação de células tronco e células primárias, onde também ocorrem respostas não lineares. Conclui-se, que as densidades de fluxo magnético que induzem respostas osteogénicas positivas estão na faixa de 0,1-7 mT [49, 86, 87].

3.3 Arquiteturas de estimuladores indutivos

Diferentes arquiteturas de estimuladores já foram propostas, de forma a maximizar o desempenho na aplicação de estímulos magnéticos para os tecidos-alvo, tanto para dispositivos extracorporais [2, 88, 89] como intracorporais [90–92].

Foi realizado um estudo por Richard Balint et al. [69] que destaca a importância da estimulação elétrica endógena e as diferentes configurações de estimulação existentes (Figura 3.4). A estimulação pode ser realizada por acoplamento direto (Figura 3.4a), onde os elétrodos estão em contacto direto com a cultura celular. Esta configuração levanta o problema da toxicidade devido ao contacto células-elétrodos. De modo a contornar o problema da toxicidade, surgiram métodos de acoplamento indireto (Figuras 3.4b, c e d). Estas abordagens indiretas são não invasivas e, por isso, são usadas em muitos dispositivos terapêuticos e em configurações experimentais *in vitro*.

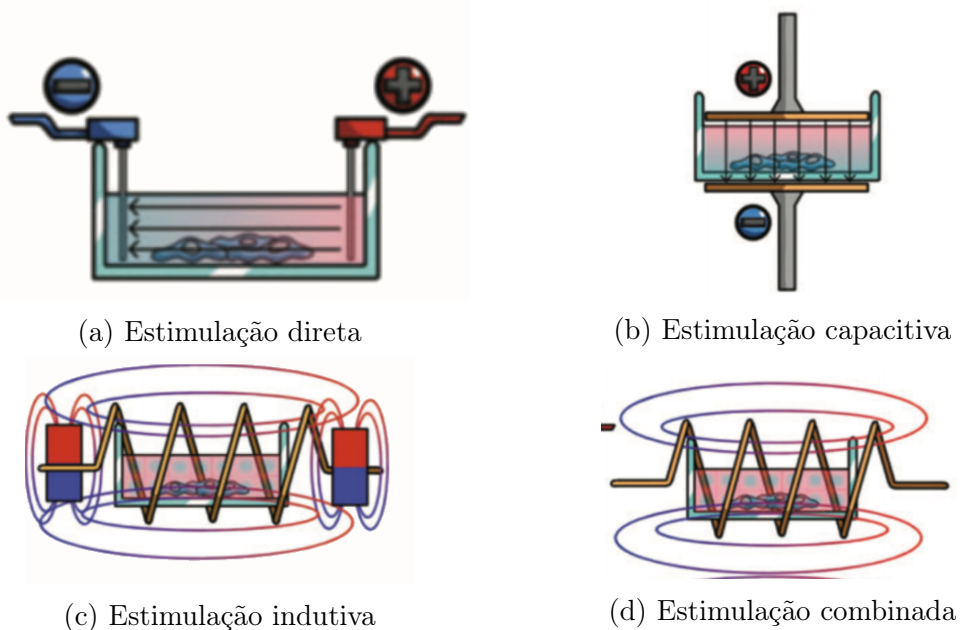


Figura 3.4: As quatro técnicas de estimulação elétrica: a) estimulação direta, b) estimulação capacitiva, c) estimulação indutiva; e d) estimulação combinada [69].

Os sistemas de estimulação indutivos são formados por enrolamentos em disposição helicoidal (com ou sem de ímanes permanentes). O uso de ímanes permanentes estimula as células por meio de interações magnetostáticas, enquanto que os

enrolamentos promovem a estimulação por campos magnéticos ou eletromagnéticos. Os sistemas de acoplamento indutivo podem ser diferenciados de acordo com as formas de onda dos estímulos aplicadas às células ósseas. Os mais utilizados em estudos *in vitro* aplicam PEMF [93, 94] e campos eletromagnéticos combinados [95].

Muitas das configurações indutivas apenas se conseguem realizar *in vitro*, no entanto, também já existiram experiências *in vivo* (Figura 3.5a) usando estimuladores de tamanho considerável, não sendo dotados da capacidade configurável e aplicável em implantes instrumentados. [69, 79, 96].

Por outro lado, diversos estudos (Figura 3.5b) têm-se concentrado nas metodologias para aplicação à pequena escala (até à microescala) [90, 97–99], sendo estas configurações facilmente aplicáveis em implantes instrumentados ativos. Na figura 3.5b podemos ver o exemplo de um estimulador indutivo em microescala, proposto por Bonmassar et al. [90].

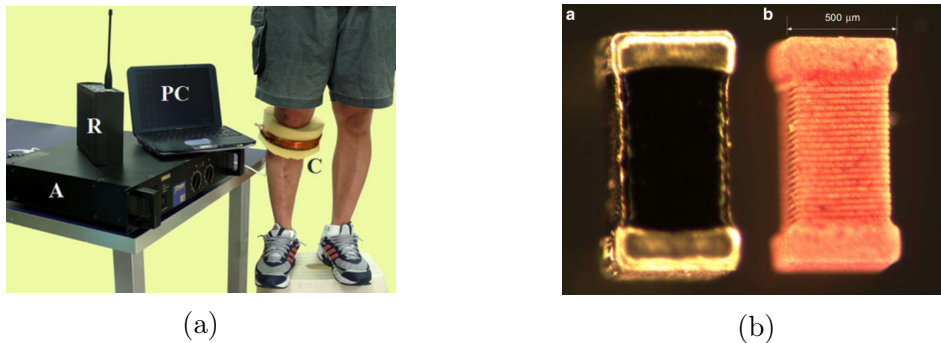


Figura 3.5: Sistemas de estimulação indutivos: a) Sistema de estimulação *in vivo* em macroescala [96]; b) Sistema de estimulação em microescala [90].

3.4 Diferentes configurações dos enrolamentos

Os enrolamentos constituintes dos estimuladores indutivos podem ser organizados em várias configurações (Figura 3.6) de acordo com a distribuição do fluxo magnético desejada. Estas configurações, assim como, os respetivos efeitos foram estudados por Bonmassar et al. [98].

A configuração *figure eight* (Figura 3.6a, com dois ou mais enrolamentos), juntamente com um elemento circular simples, são os tipos de configuração mais usados. Estas fornecem estímulos focalizados e direcionados. A configuração de Helmholtz (Figura 3.6b) é usada para a estimulação de tecido biológico e celular quando campos magnéticos homogêneos são exigidos. Outras configurações incluem o design concêntrico do toroide duplo (Figura 3.6c) usado no design avançado de ímãs pulsados. Esta configuração permite que diferentes formas de onda sejam aplicadas a cada enrolamento, de maneira a otimizar o fluxo magnético, amortecer a vibração mecânica e reduzir o esforço radial de tração. A capacidade de direcionar o campo magnético sem movimento físico é de extrema

importância, uma vez que os gradientes eletromagnéticos induzidos são altamente sensíveis à direção. Como tal, matrizes de enrolamentos (Figuras 3.6d, e, f) podem ser usadas para direcionar campos magnéticos em qualquer direção [98].

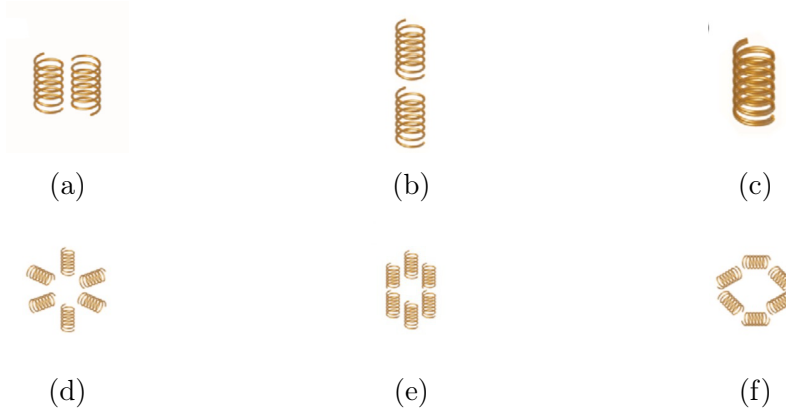


Figura 3.6: Configurações de microescala dos enrolamentos para definir a magnitude do fluxo, uniformidade, focalização ou, de modo, a orientar a direção do campo magnético: a) *figure eight* (focalizado), b) *Helmholtz* (uniformidade), c) *bifilar*, d) *radial rotational field* (direção), e) *axial rotational field* (direção) e f) *circular loop* (direção) [98].

3.5 Requisitos energéticos

Os requisitos de energia elétrica são de grande importância para os implantes instrumentados biomagnéticos, visto que é necessário alimentar eletricamente os estimuladores biomagnéticos, assim como os sensores e sistemas de comunicação [74–76]. Além disso, cerca de 20% das falhas dos dispositivos médicos bioeletrônicos com impactos catastróficos nos pacientes estão diretamente relacionados com o seu sistema de fornecimento de energia elétrica [100].

Nos dispositivos médicos implantáveis, o tempo limitado das baterias expõe os pacientes à necessidade de procedimentos cirúrgicos, assim como a outros potenciais riscos (toxicidade, biocompatibilidade, etc.). Este problema é atualmente profundamente abordado por muitos investigadores, visto que a medicina personalizada futura exigirá estimuladores biomagnéticos autônomos com capacidade para operações terapêuticas personalizadas por longos períodos de tempo [1, 46, 77, 78, 97].

Diversos sistemas têm vindo a ser estudados nos últimos anos com a finalidade de gerarem energia elétrica autonomamente (Figura 3.7). Arquiteturas em levitação magnética têm sido usados para implementar sistemas eletromagnéticos de baixo custo e de reduzida manutenção. Fornecem energia através de fontes de energia mecânica, como por exemplo a marcha humana, e estão a ser estudados para fornecer energia por longos períodos de tempo [46, 101]. Assim, tornam-se uma solução promissora para autonomamente alimentar eletricamente uma ampla

gama de dispositivos médicos do futuro. Outras metodologias também têm sido investigadas, principalmente os geradores piezoelétricos e triboelétricos. Não obstante serem capazes de gerar elevadas tensões elétricas, as correntes elétricas são ainda muito inferiores às obtidas pelos geradores eletromagnético [102–104].

Todavia, os atuais dispositivos magnéticos implantáveis de pequena escala (até microescala) requerem que elevadas correntes elétricas (geralmente excedendo 1 A) fluam nos enrolamentos dos sistemas de estimulação, para garantir a fluxos magnéticos de magnitude suficiente que induzam a osteogênese, [1, 3, 76, 105, 106]. No entanto, até à data apenas foram obtidas correntes elétricas até 150 mA em geradores com base em levitação magnética [101], embora a maioria dos estudos apenas conseguiram medir correntes até 22 mA [107]. Em suma, há uma forte necessidade de reduzir significativamente ao máximo as correntes elétricas usadas nos sistemas terapêuticos implantáveis.

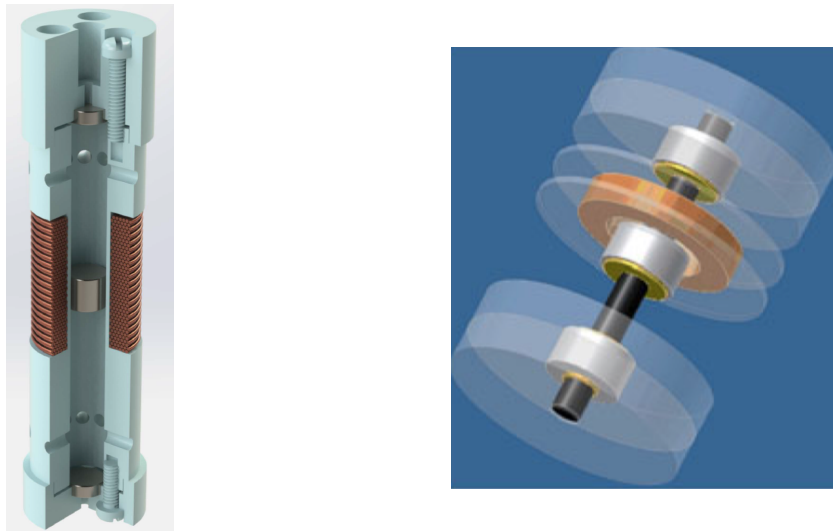


Figura 3.7: Esquemático de dois sistemas distintos de geração de energia com base em levitação magnética [46, 101].

Capítulo 4

Sistemas de monitorização da interface osso-implante

O estado da ligação osso-implante é geralmente monitorizado por imagens médicas (raios X), mas também por outras abordagens de monitorização já desenvolvidos para esse fim. Uma descrição geral dos diversos sistemas é seguidamente apresentada, estes estão subdivididos e organizados segundo a saída dos mesmos. A apresentação das diferentes abordagens de monitorização vai englobar os princípios gerais de cada uma, bem como uma descrição das suas vantagens e desvantagens [50, 108]. No final é apresentada uma tabela de síntese, na qual é abordado se estes cumprem, ou não, um conjunto de requisitos necessários a uma operação eficaz dos sistemas de monitorização para aplicação em implantes ativos instrumentados (Subsecção 1.3.2).

A estabilidade pós-operatória dos implantes é quantificada em termos de migração e micromovimentos. A migração é o movimento irrecuperável do implante, que se insere lentamente no tecido hospedeiro como consequência do carregamento. Já os micromovimentos consistem no movimento relativo entre o implante e o osso. Sugerem evidências que os micromovimentos precoces dos implantes não cimentados da anca estão fortemente correlacionados com a falha clínica e, portanto, falha prematura. Isso ocorre porque o movimento excessivo inibirá o crescimento ósseo na superfície porosa, que é a base da fixação biológica [76].

De salientar que no decorrer deste trabalho foi escrito o artigo de revisão "*Altering the course of biointegration monitoring of bone implant technologies*" referente aos sistemas alternativos aos baseados na imagiologia para a monitorização da interface osso-implante existentes. São analisadas as abordagens de monitorização desenvolvidas para sistemas de monitorização de implantes cimentados e não cimentados [108]. Aqui apresentam-se somente os estudos, relativos aos implantes não cimentados.

4.1 Análise através de imagem médica

Os métodos baseados na imagiologia são geralmente usados na deteção de falhas dos implantes. Os principais métodos são: radiografia (raio X), tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e imagiologia nuclear (PET¹ e SPECT²).

A radiografia (Figura 4.1) é o método mais usado para analisar o estado da ligação osso-implante. No entanto, as radiografias fornecem uma avaliação bidimensional de um processo fisiológico tridimensional. Estudos têm mostrado que estas são limitadas na sensibilidade à deteção da osteólise [109]. Foi evidenciada a baixa resolução deste tipo de abordagem para descolamentos inferiores a 0,7 mm, sendo que a deteção do descolamento assético na interface osso-implante só é alcançada para deslocamentos de pelo menos 2 mm [110, 111].

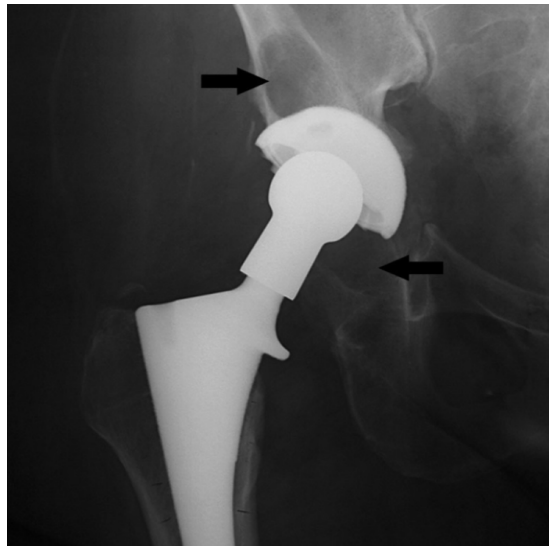


Figura 4.1: Radiografia da anca direita de uma mulher de 68 anos, a 10 anos de pós-operatório após a inserção de uma prótese total primária não cimentada. Pode-se observar osteólise inflamatória (a perda óssea peri-articular é indicada por setas) [4].

São também usadas técnicas como a artrografia (imagens obtidas por TC), onde é injetado um corante na articulação alvo com o intuito de aumentar o contraste das imagens capturadas por raio X, permitindo que o diagnóstico tenha maior precisão [112]. A TC combina raios X com tecnologia computacional, de modo a produzir uma imagem mais detalhada. A TC quantifica de forma mais precisa a osteólise, em comparação com as radiografias na deteção da perda assética da prótese, por isso, a TC e a RM são mais úteis na avaliação dos tecidos periprotéticos

¹**PET**: O PET é uma técnica com base na tomografia computadorizada por emissão de positrões.

²**SPECT**: O SPECT é uma técnica com base na tomografia computadorizada por emissão de um único fóton.

[109]. Ao contrário da TC, a RM funciona sem radiação ionizante. A RM utiliza campos magnéticos para obter imagens de alta resolução, podendo a artrografia ser realizada com o auxílio desta [113].

Recentemente, técnicas mais modernas têm surgido, tais como a cintigrafia (Figura 4.2) [114–117], que consiste na administração de substâncias radioativas (radiofármaco) que posteriormente são absorvidas pelas áreas onde se pretende avaliar a integração osso-implante. As imagens geradas pela distribuição do radiofármaco permitem analisar as suas concentrações, de forma a identificar as áreas de maior atividade óssea. Num estudo elaborado por Abele *et al.* [114], com base no método de SPECT híbrido (SPECT/TC), foram adquiridas imagens de 38 pacientes (21 ancas e 17 joelhos), que foram comparadas com padrões de referência de avaliação cirúrgica possuindo 100% de sensibilidade e 97,4% de exatidão, 4 anos após a cirurgia primária.

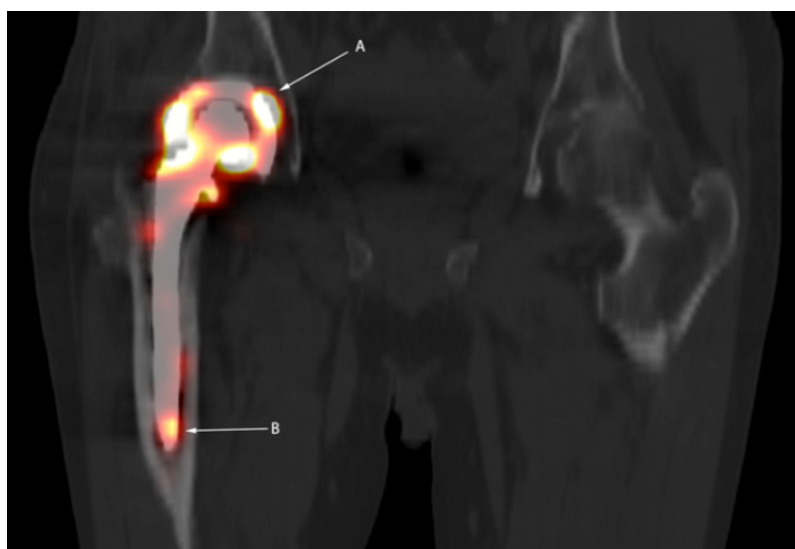


Figura 4.2: Imagens que exibem estados de deslocamento assético numa prótese da anca, obtida por cintigrafia. A) Componente acetabular. B) Componente femoral [114].

Limitações dos métodos:

Métodos recorrendo a radiografias (raio X) são métodos que não permitem quantificações precisas de estados precoces de descolamento na interface osso-implante, exceto para estados já avançados de descolamento. Os métodos mais modernos são mais precisos (TC, RM, cintigrafia), contudo são mais dispendiosos. Uma limitação de todas as técnicas com base em imagiologia é a impossibilidade de monitorização do estado da interface osso-implante ao longo das atividades quotidianas dos pacientes, contudo é também limitada uma atuação terapêutica personalizada e customizada. Por isso, diversos investigadores têm vindo a optar por abordagens de monitorização alternativas às soluções disponibilizadas pela imagiologia.

4.2 Análise por vibração

O descolamento dos implantes pode ser determinado com base na análise de vibrações (Figura 4.3). Esta tem sido o método de monitorização do estado de integração entre osso-implante mais investigada nos últimos anos. Um estudo conduzido por Georgiou *et al.* [118] mostrou que os testes de vibração fornecem informações mais precisas sobre a estabilidade das ATAs do que as radiografias. Quando comparados com os métodos de diagnóstico, através de radiografias dos mesmos pacientes, os testes de vibração mostraram-se 20% mais sensíveis e capazes de diagnosticar mais de 13% dos pacientes, relativamente às técnicas de raio X.

4.2.1 Método 1: Excitação mecânica extracorporal / Saída mecânica extracorporal

Georgiou *et al.* [118] projetou uma tecnologia não invasiva para diagnosticar a falha na ATA. Estes autores usaram um *shaker* (excitações até aos 1000 Hz) e um acelerómetro, ambos extracorpóreos, sendo que um é posicionado no joelho (ou próximo ao côndilo distal femoral) e outro na anca, respetivamente. A avaliação da estabilidade das ATAs é realizada pela análise do sinal de saída (aceleração), sendo que quando este apresenta distorção (presença de harmónicos) são detetados estados de descolamento, na presença de um dos três cenários: cinco ou mais harmónicos; harmónicos com amplitude superior a 50% da frequência fundamental; duas ou mais frequências ressonantes. As falhas na integração osso-implante são denotadas até aos 2000 Hz, sendo que os harmónicos podem surgir excedendo 100 Hz além da frequência de excitação.

Rieger *et al.* [119] desenvolveu um método para analisar o estado de osseointegração de uma ATA com ênfase na haste e no copo acetabular, no qual simulou quatro estados de fixação osso-implante: (i) haste e copo acetabular estáveis; (ii) haste solta e copo acetabular estável; (iii) haste e copo acetabular soltos; (iv) haste estável e copo acetabular solto. Foi fornecida uma excitação mecânica extracorpórea (100-2000 Hz) e, posteriormente, foram identificadas as subseqüentes alterações na frequência de ressonância com o auxílio de três acelerómetros extracorpóreos. A análise dos resultados revelou mudanças na ressonância para valores mais baixos, em especial, nos testes em que a haste se encontrava solta. Esta tecnologia relata apenas dois estados de integração (estável e solto), embora permita diferenciar estados de combinações haste-copo acetabular.

Alshuhri *et al.* [120, 121] também propôs uma tecnologia não invasiva, a fim de detetar a falha no componente acetabular das ATAs. Foram posicionados extracorporalmente um *shaker* no côndilo lateral femoral e dois acelerómetros na crista ilíaca do maior trocânter, através da saída destes, é possível analisar as proporções harmónicas relativamente à frequência inicial. Excitações mecânicas foram aplicadas na faixa de 100-1500 Hz e a falha acetabular é detetada se for observada uma harmónica. Diferentes níveis de fixação podem ser identificados (os autores

analisaram dois estados de falha). A falha distingue-se através de uma ampla faixa de frequência (até 1000 Hz) e os harmónicos pode ser detetados se excederem mais do que 100 Hz da frequência inicial.

Rieger *et al.* [122] também desenvolveu uma tecnologia alternativa para monitorizar o estado de integração das ATAs. Uma matriz de atuadores piezoelétricos foi usada para fornecer uma excitação extracorporal, através de ondas de choque. Estas excitações foram empregues a partir do côndilo lateral do joelho sobre o grande trocânter e a crista do ílio. Nestes mesmos locais foram colocados três acelerómetros extracorporais para permitir análises com base na mudança da frequência de ressonância. Esta tecnologia permitiu determinar mudanças significativas na faixa de 4-847 Hz (a maioria acima de 100 Hz) entre 386 Hz e 847 Hz e pode ser usada para distinguir diferentes estados das combinações haste-copo, mas concluindo apenas dois níveis de integração: seguro ou solto.

Lannocca *et al.* [123] e Varini *et al.* [124] projetaram um dispositivo médico personalizado, de forma a medir a estabilidade intraoperatória (Figura 4.4). Este sistema compreende um piezoelétrico para proporcionar excitações na faixa de 1200-2000 Hz e um acelerómetro localizado no maior trocânter, ambos extracorpóreos. O acelerómetro é usado na análise da estabilidade primária, através da monitorização da frequência de ressonância. A fim de determinar entre estável e quase-estável é necessária a ocorrência de uma mudança de frequência de 5 Hz. Diferentes testes fornecem dados sobre diferentes estabilidades primárias [124].

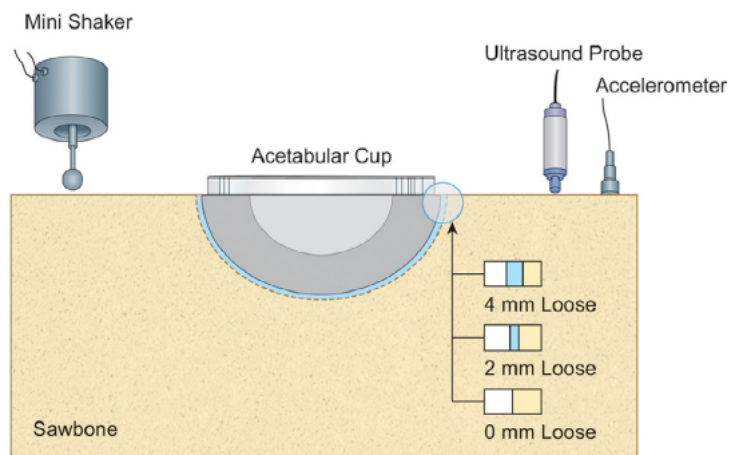


Figura 4.3: Ilustração de um mini-*shaker* que fornece o sinal de excitação de entrada, os respetivos componentes de leitura (sonda de ultrassom e acelerómetro), e um copo acetabular [123].

O estudo de Pastrav *et al.* [125] teve como fim avaliar *in vivo* o estado de integração osso-implante na ATA em ambiente operatório, através de sucessivos golpes aplicados por cirurgiões controlados com recurso a um martelo (o estudo incluiu 83 pacientes, dos quais 30 possuíam próteses não cimentadas e 53 parcialmente cimentadas). A alteração da frequência de saída fornece informações confiáveis so-

bre a estabilidade osso-implante durante a inserção, podendo detetar com precisão o ponto final de inserção e reduzir o risco de complicações intraoperatórias. Também contribuíram para a monitorização perioperatório um *shaker* e uma cabeça de impedância mecânica adicionados no colo do fémur, e assim foram detetados aumentos nos padrões da resposta em frequência em função do aumento da rigidez entre os estágios sucessivos de inserção.

Jiang *et al.* [126] tentou uma metodologia não invasiva para distinguir entre falhas (por desgaste ou desalinhamento) em ATJ. São usados para impor excitações extracorporais, um dinamómetro isocinético com base na extensão/flexão do joelho em movimentos (até $67^\circ/s$), e um acelerómetro posicionado na rótula sobre a pele. Os estágios inicial e final da falha podem ser identificados através da análise das relações da potência espectral dos pólos dominantes de uma função de transferência representativa dos sinais de vibração. Os sinais fisiológicos fémur/rótula também são capazes de detetar o desgaste dos componentes do joelho. Um limiar, usando a razão de potência espectral média dos pólos dominantes, foi encontrado para identificar falhas no implante. Além disso, as falhas na interface são detetadas por reduções nas relações espectrais de potência para frequências inferiores a 100 Hz.

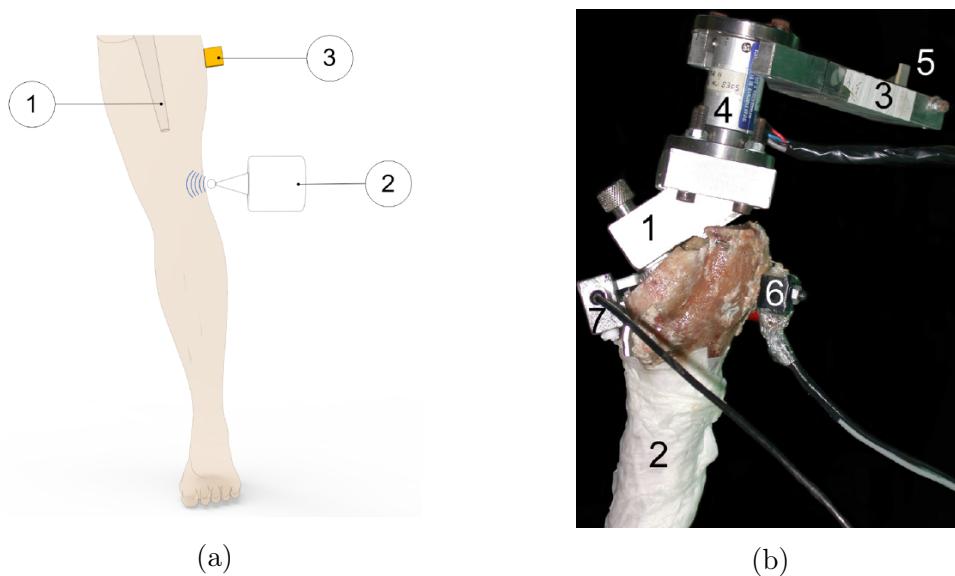


Figura 4.4: Ilustrações referentes ao método 1: Excitação mecânica extracorporal / Saída mecânica extracorporal para fixações vibracionais. a) Esquemático de uma ATA, nas quais: (1) implante; (2) excitação de entrada (*Shaker*); (3) Acelerómetro extracorporal que mede a vibração resultante do sistema osso-implante [108]. b) Ilustração da tecnologia intra-operatória desenvolvida por Varini *et al.*, descrito pelos autores como: (1) Suporte da haste; (2) fémur; (3) alça para aplicação do torque; (4) célula de carga; (5) componente que fornece a excitação ao sistema; e (6) acelerómetro [124].

4.2.2 Método 2: Indução magnética extracorporal / Saída mecânica extracorporal

Ruther *et al.* [82, 127] desenvolveu um conceito caracterizado pela existência de uma bobine extracorpórea, que excita um oscilador magnético que pode ser acoplado em diferentes sistemas de próteses como as usadas na ATA e ATJ. O conceito passivo representado consiste num sistema mola e amortecedor, sendo a massa uma esfera magnética. O sistema ao ser excitado faz com que o oscilador colida com a membrana, criando um conjunto de vibrações ao longo dos tecidos adjacentes ao implante, podendo estas, ser posteriormente medidas através de um acelerómetro localizado externamente na superfície da pele. Mudanças nas características das frequências de vibração são dependentes da condição de fixação do implante, podendo mesmo prever diversos estados de osseointegração. Frequências em torno dos 300 e 400 Hz permitem detetar descolamentos ligeiros ou avançados, respetivamente.

Na figura 4.5 está representada a configuração anteriormente abordada [82], em que foram realizados testes *in vitro* em pernas dianteiras de porco.

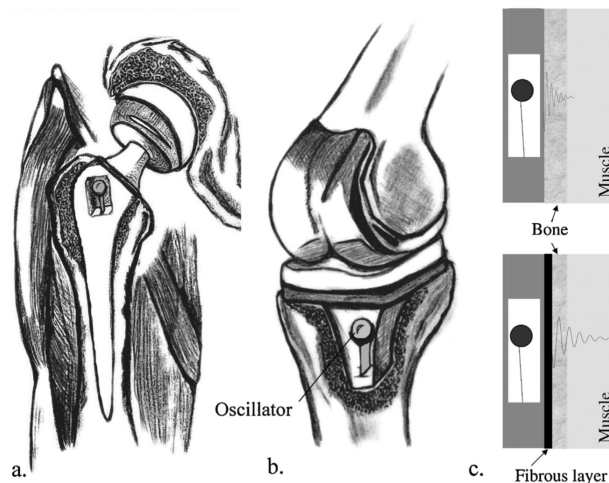


Figura 4.5: Implantes endoprotéticos com oscilador integrado. a) Substituição total da anca. b) Substituição total do joelho. c) Secção do sistema oscilador-implante [82].

4.2.3 Método 3: Excitação mecânica intracorporal / Saída mecânica extracorporal

Glaser *et al.* [128] desenvolveu uma nova metodologia para mensurar o estado de osseointegração da ATA. A excitação é provocada pelo deslocamento interno do implante consoante os movimentos do paciente. A vibração mecânica foi detetada por dois acelerómetros triaxiais, um colocado no maior trocânter e o outro na região anterior da coluna ilíaca superior. A separação acetábulo-fémur é identificada

através de um som de alta frequência, que é originado pelo impacto da cabeça femoral com o componente acetabular.

Limitações dos métodos:

Os métodos propostos foram projetados para implantes da ATA e ATJ, embora também possam ser aplicados noutros implantes ósseos. O método mais investigado foi o de excitação e saída mecânica extracorporal, apesar de também terem sido usadas excitações mecânicas intracorporais e indução magnética extracorporais. Observa-se que várias tecnologias recorrem a acelerómetros para realizar uma monitorização extracorporal. No que diz respeito à monitorização da interface das ATAs, verifica-se que foram desenvolvidas tecnologias para a deteção do descolamento da haste femoral assim como do copo acetabular. Nota-se que três das tecnologias descritas são capazes de identificar diferentes estágios de descolamento e as restantes são limitadas na deteção do descolamento. No entanto, nenhuma tecnologia foi projetada para analisar o estado da integração osso-implante ao longo dos diferentes locais do implante.

As tecnologias para ATJs concentraram-se na deteção de falhas na interface. Relativamente ao período efetivo de monitorização, verifica-se que a maioria dos sistemas de monitorização foram projetados para realizar uma deteção pós-operatória e apenas três tecnologias foram aplicadas em operações de monitorização intracorporal. A análise da interface osso-implante é realizada de diversas formas: (i) pela alteração da frequência de ressonância; (ii) pelas distorções da forma de onda à saída; (iii) pelas relações harmónicas; (iv) pelas frequências centrais; (v) pelos micromovimentos entre osso-implante; (vi) pelas relações espectrais na potência; (vii) pelos períodos transitórios.

Em suma, uma limitação geral dos métodos dos sistemas de vibração consiste na análise da vibração de saída, que varia consoante o paciente devido aos tecidos moles ao redor dos implantes influenciarem fortemente a propagação das ondas mecânicas [129].

4.3 Análise acústica

O fenómeno de geração de ondas sonoras, incluindo ultrassónicas, por materiais submetidos a processos de deformação e fratura é denominado emissão acústica (EA) (Figura 4.3). A EA resulta da libertação rápida de energia, durante a formação e propagação de fendas dentro de um material e pode ser detetada usando sensores apropriados [130]. É evidenciado que o método é particularmente adequada para a análise dinâmica dos processos de deformação e fratura óssea, aos quais era, e ainda é, frequentemente aplicada [130].

Diferentes métodos baseadas na deteção de EAs parecem aparentemente bem-sucedidas na avaliação não destrutiva de materiais e componentes.

4.3.1 Método 1: Excitação mecânica extracorpórea / Sinal acústico extracorpórea

Unger *et al.* [131] desenvolveu uma metodologia não invasiva, a fim de avaliar a estabilidade da ATA. Foi provocada manualmente uma excitação através do choque de um dispositivo metálico contra o implante. E, posteriormente, foi usado um microfone extracorpórea anexado ao côndilo lateral, avaliando assim, a interface osso-implante através da análise da frequência de ressonância, considerando que esta aumenta à medida que a estabilidade aumenta (400 a 800 Hz).

Alshuhri *et al.* [120, 121] usou uma abordagem semelhante à anteriormente descrita, embora também tenha usado uma sonda de ultrassom extracorpórea. O descolamento da interface osso-implante é identificado através da análise dos harmónicos do sinal de saída. Diferentes cenários de descolamentos (Figura 4.6) podem ser correlacionados através de diferentes harmónicos. As medidas usando a sonda de ultrassom foram realizadas na faixa de 200-1500 Hz, embora a excitação mais sensível tenha sido observada para frequências na faixa de 200-950 Hz. De salientar que, à semelhança do estudo de Rowlands *et al.* [129], a sonda teve melhor desempenho que o uso dos acelerómetros.

Goossens *et al.* [132] realizou doze ensaios acústicos *in vitro* em três tipos de modelos ósseos: um modelo artificial, um modelo artificial pélvico e um modelo cadavérico. Este projetou um aparato, a fim de monitorizar diferentes estados de fixação do componente acetabular dos implantes da anca. Foi usado um martelo extracorpórea com vista a fornecer uma excitação ao componente acetabular. Os resultados acústicos foram medidos usando um microfone extracorpórea suspenso, acima da configuração experimental (aproximadamente 20 cm). Foram validados vários níveis de fixação, podendo ser distinguidos através da análise da frequência de ressonância de saída. Os testes mostraram diferenças na frequência de saída compreendidas entre os 9 e os 248 Hz, de acordo com os diferentes modelos (artificial, artificial pélvico e cadavérico).

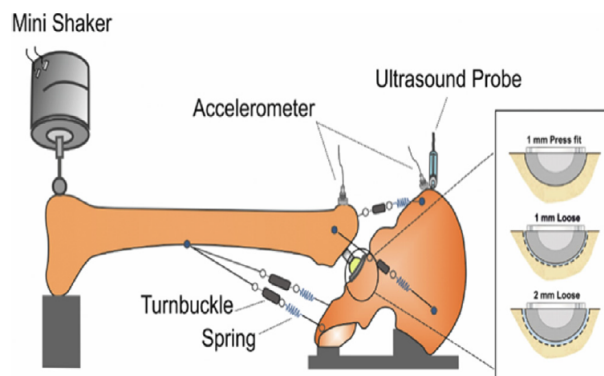


Figura 4.6: Esquemático usado na validação do método proposto por Alshuhri *et al.* [120, 121].

Dahl *et al.* [133] recorreu ao uso de uma sonda de ultrassom (Figura 4.7). Um atuador eletromecânico extracorpóreo, localizado ao redor do tornozelo, gera uma excitação mecânica resultando numa vibração no componente talar. São analisados estados de solto e fixo através da análise das magnitudes dos harmónicos com a frequência de entrada: esta relação diminui à medida que o estado das fixações é melhorado.

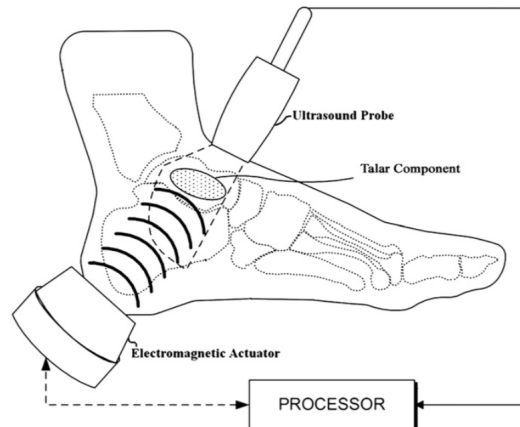


Figura 4.7: Sistema de validação do sistema de ultrassom *doppler*. Pode ver-se um sistema eletromecânico que aplica uma vibração, enquanto a sonda de *doppler* deteta a vibração resultante do componente talar [133].

4.3.2 Método 2: Excitação mecânica intracorporal / Sinal acústico extracorporal

Glaser *et al.* [128, 134] usa um transdutor de som fixo à superfície da pele próximo da articulação da anca, a fim de analisar as EAs provocadas pelo deslocamento do implante. Usou ainda acelerómetros triaxiais para validação do modelo, conseguindo uma grande correlação entre os dois sistemas.

4.3.3 Método 3: Indução magnética extracorporal / Sinal acústico extracorporal

Ewald *et al.* [135, 136] desenvolveu um método semelhante ao proposto por Ruther *et al.* (abordado nas tecnologias vibracionais). Ruther *et al.* [82, 127] incorporou um sistema massa-mola, que é excitado através de indução magnética externa por uma bobine (Figura 4.8). Ewald *et al.* usou um microfone extracorpóreo para auscultar as emissões sonoras originadas pelas colisões dos osciladores (massa do sistema) com as paredes do implante. A emissão do som de saída foi gravada nas frequências compreendidas entre 0 e 20 kHz. Diferentes cenários de osseointegração podem ser detetados (os autores identificaram até 4) através das alterações na frequência de ressonância à saída. As variações de frequência são de 10 kHz entre fixo e solto.

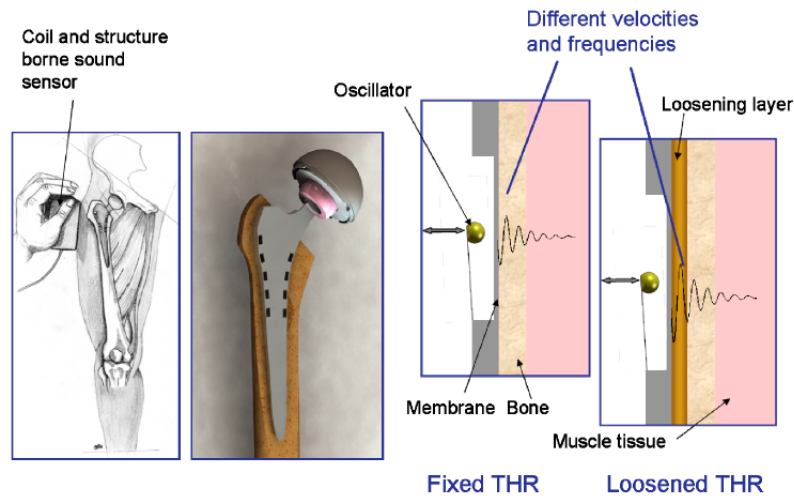


Figura 4.8: Princípio do sensor de deteção de descolamento *in vivo* acústico "ativo" para ATA, proposto por Ewald *et al.* [136].

Limitações dos métodos:

À semelhança da abordagem dos sistemas por vibração também as tecnologias acústicas apresentam a limitação comum que consiste no facto de, dependendo dos pacientes, a propagação das ondas ser influenciada pelos tecidos moles circundantes. A eficácia dos métodos pode também ficar comprometida por diversos fatores ambientais como os ruídos provenientes de ambientes de fundo. Contudo, os ruídos ambientais podem ser evitados fornecendo um espaço controlado, embora esse cenário exclua a possibilidade de uma monitorização contínua. Outros sinais acústicos procedentes de fontes internas indesejadas podem ser evitados usando dados de ruídos já conhecidos. Destaca-se também que o uso de *shakers* ou martelos pode causar dor e desconforto ao paciente. A maioria das tecnologias referidas requer estímulos extracorporais: (i) vibração mecânica; (ii) indução magnética. Apenas uma tecnologia foi desenvolvida para registar emissões acústicas originadas pelo movimento do implante. Todos os estudos descritos usam sensores extracorporais para monitorizar o estado da interface osso-implante. Salienta-se ainda, que dois métodos minimizam o desconforto do paciente através do uso da indução magnética como excitação. Da mesma forma que nas abordagens por vibração, a deteção do descolamento foi calculada principalmente pela análise da alteração da frequência de saída, embora também tenha sido avaliada através das diferenças harmónicas e da análise da amplitude. Nenhuma das tecnologias apresentadas é capaz de identificar as regiões onde ocorre o descolamento, no entanto todas as tecnologias conseguiram distinguir mais do que uma fase de descolamento. Um problema comum a todas as tecnologias é a incapacidade de fornecer dados sensoriais ao longo da vida diária dos pacientes (monitorização limitada às instalações do laboratório).

4.4 Bioimpedância elétrica

4.4.1 Método 1: Corrente elétrica extracorporal / Diferença de potencial elétrico extracorpóreo

Um dos métodos bastante usadas na caracterização de tecidos biológicos é a análise através da bioimpedância elétrica [137, 138]. Através desta são obtidas características de um dado tecido pela injeção da corrente elétrica nos de eletrodos externos (Figura 4.9). Tecidos diferentes têm propriedades dielétricas diferentes. Assim, tecidos e órgãos podem ser distinguidos (capítulo 2 secção 2.4, onde são abordadas as propriedades dielétricas dos tecidos).

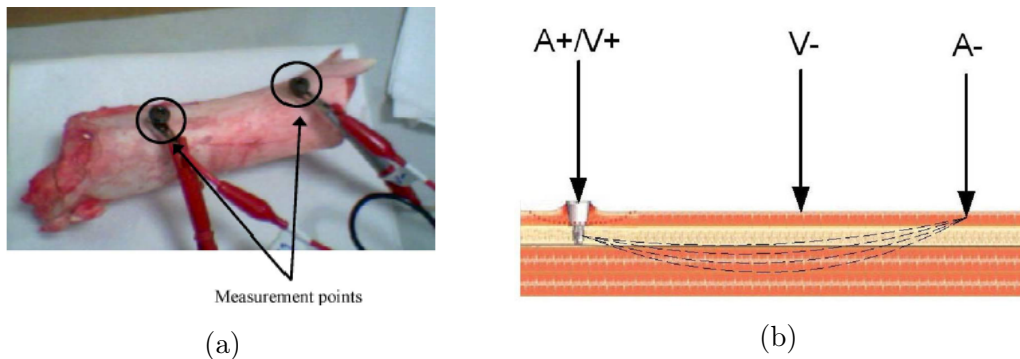


Figura 4.9: Método desenvolvido por Arpaia *et al.* [137, 138] com base na bioimpedância elétrica. a) Ilustração de um ensaio *in vitro*; b) Esquemático do princípio físico, onde pode denotar-se os eletrodos colocados na superfície da pele onde foi aplicada uma corrente alternada (A + / A-), resultando numa queda de tensão (V-) que pode ser diretamente correlacionada com a bioimpedância elétrica.

Arpaia *et al.* [137, 138] aplicou o conceito anteriormente descrito para mensurar o estado de osseointegração dos implantes. Este usou dois eletródos extracorporais, nos quais foi injetada uma corrente elétrica. Posteriormente, analisou a queda de tensão ocorrida entre eletrodos, estando a impedância elétrica resultante correlacionada com a estado da interface osso-implante: a impedância aumenta para baixos níveis de osseointegração.

Foram realizados testes *in vitro* (Figura 4.9a) e *in vivo*, no entanto, nunca foram realizados ensaios/testes para aplicações intracorporais.

Limitações dos métodos:

Analisando a única tecnologia proposta, conclui-se que o uso de componentes extracorporais limitam a capacidade de monitorização, pois o seu uso é restringido a um ambiente específico (laboratório). Outra limitação importante é a influência da fisiologia do paciente, visto que esta tecnologia depende diretamente da resposta dos tecidos aos estímulos elétricos o sinal de saída varia de acordo com a

composição dos tecidos. Uma possibilidade de superar essa limitação é criar uma base de dados com os valores típicos de impedância consoante as características físicas do paciente. Ainda assim, devido à complexidade do tecido humano essa tecnologia pode ser difícil de ser aplicada.

4.5 Indutância magnética

4.5.1 Método 1: Indutância magnética extracorporal / Indutância magnética extracorporal

Ruther *et al.* [139] desenvolveu um novo método baseando-se na indução magnética como meio de excitação. A estrutura conceitual é composta por uma bobine extracorporal, que é usada para excitar os osciladores magnéticos no interior do implante. O oscilador é constituído por uma mola de aço conectada a uma esfera magnética na sua extremidade (Figura 4.10). O campo magnético gerado extracorporalmente estimula a esfera magnética a movimentar-se intracorporalmente, fazendo esta colidir com uma membrana, após isto, com outra bobine extracorporal é medida a velocidade do oscilador (esfera), sendo o estado da interface osso-implante dependente da velocidade da mesma.

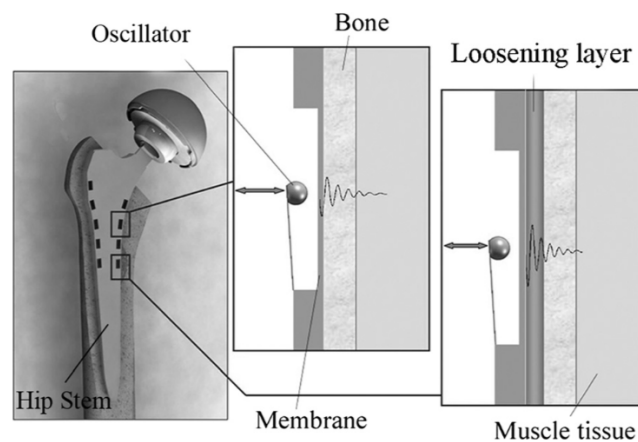


Figura 4.10: Esquemático de um novo método de monitorização para aplicação em implantes femorais. Esquerda: Haste da anca com membranas integradas. Centro: Detalhe do sensor com contacto próximo com o osso. Direita: Detalhe do sensor em zona de perda óssea [139].

Ewald *et al.* [135] desenvolveu um método piezoacústico para monitorizar o estado de osseointegração de implantes. A tecnologia consistia num cristal piezo (Figura 4.11). Este é incorporado no implante, sendo acionado por uma bobine extracorpórea. De acordo com o estado da interface osso-implante, a vibração gerada apresenta diferentes características de amortecimento que podem ser medidas, através de outra bobine extracorpórea. Diferentes estados da interface podem

ser distinguidos através da análise da amplitude do sinal de saída para excitações com uma frequência constante (os autores relataram uma frequência de 83 kHz).

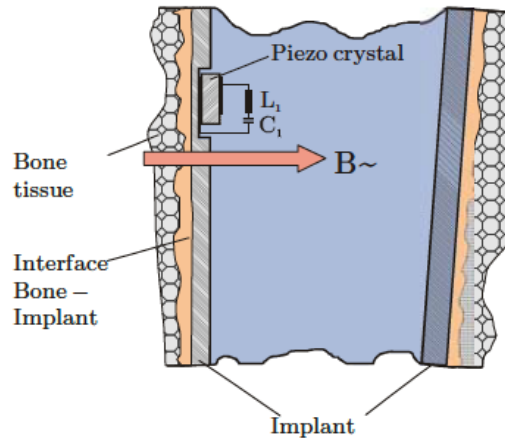


Figura 4.11: Método piezoacústico proposto por Ewald *et al.* [135]

Limitações dos métodos:

O uso da indução magnética na medição da integração osso-implante requer materiais não magnéticos na interface dos implantes. Essa questão pode revelar-se problemática, uma vez que o projeto de novos implantes pode requerer o uso de multimateriais. Os métodos explicados não possibilitam a integração de todos os componentes dentro dos implantes, pois necessitam de bobines extracorporais para realizar a excitação e monitorização do estado de osseointegração. Além disso, o risco de interferência eletromagnética enfatiza a necessidade de um aparelho de teste controlado. Ambas as tecnologias descritas estão limitadas a análises em ambiente laboratorial excluindo a possibilidade de uma monitorização contínua e limitadas ainda pela proximidade entre os componentes, sendo que apenas foram validadas *in vitro*. Para executar a operação de monitorização em várias regiões, diversos componentes devem ser incorporados dentro dos implantes ao longo das paredes destes. Assim, requerem-se componentes miniaturizados para evitar comprometer a integridade física do implante. De notar ainda que, da mesma forma que as abordagens de monitorização com base em sistemas de vibração e acústica, estes métodos são também fortemente influenciados pelo paciente e pelas alterações na condição dos tecidos (amortecimento variável conforme o paciente).

4.6 Análise por deformação mecânica

Vários estudos têm sido realizados *in vitro* e *in vivo* com o intuito de realizar a medição de tensões e deformações *in vivo* como método de monitorização de estados ósseos. Tem sido demonstrado, na prática clínica e através de modelos

animais, que a cicatrização óssea está criticamente relacionada com o grau de estabilidade e carga do implante [88].

Até ao momento, existem vários métodos de análise da deformação óssea sobre carga. O método mais usado recorre ao uso de extensómetros, que tem uma variação em tensão proporcional à variação da resistência que por sua vez varia consoante a deformação óssea. No entanto, o uso de extensómetros em seres humanos é limitado, principalmente devido à difícil interligação com o osso, por causa da irregularidade do mesmo, e aos problemas de biocompatibilidade relativos aos seus materiais constituintes.

4.6.1 Método 1: Forças mecânicas intracorporais / Deformação óssea intracorporal

Burton *et al.* [140] desenvolveu um sensor "*Bio-compatible wireless inductive thin-film strain sensor*" de forma a monitorizar o crescimento ósseo, tendo como base um circuito passivo resistivo-indutivo-capacitivo (Figura 4.12a). Este novo sensor é dotado de duas abordagens de monitorização (dois circuitos), de forma a conseguir medir a tensão axial, assim como, a tensão radial. O primeiro método tem como base o uso de placas paralelas de forma a formar um condensador, sendo constituídas por eléctrodos de metal e uma camada dielétrica de poliamida. O segundo método usa um elemento altamente resistivo não linear de titânio. Em ambos os circuitos o dielétrico muda de acordo com a deformação ocorrida. Os valores da capacidade variáveis são avaliados por mudanças na frequência de ressonância: o aumento das deformações faz com que a frequência de ressonância se altere para valores mais baixos. Esta tecnologia destina-se a operar em contacto com o tecido ósseo, sendo por isso composta apenas por materiais biocompatíveis (Figura 4.12b).

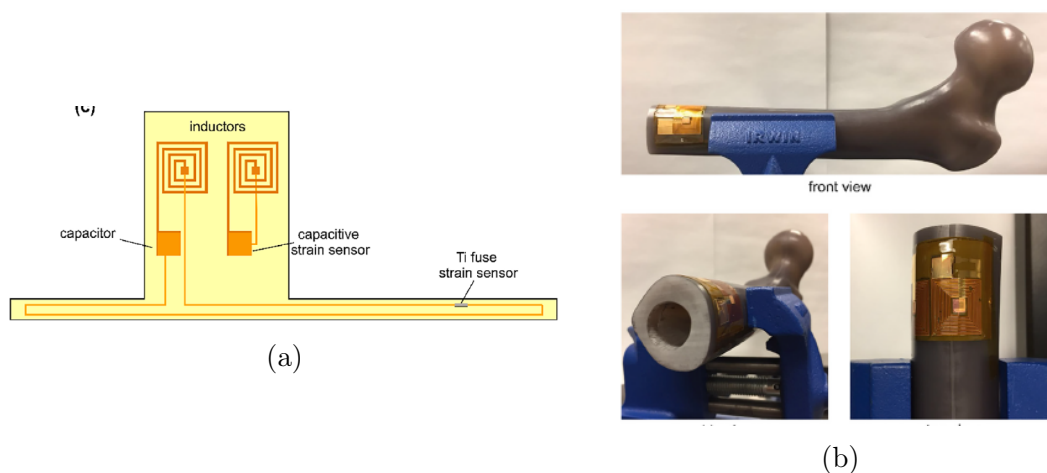


Figura 4.12: Sensor "*Bio-compatible wireless inductive thin-film strain sensor*" desenvolvido por Burton à esquerda, assim como, um exemplo da sua aplicação à direita [140].

4.6.2 Método 2: Forças mecânicas intracorporais / Deformação da placa de fixação intracorporal

À medida que a consolidação normal da fratura progride (osseointegração), a estabilidade mecânica inerente à fratura aumenta. Estudos em animais, usando extensómetros, demonstraram consistentemente que assim que a cicatrização da fratura ocorre, existe uma redução da carga mecânica medida pelo hardware implantado [88]. Na cicatrização anómala (levando à pseudartrose ou não-união), esta transferência gradual de carga do implante para o tecido nativo é significativamente alterada. Nesses casos, teoriza-se que o tecido de cicatrização não segue a cascata reparadora esperada [88].

McGivray *et al.* [88] incorporou um sistema microeletromecânico (MEMS) para a monitorização do estado de fixação de ossos longos por meio de placas de fixação (restabelecendo a continuidade óssea por meio cirúrgico (osteossíntese)) em modelos animais. Dados *in vivo* indicam que há uma redução na frequência de ressonância ao longo do tempo com o aumento da osseointegração.

Limitações dos métodos:

As abordagens por análise de deformação mecânica são apropriadas apenas para monitorização do processo de reparo ósseo, em casos de fraturas ósseas traumáticas. Estes não respondem aos requisitos do novo conceito de sistemas de monitorização para implantes instrumentados, pois todos estes precisam de alimentação externa, não operam de forma não invasiva e com interação mínima com os tecidos peri-implantares e não permitem a monitorização controlável e personalizável para várias regiões-alvo dos tecidos. É de salientar que, na última tecnologia aqui apresentada a análise é efetuada através da resposta em frequência, obtida através de indução magnética com componentes extracorpóreos. Isso enfatiza a necessidade de um ambiente controlado, pois o ruído eletromagnético pode interferir nos resultados. Em relação à tecnologia do primeiro método, uma vez que o circuito deve operar em contacto com o osso, ele também pode manifestar-se como um obstáculo para a integração óssea.

4.7 Tecnologias de monitorização já desenvolvidas para implantes instrumentados

De seguida são apresentadas três tecnologias de monitorização já desenvolvidas para implantes instrumentados, sendo que algumas destas foram usadas em fixações cimentadas podendo no entanto, ser também aplicadas em fixações não-cimentadas.

4.7.1 Método 1: Excitação mecânica extracorporal / Sinal mecânico intracorporal

Puers *et al.* [141] projetou uma prótese instrumentada para a anca (Figura 4.13), alojando um acelerómetro entre outros componentes eletrónicos adicionais na cabeça do implante. A deteção do descolamento do implante é observada analisando a distorção da forma de onda do sinal de aceleração de saída quando vibrações extracorporais (100 a 200 Hz) são acionadas por um *shaker* colocado na extremidade distal do osso femoral. Os implantes descolados são detetados pela disparidade entre o sinal de excitação e o resultado da aceleração medido. Distinguiram-se dois estados de interface osso-implante: fixo ou descolado.

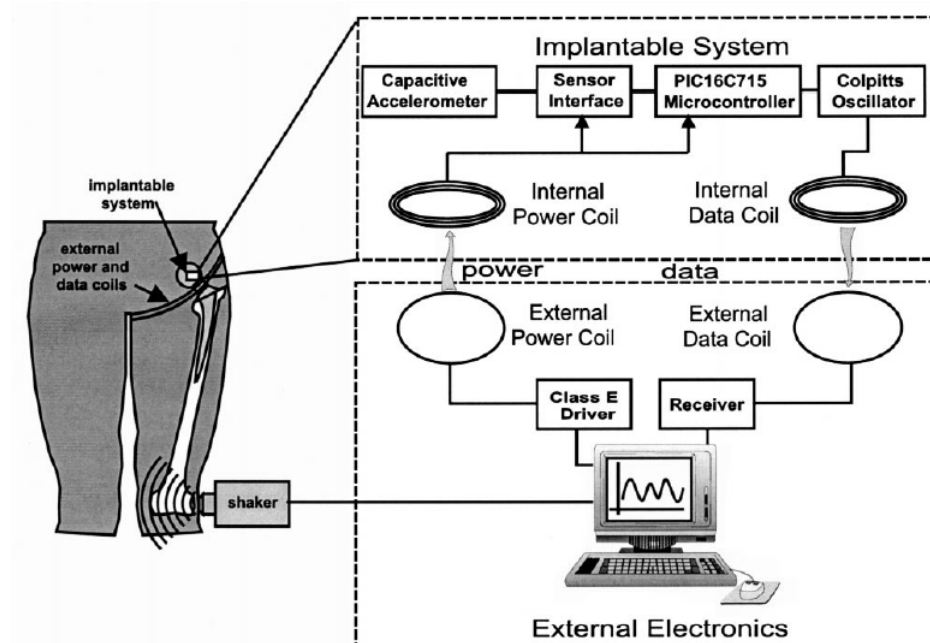


Figura 4.13: Sistema desenvolvido por Puers *et al.* [141] para detetar o descolamento na ATA, semelhante ao sistema usado por Marschner *et al.*[142].

Marschner *et al.* [142] incorporou um acelerómetro de dois eixos, assim como todo um conjunto eletrónico de suporte dentro de um implante instrumentado para a anca (extremidade distal da haste), como se pode ver na figura 4.14, para medir mudanças na frequência de ressonância das vibrações de saída após um *shaker* extracorporal produzir uma excitação mecânica (500 a 2500 Hz) no côndilo distal do fémur, a fim de detetar o estado de descolamento das ATAs. Esta tecnologia também inclui a capacidade de realizar uma monitorização sem fios e de ser alimentada indutivamente. Dois estados de descolamento podem ser distinguidos na faixa de frequências compreendidas entre os 1500 a 2500 Hz. O limite de *threshold* pode exceder 300 Hz.

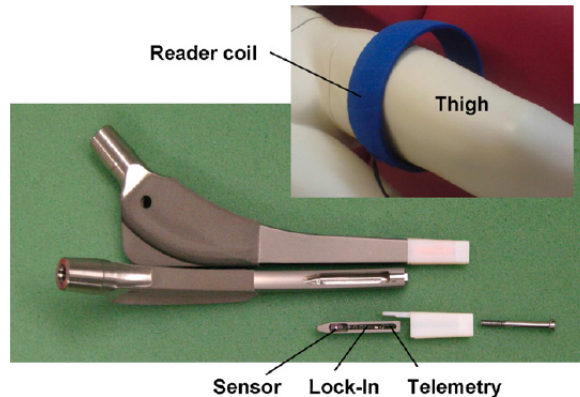


Figura 4.14: Implante para a ATA desenvolvida por Marschner *et al.*. Na figura é visível o acelerómetro, o sistema de telemetria, bem como o local onde são inseridos no implante, é ainda possível observar como é posicionada a bobine extracorporal usada na realização da excitação.

Sauer *et al.* [143] desenvolveu uma tecnologia semelhante à de Marschner *et al.* [142] incorporando um acelerómetro de três eixos na cabeça do implante (e alguns componentes eletrónicos adicionais). Através de um *shaker* colocado na parte central do fémur forneceram-se excitações mecânicas extracorporais (500 a 2500 Hz). O descolamento do implante é observado através de alterações na frequência de ressonância das acelerações medidas no interior do implante. Três estados de descolamento foram detetados na faixa de 500 a 1500 Hz: descolamento máximo, médio e mínimo. Esses estados podem ser distinguidos de acordo com alterações na frequência até 100 Hz (aproximadamente na faixa de 20 a 100 Hz).

Limitações dos métodos:

Em relação aos métodos de monitorização desenvolvidos por Puers *et al.* [141], Marschner *et al.* [142] e Sauer *et al.* [143] como contêm componentes localizados extracorporalmente não é fácil direcionar os sinais de excitação gerados. A miniaturização da fonte de excitação pode ser realizada para abrigar toda a tecnologia dentro do implante, no entanto esta atualização tecnológica não seria suficiente para identificar com precisão diferentes regiões. A alternativa seria projetar sistemas de vibração mecânica extracorporais muito mais complexos, isto é, com capacidade de fornecer excitações para regiões alvo muito específicas. Embora os implantes instrumentados tenham sido projetados para incorporar sensores de aceleração, microcontroladores e componentes eletrónicos adicionais, de modo a suportar a deteção e a transmissão de dados, o processamento de dados é realizado de forma extracorporal. A capacidade de processamento intracorporal exigirá componentes eletrónicos precisos e unidades de processamento complexas, pois as mudanças em baixas frequências devem ser detetadas automaticamente, o que certamente aumentará a complexidade e conseqüentemente tornará os implantes instrumentados caros. Além disso, nenhuma destas tecnologias foi validada *in vivo*.

4.8 Sistemas de monitorização capacitivos (elétro-dos planares listrados)

A dissertação de mestrado de Luís Henriques teve como objetivo a validação *in vitro* de um sistema capacitivo composto por quatro elétrodos planares listrados [50]. O comportamento *in vitro* da capacidade elétrica de 8 amostras porcinas em função do deslocamento entre a amostra e a interface sensorial pode ser visto na figura 4.15.

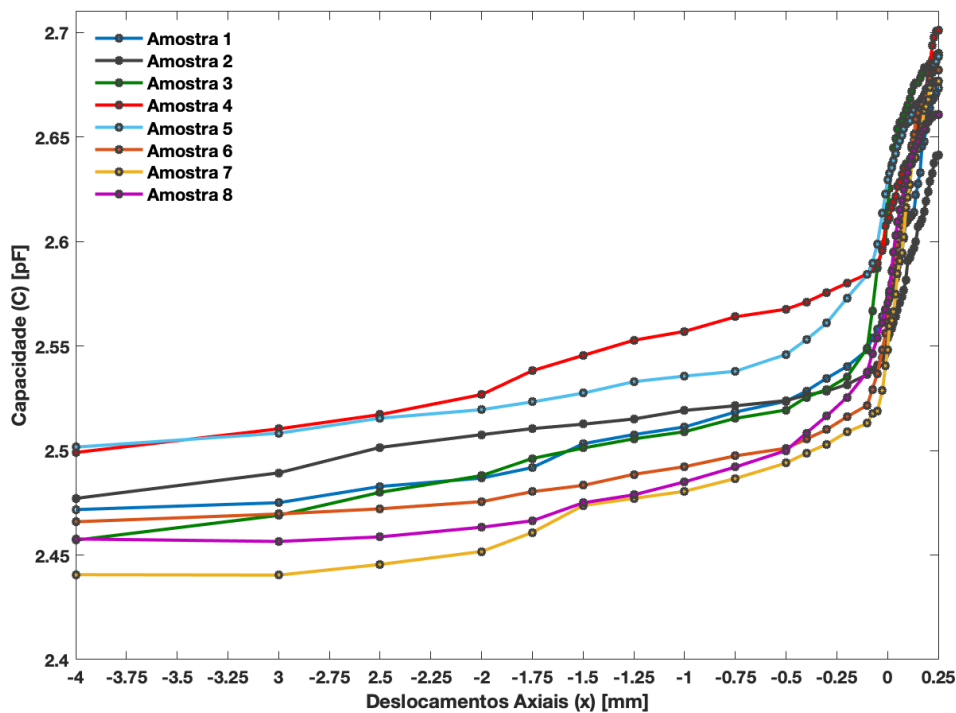


Figura 4.15: Resultados obtidos de 8 ensaios relativos à aproximação e contacto de diferentes amostras cadavéricas porcinas (adaptado) [50].

Foi denotado uma grande correlação entre ensaios, ficando bastante explícito o aumento da capacidade elétrica consoante a aproximação / contacto da amostra óssea com a interface sensorial (Figuras 4.15 e 4.16) [50].

Tendo como base a análise da figura 4.16, observa-se um aumento da capacidade elétrica, com pequenas variações, entre os deslocamentos $-4 \leq x \leq -0,5$ mm, havendo um aumento médio de 0,0506 pF. Denota-se variações mais acentuadas da capacidade elétrica no intervalo $-0,5 \leq x \leq -0,1$ mm correspondendo a um aumento de 0,0250 pF, sendo o aumento mais notável na zona que antecede o contacto e pós contacto da estrutura óssea com a interface sensorial, compreendido ente $-0,1 \leq x \leq 0,25$ mm onde se verifica um aumento de capacidade elétrica de

0,1297 pF que corresponde a $\approx 63,18\%$ do incremento da capacidade elétrica total do ensaio [50].

De salientar que o valor máximo da média da capacidade elétrica foi de 2,6767 pF e o mínimo de 2,4714 pF, a qual pode ser modelada analiticamente através da equação 4.1, o valor da capacidade elétrica para qualquer deslocamento dentro do intervalo estabelecido. Esta equação foi calculada com um $R^2 = 0,9882$ [50].

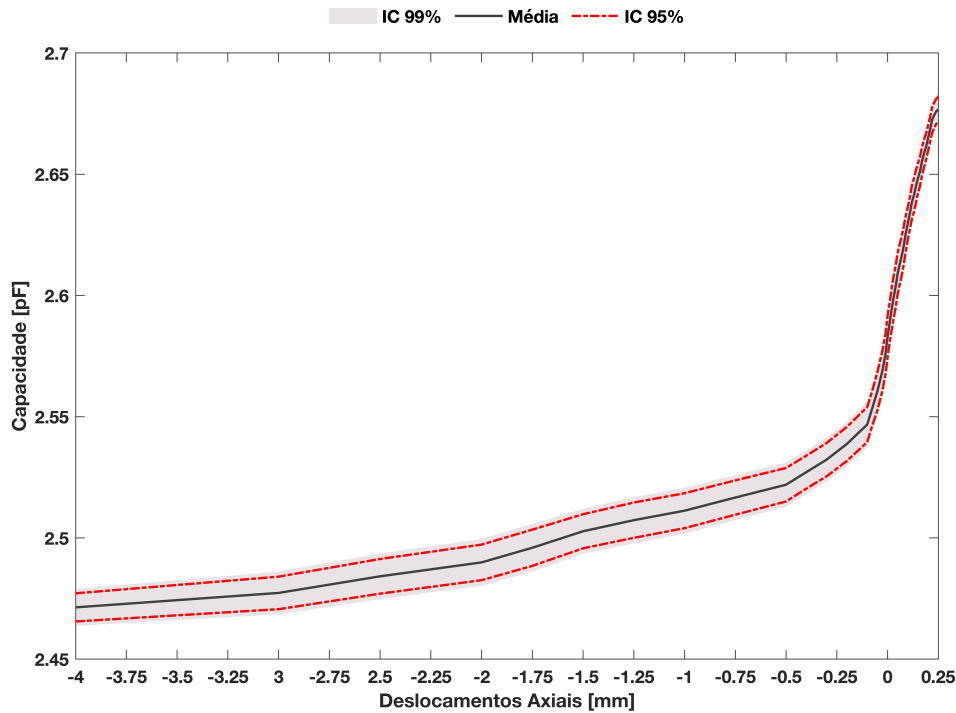


Figura 4.16: Média dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. ICs de 95e99% calculado pelo DP entre amostras em relação à média do conjunto de amostras.

$$C(x) = \sum_{i=0}^6 p_i x^i; \quad -4 \leq x \leq 0,25 \quad [mm] \quad (4.1)$$

$p_0 = 2,588$, $p_1 = 0,2925$, $p_2 = 0,4217$, $p_3 = 0,2894$, $p_4 = 0,09628$, $p_5 = 0,01495$, $p_6 = 0,0008502$;

Os ICs foram calculados através do desvio padrão tendo como base a média. Verificou-se para um IC de 99% que o limite superior à média máximo foi de 2,6835 pF e o valor mínimo de 2,4790 pF, já para o valor inferior à média os valores são de 2,6699 pF para o valor máximo e 2,4637 pF para o valor mínimo. No IC de 95%, o valor do limite superior à média foi de 2,6819 pF e de 2,4772 pF para o

valor máximo e mínimo respetivamente, já para o limite inferior à média o valor máximo é de 2,6715 pF e o mínimo é de 2,4656 pF. Verificando-se, assim, para o IC de 99% um desvio máximo da média das amostras de $\pm 0,0115$ pF e mínimo de $\pm 0,0067$. Por outro lado, para o IC de 95% o desvio máximo da média é de $\pm 0,0087$ pF e o mínimo de $\pm 0,0051$ pF. Pela análise da figura 4.16, os desvios mínimos correspondem à zona em que a amostra está na região pós contacto ($x=0,25$ mm) e os desvios máximos à zona de pré contacto com a interface sensorial ($x=-4$ mm) [50].

Métodos e Modelos

Capítulo 5

Métodos e Modelos

Ao longo da dissertação realizaram-se modelos computacionais, assim como ensaios experimentais com o intuito de validar um novo conceito de estimulação indutivo e monitorização capacitivo, ambos numa só configuração de micro-escala. Foram ainda desenvolvidos modelos computacionais com capacidade de previsão dos resultados experimentais de um sistema de monitorização capacitivo composto por quatro elétrodos planares listradas (obtidos num trabalho realizado anteriormente [50]). Segue-se uma descrição pormenorizada dos diferentes métodos e materiais usados.

5.1 Desenvolvimento dos modelos computacionais

Para a implementação dos modelos computacionais recorreu-se a dois softwares: o *SolidWorks* (v. 2017/2018, *Dassult Systemes*) foi usado para a modelação geométrica dos componentes; o *COMSOL Multiphysics* (v. 5.3a, *COMSOL*) foi escolhido para a simulação de campos magnéticos ao longo do meio celular, assim como para a análise da variação da capacidade elétrica consoante os diferentes estados de interface osso-implante.

5.1.1 *SolidWorks* - 2018

O *SolidWorks* é um software de CAD (*Computer Aided Design*) e baseia-se em computação paramétrica, criando formas tridimensionais a partir de formas geométricas elementares. No ambiente do programa, a criação de um sólido ou superfície começa tipicamente com a definição da topologia num esboço 2D ou 3D. A topologia define a conectividade e certas relações geométricas entre vértices e curvas, no esboço e externos ao esboço [144].

Neste programa foram modelados geometricamente todos os componentes dos modelos a simular, os quais foram guardados em formato *.step*. Na Figura 5.1 pode-se ver dois modelos 3D desenvolvidos nesta plataforma, que posteriormente foram importados para o *COMSOL*.

5.1.2 COMSOL Multiphysics (v. 5.3, COMSOL)

O *COMSOL Multiphysics* é uma plataforma de simulação que engloba todas as etapas do fluxo de trabalho de modelação, desde a definição das geometrias dos estimuladores ou dos sensores capacitivos, as propriedades dos materiais, e as físicas que descrevem as dinâmicas dos sistemas modelados [145].

Os valores da capacidade elétrica foram calculados com o auxílio do módulo “*Electric Current (ec)*”, que é apropriado para modelar o fluxo da corrente elétrica alternada (AC) em meios condutores, assim como no cálculo de capacidades elétricas. Os campos eletromagnéticos foram simulados usando a interface física do *COMSOL “Magnetic and Electric Fields”*. Esta permite resolver as equações de *Maxwell* no domínio da frequência, conforme expresso pelas equações (5.1) a (5.8).

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \quad (5.1)$$

$$\mathbf{E} = -\nabla \cdot V - \frac{d\mathbf{A}}{dt} \quad (5.2)$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} \quad (5.3)$$

$$B = \nabla \times \mathbf{A} \quad (5.4)$$

$$J = \sigma \mathbf{E} + \frac{d\mathbf{D}}{dt} \quad (5.5)$$

$$\mathbf{D} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \mathbf{E} \quad (5.6)$$

$$\mathbf{B} = \mu_0 \mu_r \mathbf{H} \quad (5.7)$$

$$\mathbf{n}_2 \cdot (\mathbf{J}_1 - \mathbf{J}_2) = 0 \quad (5.8)$$

Onde: \mathbf{E} - intensidade do campo elétrico [V/m]; \mathbf{D} - deslocamento elétrico [C/m^2]; \mathbf{H} - intensidade do campo magnético [A/m]; \mathbf{B} - densidade do fluxo magnético [T]; \mathbf{J} - densidade de corrente [A/m^2]; \mathbf{A} - vetor do potencial magnético [Vs/m]; ε_0 - permissividade do vácuo [F/m]; ε_r - permissividade relativa; μ_0 - permeabilidade do vácuo [H/m]; μ_r - permeabilidade relativa; σ - condutividade elétrica [S/m]; V - potencial elétrico [V]; \mathbf{n}_2 é a normal no meio dois, na interface entre dois meios \mathbf{J}_1 e \mathbf{J}_2 ; \mathbf{J}_n densidade de corrente do meio n [A].

5.2 Sistemas de estimulação indutivos

A potencialidade das arquiteturas indutivas planares e *quasi*-planares de fornecer estímulos usando baixas potências foi o principal requisito no estudo de um novo estimulador, uma vez que estas têm sido usadas para implementar estimuladores magnéticos de pequena escala para dispositivos implantáveis [90, 92, 97, 99, 106]. Uma arquitetura planar e duas *quasi*-planares já foram projetadas para fornecimento de estímulos magnéticos às células ósseas em cultura, durante os dois primeiros estágios de remodelação óssea (proliferação e diferenciação) [97].

A arquitetura planar (arquitetura-P), composta por um enrolamento com geometria planar em forma de espiral e diâmetro de fio de micro-escala ($5\ \mu\text{m}$), como ilustrado pela Figura 5.1a, foi primeiramente analisada. Analogamente, foi explorada a capacidade de uma arquitetura *quasi*-planar (arquitetura- μM) compreendendo um núcleo cilíndrico rodeado por um enrolamento helicoidal de camada única, contendo poucas espiras (20) com diâmetro de fio de micro-escala ($5\ \mu\text{m}$). Esta última arquitetura, bem como, as suas dimensões geométricas são similares às experimentadas por Bonmassar *et al.* [90, 92, 106]. A produção das arquiteturas P e μM para experiências eletrofisiológicas é tecnicamente desafiadora, uma vez que, estas devem ser suficientemente pequenas para serem incorporadas em dispositivos implantáveis, e ainda assim garantir a capacidade de induzir densidades de fluxo magnético na gama osteogénica [90, 146].

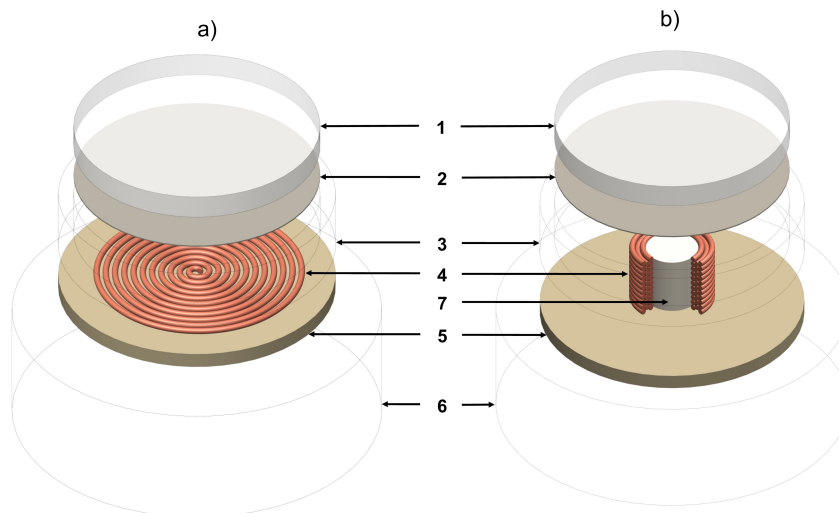


Figura 5.1: Modelos computacionais de arquiteturas indutivas: a) modelo P para arquitetura-P; b) modelo μM para a arquitetura- μM e modelo $\mu\text{M-kT}$ para a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$. Domínios: 1 - meio fisiológico (solução líquida); 2 - Camada celular (estágio de proliferação) ou tecido celular (estágio de diferenciação); 3 - Placa de Petri; 4 - Enrolamento (arquitetura-P, arquitetura- μM e arquitetura- $\mu\text{M-kT}$); 5 - substrato; 6 - ar; 7 - núcleo (arquitetura- μM e arquitetura- $\mu\text{M-kT}$).

Neste seguimento, um novo modelo indutivo foi proposto para minimizar significativamente o fornecimento de corrente elétrica, usando uma arquitetura *quasi*-planar (arquitetura- μ M-kT), composto por um núcleo cilíndrico rodeado por um enrolamento helicoidal, que por sua vez é constituído por múltiplas camadas (elevado número de espiras (1000)) e um diâmetro de fio em micro-escala ($5 \mu\text{m}$). Trata-se, portanto, de uma arquitetura mais complexa e conseqüentemente ainda mais difícil de fabricar comparativamente às arquiteturas P e μ M, já mencionadas. A metodologia proposta baseia-se na relação aproximada da proporcionalidade entre a densidade de fluxo magnético e o produto da corrente elétrica com o número de espiras de uma bobine eletricamente excitada ($B \propto NI$), obtida a partir da lei de Ampère [147].

5.2.1 Detalhes das simulações das estruturas indutivas

Todos os modelos implementados consideram aparatos experimentais recentemente validados *in vivo* e *in vitro* para análise de estímulos eletromagnéticos, ao longo dos estágios de proliferação e diferenciação de células MC3T3 osteoblásticas. Este aparato é descrito, de seguida, de forma pormenorizada [1, 73, 97, 106].

Antes de mais, é importante salientar que este método experimental assegura que não existem contactos célula-estimulador, garantindo desta forma, uma terapia baseada numa metodologia não invasiva. Assim sendo, foi modelado usando sete domínios: núcleo, enrolamento, meio de cultura (uma solução líquida), camada celular (durante o estágio de proliferação) ou tecido celular (durante o estágio de diferenciação), caixa de *petri*, substrato e ar. Os enrolamentos e núcleos foram posicionados sobre um substrato de policarbonato e sob uma caixa de *petri* de poliestireno. Esta última, por sua vez, contém uma cultura celular composta por uma camada celular ou de tecidos e um meio de cultura (Figura 5.1). Os estágios de remodelação foram considerados aproximadamente homogêneos [1]. As camadas celulares ou de tecidos foram posicionadas acima da caixa de *petri* e cobertas por uma solução líquida, visto que as células MC3T3 osteoblásticas são altamente aderentes às superfícies de poliestireno [1, 148]. A espessura da camada orgânica aderente foi duplicada para simulações relacionadas com o estágio de diferenciação, a fim de assemelhar-se a um tecido celular organizado formado principalmente por células MC3T3 e colagénio tipo I (uma proteína que corresponde a aproximadamente 90% da matriz orgânica óssea) [1]. As caixas de *petri* poliméricas e os substratos poliméricos foram usados devido à alta resistividade elétrica dos mesmos. Os enrolamentos foram considerados de cobre, seguindo a metodologia de trabalhos anteriores [90, 91, 97, 99]. As propriedades dos núcleos ferromagnéticos foram tomadas como as de uma liga de Ni-Fe (*permalloy*) [149]. A Tabela 5.1 apresenta todas as dimensões geométricas correspondentes a cada arquitetura. A Tabela 5.2 descreve as propriedades elétricas e magnéticas dos materiais orgânicos e inorgânicos consideradas com a finalidade de modelar numericamente todas as arquiteturas.

Tabela 5.1: Dimensões dos respetivos domínios das arquiteturas P, μM e $\mu\text{M-kT}$ dos estimuladores biomagnéticos.

Domínio	arquitetura-P	arquitetura- μM	arquitetura- $\mu\text{M-kT}$
Enrolamento	alt ¹ : 5 μm ; diam ² : 1 mm; diam fio: 5 μm	alt: 1 mm; diam: 1 mm; diam fio: 5 μm ; NE ³ : 20;	alt: 1 mm ^(a) ; diam int: 1 mm ^(a) ; diam ext: 1,05 mm ^(a) ; diam fio: 5 μm ^(a) ; NE: 1000 ^(a) ;
Núcleo	—	alt: 1 mm; diam: 900 μm ;	alt: 1 mm ^(a) ; diam: 900 μm ^(a) ;
Meio de cultura (solução líquida)		diam: 3,5 mm; esp ⁴ : 1 mm;	
Camada celular (proliferação)		diam: 3,5 mm; esp: 10 μm ;	
Tecidos celulares (diferenciação)		diam: 3,5 mm; esp: 20 μm ;	
Caixa de <i>Petri</i>	diam: 4,5 mm; esp: 500 μm ; alt: 2 mm		
Substrato	diam: 4,5 mm; esp 500 μm		
Ar	alt: 8,51 mm	diam: 10,5 mm; alt: 9,5 mm	

¹ altura, ² diâmetro, ³ número de espiras, ⁴ espessura.

^(a) Dimensões geométricas que foram variadas, de modo a que sua influência pudesse ser quantificada.

Tabela 5.2: Propriedades elétricas e magnéticas dos materiais orgânicos e inorgânicos aplicadas nas arquiteturas de estimuladores biomagnéticos.

Domínio	Permeabilidade elétrica relativa	Condutividade elétrica [S/m]	Permeabilidade magnética relativa	Ref.
Enrolamento	1	6×10^7	1	[1, 106]
Núcleo	1	$1,74 \times 10^6$	5×10^4	[149]
Meio de cultura (solução líquida)	73	1,6	1	[150, 151]
Camada celular (proliferação)	73	$1,2 \times 10^{-7}$	1	[150, 152]
Tecidos celulares (diferenciação)	73	$1,2 \times 10^{-7}$	1	[153, 154]
Caixa de <i>Petri</i>	2,6	$6,7 \times 10^{-4}$	1	[1, 155]
Substrato	3	$6,7 \times 10^{-4}$	0,866	[155]
Ar	1	0	0	[1, 106]

A densidade e as distribuições do fluxo magnético dos modelos foram analisadas

com recurso aos modelos numéricos desenvolvidos pelo *COMSOL Multiphysics*. Os estímulos de campo magnético, aplicados por todas as arquiteturas indutivas aos tecidos celulares ósseos em experiências *in vitro*, foram simulados usando 3 modelos computacionais de elementos finitos: (i) o modelo P para a arquitetura-P, (Figura 5.1a); (ii) o modelo μM para a arquitetura- μM (Figura 5.1b); (ii) o modelo $\mu\text{M-kT}$ para a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ (Figura 5.1b).

Todos os domínios consideraram-se homogêneos e isotrópicos e foram usadas malhas finas 3D de elementos lineares tetraédricos de segunda ordem (método de *Delaunay*). O refinamento da malha e o dimensionamento do domínio "Ar" foram conduzidos por análise de convergência (erro de 2% com base no critério de paragem). A condição de homogeneidade de *Neumann* foi imposta aos limites internos. É de notar que se estabeleceu como condição inicial um potencial magnético nulo ($A = 0$) em toda a arquitetura.

5.2.2 Excitações aplicadas aos estimuladores

Os enrolamentos foram alimentados por uma fonte de corrente na faixa de 0,5-12,5 mA, de acordo com a equação $I = \frac{I_{pp}}{2} + \frac{I_{pp}}{2} \cdot \text{sign}(\sin(\omega t))$. A excitação descrita ao longo deste trabalho refere-se à corrente de pico I_{pp} com uma onda quadrada (50% *duty cycle*) e à frequência de 15 Hz. Estes parâmetros foram selecionados tendo por base diversos estudos *in vitro* e *in vivo*, nos quais se destacam respostas osteogénicas positivas induzidas por estes estímulos, usando estimulação magnética ao longo de vários períodos de exposição [87, 156–160].

5.3 Previsão computacional dos resultados dos sistemas de monitorização obtidos *in vitro*

Dois sistemas de monitorização capacitivos planares, baseados na variação da capacidade elétrica consoante as variações no dielétrico após variações na interface osso-implante, foram analisadas computacionalmente. As duas arquiteturas foram desenvolvidas de acordo com os requisitos estabelecidos na subsecção 1.3.2, acerca dos novos sistemas de monitorização. Trata-se de sistemas de baixo consumo energético e reduzidas dimensões. Na figura 5.2 estão ilustradas as linhas de campo elétrico que se originam (dielétrico) quando o sistema capacitivo é alimentado eletricamente por um sinal em tensão elétrica.

Uma das arquiteturas foi testada experimentalmente *in vitro* num trabalho precedente deste, sendo constituído por elétrodos planares listrados (EPL) com dimensões $10 \times 1 \times 0,1$ mm equidistantes entre si 0,5 mm (Figura 5.3a) [50]. Uma outra arquitetura aqui proposta é uma arquitetura híbrida indutiva-capacitiva *quasi*-planar (HIC-qP). A arquitetura é muito similar à arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ do sistema de estimulação proposto (Figura 5.1b), embora os enrolamentos passam a ser elementos passivos e os núcleos elementos ativos (Figura 5.3b). Um dos núcleos desta arquitetura é um ânodo alimentado a 5 V sendo e o outro o cátodo (0 V).

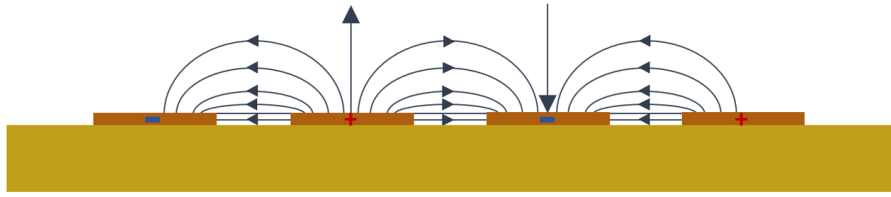


Figura 5.2: Ilustração esquemática do sensor capacitivo de elétrodos planares listrados [50].

Como o nome indica este é um sistema híbrido, possuindo no mesmo dispositivo um sistema de estimulação e monitorização. Este mantém as características da arquitetura- μ M-KT. No entanto, as dimensões da arquitetura foram alteradas devido a restrições que surgiram, a fim de ser exequível a sua maquinação, sendo alterada para um núcleo de 6 mm de diâmetro e uma altura de 1,5 mm. Estas alterações foram necessárias para que posteriormente fossem realizados ensaios experimentais *in vitro* com o intuito de analisar o desempenho desta arquitetura como sistema de monitorização.

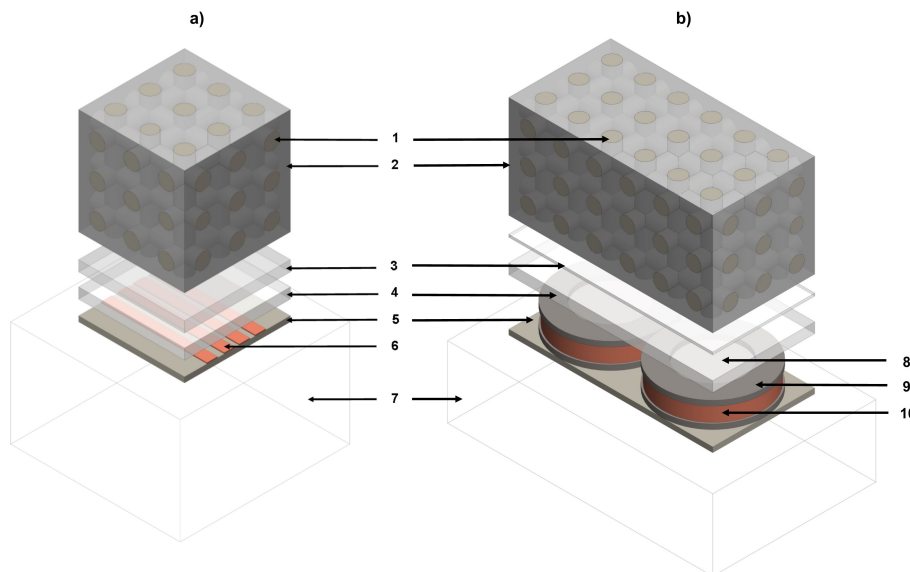


Figura 5.3: Modelos computacionais das arquiteturas de monitorização. a) Arquitetura de elétrodos planares listrados; b) Arquitetura híbrida indutiva-capacitiva *quasi*-planar; Domínios: 1 - Parte óssea líquida; 2 - Parte óssea trabecular; 3 - Camada de ar; 4 - Placa polimérica; 5 - Substrato; 6 - Elétrodo; 7 - Ar envolvente; 8 - Núcleo; 9 - Suporte aos enrolamentos da bobine; 10 - Bobine (enrolamentos);

5.3.1 Modelo simplificado do osso

Dada a grande complexidade da estrutura do osso trabecular optou-se por elaborar dois tipos de modelos: (i) um modelo bifásico real simplificado; (ii) e um modelo

instrumental simplificado [161]. A simplificação dos modelos teve como objetivo diminuir o tempo de computação em relação ao uso de estruturas complexas (realistas) construídas através de imagens de micro-CT. Foram consideradas duas fases na construção do osso simplificado: a fase líquida (35%) e a fase trabecular (65%) [53]. Com base nestas percentagens foram desenvolvidos modelos com as seguintes dimensões: $10 \times 10 \times 10$ mm, para a arquitetura capacitiva e $20 \times 10 \times 10$ mm para a arquitetura híbrida. Na figura 5.4 é possível observar as duas fases constituintes do osso: na figura 5.4a está representada a parte líquida sendo que na figura 5.4b) está representada a parte trabecular .

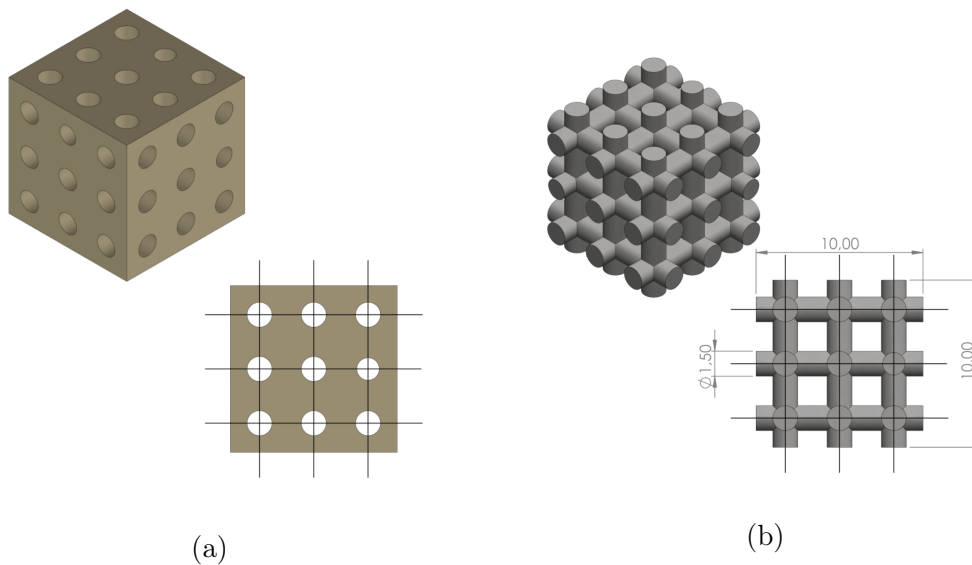


Figura 5.4: Ilustração esquemática do modelo ósseo usado nas previsões computacionais. a) parte líquida do osso b) parte trabecular.

Área de contacto ósseo vs deslocamentos axiais

Devido à grande dificuldade de se conseguir prever computacionalmente a deformação das trabéculas aquando da aplicação de uma carga/deslocamento axial, foram usados os resultados experimentais obtidos no trabalho que precedeu esta dissertação relativos à área de contacto das trabéculas ósseas de amostras de carneiro com a interface sensorial [50]. Estes resultados podem ser visualizados nas figuras C.1, C.2 e C.3 (Secção C.1 dos anexos), em que através da relação entre o número de pixéis brancos e pretos é possível quantificar a respetiva percentagem de área de contacto das trabéculas com a interface sensorial [50]. O conhecimento desta relação foi fulcral para a execução dos modelos computacionais, uma vez que existe falta de informação acerca da dinâmica que ocorre na estrutura óssea quando se aplica uma determinada carga, nomeadamente:

- Não é conhecida a dinâmica do escoamento da parte líquida que compõe o osso;

- Dificuldade / peso computacional inerente a criação / simulação de um osso obtido a partir de imagens de micro-CT;
- Dificuldade em aproximar um modelo simplificado real a realidade de uma estrutura óssea real.

Foi então calculada, a partir dos resultados experimentais de um trabalho precedente (Figura 5.5), uma equação analítica que relaciona a área de contacto / deslocamentos axiais (Equação 5.9), tendo sido obtida com um $R^2 = 0,9939$. Dois tipos de modelos foram usados na previsão: modelos bifásicos reais simplificados (pré contacto) na região $-3,75 \leq x \leq 0,148$ mm; modelos bifásicos instrumentais (pós contacto), tendo sido neste último alterado o volume da parte trabecular óssea com base na equação 5.9.

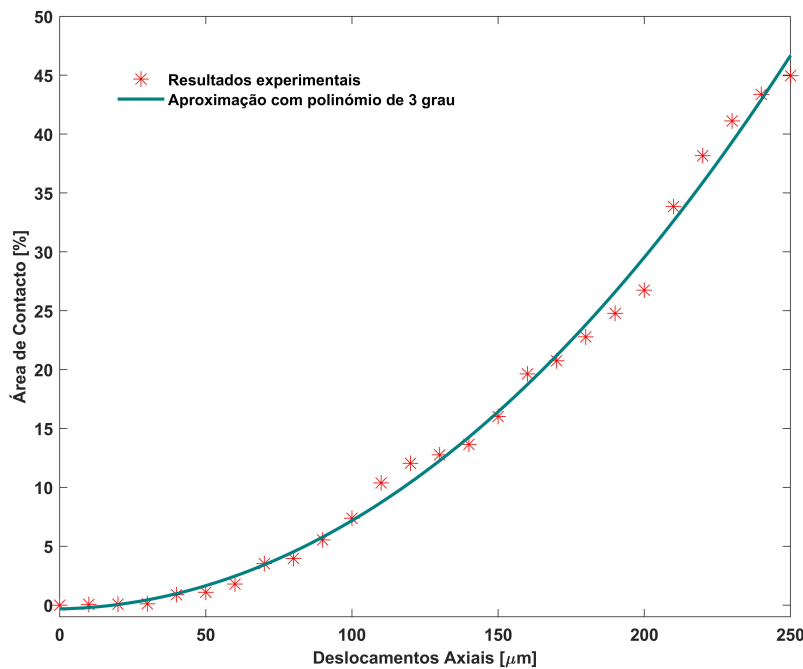


Figura 5.5: Relação entre a área de contacto das trabéculas ósseas com a interface sensorial relativamente aos deslocamentos axiais.

Para os resultados de pré contacto compreendidos no intervalo $-3,75 \leq x \leq 0,148$ mm foi encontrada uma equação analítica para cada arquitetura. Foi usado o valor 0,148 (correspondente ao deslocamento no qual há uma área de 16% de parte trabecular óssea em contacto com a interface sensorial, calculado com base na equação 5.9), sendo este o primeiro valor conhecido na região pós contacto, que foi escolhido a fim de prever melhor o comportamento da zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm, uma vez que esta zona não se consegue aproximar com suficiente exatidão da realidade experimental. A zona pós contacto, compreendida

entre $0,148 < x \leq 0,25$ foi calculada a partir dos valores de previsão computacionais de pós contacto. No cálculo da equações analíticas recorreu-se à *toolbox curve fitting 3.5.8* do *Matlab* (v. (2018b), *Mathworks*) .

Interpolação polinomial:

$$Y(x) = \sum_{i=0}^3 p_i x^i; \quad 0 \leq x \leq 250 \quad [mm] \quad (5.9)$$

$$p_0 = -0,3236, p_1 = 0,004873, p_2 = 0,0006804, p_3 = 2,082 \times 10^{-7};$$

5.3.2 Detalhes das previsões computacionais

Em todos os modelos computacionais implementados para realizar previsões da monitorização da interface osso-implante é assegurado que não existem contactos entre a estrutura óssea e o sensor, garantindo assim uma monitorização não invasiva (Figura 5.3).

Os modelos foram modelados usando 10 domínios: modelo de osso trabecular (constituído por uma parte trabecular e outra líquida), placa polimérica, elétrodos, ar envolvente, camada de ar, substrato, núcleo, enrolamentos e suporte aos enrolamentos. Os sensores de monitorização foram posicionados sobre um substrato de policarbonato e sob uma placa de poliestireno devido à sua alta resistividade elétrica. Os enrolamentos da bobine, à semelhança dos elétrodos, foram feitos de cobre. As propriedades dos núcleos ferromagnéticos na arquitetura-HIC-qP foram consideradas iguais às de uma liga de Ni-Fe (*permalloy*) [149].

O volume da camada de ar colocada sobre a placa polimérica foi ligeiramente alterado no decorrer dos ensaios, a fim de possibilitar a simulação de diferentes posições do osso trabecular, relativos a diferentes estados de aproximação da estrutura óssea à interface sensorial. Foi, ainda, variada a estrutura óssea conforme foi explicado na secção 5.3.1 (aproximando a previsão computacional o mais possível aos ensaios realizados *in vitro*).

A Tabela 5.3 apresenta todas as dimensões geométricas correspondentes a cada arquitetura. Nas Tabelas 5.2 e 5.4 descrevem-se as propriedades elétricas e magnéticas dos materiais orgânicos e inorgânicos consideradas com a finalidade de modelar numericamente todas as arquiteturas.

Os valores da capacidade elétrica dos diversos modelos foram examinados com recurso a modelos numéricos desenvolvidos e importados para o *COMSOL Multiphysics*. Um exemplo de um modelo usado nas simulações numéricas para a arquitetura-EPL e HIC-qP pode ser visualizado nas figuras 5.3a e 5.3b, respetivamente.

À semelhança dos parâmetros usados nos modelos relativos aos estimuladores indutivos, também nas simulações das capacidades elétricas usando os sistemas de monitorização capacitivos, todos os domínios foram considerados homogêneos

e isotrópicos tendo sido usadas malhas finas 3D compostas por elementos lineares tetraédricos de segunda ordem (método de *Delaunay*). O refinamento de malha e o dimensionamento do domínio “Ar envolvente” foram conduzidos por análise de convergência (erro de 2% com base no critério de paragem). A condição de homogeneidade de *Neumann* foi imposta aos limites internos. É de notar que se estabeleceu como condição inicial um potencial elétrico nulo ($V = 0$) em toda a arquitetura.

Tabela 5.3: Dimensões dos respetivos domínios das arquiteturas de monitorização.

Domínio	Arquitetura-PPL	Arquitetura-HP-CIC
Modelo do osso	$10 \times 10 \times 10 \text{ mm}^{(a)}$	$20 \times 10 \times 10 \text{ mm}^{(a)}$
Ar	variável ^(b)	variável ^(b)
Placa polimérica	dim ¹ : $10 \times 10 \text{ mm}$; esp ² : 1 mm	dim: $20 \times 10 \text{ mm}$; esp: 1 mm
Substrato	dim: $10 \times 10 \text{ mm}$; esp: $500 \mu\text{m}$	dim: $20 \times 10 \text{ mm}$; esp $500 \mu\text{m}$
Eléttodos	$10 \times 1 \times 0,1 \text{ mm}$	-
Carro bobine	-	alt ³ : $2,5 \text{ mm}$; diam ⁴ : 10 mm ;
Núcleo	-	alt: $1,5 \text{ mm}$; diam: 6 mm
Ar envolvente	$16 \times 16 \times 24,5 \text{ mm}^{(b)}$	$26 \times 16 \times 20 \text{ mm}^{(b)}$

¹ dimensões, ² espessura, ³ altura, ⁴ diâmetro.

^(a) Percentagem dos constituintes varia consoante os diferentes modelos.

^(b) Dimensões geométricas que foram variadas consoante os diferentes modelos.

Tabela 5.4: Propriedades dielétricas do osso esponjoso para a frequência de 32 kHz aplicadas nas arquiteturas de monitorização.

Domínio	Permeabilidade elétrica relativa	Condutividade elétrica [S/m]	Permeabilidade magnética relativa
Parte líquida (osso)	$5,2217 \times 10^3 - 3,934 \times 10^5 i$	0,7	1
Trabéculas ósseas	$7,6235 \times 10^2 - 4,6723 \times 10^4 i$	0,07	1

Nota: As restantes propriedades usadas nestes modelos foram referidas na tabela 5.2

5.3.3 Excitação aplicada na alimentação dos sistemas de monitorização

Ambos os sistemas de monitorização capacitivos foram alimentados por uma tensão elétrica de 5 V segundo a mesma equação usada na alimentação dos sistemas de estimulação: $V = \frac{V_{pp}}{2} + \frac{V_{pp}}{2} \cdot \text{sign}(\sin(\omega t))$. A excitação descrita refere-se à tensão de pico V_{pp} com uma onda quadrada (50% *duty cycle*) e à frequência de 32 kHz.

Esta tensão foi aplicada num dos terminais, e no outro terminal a alimentação foi definida nula (0 V) como se pode observar na figura 5.2.

5.4 Validação experimental dos sistemas de monitorização

Num trabalho que precedeu esta dissertação, foi analisado o desempenho de um sistema capacitivo planar na monitorização de diferentes interfaces osso-implante [50]. Este trabalho apenas teve componente experimental, a cujo aparato (Figura 5.10), se adicionou um novo sistema desenvolvido para acoplar o novo sistema de monitorização. É composto por: (i) duas arquiteturas- μ M-KT (Figura 5.6a); (ii) uma placa de guia (Figura 5.6b), para se alcançar um posicionamento com elevada exatidão da estrutura óssea sobre a interface sensorial; e (iii) um suporte para acoplar a amostra trabecular óssea de dimensões $20 \times 10 \times 10$ mm, (Figura 5.6c), na qual também se encontra uma amostra óssea.

Recorreu-se ao *Solidworks* para a modelação e elaboração dos desenhos técnicos (Anexo B.2), que posteriormente foram usados como guia no processo de maquiagem através de uma CNC. O acrílico transparente foi o material selecionado para ser utilizado em todos os componentes desenvolvidos neste aparato experimental.

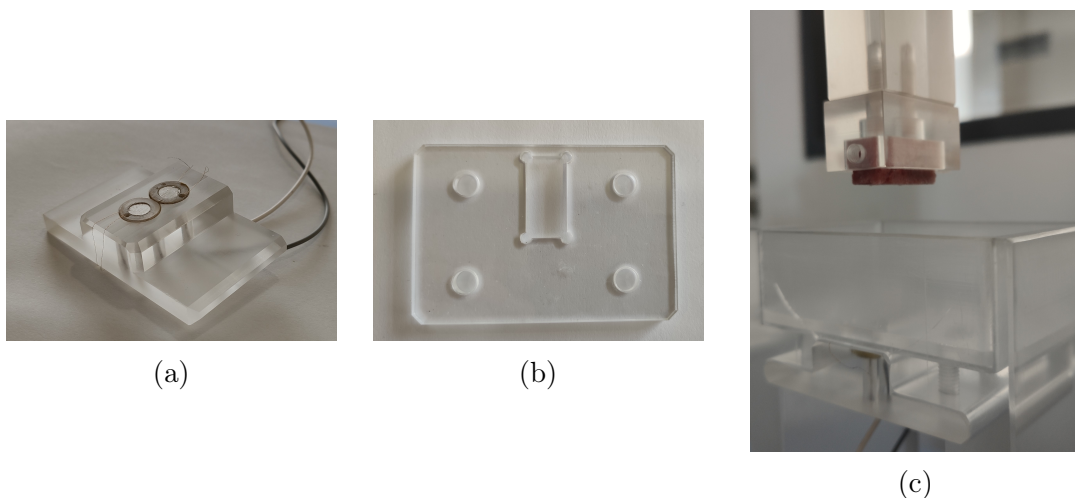


Figura 5.6: Alterações ao aparato experimental. a) Suporte da nova arquitetura de monitorização para acoplar ao aparato experimental. b) Placa de guia, de forma a diminuir o erro no posicionamento do osso sobre a interface sensorial. c) Suporte para a estrutura óssea trabecular.

5.4.1 Preparação das amostras ósseas

Para a validação experimental foi necessário dissecar, a partir de diversos fêmures de porco, várias amostras de osso trabecular de dimensões $20 \times 10 \times 10$ mm (Figura

5.7a). Os fêmures foram cedidos por um talho local um dia após o abate dos animais, tendo estes aproximadamente 8 meses aquando do abate. Inicialmente foram isoladas diversas porções de osso trabecular com o auxílio de uma serra de ferro manual, removendo, desta maneira, todas as partes contendo osso cortical, medula óssea, assim como as partes moles que vinham agregadas ao fémur. Após este processo, com o auxílio de uma fresadora ferramenteira (LC-185, First) foram maquinadas com precisão as diversas amostras de osso trabecular (Figura 5.7b). Tal procedimento foi necessário para maximizar a área de contacto das trabéculas com a interface sensorial durante os ensaios experimentais.



Figura 5.7: Preparação das amostras porcinas. a) Amostra final; b) Maquinação da face utilizando uma fresadora.

5.4.2 Circuito para monitorização da capacidade elétrica

Na validação experimental foi usado um conversor analógico-digital AD7746 (*Analog Devices*) na leitura da capacidade elétrica para diferentes estados de osseointegração (interface osso-implante). O conversor AD7746 possui uma resolução efetiva de 21 bits, alta linearidade $\pm 0,01\%$ e precisão ± 4 fF, podendo realizar aquisições de dados a uma taxa máxima de 90 Hz, possuindo dois canais de leitura [162].

O circuito de condicionamento EVAL-AD7746EB (Figura 5.8a) foi usado como interface entre o conversor AD7746 e um PC (através de uma porta USB). A comunicação com o conversor e o controlo do processo de monitorização foi realizado através do software *Evaluation Software* (v2.2, Analog Devices). Foram usados para alimentação os pinos CIN1+ (polarização positiva) e EXCB (polarização negativa) [50, 162].

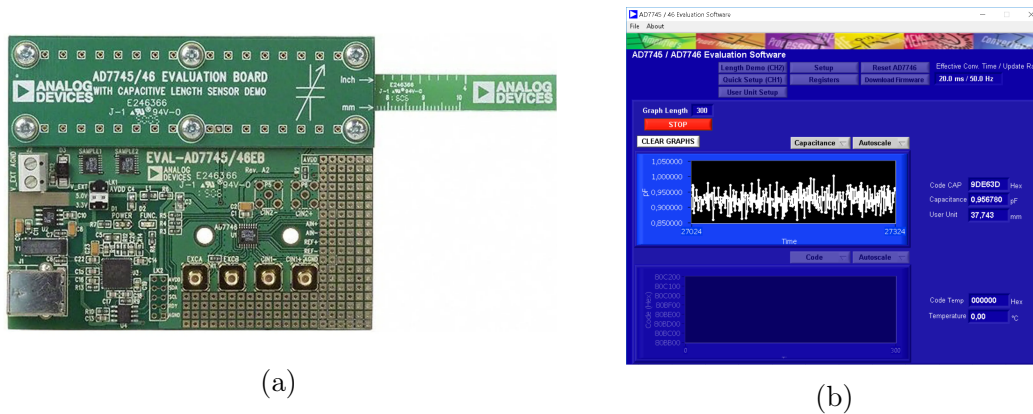


Figura 5.8: Sistemas de monitorização da capacidade elétrica nos ensaios experimentais: a) Circuito usado nos ensaios experimentais [162]; b) Software usado na aquisição *Evaluation Software* (v2.2, Analog Devices) usado para aquisição de dados.

5.4.3 Sistemas de monitorização usados

Na figura 5.9 pode-se ver os sensores desenvolvidos para os testes *in vitro* para análise do desempenho dos novos sistemas de monitorização capacitivos (arquitetura-EPL) e indutivos (arquitetura-HIC-qP).



Figura 5.9: Sensores de monitorização usados nas validações experimentais. a) arquitetura-EPL[50]; b) arquitetura-HIC-qP.

5.4.4 Procedimento experimental

A fim de analisar experimentalmente o desempenho do novo sistema de monitorização capacitivo (HIC-qP), foi usada uma máquina de compressão AGS-X 10 kN (*Shimadzu*), a qual permite a realização de ensaios de compressão com uma

precisão de $\pm 0,01 \mu\text{m}$. Este equipamento foi usado para aplicar diferentes cargas, simulando distintos estados da interface da amostra óssea com a sensorial. O controlo deste equipamento foi realizado a partir do software Trapezium X, (v. (1.4.0), Shimadzu), tendo sido definido o referencial $Z=0$ no momento em que o osso entra em contacto com a placa de acrílico, logo acima da interface sensorial do aparato experimental.

No início de cada ensaio foi realizada a calibração do sistema de aquisição da capacidade elétrica usando o *Evaluation Software*. O conversor AD7746 foi configurado no modo “*single-ended*” com uma taxa de amostragem de 50 Hz. Foram obtidos 300 valores da capacidade elétrica para cada posição da amostra óssea referente à interface sensorial, a fim de reduzir a influência do ruído e assegurar a medição da capacidade elétrica no seu estado estacionário.

Antes do início de cada ensaio aguardou-se 15 minutos para que as amostras pudessem descongelar. Garantiram-se condições similares nos diferentes ensaios. No final de cada ensaio toda a estrutura foi desinfetada usando álcool etílico.

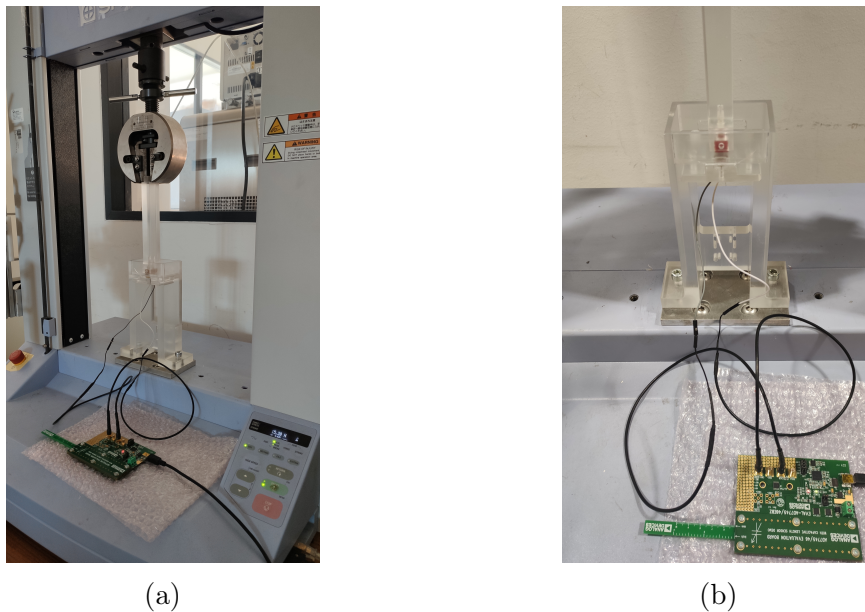


Figura 5.10: Aparato experimental: a) Aparato completo, onde se observa a máquina usada na compressão (*Trapezium X, Shimadzu*) e a placa de monitorização da capacidade elétrica; b) Aparato experimental detalhado, onde se pode ver a amostra trabecular óssea, inclusive.

5.4.5 Testes de compressão e descompressão

Os testes de compressão tiveram como base várias etapas (Figura 5.11). Numa primeira fase, a capacidade elétrica foi monitorizada em deslocamentos sucessivos do osso em direção à interface sensorial, sem qualquer contacto. Após o contacto, foram aplicadas cargas de compressão na amostra óssea, potenciando o contacto das trabéculas ósseas com a interface sensorial. Numa segunda fase, efetuou-se o

processo de retorno da estrutura óssea, e registaram-se as variações da capacidade elétrica em estágios de descompressão e afastamento do osso em relação à interface-sensorial.

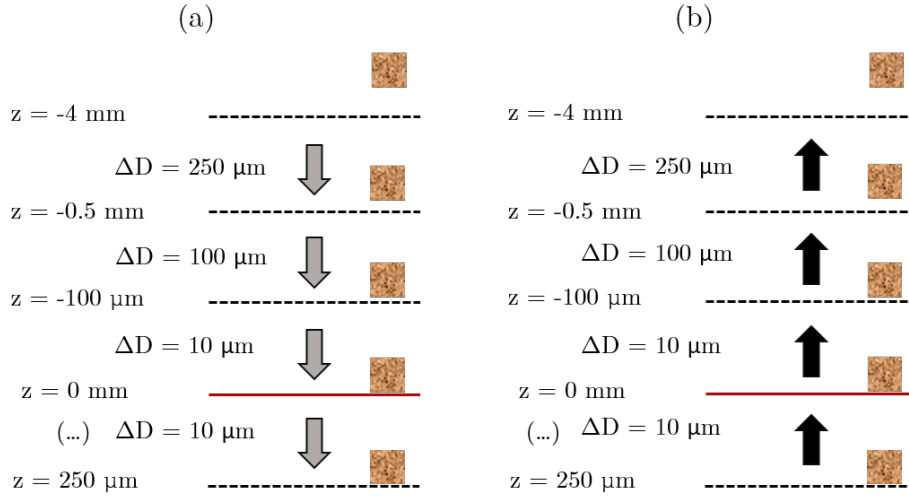


Figura 5.11: Esquema relativo aos testes de compressão e descompressão a) aproximação/compressão b) descompressão/afastamento [50].

5.5 Análise estatística dos dados

5.5.1 Análise dos dados experimentais (*in-vitro*)

Dos 300 valores obtidos foi calculado através da média o valor da capacidade elétrica para cada deslocamento. Na figura 5.12 pode ver-se uma amostra de dados obtida para um determinado deslocamento.

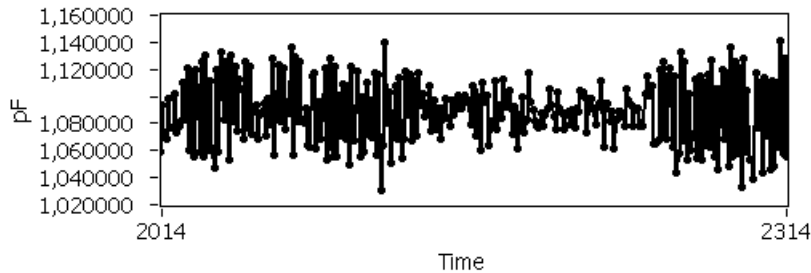


Figura 5.12: Amostra de 300 valores adquiridos para um determinado deslocamento.

A fim de correlacionar os valores obtidos dos diferentes ensaios realizados *in vitro* foi calculado o desvio padrão (DP) (Equação 5.10), de forma a expressar o

grau de dispersão dos dados obtidos entre amostras. Para isto recorreu-se à função **std** do *Matlab* (v. (2018b), *Mathworks*) que aplica a seguinte equação:

$$DP = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2} \quad (5.10)$$

onde:

N = número de dados;

x_i = valores de capacidade do conjunto de dados;

\bar{x} = média do conjunto de dados.

Foi ainda usado o DP para calcular o intervalo de confiança entre as várias amostras relativamente à média, nas quais foram aplicadas as equações analíticas 5.11 e 5.12 para um IC de 99% e 5.13 e 5.14 para um IC 95%.

$$Cap_{Max} = MEDIA_T + (2.576 * DP_{Total}) ./ \text{sqrt}(\text{size}(MEDIA_T, 2)) \quad (5.11)$$

$$Cap_{Min} = MEDIA_T - (2.576 * DP_{Total}) ./ \text{sqrt}(\text{size}(MEDIA_T, 2)) \quad (5.12)$$

$$Cap_{Max} = MEDIA_T + (1.96 * DP_{Total}) ./ \text{sqrt}(\text{size}(MEDIA_T, 2)) \quad (5.13)$$

$$Cap_{Min} = MEDIA_T - (1.96 * DP_{Total}) ./ \text{sqrt}(\text{size}(MEDIA_T, 2)) \quad (5.14)$$

Os ensaios realizados foram de curta duração (50/60 minutos) sem diferenças significativas nas condições ambientais do laboratório (temperatura e humidade).

5.5.2 Correlação dos dados experimentais com os computacionais

Experimentalmente foram obtidos 44 valores e a partir das equação analíticas obtidas dos resultados de previsão computacional, segundo o respetivo intervalo a que estas se aplicam, foram também calculados 44 valores a fim de correlacionar as curvas obtidas experimentalmente com as de previsão computacionais. Foi usada a função **corrcoef** do *Matlab* (v. (2018b), *Mathworks*) que tem como saída quatro parâmetros: R, P, RL e RU. O parâmetro R dá o valor de correlação entre os dois vetores de entrada, podendo variar de -1 a 1, em que -1 representa uma

correlação direta e negativa, 0 não representa qualquer correlação e 1 representa uma correlação direta e positiva. A variável P corresponde ao *p-value*, onde os valores variam de 0 a 1, sendo que os valores próximos de 0 correspondem a uma correlação significativa em R e a uma baixa probabilidade de observação de hipótese nula. As variáveis RL e RU correspondem ao limite inferior e superior, respetivamente, do intervalo de confiança usado no cálculo de R .

De forma a melhorar a perceção visual da correlação dos dados, os valores obtidos experimentalmente e por previsão computacional foram normalizados, através da função **normalize** do *Matlab* (v. (2018b), *Mathworks*), entre 0 e 1 adicionando o parâmetro *range* ($N=normalize(A, 'range')$), isto porque na elaboração dos modelos de previsão computacional apenas foi medida a capacidade elétrica nos elétrodos, enquanto que nos ensaios experimentais o valor da capacidade elétrica medido incluiu outros valores de capacidade elétrica como dos condutores elétricos, das pistas do circuito impresso, das soldaduras de estanho, dos conectores, entre outros fatores. No entanto, todos estes valores podem ser considerados constantes no decorrer dos diversos ensaios experimentais, não invalidando os resultados obtidos, acrescentando apenas um *offset* aos valores da capacidade elétrica medidos comparativamente aos de previsão computacional. De salientar que o valor 1 e 0 da normalização correspondem ao máximo e mínimo, respetivamente, tanto para os valores de previsão computacional como experimentais.

Resultados e Discussão

Capítulo 6

Resultados

Neste capítulo são apresentados os resultados referentes à aplicação de campos magnéticos no meio celular, em função da corrente de excitação, pelas três configurações de sistemas indutivos apresentados na secção 5.2. São ainda apresentados os resultados relativos ao desempenho dos sistemas de monitorização capacitivo e híbrido: (i) resultados de previsão obtidos computacionalmente (Secção 5.3), realizados com base em modelos ósseos reais bifásicos simplificados e instrumentais simplificados; (ii) resultados experimentais dos testes *in vitro* (Secção 5.4) das arquiteturas indutivas como sensores de monitorização (sistemas de monitorização híbrido).

6.1 Sistemas de estimulação indutivos

6.1.1 Influência da confluência celular

As densidades de fluxo magnético e distribuições ao longo da camada celular ($z \in [0,5 \ 0,51]$ [mm]; baixa condição de confluência celular; estágio de proliferação) e ao longo do tecido celular ($z \in [0,5 \ 0,52]$ [mm]; estágio de maturação da matriz) são bastante semelhantes. Correlações cruzadas de quase 100% e diferenças de amplitude inferiores a 1% foram percebidas. Então, somente os estímulos entregues às células ósseas durante a proliferação serão analisados nas secções seguintes, isto é, ao longo de $(x, y, 0,505)$ [mm].

6.1.2 Arquitetura e influência da corrente de excitação

Formas de onda similares de estímulos magnéticos (correlações cruzadas superiores a 99%) são fornecidas por estimuladores biomagnéticos ao tecido celular ósseo, quando os enrolamentos são alimentadas pela mesma fonte de corrente elétrica. São impostas densidades máximas de fluxo magnético nas regiões acima dos núcleos (Figura 6.1). No entanto, são observadas densidades de fluxo magnético bastante diferentes. A arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ é capaz de fornecer aproximadamente 4 mT para excitação de corrente de 2,5 mA (Figura 6.1c, d). Este estímulo magnético

é aproximadamente 50 vezes e 34 vezes maior que os estímulos fornecidos pelas arquitetura- μM e P, respetivamente (Figura 6.1a, b, d). A estimulação depende da arquitetura para fornecer estímulos osteogénicos, sendo perceptível pela análise da excitação de corrente necessária: as densidades de fluxo magnético na faixa de 0,1-7 mT são obtidas excitando a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ com uma corrente elétrica na faixa de 0,06-4,3 mA (Figura 6.1e, f); em contraste, de forma a conseguir a mesma faixa de estímulos magnéticos através das arquitetura- μM e P, estas exigirão um fornecimento de energia com valores aproximadamente de 3,1-216,6 mA e 2,1-146,4 mA, respetivamente. Ocorrem correlações lineares como esperado, entre excitações de corrente fornecidas aos enrolamentos com as densidades magnéticas distribuídas ao longo do tecido celular global (declive B [mT] / i [mA] é 1,62 para a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$, $32,9 \times 10^{-3}$ para arquitetura- μM e $47,8 \times 10^{-3}$ para a arquitetura-P), como ilustra a Figura 6.1f.

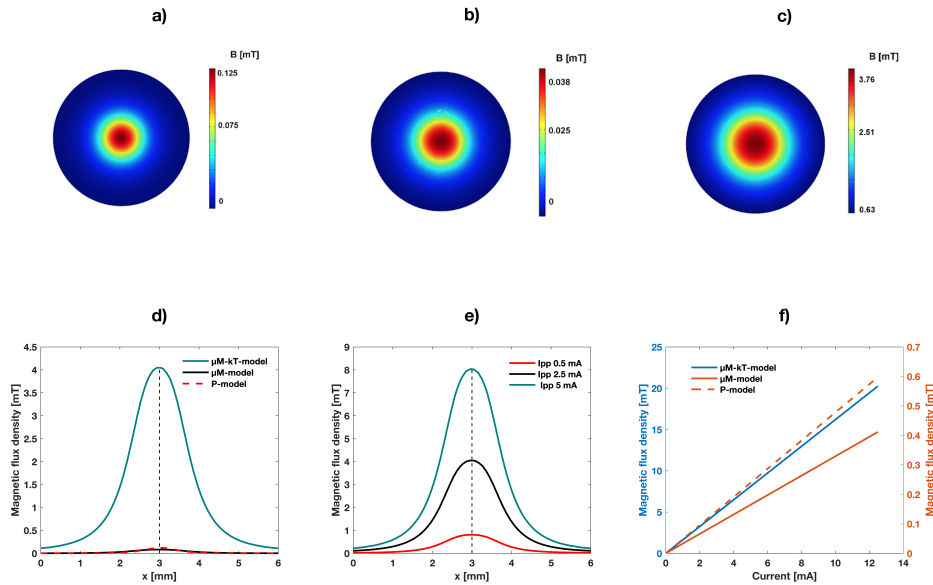


Figura 6.1: Densidade do fluxo magnético fornecida pelos estimuladores biomagnéticos ao tecido celular ósseo para excitação de corrente de 2,5 mA ao longo (x ; y ; 0,505) mm: a) arquitetura-P; b) arquitetura- μM ; c) arquitetura- $\mu\text{M-kT}$. d) Densidade do fluxo magnético ao longo (x ; 0; 0,505) mm fornecida por todas as arquiteturas. Densidade do fluxo magnético ao longo (x ; y ; 0,505) para diferentes excitações de corrente: e) excitação de corrente de 0,5, 2,5 e 5 mA aplicada a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$; f) Densidades de fluxo magnético fornecidas por todas as arquiteturas em função da excitação de corrente. A linha a tracejado representa o centro geométrico do estimulador ($x = 3$ mm). **Nota:** A imagem pode ser consultada em maior dimensão no capítulo A dos apêndices A.1.

Todos esses resultados enfatizam a realização de mais análises para identificar os efeitos da variação das propriedades físicas da arquitetura- $\mu\text{M-kT}$, ou seja, a

influência do enrolamento, do núcleo, bem como o posicionamento dos estimuladores. Assim, as próximas secções (6.1.3 e 6.1.4) serão focadas na influência desses parâmetros de projeto para a estimulação magnética realizada pela arquitetura- $\mu\text{M-kT}$.

6.1.3 Influência do enrolamento e do núcleo

A influência do número de espiras é de extrema importância para o projeto de dispositivos biomagnéticos. A Figura 6.2a destaca as densidades de fluxo magnético fornecidas pela arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ em função do número de espiras. O estímulo magnético osteogénico mínimo (0,1 mT) é obtido usando 25 espiras (excitação de corrente de 2,5 mA). No entanto, a maioria dos estudos *in vitro* e *in vivo* propõe densidades de fluxo magnético superiores a 1 mT, de forma a ocorrer uma terapia de estimulação bem sucedida, sendo requeridas 250 espiras (Figura 6.2b). Um enrolamento constituído por 1750 espiras deve ser projetado, de maneira a que seja entregue aos tecidos celulares uma densidade de fluxo máxima (7 mT) (Figura 6.2b).

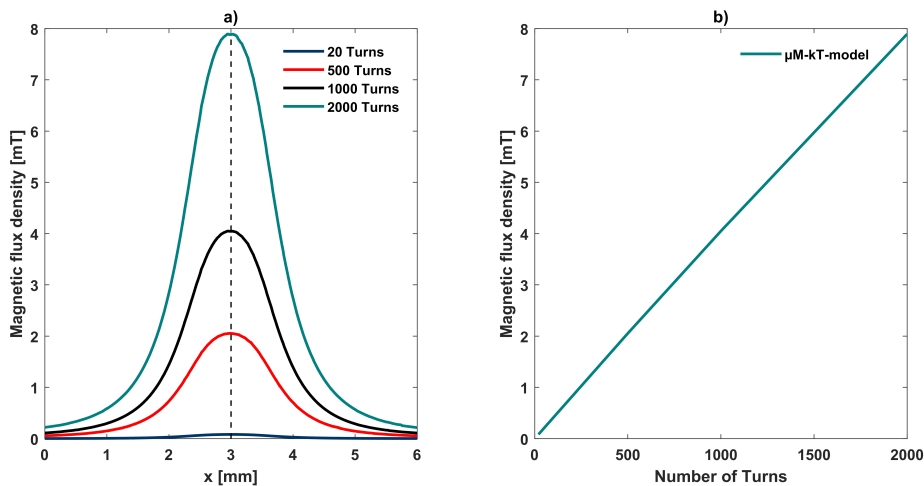


Figura 6.2: Densidade de fluxo magnético fornecida pela arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ para uma excitação de corrente de 2,5 mA ao longo (x; y; 0,505) mm: a) influência dos enrolamentos constituídos por 20, 500, 1000 e 2000 espiras (o diâmetro externo do enrolamento também foi redesenhado para permitir essa análise); b) Densidades de fluxo magnético em função do número de espiras. A linha a tracejado representa o centro geométrico do estimulador (x = 3 mm). **Nota:** A imagem pode ser consultada em maior dimensão no capítulo A dos apêndices A.2.

Nenhum impacto significativo é previsto, em termos de distribuição e densidade de fluxo magnético, aquando diferentes geometrias são estabelecidas pela variação da altura do enrolamento e do núcleo (Figura 6.3a). A similaridade nas formas de onda é observada quando a altura da bobine é variada na faixa de 100-1000

μm (correlações cruzadas superiores a 99%). É preciso, contudo, reconhecer que mesmo um estimulador projetado com um enrolamento de altura de $100\ \mu\text{m}$ é capaz de fornecer estímulos magnéticos osteogênicos (aproximadamente $3,7\ \text{mT}$) quando acionado por uma fonte de corrente de $2,5\ \text{mA}$.

Correlações cruzadas nas distribuições de estímulos magnéticos de aproximadamente 99,6% foram observadas para enrolamentos de diâmetro inferior a $900\ \mu\text{m}$, todavia, quanto menor o diâmetro do núcleo, menor a densidade de fluxo magnético máximo fornecida pelo estimulador baseado na arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ (Fig. 6.3b). No entanto, não foram observadas mudanças significativas nas magnitudes dos estímulos para diâmetros variáveis, uma vez que estes são influenciados principalmente pelo número de voltas da bobine e pela excitação da corrente elétrica (como previsto pela lei de Ampère). Surpreendentemente, o projeto de estimuladores biomagnéticos com diâmetros centrais inferiores a $500\ \mu\text{m}$ é efetivo para fornecer estímulos osteogênicos utilizando excitação de corrente de $2,5\ \text{mA}$. Um comportamento bastante diferente ocorre para enrolamentos de diâmetros superiores a $1\ \text{mm}$: a similaridade da distribuição diminui para 91,3% e o fluxo magnético máximo diminui 7,3% quando os diâmetros do núcleo de $900\ \mu\text{m}$ e $2\ \text{mm}$ são comparados. Além disso, o fluxo magnético máximo nos tecidos celulares encontra-se exatamente por cima dos enrolamentos.

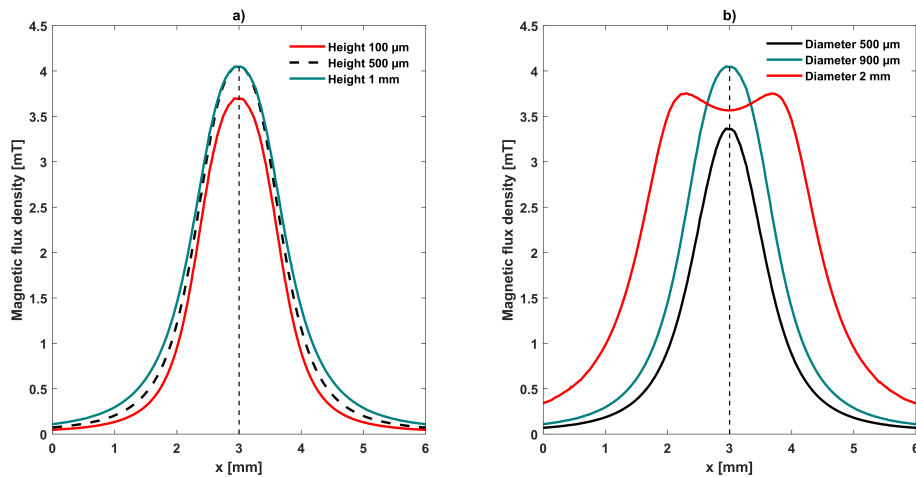


Figura 6.3: Densidade do fluxo magnético fornecida pela arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ para uma excitação de corrente de $5\ \text{mA}$ ao longo (x ; y ; $0,505$) mm: a) influência das alturas dos enrolamentos de $100\ \mu\text{m}$, $500\ \mu\text{m}$ e $1\ \text{mm}$ (o diâmetro externo do enrolamento também foi redesenhado para permitir esta análise); b) Influência dos diâmetros do núcleo de $500\ \mu\text{m}$, $900\ \mu\text{m}$ e $2\ \text{mm}$. A linha a tracejado representa o centro geométrico do estimulador ($x = 3\ \text{mm}$). **Nota:** A imagem pode ser consultada em maior dimensão no capítulo A dos apêndices A.2.

6.1.4 Influência da posição dos estimuladores

Devido às dimensões geométricas muito pequenas da arquitetura- $\mu\text{M-kT}$, testes experimentais *in vitro* exigirão vários estimuladores biomagnéticos que fornecem estímulos para camadas / tecidos celulares. O posicionamento relativo entre os estimuladores permite a entrega de estímulos magnéticos às regiões alvo de maneira quase homogênea e heterogênea. A influência das equidistâncias entre o centro geométrico de dois enrolamentos é destacada na figura 6.4. As densidades de fluxo magnético quase-homogêneas são fornecidas para distâncias muito curtas entre estimuladores (aproximando-se de 1,06 mm), enquanto a heterogeneidade aumenta com o acréscimo da distância. Observa-se a diminuição da densidade do fluxo magnético ao redor do ponto médio entre os centros geométricos, com o aumento da distância entre estimuladores. O estímulo magnético fornecido é nulo no ponto médio para distâncias maiores que 3 mm.

Para que sejam realizados testes *in vitro* e *in vivo* será necessário uma rede de estimuladores biomagnéticos independentes. Por exemplo, se forem solicitados 10 estimuladores de modo a administrar uma terapia estimulante de 1 mT PEMF ao longo de um tecido alvo, então o sistema de autoalimentação deve fornecer aproximadamente 6,2 mA, se o estimulador $\mu\text{M-kT}$ for usado; no entanto, 209 mA e 304 mA serão necessários para o estimulador-P e o estimulador- μM , respectivamente.

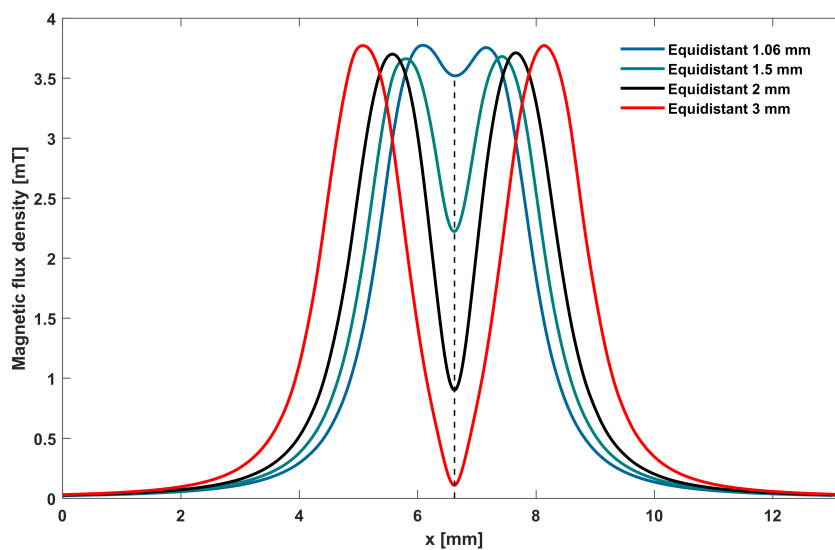


Figura 6.4: Influência do posicionamento dos estimuladores na distribuição de estímulos magnéticos ao longo de $(x; y; 0,505)$ mm, proporcionados por dois estimuladores biomagnéticos baseados na arquitetura- $\mu\text{M-kT}$.

6.1.5 Estimulação em tecidos celulares: *in vitro*

A estimulação *in vitro* dos tecidos celulares depositados em caixas de *petri* de 35 mm de diâmetro exigirá uma rede de estimuladores de $\approx 300 \mu\text{M-kT}$ (estando

estes a uma equidistância de 3 mm entre núcleos adjacentes; Figura 6.4) e, conseqüentemente, serão exigidos 18,6 mA de excitação de corrente elétrica se cada estimulador for acionado independentemente com 0,06 mA (Figura 6.1f). Essa solução é adequada para dispositivos biomagnéticos que devem ser projetados para fornecer diferentes estímulos a regiões-alvo muito próximas do mesmo tecido. No entanto, menores excitações de corrente elétrica serão exigidas se: (i) as matrizes de estimuladores $\mu\text{M-kT}$ forem conectadas eletricamente em série; (ii) uma rede de estimuladores maiores de $\mu\text{M-kT}$ for usada. Este último aparelho descrito exigirá apenas 1,8 mA para fornecer estímulos osteogênicos ao longo do tecido celular, se 9 estimuladores $\mu\text{M-kT}$ com 6 mm diâmetro de núcleo forem acionados com 0,2 mA de excitação de corrente elétrica, conforme ilustrado na figura 6.5. Observa-se ainda que a rede de estimuladores pode ser projetada usando bobines com diferentes diâmetros, de modo a que possam cobrir quase toda a área da superfície inferior da cultura.

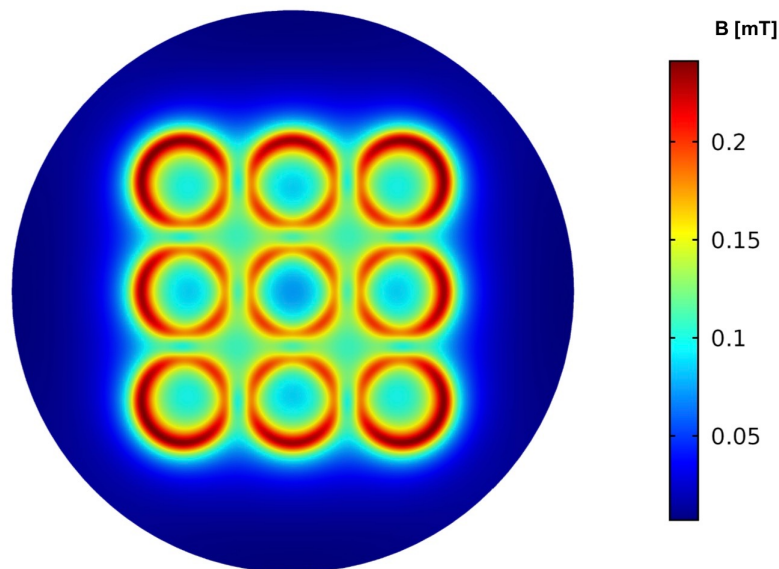


Figura 6.5: Estimulação *in vitro* em placas de petri de 35 mm de diâmetro usando 9 estimuladores $\mu\text{M-kT}$ com 6 mm de diâmetro de núcleo, 1 mm de altura e 1000 enrolamentos de bobine, quando alimentados com uma corrente de 0,2 mA.

6.2 Previsão computacional dos resultados experimentais da arquitetura-EPL)

Foram simulados modelos computacionais com intuito de prever o comportamento da arquitetura-EPL, em que os resultados obtidos em pF podem ser observados na figura C.1 na subsecção dos apêndices C.0.1, com diferentes características como descrito anteriormente (Figuras 4.15 e 4.16).

No gráfico da figura 6.6 foram comparados os resultados de previsão computacionais / experimentais pré e pós contacto com a interface sensorial, que foram subdivididos (tracejado na figura) devido à alteração nos modelos, tendo por base a mudança de volume da fase trabecular dos modelos computacionais. A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm, corresponde à área que computacionalmente ainda não se conseguiu aproximar com suficiente exatidão à realidade experimental. A equação 6.1 mostra a equação analítica encontrada para prever a variação da capacidade elétrica para os resultados de pré contacto, obtida com um $R^2 = 0,9921$, tendo sido usado nos cálculos desta os valores computacionais compreendidos no intervalo $-3,75 \leq x \leq 0,148$ mm. Os valores pós contacto foram calculados para o intervalo $-0,25 < x \leq 0,148$ mm podem ser previstos pela equação analítica 6.2 alcançada com um $R^2 = 0,8963$, tendo sido usado no cálculo os valores computacionais do intervalo $0,148 \leq x \leq 0,25$ mm, a fim de prever a zona compreendida nesse intervalo.

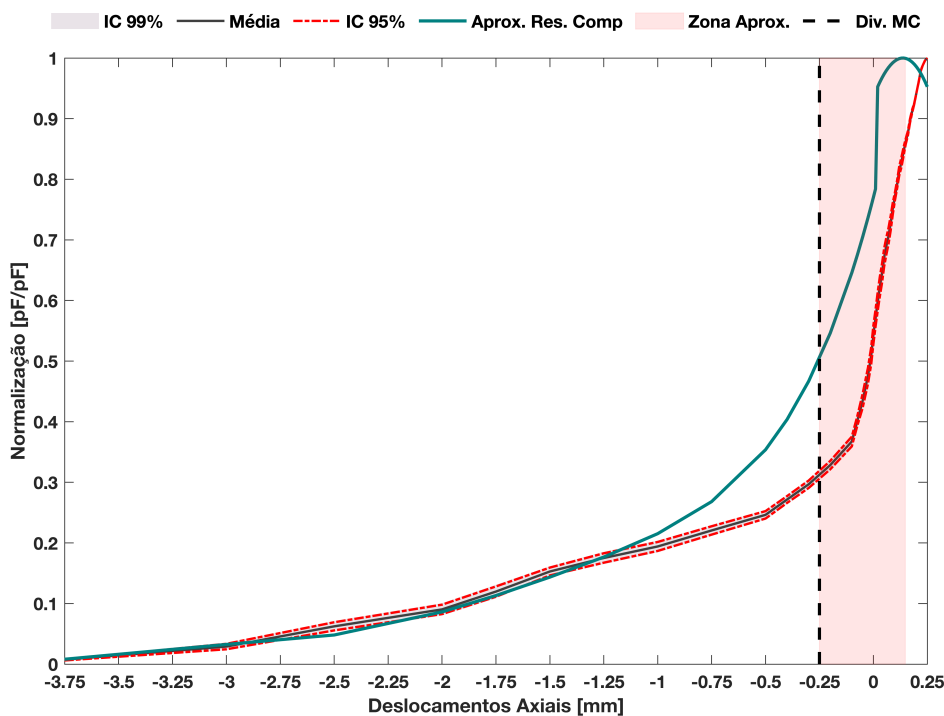


Figura 6.6: Validação dos ensaios experimentais da arquitetura do sistema de eletrodos planares listradas (arquitetura-EPL) comparativamente aos ensaios de previsão computacionais, onde se encontra a média normalizada dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. IC 99% calculado pelo DP em relação à média do conjunto de amostra assim como para o IC de 95%. A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à área que computacionalmente não se consegue aproximar com suficiente exatidão da realidade experimental.

Equação característica do comportamento pré-contacto:

$$C(x) = \sum_{i=0}^4 p_i x^i \quad -3,75 \leq x \leq 0,148 \quad [mm] \quad (6.1)$$

$$p_0 = 0,9828, p_1 = 0,09602, p_2 = 0,06366, p_3 = 0,01962, p_4 = 0,002213;$$

Equação característica do comportamento pós-contacto:

$$C(x) = \sum_{i=0}^2 p_i x^i \quad 0,148 \leq x \leq 0,25 \quad [mm] \quad (6.2)$$

$$p_0 = 0,9938, p_1 = 0,08853, p_2 = -0,3225;$$

Através das equações 6.1 e 6.2, foram obtidos os valores de previsão computacional da variação da capacidade elétrica para os 44 micro deslocamentos adquiridos nos ensaios *in vitro*. Os valores médios obtidos experimentalmente para cada micro deslocamento, assim como os valores calculados para as curvas de tendência computacional podem ser observados na tabela C.1 que se encontra na subsecção dos apêndices C.0.1.

Com base nos dados da tabela C.1, para um IC de 95% foi obtida uma correlação de 0,9384 (93,88%), um *p-value* de 0, um RL de 0,8892 e um RU de 0,9661. Já para um IC de 99% foi obtida uma correlação de 0,9384 (93,88%), um *p-value* de 0, um RL de 0,8673 e um RU de 0,9720. Por fim, foi analisada a correlação no intervalo $-4 \leq x \leq 0,01$ mm obtendo-se uma correlação para um IC de 95% de 0,9833 (98,33%), um *p-value* de 0, um RL de 0,9574 e um RU de 0,9935. Por outro lado, para um IC de 99% foi obtida uma correlação de 0,9833 (98,33%), um *p-value* de 0, um RL de 0,9430 e um RU de 0,9952. Para o intervalo compreendido entre $0,01 < x \leq 0,25$ mm obteve-se uma correlação para um IC de 95% de 0,1061 (10,61%), um *p-value* de 0,6216, um RL de -0,3106 e um RU de 0,4886. Já para um intervalo de confiança de 99% foi obtida uma correlação de 0,1061 (10,61%), um *p-value* de 0,6216, um RL de -0,4265 e um RU de 0,5841.

Denota-se que os modelos de previsão ósseos instrumentais simplificados (zona pós contacto), não são tão exatos como os modelos de previsão ósseos simplificados reais (zona pré contacto), como se pode observar na figura 6.7 com maior detalhe.

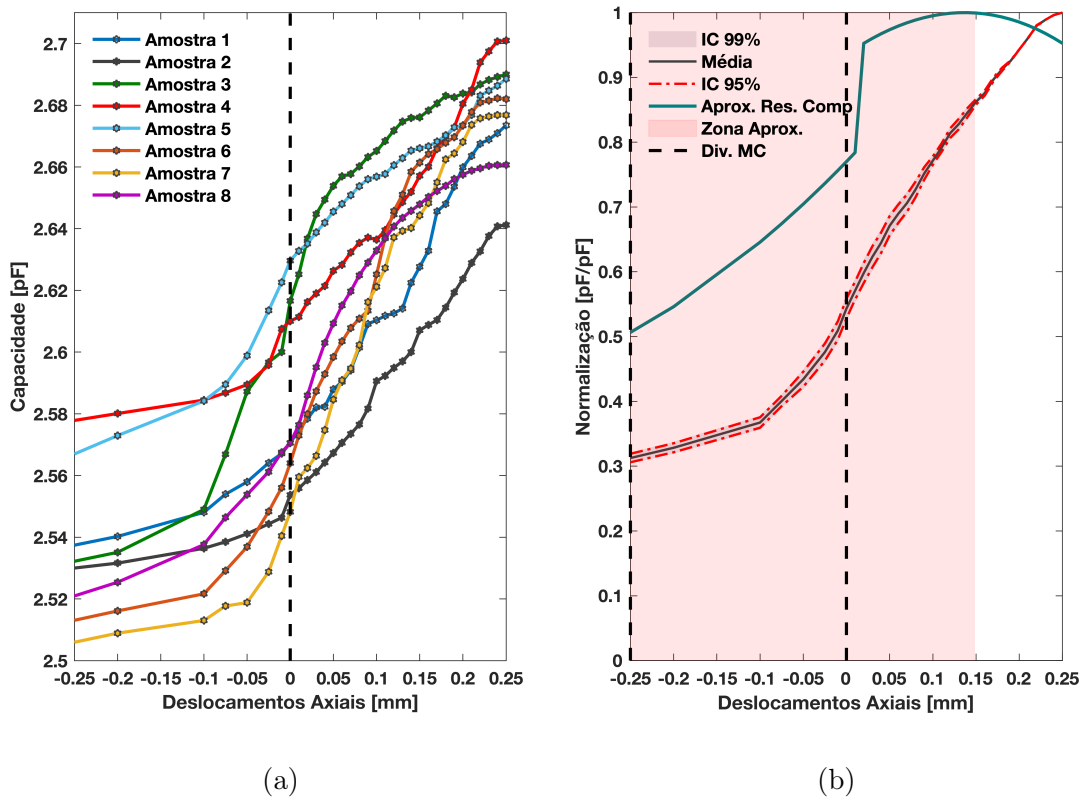


Figura 6.7: Detalhe da arquitetura-EPL na validação como sistema de monitorização. a) Detalhe da variação da capacidade elétrica das 8 amostras a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto, $x=0$ interface sensorial). b) Detalhe da variação média da capacidade elétrica experimental, assim como, computacional (resultados normalizados) a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto, $x=0$ interface sensorial). A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à zona onde foram obtidas previsões de capacidade de menor exatidão.

6.3 Sistemas de monitorização capacitivo arquitetura-HIC-qP

6.3.1 Aproximação e contacto (*in vitro*)

Os comportamentos *in-vitro* da variação da capacidade elétrica em 6 amostras porcinas, consoante os deslocamentos de compressão sobre a interface sensorial da arquitetura-HIC-qP, podem ser analisados na figura 6.8, assim como na figura 6.9 pode ser visualizada a média dos valores das amostras, bem como, os ICs para 95 e 99%.

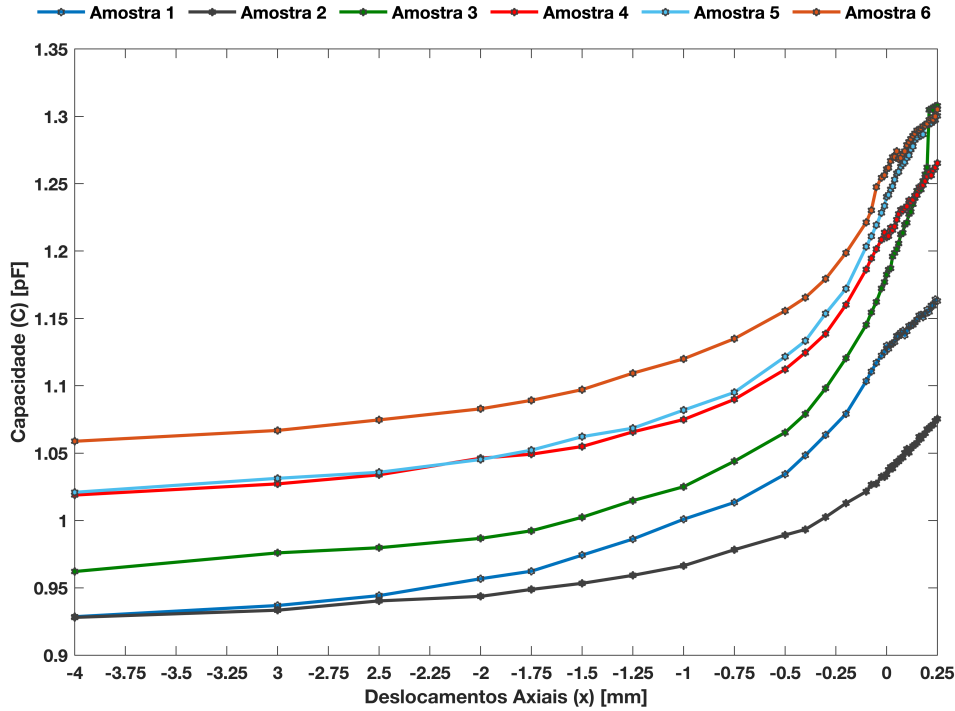


Figura 6.8: Resultados obtidos de 6 ensaios relativos à aproximação e contacto de diferentes amostras cadavéricas porcinas.

Analisando a figura 6.9, verifica-se pequenas variações na capacidade elétrica nos deslocamentos axiais entre $-4 \leq x \leq -1,5$ mm, havendo um aumento médio de 0,0378 pF. Denota-se uma variação significativa da capacidade elétrica a partir de -1,5 mm, sendo esta mais significativa no intervalo $-0,25 \leq x \leq 0,25$ mm. Neste respetivo intervalo há um aumento médio de 0,1210 pF, numa variação total média de 0,2498 pF, contemplando uma das fases mais próximas antecedentes ao contacto da estrutura óssea com a interface sensorial, tal como, toda a fase de pós contacto com essa interface, correspondente a $\approx 48,44\%$ do incremento da capacidade elétrica total do ensaio.

De salientar que o valor máximo da média da capacidade elétrica foi de 1,2362 pF e o mínimo de 0,9862 pF, a qual pode ser modelada analiticamente através da equação 6.3, o valor da capacidade elétrica para qualquer deslocamento dentro do intervalo estabelecido. Esta equação foi calculada com um $R^2 = 0,9980$.

$$C(x) = \sum_{i=0}^4 p_i x^i \quad -4 \leq x \leq 0,25 \quad [mm] \quad (6.3)$$

$$p_0 = 1,172, p_1 = 0,2356, p_2 = 0,1386, p_3 = 0,03805, p_4 = 0,003807;$$

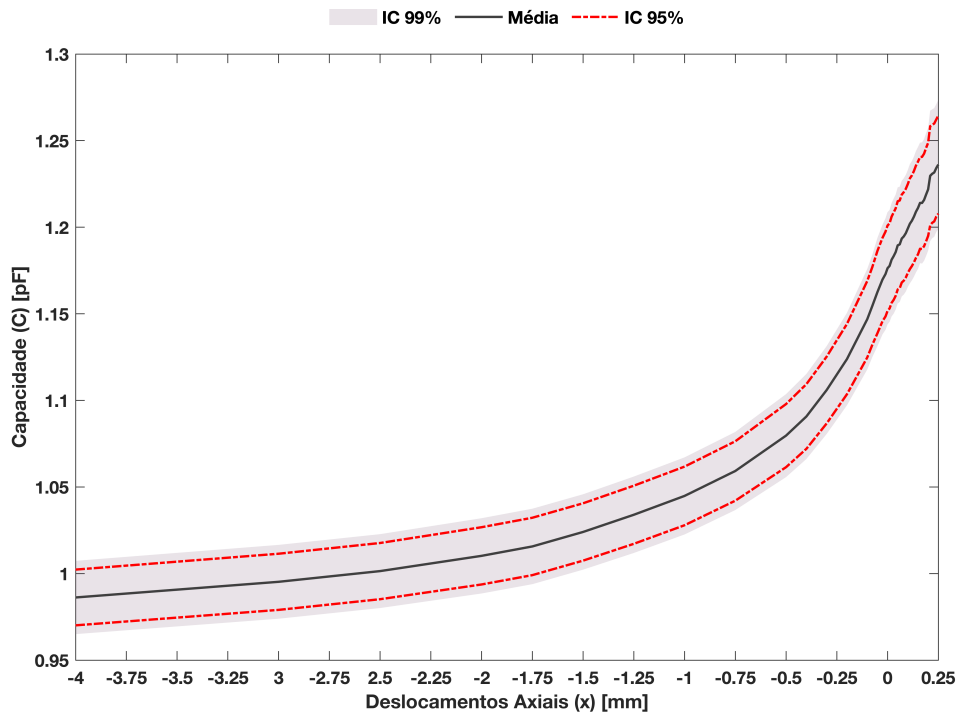


Figura 6.9: Média dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. ICs de 95 e 99% calculado pelo DP entre amostras em relação à média do conjunto de amostras.

Como já se sabe, os ICs foram calculados através do desvio padrão tendo como base a média. Verificou-se para um IC de 99% que o limite superior à média máximo foi de 1,2734 pF e o valor mínimo de 1,0073 pF, já para o valor inferior à média os valores são de 1,1989 pF para o valor máximo e 0,9650 pF para o valor mínimo. No IC de 95%, o valor do limite superior à média é de 1,2645 pF e de 1,0023 pF para o valor máximo e mínimo respetivamente, já para o limite inferior à média o valor máximo é de 1,2078 pF e o mínimo é de 0,9701 pF. Verificando-se, assim, para o IC de 99% um desvio máximo da média das amostras de $\pm 0,0376$ pF e mínimo de $\pm 0,0154$ pF. Por outro lado, para o IC de 95% o desvio máximo da média é de $\pm 0,0286$ pF e o mínimo de $\pm 0,0161$ pF. Em suma, observa-se um comportamento semelhante ao visualizado na validação da arquitetura-EPL.

6.3.2 Teste de descompressão e afastamento (*in vitro*)

Os comportamentos *in-vitro* da variação da capacidade elétrica de 6 amostras porcinas consoante os deslocamentos de descompressão sobre a interface sensorial da arquitetura-HIC-qP, podem ser analisados na figura 6.10, podendo ainda ser visualizados na figura 6.11 a média dos valores das amostras assim como os ICs de 95 e 99%.

Analisando a figura 6.11, denota-se um decréscimo na capacidade elétrica de variações bastante significativas compreendido entre $0,25 \leq x \leq -0,75$ mm, havendo uma diminuição de $0,1329$ pF, correspondendo a $\approx 65,79\%$ do decaimento da capacidade elétrica total do ensaio. Nos restantes deslocamentos axiais do ensaio, compreendidos entre $-0,75 \leq x \leq -4$ mm, existe um decaimento de pequenas variações na capacidade elétrica.

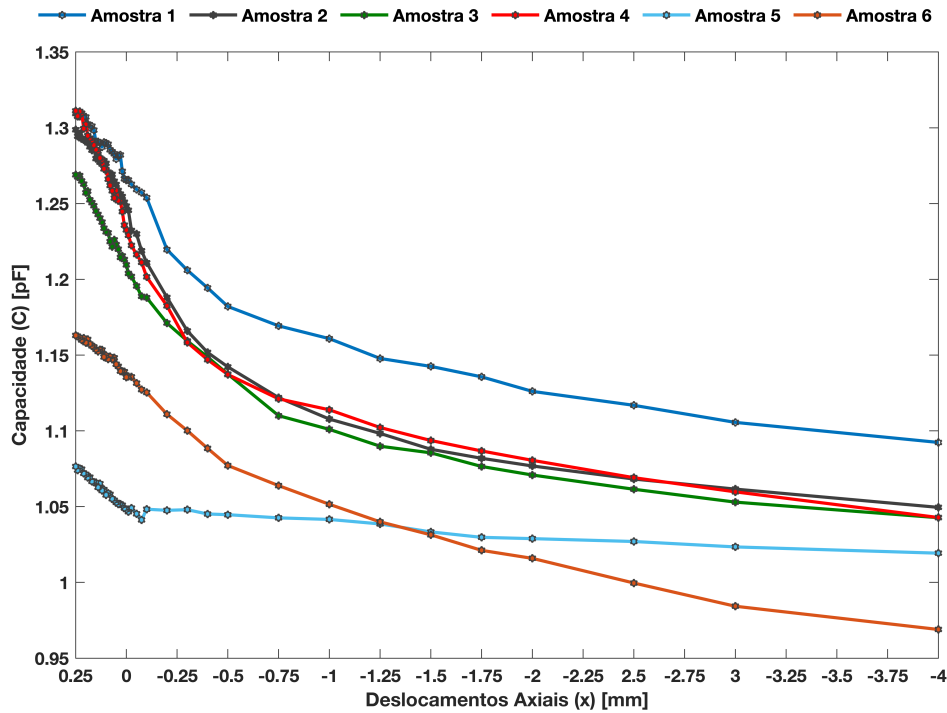


Figura 6.10: Resultados obtidos de 6 ensaios relativos à descompressão, após aplicada uma dada carga a diferentes amostras cadavéricas porcinas.

De salientar que o valor máximo e mínimo da média da capacidade elétrica foi de $1,2379$ pF e $1,0359$ pF, a qual pode ser modelada analiticamente através da equação 6.4, desde que pertença ao intervalo estabelecido. Esta equação foi obtida com um $R^2 = 0,9978$.

$$C(x) = \sum_{i=0}^4 p_i x^i \quad 0,25 \leq x \leq -4 \quad [mm] \quad (6.4)$$

$$p_0 = 1,19, p_1 = 0,1832, p_2 = 0,1154, p_3 = 0,03436, p_4 = 0,003636;$$

Os ICs foram calculados através do desvio padrão tendo como base a média. Verificou-se para um IC de 99% que o limite superior à média máximo foi de $1,2755$ pF e o valor mínimo de $1,0517$ pF, já para o valor inferior à média os valores foram

de 1,2004 pF para o valor máximo e 1,0202 pF para o valor mínimo. No IC de 95%, o valor do limite superior à média foi de 1,2665 pF e de 1,0479 pF para o valor máximo e mínimo respetivamente, já para o limite inferior à média o valor máximo foi de 1,2094 pF e o mínimo 1,0239 pF. Verificando-se, assim, para o IC de 99% um desvio máximo da média das amostras de $\pm 0,0376$ pF e mínimo de $\pm 0,0154$. Por outro lado, para o IC de 95% o desvio máximo da média é de $\pm 0,0286$ pF e o mínimo de $\pm 0,0117$ pF.

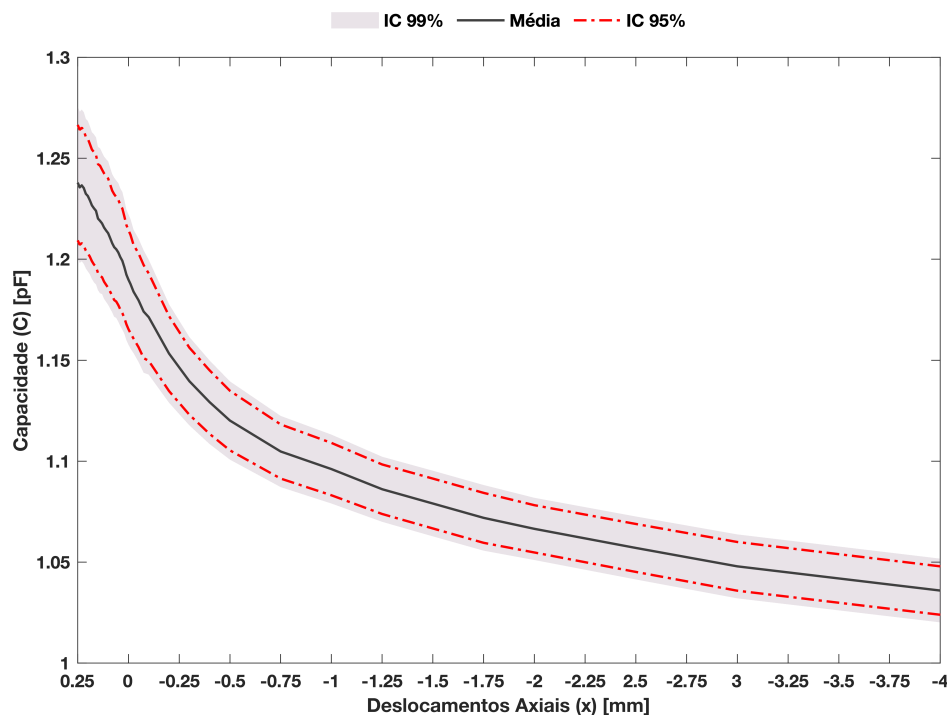


Figura 6.11: Média dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação descompressão, após aplicada uma dada carga. ICs de 95 e 99% calculado pelo DP entre amostras em relação à média do conjunto de amostras.

6.3.3 Previsão computacional dos resultados obtidos *in vitro* da arquitetura-HIC-qP

Como mencionado na subsecção 6.2, calcularam-se igualmente as curvas de tendência com base nos resultados de previsão obtidos computacionalmente. (Os resultados obtidos podem ser observados na figura C.5 da subsecção C.0.3 dos apêndices). A equação 6.5 mostra a equação analítica encontrada para prever a variação da capacidade elétrica para os resultados de pré contacto foi obtida com um $R^2 = 0,9995$, tendo sido usado nos cálculos deste os valores computacionais compreendidos no intervalo $-3,75 \leq x \leq 0,148$ mm. Os valores pós contacto

foram calculados para o intervalo $-0,25 < x \leq 0,148$ mm podem ser previstos pela equação analítica 6.6 alcançada com um $R^2 = 0,9917$, tendo sido usado no cálculo os valores computacionais do intervalo $0,148 \leq x \leq 0,25$ mm, a fim de prever a zona compreendida nesse intervalo.

Equação característica do comportamento pré-contacto:

$$C(x) = \sum_{i=0}^4 p_i x^i \quad -3,75 \leq x \leq 0,148 \quad [mm] \quad (6.5)$$

$$p_0 = 0,3575, p_1 = 0,295, p_2 = 0,1726, p_3 = 0,04654, p_4 = 0,004594;$$

Equação característica do comportamento pós-contacto:

$$C(x) = \sum_{i=0}^3 p_i x^i \quad 0,148 \leq x \leq 0,25 \quad [mm] \quad (6.6)$$

$$p_0 = 0,3455, p_1 = 1,038, p_2 = -5,75, p_3 = 9,975;$$

Como base nas equações 6.5 e 6.6, foram obtidos os valores de previsão computacional da variação da capacidade elétrica para os 44 micro deslocamentos adquiridos nos ensaios *in-vitro*. Os valores médios obtidos experimentalmente para cada micro deslocamento, assim como, os valores calculados segundo as curvas de tendência computacionais determinadas anteriormente, podem ser observados na tabela C.2, que se encontra na subsecção C.0.3 dos apêndices.

Visualizando a figura 6.12 observa-se uma grande correlação entre ambas as curvas, sendo por isso feita a análise apenas para um intervalo de confiança de 99%, das quais se obteve uma correlação de 0,9924 (99,24%), um *p-value* de 0, um RL de 0,9832 e um RU de 0,9966.

Por fim, foi averiguada a correlação obtida para o intervalo $-4 \leq x \leq 0,01$ mm, obtendo-se valores de correlação para um IC de 99% de 0,9982 (99,82%), um *p-value* de 0, um RL de 0,9936 e um RU de 0,9995. Para o intervalo compreendido entre $0,01 < x \leq 0,25$ mm, já foi calculada a correlação para os ICs de 95 e 99% devido ao desfasamento denotado nas curvas, (Figuras 6.12 e 6.13b). Assim sendo, obtiveram-se valores de correlação para um IC de 95% de 0,6946 (69,46%), um *p-value* de 0,0002, um RL de 0,4046 e um RU de 0,8577. Já para um IC de 99% foi obtida uma correlação de 0,6946 (69,46%), um *p-value* de 0,0002, um RL de 0,2865 e um RU de 0,8894.

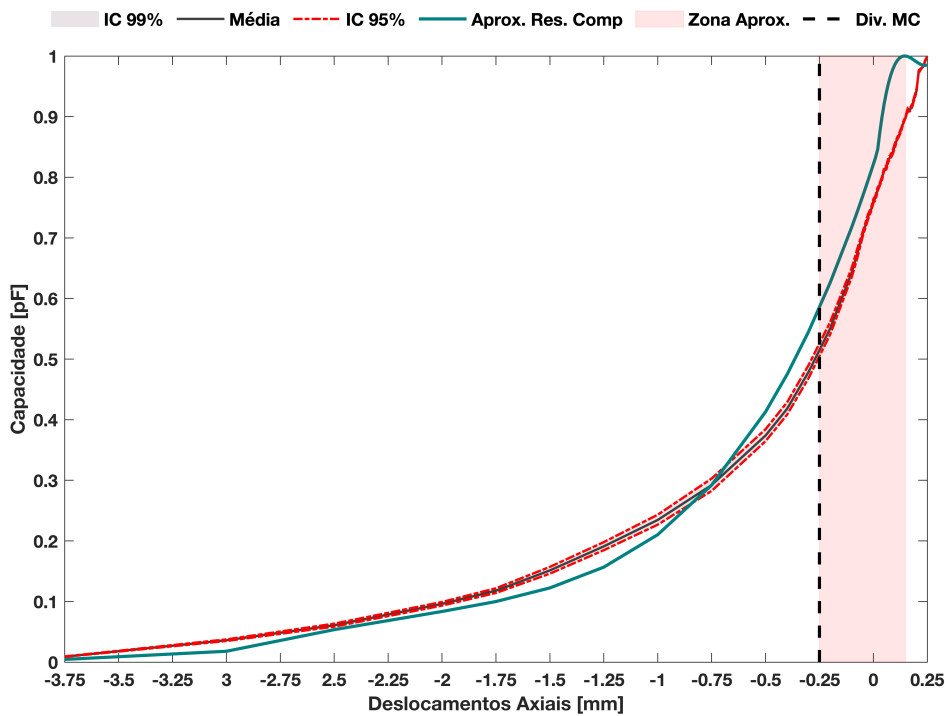


Figura 6.12: Validação dos ensaios experimentais da arquitetura do sistema de placas planares listradas (arquitetura-HIC-qP) comparativamente aos ensaios de previsão computacionais, onde se encontra a média normalizada dos valores da capacidade elétrica para as amostras porcinas numa situação de aproximação e compressão. IC 99% calculado pelo DP em relação à média do conjunto de amostra assim como para o IC de 95%. A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à área que computacionalmente não se consegue aproximar com suficiente exatidão da realidade experimental.

É de salientar que, tal como foi referido na previsão computacional efetuada dos resultados obtidos *in vitro* da arquitetura-EPL (Figura 6.7), os modelos de previsão ósseos instrumentais simplificados (zona pós contacto), não são tão exatos como os modelos de previsão ósseos simplificados reais (zona pré contacto), como se pode observar na figura 6.13, contrariamente ao modelo ósseo real simplificado (zona pré contacto).

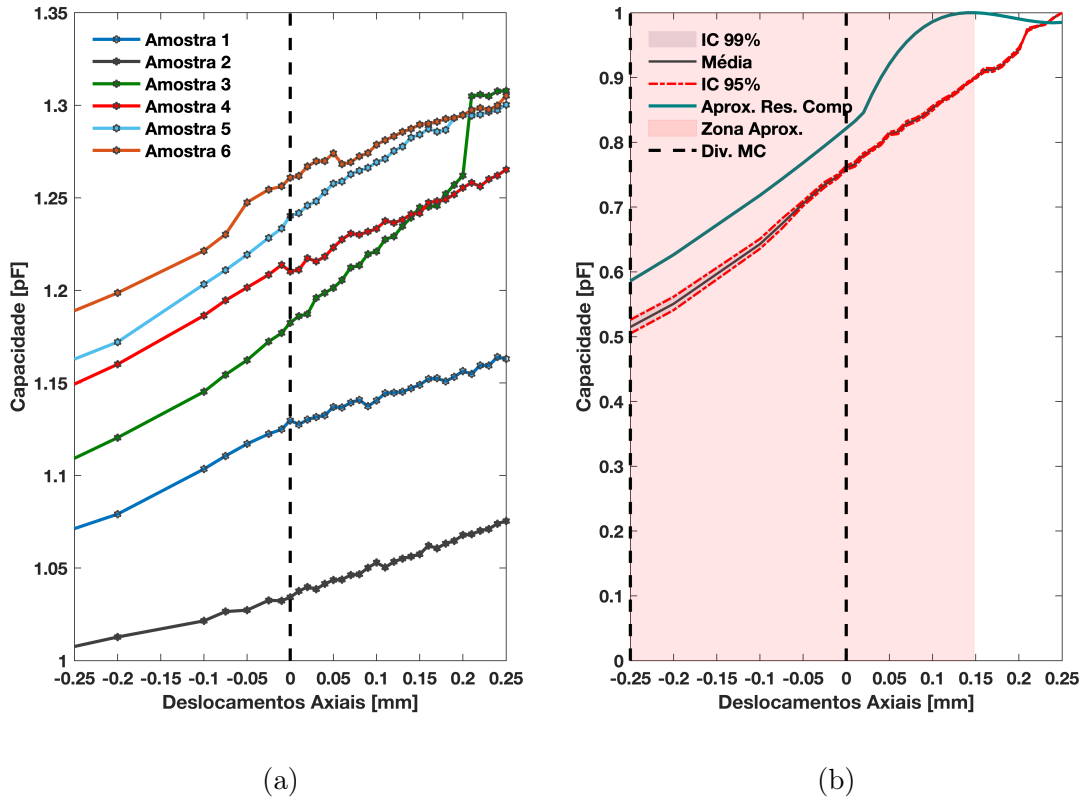


Figura 6.13: Detalhe da arquitetura-HIC-qP como sistema de monitorização. a) Detalhe da variação da capacidade elétrica das 6 amostras porcinas a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto, $x=0$ interface sensorial). b) Detalhe da variação média da capacidade elétrica experimental e computacional (resultados normalizados) a uma distância de 0,25 mm da zona delimitadora da aplicação da carga (tracejado a preto $x=0$ interface sensorial). A zona compreendida entre $-0,25 < x \leq 0,148$ mm corresponde à área que computacionalmente não se consegue aproximar da realidade experimental.

Capítulo 7

Discussão de resultados

7.1 Arquitetura indutiva como estimulador

Resultados de pesquisas recentes têm destacado a potencialidade terapêutica de estimuladores biomagnéticos para o fornecimento de terapias personalizadas não-farmacológicas em tecidos-alvo [90, 92, 97, 106]. Os requisitos de baixa potência e corrente elétrica são necessários para dispositivos médicos implantáveis inovadores, principalmente se estes fornecerem uma operação multifuncional (estimulação terapêutica, detecção e capacidade de comunicação). Diversas análises foram conduzidas recentemente para identificar a influência das arquiteturas planares e *quasi*-planares relevantes na aplicação de estímulos magnéticos, bem como, a influência de algumas das suas propriedades físicas [90, 98, 106]. Estes estudos foram focados em arquiteturas *quasi*-planares e, geralmente, são necessárias correntes elétricas acima de 1 A para alimentar o sistema indutivo. O novo estimulador indutivo (arquitetura- μ M-kT) centra-se na capacidade de uma arquitetura *quasi*-planar inovadora para dispositivos implantáveis de pequena escala, capaz de induzir densidades de fluxo magnético que promovem a osteogênese em tecidos alvo com excitações de baixa corrente. Com base no desenvolvimento de modelos numéricos usando o *COMSOL Multiphysics* foram calculados os estímulos magnéticos aplicados às células osteoblásticas MC3T3 durante testes experimentais *in vitro*. Verificaram-se diferenças significativas nas excitações de corrente elétrica necessárias para produzir fluxos magnéticos que induzem respostas osteogênicas positivas (na faixa de 0,1-7 mT). A arquitetura aqui proposta é capaz de fornecer estímulos magnéticos aplicando correntes na faixa de 0,06-4,3 mA. Apesar da maior complexidade da arquitetura- μ M-kT, esta requer excitações de corrente 50 e 34 vezes menores do que as arquiteturas *quasi*-planares e planares, respectivamente. Além disso, a arquitetura *quasi*-planar μ M-kT pode ser redimensionada para que inclua alturas de enrolamentos inferiores a 500 μ m sem que ocorram diminuições significativas dos estímulos magnéticos, sendo outra vantagem sobre as arquiteturas-P. Acrescenta-se ainda que as distribuições de estímulos magnéticos heterogêneos ou quase homogêneos podem ser definidas através da definição de diâmetros centrais apropriados e da distância entre estimuladores.

A fim de analisar a distribuição de estímulos eletromagnéticos nas estruturas ósseas foram desenvolvidos dois modelos com capacidade de previsão do estímulo aplicado a uma estrutura óssea simplificada, sendo que o primeiro tem como base na arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ e o segundo a arquitetura-EPL. Este primeiro foi desenvolvido com o fim de validar a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ na estimulação de uma estrutura óssea simplificada de $10 \times 10 \times 10$ mm, como se pode ver na figura 7.1a. A potencialidade desta arquitetura fica comprovada, denotando-se estímulos de campos magnéticos no regime osteogénico em grande parte da estrutura óssea, variando entre $\approx 0,1\text{-}2$ mT, aplicando apenas 2,5 mA de corrente elétrica a uma frequência de 32 kHz.

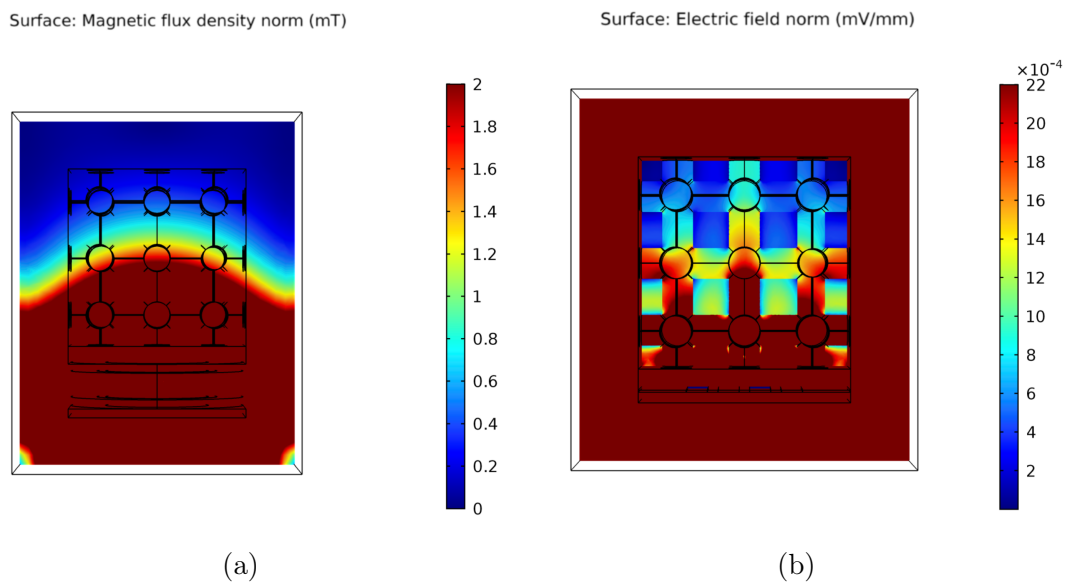


Figura 7.1: Valores de campo magnético e campo elétrico, respetivamente, na estimulação de uma estrutura óssea simplificada $10 \times 10 \times 10$ mm, com a camada de ar envolvente. a) sistema de estimulação usando a arquitetura- $\mu\text{M-kT}$ à frequência de 32 kHz, aplicando 2,5 mA de corrente elétrica nos enrolamentos. b) sistema de estimulação usando a arquitetura-EPL à frequência de 32 kHz, aplicando 5V de tensão elétrica.

Foi também desenvolvido um modelo com o intuito de analisar a distribuição de campos elétricos aplicados pela arquitetura-EPL como sistema de estimulação (Figura 7.1b), tendo sido usada a mesma estrutura óssea e frequência, apenas variando a excitação para 5 V. No entanto, nesta foram verificados campos elétricos variáveis entre $\approx 2 \times 10^{-4} - 22 \times 10^{-4}$ mV/mm: Embora estes resultados tenham pequenas magnitudes, não invalidam a potencialidade da estimulação elétrica [163, 164]. Estudos realizados com células osteoblásticas *in vivo*, comprovaram a potencialidade das arquiteturas de estimulação com base em campos elétricos, na ordem dos $\mu\text{V/cm}$, usando baixas frequências 10-60 Hz, fornecem estímulos considerados osteogénicos [163, 164].

Em síntese, verifica-se que ambas as arquiteturas apresentam grande potencialidade na estimulação tanto de células osteoblásticas como em estruturas ósseas.

7.2 Sistemas de monitorização osso-implante

Na revisão de literatura acerca dos sistemas de monitorização da interface osso-implante, foram analisadas cinco metodologias diferentes (Capítulo 4). Apesar de toda a investigação feita até a data, nenhuma das metodologias propostas consegue cumprir os requisitos impostos para o novo conceito de implante instrumentado ativo aqui proposto como solução (Secção 1.3.2).

Uma visão geral dos principais requisitos é fornecida na tabela 7.1. As tecnologias com base nos sistemas de vibração e acústicos apresentam a maior variedade de métodos e tecnologias, comparativamente às abordagens com base na bioimpedância elétrica, na indutância magnética e na análise através da deformação mecânica.

Um recurso alcançado pela maioria das tecnologias, à exceção do primeiro método da metodologia de deformação mecânica, é conseguirem operar de forma não invasiva e com interação mínima com tecidos peri-implantares (*Requerimento 1*). Unicamente o segundo método dos sistemas de vibração, o terceiro método dos sistemas acústicos, e todos os métodos de deformação mecânica, permitem ser integrados no interior do implante (*Requerimento 2*). Apenas a primeira metodologia apresentada na deformação mecânica consegue uma integração deformável e flexível dentro do implante (*Requerimento 3*). Todas permitem abranger diferentes geometrias e dimensões, incluindo estruturas topológicas miniaturizadas e complexas, e permitir a monitorização de regiões-alvo do tecido ósseo circundante ao implante (*Requerimento 4 e 6 respetivamente*). Nenhuma metodologia proposta permite uma monitorização controlável e personalizável (*Requerimento 5*). Um dos requerimentos que não foi possível quantificar se há ou não possibilidade em ambos os métodos, é se estes permitem a monitorização da evolução do estado da interface osso-implante durante a vida quotidiana dos pacientes (*Requerimento 7*).

Muitas das tecnologias propostas não possuem validação *in vivo*, o que deveria ser um dos próximos passos na investigação, assim como, tentar eliminar as limitações atuais, como a dependência de componentes extracorporais. Tecnologias eficazes de monitorização do estado de integração osso-implante devem ser amplamente abordadas, de forma a reduzir as taxas de revisão. Embora existam muitas tecnologias, nenhuma cumpre os pré-requisitos para ser implementado no novo conceito de implante ativo instrumentado. O processo de integração osso-implante é crucial a fim de estabelecer uma fixação de longo prazo assintomático e estável.

Neste estudo foram validados dois conceitos de monitorização/estimulação da interface osso-implante. De notar que a arquitetura-EPL não foi testada *in vitro* como sistema de estimulação/monitorização neste trabalho, uma vez que já foi abordada em estudos anteriores do mesmo grupo de investigação [1, 41, 50, 73]. A arquitetura-EPL foi testada experimentalmente num trabalho precedente deste,

Tabela 7.1: Tabela de resumo dos diferentes sistemas de monitorização abordados na capítulo 4 do estado de arte.

Metodologias	Métodos	Requerimentos						
		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Vibração	Método 1	✓	✗	✗	✓	✗	✓	SI
	Método 2	✓	✓	✗	✓	✗	✓	SI
	Método 3	✓	✗	✗	✓	✗	✓	SI
Acústicos	Método 1	✓	✗	✗	✓	✗	✓	SI
	Método 2	✓	✗	✗	✓	✗	✓	SI
	Método 3	✓	✓	✗	✓	✗	✓	SI
Impedância elétrica	Método 1	✓	✗	✗	✓	✗	✓	SI
Indutância magnética	Método 1	✓	✗	✗	✓	✗	✓	SI
Deformação mecânica	Método 1	✗	✓	✓	✓	✗	✓	SI
	Método 2	✓	✓	✗	✓	✗	✓	SI

Nota:

SI - Sem informação;

- (1) Operar de forma não invasiva e com interação mínima com tecidos peri-implantares;
- (2) Permitir ser incorporado no interior do implante;
- (3) Permitir a integração deformável e flexível dentro do implante;
- (4) Permitir que seja arquitetado com diferentes geometrias e dimensões, incluindo estruturas topológicas miniaturizadas e complexas;
- (5) Permitir a monitorização controlável, e personalizável;
- (6) Permitir a monitorização de regiões-alvo do tecido ósseo circundante ao implante;
- (7) Permitir a monitorização da evolução do estado da interface osso-implante durante a vida quotidiana dos pacientes.

onde os valores médios da capacidade elétrica variaram entre 2,4714 pF a 2,6767 pF [50]. Neste trabalho foi realizada uma previsão dos resultados obtidos *in vitro* da arquitetura-EPL, através de dois tipos de modelos ósseos bifásicos: um modelo real simplificado e outro modelo instrumental simplificado. Os resultados *in vitro* que antecedem o contacto e pós contacto da estrutura óssea com a interface sensorial, compreendidos ente $-0,01 \leq x \leq 0,25$ mm, revelam um aumento da capacidade elétrica de 0,1297 pF que corresponde a $\approx 63,18\%$ do incremento da capacidade elétrica total do ensaio, validando, assim, *in vitro* esta metodologia como sistema de monitorização. Posteriormente, foram correlacionados os resultados experimentais com os de previsão computacionais, para os quais nos deslocamentos axiais compreendidos entre $-4 \leq x \leq 0,25$ mm, foi obtida uma correlação de 92,80%, para um intervalo de confiança de 99%. Para o mesmo intervalo de confiança, para os deslocamentos axiais, compreendidos entre $-4 \leq x \leq 0,01$ mm, obteve-se uma correlação de 96,50%. Relativamente aos deslocamentos axiais entre $0,01 < x \leq 0,25$ mm, para um intervalo de confiança de 99%, foi obtida uma correlação de 16,06%.

Na validação *in vitro* da arquitetura-HIC-qP, para os ensaios de compressão foram notadas variações médias desde 0,9862 pF até 1,2362 pF, sendo observado um aumento mais significativo da capacidade elétrica, tal como, na arquitetura-EPL, na altura antecedente ao pós contacto compreendida entre os deslocamentos axiais $-0,25 \leq x \leq 0,25$ mm, o que corresponde a um aumento de $\approx 48,44\%$ da variação total da capacidade elétrica do ensaio. Verificando-se para um intervalo de confiança de 99% um desvio máximo da média das amostras de $\pm 0,0376$ pF e mínimo de $\pm 0,0212$, sendo que para o intervalo de confiança de 95% o desvio máximo da média é de $\pm 0,0286$ pF e o mínimo de 0,0161 pF. Nos ensaios de descompressão foram denotadas variações médias desde 1,2379 pF, até 1,0359 pF, verificando-se um decréscimo significativo da capacidade elétrica compreendida entre $0,25 \leq x \leq -0,75$ mm, ocorrendo um decréscimo de 0,1329 pF, correspondendo a $\approx 65,79\%$ da variação total da capacidade elétrica. Observou-se, para um intervalo de confiança de 99%, um desvio máximo da média das amostras de $\pm 0,0376$ pF e mínimo de $\pm 0,0154$, sendo que para o intervalo de confiança de 95% o desvio máximo da média é de $\pm 0,0286$ pF e o mínimo de 0,0117 pF.

Nos modelos computacionais desenvolvidos com o fim de prever os resultados que se obtiveram na validação *in vitro* da arquitetura-HIC-qP foi obtida uma correlação de 99,66% para um intervalo de 99% de confiança para todos os valores de deslocamentos axiais. Por último, foi analisada a correlação dos deslocamentos axiais, compreendidos no intervalo $-4 \leq x \leq 0,01$ mm, obtendo-se valores de correlação para um intervalo de confiança de 99% de 99,82%, já para os deslocamentos axiais, compreendidos entre $0,01 < x \leq 0,25$ mm, foi obtida uma correlação de 69,46%.

Com base na análise dos resultados pode-se afirmar que ambas as arquiteturas (EPL e HIC-qP) demonstraram uma grande potencialidade de monitorização da interface osso-implante, requerendo uma excitação de apenas 5 V. Pode ainda concluir-se que, os modelos ósseos simplificados conseguem prever o comportamento *in vitro*, porém, os modelos ósseos instrumentados simplificados usados a fim de simular o pós contacto devem ser melhorados, pois não refletem na totalidade os resultados obtidos *in vitro*. Estes problemas podem ser devidos a diversos fatores, que são extremamente difíceis de controlar, como a plataforma de ensaio não estar completamente nivelada, o osso não ser colocado corretamente sobre a interface sensorial, imprecisão na horizontalidade da estrutura óssea aquando da criação desta, etc. Deve-se também melhorar o processo de obtenção dos dados usados na formação dos modelos, como por exemplo: os valores usados na binarização das imagens (Figuras C.1, C.2 e C.3 da secção dos anexos C.1), que consoante estes a percentagem de trabéculas pode vir a aumentar ou diminuir; toda a variação no decorrer dos ensaios, como a colocação do pó metálico para posterior captura das imagens (procedimento descrito na dissertação do Luís Henriques [50]), etc.

Capítulo 8

Conclusão e trabalhos futuros

Vários estudos têm comprovado a potencialidade das estruturas indutivas como sistemas de estimulação, bem como, das estruturas capacitivas como sistemas de monitorização da interface osso-implante.

No decorrer deste trabalho demonstrou-se a potencialidade da arquitetura- μM -KT como sistema de estimulação aplicando baixas correntes elétricas. Verificou-se também que esta arquitetura pode ser convertida num sistema híbrido (arquitetura-HIC-qP), através do uso do núcleo dos estimuladores como elétrodos, tornando-se, desta forma, num sistema de monitorização capacitivo que utiliza reduzidas tensões elétricas. De salientar ainda que estes sistemas foram validados *in vitro* tendo ainda sido desenvolvidos modelos que tiveram a potencialidade de previsão dos modelos que tenham a potencialidade de previsão dos resultados experimentais.

Foram ainda desenvolvidos modelos que tiveram a potencialidade de previsão dos resultados experimentais da arquitetura-EPL, confirmando-se assim, a possibilidade desta como sistema de monitorização. Os resultados apresentados neste trabalho demonstram que ambas as arquiteturas têm grande potencialidade para estimulação/monitorização do estado de integração osso-implante e, por isso, são arquiteturas bastante promissoras para serem incorporadas no novo conceito de implantes instrumentados ativos.

Seguem-se algumas propostas de possíveis trabalhos futuros:

- Desenvolvimento de novos aparatos experimentais para análise do desempenho dos sistemas de monitorização em cenários mais próximos de uma aplicação real;
- Desenvolver modelos computacionais mais realistas com recurso à reconstrução de modelos ósseos a partir de imagens de micro-CT;
- Realização de testes *in vitro* para validar o sistema de estimulação indutivo, a fim de quantificar a melhor gama de estímulos (em termos de frequência, fluxo magnético, etc.) com potencialidade para induzir resultados osteogénicos positivos;

- Otimizar os modelos ósseos instrumentados simplificados, usados nas simulações computacionais, a fim de validar a capacidade de previsão da capacidade elétrica na zona pós contacto, dos ensaios *in vitro*;
- Desenvolver *hardware* que permita efetuar a monitorização/estimulação numa gama alargada de frequências.

Bibliografia

- [1] M. P. S. dos Santos, A. Marote, T. Santos, J. Torrão, A. Ramos, J. A. Simões, O. A. d. C. e Silva, E. P. Furlani, S. I. Vieira, J. A. Ferreira, New cosurface capacitive stimulators for the development of active osseointegrative implantable devices, *Scientific reports* 6 (2016) 30231.
- [2] J. C. Clohisy, G. Calvert, F. Tull, D. McDonald, W. J. Maloney, Reasons for revision hip surgery: a retrospective review, *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 429 (2004) 188–192.
- [3] M. P. S. dos Santos, J. A. Ferreira, A. Ramos, J. A. Simões, Active orthopaedic implants: towards optimality, *Journal of the Franklin Institute* 352 (3) (2015) 813–834.
- [4] Y. Abu-Amer, I. Darwech, J. C. Clohisy, Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies, *Arthritis research & therapy* 9 (1) (2007) S6.
- [5] D. Sumner, Long-term implant fixation and stress-shielding in total hip replacement, *Journal of biomechanics* 48 (5) (2015) 797–800.
- [6] W. H. Harris, The problem is osteolysis., *Clinical orthopaedics and related research* (311) (1995) 46–53.
- [7] R. Pivec, A. J. Johnson, S. C. Mears, M. A. Mont, Hip arthroplasty, *The Lancet* 380 (9855) (2012) 1768–1777.
- [8] A. J. Carr, O. Robertsson, S. Graves, A. J. Price, N. K. Arden, A. Judge, D. J. Beard, Knee replacement, *The Lancet* 379 (9823) (2012) 1331–1340.
- [9] S. Kurtz, K. Ong, E. Lau, F. Mowat, M. Halpern, Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the united states from 2005 to 2030, *JBJS* 89 (4) (2007) 780–785.
- [10] Y. Zhang, J. M. Jordan, Epidemiology of osteoarthritis, *Clinics in geriatric medicine* 26 (3) (2010) 355–369.
- [11] A. M. Wood, T. M. Brock, K. Heil, R. Holmes, A. Weusten, A review on the management of hip and knee osteoarthritis, *International journal of chronic diseases* 2013.

- [12] V. B. Kraus, F. J. Blanco, M. Englund, M. A. Karsdal, L. S. Lohmander, Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use, *Osteoarthritis and Cartilage* 23 (8) (2015) 1233–1241.
- [13] OrtoInfo, Total knee replacement (Acedido Janeiro 19, 2019).
URL <https://bit.ly/20rY1DY>
- [14] FisioLar, Prótese total do joelho e a intervenção do fisioterapeuta (Acedido Novembro 28, 2019).
URL <https://bit.ly/2DBS56t>
- [15] E. C. Orthopaedics, How a traditional hip replacement is performed (Acedido Novembro 28, 2019).
URL <https://bit.ly/20uDwaS>
- [16] M. Navarro, A. Michiardi, O. Castano, J. Planell, Biomaterials in orthopaedics, *Journal of the royal society interface* 5 (27) (2008) 1137–1158.
- [17] S. Affatato, A. Ruggiero, M. Merola, Advanced biomaterials in hip joint arthroplasty. a review on polymer and ceramics composites as alternative bearings, *Composites Part B: Engineering* 83 (2015) 276–283.
- [18] J. Davis, Overview of biomaterials and their use in medical devices, *Handbook of materials for medical devices* (2003) 1–11.
- [19] C. Rieker, *Tribology in total hip arthroplasty: historical development and future trends*, na, 2003.
- [20] S. R. Knight, R. Aujla, S. P. Biswas, Total hip arthroplasty-over 100 years of operative history, *Orthopedic reviews* 3 (2).
- [21] J. Charnley, Arthroplasty of the hip: a new operation, *The Lancet* 277 (7187) (1961) 1129–1132.
- [22] ICOS, Prótese total da anca (Acedido Novembro 28, 2019).
URL <https://bit.ly/2qVNRnb>
- [23] K. S. Katti, Biomaterials in total joint replacement, *Colloids and surfaces B: Biointerfaces* 39 (3) (2004) 133–142.
- [24] M. Saini, Y. Singh, P. Arora, V. Arora, K. Jain, Implant biomaterials: A comprehensive review, *World Journal of Clinical Cases: WJCC* 3 (1) (2015) 52.
- [25] Q. Chen, G. A. Thouas, Metallic implant biomaterials, *Materials Science and Engineering: R: Reports* 87 (2015) 1–57.

- [26] K. Palka, R. Pokrowiecki, Porous titanium implants: A review, *Advanced Engineering Materials* 20 (5) (2018) 1700648.
- [27] S. Ramakrishna, J. Mayer, E. Wintermantel, K. W. Leong, Biomedical applications of polymer-composite materials: a review, *Composites science and technology* 61 (9) (2001) 1189–1224.
- [28] R. Lappalainen, S. S. Santavirta, Potential of coatings in total hip replacement., *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007) 430 (2005) 72–79.
- [29] V. Goriainov, R. Cook, J. M. Latham, D. G. Dunlop, R. O. Oreffo, Bone and metal: an orthopaedic perspective on osseointegration of metals, *Acta biomaterialia* 10 (10) (2014) 4043–4057.
- [30] P. Benum, A. Aamodt, Uncemented custom femoral components in hip arthroplasty: a prospective clinical study of 191 hips followed for at least 7 years, *Acta orthopaedica* 81 (4) (2010) 427–435.
- [31] G. Ryan, A. Pandit, D. P. Apatsidis, Fabrication methods of porous metals for use in orthopaedic applications, *Biomaterials* 27 (13) (2006) 2651–2670.
- [32] D. Jing, M. Zhai, S. Tong, F. Xu, J. Cai, G. Shen, Y. Wu, X. Li, K. Xie, J. Liu, et al., Pulsed electromagnetic fields promote osteogenesis and osseointegration of porous titanium implants in bone defect repair through a wnt/ β -catenin signaling-associated mechanism, *Scientific reports* 6 (2016) 32045.
- [33] J. Simoes, A. Marques, Design of a composite hip femoral prosthesis, *Materials & design* 26 (5) (2005) 391–401.
- [34] Z. X, Bioactive materials in orthopaedics, *Bioactive Materials in Medicine* (2011) 124–154.
- [35] S. B. Goodman, Z. Yao, M. Keeney, F. Yang, The future of biologic coatings for orthopaedic implants, *Biomaterials* 34 (13) (2013) 3174–3183.
- [36] Zimmer, Solutions replacement (Acedido Novembro 28, 2019).
URL <https://bit.ly/37KDqUb>
- [37] J. A. Lyndon, B. J. Boyd, N. Birbilis, Metallic implant drug/device combinations for controlled drug release in orthopaedic applications, *Journal of controlled release* 179 (2014) 63–75.
- [38] E. H. Ledet, D. D’Lima, P. Westerhoff, J. A. Szivek, R. A. Wachs, G. Bergmann, Implantable sensor technology: from research to clinical practice, *JAAOS-Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 20 (6) (2012) 383–392.

- [39] D. D D’Lima, B. J. Fregly, C. W. Colwell, Implantable sensor technology: measuring bone and joint biomechanics of daily life in vivo, *Arthritis research & therapy* 15 (1) (2013) 203.
- [40] J. N. Torrão, M. P. S. dos Santos, J. A. Ferreira, Instrumented knee joint implants: innovations and promising concepts, *Expert review of medical devices* 12 (5) (2015) 571–584.
- [41] M. P. Soares dos Santos, J. A. Ferreira, A. Ramos, J. A. Simões, R. Morais, N. M. Silva, P. M. Santos, M. C. Reis, T. Oliveira, Instrumented hip joint replacements, femoral replacements and femoral fracture stabilizers, *Expert review of medical devices* 11 (6) (2014) 617–635.
- [42] N. W. Rydell, Forces acting on the femoral head-prosthesis: a study on strain gauge supplied prostheses in living persons, *Acta Orthopaedica Scandinavica* 37 (sup88) (1966) 1–132.
- [43] C. E. Carlson, R. W. Mann, W. H. Harris, A radio telemetry device for monitoring cartilage surface pressures in the human hip, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (4) (1974) 257–264.
- [44] M. P. S. dos Santos, J. A. Ferreira, A. Ramos, J. A. Simões, R. Morais, N. M. Silva, P. M. Santos, M. Reis, T. Oliveira, Instrumented hip implants: Electric supply systems, *Journal of biomechanics* 46 (15) (2013) 2561–2571.
- [45] P. Damm, I. Kutzner, G. Bergmann, A. Rohlmann, H. Schmidt, Comparison of in vivo measured loads in knee, hip and spinal implants during level walking, *Journal of biomechanics* 51 (2017) 128–132.
- [46] M. P. S. Dos Santos, J. A. Ferreira, J. A. Simões, R. Pascoal, J. Torrão, X. Xue, E. P. Furlani, Magnetic levitation-based electromagnetic energy harvesting: a semi-analytical non-linear model for energy transduction, *Scientific reports* 6 (2016) 18579.
- [47] N. Aydin, M. Bezer, The effect of an intramedullary implant with a static magnetic field on the healing of the osteotomised rabbit femur, *International orthopaedics* 35 (1) (2011) 135–141.
- [48] C. Schmidt, U. Zimmermann, U. van Rienen, Modeling of an optimized electrostimulative hip revision system under consideration of uncertainty in the conductivity of bone tissue, *IEEE journal of biomedical and health informatics* 19 (4) (2015) 1321–1330.
- [49] M. P. S. dos Santos, Um novo modelo de conceito para implantes ortopédicos instrumentados ativos, Tese de doutoramento em Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, 2016.

- [50] L. M. A. Henriques, Sistema de monitorizaco capacitivo para implantes osseos instrumentados, Tese de mestrado em Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, 2018.
- [51] P. T. Rod R. Seeley, T. D. Stephens, Anatomia & Fisiologia, Lusociência, setembro de 2011.
- [52] A. Completo, F. Fonseca, Fundamentos de Biomecânica - Musculo Esqueletrica e Ortopedica, Publindustria, outubro de 2011.
- [53] S. C. Cowin, Bone mechanics handbook, CRC press, 2001.
- [54] D. J. Hadjidakis, I. I. Androulakis, Bone remodeling, Annals of the New York Academy of Sciences 1092 (1) (2006) 385–396.
- [55] J. Behari, Biophysical bone behaviour: Principles and applications, John Wiley & Sons, 2009.
- [56] L. J. Raggatt, N. C. Partridge, Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling, Journal of Biological Chemistry 285 (33) (2010) 25103–25108.
- [57] R. Oftadeh, M. Perez-Viloria, J. C. Villa-Camacho, A. Vaziri, A. Nazarian, Biomechanics and mechanobiology of trabecular bone: a review, Journal of biomechanical engineering 137 (1) (2015) 010802.
- [58] D. R. Carter, W. C. Hayes, The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure., The Journal of bone and joint surgery. American volume 59 (7) (1977) 954–962.
- [59] S. C. Cowin, Wolffs law of trabecular architecture at remodeling equilibrium, Journal of biomechanical engineering 108 (1) (1986) 83–88.
- [60] R. Huiskes, H. Weinans, H. Grootenboer, M. Dalstra, B. Fudala, T. Slooff, Adaptive bone-remodeling theory applied to prosthetic-design analysis, Journal of biomechanics 20 (11-12) (1987) 1135–1150.
- [61] J. Homminga, B. McCreadie, T. Ciarelli, H. Weinans, S. Goldstein, R. Huiskes, Cancellous bone mechanical properties from normals and patients with hip fractures differ on the structure level, not on the bone hard tissue level, Bone 30 (5) (2002) 759–764.
- [62] O. Brennan, O. D. Kennedy, T. C. Lee, S. M. Rackard, F. J. O'Brien, Biomechanical properties across trabeculae from the proximal femur of normal and ovariectomised sheep, Journal of biomechanics 42 (4) (2009) 498–503.
- [63] M. Sakamoto, G. Li, T. Hara, E. Y. Chao, A new method for theoretical analysis of static indentation test, Journal of Biomechanics 29 (5) (1996) 679–685.

- [64] C. Gabriel, The dielectric properties of tissues, in: Radio frequency radiation dosimetry and its relationship to the biological effects of electromagnetic fields, Springer, 2000, pp. 75–84.
- [65] S. Gabriel, R. Lau, C. Gabriel, The dielectric properties of biological tissues: Iii. parametric models for the dielectric spectrum of tissues, *Physics in Medicine & Biology* 41 (11) (1996) 2271.
- [66] K. Foster, J. Schepps, R. Stoy, H. P. Schwan, Dielectric properties of brain tissue between 0.01 and 10 ghz, *Physics in Medicine & Biology* 24 (6) (1979) 1177.
- [67] K. R. Foster, J. L. Schepps, H. P. Schwan, Microwave dielectric relaxation in muscle. a second look, *Biophysical journal* 29 (2) (1980) 271–281.
- [68] W. D. Hurt, Multiterm debye dispersion relations for permittivity of muscle, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* (1) (1985) 60–64.
- [69] R. Balint, N. J. Cassidy, S. H. Cartmell, Electrical stimulation: a novel tool for tissue engineering, *Tissue Engineering Part B: Reviews* 19 (1) (2012) 48–57.
- [70] M. S. Markov, Expanding use of pulsed electromagnetic field therapies, *Electromagnetic biology and medicine* 26 (3) (2007) 257–274.
- [71] Electromagnetic effects - from cell biology to medicine, *Progress in Histochemistry and Cytochemistry* 43 (4) (2009) 177 – 264.
- [72] E. Y. Chao, N. Inoue, T. K. Koo, Y. Kim, Biomechanical considerations of fracture treatment and bone quality maintenance in elderly patients and patients with osteoporosis, *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 425 (2004) 12–25.
- [73] M. P. S. dos Santos, J. Coutinho, A. Marote, B. Sousa, A. Ramos, J. A. F. Ferreira, R. Bernardo, A. Rodrigues, A. T. Marques, O. A. B. da Cruz e Silva, J. A. O. S. Edward P. Furlani, S. I. Vieira, Capacitive technologies for highly controlled and personalized electrical stimulation by implantable biomedical systems, *Scientific Reports*, 9 (2019) 5001.
- [74] R. Thull, F. Hein, *Advances in Artificial Hip and Knee Joint Technology: Volume 2: Advances in Artificial Hip and Knee Joint Technology*, Springer Science & Business Media, 2012.
- [75] H. Aschoff, A. Clausen, T. Hoffmeister, The endo-exo femur prosthesis—a new concept of bone-guided, prosthetic rehabilitation following above-knee amputation, *Zeitschrift fur Orthopadie und Unfallchirurgie* 147 (5) (2009) 610–615.

- [76] S. Hao, J. T. Taylor, C. R. Bowen, S. Gheduzzi, A. W. Miles, Sensing methodology for in vivo stability evaluation of total hip and knee arthroplasty, *Sensors and Actuators A: Physical* 157 (1) (2010) 150–160.
- [77] G. Panuccio, M. Semprini, M. Chiappalone, Intelligent biohybrid systems for functional brain repair, *New Horizons in Translational Medicine* 3 (3-4) (2016) 162–174.
- [78] G. Panuccio, M. Semprini, L. Natale, S. Buccelli, I. Colombi, M. Chiappalone, Progress in neuroengineering for brain repair: New challenges and open issues, *Brain and Neuroscience Advances* 2 (2018) 2398212818776475.
- [79] M. Hronik-Tupaj, D. L. Kaplan, A review of the responses of two-and three-dimensional engineered tissues to electric fields, *Tissue Engineering Part B: Reviews* 18 (3) (2012) 167–180.
- [80] C. U. Grosse, M. Ohtsu, *Acoustic emission testing*, Springer Science & Business Media, 2008.
- [81] N. Gueiral, E. Nogueira, *Acoustic Emission Studies in Hip Arthroplasty–Peak Stress Impact In Vitro Cemented Prosthesis*, InTech Open, 2012.
- [82] C. Ruther, H. Nierath, H. Ewald, J. L. Cunningham, W. Mittelmeier, R. Bader, D. Kluess, Investigation of an acoustic-mechanical method to detect implant loosening, *Medical engineering & physics* 35 (11) (2013) 1669–1675.
- [83] A. Rosenstein, G. McCoy, C. Bulstrode, P. McLardy-Smith, J. Cunningham, A. Turner-Smith, The differentiation of loose and secure femoral implants in total hip replacement using a vibrational technique: an anatomical and pilot clinical study, *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 203 (2) (1989) 77–81.
- [84] C. Ruther, C. Schulze, A. Boehme, H. Nierath, H. Ewald, W. Mittelmeier, R. Bader, D. Kluess, Investigation of a passive sensor array for diagnosis of loosening of endoprosthetic implants, *Sensors* 13 (1) (2013) 1–20.
- [85] J. P. de Almeida Coutinho, *Estudo comparativo de atuadores capacitivos para implantes ativos*, Tese de Mestrado em Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, 2017.
- [86] K. S. Kang, J. M. Hong, J. A. Kang, J.-W. Rhie, Y. H. Jeong, D.-W. Cho, Regulation of osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by controlling electromagnetic field conditions, *Experimental & molecular medicine* 45 (1) (2013) e6.
- [87] P. Diniz, K. Shomura, K. Soejima, G. Ito, Effects of pulsed electromagnetic field (pemf) stimulation on bone tissue like formation are dependent on the maturation stages of the osteoblasts, *Bioelectromagnetics: Journal of the*

- Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association 23 (5) (2002) 398–405.
- [88] K. C. McGilvray, E. Unal, K. L. Troyer, B. G. Santoni, R. H. Palmer, J. T. Easley, H. V. Demir, C. M. Puttlitz, Implantable microelectromechanical sensors for diagnostic monitoring and post-surgical prediction of bone fracture healing, *Journal of Orthopaedic Research* 33 (10) (2015) 1439–1446.
- [89] T. Fresvig, P. Ludvigsen, H. Steen, O. Reikerås, Fibre optic bragg grating sensors: an alternative method to strain gauges for measuring deformation in bone, *Medical engineering & physics* 30 (1) (2008) 104–108.
- [90] G. Bonmassar, S. W. Lee, D. K. Freeman, M. Polasek, S. I. Fried, J. T. Gale, Microscopic magnetic stimulation of neural tissue, *Nature communications* 3 (2012) 921.
- [91] S. W. Lee, F. Fallegger, B. D. Casse, S. I. Fried, Implantable microcoils for intracortical magnetic stimulation, *Science advances* 2 (12) (2016) e1600889.
- [92] H.-J. Park, G. Bonmassar, J. A. Kaltenbach, A. G. Machado, N. F. Manzoor, J. T. Gale, Activation of the central nervous system induced by micro-magnetic stimulation, *Nature communications* 4 (2013) 2463.
- [93] G. Hannay, D. Leavesley, M. Pearcy, Timing of pulsed electromagnetic field stimulation does not affect the promotion of bone cell development, *Bioelectromagnetics: Journal of the Bioelectromagnetics Society, The Society for Physical Regulation in Biology and Medicine, The European Bioelectromagnetics Association* 26 (8) (2005) 670–676.
- [94] M.-T. Tsai, W.-J. Li, R. S. Tuan, W. H. Chang, Modulation of osteogenesis in human mesenchymal stem cells by specific pulsed electromagnetic field stimulation, *Journal of Orthopaedic Research* 27 (9) (2009) 1169–1174.
- [95] R. J. Fitzsimmons, J. T. Ryaby, S. Mohan, F. P. Magee, D. J. Baylink, Combined magnetic fields increase insulin-like growth factor-ii in te-85 human osteosarcoma bone cell cultures, *Endocrinology* 136 (7) (1995) 3100–3106.
- [96] D. D. D lima, S. Patil, N. Steklov, C. W. Colwell, The 2011 abjs nicolas andry award:lab-in-a-knee: in vivo knee forces, kinematics, and contact analysis, *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 469 (10) (2011) 2953–2970.
- [97] S. Grehl, D. Martina, C. Goyenvalle, Z.-D. Deng, J. Rodger, R. M. Sherrard, In vitro magnetic stimulation: a simple stimulation device to deliver defined low intensity electromagnetic fields, *Frontiers in neural circuits* 10 (2016) 85.

- [98] G. Bonmassar, J. Gale, W. Vanduffel, Optimizing microscopic magnetic fields for neuronal stimulation, *International Journal of Bioelectromagnetism* 16 (1) (2014) 1–31.
- [99] T. Pashut, D. Magidov, H. Ben-Porat, S. Wolfus, A. Friedman, E. Perel, M. Lavidor, I. Bar-Gad, Y. Yeshurun, A. Korngreen, Patch-clamp recordings of rat neurons from acute brain slices of the somatosensory cortex during magnetic stimulation, *Frontiers in cellular neuroscience* 8 (2014) 145.
- [100] H. Alemzadeh, R. K. Iyer, Z. Kalbarczyk, J. Raman, Analysis of safety-critical computer failures in medical devices, *IEEE Security & Privacy* 11 (4) (2013) 14–26.
- [101] P. Constantinou, P. H. Mellor, P. D. Wilcox, A magnetically sprung generator for energy harvesting applications, *IEEE/ASME Transactions on Mechatronics* 17 (3) (2012) 415–424.
- [102] M. Li, X. Jing, Novel tunable broadband piezoelectric harvesters for ultralow-frequency bridge vibration energy harvesting, *Applied Energy* 255 (2019) 113829.
- [103] Z. Zhang, J. He, T. Wen, C. Zhai, J. Han, J. Mu, W. Jia, B. Zhang, W. Zhang, X. Chou, et al., Magnetically levitated-triboelectric nanogenerator as a self-powered vibration monitoring sensor, *Nano Energy* 33 (2017) 88–97.
- [104] J. P. Tarelho, M. P. S. dos Santos, J. A. Ferreira, A. Ramos, S. Kopyl, S. O. Kim, S. Hong, A. Kholkin, Graphene-based materials and structures for energy harvesting with fluids—a review, *Materials Today* 21 (10) (2018) 1019–1041.
- [105] C. Ruther, C. Gabler, H. Ewald, M. Ellenrieder, M. Haenle, T. Lindner, W. Mittelmeier, R. Bader, D. Kluess, In vivo monitoring of implant osseointegration in a rabbit model using acoustic sound analysis, *Journal of Orthopaedic Research* 32 (4) (2014) 606–612.
- [106] G. Bonmassar, L. Golestanirad, Em fields comparison between planar vs. solenoidal μ ms coil designs for nerve stimulation, in: *Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 2017 39th Annual International Conference of the IEEE, IEEE, 2017*, pp. 3576–3579.
- [107] P. Carneiro, M. P. S. dos Santos, A. Rodrigues, J. A. F. Ferreira, José, A. O. S. es, A. T. Marques, A. L. Kholkin, Electromagnetic energy harvesting using magnetic levitation architectures: a review, *Applied Energy*.
- [108] J. H. Cachão, M. P. S. Santos, R. Bernardo, A. Ramos, R. Bader, J. A. F. Ferreira, A. T. Marques, J. A. O. Simões, Altering the course of biointegration

- monitoring of bone implant technologies, Submetido na revista Biomedical Sensors (**Aceite para publicação**), 2019.
- [109] M. Varga, K.-J. Wolter, Sensors and imaging methods for detecting loosening of orthopedic implants a review, in: Design and Technology in Electronic Packaging (SIITME), 2014 IEEE 20th International Symposium for, IEEE, 2014, pp. 333–335.
- [110] Y. Zhang, A. W. Putnam, A. D. Heiner, J. J. Callaghan, T. D. Brown, Reliability of detecting prosthesis/cement interface radiolucencies in total hip arthroplasty, *Journal of orthopaedic research* 20 (4) (2002) 683–687.
- [111] D. Mulcahy, G. Fenelon, D. McInerney, Aspiration arthrography of the hip joint: its uses and limitations in revision hip surgery, *The Journal of arthroplasty* 11 (1) (1996) 64–68.
- [112] R. Hendrix, R. Wixson, N. Rana, L. Rogers, Arthrography after total hip arthroplasty: a modified technique used in the diagnosis of pain., *Radiology* 148 (3) (1983) 647–652.
- [113] H. J. Cooper, A. S. Ranawat, H. G. Potter, L. F. Foo, S. T. Jawetz, C. S. Ranawat, Magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of hip pain after total hip arthroplasty, *The Journal of arthroplasty* 24 (5) (2009) 661–667.
- [114] J. T. Abele, V. G. Swami, G. Russell, E. C. Masson, J. P. Flemming, The accuracy of single photon emission computed tomography/computed tomography arthrography in evaluating aseptic loosening of hip and knee prostheses, *The Journal of arthroplasty* 30 (9) (2015) 1647–1651.
- [115] O. Temmerman, P. Raijmakers, J. Berkhof, O. Hoekstra, G. Teule, I. Heyligers, Accuracy of diagnostic imaging techniques in the diagnosis of aseptic loosening of the femoral component of a hip prosthesis: a meta-analysis, *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 87 (6) (2005) 781–785.
- [116] T. H. French, N. Russell, A. Pillai, The diagnostic accuracy of radionuclide arthrography for prosthetic loosening in hip and knee arthroplasty, *BioMed research international* 2013.
- [117] M. I. Kitchener, E. Coats, G. Keene, R. Paterson, Assessment of radionuclide arthrography in the evaluation of loosening of knee prostheses, *The Knee* 13 (3) (2006) 220–225.
- [118] A. Georgiou, J. Cunningham, Accurate diagnosis of hip prosthesis loosening using a vibrational technique, *Clinical Biomechanics* 16 (4) (2001) 315–323.

- [119] J. S. Rieger, S. Jaeger, C. Schuld, J. P. Kretzer, R. G. Bitsch, A vibrational technique for diagnosing loosened total hip endoprostheses: An experimental sawbone study, *Medical engineering & physics* 35 (3) (2013) 329–337.
- [120] A. A. Alshuhri, T. P. Holsgrove, A. W. Miles, J. L. Cunningham, Development of a non-invasive diagnostic technique for acetabular component loosening in total hip replacements, *Medical engineering & physics* 37 (8) (2015) 739–745.
- [121] A. A. Alshuhri, T. P. Holsgrove, A. W. Miles, J. L. Cunningham, Non-invasive vibrometry-based diagnostic detection of acetabular cup loosening in total hip replacement (thr), *Medical engineering & physics* 48 (2017) 188–195.
- [122] J. S. Rieger, S. Jaeger, J. P. Kretzer, R. Rupp, R. G. Bitsch, Loosening detection of the femoral component of hip prostheses with extracorporeal shockwaves: a pilot study, *Medical engineering & physics* 37 (2) (2015) 157–164.
- [123] M. Lannocca, E. Varini, A. Cappello, L. Cristofolini, E. Bialoblocka, Intra-operative evaluation of cementless hip implant stability: A prototype device based on vibration analysis, *Medical engineering & physics* 29 (8) (2007) 886–894.
- [124] E. Varini, E. Bialoblocka-Juszczak, M. Lannocca, A. Cappello, L. Cristofolini, Assessment of implant stability of cementless hip prostheses through the frequency response function of the stem–bone system, *Sensors and Actuators A: Physical* 163 (2) (2010) 526–532.
- [125] L. C. Pastrav, S. V. Jaecques, I. Jonkers, G. Van der Perre, M. Mulier, In vivo evaluation of a vibration analysis technique for the per-operative monitoring of the fixation of hip prostheses, *Journal of orthopaedic surgery and research* 4 (1) (2009) 10.
- [126] C.-C. Jiang, J.-H. Lee, T.-T. Yuan, Vibration arthrometry in the patients with failed total knee replacement, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 47 (2) (2000) 219–227.
- [127] C. Ruther, U. Timm, A. Fritsche, H. Ewald, W. Mittelmeier, R. Bader, D. Kluess, A new approach for diagnostic investigation of total hip replacement loosening (2013) 74–79.
- [128] D. Glaser, R. D. Komistek, H. E. Cates, M. R. Mahfouz, A non-invasive acoustic and vibration analysis technique for evaluation of hip joint conditions, *Journal of biomechanics* 43 (3) (2010) 426–432.

- [129] A. Rowlands, F. Duck, J. Cunningham, Bone vibration measurement using ultrasound: Application to detection of hip prosthesis loosening, *Medical engineering & physics* 30 (3) (2008) 278–284.
- [130] R. A. Kapur, Acoustic emission in orthopaedics: A state of the art review, *Journal of biomechanics* 49 (16) (2016) 4065–4072.
- [131] A. Unger, H. Cabrera-Palacios, A. Schulz, C. Jürgens, A. Paech, Acoustic monitoring (rfm) of total hip arthroplasty results of a cadaver study, *European journal of medical research* 14 (6) (2009) 264.
- [132] Q. Goossens, S. Leuridan, P. Henyš, J. Roosen, L. Pastrav, M. Mulier, W. Desmet, K. Denis, J. Vander Sloten, Development of an acoustic measurement protocol to monitor acetabular implant fixation in cementless total hip arthroplasty: A preliminary study, *Medical engineering & physics* 49 (2017) 28–38.
- [133] M. C. Dahl, P. A. Kramer, P. G. Reinhall, S. K. Benirschke, S. T. Hansen, R. P. Ching, The efficacy of using vibrometry to detect osteointegration of the agility total ankle, *Journal of biomechanics* 43 (9) (2010) 1840–1843.
- [134] D. Glaser, R. D. Komistek, H. E. Cates, M. R. Mahfouz, Clicking and squeaking: in vivo correlation of sound and separation for different bearing surfaces, *JBJS* 90 (Supplement_4) (2008) 112–120.
- [135] H. Ewald, U. Timm, C. Ruther, W. Mittelmeier, R. Bader, D. Kluess, Acoustic sensor system for loosening detection of hip implants, in: 2011 Fifth International Conference on Sensing Technology, IEEE, 2011, pp. 494–497.
- [136] H. Ewald, C. Ruther, W. Mittelmeier, R. Bader, D. Kluess, A novel in vivo sensor for loosening diagnostics in total hip replacement, in: *SENSORS*, 2011 IEEE, IEEE, 2011, pp. 89–92.
- [137] P. Arpaia, F. Clemente, A. Zanesco, Low-invasive diagnosis of metallic prosthesis osseointegration by electrical impedance spectroscopy, *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement* 56 (3) (2007) 784–789.
- [138] P. Arpaia, F. Clemente, C. Romanucci, In-vivo test procedure and instrument characterization for eis-based diagnosis of prosthesis osseointegration, in: 2007 IEEE Instrumentation & Measurement Technology Conference IMTC 2007, IEEE, 2007, pp. 1–6.
- [139] C. Ruther, H. Ewald, W. Mittelmeier, A. Fritsche, R. Bader, D. Kluess, A novel sensor concept for optimization of loosening diagnostics in total hip replacement, *Journal of biomechanical engineering* 133 (10) (2011) 104503.

- [140] A. R. Burton, P. Sun, J. P. Lynch, Bio-compatible wireless inductive thin-film strain sensor for monitoring the growth and strain response of bone in osseointegrated prostheses, *Structural Health Monitoring* (2019) 1475921719831452.
- [141] R. Puers, M. Catrysse, G. Vandevoorde, R. Collier, E. Louridas, F. Burny, M. Donkerwolcke, F. Moulart, A telemetry system for the detection of hip prosthesis loosening by vibration analysis, *Sensors and Actuators A: Physical* 85 (1-3) (2000) 42–47.
- [142] U. Marschner, H. Grätz, B. Jettkant, D. Ruwisch, G. Woldt, W.-J. Fischer, B. Clasbrummel, Integration of a wireless lock-in measurement of hip prosthesis vibrations for loosening detection, *Sensors and Actuators A: Physical* 156 (1) (2009) 145–154.
- [143] S. Sauer, S. Kirsten, F. Storck, H. Grätz, U. Marschner, D. Ruwisch, W.-J. Fischer, A medical wireless measurement system for hip prosthesis loosening detection based on vibration analysis, *Sensors & Transducers* 18 (1) (2013) 134.
- [144] SOLIDWORKS (Acedido Janeiro 20, 2019).
URL <https://www.solidworks.com>
- [145] COMSOL (Acedido Janeiro 20, 2019).
URL <https://www.comsol.com/comsol-multiphysics>
- [146] N. Muggleton, V. Walsh, Smaller magnets for smarter minds?, *Trends in cognitive sciences* 16 (9) (2012) 452–453.
- [147] A. E. Umenei, Y. Melikhov, D. C. Jiles, Analytic solution for variations of magnetic fields in closed circuits:examination of deviations from the standard Ampere’s law equation, *IEEE Transactions of Magnetics* 47 (4) (2011) 734–737.
- [148] S. Lavenus, P. Pilet, J. Guicheux, P. Weiss, G. Louarn, P. Layrolle, Behaviour of mesenchymal stem cells, fibroblasts and osteoblasts on smooth surfaces, *Acta biomaterialia* 7 (4) (2011) 1525–1534.
- [149] J. Bas, J. Calero, M. Dougan, Sintered soft magnetic materials. properties and applications, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* 254 (2003) 391–398.
- [150] H. Ozawa, E. Abe, Y. Shibasaki, T. Fukuhara, T. Suda, Electric fields stimulate dna synthesis of mouse osteoblast-like cells (mc3t3-e1) by a mechanism involving calcium ions, *Journal of cellular physiology* 138 (3) (1989) 477–483.

- [151] G. Pucihar, T. Kotnik, M. Kandušer, D. Miklavčič, The influence of medium conductivity on electroporation and survival of cells in vitro, *Bioelectrochemistry* 54 (2) (2001) 107–115.
- [152] H.-P. Wiesmann, M. Hartig, U. Stratmann, U. Meyer, U. Joos, Electrical stimulation influences mineral formation of osteoblast-like cells in vitro, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1538 (1) (2001) 28–37.
- [153] V. Tomaselli, M. Shamos, Electrical properties of hydrated collagen. i. dielectric properties, *Biopolymers: Original Research on Biomolecules* 12 (2) (1973) 353–366.
- [154] V. P. Tomaselli, M. H. Shamos, Electrical properties of hydrated collagen. ii. semiconductor properties, *Biopolymers: Original Research on Biomolecules* 13 (12) (1974) 2423–2434.
- [155] J. Brandrup, E. Immergut, E. A. Grulke, *Polymer handbook*. 4th, Edn. New York: A Wiley-Interscience publication.
- [156] E. I. Waldorff, N. Zhang, J. T. Ryaby, Pulsed electromagnetic field applications: a corporate perspective, *Journal of orthopaedic translation* 9 (2017) 60–68.
- [157] Z. He, N. Selvamurugan, J. Warshaw, N. C. Partridge, Pulsed electromagnetic fields inhibit human osteoclast formation and gene expression via osteoblasts, *Bone* 106 (2018) 194–203.
- [158] T. Lei, Z. Liang, F. Li, C. Tang, K. Xie, P. Wang, X. Dong, S. Shan, M. Jiang, Q. Xu, et al., Pulsed electromagnetic fields (pemf) attenuate changes in vertebral bone mass, architecture and strength in ovariectomized mice, *Bone* 108 (2018) 10–19.
- [159] C. Lohmann, Z. Schwartz, Y. Liu, H. Guerkov, D. Dean, B. Simon, B. Boyan, Pulsed electromagnetic field stimulation of mg63 osteoblast-like cells affects differentiation and local factor production, *Journal of Orthopaedic Research* 18 (4) (2000) 637–646.
- [160] C. Lohmann, Z. Schwartz, Y. Liu, Z. Li, B. Simon, V. Sylvia, D. Dean, L. Bonewald, H. Donahue, B. Boyan, Pulsed electromagnetic fields affect phenotype and connexin 43 protein expression in mlo-y4 osteocyte-like cells and ros 17/2.8 osteoblast-like cells, *Journal of orthopaedic research* 21 (2) (2003) 326–334.
- [161] M. da Conceição Marques Ferreira Gomes, *Modelo biofísico para análise da estimulação eletromagnética no osso*, Tese de Mestrado em Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, 2017.

-
- [162] A. Devices, 24-bit capacitance-to-digital converter with temperature sensor (Acedido Setembro 17, 2019).
URL <https://bit.ly/2QV83QS>
- [163] K. J. McLeod, H. J. Donahue, P. E. Levin, M.-A. Fontaine, C. T. Rubin, Electric fields modulate bone cell function in a density-dependent manner, *Journal of Bone and Mineral Research* 8 (8) (1993) 977–984.
- [164] J. Rubin, K. J. McLeod, L. Titus, M. S. Nanes, B. D. Catherwood, C. T. Rubin, Formation of osteoclast-like cells is suppressed by low frequency, low intensity electric fields, *Journal of Orthopaedic Research* 14 (1) (1996) 7–15.

Apêndices

Apêndice A

Imagens dos resultados de simulação da estimulação indutiva

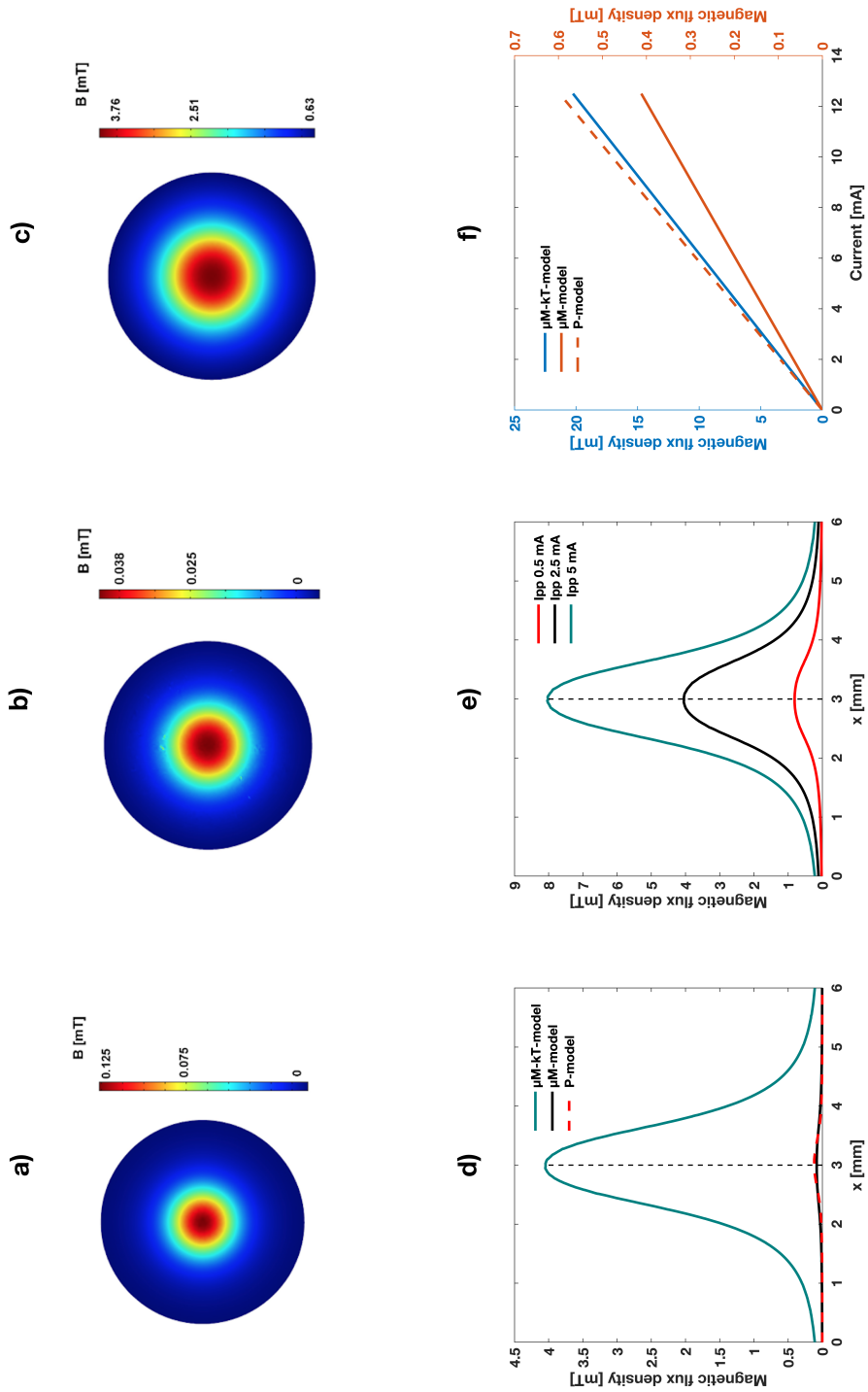


Figura A.1: Figura 6.1 ampliada.

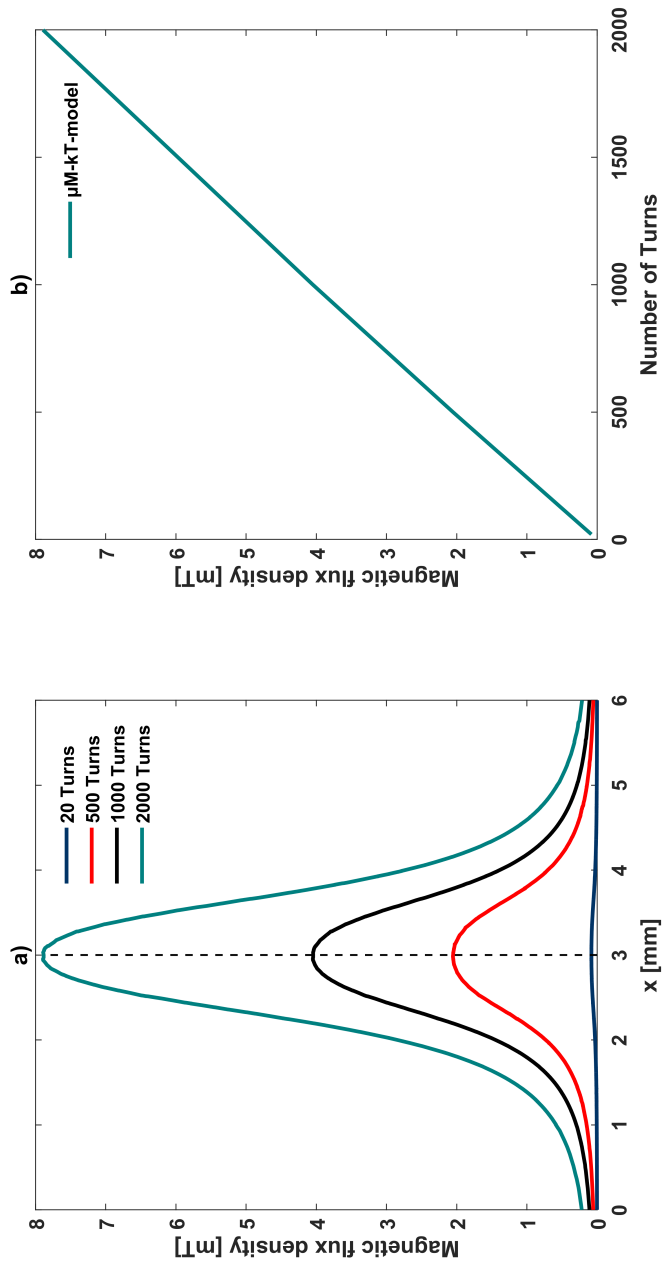


Figura A.2: Figura 6.2 ampliada.

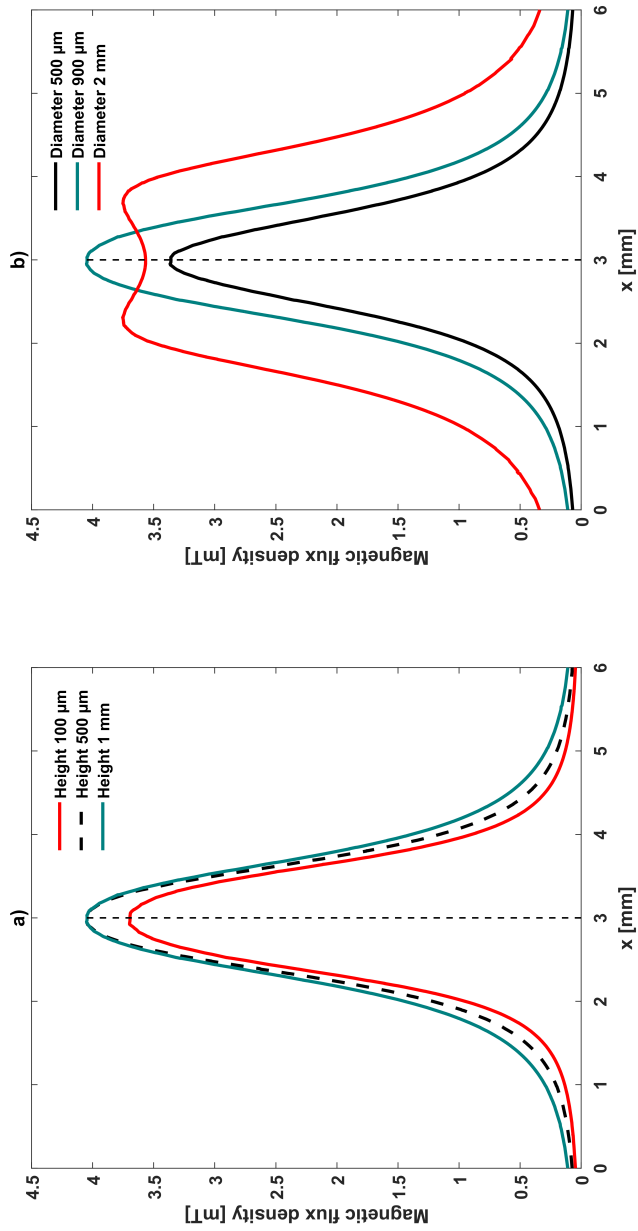
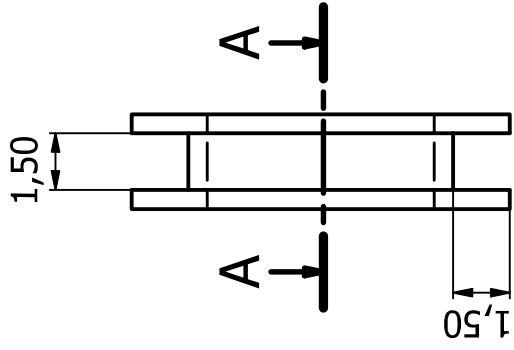


Figura A.3: Figura 6.3 ampliada.

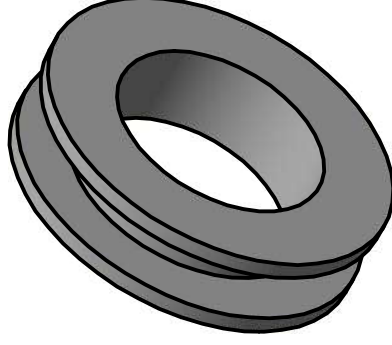
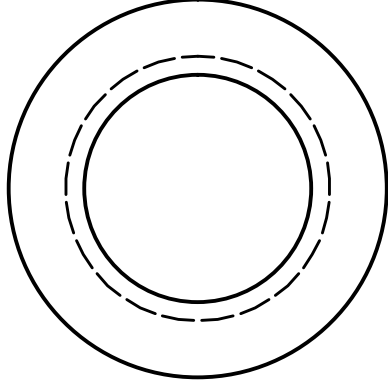
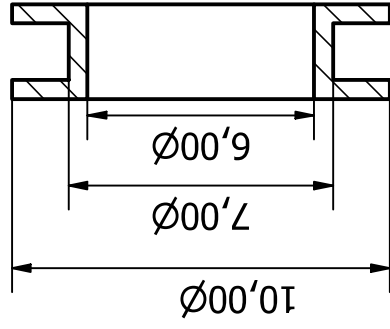
Apêndice B

Desenhos técnicos para validação *in-vitro*

B.1 Arquitetura-HIC-qP

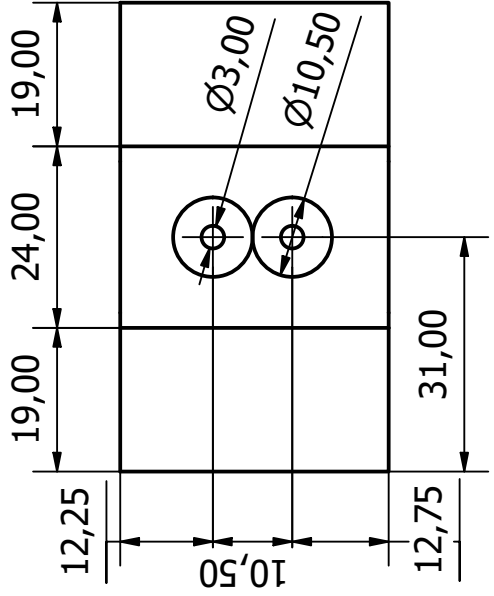
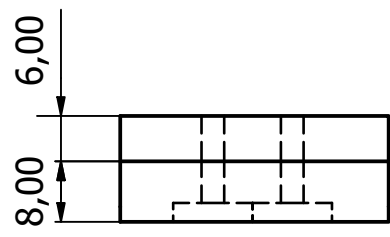
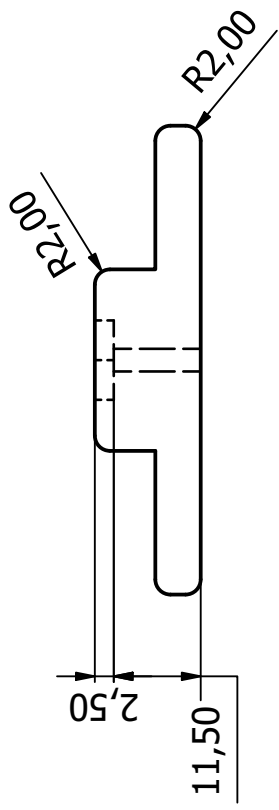
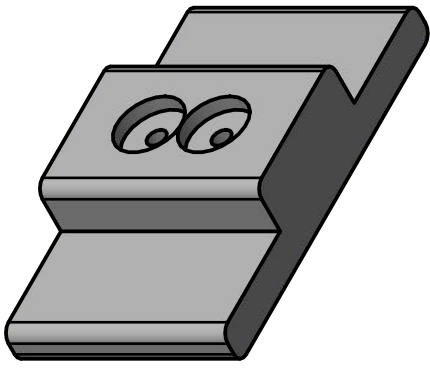


A-A (5 : 1)

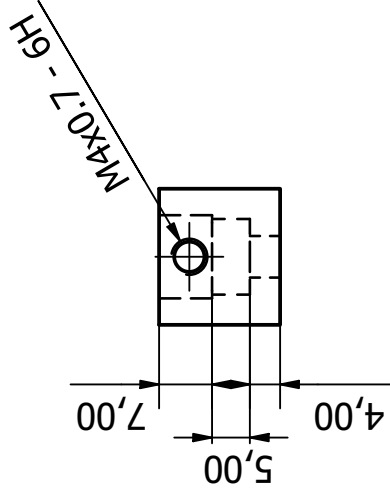
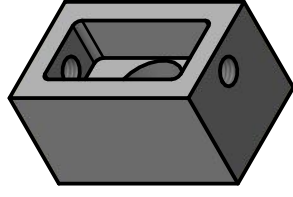


Projetado por Rodrigo Bernardo	Escala: 5:1	Aprovado por	Data	Data 11/03/2019	Unidade: mm
Universidade de Aveiro			Carro bobine		
Material: Nylon			Edição	Folha 1 / 1	

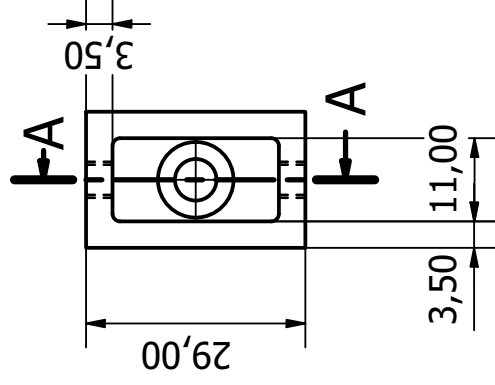
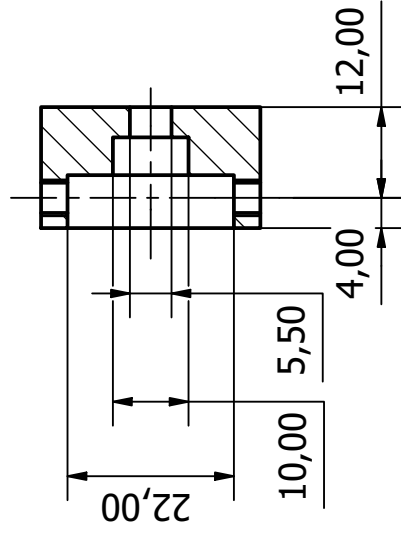
B.2 Aparato experimental



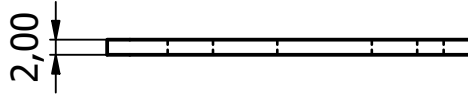
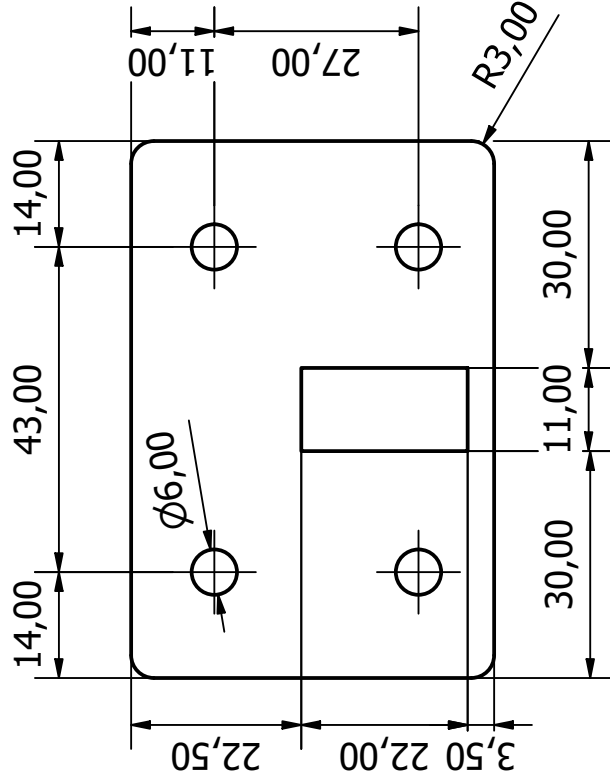
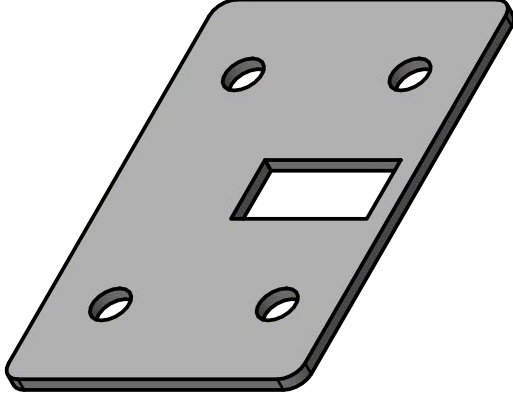
Projetado por Rodrigo Bernardo	Escala: 1:1	Aprovado por	Data 08/07/2019
Suporte sensores			Folha 1 / 1
Acrílico Transparente		Edição	1 / 1



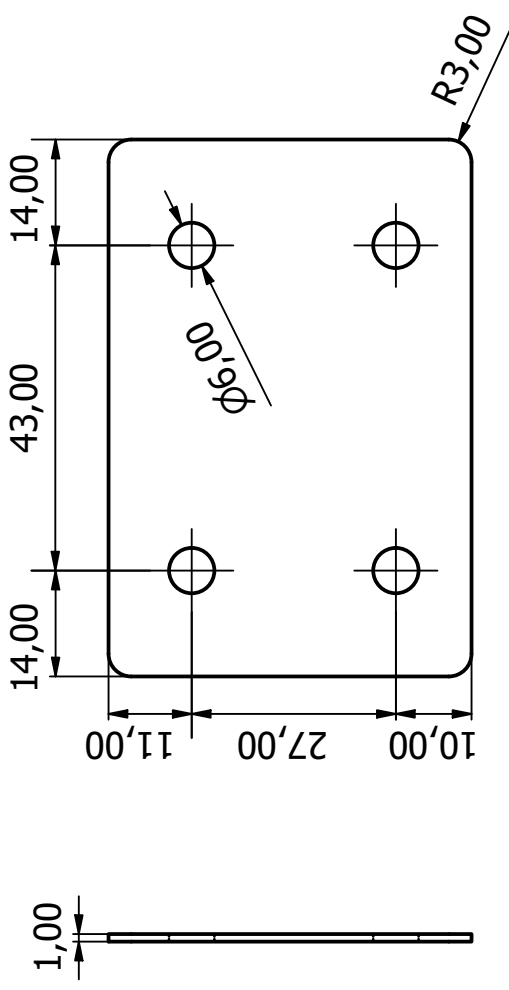
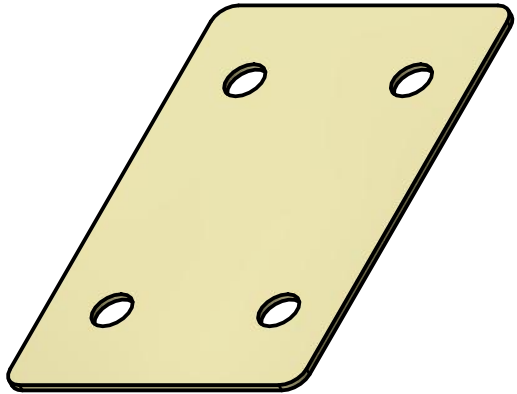
A-A (1 : 1)



Projetado por Rodrigo Bernardo	Escala: 1:1	Aprovado por	Data 08/07/2019	Suporte de osso	
				Acrílico Transparente	Folha 1 / 1
				Edição	1 / 1



Projetado por Rodrigo Bernardo	Escala: 1:1	Aprovado por	Data 08/07/2019	Data 08/07/2019
Guia Osso			Edição 1 / 1	Folha 1 / 1
Acrílico Transparente				



Projetado por Rodrigo Bernardo	Escala: 1:1	Aprovado por	Data 22/05/2019	Data
Lamela		Acrílico Transparente		Folha 1 / 1
		Edição 1 / 1		

Apêndice C

Validação Exp./Comp. arquiteturas.

C.0.1 Previsão computacional dos resultados experimentais da arquitetura-EPL

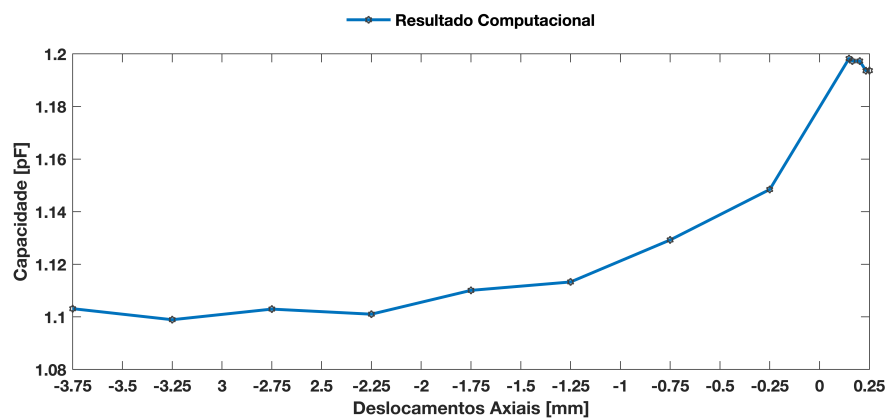


Figura C.1: Resultados da previsão computacional dos resultados na validação da arquitetura-EPL.

Tabela C.1: Dados usados para correlacionar os dados obtidos através dos modelos computacionais implementados para realizar previsões da monitorização da interface osso-implante com os experimentais da arquitetura-EPL

Micro. Desl.	Val. Exp.	Val. Comp.	Micro. Desl.	Val. Exp.	Val. Comp.
-4,0000	2,4714	1,1122	0,0400	2,6037	1,1946
-3,0000	2,4773	1,0992	0,0500	2,6092	1,1953
-2,5000	2,4842	1,1032	0,0600	2,6130	1,1960
-2,0000	2,4899	1,1072	0,0700	2,6163	1,1965
-1,7500	2,4959	1,1090	0,0800	2,6207	1,1970
-1,5000	2,5028	1,1110	0,0900	2,6257	1,1974
-1,2500	2,5073	1,1139	0,1000	2,6298	1,1977
-1,0000	2,5112	1,1183	0,1100	2,6339	1,1980
-0,7500	2,5167	1,1255	0,1200	2,6385	1,1982
-0,5000	2,5219	1,1367	0,1300	2,6414	1,1983
-0,4000	2,5271	1,1427	0,1400	2,6450	1,1983
-0,3000	2,5323	1,1497	0,1500	2,6485	1,1982
-0,2000	2,5388	1,1578	0,1600	2,6512	1,1981
-0,1000	2,5468	1,1672	0,1700	2,6555	1,1979
-0,0750	2,5536	1,1698	0,1800	2,6587	1,1976
-0,0500	2,5605	1,1724	0,1900	2,6614	1,1972
-0,0250	2,5691	1,1752	0,2000	2,6651	1,1968
-0,0100	2,5759	1,1769	0,2100	2,6686	1,1962
0	2,5829	1,1780	0,2200	2,6726	1,1956
0,0100	2,5886	1,1792	0,2300	2,6744	1,1950
0,0200	2,5942	1,1930	0,2400	2,6760	1,1942
0,0300	2,5993	1,1938	0,2500	2,6767	1,1934

Nota:

Val. Comp. - valores computacionais;

Val. Exp. - valores experimentais [pF];

Micro. Desl. - valores de micro deslocamentos [mm].

C.0.2 Validação experimental arquitetura-HIC-qP

Incremento dos valores de força pós contacto

Na figura C.2 pode ver-se o aumento da carga aplicada na estrutura óssea trabecular segundo o deslocamento (compressão contra a interface sensorial). Pode denotar-se, analisando o deslocamento máximo (0,25 mm), que os valores da carga oscilam consoante a amostra óssea (variando dos 9,3 N aos 36,02 N), isto vai de encontro ao que anteriormente foi abordado na secção 2.3, ou seja, o módulo de elasticidade (E) varia de acordo com a zona em que é retirada a amostra trabecular do fémur, só que devido à dificuldade em arranjar amostras do tamanho necessário aos ensaios, estas foram obtidas de diferentes zonas.

Todavia, poderia ter sido calculada a densidade da amostra, a fim de determinar qual a zona do fêmur a que pertencia, calculando para isso, a massa da amostra sobre o volume. Porém, devido à incerteza e ao erro que haveria nas medições das grandezas, optou-se por não efetuar esse procedimento.

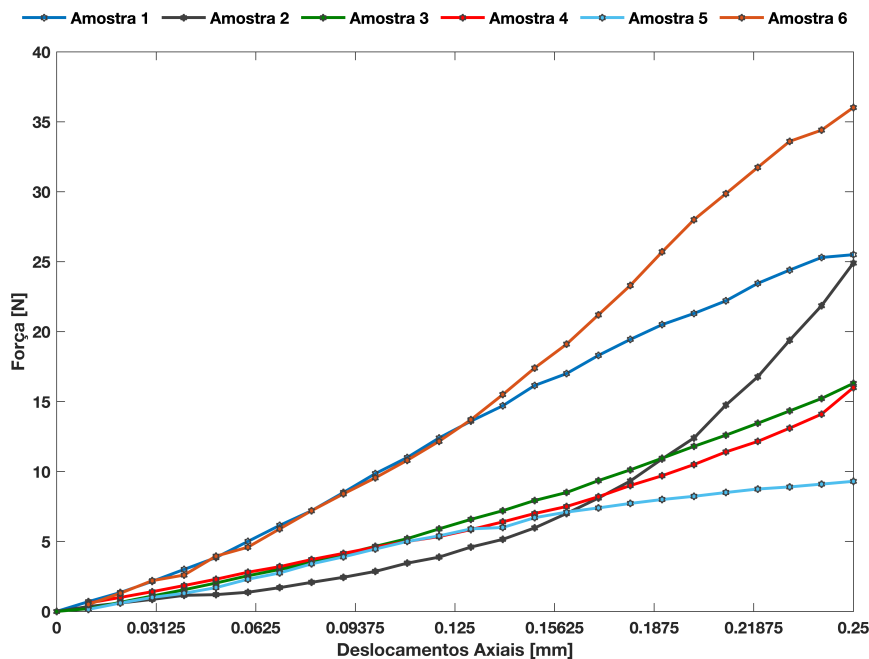


Figura C.2: Incremento dos valores de carga, após contacto da estrutura trabecular óssea com a interface sensorial.

Decremento dos valores de força pós descompressão

Na figura C.3, pode ver-se o decaimento da carga aplicada na estrutura óssea trabecular segundo a ocorrência dos deslocamentos de descompressão ao longo de todo o ensaio. À semelhança dos resultados de incremento da força na compressão, verifica-se também na descompressão um comportamento diferente para cada amostra, devido aos argumentos já referidos acima (Subsubsecção C.0.2).

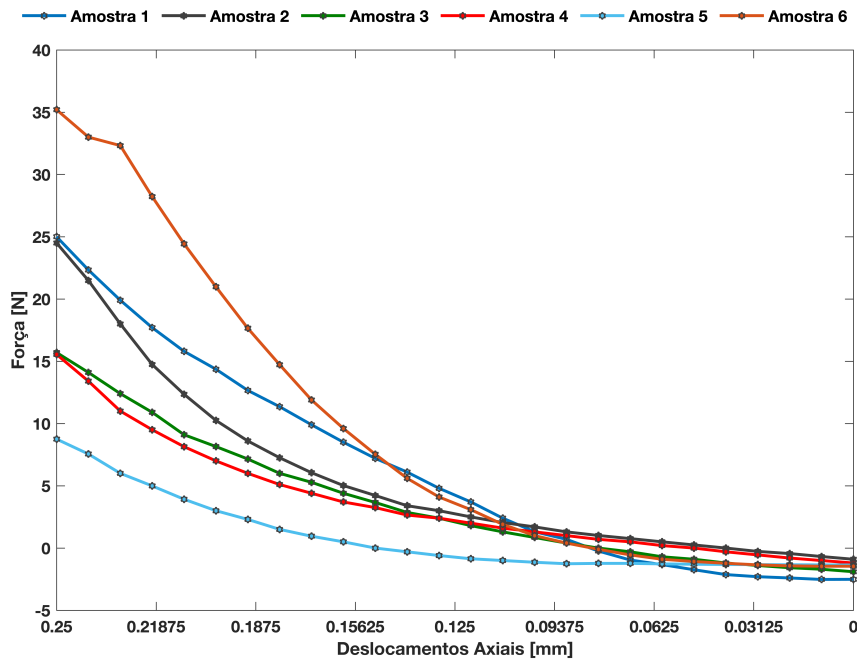


Figura C.3: Decremento dos valores da força aplicada pela célula de carga consoante o afastamento (diminuição da carga) da estrutura óssea com a interface sensorial.

Analisando a figura C.4, pode ver-se detalhadamente que antes do deslocamento ser superior à referência $Z=0$ (interface sensorial) a estrutura óssea já deixou de estar em contacto com a interface sensorial. A perda de contacto ocorre, com base na média das 6 amostras, aos $\approx 0,08$ mm, este fenómeno é facilmente explicado pelo comportamento elástico/plástico da estrutura óssea trabecular.

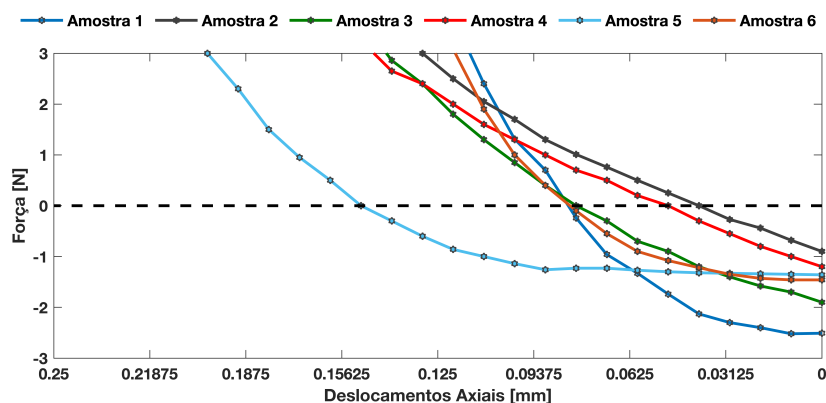


Figura C.4: Detalhe do decremento da força consoante o afastamento, correlacionado com a deformação que a estrutura óssea sofre com a remoção da carga. O tracejado delimita a zona em que a carga é nula.

C.0.3 Previsão computacional dos resultados experimentais da arquitetura-HIC-qP

Tabela C.2: Dados usados para correlacionar os dados obtidos através dos modelos computacionais implementados para realizar previsões da monitorização da interface osso-implante com os experimentais da arquitetura-HIC-qP.

Micro. Desl.	Val. Exp.	Val. Comp.	Micro. Desl.	Val. Exp.	Val. Comp.
-4,0000	0,9862	0,1366	0,0400	1,1946	0,3785
-3,0000	0,9952	0,1414	0,0500	1,1953	0,3843
-2,5000	1,0014	0,1510	0,0600	1,1960	0,3892
-2,0000	1,0102	0,1591	0,0700	1,1965	0,3934
-1,7500	1,0157	0,1635	0,0800	1,1970	0,3968
-1,5000	1,0240	0,1695	0,0900	1,1974	0,3996
-1,2500	1,0340	0,1788	0,1000	1,1977	0,4018
-1,0000	1,0448	0,1932	0,1100	1,1980	0,4034
-0,7500	1,0592	0,2152	0,1200	1,1982	0,4045
-0,5000	1,0797	0,2476	0,1300	1,1983	0,4052
-0,4000	1,0907	0,2643	0,1400	1,1983	0,4055
-0,3000	1,1060	0,2833	0,1500	1,1982	0,4055
-0,2000	1,1238	0,3050	0,1600	1,1981	0,4052
-0,1000	1,1469	0,3297	0,1700	1,1979	0,4048
-0,0750	1,1545	0,3363	0,1800	1,1976	0,4042
-0,0500	1,1625	0,3432	0,1900	1,1972	0,4036
-0,0250	1,1698	0,3502	0,2000	1,1968	0,4029
-0,0100	1,1730	0,3546	0,2100	1,1962	0,4023
0	1,1763	0,3575	0,2200	1,1956	0,4018
0,0100	1,1777	0,3605	0,2300	1,1950	0,4014
0,0200	1,1812	0,3640	0,2400	1,1942	0,4013
0,0300	1,1833	0,3717	0,2500	1,1934	0,4015

Nota:

Val. Comp. - valores computacionais;

Val. Exp. - valores experimentais [pF];

Micro. Desl. - valores de micro deslocamentos [mm].

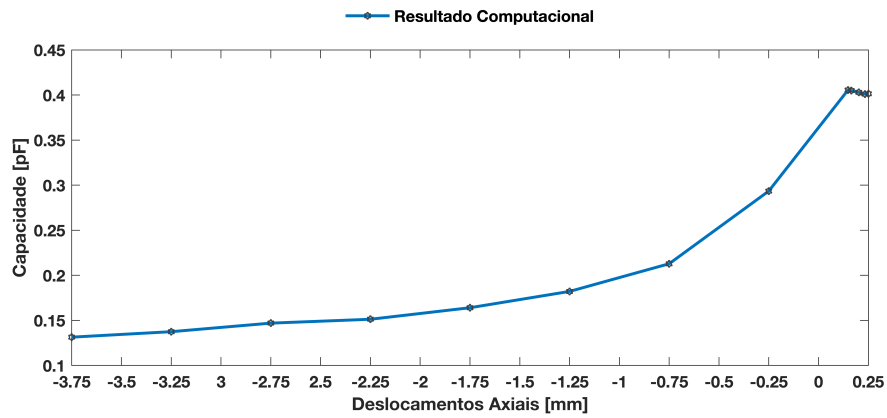


Figura C.5: Resultados da previsão computacional dos resultados na validação da arquitetura-HIC-qP.

Apêndice D

Nacional de Biomecânica 2019

Estimulação magnética para implantes ósseos multifuncionais

R. Bernardo¹, A. Rodrigues², Marco P. Soares dos Santos³, Jorge A. Ferreira⁴, A. Ramos⁵

¹Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, Portugal, rodrigobernardo@ua.pt,

²Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, Portugal, andresrodrigues@ua.pt,

³Centro de Tecnologia Mecânica e Automação, Universidade de Aveiro, Laboratório Associado de Energia, Transportes e Aeronáutica, Universidade do Porto, marco.santos@ua.pt,

⁴Centro de Tecnologia Mecânica e Automação, Universidade de Aveiro, jaff@ua.pt

⁵Centro de Tecnologia Mecânica e Automação, Universidade de Aveiro, a.ramos@ua.pt

RESUMO

Uma tendência crescente na incidência da substituição e revisão óssea primária tem sido observada nas últimas décadas, principalmente devido à perda óssea peri-implantar. Em estudos anteriores foram encontrados resultados promissores para o controlo otimizado da osseointegração, através do uso de implantes instrumentados multifuncionais que incluem atuadores terapêuticos baseados em estimulação capacitiva e indutiva para promover e controlar a regeneração óssea. Neste estudo, um novo modelo de estimulação magnético é proposto: um estimulador magnético (intracorporal) com capacidade de fornecer estímulos biofísicos controlados e personalizados para os tecidos-alvo, empregando baixa corrente. Tal inovação é necessária, uma vez que os modelos atuais de estimuladores usam elevadas correntes que não se conseguem gerar no interior dos implantes ósseos multifuncionais instrumentados.

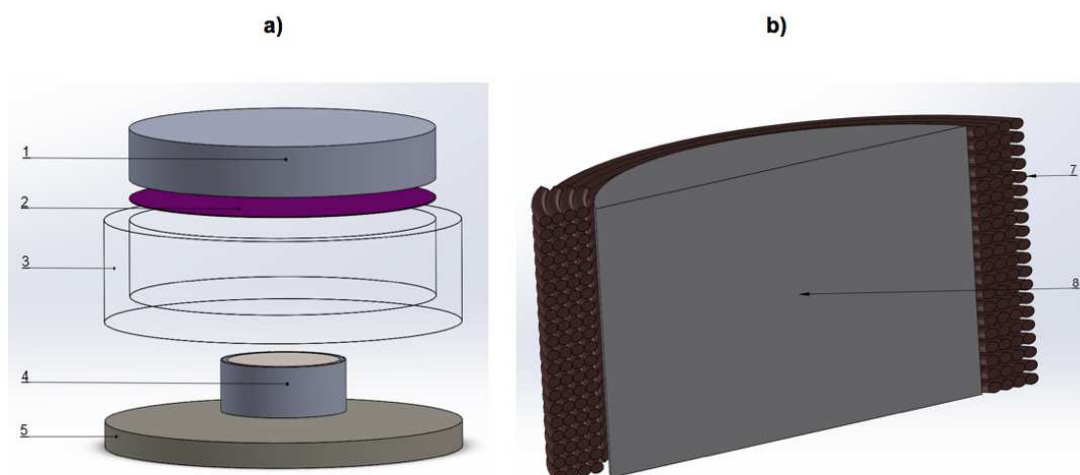
Palavras-chave: Dispositivos Médicos, Estimulação Magnética, Campo Magnético, Tecidos Celulares

INTRODUÇÃO

Estratégias não farmacológicas baseadas em estimulação biofísica têm sido enfatizadas para o tratamento e prevenção de disfunções músculo-esqueléticas (Soares dos Santos, 2016). A perda óssea é um fenómeno que frequentemente conduz à falência dos implantes ósseos. As taxas de insucesso são significativamente promovidas pela remodelação óssea adversa em resposta ao *stress-shielding*, que pode resultar em descolamento asséptico (Soares dos Santos, 2016). Têm sido desenvolvidos diversos modelos promissores para o controlo otimizado da osseointegração através da atuação terapêutica baseada na estimulação indutiva (Bonmassar 2012, 2013). Diferentes arquiteturas de estimuladores magnéticos têm sido propostos para dispositivos intracorporais com o objetivo de aplicar estímulos magnéticos em tecidos-alvo com elevada precisão, controlabilidade e eficiência energética (Bonmassar 2012, 2013). Os requisitos de alimentação de energia elétrica são de grande importância para estes tipos de dispositivos, principalmente quando são multifuncionais (como os implantes instrumentados). No entanto, os estimuladores biomagnéticos de pequena escala atuais requerem elevadas correntes elétricas (geralmente superiores a 1 A) a fluir nos seus enrolamentos (Bonmassar 2012). Este estudo propõe uma nova tecnologia de estimulação magnética com potencialidade para fornecer campos magnéticos osteogénicos usando baixas correntes elétricas. Este assegura uma ampla gama de estímulos eficazes caracterizados por diferentes formas de onda, magnitudes, frequências, periodicidades, etc. Modelos computacionais foram desenvolvidos para analisar as densidades e distribuições de fluxo magnético em função das excitações de corrente elétrica. Este trabalho está focado na capacidade deste dispositivo inovador fornecer estímulos magnéticos aos tecidos celulares ósseos em testes *in vitro*, tendo em conta que as intensidades de fluxo magnético que induzem respostas osteogénicas estão na faixa de 0,1-7 mT.

MÉTODOS

Uma arquitetura indutiva *quasi*-planar foi explorada neste estudo, uma vez que foram recentemente utilizadas para implementar estimuladores magnéticos em pequena escala (Bonmassar 2012, 2013). Uma nova arquitetura *quasi*-planar (Fig. 1) foi projetada para a entrega de estímulos magnéticos em células ósseas em cultura durante os dois primeiros estágios de renovação óssea (proliferação e diferenciação). Esta arquitetura é composta por um núcleo cilíndrico rodeado por uma bobina helicoidal com múltiplas camadas com uma grande quantidade de enrolamentos (1000) e diâmetro de fio de microescala (5 µm). Foi desenvolvido um modelo computacional em COMSOL Multiphysics (v. 5.3, COMSOL) para a simulação da intensidade e distribuição dos fluxos magnéticos em tecidos celulares com células ósseas osteoblásticas MC3T3-E1 durante as fases de proliferação e diferenciação (Fig. 1a). O estimulador foi posicionado sob a placa de Petri, que contém uma cultura de células composta de uma camada celular ou de tecido. As camadas relativas à proliferação e diferenciação foram consideradas aproximadamente homogéneas. Este aparato assegura que não existem contatos célula-estimulador, garantindo assim uma terapia baseada numa metodologia não invasiva. O estimulador foi eletricamente alimentado com uma fonte de corrente até 10 mA com forma de onda quadrada (PEMF), a frequência de 15 Hz.



RESULTADOS E CONCLUSÕES

Estímulos magnéticos de aproximadamente 3.5 mT são aplicados pelo estimulador aos tecidos celulares que se encontram acima do mesmo, aplicando apenas uma corrente de excitação de 5 mA (Fig. 2). O campo magnético máximo (≈ 3.7 mT) ocorre acima do enrolamento (Fig. 2a,b). A intensidade do estímulo de campo magnético pode ainda ser ajustado consoante a corrente elétrica, obtendo-se assim uma maior gama de estímulos osteogénicos (Fig. 2c). Esta análise demonstra assim a capacidade deste novo modelo de ser implementado em implantes ativos instrumentados, devido à sua potencialidade em fornecer estímulos para regiões alvo da interface osso-implante, tendo por fim o controlo da osseointegração. Apresenta-se, neste estudo, um contributo para o desenvolvimento de dispositivos magnéticos bio-eletrónicos altamente sofisticados e implantáveis.

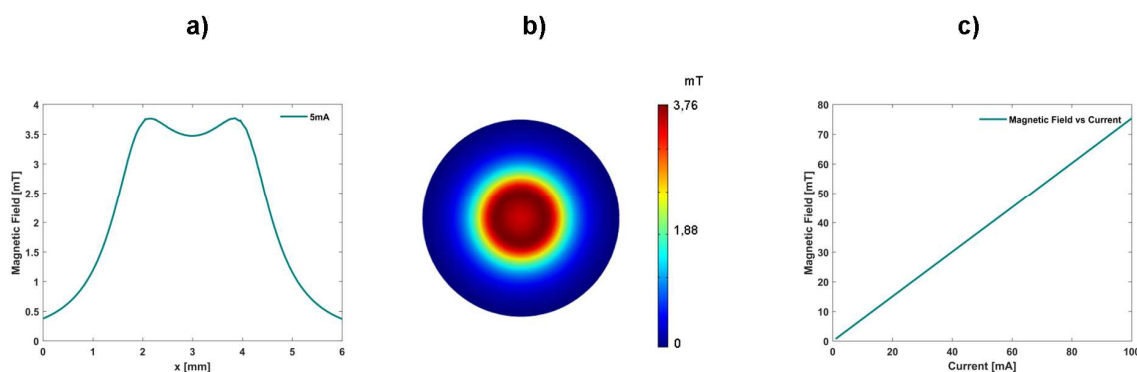


Figura 1. Resultados da simulação usando o COMSOL Multiphysics: (a) Campo magnético gerado ao longo de x; (b) Campo magnético gerado; (c) Variação do campo Magnético vs Corrente aplicada no estimulador.

REFERÊNCIAS

- M. P. Soares dos Santos et al., "New cosurface capacitive stimulators for the development of active osseointegrative implantable devices," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. February, p. 30231, 2016.
- G. Bonmassar, S. Woo, D. K. Freeman, M. Polasek, S. I. Fried, J. T. Gale, Microscopic magnetic stimulation of neural tissue, *Nature Communications* 3 (2012) 921.
- H.-J. Park, G. Bonmassar, J. A. Kaltenbach, A. G. Machado, N. F. Manzoor, J. T. Gale, Activation of the central nervous system induced by micro-magnetic stimulation, *Nature Communications* 4 (2013) 2463.

Apêndice E

2nd International Conference of TEMA: Mobilizing Projects

New magnetic stimulator for instrumented implants

Rodrigo Bernardo, Marco P. Soares dos Santos, António Lopes, João Sequeira Amaral

Department of Mechanical Engineering, University of Aveiro, Aveiro Portugal

Department of Physics, University of Aveiro, Aveiro, Portugal.

Abstract— This work provides, for the first time, a new small-scale magnetic stimulation system that requires lower excitation of electrical current.

Previous studies have found promising results to enhance osseointegration through the use of multifunctional instrumented implants that include therapeutic actuators based on inductive stimulation to promote and control bone regeneration [1]. Recent studies highlight the ability of inductive architectures to deliver therapeutic magnetic stimuli to target tissues and to be embedded into small-scale intracorporeal medical devices [1-3]. However, current small-scale (up to micro-scale) implantable magnetic devices require high electrical currents (usually exceeding 1 A) flowing in the stimulation coils to ensure the delivery of efficient therapeutic magnetic flux densities [2,3]. This is a critical problem as advanced implantable devices demand self-powering, stand-alone and long-term operation.

Computational models were developed in COMSOL Multiphysics 5.3a to analyse the magnetic stimuli distributions and densities delivered to cellular tissues during *in vitro* experiments. A planar (Fig. 1a) and two quasi-planar (Fig. 1b) architectures were designed for the delivery of magnetic stimuli to bone cells in culture during the first two stages of bone remodeling (proliferation and differentiation).

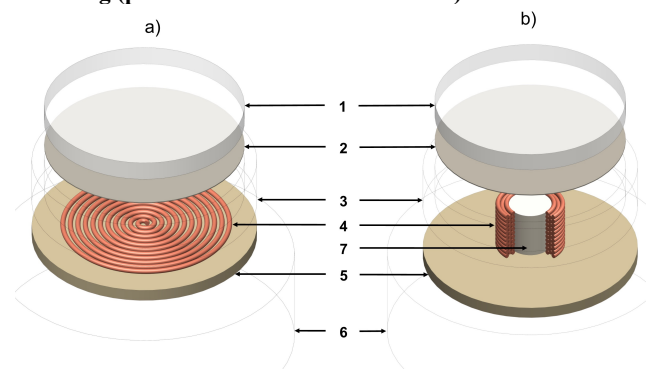


Figure 1: Computational models of inductive architectures: a) schematic representation of the planar architecture; b) schematic representation of the quasi-planar architectures. Domains: 1 - Culture medium (a liquid solution); 2 - Cellular layer (proliferation stage) or cellular tissue (differentiation stage); 3 - Culture dish; 4 - Coil; 5 - Polymeric substrate; 6 - Air; 7 - Core.

The planar architecture (P-architecture), composed by a coil shaped with a planar geometry of spiral pattern and micro-scale wire diameter ($5\ \mu\text{m}$), was firstly analysed. The ability of a ring quasi-planar architecture (μM -architecture) comprising a cylindrical-shaped core surrounded by a helicoidal-shaped single-layer coil with few turns (20) and micro scale wire

diameter ($5\ \mu\text{m}$) to deliver magnetic field stimuli was also explored, according to Bonmassar *et al.* [2]. A new insight is here provided to significantly minimize the electric current supply by using a quasi-planar architecture (μM -kT-architecture) composed by a cylindrical core surrounded by a helicoidal-shaped multilayered coil with a large number of turns (1000) and micro-scale wire diameter ($5\ \mu\text{m}$) with 1 mm of height.

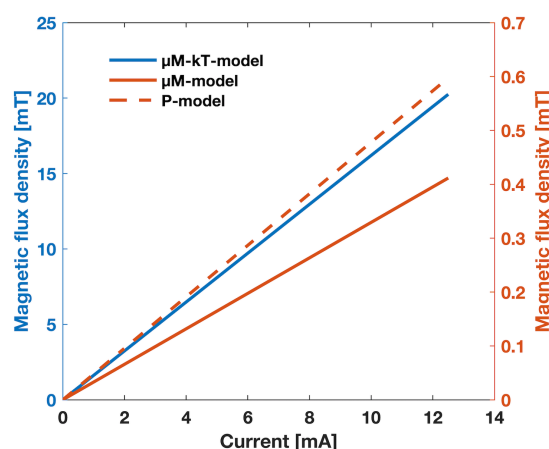


Figure 2: Magnetic flux densities delivered by all architectures as a function of current excitations.

The results demonstrate that this new stimulative technology is able to deliver osteogenic stimuli (0.1-7 mT range) by current excitations in the 0.06-4.3 mA range. The μM -kT-architecture requires up to 50-fold and 34-fold lower electric current excitations than required by μM - and P-architectures, respectively (Fig. 2). These results support the design of biomagnetic devices suitable for a wide range of high-sophisticated therapeutic applications.

Keywords—Medical device; Biomagnetic device;; Implantable devices; Magnetic stimulation;

TOPIC

2) Technologies for the Wellbeing: a) Multiscale technologies and devices for medicine, environment and energy

REFERENCES

- [1] M. P. Soares dos Santos et al., Sci. Rep., vol. 6, no. February, p. 30231, 2016.
- [2] G. Bonmassar et al., Nature Communications 3 (2012) 921.
- [3] H.-J. Park et al., Nature Communications 4 (2013) 246

Anexos

Anexos A

Propriedades mecânicas do osso

Tabela A.1: Propriedades do osso trabecular/esponjoso [57].

Técnica usada	Tipo de Osso	Módulo de Elasticidade (GPa)
Buckling	Tíbia proximal humana (húmida)	11,38
	Tíbia proximal humana (seca)	14,13
FEA	Tíbia proximal humana	23,6 ± 3,34
	Parte superior do fêmur humano	24,4 ± 2,2
	Diáfise fémural humana	21,4 ± 2,8
		18,0 ± 2,8
	Tíbia proximal bovina	18,7 ± 3,4
	Vértebra humana	6,6 ± 1,0
		5,7 ± 1,6
	Tíbia proximal humana	10 ± 2,2
Tíbia proximal bovina	6,54 ± 1,11	
Ultrassons	Fêmur humano	13,0 ± 1,47
		17,5 ± 1,12
	Fêmur bovino	10,9 ± 1,57
	Tíbia humana	14,8 ± 1,4
	Vértebra humana	9,98 ± 1,31
Tíbia humana	14,8 ± 1,4	
Nanoindentação	Diáfise fémural humana	11,4 ± 5,6
	Fêmur distal humano	18,1 ± 1,7
	Vértebra humana	13,4 ± 2,0
	Cabeça do fêmur humana	21,8 ± 2,9
	Trocânter do fêmur humano	21,3 ± 2,1
	Rádio distal humano	13,75 ± 1,67
	Vértebra humana	8,02 ± 1,31
	Fêmur porcino	21,5 ± 2,1
	Tíbia/vértebra humana	19,4 ± 2,3
Fêmur proximal carneiro	20,78 ± 2,4	

Tabela A.2: Relações matemáticas referentes ao osso trabecular do módulo de elasticidade (densidade em g/cm^3 e R^2 é o coeficiente de correlação) [57].

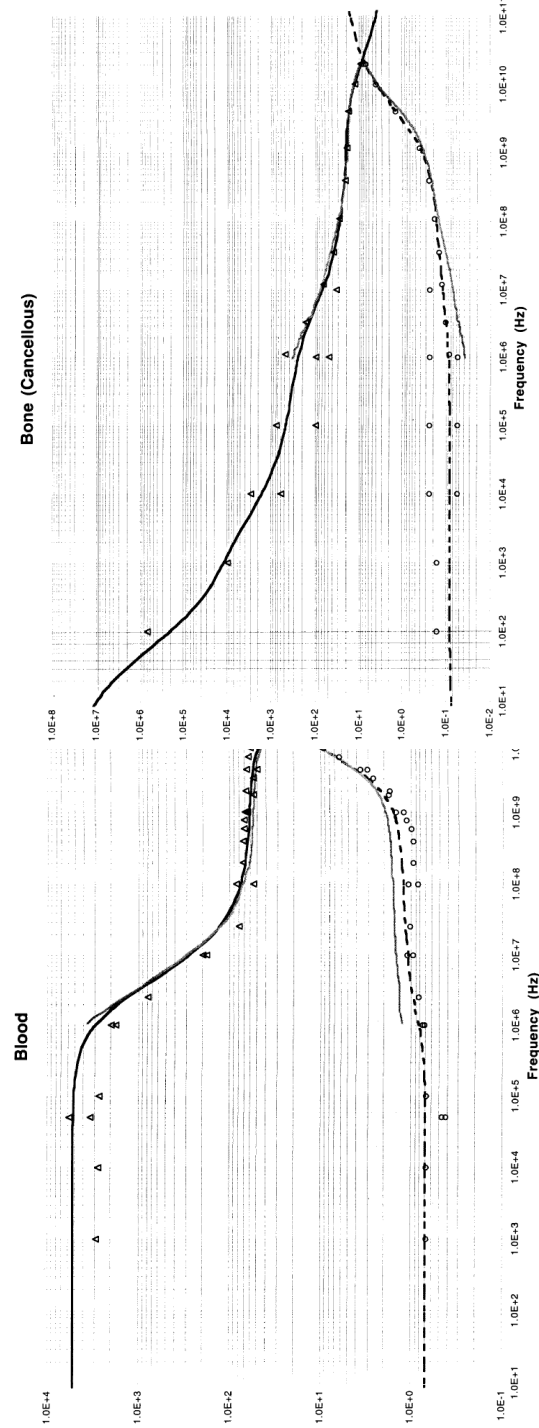
Tipo de Osso	Intervalo	Módulo elástico (GPa)	R^2
Vértebra humana	$\rho_{app} : 0,11 - 0,27$	$E = 2,11(\rho_{app}) - 0,08$	0,61
Tíbia proximal humana	$BV/TV : 0,15 - 0,40$	$E = 7,541(BV/TV) - 0,637$	0,88
Vértebra humana	$\rho_{app} : 0,11 - 0,35$	$E = 4,730(\rho_{app})^{1,56}$	0,73
Tíbia proximal humano	$\rho_{app} : 0,09 - 0,41$	$E = 15,520(\rho_{app})^{1,93}$	0,84
Maior trocânter	$\rho_{app} : 0,14 - 0,28$	$E = 15,010(\rho_{app})^{2,18}$	0,82
Cabeça femoral humana	$\rho_{app} : 0,26 - 0,75$	$E = 6,850(\rho_{app})^{1,49}$	0,85
<i>Pooled</i>	$\rho_{app} : 0,09 - 0,75$	$E = 8,920(\rho_{app})^{1,83}$	0,88
Fémur distal humano	$\rho_{app} : 0,102 - 0,331$	$E = 10,88(\rho_{app})^{1,61}$	0,78
Fémur humano	$BV/TV : 0,06 - 0,33$	$E = 10,89(BV/TV)^{2,84}$	0,95
Fémur de rato	$\rho_{app} : 0,301 - 1,553$	$E = 3,711(\rho_{app})^{1,87}$	0,74

Anexos B

Propriedades elétricas dos tecidos

Tabela B.1: Parâmetros da equação 2.1 usados para obter as propriedades dielétricas dos tecidos (adaptado) [65].

Tipo de tecido	ϵ_∞	$\Delta\epsilon_1$	τ_1 (ps)	α_1	$\Delta\epsilon_2$	τ_2 (ns)	α_2	$\Delta\epsilon_3$	τ_3 (μ s)	α_3	$\Delta\epsilon_4$	τ_4 (ms)	α_4	σ
Sangue	4,0	56,0	8,38	0,10	5200	132,63	0,10	0			0			0,70
Osso trabecular	2,5	18,0	13,26	0,22	300	79,58	0,25	$2,0 \times 10^4$	159,15	0,20	$2,0 \times 10^7$	15,915	0,00	0,07
Osso cortical	2,5	10,0	13,26	0,20	180	79,58	0,20	$5,0 \times 10^3$	159,15	0,20	$1,0 \times 10^5$	15,915	0,00	0,02



(a) Sangue

(b) Osso trabecular (esponjoso)

Figura B.1: Permittividade e condutividade dos tecidos: Obtidas do modelo (curvas pretas e pontilhadas), dados experimentais a 37°C (curvas pontilhadas) e dados da literatura (triângulos e círculos) [65].

Anexos C

Validação Exp./Comp. arquiteturas.

C.1 Padrões de contacto osso-interface sensorial

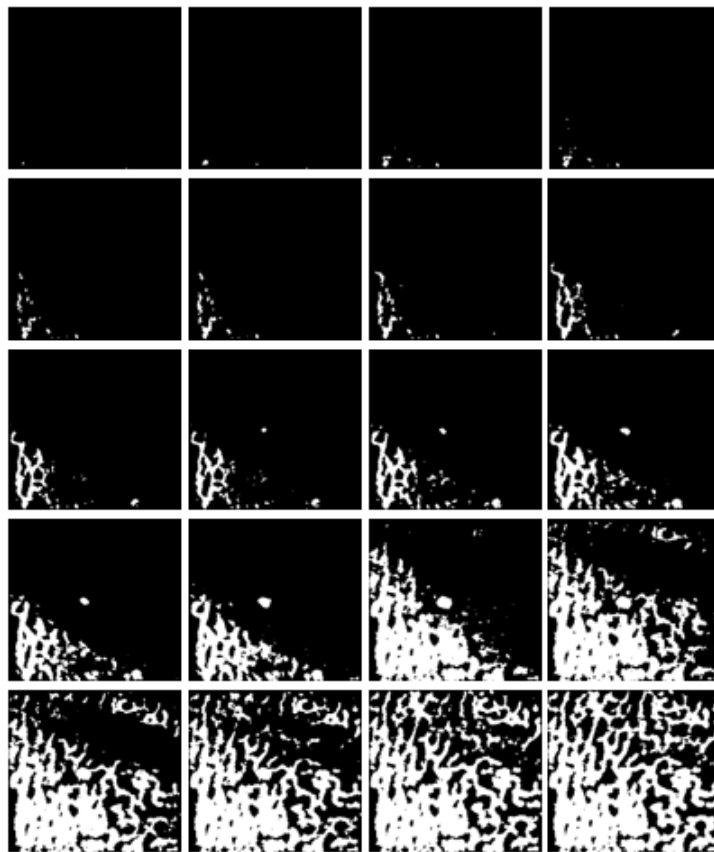


Figura C.1: Progressão da área (%) de contacto entre o osso e a placa de PC para a amostra n° 1. (Região de cor branca: Contacto trabéculas-interface; Região de cor preta: Ar). 0,014%; 0,153%; 1,81%; 2,04%; 2,34%; 3,87%; 4,24%; 4,77%; 5,24%; 5,94%; 6,22%; 6,89%; 8,10%; 12,1%; 16%; 19,3%; 21,6%; 23,3%; 27,5%; 29,4%; 30,6%; 32,3%; 34,6%; 36,2% [50].

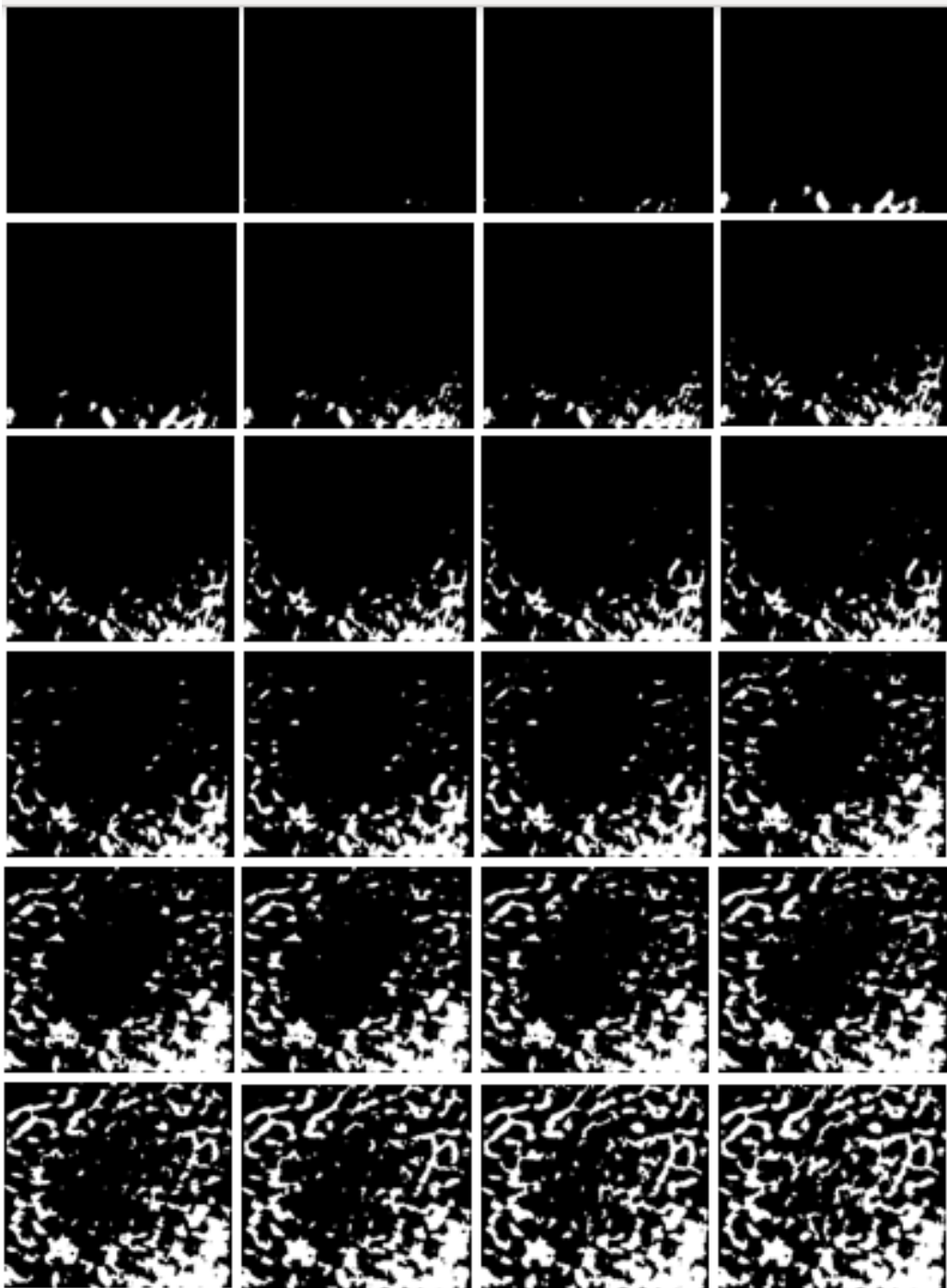


Figura C.2: Progressão da área (%) de contacto entre o osso e a placa de PC para a amostra n° 2. (Região de cor branca: Contacto trabéculas-interface; Região de cor preta: Ar). 0,056%; 0,074%; 0,108%; 0,874%; 1,09%; 1,78%; 3,96%; 5,53%; 7,37%; 10,38%; 13,65%; 16,02%; 19,64%; 20,74%; 22,78%; 24,77%; 26,74%; 33,89%; 38,17%; 43,37% [50].

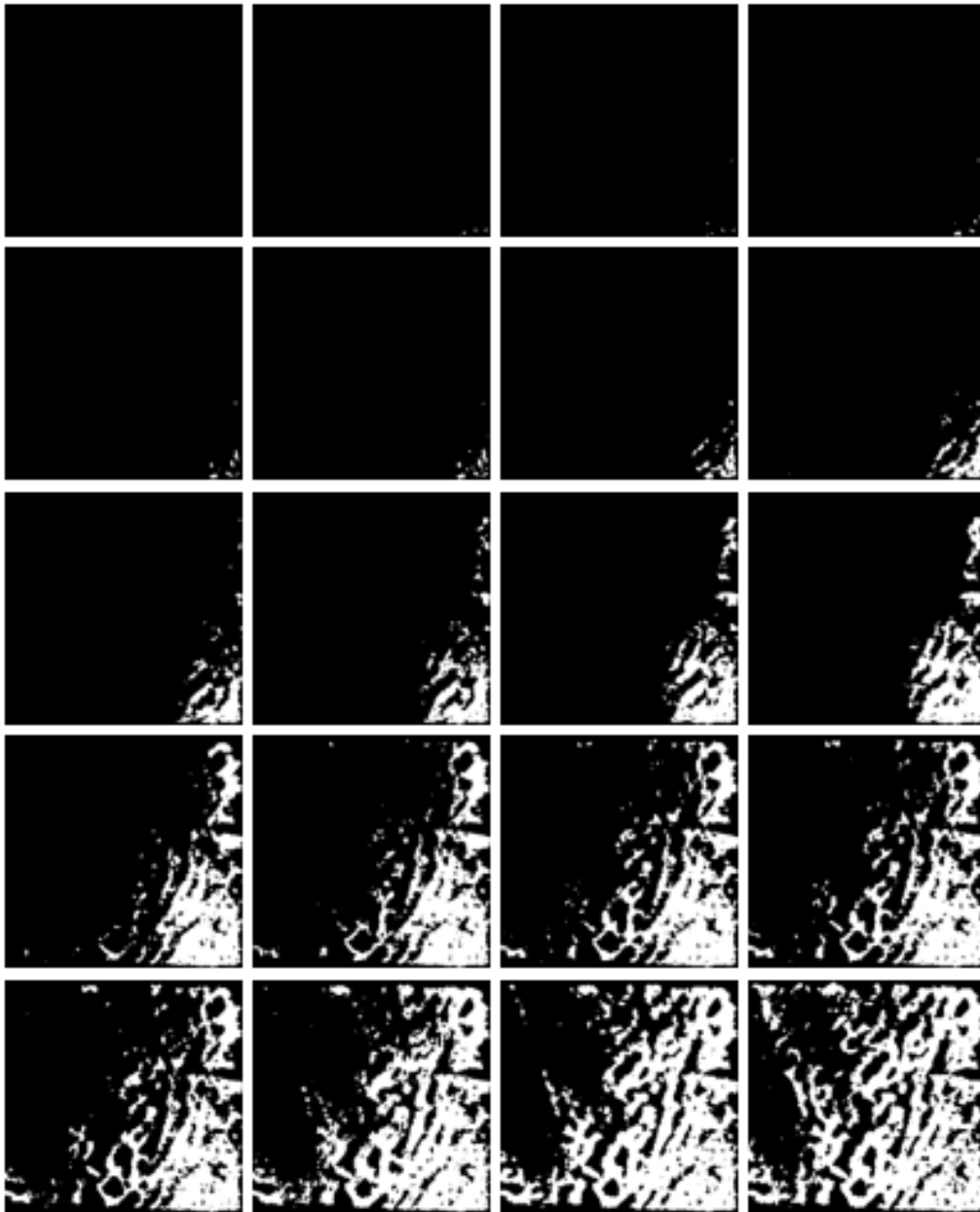


Figura C.3: Progressão da área (%) de contacto entre o osso e a placa de PC para a amostra n° 3. (Região de cor branca: Contacto trabéculas-interface; Região de cor preta: Ar). 0,070%; 0,019%; 0,248%; 1,09%; 1,78%; 2,48%; 2,98%; 4,85%; 7,04%; 9,04%; 10,88%; 14,45%; 17,39%; 18,49%; 21,59% 23,51%; 26,83%; 33,71%; 39,21%; 41,94% [50].