



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Biomateriais e reacções de hipersensibilidade - um problema ortopédico?

Rita Joana Branco Adrião

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Dr^a Paula Helena Silva

Covilhã, Junho 2011

Aos meus pais.

Agradecimentos

Finalizo uma importante, e arrisco, das mais importantes etapas na minha vida, com esta dissertação que, com muito trabalho, dedicação e interacção de todas as bases educativas científicas, sociais e humanas da minha formação como pessoa e estudante, pode ser concluída. É importante para mim, portanto, expressar o meu maior agradecimento:

- À Dra. Paula Helena Silva, minha orientadora e professora, que me aconselhou o caminho certo e me disponibilizou toda a ajuda e conhecimento necessários para a execução desta dissertação;
- À instituição que me acolheu estes 6 anos e me proporcionou toda a base científica;
- Aos meus pais que me proporcionaram todo o conforto de uma família e de um lar nas alturas mais difíceis;
- Ao Zé Pedro, por ter sido o companheiro ideal, ter estado sempre presente e me ter dado, incondicionalmente, todo o suporte emocional que precisei;
- À minha amiga Runa, que foi o ombro e o sorriso nas várias etapas da execução deste trabalho e, mais que isso, representa o que de melhor levei destes seis anos;
- À minha amiga Mariana, que mesmo não estando tão presente quanto eu gostaria, foi a voz da razão nos momentos de fraqueza e um exemplo;
- Às minhas amigas Ligia, Raquel e Ana, por serem as melhores.

Resumo

Com o aumento da prevalência de artroses e acidentes traumatológicos que afectam o normal funcionamento das estruturas articulares, são feitas anualmente milhares de cirurgias com implante de dispositivos de osteossíntese e substituição da articulação.

A necessidade cada vez mais eminente de segurança e durabilidade destes dispositivos, fez com que se desenvolvessem materiais cada vez mais resistentes, biocompatíveis e facilmente aplicados de modo a serem utilizados pelos pacientes com conforto, menos reacções adversas e maior durabilidade possíveis.

Contudo, a resposta biológica às partículas de desgaste desses materiais, tem sido considerada como factor mais importante de limitação da sobrevida das próteses ortopédicas.

Existem vários tipos de próteses baseadas no contacto de materiais como: Polietileno-em-metal (PoM), cerâmica-em-cerâmica (CoC), metal-em-metal (MoM) e cerâmica- polietileno. O produto de desgaste destes materiais, como iões metálicos de Crómio, Cobalto e Níquel, não são benignos, e provocam reacções de hipersensibilidade, com falha do tratamento e posteriores cirurgias de revisão, que além do elevado custo que lhes está associado, levam ao aumento da morbidade e mortalidade desses doentes.

É necessário como tal, o recurso a vários meios complementares de diagnóstico e a estudos com base na verificação de quais as alterações orgânicas em causa, identificação da reacção imune envolvida e a que materiais e condições orgânicas estão relacionadas.

É com base neste pressuposto, que são desenvolvidos estudos científicos com base na utilização de testes imunológicos como o Teste de Transformação de Linfócitos (TTL) e Testes Cutâneos Alérgicos na avaliação da sensibilidade ao metal no pré-operatório.

O conhecimento do cruzamento de reacções aos iões de metais pelo sistema imune pode ser importante para a escolha dos materiais para implantes de modo a evitar reacções de incompatibilidade, que podem resultar na rejeição precoce do material implantado.

Foram pesquisados artigos científicos e publicações médicas nas bases de dados electrónicas Pubmed, E-medicine, Highwire, Medline referentes a “Hypersensitivity for medical implants”, “metal allergy in orthopedics”, “Biomaterials in medicine” e na biblioteca universitária nos livros da disciplina médica de Ortopedia.

Como conclusão, é importante referir que a sensibilidade ao metal está envolvida na falha precoce de implantes ortopédicos. Está provado que reacções de hipersensibilidade do tipo tardio com predominio de macrófagos e Linfócitos T estão envolvidas, e que a sua detecção

Junho de 2011

pré-operatória com testes diagnósticos poderão diminuir, no futuro, a inviabilidade do implante ortopédico.

Palavras-chave: biomateriais, biocompatibilidade, reacções de hipersensibilidade a implantes metálicos, linfócitos T.

Abstract

With the increasing prevalence of arthritis and musculoskeletal injuries affecting the normal functioning of joint structures, annually, thousands of surgical implant devices are made for bone and joint replacement.

The need for a more imminent safety and durability of these devices, materials are developed with an increasingly resistant, biocompatibility and easily applied in order to be used by patients with comfort, less adverse reactions and greater durability. However, the biological response to wear particles of these materials has been considered as a major factor limiting the survival of orthopedic prostheses.

There are a diversity of prostheses types based on the contact of materials such as: polyethylene-on-metal (PoM), ceramic-on-ceramic (CoC), metal-on-metal (MoM) and ceramic-polyethylene. The wear of these materials, such as metal ions of chromium, cobalt and nickel, are not benign, and cause hypersensitivity reactions, with treatment failure and subsequent revision surgery, that, beside the high cost they bring, they lead to a increasing of the morbidity and mortality of these patients.

So, it is necessary a various means of diagnosis and further studies based on the verification of the changes in organic cause, identification of immune reaction involved and what materials and organic conditions are related.

It is on this basis that scientific studies are developed based on the use of immunological tests such as Lymphocyte Transformation Test (LTT) and skin testing in the evaluation of allergic sensitivity to metal preoperatively.

The knowledge of cross-reactions to metal ions by the immune system may be important for the choice of materials for implants to avoid incompatibility reactions, which can result in premature rejection of the implant.

It was made a research in medical journals and scientific articles in electronic databases Pubmed, E-medicine, Highwire, Medline referring to "Hypersensitivity for medical implants," metal allergy in orthopaedics, "Biomaterials in medicine" and in the university library on the books of the medical discipline of Orthopaedics.

In conclusion, it is important to note that the sensitivity to the metal is involved in the early failure of orthopedic implants. This proved that the type IV hypersensitivity reactions with predominance of macrophages and T lymphocytes are involved, and that its detection preoperative diagnostic tests may decrease in future, the inviability of orthopaedic implants.

Key-words: biomaterials, biocompatibility, hypersensitivity to metal implants, T-cell.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Abstract	vi
Lista de Figuras.....	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de acrónimos	xii
1.Introdução.....	1
1.1 Contextualização teórica.....	1
1.2 Revisão histórica	2
2. Biomateriais e a sua utilização em artroplastia	3
2.1 Definição, classificação e objectivos	3
2.2 Porquê metais?	4
2.3 Biometais mais utilizados.....	5
2.4 Resistência à corrosão.....	9
3.Biocompatibilidade e a estabilidade dos implantes	10
3.1 Evolução dos conceitos de biocompatibilidade.....	10
3.2 Agentes da biocompatibilidade	11
4. Reacções de hipersensibilidade	14
4.1 Reacções de hipersensibilidade do tipo IV-tardio.....	16
4.1.1 Fisiopatologia	16
4.2 Dermatite de Contacto.....	18
4.3 Prevalência e impacto de factores individuais.....	18
5.Métodos de Diagnóstico	20
6.Complicações	24
7. Manifestações Clínicas.....	26
8.Sensibilidade ao metal e perda precoce de Próteses ortopédicas	27
8.1 Reacções cutâneas a implantes ortopédicos	31
9.Papel dos linfócitos T na hipersensibilidade a metais.	33
10.Tratamento	36
11.Discussão / Conclusão.....	37

Bibliografia 40

Lista de Figuras

Figura 1- Osteólise por sensibilidade ao metal nos tecidos envolventes duma prótese total do joelho.	Página 2
Figura 2- Haste metálica do componente femoral duma prótese total da anca.	Página 2
Figura 3- Reacção de hipersensibilidade do Tipo I.	Página 15
Figura 4- Leitura de resultados dos testes de alergia cutâneos a metais.	Página 21
Figura 5- Esquema representativo do Teste de Inibição de Linfócitos.	Página 23
Figura 6- Imagens de Rx comparativas de prótese total da anca viável (esquerda) e inviável (direita) com radiolucência.	Página 26
Figura 7- Inclusão de agregados de produtos de corrosão (amarelo) e iões metálicos (pontado escuro) no citoplasma de macrófagos.	Página 29
Figura 8- Tecido peri-protésico com inflamação de predomínio linfocítico.	Página 30
Figura 9- Acumulação perivascular de macrófagos com inclusões em “lágrima”.	Página 30

Lista de Tabelas

Tabela 1- Biomateriais mais utilizados em cirurgia ortopédica.	Página 3
Tabela 2- Metais utilizados para implantes ortopédicos.	Página 5
Tabela 3- Características da resposta genérica do hospedeiro aos biomateriais.	Página 12
Tabela 4- Estado da arte na selecção de materiais para implantes a longo prazo.	Página 13

Lista de acrónimos

C- Carbono

Mn- Manganês

P- Fósforo

Mo- Molibdénio

S- Enxofre

Si- Silício

Cr- Crómio

Cu- Cobre

Ti- Titânio

Ta- Tântalo

Zr- Zircónio

Nb- Nióbio

Ni- Níquel

PE- Polietileno

UHMW- Ultra High Molecular Weight

PEEK- Poliketones

PMMA- Polymethyl methacrilate

PTFE- Politetrafluoretileno

MoM- Próteses metal-em-metal

PoM- Próteses Polietileno-em-metal

CoC- Próteses cerâmica-em-cerâmica

DCA- Dermatite de contacto alérgica

PVLI- Infiltração peri-vascular linfocítica

Junho de 2011

DLI- Infiltração linfocítica difusa

OMS- Organização Mundial de Saúde

1. Introdução

A esperança média de vida está a aumentar. Actualmente, segundo os dados da OMS, em 120 países com uma população, de aproximadamente, 5 mil milhões de pessoas, a esperança média de vida ao nascer corresponde a mais de 60 anos de idade. Em 2009, a média global, é de 68 anos, um bom indicador de saúde. Em Portugal, a esperança média de vida ao nascer é de 79 anos de idade e a OMS estima que em 2025 a esperança média de vida global seja de 73 anos. Contudo, não se trata só do número de anos vividos, mas sim da qualidade de vida desses anos. A esperança média de vida com saúde, descrece para os 67 anos nos homens e 72 nas mulheres. (1,2)

Segundo a Carta Constitucional de 1948, OMS define saúde como *“a state of complete physical, mental, and social well-being and not merely the absence of disease or infirmity”*. Reconhece-se que o facto de incrementar a longevidade da vida humana sem o correspondente aumento na qualidade de vida tem custos muito elevados. A *“health expectancy is more important than life expectancy”* (WHO, 1998), não se trata de viver mais anos, mas de saber como vivê-los com boa saúde, com menos doenças, menos sofrimento e, por conseguinte, menor dependência de outros. (1,3)

A alteração demográfica resultará inevitavelmente num aumento do uso de implantes ortopédicos. Nos Estados Unidos, o número de artroplastias totais primárias da anca e joelho executadas por ano entre 1990 e 2002 aumentou de 119 000 para 193 000 e de 129 000 para 381 000, respectivamente. Se a associação entre a alergia ao metal e a falha do dispositivo não é levada em conta na actualidade científica, no futuro, é possível existir um aumento, quer dos custos nos cuidados de saúde, quer na morbilidade dos doentes submetidos a estas técnicas. (4)

1.1 Contextualização teórica

Em ortopedia, os materiais mais utilizados, quer em ostessíntese quer em artroplastias, temporários ou permanentes, são metal, cerâmica ou polímeros, muitas vezes combinados entre si. (5)



Figura 1- Osteólise por sensibilidade ao metal nos tecidos envolventes de uma prótese total do joelho. (6)

1.2 Revisão histórica

Os implantes estáticos para fixação de fracturas, foram introduzidos nos anos 50. A primeira prótese foi para substituição da articulação coxo-femoral pelo pioneiro Charnley e usada assim, pela primeira vez, em 1962.



Figura 2- Haste metálica do componente femoral de uma prótese total da anca. (7)

As próteses iniciais eram constituídas por metal e altamente fraccionáveis com o stress e a carga, levando à libertação de partículas de desgaste depositadas nos tecidos adjacentes. As *VITALLIUM* (CrCoMo e Ni) foram as primeiras próteses. Mais tarde, as ligas de aço inoxidável, começaram a ser aplicadas. Um dos problemas que desde aí os fabricantes e profissionais de saúde se depararam, foi o facto do desgaste pela carga e movimentos repetidos, resultarem em falha da união num terço dos casos. Eram detectados nas junções e tecidos corporais envolventes iões de Ni, Cr, Co. (8-10)

2. Biomateriais e a sua utilização em artroplastia

2.1 Definição, classificação e objectivos

Ao longo dos tempos, devido à exigência do procedimento, diferentes materiais têm sido aplicados nos componentes das próteses, nomeadamente metais, polímeros e compósitos. Os mais recentes avanços tecnológicos permitiram desenvolver diferentes tipos de superfícies porosas, como metais porosos, titânio, ligas à base de cromo e cobalto, ligas de aço inoxidável, polímeros, carbono e cerâmicas.

Tabela 1- Biomateriais mais utilizados em cirurgia ortopédica (American Society for testing materials, 1992).

Metal	Aplicação	Processo
Aço inoxidável	Osteossíntese	Aquecimento e modelagem
Ligas CoCrMo	Artroplastia	Aquecimento, modelagem
Ligas Co-Ni	Osteossíntese	Aquecimento, modelagem
CPTi	Osteossíntese	Modelagem, maquinaria, aquecimento
Ligas ($\alpha + \beta$) Ti	Artroplastia	Modelagem, maquinaria, aquecimento
Ligas (β -quase β) Ti	Osteossíntese	Modelagem, maquinaria, aquecimento
Ni-Ti	Osteossíntese	Modelagem, maquinaria, aquecimento
Ta	Aumento de osso	Infiltração química a vapor

Os metais e os polímeros têm sido os materiais mais utilizados no fabrico de implantes, nomeadamente na artroplastia da anca. Apesar disso, as cerâmicas e os compósitos têm vindo a ter uma utilização crescente.

Os polímeros são compostos químicos constituídos por macromoléculas resultantes da união de pequenas unidades estruturais, formadas por uma repetição de um grupo de átomos.

As cerâmicas, como substâncias inorgânicas não metálicas, são basicamente constituídas por massas densas de cristais orientados de forma irregular.

Um compósito, é uma mistura ou combinação de dois ou mais micro ou macro- constituintes, que diferem na forma e na composição química, sendo insolúveis entre si. (11)

Contudo, esses materiais são desenhados para estarem em contacto com o corpo humano, e por vezes, substituir um tecido. Surge assim o termo de biomateriais. Segundo Galletti “qualquer substância, medicamento ou combinação de substâncias, com origem natural ou

sintética, que podem ser usadas por um período de tempo, como um completo ou parte de um sistema de tratamento, aumentando ou substituindo qualquer tecido, órgão ou função do corpo”.

Mais recentemente, Williams D.F. (12) apresentou a definição como: “ biomaterial é uma substância que foi produzida para ser usada, seja sozinha ou como parte de um sistema complexo, dirigida, interligada com componentes de sistemas vivos, no curso de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico, na medicina humana ou veterinária”.

Com os biomateriais é possível confeccionar implantes, dispositivos estes que vão ser colocados em contacto directo com o organismo, visando cumprir ou auxiliar na realização de determinadas funções, total ou parcialmente perdidas, na maioria dos sistemas do corpo humano (esquelético, circulatório, nervoso, entre outros). (13)

Em cirurgia ortopédica, estes materiais são usados com dois objectivos principais: (11)

Definitivo: quando a sua aplicação propõe substituir uma função osteoarticular com carácter permanente;

Provisório: quando a sua aplicação apenas se destina a ajudar a recuperar uma alteração osteo-articular, sendo retirado, ou não, logo que se verifique a recuperação da lesão, como no caso dos materiais para osteossíntese de fracturas.

Na prática clínica, os biomateriais dos implantes ortopédicos são geralmente limitados a materiais com propriedades de elevada carga, boa conductibilidade, elasticidade, dureza, boa resistência à corrosão, formabilidade e alta biocompatibilidade para aplicações a longo prazo. (12)

2.2 Porquê metais?

Os biomateriais em metal, pelas características anteriormente citadas, continuam a ser utilizados para o fabrico de implantes cirúrgicos, desde há décadas. As suas características de elevada resistência à fractura fazem com que, esta classe de materiais, possa fornecer, a longo prazo, confiança na aplicabilidade em diversas situações onde grande carga e tensão são exigidas, como é o caso dos materiais das próteses ortopédicas.

Na medida em que a falha mecânica é inaceitável para a maioria dessas estruturas de engenharia, torna-se ainda mais relevante quando falamos em rejeição de implantes cirúrgicos que podem resultar em dor e incapacidade com necessidade de revisão cirúrgica por ameaça à integridade da articulação e da própria vida do doente por complicações daí resultantes.

Tabela 2-Metais utilizados para implantes ortopédicos.

Metais	Ligas à base de aço inoxidável Ligas à base de cobalto Titânio Ligas à base de Titânio
Polímeros	Polietileno Polimetilmetracrilato
Cerâmicas	Alumina Fosfato β -tricálcio Hidroxiapatite de cálcio
Compósitos	Polissulfona Polieteracetona Fibra de carbono

Os metais utilizados estão referenciados na tabela 1 e representam os melhores em termos de resistência à carga, à corrosão, tracção, fractura por um longo período de tempo, como é o caso das próteses totais da anca e joelho, ou curto tempo, no caso da fixação de fracturas. Esses dispositivos necessitam de dispor de uma boa resistência ao desgaste, já que os resíduos libertados a partir daí entram em contacto com os fluídos peri-articulares, podendo originar uma importante reacção de corpo-estranho, levando muitas das vezes, à perda precoce da prótese. (10,14,15)

2.3 Biometais mais utilizados

Como já referido anteriormente, a escolha dos metais utilizados nos dispositivos implantáveis ortopédicos, sofreram ao longo dos anos evolução, fruto, em grande parte, de novos conhecimentos e pesquisas científicas na tentativa de os tornar cada vez mais seguros e duráveis no corpo humano. Como tal, é importante para o desenvolvimento deste tema, uma abordagem, ainda que sucinta, aos metais mais utilizados.

Os materiais mais utilizados na produção de implantes são o aço inoxidável e *VITALLIUM*. As ligas de *VITALLIUM* são constituídas por Co, Cr e algum Ni. (16)

1. Aço inoxidável austenítico

O aço inoxidável austenítico (ASTM F 138/139), apesar da sua grande susceptibilidade de corrosão comparado com outros biomateriais metálicos, tem sido ao longo de décadas, provado ser aceitável e o metal de escolha para dispositivos de reparação de fractura. Também tem sido utilizado para fabrico de componentes de próteses, embora menos comum.

Na sua constituição possui Ni (8,5%), Cr (17-20%), Mo (2-3%), manganésio e menos de 1% de C, nitrogénio, silicose, fósforo, enxofre e nióbio. (6) A resistência à corrosão do aço inoxidável é

dependente da formação de uma fina camada passiva de oxidação contendo Cr e Mo, com o Mo fazendo a comunicação de estabilidade num ambiente com conteúdo de Cl⁻. Acontece então, através de uma temperatura de ~1500°C, uma modelagem com o objectivo de alcançar a sua força e resistência à fadiga, necessárias à posterior aplicabilidade em ortopedia.

A resistência à corrosão de todas estas ligas de aço inoxidável deve-se à formação de uma camada oxidada passiva de Cr+Mo, já atrás explicado. Os átomos de C contidos na estrutura, que ao serem expostos a temperaturas na ordem dos 400-800°C, sofrem um rearranjo formando um complexo M₂₃C₆ e são perdidas quantidades de Cr, resultando numa estrutura que está mais susceptível à corrosão pela redução da estável camada oxidativa, então mais frágil.

Por isso, e para minimizar a possibilidade desta ocorrência, são recomendados baixos níveis de carbono para ligas de carga em aço inoxidável, utilizadas comumente em dispositivos ortopédicos.

2. Ligas de Co

Implantes baseados em ligas de Co podem ser formadas por moldagem “*forging*”. As ligas usadas para implantes, contêm na sua maioria Cr (26-30%), Mo (5-7%), algum Ni (1% máximo para minimizar as possibilidades de sensibilização) e outros elementos residuais (Mn, Fe, Si, N) e C.

3. Ligas de Titânio

O Titânio e as suas ligas têm sido usados cada vez mais para o fabrico de implantes ortopédicos, quer para fixação de fractura, quer para próteses articulares desde os anos 60. Este aumento na utilização, deve-se à sua resistência à corrosão *in vivo*, um facto mais uma vez relacionada, com a camada de estabilização óxida que rapidamente se forma, baixa deformabilidade elástica e forte tendência de osteointegração. Esta última característica é importante para implantes de *interfacing* de longa duração.

As ligas podem ser constituídas por Ti puro, mas na grande maioria das vezes é adicionado Al (6%), vanádio (4%) que têm um papel de melhoria nas forças de tensão. (8)

A grande desvantagem do Ti, é a sua fraca resistência ao desgaste por uso, ou seja, torna-as inaplicáveis para superfícies de articulação com carga, sem algum tipo de modificação na sua superfície de modo a conseguir maior resistência.

Com a introdução de novos designs de implantes ortopédicos, isto tornou-se menos relevante com a combinação de ligas de Co e cerâmica, com boa resistência à fadiga, por exemplo, nas junções articulares da anca.

3.1 Ligas de Ti ($\alpha+\beta$)

A mistura de Ti para formar uma liga de dupla fase ($\alpha+\beta$) permitiu chegar a ligas com mais alta tensão e força que as ligas convencionais, mantendo contudo, a camada superficial de TiO_2/OH que lhe confere resistência à corrosão e osteointegração. Estas ligas são formadas por processamento mecânico-térmico, conferindo-lhe propriedades de resistência à fadiga que combinadas com a sua excelente resistência à corrosão, os implantes formados por estas ligas acabam por ter características anti-corrosivas e anti-fadiga muito superiores quando comparadas a outros biomateriais. As propriedades mecânicas destas ligas são dependentes do tamanho e distribuição das fases β e α . A técnica de moldagem utilizada, resulta na formação de pequenos grãos α , envolvidos em partículas de fase β . Esta microestrutura resulta numa resistência superior à fractura por fadiga e um excelente círculo de força de tensão.

A alta resistência à corrosão faz destas ligas uma escolha atractiva para a formação de grandes áreas de superfícies, revestimentos porosos e outras superfícies para implantes ortopédicos, quer por sinterização de Ti ou ligas de Ti em pó, ou ainda por spray de plasma com deposição de Ti.

Devido à sua excelente biocompatibilidade, o Ti tem sido, por isso, usado para material de osteossíntese. Não é considerado, como tal, um precipitador de reacções alérgicas. (17)

3.2 Ligas de $Ti\beta$ e quase $Ti\beta$

Estas ligas possuem níveis superiores de elementos β estabilizadores. São caracterizadas por um equivalente de Mo > 10. Se processadas adequadamente mostram boa formabilidade, capacidade de endurecimento, excelente resistência à corrosão e uma sensibilidade de entalhe superior que as ligas Ti ($\alpha+\beta$), aumento do coeficiente elástico.

4. Ligas de Zr-Nb

O zircónio, tal com o titânio, é um metal altamente reactivo com formação de uma densa e coesa superfície oxidativa (ZrO_2) espontânea aquando do contacto com o ambiente rico em oxigénio. Além da sua protecção à corrosão daí resultante, é um metal altamente duro e pode ser usado para formar uma boa e resistente superfície de contacto, assumindo uma espessura muito reduzida. Reúne portanto, características essenciais na aplicação em implantes ortopédicos que são submetidos a grandes cargas compressivas e movimentos de repetição e fadiga subsequente, como são os casos das próteses da anca e do joelho.

Tem ainda a vantagem de reduzir os riscos de uma fractura catastrófica de alta carga inicial, como componente integrante da cápsula cerâmica pela camada fina de ZrO_2 e um reforço com uma liga de Zr-Nb no corpo.

Estes biomateriais estão a ser alvo de estudos e de interesse crescente como um sistema novo no fabrico de implantes ortopédicos.

5. Ligas de Ni-Ti (*Nitinol*)

Esta combinação equitativa de metais, chamada comumente de *Nitinol*, é usada correntemente em aplicações ortopédicas, cardiovasculares e em ortodontia. Isto porque, o seu efeito de memória "*shape-memory*" que estas ligas possuem, a sua boa resistência à corrosão e propriedade pseudoelástica, aumentou o interesse no campo dos biomateriais nos últimos anos. *In vivo*, estudos demonstram que este material é biocompatível, apesar das suas altas concentrações em Ni, provado ser um sensibilizador e motivo de muitas falhas terapêuticas de implantes por ele constituídos. Apesar destas constatações, o seu uso tem sido limitado.

O seu efeito de "*shape-memory*", é devido à transformação metalúrgica termoelástica que ocorre nestas ligas. Com esta capacidade de moldagem, as forças de stress e carga são transferidas por repetição e geração de temperatura, aos tecidos adjacentes. É aproveitado por isso, para aplicação em diversas áreas ortopédicas onde estas características são necessárias, como nos dispositivos de fixação de fracturas, hastes espinhais no tratamento de escoliose, cavilhas para a fusão espinhal e ainda componentes de substituição de junções articulares.

6. Ligas de CoCrMo

A liga de cobalto-crômio-molibdênio é uma das mais utilizadas para os componentes de próteses totais, especialmente na cabeça femoral das próteses da anca. Existem dois tipos dessas ligas: as de alto teor em carbono e baixo teor em carbono. Ambas têm Cr em aproximadamente 28% e 5% de Mo na sua composição. Estas são as mais fortes, duras e as mais resistentes à fadiga dos metais utilizados para estas aplicações.

São altamente biocompatíveis e resistentes à corrosão pela, já referida atrás, formação espontânea de uma camada protectora na superfície do biomaterial quando exposta ao ar.

É constituída predominantemente por CrO_2 que confere uma forte estabilidade química e mecânica aos implantes. Tais propriedades controlam o comportamento corrosivo do material, as interações com os tecidos em redor e a própria biocompatibilidade.

Apesar de todas estas qualidades, é necessário um acompanhamento cuidadoso, uma vez que os tratamentos adjacentes podem interferir e reduzir estas mesmas propriedades. (18)

2.4 Resistência à corrosão

A preocupação sobre os elevados *ratios* de corrosão dos biomateriais metálicos e o efeito que isso pode ter na biocompatibilidade, é o factor mais importante na escolha dos materiais para uso em ortopedia.

De facto, só um número seleccionado de metais é utilizado no fabrico de implantes cirúrgicos, ortopédicos, dentários e outros. Isto porque, os baixos *ratios* relativos de corrosão *in vivo* que estes metais libertam, são utilizados de forma positiva e aproveitados para a sua capacidade de boa adesão, densidade, camadas de protecção contra oxidação, estabelecidas aquando do contacto com o ambiente humano. Assim, Ti e as suas ligas, Ta, as ligas de CoCrMo e Co-Ni, ligas de TiNi e certamente as de aço inoxidável, contam com essa camada de protecção passiva contra a corrosão. (10,14)

Os metais que possuem uma camada de protecção oxidativa, em contraste, são extremamente reactivos em ambientes com conteúdo em oxigénio. Esta característica é usada como vantagem, pela formação das propriedades acima referidas, quer através de forma espontânea durante a utilização quer através de tratamentos químicos (imersão em solução de ácido nítrico), electroquímicos (formação de filmes anódicos), ou térmicos (oxidação do ar) actuam como passo final na manufacturação de implantes através destes metais.

A característica mais importante destas camadas de protecção passiva oxidativa é a sua relativa estabilidade *in vivo*, providenciando barreiras efectivas ao transporte de electrões e iões. E, enquanto o crescimento dessa camada e a libertação de iões vai acontecendo *in vivo*, o *ratio* é suficientemente baixo para permitir o seu uso com segurança. (14)

3. Biocompatibilidade e a estabilidade dos implantes

O factor mais importante que distingue um biomaterial de outro, é a capacidade deste existir em contacto com tecidos do corpo humano sem criar prejuízo inaceitável aos tecidos. Daí, o conceito de biocompatibilidade que William D.F. (19) descreve: “Biocompatibilidade refere-se à habilidade do material se comportar na sua função pretendida, com o desejado grau de incorporação no hospedeiro, sem elicitar qualquer efeito sistémico ou local indesejável, naquela aplicação específica”.

Nos implantes ortopédicos, esta propriedade comporta uma dualidade: o material não pode afectar adversamente o ambiente em redor e por outro lado, o material não pode ser afectado pelos tecidos ou fluidos do hospedeiro.

Quanto mais biocompatível for o material, mais inerte será a resposta final, o que levará a uma sobrevida superior da artroplastia e uma melhor qualidade de vida do doente, com recuperação da função articular até então perdida. (18)

3.1 Evolução dos conceitos de biocompatibilidade

Biocompatibilidade foi tradicionalmente referenciada a dispositivos médicos implantáveis, como o que acontece nas artroplastias, e foram desenvolvidos na perspectiva de se manterem dentro do indivíduo por um longo período de tempo. Para aqueles que desenvolveram e utilizaram os primeiros materiais, isto pelos anos 1940 e 1980, foi tornando-se cada vez mais óbvio que a melhor performance biológica seria atingida com materiais que fossem menos quimicamente reactivos.

Assim, dentro dos sistemas metais, o carbono puro e o aço vanádio, os quais demonstraram corrosão evidente, foram substituídos por ligas de aço inoxidável, ligas de titânio e de platina. Com esta abordagem de constante actualização, foram definidos critérios, onde os biomateriais deveriam ou não estar incluídos, tanto em relação à libertação dos produtos de corrosão ou degradação, como com a presença de aditivos ou contaminantes dos materiais e a sua actividade biológica subsequente, seja ela local ou sistémica. (12)

Foram então seleccionados materiais como sendo: não tóxicos, não imunogénicos, não trombogénicos, não carconogénicos, não irritantes, assim como uma lista de pressupostos negativos, por exclusão.

Três novos factos iniciaram a reavaliação desta posição: (12)

Primeiro, foi óbvio que a resposta a materiais individuais específicos poderia variar na localização da aplicação. Assim, não se poderia ter unicamente em conta as características do material, mas também a situação pela qual o material vai ser usado.

O segundo aspecto, teve como base o número repetido de diferentes aplicações e a reacção específica dos tecidos ao invés de serem ignorados por elas, e no caso de ser pretendido, teria que ser material inerte.

E em terceiro lugar, seguindo a mesma ordem de ideias, poderia ser necessária a permanência no corpo e a degradação pelo mesmo com o decorrer do tempo.

Assim sendo, o conceito de biocompatibilidade foi redefinido em 1987 como:

“...Habilidade do material se comportar com uma reacção de corpo estranho numa situação específica”. (20)

Claro que se pode pôr em causa a generalidade desta afirmação e que não significa nenhum avanço de conhecimento. Além disso, não pode ser aplicado a todas as variedades de intervenções, uma vez que pode ir desde a diluição de fármacos até à aplicação de próteses ortopédicas de junção osteo-articular. (19)

3.2 Agentes da biocompatibilidade

O paradigma da biocompatibilidade envolve, embora distintas mas potencialmente correlacionadas, respostas das duas fases do complexo biomaterial-tecido e o interface do fenómeno que entra em acção quando se dá o contacto. Provavelmente, o mais importante pressuposto é que, os mecanismos pelos quais os materiais e os tecidos humanos interagem, não são únicos, mas sim, variações do processo natural que ocorre nas reacções biológicas naturais e nos próprios materiais.

Daí a importância deste trabalho, na medida em que se pode por isso, antever e intervir nessas reacções celulares e complicações subsequentes.

Tabela 3- Características da resposta genérica do hospedeiro aos biomateriais.

Adsorção e dessorção de proteínas
Efeitos citotóxicos generalizados
Activação de neutrófilos
Activação, produção de células gigantes, formação de tecido granulação
Activação de fibroblastos e fibrose
Alterações microvasculares
Respostas celulares específicas aos tecidos
Activação da cascata de coagulação
Activação e adesão plaquetária
Activação do complemento
Produção de anticorpos e resposta imune celular
Hipersensibilidade imediata
Hipersensibilidade tardia
Respostas mutagénicas
Toxicidade reprodutiva
Formação tumoral

A chave para que tal aconteça, reside portanto no conhecimento químico, bioquímico, fisiológico, físico e outros que se tornam operativos e em que condições.

Claro que para os dispositivos implantados em saúde, as características individuais de onde e a quem são colocados, exercem um papel fundamental e deverá ser considerado antes da intervenção. Idade, sexo, estilos de vida, comorbilidades, entre outros, contribuem para essa variabilidade. (19)

Tabela 4- Estado da arte na selecção de materiais para implantes a longo-termo.

Material	Aplicações
Ligas de titânio	Implantes dentários, haste femoral,
Ligas de cobalto-crómio	Pacemakers, válvulas cardíacas, placas de fractura, cavilhas espinhais
Ligas do grupo platina	Superfícies de rolamentos, válvulas cardíacas, hastes, pacemakers
Nitinol	Moldes
Aço inoxidável	Hastes, implantes ortopédicos
Alumínio	Superfície de rolamentos
Fosfato de cálcio	Superfícies bioactivas, substitutos ósseos
Carbono	Válvulas cardíacas
UHMW polietileno	Superfícies de rolamento
PEEK	Cavilhas espinhais
PMMA	Cimento ósseo, lentes intraoculares
Silicone	Aumento de tecidos moles, isolamentos, dispositivos oftalmológicos
Poliuretano	Isolamento pacemaker
PTFE	Válvulas cardíacas, enxertos vasculares
Poliéster têxtil	Válvulas cardíacas, enxertos vasculares
SIBS	Eluição de fármacos em stents

Dentro do hospedeiro, podemos verificar uma sequência de eventos entre constituintes celulares, a superfície do material e seus productos de desgaste, e a iniciação de uma resposta inflamatória e/ou imune com conseqüente reparação ou não, do processo e a possível rejeição do dispositivo. (13)

É com base em todas estas afirmações que o estudo das reacções de hipersensibilidade em torno das próteses ortopédicas tem vindo a aumentar a sua relevância e sendo alvo de estudos para compreensão e aprofundamento de conhecimentos, de modo que a aplicabilidade de próteses ortopédicas nos doentes com limitações de funções osteo-articulares, tenha cada vez mais sucesso e longevidade, menos reacções e limitações. (21)

4. Reacções de hipersensibilidade

As reacções de hipersensibilidade, são reacções imunes, mediadas por células, anti-corpos e seus mediadores, que resultam do contacto de um agente estranho ao ambiente interno ou externo humano. É um mecanismo fisiológico, que só se torna relevante, quando acontece uma reacção exacerbada com repercussões patológicas ao organismo.

No início do século passado, dois cientistas franceses, Paul Portier e Charles Richet, investigaram o problema dos banhistas no Mediterrâneo que reagiam violentamente aquando do contacto com os ferrões das medusas ali presentes. Portier e Richet concluíram que a reacção localizada dos banhistas era resultado de toxinas. Seguiram-se vários estudos com a utilização dessas mesmas toxinas puras na concepção de vacinas e observação das reacções subsequentes. Foi aí que rotularam o termo anafilaxia, e mais tarde, em 1913, Richet ganhou o Prémio Nobel da Medicina.

Segundo a classificação de P.H.Gell e de R.R.A.Combs, as reacções de hipersensibilidade, podem ser imediatas (acontecem em minutos) mediadas por uma resposta humoral iniciada por anti-corpos ou formação de complexos antigénico-anticorpo, que englobam as reacções dos tipos I, II e III.

Podem ser do tipo tardio (acontecem entre horas a dias), mediada por respostas celulares, classificadas de tipo IV. (22,23)

As reacções de tipo I, são mediadas por respostas humorais com a ligação de antigénios solúveis a linfócitos B, que depois são diferenciadas em células secretoras de imunoglobulina E (IgE) e mastócitos. Estas imunoglobinas ligam-se a receptores Fc nas membranas dos basófilos e mastócitos, sensibilizando-os. Quando acontece um novo contacto do antigénio sensibilizador, este provoca uma desgranulação, libertação de agentes químicos que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e constrição do músculo liso.

As manifestações típicas incluem: anafilaxia sistémica e local, febre alta, asma, eczema e urticária.

Os alérgenos típicos incluem: pólenes de plantas, drogas, alimentos, esporos e pêlos de animais.

O início da reacção varia de dois a trinta minutos.



Figura 3- Reacção de hipersensibilidade cutânea Tipo I. (17)

As reacções do tipo II são mediadas por anti-corpos e são caracterizadas pela activação do sistema do complemento e células T citotóxicas. Os anti-corpos reagem com os corpos estranhos, formando receptores de sinalização nas membranas celulares dos mesmos, ou servem de alvos como guias para as células fagocitárias.

Os antígenos típicos incluem proteínas de células sanguíneas transfusionais, anticorpos maternos produtores de IgG que conseguem atravessar a barreira placentária e destruir os eritrócitos fetais, ou menos frequentemente, alguns antibióticos (penicilina, cefalosporina e estreptomicina) formando complexos com moléculas de hapteno induzindo hemólise celular.

Doenças autoimunes, incompatibilidade ABO, são exemplos clássicos desta reacção.

Esta reacção tipicamente iniciada após cinco a oito horas do contacto.

As reacções de terceiro tipo, são mediadas por um complexo imune que envolve uma grande quantidade de anti-corpos específicos em circulação para um antígeno específico.

Isto forma, localmente, altas concentrações de complexos anticorpo-antígeno, resultando na desgranulação local de mastócitos, que aumentam a permeabilidade vascular e activam neutrófilos quimiotaxivamente. Esta reacção, produz a acumulação de fluidos- edema, e de eritrócitos- eritema. Uma reacção suave é marcada por vermelhidão e inchaço leves, e a mais grave, por tecidos necrosados.

O dano de tecidos severo é causado por libertação de enzimas liticas por neutrófilos.

Os antígenos típicos incluem: mordida de insectos, esporos de bactérias, fungos, proteínas fecais e, mais comumente, antitoxinas.

Inicia-se a resposta após duas a oito horas do contacto.

O último grupo de reacções, as categorizadas por tipo IV, é também chamado de tipo tardio. São mediadas por células. Linfócitos T previamente sensibilizados, libertam diversas citocinas, das quais resulta a activação e acumulação de macrófagos.

Unicamente 5% das células participativas são células T antigéneo-específicas, dentro duma reacção inteiramente desenvolvida. As células principais e primariamente efectoras numa resposta deste tipo são os macrófagos.

As reacções aos implantes ortopédicos (sensibilidade a metal ou alergia a metal), estão geralmente relacionadas com este tipo IV de reacção de hipersensibilidade.

O início típico da resposta encontra-se dentro de um a três dias (25).

4.1 Reacções de hipersensibilidade do tipo IV-tardio

As reacções de hipersensibilidade do tipo IV, já referidas no tópico anterior, são um tipo de reacções inflamatórias iniciadas por leucócitos mononucleares. O termo tardio é utilizado para diferenciar uma possível resposta celular secundária, que acontece 48-72 horas após a exposição ao antigéneo.

Estas reacções são mediadas por células T e monócitos/macrófagos em vez de anticorpos, e foram pela primeira vez descritas em 1980 por Robert Koch.

É um mecanismo *major* de defesa contra os vários patogéneos intracelulares, incluindo micobactérias, fungos e outros, e é responsável pela rejeição de um transplante ou de tumor imune. O papel central dos linfócitos CD4+ neste tipo de sensibilidade, manifesta-se, por exemplo, nos doentes com Síndrome de Imuno Deficiência Humana Adquirida (SIDA). Devido à perda dessas células, a defesa do hospedeiro é marcadamente comprometida. Os patogéneos são fagocitados pelos macrófagos, mas não destruídos, função das células linfocíticas.

Se a função celular está comprometida, o paciente apresenta-se com inúmeras infecções, chamadas de “oportunistas”, pelo modo realmente oportuno que elas acontecem, aquando da falha destes mecanismos de defesa.

Outras consequências indesejáveis, e que neste trabalho assumem relevância, são as morbilidades por dermatites de contacto e rejeição de enxertos alogéneos, sejam temporários ou definitivos, orgânicos ou artificiais.

Outras afecções destas reacções de hipersensibilidade, são as reacções granulomatosas na sarcoidose e doença de Crohn, doença do enxerto versus hospedeiro e inúmeras reacções auto-imunes. (22)

4.1.1 Fisiopatologia

Os acontecimentos celulares que primariamente resultam em reacções de hipersensibilidade, envolvem células T e macrófagos. Primeiro, respostas locais e imunes no local de contacto com o antigéneo estimulam moléculas de adesão endotelial, promovendo a acumulação de células brancas nesses locais.

O antigéneo é depois fagocitado por macrófagos e apresentado aos linfócitos T pelos monócitos, células também envolvidas neste processo.

Os linfócitos possuem um receptor específico para esse reconhecimento.

Células T citotóxicas, CD8+ podem também ser activadas. Os macrófagos recrutados podem formar células gigantes. A aparência histológica de um agregado macrófago- célula T é um granuloma. Este tipo de infiltração de tecido é chamado de reacção granulomatosa. (22)

É uma reacção que afecta a população internacional, não tem predilecção conhecida quanto à idade e sexo. É muito comum. Quanto ao prognóstico, é um processo fisiológico normal, que só se torna patológico quando acontece num organismo já com comorbilidades prévias que possam provocar alterações na função específica deste mecanismo, dependendo a sua gravidade de vários factores. (6)

A hipersensibilidade ao metal é considerada como uma reacção do tipo IV, mediada por linfócitos T, independentes do complemento e de anti-corpos. Pode ser testada, como indicado a seguir, por testes de reactividade alérgica cutâneos que medem a resposta tardia na pele em 48h. (10,26-28)

São reacções de hipersensibilidade tardia, que acontecem na grande maioria dos casos, um ano após as intervenções cirúrgicas, sendo responsáveis por cirurgias de revisão.

As evidências fisiopatológicas e o papel central dos linfócitos T na hipersensibilidade a metais, vem de estudos histopatológicos de doentes com dermatites de contacto a metais e estudos de reacção linfocitária *in vitro* em pacientes com rejeição precoce de prótese [29], mais tarde explorada nesta dissertação.

Estas reacções resultam do contacto com os tecidos de iões metálicos que se ligam a proteínas da matriz e celulares e induzem, posteriormente, uma resposta imune do tipo celular.

Porque a estimulação *in vitro* de células mononucleares do sangue periférico pelos iões metálicos leva a fortes respostas em indivíduos previamente alérgicos, existe uma forte evidência que as células T estão envolvidas na patogénese da hipersensibilidade aos metais.

Devido ao seu tamanho reduzido, os iões metálicos são antigéneos incompletos e necessitam de se ligar a péptidos para se tornarem antigéneos completos. Associam-se num complexo trimolecular, com moléculas MHC II, a um péptido e a um receptor na célula T, que assim, são capazes de induzir uma reacção celular específica. (14)

Os autores reconhecem que os sais de metal são retidos nos tecidos por um longo período de tempo, levando a um processamento e reconhecimento extenso do antigéneo no local de contacto. (30)

4.2 Dermatite de Contacto

Muitas reacções que causam dermatites após contacto com agentes imunogénicos, como formaldeído, níquel, trinitofenol, e agentes activos como tintas para cabelos, substâncias tóxicas de plantas e animais, são mediadas por células T. A maioria destas substâncias são moléculas pequenas, que formam complexos com proteínas presentes na pele.

Este complexo é internalizado por células apresentadoras de antigénios na pele, (i.e, células de Langerhans), e depois processadas e reunidas às moléculas MHC classe II, causando activação das já sensibilizadas, células T. Uma segunda exposição ilicitará a activação das células T e a indução posterior da produção de citocinas. Aproximadamente 48-72 horas após esse contacto, as citocinas secretadas vão causar a acumulação de macrófagos nessa área.

A activação desses macrófagos e a libertação de enzimas são o resultado dos vários sinais e sintomas característicos. (22,23)

O Ni, só seguido pelo veneno da hera, é o mais comum dos causadores de dermatite de contacto (31,32) muito utilizado nos actuais dispositivos ortopédicos.

A hipersensibilidade cutânea a metais é comum e afecta 10% da população geral. (19)

Num estudo, D.J.GAWKRODGER et al., referencia, nomeadamente, que existe aumento da susceptibilidade de desenvolver dermatite de contacto a metais em indivíduos com a pré-existência de eczema atópico.

A população atópica é também apontada como mais susceptível por possível fragilidade da barreira epitelial aos agentes irritativos dos testes. (33)

4.3 Prevalência e impacto de factores individuais

Segundo o estudo de Collin A.Ruff, a importância das variabilidades individuais comporta-se como factor importante no desenvolvimento de sensibilização a metais.

Segundo o que é demonstrado, 17,5% dos pacientes possuem reacção positiva de sensibilidade a pelo menos um metal, 5,8% de testes positivos para dois ou mais metais. É demonstrado também, que estes pacientes tiveram uma maior sensibilização a qualquer outro metal adicionado, sendo as reacções totais referentes ao Ni, Co e Cr. (16,33)

Contudo, e apesar destes resultados, os últimos estudos apontam para que menos de 0,1% das rejeições a implantes metálicos sejam devidos a sensibilização prévia aos mesmos. (5)

Estes números, incluem também os implantes estáticos, que têm maior probabilidade de causar sensibilização que os dinâmicos, como no caso das artroplastias. Este baixo número de reacções é surpreendente, dada a prevalência de sensibilidade a metais, já acima referida, na população geral. (34)

Um facto interessante, é a relação dos factores de risco a esta condição associados, onde, num dos estudos consultados, as mulheres idosas são indicadas com baixa prevalência de sensibilização a metais, podendo pensar-se em diferenças nos factores ocupacionais, carga hormonal cuja protecção é-lhe conferida. Contudo, e no mesmo estudo, alguns dos pacientes estudados, não estiveram expostos a qualquer precipitador ocupacional comum, apresentando posteriormente e de igual modo, sensibilização. (16)

A sensibilização ao Ni mostrou ser mais prevalente em mulheres e em sujeitos com eczema atópico de base.

O cobalto também foi mais prevalente em mulheres, não caucasianas e associado a dermatite no couro cabeludo.

A sensibilidade ao Cr, por sua vez, mostrou ser mais prevalente em homens, com eczema atópico e dermatite do pavilhão auditivo.

Quando referidas as reacções isoladas a cada um dos metais, o Ni mostrou-se mais prevalente em sujeitos do sexo feminino e associado a dermatite da pálpebra, que segundo o estudo, não apresentou significância estatística. O Co foi o menos comum dos três metais. O Cr foi mais prevalente no sexo masculino ainda relacionado com a dermatite ocupacional e do pavilhão auditivo externo, embora pouco comum.

Nas correlações entre os três metais, verifica-se que a associação Ni+Co teve relevância nos sujeitos do sexo feminino, não caucasianos e com dermatite generalizada.

A associação Co+Cr, não teve significância estatística, e Ni+ Cr, mais uma vez, associados a eczema atópico e dermatite dos lábios, já verificado nos estudos individuais. (33)

5. Métodos de Diagnóstico

Os métodos de detecção de sensibilidade a metais com vista a prever uma futura reacção de sensibilidade aos implantes ortopédicos são imperfeitos. Existem vários, incluindo os Testes de alergia cutâneos, Teste Intradérmico, Teste de Transformação de Linfócitos e o Teste de Inibição de Migração de Linfócitos, estes dois últimos, *in vitro*. (6,8,27,32)

1. Teste de Transformação de Linfócitos no sangue periférico.
2. Medição de concentrações de metais libertados das próteses no sangue, urina e tecidos adjacentes nos pacientes com material protésico.
3. Testes de reactividade alérgica cutâneos.
4. Teste do Factor de Inibição de Migração de Linfócitos.

No caso da sensibilidade a metais, os exames de imagem são pouco específicos, mas podemos alertar, numa tentativa de exclusão, para outras patologias e causas de rejeição de prótese. A osteólise é uma forte hipótese e deve ser tida em conta. A osteólise, apesar de ser uma reacção inflamatória local, não se comporta como um processo fisiopatológico de hipersensibilidade e resposta imune. (6)

Teste de Reactividade alérgica cutâneo

Este método diagnóstico, tem sido utilizado tradicionalmente, como *standard* para rastreio de hipersensibilidade a metais. Muitos dos vários estudos que se dedicaram a este tema, estes testes assumiram um papel central e, muitas vezes, como único possível indicador da patologia. Contudo, é um teste com limitações importantes. Um resultado positivo não é indicador de uma verdadeira hipersensibilidade e precisa ser interpretado com os restantes dados clínicos do doente.

A leitura dos resultados pode ser difícil pela ocorrência de reacções foliculares irritativas, especialmente, pelos metais. (32)

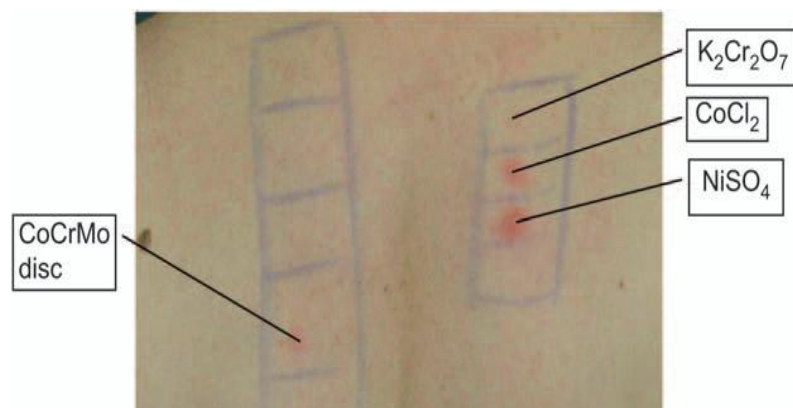


Figura 4- Leitura de resultados dos Testes de Alergia Cutâneos a metais. (24)

Com os testes cutâneos, foram reveladas prevalências de sensibilidade a metais, de 0,2% ao Cr, 1,3% ao Ni e 1,8% ao Co. Após a implantação dos implantes metálicos, esta sensibilização aumentou para 2,7% ao Cr, 3,8% ao Ni e Co. A dissensibilização, muitas vezes pela revisão cirúrgica com remoção do material, aconteceu em 0% para o Cr, 2,1% para o Ni e 3,8% para o Co. Muitos destes pacientes com implantes ortopédicos, têm testes positivos para esses metais, mas apresentam-se assintomáticos. Se o resultado for positivo ainda assim, pode ser designado alérgico. Contudo, o significado clínico de alergia é controverso. A maioria dos testes positivos que mostram reactividade, não tem implicações clínicas (6), sendo por isso necessários outros meios de diagnóstico e intervenção.

A causa destas reacções imunológicas é incerta. Pensa-se que células apresentadoras de antigénios que estão localizadas na pele- células dendríticas, possam suportar maior número de diferentes antigénios que as apresentadoras sistémicas- macrófagos e monócitos. Daí, muitos doentes que apresentam reactividade cutânea a metais, podem nunca desenvolver qualquer reactividade nos tecidos peri-protéticos e mais, estes testes podem nunca normalizar, mesmo após a remoção do estímulo desencadeante, neste caso, o material ortopédico.

Por isso, é importante o esclarecimento e comparação dos resultados dos testes cutâneos, sendo assumidos como válidos se todo o quadro clínico assim o indicar.

Ao contrário dos testes para dermatite atópica (32), os testes pré-cirurgia, não são rotineiramente indicados, a menos que exista uma forte sugestão de sensibilidade estabelecida por uma história clínica cuidadosamente apurada.

Teste de Transformação de Linfócitos *in vitro*

Este é o procedimento mais específico e prevalente, depois dos testes cutâneos, no estudo de sensibilidade a metais.

In vitro, este procedimento envolve a medição da resposta proliferativa de linfócitos após estimulação. O passo seguinte, é a marcação destas células imunes com um marcador radioactivo-molécula de h-timidina. Esta molécula, após incorporação no DNA em divisão, facilita a quantificação da resposta proliferativa pela medição da massa radioactiva libertada após um período de três a seis dias. No sexto dia, a h-timidina incorporada é então traduzida em quantidade traduzida em números e medida.

O teste, tem sido bem estabelecido no estudo de sensibilidade a metais, como método padrão em diversas situações clínicas, nomeadamente quando a quantidades de alérgenos para a leitura dos testes cutâneos é muito elevada, podendo resultar em falsos positivos. (34)

A alta sofisticação da técnica e altos custos, têm sido apontados como limitadores importantes da sua utilização. Contudo, e segundo a literatura actual, estes testes podem ser utilizados tão bem ou melhor, que os testes de reactividade alérgica cutânea para o teste de sensibilidade a metais relacionada com a intolerância a implantes ortopédicos. (19)

Teste do Factor de Inibição da Migração de Linfócitos

O MIF "*Lymphokine migration inhibition factor test*", é uma molécula proteica que actua como prevenção da saída dos linfócitos dos locais onde os antigénos estão presentes. Este teste, detecta selectivamente a molécula MIF, que, quando presente, indica uma resposta imune activa e sensibilidade ao metal.

No procedimento, uma amostra de sangue é colhida e feito o isolamento de linfócitos. Depois, estes são misturados em soluções com iões metálicos específicos. O resultado do teste, é considerado então positivo, se os linfócitos permanecerem na solução, indicando uma reacção mediada por células ao metal em solução. Ou seja, num resultado positivo, a migração dos linfócitos após contacto com os antigénos, não ocorre.

O teste é considerado negativo, se os linfócitos migram da solução, indicando deste modo, uma não reacção celular ao metal dissolvido.

Vários estudos, revelaram que MIF positivo está correlacionado com os achados clínicos de um doente ortopédico que se apresenta após se ter submetido a uma intervenção cirúrgica antiga para introdução de uma prótese, com sinais de edema, dor e reacções dermatológicas naquela área. Mais importante ainda, é a melhoria dos sinais e sintomas e a estabilização do MIF após a remoção do material em causa.

O teste MIF, é portanto útil como teste clínico para o diagnóstico da hipersensibilidade aos implantes ortopédicos.

A osteólise é muitas vezes apontada como factor de confusão e diagnóstico diferencial, e também neste caso, o MIF pode desempenhar um papel importante. As partículas de desgaste

de cimento são imunologicamente inertes e têm sido encontradas como não causadoras de uma reacção linfocítica *in vitro*, sendo deste modo, o teste MIF negativo na osteólise secundária a vários outros processos de desgaste por fadiga. (6)

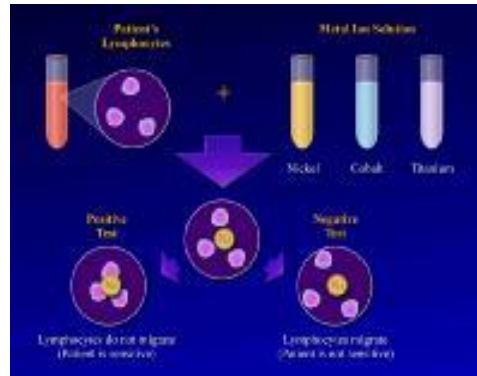


Figura 5- Esquema representativo do Teste de Inibição da Migração de Linfócitos. (6)

6. Complicações

Dispositivos, implantes e enxertos, todos se referem à introdução, feita pelo homem mecanicamente, de material sintético ou biológico implantado no organismo com o objectivo final de uma condição clínica. Os avanços na tecnologia actual, cada vez mais competitiva e com conhecimentos científicos cada vez mais explorados, fez aumentar drasticamente o número dessas cirurgias.

Quando um material é implantado num tecido humano, um número de reacções ocorrem imediatamente como resultado de interacções tecido-biomaterial. Efeitos em ambos, implante e tecidos, podem ocorrer e vão desde interacções locais até alterações sistémicas graves e comprometedoras da integridade e semi-vida do implante. A interacção entre proteínas e outras moléculas do ambiente humano com a superfície do material, a iniciação duma resposta inflamatória e/ou imune, a elevação de componentes metálicos no sangue e outros fluídos orgânicos ou efeitos fisicoquímicos no material (desgaste, corrosão e fadiga), são consequências dessas interacções. (18)

As complicações, referem-se “ao desenvolvimento de qualquer condição inesperada e não programada” relacionada, no caso das intervenções ortopédicas, aos implantes de material protésico.

As complicações das artroplastias podem ser divididas em dois grandes grupos: as de curto e longo prazo.

Segundo vários estudos, estima-se que 5% dos pacientes sejam atingidos por complicações pós-implante. Estas, variam de acordo com o tipo de implante, localização no organismo, experiência do cirurgião, estado geral prévio do paciente, e não menos importante, a condição imunológica apresentada na altura da intervenção. (5,16)

As complicações de curto prazo, passam pelas luxações, lesão do nervo ciático e infecção do implante.

No caso das complicações posteriores, a falha mecânica devido à falência asséptica da prótese, fraca adesão osso-prótese e deposição de produtos de desgaste, são as mais referidas. (5)

Outra divisão, também de elevada pertinência para esta dissertação, baseia-se em quatro áreas distintas: (8)

- Hemorragia e complicações intra-operatórias;
- Infecção pós-operatória;

Junho de 2011

- Falha mecânica do dispositivo;
- Rejeição e resposta imune;

As principais razões de cirurgia de revisão de prótese são a dor (50%) e a osteólise (25%). (21)

É a última questão, que se refere aos produtos de desgaste com libertação e deposição de iões metálicos e a resposta imune por estes desencadeada, que neste trabalho nos dispomos a estudar.

7. Manifestações Clínicas

Os principais sinais e sintomas do doente com rejeição de implantes metálicos são: (5,6,8,26,33)

- Dor aos movimentos de carga, rotação e instabilidade da marcha;
- Sintomas inflamatórios locais, como eritema, edema e calor;
- Queixas sistémicas, como febre, raras;
- Rash cutâneo;
- Radiolucência em redor da prótese no Rx;
- Biópsia com reacção de corpo-estranho, com partículas de polietileno e íões metálicos, mesmo sem sinais de reactivos alérgicos;
- Tecido peri-implante em degenerescência com características de reacção de infiltrados linfocíticos e folículos pseudo-linfocíticos.



Figura 6- Imagens de Rx comparativas de prótese total da anca viável (esquerda) e inviável (direita) com radiolucência. (6)

8. Sensibilidade ao metal e perda precoce de Próteses ortopédicas

À medida que o uso da artroplastia como técnica conceituada da ortopedia tem vindo a crescer, também as complicações daí advindas. A rejeição duma prótese pode ser devida a diversos factores, tais como: técnica deficiente, infecção e trauma. Recentemente, e dentro das inúmeras possibilidades, a sensibilidade ao metal tem sido descrita como causa possível dessas falhas. (27,33)

A exposição repetida ou prolongada a joalharia, botões, materiais de vestuário, materiais electrónicos e cabedal, podem resultar em sensibilização ao metal. Também, a exposição oral a materiais de reconstrução dentários podem levar a sensibilização a metais de ouro ou cobalto. Estima-se que mais de 17% de mulheres e 3% dos homens tenham adquirido sensibilidade ao Ni, sendo o metal sensibilizador mais comum, e que 1-3% o são em relação ao Co e Cr. (14) Também é verdade, que a prevalência de sensibilização de contacto e de dermatite de contacto alérgica tem vindo a diminuir, muito provavelmente a regulamentos sobre os materiais utilizados em joalharia, *Danish nickel regulation*, nomeadamente no caso das mulheres com a utilização de brincos com Ni na sua constituição.

Na sua forma aguda, a DCA, é caracterizada por prurido, eritema, pápulas e possivelmente vesículas, ao contrário da sua forma mais crónica, que pode apresentar-se por uma superfície seca, descamativa e fissurada. Em raras instâncias, erupções mimetizando uma DCA, generalizada ou localizadas são observadas na pele de doentes no local dum implante metálico.

Erupções localizadas estão tipicamente relacionadas com implantes estáticos, como as placas, parafusos, ligas, dispositivos endovasculares, ao contrário, é rara essa associação com as próteses dinâmicas utilizadas nas artroplastias.

Inúmeros estudos de casos sobre hipersensibilidade associada aos implantes implicam uma resposta de sensibilidade do tipo tardio como a principal preocupação associada a biomateriais metálicos.

Um estudo de revisão descreveu que a prevalência de sensibilidade ao metal era de aproximadamente 25% entre os doentes com uma artroplastia da anca perfeitamente funcional e de 60% entre doentes com degenerescência ou mau funcionamento do implante.

Como já explicado acima, esta sensibilidade é mediada por complexos haptenos e iões metálicos, que levam a respostas específicas como dermatite, urticária e/ou vasculite severa.

Em adicção a estas respostas imunes directas, podem surgir sintomatologias imprevistas que podem muitas vezes ser acompanhadas de efeitos indirectos, como alterações metabólicas, alterações na dualidade corpo-estranho/hospedeiro, formação de toxinas linfocíticas e iniciação e/ou promoção de carcinogénese. (4,9,25) O potencial dos materiais constituintes das próteses ortopédicas de induzirem problemas através das taxas de alergia ao metal em dermatologia e ortopedia, acontecem de maneira semelhante. As próteses metálicas não são sugeridas como potencializadores alergénicos, mas, os seus produtos, como o polipropileno e as suas partículas, fazem com que aconteça uma reacção de corpo estranho e, reabsorção óssea e posterior perda asséptica da prótese. (8) A sensibilidade ao metal é também apontada como causa de alterações obliterativas nos vasos sanguíneos, levando à necrose óssea e rejeição posterior. (27)

Esta reacção inflamatória asséptica peri-implantar, juntamente com a falha duma liga metálica, foi interpretada no estudo de P.Thomas et al., como sendo alérgica pela análise das seguintes observações: demonstração de alergia de contacto de tipo tardio pelos testes cutâneos; presença peri-implante de um infiltrado de células T reflectindo uma reacção provocada por antigénico, ausencia de IL4, mas forte expressão de INF-gama e IL6, como típico numa reacção do tipo tardio, e finalmente, a rápida recuperação após a remoção e substituição do material de osteossíntese. (37)

Esses productos de desgaste, são apontados como o factor mais importante na limitação da função durável de uma união artificial. (10,15,29)

A possível sensibilidade aos metais, não é devida por si só, à reacção imune espontânea que o corpo humano desenvolve à presença de um corpo estranho. Factores extrínsecos relacionados com as propriedades das ligas metálicas parecem ter um papel relevante.

Além das percentagens específicas de um particular metal constituinte de uma liga, já antes referido, a natureza da liga e o local de exposição são importantes.

As ligas metálicas são graduadas numa escala que mede a percentagem de libertação de iões e pode ser um factor central no desenvolvimento de reacções de hipersensibilidade secundárias a um implante. Sprays de revestimento com plasma, estrutura das superfícies de união, limitam a exposição e diminuem a libertação de iões metálicos para os tecidos adjacentes. Por outro lado, a rugosidade, superfícies sulcadas e com interrupções, aumentam a área de superfície, que por sua vez, aumentam a libertação iónica do implante e os níveis locais do ião dissolvido. (6)

Os metais de Cr, Co e particularmente o Ni, estão entre os mais frequentes ilicitadores de hipersensibilidade do tipo tardio na população geral. No que diz respeito ao implante com ligas de CoCrMo e aço inoxidável, como os materiais mais usados, os aspectos da

biocompatibilidade devem-se centrar na ferida ou traço de fractura e a evolução clínica a longo prazo da artroplastia. (4,9,26)

Estas ligas libertam os iões metálicos para os tecidos envolventes e levam à sua presença mesmo no sangue e urina dos pacientes implantados. Isto foi observado em associação aos produtos de desgaste e corrosão geradas pelas próteses ortopédicas. (15,33)

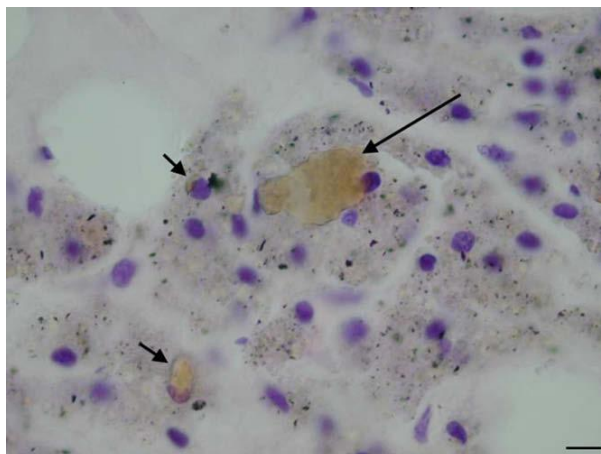


Figura 7-Inclusão de agregados de produtos de corrosão (amarelo) e iões metálicos (pontado escuro) no citoplasma de macrófagos. (15)

Nas primeiras próteses da anca, testes pós-operatórios de reactividade cutânea, demonstraram que 28% dos pacientes eram alérgicos ao metal. Entre os pacientes com falha precoce da prótese, a prevalência de alergia ao metal era elevada. O alergéneo mais comum foi o Co, seguido pelo Ni e depois o Cr. (8)

Contudo, e após vários anos de estudos e medições exaustivas, foram reportados quatro a dez anos de resultados satisfatórios. As quantidades de partículas de desgaste mostraram-se reduzidas, com rejeições precoces raras daí resultantes. Mesmo nos casos de falha terapêutica, estas são devidas, na sua maioria, a reacções de hipersensibilidade aos iões metálicos no perióstio. As próteses de CoCrMo, continuam por isso a ser utilizadas, desde que em 1988 foram reintroduzidas. (21)

Os implantes usados actualmente, têm a vantagem de reduzir as partículas de desgaste quando comparados com os de metal-polietileno. Contudo, essas partículas são de menor tamanho e resultam num aumento da quantidade de iões de Co e Cr medidas no sangue periférico e urina dos doentes. (38,39)

Como tal, é reconhecido que a libertação de partículas pelas próteses metálicas e de polietileno levam a uma reacção de hipersensibilidade denominada por Vasculite associada a lesão asséptica dominada por linfócitos, ALVAL (*aseptic-dominated vasculitis associated lesion*). Dois tipos de histologia são predominantes (40)

- Infiltração linfocítica perivascular (PVL), na camada vascular intermédia;

- Infiltração linfocítica difusa (DLI), na camada capsular interna.

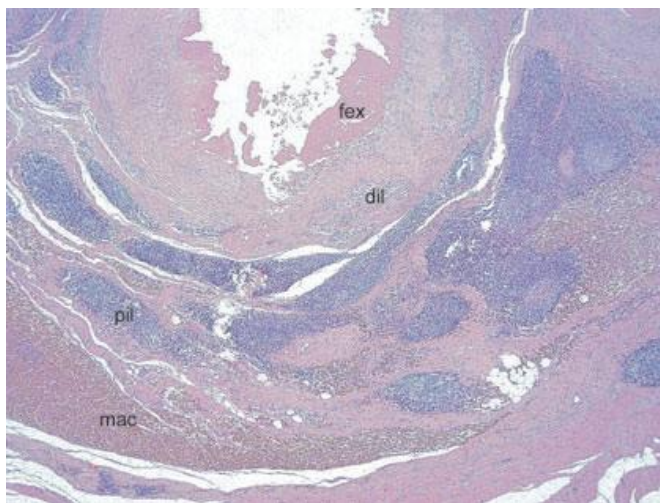


Figura 8- Tecido peri-protésico com inflamação de predomínio linfocítico: Pil: acumulação de linfócitos plasmócitos; Fex: exsudado de fibrina; Mac: macrófagos. (29)

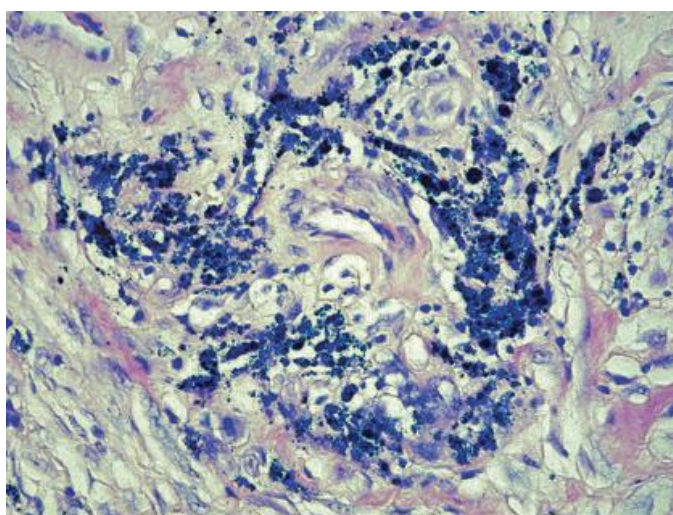


Figura 9- Acumulação perivascular de macrófagos com inclusões “ em lágrima”. (29)

Ao exame histológico do tecido periprotésico e neocapsular, a PVLI foi encontrada com maior prevalência nos implantes metálicos. (40)

Uma invasão perivascular e difusa são também relatadas nesses doentes, em vários estudos, não relacionada com um processo infeccioso, mas sim como uma reacção de hipersensibilidade aos mesmos. Essa reacção foi muito bem documentada por diversos autores, como característica dum padrão único, contudo não exclusivas deste tipo de implantes da artroplastia. (38-40)

A dúvida é então levantada. Terá sido a sensibilização ao metal que teve o papel na falha da intervenção, ou a posterior libertação de iões metálicos é que induziu por sua vez a alergia? (8) Mais, será a sensibilização ao metal que causa a falha do implante, ou a falha do implante que causa a sensibilização ao metal?

Segundo o editorial de 2009 da *British Journal of Dermatology*, não existe uma evidência suficientemente convincente que suporte a tese de que indivíduos com sensibilização prévia a metais tenham maior risco de desenvolver reacções de hipersensibilidade após implantação de dispositivos metálicos ortopédicos do que indivíduos sem essa sensibilização. Contudo, existem alguns registos de casos, que descrevem alergia a metal e rejeição do implante em doentes com antecedentes de DCA. (4)

8.1 Reacções cutâneas a implantes ortopédicos

São descritas por vários estudos, reacções como eczematosas, urticariformes, locais ou sistémicas, exteriores ou internas dos tecidos envolventes da prótese. (33)

Os metais são descritos como potenciais imunogénicos e funcionam como precipitantes de dermatites na população geral. Mesmo em pacientes sem história prévia de atopia, as queixas inflamatórias recorrentes dos tecidos em redor do implantes são referidas em vários artigos. Mais ainda, são causa de erupções do tecido epitelial, que muitas vezes, generalizam para outros locais, fora do alcance do implante. (16)

Foussereau et al., referiu a primeira associação aparente de dermatite eczematosa com hipersensibilidade aos metais originários de implantes ortopédicos.

A questão entre a atopia e a alergia, põe-se pelas observações de eczema, falha de continuidade de fractura ou até, urticária, associadas com artroplastias ou materiais de osteossíntese. Nesses pacientes, a alergia de contacto ao Ni, Co, Cr é descrita e nos sujeitos a cirurgia de revisão precoce, uma taxa de alergia aos biomateriais é reportado. (21)

Segundo um estudo, as ligas de aço inoxidável com alto teor de enxofre, podem libertar quantidades de níquel suficientes (1,5µg/sem), capazes de induzir dermatite em sujeitos sensíveis a metal. (8)

Neste estudo prospectivo, fizeram-se testes alérgicos cutâneos a 49 casos, antes e um ano após terem recebido um implante estático por fractura em aço inoxidável, onde, em 3 sujeitos não existiu qualquer reacção, mesmo sendo estes sensíveis ao níquel. Contudo, e 12 meses depois, reacção de hipersensibilidade foi encontrada nesses mesmos sujeitos, o que levanta a questão de uma reacção tardia à deposição de iões metálicos nos tecidos peri-protésicos com o uso. Os outros 45 casos não desenvolveram qualquer tipo de reacção.

Apesar disso, o desenvolvimento local de eczema no local de inserção do implante, nas suturas ou ainda, na própria articulação coxo-femoral, foram bem descritas, apesar de incomuns. Ocasionalmente, o eczema generalizado ou reacção urticariforme foram observados.

Neste mesmo artigo, é apresentado ainda outro estudo que nos apresenta 18 casos seguidos por um período de 6 anos por cirurgia com próteses metais, aos quais foi feito diagnóstico pré-cirúrgico com testes cutâneos, onde a sensibilidade a metais foi comprovada. Uma falha mecânica da prótese ocorreu em 2 casos, novos eczemas em 3, eczema acabou por desaparecer noutros 3 e uma dermatite manteve-se em 7 dos casos.

A prova de manutenção do eczema foi fornecida pela demonstração da positividade dos testes alérgicos cutâneos e pela clearance da erupção após remoção da prótese. (8)

No artigo escrito por Thomas P, a hipersensibilidade cutânea a metais constatada nos doentes em estudo refere que uma elevada taxa de alergia ao metal pode ser encontrada através do método de Teste de reacção cutâneo, e a história era tipicamente de eczema.

Em aproximadamente um terço dos doentes, existia uma história pregressa de atopia/hipersensibilidade cutânea a metais, com um dos pacientes já também com reacção peri-implante anterior. Essas evidências foram concomitantes, em 81% dos doentes que tiveram resultados positivos nos testes de rastreio, teste cutâneo ou teste de transformação de Linfócitos.

Contudo, e de extrema importância para a abordagem clínica, tendo em conta as altas taxas de sensibilização cutânea a metais na população em geral, o número de complicações com materiais ortopédicos implantáveis parece ser baixa. (21)

9. Papel dos linfócitos T na hipersensibilidade a metais.

O tecido peri-implante em falha, foi reportado com características de reacção com infiltrados linfocíticos e folículos pseudo-linfocíticos. A resposta alérgica aos biomateriais é, marcadamente, uma reacção linfocitária, considerada por diversos autores, motivo de revisão cirúrgica de prótese. (9,10,21,26,42)

A corrosão de metais por factores dependentes do meio interno e externo, leva à libertação de iões ou desgaste de metal a partir de próteses ortopédicas, que, interagem com os elementos do meio interno articulares (p.ex., membrana sinovial), nomeadamente macrófagos, células endoteliais e células migratórias, tipo linfócitos. Os macrófagos, repetitivamente estimulados, vão formar uma resposta de corpo estranho às partículas, de maneira a que as maiores sejam fagocitadas.

A produção de IL1, TNF-alpha e IL6, vão accionar osteoclastos, e com o tempo, induzir a osteólise e a angionése com potencial rejeição da prótese. É esta activação da reacção de corpo-estranho que está na origem da falha asséptica do material implantado, e que apenas alguns indivíduos, com características a estudar, podem desenvolver resposta imune específica.

No caso dessa resposta específica, os linfócitos T parecem ser preferencialmente referidos como encontrados nos tecidos envolventes do material implantado. Em vários estudos recentes, uma inflamação dominada por linfócitos em redor da prótese é encontrada nas cirurgias de revisão por perda precoce da mesma em doentes submetidos a artroplastias. Esses doentes, na ausência de infecção, são definidos como portadores de uma reacção de hipersensibilidade tardia em resposta às ligas metálicas implantadas.

Nos vários artigos, a ideia de que a hipersensibilidade aos metais presentes nas ligas de osteossínteses, foi reforçada, pelo desaparecimento dos eczemas e diminuição da reactividade celular de linfócitos T *in vitro* após remoção do material. Porém, as condições particulares envolvidas na inflamação mediada por células T, permanecem desconhecidas. (17,21)

Estudos com culturas celulares e reacções de tecidos na proximidade dos dispositivos metálicos, sugerem que uma alta carga de Ni ou Co, pode ser tanto, imunossupressor como tóxico, e que a exposição a esses metais, induz a adesão de moléculas ao endotélio, favorecendo o recrutamento destas células pró-inflamatórias. Nos indivíduos alérgicos a

metais, pequenas quantidades do metal podem provocar eczema e reacção específica de células T, podendo ser essa uma das explicações para a individualidade dessa resposta.

Mais ainda, pessoas que desenvolveram eczema atópico no passado, parecem ter maior número de células T circulantes específicas. Foram reconhecidas nomeadamente, moléculas MHC classe II, restritas ao reconhecimento do Ni. Células T CD4+ e CD8+ mostraram estar igualmente envolvidas na etiologia, e produzem, IL2, IFN-gama, IL4, IL5, e até, predominantemente, IL10. (9,10,26,43)

As evidências dos patomecanismos e o papel central dos linfócitos T na hipersensibilidade tardia a metais vêm de estudos histopatológicos de doentes com dermatites de contacto e estudos de reacção linfocítica *in vitro*, testes cutâneos, teste do factor de migração de Linfócitos (MIF).

Estas evidências incluem: (21,42)

- Infiltrados difusos ou locais perivasculares de linfócitos e células B;
- Exsudação severa de fibrina;
- Alta concentração de vénulas endoteliais;
- Frequentemente uma pronunciada reacção fagocitária e inclusões em “lágrima”.

Apesar de no estudo de P. Thomas (21), mais de metade dos resultados mostrarem uma hiperractividade linfocítica *in vitro* aos metais, o teste de transformação linfocítica nem sempre coincidiu com a positividade dos testes cutâneos no mesmo paciente.

Foi evidente a relação da histomorfologia das biópsias dos tecidos peri-implante e os resultados dos testes cutâneos e de reacção linfocitária. O aumento da proliferação *in vitro*, mostrou-se superior com os iões de Ni, Co, Cr e Mo, utilizados nas próteses metálicas contemporâneas.

Foi também encontrada, correlação histomorfológica indicativa de reacção de hipersensibilidade do tipo tardio e os resultados dos testes cutâneos ou testes de transformação linfocítica.

O teste de alergia cutâneo, como já referidos em estudos acima, é método standart no diagnóstico das dermatites de contacto alérgicas, que muitas vezes se desenvolvem em indivíduos sujeitos a artroplastias e implantes de metal. Contudo, a necessidade adicional de informação diagnóstica é verificada. Por isso, testes baseados na detecção *in vitro* de alergéneos-célula T específicos no sangue de pacientes alérgicos foram desenvolvidos.

Estes testes parecem ter todo o interesse no estudo nas falhas precoces de próteses ortopédicas, uma vez ser conhecido, o envolvimento de células T na sua patogénese.

Classicamente, estes testes baseiam-se na proliferação de células T ou libertação de mediadores inflamatórios que acontecem nas respostas a alérgenos. Muitos relatórios têm sido publicados pela observação de testes *in vitro* tendo em vista a detecção de células T-níquel específicas. A aplicabilidade deste método é variada, e pode ser utilizada desde teste em alérgenos comuns, como fragância a perfumes, parafenilenediamina, látex e metais, como o Cr, Co ou Ni. No caso do metal Cr, a resposta proliferativa pode ser encontrada em aproximadamente 70% dos pacientes alérgicos a este metal.

É por isso, uma técnica a ter em conta no futuro, para uma possível detecção precoce de indivíduos alérgicos, pensando-se poder existir uma maior probabilidade de rejeição da prótese.

Além disso, para aumentar a eficácia do teste, são adicionadas enzimas metabolicamente activas. No caso do Ni, literaturas anteriores referiam que a proliferação específica de linfócitos T *in vitro* e a secreção de citocinas, era substancialmente melhorada pela adição de IL7 e IL12 para os de tipo 1 ou IL7 e IL4 para os de tipo 2.

Após a recolha de sangue periférico, de doentes com testes cutâneos positivos prévios a metais, é feito o isolamento de células polimorfonucleares e estas ficam seis dias em contacto com o tal “cocktail de citocinas”.

Nos resultados do estudo de Moed et al. (44), foi verificada a produção aumentada de IF-gama no caso das citocinas do tipo 1 e IL5 no tipo 2 em indivíduos sensibilizados previamente e não em indivíduos saudáveis.

No todo, foi importante perceber que sem a adição dos “cocktails de citocinas”, não houve produção de IFN-gama ou IL5 significativa com o contacto dos alérgenos.

Este estudo pretende explorar um novo método de teste de alergia ao Ni, pelo seu potencial uso no diagnóstico dum enorme painel de alergias de contacto.

É uma potencial alternativa aos testes alérgicos cutâneos, principalmente em doentes com um resultado duvidoso dos testes cutâneos, com reacção eczematosa activa. (30)

Podemos assim, a partir de uma análise combinada da clonalidade de células T, através da análise do mRNA por PCR e a produção de mediadores inflamatórios, iniciar investigações futuras numa suspeita de reacções adversas com falha precoce de material ortopédico implantado. (31,43)

10. Tratamento

O tratamento é uma questão que, depois de revista uma extensa e actual literatura, pouco é abordada. Sem dúvida, que a cirurgia de revisão de prótese com substituição, ou até remoção definitiva, é apontada como a única válida.

Se assim não for possível, os analgésicos e os anti-inflamatórios não-esteróides podem ajudar no alívio da dor, edema e rubor, melhorando a qualidade de vida do doente, com a manutenção da função articular pretendida.

11. Discussão / Conclusão

A pertinência deste trabalho de revisão, tem como objectivo, tentar perceber como é que a colocação de material de implante ortopédico, pode ou não, desencadear reacções de hipersensibilidade e pôr em causa um dos principais métodos de tratamento em ortopedia.

A tentativa de se estabelecer uma relação causal entre a rejeição de um implante ortopédico e a sensibilidade ao metal é alvo na actualidade de vários estudos científicos que preconizam que a sensibilidade ao metal está envolvida na rejeição precoce de próteses, nos quais eu me baseei e pude verificar questões relevantes para a minha formação como futura profissional de saúde.

No estudo de Christiansen K et al. (27), foi demonstrado uma forte correlação entre a rejeição da prótese e a sensibilidade ao metal. Neste estudo, o método de transformação de linfócitos *in vitro* e os testes de alergia cutâneos foram utilizados como protocolo. A partir deles pode-se observar uma correlação positiva entre os resultados dos mesmos e a falha do dispositivo. O Cr foi o metal com os resultados mais relevantes nas próteses metálicas, e o Co assumiu relevância nas próteses metal-polietileno. Contudo, a alteração *in vitro* causada pela consequência do aumento da dose de antigéneos, i.e., metais, foram também encontradas em indivíduos onde a rejeição da prótese não ocorreu. Será provável, então, que estas diferenças não sejam só quantitativas em termos de exposição ao antigéneo, mas também relacionadas com os factores individuais do doente.

A sensibilidade ao metal foi encontrada com os testes de alergia cutâneos, testes de transformação linfocítica e, mesmo em ambos (27,37), positivos. Na maioria desses doentes, a alergia ao metal foi verificada posteriormente.

A utilização do teste de transformação linfocítica é a mais específica e sensível, sendo uma opção credível e a ter em conta como método de diagnóstico de primeira linha no futuro. Se a sensibilidade ao metal, for deste modo identificada no pré-operatório, pode ser possível a escolha antecipada do material e diminuir assim a possibilidade de rejeição precoce do dispositivo.

Um teste de alergia cutâneo não se pode considerar discriminativo entre a estabilidade ou rejeição da prótese, mas sim confirmativo de uma baixa esperança na viabilidade de uma artroplastia em metal e poderá ser indicação para remoção da mesma.

É importante que se tenha em conta, que uma alergia ao metal provocada por uma exposição dérmica pode eventualmente levar também, à hipersensibilidade local do tecido periosteal após uma artroplastia.

Pela menor qualidade imunogénica das próteses metálicas, estas devem ser consideradas como opção de primeira linha, principalmente, nos doentes jovens. Existem evidências que sugerem a produção de menos detritos de desgaste e, conseqüentemente, menor degenerescência asséptica da prótese.

Seguindo o objectivo da diminuição das reacções de hipersensibilidade e complicações posteriores, as ligas de aço inoxidável com baixo teor de enxofre, não induzem sensibilização em indivíduos alérgicos, pelo que a sua utilização deve ser preferida.

As reacções cutâneas ao Ni e a perda posterior da prótese são incomuns como o que acontece nas próteses metálicas originais nos indivíduos alérgicos, e mesmo assim, é rara a falha da cirurgia. Ou seja, o uso, sem reacções cutâneas ou falha das próteses de aço inoxidável mistas, ao Ni ou outros metais conhecidos, é descrito, mesmo quando documentadas alergias prévias. (6)

A demonstração que a co-sensibilização de metais ocorre mais frequentemente que a sensibilização de metais isolados, põe em causa o uso de próteses mistas de Cr, Co, Ni, Mo. É sugerido, nomeadamente, que a sensibilização ao Ni e a preexistência de dermatite são muitas vezes pré-requisitos para a sensibilização ao cobalto. (33)

Apesar de todas as dúvidas nos resultados da intolerância às próteses na cirurgia ortopédica, muitos autores, nomeadamente Krecisz B et al. (16), referem que a maioria dos pacientes sensibilizados ao metal podem ter implantes ortopédicos metálicos sem riscos. Ainda assim, a alergia a metais é mais frequente nos doentes com rejeição de endopróteses do que naqueles classificados como tolerantes a metais.

No estudo de Thomas P et al. (21) em todos os casos estudados, a mudança de prótese contribuiu para a reversão das queixas, que pesa a favor, dum pré-sensibilização ao metal das próteses e a relação entre a alergia de contacto aos componentes do implante e os sintomas clínicos da fraca tolerância aos metais ortopédicos implantados.

A questão entre a alergia e a atopia, aparece com as observações de eczema, falha de continuidade do traço de fractura ou até, urticária, associadas a artroplastias ou materiais de osteossíntese. Nesses pacientes, a alergia de contacto ao Ni, Co, Cr, é descrita e, naqueles com cirurgia de revisão precoce, a uma taxa de alergia ao metal tem sido referida. Dadas as altas taxas de sensibilização cutânea a metais na população em geral, o número de complicações, em implantes, parece ser baixa. Contudo, estas taxas de alergia estão acima das encontradas na população em geral e dos doentes submetidos a cirurgia sem complicações. (29)

O diagnóstico de alergia nem sempre é feito nesses doentes e não existem dados epidemiológicos sobre a incidência dessas reacções alérgicas relacionadas aos materiais implantados em ortopedia.

Os debrís metálicos não são benignos, as partículas de desgaste metálicas são mais pequenas, ainda que mais numerosas do que as de PE. Esses iões podem ser gerados, não só por corrosão, mas também por repassivação (regeneração da camada passiva), componentes modulares, coberturas de metal laminado, impacto, parafusos de fixação.

A corrosão de metais com libertação de iões a partir de próteses coxo-femorais, faz com que estes interajam com macrófagos, células endoteliais e linfócitos, contidas na membrana sinovial. Os macrófagos, após estimulação repetida, poderão iniciar uma resposta de corpo-estranho às partículas com um processo de fagocitose das maiores.

A produção de interleucinas e mediadores inflamatórios, poderão accionar os osteoclastos e induzir rejeição de uma prótese até então viável. Parece portanto, que a activação dessa reacção de corpo-estranho é activada na rejeição asséptica, na qual alguns indivíduos podem desenvolver uma resposta imune específica. (44)

Neste caso onde acontece uma resposta imune específica, os linfócitos T parecem ser preferencialmente referidos como presentes nos tecidos peri-implante. (29)

É concluído também, que uma ligeira PVLI está presente numa proporção considerável na falha das artroplastias da anca e joelho, principalmente nas próteses unicamente metálicas. (29)

Uma vez que, a quantidade de metal libertado pela corrosão de implantes não metálicos não sofrerá alterações, mantida a integridade do implante, as próteses metálicas bem posicionadas estão associadas a um menor desgaste. Com menos partículas metálicas, a prevalência de hipersensibilidade poderá ser reduzida, mas esta correlação não é necessariamente suportada pelos vários estudos consultados. (40)

Estudos futuros que identifiquem e quantifiquem as partículas e a sua composição, poderão ajudar a definir a potencial reacção imune. (38)

Bibliografia

1. World Health Organization, Portugal, [online]. 2011; available from: URL: <http://www.who.int/countries/prt/en/>.
2. World Health Organization, Regional Office for Europe, Portugal basic statistics [online]. 2011; available from: URL: <http://www.euro.who.int/en/where-we-work/member-states/portugal/selected-basic-statistics>.
3. Bonito J, Precisamos de bons cidadãos e socorristas, Universidade de Évora, [online] available from: URL: <http://evunix.uevora.pt/~jbonito/images/Aeff.pdf>.
4. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Lidén C, Bruze M, White IR, Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed, *Br J Dermatol*. 2010 Feb; 162(2):235-6.
5. Medical Disability Advisor, Complications of Devices Implants and Grafts - Medical Disability Guidelines [serial online], available from: URL: <http://www.mdguidelines.com/complications-of-devices-implants-and-grafts>.
6. Rabin S, Immune Response to Implants eMedicine Orthopedic Surgery, Medscape, [serial online], available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1230696-overview>.
7. Interhospitalar, Ortopédica [online], available from: URL: <http://www.interhospitalar.com.br/quadril.htm>.
8. Gawkrödger D.J, Metal sensitivities and orthopaedic implants revisited: the potential for metal allergy with the new metal-on-metal joint prostheses, *British Journal of Dermatology* 2003; 148:1089-1093.
9. Hallab NJ, Caicedo M, Epstein R, McAllister K, Jacobs JJ, In vitro reactivity to implant metals demonstrates a person-dependent association with both T-cell and B-cell activation, *J Biomed Mater Res A*. 2010; 92(2):667-82.
10. Looney RJ, Schwarz EM, Boyd A, O'Keefe RJ, Periprosthetic osteolysis: an immunologist's update, *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18(1):80-7.
11. Cabral RM, Avaliação biomorfológica dos descolamentos assépticos de próteses da anca, Bluepharma Indústria Farmacêutica, S.A.; 2008; p . 127-142.
12. Williams D.F, On the nature of biomaterials, *Biomaterials*; 2009; p. 5897-5909.
13. Araújo T, Couto A, Estudo do aço inoxidável aplicado como implante ortopédico, 2008 [serial online]. Available from: URL: http://www.mackenzie.br/fileadmin/Graduacao/EE/Revista_on_line/aco_inoxidavel.pdf.
14. Pilliar RM, Metallic Biomaterials, in: R. Narayan (Ed.) *Biomedical Materials*, Springer, New York, USA, 2009: p. 41-79.

15. Huber M, Reinisch G, Trettenhahn G, Zweymüller K, Lintner F., Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces, *Acta Biomater.* 2009 Jan; 5(1):172-80. Epub 2008 Aug 7.
16. Krecisz B, Kieć-świerczyńska M, Bąkowicz-Mitura K, Allergy to metals as a cause of orthopedic implant failure, *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2006; 19(3):178 - 180.
17. Thomas P, Wolf-Dieter B, Maier S, Summer B., Przybilla B., Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature, *Contact Dermatitis* 2006; (55): 199-202.
18. Runa MJ, Corrosion and tribocorrosion behavior of CoCrMo alloys used as hip joint implant materials under simulated body fluids: effect of proteins and normal load, *Tese de Mestrado em Engenharia Biomédica, Universidade do Minho*; 2010.
19. Williams DF, On the mechanisms of biocompatibility, *Biomaterials*, 2008: 2941-2953.
20. Ashby M, Jones D, *Engineering materials 1. An Introduction to their properties and applications and 2. An introduction to Microstructures, processing and design*, Pergamon Press: London; 1980.
21. Thomas P, Wolf-Dieter B, Maier S, Summer B, Przybilla B, Hypersensitivity to titanium osteosynthesis with impaired fracture healing, eczema, and T-cell hyperresponsiveness in vitro: case report and review of the literature, *Contact Dermatitis* 2006; 55: 199-202.
22. Goldsby RA., Kindt TJ., Osborne BA., Kuby J, *Hypersensitivity Reactions In: Immunology fifth edition*, W.H.Freeman and Company, New York; 2003.
23. Roitt I, Brostoff J, Male D, *Hypersensitivity- Type IV In:Immunology Sixth Edition*, Mosby Edinburgh London New York Philadelphia St.Louis Sydney Toronto; 2001.
24. Kubba R, Taylor J, Marks K, Cutaneous Complications of orthopedic implants. A two-year prospective study. *Arch Dermatol* 1981; 117: 554-560.
25. Hallab N, Jacobs JJ, Black J, Hypersensitivity to metallic biomaterials: a review of leukocyte migration inhibition assays, *Biomaterials*, 2000; 21(13):1301-14.
26. Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, Glant T, Jacobs JJ, Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty, *J Orthop Res.* 2005 Mar; 23(2):384-91.
27. Christiansen K, Holmes K, Zilko P, Metal sensitivity causing loosened joint prostheses, From the Departments of Clinical Immunology and Microbiology, Royal Perth Hospital, Perth, Western, Australia, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1979; 38: 476-480.
28. Lalor P, Revell P, Gray AB, Wright S, Railton GT, Freeman MA. Sensitivity to titanium: a cause to implant failure? *J Bone Joint Surg* 1991; 73: 26-29.

29. Thomas P, Braathen LR, Dçrig M, Aubçck J, Nestle F, Werfel T, Willert HG, Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation, *Allergy* 2008; 64(8): 1157-65.
30. Budinger L, Hertl M. Immunologic mechanisms in hypersensitivity reactions to metal ions: an overview. *Allergy* 200; 55: 108-115.
31. Garner L. Contact dermatitis to metals. *Dermatol Ther* 2004; 17:321-7.
32. Schopf E, Baumgartner A, Patch testing in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:860.
33. Colin A, Donald V, The impact of various patient factors on contact allergy to nickel, cobalt, and chromate, *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jul; 55(1):32-9.
34. Basketter D, Menne T. Lymphocyte transformation test in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005: 53: 1.
35. Beecker J, Gordon J, Pratt M, An Interesting Case of Joint Prosthesis Allergy Discussion, *Medscape* [serial online] available from: URL: http://www.medscape.com/viewarticle/706403_3.
36. Basketter D, Menne T. Lymphocyte transformation test in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2005: 53: 1.
37. Thomas P, Summer B, Sander CA, Przybilla B, Thomas M, Naumann T, Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the peri-implantar tissue, *Allergy*. 2000 Oct; 55(10):969-72.
38. Fujishiro T, Moojen DJ, Kobayashi N, Dhert WJ, Bauer TW, Perivascular and Diffuse Lymphocytic Inflammation are not Specific for Failed Metal-on-metal Hip Implants, *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Apr;469(4):1127-33. Epub 2010 Oct 29.
39. Doorn PF, Campbell PA, Amustutz HC, Metal vs Polyethylene wear particles in total hip replacements. A review. *Clin Orthop Relat Res*. 1996 Aug; (329 Suppl): S206-16.
40. Vincent Y, Lombardi A, Berend K, Skeels, Adams J, Perivascular lymphocytic infiltration is not limited to metal-on-metal bearings, *Clin Orthop Relat Res*. 2011 Feb; 469(2):523-9.
41. Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N, Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties, *Acta Orthop*. 2009 Dec; 80(6):653-9.
42. Summer B, Fink U, Zeller R, Rueff F, Maier S, Roider G, Thomas P, Patch test reactivity to a cobalt-chromium-molybdenum alloy and stainless steel in metal-allergic patients in correlation to the metal ion release, *Contact Dermatitis* 2007: 57: 35-39.
43. Summer B, Sander C, Przybilla B, Thomas P. Molecular analysis of T-cell clonality with concomitant specific T-cell proliferation in vitro in nickel allergic individuals. *Allergy* 2001; 56: 767-770.

Junho de 2011

44. Moed H, Blomberg M.V, Derk P, Bruynzeel, Scheper R, Gibbs S, Rustemeyer T, Improved detection of allergen-specific T-cell responses in allergic contact dermatitis through the addition of “cytokine cocktails”, *Experimental Dermatology* 2005: 14: 634-640.
45. Fonseca F, Revisão de ATJ, [online], available from: URL: http://www.fernandomfonseca.net/work/Revisao_de_ATJ.pdf.
46. Fonseca F, Aparelho extenso- complicações, [online], available from: URL: http://www.fernandomfonseca.net/work/Aparelho_extenso_complicacoes.pdf.