

## Utilização de nanobiomateriais na regeneração óssea: uma revisão baseada em ensaios clínicos

### *Utilization of nanobiomaterials in the bone regeneration: a review based in clinical trials*

Luisa Queiroz Vasconcelos<sup>1</sup>, Suelen Cristina da Silva<sup>2</sup>, George Gonçalves dos Santos<sup>3</sup>, Fabiana Paim Rosa<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Odontóloga. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA;

<sup>2</sup>Fisioterapeuta. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA;

<sup>3</sup>Bacharel em Saúde. Acadêmico do Curso de Medicina. UFRB. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA; <sup>4</sup>Professora Adjunta do Departamento de Biointeração e do Programa de Pós-Graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas. UFBA.

#### Resumo

**Objetivo:** contextualizar, por meio de revisão de literatura, a utilização dos nanobiomateriais para a regeneração óssea, na última década. **Metodologia:** Selecionaram-se artigos originais publicados na base de dados online US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), mediante os filtros *Clinical trial, full text, published in the last 10 years*. **Resultado:** Dos 18 artigos selecionados na busca, 16 foram utilizados para compor esta revisão. **Conclusão:** Os ensaios clínicos têm demonstrado que os biomateriais nanoestruturados podem acelerar o mecanismo de regeneração óssea e potencializar a angiogênese e a osteogênese. Diante do exposto, o presente trabalho reforça a importância do contínuo desenvolvimento das pesquisas na Bioengenharia Tecidual Óssea, visando a uma melhor compreensão dos fatores morfológicos e físico-químicos de um nanobiomaterial destinado à regeneração óssea.

**Palavras-chave:** Bioengenharia. Regeneração óssea. Materiais biocompatíveis. Resinas Compostas. Nanopartículas.

#### Abstract

**Objective:** To contextualize, through a literature review, the use of nanobiomaterials for bone regeneration in the last decade.

**Methodology:** We selected original articles published in the online database "US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)" after selecting filters "Clinical Trial, Full text, published in the last 10 years". **Results:** Of the eighteen (18) articles selected, sixteen (16) were used to compose this review. **Conclusions:** Clinical trials have demonstrated that nanostructured biomaterials can accelerate the mechanism of bone regeneration, and enhance angiogenesis and osteogenesis. Given the above, this study reinforces even more the importance of continued development of research in Bone Tissue Bioengineering, aiming at a better understanding of the morphological and physico-chemical factors of a nanobiomaterial directed to bone regeneration.

**Keywords:** Bioengineering. Bone regeneration. Biocompatible Materials. Composites resins. Nanoparticles.

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, a regeneração de lesões ósseas de dimensão crítica tornou-se um desafio para os pesquisadores da Bioengenharia Tecidual Óssea. Entretanto, nos últimos anos, diversas pesquisas evidenciaram a possibilidade de superar essa dificuldade, por meio de diferentes procedimentos, como a utilização de enxertos autógenos e/ou materiais de substituição óssea. (STRIETZEL; REICHART; GRAF, 2007) Contudo, embora o autoenxerto tenha sido estabelecido, por muito tempo, como padrão-ouro, a sua disponibilidade é limitada, devido à morbidade do sítio doador. (STRIETZEL; REICHART;

GRAF, 2007) Assim, a utilização de substitutos ósseos aloplásticos, de origem sintética, surge como alternativa promissora. (KASAJ et al., 2008; STRIETZEL; REICHART; GRAF, 2007).

Neste contexto, os biomateriais projetados em escala nanométrica, nanobiomateriais, atraíram a atenção dos pesquisadores e passaram a ser amplamente testados em experimentações *in vivo* e ensaios clínicos, a partir do ano de 2003, aproximadamente. Caracterizam-se pela estrutura composta de partículas que se configuram em um arcabouço tridimensional (3D), com área de superfície entre 20-100nm, sintetizados a partir de diferentes substratos, desde cerâmicos aos poliméricos. Esses nanobiomateriais se destacam, principalmente, devido à sua composição físico-química, semelhante à parte mineral do tecido ósseo. (STRIETZEL; REICHART; GRAF, 2007; TELLEMAN et al., 2010) Além disso, estes materiais exibem outras vantagens, tais como boa adesão aos teci-

Autor correspondente/**Corresponding author:** \*\*Luisa Queiroz Vasconcelos, Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Bahia. Endereço: Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, Vale do Canela. Salvador, Bahia, Brasil. CEP: 40.110-902. Tel:(71)3283-8959. E-mail: Luisa-queiroz@hotmail.com

dos adjacentes, reabsorção ajustável e a capacidade de adsorver grande número de moléculas na sua superfície. (KASAJ et al., 2008)

As fibras da matriz extracelular (MEC) das membranas basais, seus poros intercomunicantes e os cristais de hidroxiapatita (HA) do tecido ósseo natural se apresentam em dimensões nanométricas; sabendo-se disso, as propriedades de superfície dos nanobiomateriais podem modular, ainda mais, as características de aderência das camadas proteicas do sítio receptor e, dessa forma, fornecer um arcabouço essencial, capaz de suportar as células de linhagem osteogênica. (SHIBLI et al., 2010) Em paralelo, as características em nanoescala também podem influenciar a adsorção e a conformação das proteínas integras e, conseqüentemente, alterar a disponibilidade de sítios de ligação e modificar as sinalizações celulares, fundamentais para os processos biológicos, como a neoformação óssea. (SHIBLI et al., 2010)

Portanto, tendo em vista a expansão da utilização de nanobiomateriais pela Bioengenharia Tecidual, com o objetivo de mimetizar de forma mais fidedigna as propriedades físico-químicas e estruturais do tecido ósseo humano, assegura-se a confiabilidade biológica para o estabelecimento das aplicações clínicas. Considerando essa perspectiva, o objetivo deste estudo é contextualizar a utilização dos nanobiomateriais para a regeneração óssea, tendo-se que eles poderão apresentar resultados promitentes para o futuro da Bioengenharia Tecidual Óssea.

## METODOLOGIA

A viabilização temática do presente artigo concretizou-se a partir de levantamento bibliográfico realizado na base de dados online *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed). Para tanto, selecionaram-se os artigos originais, aplicando os filtros *Clinical Trial, Full text, published in the last 10 year*, utilizando-se os descritores: *Nanobiomaterials, Nanocomposites bone regeneration, Nanomaterials bone regeneration*. Posteriormente à leitura e avaliação de todos os *abstracts*, foram excluídos os artigos cujo escopo não tinha relação com o tema proposto – nanobiomateriais para a regeneração óssea.

## RESULTADOS

Após a conclusão do levantamento bibliográfico, foram localizados 18 artigos, dos quais 2 foram excluídos, por se tratar de material duplicado. Por fim, após a avaliação dos 16 textos completos, nenhum artigo foi excluído.

## DISCUSSÃO

Estudos demonstram que os nanobiomateriais vêm sendo aplicados com diferentes propósitos: desde tratamento alternativo para doenças crônicas articulares até preenchimento alveolar após extração dentária. Canuto e colaboradores (2011) alcançaram resultados satisfatórios na aplicação investigativa em humanos ao utilizar HA nanocristalina (nCHA) – Ostim® – no preenchimento de

alvéolos após exodontia. Foi possível observar aceleração na resposta de formação óssea, em três semanas após um aumento na angiogênese, epitelização e osteogênese na região implantada. As avaliações biomoleculares evidenciaram que a nCHA (Ostim®) antecipou a osteogênese nos alvéolos e induziu um aumento significativo na síntese de fatores pró-osteogênicos, tais como BMP-4, BMP-7, ALP e OCN. A presença dessas moléculas é essencial para a diferenciação das células de linhagem osteogênica, o que demonstra potencial osteoindutivo do nanobiomaterial. Ainda o aumento da expressão de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) demonstra a capacidade do Ostim® de induzir a angiogênese, fundamental para a neovascularização e a manutenção dos tecidos neoformados. Ademais, o material não provocou reações adversas ou infecciosas, mesmo exposto a bactérias orais. Após implantação, não houve aumento significativo da produção de IL-1 $\beta$  nos alvéolos preenchidos com o Ostim®, nem na mucosa circunjacente. Esses resultados reforçam que o arranjo manométrico pode facilitar o reconhecimento molecular do nanomaterial pelas células e potencializar a biocompatibilidade, característica imprescindível para viabilizar a aplicação nos tecidos vivos e evitar a rejeição do implante.

Strietzel, Reichart e Graf (2007) também avaliaram a composição tecidual após implantação da nCHA (Ostim®) como material de substituição óssea de alvéolos, por meio de exames clínicos e histológicos. Nestes, não foi encontrada, de forma consistente, a presença de células gigantes multinucleadas, apenas em alguns trechos das amostras teciduais, próximo aos fragmentos do nanobiomaterial. O fato sugere que o processo de biodegradação da nCHA (Ostim®) se deu de maneira condizente à neoformação óssea, como um processo contínuo de substituição da nCHA por osso novo. Contudo, mesmo após seis meses, a presença de fragmentos demonstra que o material não foi completamente substituído por tecido ósseo. Esta tem sido uma dificuldade observada em diferentes estudos, que reforçam a necessidade de aperfeiçoamento dos mecanismos envolvidos na síntese dos nanobiomateriais atualmente disponíveis.

Em outro estudo, Kasaj e colaboradores (2008) compararam defeitos intraósseos periodontais tratados com uma pasta de nCHA daqueles tratados apenas por cirurgia de retalho. Decorridos seis meses pós-implantação, foram observadas reduções na profundidade de sondagem e ganhos no nível clínico de inserção nos defeitos preenchidos por nCHA, em comparação com a cirurgia de retalho isolada. Esses autores sugeriram que diferentes características físico-químicas e estruturais entre a pasta de nHA e outras formas de HA, utilizadas no passado, podem resultar em diferenças no potencial regenerativo e nas propriedades de osteocondução desses nanobiomateriais. A porosidade, a geometria e a química de superfície influenciam fortemente na osteocondutividade. (KASAJ et al., 2008) Tendo em vista que a nCHA na forma de pasta tem baixa consistência e potencial de preenchimento

limitado, a combinação desse material com outros tipos de enxerto poderia proporcionar efeitos sinérgicos; para tanto, são necessárias novas investigações em futuros ensaios clínicos.

Os nanobiomateriais também são empregados nas superfícies de implantes dentários, no intuito de facilitar e orientar a agregação plaquetária e celular na região e de permitir uma osteointegração mais rápida e eficaz. Nesse sentido, estudos clínicos utilizaram implantes com superfícies tratadas com fosfatos de cálcio (CaP) nanoestruturados, visando a desenvolver materiais que permitam uma boa estabilidade primária, em tratamentos que necessitem receber carga imediata de áreas desdentadas que apresentem baixa quantidade e qualidade óssea.

Orsini e colaboradores (2007), pioneiros na avaliação histológica da regeneração óssea na superfície de implantes, com deposição cristalina discreta em escala nanométrica, determinaram o contato osso-implante, sem carga na região posterior da maxila, e avaliaram o padrão de crescimento ósseo: em dois meses pós-implante, observou-se um aumento da osteocondução ao longo da superfície do implante tratada com cristais nanométricos de CaP. Assim, esses resultados favoráveis sugerem que a deposição de CaP apresenta vantagens em regeneração óssea na região de contato com a superfície do implante, em um curto período de tempo, o que pode facilitar a colocação de implantes em regiões com baixa densidade óssea.

Östman, Wennerberg e Albrektsson (2010), Tellemann e colaboradores (2010) e Orsini e colaboradores (2007) implantaram, em regiões edêntulas de baixa qualidade óssea, materiais com superfícies quimicamente modificadas por CaP nanoestruturado e obtiveram resultados clinicamente vantajosos. Todos concluíram que a microtopografia da superfície dos implantes propiciou um processo de osteogênese mais ativo e a aceleração na formação óssea, além de promover a redução no período de regeneração óssea e de melhorar a osteointegração e fixação dos referidos implantes. Östman, Wennerberg e Albrektsson (2010) observaram que a perda óssea ao redor do implante, em um ano, foi de 1 mm, sendo uma remodelação óssea considerada satisfatória, já que após a neoformação o osso pode passar por um processo de remodelação. A osteogênese nas regiões implantadas contribuiu para a diminuição de micromovimentação dos implantes quando colocados em função precocemente, possibilitando uma reabilitação implantossuportadas em regiões atóricas, com maior segurança e eficiência.

Shibli e colaboradores (2010) avaliaram a resposta osteogênica de implantes dentários impregnados por nanobiocerâmicas (Ossean), inseridos na região posterior de maxila. Esses autores observaram, pela análise histomorfométrica, que a característica superficial desse implante, em contato direto com as células peri-implantar, favoreceu a ativação dos osteoblastos, o aumento na agregação plaquetária e uma maior interface tecido-implante, modificando o padrão de formação óssea mais precoce.

Esses achados demonstram como o padrão de reparação óssea sofre influência das propriedades físico-químicas superficiais que caracterizam um implante. Dentro dos limites do presente estudo, os dados histológicos em humanos confirmaram que a topografia da superfície e/ou CaP, incorporada no nível molecular sobre as superfícies de implantes, Ossean, modulam positivamente a resposta do tecido/osso precoce, achados semelhantes aos descritos nos estudos relatados anteriormente.

## CONCLUSÕES

Os estudos descritos nesta revisão evidenciam, por meio de ensaios clínicos e avaliações biomoleculares exploratórias, como os biomateriais nanoestruturados podem acelerar o mecanismo de regeneração óssea, potencializando a angiogênese e a osteogênese. Desse modo, o presente trabalho reforça, ainda mais, a importância do contínuo desenvolvimento das pesquisas em Bioengenharia Tecidual Óssea, para melhor compreensão dos fatores morfológicos e físico-químicos de um nanobiomaterial direcionado para a regeneração óssea.

## REFERÊNCIAS

- CANULLO, L.; SISTI, A. Early implant loading after vertical ridge augmentation (VRA) using e-PTFE titanium-reinforced membrane and nano-structured hydroxyapatite: 2-year prospective study. *Eur. J. Oral Implantol.*, Indianapolis, v. 3, n. 1, p. 59-69, 2010.
- CANUTO, R. A. et al. Hydroxyapatite paste Ostim, without elevation of full-thickness flaps, improves alveolar healing stimulating BMP- and VEGF-mediated signal pathways: an experimental study in humans. *Clin. Oral Implants. Res.*, Copenhagen, v. 24, Suppl A100, p. 42-48, 2013.
- KON, E. et al. Novel nano-composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration: a pilot clinical trial. *Am. J. Sports Med.*, Baltimore, v. 39, n. 6, p. 1180-1190, 2011. KON, E. et al. A novel nano-composite multi-layered biomaterial for treatment of osteochondral lesions: technique note and an early stability pilot clinical trial. *Injury*, Bristol, v. 41, n. 7, p. 693-701, 2011.
- ESPOSITO, M. et al. Safety and effectiveness of maxillary early loaded titanium implants with a novel nanostructured calcium-incorporated surface (Xpeed): 1-year results from a pilot multicenter randomised controlled trial. *Eur. J. Oral Implantol.*, London, v. 5, n. 3, p. 241-249, 2012.
- FELICE, P. et al. Posterior atrophic jaws rehabilitated with prostheses supported by 5 x 5 mm implants with a novel nanostructured calcium-incorporated titanium surface or by longer implants in augmented bone. Preliminary results from a randomised controlled trial. *Eur. J. Oral Implantol.*, London, v. 5, n. 2, p. 149-161, 2012.
- FILARDO, G. et al. Treatment of knee osteochondritis dissecans with a cell-free biomimetic osteochondral scaffold: clinical and imaging evaluation at 2-year follow-up. *Am. J. Sports. Med.*, Baltimore, v. 41, n. 8, p. 1786-1893, 2013.
- GHANAATI, S. et al. Nanocrystalline hydroxyapatite-based material already contributes to implant stability after 3 months: a clinical and radiologic 3-year follow-up investigation. *J. Oral Implantol.*, Abingdon, v. 40, n. 1, p. 103-109, 2014.
- GOENÉ, R. J.; TESTORI, T.; TRISI, P. Influence of a nanometer-scale surface enhancement on de novo bone formation on titanium implants: a histomorphometric study in human maxillae. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, Chicago, v. 27, n. 3, p. 211-219, 2007.

9. KASAJ, A. et al. Clinical evaluation of nanocrystalline hydroxyapatite paste in the treatment of human periodontal bony defects--a randomized controlled clinical trial: 6-month results. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 79, n. 3, p. 394-400, 2008.
10. ORSINI, G. et al. Randomized, controlled histologic and histomorphometric evaluation of implants with nanometer-scale calcium phosphate added to the dual acid-etched surface in the human posterior maxilla. **J. Periodontol.**, Indianapolis, v. 78, n. 2, p.209-218, 2007.
11. OSTMAN, P. O.; WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T. Immediate occlusal loading of NanoTite PREVAIL implants: a prospective 1-year clinical and radiographic study. **Clin. Implant. Dent. Relat. Res.**, Hamilton, v. 12, n. 1, p. 38-47, 2010.
12. SCHWARZ, F. et al. Surgical regenerative treatment of peri-implantitis lesions using a nanocrystalline hydroxyapatite or a natural bone mineral in combination with a collagen membrane: a four-year clinical follow-up report. **Clin. Periodontol.**, Copenhagen, v. 36, n. 9, p. 806-814, 2009.
13. SHIBLI, J. A. et al. Histomorphometric evaluation of bioceramic molecular impregnated and dual acid-etched implant surfaces in the human posterior maxilla. **Clin. Implant. Dent. Relat. Res.**, Hamilton, v. 18, n. 6, p. 743-751, 2010.
14. STRIETZEL, F. P.; REICHART, P. A.; GRAF, H. L. Lateral alveolar ridge augmentation using a synthetic nano-crystalline hydroxyapatite bone substitution material (Ostim): preliminary clinical and histological results. **Clin. Oral Implants Res.**, Copenhagen, v. 18, n. 6, p. 743-751, 2007.
15. TELLEMAN, G. et al. Peri-implant endosseous healing properties of dual acid-etched mini-implants with a nanometer-sized deposition of CaP: a histological and histomorphometric human study. **Clin. Implant. Dent. Relat. Res.**, Hamilton, v. 12, n. 2, p. 153-160, 2010.

---

Submetido em: 6/10/2014

Aceito em: 15/12/2014