

## BIOVIDROS COMO RESPOSTA AOS PROBLEMAS BIOMÉDICOS DO SÉCULO XXI

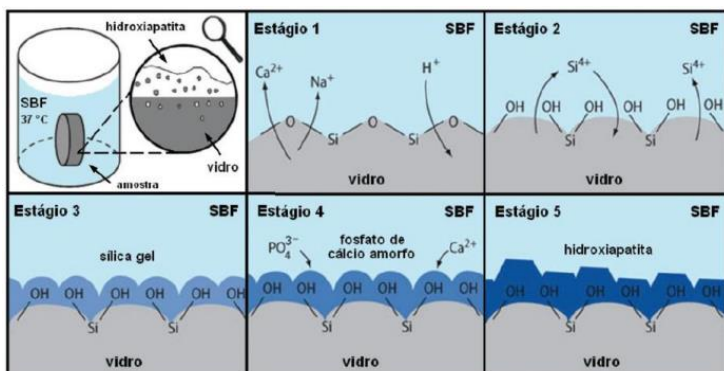
Na modernidade, os avanços tecnológicos contribuem para um aumento da expectativa de vida da população global. Isso deve-se ao fato de que melhores tratamentos são empregados em consequência de uma maior sapiência na área técnica. Todavia, o progresso científico é acompanhado com o maior número de casos de doenças, principalmente entre os mais idosos, como o câncer. Ao especificar esse cenário no contexto brasileiro, o caso agrava-se, pois segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a previsão é de que na próxima década, haja um aumento de 42% dos casos.<sup>[1]</sup>

Nesse viés, a doença se torna uma problemática mundial ao analisar que, como consequência do alto custo dos tratamentos, a cura está restrita a elite e, além disso, aqueles de baixa renda não possuem acesso nem ao diagnóstico, visto que a falta de conhecimento sobre o assunto acarreta na negligência para a realização de exames. Como efeito social, o câncer torna-se a segunda doença que mais mata no mundo, fato que poderia ser evitado caso houvesse um barateamento do custo dos procedimentos médicos. Ao evidenciar a chaga social em questão, estudos vêm sendo realizados a fim de diminuir o valor das terapias existentes, em todas as suas áreas, para que toda a população tenha acesso a uma saúde digna. Sobre esse panorama, o uso dos vidros se torna uma alternativa devido a facilidade de obtenção e baixo custo de operação.<sup>[2]</sup>

Os vidros são utilizados pela humanidade desde 7000 a.C. a 4000 a.C., sendo amplamente empregados na modernidade. Deste modo, devido as aplicações tecnológicas, o seu emprego varia desde a cadeia industrial com fins lucrativos aos centros cirúrgicos e laboratórios de pesquisa. Sobre esse contexto, a fim de possibilitar a interação desse material inorgânico com o corpo humano, surgem os biovidros, em que se altera a porcentagem de sua composição, posto que mantém as propriedades físicas, químicas e mecânicas.

A priori, para desenvolver características biológicas essenciais a matéria vítrea, vide a biocompatibilidade e estabilidade enzimática e hidrolítica, urge que ocorra modificações na composição do material.<sup>[3]</sup> Para isso, a fim de induzir atividades biológicas específicas, mantém-se a base estrutural, redes tridimensionais de  $SiO_2$  (dióxido de silício), porém com um menor teor, em torno de 45 a 53%, devido a adição de  $Na_2O$ ,  $CaO$  e  $P_2O_5$  (óxido de sódio, óxido de cálcio e pentóxido de fósforo, respectivamente). Dessarte, a mudança acarreta em menores unidades estruturais na matriz vítrea, o que favorece o processo de devitrificação no organismo. Ou seja, quanto menor o teor de sílica, maior a “quebra” do composto, o que permite a reabsorção pelo corpo humano e não causa rejeição biológica.<sup>[4]</sup> Ademais, ao adicionar caracteres cerâmicos ao composto, eleva-se a dureza e resistência mecânica, de fácil manuseio e com elasticidade mais próxima do tecido ósseo.<sup>[5]</sup> Com efeito, observa-se capacidade de utilizar esse material para preenchimento e regeneração óssea.<sup>[6]</sup>

A posteriori, para que o processo acima ocorra, é necessário que os biovidros estabelecem uma ligação biológica com o tecido ósseo, devido a formação de uma camada de Hidroxicarbonato apatita (HCA). Essa substância é responsável por integrar o material ao corpo humano a partir da interação com as fibras de colágeno existentes, devido a semelhança da composição química entre a HCA e o mineral ósseo. Logo, o processo de integração entre os vidros bioativos e o organismo humano ocorre de acordo com a Imagem 01.



**Imagem 01:** Formação de Hidroxicarbonato apatita (HCA) na superfície de um biovidros

**Fonte:**

<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/35437/5/S%c3%adntesePropriedadesBio.pdf>

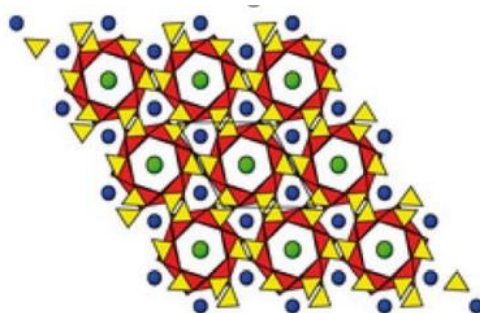
Na ilustração, observa-se que o primeiro estágio consiste em uma “troca iônica” entre  $Na^+$  e  $Ca^{2+}$  da superfície do vidro e os íons  $H^+$  e  $H_3O^+$  da solução, formando ligações entre o Silício e a Hidroxila (Si-OH), denominadas silanol. Nesse cenário, devido a retirada de íons de hidrogênio e hidrônio do sistema, há um aumento do pH da solução (potencial hidrogeniônico). Consequentemente, a sílica é atacada por grupos  $OH^-$ , responsáveis pela quebra da ligação entre o silício e oxigênio (O-Si-O), de modo a liberar  $Si(OH)_4$  na solução – etapa 2. No processo seguinte, ocorre a policondensação dos grupos silanol, originando uma camada porosa, sílica gel, a qual apresenta deficiência de cátions, fornecendo sítios negativos que irão estimular a precipitação dos íons fosfato e cálcio. O quarto estágio é marcado pela migração dos grupos  $Ca^{2+}$  e  $PO_4^{3-}$  para a camada de sílica gel, que forma um filme rico em  $CaO - P_2O_6$  e cresce de forma amorfa. Por fim, no último estágio, há a adesão de hidroxilas e carbonatos, presentes na solução, os quais são responsáveis pela cristalização da HCA a partir dos grupos fosfatos localizados na superfície.

Isso posto, decorrente dos íons de sílica e cálcio solúveis, há um acúmulo de produtos que altera a composição da solução e o pH do meio, de modo a proporcionar locais superficiais favoráveis a nucleação de HCA. Por conseguinte, a formação dessa camada ativa genes que estimulam células osteogênicas (capazes de se diferenciarem) a produzirem matriz óssea e fornecem um ambiente adequado para a fixação e multiplicação celular.<sup>[7]</sup> Outrossim, a alteração do pH configura um efeito bactericida, visto que a mudança altera o metabolismo de alguns microrganismos.<sup>[3]</sup> Dessarte, se os biovidros forem aplicados na forma de “scaffolds” (estruturas porosas), eles são capazes de estimular a angiogênese, processo o qual forma-se novos vasos sanguíneos, nesse caso, para nutrir o tecido em formação a partir da secreção de fatores de crescimento (fator de crescimento endotelial vascular – VEGF).<sup>[4]</sup> Dessa forma, substitui o biomaterial por um novo tecido.

Portanto, os biovidros se apresentam como um substituto em potencial de ossos autógenos (quando retirados do próprio paciente) e aloenxertos (ossatura proveniente de um banco tecidual) para procedimentos de preenchimento e regeneração óssea, porquanto possuem um menor custo e representam uma redução de procedimento cirúrgico, pois não é mais necessário haver um doador e um banco de ossos.

A posteriori, um atributo essencial aos vidros bioativos é a possibilidade de associar os elementos da tabela periódica, em sua maioria, a estrutura vítrea, o que permite existir aplicações diversas a esses materiais.<sup>[8]</sup> Por exemplo, ao incorporar o elemento flúor no material, ele irá formar a fluorapatita, que atua como inibidor da corrosão de ligas dentárias. Diferentemente, a prata potencializa o aspecto antibactericida; o estrôncio eleva o metabolismo de certas células, os osteoblastos, e impede a atividade de outras, os osteoclastos; e, o cálcio, favorece o processo de diferenciação dos osteoblastos e a precipitação de apatitas.<sup>[9]</sup>

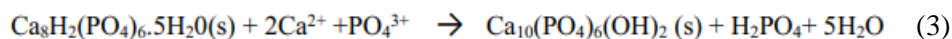
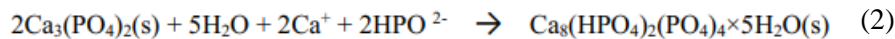
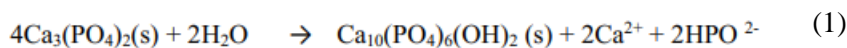
Nessa análise, ao especificar a atuação do flúor no organismo humano, ele é responsável por uma maior formação de apatita, devido ao fato de eliminar uma etapa do mecanismo de formação da hidroxiapatita (HA), pois há como produto direto a fluorapatita, devido ao fato do íon fluoreto ser menor que a hidroxila da HA, o que viabiliza o encaixamento direto no centro dos íons de cálcio, presentes na apatita, originando a fluorapatita, conforme a imagem abaixo:



**Imagem 02:** diagrama estrutural do cristal de apatita. Os tetraedros de  $PO_4$  estão em amarelo, o  $Ca^{2+}$  está representado em esferas azuis, o  $Ca^+$  menor está em poliedros vermelhos e os íons de flúor estão em esferas verdes.

**Fonte:** [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/30346/1/Disserta%20a7%20a3o\\_IngridElen.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/30346/1/Disserta%20a7%20a3o_IngridElen.pdf)

Com efeito, o fato da fluorapatita ser um produto direto da reação do flúor no organismo, inibe a formação do octa-cálcio-fosfato (OCP), um precursor da HA, conforme as reações químicas a seguir:



Segundo aos processos supracitados, na reação 1, a partir da hidrólise dos fosfatos de cálcio, forma-se HA, porém ocorre a formação simultânea de OCP penta-hidratado, consoante a reação 2. Por conseguinte, observa-se que além do OCP ser importante para a nucleação da HA, em condições específicas, ele também pode originá-la, concomitantemente a reação 3.<sup>[3]</sup> Desse modo, a interferência da fluorapatita resulta em uma interrupção dos processos descritos, o que justifica o fato da adição de flúor ocorrer apenas em tratamentos odontológicos, visto que nesse contexto, a não produção de HA representa uma vantagem, pois esta apresenta uma menor estabilidade química devido à baixa solubilidade em meio ácido (pH do meio bucal varia em torno de 4,5). Como resultado, a aplicação de íons fluoretos ocorre em tratamentos odontológicos.<sup>[9]</sup>

Não obstante, a matriz vítrea pode ser dopada com materiais ferromagnéticos, com a finalidade de tornar os biovidros promissores no tratamento do câncer por meio da técnica de hipertermia (aquecimento da região tumoral). Nesse método, há a incorporação de uma fase magnética aos biovidros, de modo que o composto permaneça compatível com o organismo a ser implantado.<sup>[5]</sup>

Esse procedimento terapêutico promove a elevação da temperatura do tumor por um campo magnético alternado externo de alta intensidade e frequência, em que as nanopartículas magnéticas são aquecidas e, ao atingirem a Temperatura de Curie ( $T_C$ ) – valor no qual a magnetização espontânea de materiais ferromagnéticos cai a zero – elas se tornam paramagnéticas (uma classificação dos materiais magnéticos de acordo com o seu comportamento). Por conseguinte, o aquecimento por histerese (conservação da magnetização adquirida devido a aplicação de um campo magnético) é interrompido e essa temperatura final será utilizada para o aquecimento do tecido afetado. Entretanto, nos vidros, o valor térmico pode ser controlado por meio da concentração de estrôncio na composição, o que representa um fator imprescindível para a técnica em pauta, visto que a ausência da segurança pode causar danos ao corpo humano.

Em segunda análise, o calor oriundo da hipertermia é responsável por induzir a necrose das células mutantes, além de inativar proteínas necessárias para o funcionamento do metabolismo e induzir a expressão das proteínas “heat-shock”, localizadas na membrana celular, que passam a exercer a função de defesa imunológica contra o câncer. Ademais, o ambiente intratumoral torna-se ácido, hipóxico e nutricionalmente deficiente, o que aumenta a probabilidade de combate à doença.

Essa técnica torna-se atrativa para a medicina pois ela reduz a toxicidade ocasionada pela radioterapia e a quimioterapia, além de não afetar os tecidos saudáveis ao redor, devido a distribuição heterogênea da vasculatura da região afetada, impedindo a troca de calor com a parte sadia do organismo.<sup>[9]</sup>

Em continuidade, a versatilidade dos vidros bioativos permite também a adição de elementos radioativos em sua estrutura, o que confere potencial para a utilização desses compostos na braquiterapia, uma técnica alternativa para o tratamento de doenças cancerígenas. A base do procedimento é o implante de sementes radioativas nos órgãos onde se encontram o tumor ou, ao redor, que liberam uma quantidade de dose expressiva no alvo.<sup>[8]</sup> Majoritariamente, as sementes são constituídas de  $^{125}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ ,  $^{198}\text{Au}$  ou  $^{103}\text{Pd}$  e, devido a necessidade dos elementos serem produzidos por aceleradores de prótons, o tratamento apresenta um alto custo tecnológico. A técnica de produção das sementes é patenteada pelas indústrias, de modo a haver uma variedade das mesmas, assim como restrições aos estudos sobre os procedimentos completos. Entretanto, a pesquisa baseia-se na inserção dos radioisótopos envoltos em uma cápsula de titânio, devido a sua leveza e biocompatibilidade, e substrato de prata em uma solução com NaCl (Cloreto de Sódio) e NaOH (Hidróxido de Sódio). Consequentemente, forma-se cloretos de prata, que irão reagir com o elemento presente no material, o qual está contido em uma pequena proporção na forma radioativa e, em maior quantidade, de maneira inativa, de modo a haver uma troca iônica entre o elemento químico e o cloreto da superfície. Por conseguinte, forma-se uma camada insolúvel da substância produzida, que será selada (processo de união de metais e não-metais para obter coalescência entre os materiais) posteriormente no titânio.<sup>[13]</sup>

Todavia, em virtude do encarecimento do processo, a utilização de sementes cerâmicas radioativas, biocompatíveis e biodegradáveis apresenta-se como uma possibilidade benéfica no tratamento cancerígeno. A partir da utilização do  $^{153}\text{Sm}$  (Samário-153), o qual possui uma alta atividade na emissão de partículas radioativas em um menor período de tempo, em relação aos elementos empregados no contexto hodierno, um tratamento com um baixo fluxo de ativação neutrônica e, um período de meia-vida inferior a técnica convencional (48 horas), estabelece-se uma viabilidade de baixo custo para a técnica.<sup>[11,12]</sup> Diferentemente do processo supracitado, a incorporação do Sm ocorre durante a síntese dos biovidros via hidrólise e condensação de um alcóxido metálico e, posteriormente, as sementes serão submetidas ao feixe de nêutrons, o qual gera a atividade radioativa.<sup>[14]</sup>

Enfim, os vidros estão cada vez mais presentes no cotidiano do homem. Observa-se a sua utilização desde os vitrais das catedrais até as fibras ópticas. Nesse prisma, uma de suas aplicações é no campo da medicina, em consequência do aumento das doenças do período contemporâneo. Sob essa perspectiva, a ciência une-se a biologia para solucionar os problemas modernos, de modo a originar os biovidros ou vidros bioativos. A fim de manter-se as propriedades existentes e, aplicar as biológicas, são adicionadas características vitrocerâmicas em sua estrutura, para melhor manuseio e semelhança com o corpo humano.

Em suma, conclui-se que o emprego desses compostos dentro dos centros cirúrgicos e em ambientes hospitalares representa um avanço importante para a cura de doenças, como o câncer, ou na melhora de qualidade de vida, como na recomposição óssea. Aliado as vantagens que a matriz vítrea desempenha no organismo, o fato de apresentarem um baixo valor de produção e, fácil manipulação para alteração das características, de modo a enfatizar ou diminuir fatores de acordo com cada quadro clínico, tornam esse material essencial para a continuidade da tecnologia biomédica e aumento da expectativa de vida mundial.

Fontes:

- [1]<http://www.oncoguia.org.br/conteudo/brasil-deve-ter-aumento-de-42-nos-casos-de-cancer-na-proxima-decada-diz-estudo/13862/42/> > acessado em 25/02/2023
- [2]<https://www.mdpi.com/1996-1944/18/9/3187/> > acessado em 25/02/2023
- [3][https://arquivos.cruzeirodosuleducacional.edu.br/principal/old/revista\\_odontologia/pdf/setembro\\_dezembro\\_2006/utilizacao\\_vidros\\_bioativos.pdf](https://arquivos.cruzeirodosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf/setembro_dezembro_2006/utilizacao_vidros_bioativos.pdf) > acessado em 22/02/2023
- [4][https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/15315/DISSERTACAO\\_GEOVANA\\_VersaoDefinitiva.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.ufscar.br/bitstream/handle/ufscar/15315/DISSERTACAO_GEOVANA_VersaoDefinitiva.pdf?sequence=1&isAllowed=y) > acessado em 22/02/2023
- [5]<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/35437/5/S%c3%adntesePropriedadesBio.pdf> > acessado em 22/02/2023
- [6]<https://www.ufrgs.br/vitrinetecnologica/biotecnologia/biovidro/#:~:text=O%20biovidro%20foi%20produzido%20com,ou%20de%20outros%20tecidos%20mineralizados> > acessado em 22/02/2023
- [7]<https://revistapesquisa.fapesp.br/implante-com-biovidro/> > acessado em 22/02/2023
- [8][https://abceram.org.br/wp-content/uploads/area\\_associado/58/Marchi.php](https://abceram.org.br/wp-content/uploads/area_associado/58/Marchi.php) > acessado em 22/02/2023
- [9][https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/30346/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o\\_IngridElen.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/30346/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o_IngridElen.pdf) > acessado em 22/02/2023
- [10][https://www.ipen.br/portal\\_por/portal/interna.php?secao\\_id=743](https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=743) > acessado em 22/02/2023
- [11][https://www.ipen.br/biblioteca/cd/inac/2002/ENAN/E11/E11\\_269.PDF](https://www.ipen.br/biblioteca/cd/inac/2002/ENAN/E11/E11_269.PDF) > acessado em 22/02/2023
- [12] Roberto, Wanderley S, Campos, Tarcisio P.R. de, and Pereira, Marivalda M. Analysis of bioactive and radioactive glasses for prostatic cancer brachytherapy; Analise de vidros bioativos e radioativos para braquiterapia de cancer de prostata. Brazil: N. p., 2002. Web. > acessado em 22/02/2023
- [13][http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Maria%20Elisa%20Chuary%20Martins%20Rostelato\\_D.pdf](http://pelicano.ipen.br/PosG30/TextoCompleto/Maria%20Elisa%20Chuary%20Martins%20Rostelato_D.pdf) > acessado em 05/03/2023
- [14] [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8DUK5Z/1/wanderley\\_dos\\_santos\\_roberto.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-8DUK5Z/1/wanderley_dos_santos_roberto.pdf) > acessado em 05/03/2023