

**ESTUDO DE UMA NOVA ROTA SINTÉTICA PARA UM BIOMATERIAL
OSSEOINTEGRATIVO**

**STUDY OF A NEW SYNTHETIC ROUTE TO AN OSSEOINTEGRATIVE
BIOMATERIAL**

Hamilton Rodrigues Tabosa¹
Eduardo Fernando Soares Rocha²
Ricardo Teixeira Abreu³

RESUMO

Introdução: Os biomateriais, de origem natural ou sintética, desempenham um papel-chave na área da Saúde, restaurando a função de tecidos e órgãos. Também podem ser definidos como dispositivos que entram em contato com os sistemas biológicos, com aplicações em diagnósticos, vacinas, cirurgias ou terapias. A Ciência não para de desenvolver novos biomateriais com características e aplicações cada vez mais avançadas. **Objetivo:** Apresentar o resultado parcial da pesquisa que desenvolveu um novo biomaterial, produzido por meio da inovadora sintetização do PEEK $(C_{19}H_{12}O_{13})_n$ adicionado da quitosana $(C_6H_{11}O_4N)_n$ já na reação polimérica. **Materiais e métodos:** Uma Schlenk line foi utilizada para sintetização do novo polímero, a vácuo e sob altas temperaturas, respeitando determinados intervalos de resfriamento e secagem. Várias rotas sintéticas foram testadas e, após 62 tentativas e erros, chegou-se a um resultado que, a olho nu e a priori, parece corresponder a um biomaterial com características mecânicas ideais. **Resultados:** A nova rota sintética orgânica foi atestada por meio da espectrometria de massa, revelando graficamente a constituição química do novo polímero. Testes mecânicos, físicos e químicos serão realizados nas próximas etapas da pesquisa, de modo a mensurar e avaliar características indispensáveis à utilização do produto em aplicações odontológicas. **Conclusão:** Espera-se que o novo polímero seja osseointegrável e, devido ser mais leve, de baixo custo e facilmente impresso em 3D, possa substituir o titânio como material dentário.

Palavras-chave: Materiais dentários. Biomaterial. Sintetização polimérica.

ABSTRACT

Introduction: Biomaterials, of natural or synthetic origin, play a key role in the area of Health, restoring the function of tissues and organs. They can also be defined as devices that come into contact with biological systems, with applications in diagnostics, vaccines, surgeries or therapies. Science does not stop developing new biomaterials with increasingly advanced features and applications. **Objective:** To present the partial result of the research that developed a new biomaterial, produced through the innovative synthesis of PEEK $(C_{19}H_{12}O_{13})_n$ added of chitosan $(C_6H_{11}O_4N)_n$ already in the polymeric reaction. **Materials and methods:** A Schlenk line was used for synthesis of the new polymer, vacuum and under high temperatures, respecting

certain cooling and drying intervals. Several synthetic routes were tested and, after 62 attempts and errors, a result was reached that, with the naked eye and a priori, seems to correspond to a biomaterial with ideal mechanical characteristics. **Results:** The new organic synthetic route was attested by mass spectrometry, graphically revealing the chemical constitution of the new polymer. Mechanical, physical and chemical tests will be performed in the next stages of the research, in order to measure and evaluate characteristics indispensable to the use of the product in dental applications. **Conclusion:** It is expected that the new polymer will be osseointegrable and, due to being lighter, low cost and easily printed in 3D, can replace titanium as dental material.

Keywords: Dental materials. Biomaterial. Polymersynthesis.

INTRODUÇÃO

“Mercado brasileiro de biomateriais está previsto para crescer US\$ 5,18 bilhões em 2022”. Essa foi a manchete de uma matéria publicada pelo portal de notícias O Petróleo, em março de 2019¹, com base no relatório *Brazil Biomaterials Market*, produzido pela Zion Market Research. O documento teria sido elaborado a partir da análise das forças dinâmicas do mercado, de dados técnicos e monetários, de aspectos geológicos mundiais e de regulamentos e políticas administrativas sobre as operações do mercado de biomateriais do Brasil.

O relatório revela um mercado promissor e justifica o aumento do número de pesquisas na área, uma vez que, no Brasil, ela é ainda limitada e voltada para áreas específicas como a ortopedia, a traumatologia e a cardiovascular. Biomateriais de aplicação em outras áreas são majoritariamente importados a custos elevados. Para uma discussão sobre as razões do recente crescimento econômico do mercado de biomateriais, bem como sobre as categorias de biomaterial mais bem sucedidas, recomendamos o artigo de Pires, Bierhalz e Moraes (2015).

Na área da Odontologia, uma das pesquisas que vêm obtendo êxito nesse contexto é a realizada pelo Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF) ao desenvolver um biomaterial para implantes. Os pesquisadores trabalharam com um fosfato de cálcio nanoestruturado produzido em laboratório com composição química

¹ <https://opetroleo.com.br/mercado-brasileiro-de-biomateriais-esta-previsto-para-crescer-us-518-bilhoes-em-2022/>

similar à parte mineral do osso, formado por hidroxiapatita nanoestruturada e um polímero biocompatível. Como resultado, obteve-se um biomaterial reabsorvível pelo organismo, de baixo custo, e com grande eficiência na reparação de danos e doenças ósseas. (PASSOS, 2018).

Registra-se também a pesquisa “Síntese e caracterização de *scaffolds* porosos de quitosana-metacrilamida associados a fosfatos de cálcio e células-tronco mesenquimais para regeneração do complexo dentino-pulpar”, coordenado pelo pesquisador Lourenço Sobrinho, da Faculdade de Odontologia de Piracicaba, que visa sintetizar *scaffolds* porosos de quitosana-metacrilamida e avaliar a influência de fosfatos e células tronco mesenquimais nas propriedades físico-químicas, mecânicas, biológicas e morfológicas, como alternativa de tratamento na terapia celular regenerativa. (MAIA, 2022).

A busca pela osseointegração de um polímero é também o que caracteriza a pesquisa “Síntese verde de um copolímero osseointegrativo obtido de uma rota sintética PEEK x Quitosana” coordenada pelos pesquisadores Ricardo Abreu (Universidade Federal do Ceará) e Eduardo Rocha (FACPP), que desenvolveram um novo polímero para possível uso como material dentário, produzido por meio da inovadora sintetização do PEEK $(C_{19}H_{12}O_{13})_n$ adicionado da quitosana $(C_6H_{11}O_4N)_n$ já na reação polimérica. É sobre essa pesquisa e seus resultados parciais que trataremos no presente artigo.

OBJETIVO

Apresentar o resultado parcial da pesquisa que desenvolveu um novo biomaterial sintético, produzido por meio da polimerização do PEEK adicionado da quitosana.

REVISÃO DE LITERATURA

A literatura científica registra vários casos de pesquisas sobre o desenvolvimento de biomateriais na área da Saúde e estudos que envolvem a quitosana para sintetização de biomateriais. Aqui esboçamos brevemente alguns resultados de pesquisas que alicerçaram a elaboração do presente artigo.

Miranda e Hartmann (2022), ao pontuarem os principais biomateriais disponíveis hoje para uso odontológico, suas vantagens e desvantagens, chegaram aos seguintes achados: atualmente há uma grande variedade de biomateriais que promovem a reparação histológica por meio dos mecanismos de osteogênese e/ou osteoindução e/ou osteocondução que podem ser naturais, por exemplo, os utilizados para enxerto autógenos, alógenos ou xenógenos. Há também os biomateriais sintéticos, que abrangem cerâmicas, metais, polímeros, vidros bioativos, entre outros. Os autores asseveram que atualmente ainda não há um biomaterial ideal e o que, na melhor das hipóteses, pode-se utilizar o enxerto autógeno na certeza de ser o único osteogênico, osteoindutor e osteocondutor ao mesmo tempo e que não desencadeará resposta imunológica.

Pilger et al. (2018) caracterizaram os biomateriais disponíveis no mercado brasileiro para procedimentos de reconstrução óssea em implantodontia. Após a análise dos 18 biomateriais encontrados no mercado nacional, as informações obtidas foram classificadas nos seguintes itens: produto e empresa, granulometria, porosidade, forma de apresentação, composição, origem, propriedade biológica e se é de procedência nacional ou importado. Segundo os autores, conforme as propriedades de cada tecido ou material, eles podem possuir um ou mais mecanismos de formação óssea. A composição química, forma física e as diferenças de superfície resultam em diferentes níveis de reabsorção. Assim, é fundamental que o cirurgião-dentista conheça a natureza variada dos biomateriais disponíveis que vão determinar a velocidade e sua forma de reabsorção.

Sato (2019), ao estudar a síntese e caracterização de diferentes matrizes (fibras e hidrogel) à base de quitosana, a fim de se obter materiais biomiméticos, concluiu que esses materiais são aceitáveis no ambiente biológico e que a matriz de fibras de quitosana com nHAp é capaz de promover diferenciação celular e a matriz de hidrogel de quitosana com Pectina ou DNA possui potencial para a liberação controlada de fármacos.

MATERIAIS E MÉTODOS

As atividades referentes aos ensaios reacionais foram realizadas no Laboratório de Biotecnologia da Faculdade Paulo Picanço, acreditado na norma NBR ISO/IEC 17025 pelo Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), o que lhe propicia garantia de qualidade, eficiência e confiança.

MATÉRIA-PRIMA E EXPERIMENTO

Uma schlenk line foi utilizada para a sintetização do novo polímero, a vácuo e sob altas temperaturas, respeitando determinados intervalos de resfriamento e secagem. Uma série de poliéteres foi preparada pela reação de hidroquinona e 4,4'-dihalobenzophenones em 1-butyl-3-metilimidazolium bis((trifluorometil)sulfonyl)amide, [C4mim][NTf2], ou sulfone de difenil, conforme descrito abaixo.

Uma mistura de hidroquinona (10 mmol), 4,4'-difluorobenzophenona (5 mmol), terra carbonato de potássio (2,0 mmol) e [C4mim][NTf2], solução de quitosana de acetilada 0,1mmol foi purgada por ciclos de vácuo/dinitrogen usando uma Schlenk Line. Essa mistura foi mexida sob um dinitrogen atmosfera e aquecida a 180°C por 1h, em seguida, a 200°C por 1h e, finalmente, a 320°C por mais 1h.

Várias rotas sintéticas foram testadas totalizando 62 tentativas e erros até que se chegasse a um produto com características físicas aprioristicamente “aceitáveis”. A solução alaranjada obtida foi resfriada à temperatura ambiente e misturada com propanona (70 cm³). A suspensão resultante foi vigorosamente agitada. Um material insolúvel foi coletado por filtração, lavado com água (5 x 40 cm³) e, em seguida, com uma mistura de propanona/metanol (1:1 w/w, 3 x 20 cm³ 90), seca sob uma corrente de ar e depois sob alto vácuo (cerca de 0,08 mbar) em 100°C por 8h, o que resultou em um sólido amarelo (5 g, 91%).

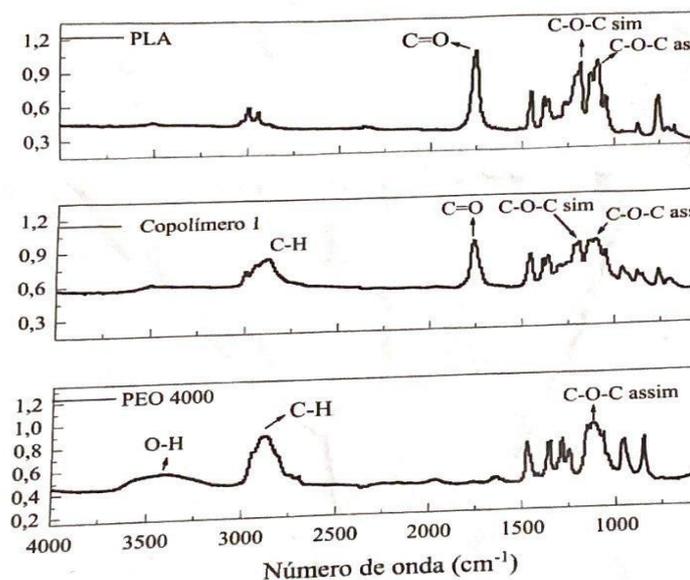
Uma amostra foi submetida à espectrometria de massa que, conforme Vessecchi et al. (2011), consiste em uma técnica analítica capaz de qualificar e quantificar a matéria, analisando os átomos e moléculas por meio da relação massa/carga (m/z) dos íons de analitos no estado gasoso.

RESULTADOS

Após o fracasso das primeiras tentativas, quando se alcançou um resultado que, a olho nu e a priori, pareceu corresponder ao de um biomaterial com características mecânicas ideais, o produto da nova rota sintética orgânica foi testado por meio da espectrometria de massa, revelando graficamente a constituição química do novo polímero.

O espectro de massas consiste em um gráfico bidimensional, cujas coordenadas representam a razão (m/z) na abscissa, com unidade Dalton (Da), e na ordenada o número de íons detectados, representada em porcentagem (%) relativa ao íon mais intenso do espectro, conhecido como íon base. Por meio da leitura correta dos íons fragmentos do espectro de massas é possível deduzir a molécula em estudo.

Figura 1 – Resultado do teste espectrométrico



Testes mecânicos, físicos e químicos serão realizados nas próximas etapas da pesquisa, de modo a mensurar e avaliar características indispensáveis à utilização do produto em aplicações odontológicas.

CONCLUSÃO

Espera-se que o novo polímero seja osseointegrável e, devido ser mais leve, de baixo custo e facilmente impresso em 3D, que o cirurgião-dentista possa utilizá-lo para a confecção de próteses e implantes em substituição aos de titânio no próprio consultório.

REFERÊNCIAS

Maia C. Quatro docentes da FOP contemplados no Edital Universal do CNPq. [Internet]. 2022. [Acesso em: 23 fev. 2022]. Disponível em: <https://www.fop.unicamp.br/index.php/pt-br/component/k2/2725.html>

Mercado brasileiro de biomateriais está previsto para crescer US\$ 5,18 bilhões em 2022. O Petróleo. 2019. [Acesso em: 23 fev. 2022]. Disponível em: <https://opetroleo.com.br/mercado-brasileiro-de-biomateriais-esta-previsto-para-crescer-us-518-bilhoes-em-2022/>

Passos J. Rede de pesquisadores desenvolve biomaterial de baixo custo para implantes. FAPERJ. [Internet]. 2018. [Acesso em: 23 fev. 2022]. Disponível em: <http://www.faperj.br/?id=3665.2.3>

Pires ALR, Bierhalz ACK, Moares AM. Biomateriais: tipos, aplicação e mercado. Química Nova [Internet] 2015, 38(7). [Acesso em: 23 fev. 2022]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/th7gjVpvdphnctYbhtFznN/>

Sato TP. Desenvolvimento de biomateriais à base de quitosana: matriz de fibras eletrofiadas para regeneração tecidual e de hidrogel coacervado para entrega controlada de fármaco. Tese (Doutorado em Odontologia Restauradora) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), 2019. [Internet]. [Acesso em: 24 mar. 2022]. Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/191168/sato_tp_dr_sjc.pdf?sequence=3&isAllowed=y

Vessecchi R, Lopes NP, Gozzo FC, Dörr FA, Murgu M, Lebre DT, Abreu R, Bustillos OV, Riveros JM. Nomenclaturas de espectrometria de massas em língua portuguesa. Quím. Nova [Internet] 2011, 34(10). [Acesso em: 23 fev. 2022.]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/5nBNqSybZDZDGSgqNfxqj9J/?lang=pt>