



**Dora José Ramos  
Videira**

**Modelos computacionais para monitorizar  
variações na interface osso-implante em  
implantes instrumentados**







**Dora José Ramos  
Videira**

**Modelos computacionais para monitorizar  
variações na interface osso-implante em  
implantes instrumentados**

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

Este trabalho teve o apoio financeiro dos projetos UIDB/00481/2020 e UIDP/00481/2020 - FCT - Fundação para Ciência e Tecnologia; e CENTRO-01-0145-FEDER-022083 - Programa Operacional Regional do Centro (Centro2020), no âmbito do Acordo de Parceria Portugal 2020, através do Fundo Europeu de Desenvolvimento Regional.



## **O júri / The jury**

Presidente / President

**Prof. Doutor José Paulo Oliveira Santos**

Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro

Vogais / Committee

**Prof. Doutor Joaquim Gabriel Magalhães Mendes**

Professor Associado do Departamento de Engenharia Mecânica da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto (Arguente principal)

**Prof. Doutor António Manuel de Amaral Monteiro Ramos**

Professor Auxiliar da Universidade de Aveiro (Orientador)



## **Agradecimentos / Acknowledgements**

O meu sincero agradecimento e reconhecimento a todos aqueles que me acompanharam e auxiliaram na execução da minha dissertação, bem como nestes cinco anos de licenciatura e mestrado.

Em primeiro lugar e de uma forma particular, um especial agradecimento aos meus orientadores, Professor Doutor António Ramos e Professor Doutor Marco Santos, pela disponibilidade e conhecimento prestados ao longo de toda a dissertação.

A toda a minha família, especialmente aos meus pais e irmã, por todo o apoio que me deram ao longo do curso. Sem eles nada disto era possível.

Por último, um agradecimento muito especial a todos os meus amigos, que sempre me acompanharam durante o meu percurso e que continuarão certamente a acompanhar.

A todos, obrigada!



## Palavras-chave

Implante instrumentado; Modelos computacionais; Estimulação capacitiva; Campo elétrico; Osseointegração; Descolamento assético.

## Resumo

A cirurgia de substituição de articulações encontra-se entre os procedimentos cirúrgicos mais realizados a nível mundial. De modo a evitar as cirurgias de revisão, surgiu o conceito de implante instrumentado que se encontra em crescente evolução científica, evidenciando já em estudos anteriores resultados promissores quanto à estimulação da regeneração óssea peri-implantar e à monitorização da fixação osso-implante.

O principal objetivo deste estudo é analisar computacionalmente os estímulos elétricos, aplicados por sistemas de estimulação capacitiva planar, em estruturas trabeculares. Os resultados mostram variações na gama 0-0,8156 V/mm para estados de descolamento entre 0 e 1 mm, dependendo da zona óssea, dos parâmetros aplicados, assim como do estado de fixação osso-implante. Foram observadas correlações superiores a 98% entre as várias curvas dos resultados obtidos relativas às diferentes estimulações elétricas estudadas. Os resultados obtidos foram comparados com estudos *in vitro* e *in vivo* de estimulação capacitiva, sendo que se denotaram resultados promissores à estimulação do osso.

Os sistemas capacitivos, para além de poderem operar como atuadores terapêuticos, podem também ser usados como sistemas de monitorização. Como tal, compararam-se ainda os resultados da capacidade elétrica obtidos no modelo computacional com os resultados obtidos em ensaios experimentais num trabalho precedente. Enquanto que, nos modelos computacionais os valores obtidos se encontram numa gama entre 0,9829 e 1,2384 pF, os experimentais variam entre 2,5112 e 2,5829 pF, considerando as mesmas condições da interface. Ao normalizar estes resultados, verifica-se um erro de cerca de 9,89% entre as curvas.

Este estudo apresenta resultados favoráveis à estimulação e monitorização de diferentes interfaces osso-implante, e, por isso, o seu desempenho deve ser estudado para a sua futura integração em implantes ativos instrumentados.





**Keywords**

Instrumented implant; Computational models; Capacitive stimulation; Electric field; Osseointegration; Aseptic loosening.

**Abstract**

Joint replacement surgery is among the most widely performed surgical procedures worldwide. To avoid revision surgeries, the concept of instrumented implant emerged, which is undergoing increasing scientific evolution, showing in previous studies promising results regarding the stimulation of peri-implant bone regeneration and the monitoring of bone-implant fixation.

The main objective of this study is to analyze computationally the electrical stimuli, applied by capacitive planar stimulation systems, in trabecular structures. The results show variations in the range of 0-0.8156 V/mm for detachment states between 0 and 1 mm, depending on the bone zone, the parameters applied, as well as the bone-implant fixation state. Correlations higher than 98% were observed between the curves of the results obtained regarding the different electrical stimulations studied. The results obtained were compared with *in vitro* and *in vivo* studies of capacitive stimulation, where promising results for bone stimulation were verified.

Capacitive systems, in addition to being able to operate as therapeutic actuators, can also be used as monitoring systems. The electric capacity results obtained in the computational model were also compared with the results obtained in experimental tests in previous work. While, in the computational models, the values obtained are in a range between 0.9829 and 1.2384 pF, the experimental ones vary between 2.5112 and 2.5829 pF, considering the same interface conditions. When normalizing these results, an error of about 9.89% is verified between the curves.

This study presents the favorable results for stimulation and monitoring of different bone-implant interfaces and, therefore, its performance should be studied for its future integration into active instrumented implants.



# Lista de Trabalhos

Desta dissertação resultou o seguinte trabalho (Apêndice C):

D. Videira, M. P. Soares dos Santos, A. Ramos. "Modelo computacional para previsão das variações nos estímulos elétricos aplicados por sistemas capacitivos planares na interface osso-implante", Livro de Resumos do 9<sup>o</sup> Congresso Nacional de Biomecânica (CNB2021), Porto, Portugal, 19-20 fevereiro, pp. 202-203.



# Conteúdo

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
1.1	Taxas de prevalência na ATA e ATJ . . . . .	1
1.2	Falhas nos implantes intramedulares . . . . .	2
1.3	Tipos de implantes ósseos . . . . .	4
1.3.1	Implantes não instrumentados . . . . .	4
1.3.2	Implantes instrumentados . . . . .	7
1.4	Objetivos do trabalho . . . . .	9
1.5	Estrutura da dissertação . . . . .	10
<b>2</b>	<b>Características e propriedades do osso</b>	<b>11</b>
2.1	Composição e estrutura do osso . . . . .	11
2.2	Remodelação e modelação óssea . . . . .	13
2.3	Propriedades mecânicas do osso . . . . .	14
2.4	Propriedades dielétricas do osso . . . . .	15
<b>3</b>	<b>Sistemas de estimulação capacitivos</b>	<b>17</b>
3.1	Resposta à estimulação celular por acoplamento capacitivo . . . . .	18
3.1.1	Estimulação <i>in vitro</i> . . . . .	18
3.1.2	Estimulação em <i>scaffolds</i> . . . . .	22
3.1.3	Estimulação <i>in vivo</i> . . . . .	24
3.2	Estimuladores capacitivos com configuração em co-superfície . . . . .	27
3.3	Análise crítica . . . . .	29
3.4	Sistemas de estimulação e monitorização . . . . .	29
<b>4</b>	<b>Modelos computacionais</b>	<b>31</b>
4.1	Modelo simplificado & Modelo real . . . . .	31
4.1.1	Dimensões dos domínios e respetivas propriedades dielétricas . . . . .	32
4.1.2	Princípio de funcionamento do sistema capacitivo . . . . .	34
4.2	Detalhes das previsões computacionais . . . . .	36
4.3	Detalhes da análise de resultados . . . . .	37
4.4	Análise estatística dos dados . . . . .	40
<b>5</b>	<b>Resultados</b>	<b>41</b>
5.1	Sistema de estimulação capacitivo . . . . .	41
5.1.1	Modelo simplificado & Modelo real . . . . .	41
5.1.2	Influência da espessura da camada de ar . . . . .	43
5.1.3	Influência da constituição da camada: Ar & Líquido . . . . .	47

5.1.4	Influência da frequência de excitação no estímulo elétrico . . . . .	49
5.1.5	Influência da excitação elétrica no estímulo elétrico . . . . .	52
5.1.6	Influência da forma de onda no estímulo elétrico . . . . .	55
5.1.7	Fixação na interface osso-implante . . . . .	58
5.2	Sistema de monitorização capacitivo . . . . .	60
5.2.1	Capacidade elétrica . . . . .	60
<b>6</b>	<b>Discussão de resultados</b>	<b>63</b>
6.1	Sistema de estimulação capacitivo . . . . .	63
6.2	Sistema de monitorização capacitivo . . . . .	66
<b>7</b>	<b>Conclusão e trabalhos futuros</b>	<b>67</b>
<b>Apêndices</b>		<b>79</b>
A	Parâmetros importantes de estimulação e condições do meio a estimular . . . . .	81
B	Material suplementar: Resultados das simulações computacionais . . . . .	95
B.1	Material suplementar: Subsecção 5.1.4 (Influência Frequência) . . . . .	96
B.1.1	Modelo com camada 0 $\mu\text{m}$ . . . . .	96
B.1.2	Modelo com camada 100 $\mu\text{m}$ . . . . .	98
B.1.3	Modelo com camada 250 $\mu\text{m}$ . . . . .	100
B.1.4	Modelo com camada 450 $\mu\text{m}$ . . . . .	102
B.1.5	Modelo com camada 750 $\mu\text{m}$ . . . . .	104
B.1.6	Modelo com camada 1 mm . . . . .	106
B.2	Material suplementar: Subsecção 5.1.5 (Influência Tensão) . . . . .	108
B.2.1	Modelo com camada 0 $\mu\text{m}$ . . . . .	108
B.2.2	Modelo com camada 100 $\mu\text{m}$ . . . . .	112
B.2.3	Modelo com camada 250 $\mu\text{m}$ . . . . .	116
B.2.4	Modelo com camada 450 $\mu\text{m}$ . . . . .	120
B.2.5	Modelo com camada 750 $\mu\text{m}$ . . . . .	124
B.2.6	Modelo com camada 1 mm . . . . .	128
B.3	Material suplementar: Distribuição do campo elétrico no modelo real . . . . .	132
B.3.1	Camada de ar & Camada líquida . . . . .	133
B.3.2	Onda quadrada: 14 Hz e 5 $V_{pico}$ . . . . .	135
B.3.3	Onda quadrada: 14 Hz e 10 $V_{pico}$ . . . . .	136
B.3.4	Onda sinusoidal: 14 Hz e 10 $V_{pico}$ . . . . .	137
B.3.5	Onda quadrada: 60 kHz e 5 $V_{pico}$ . . . . .	138
B.3.6	Onda quadrada: 60 kHz e 10 $V_{pico}$ . . . . .	139
B.3.7	Onda sinusoidal: 60 kHz e 10 $V_{pico}$ . . . . .	140
C	Congresso Nacional de Biomecânica 2021 . . . . .	141
<b>Anexos</b>		<b>145</b>
A	Propriedades dielétricas do tecido ósseo . . . . .	147

# Lista de Tabelas

4.1	Dimensões dos domínios dos modelos computacionais. . . . .	33
4.2	Propriedades elétricas e magnéticas dos diferentes domínios. . . . .	34
6.1	Influência da alteração dos parâmetros no campo elétrico obtido. . . . .	64
A.1	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em linhas celulares. . . . .	82
A.2	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em linhas celulares e células estaminais. . . . .	83
A.3	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células estaminais. . . . .	84
A.4	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células primárias e linhas celulares. . . . .	85
A.5	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células primárias. . . . .	86
A.6	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células primárias. . . . .	87
A.7	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos. . . . .	88
A.8	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em <i>scaffolds</i> . . . . .	89
A.9	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos <i>in vivo</i> em pacientes humanos. . . . .	90
A.10	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos <i>in vivo</i> em pacientes humanos. . . . .	91
A.11	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos <i>in vivo</i> em pacientes humanos. . . . .	92
A.12	Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos <i>in vivo</i> em cobaias animais. . . . .	93
A.1	Parâmetros da equação 2.2 para prever as propriedades dielétricas dos tecidos. . . . .	147





# Lista de Figuras

1.1	Imagem ilustrativa do joelho saudável e com osteoartrite. . . . .	2
1.2	Tipos de próteses utilizadas na substituição da anca. a) Não-cimentada; b) Cimentada; c) Híbrida (haste cimentada e cabeça femoral não-cimentada); d) Híbrida (haste não-cimentada e cabeça femoral cimentada). . . . .	3
1.3	Prótese desenvolvida por Charnley, conhecida como prótese de baixa fricção.	4
1.4	Combinações de materiais entre o componente acetabular e a cabeça femoral.	5
1.5	Ilustração de implantes ativos não instrumentados a) da anca e b) do joelho.	6
1.6	Ilustração de implantes passivos instrumentados de: a) joelho, b) anca e c) coluna vertebral. . . . .	7
1.7	Ilustração do conceito de implante ativo instrumentado. . . . .	8
2.1	Gráfico com as percentagens das substâncias do osso, em termos de volume, consideradas ao longo da dissertação. . . . .	12
2.2	Representação esquemática do osso. . . . .	13
2.3	Representação esquemática da população de células envolvidas no processo de remodelação óssea. . . . .	14
3.1	Configuração experimental dos três métodos para a estimulação biofísica eletromagnética. a) Sistema de estimulação por corrente direta; b) Sistema de estimulação por acoplamento capacitivo; c) Sistema de estimulação por acoplamento indutivo. . . . .	17
3.2	Sistemas de estimulação capacitivos com elétrodos em paralelo. a) Estimulação <i>in vitro</i> de células ósseas; b) Estimulação <i>in vitro</i> do tecido ósseo; c) Uso clínico da estimulação por acoplamento capacitivo. . . . .	18
3.3	Configuração do teste experimental de Krueger <i>et al.</i> a) Placa de cultura com os elétrodos de titânio; b) Desenho técnico do sistema para aplicação do campo elétrico de acoplamento capacitivo. . . . .	20
3.4	Conceito do estimulador capacitivo em co-superfície com padrão listrado. . . . .	22
3.5	Imagem esquemática. a) Fabrico de <i>scaffolds</i> contendo PCL, SWNT e $\beta$ -TCP; b) Estimulação elétrica dos <i>scaffolds</i> com campos elétricos de acoplamento capacitivo; c) Placa de cultura com elétrodos em paralelo. . . . .	23
3.6	a) Elétrodos de estimulação elétrica capacitiva aplicados na coluna lombar por Goodwin <i>et al.</i> ; b) Estimulador elétrico por acoplamento capacitivo para o tratamento da tíbia, desenvolvido por Beck <i>et al.</i> . . . . .	25
3.7	Ilustração dos elétrodos aplicados por Brighton <i>et al.</i> sobre a fíbula fraturada do coelho. . . . .	26
3.8	Arquiteturas de estimuladores capacitivos com configuração em co-superfície.	27

3.9	Esquema ilustrativo do sistema de estimulação. . . . .	28
3.10	Capacidade elétrica obtida por Luís Henriques para as amostras porcinas. . . . .	30
4.1	Ilustração dos componentes dos modelos a) simplificado e b) real. (Domínios: 1-Parte óssea líquida, 2-Parte óssea mineral, 3-Camada de ar/líquido variável, 4-Placa polimérica, 5-Substrato, 6-Eléttodos). . . . .	32
4.2	Estrutura bifásica óssea, constituída pelas fases líquida e mineral. . . . .	32
4.3	Posição dos eléctrodos: Terminal e <i>Ground</i> . . . . .	35
4.4	Ilustração do sistema capacitivo e linhas de campo elétrico. . . . .	35
4.5	Representação dos planos de corte utilizados na análise dos resultados. . . . .	38
4.6	Ilustração da envolvente líquida presente na estrutura óssea do modelo real. . . . .	39
5.1	Valores do campo elétrico nos modelos simplificado e real, ao longo de a) $X_{local} = 0,5$ mm, b) $X_{local} = 3,5$ mm, c) $X_{local} = 6,5$ mm e d) $X_{local} = 9,5$ mm, no plano XY com $Z = 5$ mm, para uma camada de $0\ \mu\text{m}$ . Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz. . . . .	42
5.2	Variação do campo elétrico nos modelos simplificado e real, ao longo de a) $Y = 3,5$ mm e b) $Y = 6,5$ mm, no plano XY com $Z = 5$ mm, para uma camada de $0\ \mu\text{m}$ . Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz. O tracejado representa a coordenada X onde se inicia a parte mineral, a partir da qual se retiraram os dados relativos ao modelo real. . . . .	42
5.3	Distribuição do campo elétrico no plano XY com $Z = 5$ mm nos modelos a) simplificado e b) real. . . . .	43
5.4	Variação do campo elétrico ao longo de a) $X_{local} = 0,5$ mm, b) $X_{local} = 3,5$ mm, c) $X_{local} = 6,5$ mm e d) $X_{local} = 9,5$ mm, no plano XY com $Z = 5$ mm, para os modelos com diferentes camadas de ar. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz. . . . .	44
5.5	Variação do campo elétrico ao longo de a) $Y = 1,5$ mm, b) $Y = 3,5$ mm, c) $Y = 5$ mm, d) $Y = 6,5$ mm e e) $Y = 9,5$ mm, no plano XY com $Z = 5$ mm, para os modelos com diferentes camadas de ar. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz. . . . .	45
5.6	Distribuição do campo elétrico no plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm: a) sem camada de ar e b) com 1 mm espessura de camada de ar. . . . .	46
5.7	Distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real com camada de ar de a) $0\ \mu\text{m}$ e b) 1 mm. . . . .	46
5.8	Variação do campo elétrico nos modelos com camadas de $100\ \mu\text{m}$ e 1 mm de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5$ mm e b) $Y = 3,5$ mm, no plano XY com $Z = 5$ mm. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz. . . . .	47
5.9	Distribuição do campo elétrico ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm do modelo real com 1 mm de camada a) de ar e b) líquida. . . . .	48
5.10	Distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real com 1 mm de camada a) de ar e b) líquida. Nota: A parte líquida encontra-se oculta para que se consiga observar a parte mineral com maior pormenor. . . . .	48

5.11	Variação do campo elétrico nos modelos excitados a 14 Hz, 32 kHz e 60 kHz, ao longo de $X_{local} = 0,5$ mm no plano XY com $Z = 5$ mm, nos modelos com camada líquida de a) $0 \mu\text{m}$ e b) $1$ mm. . . . .	50
5.12	Variação do campo elétrico nos modelos excitados a 14 Hz, 32 kHz e 60 kHz, ao longo de $Y = 3,5$ mm no plano XY com $Z = 5$ mm, nos modelos com camada líquida de a) $0 \mu\text{m}$ e b) $1$ mm. . . . .	50
5.13	Distribuição do campo elétrico no modelo osseointegrado, excitado a 14 Hz, a) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e b) ao longo da parte mineral. . . . .	51
5.14	Distribuição do campo elétrico no modelo osseointegrado, excitado a 32 kHz, a) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e b) ao longo da parte mineral. . . . .	51
5.15	Distribuição do campo elétrico no modelo osseointegrado, excitado a 60 kHz, a) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e b) ao longo da parte mineral. . . . .	51
5.16	Variação do campo elétrico, ao longo do eixo $X_{local} = 0,5$ mm, nos modelos com camadas de $0 \mu\text{m}$ e $1$ mm de espessura, aplicando aos ânodos do sistema capacitivo excitações elétricas de $5 V_{pico}$ e $10 V_{pico}$ . . . . .	52
5.17	Variação do campo elétrico, ao longo do eixo $Y = 3,5$ mm, nos modelos com camadas de $0 \mu\text{m}$ e $1$ mm de espessura, aplicando aos ânodos do sistema capacitivo excitações elétricas de $5 V_{pico}$ e $10 V_{pico}$ . . . . .	53
5.18	Distribuição do campo elétrico no modelo em estado de fixação entre o osso e o implante, excitado a 14 Hz: a) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e à tensão de $5$ V, b) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e à tensão de $10$ V, c) ao longo da parte mineral e à tensão de $5$ V e d) ao longo da parte mineral e à tensão de $10$ V. . . . .	54
5.19	Distribuição do campo elétrico no modelo em estado de fixação entre o osso e o implante, excitado a 60 kHz: a) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e à tensão de $5$ V, b) ao longo do plano YZ com $X_{local} = 0,5$ mm e à tensão de $10$ V, c) ao longo da parte mineral e à tensão de $5$ V e d) ao longo da parte mineral e à tensão de $10$ V. . . . .	55
5.20	Variação do campo elétrico nos modelos com camadas de $0$ e $1$ mm de espessura, aplicando formas de onda quadrada e sinusoidal. . . . .	56
5.21	Distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real, com camada líquida de $1$ mm de espessura. Excitação elétrica de $10 V_{pico}$ , com diferentes formas de onda (quadrada e sinusoidal). . . . .	57
5.22	Malha do modelo real com representação a azul da parte líquida transformada em mineral (hidroxiapatite). Nota: A restante parte líquida encontra-se oculta. . . . .	58
5.23	Variação do campo elétrico nos modelos sem camada líquida, com e sem transformação da envolvente líquida em mineral, ao longo dos eixos a) $X_{local} = 0,5$ mm e b) $Y = 3,5$ mm, no plano XY com $Z = 5$ mm. . . . .	59
5.24	Distribuição do campo elétrico ao longo dos modelos sem camada líquida, a) antes e b) após a transformação mencionada. . . . .	59
5.25	Variação da capacidade elétrica. Valores obtidos através do modelo computacional e nos ensaios experimentais. . . . .	60

5.26	Validação da previsão computacional comparativamente aos ensaios experimentais da arquitetura do sistema capacitivo de eletrodos planares listrados, onde se encontra a capacidade elétrica normalizada nos dois casos.	61
5.27	Regressão linear dos resultados experimentais e computacionais, com equação da linha de tendência e coeficiente de determinação.	61
6.1	Representação esquemática dos resultados osteogênicos à estimulação elétrica por acoplamento capacitivo.	65
B.1	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 0 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .	96
B.2	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 0 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ .	97
B.3	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 100 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .	98
B.4	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 100 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ .	99
B.5	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 250 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .	100
B.6	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 250 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ .	101
B.7	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 450 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .	102
B.8	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 450 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ .	103
B.9	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 750 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .	104
B.10	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 750 $\mu\text{m}$ de espessura, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ .	105
B.11	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 1 mm de espessura, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .	106
B.12	Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 1 mm de espessura, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ .	107



B.28	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 450 $\mu\text{m}$ , ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ . . . . .	123
B.29	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 750 $\mu\text{m}$ , ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ . . . . .	124
B.30	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 750 $\mu\text{m}$ , ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ . . . . .	125
B.31	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 750 $\mu\text{m}$ , ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ . . . . .	126
B.32	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 750 $\mu\text{m}$ , ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ . . . . .	127
B.33	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ . . . . .	128
B.34	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ . . . . .	129
B.35	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a) $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b) $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c) $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$ e d) $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ . . . . .	130
B.36	Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a) $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b) $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c) $Y = 5 \text{ mm}$ , d) $Y = 6,5 \text{ mm}$ e e) $Y = 8,5 \text{ mm}$ . . . . .	131
B.37	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável de ar de a) 100 $\mu\text{m}$ ; b) 250 $\mu\text{m}$ ; c) 450 $\mu\text{m}$ ; d) 750 $\mu\text{m}$ e e) 1 mm. . . . .	133
B.38	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 100 $\mu\text{m}$ ; b) 250 $\mu\text{m}$ ; c) 450 $\mu\text{m}$ ; d) 750 $\mu\text{m}$ e e) 1 mm. . . . .	134
B.39	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 $\mu\text{m}$ , b) 100 $\mu\text{m}$ ; c) 250 $\mu\text{m}$ ; d) 450 $\mu\text{m}$ ; e) 750 $\mu\text{m}$ e f) 1 mm. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 14 Hz. . . . .	135
B.40	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 $\mu\text{m}$ , b) 100 $\mu\text{m}$ ; c) 250 $\mu\text{m}$ ; d) 450 $\mu\text{m}$ ; e) 750 $\mu\text{m}$ e f) 1 mm. Excitação elétrica de 10 V, com forma de onda quadrada à frequência de 14 Hz. . . . .	136
B.41	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 $\mu\text{m}$ , b) 100 $\mu\text{m}$ ; c) 250 $\mu\text{m}$ ; d) 450 $\mu\text{m}$ ; e) 750 $\mu\text{m}$ e f) 1 mm. Excitação elétrica de 10 V, com forma de onda sinusoidal à frequência de 14 Hz. . . . .	137

B.42	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 $\mu\text{m}$ , b) 100 $\mu\text{m}$ ; c) 250 $\mu\text{m}$ ; d) 450 $\mu\text{m}$ ; e) 750 $\mu\text{m}$ e f) 1 mm. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 60 kHz. . . . .	138
B.43	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 $\mu\text{m}$ , b) 100 $\mu\text{m}$ ; c) 250 $\mu\text{m}$ ; d) 450 $\mu\text{m}$ ; e) 750 $\mu\text{m}$ e f) 1 mm. Excitação elétrica de 10 V, com forma de onda quadrada à frequência de 60 kHz. . . . .	139
B.44	Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 $\mu\text{m}$ , b) 100 $\mu\text{m}$ ; c) 250 $\mu\text{m}$ ; d) 450 $\mu\text{m}$ ; e) 750 $\mu\text{m}$ e f) 1 mm. Excitação elétrica de 10 V, com forma de onda sinusoidal à frequência de 60 kHz. . . . .	140
A.1	Valores da permitividade (linha a cheio) e condutividade (linha pontilhada) do sangue em função da frequência. . . . .	147
A.2	Valores da permitividade (linhas a cheio) e condutividade (linhas pontilhadas) do a) osso trabecular (esponjoso) e b) osso cortical, em função da frequência. . . . .	148





# Lista de Abreviaturas

<b>AC</b>	Acoplamento capacitivo
<b>ACAN</b>	Aggrecan
<b>AF</b>	Alta frequência
<b>AI</b>	Acoplamento indutivo
<b>AINEs</b>	Anti-inflamatório não esteróides
<b>ALPa</b>	Atividade de fosfatase alcalina
<b>ALPe</b>	Expressão de fosfatase alcalina
<b>ATA</b>	Artroplastia total da anca
<b>ATJ</b>	Artroplastia total do joelho
<b>BF</b>	Baixa frequência
<b>BMP</b>	Proteína morfogenética do osso
<b>BSP</b>	Sialoproteína óssea
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Cálcio
<b>cAMP</b>	Monofosfato cíclico de adenosina
<b>Col.I</b>	Colagénio do tipo I
<b>Col.II</b>	Colagénio do tipo II
<b>DC</b>	Corrente direta
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>EA</b>	Ensaio de exclusão de azul <i>trypan</i>
<b>EE</b>	Estimulação elétrica
<b>FN</b>	Fibronectina
<b><sup>3</sup>H</b>	Timidina
<b>IA</b>	Quantificação de DNA exógeno

<b>MetB</b>	Ensaio de viabilidade metabólica celular
<b>MM</b>	Mineralização da matriz
<b>MMP</b>	Metaloproteinases
<b>Nr. Cel.</b>	Contagem direta das células
<b>OC</b>	Osteocalcina
<b>ON</b>	Osteonectina
<b>OPN</b>	Osteoponina
<b>PS</b>	Síntese de proteínas
<b>UBM</b>	Unidade básica multicelular

# Capítulo 1

## Introdução

Nos últimos 20 anos, mais de 20% da população mundial apresentou problemas músculo-esqueléticos, pelo que a cirurgia capaz de substituir uma articulação se tornou uma das mais revolucionárias [1]. A osteoartrite é uma doença degenerativa e é considerada como o problema músculo-esquelético mais comum, capaz de afetar qualquer articulação, ocorrendo com maior frequência nas articulações da anca e do joelho.

Numa primeira fase, a osteoartrite consiste na rotura da cartilagem, causando dor e inchaço. Contudo, nos estágios finais da doença, os sintomas podem-se tornar incapacitantes, condicionando a mobilidade do paciente. Assim, surgiram diversas artroplastias como forma de atenuar a dor e restaurar as funções principais do movimento dos pacientes, de entre elas, a Artroplastia total da anca (ATA) e a Artroplastia total do joelho (ATJ). Apesar do elevado sucesso, é normal que esta patologia venha a aumentar nos próximos anos devido a diversos fatores que serão abordados na próxima secção [1; 2].

### 1.1 Taxas de prevalência na ATA e ATJ

Tem-se verificado um aumento significativo dos procedimentos cirúrgicos ortopédicos. Até 2030 estima-se um aumento de 174% de ATA e cerca de 673% de ATJ nos EUA [3]. Este aumento justifica-se pelo crescimento da esperança média de vida, pelo nível de sedentarismo e ainda devido ao aumento da obesidade.

Entre 1990 e 2002, a ATA aumentou cerca de 50% nos EUA e 16% no Reino Unido entre 2005 e 2010 [4]. Um estudo realizado por Kurtz *et al.* [5], concluiu que as taxas de incidência são 1,5 a 2 vezes superiores no sexo feminino e que 65% dos casos ocorre em pacientes com idade superior a 65 anos. Estima-se ainda que a proporção de pacientes com idade inferior a esta aumente para 50% de todas as artroplastias até 2030 [4]. No Reino Unido, as causas da cirurgia são a osteoartrite<sup>1</sup>(93%), osteonecrose<sup>2</sup>(2%), fratura do fémur (2%), displasia do desenvolvimento da anca (2%) e artrite inflamatória (1%) [4].

Em relação à ATJ, Baker *et al.* [6] constatou que 19,8% dos pacientes apresentaram dor persistente no joelho após a cirurgia e 18,2% mostraram insatisfação com o procedimento. Outro estudo de Anderson *et al.* [7], com 98 pacientes, verificou uma taxa de

---

<sup>1</sup>**Osteoartrite:** doença crónica que danifica a cartilagem e tecidos circundantes, caracterizando-se pela dor, rigidez e perda da função.

<sup>2</sup>**Osteonecrose:** processo que provoca a morte das células que sustentam a cartilagem, conduzindo à osteoartrite.

9,2% de insatisfação. Depois de uma análise com 41 utentes, Kassam *et al.* [8] concluiu ainda que, o encaminhamento precoce de pacientes com ATJ para cirurgiões especializados em cirurgias de revisão, seria benéfico para o paciente e permitia ainda reduzir o custo associado. Jain *et al.* [9] verificou que a ATJ entre 1990 e 2000 aumentou cerca de 54% em pacientes entre os 50 e os 60 anos e 95% numa faixa etária mais baixa, entre os 40 e 50 anos. Tal como na ATA, a principal causa de cirurgia para a ATJ é a osteoartrite, responsável por 94 a 97% das cirurgias [10]. Na Figura 1.1 está ilustrada a comparação entre um joelho saudável e um com osteoartrite.

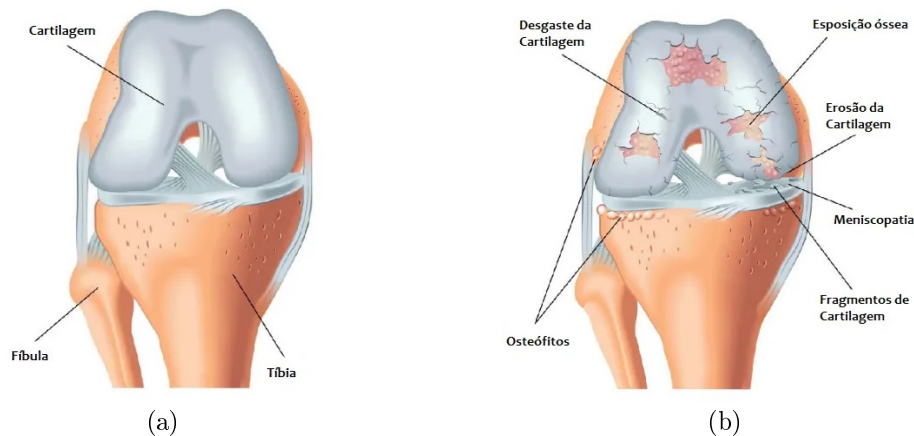


Figura 1.1: Imagem ilustrativa do joelho a) saudável e b) com osteoartrite. Imagem adaptada de [11].

## 1.2 Falhas nos implantes intramedulares

Apesar do sucesso das artroplastias, estas também apresentam várias falhas. Estudos recentes, relataram um risco de revisão de 10% nos 10 anos posteriores à cirurgia [12]. McGrory *et al.* [13] avaliou os registos de sistemas de saúde de cinco países, denotando uma taxa média de revisão de 11,7% entre 2011 e 2014.

Khan *et al.* [12] reuniu dados de referência de cinco países relativos à ATJ, evidenciando que 29,8% das cirurgias de revisão se devem ao descolamento assético<sup>3</sup>. A infeção e a dor são outras duas causas com taxas de 14,8% e 9,5%, respetivamente. Outros estudos relativos à ATA apresentam como principais causas de revisão o descolamento assético (~25%), a luxação/sub-luxação (~20%) e infeção (~15%) [14; 15]. Um dos fatores que pode conduzir ao descolamento assético é conhecido como efeito de *stress shielding*, que consiste na redução da densidade óssea, provocada pela remoção da tensão típica do osso na sequência da aplicação do implante. Quando a carga no osso diminui, este torna-se mais fraco e menos denso devido à falta de estimulação para a remodelação óssea.

A idade do paciente, a geometria e materiais dos implantes ou até mesmo a técnica cirúrgica, são exemplos de fatores que podem comprometer o sucesso das artroplastias [16; 17]. Os pacientes jovens têm sido considerados de maior risco para revisão devido ao seu maior nível de atividade em relação aos idosos [5]. Assim, antes da cirurgia, é

<sup>3</sup>**Descolamento assético:** Espaçamento que ocorre na interface osso-implante após as artroplastias.

necessário conhecer o paciente e o seu estado clínico, de modo a avaliar o método de inserção e o implante que mais se adequam. Posto isto, são apresentados os três métodos de fixação entre o implante e o osso (Figura 1.2) [18]:

- (i) Próteses não-cimentadas ("*press-fit*"): tanto a haste como a cabeça femoral, são fixadas diretamente na superfícies óssea, sem utilização de cimento. A fixação entre o osso e o implante dá-se pelo crescimento ósseo no interior das superfícies porosas do implante ou por osseointegração em superfícies com revestimentos bioativos. Este tipo de prótese é indicado para pacientes jovens e com boa qualidade óssea;
- (ii) Próteses cimentadas: a fixação entre o osso e o implante ocorre através da solidificação de um material ligante (cimento ortopédico), o qual garante uma forte e rápida fixação. Este tipo de prótese adequa-se para pacientes mais velhos e com pouca atividade física;
- (iii) Próteses híbridas: a fixação combina os dois métodos anteriores. Haste cimentada e cabeça femoral não-cimentada, ou o contrário, haste não-cimentada e cabeça femoral cimentada.

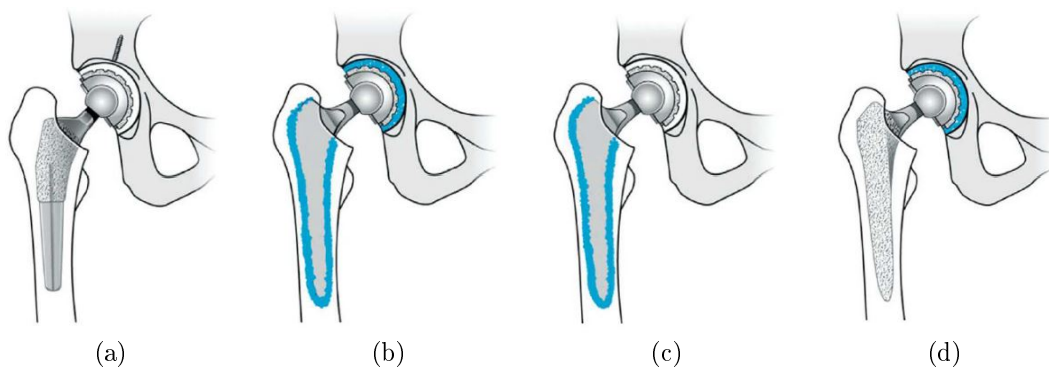


Figura 1.2: Tipos de próteses utilizadas na substituição da anca. a) Não-cimentada; b) Cimentada; c) Híbrida (haste cimentada e cabeça femoral não-cimentada); d) Híbrida (haste não-cimentada e cabeça femoral cimentada). Imagem adaptada de [4].

O método ideal de fixação é ainda um tema em estudo, dadas as vantagens e desvantagens apresentadas pelos diferentes métodos. Como referido anteriormente, as próteses não-cimentadas são adequadas para pacientes jovens e ativos, visto tratar-se de uma fixação biológica e evitar a deterioração do cimento a curto prazo [18].

As próteses não-cimentadas, apesar de serem mais caras, tornaram-se o tipo de prótese mais comum na Inglaterra, País de Gales, Itália, Austrália, Canadá e EUA [19]. Contudo, constatou-se que as taxas de revisão das próteses cimentadas (3%) são inferiores às não-cimentadas (4,6%) e híbridas (3,8%) [19]. Um estudo de Pennington *et al.* [19] concluiu que as próteses cimentadas são as mais económicas, no entanto, as híbridas têm uma relação custo-benefício superior. Outro estudo de Abdulkarim *et al.* [20] evidenciou melhores resultados clínicos para próteses de fixação cimentada, quando comparado a próteses não-cimentadas. Para além disso, a curto prazo, as próteses "*press-fit*" exigem um maior tempo de imobilização pós-cirúrgico e a dor não é completamente eliminada, ao contrário das cimentadas [18].

## 1.3 Tipos de implantes ósseos

Com o aumento da percentagem de jovens a necessitar de artroplastias, é cada vez mais importante garantir uma boa osseointegração entre o osso e o implante. Sabendo que, isto não depende apenas da estabilidade mecânica inicial, mas também da resposta biológica, o processo de regeneração óssea tem-se tornando alvo de investigação científica ao longo dos últimos anos [21].

Para garantir qualidade de vida aos pacientes e evitar as cirurgias de revisão, há diversos aspetos a ter em consideração [21]. Nesta secção, apresentam-se os diferentes tipos de implantes usados, os não instrumentados e os instrumentados.

### 1.3.1 Implantes não instrumentados

Implantes não instrumentados não compreendem sistemas eletrónicos, como sensores, atuadores ou sistemas de alimentação [22]. Ainda assim, têm como funcionalidade a restauração da articulação e podem ser divididos em dois tipos: passivos e ativos, apresentando como principal diferença, a capacidade de atuação terapêutica.

#### 1.3.1.1 Implantes passivos

As primeiras tentativas da artroplastia total da anca (ATA) foram apresentadas no final do século XIX [23]. Themistocles Glück realizou a primeira, onde apresentou o uso de marfim para substituir as cabeças femorais de pacientes, cujas articulações foram destruídas pela tuberculose [23]. De entre outras próteses apresentadas, destacou-se uma desenvolvida por Sir John Charnley, semelhante às próteses utilizadas hoje em dia (Figura 1.3). Esta última é conhecida como prótese de baixa fricção devido à sua pequena cabeça femoral e é composta por uma haste femoral, uma cabeça articular de aço inoxidável, um componente acetabular de polietileno e cimento ósseo acrílico [23]. A conjugação de um componente femoral metálico com um componente acetabular de polietileno de alta densidade, permite suportar as cargas aplicadas na articulação da anca e minimizar o desgaste do componente acetabular simultaneamente, surgindo assim o conceito de par articular "*hard-on-soft*" [18].



Figura 1.3: Prótese desenvolvida por Charnley, conhecida como prótese de baixa fricção [24].

Com o aumento do número de operações bem-sucedidas, as técnicas tornaram-se padronizadas, mas os problemas continuaram a surgir: a idade média dos pacientes sujeitos à substituição da anca diminuiu devido ao aumento de obesidade e sedentarismo, ocorreu o descolamento assético em percentagens consideráveis e deu-se ainda a corrosão dos componentes [18]. Posto isto, há uma variedade de técnicas usadas atualmente, na tentativa de encontrar a combinação que menos complicações apresentam, como o desenvolvimento de novos materiais, geometrias e acabamentos superficiais [18; 23].

Depois de reportadas várias evidências de descolamento assético, foram vários os cientistas que investigaram os efeitos de diferentes combinações de materiais no ramo da ortopedia. Posto isto, e sabendo que os implantes usados na ATA são constituídos por uma haste femoral, uma cabeça articular e um componente acetabular, debateram-se cinco combinações de materiais entre estes dois últimos componentes: metal-sobre-metal (M-M), metal-sobre-polietileno (M-P), cerâmica-sobre-cerâmica (C-C), cerâmica-sobre-metal (C-M) e cerâmica-sobre-polietileno (C-P) [24]. Quanto à combinação M-M, estas obtiveram resultados insatisfatórios, apesar de garantirem alta resistência ao desgaste, boa capacidade de fabricação e baixa fricção [24]. Até meados da década de 90, as articulações M-P tiveram sucesso em pacientes mais velhos e menos ativos, apesar do descolamento assético e da osteólise serem, ainda na altura, uma preocupação. Nos anos 80, surgiram as articulações constituídas por C-C, com o intuito de resolver o descolamento assético e a osteólise<sup>4</sup>. Estas denotaram-se mais adequadas para pacientes jovens, tendo como principais vantagens a sua dureza e resistência [24]. Posteriormente, introduziu-se o conceito das articulações constituídas por cerâmica e metal, C-M, que apresentaram menor desgaste e as quais são bastante utilizadas [24]. Por último, um estudo relativo a superfícies de apoio de cerâmica sobre polietileno (C-P) [25], demonstrou excelentes resultados clínicos com taxas de desgaste inferiores às evidenciadas nas articulações M-P. Além disso, nesse estudo, não foram apresentadas evidências de osteólise. Na Figura 1.4 podem ser consultadas três destas combinações de materiais entre o componente acetabular e a cabeça femoral.

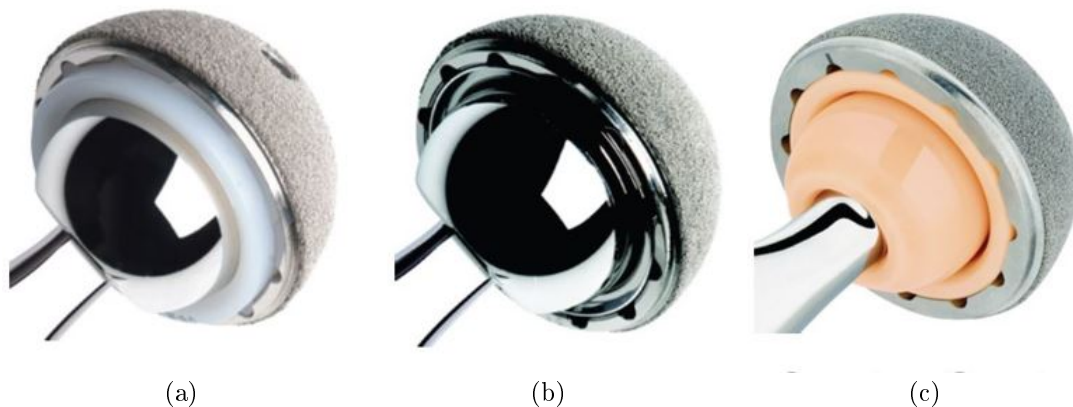


Figura 1.4: Combinações de materiais entre o componente acetabular e a cabeça femoral. a) Metal-sobre-Polietileno; b) Metal-sobre-Metal; c) Cerâmica-sobre-Cerâmica. Adaptado de [26].

<sup>4</sup>**Osteólise:** Refere-se à redução de massa óssea, em decorrência da sua reabsorção pelos osteoclastos.

De modo a evitar a rejeição dos implantes por parte do corpo humano, conclui-se que é necessário ter em conta diversos fatores, de entre eles: a biocompatibilidade dos materiais utilizados, as propriedades mecânicas aproximadas ao tecido a ser substituído, a resistência ao desgaste e corrosão, assim como a capacidade de integração óssea [18]. A escolha do material é influenciada pelo custo do implante, idade e nível de atividade do paciente.

### 1.3.1.2 Implantes ativos

Com a evolução, surgiu o conceito de implantes ativos não instrumentados. Os implantes ativos têm a capacidade de atuação terapêutica na interface osso-implante, embora não disponham de sistemas eletrônicos [22]. Não obstante, têm igualmente a capacidade de potenciar a resposta biológica e a ligação osso-implante. Estes implantes são constituídos por materiais de segunda e terceira geração, isto é, materiais capazes de estimular respostas a nível molecular como forma de potenciar melhorias na osteoindução e osteocondução [27; 28]. Enquanto que os materiais de segunda geração são bioativos e biodegradáveis, os de terceira são concebidos para estimular respostas específicas a nível molecular, como é o caso de polímeros sintéticos (PLA, PGA, PCL, PHB) [28]. Como forma de garantir uma ligação mais forte entre o osso e o implante, diminuindo a corrosão, degradação e o atrito, é possível recorrer a revestimentos com materiais bioativos. Exemplos destes materiais são a hidroxiapatite, fosfato de cálcio, biovidro (45S5), bio-cerâmicas e materiais compósitos bioativos [18; 27; 29]. Na Figura 1.5 encontram-se ilustrados dois implantes ativos não instrumentados.

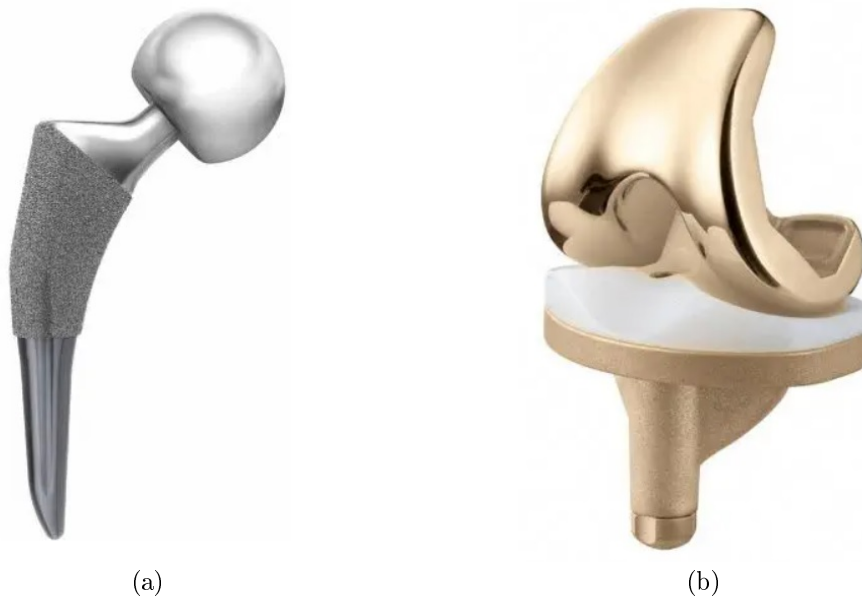


Figura 1.5: Ilustração de implantes ativos não instrumentados a) da anca e b) do joelho. Imagens adaptadas de [30].



### 1.3.2 Implantes instrumentados

O conceito de implante instrumentado foi proposto com o objetivo de integrar um sistema capaz de monitorizar e prever o estado físico do implante ou dos tecidos peri-implantares, bem como de restaurar a função de uma articulação [31].

No ano de 1966 surgiu o primeiro implante instrumentado, projetado por Rydell *et al.* [32], com o propósito de determinar forças compressivas ortogonais e momentos sobre a cabeça femoral dos implantes [22]. Apesar do método de Rydell *et al.* ser invasivo, devido ao uso de fios percutâneos conectados a um sistema externo, este teve um papel importante para o desenvolvimento de metodologias não invasivas, como o uso de meios de comunicação sem fios [27]. Bergmann *et al.* [33] propôs a arquitetura mais recente de implantes instrumentados, capaz de medir a temperatura do implante, de modo a prever o risco de necrose óssea [22].

Implantes instrumentados têm a potencialidade de prolongar o estilo de vida dos pacientes, visto terem a capacidade de reduzir as limitações já mencionadas anteriormente, como o caso das cirurgias de revisão e o descolamento assético. Estes, podem ser classificados em duas categorias: implantes passivos ou ativos. A diferença entre eles foca-se na atividade terapêutica. Atualmente, apenas os implantes passivos foram instrumentados.

#### 1.3.2.1 Implantes passivos

Os implantes passivos instrumentados têm sistemas de sensorização incorporados, tornando possível a monitorização *in vivo* de cargas aplicadas ao implante, momentos na articulação, distribuições de temperatura, entre outras. Na Figura 1.6 podem-se consultar alguns desses sistemas de sensorização.

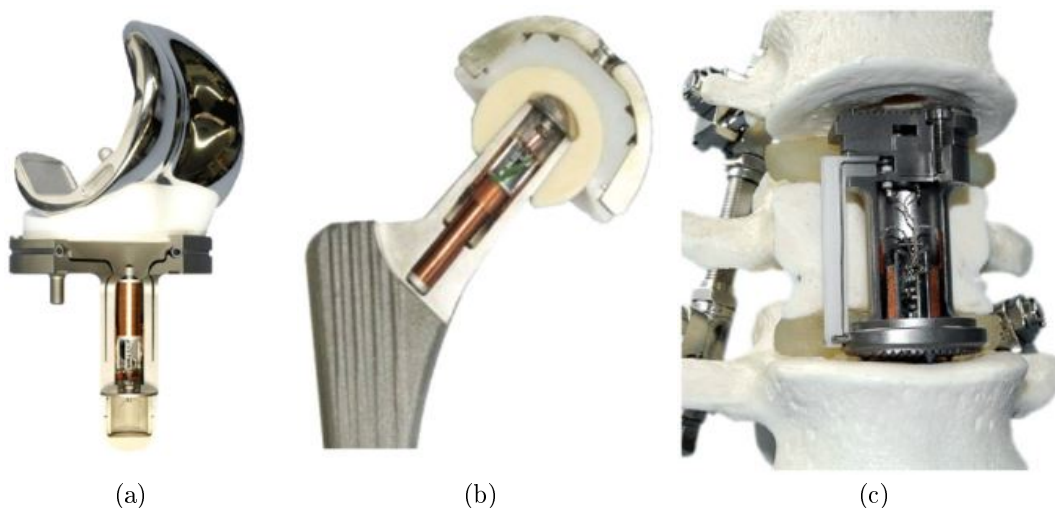


Figura 1.6: Ilustração de implantes passivos instrumentados de: a) joelho, b) anca e c) coluna vertebral [35].

### 1.3.2.2 Implantes ativos

O conceito de implante ativo instrumentado (Figura 1.7) foi proposto por Soares dos Santos [1], sendo que a sua principal diferença em relação aos implantes instrumentados passivos, está focada na capacidade de estimulação para a regeneração óssea peri-implantar. Para o seu desenvolvimento, Soares dos Santos considerou que esses implantes deveriam possuir os seguintes sistemas:

- (a) Sistemas de monitorização do estado da fixação osso-implante;
- (b) Sistemas de atuação terapêutica para estimular a regeneração óssea peri-implantar;
- (c) Sistemas de comunicação para a transmissão de dados entre o implante e sistemas extracorporais;
- (d) Sistemas de processamento para gerir todos os processos de monitorização, atuação e comunicação;
- (e) Sistemas de geração autónoma de energia para alimentar eletricamente toda a instrumentação incorporada no implante.



Figura 1.7: Ilustração do conceito de implante ativo instrumentado. Adaptado de [27].

Uma vez que o conceito proposto se centra na capacidade do implante de monitorizar eficientemente o processo de fixação óssea e possibilitar a atuação terapêutica personalizada, é necessário garantir os requisitos apresentados de seguida.

**Requisitos necessários ao fornecimento de estímulos elétricos [1; 36]:**

1. Aplicação de estímulos elétricos de forma controlada e personalizada, através da definição de várias variáveis (forma de onda, frequência, amplitude, periodicidade e tempo de exposição);
2. Permitir a integração no implante;
3. Aplicação dos estímulos elétricos em regiões-alvo do tecido ósseo;
4. Permitir a programação da estimulação ao longo do tempo;
5. Garantir a estimulação funcional ao longo de toda a vida do paciente;
6. Operar de modo não invasivo e com mínima interação possível com os tecidos peri-implantares;
7. Ser possível de projetar com diferentes geometrias e dimensões, incluindo estruturas topológicas miniaturizadas e complexas.

**Requisitos necessários para monitorizar a fixação osso-implante [1; 36]:**

1. Operar de modo não invasivo e com mínima interação possível com os tecidos peri-implantares;
2. Permitir a integração flexível e deformável no interior do implante;
3. Ser possível de projetar com diferentes geometrias e dimensões, incluindo estruturas topológicas miniaturizadas e complexas;
4. Permitir uma monitorização da evolução do estado da fixação osso-implante ao longo de toda a vida do paciente;
5. Permitir uma monitorização controlável e personalizável de vários tecidos-alvo peri-implantares.

## 1.4 Objetivos do trabalho

Esta dissertação tem como principal objetivo o desenvolvimento de modelos computacionais para a simulação dos estímulos elétricos aplicados pelo sistema capacitivo planar listrado, de acordo com diferentes estados de fixação osso-implante. Assim sendo, será realizado um estudo comparativo de forma a conhecer os parâmetros mais promissores à estimulação osteogénica. Apresentam-se os seguintes pontos a cumprir:

Quanto ao sistema de estimulação capacitiva:

1. Desenvolvimento de modelos computacionais para simulação da variação do campo elétrico ao longo de uma estrutura óssea;
2. Análise da variação do campo elétrico no modelo computacional para diferentes estados da fixação osso-implante;

3. Análise da variação do estímulo de campo elétrico na estrutura óssea, com a variação da frequência, tensão elétrica e forma de onda da excitação.

Quanto ao sistema de monitorização capacitiva:

1. Simulação da variação da capacidade elétrica para diferentes estados de fixação osso-implante, usando os modelos desenvolvidos para a análise do desempenho do sistema de estimulação;
2. Comparação entre os resultados da variação da capacidade elétrica obtidos computacional e experimentalmente num trabalho anterior [18], para diferentes estados de fixação.

## 1.5 Estrutura da dissertação

Após o presente enquadramento (Capítulo 1), esta dissertação está organizada da seguinte forma:

- Capítulo 2: Revisão de literatura relativa às características e propriedades do osso;
- Capítulo 3: Revisão de literatura dos sistemas de estimulação capacitivos;
- Capítulo 4: Descrição dos modelos computacionais utilizados ao longo da dissertação;
- Capítulo 5: Apresentação e análise dos resultados obtidos tendo em conta a alteração de diferentes parâmetros de estimulação;
- Capítulo 6: Discussão dos resultados obtidos;
- Capítulo 7: Conclusão sobre o estudo realizado e sugestão de trabalhos futuros.

## Capítulo 2

# Características e propriedades do OSO

O conhecimento dos componentes do tecido ósseo e as relações estruturais nos vários níveis de organização, são relevantes para o estudo da biomecânica, biofísica e ortopedia [37]. O tecido ósseo é um dos constituintes do sistema musculoesquelético e de grande importância para a fisiologia humana. Para além de apoiar os seus músculos e permitir os movimentos úteis, protege também os órgãos vitais e a medula óssea [38].

Sendo o tecido ósseo um constituinte principal do sistema musculoesquelético, encontra-se durante todo o ciclo de vida sujeito a inúmeros esforços. Ao longo da vida, a sua capacidade de auto-regeneração diminui e manifesta-se também uma variação de massa óssea dependente da idade e género do indivíduo [39]. Apesar da sua naturalidade, este fenómeno incorre em situações mais gravosas, como por exemplo artroses. Dependendo dos casos, nem sempre a auto-regeneração possibilita a recuperação, tornando-se necessário o uso de implantes.

### 2.1 Composição e estrutura do osso

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo de composição sólida capaz de se adaptar às funções de suporte e proteção. A sua constituição é dada por células vivas e por uma matriz mineralizada, a matriz óssea. Esta última é composta por duas partes, a orgânica e a inorgânica. Em relação à componente orgânica, esta garante flexibilidade ao osso e é constituída por fibras proteicas, maioritariamente colagénio do tipo I, entre outras moléculas orgânicas [38]. A parte inorgânica ou mineral, é composta por iões de fosfato de cálcio que formam cristais de hidroxiapatite ao longo das fibras de colagénio, garantindo rigidez e resistência ao osso [38]. O aumento da percentagem de minerais no tecido ósseo e a diminuição da quantidade da matriz orgânica, explica a perda de massa óssea ao longo da vida útil de cada indivíduo, daí os ossos mais jovens apresentarem maior resistência, quando comparados com ossos de maior idade [39].

A composição do osso varia com a idade, localização anatómica e metabolismo, sendo considerada uma estrutura heterogénea e anisotrópica. Assim sendo, as percentagens de volume das diversas substâncias do osso são também dependentes. Em termos de proporções de volume, o osso é constituído por 40% de minerais (maioritariamente hidroxiapatite), 25% de água e 35% de colagénio do tipo I (Figura 2.1). Sabe-se ainda que,

a maior parte da água no osso é encontrada na matriz orgânica, em torno das fibras de colagénio [40].

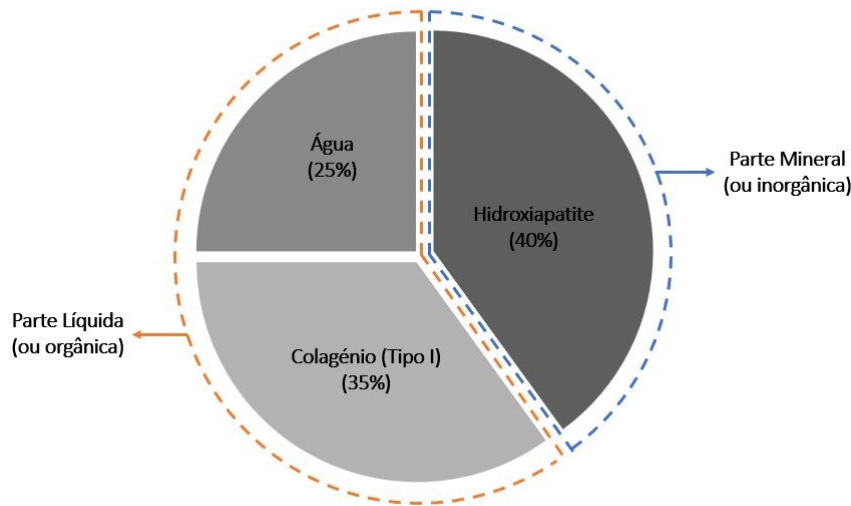


Figura 2.1: Gráfico com as percentagens das substâncias do osso, em termos de volume, consideradas ao longo da dissertação.

Em relação à estrutura óssea, esta é composta por duas partes: a parte cortical do osso e a parte esponjosa (ou trabecular). Enquanto que o osso cortical (ou compacto) se forma na parede exterior dos ossos e principalmente na zona média dos ossos longos (diáfise), o osso esponjoso encontra-se mais próximo da epífise e na parte interior dos ossos não regulares [38]. O osso cortical representa 80% da massa óssea e possui elevada dureza e densidade. A sua taxa de remodelação é muito lenta quando comparada ao osso esponjoso, cerca de 3% [38]. Já o osso esponjoso é menos denso e apresenta uma taxa de remodelação de 25% ao ano.

A nível microscópico, os tecidos ósseos podem ainda ser divididos em dois tipos: imaturo (ou primário) e lamelar (ou secundário) [38]. Apesar da sua constituição ser muito semelhante, o tecido lamelar é organizado numa unidade estrutural conhecida por osteão ou sistema haversiano [38]. A sua característica básica é a organização das fibras de colagénio por lamelas com espessura variante entre 3 e 7  $\mu\text{m}$  [38]. Na extremidade das lamelas encontram-se as lacunas, as quais contêm uma célula óssea, o osteócito [38]. Estes ostentam um papel dominante na manutenção da integridade da matriz óssea [38]. A interligação entre as fibras de colagénio e as lamelas, assim como a sua orientação, conferem resistência mecânica ao osso [38]. Na Figura 2.2 está representada a disposição do osso cortical e trabecular, assim como parte da sua estrutura interna.

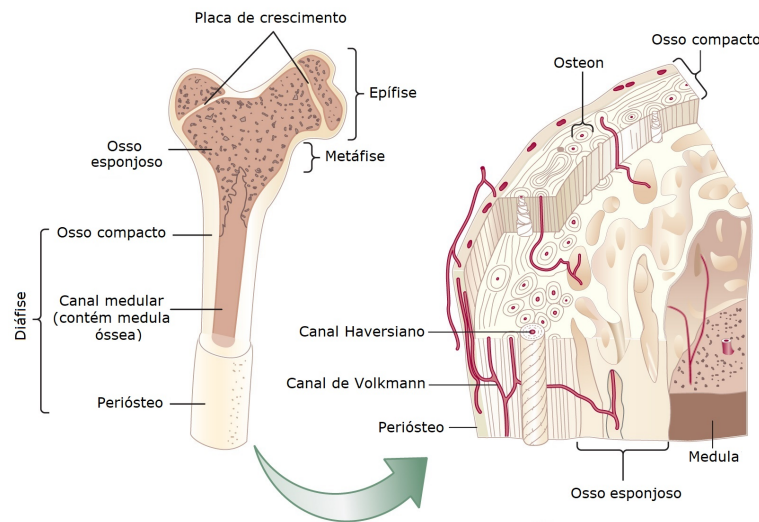


Figura 2.2: Representação esquemática do osso. Adaptado de [41].

## 2.2 Remodelação e modelação óssea

A remodelação óssea previne a acumulação de microfissuras provenientes das solicitações mecânicas aplicadas e é mais acentuada na fase inicial da vida de um indivíduo. O processo de remodelação é efectuado pela Unidade básica multicelular (UBM), a qual consiste em dois tipos de células, os osteoclastos e os osteoblastos [38]. Os osteoclastos encontram-se na extremidade da UBM e, por sua vez, os osteoblastos preenchem o túnel no osso cortical ou o canal nas superfícies trabeculares [38]. Posto isto, neste processo participam quatro tipos de células, entre elas: osteoclastos, osteoblastos, osteócitos e *bone lining cells*.

- Os osteoclastos reabsorvem o osso, participando dos processos de absorção e remodelação do tecido ósseo [38]. São células multinucleadas de diâmetro relativamente grande, 20 a 100  $\mu\text{m}$  [27; 38]. Através da ação enzimática, ocorrem segregações ácidas dos osteoclastos, dissolvendo a matriz óssea e formando depressões conhecidas como lacunas de *Howship* [38].
- Os osteoblastos são células de formação óssea e sintetizam a parte orgânica da matriz óssea, composta por colagénio do tipo I, glicoproteínas e proteoglicanos [38]. A formação da matriz óssea e das fibras ocorre ativamente durante oito dias, ficando totalmente envolvidas pela matriz óssea após este período, passando a designar-se como osteócitos [38].
- Os osteócitos são células sensíveis ao estímulo mecânico e são idealmente distribuídos para detetar cargas mecânicas externas, controlando o processo de remodelação adaptativa e regulando a função dos osteoblastos e osteoclastos [38; 40].
- As *bone lining cells* encontram-se achatadas contra as superfícies ósseas em fase de repouso e pensa-se que sejam osteoblastos inativos. A sua função está associada à coordenação da reabsorção e da formação do osso [38].

Na Figura 2.3 está ilustrada a população de células ósseas e o processo de remodelação, sendo que o processo de deposição é mais demorado que o processo de remoção de osso.

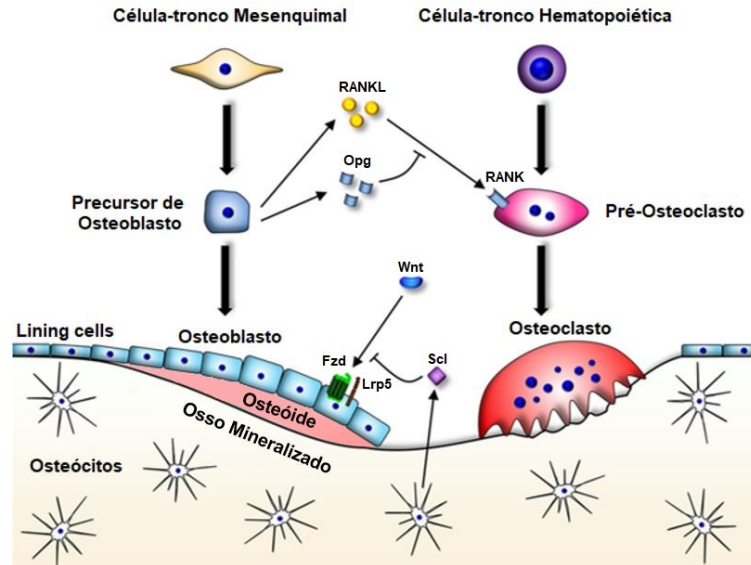


Figura 2.3: Representação esquemática da população de células envolvidas no processo de remodelação óssea. Adaptado de [42].

### 2.3 Propriedades mecânicas do osso

É de elevada importância compreender a caracterização e as propriedades mecânicas do osso de modo a perceber as respostas ósseas aos implantes, bem como as doenças relacionadas. Como anteriormente mencionado, o osso tem a capacidade de se adaptar e regenerar consoante as cargas às quais está sujeito. Assim sendo, sabe-se que as propriedades mecânicas do osso variam com a idade e estado do paciente, com a sua localização, com a direção da carga aplicada, com a velocidade de aplicação desta e com o tipo de carga mecânica [38]. O facto do osso ser constituído por várias substâncias orgânicas e inorgânicas, conferindo-lhe uma não homogeneidade, explica a diversidade dos valores das propriedades mecânicas encontrados durante a revisão de literatura. As curvas de tensão-deformação referentes aos ossos cortical e esponjoso são bem distintas, dado que existe uma grande diferença no módulo de elasticidade, tal como na tensão de cedência e deformações de rotura [38]. O módulo de elasticidade do osso cortical pode variar entre 10 a 15 GPa, enquanto que o osso trabecular apresenta valores na gama dos 0,4 GPa [38]. Já em relação à tensão de cedência, no osso cortical varia entre 130 e 180 MPa enquanto que no osso trabecular verificam-se valores entre 8 e 50 MPa [38]. Estas diferenças obrigam a ter em consideração o tipo de osso envolvido nas análises e o esforço a que se encontram sujeitos. Neste caso, há especial interesse em conhecer melhor as propriedades do osso trabecular, uma vez que os implantes são incorporados nestas estruturas.

Como se sabe, a estrutura do osso varia ao longo de diferentes direções (longitudinal e transversal), resultando em diferentes propriedades mecânicas quando sujeito a várias



direções de carregamento, designando-se como um material anisotrópico [38]. A baixa densidade do osso esponjoso mencionada na secção 2.1, torna-o menos rígido e mais elástico, o que confere resistência a cargas compressivas [31; 38]. Em contrapartida, o osso cortical tem uma alta resistência à flexão e à torção, o que lhe permite suportar cargas superiores mas absorver menos energia de deformação, tornando-o mais frágil [31; 38].

## 2.4 Propriedades dielétricas do osso

Para a realização da parte prática, salienta-se a importância de ter bem presentes três conceitos - a condutividade elétrica, a permitividade elétrica e a permeabilidade magnética, cujas definições seguem abaixo:

- Em relação à condutividade elétrica, esta corresponde ao inverso da resistividade e é indicativa da facilidade com que um material é capaz de conduzir corrente elétrica.
- A permitividade elétrica é a medida da polarização elétrica dos dielétricos.
- A permeabilidade magnética é a medida da magnetização de um material em resposta a um campo magnético exterior.

Conhecer as propriedades dielétricas dos tecidos ósseos e a sua interação a nível celular é ainda um tema em contínua investigação. Depois de vários estudos, concluiu-se que essas propriedades são dependentes da frequência, de modo que o espectro dielétrico de um tecido possa ser dividido em três principais regiões de relaxamento: a de baixa frequência ( $\alpha$ ), a de média frequência ( $\beta$ ) e a de alta frequência ( $\gamma$ ) [43]. Mais concretamente, a dispersão  $\gamma$  encontra-se na gama dos gigahertz e deve-se à polarização das moléculas de água [43]. Numa gama de frequências mais baixas,  $\beta$  é uma região associada à polarização de moléculas celulares que funcionam como barreiras ao fluxo de iões entre os meios intra e extra-celulares [43]. Outras contribuições para esta região provêm da polarização de proteínas e outras macromoléculas orgânicas. Por último,  $\alpha$  é uma região relativa a processos de difusão iónica na membrana celular [43].

A permitividade elétrica relativa a cada uma destas regiões é definida pela expressão 2.1, onde  $\hat{\epsilon}$  é a permitividade relativa complexa,  $\omega$  a velocidade angular e  $\tau$  uma constante de tempo [44].  $\epsilon_\infty$  é a permitividade em função de frequências quando  $\omega\tau \gg 1$  e  $\epsilon_s$  a permitividade quando  $\omega\tau \ll 1$  [44].

$$\hat{\epsilon} = \epsilon_\infty + \frac{\epsilon_s - \epsilon_\infty}{1 + j\omega\tau} \quad (2.1)$$

Devido à complexidade das propriedades do tecido ósseo, surgiu uma expressão que descreve o espectro de um tecido em termos da múltipla dispersão de *Cole-Cole*, presente na equação 2.2 [43; 45].

$$\hat{\epsilon}(\omega) = \epsilon_\infty + \sum_n \frac{\Delta\epsilon_n}{1 + (j\omega\tau_n)^{(1-\alpha_n)}} + \frac{\sigma_i}{j\omega\epsilon_0} \quad (2.2)$$

$\sigma_i$  é a condutividade iônica estática,  $\varepsilon_0$  a permitividade do vácuo, e  $\alpha_n$  é o parâmetro de distribuição, conhecido como uma medida do alargamento da dispersão. Esta última equação, permite obter o comportamento dielétrico do tecido em relação à frequência.

Gabriel *et al.* [44] recorreu a este modelo analítico para prever as curvas relativas à condutividade e permitividade elétrica dos tecidos ósseos e apresentou uma tabela de parâmetros para cada tecido, que pode ser consultada no Anexo A. As propriedades dielétricas da estrutura óssea consideradas nesta dissertação foram baseadas nesta metodologia e apresentam-se no Capítulo 4.

## Capítulo 3

# Sistemas de estimulação capacitivos

Apesar do osso ter a capacidade de auto-regeneração após uma lesão, 5 a 10% dos pacientes têm um atraso na cicatrização óssea ou na falta de união. Assim, surgiu o conceito de estimulação elétrica na regeneração óssea, que se tornou reconhecida no alívio de dor, cicatrização de fraturas, disfunções neuromusculares, entre outras condições [1]. Ao longo dos anos, este tema tem-se mostrado uma área de investigação de grande interesse científico, destacando-se três métodos para a estimulação biofísica eletromagnética (Figura 3.1): Corrente direta (DC), Acoplamento capacitivo (AC) e Acoplamento indutivo (AI) [46; 47].

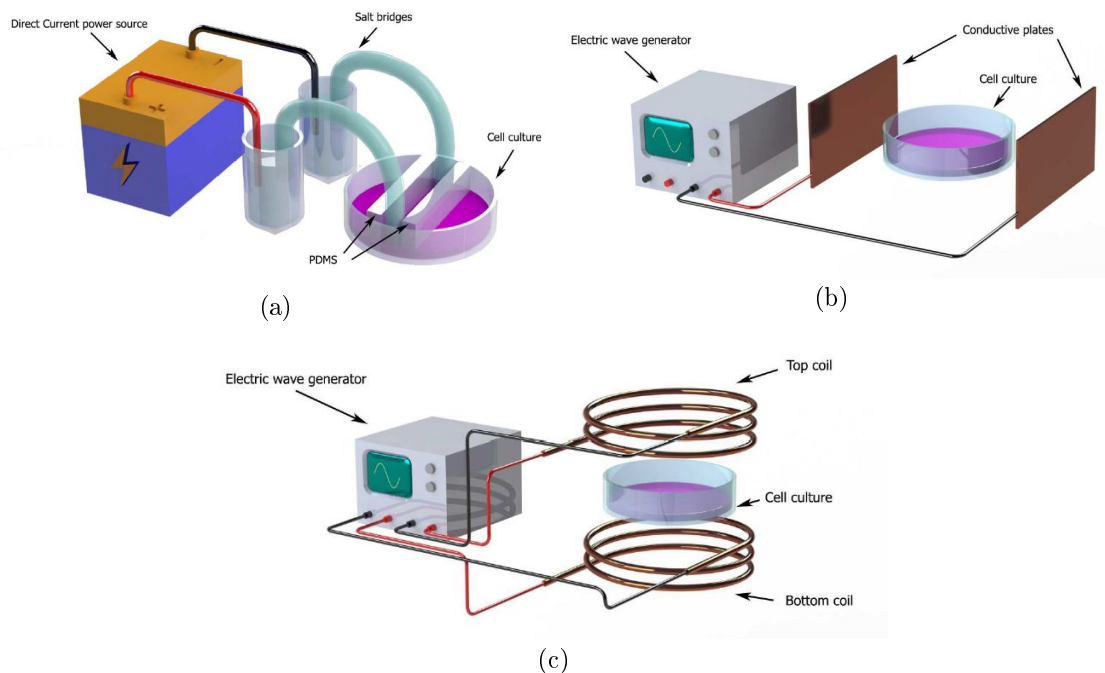


Figura 3.1: Configuração experimental dos três métodos para a estimulação biofísica eletromagnética. a) Sistema de estimulação por corrente direta; b) Sistema de estimulação por acoplamento capacitivo; c) Sistema de estimulação por acoplamento indutivo. [1]

A estimulação elétrica do osso tem demonstrado ser um método eficaz e não invasivo. Pelo contrário, o método de aplicação de corrente direta é um método invasivo [47; 48]. Apesar das evidências clínicas para a eficácia da estimulação elétrica serem limitadas, há já vários estudos em culturas celulares (*in vitro* e *scaffolds*) e em seres vivos (*in vivo*) que evidenciam o seu positivo desempenho [47].

### 3.1 Resposta à estimulação celular por acoplamento capacitivo

Nesta secção será apenas abordada a estimulação elétrica por acoplamento capacitivo, uma vez que se recorre a esta metodologia para o desenvolvimento da parte prática, e serão sintetizadas as características dos estímulos elétricos e/ou magnéticos, com maior potencialidade osteogénica na remodelação óssea. Na Figura 3.2 encontram-se três métodos de estimulação capacitiva com elétrodos em paralelo.

Para esta pesquisa foram considerados diversos estudos existentes na área e foram avaliados vários parâmetros, tais como: o tipo de cultura utilizado e o seu estado de confluência em testes *in vitro*, tipo de excitação aplicado aos elétrodos, forma de onda, frequência, periodicidade, intensidade dos campos elétricos e magnéticos, tempo de exposição à estimulação e duração do ensaio. Foram ainda criadas as Tabelas A.1 a A.12 do Apêndice A, onde se encontram sintetizados todos esses parâmetros.

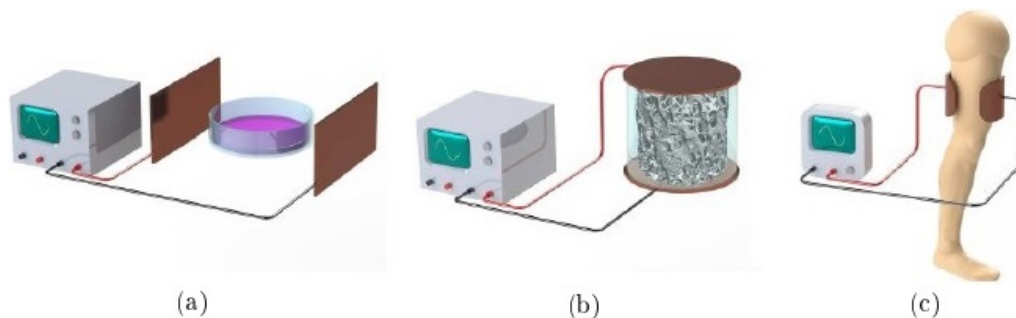


Figura 3.2: Sistemas de estimulação capacitivos com elétrodos em paralelo. a) Estimulação *in vitro* de células ósseas; b) Estimulação *in vitro* do tecido ósseo; c) Uso clínico da estimulação por acoplamento capacitivo. Imagens adaptadas de [1].

#### 3.1.1 Estimulação *in vitro*

Os estudos *in vitro* são categorizados em três tipos de culturas celulares: (i) culturas com linhas celulares; (ii) culturas com células estaminais; (iii) culturas com células primárias [1; 48], sendo que foram analisados em relação a três categorias de maturação dos osteoblastos:

- (i) Proliferação: esta fase é avaliada por contagem direta de células, ensaios de exclusão de azul *trypan* ('EA'), ensaios de viabilidade metabólica celular ('MetB'), quantificação do conteúdo de DNA ('DNA'), quantificação de DNA exógeno ('IA') e, por último, a síntese de proteínas ('PS') [1; 48].

- (ii) Diferenciação: ocorre após a confluência celular ou mediante a adição média de fatores osteogénicos, sendo caracterizada pela formação de matriz orgânica [1; 48]. 90% desta matriz é constituída por colagénio do tipo I, o que permite quantificar esta fase. Outras proteínas de colagénio (tipos III, V, X), proteoglicanos, osteonectina, osteocalcina, entre outras, fazem parte da composição, as quais também podem ser usadas para avaliar a diferenciação [1; 48]. A atividade de fosfatase alcalina (ALP) é outro marcador biológico utilizado na diferenciação de osteoblastos [1; 48].
- (iii) Mineralização da matriz óssea: esta é a fase final da diferenciação osteoblástica. Pode ser identificada principalmente pela quantidade de cálcio extracelular depositado [1; 48].

### 3.1.1.1 Proliferação

A maioria dos estudos com sistemas de acoplamento capacitivo, para a estimulação de células semelhantes aos osteoblastos, evidenciaram aumentos na síntese de DNA.

Ozawa *et al.* [49] observou que para uma frequência de 10 Hz, a síntese de DNA das células MC3T3-E1 sofreu um duplo aumento, enquanto que, Fitzsimmons *et al.* [50] verificou que a mesma frequência não foi suficiente para promover a síntese de DNA das células TE-85. Assim sendo, a conjugação de certas características, como as frequências dos estímulos e intensidade do campo elétrico, são fatores que influenciam o impacto osteogénico [48]. Nesse sentido, Soares dos Santos [1] reuniu diferentes estudos que permitiram tirar as seguintes conclusões:

- Frequências inferiores a 60 Hz em culturas celulares de MC3T3-E1 [49], para uma gama de campos elétricos entre  $1 \times 10^{-7}$  a 32 V/cm, favorecem o impacto osteogénico, o que não acontece para culturas de TE-85 [1; 48; 50];
- Um aumento da frequência de 60 Hz para 60 kHz evidencia um decréscimo na síntese de DNA das células MC3T3-E1, com uma diminuição da proliferação de +49% para +18,7% [1; 51];
- Aumentar o tempo de estimulação (de 30 minutos para 2, 6 e 24 horas) leva a aumentos graduais na síntese de DNA de +17% a +49% [1; 52];
- Frequências de 16 Hz em culturas primárias e campos elétricos entre  $1 \times 10^{-7}$  e 60 V/cm, resultaram em aumentos na síntese de DNA em +30% [1; 53; 54]. Não acontece para diferentes frequências [48; 53].
- Baixas frequências (3 Hz) em culturas primárias e celulares de MC3T3-E1 evidenciaram aumentos na síntese de DNA entre +40 a 240%, para campos elétricos inferiores a 13 V/cm e acima de 54 V/cm. Numa gama de intensidade do campo elétrico intermédio (22-24 V/cm) não se observa diferença na síntese de DNA. [1; 49; 55; 56]

Também Lorich *et al.* [57] estudou o efeito da estimulação elétrica em células MC3T3-E1, denotando aumentos da síntese de DNA entre 22% a 45,3% para estímulos elétricos de 60 kHz e 20 mV/cm. Por outro lado, um estudo realizado por Krueger *et al.* [58], em condrócitos humanos, verificou diminuição da síntese de DNA entre -3,6% a -29,5%.

Este decréscimo pode dever-se às características do estímulo elétrico, nomeadamente à frequência (1 kHz) e à baixa intensidade do campo elétrico ( $5,2 \times 10^{-5}$  mV/cm ou  $5,2 \times 10^{-4}$  mV/cm). A configuração do aparato experimental de Krueger *et al.* encontra-se na Figura 3.3.

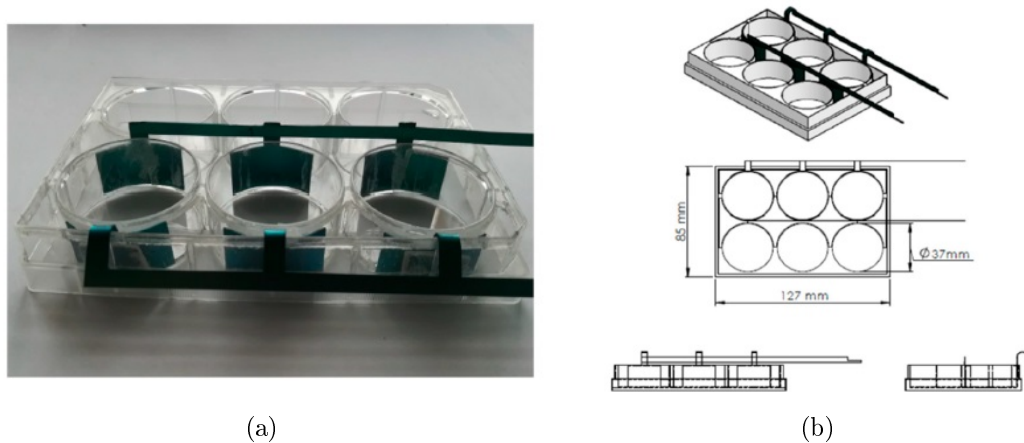


Figura 3.3: Configuração do teste experimental de Krueger *et al.* a) Placa de cultura com os eletrodos de titânio; b) Desenho técnico do sistema para aplicação do campo elétrico de acoplamento capacitivo. [58]

Em síntese, conclui-se que na proliferação celular não se observa um comportamento linear com a variação do campo elétrico e frequência [1; 49; 55]. Denota-se também efeitos proliferativos (+17 a 240%) numa vasta gama de excitação de campos elétricos. Devido ao número reduzido de estudos da estimulação por acoplamento capacitivo, não é possível avaliar todas as tendências desses fatores.

### 3.1.1.2 Diferenciação e mineralização

Apesar de poucos estudos evidenciarem efeitos consideráveis da estimulação capacitiva na diferenciação e mineralização da matriz óssea, são apresentadas as várias investigações realizadas.

Brighton *et al.* [59; 60; 61; 62] desenvolveu várias pesquisas em culturas primárias com estímulos elétricos de 60 kHz e intensidade de campo elétrico variável entre  $1 \times 10^{-4}$  e 20 mV/cm. Verificou-se variações da atividade ALP (entre -11,3% e +29,6%), assim como aumento da expressão de genes da matriz (Aggrecan (ACAN) e Colagénio do tipo II (Col.II)).

Wiesmann *et al.* [63] aplicou estímulos elétricos com uma frequência de 16 Hz e intensidades de campo elétrico de 60 ou 210 V/cm em células primárias de bovino durante 7 dias, observando a formação de cristais em forma de tiras e aumento dos níveis de  $\text{Ca}^{2+}$ . Mais tarde, Xu *et al.* [64] baseou-se num estudo de Wang *et al.* [65] com parâmetros que otimizaram a regulação positiva de Col. II e aggrecan, aplicando estímulos elétricos à frequência de 60 kHz e um campo elétrico de  $20 \times 10^{-3}$  V/cm. Foi alcançada uma regulação positiva de 3 a 4 vezes do mRNA do aggrecan e do Col. II. Contudo, observou-se também uma regulação negativa de 3,7 a 9,6 vezes de metaloproteinasas (MMP).

Griffin *et al.* [66] estimulou linhas celulares de SaOs-2 (células humanas imortalizadas) onde se observou aumentos de vários marcadores osteogénicos de diferenciação

e mineralização (atividade ALP, Col. I, ON, OPN, BSP, MM). Estes resultados foram obtidos após 28h de estimulação elétrica com 0,1 V/cm a uma frequência de 62,5 kHz. Posteriormente, também os investigadores Hronik-Tupaj *et al.* [67] e Creecy *et al.* [68] realizaram os seus estudos em células estaminais hMSCs. Hronik-Tupaj *et al.* denotou aumentos de atividade ALP e Col. I com estímulos de 60 kHz e 20 mV/cm durante 28 dias, enquanto Creecy *et al.* verificou aumentos de OC após 14 dias de estimulação (6 h/dia) a 10 Hz [1].

Hartig *et al.* [54] quantificou os efeitos em culturas primárias de bovinos expostas por 7 dias com um campo elétrico de 60 V/cm a 16 Hz, evidenciando um aumento de 200 a 300% de atividade ALP [48]. Após 18 dias de estimulação nas mesmas condições, verificou-se ainda um aumento dos marcadores de diferenciação como FN, ON, Col. I, BSP, OC e proteoglicanos [1; 54]. Similarmente, o estudo de Cao *et al.* [69] demonstrou aumento dos marcadores BMP-2, Smad4, ON e Col. I em culturas primárias de osteoblastos de rato. Já na fase de mineralização, investigações de Supronowicz *et al.* [70], também em culturas primárias de osteoblastos de rato, sujeitas a estimulação elétrica durante 21 dias (6 h/dia) a 10 Hz, resultaram num aumento de 307% de cálcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

Dois testes realizados por Wang *et al.* [65; 71], mostraram que *duty cycles*<sup>1</sup> de 50% para o gene aggrecan e 8,3% para o Col. II, determinavam resultados mais promissores, assim como 4 horas por dia de estimulação durante 7 dias indicava um aumento significativo na regulação positiva destes marcadores osteogénicos.

Usando estimuladores capacitivos com configuração em co-superfície, já se realizaram três estudos que obtiveram resultados osteogénicos relativos à diferenciação e mineralização [36; 72; 73]. O primeiro foi desenvolvido por Min *et al.* [72], sendo que estimulou células estaminais BMSCs e culturas celulares MC3T3-E1 durante 12 dias (24 h/dia) com uma frequência de 1 kHz. Nesse estudo, denotou-se aumento da atividade ALP nos dois casos experimentais, cerca de +11,3% após 3 dias para as células estaminais, e +43,59% após 9 dias para as linhas celulares [48]. Noutros dois estudos, recorreu-se a estimuladores capacitivos com configuração em co-superfície de padrão listrado, cujo conceito pode ser consultado na Figura 3.4. Primeiramente, foram estimuladas culturas celulares MC3T3-E1 *in vitro* para analisar os três estágios principais de remodelação óssea (proliferação celular, diferenciação e mineralização da matriz) [36], cujas características de estimulação, a baixa e alta frequência, foram as seguintes:

- **Estímulo de baixa frequência (BF):** 10  $V_{\text{pico}}$ , frequência de 14 Hz, exposição de 4 h/dia durante 21 dias;
- **Estímulo de alta frequência (AF):** 10  $V_{\text{pico}}$ , frequência de 60 kHz, exposição de 0,5 h/dia durante 21 dias.

Enquanto que, para 14 Hz o estímulo obtido foi um campo elétrico máximo de 0,3 V/mm, a 60 kHz verificou-se um máximo de 0,5 V/mm. Tanto os estímulos de baixa frequência como os de alta, demonstraram aumento de Col. I, potenciando a maturação da matriz [36]. A BF, o aumento de colagénio foi de +1,75% ao 7º dia e +56,7% ao 14º dia. Já no caso de AF, foi de +100% e 80%, aos 7º e 14º dias, respetivamente [48].

Um trabalho mais recente [73], diz respeito ao impacto das arquiteturas e geometrias do estimulador nas características dos estímulos. Como tal, designou-se a subsecção 3.2

<sup>1</sup> *Duty cycles*: proporção de tempo em que o circuito está ligado (ON) em comparação com o período do sinal (que inclui o tempo ON e OFF).



Figura 3.4: Conceito do estimulador capacitivo em co-superfície com padrão listrado [36]. a) Exemplo da configuração dos elétrodos; b) Exemplo de implante instrumentado da anca, com capacidade de controlar o estado fixação osso-implante.

para uma descrição mais pormenorizada deste estudo, uma vez que, para esta dissertação, é de especial interesse conhecer tais características do sistema capacitivo utilizado.

Em síntese, estes estudos mostram uma grande disparidade de configurações. A frequência variou entre 1 Hz a 100 kHz, o campo elétrico entre  $5,2 \times 10^{-8}$  a 210 V/cm e o tempo de estimulação variou aproximadamente entre uma a três semanas. Pelos diversos estudos reunidos, concluiu-se que, ao contrário dos efeitos proliferativos, poucos foram os que evidenciaram efeitos positivos da estimulação por acoplamento capacitivo na diferenciação ou mineralização das células ósseas. Dessa forma, foi recomendada a realização de estudos mais sistemáticos sobre os efeitos da estimulação capacitiva na diferenciação e mineralização. Ainda assim, todas estas investigações são úteis para futuros estudos *in vivo*, como uma modalidade não invasiva para promover a cicatrização da cartilagem ou melhorar efeitos da osteoartrite.

### 3.1.2 Estimulação em *scaffolds*

Meng *et al.* [74] cultivou células Saos-2 num substrato à base de polilactida biodegradável (PLLA) (95% em peso) e polipirrol bio-ativado com heparina (PPy/HE) (5% em peso). Neste estudo, as células foram estimuladas a 200 mV/mm por três períodos de 6 horas ao longo de 6 dias, sendo que se registou adesão e proliferação de osteoblastos [48; 74]. Verifica-se um aumento de marcadores de diferenciação e mineralização, sendo que ALP, BMP2 e OC aumentaram em mais de 50% com estímulos elétricos e RUNX-2 cerca de 37%, o que provavelmente acelerou o processo de mineralização [74]. Nesse trabalho, denotou-se ainda a acumulação acelerada de cálcio e fóstato, com os múltiplos estímulos elétricos. Conclui-se que a estimulação prolongada e contínua pode causar fadiga, resultando em osteoblastos menos responsivos.

Posteriormente, Meng *et al.* [75] estudou também a variação de alguns parâmetros para obter maior potencialidade ostogénica, baseando-se numa cultura idêntica à anterior. Desta vez, as células foram estimuladas entre 200 a 400 mV/mm de 2 a 8 horas [75].



Comparando os estímulos de 400 mV/mm, denotou-se mais agregações de células em relação aos estímulos de 200 mV/mm [75]. Contudo, verificou-se um aumento significativo da proliferação osteoblástica a 200 mV/mm após as 6 horas, chegando a um aumento de 120% após 48 horas de estímulos, ao contrário dos casos com estímulos de 300 mV/mm e 400 mV/mm, onde se identifica um decréscimo da proliferação osteoblástica após as 2 horas [75]. Em relação à atividade ALP, observa-se um aumento significativo após as 6 horas para 200 mV/mm, quando comparado a 400 mV/mm [75]. Importante na fase de mineralização, OC aumentou significativamente nas primeiras 2 horas com estímulos de 200 mV/mm, mantendo-se praticamente constante a 400 mV/mm [75]. Este estudo mostra que os melhores parâmetros são estímulos a 200 mV/mm com uma exposição de 2 a 8 horas.

Jin e Kim [76] aplicaram um campo elétrico de  $55 \pm 8$  mV/cm a uma frequência de 60 Hz entre eletrodos paralelos às células MG63, semeadas em três diferentes *scaffolds* (PCL puro, PCL/CNT (0,2% em peso) e PCL/ $\beta$ -TCP (20% em peso)), ao longo de 14 dias (30 min/dia). Na Figura 3.5 encontra-se uma ilustração do processo de fabrico dos *scaffolds* e da sua estimulação. Observou-se que os *scaffolds* que receberam estimulação elétrica, sofreram uma diminuição da proliferação celular em cerca de 8 a 15% quando comparados aos *scaffolds* que não foram estimulados. Os autores deste estudo afirmaram que este fenómeno talvez se deva ao movimento de um fluido no meio e nas células, causado pela força eletroforética, separando as células proliferadas já conectadas [76]. Contudo, na fase de diferenciação, verificou-se aumento da atividade ALP e deposição de cálcio quando estimulados, especialmente nos *scaffolds* compostos por PCL/ $\beta$ -TCP [76].

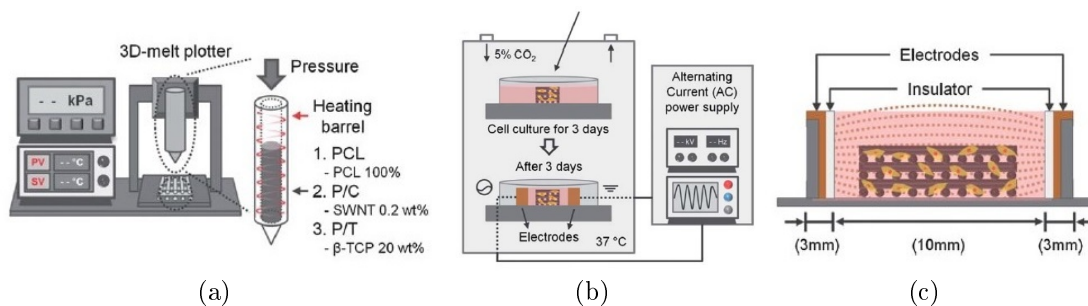


Figura 3.5: Imagem esquemática adaptada de [76]. a) Fabrico de *scaffolds* contendo PCL, SWNT e  $\beta$ -TCP; b) Estimulação elétrica dos *scaffolds* com campos elétricos de acoplamento capacitivo; c) Placa de cultura com eletrodos em paralelo.

Çakmak *et al.* [77] testou *scaffolds* de seda com uma cultura de células hMSCs. Foram aplicados estímulos de alta frequência (60 kHz) sob tensão de 200 mV durante 28 dias (1 h/dia). No final da última semana, verificaram-se comportamentos osteogênicos não-lineares: efeitos proliferativos entre +22% e -46%; efeitos diferenciativos entre +63% e -11%; efeitos na mineralização entre +100% e -7% [48; 77].

Apesar de alguns efeitos negativos na proliferação, a estimulação eletromagnética mostrou-se favorável quanto à diferenciação e mineralização da matriz óssea, podendo assim favorecer a regeneração do tecido ósseo em *scaffolds*.

### 3.1.3 Estimulação *in vivo*

Os estudos *in vivo* relativos à estimulação capacitiva para a regeneração óssea são baseados em quadros clínicos de fratura em pacientes ou cobaias [48]. É importante referir que esses estudos não avaliaram os marcadores osteogénicos, mas apenas o sucesso e fracasso da estimulação no tratamento [48]. Posto isto, a análise comparativa entre os resultados de testes *in vivo* e *in vitro* torna-se difícil, devido à falta de dados nos testes *in vivo*.

#### 3.1.3.1 Testes em pacientes humanos

Brighton *et al.* [78] aplicou um campo elétrico numa fratura da tíbia com sinal sinusoidal de 5 V e uma frequência de 60 kHz. Depois de 6 meses de estimulação, observou-se a cicatrização da fratura, pelo que este primeiro estudo foi considerado bem-sucedido e augura um futuro promissor.

Com o objetivo de alcançar a cicatrização de fraturas, Impagliazzo *et al.* [79] realizou um estudo em 30 pacientes, com um tempo médio de estimulação de 10 semanas (8 horas/dia) a 60 kHz. Foi observada uma taxa de sucesso da cura de 84%. Para isto foi necessário ter em conta alguns critérios de inclusão (estabilidade mecânica, contacto e alinhamento no local da fratura) [79]. Já Antero Mäkelä *et al.* [80] denotou consolidação da fratura com formação abundante de calos para estímulos de 12 semanas numa paciente de 75 anos.

Scott e King [81] estudaram o tratamento de não-união de ossos longos, aplicando estímulos elétricos com sinal sinusoidal de 5 a 10 V (pico-a-pico) com 60 kHz de frequência a 21 pacientes (10 ativos e 11 placebos). A estimulação elétrica por acoplamento capacitivo demonstrou ser eficiente, uma vez que apenas se observou cicatrização da fratura no grupo ativo.

Outro estudo de Brighton *et al.* [82] permitiu aplicar estímulos elétricos com sinal sinusoidal de 5 V (pico-a-pico) e 60 kHz em 20 pacientes com não-união recalcitrante do osso. A duração dos estímulos elétricos variou entre 12 a 46 semanas, dependendo do paciente. 77,3% dos casos alcançaram união óssea após uma média de 22,5 semanas de tratamento com acoplamento capacitivo.

Zamora-Navas *et al.* [83] estudou o efeito da estimulação elétrica num total de 22 não-uniões ósseas, aplicando estímulos com uma frequência de 60 kHz, sinal sinusoidal de 5 V (pico-a-pico) e uma corrente entre 5 a 10 mA. Após uma média de 26 semanas de tratamento, observou-se uma união óssea em 72,7% dos casos.

Goodwin *et al.* [84] avaliou o efeito da estimulação elétrica capacitiva na taxa de sucesso de uma cirurgia da coluna lombar (Figura 3.6a). Os estímulos foram aplicados até ocorrer a cicatrização, ou caso contrário até 9 meses (24 horas/dia), com sinal sinusoidal de 5 V (pico-a-pico) e uma corrente entre 7,1 a 10,5 mA, com uma frequência de 60 kHz. Observou-se uma taxa de sucesso de 84,7%.

Garland *et al.* [85] investigou a eficácia de um dispositivo de estimulação elétrica no tratamento da osteoartrite do joelho, aplicando estímulos de 100 Hz a 58 pacientes durante 12 semanas. O sucesso obtido foi de 50,6%, sendo que também se verificou diminuição da dor.

Um estudo que consiste na aplicação de estímulos elétricos com acoplamento capacitivo (ativo ou com placebo), que compara a cicatrização de fraturas, foi realizado por

Beck *et al.* [86] em 20 homens e 24 mulheres. A fratura foi estimulada até ocorrer a cicatrização (15 horas/dia), com sinal sinusoidal entre 3 a 6 V e entre 5 a 10 mA, com uma frequência de 60 kHz. Denotou-se uma eficácia maior do dispositivo ativo na cicatrização das fraturas, sendo que este processo se observou mais lento no caso das mulheres. Na Figura 3.6b, observa-se a aplicação do estimulador elétrico capacitivo na tíbia.

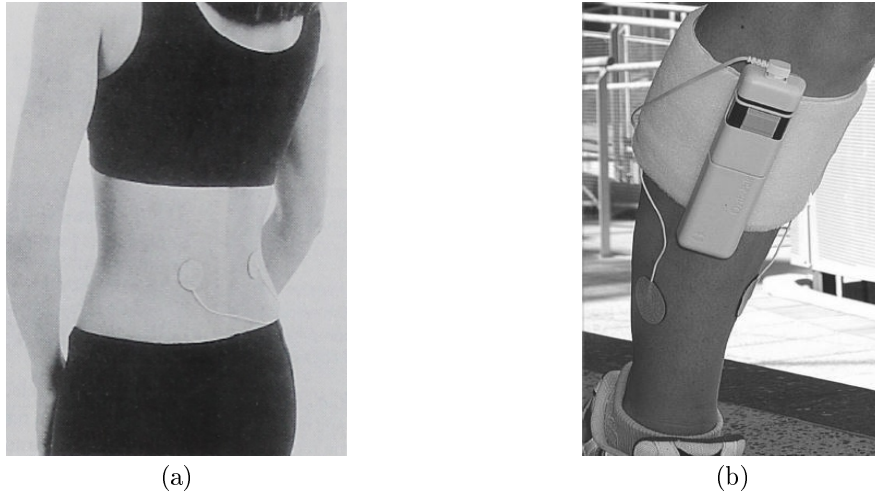


Figura 3.6: a) Eléttodos de estimulação elétrica capacitiva aplicados na coluna lombar por Goodwin *et al.* [84]; b) Estimulador elétrico por acoplamento capacitivo para o tratamento da tíbia, desenvolvido por Beck *et al.* [86].

Outro estudo relativo à cicatrização de fraturas e alívio de dor, foi conduzido por Rossini *et al.* [87]. 51 mulheres com múltiplas fraturas, foram divididas entre dois grupos, de forma a comparar os resultados de estimulação elétrica padrão (grupo ativo) ou com pulso de baixa intensidade (grupo de controlo). Enquanto que, o grupo ativo recebeu estímulos de 7 V (pico-a-pico), o grupo de controlo apenas recebeu 0,1 V (pico-a-pico). O tempo de estimulação foi de 2 meses (10 horas/dia) com uma frequência de 60 kHz. Notou-se diminuição de dor nos casos submetidos a estimulação elétrica por acoplamento capacitivo e uso reduzido de AINEs<sup>2</sup>.

### 3.1.3.2 Testes em cobaias animais

Para além dos testes em pacientes humanos, Brighton *et al.* [88] também estudou os efeitos da estimulação elétrica em coelhos da Nova-Zelândia com 7 semanas, de modo a comparar o crescimento da tíbia. Para este estudo, os coelhos foram divididos em 4 grupos de 20 cobaias. Este estudo durou 96 horas, sendo que só foram aplicados estímulos elétricos nas primeiras 48 horas (24 horas/dia). Em termos de resultados, observou-se maior regeneração óssea na gama de excitação entre os 5 e 10 V (pico-a-pico), sendo que tensões superiores a 10 V atrasaram o crescimento ósseo.

Pepper *et al.* [89] aplicou estímulos em fraturas de 34 beagles adultos durante 28 dias com uma frequência de 60 kHz. No final deste período, o osso estimulado ficou significativamente mais fraco, verificando-se reduções da rigidez e energia de deformação. Os

<sup>2</sup>AINEs: Anti-inflamatório não esteróides: medicamento com efeito analgésico que auxilia no alívio da dor e outros sintomas característicos do processo inflamatório.

autores deste estudo afirmaram que este fenómeno pode ser explicado pelo facto de terem sido aplicadas tensões e correntes muito altas (3 a 6,3 V e 5 a 10 mA, respetivamente), valores estes que são usados no ser-humano.

A osteoporose leva ao declínio na massa óssea, pelo que Jayanand e Behari [90] estudaram a estimulação elétrica em ossos de ratos Wistar com esta patologia. Os estímulos foram aplicados durante 60 dias (2 horas/dia) com uma frequência de 16 Hz e tensão de 10 V (pico-a-pico). Os resultados revelaram aumento da atividade ALP, o que mostra uma diferenciação aumentada dos osteoblastos. Também se verificou uma alta quantidade de fibras de colagénio nos ossos expostos à estimulação elétrica. O aumento da densidade das células ósseas, a diferenciação dos osteoblastos e a formação de colagénio levam à restauração a níveis microestruturais.

Muito semelhante ao estudo anterior, também Manjhi *et al.* [91] estudou a eficácia da estimulação elétrica em ratos Wistar (fêmeas adultas) osteoporóticos, para prevenir a perda óssea. Neste caso, foram aplicados estímulos durante 60 dias (2 horas/dia e 5 dias/semana) com baixa frequência (16 Hz) e uma amplitude do elétrodo de 10 V (pico-a-pico). A perda mineral óssea foi atenuada, contudo ocorreu um decréscimo de BMC e BMD, assim como de cálcio, fosfato e carbono, o que permite concluir que campos elétricos com baixa intensidade não são eficazes.

Outro estudo de Brighton *et al.* [92], está associado à cicatrização de fraturas da fíbula de 174 coelhos adultos. A estimulação foi dividida em duas fases: (i) A fase 1 que consiste na aplicação de estímulos com sinal sinusoidal a uma frequência de 60 kHz, enquanto a tensão e a corrente são variadas entre 0 a 10 V e 1 a 16 mA, respetivamente; (ii) A fase 2 que consiste numa corrente constante, e frequência e tensão variáveis, entre 0 a 250 Hz e 0 a 425 mV, respetivamente [92]. Posto isto, o sinal elétrico de 250  $\mu$ A - 220 mV - 60 kHz mostrou ser o sinal mais eficaz para a cicatrização de fraturas neste modelo. Estes parâmetros denotaram um campo elétrico máximo de 0,33 V/cm. Na Figura 3.7 pode-se consultar uma ilustração da aplicação dos elétrodos nos coelhos.

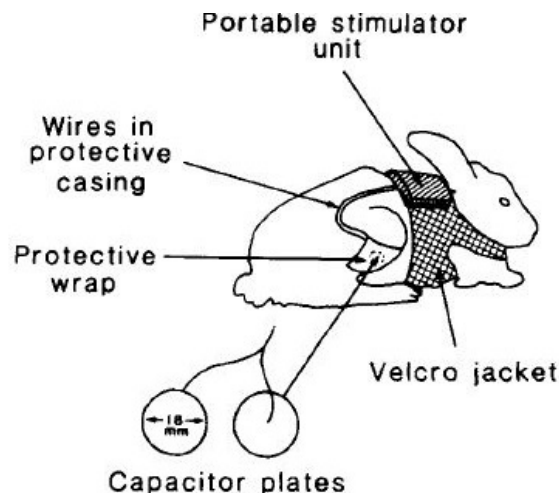


Figura 3.7: Ilustração dos elétrodos aplicados por Brighton *et al.* [92] sobre a fíbula fraturada do coelho.

### 3.2 Estimuladores capacitivos com configuração em co-superfície

Soares dos Santos *et al.* [73] avaliou o impacto da arquitetura e da geometria de estimuladores com configuração em co-superfície. Com isto, na Figura 3.8 podem-se consultar as arquiteturas propostas, projetadas para cobrir quase toda a área da superfície das placas de cultura, possibilitando assim que toda a cultura de células possa ser estimulada [73]. De entre os padrões apresentados, pode-se distinguir os macro-padrões (padrões-M), desenvolvidos para placas de culturas de células com 35 mm de diâmetro, dos padrões simplificados (padrões-S), validados para reduzir os custos computacionais [73].

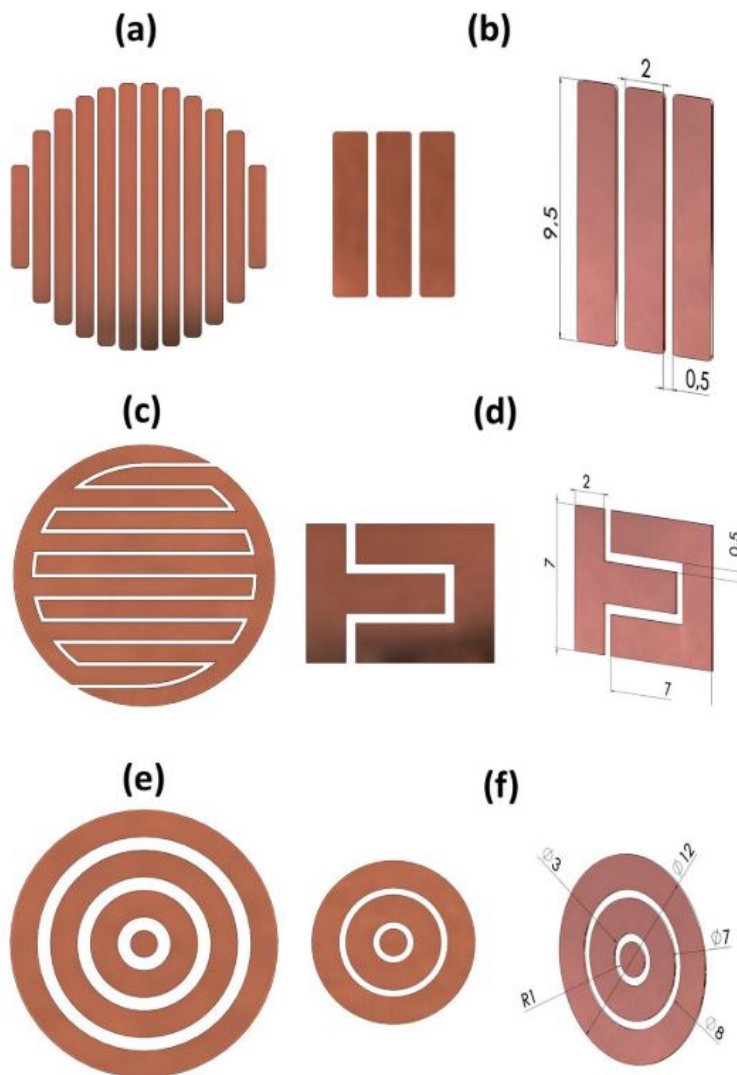


Figura 3.8: Arquiteturas de estimuladores capacitivos com configuração em co-superfície. a) padrão-M do padrão listrado; b) padrão-S do padrão listrado; c) padrão-M do padrão interdigitado; d) padrão-S do padrão interdigitado; e) padrão-M do padrão circular; f) padrão-S do padrão circular [73].

Os modelos M e S foram projetados para analisar os efeitos da estimulação elétrica ao longo dos estágios de proliferação e diferenciação das células osteoblásticas MC3T3 [73]. Foi ainda modelada uma arquitetura paralela para fins comparativos. Aos vários modelos foram aplicados os estímulos elétricos que mostraram maior potencial osteogénico para 60 kHz ( $10 V_{pico}$ ; onda sinusoidal).

Na Figura 3.9 encontra-se ilustrado o esquema geral do sistema de estimulação, o qual é constituído por uma estação de controlo, onde se define os parâmetros de excitação, o condicionamento do sinal (alimentação dos elétrodos) e a cultura de células, à qual se aplica a estimulação.

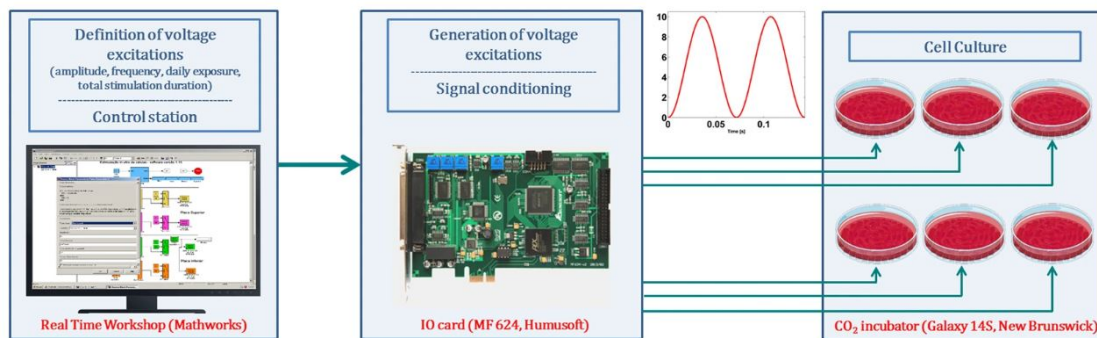


Figura 3.9: Esquema ilustrativo do sistema de estimulação [73].

Foram várias as conclusões que se tiraram desse estudo [73]:

- (i) todos os estimuladores capacitivos de co-superfície analisados são capazes de fornecer estímulos osteogénicos a 14 Hz e 60 kHz, resultando em campos elétricos numa gama até 0,7 V/mm;
- (ii) a influência da confluência da cultura de células é insignificante no estímulo elétrico resultante;
- (iii) os estímulos do campo elétrico dependem da arquitetura, frequência e região;
- (iv) ambas as arquiteturas listradas e interdigitadas fornecem estímulos elétricos semelhantes;
- (v) para elétrodos muito finos ( $100 \mu\text{m}$ ), as distribuições de estímulos de baixa e alta frequência são semelhantes, enquanto que, as magnitudes de estímulos de alta frequência são 2 vezes superiores aos de baixa frequência;
- (vi) a magnitude dos estímulos aumentam à medida que a largura dos elétrodos diminui e o tamanho entre eles aumenta, tanto para arquiteturas listradas como interdigitadas;
- (vii) as arquiteturas de padrão-S podem ser usadas para prever o impacto de elétrodos adicionais na estimulação elétrica quando são usadas espessuras finas dos elétrodos;

### 3.3 Análise crítica

Todos estes estudos demonstram a eficácia da estimulação elétrica por acoplamento capacitivo, porém, é evidente a difícil identificação dos estímulos mais promissores à regeneração óssea.

Pela consulta das Tabelas A.1 a A.12, no que diz respeito aos parâmetros dos estímulos elétricos mais comuns, destaca-se a forma de onda sinusoidal como a mais predominante em todos os estudos. Já em relação à frequência, os estudos *in vitro* são os que estudam uma maior gama a baixa frequência (entre 3 e 24 Hz), apesar de haver também um vasto número de investigações a 60 kHz, tal como nos estudos *in vivo*. Em geral, o campo elétrico variou entre  $5,2 \times 10^{-8}$  a 300 V/cm, sendo que nos testes em humanos e animais, a tensão mais comum foi de 5 V (pico-a-pico).

Por último, conclui-se que a variabilidade dos diferentes parâmetros, e o facto de não haver análises sistemáticas em relação à influência de cada parâmetro, não permite definir aqueles que se tornam os valores mais osteogénicos.

### 3.4 Sistemas de estimulação e monitorização

Para além dos sistemas de estimulação elétrica serem promissores para garantir a fixação osso-implante, reduzindo assim o descolamento assético, também é importante salientar a sua capacidade de monitorização da interface osso-implante. De acordo com dois trabalhos precedentes [18; 27; 93], os sistemas capacitivos para além de atuadores terapêuticos, podem também ser usados como sistemas de monitorização, apesar de se terem obtido apenas resultados experimentais *in vitro* e não ter sido ainda testado o sucesso na interface osso-implante.

Enquanto que Luís Henriques [18] validou um sistema capacitivo em co-superfície com arquitetura listrada, capaz de monitorizar variações da capacidade elétrica com alterações da interface osso-implante, Rodrigo Bernardo [27] desenvolveu uma arquitetura híbrida indutiva-capacitiva *quasi*-planar que permite operações de monitorização e estimulação magnética de baixa potência elétrica, de onde concluiu a potencialidade do desenvolvimento de implantes capazes de estimular/monitorizar.

Na Figura 3.10 é possível consultar a média da capacidade elétrica obtida por Henriques [18], assim como os intervalos de confiança (IC) de 95 e 99%. Esses resultados são referentes às situações de aproximação e afastamento da estrutura óssea ao sistema capacitivo.

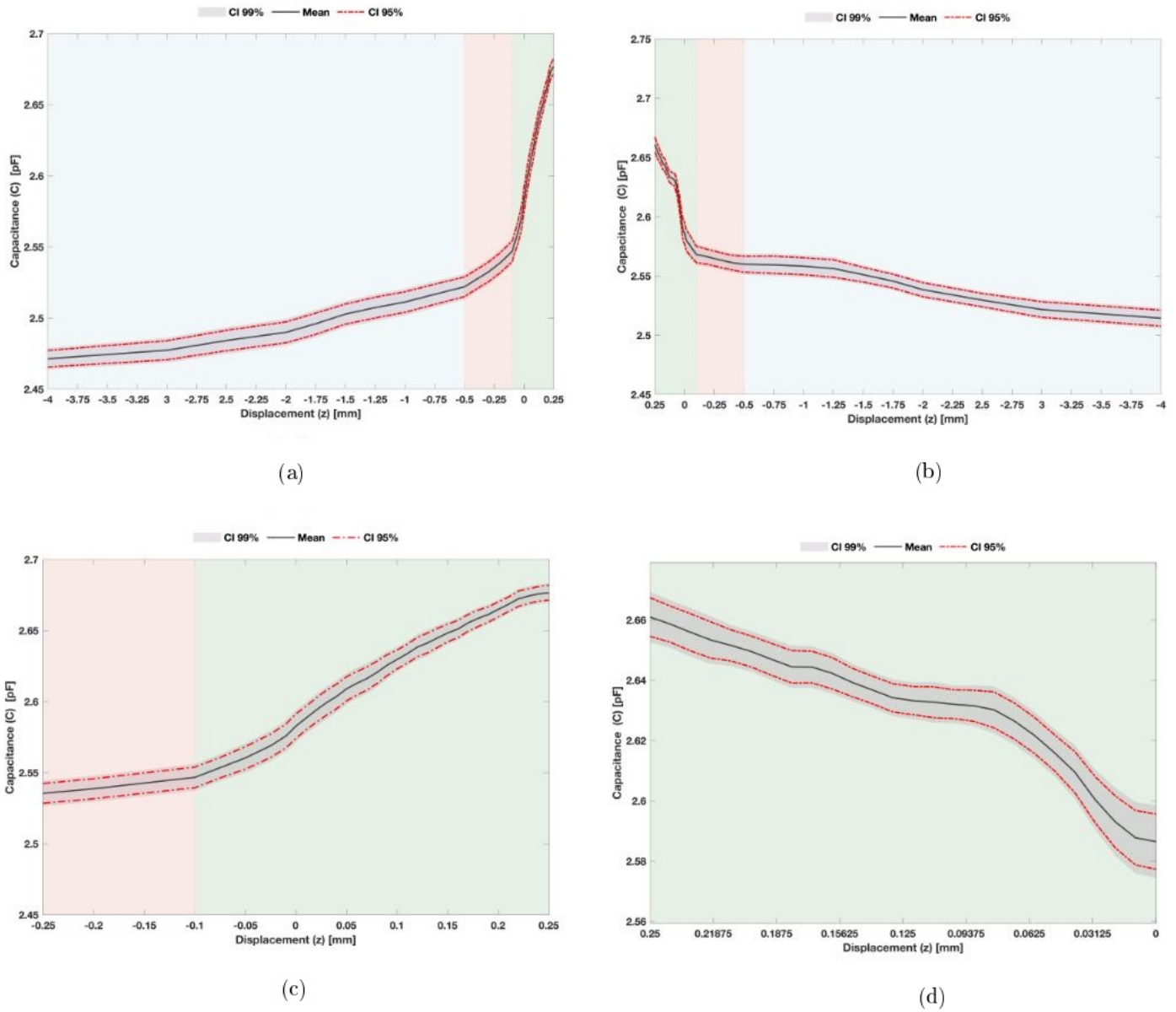


Figura 3.10: Capacidade elétrica obtida por Luís Henriques para as amostras porcinas nas situações de a) aproximação e compressão e b) decompressão e afastamento. c) Visão detalhada dos resultados em a); d) Visão detalhada dos resultados em b). Adaptado de [18].



## Capítulo 4

# Modelos computacionais

Esta dissertação centra-se no desenvolvimento de modelos computacionais capazes de analisar o desempenho de um sistema capacitivo planar, com a capacidade de aplicar estímulos elétricos na interface osso-implante.

Neste capítulo, são apresentados dois modelos computacionais estudados, um simplificado e um baseado em estruturas reais. São também detalhados alguns dos aspetos destes modelos, como as dimensões dos seus domínios e respetivas propriedades dielétricas ou até mesmo o princípio de funcionamento do sistema capacitivo.

### 4.1 Modelo simplificado & Modelo real

Henriques [18] validou, aquando da sua dissertação de mestrado, um sistema de monitorização capacitivo composto por quatro eléctrodos planares listrados. Baseado nesse sistema, foram desenvolvidos dois modelos em trabalhos precedentes [2; 27], aos quais se recorreu para o desenvolvimento desta dissertação.

Relativamente ao modelo simplificado do osso, este consiste numa aproximação da estrutura óssea, de modo a diminuir a sua complexidade e peso computacional. Já o modelo real, é baseado na reconstrução de uma estrutura óssea a partir de imagens de micro-CT, obtidas através de uma estrutura trabecular de osso de ovelha. Os modelos podem ser consultados na Figura 4.1 e apresentam como principal diferença a sua estrutura óssea. A restante parte do modelo é constituída por um substrato colocado sob os quatro eléctrodos e uma placa polimérica sobre estes. Uma vez que não existe contacto entre a estrutura bifásica e o estimulador, considera-se que este aparato é baseado numa metodologia não invasiva. O princípio de funcionamento do sistema capacitivo será explicado na subsecção (4.1.2).

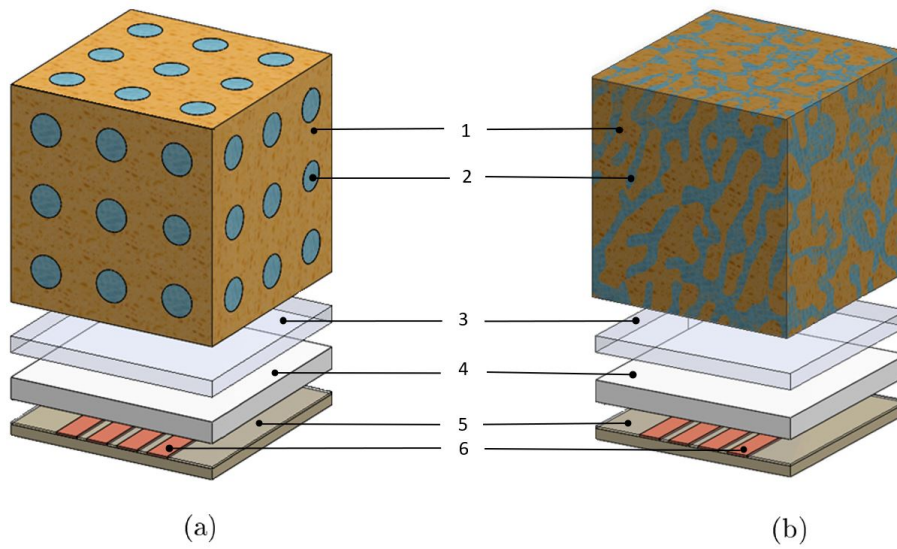


Figura 4.1: Ilustração dos componentes dos modelos a) simplificado e b) real. (Domínios: 1-Parte óssea líquida, 2-Parte óssea mineral, 3-Camada de ar/líquido variável, 4-Placa polimérica, 5-Substrato, 6-Eléttodos).

#### 4.1.1 Dimensões dos domínios e respetivas propriedades dielétricas

Uma vez conhecida a constituição do osso e as percentagens das suas substâncias (Figura 2.1 da secção 2.1), considerou-se a divisão da estrutura óssea presente na Figura 4.2.

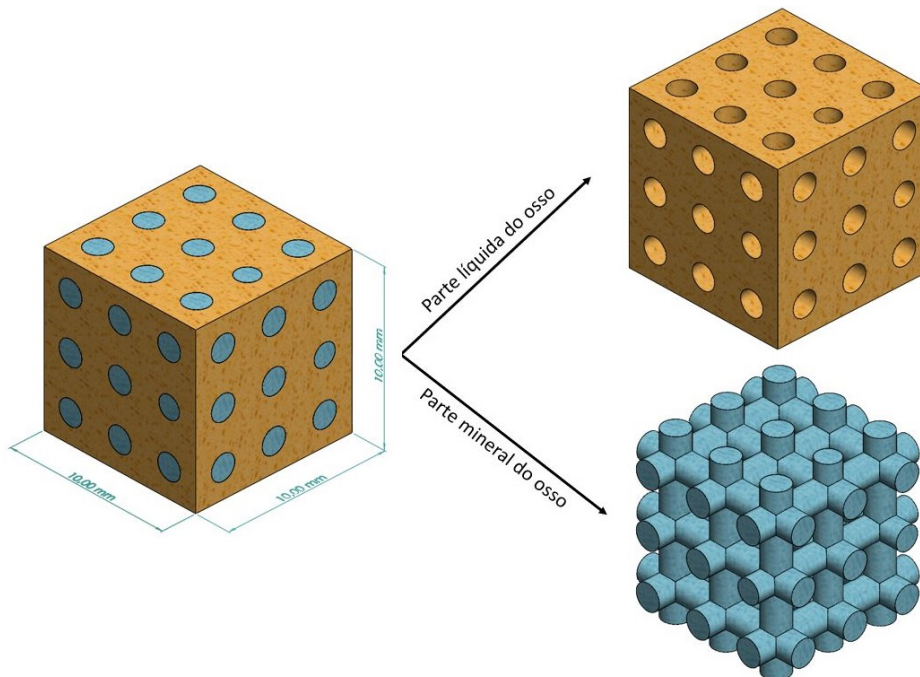


Figura 4.2: Estrutura bifásica óssea, constituída pelas fases líquida e mineral.

Recordando uma vez mais a sua constituição, determinou-se que a parte mineral do osso seria constituída apenas por hidroxiapatite, enquanto que a parte líquida seria composta por água e colagénio do tipo I. Em termos de percentagem nos modelos desenvolvidos, a parte líquida representa aproximadamente 66% da estrutura óssea e a parte mineral 34%. É de notar que, apesar da representação na Figura 4.2 ser referente apenas ao modelo simplificado, o modelo real apresenta também as mesmas percentagens de volume.

Tendo em conta as dimensões dos componentes utilizados nos ensaios *in vitro* de um trabalho precedente [18], foram consideradas as dimensões descritas na Tabela 4.1 para os domínios dos modelos computacionais. Estas dimensões aplicam-se a ambos os modelos, simplificado e real.

Tabela 4.1: Dimensões dos domínios dos modelos computacionais.

<b>Domínios</b>	<b>Dimensões [mm]</b>
Estrutura óssea	$10 \times 10 \times 10$
Camada de ar/líquido	$10 \times 10 \times e^{(a)}$
Placa polimérica	$10 \times 10 \times 0,5$
Substrato	$10 \times 10 \times 0,5$
Eléttodos	$10 \times 1 \times 0,1$

<sup>(a)</sup> Espessura variável entre 0 e 1 mm.

É também importante referir que a camada de espessura variável que se encontra entre a placa polimérica e a estrutura óssea, é representativa do descolamento assético entre o osso e o implante. Nesta dissertação, foram considerados seis valores diferentes para esta camada, nomeadamente: 0, 100  $\mu\text{m}$ , 250  $\mu\text{m}$ , 450  $\mu\text{m}$ , 750  $\mu\text{m}$  e 1 mm, de forma a avaliar a variação do campo elétrico em diferentes estados de fixação osso-implante. Quanto ao funcionamento da arquitetura capacitiva como sistema de monitorização, foram considerados descolamentos de 10  $\mu\text{m}$ , 25  $\mu\text{m}$ , 50  $\mu\text{m}$  e 75  $\mu\text{m}$ , para além dos outros seis. Esta camada, não só foi considerada como ar, mas também como líquido, cuja justificação se apresenta no Capítulo 5.

No que diz respeito ao cálculo das propriedades dielétricas da fase líquida, foi realizada uma média ponderada, uma vez que essa porção é composta por duas substâncias com pesos diferentes. Assim, determinou-se que 41,7% da fase líquida corresponde a água e 58,3% a colagénio. Estes valores provêm das percentagens consideradas na secção 2.1. Na Tabela 4.2 encontram-se as propriedades dielétricas da estrutura óssea para as frequências de 14 Hz, 32 kHz e 60 kHz, assim como para os restantes componentes.

Tabela 4.2: Propriedades elétricas e magnéticas dos diferentes domínios.

	Domínios	Condutividade elétrica [S/m]	Permitividade elétrica relativa	Permeabilidade magnética relativa	Ref.
14 Hz	Parte mineral	$1,23 \times 10^{-9}$	$24,79 - (7 \times 10^{-4})i$	0,393	[94; 95]
	Parte líquida	$2,69 \times 10^{-5}$	73,8-15,16i	14,290	[96; 97]
32 kHz	Parte mineral	$2,30 \times 10^{-7}$	15,2-0,129i	0,108	[94; 95]
	Parte líquida	$1,32 \times 10^{-5}$	43,6-7,334i	6,463	[96; 97]
60 kHz	Parte mineral	$3,06 \times 10^{-7}$	14,97-0,1719i	0,023	[94; 95]
	Parte líquida	$9,15 \times 10^{-6}$	40,28-5,14i	4,270	[96; 97]
	Ar	0	1	1	[36]
	Placa polimérica	$6,70 \times 10^{-14}$	2,6	1	[36]
	Substrato	$6,70 \times 10^{-14}$	3	0,866	[36]
	Eléttodos	$6,70 \times 10^7$	1	1	[36]

#### 4.1.2 Princípio de funcionamento do sistema capacitivo

O uso de sistemas capacitivos como sensores e atuadores é um tema bastante promissor em aplicações biomédicas. Assim sendo, como já referido, recorreu-se a um sistema capacitivo já validado experimentalmente *in vitro* por Henriques [18], uma vez que cumpre os requisitos estabelecidos na secção 1.3.2.2.

A arquitetura utilizada consiste na disposição de quatro eléctrodos planares listrados, de dimensões  $10 \times 1 \times 0,1$  mm e espaçamento de 0,5 mm entre eles (Figura 4.4). A este sistema capacitivo foram aplicadas diferentes excitações de tensão eléctrica, de forma a identificar os estímulos mais osteogénicos por ele produzidos nas regiões peri-implantares. Posto isto, e tendo em atenção os valores já utilizados em ensaios *in vitro*, enumeram-se as excitações aplicadas, variando a tensão de pico, a frequência e a forma de onda:

1. Onda quadrada: 32 kHz e  $5 V_{pico}$ ;
2. Onda quadrada: 60 kHz e  $5 V_{pico}$ ;
3. Onda quadrada: 14 Hz e  $5 V_{pico}$ ;
4. Onda quadrada: 60 kHz e  $10 V_{pico}$ ;
5. Onda quadrada: 14 Hz e  $10 V_{pico}$ ;
6. Onda sinusoidal: 60 kHz e  $10 V_{pico}$ ;
7. Onda sinusoidal: 14 Hz e  $10 V_{pico}$ .

As Equações 4.1 e 4.2, descrevem as excitações aplicadas aos dois ânodos do sistema, no caso de forma de onda quadrada (50% *duty cycle*) ou sinusoidal, respetivamente.  $V_{pico}$  representa a tensão de pico e  $f$  a frequência de excitação. Ao restante par de eléctrodos, definiu-se a tensão como nula (0 V).

$$V = \frac{V_{pico}}{2} + \frac{V_{pico}}{2} \cdot \text{sign}(\sin(2\pi ft)) \quad (4.1)$$

$$V = \frac{V_{pico}}{2} \cdot (1 - \cos(2\pi ft)) \quad (4.2)$$

Na Figura 4.3 é possível identificar os elétrodos onde foram aplicadas as excitações elétricas (*Terminal*).

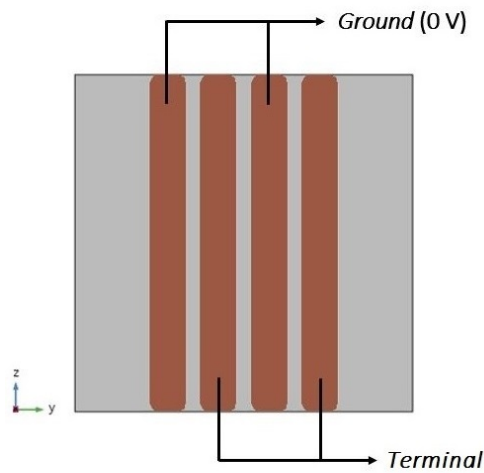


Figura 4.3: Posição dos elétrodos: Terminal e *Ground*.

A tensão aplicada gera linhas de campo elétrico (dielétrico), como ilustrado na Figura 4.4. O baixo consumo energético e o baixo custo de produção, são as principais vantagens destes atuadores, sendo necessário ter em consideração as reduzidas dimensões do sistema, uma vez que é projetado para posterior aplicação em implantes ósseos.

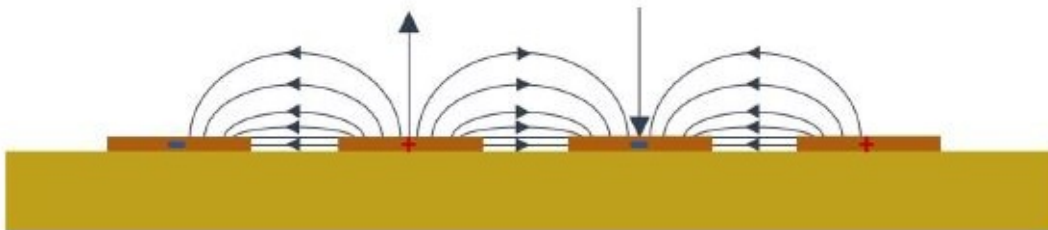


Figura 4.4: Ilustração do sistema capacitivo e linhas de campo elétrico [18].

## 4.2 Detalhes das previsões computacionais

Depois de criados os modelos e definidas as propriedades dielétricas dos domínios, recorreu-se a um *software* para a simulação dos campos elétricos, o *COMSOL Multiphysics* (versão 5.3a). Todos os domínios foram considerados como homogêneos e isotrópicos, tendo sido usadas malhas 3D compostas por elementos lineares tetraédricos de segunda ordem. Relativamente ao modelo simplificado, este apresentava uma malha com cerca de 580755 elementos, enquanto que o modelo real tinha uma malha com mais de 830835 elementos, dependendo do modelo. Esta diferença do número de elementos é proporcional aos tempos de computação, verificando-se tempos de cerca de 15 minutos no modelo simplificado e tempos superiores a 2 horas no que diz respeito ao modelo real.

Os valores dos campos elétricos nos modelos foram calculados com o auxílio da interface física *Magnetic and Electric Fields*, pertencente ao módulo *AC/DC* do *COMSOL Multiphysics*. Para além de realizar a simulação de campos elétricos ao longo da estrutura óssea, de modo a avaliar o desempenho do sistema capacitivo planar na interface osso-implante, este módulo permite ainda avaliar a capacidade elétrica da estrutura óssea. Esta interface permite resolver as equações de *Maxwell* no domínio da frequência, conforme expresso pelas Equações 4.3 a 4.10.

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \quad (4.3)$$

$$\mathbf{E} = -\nabla \cdot V - \frac{d\mathbf{A}}{dt} \quad (4.4)$$

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} \quad (4.5)$$

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} \quad (4.6)$$

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} + \frac{d\mathbf{D}}{dt} \quad (4.7)$$

$$\mathbf{D} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \mathbf{E} \quad (4.8)$$

$$\mathbf{B} = \mu_0 \mu_r \mathbf{H} \quad (4.9)$$

$$\mathbf{n}_2 \cdot (\mathbf{J}_1 - \mathbf{J}_2) = 0 \quad (4.10)$$

Onde:  $\mathbf{E}$  - intensidade do campo elétrico [V/m];  $\mathbf{D}$  - deslocamento elétrico [C/m<sup>2</sup>];  $\mathbf{H}$  - intensidade do campo magnético [A/m];  $\mathbf{B}$  - densidade do fluxo magnético [T];  $\mathbf{J}$  - densidade de corrente [A/m<sup>2</sup>];  $\mathbf{A}$  - vetor do potencial magnético [Vs/m];  $\varepsilon_0$  - permissividade do vácuo [F/m];  $\varepsilon_r$  - permissividade relativa;  $\mu_0$  - permeabilidade do vácuo;  $\mu_r$  - permeabilidade relativa;  $\sigma$  - condutividade elétrica [S/m];  $V$  - potencial elétrico [V];  $\mathbf{n}_2$  - 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].

### 4.3 Detalhes da análise de resultados

Para uma melhor compreensão do procedimento de obtenção e análise dos resultados, nesta secção são descritas as considerações tomadas.

Uma vez que este estudo incide na monitorização de variações na estrutura óssea para diferentes descolamentos, foi considerado um plano de corte XY com  $Z = 5$  mm (zona central da estrutura óssea), onde foram selecionadas nove linhas de pontos para posterior obtenção de dados e ainda um plano de corte YZ com  $X_{local}^1 = 0,5$  mm (Figura 4.5). Independentemente da espessura da camada, estas linhas intersectam sempre a mesma região da estrutura óssea, ou seja, correspondem à altura  $X_{local} = 0,5$  mm,  $X_{local} = 3,5$  mm,  $X_{local} = 6,5$  mm e  $X_{local} = 9,5$  mm, no caso das linhas horizontais. Em relação às linhas verticais, admitiu-se  $Y = 1,5$  mm,  $Y = 3,5$  mm,  $Y = 5$  mm,  $Y = 6,5$  mm e  $Y = 8,5$  mm, a partir de  $X_{local} = 0,2538$  mm no caso do modelo real, e  $X_{local} = 0$  mm no caso do modelo simplificado, pela razão que será explicada ainda nesta secção.

De modo a identificar os parâmetros que resultam em estímulos elétricos mais osteogénicos, foram realizadas as seguintes análises:

- (i) Análise 1: Comparação dos resultados obtidos pelos modelos simplificado e real;
- (ii) Análise 2: Influência da espessura da camada (0, 100  $\mu$ m, 250  $\mu$ m, 450  $\mu$ m, 750  $\mu$ m e 1 mm);
- (iii) Análise 3: Influência das propriedades dielétricas da camada (ar ou líquido);
- (iv) Análise 4: Influência da frequência aplicada (14 Hz, 32 kHz ou 60 kHz);
- (v) Análise 5: Influência da tensão aplicada (5  $V_{pico}$  ou 10  $V_{pico}$ );
- (vi) Análise 6: Influência da forma de onda (onda quadrada ou onda sinusoidal);

Posteriormente, compararam-se ainda os valores computacionais da capacidade elétrica usando o modelo real com os resultados experimentais obtidos *in vitro* do trabalho de Henriques [18].

---

<sup>1</sup> $X_{local}$ : Distância entre o início da estrutura óssea até cada uma das linhas.  $X_{local} = 0$  mm corresponde a  $X_{global}^2 = 1,1$  mm.

<sup>2</sup> $X_{global}$ : Distância entre o início do modelo computacional (origem) até à linha considerada.

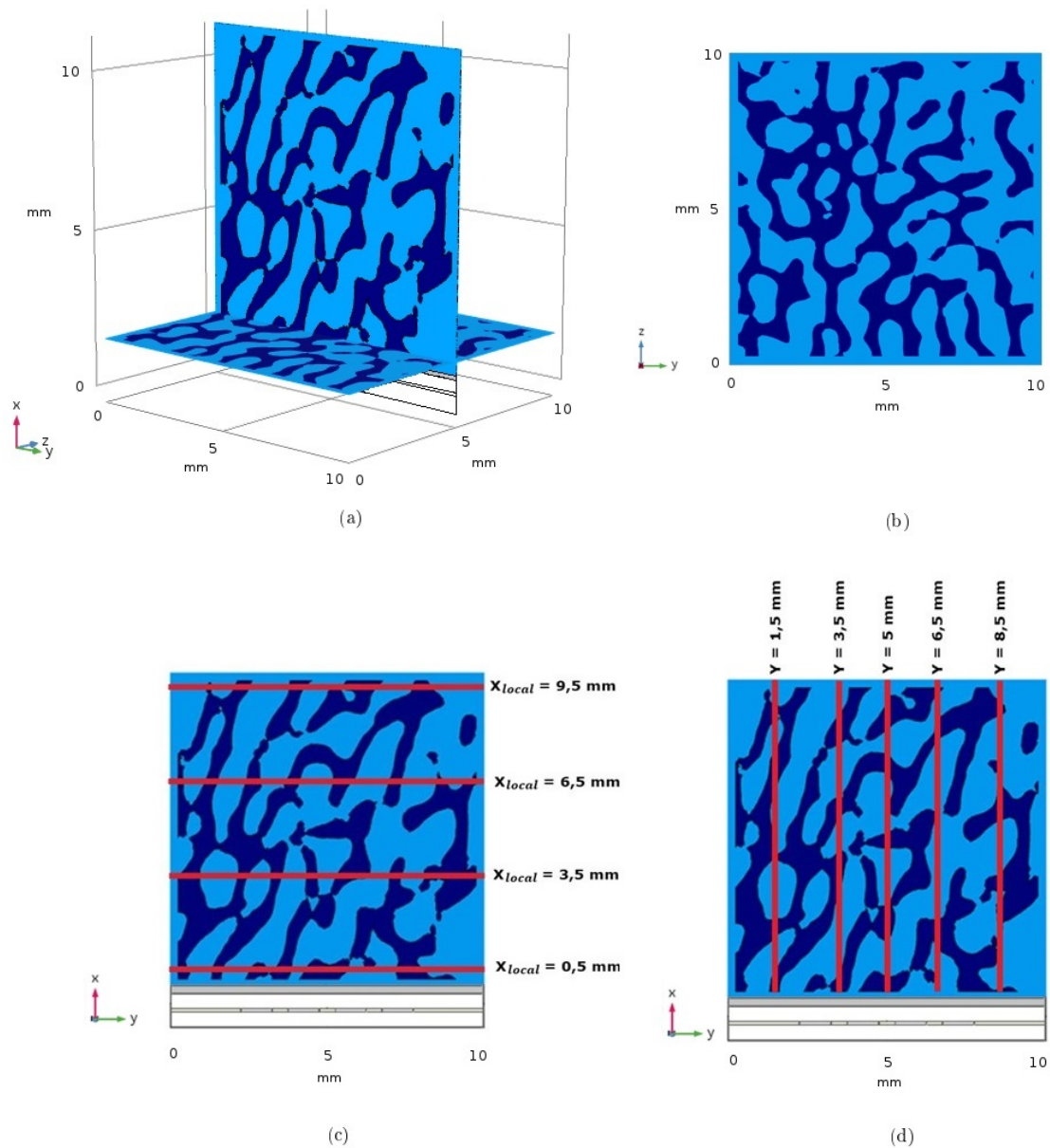


Figura 4.5: Representação dos planos de corte utilizados na análise dos resultados e respectivas linhas de pontos a vermelho para posterior criação das curvas. a) Representação 3D dos planos XY com  $Z = 5 \text{ mm}$  e YZ com  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ ; b) Plano YZ com  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ ; c) Planos XY com  $Z = 5 \text{ mm}$  e com representação das linhas horizontais; d) Planos XY com  $Z = 5 \text{ mm}$  e com representação das linhas verticais. **Nota:** As linhas a vermelho horizontais correspondem à interseção do plano XY ( $Z = 5 \text{ mm}$ ) com os planos YZ de diferente  $X_{local}$ , enquanto que, as linhas verticais correspondem à interseção do plano XY ( $Z = 5 \text{ mm}$ ) com os planos XZ de diferente Y. A cor azul escura representa a parte mineral da estrutura óssea, enquanto que o azul mais claro é representativo da parte líquida. A cor cinzenta corresponde à camada de ar/líquido de espessura variável e, uma vez que,  $X_{local} = 0 \text{ mm}$  é referente ao início da estrutura óssea, as linhas vermelhas interseam sempre a mesma região da estrutura óssea, independentemente da espessura.



É ainda importante salientar que a estrutura correspondente à parte mineral do modelo real apresenta uma dimensão de aproximadamente  $9,5 \times 9,5 \times 9,5$  mm, enquanto que a estrutura óssea (parte mineral + parte líquida) foi criada de modo a apresentar uma dimensão de  $10 \times 10 \times 10$  mm. Uma vez que a parte líquida foi criada a partir de uma operação booleana de subtração entre a estrutura trabecular e um cubo de dimensões  $10 \times 10 \times 10$  mm, deu-se origem a uma envolvente líquida de espessura =  $0,2538$  mm, tal como ilustrado na Figura 4.6 a vermelho.

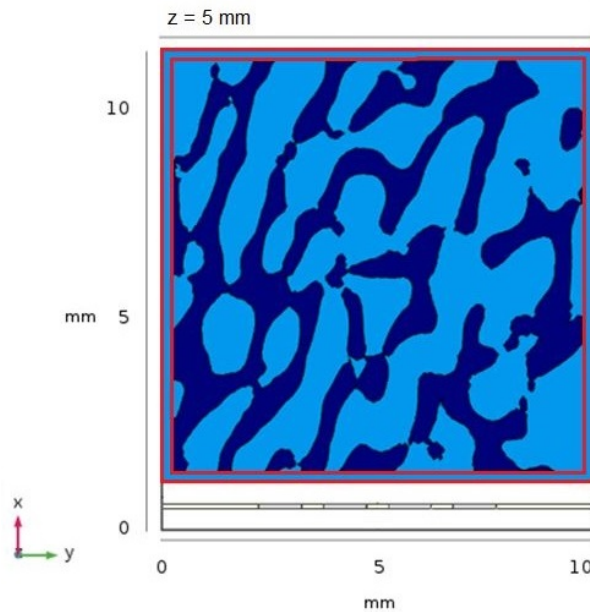


Figura 4.6: Ilustração, a vermelho, da envolvente líquida presente na estrutura óssea do modelo real, no plano XY com  $Z = 5$  mm.

Posto isto, os dados adquiridos no modelo real relativamente às linhas verticais anteriormente mencionadas, serão obtidos a partir de  $X_{local} = 0,2538$  mm de modo a avaliar os resultados a partir da zona em que se encontram presentes ambas as fases. Apesar da presença da envolvente líquida não permitir simular o caso de uma fixação perfeita entre o osso e o implante, esta foi a estrutura considerada durante todo o desenvolvimento da dissertação. Assim sendo, quando se refere uma camada de  $0 \mu\text{m}$  no texto, apesar desta não corresponder totalmente à fixação da interface osso-implante, é considerada como se correspondesse.

## 4.4 Análise estatística dos dados

De forma a correlacionar as curvas obtidas, foi usada a função `xcorr` do *Matlab*. A correlação corr percentual é obtida do seguinte modo:

$$r = \text{xcorr}(\text{Curva1}, \text{Curva2}, 'coeff'); \quad (4.11)$$

$$\text{corr} = \max(r) \times 100; \quad (4.12)$$

O parâmetro *coeff* normaliza a sequência entre 0 e 1, sendo que 1 corresponde a uma correlação cruzada de 100%.

Uma vez que se determinou também a capacidade elétrica nos modelos numéricos, relacionaram-se os valores computacionais com os experimentais, obtidos no trabalho de Henriques [18]. De forma a melhorar a percepção visual da correlação dos dados e perceber se a tendência das curvas é semelhante, os resultados foram normalizados, através da função `normalize` do *Matlab*, entre 0 e 1, utilizando o parâmetro *range* (`N = normalize(A, 'range')`). As análises foram conduzidas após a normalização dos dados, uma vez que: (1) a simulação não inclui todas as capacidades elétricas que influenciam o resultado final, tais como as capacidades de soldaduras de estanho, dos conectores, das pistas do circuito impresso, entre outros; (2) as análises com dados relativos são mais relevantes que aquelas com dados absolutos, uma vez que as capacidades absolutas são fortemente influenciadas pela qualidade do osso, densidade óssea, região anatômica, modelo animal, etc.

Por último recorreu-se ainda à função `polyval` do *Matlab* para determinar a regressão linear entre os valores computacionais e experimentais da capacidade elétrica, de onde se retirou a equação da tendência, assim como o coeficiente de determinação ( $R^2$ ).

# Capítulo 5

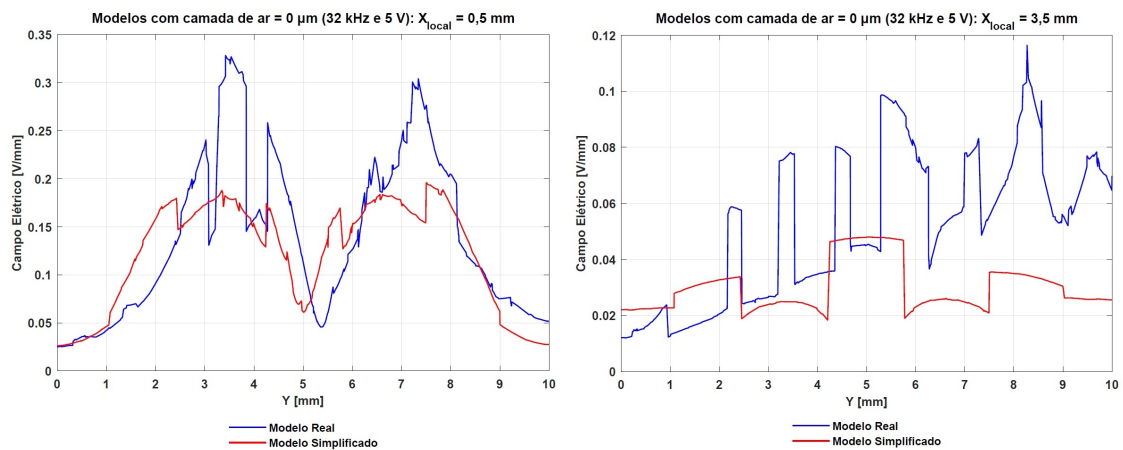
## Resultados

### 5.1 Sistema de estimulação capacitivo

#### 5.1.1 Modelo simplificado & Modelo real

Primeiramente, começou-se por comparar os resultados entre o modelo simplificado e o modelo real para o caso de fixação osso-implante. A excitação elétrica aplicada neste caso, corresponde a uma frequência de 32 kHz, com forma de onda quadrada e uma tensão de  $5 V_{pico}$ .

Nas Figuras 5.1 e 5.2 apresentam-se os gráficos obtidos nas linhas mencionadas na Figura 4.5 do Capítulo 4, para efeitos comparativos entre os dois modelos. É notável o elevado grau de simetria no comportamento apresentado pelo modelo simplificado, o qual se deve à uniformidade da estrutura óssea, e o que não acontece no osso real. Contudo, ambos os modelos preveem respostas aproximativas a degraus com diferentes intensidades, devido à interseção das diferentes fases do osso, verificando-se valores de campo elétrico superiores na fase mineral.



(a)

(b)

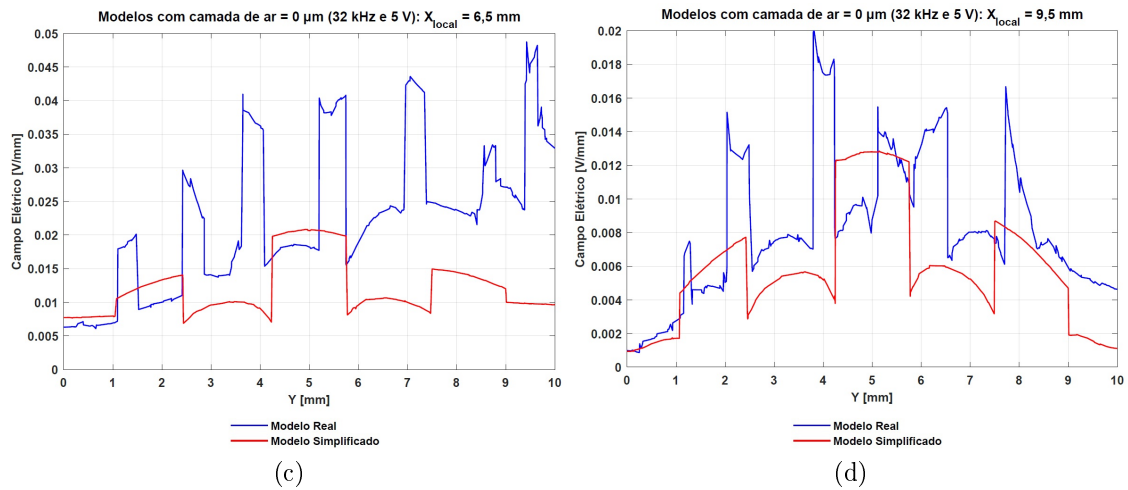


Figura 5.1: Valores do campo elétrico nos modelos simplificado e real, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm, no plano XY com  $Z = 5$  mm, para uma camada de  $0 \mu\text{m}$ . Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz.

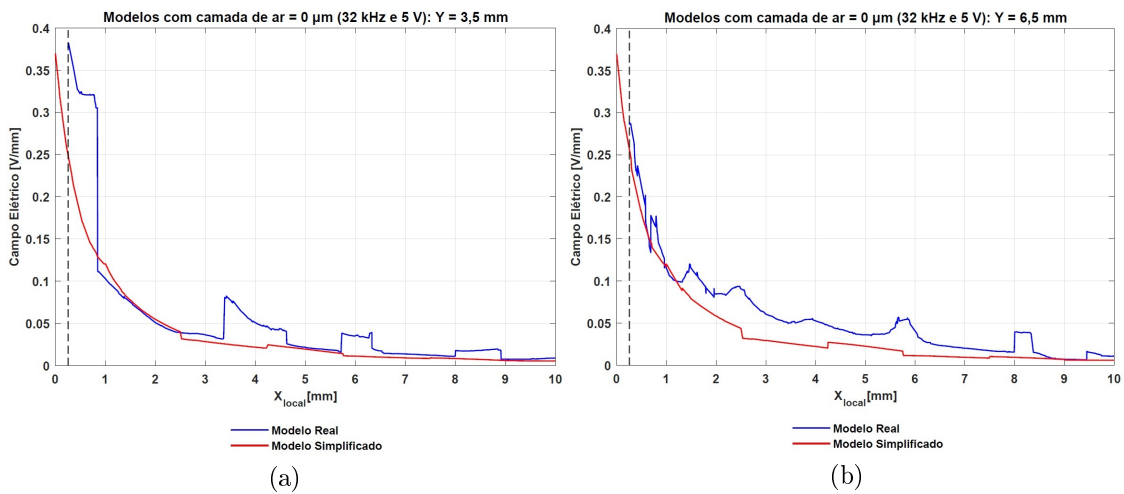


Figura 5.2: Variação do campo elétrico nos modelos simplificado e real, ao longo de a)  $Y = 3,5$  mm e b)  $Y = 6,5$  mm, no plano XY com  $Z = 5$  mm, para uma camada de  $0 \mu\text{m}$ . Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz. O tracejado representa a coordenada X onde se inicia a parte mineral, a partir da qual se retiraram os dados relativos ao modelo real.

Pelos gráficos das Figuras 5.1 e 5.2 é expectável que as correlações entre as curvas dos modelos simplificado e real não sejam muito elevadas. As curvas relativas a  $Y = 1,5$  mm,  $Y = 5$  mm e  $Y = 8,5$  mm do modelo simplificado, apenas interseam a fase mineral da estrutura óssea (hidroxiapatite), enquanto que no caso do modelo real são interseçadas as duas fases, logo era inevitável as diferenças nas distribuições dos estímulos pelas estruturas trabeculares. Por esta razão, optou-se apenas pelas representações das curvas que interseam ambas as fases, tal como apresentado na Figura 5.2.

Na Figura 5.3 encontra-se a distribuição do campo elétrico no plano XY e  $Z = 5$  mm, em ambos os modelos. Os resultados evidenciam variações do campo elétrico dependentes da região, destacando-se uma diminuição significativa da sua magnitude a partir da estrutura óssea, com  $X_{global} = 1,1$  mm. Uma vez mais, denotam-se campos elétricos superiores no modelo real.

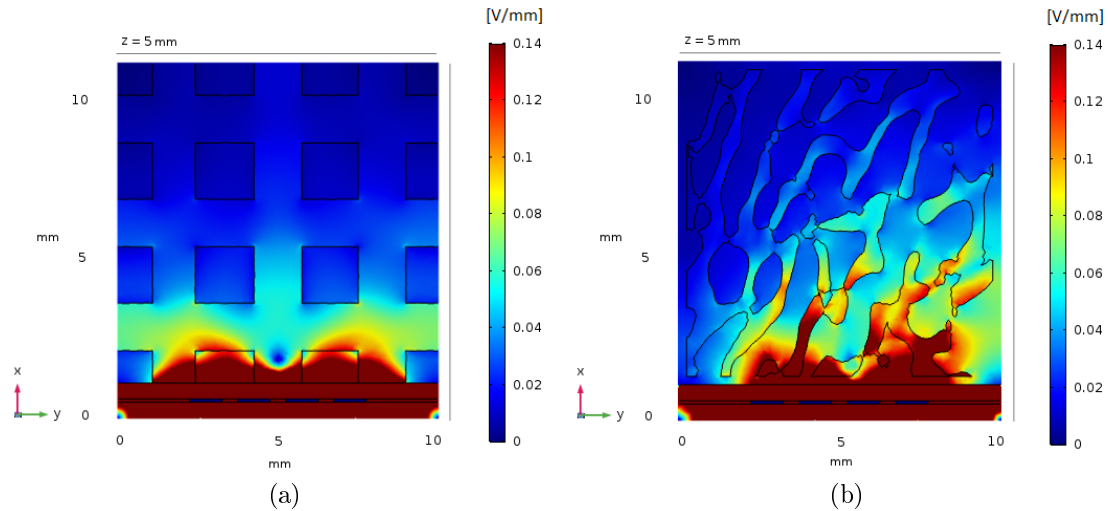


Figura 5.3: Distribuição do campo elétrico no plano XY com  $Z = 5$  mm nos modelos a) simplificado e b) real.

Dados os resultados dissemelhantes entre o modelo simplificado e real, especialmente nos dados relativos às linhas horizontais (Figura 5.1), optou-se apenas pelo uso dos modelos reais ao longo da restante análise desta dissertação, em virtude de resultados mais fidedignos. É importante salientar que o uso do modelo real é de elevado peso computacional, tornando as simulações muito mais complexas quando comparadas às do modelo simplificado, e consequentemente, tempos de simulação muito superiores.

### 5.1.2 Influência da espessura da camada de ar

Nesta subsecção é avaliada a variação do campo elétrico para o estado em que existe fixação entre o osso e o implante (camada de ar =  $0 \mu\text{m}$ ) e os cinco descolamentos asséticos considerados ( $100 \mu\text{m}$ ,  $250 \mu\text{m}$ ,  $450 \mu\text{m}$ ,  $750 \mu\text{m}$  e  $1 \text{ mm}$ ), os quais foram modelados como uma camada de ar com essas dimensões. Posto isto, na Figura 5.4 encontram-se os quatro gráficos referentes às linhas horizontais, mencionadas anteriormente na Figura 4.5 do Capítulo 4.

Começando pela análise do gráfico da Figura 5.4a, denota-se um campo elétrico máximo de  $0,3282 \text{ V/mm}$  referente à camada de  $0 \mu\text{m}$  em  $Y = 3,42 \text{ mm}$ . Em relação às restantes camadas, é perceptível o decréscimo do campo elétrico à medida que o descolamento se torna maior. A curva que corresponde ao modelo com uma camada de  $1 \text{ mm}$ , é a que denota campos elétricos inferiores ao longo da estrutura óssea, com um campo máximo de  $0,0872 \text{ V/mm}$ , observado em  $Y = 7,347 \text{ mm}$ .

Com o aumento de  $X_{local}$ , a distância da linha de pontos ao sistema capacitivo torna-se superior. Como tal, é expectável que se observem campos elétricos superiores nas coordenadas mais próximas ao sistema capacitivo, e portanto mais próximas da interface

osso-implante. Comparando a variação de valores entre os gráficos da Figura 5.4, é notável este decrescimento com  $X_{local}$ .

Avaliando gráfico a gráfico, denota-se um padrão comportamental semelhante do campo elétrico em relação a cada camada de ar. Contudo, entre gráficos da mesma Figura, o mesmo não acontece. Enquanto que no gráfico da Figura 5.4a, o campo elétrico máximo se dá maioritariamente na coordenada  $Y = 3,42$  mm, nos gráficos das Figuras 5.4b e 5.4c, dá-se mais à direita, nas coordenadas  $Y = 8,27$  mm e  $Y = 9,43$  mm, respetivamente. É muito provável que esta diferença seja resultante da não-uniformidade da estrutura óssea. Mais uma vez, também nestas curvas estão evidentes vários degraus, os quais correspondem à transição entre as duas fases do osso, verificando-se campos elétricos superiores na fase mineral.

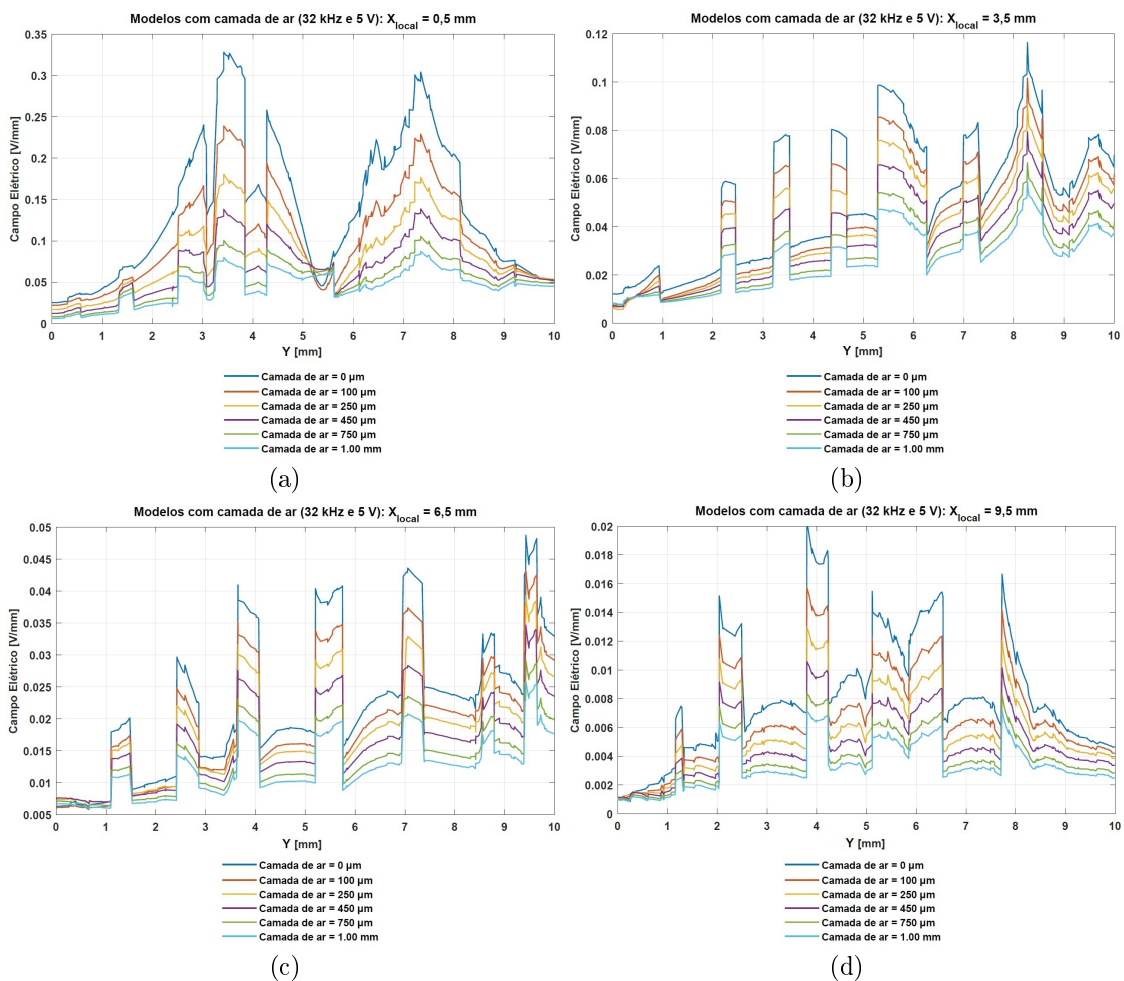


Figura 5.4: Variação do campo elétrico ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm, no plano XY com  $Z = 5$  mm, para os modelos com diferentes camadas de ar. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz.

Na Figura 5.5 encontram-se os gráficos referentes às linhas verticais da estrutura óssea, representadas também na Figura 4.5 (Capítulo 4). Tal como nos gráficos anteriores, verificam-se campos elétricos superiores nas camadas de menor espessura.

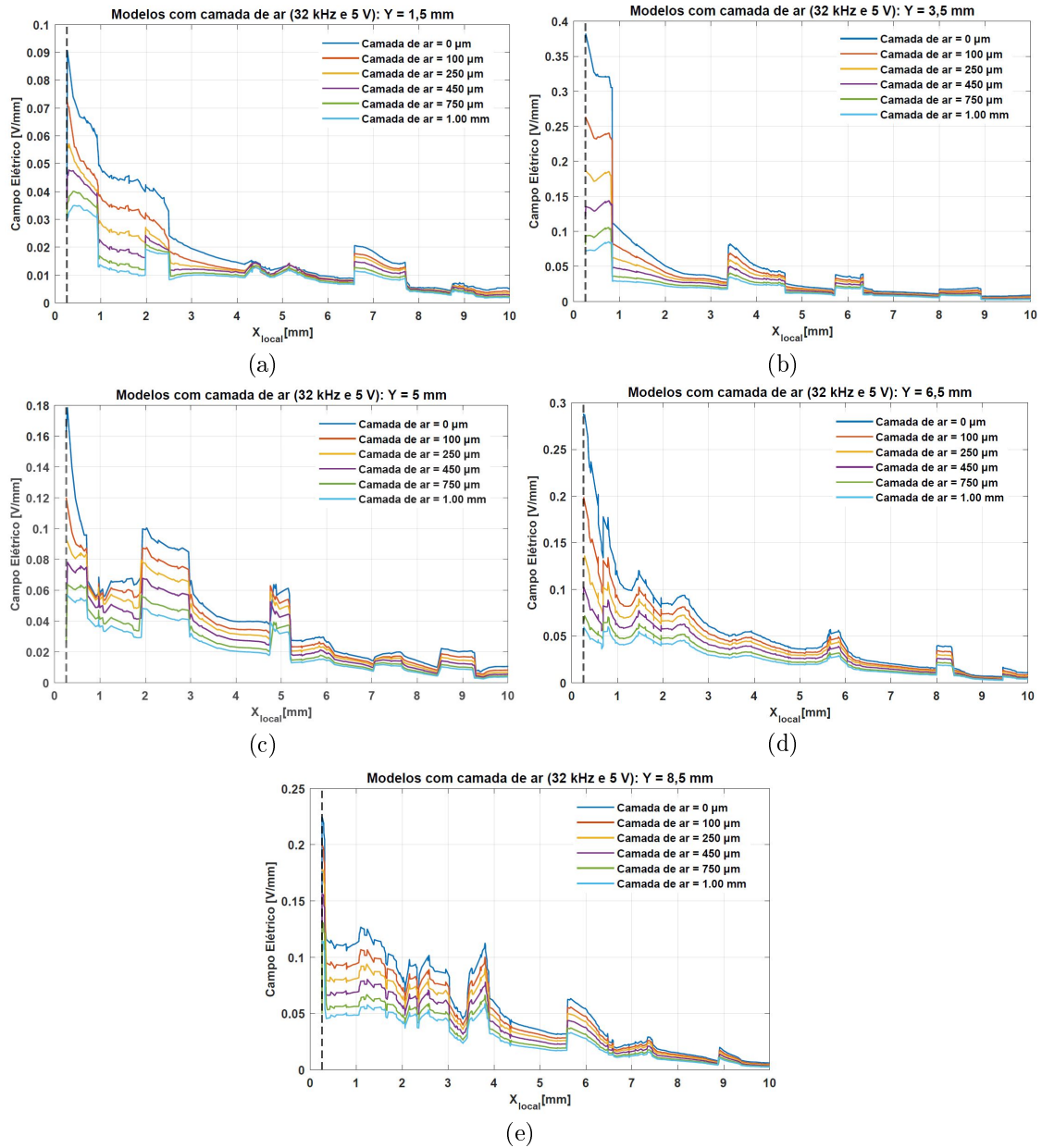


Figura 5.5: Variação do campo elétrico ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 9,5$  mm, no plano XY com  $Z = 5$  mm, para os modelos com diferentes camadas de ar. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz.

É em  $Y = 3,5$  mm que se observam campos elétricos superiores em todos os modelos, com um valor máximo de 0,3821 V/mm no modelo sem camada de ar.

Corroborando a ideia de que o campo elétrico é inversamente proporcional ao descolamento assético, é possível consultar a distribuição do campo elétrico no plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm nos casos em que o implante se encontra osseointegrado (Figura 5.6a) e com um descolamento assético de 1 mm (Figura 5.6b).

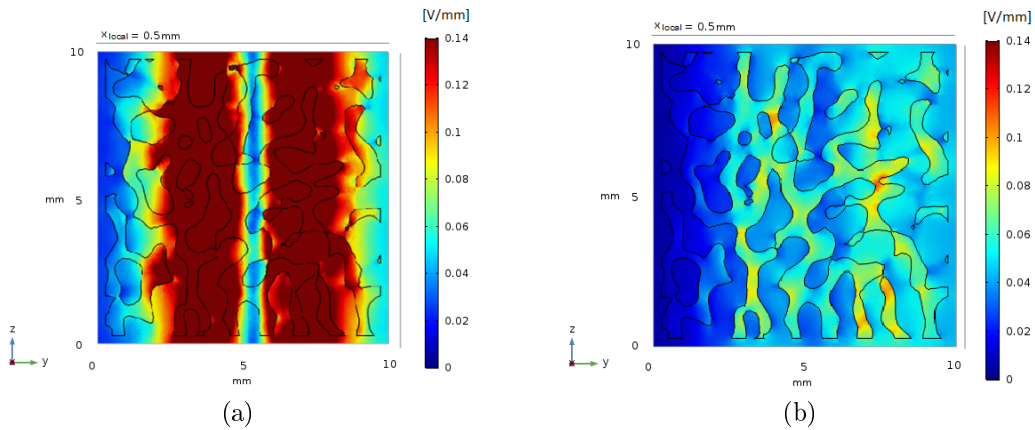


Figura 5.6: Distribuição do campo elétrico no plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm: a) sem camada de ar e b) com 1 mm espessura de camada de ar.

Na Figura 5.7 é possível consultar a distribuição do campo elétrico ao longo da estrutura óssea nos dois casos extremos considerados, ou seja, quando o implante se encontra em estado de fixação com o osso (camada de ar =  $0\mu\text{m}$ ) e com um descolamento assético de 1 mm.

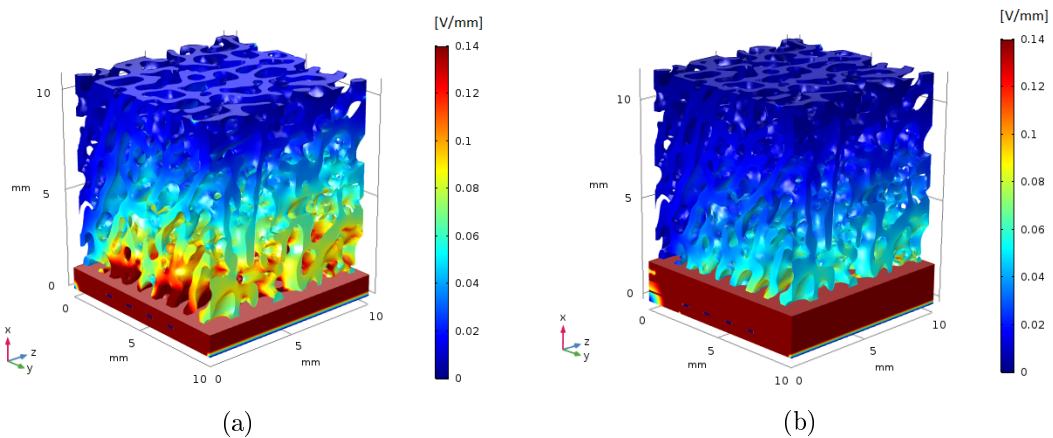


Figura 5.7: Distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real com camada de ar de a)  $0\mu\text{m}$  e b) 1 mm. Nota: A parte líquida encontra-se oculta para que se consiga observar a parte mineral com maior pormenor.



### 5.1.3 Influência da constituição da camada: Ar & Líquido

Como já referido, num trabalho antecedente [27] foi validado o modelo simplificado, no qual foi considerada uma camada variável de ar representativa do descolamento na interface osso-implante. Contudo, quando ocorre este descolamento, o espaçamento entre o osso e o implante não é ocupado por ar, mas sim por fluídos ou tecido fibroso. Posto isto, foi realizada uma análise comparativa da variação do campo elétrico para dois cenários: com camada de ar e com camada líquida (água + colagénio do tipo I), aplicando aos dois ânodos do sistema capacitivo, uma excitação elétrica de  $5 V_{pico}$ , com forma de onda quadrada e à frequência de 32 kHz.

De modo sucinto, optou-se por estudar apenas as curvas presentes na Figura 5.8, uma vez que são relativas ao menor e maior descolamentos da interface osso-implante considerados nesta dissertação. Estes, permitem efetuar um estudo relativo à influência das propriedades dielétricas da camada nos dois casos. Ainda assim, estas curvas são referentes apenas à variação do campo elétrico ao longo dos eixos  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$  ou  $Y = 3,5 \text{ mm}$  destes dois casos, por se tratarem das linhas da Figura 4.5 que apresentam valores de pico superiores.

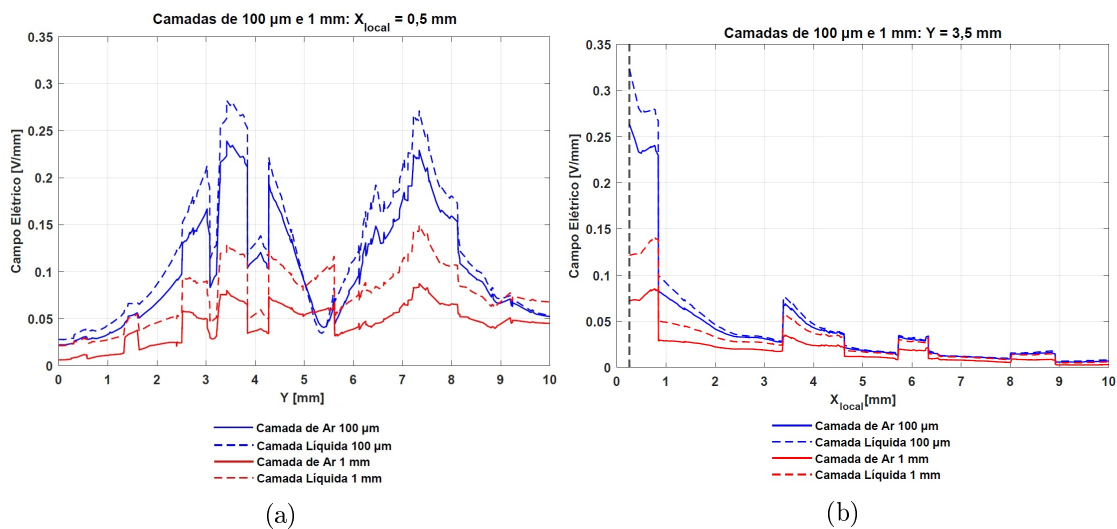


Figura 5.8: Variação do campo elétrico nos modelos com camadas de 100 μm e 1 mm de espessura, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$  e b)  $Y = 3,5 \text{ mm}$ , no plano XY com  $Z = 5 \text{ mm}$ . Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 32 kHz.

Relativamente à Figura 5.8a, e considerando um descolamento assético de 100 μm, obteve-se campos elétricos máximos de 0,2822 V/mm e 0,2390 V/mm, quando consideradas as propriedades do líquido e do ar, respetivamente, o que resulta numa diferença de cerca de 18%. Já no caso de 1 mm de espessura, denota-se um pico de 0,1494 V/mm na camada líquida e 0,0872 V/mm na camada de ar, correspondendo a um aumento de cerca de 71%, ao alterar de ar para líquido. Em suma, entre curvas obteve-se um valor médio das diferenças do campo elétrico ao longo do eixo  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$  de 19,2 mV/mm no modelo com 100 μm de espessura e 31,8 mV/mm no modelo com 1 mm de camada.

No que diz respeito às curvas referentes ao eixo  $Y = 3,5 \text{ mm}$  (Figura 5.8b), o valor médio da diferença do campo elétrico foi de 5,1 mV/mm no modelo com descolamento assético de 100 μm e 10,9 mV/mm no caso de um descolamento de 1 mm. O campo

elétrico máximo foi observado na curva  $Y = 3,5$  mm do modelo com  $100\ \mu\text{m}$  de camada líquida, com um valor de  $0,3234\ \text{V}/\text{mm}$  em  $X_{local} = 0,2538$  mm.

Uma vez que os modelos com camada = 1 mm são os que apresentam uma variação maior do campo elétrico ao alterar as propriedades da camada de ar para líquida, é ilustrada na Figura 5.9 a distribuição do campo elétrico no plano YZ ( $X_{local} = 0,5$  mm) e na Figura 5.10 a variação do campo elétrico ao longo do osso (parte mineral).

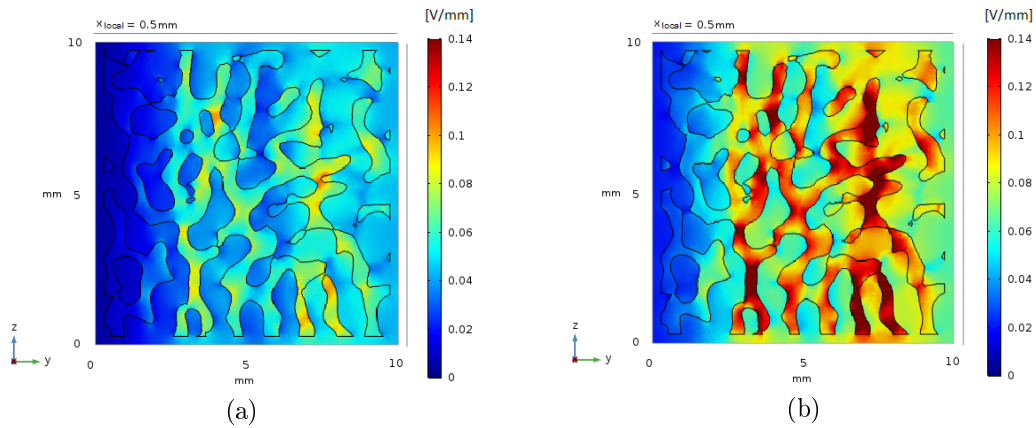


Figura 5.9: Distribuição do campo elétrico ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm do modelo real com 1 mm de camada a) de ar e b) líquida.

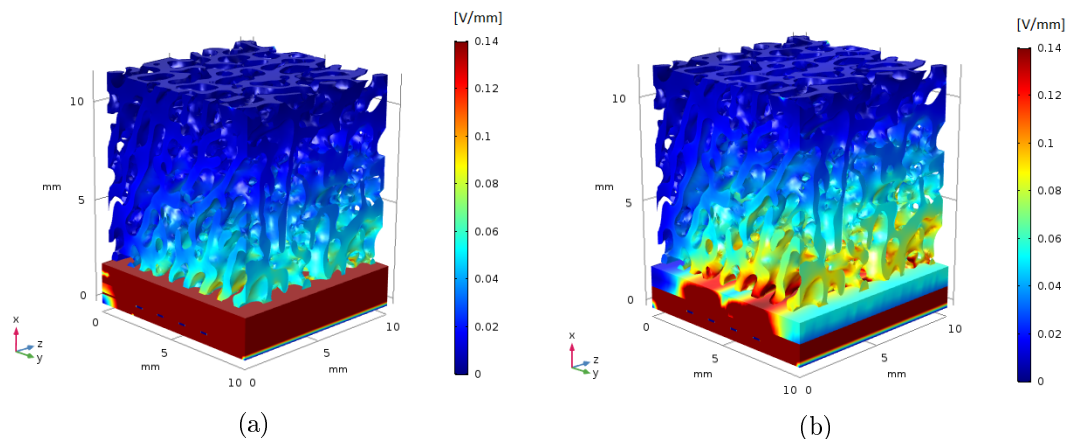


Figura 5.10: Distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real com 1 mm de camada a) de ar e b) líquida. Nota: A parte líquida encontra-se oculta para que se consiga observar a parte mineral com maior pormenor.

Comparando os dois modelos (Figuras 5.10a e 5.10b), é evidente a diferença entre eles. Os campos elétricos são superiores na estrutura óssea quando se usa a camada líquida em detrimento da camada de ar, uma vez que: (1) a permitividade relativa do ar é muito inferior à permitividade relativa da componente líquida; (2) a condutividade elétrica do líquido, embora de baixo valor, é superior à condutividade elétrica do ar, o que implica a condução de correntes de maior intensidade no domínio relativo à estrutura trabecular.

Na secção B.3 do Apêndice B encontra-se a distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real para todas as camadas de ar e líquidas (Figuras B.37 e B.38).

Uma vez que na interface osso-implante não há existência de ar, como já referido, consideraram-se apenas os modelos com camada líquida (água + colagénio do tipo I) para as restantes análises.

#### 5.1.4 Influência da frequência de excitação no estímulo elétrico

A influência da frequência de excitação elétrica é de elevada importância para o desenvolvimento de implantes ativos instrumentados, como evidenciado no Capítulo 3. Optou-se então por definir três frequências diferentes (14 Hz, 32 kHz e 60 kHz), de forma a identificar a que resulta em estímulos elétricos mais osteogénicos. Uma vez que se trata de um estudo comparativo, foram mantidos os restantes parâmetros de estimulação (tensão de  $5 V_{pico}$  com forma de onda quadrada) e consideram-se as camadas como líquido.

Tal como na subsecção anterior, optou-se uma vez mais por selecionar apenas as linhas relativas aos eixos  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$  e  $Y = 3,5 \text{ mm}$ , nos casos sem descolamento assético (camada =  $0 \mu\text{m}$ ) e com 1 mm de espessura. Pela análise dos gráficos das Figuras 5.11 e 5.12, observaram-se comportamentos semelhantes do campo elétrico ao longo da estrutura óssea nas três frequências, especialmente entre 32 kHz e 60 kHz. Depois de analisada a correlação entre as curvas, concluiu-se que, os quatro gráficos das Figuras 5.11 e 5.12, apresentam uma correlação média de 99,96% entre as curvas de 32 kHz e 60 kHz, 93,14% entre as curvas de 14 Hz e 32 kHz e 92,55% entre as curvas de 14 Hz e 60 kHz.

Relativamente às curvas dos modelos estimulados a 14 Hz, há algumas diferenças, quando comparadas às de alta frequência, diferenças estas que podem também ser justificadas pela alteração das propriedades dielétricas (Tabela 4.2).

O modelo sem camada líquida foi o que resultou no campo elétrico superior, com valores máximos de  $3,6 \times 10^{-3} \text{ V/mm}$  a 14 Hz,  $0,3821 \text{ V/mm}$  a 32 kHz, e  $0,4078 \text{ V/mm}$  a 60 kHz, valores estes que correspondem ao gráfico da Figura 5.12a, no ponto  $(X_{local}; Y; Z) = (0,2538; 3,5; 5) \text{ mm}$ .

É fácil perceber que a diferença de valores entre as altas frequências não é significativa, pelo que se verificou um valor médio das diferenças do campo elétrico entre as duas frequências (32 kHz e 60 kHz) de  $6,45 \text{ mV/mm}$  no modelo que representa o estado de fixação entre o osso e o implante (Figuras 5.11a e 5.12a) e  $2,35 \text{ mV/mm}$  no modelo com 1 mm de camada (Figuras 5.11b e 5.12b). Em contrapartida, quando comparados os resultados entre as frequências de 14 Hz e 32 kHz, no modelo sem camada líquida observou-se um valor médio das diferenças do campo elétrico de  $96,07 \text{ mV/mm}$ , e no modelo com 1 mm de camada líquida denotou-se uma diferença de  $53,25 \text{ mV/mm}$ .

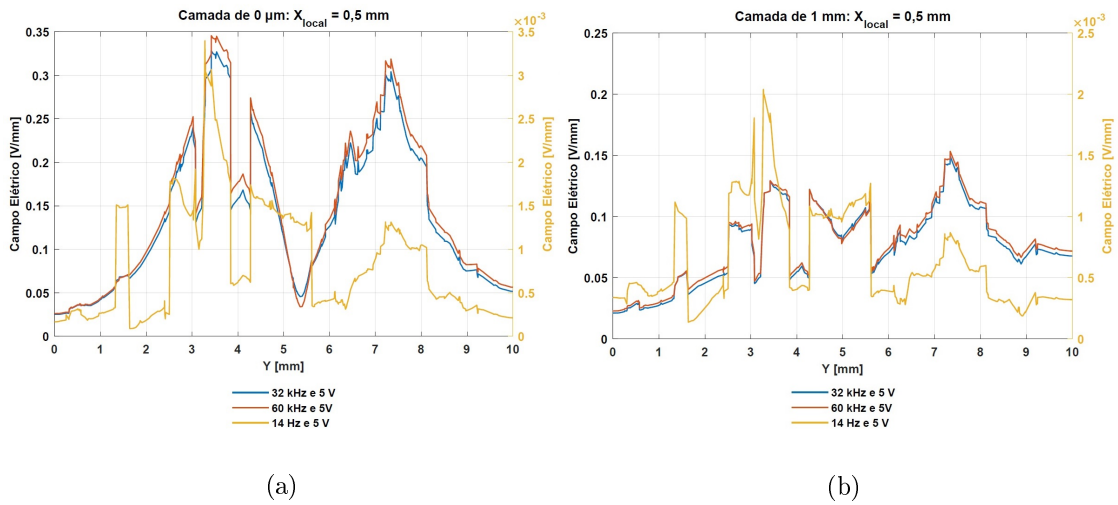


Figura 5.11: Variação do campo elétrico nos modelos excitados a 14 Hz, 32 kHz e 60 kHz, ao longo de  $X_{local} = 0,5$  mm no plano XY com  $Z = 5$  mm, nos modelos com camada líquida de a) 0  $\mu$ m e b) 1 mm.

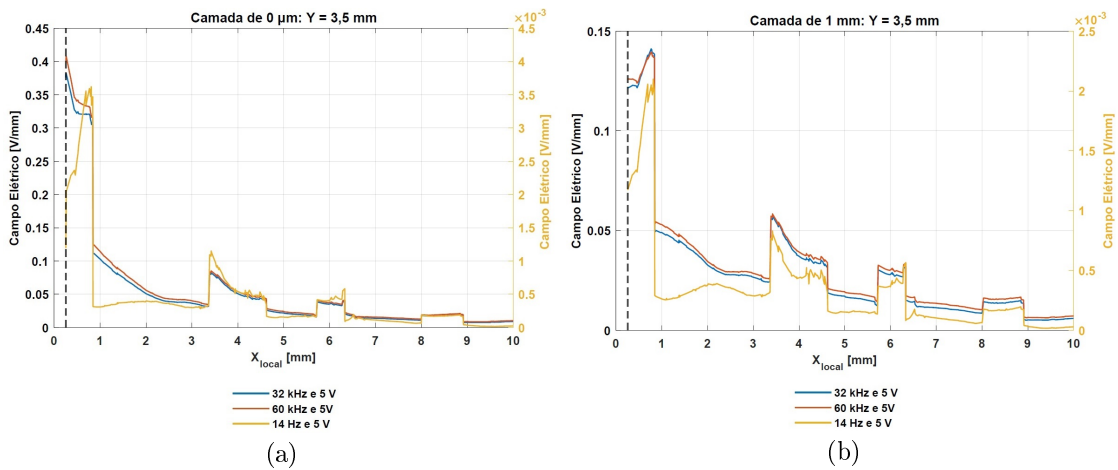


Figura 5.12: Variação do campo elétrico nos modelos excitados a 14 Hz, 32 kHz e 60 kHz, ao longo de  $Y = 3,5$  mm no plano XY com  $Z = 5$  mm, nos modelos com camada líquida de a) 0  $\mu$ m e b) 1 mm.

Complementando o raciocínio anterior, nas Figuras 5.13, 5.14 e 5.15 encontra-se a distribuição do campo elétrico no plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e ao longo da parte mineral do modelo real no estado de fixação osso-implante, quando aplicadas estimulações à frequência de 14 Hz, 32 kHz e 60 kHz, respectivamente. Corroborando a análise das Figuras 5.11 e 5.12, entre as Figuras 5.14 e 5.15 não se verificam diferenças significativas (modelos excitados a 32 kHz e 60 kHz). Já em relação à frequência de 14 Hz, os campos elétricos observados, são muito inferiores (Figura 5.13).

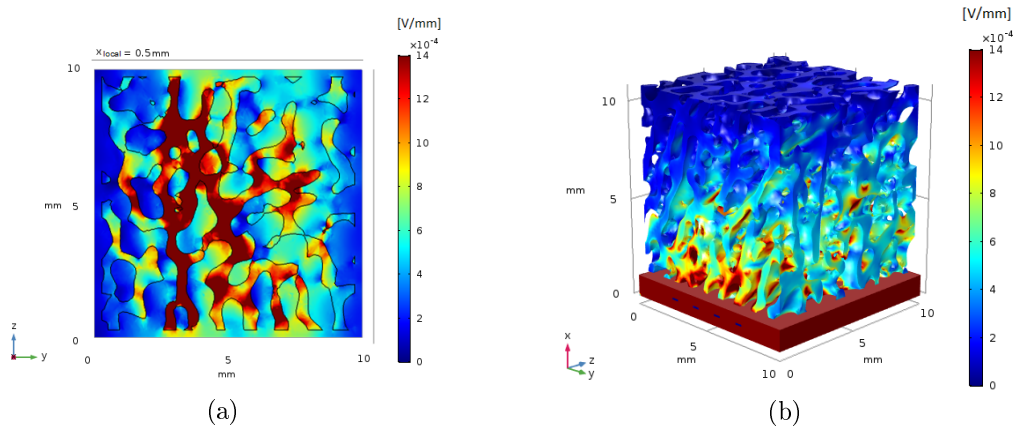


Figura 5.13: Distribuição do campo elétrico no modelo osseointegrado, excitado a 14 Hz, a) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e b) ao longo da parte mineral.

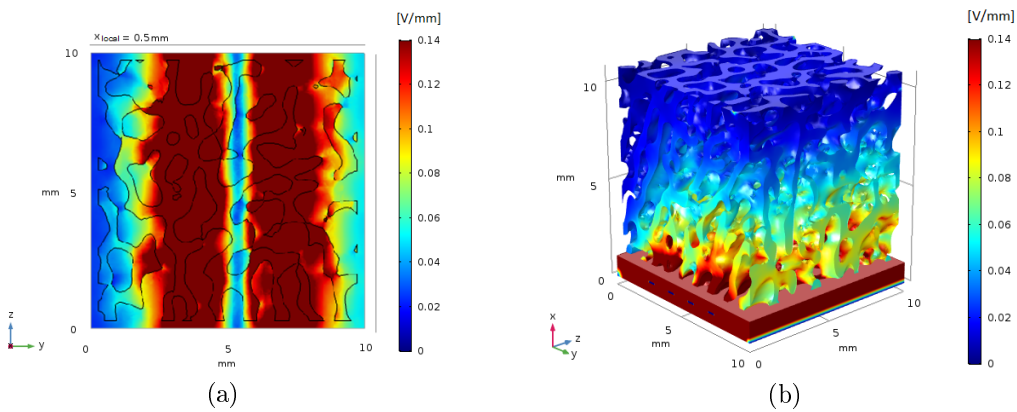


Figura 5.14: Distribuição do campo elétrico no modelo osseointegrado, excitado a 32 kHz, a) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e b) ao longo da parte mineral.

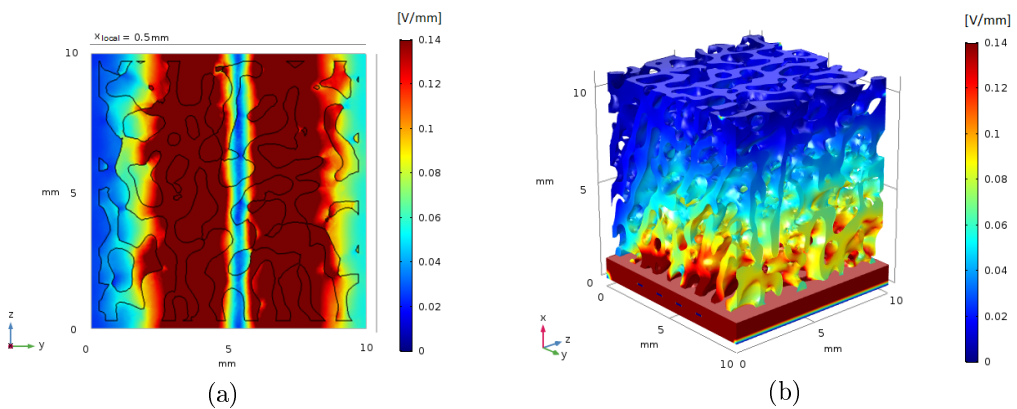


Figura 5.15: Distribuição do campo elétrico no modelo osseointegrado, excitado a 60 kHz, a) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e b) ao longo da parte mineral.

### 5.1.5 Influência da excitação elétrica no estímulo elétrico

Tal como na subsecção anterior, também a tensão aplicada aos dois ânodos do sistema capacitivo é um fator importante nos resultados osteogênicos. Assim sendo, e seguindo a metodologia anterior, apresentam-se os gráficos das Figuras 5.16 e 5.17, onde se variou a tensão entre  $5 V_{pico}$  e  $10 V_{pico}$  nos modelos estimulados a 14 Hz e a 60 kHz (onda quadrada).

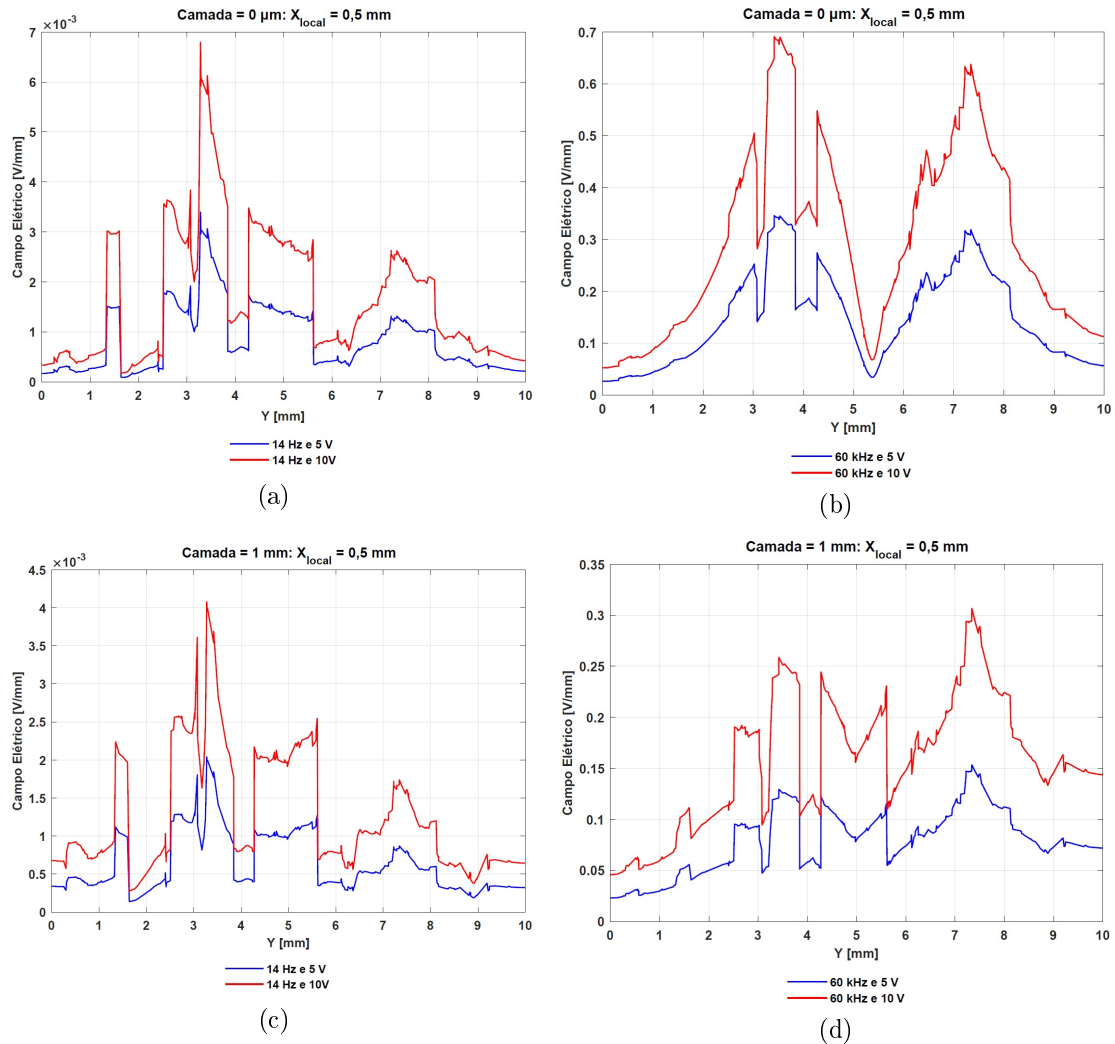


Figura 5.16: Variação do campo elétrico aplicando aos ânodos do sistema capacitivo excitações elétricas de  $5 V_{pico}$  e  $10 V_{pico}$ , ao longo de  $X_{local} = 0,5$  mm no plano XY com  $Z = 5$  mm, à frequência de a) 14 Hz com camada líquida de  $0 \mu\text{m}$ , b) 60 kHz com camada líquida de  $0 \mu\text{m}$ , c) 14 Hz com camada líquida de 1 mm e d) 60 kHz com camada líquida de 1 mm.

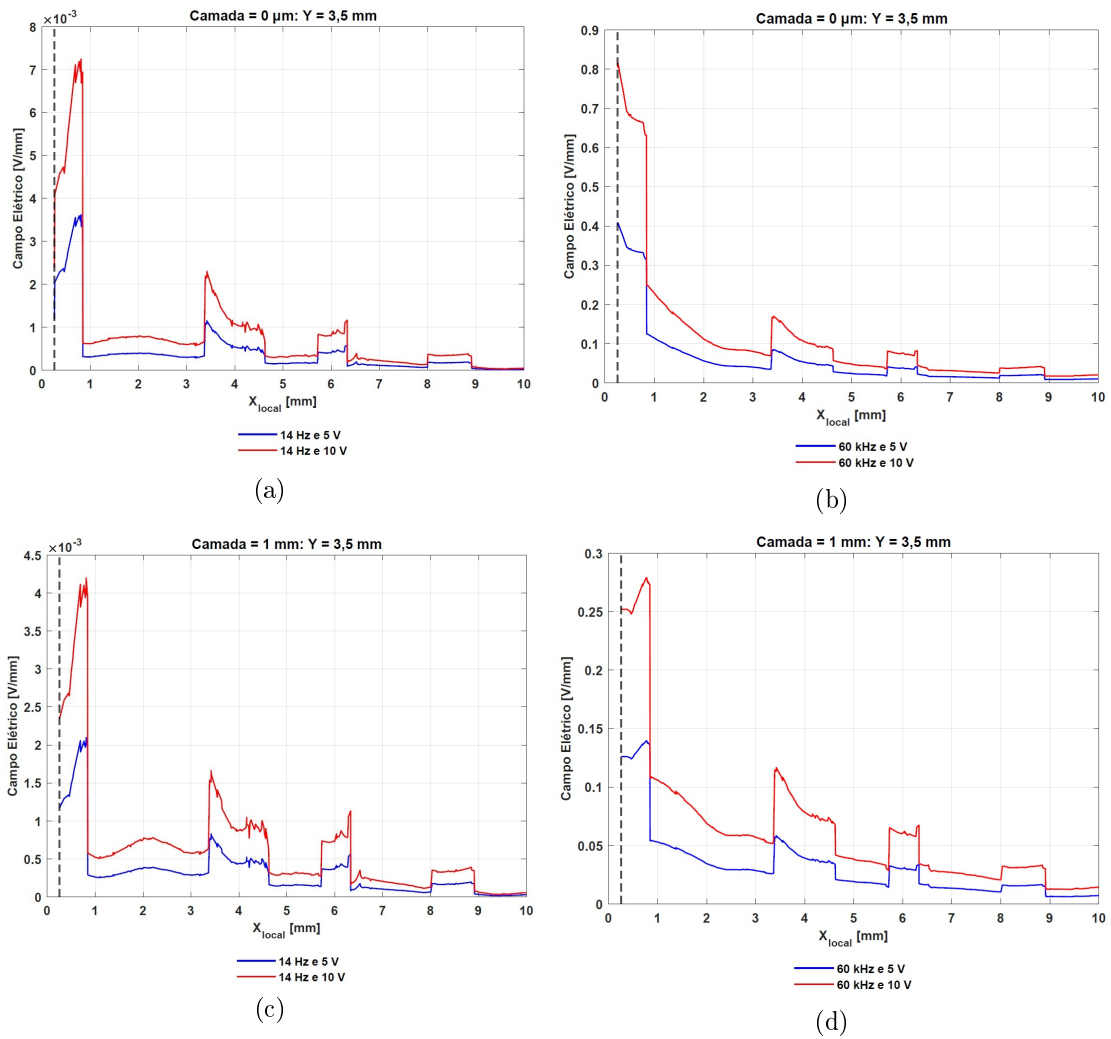


Figura 5.17: Variação do campo elétrico aplicando aos ânodos do sistema capacitivo excitações elétricas de 5  $V_{pico}$  e 10  $V_{pico}$ , ao longo de  $Y = 3,5$  mm no plano XY com  $Z = 5$  mm, à frequência de a) 14 Hz com camada líquida de 0  $\mu$ m, b) 60 kHz com camada líquida de 0  $\mu$ m, c) 14 Hz com camada líquida de 1 mm e d) 60 kHz com camada líquida de 1 mm.

Ao aplicar uma tensão de 10  $V_{pico}$ , o campo elétrico duplicou, quando comparados os resultados com 5  $V_{pico}$ . No que diz respeito ao estímulo elétrico osteogênico máximo (0,8156 V/mm), este foi obtido à frequência de 60 kHz (sem camada líquida) no ponto ( $X_{local}; Y; Z$ ) = (0,2538; 3,5; 5) mm (Figura 5.17b). Apesar do pico do campo elétrico a 14 Hz sofrer um incremento de  $3,6 \times 10^{-3}$  V/mm para  $7,2 \times 10^{-3}$  V/mm, a estimulação a 60 kHz aproxima-se dos valores osteogênicos obtidos nos ensaios celulares.



Analisando a correlação entre curvas com camadas e frequências iguais, todas elas mostraram uma correlação cruzada muito próxima de 100%, o que permite concluir que, independentemente da tensão aplicada, as curvas continuam a assumir um comportamento semelhante ao longo da estrutura óssea. Posto isto, conhecendo os resultados osteogénicos, é possível alterar a tensão de modo a obter estímulos próximos aos desejados.

De forma a corroborar o que anteriormente foi mencionado, encontra-se ilustrado nas Figuras 5.18 e 5.19, a diferença das distribuição do campo elétrico para tensões de 5 e 10 V no plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e no modelo sem camada líquida (estado de fixação), estimulado às frequências de 14 Hz e 60 kHz, respetivamente.

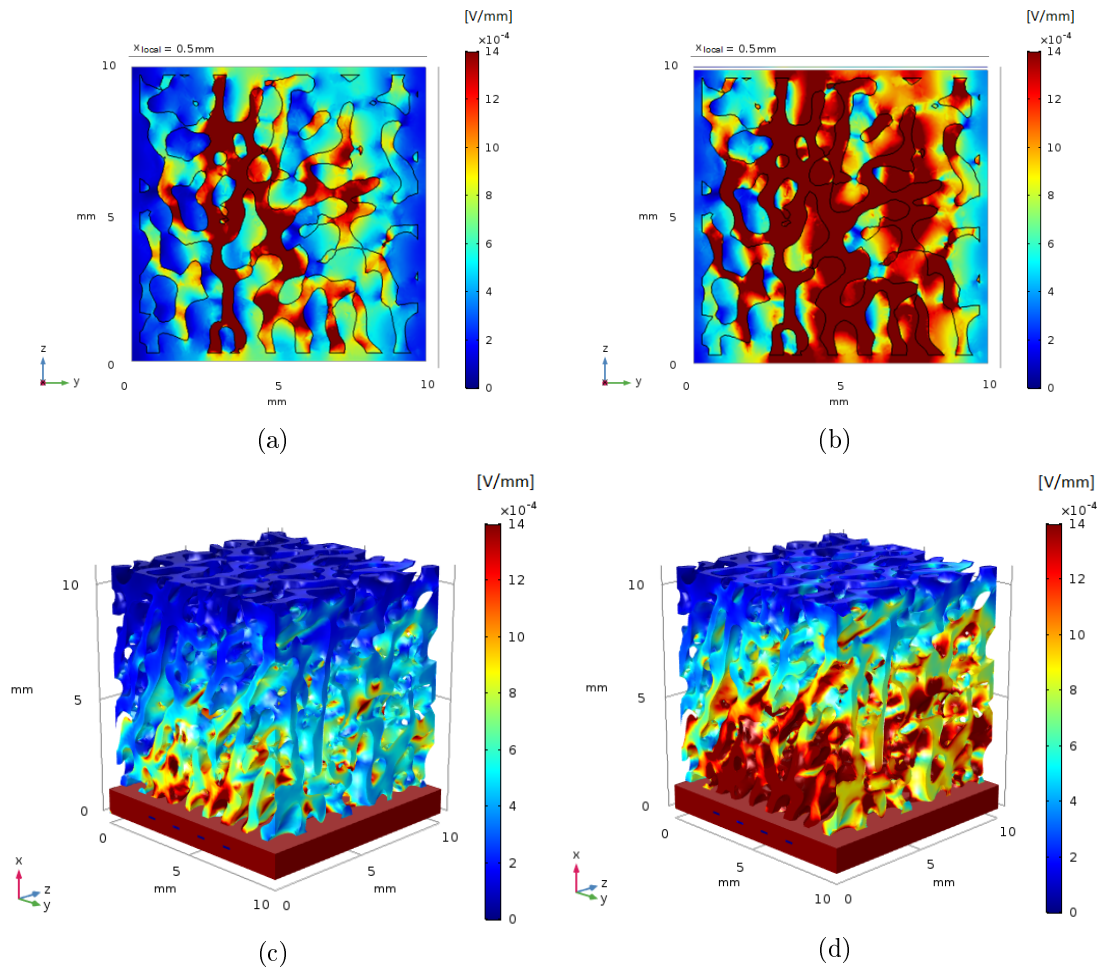


Figura 5.18: Distribuição do campo elétrico no modelo em estado de fixação entre o osso e o implante, excitado a 14 Hz: a) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e à tensão de 5 V, b) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e à tensão de 10 V, c) ao longo da parte mineral e à tensão de 5 V e d) ao longo da parte mineral e à tensão de 10 V.



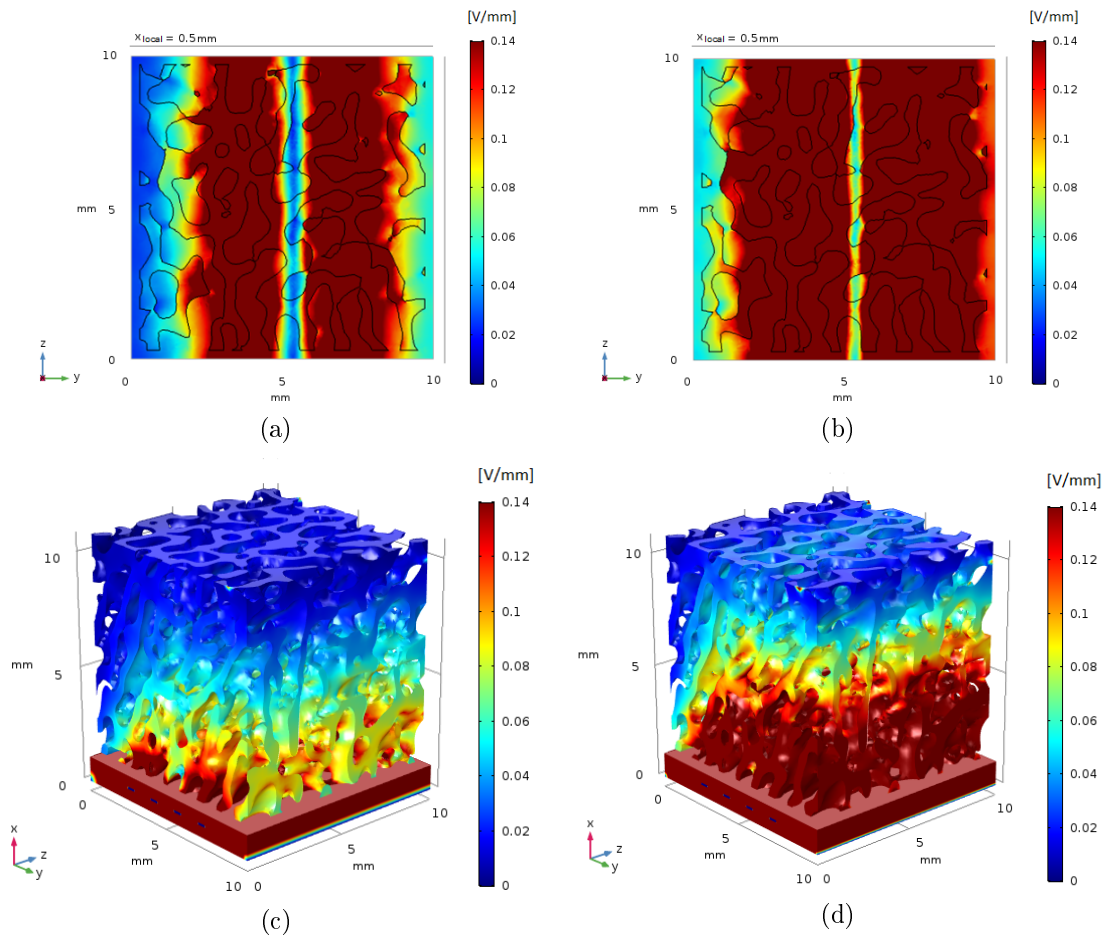


Figura 5.19: Distribuição do campo elétrico no modelo em estado de fixação entre o osso e o implante, excitado a 60 kHz: a) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e à tensão de 5 V, b) ao longo do plano YZ com  $X_{local} = 0,5$  mm e à tensão de 10 V, c) ao longo da parte mineral e à tensão de 5 V e d) ao longo da parte mineral e à tensão de 10 V.

Complementando os resultados obtidos, encontram-se na secção B.2 do Apêndice B, os gráficos relativos aos restantes modelos e linhas mencionadas anteriormente (Figuras B.13 a B.35).

### 5.1.6 Influência da forma de onda no estímulo elétrico

Por último, foi estudada a influência da forma de onda na estrutura óssea. Na Figura 5.20, encontram-se os gráficos relativos às curvas obtidas para excitações elétricas de  $10 V_{pico}$ , com formas de onda quadrada e sinusoidal, à frequência de 14 Hz ou 60 kHz. Consideraram-se estas frequências para ser possível uma futura comparação com os resultados de um estudo mencionado que recorre a estimuladores capacitivos em co-superfície [73], onde é aplicada uma excitação semelhante.

Uma vez mais, são analisados apenas os resultados relativos a dois modelos (sem camada e com 1 mm de camada líquida), referentes apenas às linhas  $X_{local} = 0,5$  mm e  $Y = 3,5$  mm.

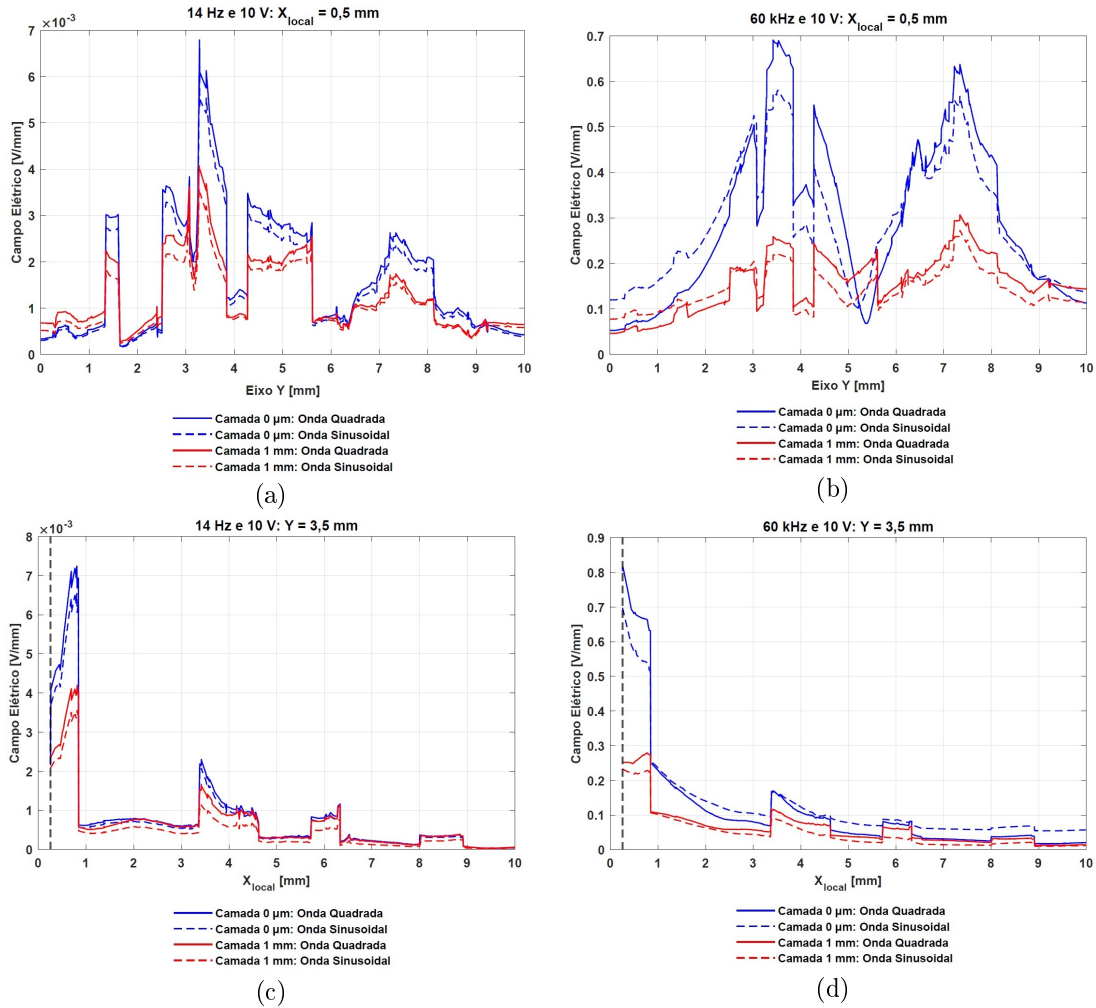


Figura 5.20: Variação do campo elétrico nos modelos com camadas de 0 e 1 mm de espessura, aplicando formas de onda quadrada e sinusoidal: ao longo de  $X_{local} = 0,5$  mm no plano XY com  $Z = 5$  mm, excitados a a) 14 Hz e b) 60 kHz, e ainda ao longo de  $Y = 3,5$  mm no plano XY com  $Z = 5$  mm, excitados a c) 14 Hz e d) 60 kHz.

Comparando os estímulos com formas de onda diferentes, denotam-se campos elétricos superiores ao longo da estrutura óssea no caso de onda quadrada. Considerando apenas os gráficos da Figura 5.20, ao alterar o sinal quadrado para sinusoidal, verificou-se, à frequência de 14 Hz, uma diminuição média do campo elétrico de 0,127 mV/mm e 0,1590 mV/mm, nos modelos sem camada líquida e com camada de 1 mm de espessura, respetivamente. Já em relação à frequência de 60 kHz, foram constatadas variações médias do campo elétrico de 75,9 mV/mm no modelo sem camada, e 15,2 mV/mm correspondente ao modelo com 1 mm de camada.

A estimulação elétrica que resultou no campo elétrico máximo de 0,8156 V/mm (60 kHz, 10 V e onda quadrada) no ponto  $(X_{local}; Y; Z) = (0,2538; 3,5; 5)$  mm, sofreu um decréscimo ao alterar a forma de onda para sinal sinusoidal, resultando num valor de 0,6976 V/mm, o que resulta numa diferença de cerca de 14,5%.

Correlações superiores a 98%, foram observadas entre as curvas da Figura 5.20. As curvas que apresentam maior correlação, correspondem ao modelo sem camada líquida, estimulados com uma frequência de 14 Hz, apresentando um valor de 99,9% na Figura 5.20a (curvas a azul), e 99,8% na Figura 5.20c (curvas a azul).

Na Figura 5.21, é possível consultar a distribuição do campo elétrico ao longo de toda a estrutura óssea e comparar o efeito da forma de onda, nos modelos com camada líquida de 1 mm estimulados à frequência de 14 Hz e 60 kHz. Verificam-se campos elétricos inferiores quando aplicada a forma de onda sinusoidal (Figuras 5.21b e 5.21d), quando comparados aos resultados obtidos com forma de onda quadrada (Figuras 5.21a e 5.21c).

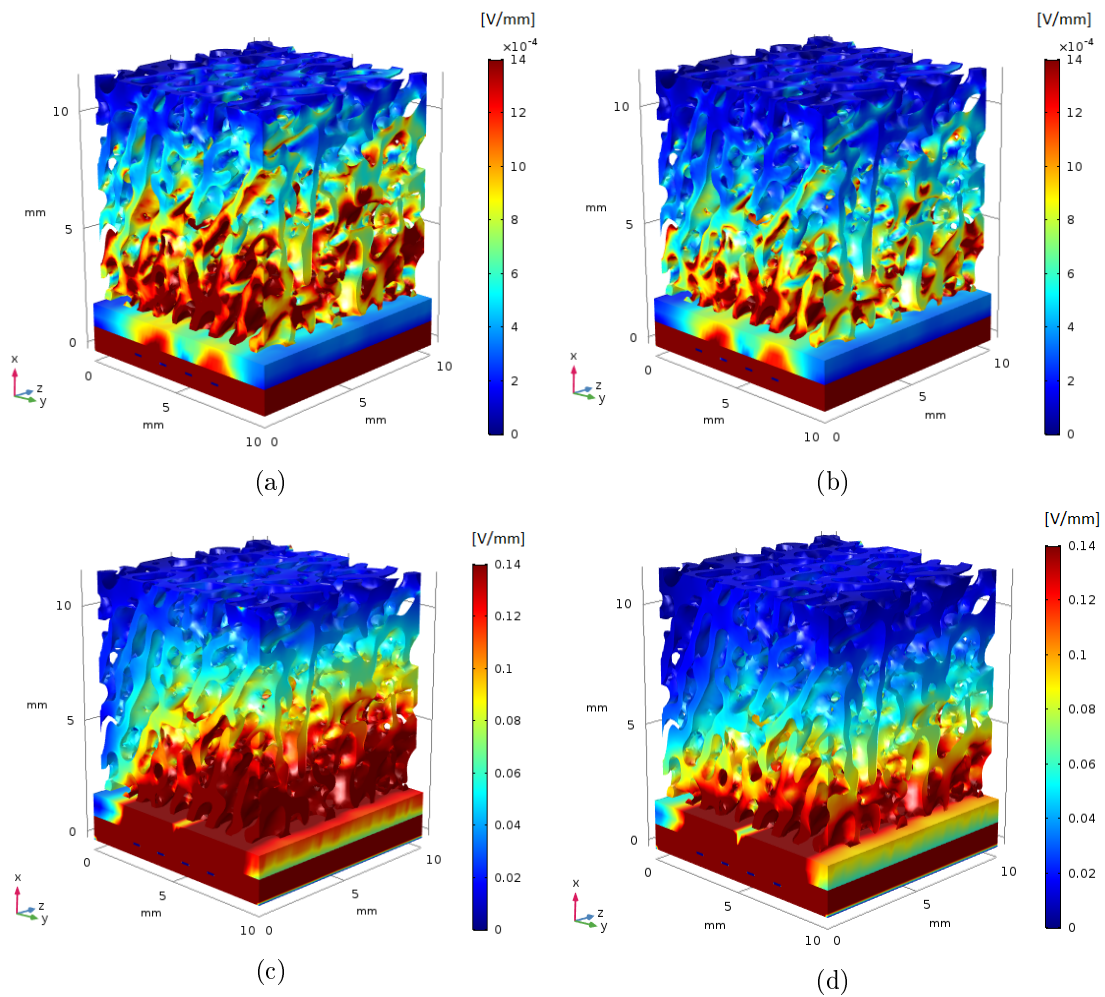


Figura 5.21: Distribuição do campo elétrico ao longo do modelo real, com camada líquida de 1 mm de espessura. Excitação elétrica de  $10 V_{pico}$ : a) com forma de onda quadrada à frequência de 14 Hz; b) com forma de onda sinusoidal à frequência de 14 Hz; c) com forma de onda quadrada à frequência de 60 kHz; d) com forma de onda sinusoidal à frequência de 60 kHz. Nota: A parte líquida encontra-se oculta para que se consiga observar a parte mineral com maior pormenor.

### 5.1.7 Fixação na interface osso-implante

A presença da envolvente líquida, mencionada na subsecção 4.3 do Capítulo 4, não permite simular o caso da fixação total entre o osso e o implante, e apesar desta ter sido a estrutura considerada ao longo de toda a dissertação, nesta subsecção é realizada uma análise para perceber de que forma os resultados podem ser influenciados pela presença desta. Assim sendo, transformou-se apenas a parte líquida que se encontra a azul na Figura 5.22, em parte mineral (hidroxiapatite), a qual corresponde a uma espessura de 0,2538 mm.

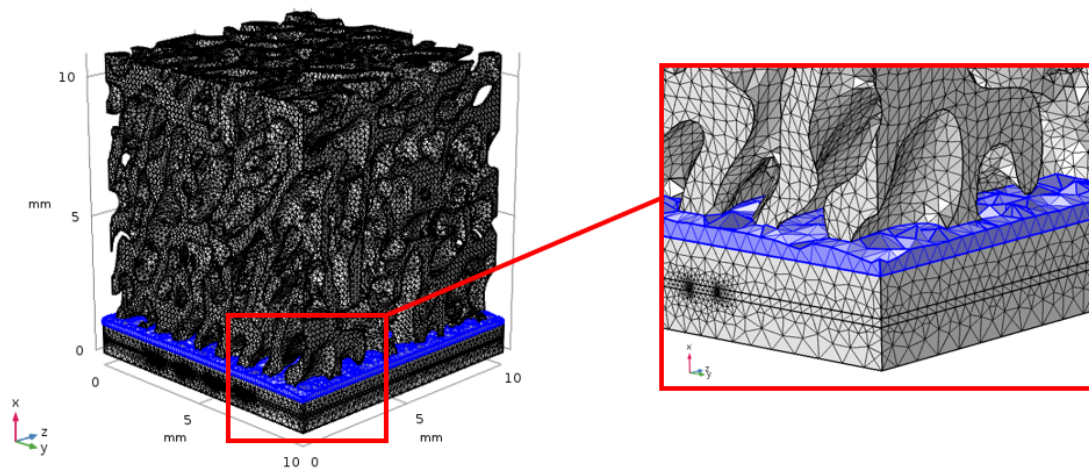


Figura 5.22: Malha do modelo real com representação a azul da parte líquida transformada em mineral (hidroxiapatite). Nota: A restante parte líquida encontra-se oculta.

Uma vez que esta análise serviu apenas para perceber a influência dessa envolvente, analisou-se essa transformação apenas no modelo sem camada líquida ( $0 \mu\text{m}$ ) e estimulado com tensão de  $5 \text{ V}$ , com forma de onda quadrada e à frequência de  $32 \text{ kHz}$ . É também importante referir que, uma vez que esta análise foi realizada para efeitos comparativos, retiraram-se os valores do campo elétrico a partir da coordenada  $X_{local} = 0,2538 \text{ mm}$ , também no modelo alterado.

Na Figura 5.23 podem ser comparados os resultados obtidos ao longo das linhas  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$  e  $Y = 3,5 \text{ mm}$  no plano  $XY$  com  $Z = 5 \text{ mm}$ , nos dois casos (com envolvente líquida ou com parte da envolvente transformada em parte mineral). Ambos os gráficos apresentaram uma correlação cruzada superior a  $99,7\%$ .

Quantificando o campo elétrico, ao transformar a margem líquida em mineral, denotou-se um aumento médio do campo elétrico de  $20,6 \text{ mV/mm}$  na linha  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$  (Figura 5.23a) e  $5,1 \text{ mV/mm}$  ao longo de  $Y = 3,5 \text{ mm}$  (Figura 5.23b). Com a alteração das propriedades dessa camada, o campo máximo observado subiu de  $0,3821 \text{ V/mm}$  para  $0,5179 \text{ V/mm}$ , resultando num aumento de  $35,5\%$ .

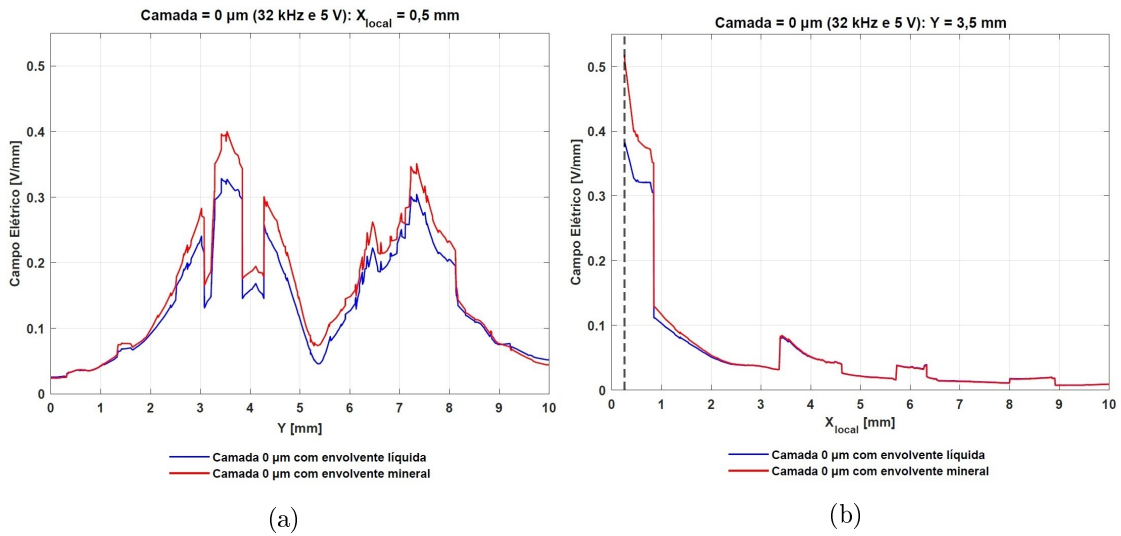


Figura 5.23: Variação do campo elétrico nos modelos sem camada líquida, com e sem transformação da envolvente líquida em mineral, ao longo dos eixos a)  $X_{local} = 0,5$  mm e b)  $Y = 3,5$  mm, no plano XY com  $Z = 5$  mm.

Na Figura 5.24 é possível observar a distribuição do campo elétrico ao longo da estrutura mineral, antes de transformar a camada mencionada em parte mineral e depois.

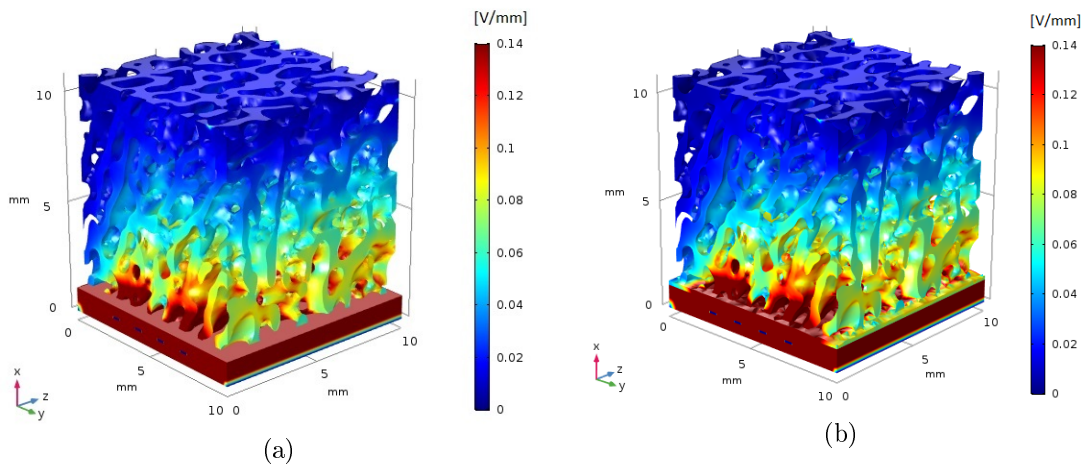


Figura 5.24: Distribuição do campo elétrico ao longo dos modelos sem camada líquida, a) antes e b) após a transformação mencionada.

## 5.2 Sistema de monitorização capacitivo

### 5.2.1 Capacidade elétrica

Como mencionado na secção 3.4 do Capítulo 4, um sistema capacitivo, para além de ter a capacidade de atuação na interface osso-implante, pode também monitorizar o estado da mesma. Assim sendo, e recorrendo aos dados experimentais [18], determinou-se a capacidade elétrica no modelo real apresentado nesta dissertação.

Apesar dos valores experimentais corresponderem a descolamentos asséticos na gama -0,25 a 4 mm, o intervalo de dados utilizado neste estudo é referente apenas a descolamentos asséticos compreendidos entre 0 e 1 mm. Assim sendo, na Figura 5.25 encontram-se os resultados obtidos computacional e experimentalmente.

Enquanto que a capacidade elétrica obtida nos ensaios experimentais variou entre 2,5112 pF e 2,5829 pF, na simulação computacional a gama destes foi de 0,98286 pF a 1,2384 pF. Ainda na Figura 5.25, foi observada uma correlação entre as curvas de 91,27%.

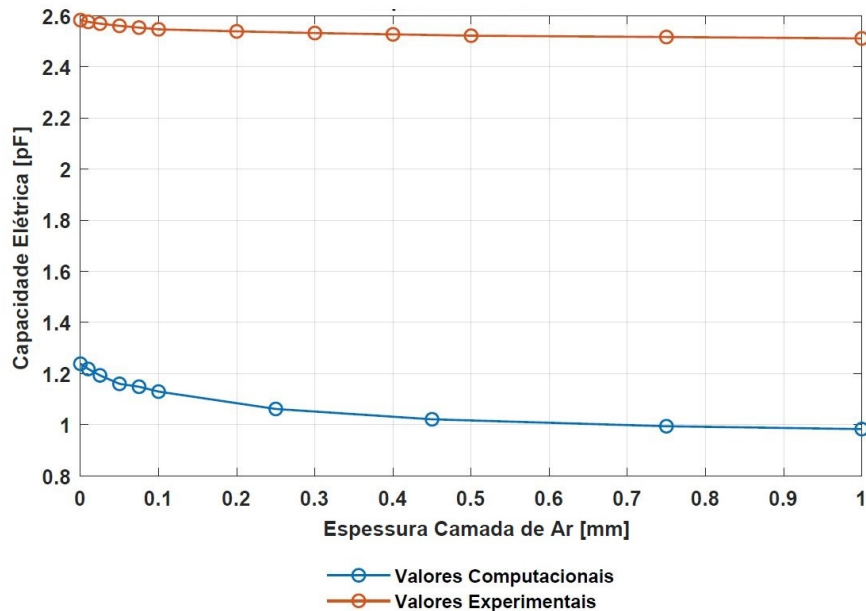


Figura 5.25: Variação da capacidade elétrica. Valores obtidos através do modelo computacional e nos ensaios experimentais.

É notável a diferença, em termos de grandeza, entre os resultados experimentais e computacionais. Como já referido no Capítulo 4, nos ensaios *in vitro* são contabilizados fatores que influenciam os resultados. Na Figura 5.26 apresentam-se os resultados normalizados, onde se denotou uma correlação de 98,75% entre as curvas. Pela observação deste gráfico, verifica-se uma aproximação dos resultados nos descolamentos asséticos mais próximos de 0 mm.



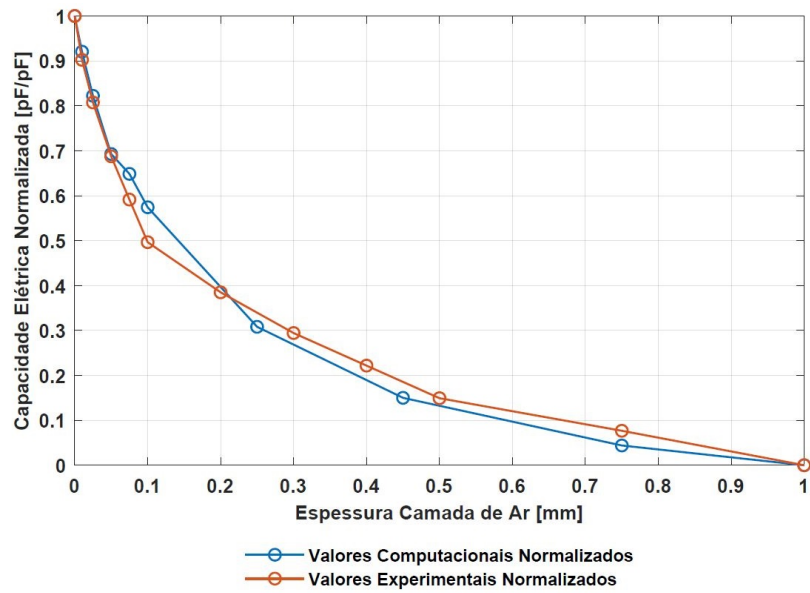


Figura 5.26: Validação da previsão computacional comparativamente aos ensaios experimentais da arquitetura do sistema capacitivo de eletrodos planares listrados, onde se encontra a capacitância elétrica normalizada nos dois casos.

Posteriormente, fez-se uma regressão linear entre os dados experimentais e computacionais (Figura 5.27), a partir da qual se obteve um coeficiente de determinação ( $R^2$ ) de 0,9898. Neste caso, este valor expressa a quantidade de variância dos dados computacionais quando comparados aos experimentais. Uma vez que o  $R^2$  varia entre 0 e 1, pode-se afirmar que o modelo computacional se ajusta à amostra (modelo experimental), com uma forte correlação de 98,98%.

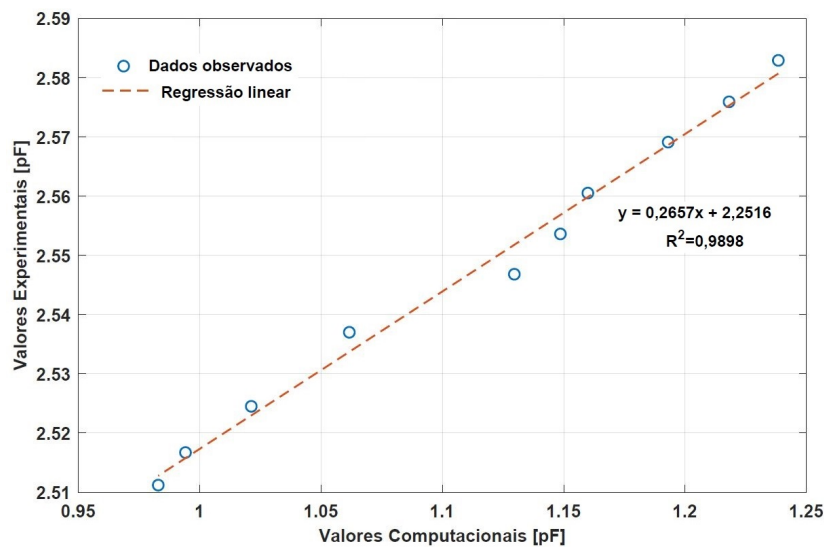


Figura 5.27: Regressão linear dos resultados experimentais e computacionais, com equação da linha de tendência e coeficiente de determinação.





## Capítulo 6

# Discussão de resultados

### 6.1 Sistema de estimulação capacitivo

Apesar de haver diversos estudos que destacam a potencialidade da estimulação óssea como forma de melhorar o estado de fixação entre o osso e o implante, prevenindo a necessidade de cirurgias de revisão, não há ainda parâmetros estabelecidos como os mais apropriados. Esta dissertação, contribuiu também para essa investigação, avaliando a influência desses parâmetros através de modelos computacionais.

Pela análise dos resultados obtidos nos modelos desenvolvidos, é possível quantificar as variações na interface osso-implante, destacando-se alterações do campo elétrico entre 0 e 0,8156 V/mm, dependendo da zona óssea, dos parâmetros aplicados, assim como do estado de fixação osso-implante. Com o aumento do descolamento assético da interface osso-implante, denotou-se um decréscimo nos campos elétricos obtidos, o que evidencia a dificuldade de estimulação para estados avançados de falta de fixação osso-implante. Observou-se também uma correlação direta entre o aumento da frequência de excitação e o campo elétrico ao longo da estrutura óssea, aumento este para estímulos considerados mais osteogênicos. A alteração de baixas frequências (14 Hz) para altas (32 kHz e 60 kHz), denotou um efeito positivo no campo elétrico numa escala de  $10^3$  V/mm. O mesmo acontece com a tensão aplicada aos eletrodos, uma vez que a alteração de 5 V para 10 V, evidenciou aumentos de cerca de 100% segundo uma relação de proporcionalidade direta. No que diz respeito à forma de onda, também o sinal quadrado demonstrou campos elétricos superiores na estrutura óssea. Posto isto, encontra-se na Tabela 6.1 a influência dos parâmetros no campo elétrico. De um modo geral, o aumento da frequência e da tensão da excitação originam campos elétricos mais elevados, assim como a forma de onda quadrada quando comparada à sinusoidal. À medida que as distâncias peri-implantares aumentam entre o osso e o implante (a que correspondem descolamentos cada vez mais significativos), o campo elétrico denota-se inferior.

Em termos percentuais, correlações superiores a 98% foram encontradas nos vários gráficos apresentados, à exceção do modelo simplificado que apresentou uma correlação inferior a 90%, ao comparar os seus valores com o modelo real. Esta diferença de valores pode ser justificada por vários fatores, como por exemplo o baixo refinamento da malha do modelo simplificado quando comparado ao modelo real, ou até mesmo a sua simples estrutura óssea.

Tabela 6.1: Influência da alteração dos parâmetros no campo elétrico obtido.

Parâmetros	Campo Elétrico
↗ Frequência [Hz]	↗
↗ Tensão [V]	↗
↗ Descolamento Assético [mm]	↘

No que concerne à envolvente líquida à volta de toda a parte mineral, causada pelo tamanho superior da parte orgânica do osso, este é um aspeto a melhorar futuramente, uma vez que prejudica negativamente os resultados. Por outro lado, os campos elétricos apresentados, podem ser considerados subdimensionados, uma vez que a margem líquida, considerada entre a parte mineral e a placa polimérica, não existe na interface osso-implante aquando do estado de fixação. Posto isto, pode-se afirmar que, à exceção dos resultados apresentados na secção 5.1.7, não há mais nenhum modelo representativo da fixação osso-implante.

Embora os resultados simulados não tenham sido ainda validados experimentalmente, a metodologia do sistema capacitivo aqui estudado cumpre com os sete requisitos necessários ao fornecimento de estímulos elétricos, apresentados na subsecção 1.3.2.2.

Nos estudos descritos na revisão de literatura (Tabelas A.1 a A.12 do Apêndice A) verificou-se maior proliferação numa gama de valores de intensidade de campo elétrico entre  $1 \times 10^{-8}$  V/mm e 6 V/mm [53; 63]. Já em relação à diferenciação e mineralização, campos elétricos de  $55 \times 10^{-4}$  V/mm, 0,01 V/mm, 0,02 V/mm, 0,2 V/mm, e 6 V/mm, mostraram-se eficientes no aumento dos marcadores de diferenciação e mineralização [54; 66; 98]. Apesar dos estudos *in vivo* apresentarem somente resultados em termos de percentagem de sucesso, e apenas uma pequena percentagem mencionar a intensidade de campo elétrico aplicado, denotou-se cicatrização de fraturas para valores entre 0,165 V/mm e 0,66 V/mm. Em contrapartida, campos elétricos de 1,32 V/mm dificultaram a cicatrização, pelo que intensidades excessivas podem também prejudicar o sucesso pretendido. De modo complementar, apresenta-se na Figura 6.1 uma representação esquemática das intensidades do campo elétrico e frequências que potenciaram os resultados mais osteogénicos, assim como alguns dos resultados obtidos neste trabalho, para possível comparação. Posto isto, todos os valores alcançados neste estudo demonstram a sua eficácia para potenciar a regeneração óssea, verificando-se para altas frequências (32 e 60 kHz) valores de campo elétrico muito próximos a um estudo de Soares dos Santos [36] que potenciou efeitos na diferenciação da matriz. Já a baixa frequência (14 Hz), os valores de campo elétrico obtidos foram também semelhantes a outros estudos que potenciaram tanto a proliferação, como a diferenciação e mineralização da matriz [52; 64; 65; 71; 76]. Conhecendo a intensidade de campo elétrico pretendido, é possível definir os parâmetros (tensão, frequência, forma de onda) de modo a obter os valores apropriados à osteogenicidade.

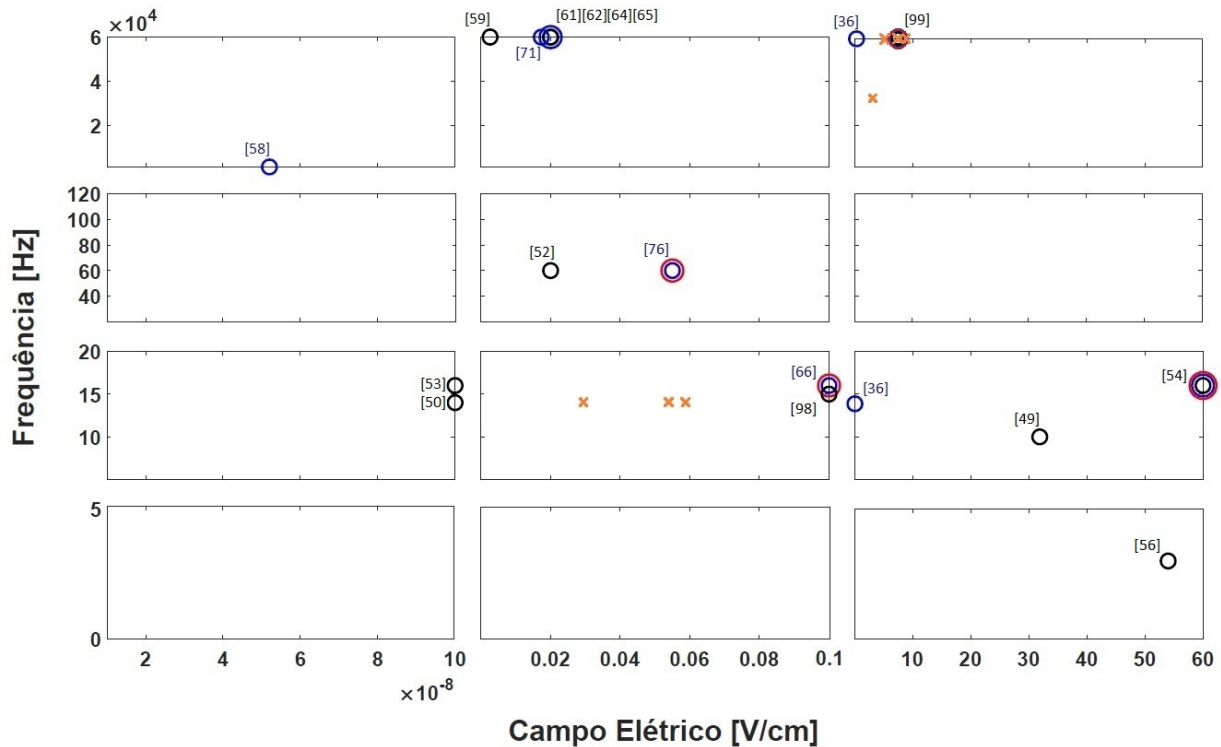


Figura 6.1: Representação esquemática dos resultados osteogênicos à estimulação elétrica por acoplamento capacitivo, onde os círculos de cor preta representam os resultados relativos à proliferação, os círculos azuis correspondem à diferenciação e os círculos vermelhos são referentes à mineralização da matriz. As cruces a laranja representam os resultados obtidos no presente estudo, os quais correspondem aos picos obtidos em algumas das estimulações elétricas estudadas.

É importante salientar uma vez mais, o pequeno número de estudos focados na intensidade de campo elétrico que potenciam os resultados mais osteogênicos, tornando impossível a correlação entre eles. Assim sendo, este trabalho serve também para criar uma nova referência nesta área. Ainda assim, de entre os parâmetros estudados ao longo desta dissertação, a excitação elétrica que potenciou campos elétricos superiores (8,156 V/cm) foi a tensão de 10 V, com forma de onda quadrada à frequência de 60 kHz. Segundo um estudo recente [99], excitações a 60 kHz e estímulos de 7 V/cm potenciaram maiores taxas de proliferação, diferenciação e mineralização, o que torna estes parâmetros promissores à estimulação osteogênica.

Em síntese, salienta-se a potencialidade do sistema capacitivo apresentado como forma de estimulação da interface osso-implante, podendo esta ser integrada futuramente em implantes ativos instrumentados. Contudo, salienta-se também a necessidade de mais estudos *in vitro* e *in vivo*, focados na intensidade do campo elétrico.

## 6.2 Sistema de monitorização capacitivo

Apesar da arquitetura do sistema capacitivo, apresentada nesta dissertação, não ter sido ainda testada *in vitro* como um sistema de estimulação, foi já validado como um sistema de monitorização da interface osso-implante, pelo mesmo grupo de investigação [18; 93]. Considerando apenas os descolamentos asséticos avaliados nesta dissertação, nesse trabalho foram verificados valores médios da capacidade elétrica entre 2,5112 pF e 2,5829 pF. Como forma de validar o modelo real estudado, no presente trabalho fez-se também a previsão computacional da capacidade elétrica.

Com base na análise dos resultados, pode-se confirmar a potencialidade de monitorização da interface osso-implante, e também a eficácia do modelo real como forma de previsão de resultados, uma vez que se observaram correlações entre os resultados computacionais e experimentais superiores a 90%, e portanto um erro inferior a 10%.

É importante salientar a diferença das estruturas ósseas utilizadas, uma vez que na simulação computacional se recorreu a um osso de ovelha, enquanto que os ensaios experimentais correspondem a amostras porcinas. Este fator pode também ser um indicador da diferença de resultados encontrada. A metodologia do sistema capacitivo apresentado, cumpre também com os cinco requisitos necessários à monitorização da interface osso-implante, mencionados na subsecção 1.3.2.2.

## Capítulo 7

# Conclusão e trabalhos futuros

Este estudo permitiu averiguar a distribuição do campo elétrico numa estrutura trabecular, em vários estágios de fixação óssea. Diferentes excitações elétricas demonstram diferentes resultados, o que permite identificar a dependência destes com a frequência, tensão e forma de onda da excitação do sistema capacitivo. Concluiu-se ainda que, para obter campos elétricos semelhantes em distintos estados de fixação, é necessário aplicar valores de frequência ou de tensão superiores nos casos mais críticos de descolamento assético.

Apesar da necessidade de estudos mais aprofundados nesta área, denota-se a potencialidade desta metodologia como forma de estimulação da interface osso-implante, podendo esta ser integrada futuramente em implantes ativos instrumentados. Confirmou-se ainda a possibilidade do sistema capacitivo utilizado como forma de sistema de monitorização da interface osso-implante.

Sugerem-se as seguintes propostas de trabalhos futuros:

- Realização de um maior número de ensaios *in vitro* e *in vivo* com o objetivo de identificar a gama de campos elétricos mais osteogénicos;
- Melhorar a estrutura óssea utilizada nos modelos computacionais, eliminando a envolvente líquida à volta da parte mineral;
- Identificar métodos para maximizar a intensidade do estímulo elétrico;
- Validação experimental dos resultados alcançados por via da simulação do sistema de estimulação capacitivo.



# Referências

- [1] M. P. Soares dos Santos, “A new concept model for instrumented active orthopaedic implants,” Ph.D. dissertation, 2016.
- [2] M. Gomes, “Modelo biofísico para análise da estimulação eletromagnética no osso.” Tese de Mestrado em Engenharia Mecânica, 2017.
- [3] S. Kurtz, K. Ong, E. Lau, F. Mowat, and M. Halpern, “Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030,” *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, vol. 89, no. 4, pp. 780–785, 2007.
- [4] R. Pivec, A. J. Johnson, S. C. Mears, and M. A. Mont, “Hip arthroplasty,” *The Lancet*, vol. 380, no. 9855, pp. 1768–1777, 2012.
- [5] S. M. Kurtz, E. Lau, K. Ong, K. Zhao, M. Kelly, and K. J. Bozic, “Future young patient demand for primary and revision joint replacement: National projections from 2010 to 2030,” *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 467, no. 10, pp. 2606–2612, 2009.
- [6] P. N. Baker, J. H. van der Meulen, J. Lewsey, and P. J. Gregg, “The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement.” *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B*, vol. 89, no. 7, pp. 893–900, 2007.
- [7] J. G. Anderson, R. L. Wixson, D. Tsai, S. D. Stulberg, and R. W. Chang, “Functional Outcome and Patient Satisfaction in Total Knee Patients Over the Age of 75,” *Journal of Arthroplasty*, vol. 11, no. 7, pp. 831–840, 1996.
- [8] A. Kassam, P. Dieppe, and A. Toms, “An analysis of time and money spent on investigating painful Total Knee Replacements,” *British Journal of Medical Practitioners*, vol. 5, no. 3, pp. 3–6, 2012.
- [9] N. B. Jain, L. D. Higgins, D. Ozumba, U. Guller, M. Cronin, R. Pietrobon, and J. N. Katz, “Trends in Epidemiology of Knee Arthroplasty in the United States, 1990-2000,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 52, no. 12, pp. 3928–3933, 2005.
- [10] A. J. Carr, O. Robertsson, S. Graves, A. J. Price, N. K. Arden, A. Judge, and D. J. Beard, “Knee replacement,” *The Lancet*, vol. 379, no. 9823, pp. 1331–1340, 2012.
- [11] E. Neri, “Artrose do Joelho.” [Online]. Available: <https://ortopediasp.com/artrose-do-joelho/>

- [12] M. Khan, K. Osman, G. Green, and F. S. Haddad, “The epidemiology of failure in total knee arthroplasty,” *The Bone & Joint Journal*, vol. 98, no. 1, pp. 105–112, 2016.
- [13] B. J. Mcgrory, C. D. Etkin, and D. G. Lewallen, “Comparing contemporary revision burden among hip and knee joint replacement registries,” *Arthroplasty Today*, vol. 2, no. 2, pp. 83–86, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.artd.2016.04.003>
- [14] Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry, “Hip, Knee & Shoulder Arthroplasty - Annual Report 2018,” pp. 1–144, 2018.
- [15] R. Brittain, E. Young, V. McCormack, and M. Swanson, “National Joint Registry 16th Annual Report,” no. December 2018, 2019.
- [16] E. A. Wright, J. N. Katz, J. A. Baron, R. J. Wright, H. Malchau, N. Mahomed, J. J. Prokopetz, and E. Losina, “Risk factors for revision of primary total hip replacement: Results from a national case-control study,” *Arthritis Care and Research*, vol. 64, no. 12, pp. 1879–1885, 2012.
- [17] L. E. Bayliss, D. Culliford, A. P. Monk, S. Glyn-Jones, D. Prieto-Alhambra, A. Judge, C. Cooper, A. J. Carr, N. K. Arden, D. J. Beard, and A. J. Price, “The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study,” *The Lancet*, vol. 389, no. 10077, pp. 1424–1430, 2017. [Online]. Available: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30059-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30059-4)
- [18] L. Henriques, “Sistemas de monitorização capacitivo para implantes ósseos instrumentados,” Ph.D. dissertation, Universidade de Aveiro, 2018.
- [19] M. Pennington, R. Grieve, J. S. Sekhon, P. Gregg, N. Black, and J. H. Meulen, “Cemented , cementless , and hybrid prostheses for total hip replacement : cost effectiveness analysis,” *BMJ*, vol. 1026, no. February, pp. 1–14, 2013.
- [20] A. Abdulkarim, P. Ellanti, N. Motterlini, T. Fahey, and J. M. O. Byrne, “Cemented versus uncemented fixation in total hip replacement: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials,” vol. 5, 2013.
- [21] D. Apostu, O. Lucaciu, C. Berce, D. Lucaciu, and D. Cosma, “Current methods of preventing aseptic loosening and improving osseointegration of titanium implants in cementless total hip arthroplasty: a review,” *Journal of International Medical Research*, vol. 46, no. 6, pp. 2104–2119, 2017.
- [22] M. P. Soares dos Santos, J. A. Ferreira, A. Ramos, J. A. Simões, R. Morais, N. M. Silva, P. M. Santos, M. J. Reis, and T. Oliveira, “Instrumented hip implants: Electric supply systems,” *Journal of Biomechanics*, vol. 46, no. 15, pp. 2561–2571, 2013.
- [23] S. R. Knight, R. Aujla, and S. P. Biswas, “Total Hip Arthroplasty - over 100 years of operative history,” vol. 3, pp. 2–4, 2011.



- [24] M. Merola and S. Affatato, “Materials for Hip Prostheses : A Review of Wear and Loading Considerations,” 2019.
- [25] J. A. Urban, K. L. Garvin, C. K. Boese, L. Bryson, D. R. Pedersen, J. J. Callaghan, and R. K. Miller, “Ceramic-on-Polyethylene Bearing Surfaces in Total Hip Arthroplasty: Seventeen to Twenty-one-Year Results,” *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 2009.
- [26] M. Karadsheh, “THA Prosthesis Design,” 2020. [Online]. Available: <https://www.orthobullets.com/recon/5033/tha-prosthesis-design>
- [27] R. F. Bernardo, “Sistema híbrido indutivo-capacitivo para operações de estimulação e monitorização em implantes ósseos instrumentados,” Tese de Mestrado em Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, 2019.
- [28] M. Navarro, A. Michiardi, O. Castano, and J. A. Planell, “Biomaterials in orthopaedics,” *Journal of The Royal Society Interface*, 2008.
- [29] K. S. Katti, “Biomaterials in total joint replacement,” *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 39, no. 3, pp. 133–142, 2004.
- [30] Medical Expo (by VirtualExpo Group), “Prosthesis.” [Online]. Available: <https://www.medicalexpo.com/>
- [31] J. H. G. T. C. Cachão, “Performance of a capacitive monitoring system for instrumented bone implants,” Tese de Mestrado em Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, 2019.
- [32] N. W. Rydell, “Forces acting in the femoral head-prosthesis. A study on strain gauge supplied prostheses in living persons,” pp. 1–132, 1966.
- [33] G. Bergmann, F. Graichen, J. Dymke, A. Rohlmann, G. N. Duda, and P. Damm, “High-tech hip implant for wireless temperature measurements in vivo,” *PLoS ONE*, vol. 7, no. 8, 2012.
- [34] M. P. Soares Dos Santos, J. A. Ferreira, A. Ramos, J. A. Simões, R. Morais, N. M. Silva, P. M. Santos, M. C. Reis, and T. Oliveira, “Instrumented hip joint replacements, femoral replacements and femoral fracture stabilizers,” *Expert Review of Medical Devices*, vol. 11, no. 6, pp. 617–635, 2014.
- [35] P. Damm, I. Kutzner, G. Bergmann, A. Rohlmann, and H. Schmidt, “Comparison of in vivo measured loads in knee, hip and spinal implants during level walking,” *Journal of Biomechanics*, vol. 51, pp. 128–132, 2017. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.11.060>
- [36] M. P. Soares dos Santos, A. Marote, T. Santos, J. Torrão, A. Ramos, J. A. Simões, O. A. Da Cruz E Silva, E. P. Furlani, S. I. Vieira, and J. A. Ferreira, “New cosurface capacitive stimulators for the development of active osseointegrative implantable devices,” *Scientific Reports*, vol. 6, no. February, pp. 1–15, 2016. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/srep30231>

- [37] A. E. H. Rolim, “Estudo in vivo de materiais biomiméticos, associados ou não à administração enteral de estrôncio, para o reparo de defeito ósseo,” *Repositório UFBA*, p. 217, 2013.
- [38] A. Completo and F. Fonseca, *Fundamentos de Biomecânica, Músculo-Esquelética e Ortopédica*, 2011.
- [39] R. Á. Goulart, “Estudo da influência dos parâmetros de impressão em estruturas produzidas à base de fosfatos de cálcio,” Ph.D. dissertation, 2015.
- [40] M. Nordin and V. Frankel, *Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System*, 4th ed., E. Lupash and H. A. Rybacki, Eds. Wolters Kluwer Health, 2001.
- [41] Britannica Online Encyclopedia, “Periosteum.” [Online]. Available: <https://www.britannica.com/science/periosteum>
- [42] T. A. Yorgan and T. Schinke, “Relevance of Wnt signaling for osteoanabolic therapy,” *Molecular and Cellular Therapies*, vol. 2, no. 1, p. 22, 2014.
- [43] C. Gabriel, S. Gabriel, and E. Corthout, “The dielectric properties of biological tissues: I. Literature survey,” *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, no. 11, pp. 2231–2249, 1996.
- [44] S. Gabriel, R. W. Lau, and C. Gabriel, “The dielectric properties of biological tissues : III . Parametric models for the dielectric spectrum of tissues,” *Phys. Med. Bio*, vol. 2271, 1996.
- [45] J. H. Cachão, M. P. Dos Santos, R. Bernardo, A. Ramos, R. Bader, J. A. Ferreira, A. T. Marques, and J. A. Simões, “Altering the course of technologies to monitor loosening states of endoprosthetic implants,” *Sensors (Switzerland)*, vol. 20, no. 1, pp. 7–10, 2020.
- [46] M. Griffin and A. Bayat, “Electrical stimulation in bone healing: critical analysis by evaluating levels of evidence.” *Eplasty*, vol. 11, no. June 2014, p. e34, 2011.
- [47] P. R. Kuzyk and E. H. Schemitsch, “The science of electrical stimulation therapy for fracture healing,” *Indian Journal of Orthopaedics*, vol. 43, no. 2, pp. 127–131, 2009.
- [48] J. P. d. A. Coutinho, “Estudo comparativo de atuadores capacitivos para implantes ativos.” Ph.D. dissertation, Universidade de Aveiro, 2017.
- [49] H. Ozawa, E. Abe, Y. Shibasaki, T. Fukuhara, and T. Suda, “Electric Fields Stimulate DNA Synthesis of Mouse Osteoblast-Like Cells (MC3T3-E1) by a Mechanism Involving Calcium Ions,” vol. 483, pp. 477–483, 1989.
- [50] R. J. Fitzsimmons, D. D. Strong, S. Mohan, and D. J. Baylink, “Low-amplitude, low-frequency electric field-stimulated bone cell proliferation may in part be mediated by increased IGF-II release,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 150, no. 1, pp. 84–89, 1992.

- [51] H. Zhuang, W. Wang, R. M. Seldes, A. D. Tahernia, H. Fan, and C. T. Brighton, “Electrical stimulation induces the level of TGF- $\beta$ 1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 237, no. 2, pp. 225–229, 1997.
- [52] C. T. Brighton, W. WANG, R. SELDES, G. ZHANG, and S. POLLACK, “Signal Transduction in Electrically Stimulated Bone Cells,” *The Journal of Bone & Joint Surgery. American volume*, vol. 83, no. 10, pp. 1514–1523, 2001.
- [53] R. J. Fitzsimmons, J. R. Farley, W. R. Adey, and D. J. Baylink, “Frequency dependence of increased cell proliferation, in vitro, in exposures to a low-amplitude, low-frequency electric field: Evidence for dependence on increased mitogen activity released into culture medium,” *Journal of Cellular Physiology*, vol. 139, no. 3, pp. 586–591, 1989.
- [54] M. Hartig, U. Joos, and H. P. Wiesmann, “Capacitively coupled electric fields accelerate proliferation of osteoblast-like primary cells and increase bone extracellular matrix formation in vitro,” *European Biophysics Journal*, vol. 29, no. 7, pp. 499–506, 2000.
- [55] I. Binderman, D. Somjen, Z. Shimshone, J. Levy, H. Fischler, and R. Korenstein, “Stimulation of skeletal-derived cell cultures by different electric field intensities is cell-specific.” vol. 844, pp. 273–279, 1985.
- [56] R. Korenstein, D. Somjen, H. Fischler, and I. Binderman, “Capacitative pulsed electric stimulation of bone cells. Induction of cyclic-AMP changes and DNA synthesis,” *BBA - Molecular Cell Research*, vol. 803, no. 4, pp. 302–307, 2020.
- [57] D. G. Lorich, C. T. Brighton, R. Gupta, J. R. Corsetti, S. E. Levine, I. D. Gelb, R. Seldes, and S. R. Pollack, “Biochemical pathway mediating the response of bone cells to capacitive coupling,” pp. 246–256, 1998.
- [58] S. Krueger, S. Achilles, J. Zimmermann, T. Tischer, R. Bader, and A. Jonitz-Heincke, “Re-Differentiation Capacity of Human Chondrocytes in Vitro Following Electrical Stimulation with Capacitively Coupled Fields,” *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, no. 11, p. 1771, 2019.
- [59] C. T. Brighton and W. P. McCluskey, “Response of Cultured Bone Cells to a Capacitively Coupled Electric Field: Inhibition of cAMP Response to Parathyroid Hormone,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 6, no. 4, pp. 567–571, 1988.
- [60] C. T. Brighton, E. Okereke, S. R. Pollack, and C. C. Clark, “In vitro bone-cell response to a capacitively coupled electrical field: The role of field strength, pulse pattern, and duty cycle,” pp. 255–262, 1992.
- [61] C. T. Brighton, W. Wang, and C. C. Clark, “Up-regulation of matrix in bovine articular cartilage explants by electric fields,” *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 342, no. 2, pp. 556–561, 2006.
- [62] ———, “The effect of electrical fields on gene and protein expression in human osteoarthritic cartilage explants,” *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, vol. 90, no. 4, pp. 833–848, 2008.

- [63] H. P. Wiesmann, M. Hartig, U. Stratmann, U. Meyer, and U. Joos, "Electrical stimulation influences mineral formation of osteoblast-like cells in vitro," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*, vol. 1538, no. 1, pp. 28–37, 2001.
- [64] J. Xu, W. Wang, C. C. Clark, and C. T. Brighton, "Signal transduction in electrically stimulated articular chondrocytes involves translocation of extracellular calcium through voltage-gated channels," *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 17, no. 3, pp. 397–405, 2009. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.07.001>
- [65] W. Wang, Z. Wang, G. Zhang, C. C. Clark, and C. T. Brighton, "Up-regulation of chondrocyte matrix genes and products by electric fields," *Clinical Orthopaedics and Related Research*, no. 427 SUPPL., pp. 163–173, 2004.
- [66] M. Griffin, A. Sebastian, J. Colthurst, and A. Bayat, "Enhancement of differentiation and mineralisation of osteoblast-like cells by degenerate electrical waveform in an in vitro electrical stimulation model compared to capacitive coupling." *PloS one*, vol. 8, no. 9, 2013.
- [67] M. Hronik-Tupaj, W. L. Rice, M. Cronin-Golomb, D. L. Kaplan, and I. Georgakoudi, "Osteoblastic differentiation and stress response of human mesenchymal stem cells exposed to alternating current electric fields," *BioMedical Engineering Online*, vol. 10, pp. 1–22, 2011.
- [68] C. M. Creecy, C. F. O'Neill, B. P. Arulanandam, V. L. Sylvania, C. S. Navara, and R. Bizios, "Mesenchymal stem cell osteodifferentiation in response to alternating electric current," *Tissue Engineering - Part A*, vol. 19, no. 3-4, pp. 467–474, 2013.
- [69] J. CAO, Y. MAN, and L. LI, "Electrical stimuli improve osteogenic differentiation mediated by aniline pentamer and PLGA nanocomposites," *Biomedical Reports*, vol. 1, no. 3, pp. 428–432, 2013.
- [70] P. R. Supronowicz, P. M. Ajayan, K. R. Ullmann, B. P. Arulanandam, D. W. Metzger, and R. Bizios, "Novel current-conducting composite substrates for exposing osteoblasts to alternating current stimulation," *Journal of Biomedical Materials Research*, vol. 59, no. 3, pp. 499–506, 2001.
- [71] Z. Wang, W. C. Hutton, and S. T. Yoon, "The effect of capacitively coupled (CC) electrical stimulation on human disc nucleus pulposus cells and the relationship between CC and BMP-7," *European Spine Journal*, vol. 26, no. 1, pp. 240–247, 2017.
- [72] Y. Min, Y. Liu, Y. Poojari, J. C. Wu, B. E. Hildreth, T. J. Rosol, and A. J. Epstein, "Self-doped polyaniline-based interdigitated electrodes for electrical stimulation of osteoblast cell lines," *Synthetic Metals*, vol. 198, pp. 308–313, 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.synthmet.2014.10.035>
- [73] M. P. Soares dos Santos, J. Coutinho, A. Marote, B. Sousa, A. Ramos, J. A. Ferreira, R. Bernardo, A. Rodrigues, A. T. Marques, O. A. Cruz e Silva, E. P. Furlani, J. A. Simões, and S. I. Vieira, "Capacitive technologies for highly controlled and personalized electrical stimulation by implantable biomedical

- systems,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 1–20, 2019. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-41540-3>
- [74] S. Meng, Z. Zhang, and M. Rouabhia, “Accelerated osteoblast mineralization on a conductive substrate by multiple electrical stimulation,” *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, vol. 29, no. 5, pp. 535–544, 2011.
- [75] S. Meng, M. Rouabhia, and Z. Zhang, “Electrical stimulation modulates osteoblast proliferation and bone protein production through heparin-bioactivated conductive scaffolds,” *Bioelectromagnetics*, vol. 34, no. 3, pp. 189–199, 2013.
- [76] G. Jin and G. Kim, “The effect of sinusoidal AC electric stimulation of 3D PCL/CNT and PCL/ $\beta$ -TCP based bio-composites on cellular activities for bone tissue regeneration,” *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 1, no. 10, pp. 1439–1452, 2013.
- [77] A. S. Çakmak, S. Çakmak, J. D. White, W. K. Raja, K. Kim, S. Yigit, D. L. Kaplan, and M. Gumusderelioglu, “Synergistic Effect of Exogeneous and Endogeneous Electrostimulation on Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells Seeded on Silk Scaffolds,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 34, no. 4, pp. 581–590, 2016.
- [78] C. T. Brighton and S. R. Pollack, “Treatment of Nonunion of the Tibia with a Capacitively Coupled Electrical Field,” *The Journal of Trauma*, vol. 24, 1984.
- [79] A. Impagliazzo, A. Mattei, G. F. Spurio Pompili, S. Setti, and R. Cadossi, “Treatment of nonunited fractures with capacitively coupled electric field,” *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, vol. 7, no. 1, pp. 16–22, 2006.
- [80] E. Antero Mäkelä, “Capacitively Coupled Electrical Field in the Treatment of a Leg Fracture After Total Knee Replacement,” *Journal of Orthopaedic Trauma*, vol. 6, pp. 237–240, 1992.
- [81] G. Scott and J. B. King, “A prospective, double-blind trial of electrical capacitive coupling in the treatment of non-union of long bones,” *J. Bone Jt. Surg*, 1994.
- [82] C. T. Brighton and S. R. Pollack, “Treatment of Recalcitrant Non-Union with a Capacitively Coupled Electrical Field,” *The Journal of Bone and Joint Surgery*, vol. 67, no. 4, pp. 577–585, 1985.
- [83] P. Zamora-Navas, A. Borrás Verdura, R. Antelo Lorenzo, J. R. Saras Ayuso, and M. C. Peña Reina, “Electrical Stimulation of Bone Nonunion with the Presence of a Gap,” *Acta Orthopaedica Belgica*, vol. 61, 1995.
- [84] C. B. Goodwin, C. T. Brighton, R. D. Guyer, J. R. Johnson, K. I. Light, and H. A. Yuan, “A Double-Blind Study of Capacitively Coupled Electrical Stimulation as an Adjunct to Lumbar Spinal Fusions,” pp. 1349–1357, 1999.
- [85] D. Garland, P. Holt, J. T. Harrington, J. Caldwell, T. Zizic, and J. Cholewczynski, “A 3-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety and efficacy of a highly optimized, capacitively coupled, pulsed electrical

- stimulator in patients with osteoarthritis of the knee,” *Osteoarthritis and Cartilage*, vol. 15, no. 6, pp. 630–637, 2007.
- [86] B. R. Beck, G. O. Matheson, G. Bergman, T. Norling, M. Fredericson, A. R. Hoffman, and R. Marcus, “Do capacitively coupled electric fields accelerate tibial stress fracture healing? A randomized controlled trial,” *American Journal of Sports Medicine*, vol. 36, no. 3, pp. 545–553, 2008.
- [87] M. Rossini, O. Viapiana, D. Gatti, F. De Terlizzi, and S. Adami, “Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain,” *Clinical Orthopaedics and Related Research*, vol. 468, no. 3, pp. 735–740, 2010.
- [88] C. T. Brighton, G. B. Pfeffer, and S. R. Pollack, “In vivo growth plate stimulation in various capacitively coupled electrical fields,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 1, no. 1, pp. 42–49, 1983.
- [89] J. R. Pepper, M. A. Herbert, J. R. Anderson, and W. P. Bobechko, “Effect of Capacitive Coupled Electrical Stimulation on Regenerate Bone,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 14, no. 2, pp. 296–302, 1996.
- [90] Jayanand and J. Behari, “Changes in bone histology due to capacitive electric field stimulation of ovariectomized rat,” no. December, pp. 720–725, 2009.
- [91] J. Manjhi, R. Mathur, and J. Behari, “Effect of low level capacitive-coupled pulsed electric field stimulation on mineral profile of weight-bearing bones in ovariectomized rats,” *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, vol. 92, no. 1, pp. 189–195, 2010.
- [92] C. T. Brighton, W. J. Hozack, M. D. Brager, R. E. Windsor, S. R. Pollack, E. J. Vreslovic, and J. E. Kotwick, “Fracture healing in the rabbit fibula when subjected to various capacitively coupled electrical fields,” *Journal of Orthopaedic Research*, vol. 3, no. 3, pp. 331–340, 1985.
- [93] M. P. Soares dos Santos, R. Bernardo, L. Henriques, A. Ramos, J. A. F. Ferreira, E. P. Furlani, A. Torres Marques, and J. A. O. Simões, “Towards an effective sensing technology to monitor micro-scale interface loosening of bioelectronic implants,” *Scientific Reports*, 2021.
- [94] R. U. Mene, M. P. Mahabole, K. C. Mohite, and R. S. Khairnar, “Improved gas sensing and dielectric properties of Fe doped hydroxyapatite thick films: Effect of molar concentrations,” *Materials Research Bulletin*, vol. 50, pp. 227–234, 2014. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.materresbull.2013.10.040>
- [95] J. P. Gittings, C. R. Bowen, A. C. Dent, I. G. Turner, F. R. Baxter, and J. B. Chaudhuri, “Electrical characterization of hydroxyapatite-based bioceramics,” *Acta Biomaterialia*, vol. 5, no. 2, pp. 743–754, 2009. [Online]. Available: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2008.08.012>
- [96] A. Andryieuski, S. M. Kuznetsova, S. V. Zhukovsky, Y. S. Kivshar, and A. V. Lavrinenko, “Water: Promising Opportunities for Tunable All-dielectric Electromagnetic Metamaterials,” *Scientific Reports*, vol. 5, pp. 1–9, 2015.

- 
- [97] V. P. Tomaselli and M. H. Shamos, “Electrical properties of hydrated collagen. I. Dielectric properties,” *Biopolymers*, vol. 12, no. 2, pp. 353–366, 1973.
- [98] M. Griffin, S. A. Iqbal, A. Sebastian, J. Colthurst, and A. Bayat, “Degenerate wave and capacitive coupling increase human MSC invasion and proliferation while reducing cytotoxicity in an in vitro wound healing model,” *PLoS ONE*, vol. 6, no. 8, 2011.
- [99] B. M. Sousa, C. R. Correia, J. A. F. Ferreira, J. F. Mano, E. P. Furlani, M. P. Soares dos Santos, and S. I. Vieira, “Capacitive interdigitated delivery system of high osteogenic performance for personalized acting-sensing implantable devices,” 2021.
- [100] A. Danon and R. Korenstein, “720-capacitive pulsed electrical stimulation induction of calcium uptake \* of bone cells:,” *Journal of Electroanalytical Chemistry*, vol. 174, no. October 1980, pp. 49–54, 1984.
- [101] M. Á. Trillo, M. A. Martínez, and A. Úbeda, “Effects of the signal modulation on the response of human fibroblasts to in vitro stimulation with subthermal RF currents,” *Electromagnetic Biology and Medicine*, vol. 00, no. 00, pp. 1–9, 2020. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1080/15368378.2020.1830796>
- [102] F. Benazzo and M. Mosconi, “Use of Capacitive Coupled Electric Fields in Stress Fractures in Athletes,” no. 310, pp. 145–149, 1995.





# Apêndices



## Apêndice A

# Parâmetros importantes de estimulação e condições do meio a estimular

Tabela A.1: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em linhas celulares. (ND - Características não definidas; EE - Estimulação elétrica; IA - Quantificação de DNA exógeno;  $^3\text{H}$  - Timidina; TGF- $\beta$ 1 - Fator de transformação de crescimento beta; DNA - Ácido desoxirribonucleico). [49] [50] [51] [52]

Autor	Cultura celular			Características do estímulo						Resultados osteogênicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Ozawa <i>et al.</i> (1989) [49]	MC3T3-E1	Pré confluyente	Quadrada (duty cycle: 3%)	10	ND	14,5	20 h	68 h [24 h sem EE, 20 h EE, 24 h sem EE]	≈ IA	-	-	
									20,3	≈ IA	-	-
									31,9	↑ IA (+100%)	-	-
							31,9	72h [24h sem EE; 5min., 6h, 20h EE =48h]	5 min	↑ IA (+35 -100%)	-	-
									6 h		-	-
									20 h		-	-
Fitzsimmons <i>et al.</i> (1992) [50]	TE-85	Pré confluyente	Sinusoidal	10	ND	$1 \times 10^{-7}$	30 min	66,5h [48h sem EE (24h Serum + 24h Serum-free) + 30 min EE + 18 h]	↓ $^3\text{H}$ -timidina (-3%)	-	-	
									12	↑ $^3\text{H}$ -timidina (+5%)	-	-
									14	↑ $^3\text{H}$ -timidina (+27%)	-	-
									16	≈ $^3\text{H}$ -timidina (+0%)	-	-
Zhuang <i>et al.</i> (1997) [51]	MC3T3-E1	2 dias pós-confluência	Sinusoidal	60k	ND	0,02	24 h	24 h	↑ TGF- $\beta$ 1 mRNA (+38,8%)	-	-	
									↑ $^3\text{H}$ -timidina (+18,7%)	-	-	
Brighton <i>et al.</i> (2001) [52]	MC3T3-E1	2 dias pós-confluência	Sinusoidal	60	ND	0,02	30 min	24 h	↑ DNA (17%)	-	-	
							2 h		↑ DNA (23%)	-	-	
							6 h		↑ DNA (25%)	-	-	
							24 h		↑ DNA (49%)	-	-	

Tabela A.2: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em linhas celulares e células estaminais. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; MetB - Ensaio de viabilidade metabólica celular; Nr. Cel. - Contagem direta das células; ALPa - Atividade de fosfatase alcalina; ALPe- Expressão de fosfatase alcalina; Col.I - Colagénio do tipo I; MM - Mineralização da matriz; OC - Osteocalcina) [66] [72] [36] [73]

Autor	Cultura celular			Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Griffin <i>et al.</i> (2013) [66]	Linha celular	SaOS-2	Não confluyente	Degenerada	16	$62,5 \times 10^3$	0,1	4 h	28h [4h EE + 20h sem EE + 4h EE]	↑MetB. A (2h) ↓MetB.A (28h)	↑ALPa(m) (28h), ALPa(i) (2h, 26h, 28h), ALPe; ↑Col I; ↑OPN; ↑ON; ↑BSP	↑MM (+480%) (28h)
Min <i>et al.</i> (2014) [72]	Células estaminais	BMSCs (ratos)	Confluente	Sinusoidal	1k	ND	ND	24 horas/dia	12 dias	-	↑ ALP (+11,30% dia 3) (+10,45% dia 6) (+6,38% dia 9) (-13,63% dia 12)	-
	Linha celular	MC3T3-E1								-	↑ ALP (+1.70% dia 3) (+25% dia 6) (+43,59% dia 9) (+30,23% dia 12)	-
Soares dos Santos <i>et al.</i> (2016) [36]	Linha celular	MC3T3-E1	Pré-confluente	Sinusoidal	14	ND	ND	4 horas/dia	21 dias	Nr. Cel. (≈50%)	↓ ALP (-9,52%) ↑ Col I (+1,75% dia 7) (+56,67% dia 14)	-
					60k			0,5 horas/dia	21 dias	Nr. Cel. (≈50%)	↓ ALP (-9,52%) ↑ Col I (+100% dia 7) (+80% dia 14)	-
Soares dos Santos <i>et al.</i> (2019) [73]	Linha celular	MC3T3	Não confluyente e confluyente	Sinusoidal	14	ND	ND	ND	ND	↓ Nr. Cel. (-25%) a alta confluência	↑ ALP (até +21%) ≈ Col I	≈ OC
				60k	↑ Nr. Cel. (+33%) a baixa confluência							

Tabela A.3: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células estaminais. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; MetB - Ensaio de viabilidade metabólica celular; Nr. Cel. - Contagem direta das células; ALP - Fosfatase alcalina; Col.I - Colagénio do tipo I; OPN - Osteoponina; OC - Osteocalcina). [98] [67] [68]

Autor	Cultura celular			Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Griffin <i>et al.</i> (2011) [98]	Células estaminais	hBM-MSCs	ND	Degenerada	15	$62,5 \times 10^{-3}$	0,1	3 horas/dia	5 dias	↑ MetB	-	-
Hronik-Tupaj <i>et al.</i> (2011) [67]		hMSCs	Confluente	Sinusoidal	60k	ND	0,02	40 minutos/dia	28 dias	-	↑ ALP (≈ dia 5) (-57,14% dia 10) (+86,43% dia 15) (+99,37% dia 20); ↑ Col I (- 87,20% dia 5) (≈ dia 10) (+90,11% dia 15) (+90,77% dia 20)	-
Creecy <i>et al.</i> (2013) [68]		hMSCs	(em hidrogel)	Sinusoidal	10	ND	ND	6 horas/dia	14 dias	-	≈ Runx2 ≈ osterix ≈ OPN	↑ OC

Tabela A.4: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células primárias e linhas celulares. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; IA - Quantificação de DNA exógeno; Nr. Cel. - Contagem direta das células; DNA - Ácido desoxirribonucleico; ALPa - Atividade de fosfatase alcalina; FN - Fibronectina; ON - Osteonectina; OC - Osteocalcina; Col.I - Colagénio do tipo I; BSP - Sialoproteína óssea;  $Ca^{2+}$  - Cálcio). [56] [100] [53] [54] [57]

Autor	Cultura celular			Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Korenstein <i>et al.</i> (1984) [56]	Culturas primárias	Células de rato	Confluente	Quadrada (duty cycle $7,5 \times 10^{-3}$ %)	3	ND	13	5 min	24h [5 min EE + 24 h sem EE]	↑ IA (+ 40%)	-	-
							22			≈ IA	-	-
							54			↑ IA (+ 240%)	-	-
Danon <i>et al.</i> (1984) [100]		Células de rato	Pós-confluência	ND	3 a 100	ND	13 a 54	5 min	ND	-	-	↑ $Ca^{2+}$
Fitzsimmons <i>et al.</i> (1989) [53]		Células calvárias de aves	ND	Sinusoidal	8	ND	$1 \times 10^{-7}$	30 min	18,5h [30 min EE + 18 h sem EE]	≈ IA	-	-
					12					≈ IA	-	-
					16					↑ IA (+29%)	-	-
					20					≈ IA	-	-
					24					≈ IA	-	-
Hartig <i>et al.</i> (2000) [54]		Células de bovino	Sub-confluente	Dente de serra	16	ND	60	24 horas/dia	11 dias [4 dias sem EE + 7 dias EE]	↑ Nr. Cel. (+ 10- 30%) (dia 7)	↑ALPa (+200 a 300%)	-
	Confluente		22 dias [4 dias sem EE + 18 dias EE]						-	↑FN, ↑ON, ↑OC, ↑ Col I, ↑ BSP, ↑ Proteoglicanos (dias 9 a 22)	↑OC (dias 13 a 22)	
Lorich <i>et al.</i> (1998) [57]	Linha celular	MC3T3-E1	2 dias pós-confluência	Sinusoidal	60k	ND	$20 \times 10^{-3}$	24 horas	24 horas	↑ DNA (+22% a 45,3%)	-	-
	Culturas primárias	Células calvárias de rato										

Tabela A.5: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células primárias. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; Nr. Cel. - Contagem direta das células; MetB - Ensaios de viabilidade metabólica celular; BMP - Proteína morfogenética do osso; ON - Osteonectina; Col.I - Colagénio do tipo I; Ca<sup>2+</sup> - Cálcio). [63] [70] [69] [101]

Autor	Cultura celular			Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Wiesmann <i>et al.</i> (2001) [63]	Culturas primárias	Células primárias de bovino	Pré-confluente (Confluente antes da aplicação do estímulo)	Dente de serra	16	$63 \times 10^{-3}$	60	24 horas/dia	21 dias [7 dias sem EE + 14 dias EE]	-	-	↑[Ca <sup>2+</sup> ] <sub>ecm</sub> ; Corpos globulares mineralizados
							210			-	-	Alta deposição mineral (Cristais em forma de tiras)
Supronowicz <i>et al.</i> (2001) [70]		Osteoblastos de rato	Sub-confluente	ND	10	ND	ND	6 horas/dia	2 dias	Nr. Cel. (+46%) (2 dias)	-	-
			Confluente						21 dias	-	-	↑ Ca <sup>2+</sup> (+307% dia 21)
Cao <i>et al.</i> (2013) [69]	Osteoblastos de rato	(cultivados em compósitos de copolímeros AP/PLGA)	Sinusoidal	100	ND	ND	1 hora/dia	8 dias [1 dia sem EE + 7 dias EE]	↑ MetB	↑ BMP-2, Smad4, ON, Col I	-	
Trillo <i>et al.</i> (2020) [101]	Fibroblastos humanos	ND	Sinusoidal	20k	ND	ND	5 min	4 h e 10 min, 24 h, 48 h	↑ Nr. Cel. (+20,2%)	-	-	
				448k				↑ Nr. Cel. (+10,5%)				



Tabela A.6: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em células primárias. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; cAMP - Monofosfato cíclico de adenosina; [<sup>3</sup>H] - Timidina; ALPa - Atividade de fosfatase alcalina). [59] [60] [61] [62]

Autor	Cultura celular			Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Brighton <i>et al.</i> (1988) [59]		Culturas de rato	Confluente	Sinusoidal	60k	ND	$2,62 \times 10^{-3}$	2,5 min	7 dias	↑ cAMP (+72,2%)	-	-
								5 min		↑ cAMP (+28,7%)	-	-
								10 min		↑ cAMP (+75,1%)	-	-
								30 min		↑ cAMP (+10,0%)	-	-
Brighton <i>et al.</i> (1992) [60]		Culturas de rato	Confluente	Sinusoidal (com duty cycle variável de 25%, 2%, 0,5%, e 0,25%)	60k	ND	$20 \times 10^{-3}$	6 horas	72 h [6 h com EE, 8 h sem EE]	↑ [ <sup>3</sup> H]-timidina (+62,5%)	↑ ALPa (+26,2%)	-
							$1 \times 10^{-3}$			↑ [ <sup>3</sup> H]-timidina (+66,0%)	↓ ALPa (-11,3%)	-
							$1 \times 10^{-4}$			↑ [ <sup>3</sup> H]-timidina (+12,8%)	↑ ALPa (+25,0%)	-
					$1 \times 10^{-5}$		↑ [ <sup>3</sup> H]-timidina (+19,5%)			↑ ALPa (+15,2%)	-	
					10		$1 \times 10^{-7}$			↓ [ <sup>3</sup> H]-timidina (-5,5%)	↑ ALPa (+29,6%)	-
Brighton <i>et al.</i> (2006) [61]		Culturas de explantes de cartilagem articular bovina adulta	ND	Duty cycle 100%	60k	ND	$20 \times 10^{-3}$	30 min	7 ou 14 dias	-	↑ Colagénio (+14% após 7 dias e +71% após 14 dias); ↑ Proteoglicanos (+26% após 7 dias e +34% após 14 dias)	-
				Duty cycle 50%				1 hora (4 vezes/dia)			↑ expressão mRNA (do Col. II e ACAN)	
Brighton <i>et al.</i> (2008) [62]		Cultura de explantes de cartilagem osteoartrítica humana	ND	Duty cycle 100%	60k	ND	$20 \times 10^{-3}$	30 min	7 a 14 dias	-	↑ Colagénio (+170% após 7 dias)	-
				Duty cycle 50%				1 hora (4 vezes/dia)			↑ expressão mRNA (+1050% colagénio tipo II e +1610% ACAN) após 7 dias	

Tabela A.7: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; Nr. Cel. - Contagem direta das células; DNA - Ácido desoxirribonucleico; Col.II - Colagénio do tipo II; ACAN - Aggrecan; MMP - Metaloproteínas; BMP - Proteína morfogenética do osso; Col.I - Colagénio do tipo I). [65] [64] [71] [58]

Autor	Cultura celular		Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Wang <i>et al.</i> (2004) [65]	Condrócitos articulares bovinos	ND	Sinusoidal	60k	ND	$20 \times 10^{-3}$	0,5 horas	7 dias	↑ Nr. Cel. (+97%)	↑ Col.II ↑ ACAN	-
							2 horas				
							6 horas				
							24 horas				
Xu <i>et al.</i> (2009) [64]	Condrócitos articulares bovinos	ND	Sinusoidal (duty cycle 50%)	60k	ND	$20 \times 10^{-3}$	1 hora	4 h [1 h com EE, 3 h sem EE]	-	↑ ACAN (+ 300 a 400%)	-
			Sinusoidal (duty cycle 8,3%)				6 horas	6 horas	-	↑ Col.II (+ 300 a 400%)	-
			Sinusoidal (duty cycle 100%)				30 min	22 h [30 min com EE, 21,5 h sem EE]	-	↓ MMP (-370 a 960%)	-
Wang <i>et al.</i> (2017) [71]	Células pulposas do núcleo do disco humano	Confluente	Sinusoidal	60k	ND	$17,33 \times 10^{-3}$	4 horas/dia	7 dias	-	↑ Col.II; ↑ ACAN; ↑ sGAG; ↑ BMP-4; ↑ BMP-7	-
Krueger <i>et al.</i> (2019) [58]	Condrócitos humanos	Confluente	Sinusoidal	1k	ND	$5,2 \times 10^{-8}$	45 min (3 vezes/dia)	7 dias	↓ DNA (-29,5%)	↑ Col.I; ↑ Col.II; ↑ Aggrecan;	-
						$5,2 \times 10^{-7}$			↓ DNA (-3,6%)		-

Tabela A.8: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em *scaffolds*. (ND - características do estímulo não definidas; EE - Estimulação elétrica; DNA - Ácido desoxirribonucleico; Nr. Cel. - Contagem direta das células; ALP - Fosfatase alcalina; BMP - Proteína morfogenética do osso; OC - Osteocalcina; Ca<sup>2+</sup> - Cálcio). [74] [75] [76] [77]

Autor	Scaffolds			Características do estímulo						Resultados osteogénicos		
	Tipo	Descrição	Estado de confluência	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Periodicidade [s]	Intensidade CE [V/cm]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Proliferação	Diferenciação	Mineralização
Meng <i>et al.</i> (2011) [74]	Scaffolds	Saos-2 num substrato à base de PLLA e PPy/HE	ND	ND	ND	ND	2	3 períodos de 6 horas	6 dias	-	↑ ALP (+57,5%) ↑ BMP2 (+60%) ↑ RUNX-2 (+37,04%)	↑ OC (+53,33%)
Meng <i>et al.</i> (2013) [75]		Saos-2 num substrato à base de PLLA e PPy/HE	ND	ND	ND	ND	2	2 horas	120% (48h depois de EE)	ND*	↑ OC (+60%)	
								4 horas			↑ OC (+52,17%)	
								6 horas			↑ OC (+1%)	
								8 horas			↑ OC (+29%)	
							4	2 horas	80%	↑ OC (+11,11%)		
								4 horas	-	↑ OC (+8,82%)		
								6 horas	60%	≈ OC		
								8 horas	-	↑ OC (-8,57%)		
Jin e Kim (2013) [76]		MG63	PCL puro	Sinusoidal	60	ND	55 × 10 <sup>-3</sup>	30 min/dia (após 3 dias)	17 dias	Nr. Cel. (-11% dia 7) (-3% dia 10) (-8% dia 17)	↑ ALP (+25% dia 10) (+31% dia 17)	↑ Ca <sup>2+</sup> (+33% dia 10) (+21,5% dia 17)
	PCL/CNT (0,2% em peso)		Nr. Cel. (-10% dia 7) (≈ dia 10) (-13,75% dia 17)							↑ ALP (+20% dia 10) (+38% dia 17)	↑ Ca <sup>2+</sup> (+26,5% dia 10) (+23,5% dia 17)	
	PCL/β-TCP (20% em peso)		Nr. Cel. (-6% dia 7) (-15,84% dia 10) (-13% dia 17)							↑ ALP (+25% dia 10) (+66% dia 17)	↑ Ca <sup>2+</sup> (+20% dia 10) (+55% dia 17)	
Çakmak <i>et al.</i> (2015) [77]	hMSCs cultivadas em scaffolds de seda	ND	Sinusoidal	60k	ND	ND	1 hora/dia	28 dias	↑ DNA (-27,27% dia 7) (+21,62% dia 14) (-45,96% dia 28)	ALP (+62,5% dia 7) (-11,48% dia 14) (+40% dia 28) Col I (≈ dia 14) (+61,11 dia 28)	↑ Ca <sup>2+</sup> (+100% dia 7) (-9,52% dia 14) (+70% dia 28)	

Tabela A.9: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos *in vivo* em pacientes humanos. [78] [82] [80] [81]

Autor	Descrição do estudo			Características do estímulo exterior						Resultados Osteogénicos
	Descrição dos elétrodos	Patologia e localização	Tamanho da amostra	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Intensidade CE [V/cm]	Amplitude (pico-a-pico) [V]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Sucesso
Brighton <i>et al.</i> (1984) [78]	Elétrodos circulares com 3 cm de diâmetro, colocados paralelamente sob a fratura.	Não-união persistente da tíbia	1	Sinusoidal	60k	ND	5	ND	6 meses	Fratura curada após 6 meses de estimulação
Brighton <i>et al.</i> (1985) [82]	2 elétrodos de aço inoxidável redondos com 3 centímetros de diâmetro colocados em paralelo sob a zona da fratura	Não-união recalcitrante do osso	10x Tibia	Sinusoidal	60k	ND	5	ND	Média de 24,8 semanas	77,3% após uma média de 22,5 semanas de tratamento
			2x Fémur							
			2x Ulna							
			1x Escafóide							
			1x Clavícula							
			2x Úmeros							
			3x Rádios							
1x Colo Femoral										
Mäkelä <i>et al.</i> (1992) [80]	Elétrodos circulares de aço inoxidável colocados sob a não-união tibial	Fratura da tíbia relacionada com prótese do joelho	1 paciente (75 anos)	ND	ND	ND	ND	ND	12 semanas	Consolidação da fratura com formação abundante de calos, após o tratamento
Scott e King (1994) [81]	2 elétrodos redondos colocados sobre a fratura do osso	Não-união da tíbia, ulna ou fémur	10 ativos e 11 controlo	Sinusoidal	60k	ND	5 a 10	ND	Até ficar curada (máx. 6 meses)	60%

Tabela A.10: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos *in vivo* em pacientes humanos. [83] [102] [84] [79]

Autor	Descrição do estudo			Características do estímulo exterior						Resultados Osteogénicos
	Descrição dos eléttodos	Patologia e localização	Tamanho da amostra	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Intensidade CE [V/cm]	Amplitude (pico-a-pico) [V]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Sucesso
Zamora-Navas <i>et al.</i> (1995) [83]	2 eléttodos colocados em lados opostos sobre a zona da fratura	Não-união óssea	10x Tíbia	Sinusoidal	60k	ND	5	ND	Média de 26 semanas (entre 8 a 42 semanas)	72,7%
			6x Úmeros							
			1x Ulna							
			2x Rádio							
			1x Fémur							
			1x Clavícula							
1x Escafóide										
Benazzo (1995) [102]	2 eléttodos colocados sobre a pele em ambos os lados da fratura	Fraturas de membros inferiores	25 fraturas em 21 atletas (idade média 21,8 anos)	Sinusoidal	60k	ND	2 a 6,3	24 horas/dia	Média de 52 dias	22 fraturas curadas, 1 não curada e 2 melhoradas
Goodwin <i>et al.</i> (1999) [84]	Eléttodos em ambos os lados da coluna lombar, afastados cerca de 10 cm	Cirurgia de fusão da coluna lombar	179 pacientes	Sinusoidal	60k	ND	5	24 h/dia	Até 9 meses	84,7%
Impagliazzo <i>et al.</i> (2006) [79]	2 eléttodos de hidrogel colocados na pele, paralelamente à fratura	Estimulação da osteogénese em 30 pacientes com fraturas não-unidas (fraturas infectadas incluídas)	10 tíbias	Sinusoidal	60k	ND	ND	8 horas/dia	Média de 10 semanas	84%
			9 fémures							
			5 antebracos							
			2 úmeros							
4 outros										



Tabela A.11: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos *in vivo* em pacientes humanos. [85] [86] [87]

Autor	Descrição do estudo			Características do estímulo exterior						Resultados Osteogénicos
	Descrição dos eléctrodos	Patologia e localização	Tamanho da amostra	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Intensidade CE [V/cm]	Amplitude (pico-a-pico) [V]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Sucesso
Garland <i>et al.</i> (2007) [85]	Dispositivo com eléctrodos flexíveis incorporados, em contacto com o joelho	Osteoartrite do joelho	58 pacientes	ND	100	ND	12	6 a 14 horas/dia	12 semanas	50,6%
Beck <i>et al.</i> (2008) [86]	Estimulador portátil, constituídos por 2 eléctrodos, colocados sobre a fíbula do paciente	Fratura da tíbia	44 pacientes (20 homens e 24 mulheres)	Sinusoidal	60k	ND	3 a 6	15 horas/dia	Até cicatrização	Cicatrização da fratura deu-se 24,5 dias mais rápido com aplicação dos estímulos eléctricos.
Rossini <i>et al.</i> (2009) [87]	Duas almofadas de 10x5 cm feitas de material altamente condutor são colocadas em contacto com a pele, sob a zona da fratura	Fraturas vertebrais e dor crónica	51 mulheres	Sinusoidal	60k	ND	7	Mínimo 10 horas/dia	2 meses	Diminuição de dor e uso de AINEs

Tabela A.12: Características de estimulação capacitiva e resultados biológicos em estudos *in vivo* em cobaias animais. [88] [92] [89] [90] [91]

Autor	Descrição do estudo			Características do estímulo exterior						Resultados Osteogénicos
	Descrição dos eléctrodos	Patologia e localização	Tamanho da amostra	Tipo de onda	Frequência [Hz]	Intensidade CE [V/cm]	Amplitude (pico-a-pico) [V]	Tempo de exposição	Duração do estudo	Sucesso
Brighton <i>et al.</i> (1983) [88]	Par de eléctrodos de dimensão 1,8x1,8 cm de aço inoxidável colocados paralelamente sob a tibia direita	Estimulação eléctrica para promover o crescimento da tibia	20 coelhos da Nova-Zelândia com 7 semanas (50% placebo)	Sinusoidal	60k	1,65	2,5	24 horas/dia	96 horas [48 h EE + 48 h sem EE]	4,30%
			20 coelhos da Nova-Zelândia com 7 semanas (50% placebo)			3,3	5			9,20%
			20 coelhos da Nova-Zelândia com 7 semanas (50% placebo)			6,6	10			7,80%
			20 coelhos da Nova-Zelândia com 7 semanas (50% placebo)			13,2	20			-3,60%
Brighton <i>et al.</i> (1985) [92]	Placas circulares de aço inoxidável (1,8 cm de diâmetro) aplicadas sobre a pele da coxa do coelho sob a zona da fratura.	Fratura da fíbula de coelhos	174 coelhos adultos da Nova-Zelândia	Sinusoidal	10k 60k 250k	ND	0,425 0 a 10 0,12	24 horas/dia	14 dias	Consolidação da fratura mais eficaz ocorreu com um sinal eléctrico de 60 kHz e 0,22 V
Pepper <i>et al.</i> (1996) [89]	2 eléctrodos colocados na superfície central e lateral da perna direita no local da corticotomia	Taxa de recuperação de força e regeneração óssea como resultado do alongamento pela técnica de Ilizarov	34 <i>beagles</i> adultos (50% controlo)	Sinusoidal	60k	ND	3 a 6,3	24 horas/dia	55 dias [27 dias sem EE + 28 dias EE]	-37% capacidade máxima de torque; -40% energia de deformação; -37% módulo de rigidez; -20% do perímetro ostenido ativo
Jayanand e Behari (2008) [90]	ND	Efeitos da estimulação eléctrica num osso com osteoporose (fémur e tibia)	12 (grupo experimental) + 12 (grupo controlo)	Quadrada	16	ND	10	2 horas/dia	60 dias	↑ ALP ↑ fibras de colagénio
Manjhi <i>et al.</i> (2009) [91]	Par de eléctrodos feitos de tiras flexíveis de chapa metálica estendidas sob fémur e tibia	Estimulação eléctrica para prevenir perda óssea de ratos com osteoporose	20 ratos Wistar (fêmeas adultas)	Quadrada	16	ND	10	2 horas/dia	60 dias	BMC (-7,15% fémur; -3,7% tibia)
										BMD (-2,8% fémur; -1,6% tibia)
										Ca (-10,3% fémur; -2,4% tibia)
										P (-10,3% fémur; -3,9% tibia)
										C (-10,4% fémur; -9,5% tibia)





## Apêndice B

# Material suplementar: Resultados das simulações computacionais

## B.1 Material suplementar: Subsecção 5.1.4 (Influência Frequência)

### B.1.1 Modelo com camada $0 \mu\text{m}$

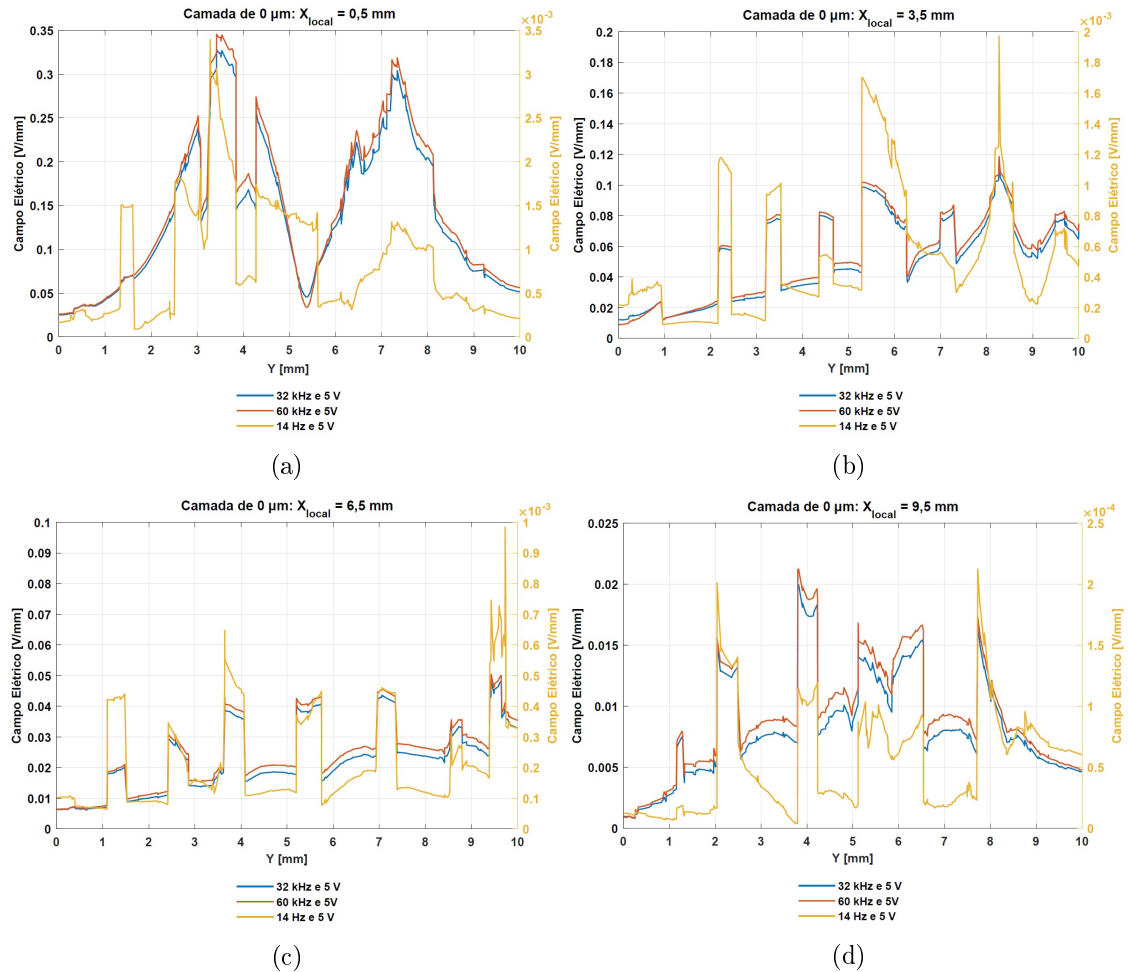


Figura B.1: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de  $0 \mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $X_{\text{local}} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{\text{local}} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{\text{local}} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{\text{local}} = 9,5 \text{ mm}$ .

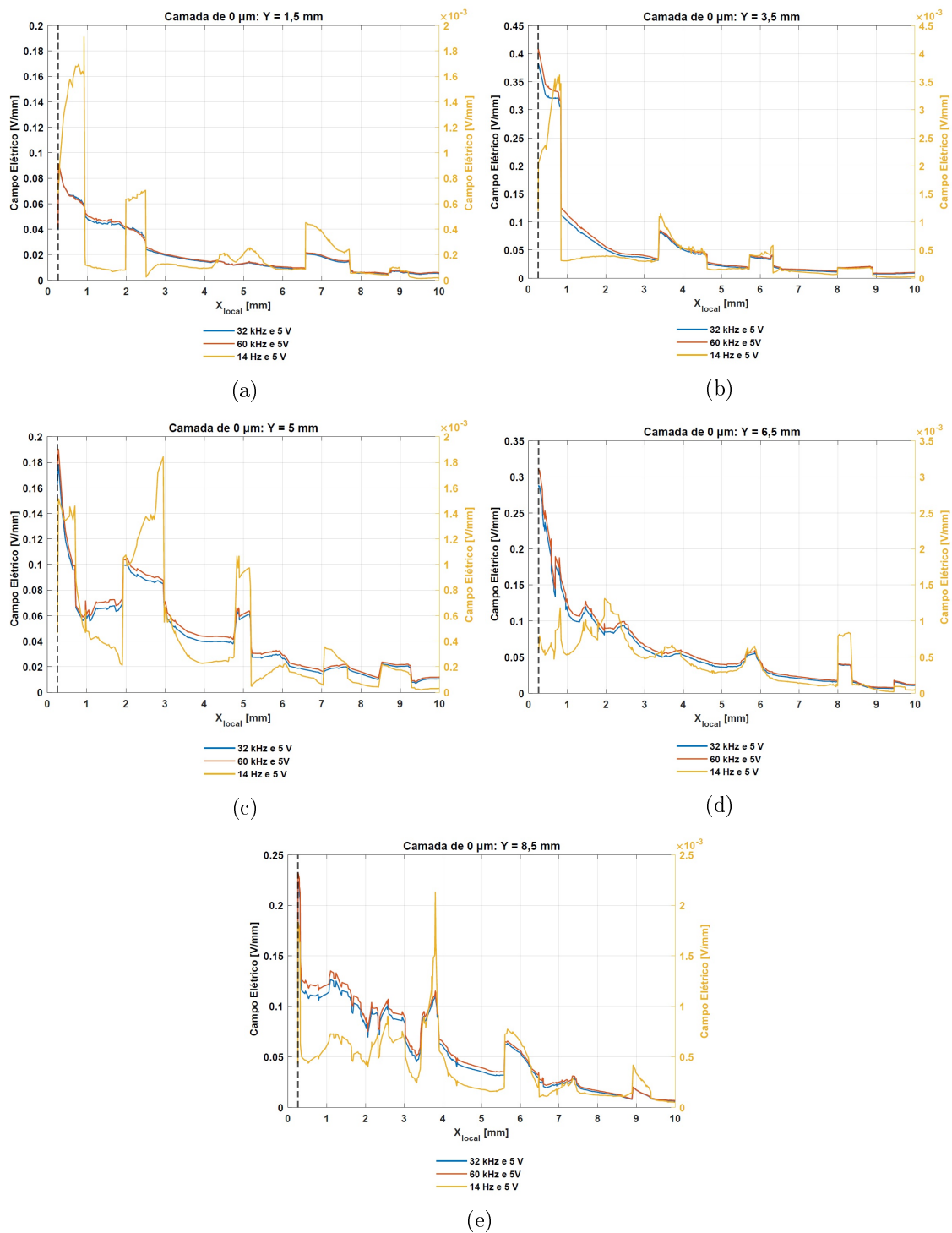


Figura B.2: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de  $0 \mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

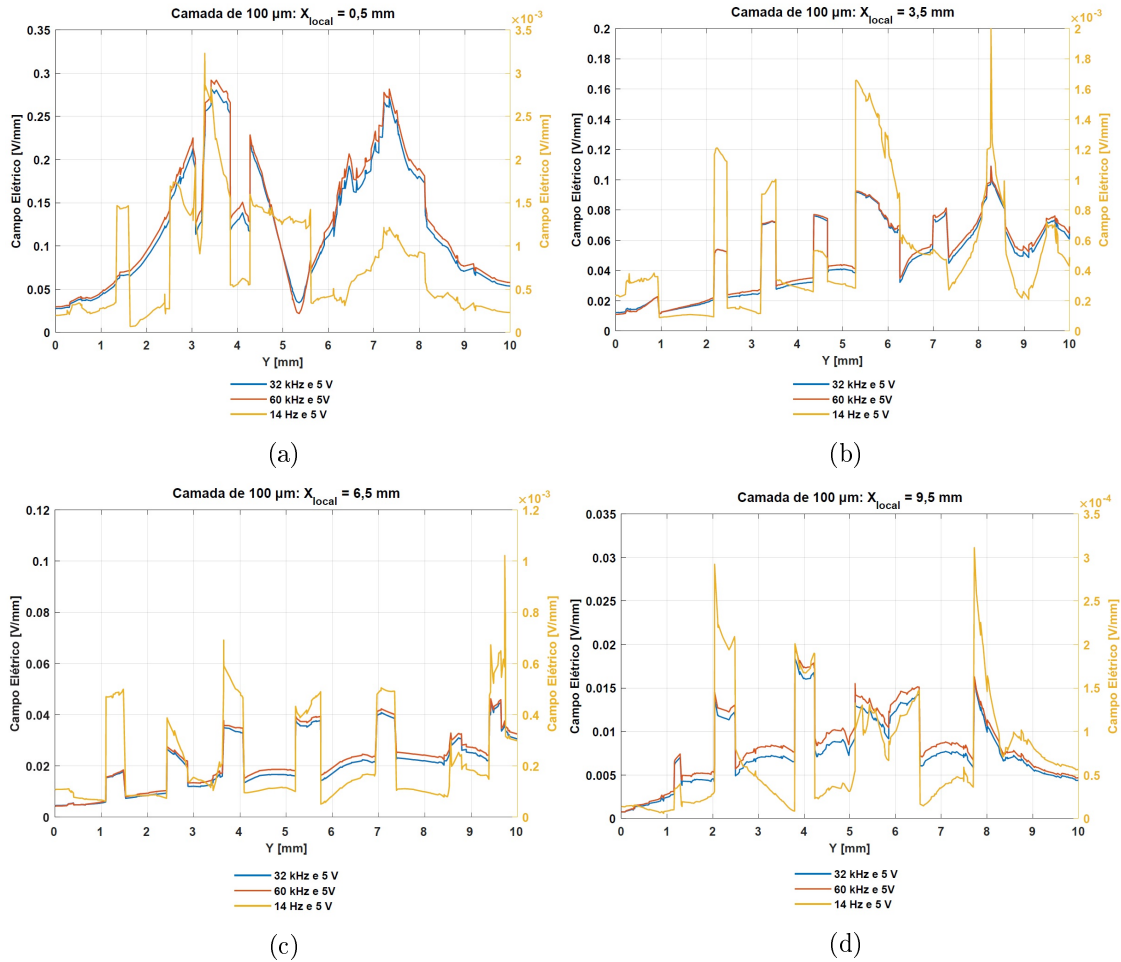
B.1.2 Modelo com camada 100  $\mu\text{m}$ 

Figura B.3: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 100  $\mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

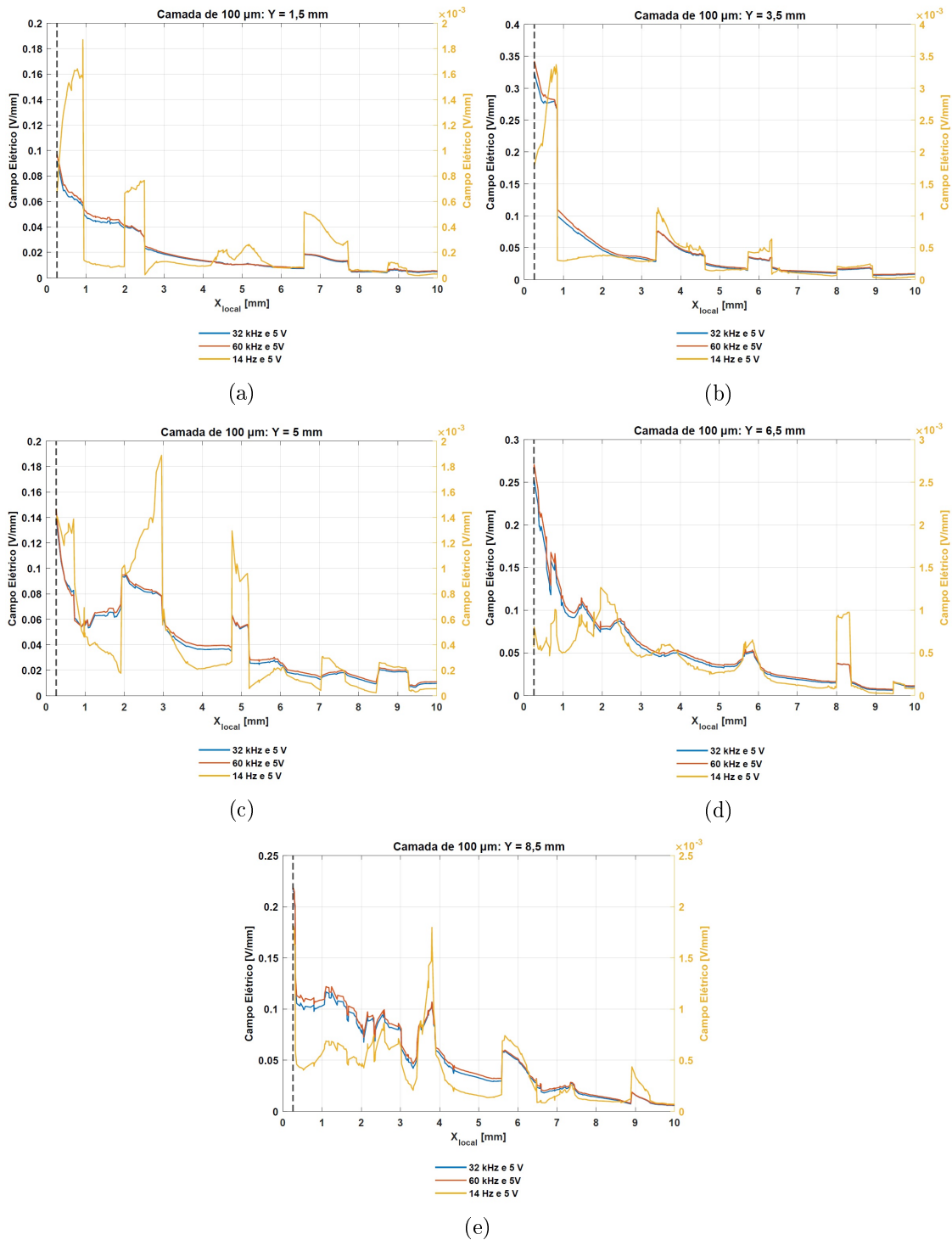


Figura B.4: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 100  $\mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

### B.1.3 Modelo com camada 250 $\mu\text{m}$

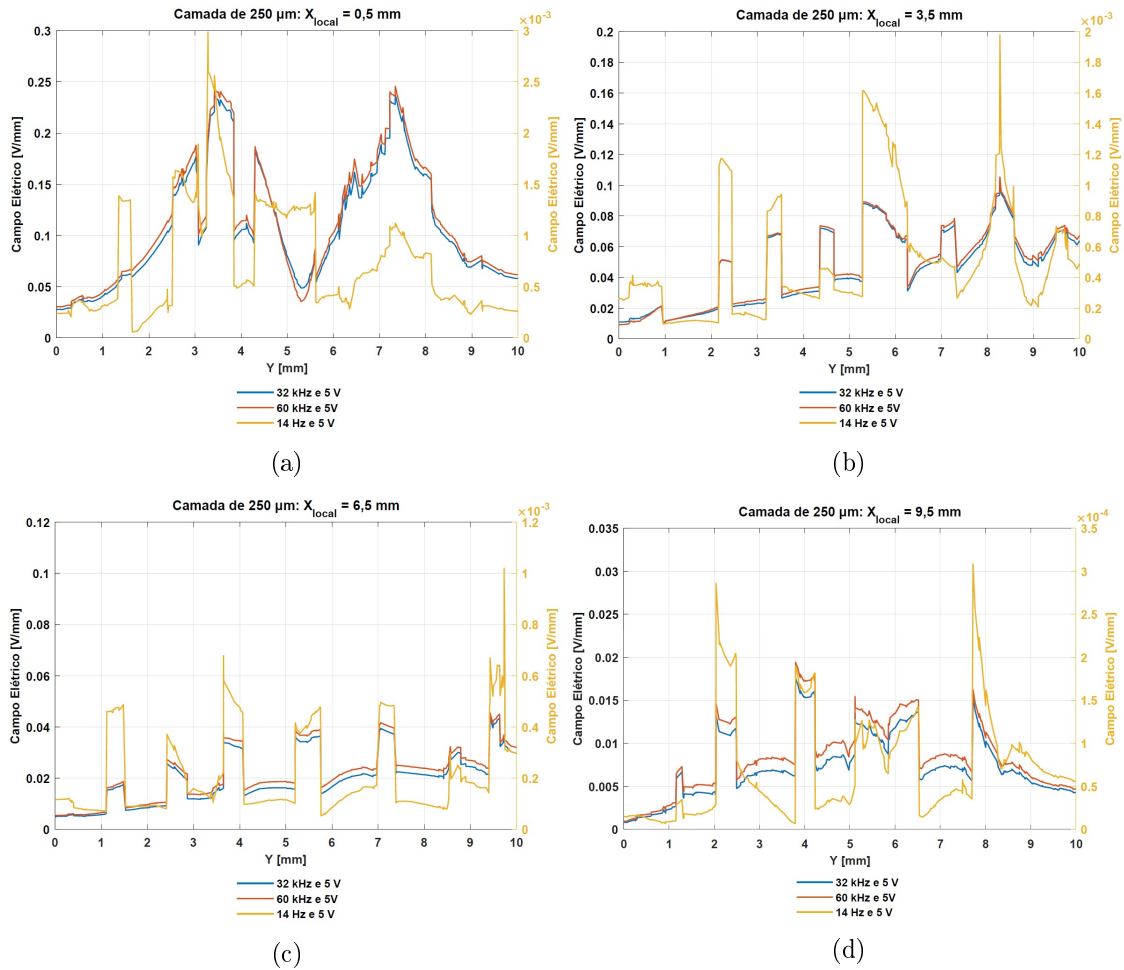


Figura B.5: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 250  $\mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

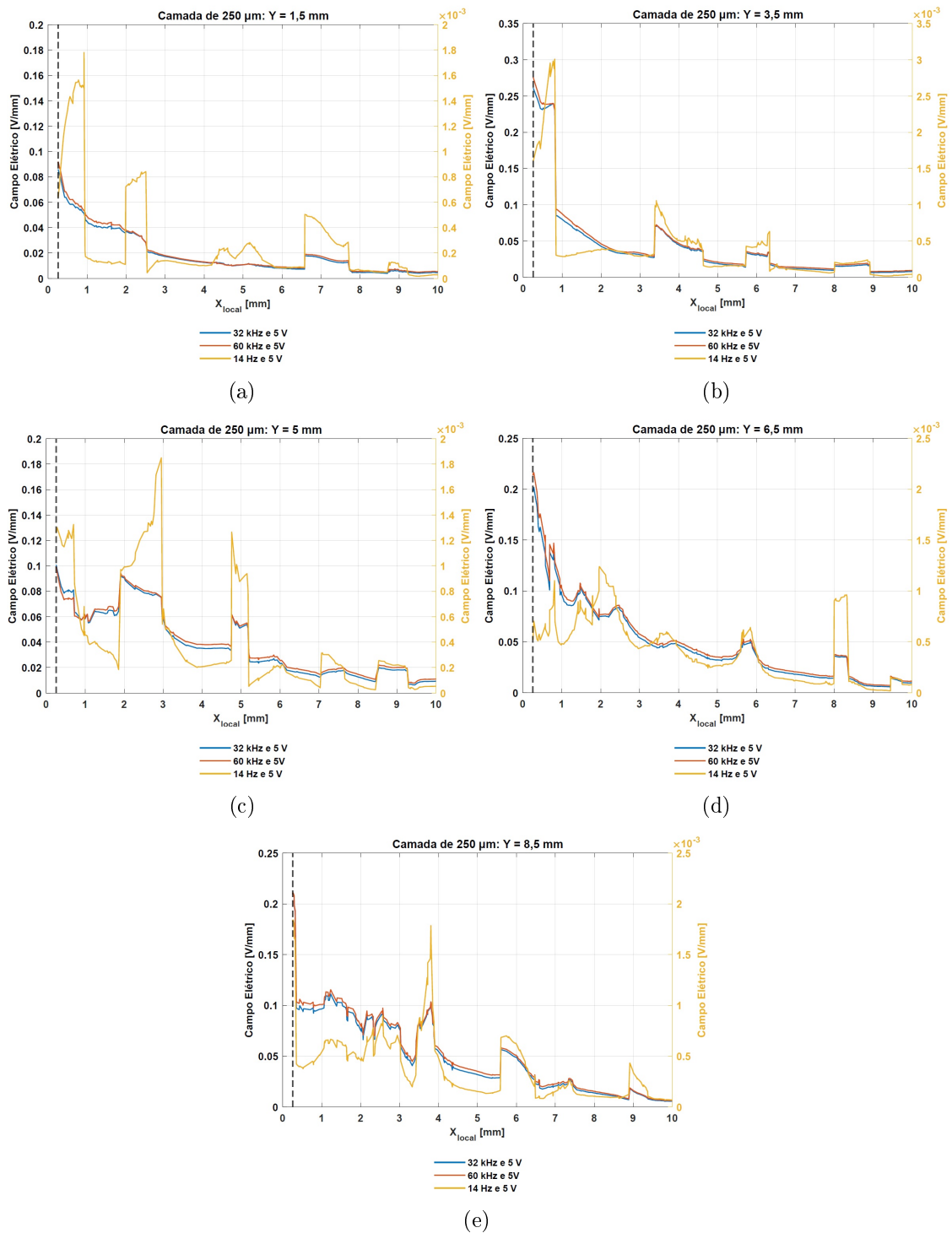


Figura B.6: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 250  $\mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

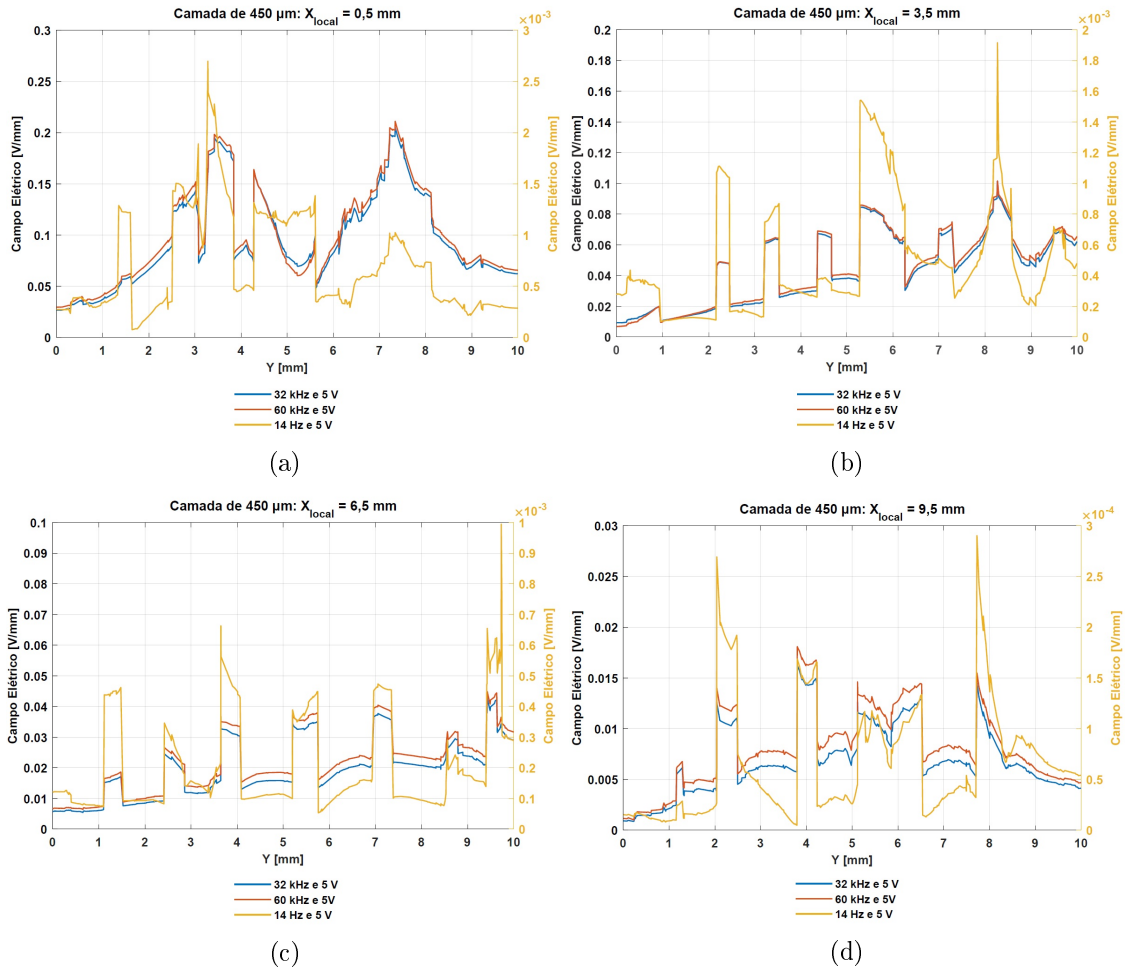
B.1.4 Modelo com camada 450  $\mu\text{m}$ 

Figura B.7: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 450  $\mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.



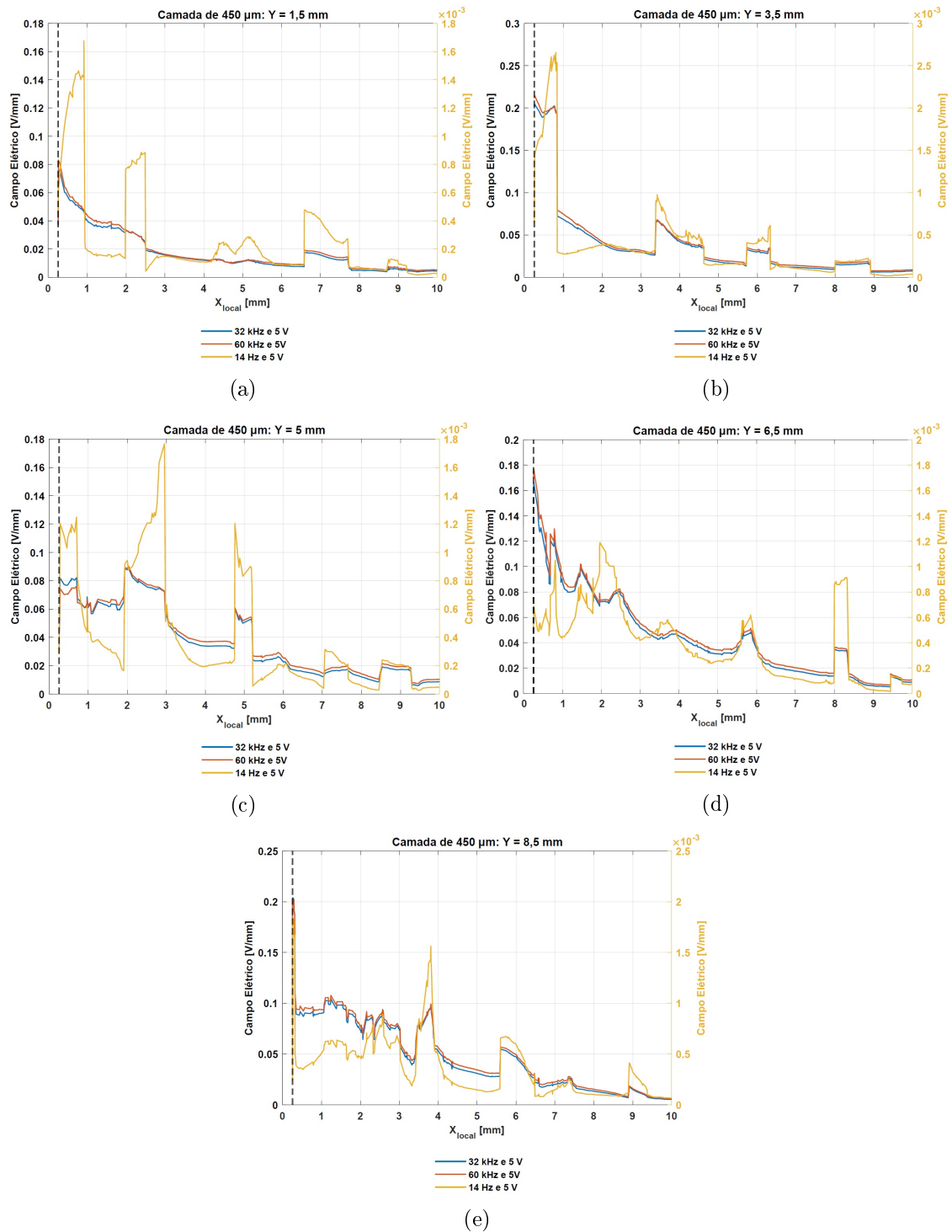


Figura B.8: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de  $450 \mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b)  $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $Y = 5 \text{ mm}$ , d)  $Y = 6,5 \text{ mm}$  e e)  $Y = 8,5 \text{ mm}$ .

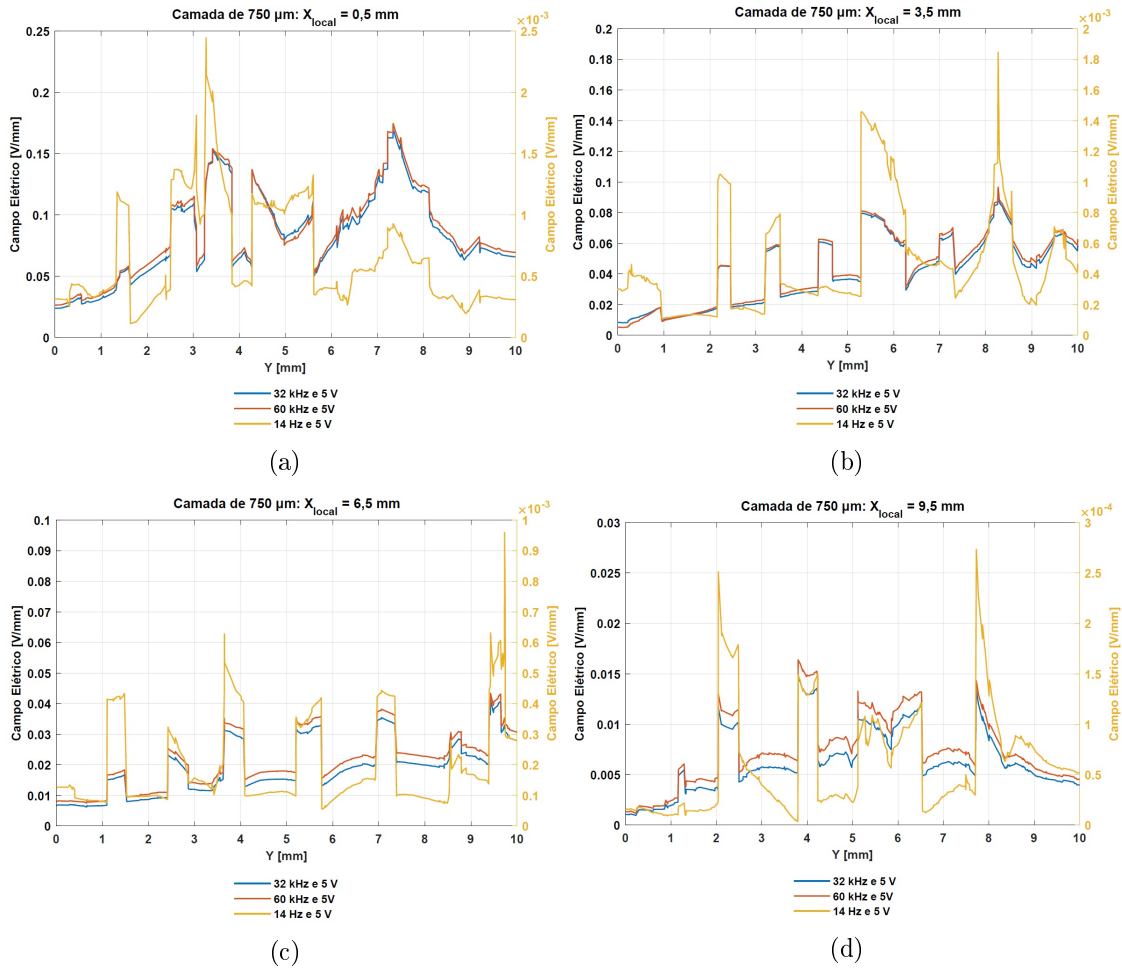
B.1.5 Modelo com camada 750  $\mu\text{m}$ 

Figura B.9: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 750  $\mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

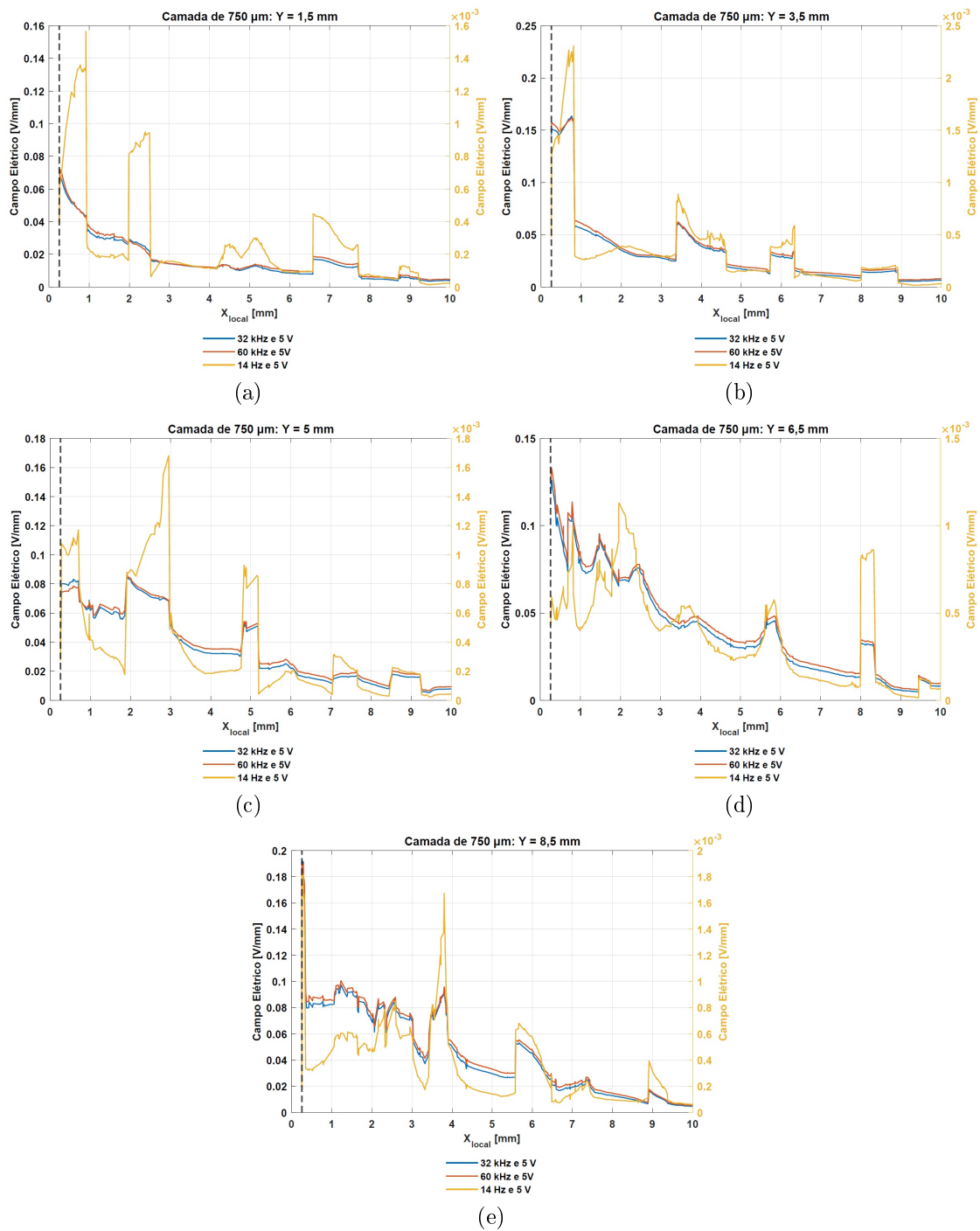


Figura B.10: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de  $750 \mu\text{m}$  de espessura, ao longo de a)  $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b)  $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $Y = 5 \text{ mm}$ , d)  $Y = 6,5 \text{ mm}$  e e)  $Y = 8,5 \text{ mm}$ .

## B.1.6 Modelo com camada 1 mm

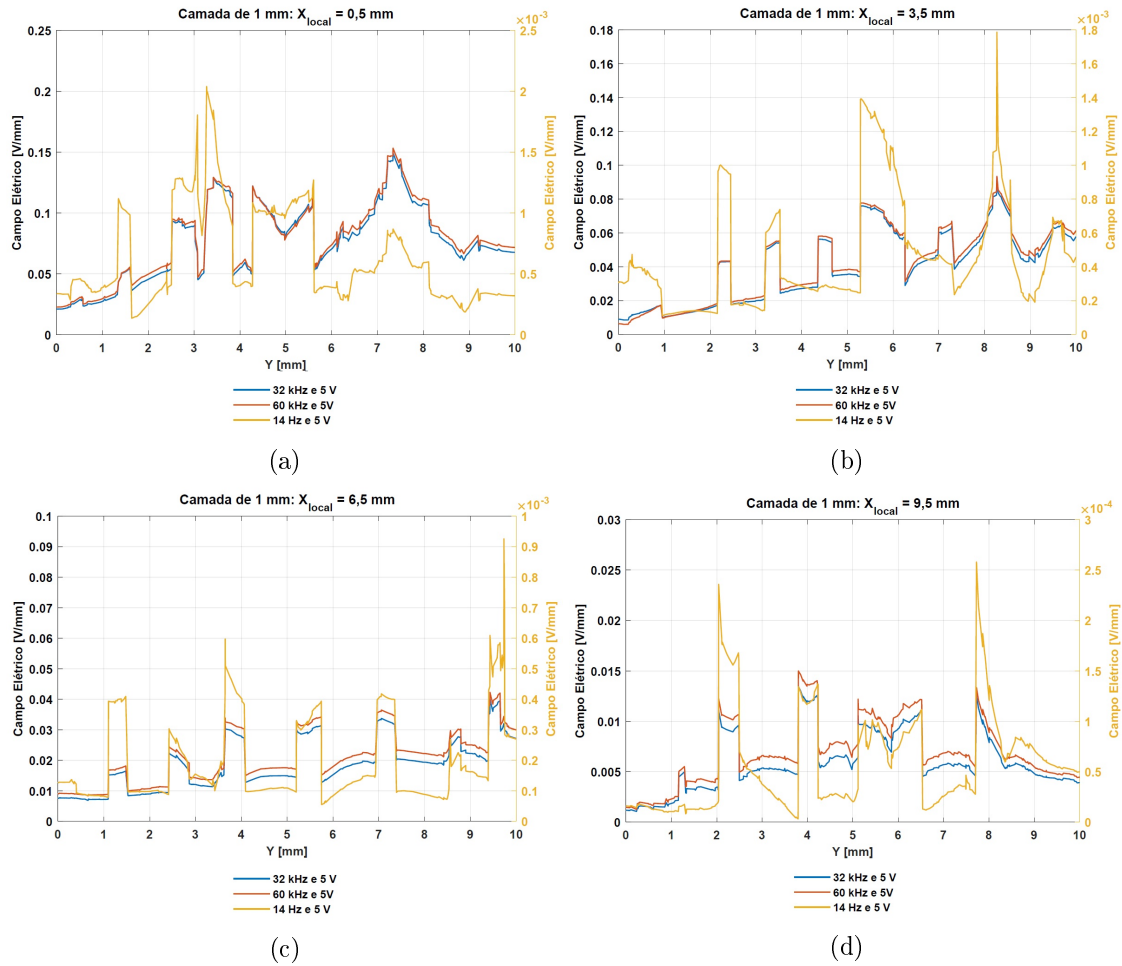


Figura B.11: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 1 mm de espessura, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.

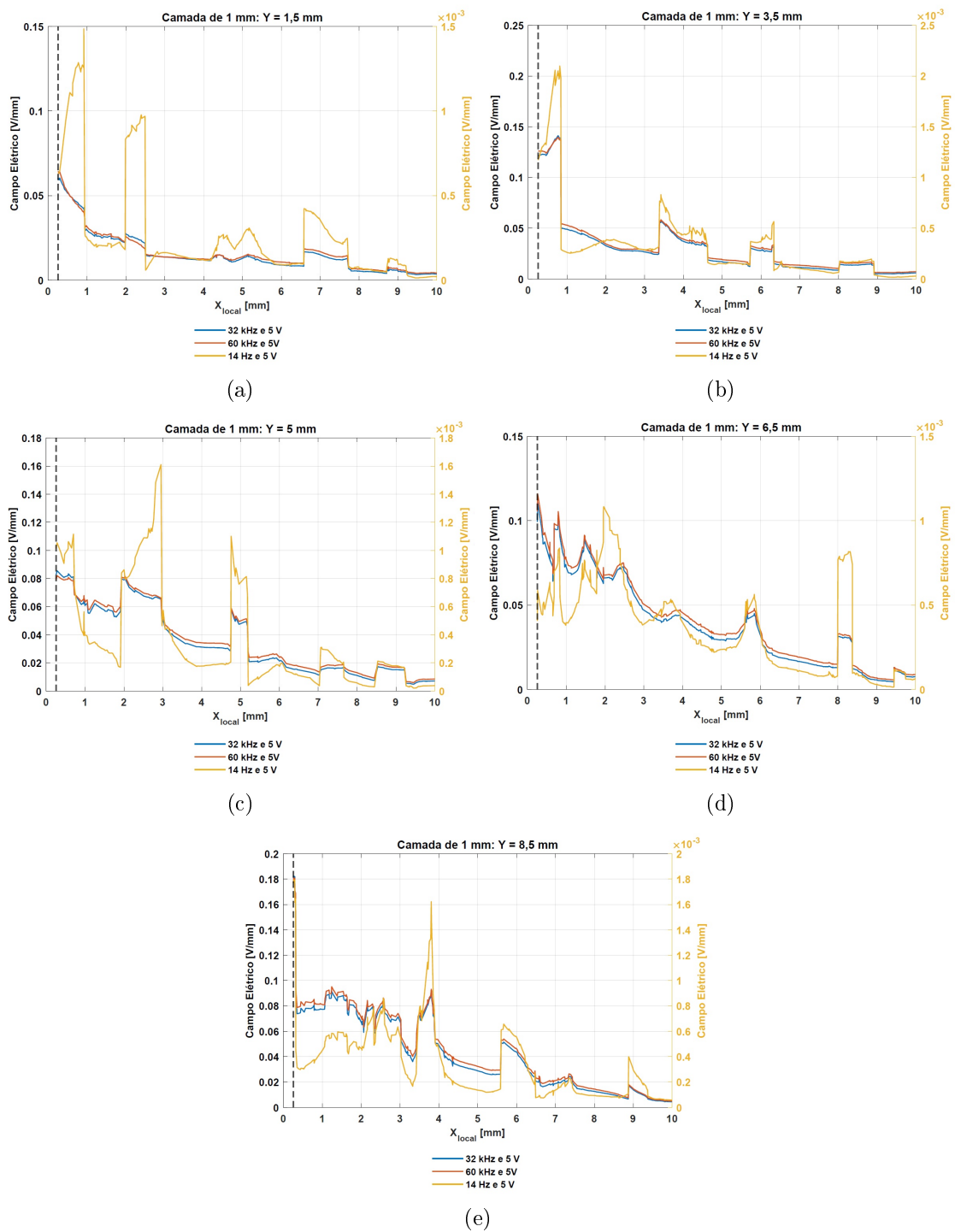


Figura B.12: Campo elétrico dependente da frequência, no modelo com camada líquida, de 1 mm de espessura, ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 8,5$  mm.

## B.2 Material suplementar: Subsecção 5.1.5 (Influência Tensão)

### B.2.1 Modelo com camada $0 \mu\text{m}$

#### B.2.1.1 14 Hz

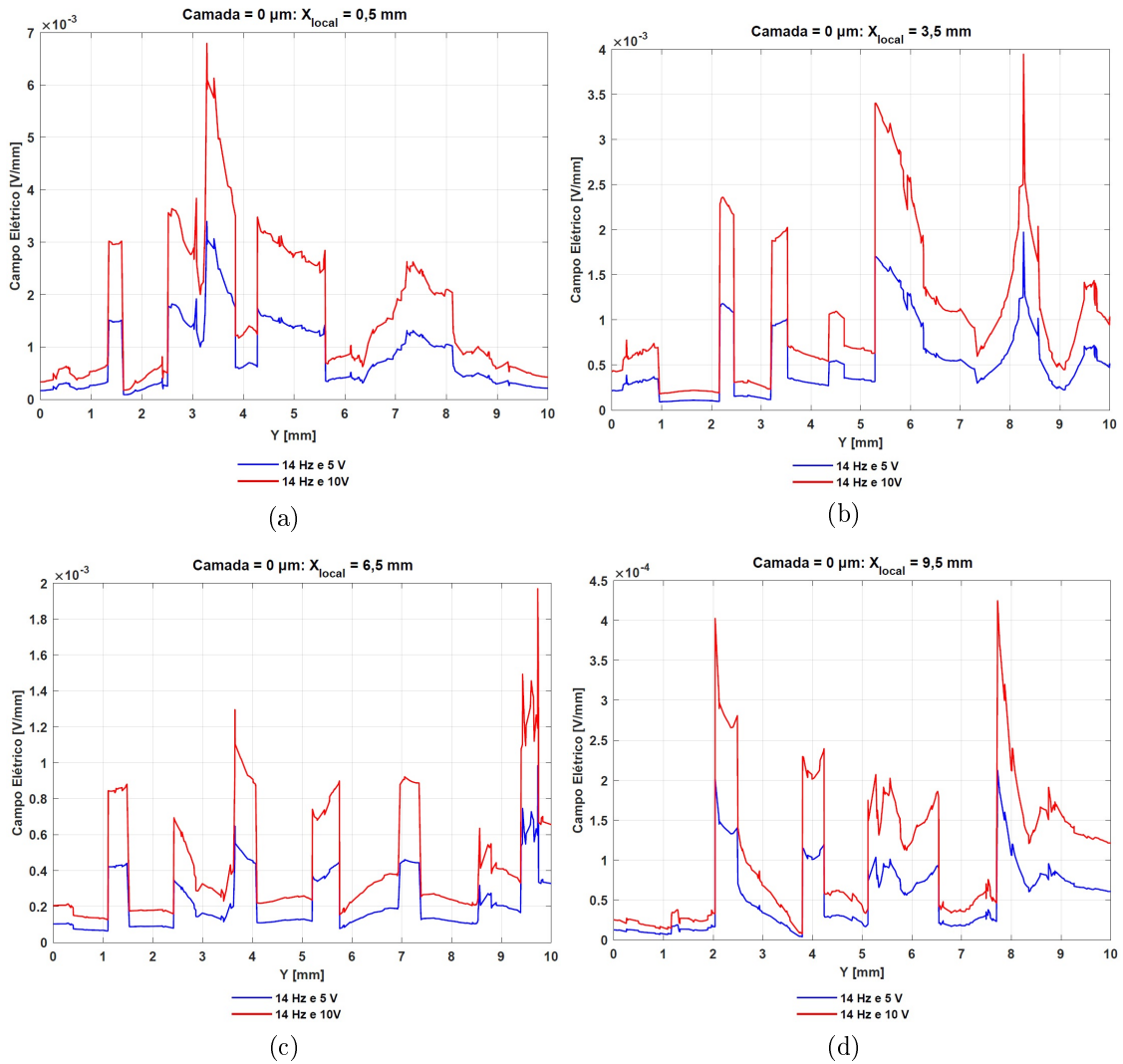


Figura B.13: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de  $0 \mu\text{m}$ , ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

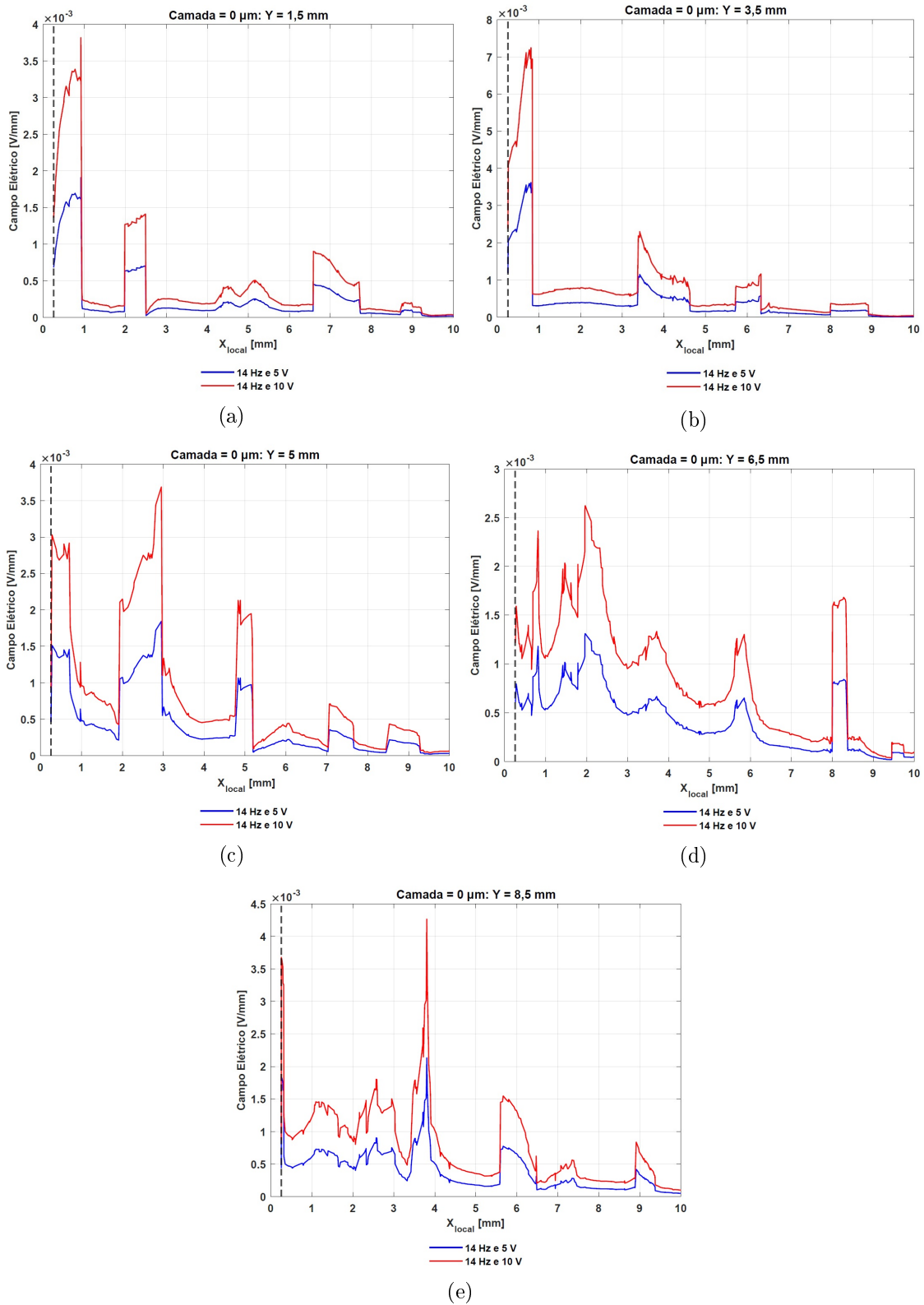


Figura B.14: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de  $0 \mu\text{m}$ , ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 8,5$  mm.

## B.2.1.2 60 kHz

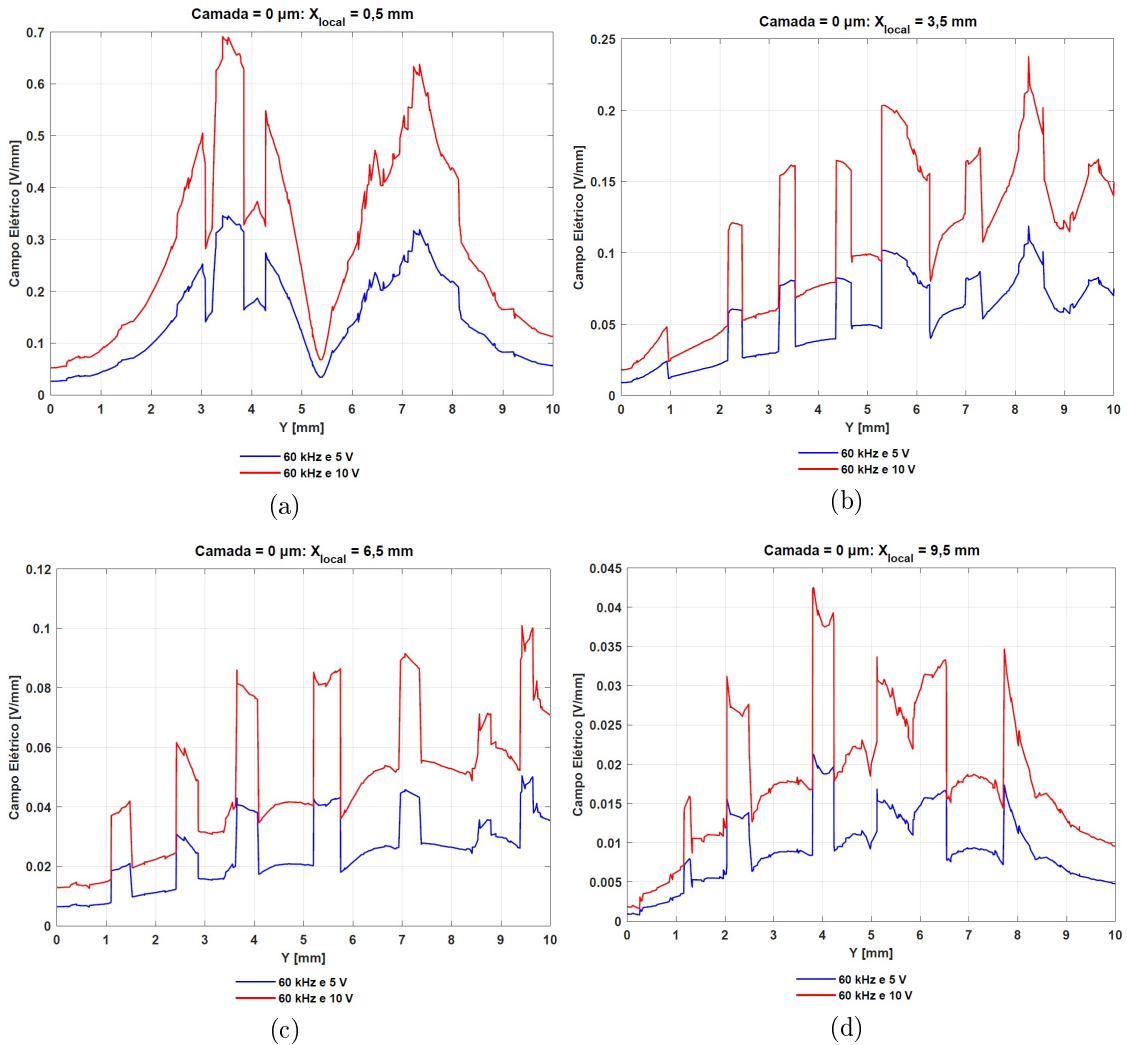


Figura B.15: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de  $0 \mu\text{m}$ , ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .



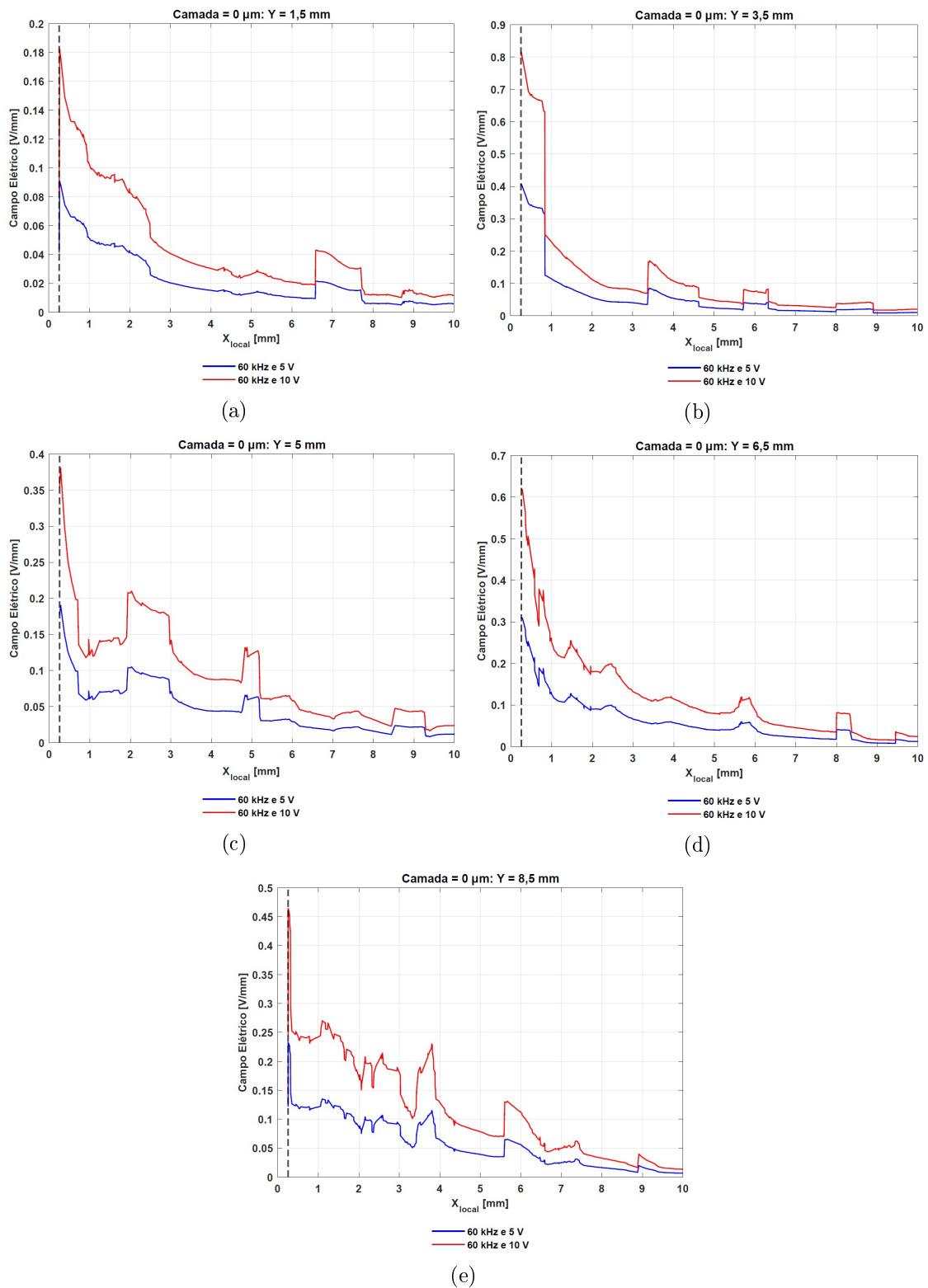


Figura B.16: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 0  $\mu\text{m}$ , ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

## B.2.2 Modelo com camada 100 $\mu\text{m}$

### B.2.2.1 14 Hz

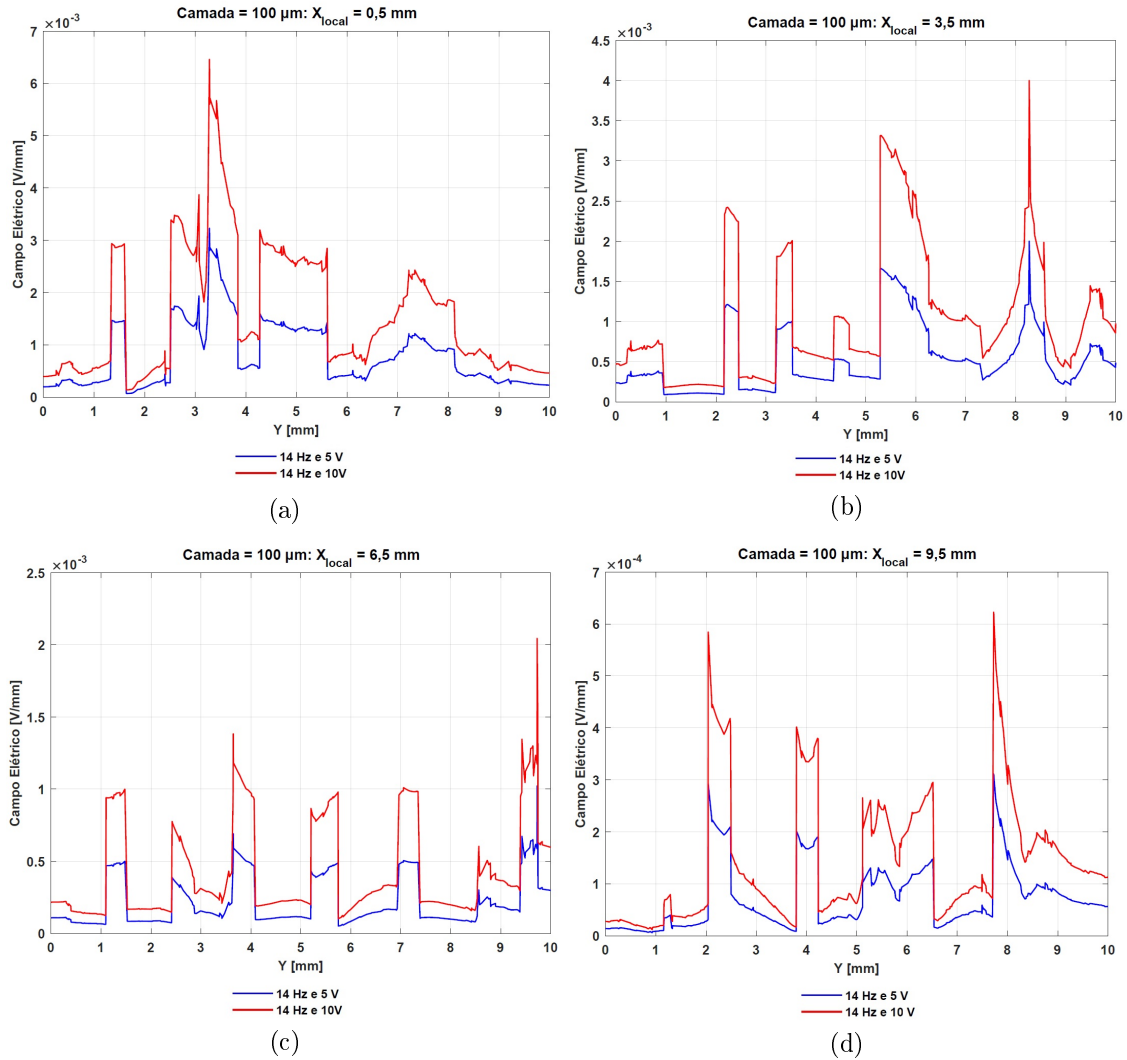


Figura B.17: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 100  $\mu\text{m}$ , ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

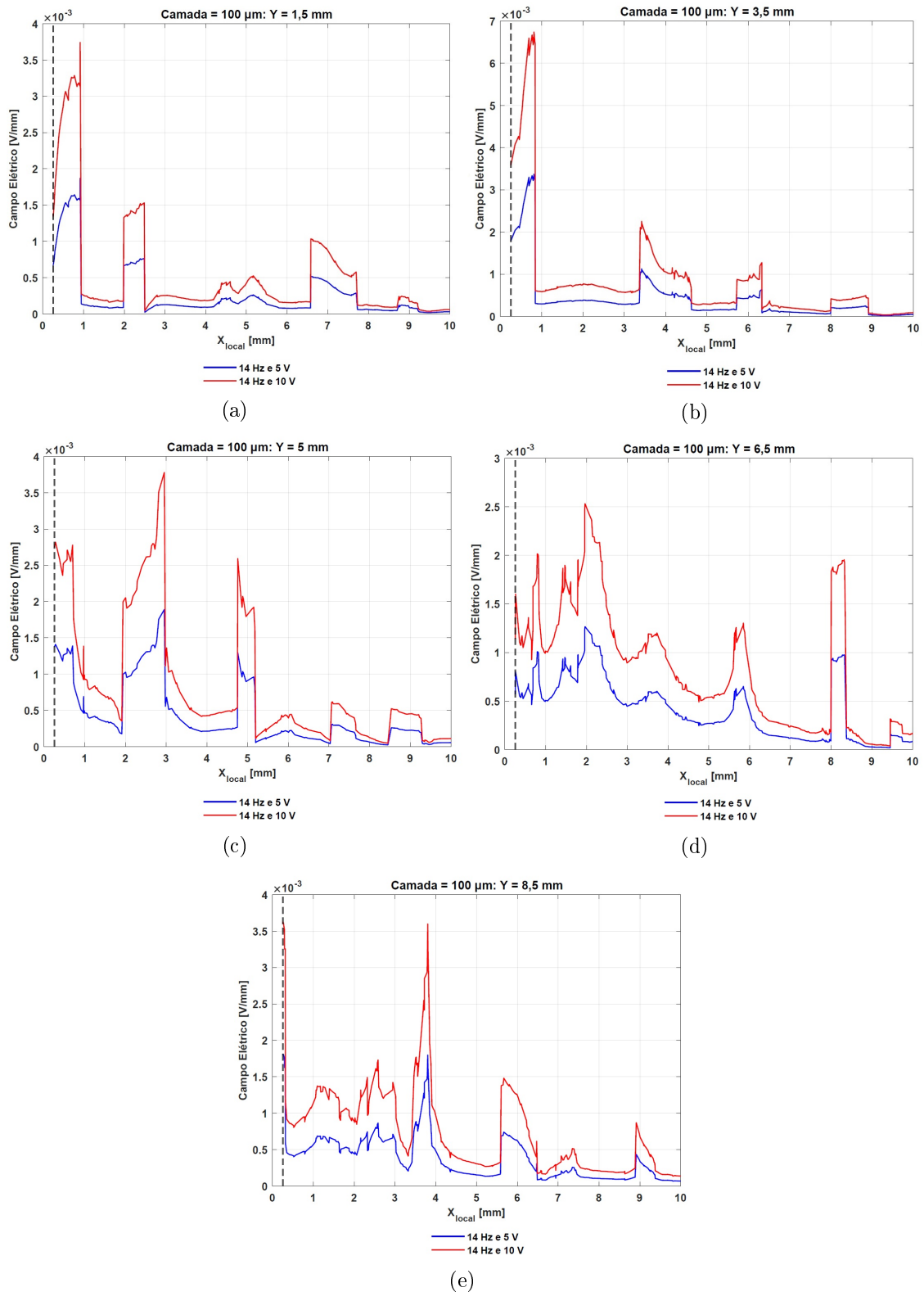


Figura B.18: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 100  $\mu\text{m}$ , ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

## B.2.2.2 60 kHz

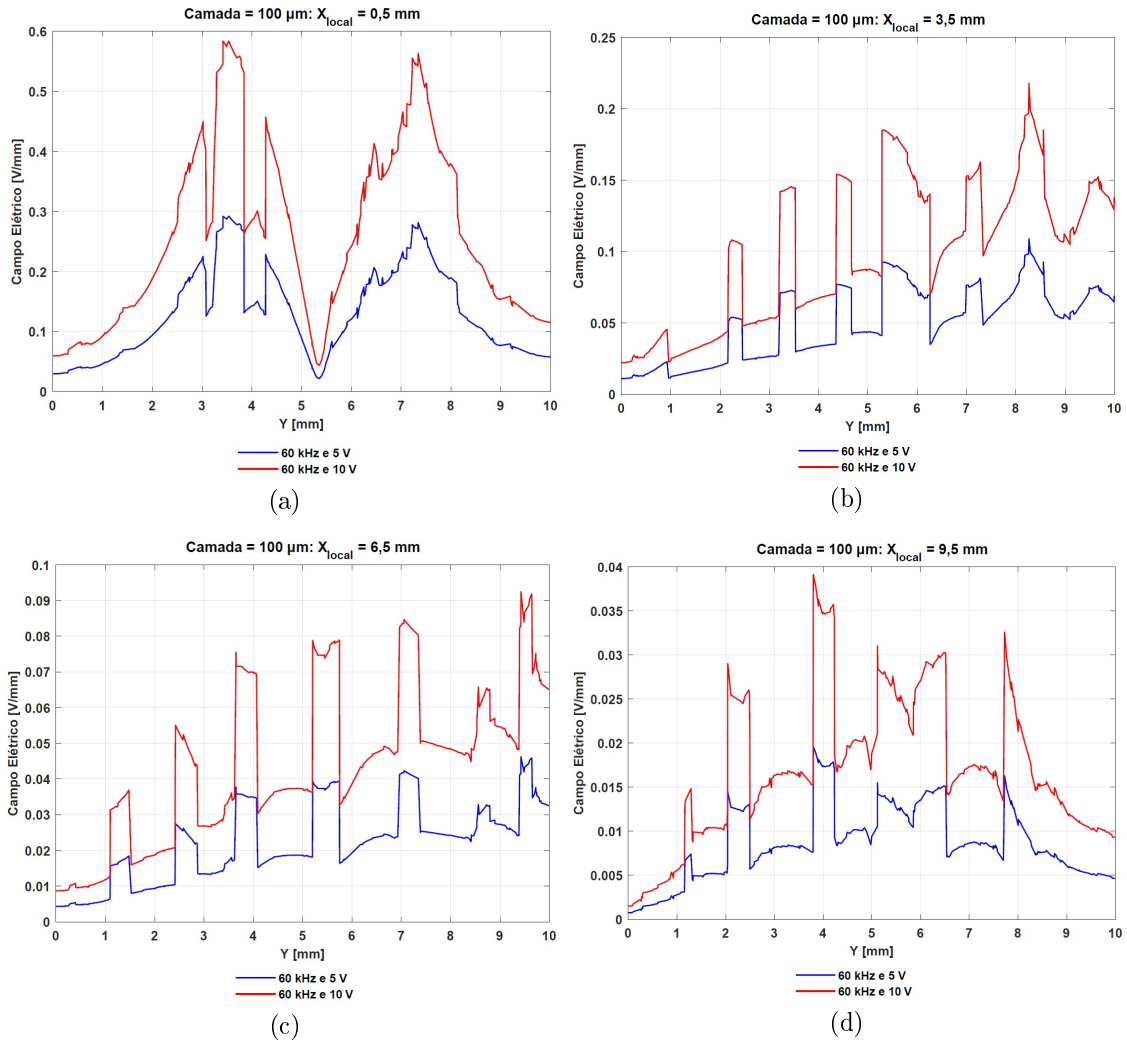


Figura B.19: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 100 μm, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.

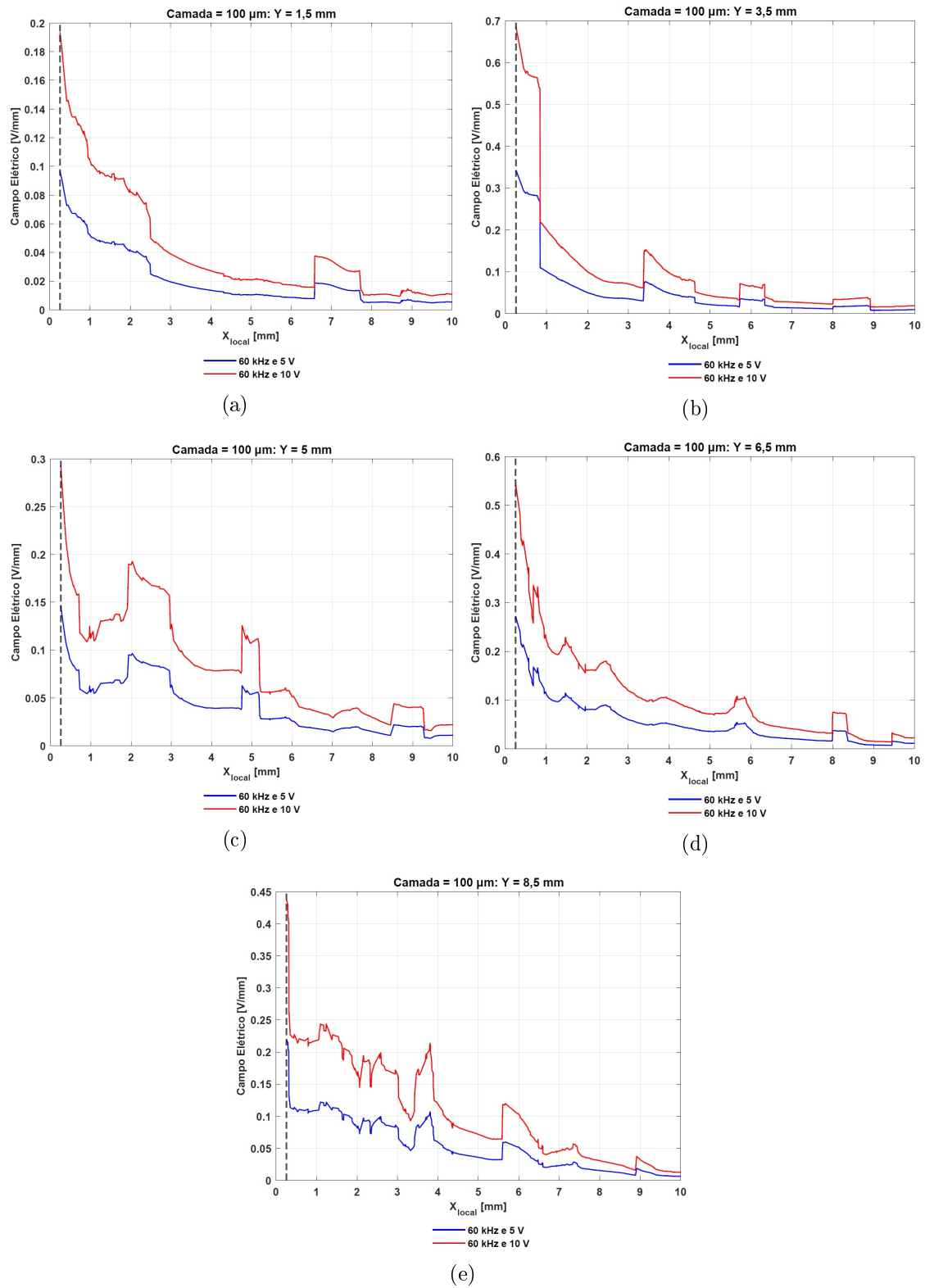


Figura B.20: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de  $100 \mu\text{m}$ , ao longo de a)  $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b)  $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $Y = 5 \text{ mm}$ , d)  $Y = 6,5 \text{ mm}$  e e)  $Y = 8,5 \text{ mm}$ .

## B.2.3 Modelo com camada 250 $\mu\text{m}$

### B.2.3.1 14 Hz

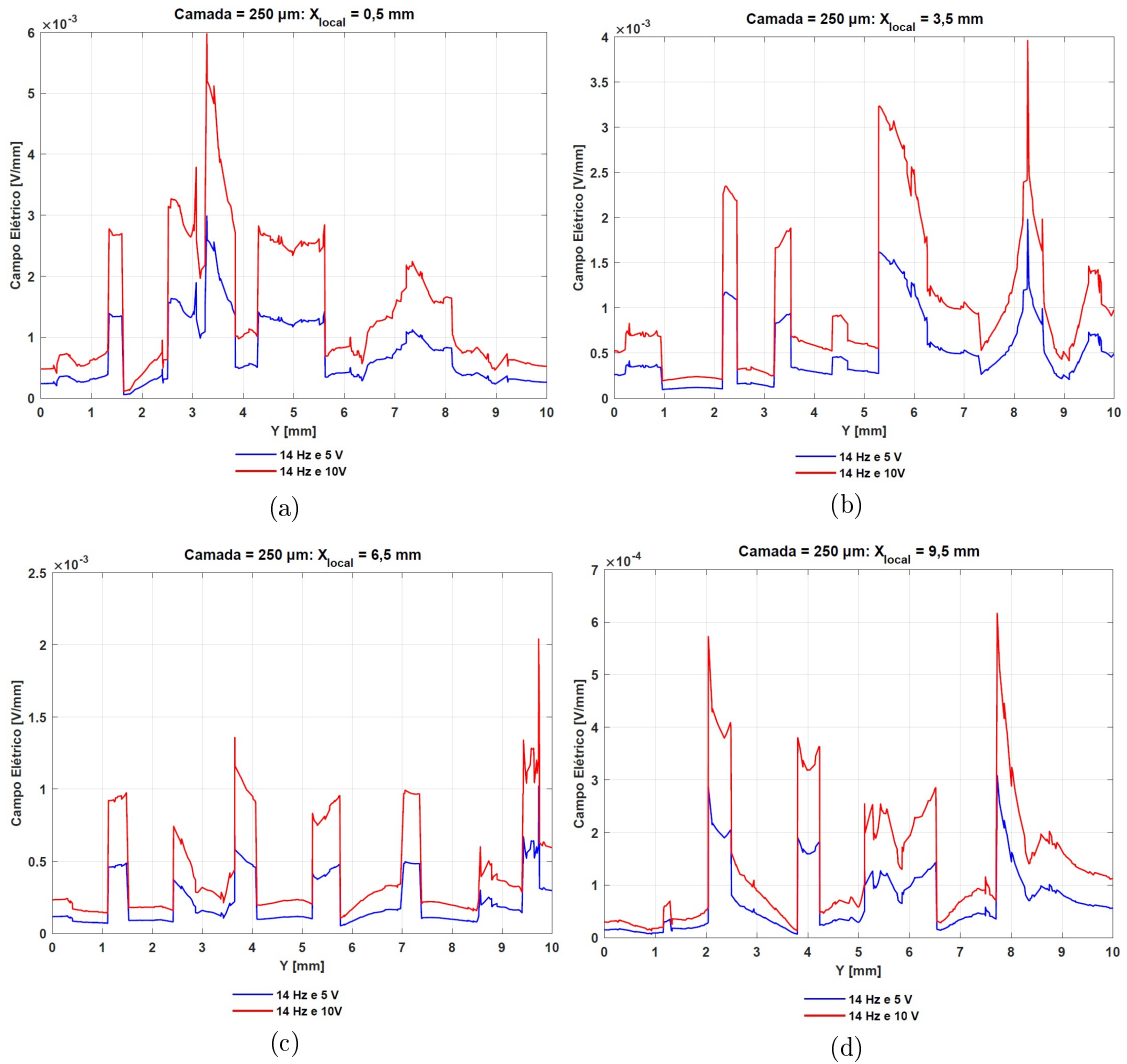


Figura B.21: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 250  $\mu\text{m}$ , ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

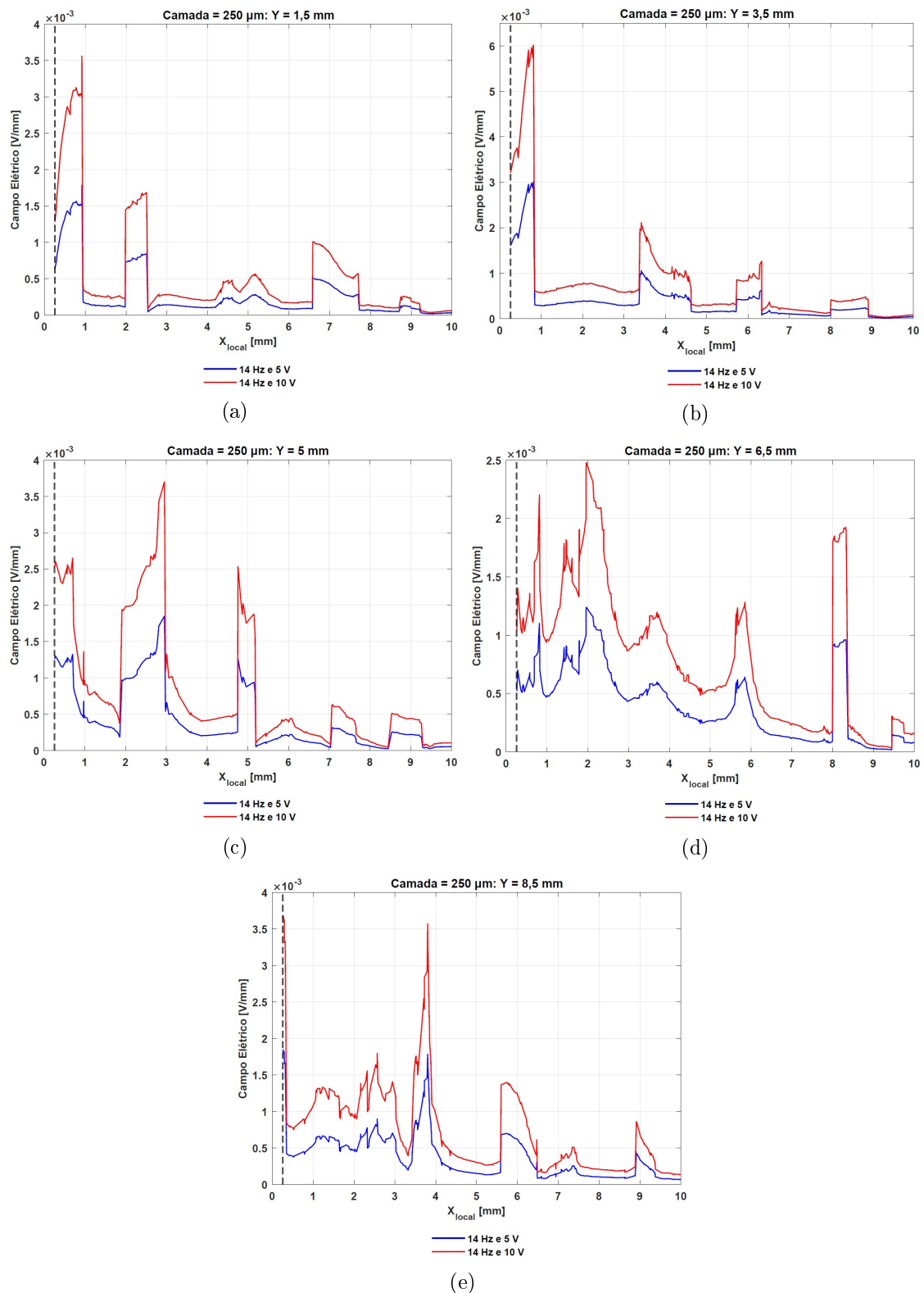


Figura B.22: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 250  $\mu\text{m}$ , ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 8,5$  mm.

## B.2.3.2 60 kHz

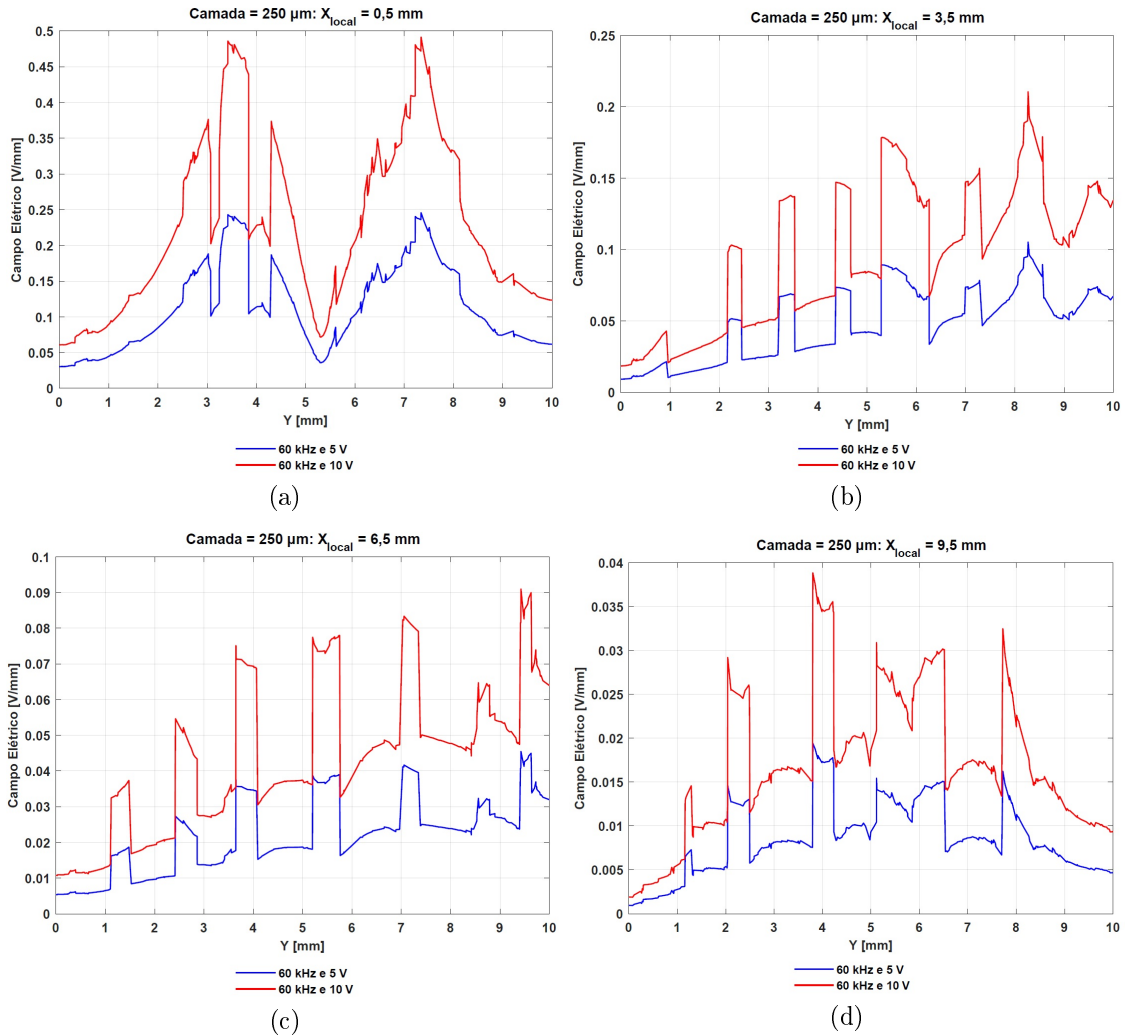


Figura B.23: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 250 μm, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .



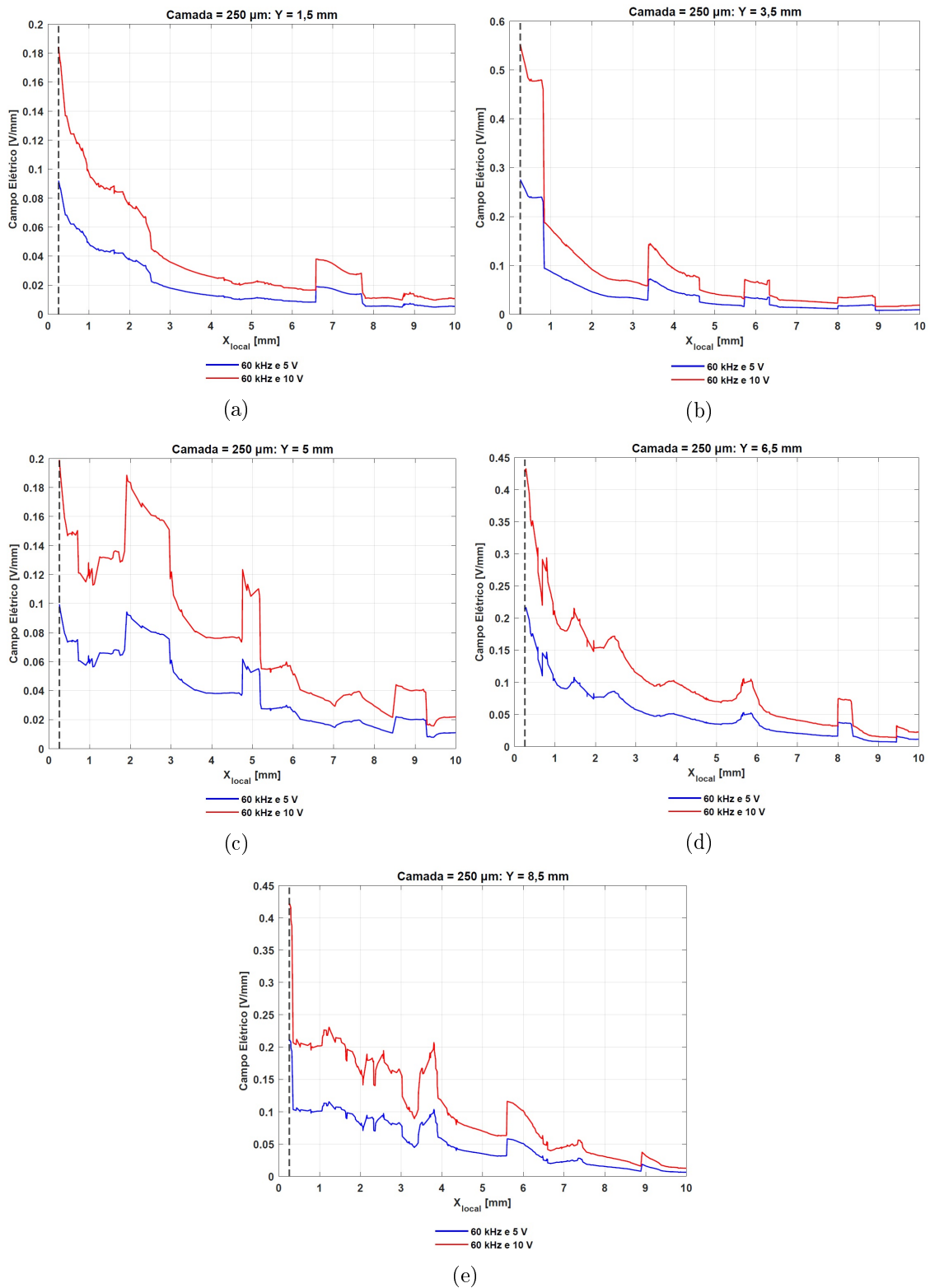


Figura B.24: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 250  $\mu$ m, ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

## B.2.4 Modelo com camada 450 $\mu\text{m}$

### B.2.4.1 14 Hz

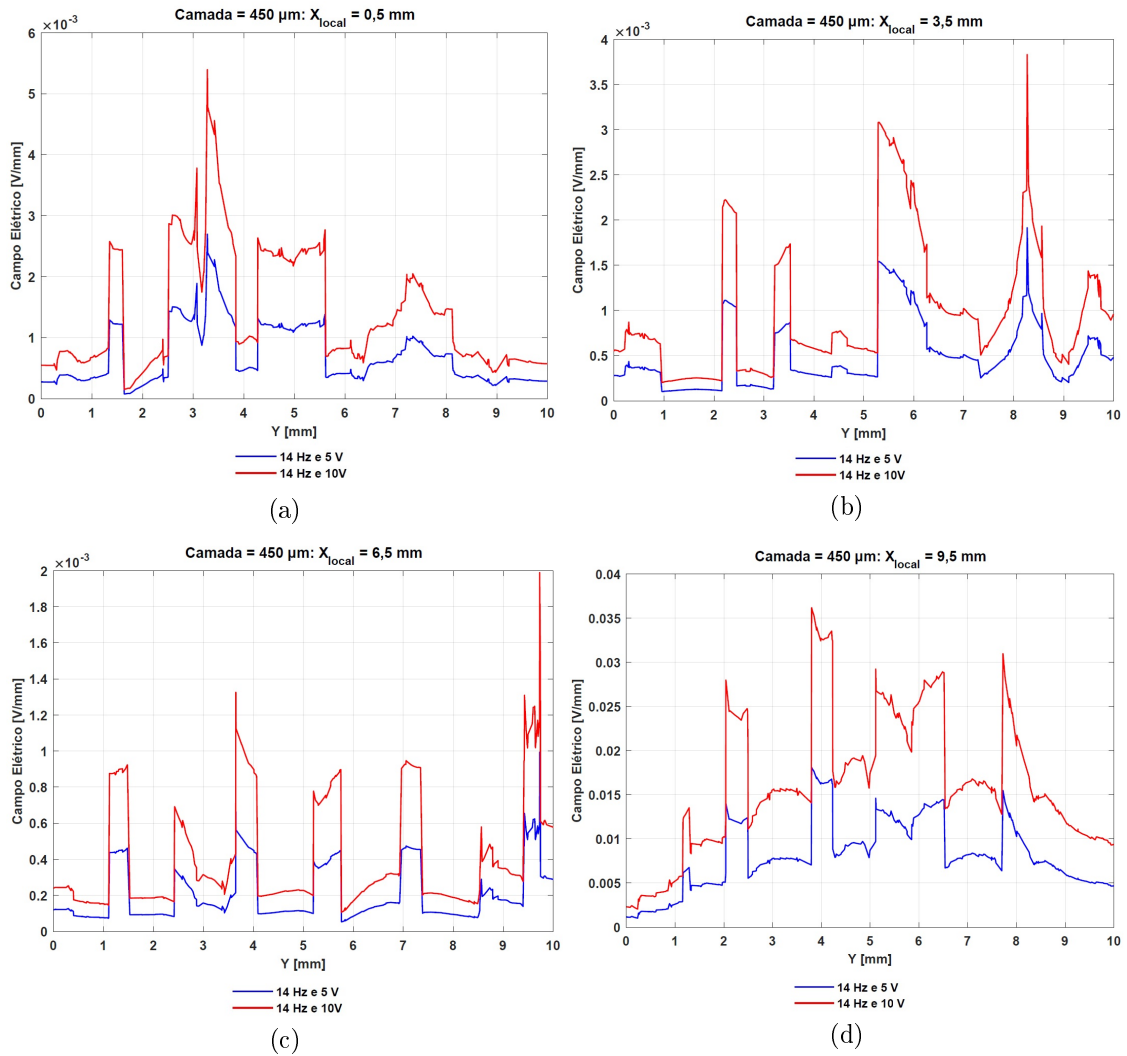


Figura B.25: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 450  $\mu\text{m}$ , ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

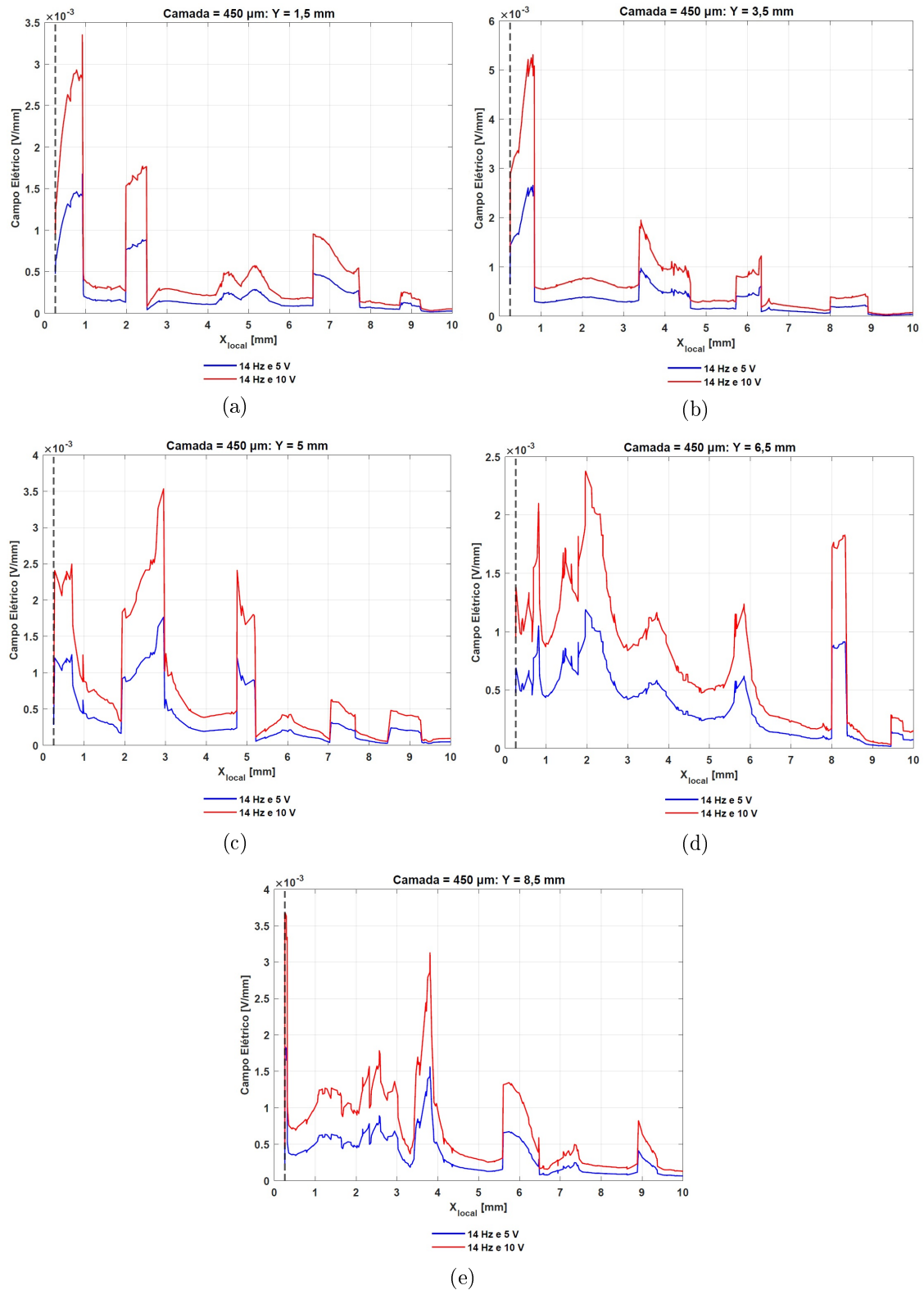


Figura B.26: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de  $450 \mu\text{m}$ , ao longo de a)  $Y = 1,5 \text{ mm}$ , b)  $Y = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $Y = 5 \text{ mm}$ , d)  $Y = 6,5 \text{ mm}$  e e)  $Y = 8,5 \text{ mm}$ .

## B.2.4.2 60 kHz

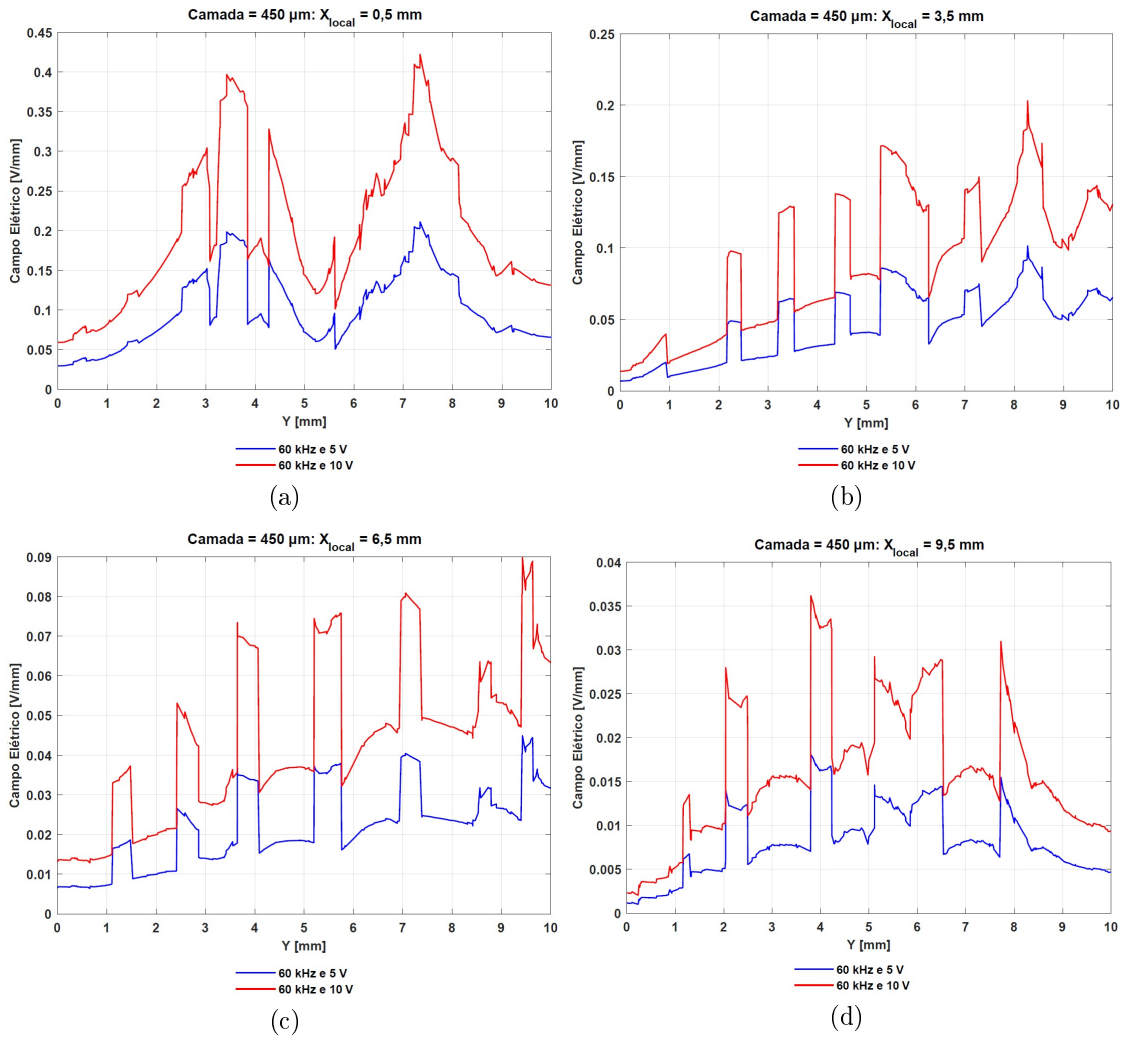


Figura B.27: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 450 μm, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5 \text{ mm}$ , b)  $X_{local} = 3,5 \text{ mm}$ , c)  $X_{local} = 6,5 \text{ mm}$  e d)  $X_{local} = 9,5 \text{ mm}$ .

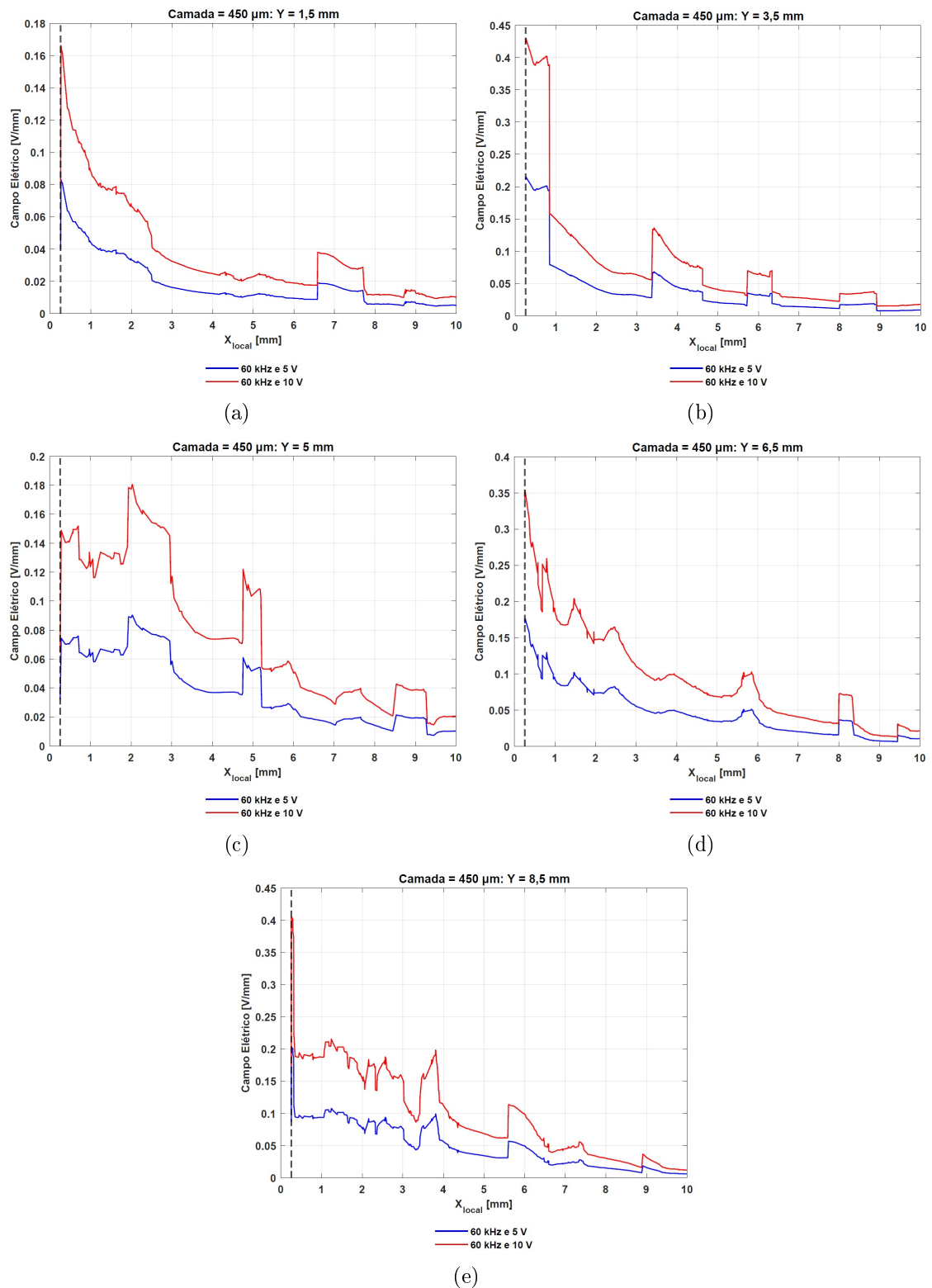


Figura B.28: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 450  $\mu\text{m}$ , ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

## B.2.5 Modelo com camada 750 $\mu\text{m}$

### B.2.5.1 14 Hz

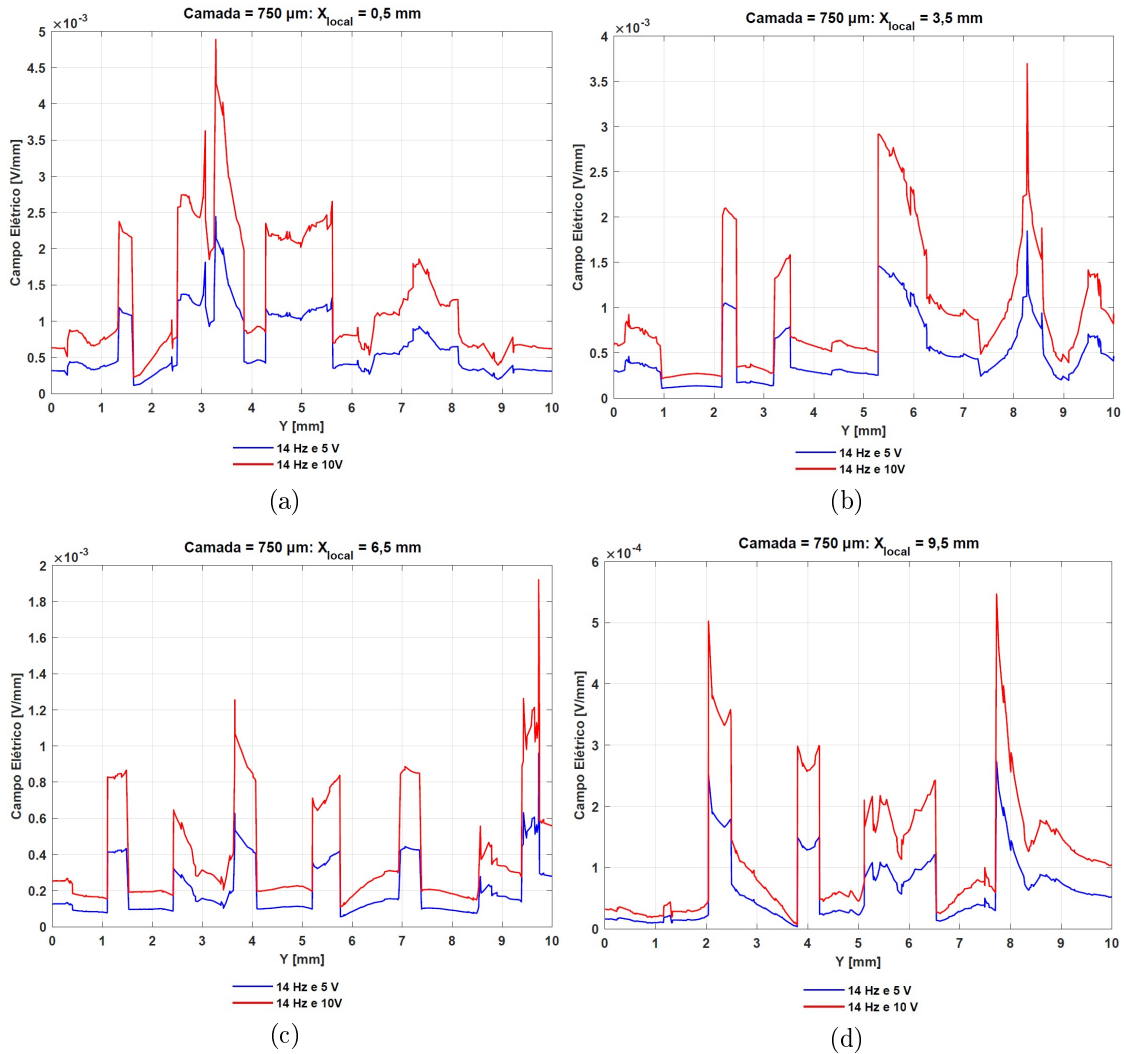


Figura B.29: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 750  $\mu\text{m}$ , ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.

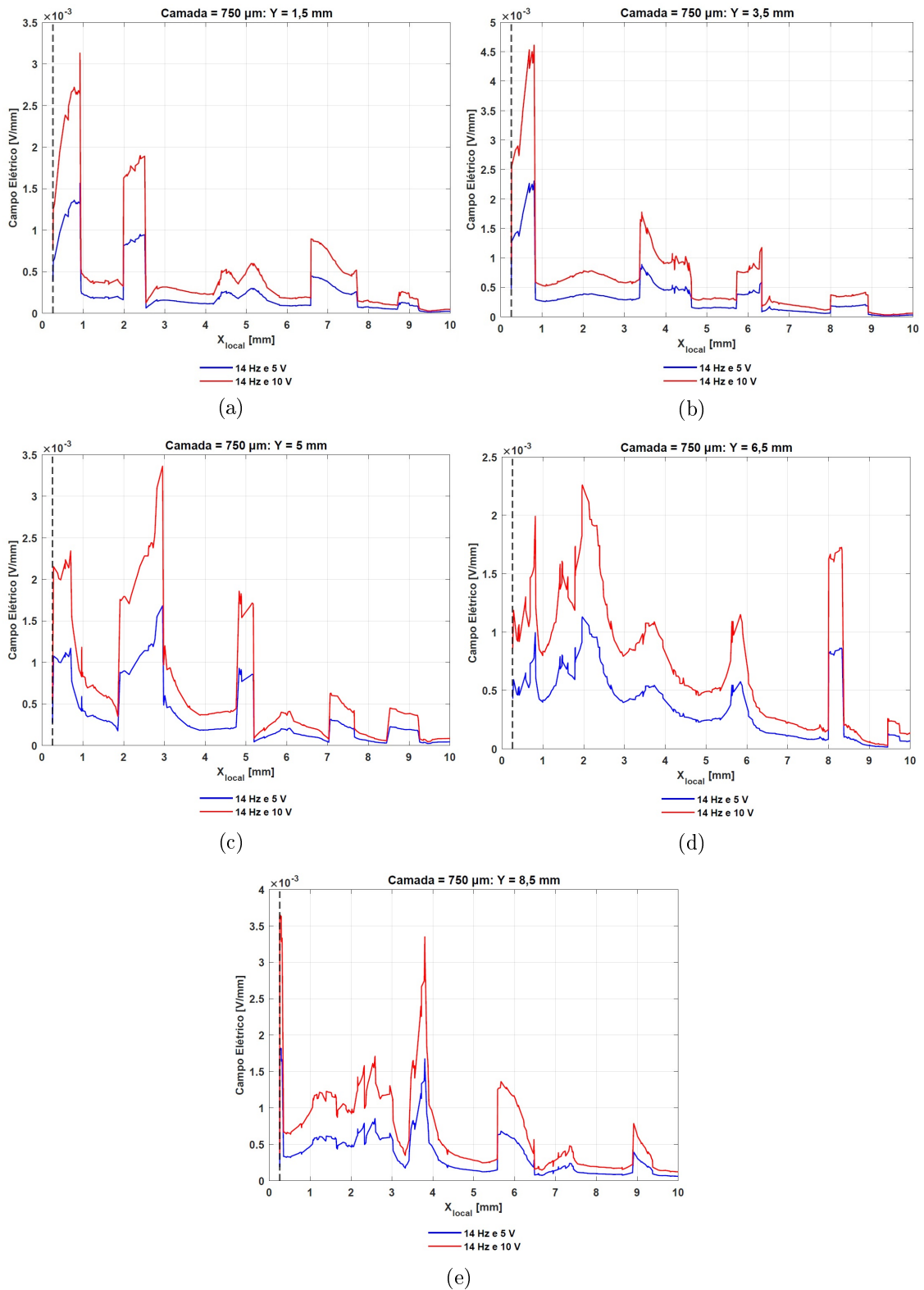


Figura B.30: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 750  $\mu\text{m}$ , ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 8,5$  mm.

## B.2.5.2 60 kHz

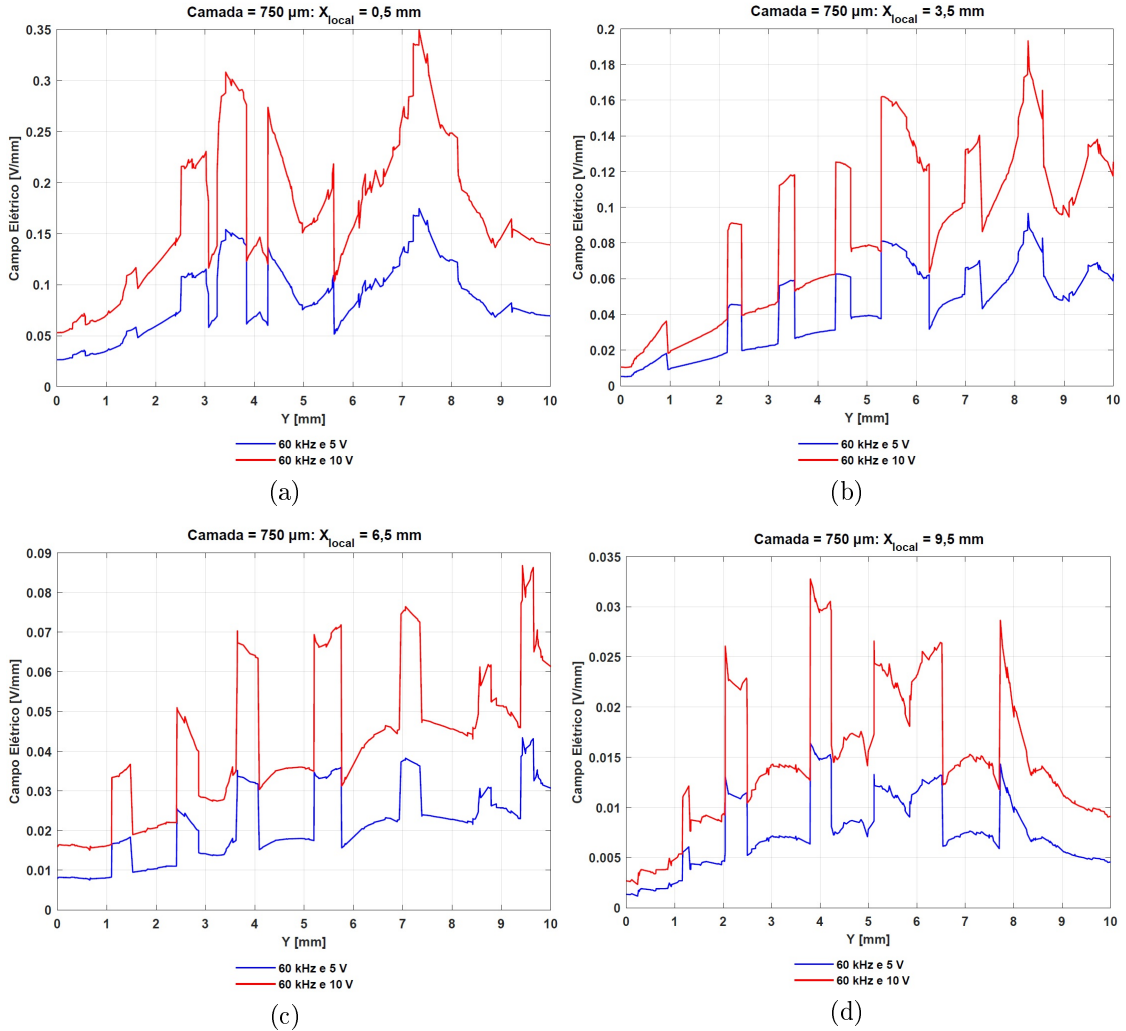


Figura B.31: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 750 μm, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.



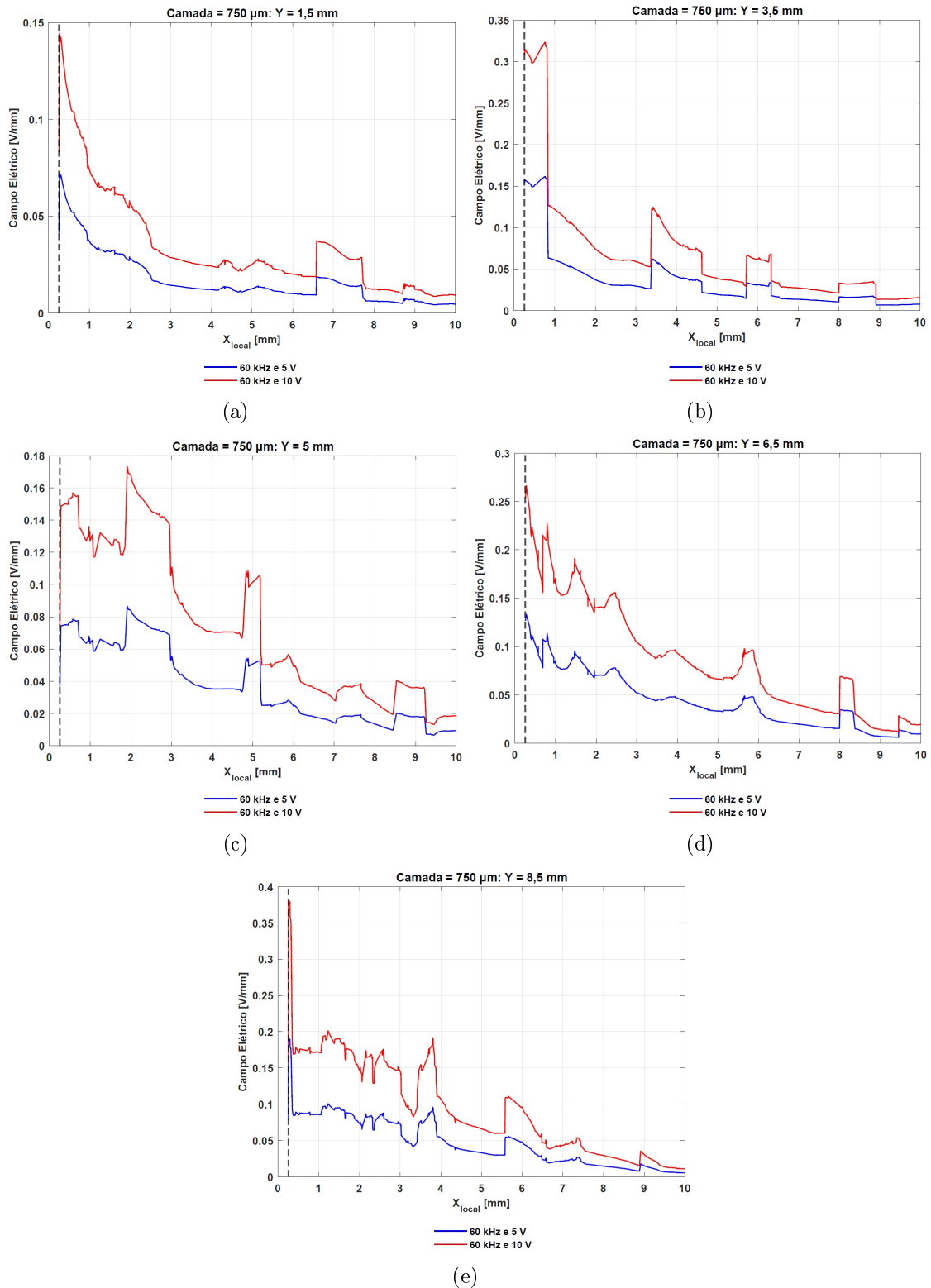


Figura B.32: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 750  $\mu\text{m}$ , ao longo de a) Y = 1,5 mm, b) Y = 3,5 mm, c) Y = 5 mm, d) Y = 6,5 mm e e) Y = 8,5 mm.

## B.2.6 Modelo com camada 1 mm

### B.2.6.1 14 Hz

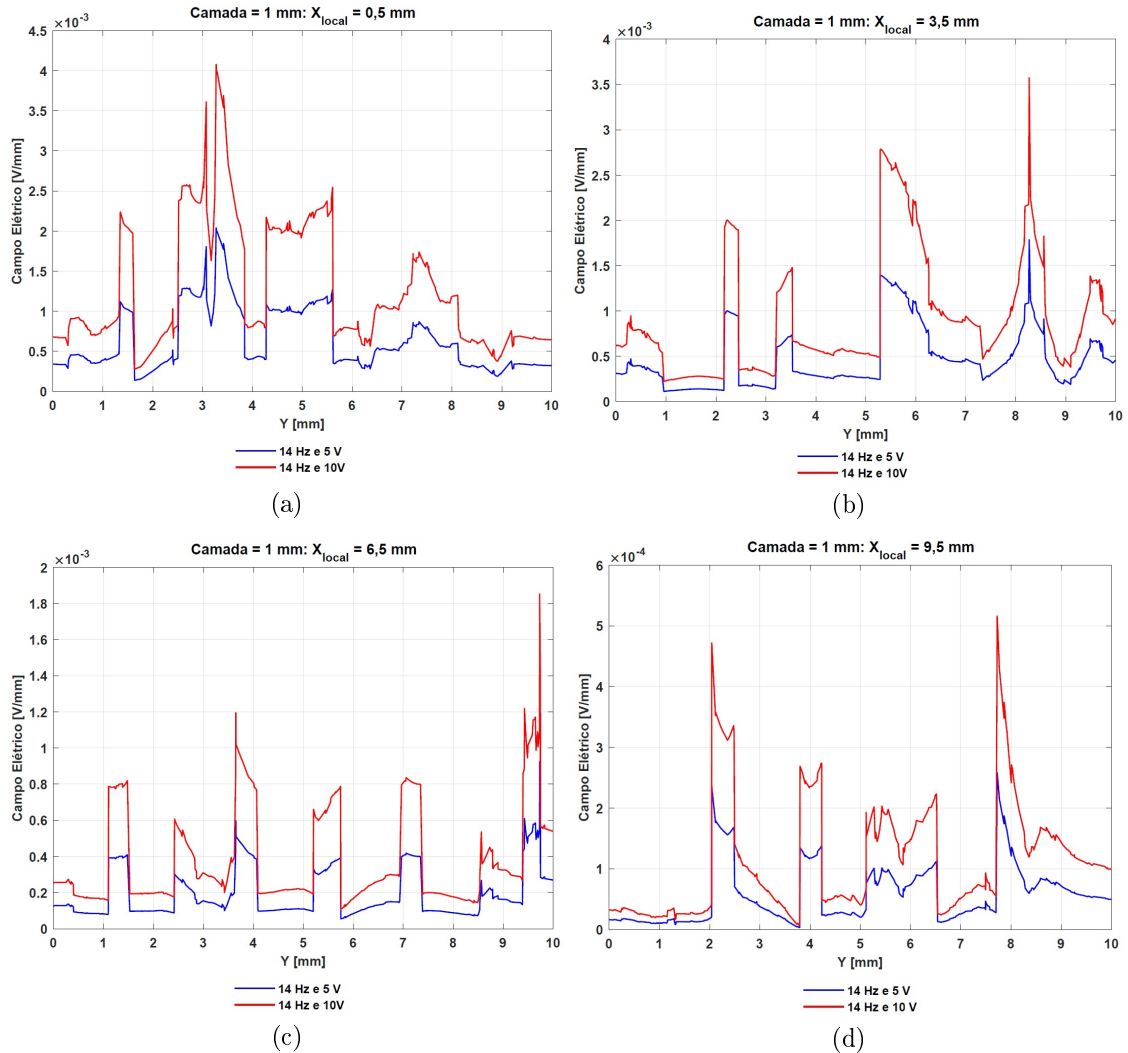


Figura B.33: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.

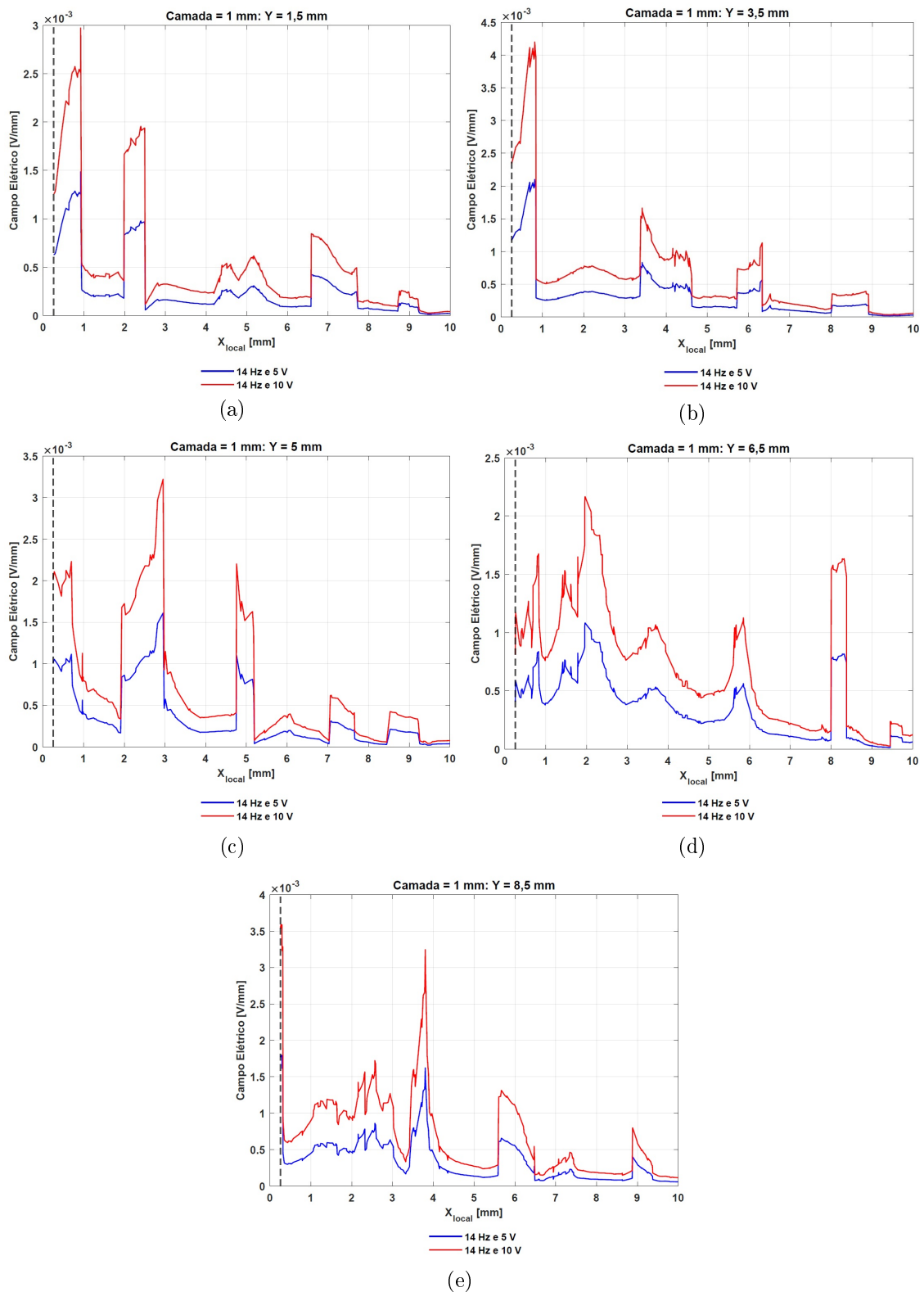


Figura B.34: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 14 Hz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 8,5$  mm.

## B.2.6.2 60 kHz

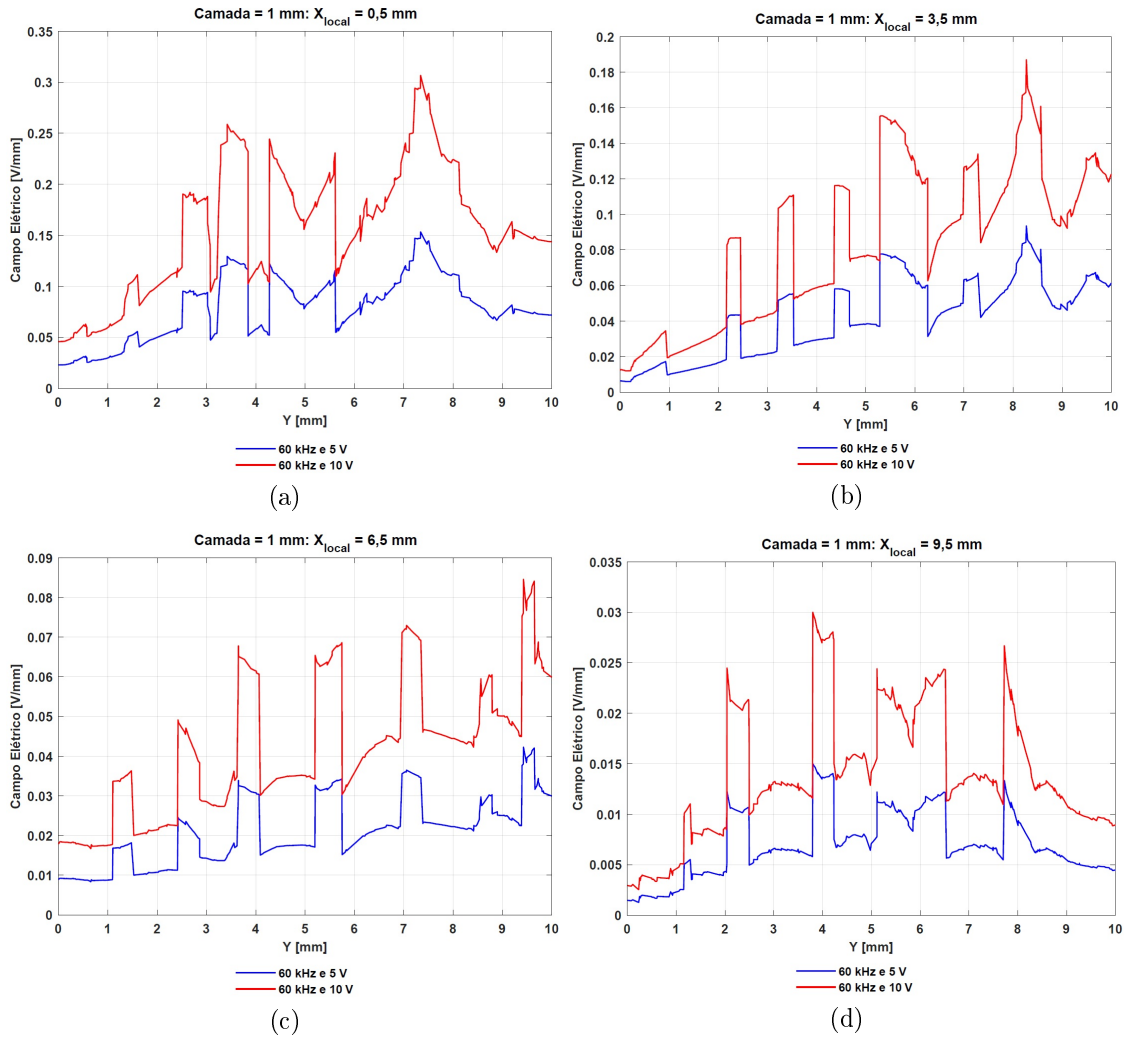


Figura B.35: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a)  $X_{local} = 0,5$  mm, b)  $X_{local} = 3,5$  mm, c)  $X_{local} = 6,5$  mm e d)  $X_{local} = 9,5$  mm.

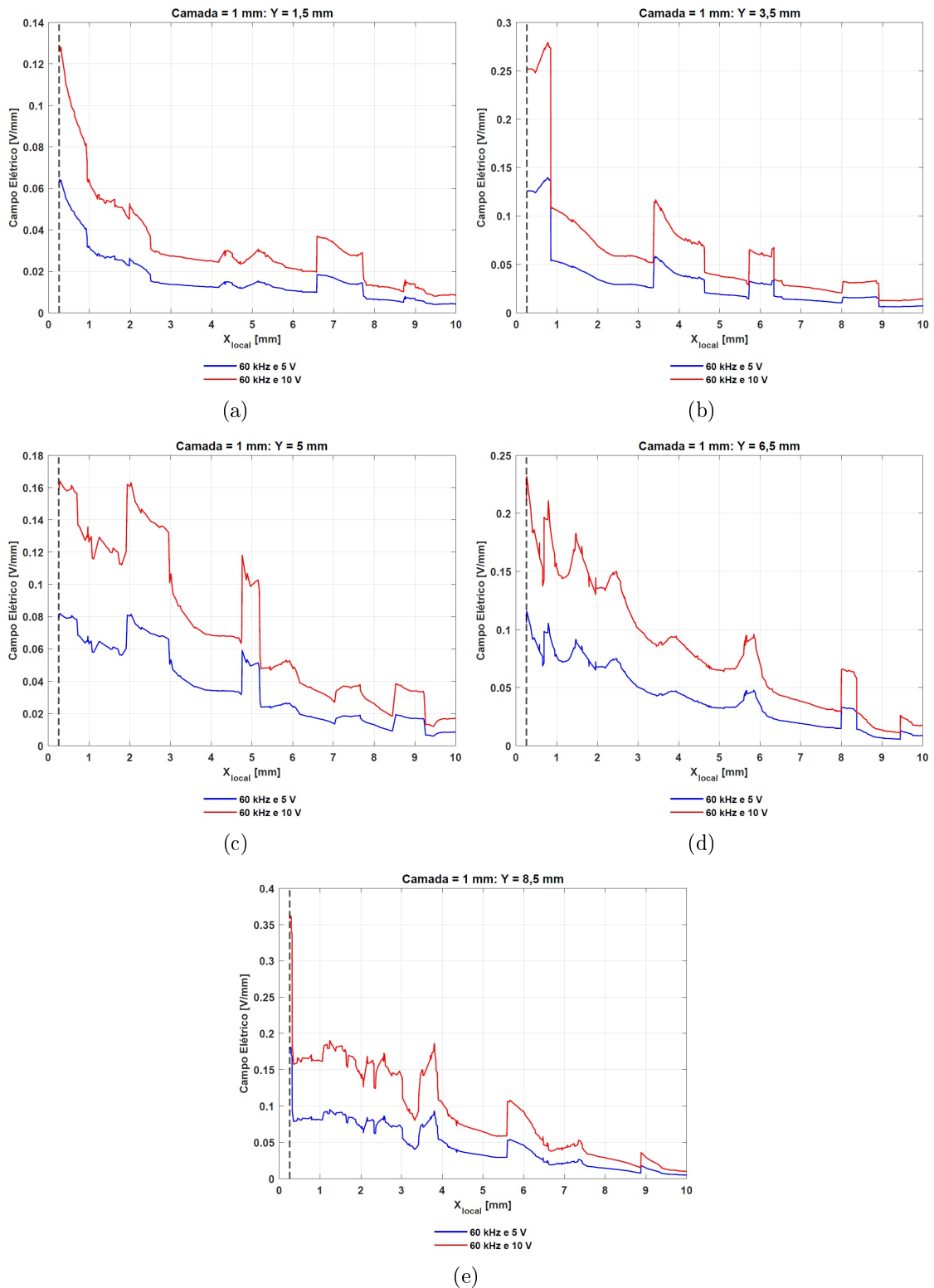


Figura B.36: Campo elétrico dependente da tensão, à frequência de 60 kHz, com camada líquida de 1 mm, ao longo de a)  $Y = 1,5$  mm, b)  $Y = 3,5$  mm, c)  $Y = 5$  mm, d)  $Y = 6,5$  mm e e)  $Y = 8,5$  mm.

### **B.3 Material suplementar: Distribuição do campo elétrico no modelo real**

### B.3.1 Camada de ar & Camada líquida

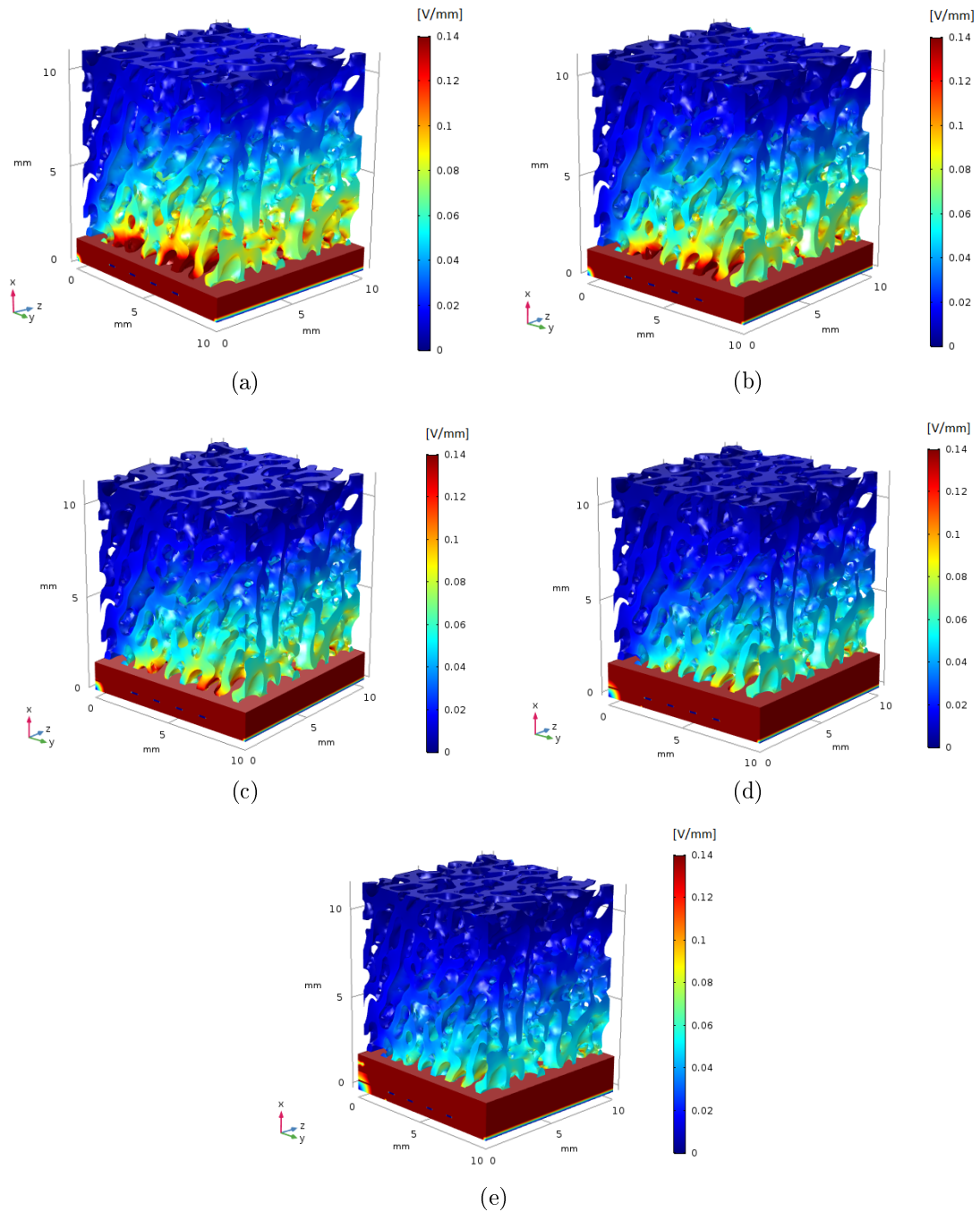


Figura B.37: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável de ar de a) 100  $\mu\text{m}$ ; b) 250  $\mu\text{m}$ ; c) 450  $\mu\text{m}$ ; d) 750  $\mu\text{m}$  e e) 1 mm.

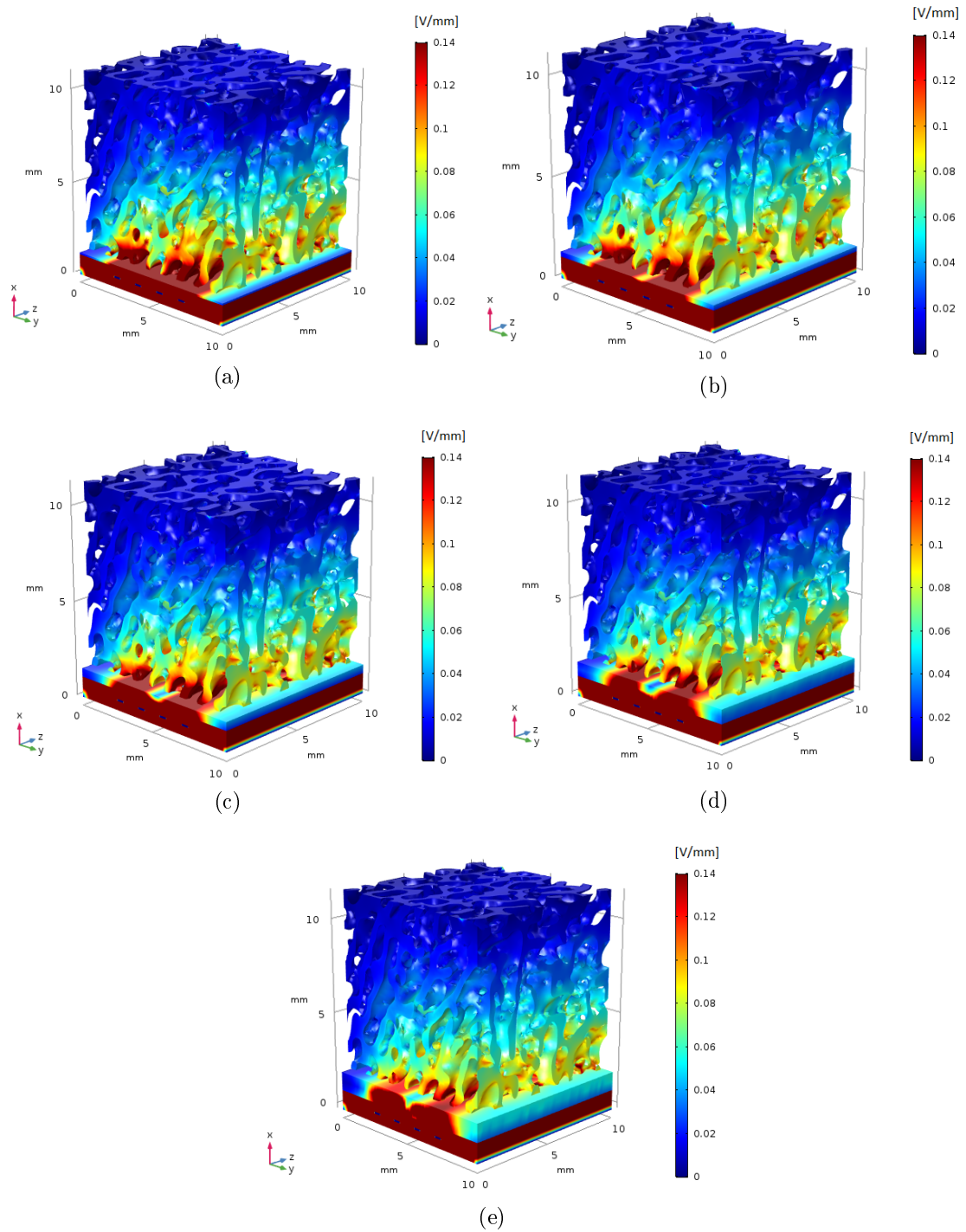


Figura B.38: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 100  $\mu\text{m}$ ; b) 250  $\mu\text{m}$ ; c) 450  $\mu\text{m}$ ; d) 750  $\mu\text{m}$  e e) 1 mm.



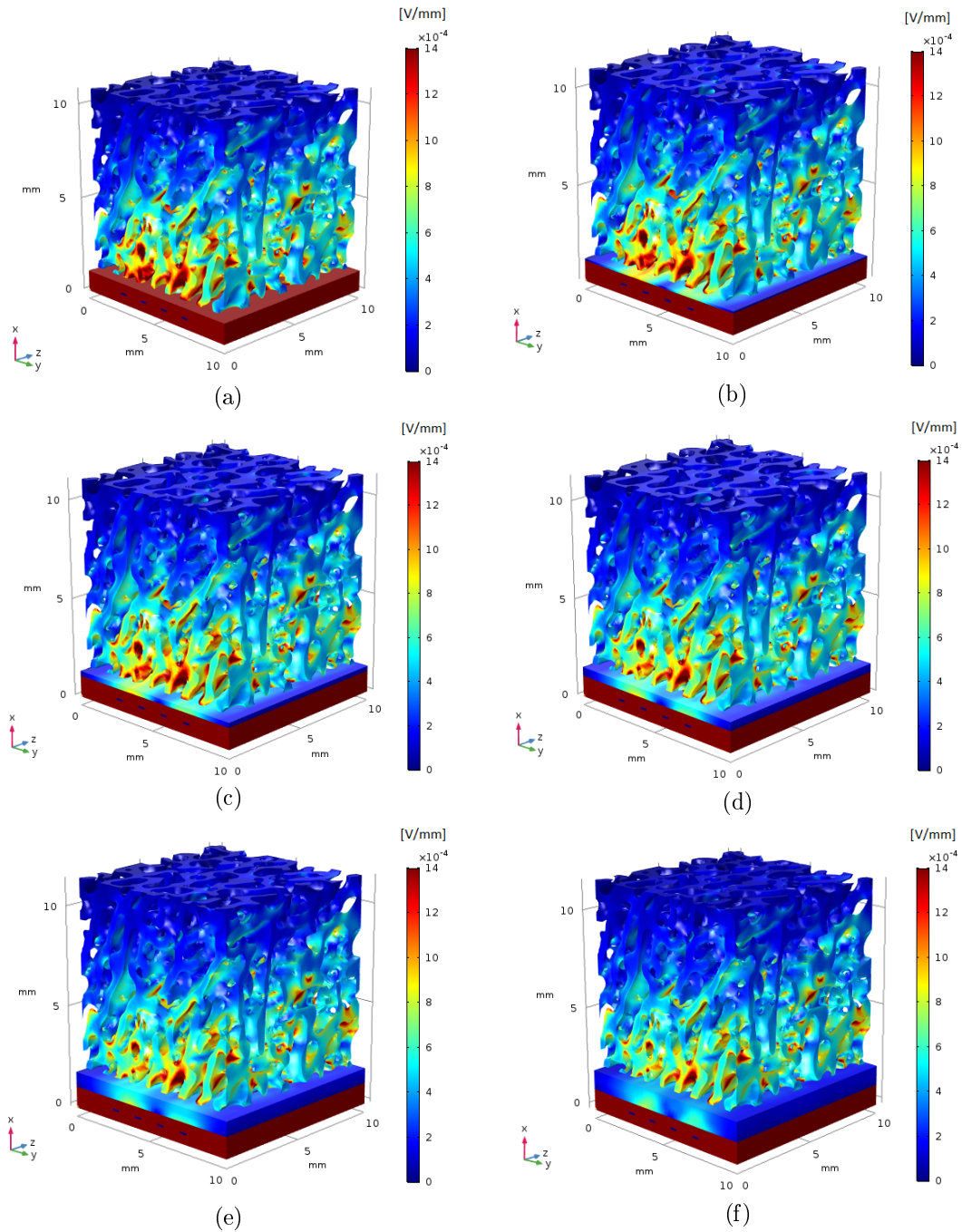
**B.3.2 Onda quadrada: 14 Hz e 5 V<sub>pico</sub>**

Figura B.39: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0  $\mu\text{m}$ , b) 100  $\mu\text{m}$ ; c) 250  $\mu\text{m}$ ; d) 450  $\mu\text{m}$ ; e) 750  $\mu\text{m}$  e f) 1 mm. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 14 Hz.

### B.3.3 Onda quadrada: 14 Hz e $10 V_{pico}$

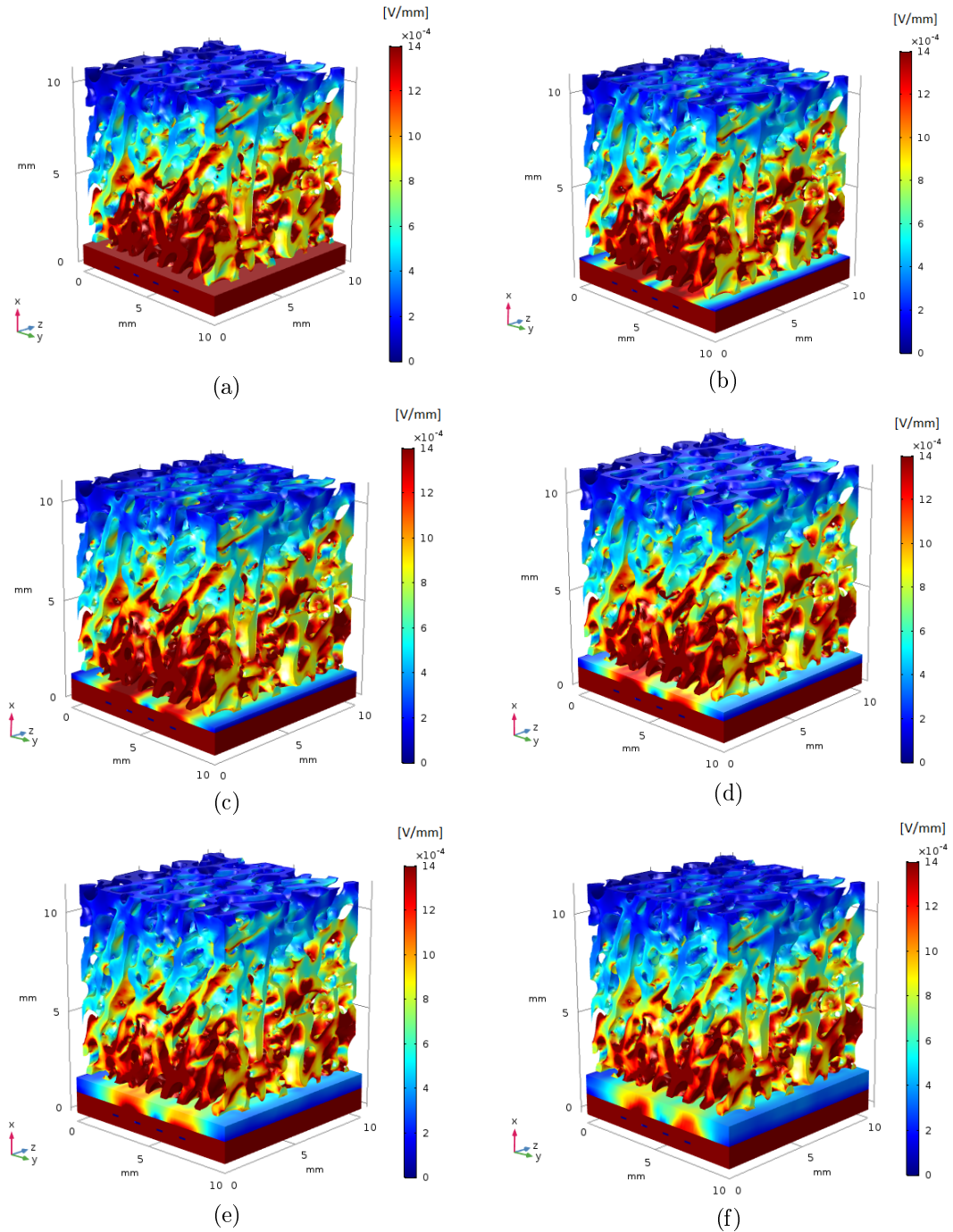


Figura B.40: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a)  $0 \mu\text{m}$ , b)  $100 \mu\text{m}$ ; c)  $250 \mu\text{m}$ ; d)  $450 \mu\text{m}$ ; e)  $750 \mu\text{m}$  e f)  $1 \text{ mm}$ . Excitação elétrica de  $10 \text{ V}$ , com forma de onda quadrada à frequência de  $14 \text{ Hz}$ .

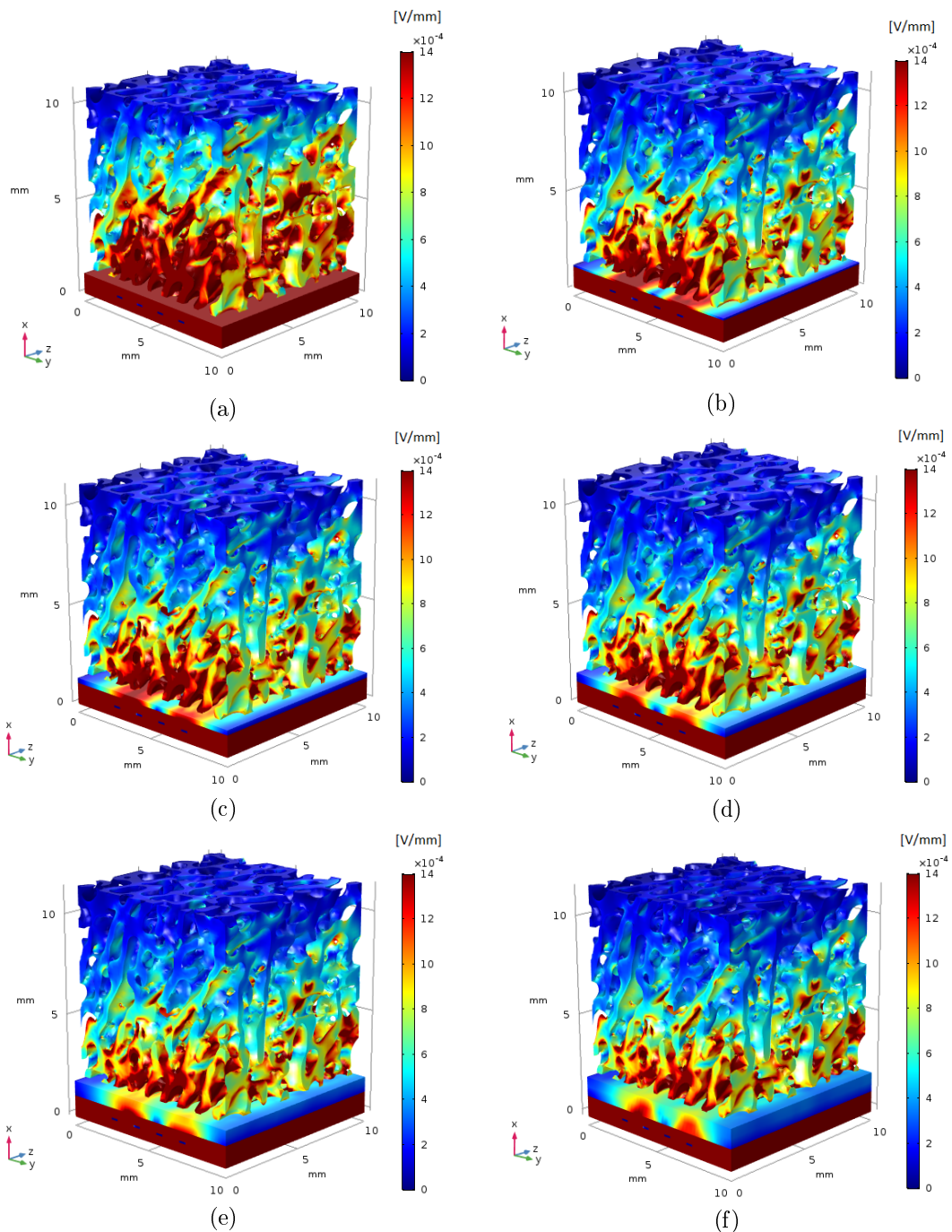
**B.3.4 Onda sinusoidal: 14 Hz e  $10 V_{pico}$** 

Figura B.41: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a)  $0 \mu\text{m}$ , b)  $100 \mu\text{m}$ ; c)  $250 \mu\text{m}$ ; d)  $450 \mu\text{m}$ ; e)  $750 \mu\text{m}$  e f)  $1 \text{ mm}$ . Excitação elétrica de  $10 \text{ V}$ , com forma de onda sinusoidal à frequência de  $14 \text{ Hz}$ .



### B.3.5 Onda quadrada: 60 kHz e 5 V<sub>pico</sub>

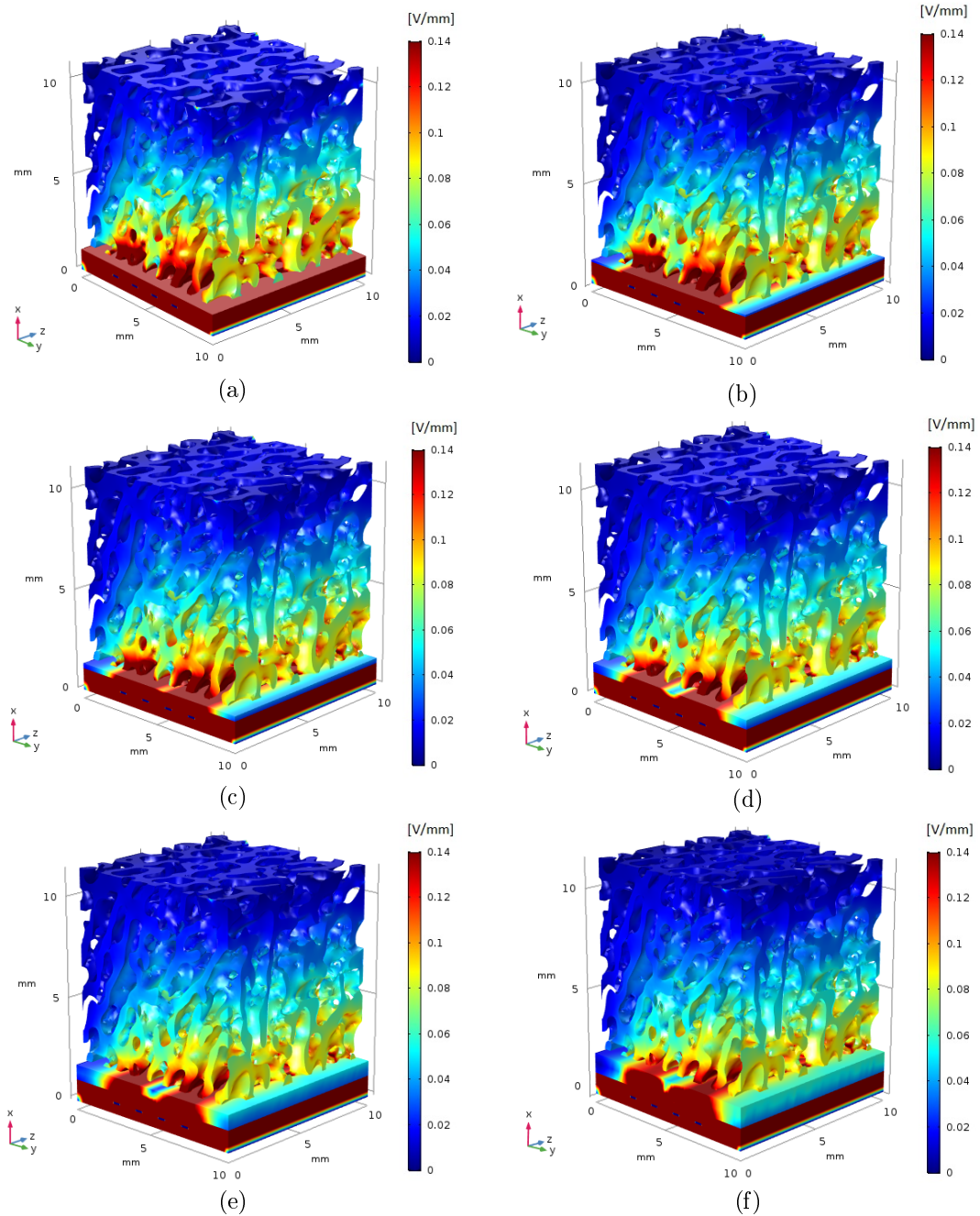


Figura B.42: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0  $\mu\text{m}$ , b) 100  $\mu\text{m}$ ; c) 250  $\mu\text{m}$ ; d) 450  $\mu\text{m}$ ; e) 750  $\mu\text{m}$  e f) 1 mm. Excitação elétrica de 5 V, com forma de onda quadrada à frequência de 60 kHz.

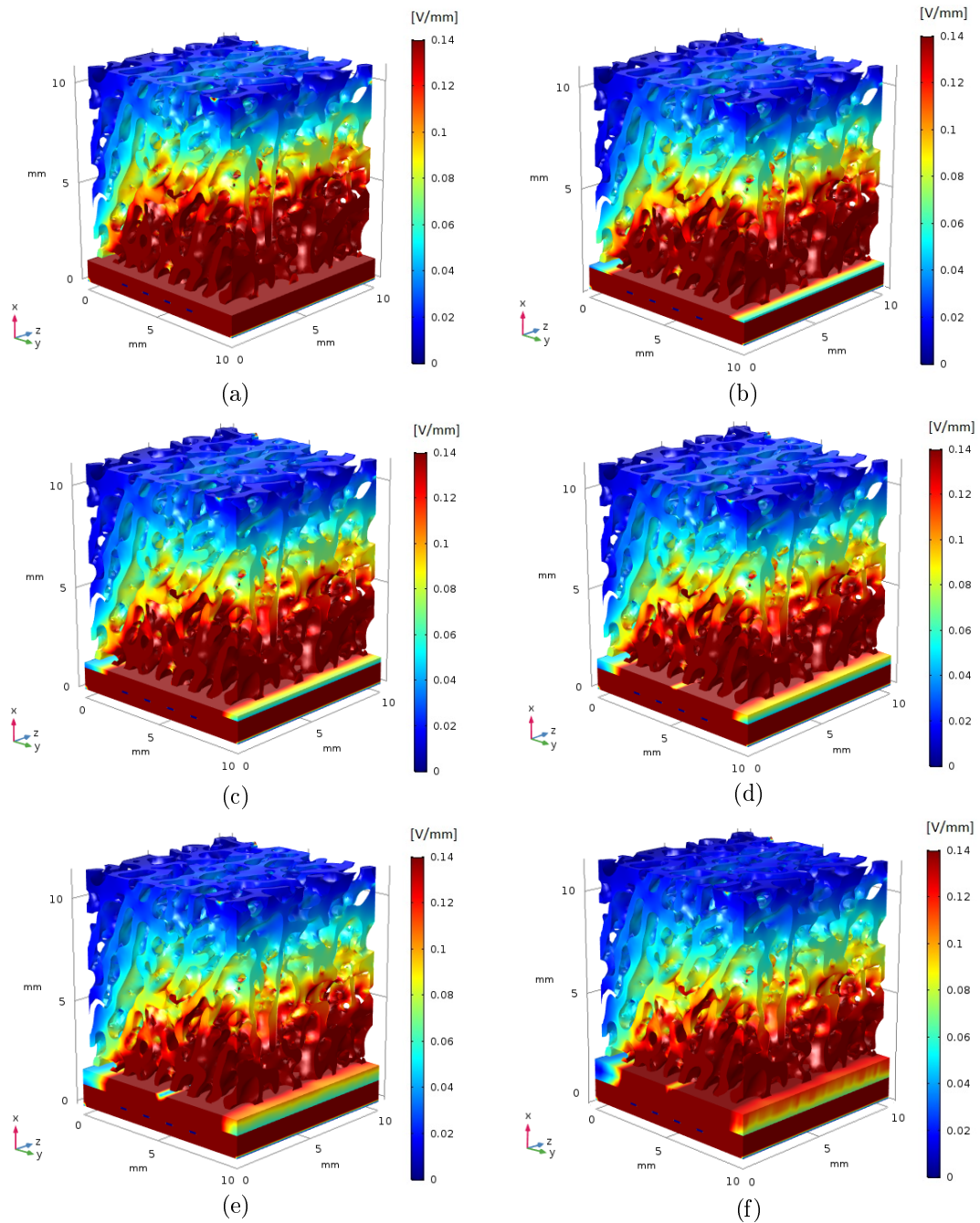
**B.3.6 Onda quadrada: 60 kHz e 10 V<sub>pico</sub>**

Figura B.43: Distribuição do campo elétrico ao longo do sistema capacitivo e da estrutura óssea (parte líquida oculta), com camada variável líquida de a) 0 μm, b) 100 μm; c) 250 μm; d) 450 μm; e) 750 μm e f) 1 mm. Excitação elétrica de 10 V, com forma de onda quadrada à frequência de 60 kHz.



Apêndice C

Congresso Nacional de Biomecânica  
2021

# Modelo computacional para previsão das variações nos estímulos elétricos aplicados por sistemas capacitivos planares na interface osso-implante

Dora Videira<sup>1</sup>, Marco P. Soares dos Santos<sup>2</sup>, António Ramos<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade de Aveiro, Portugal, [doravideira@ua.pt](mailto:doravideira@ua.pt)

<sup>2</sup>Centro de Tecnologia Mecânica e Automação (TEMA), Universidade de Aveiro, [marco.santos@ua.pt](mailto:marco.santos@ua.pt)

<sup>3</sup>Centro de Tecnologia Mecânica e Automação (TEMA), Universidade de Aveiro, [a.ramos@ua.pt](mailto:a.ramos@ua.pt)

## RESUMO

As cirurgias de substituição de articulações encontram-se entre os procedimentos cirúrgicos mais realizados a nível mundial. De modo a evitar as cirurgias de revisão, surgiu o conceito de implante instrumentado que se encontra em crescente evolução científica, evidenciando já em estudos anteriores resultados promissores quanto à estimulação da regeneração óssea peri-implantar e à monitorização da fixação osso-implante. Este estudo teve como objetivo o desenvolvimento de um modelo computacional capaz de analisar o desempenho de um sistema capacitivo planar com a capacidade de aplicar estímulos elétricos na interface osso-implante. Pretende-se assim analisar a sua possível integração em implantes ativos instrumentados. Foram, por isso, analisadas variações do campo elétrico ao longo de uma estrutura óssea para diferentes tensões elétricas aplicadas aos elétrodos, de forma a possibilitar a identificação das excitações que resultam em estímulos elétricos mais osteogénicos.

**Palavras-chave:** Regeneração óssea, Implantes instrumentados, Estimulação elétrica

## INTRODUÇÃO

Nos últimos 20 anos, mais de 20% da população mundial apresentou problemas músculo-esqueléticos, fazendo com que a cirurgia de substituição da articulação se tornasse uma das mais impactantes (Soares dos Santos 2016). Apesar do sucesso das artroplastias e de todos os seus avanços, a taxa de falência dos implantes continua a ser considerável, identificando-se o descolamento assético como a complicação mais comum. Esta é causada por diversos fatores, como o *stress shielding*, o qual tem como consequência a perda óssea peri-implantar (Apostu *et al.* 2017). Com isto, torna-se importante garantir uma boa fixação osso-implante, pelo que a regeneração óssea se tornou alvo de intensa investigação científica nos últimos anos. Um conceito que imergiu para responder a este desafio foi o conceito de implante ativo instrumentado (Soares dos Santos 2016), nos quais se pretende incorporar sistemas de estimulação biofísica, monitorização da fixação osso-implante e comunicação com sistemas extracorporais. Este estudo centra-se no desenvolvimento de um modelo computacional para previsão dos estímulos elétricos aplicados numa interface osso-implante. Pretende-se assim analisar a distribuição dos estímulos de campo elétrico ao longo de uma estrutura óssea em função da tensão aplicada aos elétrodos do sistema de estimulação, de modo a avaliar a capacidade da estimulação de regiões alvo.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Neste trabalho foram estudados os campos elétricos numa arquitetura capacitiva desenvolvida com base num trabalho precedente (Bernardo 2019). O modelo computacional aqui considerado é baseado numa simplificação da estrutura óssea de modo a diminuir a sua complexidade e peso computacional, como representado na Figura 1.

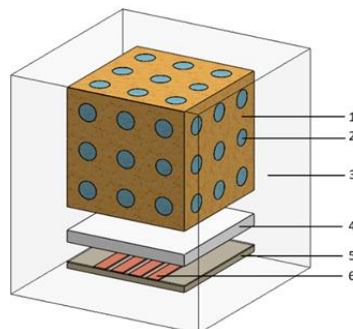


Figura 1. Modelo computacional modelado no *Solidworks* (Domínios: 1- Parte óssea líquida, 2-Parte óssea mineral, 3- Ar envolvente, 4-Placa polimérica, 5-Substrato, 6-Elétrodos).



A estrutura óssea, de dimensão 10x10x10 mm, é dividida entre a fase líquida (65%) e a mineral (35%), sendo que a líquida é constituída por água e colagénio enquanto que a mineral corresponde a hidroxiapatite. O sensor capacitivo é constituído por dois pares de elétrodos planares dispostos sob a estrutura óssea. Aos dois ânodos foram aplicadas duas excitações elétricas: de 5 V e 10 V de pico, ambas com forma de onda quadrada e à frequência de 32 kHz. Uma vez que não existe contacto entre a estrutura óssea e o estimulador, considera-se que este aparato é baseado numa metodologia não invasiva. O modelo computacional foi desenvolvido e simulado em *COMSOL Multiphysics* (v. 5.3, COMSOL).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados evidenciaram variações do campo elétrico dependentes da região, destacando-se uma diminuição significativa da sua magnitude para regiões da estrutura óssea  $x \geq 1,6$  mm afastadas do estimulador, como se verifica na Figura 2.a). Já na Figura 2.b), denota-se ao longo do eixo z valores do campo elétrico superiores quando aplicados 10 V de pico ao sistema capacitivo, comparando a uma tensão de 5 V. Observou-se também campos elétricos superiores nas coordenadas mais próximas do sistema capacitivo, e portanto mais próximas da interface osso-implante, sendo de notar uma vez mais, o decréscimo do campo elétrico quando aplicado apenas 5 V. Na Figura 2.c) observa-se um comportamento semelhante para ambas as excitações. Um campo elétrico máximo de 0,135 V/mm e 0,270 V/mm para 5 e 10 V, respetivamente, foi observado em  $z = 2$  mm. Para  $z = 5$  mm e  $z = 8$  mm, o campo elétrico é máximo na região central da estrutura óssea ( $y = 5$  mm), ao contrário da curva relativa a  $z = 2$  mm. Neste gráfico, os degraus visíveis são referentes à interseção das diferentes fases do osso, pelo que se verifica valores do campo elétrico superiores na fase mineral. Esta diferença também é notável pela análise da Figura 2.a).

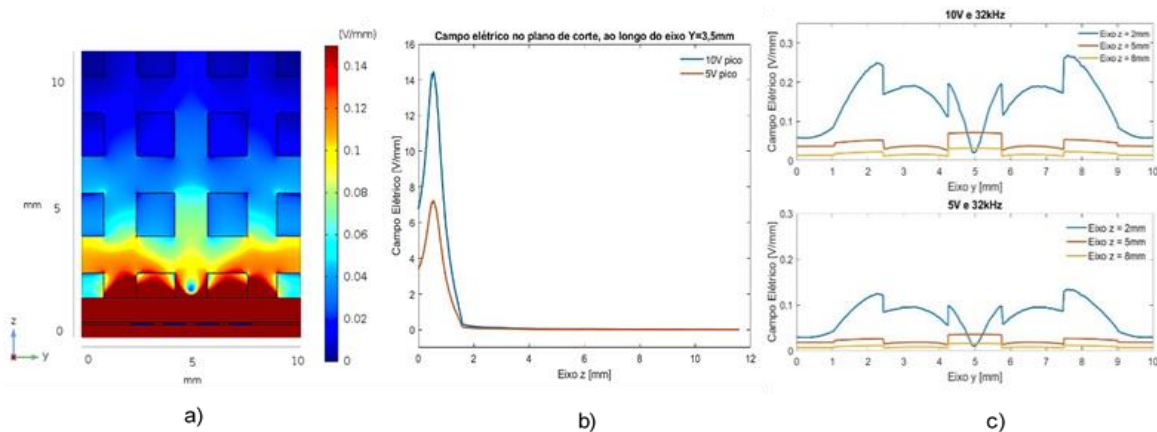


Figura 2. Resultados da simulação no plano de corte ZY e  $x = 5$  mm: a) Campo elétrico gerado com 10 V de pico; b) Campo elétrico ao longo do eixo z para  $y = 3,5$  mm, quando são aplicados 5 e 10 V; c) Campo elétrico ao longo do eixo y para diferentes coordenadas do eixo z e tensões de 5 e 10 V.

## CONCLUSÕES

Este estudo permitiu averiguar a distribuição do campo elétrico numa estrutura óssea, percebendo de que forma as duas excitações elétricas afetaram os resultados. Denota-se, portanto, a potencialidade desta metodologia como forma de estimulação da interface osso-implante, podendo esta ser integrada futuramente em implantes ativos instrumentados.

## AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi desenvolvido no âmbito dos projetos POCI-01-0145-FEDER-032486, UID/EMS/00481/2019, apoiado pelo FEDER, através do COMPETE2020 - Programa Operacional Competitividade e Internacionalização (POCI), FCT/MCTES

## REFERÊNCIAS

- Apostu, D., Lucaciu, O., Berce, C., Lucaciu, D. and Cosma, D. (2017). Current methods of preventing aseptic loosening and improving osseointegration of titanium implants in cementless total hip arthroplasty: a review. *Journal of International Medical Research*, 46(6), pp. 2104-2119.
- Bernardo, R. (2019), *Sistema híbrido indutivo-capacitivo para operações de estimulação e monitorização em implantes ósseos instrumentados*, (Tese de Mestrado, Universidade de Aveiro).
- Soares dos Santos, M. P. (2016), *A new concept model for instrumented active orthopaedic implants*, (Ph.D. dissertation, Universidade de Aveiro).



# Anexos



## Anexo A

# Propriedades dielétricas do tecido ósseo

Tabela A.1: Parâmetros da equação 2.2 para prever as propriedades dielétricas dos tecidos (adaptado de [44]).

Tipo de tecido	$\epsilon_\infty$	$\Delta\epsilon_1$	$\tau_1(ps)$	$\alpha_1$	$\Delta\epsilon_2$	$\tau_2(ns)$	$\alpha_2$	$\Delta\epsilon_3$	$\tau_3(\mu s)$	$\alpha_3$	$\Delta\epsilon_4$	$\tau_4(ms)$	$\alpha_4$	$\sigma$
Sangue	4,0	56,0	8,38	0,10	5200	132,63	0,1	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	3180	79,58	0,20	$5,0 \times 10^3$	159,15	0,20	$1,0 \times 10^5$	15,915	0,00	0,02

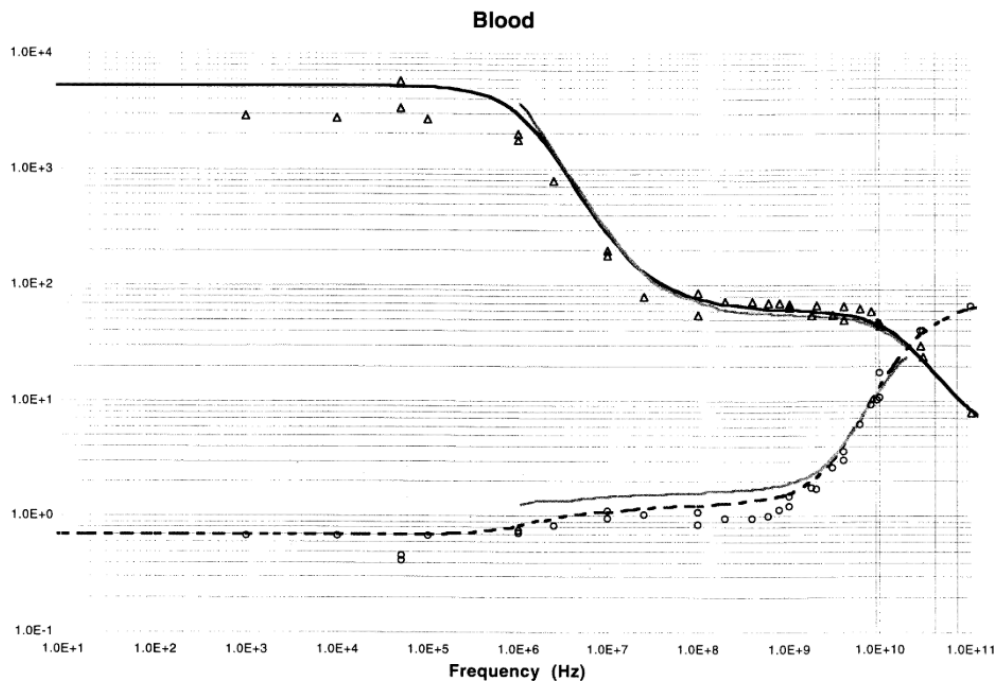
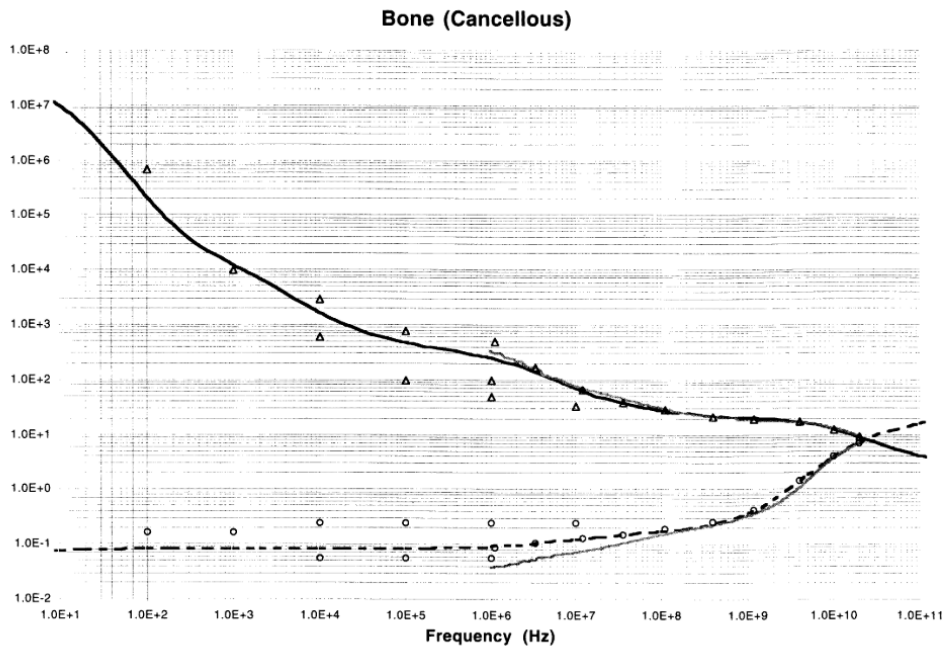
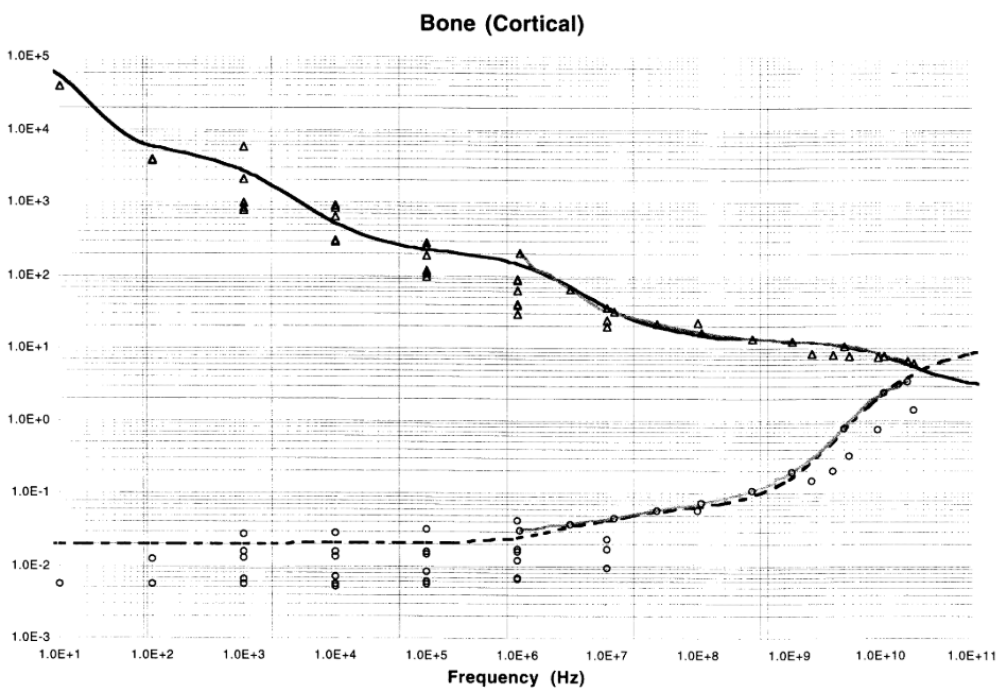


Figura A.1: Valores da permitividade (linha a cheio) e condutividade (linha pontilhada) do sangue em função da frequência [44].



(a)



(b)

Figura A.2: Valores da permitividade (linhas a cheio) e condutividade (linhas pontilhadas) do a) osso trabecular (esponjoso) e b) osso cortical, em função da frequência [44].