

PARTÍCULAS DE POLIETILENO E OSTEÓLISE PERIPROTÉTICA DA ANCA

ASPETOS BIOLÓGICOS E TRIBOLÓGICOS

****ALEXANDRE BRANDÃO***

*****FRANCISCO LUCAS***

******GUILHERMINO JOAQUIM***

*******FERNANDO JUDAS***

INTERNO DO INTERNATO COMPLEMENTAR DE ORTOPEDIA DO CHUC *

ASSISTENTE GRADUADO DE ORTOPEDIA DO CHUC **

ESPECIALISTA DE ORTOPEDIA, TENENTE-CORONEL MÉDICO, HOSPITAL MILITAR PRINCIPAL/IS, LUANDA, ANGOLA ***

CHEFE DE SERVIÇO DE ORTOPEDIA DO CHUC, PROFESSOR DA FMUC ****

TEMA DIDÁTICO

Trabalho com suporte no tema "Descolamento e desgaste de próteses articulares em Ortopedia" apresentado no âmbito de uma ação de formação da SPOT, Serviço de Ortopedia do CHUC, fevereiro de 2013.

Resumo

Os excelentes resultados alcançados a curto e médio prazo com as artroplastias totais da anca não resistem à prova do tempo. Com efeito, à semelhança do que acontece com todas as outras artroplastias de substituição articular aplicadas em cirurgia ortopédica, o desgaste tribológico dos biomateriais incluídos na sua composição, conduz à formação de partículas, as quais estão na origem de reações de intolerância biológica, reações "a corpo estranho" (nomeadamente as partículas de polietileno).

As partículas de polietileno promovem a estimulação de células da linhagem macrofágica, neutrófilos polimorfonucleares, fibroblastos, osteoblastos e de outras células que induzem a produção de citocinas, quimiocinas, ácido nítrico, prostaglandinas, metaloproteínases e

enzimas lisossômicas, todas substâncias pró-inflamatórias. Estes mediadores da inflamação estão sob controlo direto do recetor ativador do fator kappa B (RANK) e do seu ligando (RANKL), da interleucina 1, 6 e 8, da proteína quimiotática macrofágica e de outros fatores. Estes mecanismos celulares levam à produção de fatores inflamatórios, que atuam por mecanismos autócrinos e parácrinos, com o consequente aumento desregulado da diferenciação, maturação e ativação de osteoclastos, provocando uma destruição local de tecido ósseo, isto é, uma perda de substância óssea (osteólise), a qual é causa de desprendimento da prótese levando à inevitável falência mecânica da artroplastia.

Com o propósito de diminuir o número das partículas de desgaste do polietileno resultantes do contacto tribológico articular, surgiram nos últimos anos polietilenos altamente reticulados, que expressam uma modificação da estrutura intrínseca por irradiação como mecanismo principal. Os resultados no laboratório e clínicos, particularmente em próteses da anca e do joelho, apontam no sentido de uma melhoria em relação ao polietileno de peso molecular ultra-elevado, muito embora não haja tempo de recuo suficiente para confirmar estas primeiras impressões. De facto, a reticulação do polietileno reduz, também, as suas propriedades mecânicas, incluindo a resistência à propagação de fissuras de fadiga. Para além disso, as suas partículas, embora em menor número, apresentam uma maior reatividade biológica.

Os mecanismos envolvidos na atividade biológica desencadeada pelas partículas de desgaste de polietileno são complexos. Novos biomateriais mais resistentes ao desgaste tribológico produzindo partículas biologicamente menos ativas poderão, muito provavelmente, minimizar quer a quantidade de partículas de desgaste produzidas quer a osteólise periprotética. Neste contexto, fármacos modeladores da resposta biológica às partículas, poderão contribuir para uma ainda maior longevidade dos implantes protéticos.

Introdução

A artroplastia total da anca (ATA) é um procedimento cirúrgico cada vez mais frequente, com uma elevada taxa de sucesso clínico. O aumento da esperança média de vida e o facto dos doentes se manterem ativos por mais tempo, levam a que as ATA estejam sujeitas a um maior desgaste tribológico e por períodos de tempo consideráveis, que condicionam a sua durabilidade. A falência da fixação mecânica de uma ATA pode ter várias etiologias (Fig. 1, 2 e 3). Todavia, é dado como certo que a causa mais frequente da falência artroplástica da anca está associada, a médio e a longo prazo, à osteólise provocada pelas partículas de desgaste dos biomateriais constituintes da prótese, que conduz a uma perda do suporte ósseo à volta do implante (1,2).

Os aspetos tribológicos inerentes às cúpulas de polietileno estão relacionados com uma produção de partículas de polietileno, em menor ou maior quantidade, bem como a outro tipo de partículas de outros biomateriais, provenientes do desgaste por atrito a nível da superfície articular. Essas partículas vão posteriormente ativar a cascata biológica envolvida na osteólise periprotética.

Com efeito, para além das partículas de polietileno, outras partículas de desgaste podem interferir, também, na fixação mecânica das artroplastias, como são exemplos as partículas do cimento ósseo (metacrilato de metilo), as metálicas, as da hidroxiapatite e as de alumina (cerâmico). Todavia, as reações de intolerância biológica que provocam são muito menos intensas, quando comparadas com as provocadas pelas partículas de polietileno estando, porém, condicionadas pelo perfil imunogenético de cada doente. Cada ser humano é biologicamente único. (3)

Neste contexto, a articulação metal-metal produz partículas metálicas que podem conduzir à formação de pseudotumores, osteólise e de reações inflamatórias intensas com necrose dos tecidos moles da anca, reações retardadas de hipersensibilidade, do tipo IV –ALVAL-. Por isso as próteses da anca de grande diâmetro (cabeça da haste femoral superior a 36 mm) com uma cúpula de fricção/articulação metal-metal são objeto de acesa discussão científica no sentido de serem ou não serem descontinuadas. Sendo ou não um problema de orientação dos componentes protéticos ou problemas relacionados com o desenho da prótese ou, ainda, com o próprio doente, é verdade que essas questões não tem sido colocadas nas próteses metal-metal em que cabeça femoral tem o diâmetro de 28 mm ou de 32 mm.

Seja como for, é de considerar que os biomateriais constituintes da cúpula de fricção articular (nos seus diversos tipos de combinação, cerâmico-cerâmico, cerâmico-polietileno altamente reticulado, metal-polietileno altamente reticulado e, mais recentemente, metal-cerâmico) registaram uma evolução significativa, no sentido de libertarem menos partículas. É de aceitar que a articulação cerâmico-

-polietileno altamente reticulado seja aquela que origina menos complicações, embora seja assunto de controvérsia científica.

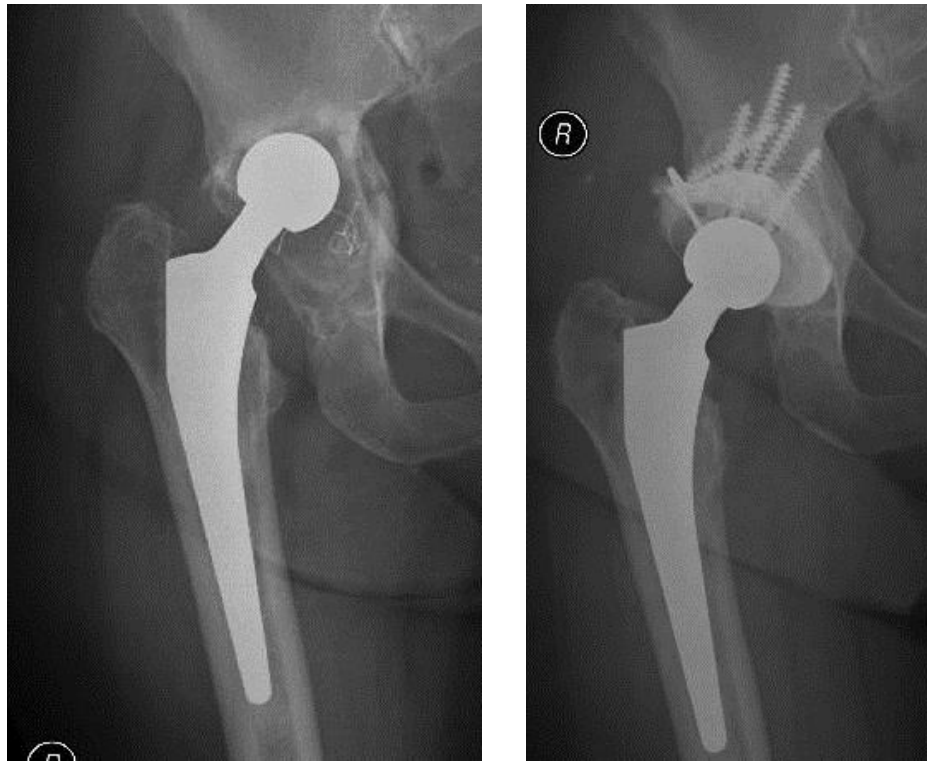


Fig. 1. Prótese total da anca cimentada com 20 anos de evolução, onde se pode observar um desprendimento da cúpula acetabular de polietileno. Imagem da reconstrução acetabular com um anel metálico aparafusado e aloenxerto esponjoso granuloso criopreservado, aos 2 anos de evolução pós-operatória.

Outros fatores mecânicos como o excesso de peso do doente e uma intensa atividade física e, ainda, a pressão provocada pelo próprio líquido intra-articular podem originar um descolamento assético da prótese da anca. Com efeito, a pressão do líquido intra-articular leva à morte dos osteócitos e à lise óssea, que por sua vez causa um descolamento/desprendimento dos componentes

protéticos na interface implante/osso, os implantes ficam soltos, mormente a nível acetabular.

A existência de diferentes tipos de polietilenos vai originar diferentes tipos de partículas de desgaste dos biomateriais constituintes da cúpula de fricção articular, quer no que diz respeito às suas dimensões, quer em relação ao seu número, com diferentes respostas biológicas.

Existem, ainda, outras variáveis que afetam a quantidade de partículas de desgaste. A mais descrita é o tamanho da cabeça. Assim, à medida que aumenta o diâmetro cefálico aumenta o desgaste volumétrico, com ativação da resposta biológica e consequente osteólise (4). A composição da cabeça femoral está igualmente associado á produção de diferentes tipos de partículas, estando provado que as cabeças de metal são as que maior quantidade de partículas produzem.

As partículas de polietileno vão interagir com os macrófagos, osteoclastos, osteócitos e com as células estaminais mesenquimatosas, originando uma resposta biológica que se traduz no processo de osteólise periprotética levando, por sua vez, à falência mecânica da artroplastia (Fig. 4 e 5).

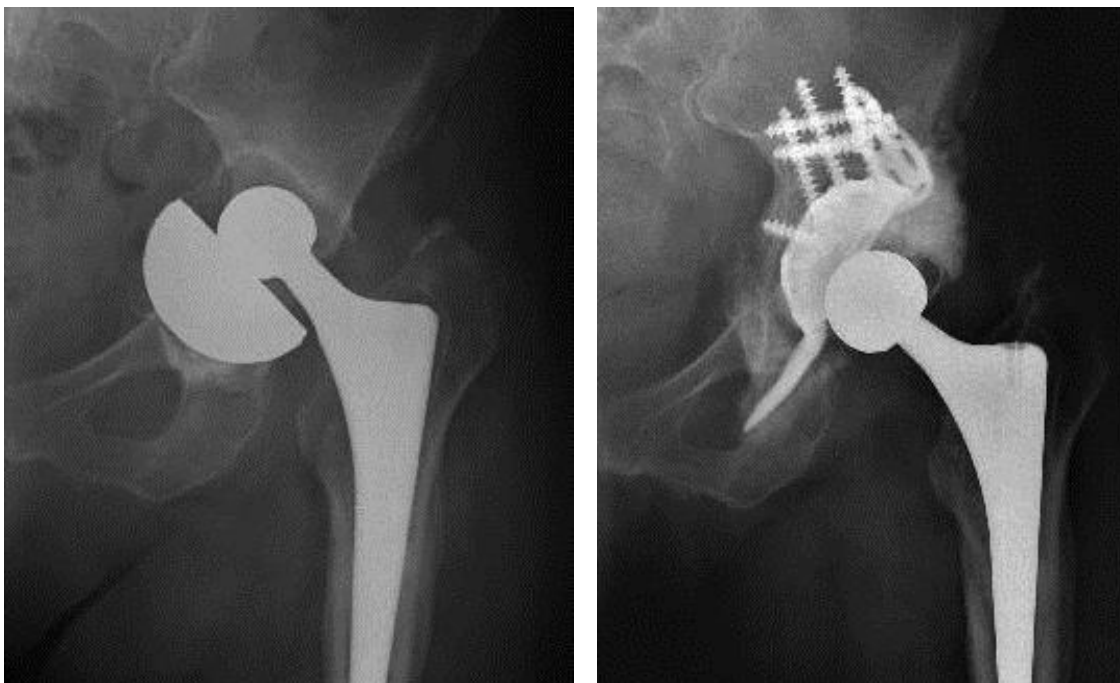


Fig. 2. Desprendimento da cúpula acetabular numa prótese total não cimentada da anca, com protusão parcial intrapélvica do implante metálico. Reconstrução acetabular com uma armadura íleo-isquiática antiprotusiva aparafusada e aloenxerto esponjoso granulado criopreservado, aos 12 meses de evolução pós-operatória.

Partículas de desgaste de polietileno e estrutura molecular: implicações e efeito biológico.

O polietileno foi primariamente usado nas artroplastias por John Charnley, em 1962, sob a forma de um polietileno de alto peso molecular, de alta densidade. Os resultados na altura foram satisfatórios. Este tipo de polietileno apresentava um baixo coeficiente de atrito, mas era pouco resistente ao desgaste, resultando daí uma formação de grandes volumes de partículas e, em consequência, as lesões osteolíticas.

Mais tarde, nos anos 90, surge o polietileno de peso molecular ultra elevado (*Ultra High Molecular Weight Polyethylene* - UHMWPE - termo Anglo-saxónico) material

usado em muitas superfícies articulares em artroplastias. O sucesso deste material deveu-se ao elevado peso molecular, que lhe confere uma alta resistência ao mecanismo abrasivo, solidez ao impacto, baixo coeficiente de atrito. Trata-se de um material altamente resistente à fratura e quimicamente inerte.

Apesar de mais resistente, o UHMWPE produz, ainda, um número elevado de partículas, com atividade biológica importante promovendo um processo de osteólise (5-7).

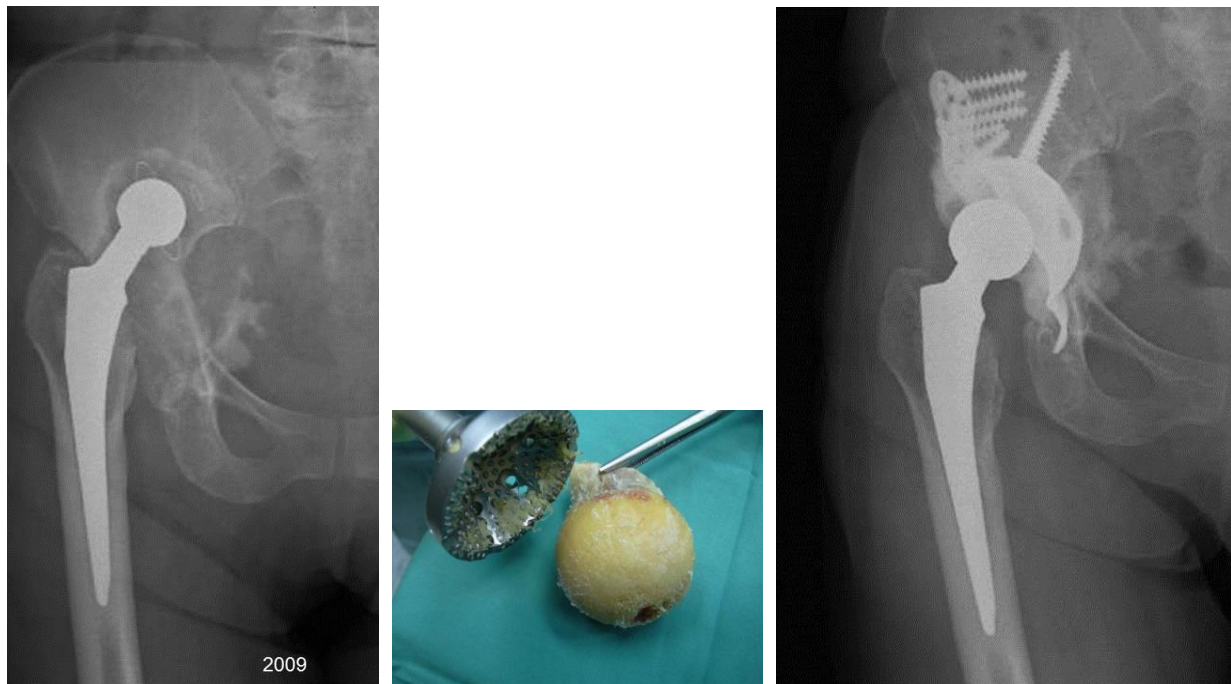


Fig. 3. Desprendimento da cúpula acetabular em ATA, com uma osteólise periprotética extensa do grau III da classificação dos HUC. Aspecto da reconstrução cirúrgica, usando aloenxerto esponjoso maciço criopreservado e uma armadura antiprotusiva aparafusada, aos quatro anos de evolução pós-operatória.



Fig. 4. As partículas de desgaste do polietileno resultantes do contacto tribológico entre a cabeça femoral e a cúpula de polietileno, representam a principal causa do desprendimento asséptico das artroplastias totais da anca.

Mais recentemente o UHMWPE tem sido modificado por um processo de reticulação (*cross-link*), que varia consoante o fabricante. O processo de reticulação permite a formação de ligações cruzadas entre as cadeias resultantes da formação de radicais livres do polietileno. O objetivo consiste em diminuir a degradação do polietileno por mecanismos oxidativos, uma vez que os radicais livres pro-oxidativos levam à diminuição do peso molecular do polietileno e a uma diminuição da resistência, com a formação de mais partículas de desgaste. A reticulação permite manter as propriedades do polietileno a longo prazo ao reduzir os mecanismos oxidativos, mantendo a resistência e melhorando a sobrevida do implante.

O UHMWPE reticulado tem demonstrado clinicamente e *in vitro*, uma diminuição importante ao desgaste (8,9). Apesar do uso deste tipo de polietileno ter diminuído a incidência precoce de osteólise, esta continua a surgir 5 a 7 anos após a implantação da ATA (10-13).

As partículas de desgaste de polietileno e o seu efeito biológico: tamanho e morfologia das partículas.

O tamanho das partículas produzidas varia conforme o tipo de polietileno. Endo et al (14) demonstraram laboratorialmente que existe uma percentagem superior de partículas de desgaste de pequenas dimensões (entre 0,1 e 1 μm) com polietilenos reticulados, quando comparados com os convencionais. Demonstraram, também, que são necessárias menos partículas de polietileno reticulado para ativar os macrófagos e a produção de citocinas. Este facto poderá ser explicado pela existência de partículas de desgaste de dimensões mais pequenas nos polietilenos reticulados, existindo uma predisposição para as células fagocitarem as partículas de menor tamanho. Acresce levar em linha de conta com um estudo em modelo animal onde se demonstrou que desgaste as partículas provenientes do polietileno reticulado induzem mais inflamação e osteólise (35%) do que as do polietileno convencional (9%) (15).

Por outro lado, a morfologia tridimensional das partículas de desgaste formadas parecem, igualmente, contribuir para a intensidade da resposta biológica. Assim, em modelo animal foi demonstrado que as partículas do UHMWPE, possuem uma superfície rugosa e espiculada, provocando uma resposta inflamatória e uma maior produção de citocinas do que as partículas lisas e arredondadas (16). Todos estes dados sugerem portanto, que a atividade biológica depende das propriedades químicas, do tamanho, do número e da forma de partículas de desgaste de polietileno produzidas ao longo do tempo de sobrevida da prótese.

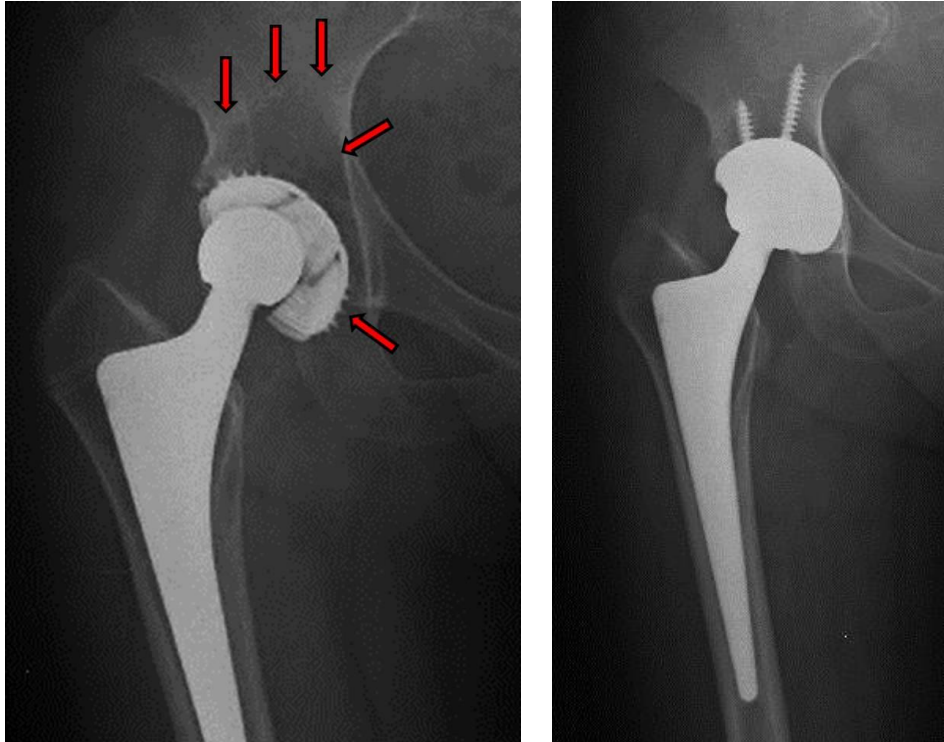


Fig. 5. Prótese total da anca não cimentada com 16 anos de evolução onde se pode observar uma osteólise extensa periprotética a nível acetabular, com a cabeça femoral metálica excêntrica devido ao desgaste da cúpula de polietileno. Reconstrução acetabular com uma cúpula aparafusada revestida com tântalo e aloenxerto esponjoso granulado criopreservado.

Partículas de desgaste e ativação celular na inflamação crônica

Quando se produzem partículas de desgaste, os iões sofrem um processo de solubilização e as pequenas partículas agregam-se em complexos com as proteínas séricas. De acordo com o tamanho do complexo, as células envolvidas vão permitir a pinocitose das moléculas até 300 nm, sem que haja qualquer ativação celular ou fagocitar as moléculas até 10 μ m com ativação celular subsequente. A fagocitose das partículas leva à ativação celular, ativando-se a cascata inflamatória através de estímulos parácrinos e autócrinos, provocados pela libertação de fatores pro-inflamatórios e estimulação de recetores celulares (17, 18).

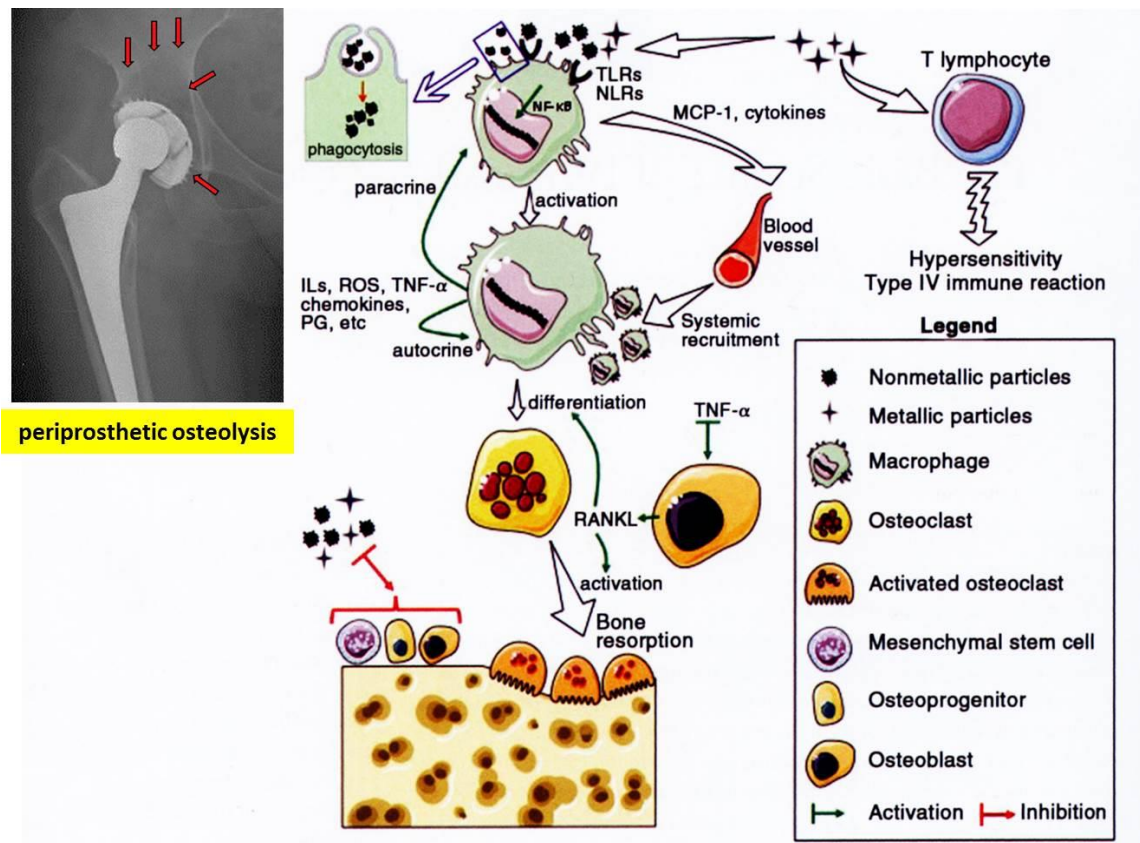


Fig. 6. Esquema ilustrativo dos principais processos biológicos que ocorrem na indução da osteólise periprotética provocada pelas partículas de desgaste do polietileno.

IL : Interleucina; TNF α : fator de necrose tumoral ; PG: Prostaglandinas; MMP: Metaloproteínas; MCP: proteína quimiotática macrofágica; RANKL: ligando do recetor ativador do fator nuclear kappa B. Adaptado de Goodman SB et al, 2013; The Basic Science of Periprosthetic Osteolysis.

As reações biológicas locais e regionais na presença das partículas de desgaste, conduzem a uma descompensação e desregulação celular, reconhecendo-se classicamente que os macrófagos são os principais intervenientes (19). Neste contexto, em tecidos colhidos durante revisões de ATA assépticas, com presença ou não de osteólise, verificou-se que existiam diferentes tipos celulares, incluindo células da linhagem macrofágica (macrófagos, células gigantes e osteoclastos), fibroblastos e linfócitos. Assim, constitui-se um infiltrado inflamatório crónico que

envolve concomitantemente uma inflamação aguda, com destruição tecidual, fibrose e remodelação óssea ativa. Os estudos histológicos dos tecidos ósseos envolvidos, evidenciaram a presença de células precursoras da linhagem óssea e osteoblastos, demonstrando existir uma remodelação óssea ativa concomitante (20).

Nas revisões de ATA por descolamento asséptico ocorre formação ativa de osso nos tecidos ósseos adjacentes ao componente protético, sugerindo um processo de reparação osteogénico (21, 22).

Partículas de polietileno e indução dos mecanismos de ativação celular

A resposta inflamatória crónica às partículas de polietileno é também designada por inflamação granulomatosa não imune, com formação de granulomas inflamatórios inespecíficos, identificando-se histologicamente predomínio de macrófagos e de fibroblastos. Todavia, existe outro tipo de resposta inflamatória que se observa com as partículas de metal designada por inflamação granulomatosa imune, com a formação de granulomas imunológicos através de uma reação imunológica de predomínio linfocítico (23,24).

As partículas de polietileno promovem a estimulação de células da linhagem macrofágica (Fig. 6), neutrófilos polimorfonucleares, fibroblastos, osteoblastos e de outras células que induzem a produção de citocinas, quimiocinas, ácido nítrico (NO), prostaglandinas, metaloproteínases e enzimas lisossómicas, todas substâncias pro-inflamatórias (25-29). Estes mediadores da inflamação estão sob controlo direto do recetor ativador do fator nuclear kappa B (RANK) e do seu

ligando (RANKL), da interleucina 1,6,8 (IL-1,6,8), da proteína quimiotática macrofágica (MCP-1) e de outros fatores (30,31). Estes mecanismos celulares levam à produção de fatores inflamatórios, atuando por mecanismos autócrinos e parácrinos, com consequente desregulação e aumento da diferenciação, maturação e ativação de osteoclastos, provocando uma destruição local de tecido ósseo.

Conclusões:

- Os mecanismos envolvidos na atividade biológica desencadeada pelas partículas de desgaste de polietileno são complexos, conduzindo ao desequilíbrio dos mecanismos celulares que originam uma perda de tecido ósseo e, consequentemente, à falência mecânica dos implantes artroplásticos.
- O desgaste dos biomateriais constituintes de uma ATA é inevitável, estando na dependência da resistência mecânica dos biomateriais constituintes da prótese, do tipo de interface implante/tecido ósseo e, ainda, da atividade física diária.
- Novos biomateriais mais resistentes ao desgaste tribológico e partículas biologicamente menos ativas poderão, muito provavelmente, minimizar quer a quantidade de partículas de desgaste produzidas quer a osteólise periprotética.
- É possível que surjam tratamentos modeladores da resposta biológica às partículas, inibidores da osteólise e/ou da osteogénese, na condição de

modalidades terapêuticas isoladas ou concomitantes com a abordagem cirúrgica da falência de uma ATA.

Bibliografia

1. Harris WH, Schiller AL, Scholler JM, Freiberg RA, Scott R. Extensive localized bone resorption in the femur following total hip replacement. *Bone Joint Surg Am* 1976; 58: 612-618.
2. Wang ML, Sharkey PF, Tuan RS. Particle bioreactivity and wear-mediated osteolysis. *J Arthroplasty* 2004; 19:1028-1038.
3. Judas F. Patologia Cirúrgica da Anca, conceitos gerais. <http://rihuc.huc.min-saude.pt>, 2013.
4. Lachiewicz PF, Heckman DS, Soileau ES, Mangla J, Martell JM: Femoral head size and wear of highly cross-linked polyethylene at 5 to 8 years. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467 (12):3290-3296.
5. Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Pearcy MJ, Howie DW. The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles. *Bone Joint Surg Am* 1993; 75: 825-834.
6. Revell PA, Weightman B, Freeman MA, Roberts BV. The production and biology of polyethylene wear debris. *Arch Orthop Trauma Surg* 1978; 91:167-181.
7. Kim KJ, Kobayashi Y, Itoh T. Osteolysis model with continuous infusion of polyethylene particles. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 46-52.
8. Glyn-Jones S, Isaac S, Hauptfleisch J, McLardy-Smith P, Murray DW, Gill HS. Does highly cross-linked polyethylene wear less than conventional polyethylene in total hip arthroplasty? A double-blind, randomized, and controlled trial using roentgen stereophotogrammetric analysis. *J Arthroplasty* 2008; 23:337-343.
9. Thomas GER, Simpson DJ, Mehmood S, Taylor A, McLardy Smith P, Gill HS, Murray DW, Glyn-Jones S. The seven-year wear of highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty: a

double-blind, randomized controlled trial using radiostereometric analysis. J Bone Joint Surg Am 2011;93:716-22.

10. Engh CA, Stepniewski AS, Ginn SD, Beykirch SE, Sychterz-Terefenko CJ, Hopper RH, Engh CA. A randomized prospective evaluation of outcomes after total hip arthroplasty using cross-linked marathon and non-cross-linked Enduron polyethylene liners. J Arthroplasty 2006; 21: 17-25.
11. Leung SB, Egawa H, Stepniewski A, Beykirch S, Engh CA, Engh CA. Incidence and volume of pelvic osteolysis at early follow-up with highly cross-linked and non-cross-linked polyethylene. J Arthroplasty 2007; 22:134-139.
12. Mall NA, Nunley KM, Zhu JJ, Maloney WJ, Barrack RI, Qohisy JC. The incidence of acetabular osteolysis in young patients with conventional versus highly cross linked polyethylene Orthop Mat Res 2011; 469: 372-381.
13. Schroder DT, Kelly NH, Wright TM, Parks ML Retrieved highly crosslinked UHMWPE acetabular liners have similar wear damage as conventional UHMWPE. Orthop Mat Res 2011; 469: 387-394.
14. Endo M, Tipper JL, Barto DC, Stone MH, Ingham E, Fischer J: Comparison of wear, wear debris and functional biological activity of moderately crosslinked and non crosslinked polyethylene in hip prostheses. Proc Inst Mech Eng 2002; 216: 111-122
15. Granchi D, Ciapetti G, Amato I, et al: The influence of alumina and ultra-high molecular weight polyethylene particles on osteoblast-osteoclast cooperation. Biomaterials 2004;25(18):4037-4045.
16. Sieving A, Wu B, May ton L, Nasser S, Wooley PH. Morphological characteristics of total joint Arthroplasty-derived ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris that provoke inflammation in a murine model of inflammation. Biomed Mater Res A 2003; 64: 457-464.
17. Pearl JI, Ma T, Irani AR, et al: Role of the toll-like receptor pathway in the recognition of orthopedic implant wear-debris particles. Biomaterials 2011; 32(24):5535-5542.
18. Tamaki Y, Takakubo Y, Goto K, et al: Increased expression of toll-like receptors in aseptic loose periprosthetic tissues and septic synovial membranes around total hip implants. Rheumatology 2009; 36(3):598-608.

19. Kaufman AM, Alabre CI, Rubash HE, Shanbhag AS: Human macrophage response to UHMWPE, TiALV, CoCr, and alumina particles: Analysis of multiple cytokines using protein arrays. *Biomed Mater Res A* 2008; 84(2):464-474.
20. Goodman SB, Emmanuel Gibon, Zhenyu Yao: The Basic Science of Periprosthetic Osteolysis. *AAOS Instructional Course Lectures*, 2013; 62: 201-206.
21. Chiu R, Ma T, Smith RL, Goodman SB: Kinetics of polymethylmethacrylate particle-induced inhibition of osteoprogenitor differentiation and proliferation. *Orthop Res* 2007;25(4):450-457.
22. Yao J, Cs-Szabo G, Jacobs JJ, Kuettner KE, Giant TT: Suppression of osteoblast function by titanium particles. *Bone Joint SurgAm* 1997;79(1):107-112.
23. Zhang K, Jia TH, McQueen D: Circulating blood monocytes traffic to and participate in the periprosthetic tissue inflammation. *Inflamm Res* 2009; 58(12): 837-844.
24. Ren PG, Huang Z, Ma T, Biswal, Smith RL, Goodman SB: Surveillance of systemic trafficking of macrophages induced by UHMWPE particles in nude mice by noninvasive imaging. *Biomed Mater Res* 2010;94(3):706-711.
25. Goodman SB, Lind M, Song Y, Smith RL: In vitro, in vivo, and tissue retrieval studies on particulate debris. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 352: 25-34.
26. Hallab NJ, Jacobs JJ: Biologic effects of implant debris. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009;67(2): 182-188.
27. Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, Sculco TP: The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis. *HSSJ* 2006;2(2): 102-103.
28. Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, Nestor BJ, Sculco TP: The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 454: 251-261.
29. Hukkanen M, Corbett SA, Platts LA, et al; Nitric oxide in the local host reaction to total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1998; 352; 53-65.
30. Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, et al: Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and Interleucin-6 expression in human, *J. Bone Joint Surg Am* 1999;81(5); 603-611.
31. Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, Nestor BJ, Sculco TP: The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007;454:251-261.