

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO CLÍNICA ODONTOLÓGICA – MATERIAIS
DENTÁRIOS

ARCABOUÇOS TRIDIMENSIONAIS DE VIDROS BIOATIVOS CONTENDO NIÓBIO
PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO
COMPORTAMENTO CELULAR.

GABRIELA DE SOUZA BALBINOT

Orientador: Prof. Dr. Vicente Castelo Branco Leitune

Porto Alegre, dezembro de 2017

GABRIELA DE SOUZA BALBINOT

ARCABOUÇOS TRIDIMENSIONAIS DE VIDROS BIOATIVOS CONTENDO NIÓBIO
PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E
AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO CELULAR.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação
em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do
Sul, como pré-requisito para obtenção do título de mestre
em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Vicente Castelo Branco Leitune

Porto Alegre

2017

CIP - Catalogação na Publicação

de Souza Halbinot, Gabriela
ARCABOUÇOS TRIDIMENSIONAIS DE VIDROS IÔNICOS
CONTENDO NÍOBIO PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA. SÍNTESE,
CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO CELULAR.
/ Gabriela de Souza Halbinot. -- 2017.
63 f.
Orientador. Vicente Castelo Leituna.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia,
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto
Alegre, RS-BR, 2017.

1. Materiais Biocompatíveis. 2. Níbio. 3.
Substitutos Ósseos. I. Leituna, Vicente Castelo,
orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais por serem sempre presentes e apoiarem as minhas decisões. Ao meu pai **Flavio**, pelo suporte emocional e financeiro. Agradeço por me ensinar a tentar sempre dar o meu melhor e por me cuidar sempre como sendo a “fifa” independente da minha idade. À minha mãe **Sandra** pela constante preocupação comigo, por me cuidar mesmo quando eu não deixo e principalmente por ser um exemplo de mulher que um dia eu espero ser.

Aos meus irmãos por serem meus primeiros e melhores amigos. **Guilherme**, por ser o exemplo que eu sigo desde que nasci e por continuar sempre sendo uma referência da vida pra mim. Por me ajudar com o possível e o impossível e por nunca ter falhado na missão de irmão mais velho. À **Amanda**, não posso te agradecer pela saudade que senti, mas obrigada por jamais deixar de ser presente mesmo estando do outro lado do mundo durante quase toda esta etapa. Agradeço por ser um exemplo de determinação, por me ensinar que devemos fazer o que gostamos e por me proporcionar sempre momentos incríveis e divertidos, onde estiver.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Vicente Castelo Branco Leitune**. Obrigada pela oportunidade de fazer parte do LAMAD e de conhecer o mundo da pesquisa científica. Obrigada por dividir teu conhecimento pela paciência na discussão e correção dos meus trabalhos e por acreditar que eu seria capaz de tudo isso.

Ao **Prof. Dr. Fabricio Mezzomo Collares**, por estar igualmente presente na minha formação desde a Iniciação Científica. Por estimular o pensamento crítico durante toda a minha formação e por sempre dividir teu conhecimento e opiniões para o meu crescimento pessoal e profissional.

À **Profª. Dra. Susana Maria Werner Samuel**, pelo exemplo de professora e pesquisadora dentro e fora do LAMAD. À **Prof. Dra Carmem Beatriz Borges Fortes** pela convivência no dia a dia do laboratório e pelo apoio às atividades lá realizadas.

Aos colegas do **Laboratório de Materiais Dentários (LAMAD)** pela convivência e ajuda. Por receio de esquecer alguém dentre tantos que influenciaram minha trajetória, prefiro não citar nomes, mas agradeço profundamente por tantos amigos que fiz e por tantas pessoas que estando ou não presentes foram e são exemplos para a minha formação.

Agradeço em especial aos colegas da minha turma de mestrado. À **Isadora Martini Garcia**, o exemplo de dedicação à pesquisa. Obrigada por dividir comigo teu conhecimento nas nossas discussões acadêmicas e por estar sempre presente; **Marla Cuppini** por estar presente nos melhores momentos da minha vida nos últimos 2 anos. Pela parceria sem igual na vida e por estar sempre pronta para qualquer aventura pelo mundo. **Fabio Rocha Bohns**, obrigada por me salvar sempre com os problemas que eu julgava sem solução e pelas explicações de engenheiro. Agradeço imensamente por todo o chimarrão que fizeste pra mim nesse período. **Patricia Franken**, por solucionar minhas dúvidas clínicas e por sempre me tranquilizar perante os meus problemas nas pesquisas.

Ao **Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia** e especialmente à **Profa. Dra. Fernanda Visioli**, agradeço por dividir comigo teu conhecimento, por me ensinar novos testes e protocolos e por estar sempre presente e atenta a cada detalhe. Agradeço também todos os conselhos e as conversas durante os testes.

À **Profa. Dra Deise Ponzoni**, pela parceria no estudo dos materiais desenvolvidos no Lamad. Por ceder as células utilizadas no presente estudo e por possibilitar a continuidade deste trabalho em modelos animais. A doutoranda **Viviane Pacheco**, agradece pela parceria no cuidado com as células e nas discussões sobre os materiais.

À **Profa. Dra. Priscilla Barbosa Ferreira Soares** e ao grupo de Biomecânica da **Universidade Federal de Uberlândia** pela realização dos testes de microtomografia computadorizada. Agradeço pelos resultados e pelo auxílio na análise dos dados.

Ao **Laboratório de Materiais Cerâmicos (LACER)** e ao **Prof. Dr. Antônio Takimi** pelo auxílio na caracterização dos materiais e ao **Centro de Microscopia e Microanálise (CMM)** pela análise por microscopia.

Aos meus amigos e amigas, que se dividem entre o Bomfim, Garibaldi, a Suécia ou nas mais diversas cidades brasileiras, agradeço por me apoiarem e proporcionarem momentos de distração e alegria e sempre me incentivarem durante o meu período no Mestrado. Agradeço especialmente à **Andreia Fontanella** e **Evelise Lazzari**, por dividirem comigo o nosso lar e por serem exemplos acadêmicos. Com vocês aprendi outras formas de fazer e pensar sobre pesquisa.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pela bolsa de estudos durante parte desta etapa.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia**, por proporcionar uma pós-graduação de excelência. Agradeço a todos os professores e professoras que participaram da minha formação.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** por ter me acolhido há tanto tempo. Agradeço pela oportunidade de aprendizado na Graduação e Pós-Graduação.

“...established views have frequently emerged not through a process of faultless reasoning, but through centuries of intellectual muddle. There may be no good reason for things to be the way they are.”

— Alain de Botton

Resumo

O objetivo do presente estudo foi sintetizar e caracterizar arcabouços tridimensionais de vidros bioativos contendo nióbio e avaliar a influência destes materiais no comportamento de células pré-osteoblasticas *in vitro*. A produção dos arcabouços foi realizada pelo método sol-gel a partir da mistura de precursores da matriz e modificadores minerais. Foram produzidos vidros contendo Nióbio (BAG-Nb) e vidros sem adição deste componente (BAG). A adição do nióbio foi feita por meio de $NbCl_5$. Após a formação do sol foram adicionados um surfactante e um catalisador da condensação para que fosse possível produzir um gel poroso que, com o processo de queima deu origem aos arcabouços. A caracterização da estrutura química foi realizada por difração de raio-x (DRX) e espectroscopia Raman. A morfologia dos materiais foi avaliada por microscopia de varredura (MEV) e microtomografia computadorizada de raios-x (MicroCT). Células pré-osteoblasticas MC3T3-E1 foram cultivadas para avaliação da influência dos materiais na sua proliferação, mineralização e expressão gênica. Para este fim foram utilizados os testes da Sulforonamida B, a coloração por Vermelho de Alizarina e o teste de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), respectivamente. A caracterização do material demonstrou a presença de estruturas cristalinas nos vidros produzidos. O Nióbio foi encontrado no grupo BAG-Nb em sua forma de óxido disperso pela matriz do vidro de acordo com os resultados de DRX e Raman. Quanto à sua estrutura, a porosidade superficial e macroporosidade, o tamanho dos poros e a interconectividade entre os poros mostraram-se favoráveis para o crescimento de tecido em ambos os grupos produzidos. O nióbio foi encontrado na estrutura do vidro na sua forma de óxido (Nb_2O_5). A incorporação de Nb_2O_5 ao vidro não interferiu na proliferação

celular no entanto, os materiais contendo Nb_2O_5 promoveram maior aumento na mineralização das células pré-osteoblasticas após 7 e 21 dias de cultivo, indicando maior diferenciação celular. Estes resultados demonstram que a incorporação de Nióbio resultou em materiais com composição química e macroestrutura adequadas, induzindo maior e mais rápida taxa de diferenciação celular na cultura de células *in vitro*.

Palavras-chave: Materiais Biocompatíveis; Substitutos Ósseos; Nióbio; Tecidos Suporte

Abstract

The aim of this study was to synthesize and characterize sol-gel derived bioactive glasses scaffolds containing Niobium and evaluate its influence in pre-osteoblastic cell behaviour. Sol-gel route was used to produce porous scaffolds by foaming method. Matrix precursors and mineral modifiers were used to produce the sol. Scaffolds were produced in two distinct compositions. One group containing Niobium (BAG-Nb) and one group without this component (BAG) were produced. NbCl_5 was used as Nb precursor. After sol mixture a surfactant and catalyst for condensation was added under stirring to produce a porous gel structure. Heating treatment was applied to produce porous scaffolds. Chemical characterization was performed with X-ray diffraction (XRD) and Raman spectroscopy. To evaluate morphology, Scanning Electron Microscopy (SEM) and Microcomputed tomography (μCT) were used. MC3T3-E1 pre-osteoblastic cells were used in cell culture analysis of cell proliferation, cell mineralization and gene expression. For these analyses, Sulphonamide B, Alizarin S Red and quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) were used, respectively. Niobium was found scattered in glass matrix in its oxide form (Nb_2O_5) according to Raman and XRD results. These results showed Nb_2O_5 did not bond to glass matrix. Scaffolds superficial and macro porosity, pore size and connectivity were found favourable for growth of tissue. Cell proliferation was not influenced by the addition of Nb_2O_5 , however scaffolds containing Nb_2O_5 induced increased mineralization after 7 and 21 days in preosteoblastic cell cultures. This result indicates increased cell differentiation for glasses containing Nb_2O_5 . The development of bioactive glass scaffolds containing Niobium resulted in material with

suitable chemical properties and microstructure with increased and faster mineralization in cellular studies showing potential of Nb₂O₅ containing bioactive glasses for tissue engineering applications.

Key words: Biocompatible Materials; Bone Substitutes, Niobium; Tissue Scaffolds.

Sumário

Introdução	13
Objetivo.....	18
Artigo	19
Manuscript.....	19
Abstract	Erro! Indicador não definido.
Highlights.....	Erro! Indicador não definido.
Introduction.....	Erro! Indicador não definido.
Materials and Methods	Erro! Indicador não definido.
Results	Erro! Indicador não definido.
Discussion	Erro! Indicador não definido.
Conclusion.....	37
References	38
Considerações Finais	20
Referências.....	23

Introdução

O uso de biomateriais para regeneração óssea é uma demanda frequente na Odontologia uma vez que diferentes procedimentos buscam a reabilitação de pacientes que sofreram perdas ósseas. A necessidade de substituição óssea ocorre pela remoção cirúrgica de neoplasias, pela presença de más-formações congênitas (WU et al., 2017a) e, mais frequentemente pela necessidade de reabilitação de áreas edêntulas com o uso de implantes dentários (AL-NAWAS; SCHIEGNITZ, 2014; STARCH-JENSEN et al., 2017). Nestes casos, a necessidade de osso em adequada quantidade e qualidade muitas vezes requer o uso de substitutos ósseos em uma intervenção cirúrgica prévia ou concomitante à reabilitação com implantes (PAPAGEORGIU et al., 2016; SANZ-SÁNCHEZ et al., 2015).

O padrão ouro para esse tipo de reabilitação é o osso autógeno (PAPAGEORGIU et al., 2016). Apesar da sua qualidade, a quantidade de osso disponível para estas reabilitações frequentemente é limitada e a necessidade de um segundo sítio cirúrgico aumenta a morbidade do paciente e o risco de infecção (NKENKE; NEUKAM, 2014). As desvantagens relacionadas aos ósseos autógenos fez com que, ao longo dos anos, fossem desenvolvidas alternativas a esses enxertos. Dentre as alternativas estão os materiais de origem halogênica e xenogênica e os materiais sintéticos (AL-NAWAS; SCHIEGNITZ, 2014; PAPAGEORGIU et al., 2016; STARCH-JENSEN et al., 2017). O uso de osso desproteínizado de origem humana ou originado de outra espécie apresenta como vantagem a manutenção da estrutura inorgânica com composição idêntica a do osso. No entanto, o uso de osso de origem

alogênica, além de apresentar alto custo de processamento e armazenagem, apresenta risco de infecção e piores resultados em termos de formação de osso e integração do enxerto quando comparado a o osso autógeno e aos materiais sintéticos (PAPAGEORGIU et al., 2016). O osso desproteinizado de origem animal apresenta melhores resultados que o de origem humana e é comumente utilizado como material substituto em Odontologia. Em ambos os materiais, a falta de capacidade osteoindutiva e variações na sua morfologia (BRYDONE; MEEK; MACLAINE, 2010) influenciam na formação de tecido ósseo apresentando resultados inferiores ao uso de materiais sintéticos (PAPAGEORGIU et al., 2016).

Os substitutos ósseos de origem sintética apresentam-se em quantidade ilimitada, não apresentam risco de infecção e podem ter variadas composições e estruturas (GARCÍA-GARETA; COATHUP; BLUNN, 2015). Dentre estes biomateriais estão os vidros bioativos. O desenvolvimento desta classe de biomateriais teve início na década de 70 quando Hench e colaboradores desenvolveram o Biovidro®, um vidro quaternário de silicato com composição de 46,1 mol.% de Dióxido de Silício (SiO_2), 24,4 mol.% de Óxido de Sódio (Na_2O) 26,9 mol.% de Óxido de Cálcio (CaO) e 2,6 mol.% Pentóxido de Potássio (P_2O_5) (HENCH, 2006; HENCH; PASCHALL, 1974). Foi demonstrado que estes vidros possuem capacidade de estimular a deposição de uma camada de apatita carbonatada na sua superfície resultando em ligação entre o vidro e o osso adjacente, sendo este o mecanismo pelo qual a bioatividade destes materiais era entendida (HENCH; PASCHALL, 1974). Além deste mecanismo, foi demonstrado, nos anos 2000, que a implantação destes materiais promove a liberação de íons da sua matriz e que estes íons são os

responsáveis não só pela deposição da camada de apatita, mas também pela regulação da atividade celular no local da implantação (XYNOS et al., 2000a, 2000b). Dessa forma, foi demonstrada a capacidade de osteoindução destes vidros, além da osteocondução já demonstrada.

A liberação de íons é responsável pela capacidade do material de promover reações benéficas quando em contato com tecidos humanos estimulando a formação de tecido ósseo (HOPPE; GÜLDAL; BOCCACCINI, 2011). Isso se dá imediatamente após a implantação do material, pela liberação de íons da matriz quando em contato com o meio (HENCH, 2015). Além da formação da camada de apatita, essa liberação de íons favorece a migração, adesão, proliferação e diferenciação das células responsáveis pela deposição de tecido (HENCH, 2006, 2009). Os mecanismos envolvidos na regulação celular promovida pela liberação de íons variam de acordo com a composição de cada material, o que demonstra que a reação específica a cada componente do vidro tem um papel importante na formação de tecido (HOPPE; GÜLDAL; BOCCACCINI, 2011). Dessa forma a incorporação de novos íons pode resultar em melhora da bioatividade destes vidros. Componentes como Estrôncio (GORUSTOVICH et al., 2010), Zinco (HAIMI et al., 2009) e Magnésio (VARANASI et al., 2009) já foram adicionados a diferentes composições de vidros bioativos por serem elementos conhecidos por influenciarem o metabolismo ósseo.

Outro elemento com potencial para atuar na formação de tecido ósseo é o Nióbio. Sua utilização na área biomédica é recente, contudo, já demonstrou melhora nas propriedades quando aplicado a diferentes materiais odontológicos (ALTMANN et al., 2017; BARTOLOMÉ et al., 2016;

EISENBARTH et al., 2006; LEITUNE et al., 2013a, 2013b). O Nióbio é um metal de transição de número atômico 41 encontrado em abundância no Brasil. Mais de 95% das reservas de Nióbio do mundo estão localizadas no Brasil, no entanto sua aplicação ainda é pouco explorada no país (BATISTA et al., 2017). Em sua forma de óxido, o Nióbio já foi estudado como material para recobrimento de superfícies metálicas demonstrando aumento da bioatividade de superfícies inertes (RAMÍREZ et al., 2011). Além disso, o Nióbio, quando liberado na sua forma de íons demonstrou aumento da deposição de conteúdo mineralizado e de marcadores relacionados à diferenciação celular e a ossificação (OBATA et al., 2012; PRADHAN et al., 2016).

Além da sua composição química, o método de produção do vidro influencia na sua bioatividade (BELLUCCI et al., 2014). Ao longo dos anos diferentes processos de produção foram desenvolvidos dando origem a vidros com macro e microestruturas distintas (MAÇON et al., 2015). A produção de vidros por sol-gel permitiu que estes materiais fossem produzidos com menores temperaturas, melhor controle da homogeneidade e porosidade superficial, fácil incorporação de novos componentes (DAGUANO et al., 2013; PIRAYESH; NYCHKA, 2013; SIQUEIRA et al., 2017a). Este método baseia-se na formação de partículas de sílica que se organizam em temperatura ambiente formando um gel de sílica inorgânica ligada covalentemente. Este gel, quando submetido a aumentos de temperatura (~700°C) tem removidos os subprodutos da reação e assim forma-se o vidro (ARCOS; VALLET-REGÍ, 2010; JONES, 2015). O processo também permite que o gel seja produzido como um arcabouço tridimensional com estrutura porosa, buscando mimetizar a estrutura encontrada no tecido ósseo (JONES; HENCH, 2004).

Além das propriedades bioativas presentes nos vidros produzidos pelo método sol-gel, idealmente estes materiais devem apresentar uma estrutura porosa de macroporos interconectados para permitir a adequada difusão de nutrientes e células ao longo do material favorecendo a deposição de tecido não apenas na periferia do defeito, mas também nas áreas centrais em que o material está implantado (PILIPCHUK et al., 2015; POLO-CORRALES; LATORRE-ESTEVEZ; RAMIREZ-VICK, 2014). Além disso, devem ser reabsorvíveis com taxa semelhante a da renovação do tecido ósseo e apresentar propriedades mecânicas sendo capazes de suportar a deposição de tecido sobre a sua estrutura (JONES; HENCH, 2004; YUNUS BASHA; T.S.; DOBLE, 2015). O uso destes arcabouços tridimensionais tem sido considerado para melhorar a formação de tecido ósseo em áreas de necessitam reabilitação. O aprimoramento da estrutura, juntamente com a composição química dos materiais, melhora as perspectivas de aplicação em soluções para engenharia tecidual (PILIPCHUK et al., 2015).

A produção e arcabouços tridimensionais de vidros bioativos contendo nióbio pode ser uma alternativa para melhorar a regeneração óssea. A presença do nióbio como íon bioativo pode favorecer a ação do material em nível celular, acelerando o processo de deposição. Esta melhora na estrutura química, aliada a uma macro e microestruturas que mimetizam o tecido ósseo tem potencial para promoção de osteocondução e osteoindução locais e assim representar uma possibilidade de melhora na deposição local de tecido em defeitos ósseo. Não existem na literatura estudos que utilizem este método de produção para a incorporação de Nióbio a vidros bioativos e produção de arcabouços tridimensionais.

Objetivo

O objetivo do presente estudo foi desenvolver arcabouços tridimensionais de vidros bioativos contendo Nióbio e avaliar suas propriedades químicas, estruturais e sua influência sobre o comportamento de células pré-osteoblásticas *in vitro*.

Artigo

Esta dissertação de mestrado se apresenta na forma de um manuscrito escrito nas normas do periódico *Dental Materials* para o qual será submetido.

Considerações Finais

O desenvolvimento de biomateriais que induzam mais efetiva regeneração óssea com redução na morbidade dos pacientes e maior rapidez para reabilitações é uma demanda para Odontologia (PILIPCHUK et al., 2015). A produção de materiais sintéticos com capacidade osteoindutiva é essencial para este fim uma vez que estes são os responsáveis pelo estímulo à neoformação de tecido (JONES, 2015). O presente estudo demonstra que a adição de Nióbio aos vidros bioativos associado à estrutura tridimensional obtida nestes materiais pode representar uma alternativa para maior rapidez na formação de tecido ósseo e assim maior efetividade nos tratamentos.

Os materiais comercialmente disponíveis utilizados para esse fim são principalmente grânulos de origem xenogênica ou sintética, sendo os fosfatos bifásicos os mais comumente utilizados. Os materiais de origem xenogênica apresentam limitação na atividade osteoindutiva e resultam em menor formação de tecido ósseo ao longo do tempo quando comparados aos materiais sintéticos (PAPAGEORGIU et al., 2016) demonstrando menor capacidade de substituição do material por osso neoformado. Tanto os materiais de origem xenogênica quanto os materiais comerciais sintéticos apresentam elevado custo. Os vidros bioativos comerciais também se apresentam na forma de grânulos, contudo são pouco comercializados no Brasil. O método simplificado apresentado para a produção de estruturas tridimensionais apresentado no presente trabalho pode ser uma alternativa aos materiais comercializados para cirurgias de enxertia.

Os vidros bioativos são conhecidos principalmente para a aplicação em regeneração de tecido ósseo, contudo, em Odontologia, também podem ser

aplicado na regeneração de tecidos duros dentais. A capacidade de promover a formação de uma camada de apatita na sua superfície é responsável pelo aumento no conteúdo mineral de esmalte (MILLY et al., 2014) e dentina desmineralizados (WANG et al., 2014). A liberação de íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} possibilita a deposição de mineral na interface entre o material e o tecido dental desmineralizado (FERNANDO et al., 2017). Além disso, o aumento do pH local promovido pela troca iônica foi associado à redução de enzimas relacionadas à degradação do colágeno (TEZVERGIL-MUTLUAY et al., 2017) e à atividade antimicrobiana contra *streptococcus mutans* (SIQUEIRA et al., 2017b). Atualmente os vidros bioativos são utilizados em dentifrícios para tratamento da sensibilidade dentinária (FAROOQ; MOHEET; ALSHWAIMI, 2015) e estudados como carga em adesivos dentinários (TEZVERGIL-MUTLUAY et al., 2017), como tratamento de superfície de tecidos desmineralizados (WANG et al., 2011) e em cimentos de ionômero de vidro (DE CALUWÉ et al., 2017) buscando a remineralização da estrutura dental. A melhora na capacidade de mineralização apresentada na formulação dos vidros contendo nióbio pode ser aplicada, portanto, também aplicada à remineralização de tecidos dentais.

Além do método, a utilização do Nióbio como componente do vidro pode apresentar um impacto econômico no presente trabalho. Mais de 95% dos Nióbio existente no mundo encontra-se no Brasil sendo que a maioria do mineral extraído é utilizado em ligas metálicas de ferro e aço (BATISTA et al., 2017; GIBSON; KELEBEK; AGHAMIRIAN, 2015). Além da capacidade bioativa demonstrada neste trabalho, o Nióbio tem potencial para ser utilizado em diversas aplicações pela sua capacidade fotocatalítica (BATISTA et al., 2017) e biocompatibilidade (JENKO et al., 2018).

Apesar da utilização no Nióbio em vidros bioativos representar tanto a melhora das propriedades bioativas do material quanto à sua aplicação na indústria biomédica, as propriedades mecânicas para blocos deste tipo de material são consideradas baixas para seu manuseio e aplicação em grandes defeitos que requerem resistência a diferentes tensões. A associação destes materiais a polímeros tem sido estudada ao longo dos anos e representa uma forma de aliar as propriedades bioativas à resistência mecânica adequada por serem materiais frágeis. Em geral estes compósitos apresentam degradação heterogênea pelas diferenças estruturais entre os materiais e pela dificuldade de dispersão homogênea do componente bioativo na estrutura polimérica (JONES, 2015). O desenvolvimento de materiais híbridos pode representar uma solução neste sentido. Nestes materiais a interação entre componentes orgânicos e inorgânicos se dá em nível molecular, tanto por interações moleculares quanto por ligações químicas covalentes. Nesse caso a estrutura óssea é mais facilmente mimetizada e a degradação ocorre de forma mais homogênea (CHUNG et al., 2017). Apesar da síntese destes materiais ser considerada complexa, o método sol-gel utilizado no presente estudo tem também aplicação na síntese de materiais híbridos possibilitando que sejam adicionados biopolímeros a essa rota.

Devido aos resultados obtidos no presente estudo a utilização destes materiais em modelos animais apresenta-se segura e com potencial para melhora da regeneração e, por esse motivo, o estudo para avaliação da bioatividade destes materiais *in vivo* está sendo realizada. Esta análise deve contribuir para o entendimento da degradação do material e do papel do Nióbio no processo de ossificação. A utilização de Nióbio como componente de vidros

bioativos tem potencial para aplicação na área biomédica e mostra-se promissora para estudos futuros buscando a síntese de novos materiais e diferentes aplicações.

Referências

AL-NAWAS, B.; SCHIEGNITZ, E. Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis. **European Journal of Oral Implantology**, v. 7 Suppl 2, p. S219–234, 2014.

ALTMANN, A. S. P. et al. Niobium pentoxide phosphate invert glass as a mineralizing agent in an experimental orthodontic adhesive. **The Angle Orthodontist**, v. 87, n. 5, p. 759–765, set. 2017.

ARCOS, D.; VALLET-REGÍ, M. Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 8, p. 2874–2888, ago. 2010.

BAINO, F.; FIORILLI, S.; VITALE-BROVARONE, C. Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances. **Acta Biomaterialia**, v. 42, p. 18–32, 15 2016.

BARTOLOMÉ, J. F. et al. In vitro and in vivo evaluation of a new zirconia/niobium biocermet for hard tissue replacement. **Biomaterials**, v. 76, p. 313–320, jan. 2016.

BATISTA, L. M. B. et al. Solar photocatalytic application of NbO₂OH as alternative photocatalyst for water treatment. **Science of The Total Environment**, v. 596-597, n. Supplement C, p. 79–86, 15 out. 2017.

BELLUCCI, D. et al. Sol-gel derived bioactive glasses with low tendency to crystallize: Synthesis, post-sintering bioactivity and possible application for the production of porous scaffolds. **Materials Science and Engineering: C**, v. 43, p. 573–586, 1 out. 2014.

BRYDONE, A. S.; MEEK, D.; MACLAINE, S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine**, v. 224, n. 12, p. 1329–1343, dez. 2010.

BURCHARDT, H. The biology of bone graft repair. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, n. 174, p. 28–42, abr. 1983.

CHUNG, J. J. et al. Biodegradable inorganic-organic hybrids of methacrylate star polymers for bone regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 54, n. Supplement C, p. 411–418, 1 maio 2017.

DAGUANO, J. K. M. F. et al. Bioactivity and cytotoxicity of glass and glass-ceramics based on the 3CaO·P₂O₅--SiO₂--MgO system. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 24, n. 9, p. 2171–2180, set. 2013.

DE CALUWÉ, T. et al. Addition of bioactive glass to glass ionomer cements: Effect on the physico-chemical properties and biocompatibility. **Dental Materials**, v. 33, n. 4, p. e186–e203, 1 abr. 2017.

DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphates in dentistry. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 24, n. 6, p. 1335–1363, jun. 2013.

DSOUKI, N. A. et al. Cytotoxic, hematologic and histologic effects of niobium pentoxide in Swiss mice. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 25, n. 5, p. 1301–1305, maio 2014.

EISENBARTH, E. et al. Nanostructured niobium oxide coatings influence osteoblast adhesion. **Journal of Biomedical Materials Research. Part A**, v. 79, n. 1, p. 166–175, out. 2006.

EL-RASHIDY, A. A. et al. Regenerating bone with bioactive glass scaffolds: A review of in vivo studies in bone defect models. **Acta Biomaterialia**, v. 62, n. Supplement C, p. 1–28, 15 out. 2017.

EL SHAZLEY, N. et al. Bioglass in Alveolar Bone Regeneration in Orthodontic Patients: Randomized Controlled Clinical Trial. **JDR Clinical & Translational Research**, v. 1, n. 3, p. 244–255, 1 out. 2016.

FAROOQ, I.; MOHEET, I. A.; ALSHWAIMI, E. In vitro dentin tubule occlusion and remineralization competence of various toothpastes. **Archives of Oral Biology**, v. 60, n. 9, p. 1246–1253, set. 2015.

FERNANDO, D. et al. Bioactive glass for dentin remineralization: A systematic review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 76, n. Supplement C, p. 1369–1377, 1 jul. 2017.

GARCÍA-GARETA, E.; COATHUP, M. J.; BLUNN, G. W. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration. **Bone**, v. 81, p. 112–121, dez. 2015.

GIBSON, C. E.; KELEBEK, S.; AGHAMIRIAN, M. Niobium oxide mineral flotation: A review of relevant literature and the current state of industrial operations. **International Journal of Mineral Processing**, v. 137, n. Supplement C, p. 82–97, 10 abr. 2015.

GORUSTOVICH, A. A. et al. Osteoconductivity of strontium-doped bioactive glass particles: a histomorphometric study in rats. **Journal of Biomedical Materials Research. Part A**, v. 92, n. 1, p. 232–237, jan. 2010.

HAIMI, S. et al. Characterization of zinc-releasing three-dimensional bioactive glass scaffolds and their effect on human adipose stem cell proliferation and osteogenic differentiation. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 8, p. 3122–3131, out. 2009.

HENCH, L. L. The story of Bioglass. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 17, n. 11, p. 967–978, nov. 2006.

HENCH, L. L. Genetic design of bioactive glass. **Journal of the European Ceramic Society**, Special Issue on Advanced Materials Advanced Materials

and Innovative Glass Melting Technologies. v. 29, n. 7, p. 1257–1265, abr. 2009.

HENCH, L. L. The future of bioactive ceramics. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 26, n. 2, p. 1–4, 3 fev. 2015.

HENCH, L. L.; PASCHALL, H. A. Histochemical responses at a biomaterial's interface. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 8, n. 3, p. 49–64, 1974.

HOLLISTER, S. J.; MADDOX, R. D.; TABOAS, J. M. Optimal design and fabrication of scaffolds to mimic tissue properties and satisfy biological constraints. **Biomaterials**, v. 23, n. 20, p. 4095–4103, out. 2002.

HOPPE, A.; GÜLDAL, N. S.; BOCCACCINI, A. R. A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics. **Biomaterials**, v. 32, n. 11, p. 2757–2774, abr. 2011.

IVIGLIA, G. et al. Novel bioceramic-reinforced hydrogel for alveolar bone regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 44, p. 97–109, 15 out. 2016.

JENKO, M. et al. Surface chemistry and microstructure of metallic biomaterials for hip and knee endoprostheses. **Applied Surface Science**, v. 427, n. Part A, p. 584–593, 1 jan. 2018.

JONES, J. R. et al. Controlling ion release from bioactive glass foam scaffolds with antibacterial properties. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 17, n. 11, p. 989–996, 22 nov. 2006.

JONES, J. R. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. **Acta Biomaterialia**, v. 9, n. 1, p. 4457–4486, jan. 2013.

JONES, J. R. Reprint of: Review of bioactive glass: From Hench to hybrids. **Acta Biomaterialia**, v. 23, Supplement, p. S53–S82, 1 set. 2015.

JONES, J. R.; EHRENFRIED, L. M.; HENCH, L. L. Optimising bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 27, n. 7, p. 964–973, mar. 2006.

JONES, J. R.; HENCH, L. L. Factors affecting the structure and properties of bioactive foam scaffolds for tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied Biomaterials**, v. 68, n. 1, p. 36–44, 15 jan. 2004.

KOWAL, T. et al. New bioactive glass scaffolds with exceptional qualities for bone tissue regeneration: Response of osteoblasts and osteoclasts. **Biomedical Materials**, 2017.

K. PRADEEP PREMKUMAR et al. Antibacterial effects, biocompatibility and electrochemical behavior of zinc incorporated niobium oxide coating on 316L

SS for biomedical applications. **Applied Surface Science**, v 427, p. 1166-1181 2018

LAN, S. et al. 3D image registration is critical to ensure accurate detection of longitudinal changes in trabecular bone density, microstructure, and stiffness measurements in rat tibiae by in vivo microcomputed tomography (μ CT). **Bone**, v. 56, n. 1, p. 83–90, set. 2013.

LEITUNE, V. C. B. et al. Niobium pentoxide as a novel filler for dental adhesive resin. **Journal of Dentistry**, v. 41, n. 2, p. 106–113, fev. 2013a.

LEITUNE, V. C. B. et al. Niobium pentoxide as a new filler for methacrylate-based root canal sealers. **International Endodontic Journal**, v. 46, n. 3, p. 205–210, mar. 2013b.

LI, Y. et al. Osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells (MSCs) induced by three calcium phosphate ceramic (CaP) powders: A comparative study. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, n. Supplement C, p. 296–300, 1 nov. 2017.

LOPES, J. H. et al. Effect of Niobium Oxide on the Structure and Properties of Melt-Derived Bioactive Glasses. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 97, n. 12, p. 3843–3852, 1 dez. 2014.

MAÇON, A. L. B. et al. A unified in vitro evaluation for apatite-forming ability of bioactive glasses and their variants. **Journal of Materials Science. Materials in Medicine**, v. 26, n. 2, p. 115, fev. 2015.

MAEDA, H. et al. Structure and physicochemical properties of CaO–P₂O₅–Nb₂O₅–Na₂O glasses. **Journal of Non-Crystalline Solids, Glasses in Healthcare**. v. 432, n. Part A, p. 60–64, 15 jan. 2016.

MARTIN, V.; BETTENCOURT, A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 82, p. 363–371, 1 jan. 2018.

MILLY, H. et al. Enamel white spot lesions can remineralise using bio-active glass and polyacrylic acid-modified bio-active glass powders. **Journal of Dentistry**, v. 42, n. 2, p. 158–166, fev. 2014.

NKENKE, E.; NEUKAM, F. W. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. **European Journal of Oral Implantology**, v. 7 Suppl 2, p. S203–217, 2014.

OBATA, A. et al. Effects of niobium ions released from calcium phosphate invert glasses containing Nb₂O₅ on osteoblast-like cell functions. **ACS applied materials & interfaces**, v. 4, n. 10, p. 5684–5690, 24 out. 2012.

PAPAGEORGIU, S. N. et al. Comparative effectiveness of natural and synthetic bone grafts in oral and maxillofacial surgery prior to insertion of dental implants: Systematic review and network meta-analysis of parallel and cluster randomized controlled trials. **Journal of Dentistry**, v. 48, p. 1–8, maio 2016.

PAULINE, S. A.; RAJENDRAN, N. Effect of Sr on the bioactivity and corrosion resistance of nanoporous niobium oxide coating for orthopaedic applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 36, p. 194–205, mar. 2014.

PILIPCHUK, S. P. et al. Tissue Engineering for Bone Regeneration and Osseointegration in the Oral Cavity. **Dental materials : official publication of the Academy of Dental Materials**, v. 31, n. 4, p. 317–338, abr. 2015.

PIRAYESH, H.; NYCHKA, J. A. Sol–Gel Synthesis of Bioactive Glass-Ceramic 45S5 and its in vitro Dissolution and Mineralization Behavior. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 96, n. 5, p. 1643–1650, 1 maio 2013.

POLO-CORRALES, L.; LATORRE-ESTEVEZ, M.; RAMIREZ-VICK, J. E. Scaffold design for bone regeneration. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 14, n. 1, p. 15–56, jan. 2014.

PRADHAN, D. et al. Investigating the structure and biocompatibility of niobium and titanium oxides as coatings for orthopedic metallic implants. **Materials Science and Engineering: C**, v. 58, p. 918–926, jan. 2016.

RAMÍREZ, G. et al. Niobium based coatings for dental implants. **Applied Surface Science**, v. 257, n. 7, p. 2555–2559, 15 jan. 2011.

SANZ-SÁNCHEZ, I. et al. Effectiveness of Lateral Bone Augmentation on the Alveolar Crest Dimension A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Dental Research**, v. 94, n. 9 suppl, p. 128S–142S, 1 set. 2015.

SILVA, R. F.; VASCONCELOS, W. L. Influence of processing variables on the pore structure of silica gels obtained with tetraethylorthosilicate. **Materials Research**, v. 2, n. 3, p. 197–200, jul. 1999.

SIQUEIRA, R. L. et al. Bioactive gel-glasses with distinctly different compositions: Bioactivity, viability of stem cells and antibiofilm effect against *Streptococcus mutans*. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 76, p. 233–241, 1 jul. 2017

SOMO, S. I. et al. Pore Interconnectivity Influences Growth Factor-Mediated Vascularization in Sphere-Templated Hydrogels. **Tissue Engineering. Part C, Methods**, v. 21, n. 8, p. 773–785, ago. 2015.

STARCK-JENSEN, T. et al. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 22 maio 2017.

TEZVERGIL-MUTLUAY, A. et al. Effects of Composites Containing Bioactive Glasses on Demineralized Dentin. **Journal of Dental Research**, v. 96, n. 9, p. 999–1005, 1 ago. 2017.

VARANASI, V. G. et al. Enhanced osteocalcin expression by osteoblast-like cells (MC3T3-E1) exposed to bioactive coating glass (SiO₂-CaO-P₂O₅-MgO-K₂O-Na₂O system) ions. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 9, p. 3536–3547, nov. 2009.

WANG, Z. et al. Dentine remineralization induced by two bioactive glasses developed for air abrasion purposes. **Journal of Dentistry**, v. 39, n. 11, p. 746–756, nov. 2011.

WU, C. et al. Grafting materials for alveolar cleft reconstruction: a systematic review and best-evidence synthesis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 31 ago. 2017.

XYNOS, I. D. et al. Ionic products of bioactive glass dissolution increase proliferation of human osteoblasts and induce insulin-like growth factor II mRNA expression and protein synthesis. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 276, n. 2, p. 461–465, 24 set. 2000a.

XYNOS, I. D. et al. Bioglass 45S5 stimulates osteoblast turnover and enhances bone formation In vitro: implications and applications for bone tissue engineering. **Calcified Tissue International**, v. 67, n. 4, p. 321–329, out. 2000b.

YUNUS BASHA, R.; T.S., S. K.; DOBLE, M. Design of biocomposite materials for bone tissue regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, v. 57, p. 452–463, 1 dez. 2015.