

# VERIFICAÇÃO DA CONFORMIDADE DE BIOMATERIAIS ORTOPÉDICOS DE USO NEUROLÓGICO E ELABORAÇÃO DE PROTOCOLOS PARA ANÁLISE DE DISPOSITIVOS IMPLANTÁVEIS<sup>1</sup>

Janaina Santana Orfanó<sup>2</sup>  
 Suzanny Cristina Soares Martins<sup>2</sup>  
 Sidney Nicodemos da Silva<sup>2</sup>

## Resumo

A utilização de dispositivos implantáveis é uma alternativa para recuperar regiões do corpo humano que sofreram desgastes, traumas ou doenças degenerativas proporcionando mais qualidade de vida aos pacientes. Esse trabalho consiste em verificar a conformidade de biomateriais ortopédicos de aplicação neurológica confeccionados de ligas de titânio de acordo com as normas e requisitos técnicos estabelecidos pela Anvisa. Futuramente, a partir da experiência e conhecimentos agregados, espera-se credenciar o Cefet-MG como instituição avaliadora, certificada pelo MS e/ou órgãos homologadores na elaboração de protocolos e ensaios atendendo as exigências da ISO 17025 e da RDC 59. A avaliação da conformidade das próteses foi realizada através dos seguintes ensaios físico-químicos: MEV/EDS, DRX e FRX. Além dos ensaios físico-químicos, serão executados os seguintes ensaios mecânicos: Dureza Vickers (HV) com pequena carga, rugosidade superficial, ultrassom e líquido penetrante visível. Após a realização dos ensaios físico-químicos previstos foram propostos protocolos para verificação da segurança e conformidade destes implantes comerciais de acordo com os critérios normativos vigentes. A análise dos resultados permitiu uma discussão envolvendo alternativas para a normalização e a avaliação da conformidade desses implantes. Observou-se que a quase totalidade dos implantes nacionais estavam em conformidade com as normas pertinentes.

**Palavras-chave:** Verificação da conformidade; Biomateriais; Implantes neurológicos.

## VERIFICATION OF CONFORMITY OF ORTHOPEDIC BIOMATERIALS AND ELABORATION PROTOCOLS TO ANALYSES OF IMPLANTABLE DEVICES

### Abstract

The use of implantable devices is an alternative to recover the human body regions that have suffered wear or degenerative diseases, providing better quality of life for patients. This work is to verify the conformity of orthopedic biomaterials that have neurological application made of titanium alloys in accordance with the standards and technical requirements established by ANVISA. In the future, from the experience and knowledge that we have, is expected to have CEFET as evaluating organization, certified by MS and / or equivalent bodies in the development of protocols and tests, according the requirements of ISO 17025 and the DRC 59. Conformity assessment of prosthesis was made by the following physical-chemical tests: SEV/EDS, XRD and XRF. Besides the physical-chemical tests, will be performed the following mechanical tests: Hardness Vickers (HV) with low load, surface roughness, ultrasound and penetrant liquid. After performing the physical-chemical tests provided were proposed protocols for verification of safety and conformity of these commercial implants in accordance with the existing normative criteria. The results allowed a discussion involving alternatives to the standardization and conformity evaluation of the implants. It was also observed that almost all of national implants were in compliance with relevant standards.

**Key words:** Verification of conformity; Biomaterials; Neurologic implants.

<sup>1</sup> Contribuição técnica ao 66º Congresso Anual da ABM, 18 a 22 de julho de 2011, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Graduanda em Engenharia de Materiais pelo CEFET-MG, bolsista BITIB/FAPEMIG.

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Engenharia de Materiais do Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG.)



## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 Contextualização

Atualmente, a utilização de dispositivos implantáveis com o objetivo de reestabelecer funções de regiões do organismo que tiveram sua integridade afetada pelo desgaste, trauma ou doença degenerativa é cada vez mais comum. Por esse motivo, a utilização desses implantes exige um rigoroso controle sobre as características físico-químicas e mecânicas a fim de evitar que os dispositivos sejam rejeitados pelos organismos ou que ocorram falhas durante sua utilização.

Os materiais utilizados na confecção dos implantes devem apresentar características e propriedades específicas que assegurem a funcionalidade dos dispositivos e que não afetem o sítio receptor de maneira negativa garantindo a qualidade do implante.<sup>(1)</sup> Assim, é fundamental a existência e a aplicação de normas técnicas que especifiquem o perfil dos materiais a serem empregados na biomedicina. Além disso, a padronização e a conformidade desses dispositivos estão relacionadas a questões socioeconômicas já que o mercado mundial de biomateriais movimentou, aproximadamente, 23 bilhões de dólares, com taxa de crescimento de 12% ao ano em 2000.<sup>(2)</sup> Portanto, em 2005, a movimentação econômica do setor já ultrapassava 40 bilhões de dólares.<sup>(2)</sup> Esses dados evidenciam a importância econômica agregada à ciência e tecnologia dos biomateriais, em especial de próteses ortopédicas e neurológicas, corroborando a importância da normalização e conformidade das propriedades dos dispositivos implantáveis.

### 1.2 Objetivos

Esse trabalho tem como objetivos principais verificar a conformidade de biomateriais ortopédicos de aplicação neurológica confeccionados de ligas de titânio (ASTM F136) de acordo com as normas e requisitos técnicos estabelecidos pela Anvisa, auxiliar na compreensão das normas e conceitos inerentes aos ensaios, analisar as propriedades mecânicas, físico-químicas e o design das próteses. Desenvolvendo a partir deste conhecimento intrínseco metodologias adequadas ao monitoramento dos dispositivos implantáveis comercializados no país. Além disso, este estudo tem como meta futura credenciar o Cefet-MG como instituição avaliadora, certificada pelo MS e/ou órgãos homologadores na elaboração de protocolos e ensaios atendendo as exigências da ISO 17025<sup>(3)</sup> e da RDC 59.<sup>(4)</sup>

### 1.3 Biomateriais

Os biomateriais são materiais destinados a interagir com sistemas biológicos vivos e têm como características fundamentais a biocompatibilidade, biofuncionalidade, elevada resistência à corrosão em meio fisiológico além de apresentar design e propriedades mecânicas e químicas adequadas à função que desempenha no organismo.<sup>(5)</sup>

Segundo Carapeto,<sup>(5)</sup>

Os biomateriais são classificados como materiais de origem natural ou sintética que são utilizados para controlar, substituir ou complementar as funções dos tecidos vivos. No que diz respeito à biocompatibilidade, considera-se uma resposta adequada do hospedeiro a resistência à coagulação sanguínea, a resistência à

colonização bacteriana e a ausência de complicações de qualquer tipo para a saúde do doente.

Além das características de biocompatibilidade e biofuncionalidade, os biomateriais devem apresentar características que permitam sua fabricação, esterilização e estabilidade durante sua utilização. Além disso, não podem ser tóxicos, carcinogênicos, antigênicos ou mutagênicos.

### 1.3.1 Dispositivos implantáveis

Segundo a RDC 185,<sup>(6)</sup> um produto médico implantável é:

Qualquer produto médico projetado para ser totalmente introduzido no corpo humano ou para substituir uma superfície epitelial ou ocular, por meio de intervenção cirúrgica, e destinado a permanecer no local após a intervenção. Também é considerado um produto médico implantável, qualquer produto médico destinado a ser parcialmente introduzido no corpo humano através de intervenção cirúrgica e permanecer após esta intervenção por longo prazo.

Dessa forma, os biomateriais que compõem dispositivos implantáveis utilizados na recuperação de sistemas biológicos necessitam apresentar características e propriedades que abrangem a interação de fatores físicos, biológicos, clínicos e científico-tecnológicos para minimizar as possibilidades de falhas.

A resposta tecidual pode ser classificada em função do biomaterial inserido no organismo e pode ser caracterizada pela formação de cápsula de tecido fibroso, formação de uma interface de adesão contínua, absorção do biomaterial ou morte tecidual.<sup>(7)</sup>

Do ponto de vista clínico, um biomaterial sintético para confecção de um dispositivo implantável ideal deve provocar a menor reação fibrosa possível e ter boas características de bioatividade.<sup>(8)</sup> Esses fatores são fundamentais para garantir a adesão do tecido vivo no dispositivo implantado possibilitando que o tecido hospedeiro evolua de maneira satisfatória em resposta ao implante.<sup>(7)</sup>

O biomaterial implantável deve possuir resistência mecânica similar à do tecido substituído e apresentar osseointegridade, que é o depósito de tecido ósseo na superfície da prótese.<sup>(8)</sup>

As principais causas de falhas nos dispositivos implantáveis são relacionadas a erros no projeto do implante, a possíveis defeitos de fabricação, a escolha inadequada do material, ao procedimento cirúrgico, a acidentes com o paciente ou falta de informação sobre as restrições impostas com o uso do implante.<sup>(9)</sup>

## 1.4 Ligas Metálicas

Os metais são largamente utilizados na estrutura de próteses, pois apresentam elevada resistência mecânica associada à boa tenacidade e relativa facilidade em ser trabalhado.<sup>(2)</sup> Os implantes ortopédicos são confeccionados, principalmente, de aço inoxidável (ASTM F138), vitalium (ASTM F139) e titânio e suas ligas (ASTM F136).<sup>(2)</sup>

No caso dos implantes ortopédicos na área neurológica, predomina o uso de ligas de titânio. Esse metal possui baixa densidade, elevada resistência mecânica, baixa condutividade térmica e elétrica, é sólido à temperatura ambiente e possui biocompatibilidade e capacidade de adesão do tecido ósseo.<sup>(8)</sup>



Do ponto de vista médico, o titânio é um metal ideal para constituir os dispositivos implantáveis, entretanto ele não suporta grandes cargas. Assim, a liga Ti-6Al-4V (ASTM F136) é o material mais adequado para confeccionar implantes ortopédicos, especialmente quando estes possuem aplicação neurológica. Isso porque essa liga de titânio apresenta baixa densidade, resistência à fratura, resistência à corrosão, e permite que o tecido evolua com boa aderência em sua superfície além de possuir todos os pré-requisitos inerentes aos biomateriais.<sup>(8)</sup> Devido às propriedades das ligas de titânio, os implantes são realizados com sucesso e, quando o dispositivo implantável é inserido na coluna vertebral, esta não fica sobrecarregada ao sustentar a prótese uma vez que a densidade do material é baixa.

### 1.5 Normalização

No Brasil, a produção e comercialização de dispositivos implantáveis estão sujeitas à legislação específica que exige o registro dos produtos junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Atualmente, o registro desses produtos tornou-se condicionado à certificação de que as empresas possuem boas práticas de fabricação (BPF) segundo a RDC nº 59 de 27 de junho de 2000<sup>(4)</sup> e a coerência com o sistema de gestão de qualidade.

A qualidade dos implantes ortopédicos comercializados no país é monitorada por instituições como o Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), o Instituto Nacional de Tecnologia (INT), o Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO), a Secretaria de Assistência à Saúde (SAS), a ANVISA e a Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). A acreditação de outros laboratórios, segundo os requisitos estabelecidos na norma ABNT NBR ISO/IEC 17025:2005,<sup>(3)</sup> é aplicável a laboratórios que atuem na calibração e/ou realização de ensaio. Portanto, as instituições do setor da bioengenharia também devem realizar os ensaios previstos de acordo com os critérios para a competência de laboratórios estabelecidos na referida norma (ABNT 17025 e Guias).

Existem diversas normas que especificam o perfil dos materiais a serem empregados na biomedicina, bem como a maneira como devem ser processados assegurando a qualidade necessária aos produtos. Algumas normas relacionadas à produção de dispositivos implantáveis de aplicação neurológica estão relacionadas na Tabela 1.

**Tabela 1:** Normas técnicas relacionadas aos implantes neurológicos

| Identificação               | Título  |
|-----------------------------|---|
| NBR ISO 8828: 1997          | Implantes para cirurgia - Orientações sobre cuidado e manuseio de implantes ortopédicos   |
| NBR 12932: 1997             | Implantes para cirurgia - Materiais metálicos - Tratamento superficial  |
| NBR 14233: 1998             | Implantes cirúrgicos - Materiais metálicos - Limpeza e decapagem de superfícies de titânio e de ligas de titânio  |
| NBR ISO 5832-2: 2001        | Implantes para cirurgia - Materiais metálicos - Parte 2: Titânio puro   |
| NBR ISO 5832-10: 1997       | Implantes para cirurgia - Materiais metálicos - Parte 10: Liga conformada de titânio 5-alumínio 2,5-ferro   |
| NBR ISO 5832-11: 1997       | Implantes para cirurgia - Materiais metálicos - Parte 11: Liga conformada de titânio 6-alumínio 7-nióbio  |
| NBR ISO 21534               | Implantes para cirurgia não ativos - Implantes para substituição de articulações - Requisitos particulares  |
| NBR ISO 9585:1990           | Implantes para cirurgia - Determinação de resistência a dobra e rigidez de placas ósseas  |
| NBR 9585: 1996              | Implantes para cirurgia - Determinação da Força de modelagem e Rigidez das Placas ósseas.   |
| ASTM B600 – 91              | Guia padrão para descalcificação e limpeza de superfícies de titânio e suas ligas   |
| ASTM F67 – 00               | Especificação padrão para titânio puro e aplicações em implantes cirúrgicos   |
| ASTM F136 - 02 <sup>a</sup> | Especificação padrão para liga titânio-6alumínio-4vanádio para aplicações em implantes cirúrgicos (UNS R56401)  |
| ASTM F 384 – 00             | Especificações padrão e Métodos de teste para dispositivos metálicos inclinados de fixação de fratura ortopédica  |
| ASTM F 746 – 04             | Método de Teste Padrão para Corrosão de Fissura em Materiais de Implantes Cirúrgicos Metálicos  |
| ASTM 1798 – 97              | Guia padrão para avaliar as propriedades estáticas e de fadiga de mecanismo de interconexão e subconjuntos utilizados em implantes de artrodese de coluna |
| ASTM F543 – 07              | Norma de Especificação e Métodos de Teste para os Parafusos Ósseos Médicos Metálicos  |
| ASTM F564 – 02              | Norma de Especificação e Métodos de Teste para os Grampos Ósseos Metálicos  |
| ASTM 2077 – 03              | Métodos de teste para dispositivos implantáveis intervertebrais   |

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Protocolo

O desenvolvimento de um protocolo de produção, caracterização, levantamento das propriedades físicas e químicas e verificação da conformidade com as normas de implantes ortopédicos de uso neurológico ocorreu através da leitura crítica das normas e requisitos técnicos pertinentes e através do conhecimento sobre o processo de produção de próteses utilizadas na ortopedia em regiões que protegem o sistema nervoso central.

## 2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Fluorescência de Raios-X (EDX) e Difração de Raios-X (DRX)

O dispositivo implantável estudado é um parafuso poliaxial (Figura 1) e é constituído por uma liga de titânio (Ti-6Al-4V). A empresa OTP Biomédica cedeu uma amostra (um parafuso) para ser estudada sendo que a amostra foi retirada da etapa do controle de qualidade da empresa de tal modo que represente a produção da empresa. Estes parafusos são parte de um sistema de fixação de vertebrae lombares constituídos de cage intervertebral e conexões transversas de travamento.



**Figura 1:** Parafuso poliaxial que foi cedido pela empresa OTP Biomédica.

O ensaio de microscopia eletrônica de varredura (MEV) com analisador EDX (espectroscopia de energia dispersiva de raios-X) em um MEV Shimadzu SSX 550, foi realizado em regiões específicas do parafuso poliaxial (Figura 2).



**Figura 2:** Regiões de análise: (1) Cabeça; (2) Haste.

Os parâmetros operacionais utilizados foram: tensão do tubo de raios-X de 15 KV e ampliação de 100, 500 e 1.000 vezes nas regiões analisadas. Além do MEV, realizou-se o ensaio de fluorescência de raios-X em um EDX 720 Shimadzu.

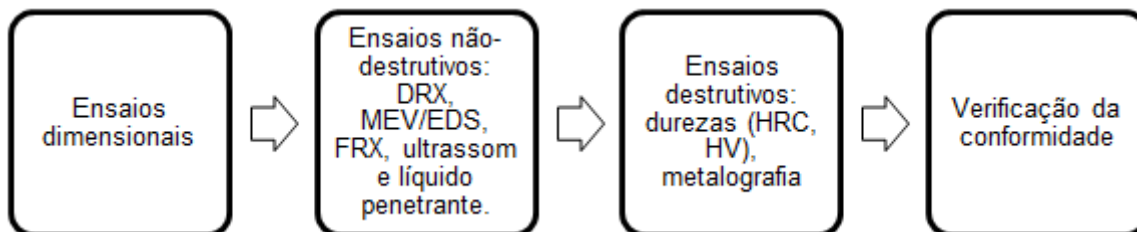
O ensaio de difração de raios-X foi realizado na Acesita em um difratômetro Shimadzu.

É importante ressaltar que o manuseio da amostra ocorreu com luvas para garantir total assepsia durante os ensaios evitando contaminação da prótese.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 Protocolo

O protocolo elaborado a partir da leitura crítica da RDC nº59,<sup>(4)</sup> da ABNT ISO/IEC 17025:2005<sup>(3)</sup> e de normas técnicas específicas sobre dispositivos implantáveis ortopédicos de aplicação neurológica fabricados com a liga Ti-6Al-4V está representado na Figura 3.

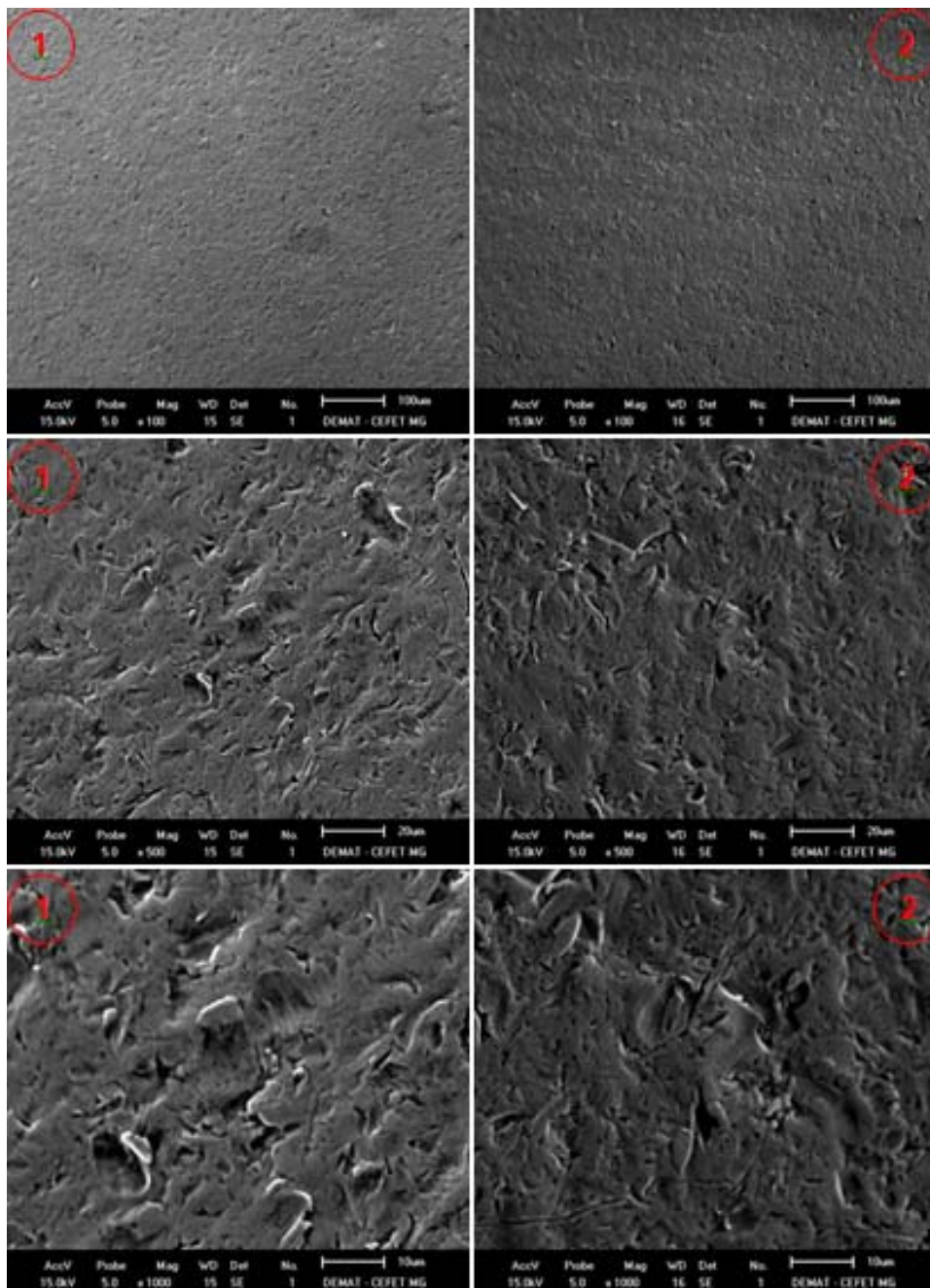


**Figura 3:** Fluxograma do protocolo de verificação da conformidade dos implantes ortopédicos de uso neurológicos

Embora esteja previsto no protocolo proposto, os ensaios de dureza, líquido penetrante, ultrassom e metalografia ainda não foram realizados. No entanto, a execução desses ensaios e a análise de seus resultados faz parte da verificação da conformidade dos dispositivos implantáveis e estão previstas nas normas técnicas pertinentes.

### 3.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Fluorescência de Raios-X (EDX) e Difração de Raios-X (DRX)

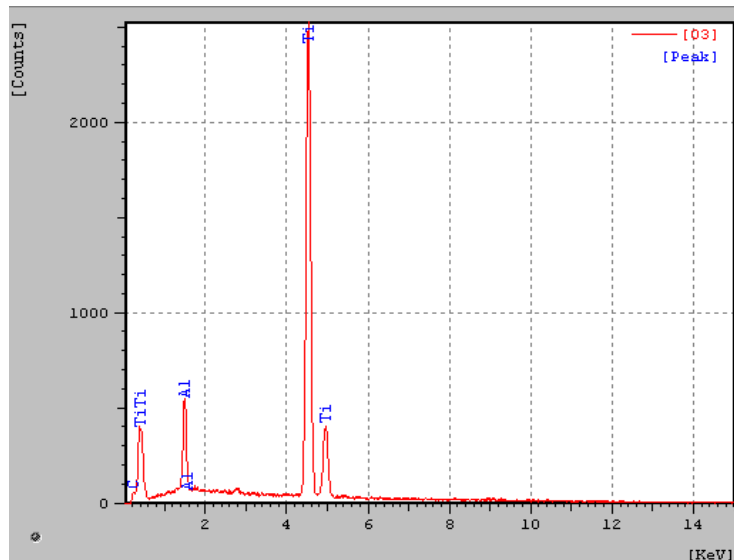
Foram realizadas microscopia eletrônica de varredura, fluorescência de raios-X e difração de raios-X em uma amostra do parafuso poliaxial cedido pela empresa OTP Biomédica. A figura 4 apresenta micrografias obtidas pelo ensaio de microscopia eletrônica de varredura MEV onde se observa os aspectos microestruturais típicos do parafuso poliaxial da região da cabeça (1) e da haste (2), cedido pela empresa OTP Biomédica.



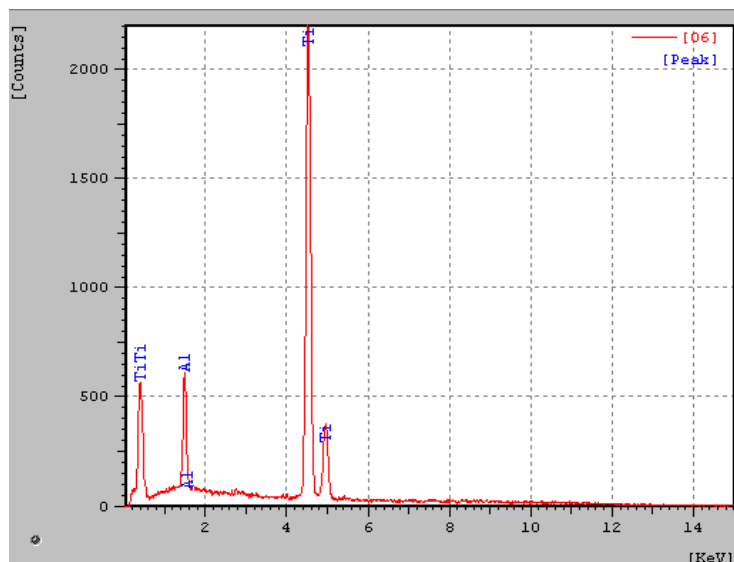
**Figura 4:** Micrografia da cabeça (1) e haste (2) do parafuso com aumento de 100, 500 e 1.000 vezes.

As Figuras 5 e 6 representam, respectivamente, a composição química obtida pela fluorescência de raios-X da região da cabeça e da haste do parafuso.





**Figura 5:** EDX da região da cabeça do parafuso.



**Figura 6:** EDX da região da haste do parafuso.

A Tabela 2 contém o teor dos elementos detectados na análise de EDX, bem como um tratamento estatístico desses dados.

**Tabela 2:** Composição química do parafuso poliaxial

| Elemento | Cabeça | Haste  | Média  | Desvio Padrão |
|----------|--------|--------|--------|---------------|
| C        | 7,051  | 0      | 7,051  | 0             |
| Al       | 10,507 | 13,876 | 12,192 | 2,382         |
| Ti       | 82,442 | 86,124 | 84,283 | 2,604         |

A análise de difração de raios-X (DRX) e observações em microscopias (MEV e MO) revelaram a presença de duas fases: uma fase dominante formando uma matriz de titânio hexagonal (fase  $\alpha$ ) com precipitados cúbicos de corpo centrado (fase  $\beta$ ).

A Figura 7, mostra o espectro da amostra com varredura ( $2\theta$ ) de 20 graus a 80 graus e na ordenada contagens por segundo (intensidade).

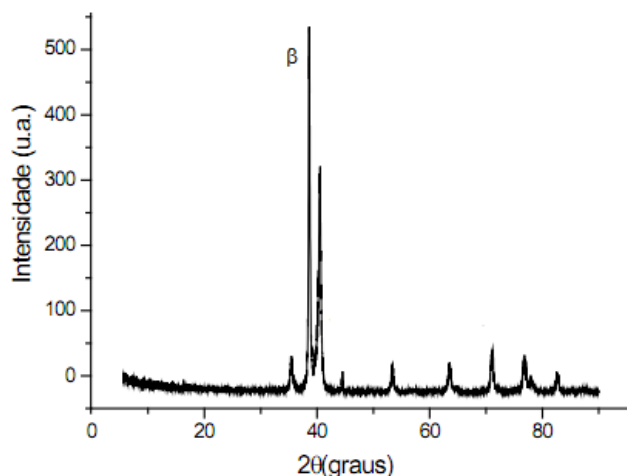


Figura 7. DRX da seção longitudinal do parafuso.

As ligas de titânio são divididas em 3 grandes grupos ( $\alpha$ ,  $\alpha+\beta$  e  $\beta$ ), no caso a estabilização da fase  $\beta$  na temperatura ambiente se deu pela adição vanádio na liga.

## 4 DISCUSSÃO

### 4.1 Protocolo

O protocolo, elaborado a partir da análise das normas técnicas e exigências dos órgãos fiscalizadores envolve o controle e padronização das próteses desde a chegada da matéria-prima na empresa que vai produzi-las visando maior qualidade dos produtos.

O processo de produção dos implantes foi estudado através de visitas técnicas sendo que para se produzir os dispositivos implantáveis é necessário seguir algumas etapas. O processo produtivo é composto por etapas que incluem a realização de ensaios físicos e químicos na matéria-prima adquirida para verificar sua qualidade e especificações. Caso o material esteja em conformidade com as exigências, a matéria-prima que é cilíndrica no caso do parafuso poliaxial é seccionada de acordo com as dimensões do implante e, então, passa por processos de usinagem. Após a usinagem, o dispositivo implantável semi-acabado passa por uma etapa de limpeza a fim de retirar resíduos como fluidos lubrificantes e refrigerantes e segue, então, para a fase de acabamento superficial e decapagem para retirar os contaminantes remanescentes provenientes do processo de produção do implante que é devidamente identificado e embalado.

Após a etapa de obtenção das amostras, é necessário realizar ensaios não destrutivos como MEV/EDS, FRX, DRX, ultrassom, rugosidade superficial para analisar o acabamento superficial, composição química da prótese, líquido penetrante e propriedades mecânicas. Além disso, é importante realizar ensaios destrutivos como dureza Vickers com pequena carga e ensaios metalográficos que auxiliam a identificar os processos que as amostras foram submetidas além de facilitar a identificação de possíveis falhas e analisar sua conformidade com as normas técnicas em vigor. Assim, a verificação da conformidade dos dispositivos

implantáveis é realizada analisando os resultados dos ensaios e conhecendo-se a maneira que o material foi processado na linha de produção da empresa.

#### **4.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV), Fluorescência de Raios-X (EDX) e Difração de Raios-X (DRX)**

Ao analisar as imagens das micrografias do parafuso estudado, nota-se uma diferença entre a rugosidade da região da cabeça (1) e da haste (2). A rugosidade é superior na região da haste do parafuso e pode ser relacionada à usinagem ou à decapagem. Entretanto, ambas as regiões do parafuso passam pela etapa de decapagem, portanto, as duas regiões deveriam apresentar rugosidades semelhantes caso a decapagem interferisse na rugosidade superficial.

Desse modo, a etapa de usinagem é, possivelmente, a responsável pela diferença de textura entre as regiões já que nessa etapa não há um controle rigoroso sobre esse efeito. Essa rugosidade, no entanto, tem implicações positivas, pois auxilia na biofixação e garante melhor adesão entre o tecido ósseo e o dispositivo implantável tornando interessante o controle dessa rugosidade para que a textura das próteses seja padronizada.

Os resultados da análise de EDX constataam que a amostra é composta por uma liga de titânio e que a composição química está dentro dos padrões exigidos. O teor dos elementos químicos encontrados indica, também, que não houve traço de contaminação da amostra por resíduos da usinagem e da decapagem.

A constatação das fases  $\alpha$  e  $\beta$  presentes na amostra do parafuso poliaxial indica que houve a precipitação de alumínio e vanádio em estruturas esféricas (fase  $\beta$ ) em uma matriz composta por titânio (fase  $\alpha$ ). A presença da fase  $\beta$  contribui para que a resistência mecânica do material aumente, reduzindo a possibilidade de falhas mecânicas.

### **5 CONCLUSÃO**

Através deste estudo, foi possível elaborar um protocolo para verificar a conformidade de implantes ortopédicos com aplicações neurológicas. Além disso, verificou-se que a amostra comercial está em conformidade com as exigências normativas no que se refere aos ensaios físico-químicos realizados, no entanto, ainda devem ser realizados os ensaios de dureza, líquido penetrante, ultrassom e metalografia para concluir a certificação dos dispositivos implantáveis. Ressalta-se que para dar continuidade a esse trabalho de pesquisa e a acreditação do laboratório do Cefet/MG segundo os procedimentos propostos, seria interessante a realização de ensaios em amostras de diversos outros fornecedores (nacional e importado). Como sugestão para inspeções futuras poder-se-ia também analisar amostras em diferentes etapas do processo de produção e, quando possível, após a retirada do organismo.

### **Agradecimentos**

Este trabalho foi parcialmente financiado pela FAPEMG em parceria com o INMETRO através do programa de Bolsa de Iniciação em Tecnologia Industrial Básica (BIIB).

À OTP Biomédica pela amostra cedida.



## REFERÊNCIAS

- 1 SOARES, Glória de Almeida. **Biomateriais (nota técnica)**. Rio de Janeiro, dez. 2005.
- 2 TURRER, C. L.; FERREIRA, F.P.M. **Biomateriais em Cirurgia Craniomaxilofacial: princípios básicos e aplicações - revisão de literatura**. Revista Brasileira de Cirurgia Plástica, 23(3): 234-9. 2008.
- 3 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT) ISO/IEC 17025. **Requisitos Gerais para Competência de Laboratórios de Ensaio e Calibração**, 2005.17025:2005
- 4 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução – **RDC nº 59**, de 27 de junho de 2000.
- 5 CARAPETO, Ana Patrícia Matos. **Estudo de dois novos DLC's para revestimento de próteses articulares: Efeito da albumina no seu comportamento tribológico**. 2009. 92 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia biomédica) – Instituto Superior Técnico, Universidade Técnica de Lisboa, Lisboa. 2009.
- 6 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução – **RDC nº 185**, de 22 de outubro de 2001.
- 7 Machado, Ana Cristina Posch. **Biocompatibilidade in vivo de implantes de titânio submetidos ao processo biomimético**. 2008.138 f. Tese (Doutorado em Biopatologia Bucal) - Faculdade de Odontologia de São Jose dos Campos, Universidade Estadual Paulista, São José dos Campos. 2008.
- 8 GOMES, Cristiano de Cristo. **Avaliação da citotoxicidade e da genotoxicidade de uma liga metálica utilizada em implantes médicos**. 2008. 62 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade Vale do Paraíba. 2008.
- 9 NASCIMENTO, William Junior do. **Preparação e caracterização físico-mecânica, microestrutural e térmica de compósitos à base de nióbio e hidroxiapatita**. 2009. 118f. Dissertação (Mestrado em Física), Universidade Estadual de Maringá. 2009.