



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

LINHA DE PESQUISA: BIOMATERIAIS E TÉCNICAS TERAPÊUTICAS EM  
ODONTOLOGIA

**DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE BARREIRA COM  
COMPÓSITOS BIOATIVOS PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA**

Defesa de tese de doutorado,  
requisito obrigatório para a  
obtenção do título de Doutor em  
Odontologia, Clínica  
Odontológica – Materiais  
Dentários.

GABRIELA DE SOUZA BALBINOT

ORIENTADOR: DR. FABRÍCIO MEZZOMO COLLARES

PORTO ALEGRE, ABRIL DE 2022

CIP - Catalogação na Publicação

de Sousa Balbinot, GABRIELA  
DESENVOLVIMENTO DE MEMBRANAS DE BARREIRA COM  
COMPÓSITOS BIOATIVOS PARA REGENERAÇÃO ÓSSEA GUIADA /  
GABRIELA de Sousa Balbinot. -- 2022.  
77 f.  
Orientador: Fabricio Messomo Collares.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Programa de  
Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS,  
2022.

1. Medicina Regenerativa. 2. Regeneração Tecidual  
Guiada. 3. Biopolímeros. 4. Modelos Animais. 5.  
Nióbio. I. Messomo Collares, Fabricio, orient. II.  
Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## **Dedicatória**

Dedico este trabalho as meus pais, Flavio e Sandra e aos meus irmãos,  
Guilherme e Amanda.

## Agradecimentos

À minha família. Não existem palavras que eu possa escrever para expressar a importância do apoio de vocês, especialmente nessa fase.

Meus pais, **Flávio** e **Sandra**, pelo suporte às minhas escolhas e pelo amor que nunca falta. Ao meu irmão, **Guilherme**, por ser o exemplo que eu sigo desde sempre e à minha irmã, **Amanda**, que me inspira a melhorar todo o dia.

Ao **Daniel**, pela parceria nos últimos anos. Por suportar a missão de namorado-secretário-cozinheiro-consultor-de-excel-de-doutoranda. Obrigada à família Lazzari Manica por me acolher e apoiar.

Aos meus cunhados, **Ângela** e **Gustavo**, pela torcida.

Aos amigos que me acompanham desde Garibaldi **Deise, Débora, Sabrina, Cristina, Fernanda, Evelise**; aos que chegaram em Porto Alegre: **Andreia, Samia, Thaysa, Bruno, Arthur, Lays**; aos que vieram de Londres: **Lys, Anna Luiza, Paula, Gabriel, Luis Filipe, João**; aos vindos da Odonto, especialmente **Natália, Camila e Letícia**; e aos que ganhei no LAMAD: **Marla e Fabio**. Obrigada pela amizade que foi essencial nesse caminho.

Ao **Laboratório de Materiais Dentários**, local onde eu aprendi e cresci ao longo dos últimos quase 11 anos.

Ao **Prof. Dr. Fabricio Mezzomo Collares**, pelos anos de orientação, apoio, ensinamentos, incentivo e motivação. Por acreditar em mim e na minha trajetória e por ser um exemplo na carreira acadêmica.

Ao **Prof. Dr. Vicente Castelo Branco Leitune**, por também acreditar em mim e pelo apoio à minha formação. Por sempre estar disponível para ajudar e ensinar.

À **Profa Dra Susana Maria Werner Samuel**, pelo exemplo profissional.

À **Isadora Martini Garcia**, pela amizade parceria de laboratório de tantos anos.

Ao **Eduardo Antunes** por ter participado deste trabalho com dedicação.

Aos colegas de **laboratório** que ao longo dos anos me auxiliaram e permitiram que eu participasse dos seus trabalhos e aprendesse com eles.

À **Prof. Dra. Fernanda Visioli** pela colaboração com os ensaios de cultivo ceular deste e de outros trabalhos, pelos ensinamentos nessa área e pelo apoio.

À **Profa. Dra. Rosane Michele Duarte Soares** pelo apoio no processamento dos polímeros utilizados neste trabalho.

À **Profa.Dra. Deise Ponzoni** pelo auxílio na condução dos experimentos em modelo animal

Aos Professores Dr Roger Keller Celeste, Dr Fernando Neves Hugo, Dr Cassiano Kuchembecker Rösing, Dr Francisco Montagner, pela colaboração em trabalhos acadêmicos ao longo do meu doutorado.

Ao **Prof.Dr Luiz Eduardo Bertassoni** pela oportunidade durante o estágio sanduíche na OHSU. Obrigada à toda equipe do Bertassoni Lab por me acolherem e auxiliarem em seis intensos meses. Thanks Ramy, Avi, Cris Anthony, Prakash, Amin and Anissa. À Fernanda e à Diana, pela parceria e ajuda na conversão BRL-US\$.

Ao Núcleo de Pesquisa Básica em Odontologia da UFRGS (NBPO), ao Laboratório Multiusuário de Análise Térmica (LAMAT) da UFRGS, ao Centro de Microscopia e Microanálise (CMM) da UFRGS, ao Laboratório Multiusuário de Análise de Superfícies (LAMAS) pela oportunidade de realizar ensaios deste e de outros trabalhos durante o doutorado.

À **Unidade de Experimentação Animal (UEA)** do HCPA, especialmente à Marta, Daniela e Tuany pela dedicação e preocupação com os ensaios em modelo animal deste trabalho. Ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA, pelo financiamento às atividades na UEA.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Odontologia da UFRGS** pela excelência na formação em pós-graduação e oportunidades oferecidas.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo financiamento da minha formação ao longo de toda a pós-graduação e aos Programa CAPES-PrInt pela oportunidade de realizar estágio sanduíche.

À **Universidade Federal do Rio Grande do Sul** por me acolher há 13 anos e possibilitar a formação com excelência em todas as fases da minha carreira.

## Resumo

O objetivo do presente estudo foi desenvolver membranas de barreira a partir de compósitos de poli(butileno adipato-co-tereftalato) (PBAT) e vidros bioativos contendo nióbio (BAGNb). O BAGNb foi incorporado ao PBAT por meio de extrusão por fusão para a produção de compósitos que foram quimicamente caracterizados, previamente à produção das membranas por espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier e termogravimetria. Membranas de barreira foram produzidas por evaporação de solvente com a adição de 10%, 20% e 30% em peso de BAGNb. Membranas sem adição de BAGNb foram utilizadas como controle. A caracterização das membranas foi realizada *in vitro* para avaliação das propriedades mecânicas pelo ensaio de tração. As propriedades de superfície foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura, perfilometria e ângulo de contato. A análise de pH foi realizada em água destilada e o comportamento de células pré-osteoblásticas foi realizado para avaliação da proliferação e mineralização celular. As membranas contendo 30% em peso de BAGNb foram selecionadas para avaliação *in vivo*, em modelo de calvária de ratos e comparadas com as membranas sem adição de BAGNb (PBAT) e a defeitos vazios (SHAM). A neoformação óssea foi avaliada por microtomografia computadorizada de raios-x. Os compósitos foram produzidos com sucesso, e a estrutura química não mostrou interferência do BAGNb na estrutura PBAT. A adição de BAGNb resultou em aumento significativo no módulo de elasticidade das membranas com redução da resistência à tração ( $p < 0.05$ ). Houve aumento na rugosidade superficial da base da membrana com redução significativa do ângulo de

contato nesta superfície para os grupos contendo 20% e 30% em peso de BAGNb ( $p < 0.05$ ). Um aumento de pH foi observado para membranas contendo BAGNb na primeira hora de imersão das amostras em água, com manutenção de pH entre 10-11 até 7 dias. A proliferação e mineralização celular foram aumentadas à medida que a concentração de BAGNb aumenta. Na avaliação em modelo de calota craniana, o grupo BAGNb apresentou aumento significativo no percentual de novo osso em 30 dias (36,59%), enquanto o PBAT (25,46%) e o SHAM (25,08%) resultaram em menor cobertura óssea no defeito ( $p < 0.05$ ). Não foi observada diferença entre os grupos na densidade óssea e na espessura de traeculas ( $p > 0.05$ ). A separação trabecular semelhante foi observada para os grupos testados aos 7 e 15 dias, enquanto uma redução nos valores foi observada para BAGNb aos 30 dias em comparação com PBAT e SHAM ( $p < 0.05$ ). A medida do número de trabéculas apresentou valores estatisticamente maiores no grupo BAGNb quando comparados aos outros tratamentos avaliados. A partir das análises in vitro e in vivo é possível concluir que a adição de 30% de BAGNb ao PBAT resultou na produção de membranas de barreira com propriedades adequadas e capacidade de incrementar a formação de novo osso para aplicação em procedimentos de regeneração óssea guiada.

**Palavras-chave:** Medicina Regenerativa, Regeneração Tecidual Guiada, Modelos Animais, Biopolímeros, Nióbio

## Abstract

The aim of this study was to develop barrier membranes from poly (butylene adipate-co-ephthatopate) composites (PBAT) and niobium-containing bioactive glasses (BAGNb). THE BAGNb was incorporated into PBAT by fusion extrusion for the production of composites that were chemically characterized, prior to the production of membranes by Fourier transform infrared spectroscopy and thermogravimetry. Barrier membranes were produced by solvent evaporation with the addition of 10%, 20%, and 30% by WEIGHT of BAGNb. Membranes without the addition of BAGNb were used as control. Membrane characterization was performed in vitro to evaluate the mechanical properties by the tensile test. Surface properties were evaluated by scanning electron microscopy, profilometry, and contact angle. The pH analysis was performed in distilled water and the behavior of pre-osteoblastic cells was analyzed by cell proliferation and mineralization assays. The membranes containing 30% by weight of BAGNb were selected for in vivo evaluation, in the rat calvaria model and compared with membranes without the addition of BAGNb (PBAT) and empty defects (SHAM). Bone neoformation was evaluated by x-ray computed microtomography where the percentage of new bone into the defects and the morphometric characteristics of newly formed bone were assessed. The composites were successfully produced, and the chemical structure showed no interference of BAGNb in the PBAT structure. The addition of BAGNb resulted in a significant increase in the modulus of elasticity of the membranes with a reduction of the tensile strength ( $p < 0.05$ ). There was an increase in the surface roughness of the membrane base with a significant reduction of the contact angle in this surface for the groups containing 20% and 30% by weight of BAGNb ( $p < 0.05$ ). A pH increase was

observed for membranes containing BAGNb in the first hour of sample immersion, with pH maintenance between 10-11 and 7 days. Cell proliferation and mineralization have increased as BAGNb concentration increases. In the evaluation of a cranial cap model, the BAGNb group showed a significant increase in the percentage of new bone at 30 days (36.59%), while PBAT (25.46%) and SHAM (25.08%) resulted in lower bone coverage in the defect ( $p < 0.05$ ). No difference was observed between the groups in bone density and trabecular thickness ( $p > 0.05$ ). Similar trabecular separation was observed for the tested groups at 7 and 15 days, while a reduction in values was observed for BAGNb at 30 days compared to PBAT and SHAM ( $p < 0.05$ ). The measurement of the number of trabeculae presented statistically higher values in the BAGNb group when compared to the other treatments evaluated. From the in vitro and in vivo analyses, it is possible to conclude that the addition of 30% of BAGNb to PBAT resulted in the production of barrier membranes with adequate properties and the ability to increase the formation of new bone for application in guided ossa regeneration procedures.

**Keywords:** Regenerative Medicine, Guided Tissue Regeneration, Animal models, Biopolymer, Niobium.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b> .....	12
1.1 Regeneração Óssea em Odontologia .....	12
1.2 Regeneração Óssea Guiada.....	13
1.3 Membranas de Barreira .....	15
1.4 Poli(butileno adipato-co-tereftalato)(PBAT).....	18
1.5 Vidros Bioativos Contendo Nióbio.....	20
<b>2. Objetivo</b> .....	23
<b>3. Artigos científicos</b> .....	24
3.1 Artigo I.....	25
3.2 Artigo II.....	32
<b>4. Considerações finais</b> .....	60
Referências .....	66

## 1. Introdução

### 1.1 Regeneração Óssea em Odontologia

As perdas dentárias impactam na qualidade de vida dos pacientes por afetarem a mastigação, a fala, e a estética dos indivíduos (GERRITSEN et al., 2010; HAAG et al., 2017). Apesar dos esforços para a prevenção de doenças bucais ao longo das últimas décadas e do aumento da manutenção de dentes em adultos ao longo da vida (KASSEBAUM et al., 2014) a perda severa de dentes decorrente da cárie, doenças periodontais e traumas atinge pelo menos 4,7% da população mundial (405 milhões de pessoas) (MACHADO et al., 2020). No Brasil, os dados mais recentes oriundos da Pesquisa Nacional de Saúde Bucal de 2010 (SBBrazil) (PERES et al., 2013) mostram que o edentulismo atinge pelo 54% da população com idade entre 65 a 74 anos, e a perda dental ainda está presente em 17.4% dos adolescentes brasileiros. Por ser relacionada à condições crônicas e progressivas, a perda dental acompanha os indivíduos ao longo do tempo, influenciando na sua saúde geral (PERES et al., 2019). Dada a prevalência de perda dental na população, estratégias reabilitadoras mostram-se essenciais para a promoção de saúde em Odontologia.

A utilização de implantes de titânio e a otimização da sua estrutura ao longo das últimas décadas tem se mostrado bem sucedida, com taxas de sobrevivência de 94,6% em 10 anos (MORASCHINI et al., 2015) sendo o tratamento de escolha na reabilitação de regiões que apresentam perdas dentais (ATIEH et al., 2021). Um fator limitador para a instalação destes dispositivos é a quantidade e qualidade insuficiente de osso alveolar (CHAPPUIS; ARAÚJO; BUSER, 2017). Alterações pós-extração são responsáveis por até 50% de perda

de espessura em rebordo alveolar na região de molares e pré-molares no primeiro ano após o procedimento (CHAPPUIS; ARAÚJO; BUSER, 2017). A região da extração dental também apresenta redução da atividade celular nas primeiras semanas, com perda na atividade osteoclástica e osteoblástica, fazendo com que os processos de remodelação reduzam o volume ósseo. (TROMBELLI et al., 2008). Enquanto procedimentos de manutenção óssea alveolar vem sendo utilizados como estratégia para conter a reabsorção alveolar e manter altura e espessura suficientes para futuras intervenções reabilitadoras (AVILA-ORTIZ et al., 2014; AVILA-ORTIZ; CHAMBRONE; VIGNOLETTI, 2019), procedimento mais invasivos são necessários em casos onde a reabsorção de osso alveolar já é observada. Ganhos verticais e horizontais nestes casos são necessários para que haja aumento do volume ósseo perdido possibilitando a instalação de implantes dentais (AL-NAWAS; SCHIEGNITZ, 2014; MACBETH et al., 2017; SANZ-SÁNCHEZ et al., 2015).

### *1.2 Regeneração Óssea Guiada*

Dentre as estratégias utilizadas para a obtenção de adequado volume ósseo prévio à instalação de implantes está a regeneração óssea guiada (ROG). Este conceito foi inicialmente proposto na década de 90 (BUSER et al., 1990; NYMAN, 1991) e trata da utilização de membranas sobre a área que necessita aumento de volume afim de se obter um ambiente protegido e manter o espaço para crescimento ósseo (ZENG et al., 2016). A utilização da membrana baseia-se nos princípios da regeneração guiada sendo estes: (1) fechamento primário do defeito ósseo; (2) manutenção do espaço para aumento de volume ósseo; (3) estabilidade do reparo, com prevenção da invaginação de tecidos moles; e (4) favorecimento da angiogênese local com proteção do coágulo e formação de

rede vascularizada ao longo do defeito (BENIC; HÄMMERLE, 2014; GARCIA et al., 2018; GRUBER; STADLINGER; TERHEYDEN, 2017).

Estes pilares têm sido utilizados para a investigação dos mecanismos associados à regeneração de tecido ósseo com a aplicação de ROG. Com a proteção do coágulo e do defeito promovida pelas membranas busca-se um ambiente de estabilidade mecânica elevada para a neoformação tecidual impedindo a penetração de tecido mole para a região do defeito ósseo, ainda que o fechamento do defeito seja realizado em primeira intenção (BASLER et al., 2018; NYMAN, 1991). A presença de adequado suporte vascular durante a regeneração tecidual é de grande relevância e, enquanto algumas estratégias reabilitadoras visam contribuir com o aporte sanguíneo com fatores externos ao defeito ósseo (BARABASCHI et al., 2015; SUBBIAH et al., 2021; THRIVIKRAMAN et al., 2019), a aplicação da regeneração óssea guiada busca isolar o componente vascular ósseo dentro do defeito impedindo que tecidos adjacentes venham a povoar o espaço necessários para ganho de volume (ELGALI et al., 2017; GRUBER; STADLINGER; TERHEYDEN, 2017; OMAR et al., 2019a).

A maneira como será obtida esta estabilidade e a proteção do defeito dependerá do tipo de membrana aplicada na estratégia de regeneração tecidual com sucesso clínico destes procedimentos é reportado em diferentes condições clínicas. A cobertura com membranas em alvéolos de dentes recém extraídos para a realização de procedimento de preservação alveolar demonstrou manutenção de altura e espessura óssea superiores em relação à alvéolos não cobertos em tempos de acompanhamento que variaram de 3 a 20 meses (AVILA-ORTIZ et al., 2014; AVILA-ORTIZ; CHAMBRONE; VIGNOLETTI, 2019).

Em casos de aumento lateral de osso em maxila e mandíbula, uma revisão sistemática com metanálise mostrou que o uso de membranas de barreira promoveu aumento de significativo na espessura de tecido ósseo, promovendo o ganho tecidual para a instalação de implantes após a manutenção da barreira no sítio cirúrgico por 6,3 meses em média (THOMA et al., 2019). Neste estudo, observou-se que o uso de membranas sem qualquer substituto ósseo em conjunto demonstrou capacidade de aumentar o volume ósseo nos níveis ideais para o sucesso clínico em 68% dos casos.

### *1.3 Membranas de Barreira*

Idealmente as membranas de barreira devem apresentar biocompatibilidade, capacidade de promover uma barreira de proteção ao defeito ósseo, habilidade de manter o espaço para neoformação tecidual, fácil manipulação e aplicação no sítio cirúrgico, e favorecimento da manutenção da integridade tecidual nos tecidos adjacentes. De maneira geral as membranas utilizadas para regeneração tecidual guiada podem ser divididas em membranas não reabsorvíveis e membranas reabsorvíveis e no caso das últimas, tem-se como requisito a sua reabsorção em tempo adequado à neoformação tecidual (ELGALI et al., 2017).

As malhas de titânio e membranas de politetrafluoretileno (PTFE) são as principais membranas não-reabsorvíveis disponíveis comercialmente (BASLER et al., 2018). Apesar de apresentarem maior tempo clínico de acompanhamento (CUCCHI et al., 2017; JUNG et al., 2013), a grande limitação destes materiais baseia-se na necessidade de uma intervenção adicional para remoção das membranas após o período de cicatrização (ZENG et al., 2016). Este fator tem contribuído para a redução na utilização destas membranas, visto que,

incrementos no custo do procedimento e a morbidade do paciente frente à múltiplas intervenções tendem a dificultar sua seleção no momento do procedimento.

As malhas de titânio são as membranas com maior resistência mecânica dentre as comercialmente disponíveis. O uso de liga de titânio-alumínio-vanádio (Ti-6Al-4V) é a forma mais comum de comercialização destas membranas uma vez que a estabilização da fase  $\beta$  com organização atômica de fase cúbica centrada permite um menor módulo de elasticidade para a liga (90-115 GPa) quando comparado à outras formas do titânio (CORDEIRO; BARÃO, 2017; LI et al., 2021; XIE et al., 2020), facilitando a conformabilidade da membrana no sítio cirúrgico. Apesar disso, a rigidez desse material quando comparado à valores encontrados no osso cortical e nos tecidos moles é elevada fazendo com que a prevalência de complicações pós operatórias seja mais provável nestes (GARCIA et al., 2018). Estas complicações estão majoritariamente relacionadas à deiscência do tecido mole e à exposição da membrana, levando, com frequência à necessidade de reintervenção e de controle de processos inflamatórios e infecciosos resultantes da exposição (GARCIA et al., 2018).

As membranas reabsorvíveis, por sua vez, apresentam a vantagem se serem instaladas em um único momento cirúrgico sem a necessidade de reintervenção (HÄMMERLE; JUNG, 2003; RETZEPI; DONOS, 2010). As membranas reabsorvíveis comercialmente disponíveis são compostas de colágeno de origem animal contendo ou não ligações cruzadas (BECKER et al., 2009). Independente da origem e presença de ligações cruzadas, o colágeno sofre hidrólise e degradação induzida por enzimas, como a colagenase, ao longo do tempo após a implantação sem deixar resíduos locais após a quebra da sua

estrutura (BUNYARATAVEJ; WANG, 2001). Esta degradação, contudo, varia dependendo da origem do colágeno do método de obtenção das ligações cruzadas. Enquanto membranas de origem bovina com ligações cruzadas induzidas por formaldeído apresentam degradação em até 4 semanas, membranas de origem porcina sem ligações cruzadas podem manter-se no defeito por até 24 semanas (BUNYARATAVEJ; WANG, 2001). Apesar das diferenças entre as membranas, o efeito da degradação no sucesso da terapia regenerativa ainda não é bem estabelecido e não há uma adequada definição sobre o tempo de permanência das membranas durante o procedimento de ROG (BOZKURT et al., 2014).

A ausência de resistência mecânica para manutenção de espaço é demonstrada como uma das principais desvantagens do uso das membranas de colágeno e aumentos de volume obtidos com esses materiais em geral estão associados à presença de grânulos de substitutos ósseos (BUNYARATAVEJ; WANG, 2001). A utilização de agentes de ligações cruzadas como radiação ultravioleta, tratamentos hidrotérmicos ou com agentes químicos como aldeídos e hexametileno elevam os valores de resistência destes materiais pela união dos grupamentos amina presentes na periferia das cadeias de polipeptídeos da sua estrutura (EL-JAWHARI et al., 2019; KEOGH; O'BRIEN; DALY, 2010). Apesar de resultar em diferença na resposta celular *in vitro* (KEOGH; O'BRIEN; DALY, 2010) e da possível melhor na capacidade oclusiva das membranas de barreira (EL-JAWHARI et al., 2019), a presença de ligações cruzadas parece não modificar a resposta tecidual resultando em maior sucesso clínico, o que demonstra que essa segue sendo uma limitação intrínseca deste polímero natural

(SCHWARZ; SCHMUCKER; BECKER, 2017; WESSING; LETTNER; ZECHNER, 2018).

Como alternativa ao colágeno dentro das membranas reabsorvíveis, polímeros sintéticos vêm sendo estudados pela possibilidade de controle das propriedades com maior versatilidade, uma vez que uma variedade grande de materiais pode ser empregada. Polímeros termoplásticos alifáticos como derivados dos poliésteres são os mais investigados dentre os materiais sintéticos pela sua capacidade de serem degradados ao longo do tempo por mecanismos semelhantes à degradação observada no colágeno, com a liberação de compostos não tóxicos neste processo (GAO et al., 2022; PFAU et al., 2021; WANG et al., 2019). O poliácido láctico (PLA) (SHANKAR; WANG; RHIM, 2018), o poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA) (FU et al., 2017), a policaprolactona (PCL) (CASTRO et al., 2018) e a polidoxanona (SASKA et al., 2021) estão dentre os polímeros sintéticos mais estudados para a produção de membranas de barreira. De modo geral, esses polímeros apresentam alguns dos requisitos para a aplicação em regeneração tecidual guiada como a biocompatibilidade, a resistência para manutenção de espaço e proteção do defeito, e fácil produção e manipulação, com a desvantagem de apresentarem elevada rigidez. Métodos de produção visam modificar a estrutura destas membranas para reduzir o módulo de elasticidade destes materiais, para controle da probabilidade de complicações pós-cirúrgicas (CHAIWUTTHINAN et al., 2019; CHOU; WOODROW, 2017; LIM et al., 2018; PLACKETT et al., 2003; YU; LI, 2014).

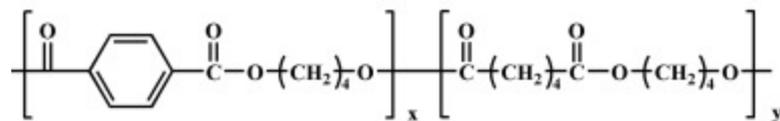
#### *1.4 Poli(butileno adipato-co-tereftalato)(PBAT)*

Dentre os poliésteres de cadeia alifática com propriedades mecânicas controladas encontra-se o poli(butileno adipato-co-tereftalato) (PBAT) pode ser

utilizado como alternativa aos polímeros reabsorvíveis na produção de membranas. O PBAT é um copoliéster alifático-aromático de cadeia linear semicristalino (ARSLAN et al., 2016; ELIAS et al., 2019; FUKUSHIMA; RASYIDA; YANG, 2013; YU et al., 2019). É formado por uma unidade aromática, que contribui para a estabilidade térmica e mecânica do polímero, e por uma unidade alifática, que confere flexibilidade ao polímero e contribui para sua degradação (KASHANI RAHIMI et al., 2017). A combinação destas duas unidades foi obtida inicialmente para o desenvolvimento de plásticos biodegradáveis para aplicações industriais. Por estas razões o PBAT foi desenvolvido e aplicado inicialmente na produção de blendas monoméricas em combinação com polímeros como poliésteres mais rígidos, controlando suas propriedades físico-químicas (JIAN; XIANGBIN; XIANBO, 2020). Sua síntese se dá pela policondensação do butanediol ( $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ) com o ácido adípico ( $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$ ) e o ácido tereftálico ( $\text{C}_6\text{H}_4(\text{COOH})_2$ ). A estrutura resultante desta síntese, apresentada na Figura 1, demonstra as unidades alifática (butileno aditpato; BA) e aromática (butileno tereftalato; BT) do polímero. A proporção entre as unidades de cadeia é relevante para a síntese destes polímeros e a presença de 20-30% em mol de unidades BT costuma ser utilizada para a síntese dos PBAT comercialmente disponíveis, em que é observada a incorporação das unidades BA à rede de cristais BT criando uma estrutura com menor organização quando comparadas a outros poliésteres de alifáticos (CRANSTON et al., 2003). Isto influencia diretamente na reduzida rigidez deste polímero (DOU; CAI, 2016; FUKUSHIMA et al., 2012; FUKUSHIMA; RASYIDA; YANG, 2013) e o torna um candidato para aplicação em membranas de barreira. Além disso, a degradação do PBAT ocorre com a formação de produtos

semelhantes aos observados para outros poliésteres: a sua hidrólise gera a formação de dióxido de carbono e água, principalmente. Diferente de poliésteres alifáticos, a degradação ocorre por hidrólise tanto na unidade BA onde a clivagem da unidade éster é responsável pela degradação do polímero, como na unidade BT onde a água reage com a carbonila (FERREIRA et al., 2019; FU et al., 2020; JIAN; XIANGBIN; XIANBO, 2020).

**Figura 1.** Estrutura molecular do poli(butileno adipato-co-tereftalato)



Um ponto relevante na utilização do PBAT como material na área biomédica está relacionada à produção de compósitos para regeneração tecidual. Nos poliésteres rígidos, a incorporação de partículas inorgânicas pode ser limitada, uma vez que estas tendem a elevar a rigidez destes materiais, apesar desta ser uma estratégia comumente aplicada para melhorar as propriedades biológicas de polímeros inertes (PLACKETT et al., 2003; SHANKAR; WANG; RHIM, 2018).

### 1.5 Vidros Bioativos Contendo Níbio

Apesar da capacidade que polímeros naturais e sintéticos tem de atuar como barreira em sítios cirúrgicos, nenhum destes é capaz de contribuir com a formação de tecido ósseo no local do defeito cirúrgico por meio da liberação de componentes bioativos da sua estrutura (OMAR et al., 2019b). A incorporação de componentes bioativos a membranas de barreira visa guiar a formação de tecido ósseo no local do defeito protegido pela membrana e diversas estratégias tem sido utilizadas com a combinação de diferentes polímeros e partículas como

fosfatos de cálcio (MASOUDI RAD et al., 2017; PARK et al., 2015) e vidros bioativos (HIDALGO PITALUGA et al., 2018; SUNANDHAKUMARI et al., 2018). Os vidros bioativos são uma classe de materiais reabsorvíveis tradicionalmente compostos de uma matriz de sílica com modificadores minerais como cálcio, sódio e fosfato organizados em uma matriz majoritariamente amorfa (JONES, 2015). A ação dos vidros bioativos é demonstrada em uma vasta literatura produzida a partir da década de 70 onde se tem evidências da capacidade de controle da atividade celular promovida pela liberação iônica da estrutura dos vidros com um favorecimento da nucleação de apatitas na sua superfície (EL-RASHIDY et al., 2017; HENCH; PASCHALL, 1974; JONES, 2015).

Modificações na sua estrutura buscam a melhora da atividade biológica destes compostos e a adição de nióbio é uma das alternativas encontradas para complementar a atividade destes materiais (BALBINOT et al., 2018; LOPES et al., 2014). Diversos íons metálicos vem sendo estudados como adjuvantes no processo de reparo ósseo buscando o controle de processos biológicos durante a regeneração óssea (D'ONOFRIO et al., 2016; GENG et al., 2015). Dentre estes metais, o nióbio apresenta-se como uma alternativa. O nióbio é um metal abundante no Brasil (ALVES; COUTINHO, 2015) e sua capacidade de modular a resposta celular em diferentes materiais tem sido estudada tanto pela sua presença em materiais de substituição óssea (DSOUKI et al., 2014; LOPES et al., 2014; OBATA et al., 2012; PRADEEP et al., 2018; PRADHAN et al., 2016; SOUZA et al., 2018) quando pela sua incorporação à ligas metálicas para implantes (GUO et al., 2019; YOLUN et al., 2021; ZHAO et al., 2020).

Vidros bioativos contendo nióbio (BAGNb) produzidos pela rota sol-gel foram desenvolvidos em estudos prévios e avaliados *in vitro* (BALBINOT et al.,

2018) e *in vivo* (BALBINOT et al., 2019). A síntese pela rota sol-gel permite versatilidade para a produção de partículas inorgânicas (HENCH; WEST, 1990; RUIZ-CLAVIJO et al., 2019) especialmente as compostas de rede de sílica, como é o caso dos vidros bioativos (BAINO; FIORILLI; VITALE-BROVARONE, 2017). Com este método foi possível produzir vidros bioativos em pó e *scaffolds*, que, com baixa concentração de nióbio, foram capazes de modificar as condições ambientais quando em ambiente aquoso, favorecendo a proliferação e a diferenciação celular (BALBINOT et al., 2018). Nestes vidros, a síntese resultou na produção de estruturas com nióbio na sua forma atômica ortorrômbica que é estudada pela sua capacidade de modular a diferenciação de células em linhagens ósseas (PRADHAN et al., 2016). A análise destas composições *in vivo* confirmou os resultados, demonstrando que os materiais apresentaram capacidade de reparo ósseo de maneira comparável ao osso autógeno em defeitos ósseos não-críticos, com melhora da organização tecidual ao longo do reparo (BALBINOT et al., 2019). Com a otimização da estrutura destas partículas inorgânicas, o potencial do BAGNb em estimular a regeneração tecidual pode ser utilizado, em combinação à de polímeros com propriedades mecânicas adequadas, como o PBAT, para a produção de compósitos bioativos com propriedades controladas para a produção de membranas de barreira para regeneração óssea guiada.

## **2. Objetivo**

O objetivo do presente estudo foi desenvolver membranas de barreira a partir de compósitos de poli(butileno adipato-co-tereftalato) (PBAT) e vidros bioativos contendo nióbio (BAGNb).

### **3. Artigos científicos**

A presente tese será apresentada na forma de dois artigos científicos.

### 3.1 Artigo I

O artigo apresentado abaixo encontra-se publicado no periódico *Materials Science and Engineering: C* (ISSN 0928-4391)

### 3.2 Artigo II

O presente artigo está organizado de acordo com as normas da revista *Dental Materials* (ISSN 0109-5641), para onde será submetido.

## 1. Considerações finais

A busca pela regeneração de tecido ósseo é uma das grandes demandas da Odontologia dada a necessidade de tratamentos de aumento vertical, horizontal e de manutenção óssea necessários para garantir reabilitações dentais. Biomateriais são utilizados na maioria dos procedimentos que visam o estabelecimento de condições ósseas adequadas para reabilitações e sabe-se que a demanda por estes procedimentos é elevada, o que é demonstrado pelo número elevado de procedimentos realizados (CAMPANA et al., 2014; GILLMAN; JAYASURIYA, 2021) e pelo crescimento do mercado de materiais para substituição óssea (“Bone Grafts And Substitutes Market Report,2022-2030”). A demanda por materiais e procedimentos na área biomédica favorece o desenvolvimento de novas terapias para regeneração óssea, área da literatura que encontra-se em crescimento (CHEN; DUBIN; KIM, 2014; HUANG et al., 2020).

O desenvolvimento científico-tecnológico na área fez com que ao longo dos anos o entendimento de mecanismos de regeneração e as possibilidades de terapia evoluíssem para que tratamentos com materiais que atuam apenas na substituição de tecido ósseo fossem substituídos por materiais que geram estímulos ao crescimento natural do tecido, favorecendo sua capacidade intrínseca de reparo (CHEN; DUBIN; KIM, 2014). Apesar de ser apresentado no início dos anos 1990 (NYMAN, 1991), o conceito de regeneração tecidual guiada relaciona-se com esta ideia, uma vez que por meio do uso das membranas de barreira busca-se a manutenção da cascata de eventos relacionadas à neoformação óssea. A manutenção do espaço para o crescimento ósseo e a

proteção do defeito fazem com que, mesmo em um espaço não preenchido por substitutos ou enxertos ósseos, seja possível haver crescimento a partir da ativação de fatores inflamatórios relacionados à coagulação para o recrutamento de células mesenquimais indiferenciadas oriundas da periferia do defeito que sofrem estímulos para diferenciação iniciando a deposição de matriz óssea a partir da formação de uma matriz colágena (OMAR et al., 2019a). Esse processo é guiado por diversos fatores na comunicação célula-célula para geração da resposta tecidual frente à presença do defeito ósseo e da membrana utilizada e sabe-se que as propriedades oclusivas da membrana na regeneração tecidual guiada têm relação com o recrutamento de células progenitoras oriundas do tecido vascular presente no osso nativo que apresentam maior capacidade de transformação em células osteoblásticas (GRUBER; STADLINGER; TERHEYDEN, 2017). Soma-se à manutenção da angiogênese no defeito ósseo, a estabilidade mecânica promovida pela presença da membrana fazendo com que procedimentos de regeneração óssea guiada venham sendo utilizados com sucesso ao longo das últimas décadas (ATIEH et al., 2021; HÄMMERLE; JUNG; FELOUTZIS, 2002; SONG et al., 2020; STARCH-JENSEN; DELUIZ; TINOCO, 2020).

Outro fator importante relacionado à função das membranas de barreira, considerando as interações até o momento conhecidas entre o complexo processo de neoformação óssea e os materiais utilizados, está a imunomodulação promovida por fatores intrínsecos do processo de regeneração (ZHENG et al., 2021). A reação inflamatória frente à presença do defeito deve ser responsável pela sinalização celular nos estágios iniciais do reparo e apesar de ser geralmente evitada, seu controle pode contribuir com a angiogênese e

osteoclastogênese local, o que é determinante para a produção de um tecido neoformado funcional capaz de remodelação para a reabilitação desejada (FANG et al., 2020; SÖHLING et al., 2022; VASCONCELOS et al., 2016). Fatores inflamatórios vem sendo estudados pela sua capacidade de modular a resposta angiogênica e o aumento da sua expressão em estágios iniciais do reparo são relacionados à uma resposta biológica controlada e aumento de neoformação óssea (FRANZ et al., 2011; VASCONCELOS et al., 2016). Estes efeitos são observados em membranas que apresentam elevada biocompatibilidade como as membranas de colágeno (CHU et al., 2020) e devem ser investigadas para novos materiais, como as membranas desenvolvidas no presente trabalho. Produtos da degradação do BAGNb e do PBAT ainda não foram investigados em relação à sua influência em marcadores celulares para regeneração óssea. Vidros bioativos com composição semelhante, porém sem adição de nióbio vem sendo estudados recentemente, buscando o entendimento do papel destes componentes na ativação de grupamentos celulares relacionados à resposta imune, especialmente para o entendimento da sua influência na regulação de macrófagos pró e anti-inflamatórios, fundamentais nos processos de remodelação no microambiente ósseo (SADOWSKA; GINEBRA, 2020; ZHENG et al., 2021).

Já em relação ao PBAT, não existem publicações investigando em detalhes a resposta inflamatório promovida ao longo da sua aplicação; sabe-se que sua aplicação *in vivo* é segura (FUKUSHIMA et al., 2012; FUKUSHIMA; RASYIDA; YANG, 2013), conforme demonstrado no presente trabalho, porém a sua influência nos processos de inflamação e regeneração óssea ainda não foram explorados. Outros poliésteres de cadeia alifática, como o PLA e o PLGA,

já foram estudados quanto à sua relação com reações inflamatórias agudas e estimular à polarização celular. Enquanto o primeiro apresentou-se inerte ao não modificar a resposta imune *in vitro* (BERNARDO et al., 2022), o segundo apresentou intensa resposta pró-inflamatória (SÖHLING et al., 2022). Cabe ressaltar que apesar de pertencerem à um mesmo grupo de polímeros, o tempo de degradação, as modificações no comportamento mecânico a partir da implantação e os produtos oriundos da degradação são diferentes para cada material, o que pode alterar a resposta celular frente ao contato com cada polímero. Para investigar o efeito dos componentes estudados na produção das membranas de PBAT/BAGNb na resposta imune em estágios iniciais do reparo ósseo o tempo pós-operatório de sete dias foi incluído no presente estudo por ser compatível com o desfecho desejado. Análises futuras do material biológico coletado na amostra avaliada neste trabalho serão utilizadas para a verificação de marcadores celulares associados à inflamação.

A composição dos materiais apresenta um papel crucial na resposta tecidual durante a regeneração óssea. Apesar de serem descritas para a aplicação em regeneração tecidual guiada, sabe-se que as membranas comercialmente disponíveis apresentam marcantes diferenças entre as suas propriedades (CABALLE-SERRANO et al., 2018). Como anteriormente descrito, um ponto relevante na diferenciação entre as membranas disponíveis é a sua capacidade de ser reabsorvida ao longo do processo de reparo tecidual. Na produção de compósitos de PBAT/BAGNb deve-se garantir que haja a progressiva dissolução dos compostos para que a biodegradação seja efetiva. Enquanto a literatura apresenta relatos da degradação dos vidros bioativos (JONES, 2015), a bioreabsorção das membranas necessita ainda investigação.

No presente estudo a análise por microtomografia computadorizada de raios-x não permitiu a análise da membrana remanescente e por esse motivo ainda não se sabe o grau de reabsorção obtido nos tempos de acompanhamento. Com a realização de análises histológicas dentro das perspectivas futuras da análise da amostra estudada será possível elucidar a reabsorção da membrana de PBAT nas condições estudadas e, principalmente a influência da adição de partículas inorgânicas na cinética de degradação do material. A clivagem da cadeia éster do PBAT em processos biológicos já foi descrita para *scaffolds* (LM et al., 2022), mostrando-se acelerada em comparação à outros poliésteres quando estudada em diferentes condições ambientais (FU et al., 2020; FUKUSHIMA et al., 2012).

O aprimoramento das propriedades das membranas de barreira possibilita que suas funções sejam otimizadas para melhores desfechos clínicos. Como anteriormente exposto, o fechamento do defeito ósseo em primeira intenção é um dos pilares da ROG, contribuindo para a oclusão do defeito (RETZEPI; DONOS, 2010). A exposição, intencional ou não, da membrana de barreira pode acontecer e está relacionada a uma maior prevalência de microorganismos patogênicos relacionados à infecção do sítio cirúrgico. Complicações relacionadas à exposição acidental da membrana e infecção levam ao insucesso de 17% dos procedimentos de ROG (LIM et al., 2018). Nestes casos é necessária a reintervenção com frequente demanda por antibioticoterapia sistêmica faz com que o tempo para a reabilitação, a morbidade do paciente e os custos da terapia sejam aumentos. Membranas de barreira com capacidade antimicrobiana vem sendo desenvolvidas para permitir o melhor controle da adesão bacteriana na região do defeito impedindo que a exposição da membrana acidental gere insucessos clínicos e eventualmente possibilitando o

fechamento de feridas em segunda intenção sem prejuízo à proteção do defeito ósseo (TOLEDANO-OSORIO et al., 2022). Fármacos (KUO et al., 2022; MATHEW et al., 2017; TOLEDANO-OSORIO et al., 2021) e agentes antimicrobianos (PORRELLI et al., 2021) tem sido estudados para este fim e demonstrado eficácia contra bactérias prevalentes nestas infecções, como o *S. aureus*. Os resultados obtidos com as membranas de PBAT/BAGNb demonstram a possibilidade de combinar o efeito regenerativo encontrado neste estudo com possíveis agentes antimicrobianos na produção de membranas de dupla camada (FU et al., 2017). Neste caso, a camada contendo os agentes antimicrobianos seria posicionada voltada para a mucosa enquanto o BAGNb teria ação limitada ao tecido ósseo. É crucial, no entanto que estratégias de liberação prolongada e agentes antimicrobianos de baixo grau de toxicidade sejam considerados, visto que as membranas ficarão em íntimo contato com o tecido gengival e que a exposição da membrana no ambiente bucal pode resultar em perda da substantividade do agente antimicrobiano. Com esta demanda pelo controle de infecção local em ROG, desenham-se perspectivas futuras para o desenvolvimento de novos materiais na área da ROG, oportunizando a otimização da produção destes materiais visando a melhora dos desfechos clínicos para a reabilitações de pacientes com necessidade de ganho de volume ósseo.

## 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.

ALVES, A. R.; COUTINHO, A. DOS R. The Evolution of the Niobium Production in Brazil. **Materials Research**, v. 18, p. 106–112, fev. 2015.

ARSLAN, A. et al. Poly(butylene adipate-co-terephthalate) scaffolds: processing, structural characteristics and cellular responses. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 27, n. 18, p. 1841–1859, 11 dez. 2016.

ATIEH, M. A. et al. Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, p. CD010176, 26 abr. 2021.

AVILA-ORTIZ, G. et al. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 10, p. 950–958, out. 2014.

AVILA-ORTIZ, G.; CHAMBRONE, L.; VIGNOLETTI, F. Effect of alveolar ridge preservation interventions following tooth extraction: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46 Suppl 21, p. 195–223, jun. 2019.

BAINO, F.; FIORILLI, S.; VITALE-BROVARONE, C. Composite Biomaterials Based on Sol-Gel Mesoporous Silicate Glasses: A Review. **Bioengineering**, v. 4, n. 1, 24 fev. 2017.

BALBINOT, G. DE S. et al. Niobium addition to sol-gel derived bioactive glass powders and scaffolds: In vitro characterization and effect on pre-osteoblastic cell behavior. **Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials**, 18 jun. 2018.

BALBINOT, G. DE S. et al. Bone healing with niobium-containing bioactive glass composition in rat femur model: A micro-CT study. **Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials**, v. 35, n. 10, p. 1490–1497, out. 2019.

BARABASCHI, G. D. G. et al. Engineering Pre-vascularized Scaffolds for Bone Regeneration. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 881, p. 79–94, 2015.

BASLER, T. et al. Randomized controlled clinical study assessing two membranes for guided bone regeneration of peri-implant bone defects: 3-year results. **Clinical Oral Implants Research**, v. 29, n. 5, p. 499–507, 1 maio 2018.

BECKER, J. et al. Use of a new cross-linked collagen membrane for the treatment of dehiscence-type defects at titanium implants: a prospective, randomized-controlled double-blinded clinical multicenter study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 20, n. 7, p. 742–749, 1 jul. 2009.

BENIC, G. I.; HÄMMERLE, C. H. F. Horizontal bone augmentation by means of guided bone regeneration. **Periodontology** **2000**, v. 66, n. 1, p. 13–40, 1 out. 2014.

BERNARDO, M. P. et al. PLA/Hydroxyapatite scaffolds exhibit in vitro immunological inertness and promote robust osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells without osteogenic stimuli. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 2333, 11 fev. 2022.

**Bone Grafts And Substitutes Market Report,2022-2030**. Disponível em: <<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>>. Acesso em: 28 mar. 2022.

BOZKURT, A. et al. Differences in degradation behavior of two non-cross-linked collagen barrier membranes: an in vitro and in vivo study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 25, n. 12, p. 1403–1411, dez. 2014.

BUNYARATAVEJ, P.; WANG, H.-L. Collagen Membranes: A Review. **Journal of Periodontology**, v. 72, n. 2, p. 215–229, 2001.

BUSER, D. et al. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. **Clinical Oral Implants Research**, v. 1, n. 1, p. 22–32, dez. 1990.

CABALLE-SERRANO, J. et al. On the search of the ideal barrier membrane for guided bone regeneration. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, p. 0–0, 2018.

CAMPANA, V. et al. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 25, n. 10, p. 2445–2461, 1 out. 2014.

CASTRO, A. G. B. et al. Development of a PCL-silica nanoparticles composite membrane for Guided Bone Regeneration. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 85, p. 154–161, 1 abr. 2018.

CHAIWUTTHINAN, P. et al. Composites of poly(lactic acid)/poly(butylene adipate-co-terephthalate) blend with wood fiber and wollastonite: Physical properties, morphology, and biodegradability. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 136, n. 21, p. 47543, 5 jun. 2019.

CHAPPUIS, V.; ARAÚJO, M. G.; BUSER, D. Clinical relevance of dimensional bone and soft tissue alterations post-extraction in esthetic sites. **Periodontology** **2000**, v. 73, n. 1, p. 73–83, 2017.

CHEN, C.; DUBIN, R.; KIM, M. C. Emerging trends and new developments in regenerative medicine: a scientometric update (2000 – 2014). **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 14, n. 9, p. 1295–1317, 1 set. 2014.

CHOU, S.-F.; WOODROW, K. A. Relationships between mechanical properties and drug release from electrospun fibers of PCL and PLGA blends. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 65, p. 724–733, 2017.

CHU, C. et al. Modulation of foreign body reaction and macrophage phenotypes concerning microenvironment. **Journal of Biomedical Materials Research. Part A**, v. 108, n. 1, p. 127–135, jan. 2020.

CORDEIRO, J. M.; BARÃO, V. A. R. Is there scientific evidence favoring the substitution of commercially pure titanium with titanium alloys for the manufacture of dental implants? **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 71, p. 1201–1215, 1 fev. 2017.

CRANSTON, E. et al. CocrySTALLIZATION Model for Synthetic Biodegradable Poly(butylene adipate-co-butylene terephthalate). **Biomacromolecules**, v. 4, n. 4, p. 995–999, 1 jul. 2003.

CUCCHI, A. et al. Evaluation of complication rates and vertical bone gain after guided bone regeneration with non-resorbable membranes versus titanium meshes and resorbable membranes. A randomized clinical trial. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, v. 19, n. 5, p. 821–832, out. 2017.

D'ONOFRIO, A. et al. Development of novel strontium containing bioactive glass based calcium phosphate cement. **Dental Materials: Official Publication of the Academy of Dental Materials**, v. 32, n. 6, p. 703–712, 2016.

DOU, Q.; CAI, J. Investigation on Polylactide (PLA)/Poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT)/Bark Flour of Plane Tree (PF) Eco-Composites. **Materials (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 5, 19 maio 2016.

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.

ELGALI, I. et al. Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. **European Journal of Oral Sciences**, v. 125, n. 5, p. 315–337, 2017.

ELIAS, C. DE M. V. et al. In Vivo Evaluation of the Genotoxic Effects of Poly (Butylene adipate-co-terephthalate)/Polypyrrole with Nanohydroxyapatite Scaffolds for Bone Regeneration. **Materials (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 8, 24 abr. 2019.

EL-JAWHARI, J. J. et al. A crosslinked collagen membrane versus a non-crosslinked bilayer collagen membrane for supporting osteogenic functions of human bone marrow-multipotent stromal cells. **European Cells & Materials**, v. 37, p. 292–309, 24 abr. 2019.

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, p. 1–28, 15 2017.

FANG, J. et al. Tuning the immune reaction to manipulate the cell-mediated degradation of a collagen barrier membrane. **Acta Biomaterialia**, v. 109, p. 95–108, 1 jun. 2020.

FERREIRA, F. V. et al. An overview on properties and applications of poly(butylene adipate- co -terephthalate)-PBAT based composites. **Polymer Engineering & Science**, v. 59, n. s2, p. E7–E15, mar. 2019.

FRANZ, S. et al. Immune responses to implants – A review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials. **Biomaterials**, v. 32, n. 28, p. 6692–6709, 1 out. 2011.

FU, L. et al. Bilayer Poly(Lactic-co-glycolic acid)/Nano-Hydroxyapatite Membrane with Barrier Function and Osteogenesis Promotion for Guided Bone Regeneration. **Materials**, v. 10, n. 3, 3 mar. 2017.

FU, Y. et al. Biodegradation Behavior of Poly(Butylene Adipate-Co-Terephthalate) (PBAT), Poly(Lactic Acid) (PLA), and Their Blend in Freshwater with Sediment. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 17, p. E3946, 29 ago. 2020.

FUKUSHIMA, K. et al. PBAT based nanocomposites for medical and industrial applications. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 32, n. 6, p. 1331–1351, 1 ago. 2012.

FUKUSHIMA, K.; RASYIDA, A.; YANG, M.-C. Characterization, degradation and biocompatibility of PBAT based nanocomposites. **Applied Clay Science**, v. 80–81, p. 291–298, ago. 2013.

GAO, Y. et al. Advances in Modification Methods Based on Biodegradable Membranes in Guided Bone/Tissue Regeneration: A Review. **Polymers**, v. 14, n. 5, p. 871, 23 fev. 2022.

GARCIA, J. et al. Effect of membrane exposure on guided bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Implants Research**, v. 29, n. 3, p. 328–338, 1 mar. 2018.

GENG, Z. et al. Synthesis, characterization and the formation mechanism of magnesium- and strontium-substituted hydroxyapatite. **Journal of Materials Chemistry. B**, v. 3, n. 18, p. 3738–3746, 14 maio 2015.

GERRITSEN, A. E. et al. Tooth loss and oral health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 8, p. 126, 5 nov. 2010.

GILLMAN, C. E.; JAYASURIYA, A. C. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, v. 130, p. 112466, 1 nov. 2021.

GRUBER, R.; STADLINGER, B.; TERHEYDEN, H. Cell-to-cell communication in guided bone regeneration: molecular and cellular mechanisms. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, n. 9, p. 1139–1146, 1 set. 2017.

GUO, Y. et al. Study of Bone Regeneration and Osteointegration Effect of a Novel Selective Laser-Melted Titanium-Tantalum-Niobium-Zirconium Alloy Scaffold.

**ACS biomaterials science & engineering**, v. 5, n. 12, p. 6463–6473, 9 dez. 2019.

HAAG, D. G. et al. Oral Conditions and Health-Related Quality of Life: A Systematic Review. **Journal of Dental Research**, v. 96, n. 8, p. 864–874, jul. 2017.

HÄMMERLE, C. H. F.; JUNG, R. E. Bone augmentation by means of barrier membranes. **Periodontology 2000**, v. 33, p. 36–53, 2003.

HÄMMERLE, C. H. F.; JUNG, R. E.; FELOUTZIS, A. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 29 Suppl 3, p. 226–231; discussion 232-233, 2002.

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.

HENCH, L. L.; WEST, J. K. The sol-gel process. **Chemical Reviews**, v. 90, n. 1, p. 33–72, 1 jan. 1990.

HIDALGO PITALUGA, L. et al. Electrospun F18 Bioactive Glass/PCL-Poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-Membrane for Guided Tissue Regeneration. **Materials (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 3, 8 mar. 2018.

HUANG, X. et al. Current Trends in Research on Bone Regeneration: A Bibliometric Analysis. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 8787394, 27 maio 2020.

JIAN, J.; XIANGBIN, Z.; XIANBO, H. An overview on synthesis, properties and applications of poly(butylene-adipate-co-terephthalate)–PBAT. **Advanced Industrial and Engineering Polymer Research**, v. 3, n. 1, p. 19–26, 1 jan. 2020.

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

JUNG, R. E. et al. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years. **Clinical Oral Implants Research**, v. 24, n. 10, p. 1065–1073, 1 out. 2013.

KASHANI RAHIMI, S. et al. Structure and Biocompatibility of Bioabsorbable Nanocomposites of Aliphatic-Aromatic Copolyester and Cellulose Nanocrystals. **Biomacromolecules**, v. 18, n. 7, p. 2179–2194, 10 jul. 2017.

KASSEBAUM, N. J. et al. Global Burden of Severe Tooth Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. **Journal of Dental Research**, v. 93, n. 7 Suppl, p. 20S-28S, jul. 2014.

KEOGH, M. B.; O'BRIEN, F. J.; DALY, J. S. Substrate stiffness and contractile behaviour modulate the functional maturation of osteoblasts on a collagen-GAG scaffold. **Acta Biomaterialia**, v. 6, n. 11, p. 4305–4313, nov. 2010.

KUO, Y.-J. et al. Angiogenesis, Osseointegration, and Antibacterial Applications of Polyelectrolyte Multilayer Coatings Incorporated With Silver/Strontium Containing Mesoporous Bioactive Glass on 316L Stainless Steel. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 10, p. 818137, 11 fev. 2022.

LI, S. et al. Hard tissue stability after guided bone regeneration: a comparison between digital titanium mesh and resorbable membrane. **International Journal of Oral Science**, v. 13, n. 1, p. 37, 16 nov. 2021.

LIM, G. et al. Wound Healing Complications Following Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 33, n. 1, p. 41–50, fev. 2018.

LM, U. et al. 3D printing of poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT)/niobium containing bioactive glasses (BAGNb) scaffolds: Characterization of composites, in vitro bioactivity, and in vivo bone repair. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, v. 16, n. 3, mar. 2022.

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, 2014.

MACBETH, N. et al. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, n. 8, p. 982–1004, ago. 2017.

MACHADO, D. B. et al. Monitoring the progress of health-related sustainable development goals (SDGs) in Brazilian states using the Global Burden of Disease indicators. **Population Health Metrics**, v. 18, n. 1, p. 7, 30 set. 2020.

MASOUDI RAD, M. et al. Fabrication and characterization of two-layered nanofibrous membrane for guided bone and tissue regeneration application. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 75–87, 1 nov. 2017.

MATHEW, A. et al. Antimicrobial and Immunomodulatory Surface-Functionalized Electrospun Membranes for Bone Regeneration. **Advanced Healthcare Materials**, v. 6, n. 10, maio 2017.

MORASCHINI, V. et al. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 44, n. 3, p. 377–388, mar. 2015.

NYMAN, S. Bone regeneration using the principle of guided tissue regeneration. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 18, n. 6, p. 494–498, 1991.

OBATA, A. et al. Effects of niobium ions released from calcium phosphate invert glasses containing Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> on osteoblast-like cell functions. **ACS applied materials & interfaces**, v. 4, n. 10, p. 5684–5690, 24 out. 2012.

OMAR, O. et al. Barrier membranes: More than the barrier effect? **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46, n. S21, p. 103–123, 2019a.

OMAR, O. et al. Barrier membranes: more than the barrier effect? **Journal of Clinical Periodontology**, 22 jan. 2019b.

PARK, J.-Y. et al. Guided bone regeneration using 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC)-cross-linked type-I collagen membrane with biphasic calcium phosphate at rabbit calvarial defects. **Biomaterials Research**, v. 19, p. 15, 2015.

PERES, M. A. et al. Tooth loss in Brazil: analysis of the 2010 Brazilian Oral Health Survey. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 78–89, dez. 2013.

PERES, M. A. et al. Oral diseases: a global public health challenge. **Lancet (London, England)**, v. 394, n. 10194, p. 249–260, 20 jul. 2019.

PFAU, M. R. et al. Evaluation of a self-fitting, shape memory polymer scaffold in a rabbit calvarial defect model. **Acta Biomaterialia**, v. 136, p. 233–242, 1 dez. 2021.

PLACKETT, D. et al. Biodegradable composites based on l-poly lactide and jute fibres. **Composites Science and Technology**, v. 63, n. 9, p. 1287–1296, jul. 2003.

PORRELLI, D. et al. Antibacterial Electrospun Polycaprolactone Membranes Coated with Polysaccharides and Silver Nanoparticles for Guided Bone and Tissue Regeneration. **ACS applied materials & interfaces**, v. 13, n. 15, p. 17255–17267, 21 abr. 2021.

PRADEEP, K. 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.

PRADHAN, D. et al. Investigating the structure and biocompatibility of niobium and titanium oxides as coatings for orthopedic metallic implants. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 58, p. 918–926, 1 jan. 2016.

RETZEPI, M.; DONOS, N. Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. **Clinical Oral Implants Research**, v. 21, n. 6, p. 567–576, 1 jun. 2010.

RUIZ-CLAVIJO, A. et al. Effect of Calcium Precursor on the Bioactivity and Biocompatibility of Sol-Gel-Derived Glasses. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 10, n. 1, 23 fev. 2019.

SADOWSKA, J. M.; GINEBRA, M.-P. Inflammation and biomaterials: role of the immune response in bone regeneration by inorganic scaffolds. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, n. 41, p. 9404–9427, 28 out. 2020.

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.

SASKA, S. et al. Polydioxanone-Based Membranes for Bone Regeneration. **Polymers**, v. 13, n. 11, p. 1685, 21 maio 2021.

SCHWARZ, F.; SCHMUCKER, A.; BECKER, J. Long-term outcomes of simultaneous guided bone regeneration using native and cross-linked collagen membranes after 8 years. **Clinical Oral Implants Research**, v. 28, n. 7, p. 779–784, jul. 2017.

SHANKAR, S.; WANG, L.-F.; RHIM, J.-W. Incorporation of zinc oxide nanoparticles improved the mechanical, water vapor barrier, UV-light barrier, and antibacterial properties of PLA-based nanocomposite films. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 93, p. 289–298, 1 dez. 2018.

SÖHLING, N. et al. Early Immune Response in Foreign Body Reaction Is Implant/Material Specific. **Materials**, v. 15, n. 6, p. 2195, jan. 2022.

SONG, J.-C. et al. Clinical and histological evaluations of alveolar ridge augmentation using a novel bi-layered porous polyethylene barrier membrane. **Journal of Oral Science**, v. 62, n. 3, p. 308–313, 2020.

SOUZA, L. et al. Comprehensive in vitro and in vivo studies of novel melt-derived Nb-substituted 45S5 bioglass reveal its enhanced bioactive properties for bone healing. **Scientific Reports**, v. 8, 24 ago. 2018.

STARCH-JENSEN, T.; DELUIZ, D.; TINOCO, E. M. B. Horizontal Alveolar Ridge Augmentation with Allogeneic Bone Block Graft Compared with Autogenous Bone Block Graft: a Systematic Review. **Journal of Oral & Maxillofacial Research**, v. 11, n. 1, 31 mar. 2020.

SUBBIAH, R. et al. Prevascularized hydrogels with mature vascular networks promote the regeneration of critical-size calvarial bone defects in vivo. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, v. 15, n. 3, p. 219–231, 1 mar. 2021.

SUNANDHAKUMARI, V. J. et al. Fabrication and In Vitro Characterization of Bioactive Glass/Nano Hydroxyapatite Reinforced Electrospun Poly( $\epsilon$ -Caprolactone) Composite Membranes for Guided Tissue Regeneration. **Bioengineering (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 3, 15 jul. 2018.

THOMA, D. S. et al. Efficacy of lateral bone augmentation performed simultaneously with dental implant placement: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 46 Suppl 21, p. 257–276, jun. 2019.

THRIVIKRAMAN, G. et al. Rapid fabrication of vascularized and innervated cell-laden bone models with biomimetic intrafibrillar collagen mineralization. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 3520, 06 2019.

TOLEDANO-OSORIO, M. et al. Doxycycline-Doped Polymeric Membranes Induced Growth, Differentiation and Expression of Antigenic Phenotype Markers of Osteoblasts. **Polymers**, v. 13, n. 7, p. 1063, 28 mar. 2021.

TOLEDANO-OSORIO, M. et al. Antibiotic-Loaded Polymeric Barrier Membranes for Guided Bone/Tissue Regeneration: A Mini-Review. **Polymers**, v. 14, n. 4, p. 840, jan. 2022.

TROMBELLI, L. et al. Modeling and remodeling of human extraction sockets. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 35, n. 7, p. 630–639, jul. 2008.

VASCONCELOS, D. M. et al. Fibrinogen scaffolds with immunomodulatory properties promote in vivo bone regeneration. **Biomaterials**, v. 111, p. 163–178, dez. 2016.

WANG, B. et al. Recent advances in polymer-based drug delivery systems for local anesthetics. **Acta Biomaterialia**, v. 96, p. 55–67, 15 set. 2019.

WESSING, B.; LETTNER, S.; ZECHNER, W. Guided Bone Regeneration with Collagen Membranes and Particulate Graft Materials: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 33, n. 1, p. 87–100, jan. 2018.

XIE, Y. et al. Titanium mesh for bone augmentation in oral implantology: current application and progress. **International Journal of Oral Science**, v. 12, p. 37, 30 dez. 2020.

YOLUN, A. et al. Fabrication, characterization, and in vivo biocompatibility evaluation of titanium-niobium implants. **Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers. Part H, Journal of Engineering in Medicine**, v. 235, n. 1, p. 99–108, jan. 2021.

YU, T.; LI, Y. Influence of poly(butylene adipate-co-terephthalate) on the properties of the biodegradable composites based on ramie/poly(lactic acid). **Composites Part A: Applied Science and Manufacturing**, v. 58, p. 24–29, mar. 2014.

YU, Y. et al. Exploring polylactide/poly(butylene adipate-co-terephthalate)/rare earth complexes biodegradable light conversion agricultural films. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 127, p. 210–221, 15 abr. 2019.

ZENG, N. et al. Evaluation of novel resorbable membranes for bone augmentation in a rat model. **Clinical Oral Implants Research**, v. 27, n. 2, p. e8–e14, 1 fev. 2016.

ZHAO, D. et al. In situ fabrication of a titanium-niobium alloy with tailored microstructures, enhanced mechanical properties and biocompatibility by using selective laser melting. **Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications**, v. 111, p. 110784, jun. 2020.

ZHENG, K. et al. Immunomodulatory bioactive glasses for tissue regeneration. **Acta Biomaterialia**, Immunomodulatory Biomaterials. v. 133, p. 168–186, 1 out. 2021.

