

Universidade do Vale do Paraíba  
Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento  
Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica

KAREN JULIE SANTOS GRANCIANINOV COSTA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MACROESFERAS DE VIDRO BIOATIVO:  
ESTUDO DA OSTEOGÊNESE *IN VITRO* E *IN VIVO***

São José dos Campos, SP  
2021

KAREN JULIE SANTOS GRANCIANINOV COSTA

**SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MACROESFERAS DE VIDRO BIOATIVO:  
ESTUDO DA OSTEOGÊNESE *IN VITRO* E *IN VIVO***

Dissertação de mestrado a ser defendida no programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica da Universidade do Vale do Paraíba, como complementação dos créditos necessários para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ivone Regina de Oliveira

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Assoc. Luana Marotta Reis de Vasconcellos

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO DA OBRA

Ficha catalográfica

Costa, Karen Julie Santos Grancianinov  
Síntese e caracterização de macroesferas de vidro bioativo /  
Karen Julie Santos Grancianinov Costa; orientadora, Profa. Dra.  
Ivone Regina de Oliveira; co-orientador Luana Marotta Reis de  
Vasconcellos. - São José dos Campos, SP, 2021.  
1 CD-ROM, 96 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico) - Universidade do Vale do  
Paraíba, São José dos Campos. Programa de Pós-Graduação em  
Engenharia Biomédica.

Inclui referências

1. Engenharia Biomédica. 2. Materiais Biocompatíveis. 3.  
Álcalis. I. Oliveira, Profa. Dra. Ivone Regina de, orient. II.  
Vasconcellos, Luana Marotta Reis de, co-orient. III. Universidade  
do Vale do Paraíba. Programa de Pós-Graduação em Engenharia  
Biomédica. IV. Título.

Eu, Karen Julie Santos Grancianinov Costa, autor(a) da obra acima referenciada:

**Não autorizo** a divulgação total ou parcial da obra impressa, digital ou fixada em outro tipo de mídia, bem como, a sua reprodução total ou parcial, devendo ser aguardada a autorização após pedido de patente da pesquisa realizada na dissertação.

Declaro, para todos os fins e efeitos de direito, que o Trabalho foi elaborado respeitando os princípios da moral e da ética e não violou qualquer direito de propriedade intelectual sob pena de responder civil, criminal, ética e profissionalmente por meus atos.

São José dos Campos, 9 de dezembro de 2021.



Autor(a) da Obra

Data da defesa: 10 / 08 / 2021

KAREN JULIE SANTOS GRANCIANINOV COSTA

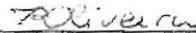
**"SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MACROESFERAS DE VIDRO BIOATIVO: ESTUDO  
DA OSTEOGÊNESE *In vitro* E *In vivo*".**

Dissertação aprovada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, do Programa de Pós-Graduação em Engenharia Biomédica, do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento da Universidade do Vale do Paraíba - Univap, pela seguinte banca examinadora:

PROF.<sup>ª</sup> DR.<sup>ª</sup> LUCIANA BARROS SANT'ANNA



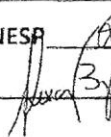
PROF.<sup>ª</sup> DR.<sup>ª</sup> IVONE REGINA DE OLIVEIRA



PROF.<sup>ª</sup> DR.<sup>ª</sup> LUANA MAROTTA REIS DE VASCONCELLOS – UNESP



PROF. DR. ALEXANDRE LUIZ SOUTO BORGES – UNESP



Prof.<sup>ª</sup> Dr.<sup>ª</sup> Lúcia Vieira

Diretora do IP&D – Univap

São José dos Campos, 10 de agosto 2021.

*Dedico este trabalho a minha amada avó Genita Rosa dos Santos (in memoriam),  
ser humano dotado de sabedoria, humildade e caráter exemplar.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus.

"Quem confia apenas em si mesmo é insensato, porém quem caminha de acordo com a sabedoria, não corre perigo." Provérbios 28:26

# SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE MACROESFERAS DE VIDRO BIOATIVO: ESTUDO DA OSTEOGÊNESE *IN VITRO* E *IN VIVO*

## RESUMO

Esferas de vidros bioativos (BV) com formato uniforme e variação de tamanho específica promovem a dissolução e liberação de íons de forma precisamente controlada. As partículas esféricas também permitem que as estas sejam empacotadas em um arranjo 3D, o que resulta em uma porosidade aberta que melhora o crescimento ósseo através da implantação. No método de extrusão para a produção de esferas, o alginato é extrudado gota a gota na solução de gelificação, tal como  $\text{CaCl}_2$ , íons  $\text{Ca}^{2+}$  instantaneamente reagem com os grupos carboxílicos de resíduos de ácido gulurônico na superfície da gota, então se difundem para dentro e reagem para formar o gel de alginato de Ca. Neste trabalho, o BV-58S foi sintetizado pelo método sol-gel à temperatura ambiente usando TEP (Trietilfosfato) ou ácido fosfórico (AF) como precursores de fósforo e a reação de gelificação foi catalisada pela adição de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 ou 2M). Os pós foram misturados com solução de alginato de sódio e extrudados gota a gota por uma bomba em solução de gelificação de cloreto de cálcio 0,1 M para produzir partículas esféricas. As macroesferas BV-58S produzidas foram caracterizadas quanto à densidade teórica, área de superfície específica / distribuição de tamanho de poro, bioatividade por um ensaio de fluido corporal simulado (SBF), experimentos de cultura de células e ensaio biológico *in vivo*. A partir da síntese das macroesferas observou-se que a técnica aplicada foi eficiente, pois resultou em materiais com formatos fortemente esféricos com elevados valores de área superficial e densidade, além de que os materiais exibiram caráter bioativo a partir da formação de uma camada de apatita sob a superfície dos materiais quando imersos em SBF. Os testes biológicos *in vitro* indicaram que as macroesferas estudadas e o material controle BV45S5 não apresentaram efeito citotóxico e permitiram que ocorresse o processo de osteogênese *in vitro*, pois foi detectada a presença do indicador osteogênico de fosfatase alcalina e a formação de matriz mineralizada. Os resultados referentes aos ensaios biológicos *in vivo* não exibiram diferença estatística entre os grupos experimentais MTEP-2M, BV45S5 e controle coágulo nos dois períodos avaliados ( $p > 0,05$ ). Entretanto comparando as semanas observou-se diferença entre o grupo MTEP-2M (2 semanas) e BV45S5 (2 semanas), em relação aos grupos BV45S5 (6 semanas) e coágulo (6 semanas), sendo que os grupos em 2 semanas apresentaram menor formação óssea ( $p < 0,05$ ). Contudo o osso neoformado do experimento *in vivo* foi semelhante ao observado no grupo controle no qual o método utilizado neste estudo foi capaz de preparar macroesferas de vidro bioativo que indicam ser biomateriais promissores para melhorar a regeneração do tecido ósseo.

**Palavras-chave:** BV-58S; Macroesferas; extrusão; Precursor de fósforo; sol-gel mediado por álcali.

## SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF BIOACTIVE GLASS MACROSPHERES: *IN VITRO* AND *IN VIVO* OSTEOGENESIS STUDY

### ABSTRACT

Bioactive glass (BV) spheres with uniform shape and specific size variation promote the dissolution and release of ions in a precisely controlled manner. The spherical particles also allow these to be packed into a 3D arrangement, which results in an open porosity that improves bone growth through implantation. In the extrusion method for producing spheres, alginate is extruded dropwise into the gelling solution, such as CaCl<sub>2</sub>, Ca<sup>2+</sup> ions instantly react with the carboxylic groups of guluronic acid residues on the surface of the droplet, then diffuse inward and react to form the Ca alginate gel. In this work, BV-58S was synthesized by the sol-gel method at room temperature using TEP (Triethylphosphate) or phosphoric acid (AF) as phosphorus precursors and the gelling reaction was catalyzed by the addition of NH<sub>4</sub>OH (1 or 2M). The powders were mixed with sodium alginate solution and extruded dropwise by a pump into 0.1 M calcium chloride gelling solution to produce spherical particles. The produced BV-58S macrospheres were characterized for theoretical density, specific surface area / pore size distribution, bioactivity by a simulated body fluid assay (SBF), cell culture experiments and *in vivo* biological assay. From the synthesis of macrospheres, it was observed that the applied technique was efficient, as it resulted in materials with strongly spherical shapes with high values of surface area and density, in addition to the materials exhibiting a bioactive character from the formation of an apatite layer under the surface of materials when immersed in SBF. The *in vitro* biological tests indicated that the studied macrospheres and the control material BV45S5 did not show a cytotoxic effect and allowed the *in vitro* osteogenesis process to occur, as the presence of the osteogenic indicator of alkaline phosphatase and the formation of mineralized matrix were detected. The results referring to *in vivo* biological assays showed no statistical difference between the experimental groups MTEP-2M, BV45S5 and clot control in the two periods evaluated ( $p > 0.05$ ). However, comparing the weeks, a difference was observed between the MTEP-2M (2 weeks) and BV45S5 (2 weeks) group, in relation to the BV45S5 (6 weeks) and clot (6 weeks) groups, with the groups in 2 weeks showing less bone formation ( $p < 0.05$ ). However, the neoformed bone in the *in vivo* experiment was similar to that observed in the control group in which the method used in this study was able to prepare bioactive glass macrospheres that indicate promising biomaterials to improve bone tissue regeneration.

**Keywords:** BV-58S; macrospheres; extrusion; phosphorus precursor; alkali-mediated sol-gel.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Estrutura de um osso longo. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2: Estrutura do osso compacto e esponjoso. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3: Tipos de células ósseas. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4: Dinâmica da disposição das células do tecido ósseo. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5: Representação esquemática do início do mecanismos de ossificação intramembranosa. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 6: Representação esquemática do mecanismo de ossificação endocondral. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7: Primeiro implante aloplástico referente a conchas do mar encontrado em mandíbula humana. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 8: Evolução dos Biomateriais associado a capacidade funcional e regenerativa. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 9: Representação do processo de microencapsulação mediante a aplicação da técnica de extrusão. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 10: Explicação do processo de microencapsulação via método de extrusão com representação esquemática da reação de gelificação. a) Processo de microencapsulação b) Esquema de um Modelo de “caixa de ovos” formada pela substituição dos cátions de sódio ( $\text{Na}^+$ ) por cátions divalentes ( $\text{Ca}^{2+}$ ) .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 11: Síntese de esferas via metodologia de extrusão. a) bomba peristáltica; b) banho maria com agitação magnética; c) suspensão de BV-58S e alginato; d) solução de gelificação. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 12: Procedimento cirúrgico. a) Tricotomia; b) incisão cutânea e muscular magnética; c) Defeitos críticos; d) Preenchimento do defeito ósseo e) Inclusão Membrana gendarme e f) Sutura do defeito crítico. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 13: Distribuição de tamanho de partículas de pós de BV-58S sintetizadas usando ácido fosfórico (AF) ou TEP como fontes de fósforo e reação de gelificação catalisada com adição de  $\text{NH}_4\text{OH}$  (1 ou 2 M). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 14: Micrografias eletrônica de varredura para macroesferas únicas e microestrutura de macroesferas BV preparadas por extrusão usando diferentes soluções de gelificação: (a, b) Ca-Cl 0,05 M; (c, d) Ca-Cl 0,1 M; (e, f) Ca-Ac 0,05 M e (g, h) Ca-Ac 0,1M. .... **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 15: Padrões de DRX de macroesferas de BV preparadas por extrusão usando diferentes soluções de gelificação, em comparação com o pó de BV (AF-2M) que foi usado na preparação de macroesferas. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 16: Espectros de FTIR de macroesferas de BV preparadas por extrusão usando diferentes soluções de gelificação, em comparação com o pó de BV (AF-

2M) que foi usado na preparação de macroesferas. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 17: Micrografias eletrônica de varredura para macroesferas preparadas por extrusão usando diferentes pós de BV-58S (AF-1M, AF-2M, TEP-1M ou TEP-2M). ..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 18: (a) Densidade teórica e (b) distribuição de tamanho de poro para macroesferas preparadas por extrusão usando BV-58S sintetizado por processo sol-gel mediado por álcali e diferentes precursores de fósforo. A área de superfície específica obtida pelo método BET é mostrada para cada curva..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 19: Micrografias MEV para macroesferas preparadas por extrusão usando BV-58S sintetizado por processo sol-gel mediado por álcali e diferentes precursores de fósforo, sem ou com tratamento com SBF por 1, 7 e 15 dias (Aumento 1000x). Obs: As setas brancas indicam a precipitação da camada de fosfato de cálcio..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 20: Micrografias MEV para macroesferas preparadas por extrusão usando BV-58S sintetizado por processo sol-gel mediado por álcali e diferentes precursores de fósforo, sem ou com tratamento com SBF por 1, 7 e 15 dias (Aumento 5000x). Obs: As setas brancas indicam a precipitação da camada de fosfato de cálcio..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 21: Variação do pH em SBF após contato com macroesferas preparadas por extrusão utilizando BV-58S sintetizado por processo sol-gel mediado por álcali e diferentes precursores de fósforo por 1, 7 e 15 dias. .... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 22: Padrões de DRX para macroesferas preparadas por extrusão usando BV-58S sintetizado por processo sol-gel mediado por álcali e diferentes precursores de fósforo, sem ou com tratamento com SBF por 1, 7 e 15 dias. .... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 23: Espectros de FTIR para macroesferas preparadas por extrusão usando BV-58S sintetizado por processo sol-gel mediado por álcali e diferentes precursores de fósforo, sem ou com tratamento com SBF por 1, 7 e 15 dias. .... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 24: Teste ANOVA - um fator para dados de viabilidade celular, considerando como variáveis os grupos experimentais analisados em um período de 6 dias. Valores de média e desvio padrão ( $\pm$ ) do teste de viabilidade celular estão representados no gráfico. Letras distintas indicam diferença estatística ( $p < 0,05$ ). ..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 25: Teste ANOVA - um fator para dados de conteúdo de proteína total, considerando como variáveis os grupos experimentais analisados em um período de 7 dias. Valores de média e desvio padrão ( $\pm$ ) do teste de viabilidade celular estão representados no gráfico. Letras distintas indicam diferença estatística ( $p < 0,05$ ). .... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 26 - Teste ANOVA - um fator para dados de atividade de fosfatase alcalina, considerando como variáveis os grupos experimentais analisados em um período de 9 dias. Valores de média e desvio padrão ( $\pm$ ) do teste de

viabilidade celular estão representados no gráfico. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27: Imagens macroscópicas de culturas osteogênicas crescidas em respectivamente BV-45S5, MAF-2M e MTEP-2M coradas com vermelho de Alizarina no dia 14. (a, b, c) com aumento de 10 vezes. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 28: Imagens de MEV de células aderentes ao biomaterial no período de 6 dias. a) BV-45S5- aumento de 5.000 vezes; b) aumento de MAF-2M de 583 vezes e c) MTEP-2M - aumento de 748 vezes. Setas indicam a presença de células aderidas a superfície do material. ... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 29: Fotomicrografias de vista panorâmica dos defeitos em 2 semanas, respectivamente para os grupos: (a) BV-45S5; (c) COÁGULO e (e) MTEP-2M. Coloração HE, aumento original  $\times 5$  (barras de escala = 500  $\mu\text{m}$ ) e Fotomicrografias de visão panorâmica dos defeitos em 6 semanas, respectivamente para os grupos: (b) BV-45S5; (d) COÁGULO e (f) MTEP-2M. Coloração HE, ampliação original  $\times 5$  (barras de escala = 500  $\mu\text{m}$ ) ..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 30: Análise histomorfológica de defeitos em 2 e 6 semanas. Asterisco significa osso neoformado. Coloração HE, ampliação original  $\times 10$ . (Barras de escala = 100  $\mu\text{m}$ ). (a, c, e) Grupos BV-45S5, COÁGULO e MTEP-2M, para o período de eutanásia de 2 semanas e (b, d, f) Grupos BV-45S5, COÁGULO e MTEP-2M, para o período de eutanásia de 6 semanas. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 31: Fotomicrografia do corte histológico na área do defeito, aumento de 10x no período de 6 semanas – Amostra MTEP-2M. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 32: Análise histomorfométrica do teste de neoformação óssea *in vivo* analisado em 2 e 6 semanas. Os gráficos representam os valores médios ( $\pm$ ) e o desvio padrão. As letras representam os resultados das comparações múltiplas do teste de Tukey. .... **Erro! Indicador não definido.**

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1: Reagentes utilizados para a produção dos pós de BV-58S por sol-gel.  
.....**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2: Condições usadas na produção dos pós de BV-58S por sol-gel..... **Erro!  
Indicador não definido.**
- Tabela 3: Parâmetros de síntese de esferas de BV-58S por meio do método de extrusão para escolha da solução de gelificação.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4: Parâmetros de síntese de esferas de BV-58S por meio do método de extrusão preparadas com diferentes pós de BV-58S.**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5: Reagentes usados na preparação de um litro de solução de fluido corporal simulado. ....**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6: Composição química (%-peso) e diâmetro médio das macroesferas de BV-58S preparadas por extrusão usando diferentes soluções de gelificação.  
.....**Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7: Análises de EDS das superfícies das macroesferas antes e depois da interação com SBF por 1, 7 e 15 dias. ....**Erro! Indicador não definido.**

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EDS	Espectroscopia de energia dispersiva de Raios X
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
DRX	Difração de Raios-X
FTIR	Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier
BV	Vidro bioativo ou biovidro
TEP	Trietilfosfato
AF	Ácido fosfórico
MAF-1M	Macroesfera preparada com ácido fosfórico e hidróxido de amônio 1M
MAF-2M	Macroesfera preparada com ácido fosfórico e hidróxido de amônio 2M
MTEP-1M	Macroesfera preparada com TEP e hidróxido de amônio 1M
MTEP-2M	Macroesfera preparada com TEP e hidróxido de amônio 2M

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	Erro! Indicador não definido.
2	OBJETIVOS.....	Erro! Indicador não definido.
2.1	<b>Objetivo Geral</b> .....	Erro! Indicador não definido.
2.2	<b>Objetivos Específicos</b> .....	Erro! Indicador não definido.
3	REVISÃO DE LITERATURA .....	Erro! Indicador não definido.
3.1	<b>Tecido ósseo</b> .....	Erro! Indicador não definido.
3.1.1	<b>Composição química do tecido ósseo</b> .....	Erro! Indicador não definido.
3.1.2	<b>Estrutura óssea</b> .....	Erro! Indicador não definido.
3.1.3	<b>Células do Tecido Ósseo</b> .....	Erro! Indicador não definido.
3.1.4	<b>Mecanismos Osteogênicos da Formação Óssea</b> ...	Erro! Indicador não definido.
3.2	<b>BIOMATERIAIS - VIDRO BIOATIVO</b> .....	Erro! Indicador não definido.
3.3	<b>ESFERAS DE VIDRO BIOATIVO</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4	MATERIAIS E MÉTODOS .....	Erro! Indicador não definido.
4.1	<b>SÍNTESE DOS PÓS DE BV-58S</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.2	<b>DISTRIBUIÇÃO DE TAMANHO DE PARTÍCULAS DOS PÓS DE BV-58S E BV-45S5</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.3	<b>SÍNTESE DE MACROESFERAS PELO MÉTODO DE EXTRUSÃO</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4	<b>CARACTERIZAÇÕES DAS ESFERAS DE BV-58S</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.1	<b>Ensaio de Bioatividade <i>in vitro</i></b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2	<b>Ensaio de cultivo celular <i>in vitro</i></b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2.1	<b>Isolamento e cultivo celular</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2.2	<b>Viabilidade celular – método MTT</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2.3	<b>Conteúdo de Proteína Total (PT)</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2.4	<b>Atividade de Fosfatase Alcalina (ALP)</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2.5	<b>Morfologia Celular</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.2.6	<b>Nódulos de mineralização</b> .....	Erro! Indicador não definido.
4.4.3	<b>Ensaio Biológico <i>in vivo</i>- Análise Histológica e Histomorfométrica</b> .....	Erro! Indicador não definido.
5	RESULTADOS E DISCUSSÕES .....	Erro! Indicador não definido.
5.1	<b>CARACTERIZAÇÃO DOS PÓS DE BV-58S</b> .....	Erro! Indicador não definido.
5.2	<b>SÍNTESE DE ESFERAS PELO MÉTODO DE EXTRUSÃO USANDO DIFERENTES SOLUÇÕES DE GELIFICAÇÃO.</b> .....	Erro! Indicador não definido.
5.3	<b>SÍNTESE DE ESFERAS PELO MÉTODO DE EXTRUSÃO USANDO DIFERENTES PÓS DE BV-58S</b> .....	Erro! Indicador não definido.

5.4	<b>ENSAIOS DE BIOATIVIDADE <i>IN VITRO</i> .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5.5	<b>ENSAIOS DE CULTIVO CELULAR <i>IN VITRO</i> ...</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5.6	<b>ANÁLISE <i>IN VIVO</i> - ANÁLISE HISTOLÓGICA ..</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
6	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
	REFERÊNCIAS.....	17
	ANEXO A- COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS.....	26

## REFERÊNCIAS

- AL RUHAIMI, K. A. Bone graft substitutes: a comparative qualitative histologic review of current osteoconductive grafting materials. **International Journal of Oral & Maxillofacial Implants**, v. 16, n. 1, 2001.
- AKERS, R. M.; DENBOW, M. Bones and Skeletal System. *In*: AKERS, R. M.; DENBOW, M. **Anatomy and Physiology of Domestic Animals**. Iowa: Blackwell Publishing, 2008. p.131-168.
- AVRAM, D. *et al.* A Comparative Study on the Properties of Potentially Bioactive Glasses Obtained by Sol-Gel Technique and by Melting Mixtures of Oxides. **Scientific Bulletin of Valahia University**, v. 15, n.13, p. 18-24, 2017.
- BALAMURUGAN, A. *et al.* Synthesis and characterisation of sol gel derived bioactive glass for biomedical applications. **Materials Letters**, v. 60, n. 29-30, p. 3752-3757, 2006.
- BELOTI, M. M. *et al.* Osteoblast differentiation of human bone marrow cells under continuous and discontinuous treatment with dexamethasone. **Brazilian dental journal**, v. 16, n. 2, p. 156-161, 2005.
- BELLON, P. A. **Síntese do biovidro e sua caracterização**. 2012. Monografia Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, Lorena, 2012.
- BIELBY, R. C., *et al.* Enhanced derivation of osteogenic cells from murine embryonic stem cells after treatment with ionic dissolution products of 58S bioactive sol-gel glass. **Tissue engineering**, v. 11, n. 3-4, p. 479-488, 2005. DOI: 10.1089/ten.2005.11.479.
- BIELBY, R. C. *et al.* Time-and concentration-dependent effects of dissolution products of 58S sol-gel bioactive glass on proliferation and differentiation of murine and human osteoblasts. **Tissue engineering**, n. 7-8, p. 1018-1026, 2004. doi: 10.1089/ten.2004.10.1018.
- BRACCINI, I. *et al.* Molecular basis of Ca<sup>2+</sup>-induced gelation in alginates and pectins: the egg-box model revisited. **Biomacromolecules**, v. 2, n. 4, p. 1089-1096, 2001.
- BOSETTI, M. *et al.* Type I collagen production by osteoblast-like cells cultured in contact with different bioactive glasses. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 64, n. 1, p. 189-195, 2003.
- BUI, X. V. Bioactive glass 58S prepared using an innovation sol-gel process. **Processing and Application of Ceramics**, v. 13, n. 1, p. 98-103, 2019.

BUI, X. V. *et al.* Microspheres of chitosan-bioactive glass for application in orthopedic surgery. *In vitro* experiment. *In: RECENT RESEARCHES IN MODERN MEDICINE. Proceedings [...]*. Cambridge, United Kingdom: WSEAS Press, 2011. p. 359-367. Disponível em: <http://www.wseas.us/e-library/conferences/2011/Cambridge/MEDICAL/MEDICAL-45.pdf>. Acesso em: 30 set. 2021.

CANCIAN, D. C. J. **Utilização de Biogran e Calcitite em defeitos ósseos**. Estudo histológico em macacos *Cebus apella*. 1998. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Odontologia de Araraquara, Unesp, Araraquara, 1998.

CASTRO-SILVA, I. L. *et al.* Uso de enxertos ósseos na Odontologia: perfil de cirurgiões-dentistas de Niterói/RJ. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 69, n. 2, p. 154, 2013.

CHEN, J. *et al.* Preparation and characterization of bioactive glass tablets and evaluation of bioactivity and cytotoxicity *in vitro*. **Bioactive materials**, v. 3, n. 3, p. 315-321, 2018.

CHEN, Q. *et al.* Tissue engineering scaffolds from bioactive glass and composite materials. *In: ASHAMMAKHI, N.; REIS, R.; CHIELLINI, F. (Eds.) Topics in Tissue Engineering*. [S.l.: s.n.], 2008a. v. 4, cap. 6. Disponível em: [https://www.oulu.fi/spareparts/ebook\\_topics\\_in\\_t\\_e\\_vol4/abstracts/q\\_chen.pdf](https://www.oulu.fi/spareparts/ebook_topics_in_t_e_vol4/abstracts/q_chen.pdf). Acesso em:

CHEN, X. *et al.* Investigation on bio-mineralization of melt and sol-gel derived bioactive glasses. **Applied Surface Science**, v. 255, n. 2, p. 562-564, 2008b.

CHING, S. *et al.* Alginate gel particles—A review of production techniques and physical properties. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n.6, p. 1133-1152, 2017.

CHOW, L. C. Next generation calcium phosphate-based biomaterials. **Dental materials journal**, vol. 28, n. 1, p. 1-10, 2009.

CHRISTODOULOU, I. *et al.* Characterization of human fetal osteoblasts by microarray analysis following stimulation with 58S bioactive gel-glass ionic dissolution products. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 7, n. 22, p. 431-446, 2006. Doi: 10.1002/jbm.b.30455.

COSTA, E. *et al.* Sinterização de biovidros na forma de partículas e do tipo espuma. **Rev Biotecnol Ciência e Desenvol**, v. 30, p. 51-54, 2003.

CUERVO, L. A. *et al.* Ultramicroanalysis of pH, pCO<sub>2</sub>, and carbonic anhydrase activity at calcifying sites in cartilage. **Calcified tissue research**, v. 7, p. 220-231, 1971. Doi: 10.1007/BF02062609.

DANTAS, T. S. *et al.* Materiais de enxerto ósseo e suas aplicações na odontologia. **Journal of Health Sciences**, v. 13, n. 2, p. 131-135, 2015. Doi: 10.17921/2447-8938.2011v13n2p%25p

DE AZA, P. N. *et al.* Bioceramics: simulated body fluid interfaces: pH and its influence of hydroxyapatite formation. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 7, n. 7, p. 399-402, 1996.

DE SOUZA, L. PL. *et al.* Evaluation of effectiveness of 45S5 bioglass doped with niobium for repairing critical-sized bone defect in *in vitro* and *in vivo* models. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 108, n. 3, p. 446-457, 2020.

DELGADO-CALLE, J. *et al.* Epigenetic regulation of alkaline phosphatase in human cells of the osteoblastic lineage. **Bone**, v. 49, n. 4, p. 830-838, 2011.

DIMITRIOU, R. TSIRIDIS, E.; GIANNOUDIS, P. V.. Current concepts of the molecular aspects of bone consolidation. **Injury**, v. 36, n.12, p.1392-1404, 2005.

ETCHEPARE, M. A. *et al.* Microencapsulation of bioactive compounds by extrusion method. **Ciência e Natura**, v. 37, p. 97-105, 2015. Doi: 10.5902/2179460X19725

FAN, J. P. *et al.* *In vitro* response of human osteoblasts to multi-step sol–gel derived bioactive glass nanoparticles for bone tissue engineering. **Materials Science and Engineering: C**, v. 36, p. 206-214, 2014.

FETNER, A. E. *et al.* Periodontal repair using PerioGlas in nonhuman primates: clinical and histologic observations. **Compendium (Newtown, Pa.)**, v. 15, n. 7, p. 932, 935-8; quiz 939, 1994.

FOKIN, V. M. *et al.* Mutant crystals in Na<sub>2</sub>O·2CaO·3SiO<sub>2</sub> glasses. **Journal of non-crystalline solids**, v. 331, n. 1-3, p. 240-253, 2003.

FOKIN, V. M. *et al.* The effect of pre-existing crystals on the crystallization kinetics of a soda–lime-silica glass. The courtyard phenomenon. **Journal of non-crystalline solids**, v. 258, n. 1-3, p. 180-186, 1999.

GARRIDO, C. A. *et al.* Uso da biocerâmica no preenchimento de falhas ósseas. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 45, n. 4, p. 433-438, 2010.

GIORDANO, V. *et al.* Alterações na estrutura óssea relacionadas à idade. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 43, n. 4, p. 276-285, 2016.

GOUGH, J. E. *et al.* Nodule formation and mineralisation of human primary osteoblasts cultured on a porous bioactive glass scaffold. **Biomaterials**, v. 25, n. 11, p. 2039-2046, 2004.

GREEN J Cytosolic pH regulation in osteoblasts. **Mineral and electrolyte metabolismo**, v. 20, p. 16–30, 1994.

GUANABARA, P.J. **Obtenção de Biovitrocerâmicas por cristalização controlada do vidro 1Na<sub>2</sub>O. 2CaO. 2SiO<sub>2</sub>**. 2003. Dissertação (mestrado) Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2003.

- HAMADOUCHE, M. *et al.* Long-term *in vivo* bioactivity and degradability of bulk sol-gel bioactive glasses. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 54, n. 4, p. 560-566, 2001.
- HEITZMANN, L. G. *et al.* Postoperative Chronic Osteomyelitis in the Long Bones- Current Knowledge and Management of the Problem. **Revista brasileira de ortopedia**, v. 54, n. 6, p. 627-635, 2019.
- HENCH, L. L. The story of Bioglass®. ~~**Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 17, n.11, p. 967-978, 2006.~~
- HENCH, L. L.; WHEELER, D. L.; GREENSPAN; D. C. Molecular control of bioactivity in sol-gel glasses. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 13, n. 1-3, p. 245-250, 1998.
- HENCH, L. L. *et al.* Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. **Journal of biomedical materials research**, v. 5, n. 6, p. 117-141, 1971.
- HENCH, L. L. Sol-gel materials for bioceramic applications. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 2, n. 5, p. 604-610, 1997.
- HENG, P. *et al.* Formation of alginate microspheres produced using emulsification technique. **Journal of Microencapsulation**, v. 20, n. 3, p.401-413, 2003.
- HUEBSCH, N.; MOONEY, D. J. Inspiration and application in the evolution of biomaterials. **Nature**, v. 462, n. 7272, p. 426-432, 2009.
- ISLAM, M. D. T. *et al.* Bioactive calcium phosphate-based glasses and ceramics and their biomedical applications: a review. **Journal of tissue engineering**, v. 8, p. 2041731417719170, 2017.
- ISO - International Organization for Standardization. **10993-5: 2009**. Biological Evaluation of Medical Devices-Part 5: Tests for in Vitro Cytotoxicity. Geneva: International Organization for Standardization, 2009.
- JOHNSON, M. W *et al.* Regeneration of peri - implant infrabony defects using PerioGlas: a pilot study in rabbits.**Int J Oral Maxillo fac Implants**, v. 12, n. 6, p. 835-839, 1997.
- JUDAS, F. *et al.* **Estrutura e Dinâmica do tecido Ósseo**: Texto de apoio para os alunos do Mestrado Intergrado em Medicina Disciplina de Ortopedia. 2012. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012. Disponível em: <https://rihuc.huc.min-saude.pt/bitstream/10400.4/1346/1/TECIDO%20%c3%93SSEO%20.pdf>. Acesso em: 30 set. 2021.
- JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. Tecido Ósseo. In: JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KALAMPOUNIAS, A. G. IR and Raman spectroscopic studies of sol–gel derived alkaline-earth silicate glasses. **Bulletin of Materials Science**, v. 34, n. 2, p. 299-303, 2011.

KAUR, G. *et al.* Review and the state of the art: sol–gel and melt quenched bioactive glasses for tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 104, n. 6, p. 1248-1275, 2016.

KOKUBO, T. *et al.* Novel bioactive materials different mechanical properties. **Biomaterials**, v. 24, p. 2161-2175, 2003.

LABBAF, S. *et al.* Spherical bioactive glass particles and their interaction with human mesenchymal stem cells *in vitro*. **Biomaterials**, v. 32, p. 1010-1018, 2010.

LI, R. *et al.* An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing. **Journal of Applied Biomaterials**, v. 2, n. 4, p. 231-239, 1991.

LIU, X. D. *et al.* Characterization of structure and diffusion behaviour of Ca-alginate beads prepared with external or internal calcium sources. **Journal of microencapsulation**, v. 19, n. 6, p. 775-782, 2002.

LEITE, M. V. **Microcápsulas de alginato-quitosana contendo nanopartículas magnéticas para liberação controlada de progesterone**. 2014. Dissertação ( Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Centro de Ciência e Tecnologia, Campos dos Goytacazes, 2014.

LOMBARDI, M. *et al.* A comparative study between melt-derived and sol-gel synthesized 45S5 bioactive glasses. **Key Engineering Materials**, v. 541, n.15, p. 15-30, 2013.

LOTY, C. *et al.* Bioactive glass stimulates *in vitro* osteoblast differentiation and creates a favorable template for bone tissue formation. **Journal of bone and mineral research**, v. 16, n. 2, p. 231-239, 2001.

LUZ, G. M. *et al.* Preparation and characterization of bioactive glass nanoparticles prepared by sol–gel for biomedical applications. **Nanotechnology**, v. 22, n. 49, p. 494014, 2011

MAÇON, A. L. B. *et al.* Synthesis and dissolution behaviour of CaO/SrO-containing sol–gel-derived 58S glasses. **Journal of Materials Science**, v. 52, n. 15, p. 8858-8870, 2017.

MEDEIROS, E. L. G. *et al.* Scaffolds de Vidros Bioativos: Desenvolvimento de Estruturas Bioativas Nanoestruturadas. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 12, n. 3, 2017. Disponível em: <http://www2.ufcg.edu.br/revista-remap/index.php/REMAP/article/view/633>. Acesso em:

MOURA, J. *et al.* *In vitro* osteogenesis on a highly bioactive glass-ceramic (Biosilicate®). **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 82, n. 3, p. 545-557, 2007.

NARIYAL, R. K. *et al.* FTIR measurements of SiO<sub>2</sub> glass prepared by sol-gel technique. **Chemical Science Transactions**, v. 3, n. 3, p. 1064-1066, 2014.

OLIVEIRA, L. S. A. F. *et al.* Biomateriais com aplicação na regeneração óssea— método de análise e perspectivas futuras. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 9, n. 1, p. 37-44, 2010.

ORAL, C. M. *et al.* Influence of pH on morphology, size and polymorph of room temperature synthesized calcium carbonate particles. **Powder Technology**, v. 339, p.781–788, 2018.

PEREIRA, M. M., *et al.* Calcium phosphate formation on sol-gel-derived bioactive glasses *in vitro*. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 28, n. 6, p. 693-698, 1994.

PERCIE DU SERT, N. *et al.* The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, v. 40, n. 9, p. 1769-1777, 2020.

PRECHEUR, H. V. Bone graft materials. **Dental Clinics of North America**, v. 51, n. 3, p. 729-746, 2007. Doi: 10.1016/j.cden.2007.03.004.

PIRES, A. L. R. *et al.* Biomateriais: tipos, aplicações e mercado. **Química nova**, v. 38, p. 957-971, 2015.

QIU, Q. Q. *et al.* New bioactive, degradable composite microspheres as tissue engineering substrates. **Journal of biomedical materials research**, v. 52, n. 1, p. 66-76, 2000.

RAHAMAN, M. N. *et al.* Bioactive glass in tissue engineering. **Acta biomaterialia**, v. 7, n. 6, p. 2355-2373, 2011.

REIBLE, B. *et al.* Insulin-Like Growth Factor- 1 as a Possible Alternative to Bone Morphogenetic Protein-7 to Induce Osteogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells *in vitro*. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1674, 2018.

ZHU, T. *et al.* Novel bioactive glass based injectable bone cement with improved osteoinductivity and its *in vivo* evaluation. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2017.

REZABEIGI, E. **Development of highly porous polylactic acid-based monoliths containing sol-gel-derived 45S5 Bioglass®**. 2015. Tese (Doutorado) Concordia University, Montreal, CA, 2015.

REZAEI, Y. *et al.* Synthesis, characterization, and *in vitro* bioactivity of sol-gel-derived SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>–MgO–SrO bioactive glass. **Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry**, v. 44, n. 5, p. 692-701, 2014.

RING, M.E. **História Ilustrada da Odontologia**. 1. ed. São Paulo: Manole, 1998.

ROTTENSTEINER-BRANDL, U. *et al.* Encapsulation of rat bone marrow derived mesenchymal stem cells in alginate dialdehyde/gelatin microbeads with and without nanoscaled bioactive glass for *in vivo* bone tissue engineering. **Materials**, v. 11, n. 10, p. 1880, 2018.

SAMACHSON, J. Basic requirements for calcification. **Nature**, v. 221, n. 5187, p. 1247-1248, 1969.

SANTOS, S. C. **Formação de nanocristais de hidroxiapatita durante a síntese de um biovidro quartenário do tipo SiO<sub>2</sub>.Na<sub>2</sub>O.CaO.P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> via sol-gel** 2016. 87 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) - Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2016.

SANTOS, K. S. **Princípios da cicatrização óssea** (Revisão de literatura). 2011. Seminário (Disciplina Seminários Aplicados Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

SANTOS, F. A. **Implantes de biomateriais em alvéolos dentais. Análise histológica em cães**. 149 f. Tese (Doutorado em Periodontia) Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2000.

SARKER, B. *et al.* Fabrication of alginate–gelatin crosslinked hydrogel microcapsules and evaluation of the microstructure and physico-chemical properties. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, n. 11, p. 1470-1482, 2014.

SEPULVEDA, P.; JONES, J. R.; HENCH, L. L. Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel–derived 58S bioactive glasses. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 58, n. 6, p. 734-740, 2001.

SEPULVEDA, P.; JONES, J. R.; HENCH, L. L. *In vitro* dissolution of melt derived 45S5 and sol–gel derived 58S bioactive glasses. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 61, n. 2, p. 301-311, 2002.

SENHORINI, G. A. **Partículas de PHBV ou alginato de sódio contendo o atraente floral p-dimetoxibenzeno e/ou cucurbitacinas: desenvolvimento, caracterização e potencial aplicação no controle à praga Diabrotica speciosa**. 2014. Tese (Doutorado) Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Curitiba, 2014.

SCHEPERS, E. *et al.* Bioactive glass particulate material as a filler for bone lesions. **Journal of oral rehabilitation**, v. 18, n. 5, p. 439-452, 1991.

SIQUEIRA, R. L. *et al.* The influence of phosphorus precursors on the synthesis and bioactivity of SiO<sub>2</sub>–CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sol–gel glasses and glass–ceramics. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 24, n. 2, p. 365-379, 2013.

SILVER, I. A. *et al.* 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**, v. 22, n. 2, p. 175-185, 2001.

SOARES, M. V. R. **Biomateriais utilizados na prática odontológica: uma revisão de literatura**. 2015. 27 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2015.

SUN, J. *et al.* Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications. **Materials**, v. 6, n. 4, p. 1285-1309, 2013.

SHUAI, C. *et al.* Improvement in degradability of 58s glass scaffolds by ZnO and  $\beta$ -TCP modification. **Bioengineered**, v. 7, n. 5, p. 342-351, 2016.

SYNERGY BIOMEDICAL. **In vivo evaluation of bioSphere™ bioactive bone graft putty: improved bone formation**. 2020. Disponível em: <http://www.synergybiomedical.com/in-vivo-bone-healing.html>. Acesso em: 30 set. 2021.

TORMENA, F. V. **Um modelo de remodelamento ósseo utilizando potenciais termodinâmicos generalizados**. 2009. Tese (Doutorado em Métodos numéricos em Engenharia) Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

VALERIO, P. *et al.* The effect of ionic products from bioactive glass dissolution on osteoblast proliferation and collagen production. **Biomaterials**, v. 25, n. 15, p. 2941-2948, 2004.

VICHERY, C. *et al.* Bioactive glass nanoparticles: from synthesis to materials design for biomedical applications. **Materials**, v. 9, n. 4, p. 288, 2016.

VROUWENVELDER, W. C. A. *et al.* Behavior of fetal rat osteoblasts cultured *in vitro* on bioactive glass and nonreactive glasses. **Biomaterials**, v. 13, n. 6, p. 382-392, 1992.

VROUWENVELDER, W. C. A. *et al.* Better histology and biochemistry for osteoblasts cultured on titanium-doped bioactive glass: bioglass 45S5 compared with iron-, titanium-, fluorine- and boron-containing bioactive glasses. **Biomaterials**, v. 15, n. 2, p. 97-106, 1994.

VROUWENVELDER, W. C. A. *et al.* Histological and biochemical evaluation of osteoblasts cultured on bioactive glass, hydroxylapatite, titanium alloy, and stainless steel. **Journal of biomedical materials research**, v. 27, n. 4, p. 465-475, 1993

WANG, N. *et al.* Alginate encapsulation technology supports embryonic stem cells differentiation into insulin-producing cells. **Journal of biotechnology**, v. 144, n. 4, p. 304-312, 2009.

WESTERLUND, L. E. *et al.* Clinical experience with the use of a spherical bioactive glass putty for cervical and lumbar interbody fusion. **Journal of Spine Surgery**, v. 6, n. 1, p. 49, 2020.

WHEELER, D. L. *et al.* Assessment of resorbable bioactive material for grafting of critical-size cancellous defects. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 18, n. 1, p. 140-148, 2000. DOI: 10.1002/jor.1100180120

WU, C. *et al.* Bioactive mesopore-glass microspheres with controllable protein-delivery properties by biomimetic surface modification. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 95, n. 2, p. 476-485, 2010.

XIA, W. *et al.* Preparation and characterization of nano-bioactive-glasses (NBG) by a quick alkali-mediated sol-gel method. **Materials letters**, v. 61, n. 14-15, p. 3251-3253, 2007.

YAO, J. *et al.* The effect of bioactive glass content on synthesis and bioactivity of composite poly (lactic-co-glycolic acid)/bioactive glass substrate for tissue engineering. **Biomaterials**, v. 26, n. 14, p. 1935-1943, 2005.

YAMAGUCHI, D. T. *et al.* Regulation of gap junction intercellular Communication by pH in MC3T3-E1 osteoblastic cells. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 10, n. 12, p. 1891-1899, 1995.

ZHANG, J. Pyrolysis products and thermal degradation mechanism of intrinsically flame-retardant calcium alginate fibre. **Polymer Degradation and Stability**, v. 96, n.5, p.936-942, 2011.

ZHANG, K. *et al.* Processing and properties of porous poly (L-lactide)/bioactive glass composites. **Biomaterials**, v. 25, n. 13, p. 2489-2500, 2004.

ZHANG, P. *et al.* Customized Borosilicate bioglass scaffolds with excellent biodegradation and osteogenesis for mandible reconstruction. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 1367, 2020

## ANEXO A- COMITÊ DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JULIO DE MESQUITA FILHO"  
Biotério de São José dos Campos



Instituto de Ciência e Tecnologia  
UNESP



CERTIFICADO  
CEUA – Comissão de Ética no  
Uso de Animais

CERTIFICAMOS, que o protocolo registrado sob o nº 15/2019, intitulado: "Estudo da influência de enxerto ósseo composto por Biovidro 585 na reparação óssea" sob a responsabilidade de LUANA MAROTTA REIS DE VASCONCELLOS, tendo como colaboradores KAREN JULIE SANTOS GRANCIANINOV COSTA e que envolve a utilização de animais pertencentes ao filo Chordata subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899 de 15 de julho de 2009 e com as Normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADO** pela **COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA – ICT – CAMPUS DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS-UNESP)**, em reunião de 17/12/2019.

Finalidade	( ) Ensino ( X ) Pesquisa Científica
Vigência da Autorização	17/12/2018 a 31/10/2020
Espécie/inhagem/raça	Ratas Wistar
Nº de Animais	20
Peso/idade	90 dias – 300grs.
Sexo	FÊMEA
Origem	Biotério Central – Campus de Botucatu-UNESP

São José dos Campos, 17 de dezembro de 2019

  
**Prof. Dra. CRISTIANE YUMI KOGA ITO**  
 Vice-Coordenadora em exercício