

LUIZA BASTOS NOZARI

**O uso de vidros bioativos como substituto ósseo no tratamento de defeitos
críticos em animais: revisão sistemática**

São Paulo

2023

LUIZA BASTOS NOZARI

**O uso de vidros bioativos como substituto ósseo no tratamento de defeitos
críticos em animais: revisão sistemática**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Orientador: Profa. Dra. Emanuela Prado Ferraz

São Paulo

2023

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Nozari, Luiza Bastos.

O uso de vidros bioativos como substituto ósseo no tratamento de defeitos críticos em animais: revisão sistemática / Luiza Bastos Nozari; orientadora Emanuela Prado Ferraz. -- São Paulo, 2023. 65 p. : fig., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Substitutos ósseos. 2. Biomateriais. 3. Vidro bioativo. 4. Regeneração óssea. I. Ferraz, Emanuela Prado. II. Título.

Nozari LB. O uso de vidros bioativos como substituto ósseo no tratamento de defeitos críticos em animais: revisão sistemática. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 10/03/2023

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ângelo Luiz Freddo_____

Instituição: UFRGS_____ Julgamento: Aprovada_____

Profa. Dra. Bruna Marin Fronza_____

Instituição: São Leopoldo Mandic_____ Julgamento: Aprovada_____

Profa. Dra. Ana Clara Fagundes Pedroni_____

Instituição: Universidade Ibirapuera_____ Julgamento: Aprovada_____

Dedico essa dissertação à minha família e amigos.

A eles que estiveram ao meu lado durante todo o processo de construção deste trabalho, acolhendo em momento de ansiedade, oferecendo conforto para que eu pudesse produzir, e sendo minha base em todas as etapas da vida.

Ao meu noivo Eduardo, pelo apoio e incentivo incondicional, por sempre trazer à tona minha melhor versão e impulsionar que eu conquiste minhas metas de vida.

À minha família, que sempre priorizou a educação e que entendeu minha ausência nos momentos de que precisei, além de todo cuidado e carinho que tiveram comigo, sempre corroborando com as minhas escolhas.

Ao meu amigo, parceiro de vida, Matheus, por compartilhar a estrada da pós-graduação e estar sempre disponível para auxiliar, entendendo e acolhendo com maestria todas as dúvidas que surgiram pelo caminho.

À minha amiga, Amanda, por ter sido ouvidos e amparo essencial, por termos dividido as mesmas experiências e pela alegria de poder compartilhar todas as etapas juntas.

Às minhas amigas, Amália, Camila e Taíse que, apesar da distância geográfica, nunca se fizeram distantes e sempre me proporcionaram um carinho incondicional. O apoio e amizade de vocês foram essenciais para concluir essa fase.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos professores e pesquisadores, empenhados em transmitir e produzir conhecimento propiciando que outros profissionais possam seguir o mesmo caminho em busca de contribuições para a comunidade.

À Profa. Dra. Emanuela Prado Ferraz, pelo período de orientação, acolhimento e escuta, seja no âmbito acadêmico ou pessoal, que permitiram que eu pudesse fazer, dentro do possível, o melhor. Sua dedicação ao ensino público superior inspira através do exemplo e da didática aplicada aos seus alunos, sempre à disposição e com entusiasmo para esclarecer as dúvidas e atenta ao que há de mais atual na nossa área.

À Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni, pela dedicação aplicada ao departamento, buscando o melhor para todos, sendo um elo importante entre os alunos e os docentes e que sempre esteve disposta a ouvir e ajudar quando necessário.

A todos os docentes do departamento de Cirurgia e Traumatologia Maxilofaciais por todo conhecimento passado e pela convivência nas práticas clínicas, permitindo que houvesse intercâmbio de ideias para aplicabilidade na rotina de cirurgias.

Aos funcionários do departamento, em especial, o Sr. Édison e a Sra. Aparecida por todo suporte conferido ao longo deste período, acolhendo e ultrapassando os obstáculos que surgiam e permitindo que o programa continue sendo referência de excelência

Aos colegas que compartilharam a rotina, divisão de tarefas, disciplinas e todos os sentimentos que surgiram dentre desse período, trazendo conforto ao dividir das mesmas angústias e colaborando para que pudéssemos cumprir junto esse compromisso.

À Faculdade de Odontologia, bem como à Universidade de São Paulo por proporcionar o programa e toda estrutura necessária para que o ensino público progreda, visando levar o melhor para a população atendida

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

"Eu coloquei meu coração e alma no meu trabalho
e perdi minha mente no processo"

Van Gogh.

RESUMO

Nozari LB. O uso de vidros bioativos como substituto ósseo no tratamento de defeitos críticos em animais: revisão sistemática [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2023. Versão Corrigida.

A busca de um material substituto na regeneração óssea tem desafiado pesquisadores na tentativa de promover a formação óssea em grandes defeitos sem a morbidade causada pelo osso autógeno. Os biomateriais, e dentre eles os vidros bioativos, têm chamado atenção pela sua habilidade de ligação com o tecido ósseo nativo e suas propriedades osteocondutoras e osteoindutoras. Para avaliar o uso desse material como alternativa de tratamento, o presente estudo propõe uma avaliação sistematizada da literatura científica para responder à pergunta quanto ao uso de materiais à base de vidros bioativos, como substituto ósseo no tratamento de defeitos críticos em animais. A metodologia seguiu o protocolo PRISMA e foi registrada no PROSPERO (CRD42022325250). A busca foi realizada nas principais bases de dados (PubMed, Web of Science e Scopus) e foram selecionados estudos publicados nos últimos 15 anos. Os resultados coletados evidenciaram que os biomateriais à base de vidro bioativo apresentaram resultados melhores em termos de formação óssea, em comparação ao defeito vazio em sete dos dez artigos incluídos. Os estudos se mostraram heterogêneos quanto à composição e método de análise da formação óssea, por isso não há evidências que permitam embasar o uso dos materiais vidros bioativos como substituto ósseo em modelo animal. No entanto, a presente revisão sugere padrões de qualidade para futuros estudos utilizando biomateriais como substitutos ósseos.

Palavras-chave: Substitutos ósseos. Biomaterial. Vidro Bioativo. Regeneração óssea.

ABSTRACT

Nozari LB. The use of bioactive glasses as a bone substitute in the treatment of critical defects in animals: systematic review [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2023. Versão Corrigida.

The search for a substitute material in bone regeneration has challenged researchers in an attempt to promote bone formation in large defects without the morbidity caused by autogenous bone. Biomaterials, including bioactive glasses, have attracted attention due to their ability to bond with native bone tissue and their osteoconductive and osteoinductive properties. In order to evaluate the use of this material as an alternative treatment, the present study proposes a systematic evaluation of the scientific literature to answer the question, regarding the use of materials based on bioactive glasses as a bone substitute in the treatment of critical defects in animals. The methodology followed the PRISMA protocol and was registered in PROSPERO (CRD42022325250). The search was carried out in the main databases (PubMed, Web of Science, and Scopus) and studies published in the last 15 years were selected. The collected results showed that the biomaterials based on bioactive glass presented better results in terms of bone formation compared to the empty defect in seven of the ten articles included. The studies were heterogeneous in terms of composition and method of analysis of bone formation, so there is no evidence to conclude that bioactive glass materials are used as a bone substitute in an animal model. However, the present review suggests quality standards for future studies using biomaterials as bone substitutes.

Keywords: Bone Substitutes. Biomaterial. Bioactive Glass. Bone Regeneration.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 2.1 - Relação de origem e material de enxertos ósseos.....	24
Quadro 4.1 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com descritores e base de dados.....	32
Figura 5.1 - Fluxograma da estratégia de busca e seleção dos artigos baseado nos critérios de exclusão.....	38
Quadro 5.1 - Estudos incluídos em síntese qualitativa para análise e extração dos dados.....	39
Quadro 5.2 - População, Intervenção e Controle utilizados nos estudos incluídos...	42
Quadro 5.3 - Análise de dados de desfechos primários.....	44
Quadro 5.4 - Análise de dados de desfechos secundários.....	47
Figura 5.2 - Gráfico de viés dos estudos incluídos.....	49
Quadro 5.5 - Avaliação de critérios metodológicos.....	50

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DA LITERATURA	23
2.2	VIDROS BIOATIVOS	24
2.3	ADIÇÃO DE MATERIAIS AO VIDRO BIOATIVO	26
2.4	RESULTADOS COM VIDROS BIOATIVOS	26
3	PROPOSIÇÃO	29
3.1	OBJETIVO GERAL	29
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	MATERIAL E MÉTODOS	31
4.1	PROTOCOLO E REGISTRO	31
4.2	PERGUNTA DE PESQUISA	31
4.3	ELEGIBILIDADE	31
4.3.1	FONTES E ESTRATÉGIAS DE BUSCA	31
4.3.2	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	32
4.4	EXTRAÇÃO DOS DADOS	33
4.5	RISCO DE VIÉS	34
4.6	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS CRITÉRIOS METODOLÓGICOS MÍNIMOS VINCULADOS À PERGUNTA DE PESQUISA	35
5	RESULTADOS	37
5.1	DADOS GERAIS	37
5.2	VARIÁVEIS AVALIADAS	41
5.2.1	POPULAÇÃO	41
5.2.2	INTERVENÇÃO	41
5.2.3	CONTROLE	42
5.2.5	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	47
5.3	RISCO DE VIÉS	49
5.4	AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS CRITÉRIOS METODOLÓGICOS MÍNIMOS VINCULADOS À PERGUNTA DE PESQUISA	51
	DISCUSSÃO	52
7	CONCLUSÃO	57
	REFERÊNCIAS	59

1 INTRODUÇÃO

O osso é um tecido conjuntivo especializado e altamente dinâmico que compõe o esqueleto, e que exerce diferentes funções, tais como a proteção a órgãos vitais, suporte e apoio aos tecidos musculares, depósito de íons como cálcio e fosfato, entre outras (Junqueira et al., 2013). Para exercer suas funções, o osso deve apresentar rigidez e resistência à deformação, ao mesmo tempo em que tenha flexibilidade para absorver ou dissipar os impactos e ser leve para permitir mobilidade, sem fraturar. Para tanto, deve ser capaz de mudar a forma na dependência do estímulo, processo que envolve a formação e reabsorção óssea, denominado remodelação (Seeman, 2008).

Há situações clínicas, como traumas e processos patológicos, que resultam na perda da continuidade tecidual, com interrupção da vascularização e desorganização da medula óssea (Allori et al., 2008). O tecido é capaz de regenerar na dependência da extensão do defeito; assim, quando o tamanho do defeito supera a capacidade intrínseca de regeneração, é necessário um tratamento adicional. Por tratar-se de um tecido complexo, o reestabelecimento da continuidade tecidual para retomar a forma e função tem sido um desafio enfrentado por profissionais das diversas áreas Médica e Odontológica. Diversas alternativas de tratamento foram propostas, entre elas, o emprego de osso autógeno, alógeno e materiais aloplásticos, cada um com suas vantagens e desvantagens. Entre as características do substituto ósseo ideal estão a biocompatibilidade, propriedades de osteocondução, osteoindução e osteogênese, além de idealmente ser reabsorvível ou biodegradável e possuir propriedades para suportar as cargas mecânicas temporariamente (Hench, 2006).

Nas duas últimas décadas, pesquisadores e clínicos de diferentes áreas têm concentrado esforços no desenvolvimento de estratégias que combinem as alternativas citadas, e à essa ciência multidisciplinar foi atribuído o nome de Engenharia de Tecido. Contudo, ainda não há uma opção de tratamento que contemple todas as funções do tecido perdido. O osso autógeno é considerado o padrão ouro, mas tem como principais desvantagens a morbidade e índices de reabsorção imprevisíveis (Hallman; Thor, 2008). Como alternativa, substitutos ósseos sintéticos têm sido utilizados para diminuir a morbidade do paciente, com resultados interessantes em termos de formação óssea (Bao et al., 2013), mas entre as desvantagens estão a falta de propriedade osteogênica (Moore et al., 2001) e o alto

custo do material relativo à quantidade necessária dependendo do tamanho do defeito.

Nos anos 1970, foi desenvolvido um biomaterial à base de vidro e que apresentava como principal característica a habilidade de formar uma “ponte” com o tecido ósseo nativo sem a interface de tecido conjuntivo, conferindo a este a classificação de material bioativo (Hench et al., 1971; Kobuko, 2006; Li et al., 2019). Hench et al. (1971) patentearam o material à base de vidro bioativo, como Bioglass 45S5®, em que os produtos de dissolução estimularam as células osteoprogenitoras, na interface osso-material, conferindo ao vidro bioativo propriedades osteocondutoras e osteoindutoras. Entretanto, Hench (2006) verificou que os biovidros, mesmo com todas as suas vantagens com relação à bioatividade, apresentavam dois problemas que afetavam sua aplicação: primeiro, as superfícies serem cortantes, que é a característica dos vidros e, segundo, sua fragilidade. Nesse sentido, a busca de substitutos ósseos continua sendo um desafio e o uso de biomateriais com essa finalidade continua sendo investigado.

Devido às propriedades mecânicas limitadas, os vidros bioativos têm sido empregados em áreas de baixo estresse mecânico. Na tentativa de solucionar esse problema, pesquisadores têm incorporado elementos químicos para aumentar a resistência intrínseca e estabelecer ligações químicas mais fortes, aumentando a resistência mecânica e módulos de elasticidade (Lizzi et al., 2017).

Dentro desse contexto, estudos (Belucci et al., 2020; Kaczmarek et al., 2014) utilizando arcabouços tridimensionais mostram, a partir de testes de biocompatibilidade, que esse material pode ser um possível candidato a regenerações ósseas (Kaczmarek et al., 2014). Em análise *in vitro*, Lehman et al. (2019) observaram alta viabilidade celular de diferenciação osteoblástica pronunciada de células derivadas da medula óssea de ratos, quando em contato com extratos de íons BG90, o que corrobora com os resultados de outros estudos que mostram o material como um favorável candidato para aplicação como substituto ósseo. O mesmo ocorreu com estudos *in vivo* (Menezes et al., 2018), no qual partículas do material de enxerto de vidro bioativo, utilizadas com enxerto autógeno particulado, foram encontradas em biópsias de osso regenerado, após 4 anos de intervenção, em reconstruções de rebordo alveolar mandibular de macacos, apresentando neoformação óssea e atividade osteoclástica semelhantes quando comparado apenas com enxerto ósseo autógeno.

Assim, nossa hipótese é que as modificações realizadas ao longo dos anos na formulação dos vidros bioativos melhoraram suas propriedades, a fim de adequar suas propriedades para ser empregado como substituto ósseo próximo do ideal. Contudo, para validar o uso desse material como alternativa de tratamento, são necessários estudos que avaliem a formação óssea induzida ou conduzida pelo material, comparado ao padrão ouro, o osso autógeno, e empregando métodos de análise morfométrica de alta resolução, também considerado padrão ouro, a morfometria a partir de reconstruções microtomográficas. Assim, o presente estudo propõe uma avaliação sistematizada da literatura científica existente para investigar e validar ou não nossa hipótese.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Na busca do substituto ideal para regeneração e manutenção do tecido ósseo descontinuado por diversas causas, como traumas, patologias, deficiências congênitas e atrofias, tem-se aprimorado o desenvolvimento de materiais sintéticos, que contornem a desvantagem da morbidade presente nos enxertos autógenos; tais como polímeros, biocerâmicas, hidroxiapatita, beta-tricálcio fosfato, cerâmicas de vidro e vidros bioativos (Park et al., 2012). Através do embasamento científico atual, percebe-se que as propriedades físico-químicas dos biomateriais têm chamado atenção dos pesquisadores, quanto à sua formulação, porosidade, tamanho de partícula e grau de dissolução, para que se possa avaliar e melhor entender as respostas biológicas que ocasionam (Chan et al., 2002).

2.1 Biomateriais

Biomateriais são aqueles que interagem com tecidos e órgãos no intuito de auxiliar no tratamento ou, até mesmo, substituir um tecido. Um dos tecidos mais requeridos de regeneração é o tecido ósseo e, junto a isso, há a constante procura por um material capaz de substituir o enxerto autógeno com o desafio de mimetizar o tecido original, levando em consideração suas propriedades mecânicas, químicas e biológicas (Lemos, 2008), e é considerado bioativo quando forma uma camada de hidroxiapatita ligada quimicamente ao tecido ósseo (Cao; Hench, 1996). Com o crescimento da formulação de novos materiais sintéticos biocompatíveis, há uma contribuição significativa para a qualidade de vida humana, pois se torna mais viável o tratamento de doenças degenerativas como a osteoporose, osteoartrites degenerativas, além de facilitar a regeneração óssea advinda de eventos traumáticos (Ratner et al., 2004).

Dentre esses materiais, os vidros bioativos têm ganhado atenção por parte dos pesquisadores, que têm modificado e adicionado compostos com o intuito de contornar as desvantagens de baixas propriedades mecânicas ainda presentes nas composições comercialmente utilizadas (Azenha, 2010).

Para um melhor entendimento de quais biomateriais estão comercialmente disponíveis, e como os vidros bioativos estão classificados, foi formulado o Quadro 2.1 para elucidar a origem, material e nome comercial dos compósitos.

Quadro 2.1 - Relação de origem e material de enxertos ósseos

Origem		Material	Nome Comercial
Natural	Humano	Osso autógeno (proveniente do próprio indivíduo) Osso alógeno (proveniente do outro indivíduo da mesma espécie)	-
	Animal	Osso xenógeno	Bio-Oss®, Smartbone®, Orthogen (bovino), Bio-Gen® (equino)
Sintético		Hidroxiapatita Beta-tricálcio fosfato (β -TCP) Vidros bioativos	Bioapatita®, Osteogen®, Osteograf® Augment®, Syntograf® Bioglass®, Bonalive®, Biogran®

Fonte: a autora.

2.2 Vidros bioativos

No final da década de 60, o pesquisador Larry Hench e sua equipe descobriram que algumas composições de vidro mantiveram uma ligação química ao tecido ósseo. Esses vidros foram reconhecidos e patenteados como Bioglass® 45S5 (ou fosfosilicato de sódio e cálcio), pois tiveram uma resposta biológica que promovia a ligação entre os tecidos biológicos e esse material sintético, composto por 45% de Dióxido de silício (SiO_2), 24,5% de Óxido de sódio (Na_2O), 24,4% de Óxido de cálcio (CaO) e 6% de Pentóxido de fósforo (P_2O_5). O seu baixo teor de SiO_2 , combinado com a alta taxa de Na_2O e de CaO , e a razão $\text{CaO}/\text{P}_2\text{O}_5$ elevada, comparado a outros vidros, conferiram as características bioativas desse material (Hench, 1993), sendo a composição mais investigada para aplicações biomédicas. Desde então, esse material tem chamado a atenção dos pesquisadores para sua utilização como substituto para enxerto ósseo por sua capacidade de criar uma ligação por meio da produção de uma camada de hidroxiapatita carbonatada (HCA) na superfície do material, semelhante à parte óssea inorgânica, promovendo uma junção espontânea no tecido base (Jones et al., 2010).

Os biovidros utilizados atualmente, em sua maioria, trazem em sua composição sílica adicionada de modificantes como, por exemplo, o cálcio (Ca) e o sódio (Na) (Hench, 1993; Vallet-Regi; Ruiz-Hernández, 2011). A estrutura desses materiais compostos de sílica tem como base a rede de tetraedros de SiO_4 ligados, formando um arcabouço tridimensional. Além disso, são utilizados óxidos alcalinos e alcalino-terrosos no intuito de aprimorar esta rede, pois diminuem seu nível de interligação substituindo oxigênios ligantes (oxigênios ligados ao silício) pelos não ligantes (oxigênios ligados a modificadores de rede). Os óxidos adicionados são importantes, pois permitem que a estrutura do vidro se abra acarretando a atenuação da temperatura de transição vítrea (Elgayar et al., 2005). Nos vidros bioativos que possuem silício (Si) e fósforo (P), o Si funciona como formador e o P tem a tendência de construir agregados isolados do tipo ortofosfato (Oliveira, 2000). Sendo assim, as porções de sílica, ligadas pelos grupos fosfato, promovem o afastamento entre os segmentos da rede vítrea e condicionam a taxa de difusão de cátions pela rede e a sua dissolução, controlando a intensidade da característica osteoindutora do material (Silva et al., 2011).

Uma lacuna importante desse material é quando a sua elevada solubilidade faz com que a maior parte dos íons liberados seja carregada para locais alheios ao local de implantação, através dos fluidos corporais em um período menor que o necessário para formação de novo osso. Sendo assim, a taxa de reabsorção torna-se elevada em comparação à taxa de neoformação óssea (Silver et al., 2001) e para contornar isso, se busca a suplementação iônica dos vidros. Entretanto, há desvantagem em adicionar metais alcalinos, pois a dissolução deles alteram o pH afetando a condição celular. Ainda, para utilização em ossos que suportam muita carga, as suas características mecânicas não são totalmente apropriadas, sendo necessário modificações nos compósitos visando controlar as reações que ocorrem na superfície e, em consequência, da bioatividade e biodegradação (Chan, 2002).

2.3 Adição de materiais ao vidro bioativo

Tendo em vista as desvantagens do material (citados no item anterior), pesquisadores têm reunido esforços em busca do aprimoramento da composição e produção do vidro bioativo para alcançar uma melhor capacidade de regeneração óssea (Altmann et al., 2017).

Dentro desse contexto, podemos citar o trabalho de Chan et al (2002) que, através de defeitos ósseos criados em fêmur de coelhos, avaliou o efeito de dextrano adicionado ao Bioglass® 45S5, com resultados que mostraram total preenchimento ósseo após 6 semanas independentemente do material; além de não ter tido evidência de toxicidade do material contendo dextrano. Além desse, sete (07) estudos incluídos nessa revisão incorporaram íons ao vidro bioativo, sendo eles o Nióbio (Balbinot et al., 2019; Sousa et al., 2020), Cobre (Zhao et al., 2015a; Dai et al., 2021) Estrôncio (Zhao et al., 2015b), Molibdênio (Zhang et al., 2015) e Zinco (Bai et al., 2021), os quais corroboraram com o estudo de Chan et al. (2002) na efetividade desses adicionais ao composto base.

2.4 Resultados com vidros bioativos

Em estudo *in vitro*, Silver et al. (2001) utilizaram o Bioglass® 45S5 (em sua forma fundida), 58S e 77S (ambos em apresentação na forma de gel) em cultura contendo osteoblasto a fim de examinar as alterações de metabolismo, viabilidade, proliferação e a diferenciação celular, além de mudanças nas concentrações intracelulares de íons, utilizando Soda-sílica-cal e Vidro de boro silicato como grupo controle. O material Bioglass® 45S5 não interferiu na viabilidade, proliferação e diferenciação osteoblástica e os vidros bioativos 77S e 58S não modificaram os níveis iônicos e a atividade metabólica.

Em estudos *in vivo*, Wheeler et al. (1997) compararam Bioglass® e defeito vazio quanto à capacidade de reparo ósseo em defeitos de 20mm, feitos em uma porção do osso rádio em coelhos. Utilizando microscopia de fluorescência verificaram que o volume de osso formado dos defeitos tratados com vidro bioativo foi mais significativo em 4 semanas, entretanto não foi detectada diferença no período de 8 semanas. Em contrapartida, utilizando o mesmo comparador, sete (07) estudos incluídos nessa revisão (Zhao et al., 2015a, b; Zhang et al., 2015; Deng et al., 2020; Bai et al., 2021; Dai et al., 2021; Sousa et al., 2020) evidenciaram que os biomateriais à base de vidro bioativo apresentaram resultados melhores em termos de formação óssea em comparação ao defeito vazio.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo do presente estudo foi identificar, avaliar e resumir de maneira sistemática, a literatura acerca do uso dos vidros bioativos como substituto ósseo em modelos de defeitos críticos em animais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar de maneira sistemática a literatura científica dos últimos 15 anos, focada no uso de vidros bioativos na regeneração de defeitos ósseos, avaliada por microtomografia computadorizada.
- Sugerir padrões de qualidade para estudos futuros que abordarão o emprego de biomateriais como substitutos ósseos.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta revisão sistemática foi estruturada de acordo com as diretrizes do PRISMA (Moher, 2015; Page, 2021) (acrônimo do inglês, *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) e foi registrada no Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas (PROSPERO) sob o número: CRD42022325250.

4.2 PERGUNTA DE PESQUISA

A construção da pergunta da pesquisa foi baseada na estratégia PICO (acrônimo do inglês, *Population, Intervention, Comparative, Outcome*). O biomaterial à base de vidro bioativo (I) altera os parâmetros quantitativos de formação óssea obtidos após reconstrução microtomográfica (O) em defeitos ósseos críticos em modelo animal (P) comparado ao osso autógeno ou defeito ósseo vazio (C)?

4.3 ELEGIBILIDADE

4.3.1 Fontes e estratégias de busca

Os descritores em ciências da saúde (DeCs) foram definidos usando o banco de dados disponível na biblioteca virtual em saúde (<https://decs.bvsalud.org>) e sinônimos e termos livres foram determinados com base na pergunta de pesquisa. A busca eletrônica sistematizada foi realizada nas principais bases de dados *PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*. Foram selecionados manuscritos publicados nos últimos 15 anos. A pesquisa booleana utilizou os DeCs seguindo a estratégia detalhada no Quadro 4.1.

Quadro 4.1 - Estratégias de busca utilizadas de acordo com descritores e base de dados

Base de dados	Termos de busca		
Pubmed	#1 ((animals[MeSH Terms]) OR (animals))	#2 (((bioglass) OR (bioglasses)) OR ("bioactive glass")) OR ("bioactive glasses"))	#3 ((((("bone regeneration"[MeSH Terms]) OR ("bone regeneration")) OR ("bone repair")) OR ("bone volume")) OR ("bone healing"))
			#1 AND #2 AND #3
Scopus	#1 (TITLE-ABS- KEY (animal) OR TITL E-ABS-KEY (animals))	#2 (TITLE-ABS- KEY (bioglass) OR TIT LE-ABS- KEY (bioglasses) OR TI TLE-ABS- KEY ("bioactive glass") OR TITLE-ABS- KEY ("bioactive glasses"))	#3 (TITLE-ABS- KEY ("bone regeneration") OR TITL E-ABS-KEY ("bone repair") OR TITLE- ABS-KEY ("bone volume") OR TITLE- ABS-KEY ("bone healing"))
			#1 AND #2 AND #3
Web of Science	#1 (TS=(animal)) OR TS=(animals)	#2 (((TS=(bioglass)) OR TS=(bioglasses)) OR TS=("bioactive glass")) OR TS=("bioactive glasses"))	#3 ((((TS=("bone regeneration")) OR TS=("bone regeneration")) OR TS=("bone repair")) OR TS=("bone volume")) OR TS=("bone healing"))
			#1 AND #2 AND #3

Fonte: a autora.

4.3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos publicados na língua inglesa e que atendessem aos critérios e filtros aplicados: desenho de estudos intervencionais contendo avaliação quantitativa tridimensional, obtidos a partir de reconstruções microtomográfica do reparo ósseo de defeitos críticos cirurgicamente construídos; realizados em mamíferos saudáveis e de ambos os sexos; avaliação de biomateriais à base de vidro bioativo sem associações com outros biomateriais, comparados a um grupo controle, osso autógeno de qualquer fonte ou defeitos vazios.

Foram excluídos estudos *in vitro* em humanos ou em outros animais não mamíferos; animais com doença metabólica; revisões da literatura, revisões

sistemáticas, séries e relatos de casos; intervenções que utilizaram material base com vidro associado a outros biomateriais não iônicos; defeitos anatômicos e/ou defeitos não críticos; estudos sem grupo controle; estudos que realizaram avaliações qualitativas ou bidimensionais do reparo.

Os estudos foram transferidos para o aplicativo *Rayyan* (Ouzzani et al., 2016) e dois revisores independentes (LBN e EPF) iniciaram a seleção após leitura do Título e Resumo, de acordo com os critérios estabelecidos. Os artigos com informações insuficientes no resumo foram considerados para a etapa seguinte. Os mesmos revisores foram responsáveis pela leitura dos manuscritos selecionados para detectar os critérios de inclusão. Um terceiro revisor (MCZD) foi consultado nos casos de discordância.

4.4 EXTRAÇÃO DOS DADOS

De cada estudo foram extraídos os dados de título, autor, ano, instituição (Universidade/Instituição de ensino ou empresa), país e periódico, bem como:

- Objetivo do estudo.
- População: tipo da espécie animal, sexo, idade e peso, tipo / localização e tamanho do defeito ósseo, tamanho da amostra (n) total e por grupo.
- Intervenção: Foram anotados o material utilizado (e associações) e apresentação.
- Comparador: Controles autógenos e/ou o defeito vazio. Na presença de outros grupos controles, estes foram anotados.
- Desfecho primário: Foram extraídos dados dos parâmetros morfométricos utilizados para quantificar a formação óssea. Volume ósseo (BV), porcentagem de volume ósseo (BV/TV), espessura de trabéculas (Tb.Th), número de trabéculas (Tb.N), separação trabecular (Tb.Sp), densidade óssea (BS/TV) e densidade mineral óssea.

Quando os resultados foram apresentados em gráficos sem descrição numérica, foi empregado um programa computacional (<https://plotdigitizer.com>, versão 4.1) para extrair as médias e desvios padrão correspondentes das imagens gráficas estáticas apresentadas na seção de resultados dos estudos.

- Desfechos secundários: Foram analisados, quando presentes, marcadores histométricos de formação óssea e de angiogênese, marcadores de processo inflamatório e citotoxicidade.

Os dados foram organizados em tabelas resumo, identificando os estudos pelo nome do primeiro autor.

4.5 RISCO DE VIÉS

O viés foi avaliado por dois pesquisadores independentes utilizando o programa computacional Robvis a partir da Ferramenta RoB (acrônimo do inglês, *Risk of Bias*) para estudos em animais do SYRCLE (acrônimo do inglês, *Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation*) (Hooijmans et al., 2014; McGuinness et al., 2021). Essa ferramenta considera a avaliação de seis grandes domínios e suas subdivisões, entre eles: viés de seleção (D1-geração de sequência, D2-características da linha base, D3-ocultação de alocação), viés de desempenho (D4-alojamento aleatório, D5-cegamento), viés de detecção (D6-avaliação aleatória de resultado; D7-avaliação cega dos resultados); viés de atrito (D8-dados e resultados incompletos); viés de notificação (D9-relato seletivo dos dados) e D10-outras fontes de viés. O RoB associado a cada domínio foi avaliado como “Baixo”, “Alto” ou “Incerto”. Se as respostas de todas as questões norteadoras para um domínio são “Sim” ou “Provavelmente Sim”, então, foi classificado como baixo. Se as respostas aos domínios não estavam claras no texto do estudo para algum item, o estudo foi classificado como incerto; e quando um dos itens apresentava respostas negativas para os domínios, o viés para aquele domínio ou subdivisão foi classificado como alto risco de viés.

Para responder a cada uma das perguntas da ferramenta foram levados em consideração como fatores de risco: dados explícitos quanto à utilização de métodos para gerar uma sequência de alocação, características e randomização dos animais nos grupos especificados, bem como cegamento dos avaliadores (Viés de seleção); se os estudos trouxeram de maneira clara a alocação aleatória dos animais e se declarou o cegamento dos pesquisadores no momento da intervenção (viés de desempenho). Além disso, deve-se considerar, se no momento da análise, a seleção dos animais foi randômica e, se houve, cegamento do avaliador (Viés de detecção). Outro ponto é: como descreveram e abordaram os dados de resultados quando esses

se mostraram incompletos (viés de atrito), e se foram detectados relatos enviesados para os resultados adquiridos (viés de notificação (ou de reporte), além de outros fatores que pudessem ser tendenciosos no estudo, como método estatístico utilizado (outras fontes de viés). Para o presente estudo, ainda foram considerados no risco de viés a descrição dos parâmetros utilizados para o escaneamento microtomográfico (voltagem, amperagem, resolução, uso de diferentes filtros, número de cortes), descrição das regiões e volumes de interesse (ROI e VOI), utilizados para seleção das áreas a serem analisadas e a descrição numérica dos parâmetros avaliados.

4.6 AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS CRITÉRIOS METODOLÓGICOS MÍNIMOS VINCULADOS À PERGUNTA DE PESQUISA

Foram elaboradas 10 questões para verificar a presença ou ausência de critérios mínimos de descrição metodológica em cada estudo para população (características dos animais), intervenção (descrição do defeito, caracterização do material, pré incubação, conflito de interesse, parâmetros quantitativos e morfométricos) e desfecho (padronização conforme American Society for Bone and Mineral Research, descrição dos resultados e análise estatística). Foram estabelecidos escores considerando número de questões contempladas sendo considerado (S) quando atendia à pergunta e (N) quando não atendia.

5 RESULTADOS

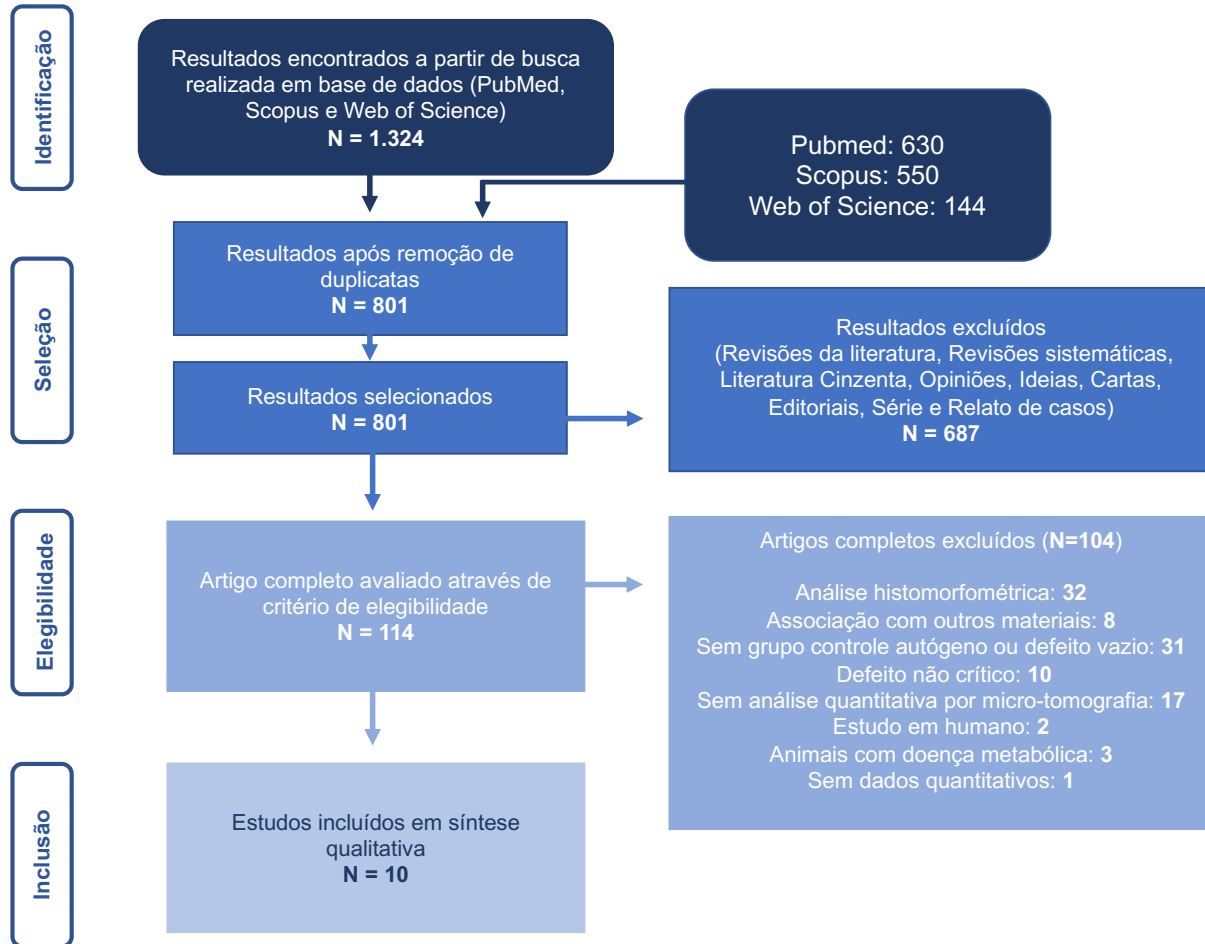
5.1 DADOS GERAIS

A estratégia de busca teve início em maio de 2022 e revisada em novembro do mesmo ano. Foram selecionados um mil, trezentos e vinte e quatro (1324) artigos; destes quinhentos e vinte e três (523) foram excluídos por estarem duplicados, resultando em oitocentos e um (801) registros que foram examinados quanto ao Título e Resumo. Como resultado, cento e catorze (114) estudos foram considerados elegíveis para leitura integral.

Destes, cento e quatro (104) estudos foram excluídos por não estarem em acordo com critérios previamente estabelecidos para responder à pergunta PICO. Entre estes critérios de exclusão, os que devem ser destacados são: (P) estudos conduzidos em humanos ou em animais com alterações sistêmicas induzidas, como osteoporose; (I) emprego de biomateriais de diferentes classes associados ao vidro bioativo; (C) ausência de grupo controle utilizando osso autógeno ou defeito vazio; (O) ausência de análise quantitativa do osso formado empregando morfometria a partir de reconstruções microtomográficas ou estudos que conduziram apenas análise histomorfométrica do osso formado.

Dez (10) estudos foram incluídos para análise e extração de dados como detalhado na Figura 5.1. Os artigos selecionados foram todos realizados em instituições de ensino e pesquisa, publicados entre os anos de 2015 e 2021 e estão detalhados quanto aos autores, ano de publicação e revista (Quadro 5.1).

Figura 5.1 - Fluxograma da estratégia de busca e seleção dos artigos baseado nos critérios de exclusão



Fonte: a autora.

Quadro 5.1 - Estudos incluídos em síntese qualitativa para análise e extração dos dados

Citação/ Estudo Id	Ano de publicação	Título	Instituição(ões)	País	Periódico
Zhao et al.	2015a	Copper-doped borosilicate bioactive glass scaffolds with improved angiogenic and osteogenic capacity for repairing osseous defects	Shanghai Jiaotong University, Tongji University, Missouri University of Science and Technology	China	Acta Biomater
Zhang et al.	2015	Bioactive borate glass promotes the repair of radius segmental bone defects by enhancing the osteogenic differentiation of BMSCs	Shanghai Jiao Tong University; Tongji University	China	Biomed Mater
Zhao et al.	2015b	Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects	Shanghai Jiao Tong University, University of Shanghai for Science and Technology	China	Acta Biomater
Lappalainen et al.	2016	Micro-CT Analysis of Bone Healing in Rabbit Calvarial Critical-Sized Defects with Solid Bioactive Glass, Tricalcium Phosphate Granules or Autogenous Bone	University of Oulu, University of Eastern Finland	Finlândia	J Oral Maxillofac Res
Nommeots-Nomm et al.	2017	Highly degradable porous melt-derived bioactive glass foam scaffolds for bone regeneration	Imperial College London, Isfahan University of Technology, University of Ulster at Coleraine, University of Manchester, Royan Institute for Biotechnology	Reino Unido	Acta Biomater
Balbinot et al.	2019	Bone healing with niobium-containing bioactive glass composition in rat femur model: A micro-CT study	Federal University of Rio Grande do Sul	Brasil	Dental Mater
Souza et al.	2020	Evaluation of effectiveness of 45S5 Bioglass doped with niobium for repairing critical-sized bone defect in in vitro and in vivo models	University of Campinas, Aeronautics Institute of Technology, Aston University	Brasil	J Biomed Mater Res A
Deng et al.	2020	A novel 3D printed bioactive scaffolds with enhanced osteogenic inspired by ancient Chinese medicine HYSA for bone repair	University of Traditional Chinese Medicine, Chinese Academy of Sciences, Tongji University	China	Exp Cell Res
Bai et al.	2021	Sequential macrophage transition facilitates endogenous bone regeneration induced by Zn-doped porous microcrystalline bioactive glass	Sichuan University, Hunan University of Science and Technology, Uppsala University	China	J Mater Chem B
Dai et al.	2021	3D printing of Cu-doped bioactive glass composite scaffolds promotes bone regeneration through activating the HIF-1 α and TNF- α pathway of HUVECs	South China University of Technology	China	Biomater Sci

Fonte: a autora.

5.2 VARIÁVEIS AVALIADAS

5.2.1 População

Quanto à população estudada, dois (02) estudos investigaram o reparo ósseo em defeitos confeccionados em ratos machos da linhagem *Wistar* (Balbinot et al., 2019; Souza et al., 2020), cinco (05) em ratos machos da linhagem *Sprague-Dawley* (Zhao et al., 2015a, b; Deng et al., 2020; Bai et al., 2021; Dai et al., 2021) e três (03) em coelhos da raça *New Zealand*; destes um (01) estudo utilizou coelhos fêmeas (Nommeots-Nomm et al., 2017) e dois (02) coelhos machos (Lappalainen et al., 2016; Zhang et al., 2015). O tempo de vida dos ratos variou entre 6 semanas (Bai et al., 2021), 12 semanas (Zhao et al., 2015a, b) e 16 semanas (Deng et al., 2020), com peso variando entre 200 e 500 g. Apenas um (1) estudo identificou a idade média dos coelhos de 6 meses (Lappalainen et al., 2016), e o peso destes variou entre 2,1 e 3,5 Kg. O número de animais incluídos nos estudos variou de 4 a 150, com uma média de $7,4 \pm 4,4$ animais por grupo.

Os defeitos ósseos, todos descritos como críticos, foram confeccionados em calvária (Zhao et al., 2015a, b; Lappalainen et al., 2016; Sousa et al., 2020; Deng et al., 2020; Bai et al., 2021; Dai et al., 2021), fêmur (Nommeots-Nomm et al., 2017; Balbinot et al., 2019) e no rádio (Zhang et al., 2015), com diâmetros médios de $6,4 \pm 3,7$ mm para calvárias, $4 \pm 2,8$ mm para fêmures e de 15mm em rádio. Os dados estão sumarizados no Quadro 5.2.

5.2.2 Intervenção

Os estudos utilizaram vidros bioativos comercialmente disponíveis ou modificados por compostos iônicos e/ou produzidos por métodos de sinterização distintos, na tentativa de aumentar as propriedades físico-químicas e/ou a bioatividade. Dessa forma, sete (07) estudos incorporaram íons ao material, tais como nióbio (Balbinot et al., 2019; Sousa et al., 2020), cobre (Zhao et al., 2015a; Dai et al., 2021), estrôncio (Zhao et al., 2015b), molibdênio (Zhang et al., 2015) e zinco (Bai et al., 2021). Um (1) estudo (Nommeots-Nomm et al., 2017) utilizou os compostos óxido de potássio (ICIE16) e óxido de estrôncio (PSrBG). Dois (2) estudos incluíram outros grupos experimentais como trifosfato de cálcio (Zhang et al., 2015; Lappalainen et al.,

2016), mas os dados não foram considerados para essa revisão por serem compostos alheios à proposta da presente revisão.

5.2.3 Controle

Como comparador, oito (08) estudos utilizaram o osso formado em defeitos vazios (preenchidos com coágulo) (Zhao et al., 2015a, b; Zhang et al., 2015; Nommeots-Nomm et al., 2017; Sousa et al., 2020; Deng et al., 2020; Bai et al., 2021; Dai et al., 2021), um (01) estudo utilizou o defeito vazio e osso autógeno como controles negativo e positivo, respectivamente (Lappalainen et al., 2016), e em apenas (01) o osso formado em defeitos preenchidos com osso autógeno (Balbinot et al., 2019). Os dados encontram-se detalhados no Quadro 5.2.

Quadro 5.2 - População, Intervenção e Controle utilizados nos estudos incluídos

Estudo Id	Objetivo(s)	População				Grupo Intervenção de interesse/ Material	Comparador
		Espécie/sexo	Idade /peso	Localização/ tamanho do defeito	N total / por grupo		
Zhao et al. (a)	Avaliar angiogênese e osteogênese	Rato <i>Sprague-Dawley</i> Machos	12 sem 250-300 g	Calvária 5 mm	36/12	BV BV + Cobre Arcabouço tridimensional (5x1x2 mm)	Defeito vazio
Zhang et al.	Avaliar reparo ósseo	Coelho <i>New Zealand</i> Machos	- 2,5-3 Kg	Rádio 15 mm	26/6 ou 10	BV Arcabouço tridimensional (5x15 mm)	Defeito vazio
Zhao et al. (b)	Avaliar angiogênese e osteogênese	Rato <i>Sprague-Dawley</i> Machos	12 sem -	Calvária 5 mm	18/6	BV BV + Estrôncio Arcabouço tridimensional	Defeito vazio
Lappalainen et al.	Comparar o efeito de diferentes materiais no reparo ósseo (BV, TCP, autógeno em bloco e particulado)	Coelho <i>New Zealand</i> Machos	6 meses 3,5 - kg	Calvária 15 mm	15/5	BV Poros tridimensionais	Defeito vazio Osso autógeno
Nommeots-Nomme et al.	Avaliar resposta biológica e osteogênese	Coelho <i>New Zealand</i> Fêmeas	- 2,1-2,5 kg	Fêmur 6,5 mm	4/2	BV1 (PSrBG) e BV2 (ICIE16) Arcabouço tridimensional	Defeito vazio
Balbinot et al.	Avaliar reparo ósseo	Rato <i>Wistar</i> Machos	- 500 g	Fêmur 2 x 2 mm	150/10	BV e BV + Nióbio Arcabouço tridimensional e pó	Osso autógeno
Souza et al.	Avaliar osteogênese	Rato <i>Wistar Hannover</i> Machos	360-460 g	Calvária 5 mm	72/18	BV e BV + Nióbio Arcabouço tridimensional em grânulos	Defeito vazio
Deng et al.	Avaliar o efeito da combinação de BV com óleo de cártamo na angiogênese e osteogênese	Rato <i>Sprague-Dawley</i> Machos	16 sem -	Calvária 5 x 2 mm	20/5	BV Arcabouço tridimensional (5x1,1 mm)	Defeito vazio
Bai et al.	Avaliar reparo ósseo e imunomodulação	Rato <i>Sprague-Dawley</i> Machos	6 sem 200-250 g	Calvária 5 mm	48/6	BV BV + Zinco Arcabouço tridimensional	Defeito vazio
Dai et al.	Avaliar efeito da combinação de BV com cobre na angiogênese e osteogênese	Rato <i>Sprague-Dawley</i> Machos	- 200-250 g	Calvária 5 mm	20/4	BV BV + Cobre (5, 10 e 15) Arcabouço tridimensional em gel	Defeito vazio

Fonte: a autora.

5.2.4 Desfechos primários

Os períodos selecionados para eutanásia dos animais e análise da formação óssea variaram de acordo com estudo e modelo, variando de 2 a 12 semanas. Sete (07) estudos utilizaram um único tempo experimental (Zhao et al., 2015a, b; Zhang et al., 2015; Lappalainen et al., 2016; Sousa et al., 2020; Deng et al., 2020; Bai et al., 2021), um (01) avaliou três períodos (2, 4 e 8 semanas, Balbinot et al., 2019), e dois (02) avaliaram dois períodos (7 e 12 semanas, Nommeots-Nomm et al., 2017; 4 e 8 semanas, Dai et al., 2021). No geral, os que utilizaram defeitos maiores em coelhos avaliaram os desfechos em tempos mais tardios. Os dados estão sumarizados no quadro 5.3.

Como desfecho primário, os estudos apresentaram dados de análise morfométrica do osso formado após reconstrução microtomográfica, como detalhado no Quadro 5.3. Entre os parâmetros descritos estão o volume ósseo (mm^3), porcentagem de volume ósseo (%), densidade óssea (BMD, do inglês *bone mineral density*, g/cm^3), número de trabéculas, espessura e separação trabecular. Nenhum dos trabalhos incluídos apresentou todas as variáveis juntas. Os autores de correspondência foram contatados por e-mail e responderam afirmando não terem os dados das análises solicitadas. Dos 10 trabalhos incluídos, apenas quatro (04) apresentaram descrição dos dados numéricos (Zhao et al., 2015a, b; Lappalainen et al., 2016; Nommeots-Nomm et al., 2017).

Os resultados coletados, de acordo com os parâmetros avaliados em cada estudo e tempo experimental, evidenciaram que os biomateriais à base de vidro bioativo (com ou sem associação com compostos iônicos) apresentaram resultados melhores em termos de formação óssea em comparação ao defeito vazio em sete (07) estudos (Zhao et al., 2015a, b; Zhang et al., 2015; Deng et al., 2020; Bai et al., 2021; Dai et al., 2021). Um estudo evidenciou dados numericamente inferiores (Lapalleinen et al., 2016) e outro (Nommeots-Nomm et al., 2017) comparou com defeito vazio, mas só trouxe dados dos grupos de intervenção, concluindo como regeneração óssea satisfatória. O único estudo (Balbinot et al., 2019), que utilizou o osso autógeno como grupo controle, mostra que a formação óssea foi comparável à do vidro bioativo suplementado com Nióbio, preservando a qualidade do osso regenerado.

Quadro 5.3 - Análise de dados de desfechos primários

Estudo Id	Tempo	Volume ósseo (mm ³)	Porcentagem de volume ósseo (%)	Espessura trabecular	Separação trabecular	Número de trabéculas	Densidade óssea (mg/cm ³)	Sumário do resultado
Zhao et al.	8 sem	-	Vazio: 4 ± 1 ^a BV: 16 ± 2 ^b BV + Cobre: 33 ± 2 ^c	-	-	-	Vazio: 59 ± 12 ^a BV: 353 ± 34 ^b BV + Cobre: 553 ± 74 ^c	BV + Cobre > BV > Vazio
Zhang et al.	12 sem	Vazio: 70,7 ± 8,9 ^a BV: 384,4 ± 21,1 ^b (1)	-	-	-	-	Vazio: 453,12 ± 31,2 ^a BV 1015,6 ± 58,6 ^b (1)	BV > Vazio
Zhao et al.	8 sem	-	Vazio: 4,33 ± 1,52 ^a BV: 17,67 ± 5,03 ^b BV + Estrôncio: 31,33 ± 4,93 ^c	-	-	-	Vazio: 58,7 ± 20,6 ^a BV: 339,3 ± 36,6 ^b BV + Estrôncio: 503,3 ± 88,9 ^c	BV + Estrôncio > BV > Vazio
Lappalainen et al.	6 sem	-	Vazio: 21,8 ± 23,7 ^a Autógeno: 39 ± 14,2 ^a BV: 0,21 ± 16 ^b	-	-	-	-	Vazio = Autógeno > BV
Nommeots-Nomm et al.	7 sem	Vazio: - BV1: 10,3 BV2: 7,1	-	-	-	-	-	BV1 ~ BV2
	12 sem	Vazio: - BV1: 12,0 BV2: 14,4	-	-	-	-	-	
	2 sem	BV+ Nióbio: 0,25 ± 0,06 ^a BV: 0,27 ± 0,07 ^a Autógeno: 0,23 ± 0,05 ^a (1)	BV+ Nióbio: 65,93 ^a BV: 64,93 ^a Autógeno: 70,6 (1) ^a	BV+ Nióbio: 0,13 ^a BV: 0,09 ^a Autógeno: 0,24 ^a (1)	BV+ Nióbio: 0,168 ^a BV: 0,4 ^b Autógeno: 0,312 ^b (1)	BV+ Nióbio: 1,03 ^a BV: 0,82 ^a Autógeno: 0,66 ^a (1)	--	
Balbinot et al.	4 sem	BV+ Nióbio: 0,31 ± 0,03 ^a BV: 0,35 ± 0,04 ^b Autógeno: 0,33 ± 0,04 ^b (1)	BV+ Nióbio: 75,30 ^a BV: 72,83 ^b Autógeno: 79,25 ^a (1)	BV+ Nióbio: 0,32 ^a BV: 0,85 ^a Autógeno: 0,93 ^a (1)	BV+ Nióbio: 0,192 ^a BV: 0,512 ^b Autógeno: 0,312 ^b (1)	BV+ Nióbio: 1,61 ^a BV: 0,66 ^b Autógeno: 1,69 ^a (1)	-	BV + Nióbio ~ Autógeno
	8 sem	BV+ Nióbio: 0,34 ± 0,05 ^a BV: 0,39 ± 0,05 ^a Autógeno: 0,36 ± 0,06 ^a (1)	BV+ Nióbio: 83,45 ^a BV: 83,45 ^a Autógeno: 87,65 ^b (1)	BV+ Nióbio: 0,65 ^a BV: 0,47 ^a Autógeno: 0,97 ^a (1)	BV+ Nióbio: 0,272 ^a BV: 0,584 ^a Autógeno: 0,448 ^a (1)	BV+ Nióbio: 1,32 ^a BV: 1,32 ^b Autógeno: 2,44 ^a (1)	-	
Souza et al.	~8 sem	-	Vazio: 0 BV: 65,63 ± 15,3 BV + Nióbio: 91,6 ± 38,3 (1)	-	-	-	-	BV Nióbio > BV > Vazio
Deng et al.	8 sem	-	Vazio: 0,490 ± 0,05 ^a BV: 0,159 ± 0,01 ^b (1)	-	Vazio: 7,20 ± 0,55 ^a BV: 5,294 ± 0,11 ^b (1)	-	-	BV > Vazio

continua

conclusão

Estudo Id	Tempo	Volume ósseo (mm ³)	Porcentagem de volume ósseo (%)	Espessura trabecular	Separação trabecular	Número de trabéculas	Densidade óssea (mg/cm ³)	Sumário do resultado
Bai et al.	8 sem	-	Vazio: 4,83 ± 0,61 ^a BV: 7,40 ± 2,90 ^a BV + Zinco: 11,97 ± 4,1 ^b (1)	-	-	Vazio: 0,87 ± 0,32 ^a BV: 0,92 ± 0,35 ^a BV + Zinco: 1,56 ± 0,28 ^b (1)	-	BV Zinco > BV = Controle
		Vazio: 6,32 ± 0,9 ^a BV: 7,73 ± 1,5 ^a BV + Cu: 9,79 ± 1,81 ^a BV + Cu2: 8,81 ± 0,18 ^a BV + Cu3: 8,91 ± 0,9 ^a (1)	Vazio: 36,5 ± 2,6 ^a BV: 36,10 ± 4,8 ^a BV + Cu: 40,8 ± 0,53 ^a BV + Cu2: 42,0 ± 6,8 ^a BV + Cu3: 39,9 ± 0,5 ^a (1)	-	-	-	-	Vazio: 652,4 ± 36,7 ^a BV: 603,3 ± 31,8 ^a BV + Cu: 718,5 ± 29,4 ^a BV + Cu2: 564,0 ± 44,1 ^a BV + Cu3: 600,8 ± 7,3 ^a (1)
Dai et al.	8 sem	Vazio: 9,55 ± 0,29 ^a BV: 10,87 ± 0,83 ^a BV + Cu: 11,6 ± 0,18 ^b BV + Cu2: 9,52 ± 0,08 ^a BV + Cu3: 9,13 ± 1,7 ^a (1)	Vazio: 42,5 ± 4,5 ^a BV: 50,2 ± 5,0 ^a BV + Cu: 57,90 ± 3,8 ^b BV + Cu2: 52,3 ± 8,9 ^a BV + Cu3: 43,6 ± 10,9 ^a (1)	-	-	-	Vazio: 600,9 ± 61,3 ^a BV: 730,8 ± 63,7 ^a BV + Cu: 841,1 ± 26,9 ^b BV + Cu2: 652,3 ± 53,9 ^a BV + Cu3: 559,1 ± 26,9 ^a (1)	BV > Vazio

Fonte: a autora.

- BV: vidros bioativos, nome genérico.
- Os dados estão representados por média ± desvio padrão ou mediana. Letras minúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos selecionados.
- (1) Dados extraídos dos gráficos disponibilizados pelos autores e utilizando o software *Webplotdigitizer* versão 4.1

5.2.5 Desfechos secundários

Foram encontradas análises secundárias ao desfecho proposto desta revisão em sete (07) dos estudos dentre os dez (10) incluídos. Dados de histometria, angiogênese, marcadores de processo inflamatório e citotoxicidade foram extraídos e expostos no quadro 5.4. Assim como nos desfechos primários, nenhum dos artigos incluídos apresentou todos os dados juntos. As análises corroboraram com os resultados dos desfechos primários, em que os biomateriais à base de vidro bioativo se mostraram melhores em termos de formação óssea quando comparados ao defeito vazio (Zhao et al., 2015a, b; Zhang et al., 2015; Deng et al., 2020; Dai et al., 2021), além de não apresentarem fatores inflamatórios pronunciados (Deng et al., 2020) e biocompatibilidade tecidual, sem danos aos tecidos e órgãos avaliados (Souza et al., 2020).

Quadro 5.4 - Análise de dados de desfechos secundários

Citação	Imuno-histoquímica	Histometria		Angiogênese		Avaliação do processo inflamatório local		Citotoxicidade				
Zhao et al.	Marcador Tetraciclina Alizarina Calceína OCN CD31	Área do osso corada com fluorocromo	Tetra.	Vazio: 0,9 ± 0,2% BV: 1,3 ± 0,3% BV + Cobre: 2,2 ± 0,3%	Número	Área	Vazio: 4 ± 0,2 % BV: 18 ± 2,5 % BV + Cobre: 26 ± 2,7 %	-				
			Aliz.	Vazio: 0,8 ± 0,2% BV: 2,4 ± 0,3% BV + Cobre: 3,9 ± 0,2%								
			Calc.	Vazio: 0,9 ± 0,2% BV: 4,4 ± 0,3% BV + Cobre: 5,8 ± 0,5%								
			OCN	Vazio: Baixa marcação BV: Moderada marcação BV + Cobre: Alta marcação								
			CD31	Imuno-histoquímica Imunofluorescência					Vazio: Baixa marcação BV: Moderada marcação BV + Cobre: Alta marcação Vazio: Baixa marcação BV: Moderada marcação BV + Cobre: Alta marcação			
Zhang et al.	Marcador Alizarina e Calceína	Área do osso corada com fluorocromo	Aliz.	Vazio 1,3 ± 0,3 % BV: 4,2 ± 0,2 % (1)	-	-	-					
Calc.	Vazio: 1,7 ± 0,2 % BV: 4,3 ± 0,3 % (1)											
Zhao et al.	Marcador Tetraciclina Alizarina Calceína	Área do osso corada com fluorocromo	Tetra.	Vazio: 0,9 ± 0,2% BV: 1,3 ± 0,3% BV + Cobre: 2,2 ± 0,3%	Número	Área	Vazio: 9 ± 0,2 % BV: 39 ± 0,3 % BV + Cobre: 83 ± 0,25 %	-				
			Aliz.	Vazio: 0,8 ± 0,2% BV: 2,4 ± 0,3% BV + Cobre: 3,9 ± 0,2%								
			Calc.	Vazio: 0,9 ± 0,2% BV: 4,4 ± 0,3% BV + Cobre: 5,8 ± 0,5%								
Souza et al.	-	-	-	-	-	-	-	Marcadores bioquímicos (AST/GOT, ALT/GPT, Creatina e Total CK) de dano hepático, renal e muscular após 56 dias de pós-operatório mostraram que não houve danos às células e/ou tecidos avaliados				
Deng et al.	HE	Vazio: Pouca presença de neoformação óssea BV: Alta presença de formação óssea comparado ao defeito vazio		-	-	Nenhuma inflamação foi encontrada na área da cirurgia		-				
Bai et al.	CD68 CD206 iNOS	Área do osso corada com fluorocromo	-	-	-	-	-	-				
									3d	Macrófagos recrutados	-	
										CD68		Vazio: - BV: + BV + Zinco: ++
										iNOS		Vazio: - BV: + BV + Zinco: ++
									7d	CD206	Vazio: - BV: + BV + Zinco: ++	
										CD68	Vazio: + BV: + BV + Zinco: ++	
										iNOS	Vazio: + BV: ++ BV + Zinco: +++	
									8s	CD206	Vazio: ++ BV: ++ BV + Zinco: +++	
										CD68	Vazio: + BV: + BV + Zinco: +	
iNOS	Vazio: + BV: ++ BV + Zinco: ++											
Dai et al.	CD31 VEGF	-	HE 4s	Vazio: Ausência de vasos e osteoblastos BV + Cobre 0: Pouca presença de vasos e osteoblastos BV + Cobre 2: Moderada presença de vasos e osteoblastos BV + Cobre 5: presença osteoblastos BV + Cobre 10: alta presença de vasos e osteoblastos	-	-	-	-				
			HE 8s	Vazio: Ausência de vasos e osteoblastos BV + Cobre 0: presença de osteoblastos BV + Cobre 2: presença de osteoblastos BV + Cobre 5: moderada presença de vasos e osteoblastos BV + Cobre 10: moderada presença de vasos e osteoblastos								
			Masson 4s	Vazio: Sem neoformação óssea BV + Cobre 0: Alta neoformação óssea BV + Cobre 2: Moderada neoformação óssea BV + Cobre 5: Pouca neoformação óssea BV + Cobre 10: Alta neoformação óssea								
			Masson 8s	Vazio: moderada neoformação óssea BV + Cobre 0: Moderada neoformação óssea BV + Cobre 2: Alta neoformação óssea BV + Cobre 5: Pouca neoformação óssea BV + Cobre 10: Alta neoformação óssea								

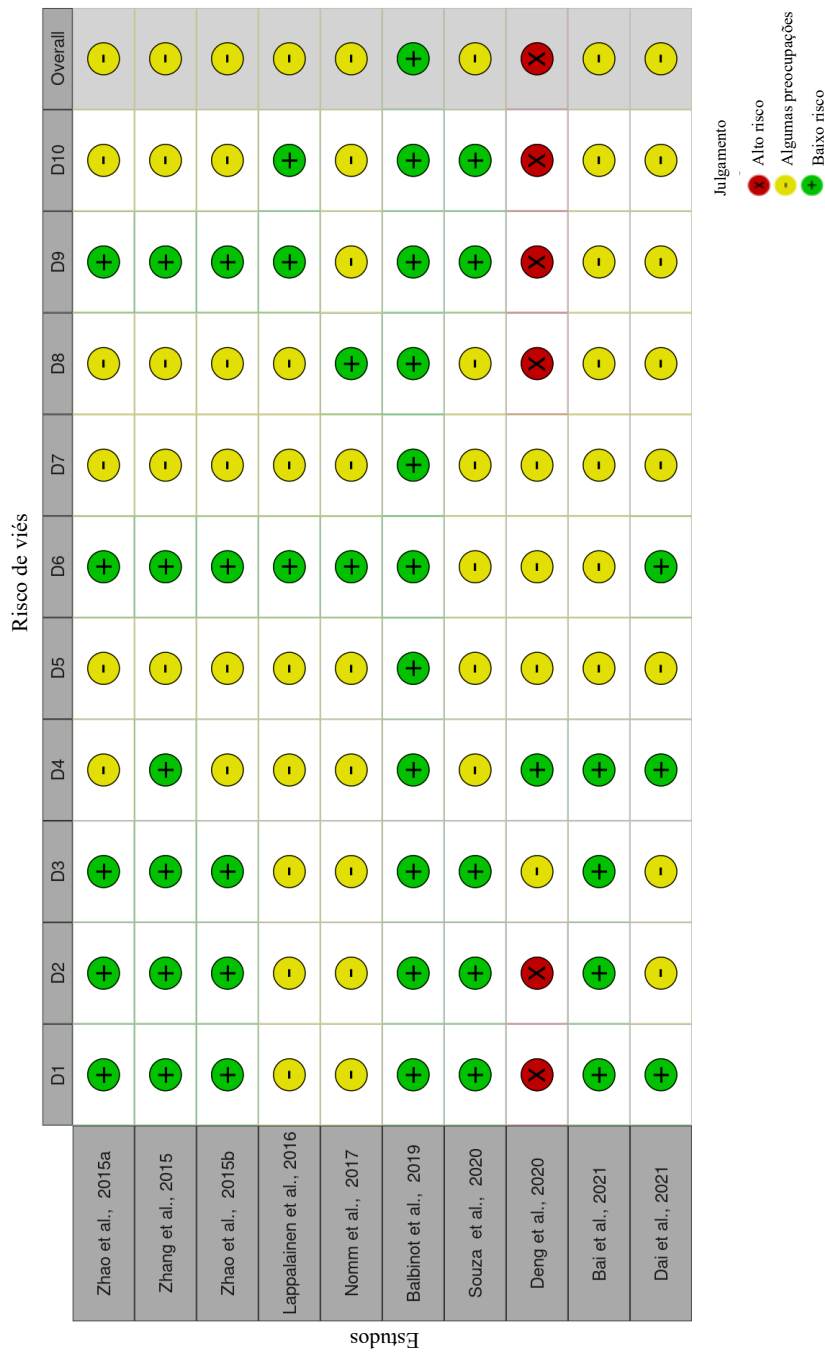
Fonte: a autora

- BV: vidros bioativos, nome genérico. - Os dados estão representados por média ± desvio padrão ou mediana. Letras minúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os grupos selecionados - (1) Dados extraídos dos gráficos disponibilizados pelos autores, e utilizando o software *Webplotdigitizer* versão 4.1

5.3 RISCO DE VIÉS

Baseado nos domínios descritos no item 4.6, apenas um (01) estudo (Balbinot et al., 2019) respondeu, de maneira satisfatória, as perguntas de cada domínio, sendo classificado como “baixo risco”. Oito (08) estudos (Zhao et al., 2015a, b; Zhang et al., 2015; Lappalainen et al., 2016; Nommeots-Nomm et al., 2017; Souza et al., 2019; Bai et al., 2021; Dai et al., 2021) foram classificados como “algumas preocupações”, por não explicitarem os dados que respondessem as questões propostas pelo SYRCLE’s (Hooijmans et al., 2014), mas sem impedir a interpretação do desfecho desta revisão. O estudo de Deng et al. (2020) foi o único classificado como “alto risco” por apresentar deficiência nos domínios de seleção, atrito, notificação e outras fontes de viés. O gráfico gerado a partir das respostas do questionário SYRCLE’s pela ferramenta Robvis (McGuinness et al., 2021) está exposto na figura 5.2.

Figura 5.2 – Gráfico de viés dos estudos incluídos



Fonte: Gráfico gerado na ferramenta Robvis (McGuinness et al., 2021)
 Legenda: D1: Viés de seleção: geração de sequência, D2: Viés de seleção: características do baseline, D3: Viés de seleção: ocultação de alocação, D4: Viés de desempenho: alojamentos aleatórios, D5: Viés de desempenho: cegamento, D6: Viés de detecção: avaliação de resultado aleatório, D7: Viés de detecção: cegamento, D8: Viés de atrito: dados de resultados incompletos, D9: Viés de notificação: relato seletivo de resultados, D10: Outras: outras fontes de viés.

5.4 AVALIAÇÃO COMPARATIVA DOS CRITÉRIOS METODOLÓGICOS MÍNIMOS VINCULADOS À PERGUNTA DE PESQUISA

O quadro 5.5 apresenta as respostas às 10 questões considerando os critérios metodológicos mínimos e os escores correspondentes.

Quadro 5.5 - Avaliação de critérios metodológicos

	Padrões	Zhao (2015a)	Zhang (2015)	Zhao (2015b)	Lappalainen (2016)	Nomm (2017)	Balbinot (2019)	Souza (2020)	Deng (2020)	Bai (2021)	Dai (2021)
População	Características dos animais adequadamente descritas	S	N	N	S	N	N	N	N	S	N
Intervenção	Tipo e tamanho de defeito adequadamente descritos	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Caracterização estrutural descrita do material utilizado	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Período de pré-incubação	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Desfecho	Parâmetros do escaneamento adequadamente descritos	S	S	S	S	S	S	S	N	N	N
	VOI/ROI adequadamente descritos	N	N	N	S	S	S	N	N	N	N
	Parâmetros morfométricos adequados	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S
	Descrição dos valores numéricos	S	N	S	S	N	N	S	N	N	N
	Análise estatística adequada para os parâmetros e tempos avaliados	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S
	Conflito de interesse/ Financiamento privado	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Escore		8/10	6/10	7/10	7/10	6/10	7/10	7/10	4/10	5/10	5/10

Fonte: a autora.

Legenda: S= contempla de maneira satisfatória a pergunta, N= não contempla a pergunta e/ou não apresenta dado. ASBMR: *American Society for Bone and Mineral Research*, VOI: *volumes of interest* ROI: *region of interest*. 1: idade, peso, gênero, espécie 2: Escore baseado no número de respostas “sim”.

DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo resumir, de maneira sistematizada, os dados publicados acerca da formação óssea em defeitos críticos em animais tratados com materiais à base de vidros bioativos, analisados por microtomografia computadorizada. De uma maneira geral, os resultados dos desfechos obtidos dos 10 (dez) estudos incluídos nesta revisão sugerem que o material à base de vidro bioativo resulta em maior formação óssea comparado a defeitos vazios, preenchidos apenas com coágulo. Apenas 02 (dois) estudos utilizaram o osso autógeno como comparador, com resultados conflitantes.

Os artigos incluídos foram desenvolvidos por pesquisadores da China, Finlândia, Reino Unido e Brasil e publicados, em sua maioria, em revistas de impacto na área de Biomateriais, nas quais os escopos são relacionados com o desenvolvimento e caracterização de materiais com aplicação médica/odontológica e suas respostas celulares e teciduais iniciais, especialmente em relação à citotoxicidade e reação tecidual. Nesse sentido, a hipótese dos estudos relaciona-se ao efeito do biomaterial *in vitro* e/ou *in vivo*, em detrimento à comparação destes com outros materiais/tratamentos considerados padrão ouro.

O processo de desenvolvimento de novos tratamentos é complexo e envolve, em última análise, avaliações de eficácia, para tanto, a utilização de dados padrão de referência é fundamental (Cardoso et al., 2014). A ausência de um grupo controle como comparador/referência foi um dos critérios de exclusão mais empregados nessa revisão. Apesar do substituto ósseo ideal ser o osso autógeno, apenas 02 (dois) estudos o incluíram em suas análises (Lappalainen et al., 2016, em bloco; Balbinot et al., 2019, particulado) com resultados divergentes. A maioria dos estudos incluídos utilizou a formação óssea em defeitos vazios como controle em detrimento do padrão ouro. Cabe destacar que em um dos artigos há uma confusão na descrição dos grupos, o que pode ter resultado em falsa interpretação dos resultados quando comparados ao Controle (Deng et al., 2020).

O cálculo de poder da amostra é um passo metodológico fundamental para o planejamento dos estudos e que pode resultar em viés na apresentação dos resultados, perda de tempo, custo e problemas éticos (Serdar et al., 2021; Smalheiser et al., 2021). A ausência de diferença estatisticamente significativa entre outros grupos pode ser atribuída à inconsistência do tamanho da amostra utilizada em Lappalainen

et al. (2016), que apresenta dados com valores de desvio padrão semelhantes à média dos valores obtidos no parâmetro avaliado.

Ainda no contexto do padrão de referência, os métodos de análise empregados também merecem destaque. Até meados dos anos 90, as análises qualitativas e quantitativas do tecido ósseo eram obtidas por métodos bidimensionais, empregando técnicas de histometria em cortes seriados finos em lâminas processadas para histologia e avaliações radiográficas (Chappard et al, 2005). Com o advento dos tomógrafos de alta e ultra-alta resoluções e os programas de análise gráfica, as avaliações tridimensionais trouxeram uma nova perspectiva em termos de avaliação não destrutiva e de alta resolução para análise quantitativa e qualitativa do osso formado (Akther et al., 2021). Os estudos que trazem dados de histometria não devem ser invalidados, mas considerando a necessidade em coletar dados fiéis, optamos por não incluí-los na presente revisão. Apesar de ser considerado o método padrão ouro de análise, a microtomografia computadorizada é um método oneroso e nem todos os grupos de pesquisa possuem financiamento para obtenção e manutenção dos equipamentos e aquisição dos softwares de análises. Aliado à recente popularização da técnica isso pode justificar a exclusão de muitos outros artigos.

A popularidade e o amplo uso dos sistemas tridimensionais de análise criaram a necessidade de padrões e consistência na descrição das variáveis para comparações entre os estudos (Akther et al., 2021). Contudo, nenhum dos estudos incluídos apresentou resultados de todos os parâmetros morfométricos preconizados pela ASBMR para avaliar a formação óssea (Bouxsein et al., 2010). O artigo de Balbinot et al. (2019) foi único que apresentou gráficos com dados de volume ósseo e qualidade trabecular, em 03 (três) tempos experimentais. Cabe destacar ainda que 06 (seis) dos 10 (dez) estudos incluídos na revisão apresentaram os resultados em gráficos, e os dados numéricos de média e desvio padrão foram extraídos utilizando um software de extração de dados cuja confiabilidade foi validada (Drevon et al., 2017). Alguns autores afirmam ser improvável que as diferenças nas estimativas de medidas de efeito tenham um impacto considerável na interpretação das medidas de efeito, mas outras análises e calibração dos pesquisadores seriam necessárias (Burda et al., 2017). Adicionamos a isso um viés importante na obtenção dos dados morfométricos. Nem todos os artigos incluídos descrevem a resolução e voltagem do equipamento, a espessura dos cortes seriados, volume e região de interesse selecionados para a reconstrução tridimensional, ou o software empregado para fazer

as análises. Essa falta de consistência torna difícil interpretar os resultados e comparar os achados em diferentes estudos e que, juntamente com outros fatores, inviabilizam a realização de uma meta-análise (Bouxsein et al., 2010).

A velocidade e padrão de formação óssea podem variar de acordo com fatores locais e sistêmicos, tais como o padrão do tecido ósseo (cortical ou medular), tamanho do defeito, idade, sexo e espécie animal (Seeman et al, 2008; Knabe et al., 2017; Clark, 2017). Os estudos incluídos utilizaram ratos e coelhos, machos e fêmeas, com idades distintas e os períodos de análise da formação óssea nos defeitos criados variou de 2 a 12 semanas. Este último período foi incluído apenas em Deng et al. (2020), mas os resultados descritos são apenas de 8 (oito) semanas pós-operatórias. Apesar de trazerem dados importantes, essa heterogeneidade impossibilita a comparação dessa variável entre os estudos.

Diferentes formulações de materiais à base de vidros bioativos têm sido estudadas e empregadas, com o objetivo de melhorar suas características físico-químicas e biológicas para ser empregado com substituto tecidual (Fiume et al., 2018; Rizwan et al., 2017). Optamos por focar no vidro como base principal e, portanto, artigos que avaliaram a associação com outros materiais, como polímeros ou cerâmicas, foram excluídos. Por outro lado, a adição de íons ao composto quaternário tais como nióbio, cobre, molibdênio, estrôncio, independentemente do método de obtenção, foram incluídos. A literatura é rica quanto aos efeitos dos íons no processo de regeneração tecidual, e o emprego destes é, por vezes, baseado na necessidade de aumentar a resposta biológica (Hoppe et al., 2013; Mouriño et al., 2019). Nota-se, na maioria dos estudos incluídos, que a incorporação dos íons aumenta os parâmetros de formação óssea, quando comparado ao material base e/ou ao defeito vazio.

O conceito de engenharia de tecidos envolve o emprego de biomateriais na forma de arcabouços, o que é uma variável crítica quando o tecido a ser regenerado é o ósseo (Ghassemi et al., 2018). Para o reestabelecimento de suas funções, a reconstituição do contorno e da capacidade de absorver carga são fundamentais, e o material deve ter resistência mecânica e resiliência suficientes para receber e transmitir carga até que seja substituído por tecido novo (Teoh, 2004). Contudo, na dependência da região a ser tratada, os efeitos de resistência mecânica do material podem ser mais ou menos valorizados, o que poderia minimizar a importância da apresentação do material. Os estudos incluídos nessa revisão avaliaram os efeitos de arcabouços tridimensionais porosos e em diferentes formatos. Nos três (03) estudos

nos quais os defeitos críticos foram confeccionados em fêmures ou patela, regiões que naturalmente suportam carga, foram implantados blocos do material. Os outros estudos, que avaliaram a formação óssea em defeitos críticos de calvária, utilizaram arcabouços na forma de blocos ou grânulos. Por não ser uma região de carga, não consideramos a apresentação como um viés de método.

O risco de viés dos estudos foi estabelecido em acordo com protocolo SYRCLE's (Hooijmans et al., 2014), mas nem todos os domínios incluídos no protocolo parecem interferir na obtenção dos resultados. Considerando que o modelo de estudo é animal, o cegamento da amostra e do operador, quando da alocação dos grupos assim como o alojamento aleatório dos animais, não parece crítico para obtenção e análise dos resultados; mas apenas um (01) estudo foi considerado como de baixo risco nesses domínios (Balbinot et al., 2019), por explicitar essas informações no artigo. Por outro lado, o cegamento do avaliador/pesquisador que irá obter os dados é fundamental para minimizar o viés de detecção; e a desobediência deste critério pode resultar em aumento da probabilidade de aparecerem diferenças na razão de chances em torno de 36% (Banerjee et al., 2019).

Quanto ao viés de atrito, mesmo que houvesse perda de animais em alguns grupos, não interferiria no desfecho da presente revisão, por isso colocamos algumas preocupações na maioria dos estudos, e baixo risco nos dois que trouxeram a informação de maneira clara (Nommeots-Nomm et al., 2017; Balbinot et al., 2019). Entretanto, houve um estudo (Deng et al., 2020) que não citou número de animais participantes no grupo controle, e o mesmo aplica-se para o viés de notificação, no qual é o único alto risco por apresentar resultados de 8 semanas quando disse avaliar em 12 semanas também, sem apresentar esses resultados.

Como desfechos secundários à formação óssea quantificada após reconstrução microtomográfica, foram incluídos: a expressão de marcadores ósseos e de angiogênese obtidos por imuno-histoquímica, dados qualitativos e quantitativos obtidos por histometria, neoformação vascular e marcadores de processo inflamatório. A variabilidade de dados e métodos, aliado aos vieses dos trabalhos incluídos, inviabiliza análises comparativas entre os resultados.

Em razão da heterogeneidade dos desfechos dos estudos, são necessários investimentos no âmbito financeiro e de recurso humano em estudos pré-clínicos que avaliem a formação óssea de defeitos tratados com materiais à base de vidros

bioativos, incorporados ou não com outros materiais comparados com o osso autógeno.

Nesse cenário, a tabela comparativa de critérios metodológicos mínimos é importante como um guia para o reporte de pesquisas na área, usando o modelo animal e avaliações tridimensionais da microarquitetura óssea neoformada por parâmetros consagrados de melhor acurácia.

Pesquisas qualificadas descritas com clareza e transparência são mais reprodutíveis e viabilizam estudos mais qualificados que permitirão comparações de metadados em revisões sistemáticas, elevando o nível de evidência pré-clínica para o embasamento de futuros ensaios clínicos randomizados.

7 CONCLUSÃO

Não há evidências suficientes que permitam concluir em relação ao uso dos materiais à base de vidros bioativos como substituto ósseo em modelo animal devido a heterogeneidade, tanto na composição desses, quanto dos métodos quantitativos de análise de formação óssea aplicados em cada estudo. Contudo, a presente revisão sugere padrões de qualidade para futuros estudos utilizando biomateriais como substitutos ósseos.

REFERÊNCIAS¹

Akhter MP, Recker RR. High resolution imaging in bone tissue research-review. *Bone*. 2021 Feb;143:115620. doi: 10.1016/j.bone.2020.115620.

Allori AC, Sillon AM, Pan JH, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part III: biomechanical forces. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008;14(3):285-93. doi: 10.1089/ten.teb.2008.0084.

Altmann ASP, Collares FM, Balbinot GS, Leitune VCB, Takimi AS, Samuel SMW. Niobium pentoxide phosphate invert glass as a mineralizing agent in an experimental orthodontic adhesive. *Angle Orthod*. 2017 Sep;87(5):759-65. doi: 10.2319/122417-140.1.

Azenha MR. Resposta óssea ao Biosilicato® e ao Biosilicato® Vítreo implantados em fêmur de coelhos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto; 2010. [citado 14 abr 2021]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/58/58136/tde-13082010-081953/en.php>.

Bai X, Liu W, Xu L, Ye Q, Zhou H, Berg C, et al. Sequential macrophage transition facilitates endogenous bone regeneration induced by Zn-doped porous microcrystalline bioactive glass. *J Mater Chem B*. 2021 Mar;9(12):2885-98. doi: 10.1039/d0tb02884c.

Balbinot GS, Leitune VCB, Ponzoni D, Collares FM. Bone healing with niobium-containing bioactive glass composition in rat femur model: A micro-CT study. *Dent Mater*. 2019 Oct;35(10):1490-7. doi: 10.1016/j.dental.2019.07.012.

Banerjee A, Pluddemann A, O'Sullivan J, Nunan D. Performance bias. In: *Catalogue Of Bias*. 2019. <https://catalogofbias/biases/performance-bias/>.

Bao CLM, Teo EY, Chong MS, Liu Y, Choolani M, Chan JK. Advances in bone tissue engineering. In: *Andrades JA, editor. Regenerative medicine and tissue engineering [Internet]*. London: IntechOpen; 2013 [citado 15 dez 2022]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/44658> doi: 10.5772/55916.

Bellucci D, Veronesi E, Dominici M, Cannillo V. On the in vitro biocompatibility testing of bioactive glasses. *Materials (Basel)*. 2020 Apr;13(8). doi: 10.3390/ma13081816.

¹ De acordo com estilo Vancouver.

Bouxsein ML, Boyd SK, Christiansen BA, Guldberg RE, Jepsen KJ, Müller R. Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *J Bone Miner Res*. 2010 Jul;25(7):1468-86. doi: 10.1002/jbmr.141.

Burda BU, O'Connor EA, Webber EM, Redmond N, Perdue LA. Estimating data from figures with a Web-based program: Considerations for a systematic review. *Res Synth Methods*. 2017 Sep;8(3):258-62. doi: 10.1002/jrsm.1232.

Cao W, Hench LL. Bioactive materials. *Ceram Int*. 1996 Jan;22(6):493-507. doi: 10.1016/0272-8842(95)00126-3.

Cardoso JR, Pereira LM, Iversen MD, Ramos AL. What is gold standard and what is ground truth? *Dental Press J Orthod*. 2014 Sep;19(5):27-30. doi: 10.1590/2176-9451.19.5.027-030.ebo.

Chan C, Thompson I, Robinson P, Wilson J, Hench L. Evaluation of Bioglass/dextran composite as a bone graft substitute. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2002 Feb;31(1):73-7. doi: 10.1054/ijom.2001.0143.

Chappard D, Retailleau-Gaborit N, Legrand E, Baslé MF, Audran M. Comparison insight bone measurements by histomorphometry and microCT. *J Bone Miner Res*. 2005 Jul;20(7):1177-84. doi: 10.1359/JBMR.050205.

Clark D, Nakamura M, Miclau T, Marcucio R. Effects of aging on fracture healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):601-8. doi: 10.1007/s11914-017-0413-9.

Dai Q, Li Q, Gao H, Yao L, Lin Z, Li D, et al. 3D printing of Cu-doped bioactive glass composite scaffolds promotes bone regeneration through activating the HIF-1 α and TNF- α pathway of hUVECs. *Biomater Sci*. 2021 Aug;9(16):5519-32. doi: 10.1039/d1bm00870f.

Deng Z, Chen J, Lin B, Li J, Wang H, Wang D, et al. A novel 3D printed bioactive scaffolds with enhanced osteogenic inspired by ancient Chinese medicine HYSA for bone repair. *Exp Cell Res*. 2020 Sep;394(2):112139. doi: 10.1016/j.yexcr.2020.112139.

Drevon D, Fursa SR, Malcolm AL. Intercoder reliability and validity of WebPlotDigitizer in extracting graphed data. *Behav Modif*. 2016 Oct;41(2):323-39. doi: 10.1177/0145445516673998.

Elgayar I, Aliev A, Boccaccini A, Hill R. Structural analysis of bioactive glasses. *J Non-Crystalline Solids*. 2005 Jan;351(2):173-83. doi: 10.1016/j.jnoncrysol.2004.07.067.

Fiume E, Barberi J, Verné E, Baino F. Bioactive glasses: From parent 45S5 composition to scaffold-assisted tissue-healing therapies. *J Funct Biomater*. 2018 Mar;9(1). doi: 10.3390/jfb9010024.

Ghassemi T, Shahroodi A, Ebrahimzadeh MH, Mousavian A, Movaffagh J, Moradi A. Current concepts in scaffolding for bone tissue engineering. *Arch Bone Jt Surg*. 2018 Mar;6(2):90-9. doi: 10.22038/ABJS.2018.26340.1713.

Hallman M, Thor A. Bone substitutes and growth factors as an alternative/complement to autogenous bone for grafting in implant dentistry. *Periodontol 2000*. 2008;47:172-92.

Hench LL. An introduction to bioceramics. Singapore: World scientific; 1993. [citado 20 jul 2022]. Disponível em: https://www.worldscientific.com/doi/pdf/10.1142/9789814317351_fmatter.

Hench LL. The story of bioglass. *J Mater Sci Mater Med*. 2006 Nov;17(11):967-78. doi: 10.1007/s10856-006-0432-z.

Hench LL SR, Splinter RJ, Allen WC, Greenlee TK. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res*. 1971 Nov;5(6):117-41. . p. 117-41. doi: <https://doi.org/10.1002/jbm.820050611>.

Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol*. 2014 Mar;14:43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.

Hoppe A, Mouriño V, Boccaccini AR. Therapeutic inorganic ions in bioactive glasses to enhance bone formation and beyond. *Biomater Sci*. 2013 Mar;1(3):254-6. doi: 10.1039/c2bm00116k.

Jones JR, Lin S, Yue S, Lee PD, Hanna JV, Smith ME, et al. Bioactive glass scaffolds for bone regeneration and their hierarchical characterisation. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010 Dec;224(12):1373-87. doi: 10.1243/09544119JEIM836.
Junqueira LCUa, Mescher AL. Junqueira's basic histology: text and atlas. 13. ed. New York; London: McGraw Hill Medical; 2013.

Kaczmarek M, Jurczyk MU, Rubis B, Banaszak A, Kolecka A, Paszel A, et al. In vitro biocompatibility of Ti-45S5 bioglass nanocomposites and their scaffolds. *J Biomed Mater Res A*. 2014 May;102(5):1316-24. doi: 10.1002/jbm.a.34808.

Knabe C, Mele A, Kann PH, Peleska B, Adel-Khattab D, Renz H, et al. Effect of sex-hormone levels, sex, body mass index and other host factors on human craniofacial bone regeneration with bioactive tricalcium phosphate grafts. *Biomaterials*. 2017 Feb;123:48-62. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.035.

Kokubo T, Takadama H. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? *Biomaterials*. 2006 May;27(15):2907-15. doi: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.017.

Lappalainen OP, Karhula SS, Haapea M, Kauppinen S, Finnilä M, Saarakkala S, et al. Micro-CT Analysis of Bone Healing in Rabbit Calvarial Critical-Sized Defects with Solid Bioactive Glass, Tricalcium Phosphate Granules or Autogenous Bone. *J Oral Maxillofac Res*. 2016 Jun;7(2):e4. doi: 10.5037/jomr.2016.7204.

Lehman LFC, de Noronha MS, Diniz IMA, da Costa e Silva RMF, Andrade ÂL, de Sousa Lima LF, et al. Bioactive glass containing 90% SiO₂ in hard tissue engineering: An in vitro and in vivo characterization study. *Tissue Engin. and Regenerative Med*. 2019 Jun;13(9):1651-63. doi: 10.1002/term.2919.

Lemos IAF. Fabrication and characterization of modified macroporous bioceramics for bone regeneration [tese]. Porto: Universidade do Porto; 2008.

Li L, Hu H, Zhu Y, Zhu M, Liu Z. 3D-printed ternary SiO₂CaOP₂O₅ bioglass-ceramic scaffolds with tunable compositions and properties for bone regeneration. *Ceramics International*. 2019 Jun;45(8):10997-1005. doi: 10.1016/j.ceramint.2019.02.183.

Lizzi F, Villat C, Attik N, Jackson P, Grosogeat B, Goutaudier C. Mechanical characteristic and biological behaviour of implanted and restorative bioglasses used in medicine and dentistry: A systematic review. *Dent Mater*. 2017 Apr;33(6):702-12. doi: 10.1016/j.dental.2017.03.017.

McGuinness LA, Higgins JP. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021 Jan;12(1):55-61. doi: 10.1002/jrsm.1411.

Menezes JD, Pereira RDS, Bonardi JP, Griza GL, Okamoto R, Hochuli-Vieira E. Bioactive glass added to autogenous bone graft in maxillary sinus augmentation: a prospective histomorphometric, immunohistochemical, and bone graft resorption assessment. *J Appl Oral Sci.* 2018 Jun;26:e20170296. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0296.

Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015 Jan;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.

Moore WR, Graves SE, Bain GI. Synthetic bone graft substitutes. *ANZ J Surg.* 2001 Jun;71(6):354-61. doi: 10.1046/j.1440-1622.2001.02128.x.

Mouriño V, Vidotto R, Cattalini J, Boccaccini A. Enhancing biological activity of bioactive glass scaffolds by inorganic ion delivery for bone tissue engineering. *Curr Opin Biomed Eng.* 2019 Jun;10:23-34. doi: 10.1016/j.cobme.2019.02.002.

Nommeots-Nomm A, Labbaf S, Devlin A, Todd N, Geng H, Solanki AK, et al. Highly degradable porous melt-derived bioactive glass foam scaffolds for bone regeneration. *Acta Biomater.* 2017 Jul;57:449-61. doi: 10.1016/j.actbio.2017.04.030.

Oliveira JMM. Desenvolvimento de vidros e de vidros cerâmicos sílico-fosfatados com elevado teor de alcalino-terrosos para aplicações biomédicas [tese]. Aveiro: Universidade de Aveiro; 2000.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec 5;5(1):210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Park CH, Rios HF, Jin Q, Sugai JV, Padiál-Molina M, Taut AD, et al. Tissue engineering bone-ligament complexes using fiber-guiding scaffolds. *Biomaterials.* 2012 Jan;33(1):137-45. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.057.

Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine.* San Diego: Academic Press; 2004.

Rizwan M, Hamdi M, Basirun W. Bioglass® 45S5-based composites for bone tissue engineering and functional applications. *J Biomed Mater Res Part A*. 2017 Nov;105(11):3197-223. doi: 10.1002/jbm.a.36156.

Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2009 Sep;19(3):219-33. doi: 10.1615/critreveukargeneexpr.v19.i3.40. PMID: 19883366.

Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021 Feb;31(1):010502. doi: 10.11613/BM.2021.010502.

Silva A, Aparecida A, Braga J. Biovidro 45S5: Modificações no arranjo estrutural visando atender à necessidades específicas na regeneração óssea. 55 Congresso Brasileiro de Cerâmica; 29 maio-01 jun. 2011; Porto de Galinhas. [citado 20 jan 2022]. Disponível em: <http://repositorio.ipen.br/handle/123456789/12581?show=full>.

Silver IA, Deas J, Erecińska M. Interactions of bioactive glasses with osteoblasts in vitro: effects of 45S5 Bioglass, and 58S and 77S bioactive glasses on metabolism, intracellular ion concentrations and cell viability. *Biomaterials*. 2001 Jan;22(2):175-85. Doi: 10.1016/s0142-9612(00)00173-3.

Smalheiser NR, Graetz EE, Yu Z, Wang J. Effect size, sample size and power of forced swim test assays in mice: Guidelines for investigators to optimize reproducibility. *PLoS One*. 2021 Oct;16(2):e0243668. doi: 10.1371/journal.pone.0243668.

Souza LPL, Lopes JH, Ferreira FV, Martin RA, Bertran CA, Camilli JA. Evaluation of effectiveness of 45S5 bioglass doped with niobium for repairing critical-sized bone defect in in vitro and in vivo models. *J Biomed Mater Res A*. 2020 Mar;108(3):446-57. doi: 10.1002/jbm.a.36826.

Teoh S. Introduction to biomaterials engineering and processing—an overview. *Eng Mater Biomed Appl*. 2004 Oct;16(1). doi: 10.1142/9789812562227_0001.

Vallet-Regí M, Ruiz-Hernández E. Bioceramics: from bone regeneration to cancer nanomedicine. *Adv Mater*. 2011, Oct;23(44):5177-218. doi: 10.1002/adma.201101586.

Wheeler DL, Stokes KE, Park HM, Hollinger JO. Evaluation of particulate Bioglass in a rabbit radius ostectomy model. *J Biomed Mater Res.* 1997 May;35(2):249-54. doi: 10.1002/(sici)1097-4636(199705)35:2<249::aid-jbm12>3.0.co;2-c.

Zhang J, Guan J, Zhang C, Wang H, Huang W, Guo S, et al. Bioactive borate glass promotes the repair of radius segmental bone defects by enhancing the osteogenic differentiation of BMSCs. *Biomed Mater.* 2015 Nov;10(6):065011. doi: 10.1088/1748-6041/10/6/065011

Zhao S, Wang H, Zhang Y, Huang W, Rahaman MN, Liu Z, et al. Copper-doped borosilicate bioactive glass scaffolds with improved angiogenic and osteogenic capacity for repairing osseous defects. *Acta Biomater.* 2015a Mar;14:185-96. doi: 10.1016/j.actbio.2014.12.010

Zhao S, Zhang J, Zhu M, Zhang Y, Liu Z, Tao C, Zhu Y, Zhang C. Three-dimensional printed strontium-containing mesoporous bioactive glass scaffolds for repairing rat critical-sized calvarial defects. *Acta Biomater.* 2015b Jan;12:270-280. doi: 10.1016/j.actbio.2014.10.015.