



SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA

MAGNETIC SCAFFOLDS MADE OF CHITOSAN AND/OR HYDROXYAPATITE FOR BONE TISSUE REGENERATION: A REVIEW OF THE LITERATURE

ANDAMIAJES MAGNÉTICOS DE QUITOSANO Y/O HIDROXIAPATITA PARA LA REGENERACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

Danyelle Garcia Guedes¹, Maria Eduarda Cunha², Renally Gomes Araújo³, Adriano Lima da Silva⁴, Marcelino Guedes de Lima⁵, Fabio Gondim Nepomuceno⁶, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa⁷

e432936

<https://doi.org/10.47820/recima21.v4i3.2936>

PUBLICADO: 03/2023

RESUMO

A incorporação e a exploração de partículas com propriedades magnéticas como um potencializador dos processos de regeneração óssea por meio de *scaffolds* tridimensionais tem sido uma estratégia na engenharia de tecido ósseo, o que possibilita obtenção de estruturas com capacidade responsiva à estímulos externos, inteligentes e bioativos. Nesse sentido, este artigo propõe uma revisão da literatura baseada em artigos de pesquisa primária com foco em *scaffolds* magnéticos de quitosana e/ou hidroxiapatita na regeneração do tecido ósseo. Com este fim foi realizada uma busca nas plataformas *Science Direct*, *Pubmed* e *Web of Science* no período entre 2020 a 2022 e a revisão foi conduzida por meio do *software* Start. Critérios de inclusão foram utilizados para a seleção dos periódicos mais relevantes e observou-se que dentre as estratégias de *scaffolds* magnéticos de quitosana e/ou hidroxiapatita reportadas, as mais significativas envolveram indução da osteogênese endocondral, aumento nas vias de formação de vasos sanguíneos no tecido ósseo lesado, sistema de liberação de fármaco, entrega de fatores de crescimento e combate de células tumorais. Os resultados demonstraram esses sistemas apresentam potencial promissor de aplicação em regeneração óssea.

PALAVRAS-CHAVE: *Scaffolds* magnéticos. Quitosana. Hidroxiapatita. Regeneração óssea. Engenharia de tecido ósseo.

ABSTRACT

The incorporation and exploration of particles with magnetic properties as an enhancer of bone regeneration processes through three-dimensional scaffolds has been a strategy in bone tissue engineering, which allows obtaining structures with responsive capacity to external stimuli, intelligent and bioactive. In this sense, this paper proposes a literature review based on primary research articles focusing on magnetic chitosan and/or hydroxyapatite scaffolds in bone tissue regeneration. To this end, a search was performed on the platforms Science Direct, Pubmed and Web of Science in the period between 2020 and 2022 and the review was conducted using the Start software. Inclusion criteria were used to select the most relevant journals and it was observed that among the magnetic chitosan and/or hydroxyapatite scaffold strategies reported, the most significant involved induction of endochondral osteogenesis, increase in blood vessel formation pathways in injured bone tissue, drug

¹ Mestranda no Programa de Pós-Graduação de Ciência e Engenharia de Materiais na Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

² Graduanda em Engenharia Química na Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

³ Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

⁴ Pesquisador CNPq-UFCG, Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Campina Grande – UFCG.

⁵ Doutor e professor do Departamento de Odontologia na Universidade Estadual da Paraíba - UEPB.

⁶ Doutor em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Campina Grande – UFCG Médico ortopedista.

⁷ Professora orientadora, doutora na Unidade Acadêmica de Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande - UAEMa-UFCG.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

delivery system, delivery of growth factors, and tumor cell combat. The results showed that these systems have promising potential for application in bone regeneration.

KEYWORDS: *Magnetic scaffolds. Chitosan. Hydroxyapatite. Bone regeneration. Bone tissue engineering.*

RESUMEN

La incorporación y exploración de partículas con propiedades magnéticas como potenciador de procesos de regeneración ósea a través de andamiajes tridimensionales ha sido una estrategia en ingeniería de tejidos óseos, que permite obtener estructuras con capacidad de respuesta a estímulos externos, inteligentes y bioactivas. En este sentido, este artículo propone una revisión bibliográfica basada en artículos de investigación primaria centrados en andamios magnéticos de quitosano y/o hidroxiapatita en regeneración de tejido óseo. Para ello, se realizó una búsqueda en las plataformas Science Direct, Pubmed y Web of Science en el periodo comprendido entre 2020 y 2022 y la revisión se llevó a cabo utilizando el software Start. Se utilizaron criterios de inclusión para seleccionar las revistas más relevantes y se observó que entre las estrategias de andamios magnéticos de quitosano y/o hidroxiapatita reportadas, las más significativas involucraban la inducción de la osteogénesis endocondral, el aumento de las vías de formación de vasos sanguíneos en el tejido óseo lesionado, el sistema de administración de fármacos, la administración de factores de crecimiento y el combate de células tumorales. Los resultados mostraron que estos sistemas presentan un potencial prometedor para su aplicación en la regeneración ósea.

PALABRAS CLAVE: *Andamios magnéticos. Chitosán. Hidroxiapatita. Regeneración ósea. Ingeniería de tejidos óseos.*

INTRODUÇÃO

O campo da Engenharia de Tecido Ósseo (ETO) se empenha no desenvolvimento de inovadoras estratégias para superar as limitações das abordagens atuais na regeneração óssea, incluindo autoenxertos, aloenxertos e substitutos ósseos sintéticos (1). O sucesso da regeneração óssea *in situ* é função do efetivo recrutamento de células-tronco hospedeiras ou células progenitoras para o implante, para que possibilite a indução das células infiltradas em linhagem celular específica do tecido para a regeneração sua funcional (2). Nos últimos anos, o *design* de *scaffolds* tem sido o cerne da ETO. Sendo seu objetivo central promover o reparo de defeitos ósseos por meio do recrutamento do próprio tecido do paciente, tais estruturas catalisam as células ósseas e fornecem substrato de adesão, proliferação, migração e diferenciação celular, se comportando como a matriz extracelular (MEC) em tecidos ósseos naturais (3, 4).

Scaffolds tridimensionais (3D) podem simular a matriz extracelular, fornecendo além de suporte mecânico, um ambiente atraente para fixação, proliferação e diferenciação celular (2). A reconstrução desse ambiente dinâmico *ex vivo* pode ser alcançada por meio do *design* de biomateriais que podem responder à estimulação exógena (incluindo luz, estimulação elétrica, ultrassom e campos magnéticos) como forma de fornecer meio propício aos processos de regeneração. Esses biomateriais responsivos a estímulos podem ser integrados em *scaffolds* para investigar a resposta das células-tronco *in vitro* e *in vivo* e oferecem muitos caminhos de manipulação



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

celular: pistas bioquímicas, mudanças nas propriedades do *scaffolds*, liberação de drogas, estresse mecânico e sinalização elétrica (5).

Diferentes fontes têm sido buscadas para desenvolver biomateriais poliméricos e cerâmicos biodegradáveis aprimorados para mimetizar, tanto quanto possível, as características do tecido ósseo (1, 6). Sendo o osso uma modalidade de material híbrido, a produção de *scaffolds* pode ser baseada na sinergia de componentes orgânico-inorgânicos como forma de promover compensações ideais entre estabilidade, propriedades mecânicas e outras funções (como permeabilidade, biocompatibilidade, propriedades hidrofílicas ou hidrofóbicas, *etc.*) (7).

Scaffolds híbridos bioativos de quitosana e hidroxiapatita (HAp) são potencialmente estudados, visto que ambos os materiais apresentam uma gama de propriedades que os tornam atrativos para aplicações biológicas e assim, a combinação de ambos em um só material é ainda mais promissor. A quitosana é um material orgânico de ampla importância na ETO, altamente biocompatível, fácil formação de filme, ação antibacteriana, biodegradabilidade e propriedade hemostática são suas principais características. Esse componente possui estrutura química da cadeia polissacarídica semelhante ao glicosaminoglicano (um dos principais componentes da matriz extracelular óssea) (8). A HAp, por sua vez, é o mineral termodinamicamente mais estável em fluidos corporais e é o principal componente do osso. A HAp apresenta excelente biocompatibilidade e osteocondução e adesão celular, fatores que possibilitaram a HAp ganhar amplo reconhecimento como um material biomédico usado no reparo ósseo (9). Quando combinados quitosana e HAp, sejam na forma de materiais híbridos, compósitos, estruturas porosas, nanofibras, membranas, *scaffolds*, entre outros, tem-se que a quitosana atua como matriz polimérica e a HAp como o suporte de carga para o reforço.

Os *scaffolds* a base de quitosana usados na regeneração de tecidos duros, uma condição crítica é sua capacidade de suporte de carga, por ser um polímero flexível, a quitosana não atende às propriedades mecânicas dos ossos naturais. Desta forma, a HAp possibilita a superação desse obstáculo, conferindo a rigidez mecânica adequada ao sistema, formando assim o *scaffolds* de quitosana/HAp (10-17).

As pesquisas em *scaffolds* de quitosana/HAp fazem parte de um campo bastante atrativo na ETO, assim, evidencia-se a possibilidade de incorporação de novas funcionalidades nessas estruturas de forma a obter estruturas mais inteligentes e efetivas na influência em canais iônicos e nas vias bioquímicas das células. Deste modo, a intervenção terapêutica a partir *scaffolds* magneticamente responsivos possibilitam a resposta à campos magnéticos aplicados externamente, isso, por sua vez, pode induzir estímulos direcionados e controlados com precisão espacial e com alta penetração nos tecidos, o que permite estimulação controlada não invasiva após a implantação (18-23).

A crescente quantidade de trabalhos experimentais orientados ao estudo de *scaffolds* magneticamente responsivos indica o potencial da incorporação de propriedades, como a a entrega



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

local de drogas (24), proteínas e células em sistemas de liberação sob demanda (19, 20, 22, 25-28). Ainda assim, estudos sistemáticos que conduzam a respeito dos avanços dessa área são ainda escassos, especialmente considerando *scaffolds* magnéticos de quitosana/HAp.

Neste sentido, a análise tecnológica e a revisão da literatura científica são instrumentos imprescindíveis capazes de contribuir em processos de tomada de decisão, especialmente no setor da ciência dos materiais interligado a biomedicina onde há uma busca contínua por estratégias mais eficientes de intervenção clínica terapêutica dos pacientes (29). Por esta razão, o objetivo desse trabalho foi desenvolver uma prospecção tecnológica, com foco na análise do cenário atual em relação às pesquisas abrangendo *scaffolds* magnéticos de quitosana/HAp para regeneração óssea, relacionando artigos científicos publicados.

MÉTODO

A análise científica e tecnológica foi desenvolvida com base em artigos científicos experimentais publicados sobre a temática “*scaffolds* magnéticos de quitosana-hidroxiapatita para regeneração óssea”. A revisão sistemática foi conduzida por meio do *software* Start (*State of the Art through Systematic Review*), desenvolvido pelo Laboratório de Pesquisa em Engenharia de *Software* (LAPES), do Departamento de Ciência da Computação da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar). A busca por artigos científicos foi realizada em dezembro de 2022 por meio das plataformas *Science Direct* (Elsevier), *Pubmed* e *Web of Science* utilizando a *string* de busca: “*scaffolds AND magnetic AND chitosan AND hydroxyapatite AND ("bone tissue")*”, sendo considerados artigos que apresentassem esses termos no título e/ou no resumo que foram publicados entre os anos de 2020 e 2022.

A presente revisão incluiu estudos originais revisados por pares que foram submetidos à critérios de elegibilidade. Os critérios de inclusão adotados foram: (1) Língua inglesa. (2) *Scaffolds* de quitosana e/ou hidroxiapatita. (3) *Scaffolds* magnéticos de quitosana e/ou hidroxiapatita. (4) Aplicação em regeneração óssea. Apenas artigos de pesquisa primária originais foram considerados, portanto, cartas, editoriais, artigos de revisão, conferências, patentes e resumos de reuniões e estudos que envolviam ETO foram excluídos.

Os artigos foram inicialmente selecionados para avaliação da elegibilidade com base nos critérios de inclusão e, posteriormente, o texto completo foi avaliado para determinar a relevância do trabalho para os investigadores quanto ao uso de partículas magnéticas no arcabouço produzido. Ao longo da seleção, foram extraídas as seguintes informações: tipos de *scaffolds*, tipos de partículas magnéticas, métodos de avaliação, grupos investigados e principais resultados. Os artigos selecionados foram revisados, avaliados e discutidos pelos autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 1 apresenta o protocolo de revisão utilizado na busca dos artigos. Após a remoção



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE
TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva,
Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

dos trabalhos que não faziam parte do escopo de pesquisa central e que não representavam o tratamento ósseo com *scaffolds* de quitosana e hidroxiapatita, 75 artigos foram avaliados quanto aos critérios de elegibilidade. Com base na aplicação dos critérios observou-se que somente a *Science Direct* e a *Web of Science* reportaram publicações elegíveis, assim, 9 artigos foram incluídos na revisão de literatura, dos quais 89% foram identificados na *Science Direct* e 11% na *Web of Science*.

Na fase de aplicação dos critérios de elegibilidade com a leitura do texto completo os artigos foram divididos em quatro grupos: Grupo 1 - *Scaffolds* de quitosana e HAp com uso de propriedades magnéticas; Grupo 2 - *Scaffolds* de quitosana sem HAp com uso de propriedades magnéticas; Grupo 3 - *Scaffolds* de quitosana e/ou HAp sem uso de propriedades magnéticas; Grupo 4 – Trabalhos fora do escopo da pesquisa. A distribuição de periódicos em função desses quatro grupos encontra-se ilustrada na Figura 2.

A distribuição ao longo dos anos relacionados na busca dos trabalhos identificados para o Grupo 1 e Grupo 2 encontra-se ilustrado na Figura 3. Pode-se observar um crescente interesse no estudo e desenvolvimento de produções científicas de *scaffolds* magnéticos de quitosana com ou sem hidroxiapatita como enxerto ósseo ao longo dos últimos anos. Destaca-se a redução de publicações reportadas no ano de 2021 como um resultado das implicações devido às medidas de isolamento social vivenciadas nesse período devido à pandemia da Covid-19 que impediu o desenvolvimento experimental de pesquisas em diversas áreas de estudo.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE
TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva,
Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

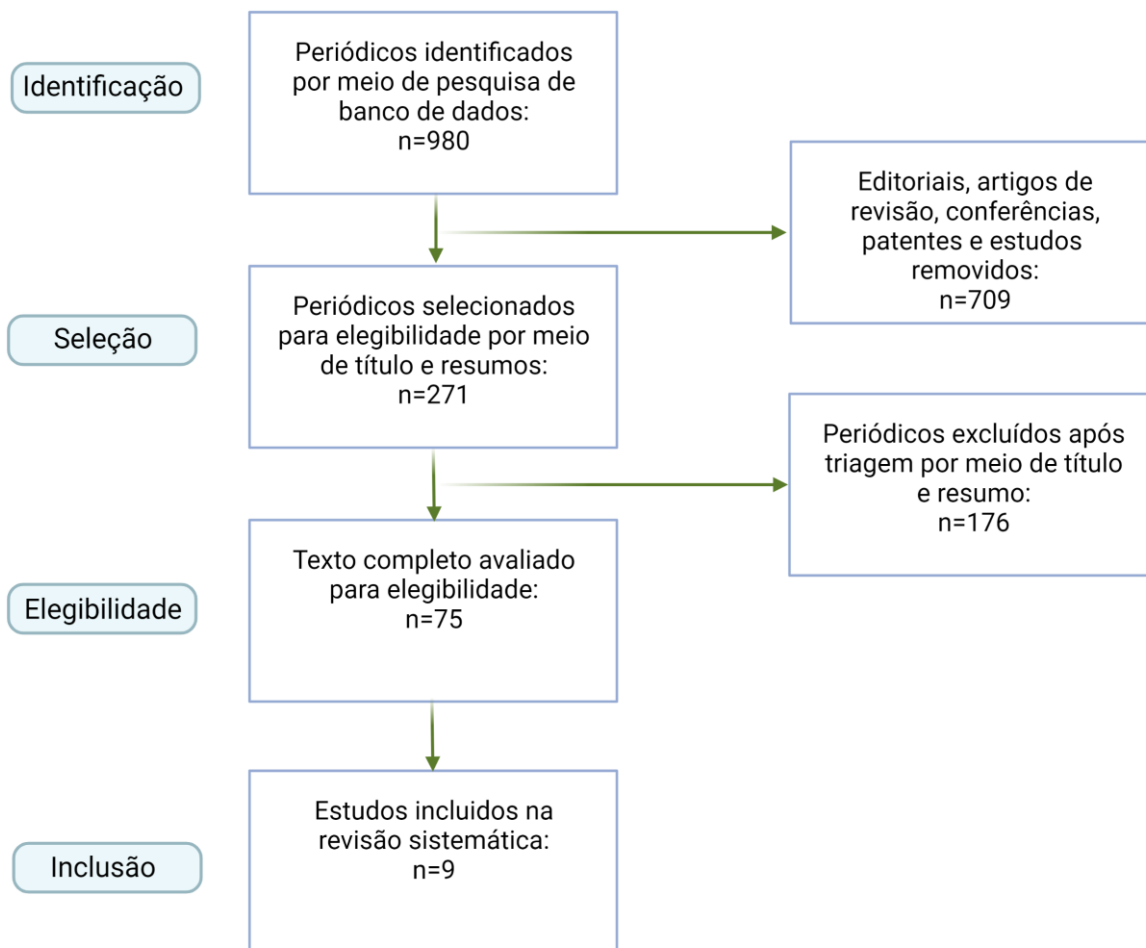


Figura 1 – Fluxograma de busca de artigos na *Science Direct*, *Pubmed* e *Web of Science*



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

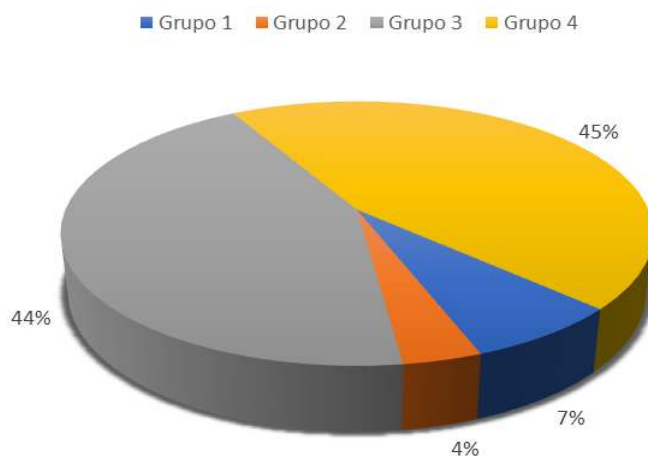


Figura 2 – Distribuição de periódicos com base nos Grupos 1, 2, 3 e 4

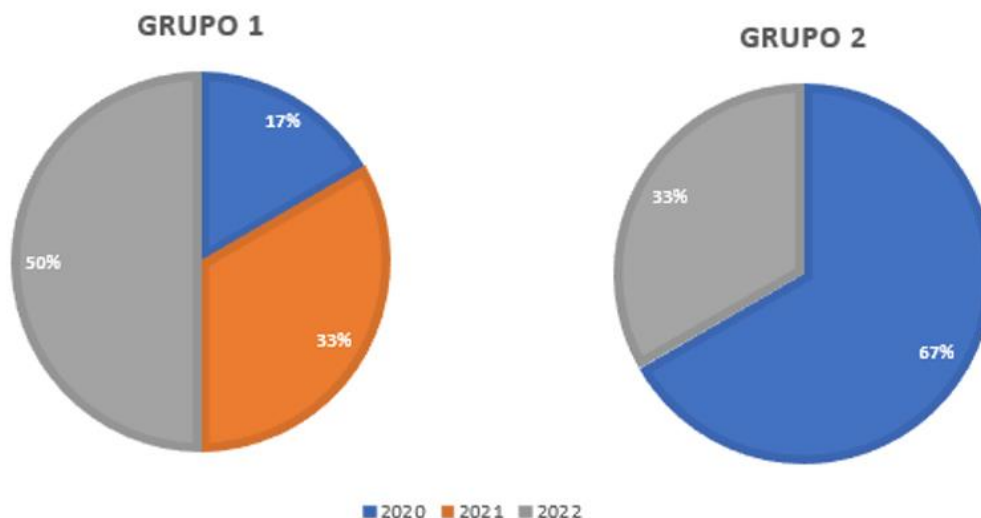


Figura 3 – Distribuição de trabalhos dos Grupos 1 e 2 ao longo dos anos de 2020, 2021 e 2022

Considerando a crescente importância do estudo de *scaffolds* de quitosana-HAp para aplicações em ETO, os artigos incluídos ao longo do levantamento bibliográfico foram resumidos, sendo destacados os principais resultados encontrados por seus autores.

Lin, Huang (28) fabricou *scaffold* de hidrogel de quitosana com nanopartículas magnéticas por meio de impressão 3D. Os efeitos do magnetismo de acoplamento indutivo nas células ósseas foram estudados na presença de uma força magnética externa. Foi observado que a força de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

acoplamento indutivo de *scaffolds* magnéticos de quitosana promoveu o crescimento e a mineralização das células ósseas. Com a presença do magnetismo de acoplamento indutivo, as células osteoblásticas apresentaram maior proliferação, produção de colágeno tipo I, expressão de fosfatase alcalina e mineralização ($p < 0,01$) (Figura 4). Foi observada proliferação celular ao longo dos poros interconectados do *scaffold* o que comprovou que o acoplamento indutivo invocou respostas osteogênicas adicionais nas células ósseas, além dos efeitos positivos da força magnética externa.

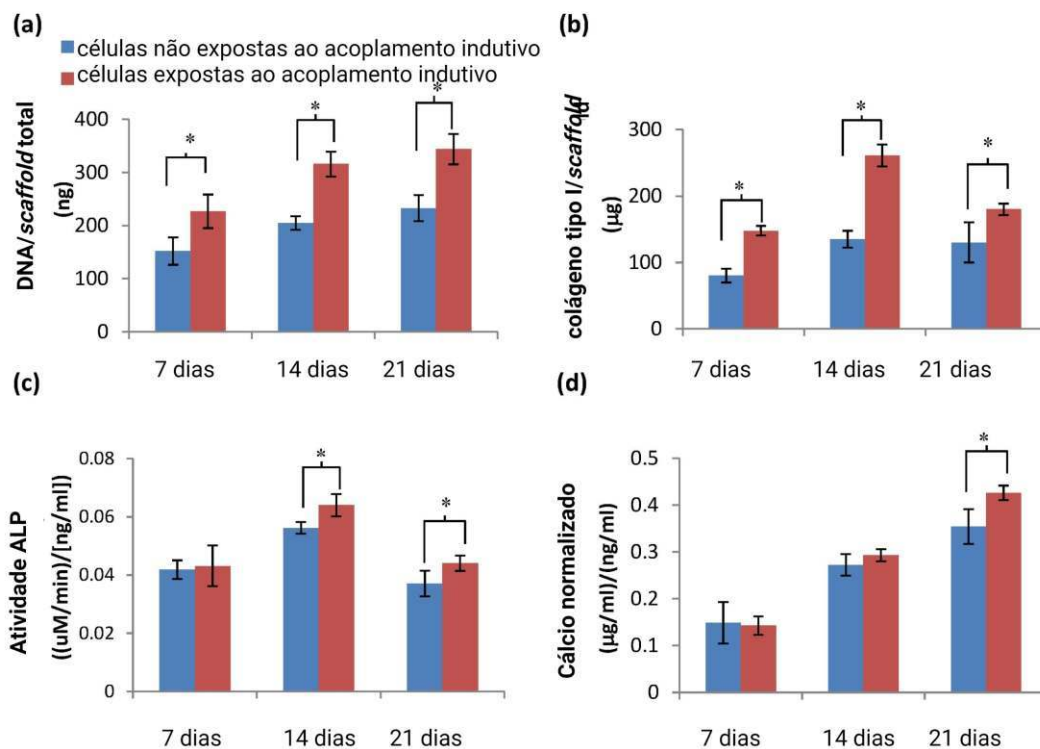


Figura 4 - Proliferação e diferenciação de osteoblastos com e sem força de acoplamento indutivo por 7, 14 e 21 dias. (a) A quantidade de DNA total nas células em cada *scaffold*. As células proliferaram significativamente mais com acoplamento indutivo ($p < 0,001$). (b) A secreção de colágeno tipo I na matriz extracelular por *scaffold*. Também foi mais significativo nas células com acoplamento indutivo ($p < 0,001$). (c) Atividade normalizada da fosfatase alcalina (ALP). Da mesma forma, foi significativamente maior em células com acoplamento indutivo começando no dia 14 ($p < 0,01$). (d) Células submetidas a acoplamento indutivo secretaram mais cálcio após 21 dias ($p < 0,01$). Fonte: (28)

Zhao, Ge (30) incorporou nanopartículas de Fe_3O_4 e nanobastões de $GdPO_4$ hidratados à matriz bioativa de quitosana (CS), formando *scaffolds* multifuncionais de $GdPO_4/CS/Fe_3O_4$. Seu objetivo era avaliar a existência de atividade das nanopartículas de Fe_3O_4 como agentes fototérmicos em procedimentos de terapia fototérmica empregada para matar células tumorais (Figura 5).

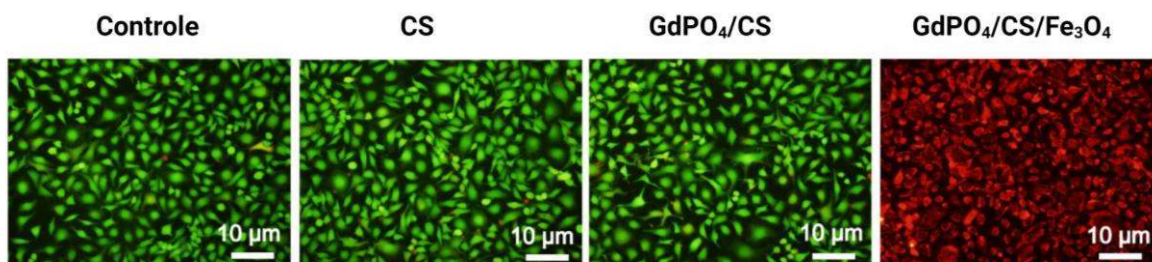


Figura 5 - Eficiência da terapia fototérmica *in vitro* de *scaffolds* multifuncionais contra a metástase óssea do câncer de mama. (a) Temperaturas em função do tempo de irradiação do laser NIR para *scaffolds* CS, GdPO₄/CS e GdPO₄/CS/Fe₃O₄. (b) análises de CCK-8, (c) taxas de apoptose, (d) coloração de células mortas vivas e (e) citometria de fluxo de células MDA-MB-231 para branco, CS, GdPO₄/CS e GdPO₄/CS/Grupos Fe₃O₄ sob irradiação com laser NIR por 10 min todos os dias, ** $P < 0,01$. Fonte: (30)

Além de contribuir para a terapia foto térmica e potencializar o combate das células tumorais o *scaffold* GdPO₄/CS/Fe₃O₄ foi positiva nas atividades osteogênicas contribuindo para a neoformação óssea (Figura 6).

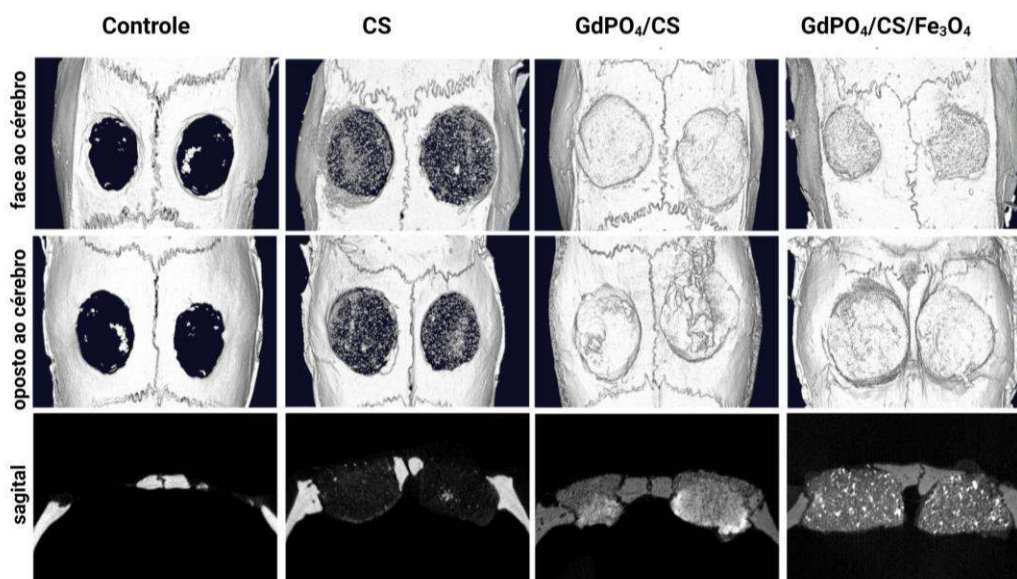


Figura 6 - Atividade osteogênica *in vivo* de *scaffolds* multifuncionais. (a) Imagens de micro-CT do modelo de reparo de defeitos da calvária 3 meses após a cirurgia para os grupos controle, CS, GdPO₄/CS, GdPO₄/CS/Fe₃O₄. Fonte: (30)

Tang, Wang (31) produziu nanorods de hidroxiapatita dopada com itérbio (YbHA) in situ depositados em *scaffolds* porosos de quitosana magnética (CS), levando a criar *scaffolds* nanohíbridos magnéticos de YbHA/CS (MYbHA/CS). Ele investigou as atividades osteogênica e angiogênica dos *scaffolds* MYbHA/CS foram investigadas usando células-tronco mesenquimais da medula óssea de rato (rBMSCs) e defeitos cranianos de ratos como modelos. Foi observado que



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

tanto os campos magnéticos quanto os íons Yb^{3+} derivados dos *scaffolds* MYbHA/CS aumentaram notavelmente a expressão de genes relacionados à osteogênese ativando a via BMP-2/Smad e, simultaneamente, aumentaram a expressão do fator de crescimento endotelial vascular. Modelos *in vivo* de defeitos cranianos de ratos revelaram ainda que os efeitos da combinação entre magnéticos $\text{SrFe}_{12}\text{O}_{19}$ nanoplaças e dopantes de Yb estimularam notavelmente o crescimento de vasos sanguíneos e novos ossos em canais tridimensionais nos *scaffolds* nanohíbridos.

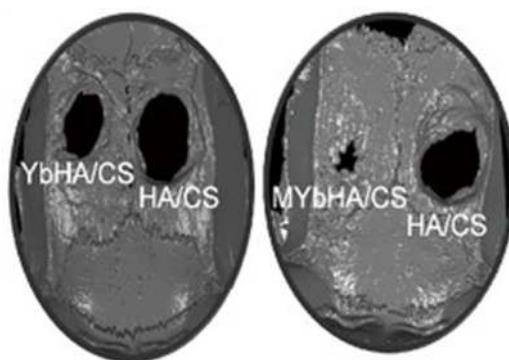


Figura 7 - Micro-CT de defeitos ósseos da calvária após 12 semanas de pós-operatório

Chaves, Freire (32) produziu por liofilização *scaffolds* de quitosana com incorporação de partículas magnéticas de magnetita modificadas a partir de hidroxiapatita e ácido oleico, além disso, sinvastatina foi aplicada no sistema. Verificou-se que após a formação do compósito, bem como após a preparação dos *scaffolds*. As propriedades magnéticas permaneceram inalteradas, mantendo o superparamagnetismo (Figura 8). Além disso, os *scaffolds* apresentaram porosidade e interconitividade de poros adequados para aplicações em sistemas de regeneração óssea.

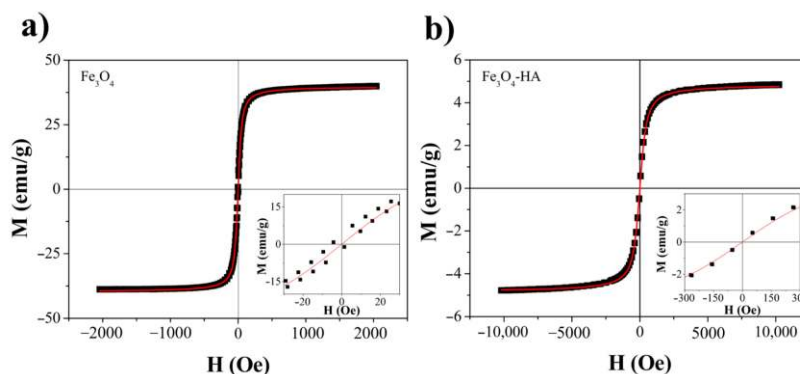


Figura 8 - Medidas de magnetização de (a) amostras de Fe_3O_4 e (b) Fe_3O_4 -HA. A linha vermelha denota a descrição dos dados experimentais usando a função de Langevin. Fonte: (32)

Cojocarú, Balan (33) desenvolveu um *scaffold* magnético de quitosana, colágeno, ácido hialurônico, fosfatos de cálcio e nanopartículas superparamagnéticas de óxidos de ferro por meio do



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

método de liofilização. Considerando o controle entre capacidade de retenção de fluidos e nível de degradação, observou-se que amostras onde se manteve a proporção constante da fase orgânica na proporção de 50/50 (% quitosana:colágeno) e uma variação na fase inorgânica (razão Ca/P) entre 1,579 e 1,721 resultaram em *scaffolds* mais adequados para incorporação em terapia de regeneração óssea. Considerando, ainda, os valores obtidos de propriedades magnéticas e mecânicas, as amostras MS7, MS8 e MS9 foram selecionadas (Figura 9).

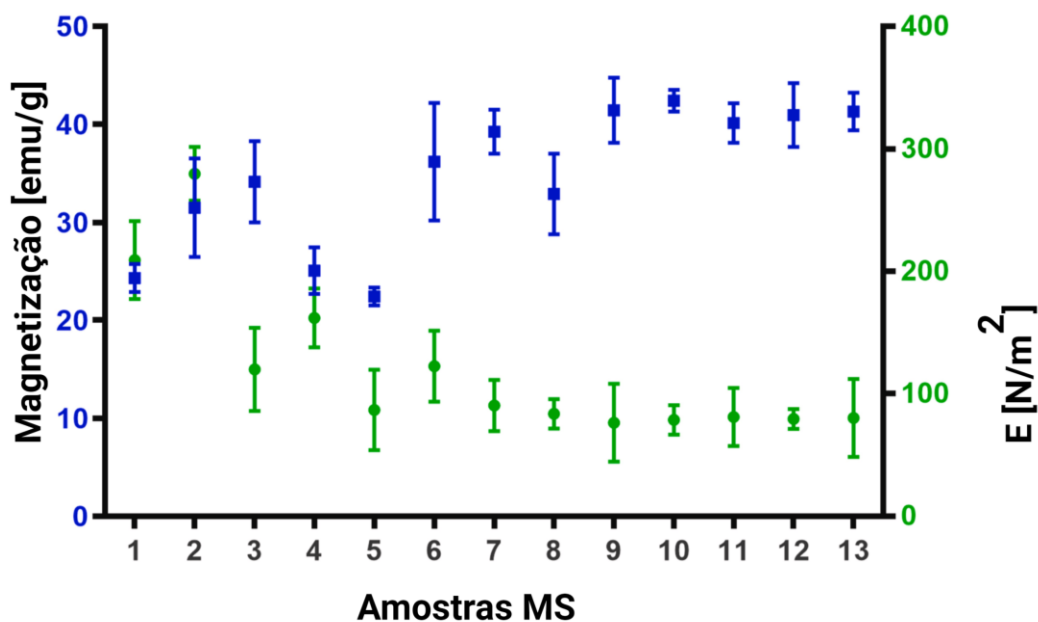


Figura 9- Magnetização e dados mecânicos para compósitos MS. Fonte: (33)

A avaliação *in vivo* dos *scaffolds* indicou o crescimento do tecido nas áreas circundantes. Há um notável desenvolvimento de integração e reabsorção de todos os compósitos MS com produção periférica de colágeno, raros leucócitos e formação de novos vasos sanguíneos até 64 dias após a implantação, sendo a amostra MS9 a de menor progressão de processos inflamatórios (Figura 10).

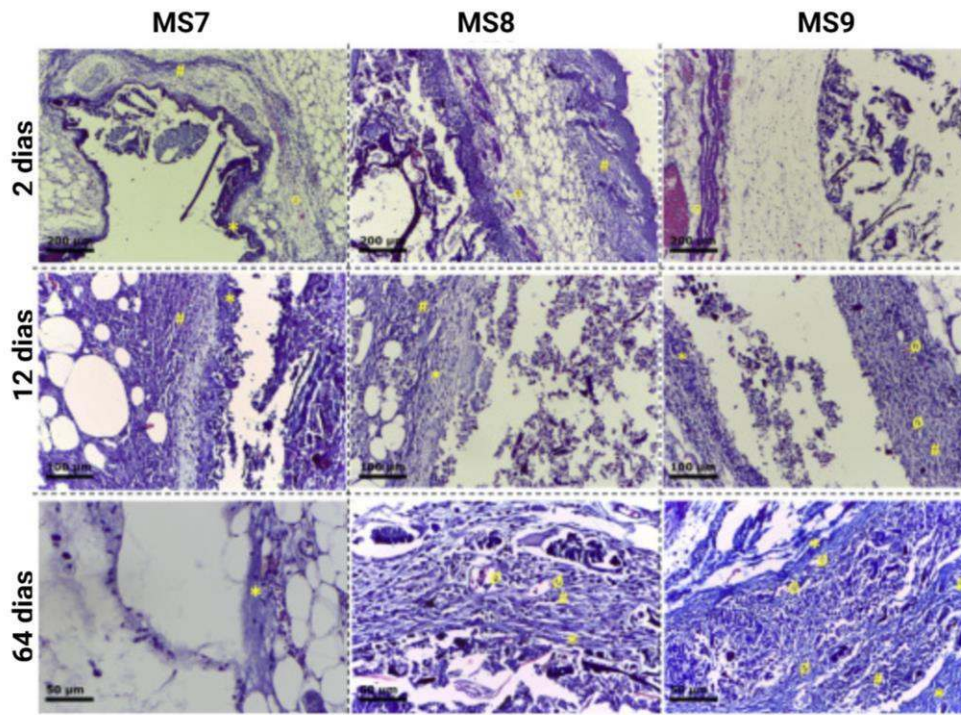


Figura 10 - Coloração de tricrômico de Masson revelando resposta de corpo estranho e infiltração celular em 2, 12 e 64 dias após a implantação; Θ leucócitos; Ø vaso sanguíneo, # fibroblastos e * fibras colágenas. Fonte: (33)

Jasemi, Kamyab Moghadas (34) preparou *scaffolds* bio-nanocompósitos de cálcio e zircônia magnética porosa com revestimento de quitosana pelo método de space holder e ativação mecânica. As amostras foram feitas com diferentes quantidades de nanopartícula magnética: 0, 5, 10 e 15% em peso, com interesse na investigação de propriedades mecânicas e biológicas. Observou-se que os *scaffolds* produzidos não são tóxicos e a adição de 15% em peso de MNPs alterou as propriedades mecânicas e biológicas do *scaffold* compósito. Com o aumento do número de nanopartículas magnéticas no *scaffold* cerâmico, as propriedades mecânicas melhoraram significativamente (Figura 11). Os *scaffolds* mostraram a formação de uma camada de apatita semelhante a osso nas superfícies da amostra com maior quantidade de MNPs (Figura 13).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

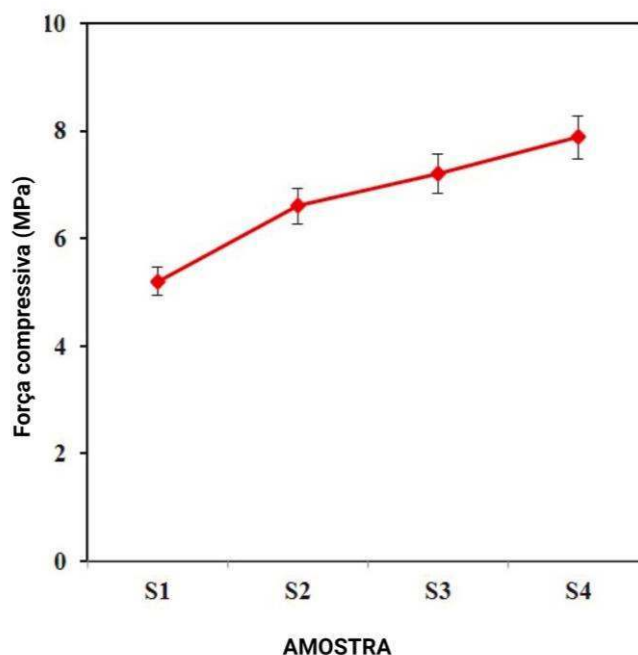


Figura 11 - Resultados de resistência à compressão de amostras de bio-nanocompósitos porosos contendo várias quantidades de nanopartículas magnéticas. Fonte: (34)

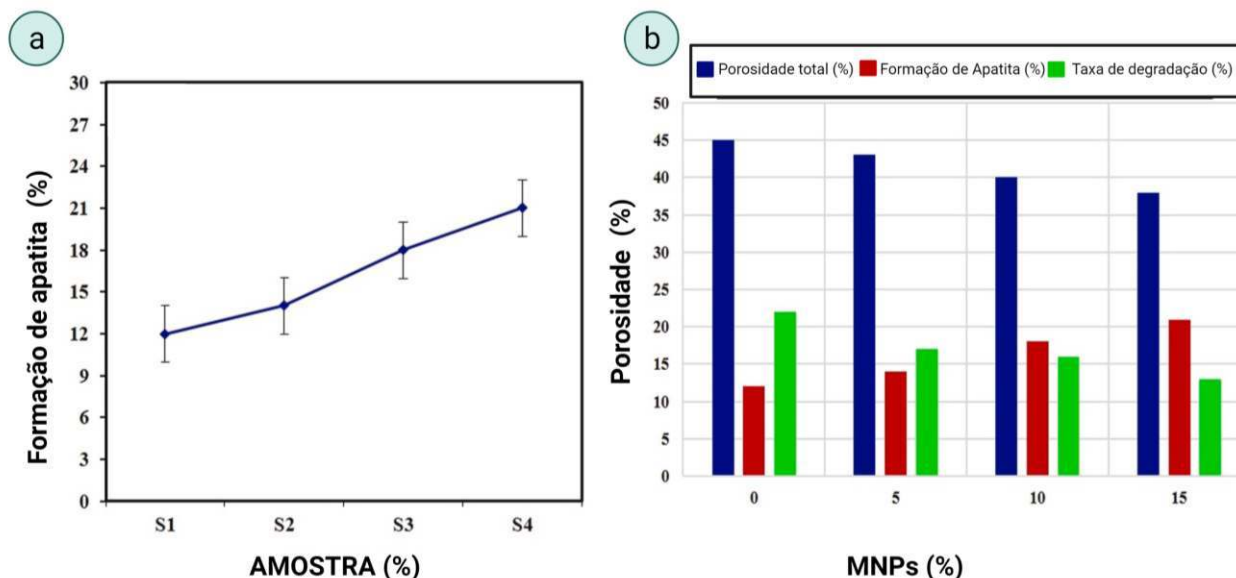


Figura 12 - Resultados de (a) resultados da formação de apatita após incubação da amostra em SBF após 28 dias em banho-maria e (b) comparação da formação de apatita, perda de peso e porosidade da amostra. Fonte: (34)

Ge, Chu (35) produziu um *scaffold* em camadas a partir de nano-hidroxiapatita (HA), quitosana (CS) e fibras de microcelulose (CEF) magneticamente orientadas e carregadas

superficialmente com um inibidor de via NFκB (PQQ) por meio da combinação de processo de liofilização e biomineralização. Foi observado que a formação de novo tecido ósseo no grupo CEF/Fe₃O₄/HA/CS foi significativamente maior do que no grupo CS. Quando o PQQ foi adicionado, a massa óssea aumentou ainda mais (Figura 13).

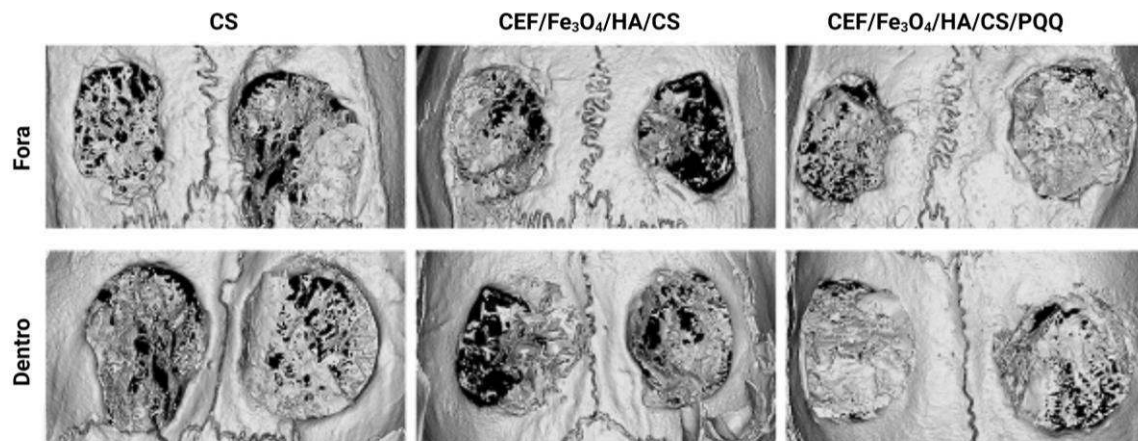


Figura 13 – μCT dos crânios de ratos 12 semanas após a operação. Fonte: (35)

Observou-se, também, que a introdução de fibras orientadas melhora as propriedades compressivas dos *scaffolds*, sendo o desempenho de compressão foi maior na direção vertical (perpendicular) e menor na ausência de fibras (Figura 15).



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

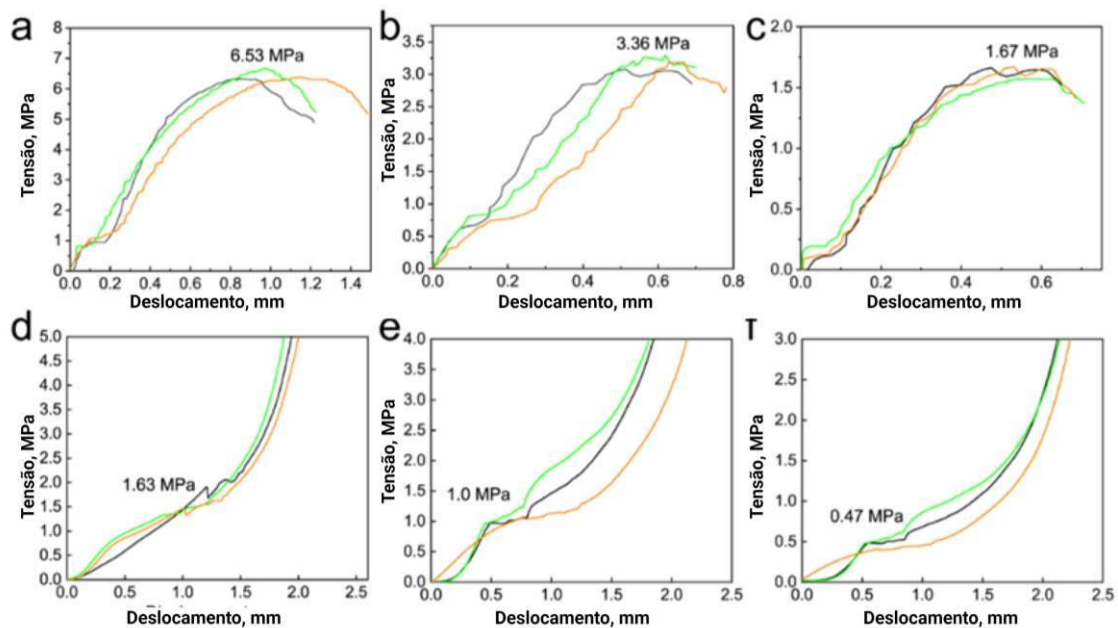


Figura 14 – As curvas de tração e curvas de compressão de diferentes *scaffolds*: (a) a curva de tração de estiramento do *scaffold* perpendicular à direção das fibras; (b) a curva de tração de estiramento do *scaffold* paralelo à direção da fibra; (c) a curva de tração de *scaffolds* sem fibras; (d) a curva de compressão do *scaffold* de compressão direcional de fibra vertical; (e) a curva de compressão do *scaffold* de compressão direcional de fibra paralela; (f) a curva de compressão do *scaffold* sem fibras. Fonte: (35)

Meshkini, Sistanipour (36) produziu nanofibras magnéticas de quitosana e álcool poli vinílico (PVA) por eletrofiação com diferentes concentrações de nano-hidroxiapatita magnética conjugada com succinato. A melhor nanofibra foi selecionada com base no comportamento celular na superfície das nanofibras sob um campo magnético (Figura 15), essa foi também submetidas à modificação com adenosina 5-trifostado (ATP) e íons de Mg^{2+} .



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

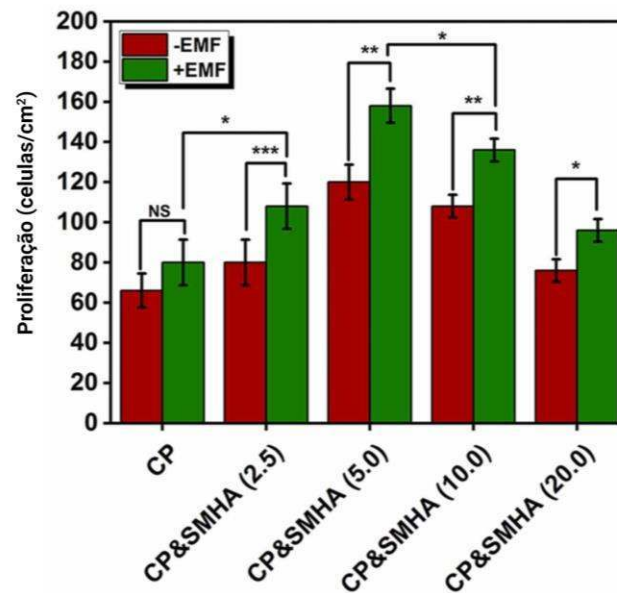


Figura 15 - A proliferação de células aderentes foi avaliada após 7 dias de incubação na superfície de nanofibras CP e CP&SMHA com diferentes concentrações de SMHA na presença e ausência de EMF (*: $p \leq 0,05$, **: $p \leq 0,01$, ***: $p \leq 0,001$, NS: não significativo ($p > 0,05$). Cada valor representa a média \pm DP ($n = 3$). Fonte: (36)

A amostra escolhida e modificada possibilitou aumento considerável na adesão e proliferação de células mesenquimais e direcionou as células para a diferenciação osteogênica. Além disso, perto de 100% de efeito de inibição foi observado em *E. coli* e *S. aureus* cultivadas em Mg.ATP.CP&SMHA (Figura 16).

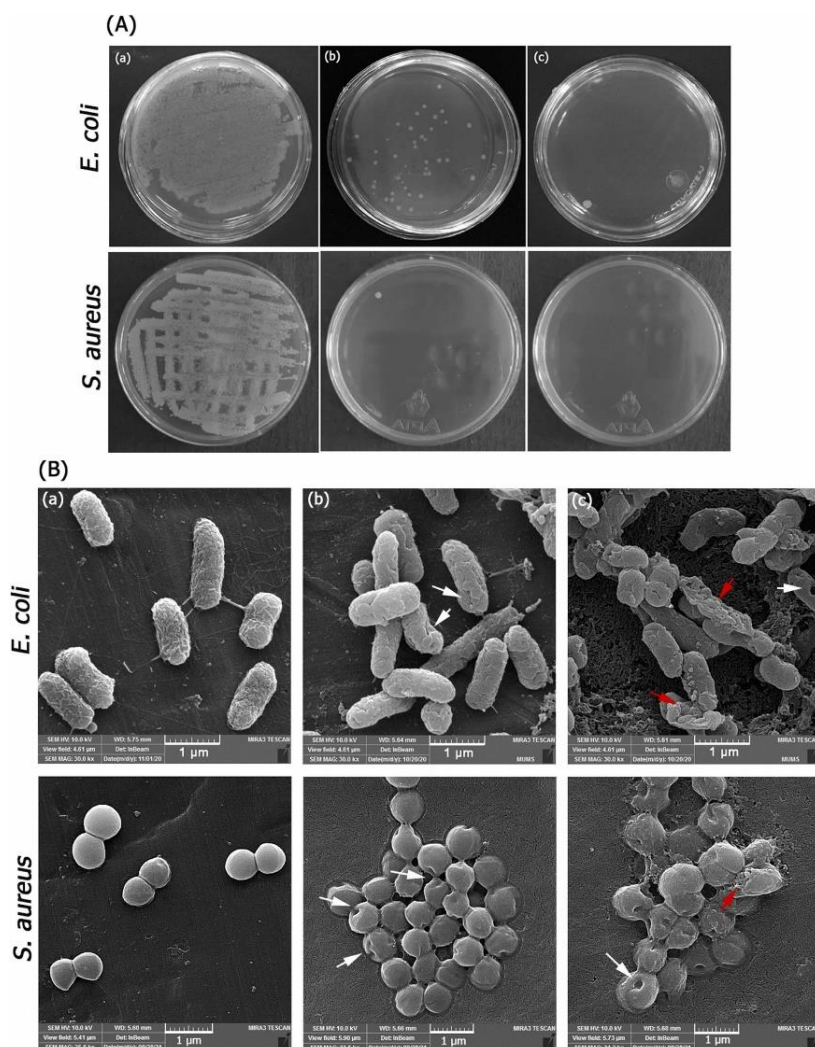


Figura 16 - Atividade antibacteriana de nanofibras de Mg.ATP.CP&SMHA. (A) Colônias bacterianas de *E. coli* recultivadas e *S. aureus* em placas de cultura de ágar (B) imagens FE-SEM de bactérias *E. coli* e *S. aureus* cultivadas na superfície de (a) folha nua, (b) nanofibras CP&SMHA e (c) Mg.ATP.CP&SMHA na presença de EMF. Buracos na membrana celular bacteriana e desintegração completa da membrana foram mostrados por setas brancas e vermelhas, respectivamente. Fonte: (36).

Chen, Tan (37) produziu um *scaffold* de hidrogel injetável a partir de caroximetil quitosana (CMCS) e goma gelana oxidada pré-reticulada com cálcio (OGG) reticulada por reação de Schiff-base. Ao hidrogel foram incorporadas hidroxiapatita e microesferas magnéticas de hidroxiapatita e gelatina (MHGMs), produzidas por reticulação em emulsão (Figura 17).

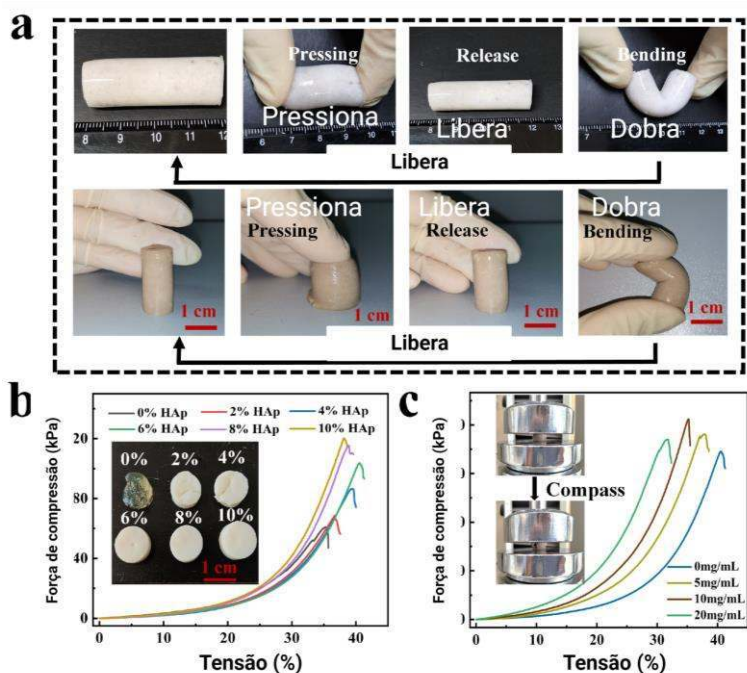


Figura 17 - (a) As propriedades de flexão e compressão do HAp/gel macio e flexível e do gel HAp/MHGMs. Curvas tensão-deformação de HAp/gel (b) e HAp/MHGMs gel (c). A tensão e deformação máximas de HAp/gel (d) e HAp/MHGMs gel (e) foram obtidas a partir de curvas compressivas. Os valores relatados são uma média de $n = 3$, \pm desvio padrão. Fonte: (37)

Os resultados mostraram que o gel de HAp/MHGMs apresentou melhor capacidade de liberação sustentada, o que foi consistente com os resultados dos estudos de liberação de fármacos. Constatou-se que a taxa de liberação do fármaco do gel HAp/MHGMs foi muito mais lenta do que a do HAp/gel, mostrando um bom desempenho de liberação sustentada do fármaco (Figura 18).

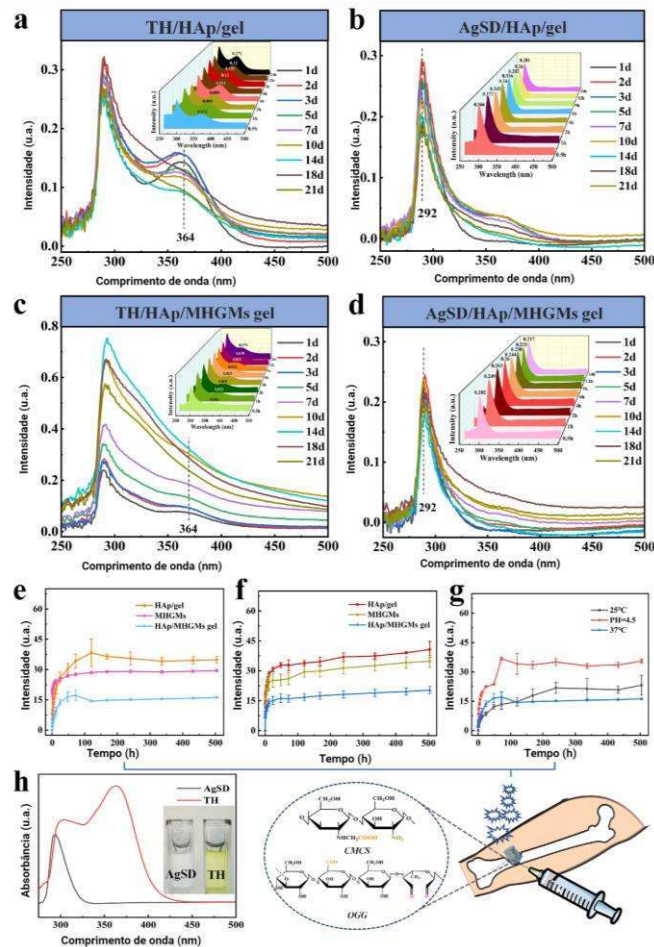


Figura 18 - Curvas de absorção UV-vis de TH (a) e AgSD (b) liberados por HAp/gel em diferentes momentos. Curvas de absorção UV-vis de TH (c) e AgSD (d) liberados pelo gel de HAp/MHGMs em diferentes momentos. Liberação cumulativa de TH (e) e AgSD (f) de HAp/gel, MHGMs e HAp/MHGMs gel em PBS a 37°C. (g) Liberação cumulativa de TH do gel HAp/MHGMs em diferentes ambientes. (h) Os espectros UV-vis do AgSD e TH. Os valores relatados são uma média de $n = 3$, \pm desvio padrão. Fonte: (37).

CONSIDERAÇÕES

A incorporação da capacidade de resposta a estímulos externos baseados em campos magnéticos tem sido uma estratégia para tornar *scaffolds* tridimensionais sistemas inteligentes e funcionais. O aumento de dados ao longo dos anos experimentais indica o potencial das estratégias magnéticas para a ETO. O levantamento científico nas bases *Science direct*, *Pubmed* e *Web of Science* a respeito do desenvolvimento de *scaffolds* magnéticos de quitosana e/ou HAp demonstrou o potencial tecnológico promissor desses sistemas para terapias de regeneração óssea, mas, como observado, a quantidade de publicações de artigos nesse campo ainda é reduzida. Ainda assim, a prospecção científica demonstrou que o efeito aditivo do magnetismo de acoplamento indutivo foi capaz de promover ainda mais o crescimento, diferenciação e mineralização das células ósseas no *scaffold*, bem como otimiza as propriedades mecânicas de forma significativa, além de



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

apresentar bom desempenho de liberação sustentada do fármaco, forte ação antibacteriana, a responsividade magnéticas permite a orientação da estruturas internas do *scaffold* o que possibilita fornecer locais de adesão para osteoblastos e células endoteliais vasculares. Observou-se, ainda, que as nanopartículas magnéticas são capazes de servir como agentes fototérmicos, assim, além de promover a regeneração do meio, acentuam processos de apoptose e a ablação tumoraís ósseos. Até o momento, os estudos não revelam efeitos tóxicos dos sistemas desenvolvidos, no entanto, são necessários estudos de longo prazo para validação minuciosa desses efeitos, dessa forma, estudos para o desenvolvimento desses sistemas devem receber mais incentivo.

AGRADECIMENTOS

Apoio científico, tecnológico e estrutural do LabsMaC (Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos), PPGCEMAT (Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais) da UFCG (Universidade Federal de Campina Grande), e apoio Financeiro de bolsas de estudos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

REFERÊNCIAS

1. Maia FR, Bastos AR, Oliveira JM, Correló VM, Reis RL. Recent approaches towards bone tissue engineering. *Bone*. 2022;154:116256.
2. Dasari A, Xue J, Deb S. Magnetic Nanoparticles in Bone Tissue Engineering. *Nanomaterials* [Internet]. 2022;12(5).
3. De Witte TM, Fratila-Apachitei LE, Zadpoor AA, Peppas NA. Bone tissue engineering via growth factor delivery: from scaffolds to complex matrices. *Regenerative Biomaterials*. 2018;5(4):197-211.
4. Zhang L, Yang G, Johnson BN, Jia X. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. *Acta Biomaterialia*. 2019;84:16-33.
5. Gelmi A, Schutt CE. Stimuli-Responsive Biomaterials: Scaffolds for Stem Cell Control. *Advanced Healthcare Materials*. 2021;10(1):2001125.
6. Sheikh Z, Najeeb S, Khurshid Z, Verma V, Rashid H, Glogauer M. Biodegradable Materials for Bone Repair and Tissue Engineering Applications. *Materials (Basel)*. 2015;8(9):5744-94.
7. Liu X, Wu Y, Zhao X, Wang Z. Fabrication and applications of bioactive chitosan-based organic-inorganic hybrid materials: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2021;267:118179.
8. Bakshi PS, Selvakumar D, Kadirvelu K, Kumar NS. Chitosan as an environment friendly biomaterial – a review on recent modifications and applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;150:1072-83.
9. Nazeer MA, Yilgör E, Yilgör I. Intercalated chitosan/hydroxyapatite nanocomposites: Promising materials for bone tissue engineering applications. *Carbohydrate Polymers*. 2017;175:38-46.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

10. Cai B, Zou Q, Zuo Y, Li L, Yang B, Li Y. Fabrication and cell viability of injectable n-HA/chitosan composite microspheres for bone tissue engineering. *RSC Advances*. 2016;6(89):85735-44.
11. Fan T, Chen J, Pan P, Zhang Y, Hu Y, Liu X, et al. Bioinspired double polysaccharides-based nanohybrid scaffold for bone tissue engineering. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2016;147:217-23.
12. Hu Y, Cao S, Chen J, Zhao Y, He F, Li Q, et al. Biomimetic fabrication of icariin loaded nano hydroxyapatite reinforced bioactive porous scaffolds for bone regeneration. *Chemical Engineering Journal*. 2020;394:124895.
13. Xu X-L, Shu G-F, Wang X-J, Qi J, Jin F-Y, Shen Q-Y, et al. Sialic acid-modified chitosan oligosaccharide-based biphasic calcium phosphate promote synergetic bone formation in rheumatoid arthritis therapy. *Journal of Controlled Release*. 2020;323:578-90.
14. Xing F, Chi Z, Yang R, Xu D, Cui J, Huang Y, et al. Chitin-hydroxyapatite-collagen composite scaffolds for bone regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;184:170-80.
15. Zafeiris K, Brasinika D, Karatza A, Koumoulos E, Karoussis IK, Kyriakidou K, et al. Additive manufacturing of hydroxyapatite–chitosan–genipin composite scaffolds for bone tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;119:111639.
16. Brahimi S, Ressler A, Boumchedda K, Hamidouche M, Kenzour A, Djafar R, et al. Preparation and characterization of biocomposites based on chitosan and biomimetic hydroxyapatite derived from natural phosphate rocks. *Materials Chemistry and Physics*. 2022;276:125421.
17. Zhou Y, Liu X, She H, Wang R, Bai F, Xiang B. A silk fibroin/chitosan/nanohydroxyapatite biomimetic bone scaffold combined with autologous concentrated growth factor promotes the proliferation and osteogenic differentiation of BMSCs and repair of critical bone defects. *Regenerative Therapy*. 2022;21:307-21.
18. Xia Y, Sun J, Zhao L, Zhang F, Liang X-J, Guo Y, et al. Magnetic field and nano-scaffolds with stem cells to enhance bone regeneration. *Biomaterials*. 2018;183:151-70.
19. Aghajanian AH, Bigham A, Sanati A, Kefayat A, Salamat MR, Sattary M, et al. A 3D macroporous and magnetic Mg₂SiO₄-CuFe₂O₄ scaffold for bone tissue regeneration: Surface modification, in vitro and in vivo studies. *Biomaterials Advances*. 2022;137:212809.
20. Bakhtiary N, Pezeshki-Modaress M, Najmoddin N. Wet-electrospinning of nanofibrous magnetic composite 3-D scaffolds for enhanced stem cells neural differentiation. *Chemical Engineering Science*. 2022;264:118144.
21. Li S, Dong C, Lv Y. Magnetic liquid metal scaffold with dynamically tunable stiffness for bone tissue engineering. *Biomaterials Advances*. 2022;139:212975.
22. Liu X, Li Y, Sun Y, Chen B, Du W, Li Y, et al. Construction of functional magnetic scaffold with temperature control switch for long-distance vascular injury. *Biomaterials*. 2022;290:121862.
23. Zhang Y, Li J, Habibovic P. Magnetically responsive nanofibrous ceramic scaffolds for on-demand motion and drug delivery. *Bioactive Materials*. 2022;15:372-81.
24. Naghdi M, Ghovvati M, Rabiee N, Ahmadi S, Abbariki N, Sojdeh S, et al. Magnetic nanocomposites for biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*. 2022;308:102771.



RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR ISSN 2675-6218

SCAFFOLDS MAGNÉTICOS DE QUITOSANA E/OU HIDROXIAPATITA PARA REGENERAÇÃO DE TECIDO ÓSSEO: UMA REVISÃO DA LITERATURA
Danyelle Garcia Guedes, Maria Eduarda Cunha, Renally Gomes Araújo, Adriano Lima da Silva, Marcelino Guedes de Lima, Fabio Gondim Nepomuceno, Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa

25. Li K, Zhang Y, Xu J, Wang J, Gu X, Li P, et al. Three-dimensional magnetic fibrous scaffold with icariin expanded by supercritical CO₂ for bone tissue engineering under static magnetic field. *Composites Part B: Engineering*. 2021;226:109304.
26. Shao H, Wu J, Wang S, Duan J, Zhang Y, Peng J, et al. 3D gel-printing of porous MgFe₂O₄ magnetic scaffolds for bone tissue engineering. *Ceramics International*. 2022;48(5):7183-91.
27. Shuai C, Yang W, He C, Peng S, Gao C, Yang Y, et al. A magnetic micro-environment in scaffolds for stimulating bone regeneration. *Materials & Design*. 2020;185:108275.
28. Lin H-Y, Huang H-Y, Shiue S-J, Cheng J-K. Osteogenic effects of inductive coupling magnetism from magnetic 3D printed hydrogel scaffold. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2020;504:166680.
29. Mayerhoff DVLZ. Uma Análise sobre os Estudos de Prospecção Tecnológica. *Cadernos de Prospecção*. 2009;1(1):7-9.
30. Zhao P-P, Ge Y-W, Liu X-L, Ke Q-F, Zhang J-W, Zhu Z-A, et al. Ordered arrangement of hydrated GdPO₄ nanorods in magnetic chitosan matrix promotes tumor photothermal therapy and bone regeneration against breast cancer bone metastases. *Chemical Engineering Journal*. 2020;381:122694.
31. Tang Y-Q, Wang Q-Y, Ke Q-F, Zhang C-Q, Guan J-J, Guo Y-P. Mineralization of ytterbium-doped hydroxyapatite nanorod arrays in magnetic chitosan scaffolds improves osteogenic and angiogenic abilities for bone defect healing. *Chemical Engineering Journal*. 2020;387:124166.
32. Chaves AV, Freire RM, Feitosa VP, Ricardo NM, Denardin JC, Andrade Neto DM, et al. Hydroxyapatite-Based Magnetic Bionanocomposite as Pharmaceuticals Carriers in Chitosan Scaffolds. *Journal of Composites Science [Internet]*. 2021;5(2).
33. Cojocar FD, Balan V, Tanase C-E, Popa IM, Butnaru M, Bredetean O, et al. Development and characterisation of microporous biomimetic scaffolds loaded with magnetic nanoparticles as bone repairing material. *Ceramics International*. 2021;47(8):11209-19.
34. Jasemi A, Kamyab Moghadas B, Khandan A, Saber-Samandari S. A porous calcium-zirconia scaffolds composed of magnetic nanoparticles for bone cancer treatment: Fabrication, characterization and FEM analysis. *Ceramics International*. 2022;48(1):1314-25.
35. Ge Y-W, Chu M, Zhu Z-Y, Ke Q-F, Guo Y-P, Zhang C-Q, et al. Nacre-inspired magnetically oriented micro-cellulose fibres/nano-hydroxyapatite/chitosan layered scaffold enhances pro-osteogenesis and angiogenesis. *Materials Today Bio*. 2022;16:100439.
36. Meshkini A, Sistanipour E, Izadi A. Mg.ATP-decorated ultrafine magnetic nanofibers: A bone scaffold with high osteogenic and antibacterial properties in the presence of an electromagnetic field. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2022;210:112256.
37. Chen M, Tan H, Xu W, Wang Z, Zhang J, Li S, et al. A self-healing, magnetic and injectable biopolymer hydrogel generated by dual cross-linking for drug delivery and bone repair. *Acta Biomaterialia*. 2022;153:159-77.