

INFLUÊNCIA DO COBRE NA FORMAÇÃO DE APATITA EM COMPÓSITOS DE VIDRO BIOATIVO/PVA

Silmara C. Santos¹, Katharina G. Spaniol², Débora S. Tavares³, Wilson Acchar², Euler A. dos Santos¹

¹Departamento de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão (SE), Brasil

²Departamento de Ciência e Engenharia de Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal (RN), Brasil

³Departamento de Educação em Saúde, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto (SE), Brasil

E-mail: silmarasantos@ufs.br

Resumo. Um curativo adequado para a regeneração de pele precisa a) garantir boa vascularização, com o aporte de células e agentes biológicos pró-regeneração para a região, b) impedir o desenvolvimento de bactérias, um vez que a pele é um dos tecidos mais expostos a patógenos do corpo e, c) garantir flexibilidade, permeabilidade e degradabilidade durante o processo de cicatrização. Os vidros bioativos são conhecidos por estimular a regeneração da tecidual e, em composições contendo CuO, atividade antibacteriana é relatada, assim como um aumento considerável da angiogênese. Ao mesmo tempo, o álcool poli vinílico (PVA) é amplamente usado na engenharia tecidual por apresentar flexibilidade, permeabilidade, degradabilidade e biocompatibilidade, servindo como base para a fabricação de compósitos com adição de cargas cerâmicas. Assim, o objetivo desse trabalho foi analisar a influência do CuO na bioatividade de compósitos de vidro bioativo/PVA.

Palavras-chave: Cobre, Vidro bioativo, Compósitos, PVA, Bioatividade.

1. INTRODUÇÃO

Feridas crônicas como neuropatia diabética (úlceras diabéticas nos pés), escaras (úlceras por pressão) e doenças vasculares (úlceras venosas nas pernas) afetam muito a qualidade de vida do paciente e são uma importante preocupação em saúde em todo o mundo (Haidar *et al.* 2019). Quando danificada, a região da pele deve ser limpa e recoberta com um curativo para evitar a entrada de micro-organismos externos, como bactérias, fungos e vírus, uma vez que estes prolongam a fase inflamatória e retardam a cicatrização. Além disso, um curativo deve ser capaz de manter o ambiente úmido para auxiliar a regeneração da pele, prevenindo a dessecação e a morte celular. Devem também remover fluidos inflamatórios excessivos que bloqueiam a proliferação e a atividade celular, e destroem a matriz extracelular e fatores de crescimento, retardando a cicatrização (Baino *et al.* 2016; Boateng *et al.* 2008).

A seleção de um material para ser utilizado em ferimentos crônicos deve levar em conta todos os requisitos citados acima de modo a garantir a estabilização do ferimento ou regeneração tecidual rápida e eficiente (Dhivya *et al.* 2015). No entanto, os biomateriais que têm sido propostos com essa finalidade, ainda apresentam diversos desafios a serem vencidos para a produção de um curativo ideal para cicatrização de feridas, como por exemplo as grandes variações na taxa de produção de exsudato nos ferimentos, dificultando o desenvolvimento de um único curativo ideal capaz de ser aplicado a todos os tipos de feridas (Boateng *et al.* 2008). Assim, a ideia de poder combinar características de diferentes

biomateriais de forma a se obter um material compósito, é a chave para a produção de um curativo ideal.

Recentemente, uma grande variedade de materiais inorgânicos têm sido utilizados para o desenvolvimento de biocompósitos de base polimérica em aplicações na engenharia tecidual, tais como materiais à base de silicatos (por exemplo, argilas, nanopartículas de sílica, vidros bioativos), cerâmicas (hidroxiapatita, fosfato de cálcio), nanomateriais à base de carbono (grafeno, fulerenos, nanotubos de carbono, etc.) e íons metálicos (prata, zinco, estrôncio, magnésio, etc) (Wang *et al.* 2018). Os biovidros são biomateriais cerâmicos capazes de induzir respostas biológicas, como osteogênese e angiogênese, ao passo que sofrem um processo de dissolução, decorrente da troca iônica com o fluido biológico. Durante o processo de dissolução, os biovidros liberam íons com efeito terapêutico, tais como SiO_4^{4-} , Ca^{2+} , Na^+ , Zn^{2+} , Sr^{2+} , PO_3^{4-} , os quais promovem a cicatrização (Naseri *et al.* 2017). Dessa forma, é possível associar o biovidro à materiais poliméricos, como o álcool poli vinílico (PVA), que é um polímero biodegradável amplamente utilizado na área médica como curativos, tratamento de feridas, sistemas de administração de fármacos, órgãos artificiais e lentes de contato, para a criação de um biocompósito que possa ser aplicado como curativos (Kamoun *et al.* 2017). Como forma de direcionar os vários aspectos do complexo processo de cicatrização, para garantir uma cura eficaz e completa do ferimento e alcançar tempos de cicatrização mais curtos para feridas crônicas é possível incorporar fatores de crescimento, proteínas, fármacos e íons com efeito terapêutico. (Boateng *et al.* 2008).

Ao incorporar cobre na composição dos biovidros, foi visto que ele desempenha um papel significativo no processo de angiogênese, maturação dos vasos sanguíneos e remodelação dos ossos, além de apresentar atividade antibacteriana (Bari *et al.* 2017). No entanto, sua concentração deve ser monitorada, uma vez que teores de cobre acima da quantidade ideal podem induzir o aparecimento de doenças neurodegenerativas (Cacciotti 2017). Assim sendo, a proposta deste trabalho é produzir compósitos de vidro bioativo / PVA na forma de membranas contendo cobre buscando obter um biomaterial com características promissoras para uso como curativo para feridas crônicas.

2. METODOLOGIA

2.1 Vidro bioativo

O vidro bioativo com composição 55% SiO_2 – (35 - x)% CaO – 10% P_2O_5 – x % CuO (% em peso), onde $0 \leq x \leq 3$, foi obtido pelo processo sol-gel (Kaur *et al.* 2016). Para a síntese, os reagentes TEOS (tetraetilortosilicato, $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$), TEP (trietilfosfato, $\text{OP}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$), e nitrato de cálcio tetra hidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$), foram utilizados. A síntese para preparação dos vidros bioativos foi baseada no método proposto por Saboori *et al.* (Saboori *et al.* 2009) onde inicialmente 22,7 mL de TEOS foi diluído em 48,7 mL de ácido nítrico (HNO_3) $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ em temperatura ambiente. Essa mistura ficou sob agitação durante 1 h para garantir a hidrólise e policondensação completa do TEOS. Em seguida, 4,5 mL de TEP e 14,31 g de nitrato de cálcio foram adicionados respeitando um intervalo de 45 min entre cada um. Após a adição do último reagente, a solução permaneceu sob agitação por mais 1 h. Em seguida, a solução foi armazenada em placas de Petri em temperatura ambiente por 10 dias para permitir a devida formação do gel. Os vidros bioativos contendo cobre foram obtidos seguindo o mesmo procedimento, com a diminuição da quantidade de nitrato de cálcio para adição de nitrato de cobre tri hidratado ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) de acordo com a proporção substituída (1% e 3% em mol). As amostras foram nomeadas como 0% CuO , 1% CuO e 3% CuO , em referência ao teor de cobre na formulação.

Após gelificação das soluções, os géis resultantes foram secos em estufa à 60°C e 120°C por 24 e 48 h, respectivamente. Após secagem, os xerogéis foram levados ao moinho

planetário por 1 h com rotação de 250 rpm e, então, peneirados em uma peneira malha 80, calcinados à 700°C sob uma taxa de aquecimento de 10°C/min e armazenados para posterior caracterização. Para que fosse possível um estudo de reprodutibilidade da obtenção do biovidro, três sínteses independentes foram realizadas nesse trabalho.

2.2 Compósitos vidro bioativo / PVA

Os compósitos na forma de membrana foram obtidos pelo processo de *tape casting* (Hotza e Greil 1995) de acordo com o procedimento descrito por Costa *et al.* (Costa *et al.* 2019). O preparo da suspensão foi realizado em duas etapas, onde na primeira etapa, 23,0 g dos vidros bioativos calcinados, 1,5 g de Triton X-114 (dispersante) e os solventes, sendo 14,5 g de álcool etílico e 25,2 g de água destilada foram adicionados à um recipiente de polipropileno contendo bolas de alumina e levados ao moinho sob agitação constante por 24 h, a 250 rpm.

Para a segunda etapa 4,3 g de glicerol, 30,0 g de PVA previamente diluído em água destilada a 16% em peso, 0,5 g de dietanolamida de coco (surfactante) e 1,0 g de Liofoam 148 (anti-espumante) foram adicionados respeitando essa ordem à solução da etapa 1. Após este procedimento, a suspensão foi levada novamente ao moinho por mais 4 h, sob agitação constante, a 250 rpm. Ao final do processo de mistura, a suspensão foi peneirada com a finalidade de remover a espuma proveniente do processo.

A última etapa do processo de obtenção dos compósitos, foi a colagem da suspensão em um substrato de PET utilizando um equipamento de *tape casting* do modelo *Table Top Tape Casting Machine* TTC-1200 (*Tape Casting Warehouse, Inc.*). Os parâmetros do processo foram ajustados de forma que a lâmina niveladora foi ajustada em 0,600 mm e a velocidade de arraste utilizada foi de 202 mm/min. A secagem das membranas foi realizada em temperatura ambiente por 24 h.

2.3 Caracterização

Porosimetria gasosa. A análise de porosimetria gasosa foi realizada através da adsorção de N₂ a 77 K em um equipamento da Quantachrome modelo NOVA-2000. Antes de cada análise cerca de 0,5 g de amostra, previamente calcinada, foi degasada a 150°C por 2 h. Esse tratamento visa remover a umidade da superfície do sólido. As isotermas de adsorção de N₂ foram obtidas na faixa de P/P₀ variando de 0,05 a 0,99. A área superficial foi obtida através do método Brunauer–Emmett–Teller (BET) e o volume de poros pelo método Barrett-Joyner-Halenda (BJH).

Grau de Intumescimento e degradação. O grau de intumescimento e de degradação dos compósitos foram avaliados *in vitro* por meio da absorção de fluido e perda de massa, respectivamente, utilizando solução simuladora de fluido corpóreo (SBF) durante 1, 4, 7 e 14 dias. Os compósitos foram cortados em discos de 9 mm de diâmetro, pesados (o valor corresponde à massa seca inicial ou M_{SI}) e colocados em placas de cultura de 24 poços contendo 3 mL de SBF. As amostras foram mantidas na estufa à temperatura de 36°C. Após cada tempo de ensaio, as amostras foram retiradas da imersão e pesadas (valor da massa intumescida ou M_I). As amostras foram secas em estufa a 70°C por 24 h e pesadas (valor da massa seca final ou M_{SF}). O grau de intumescimento (GI) foi obtido conforme a equação 1 e o grau de degradação (GD) conforme a equação 2:

$$GI = \frac{(M_I - M_{SF})}{M_{SF}} \times 100 \quad (\text{equação 1})$$

$$GD = \frac{(M_{SI} - M_{SF})}{M_{SF}} \times 100 \quad (\text{equação 2})$$

Bioatividade. As amostras na forma de disco (\varnothing 9 mm), foram imersas em 12 mL de SBF à $36,5 \pm 0,5^\circ\text{C}$ por 1, 4 e 7 dias. Após cada período, a solução foi retirada e armazenada para análise por espectrometria de absorção atômica, para monitorar a concentração de Cu^{2+} ao longo do tempo. A análise de absorção atômica foi realizada em um equipamento Shimadzu (AA-7000), equipado com atomizador por chama. O comprimento de onda utilizado na análise com lâmpada de Cu foi 325nm. Todas determinações foram feitas em chama ar/acetileno.

As transformações morfológicas na superfície das amostras ocorrida durante a imersão em SBF foram acompanhadas até 14 dias (1, 7 e 14 dias). As amostras foram lavadas com água destilada após imersão e secas a $100^\circ\text{C}/24$ h e então analisadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDS) em um microscópio JEOL (JEM-5700). As imagens foram geradas usando uma voltagem de 5 kV. A quantificação dos elementos feito por EDS foi obtida usando uma voltagem de 15 kV e aumento de 1000x. As amostras foram recobertas com uma fina camada de carbono pulverizado a vácuo utilizando uma metalizadora DentonVacuum (Desk V).

Análise estatística. A análise estatística foi realizada usando o GraphPad Prism 5.0 para Windows (GraphPad Inc., San Diego, CA). A significância estatística dos dados obtidos foi avaliada pela análise de variância ANOVA, seguida pelo teste de Tukey. Diferenças em que $p \leq 0,05$ foram consideradas estatisticamente significantes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 Porosimetria gasosa

Os valores de área superficial e volume de poros obtidos para todas as composições dos vidros bioativos podem ser observados na Tabela 1. A adição de apenas 1% de CuO não pareceu influenciar a área superficial e o volume de poros, quando comparado com a composição sem CuO. No entanto, um aumento maior no teor de CuO (3%) aumentou substancialmente o valor da área superficial e volume de poros.

Tabela 1 – Área superficial e volume de poros das amostras com diferentes teores de CuO.

	0%CuO	1%CuO	3%CuO
S_{BET} (m²/g)	92,46 ± 4,68	87,30 ± 4,66	139,36 ± 9,51
Volume poro (c³/g)	0,170	0,164	0,198

O aumento da área superficial causado pela adição de 3% de CuO se deve à sua natureza modificadora que pode interromper a rede covalente formada pelas cadeias tetraédricas de SiO_4 e PO_4 que formam a rede vítrea, podendo inclusive vir a afetar a reatividade da superfície desse vidro bioativo (Sulowska *et al.* 2012).

3.2 Grau de intumescimento e degradação

A capacidade de absorção de água (intumescimento) e a degradabilidade são propriedades importantes para curativos, uma vez que indicam a capacidade dos curativos de absorverem os fluidos e exsudatos de ferimentos. Os valores desejáveis e ideais de dessas propriedades para um curativo dependem do tipo e condição do ferimento, por exemplo, um ferimento complexo, como as feridas as crônicas, de grande profundidade e com uma grande quantidade de exsudato precisa de um curativo com um alto valor de intumescimento e degradação (Kokabi *et al.* 2007).

O grau de intumescimento dos compósitos não foi significativamente afetado pela presença de CuO em pequenas quantidades (1%) (Fig. 1) quando comparado à amostra sem CuO para todos os dias de imersão, ao passo que para 3% de CuO o grau de intumescimento é

menor e constante ao longo do tempo. Da mesma forma, o conteúdo de CuO não parece afetar o grau de degradação por até 14 dias.

A existência do grupo hidroxila no PVA leva a um alto grau de intumescimento dos compósitos de PVA em solução aquosa devido a fortes ligações de hidrogênio. De acordo com Arif *et al.* (Arif *et al.* 2019) a adição de sílica à rede de PVA resulta em uma redução no volume livre na matriz polimérica, que afeta a propriedade do polímero ao reduzir sua capacidade de absorver água ou álcool da solução. De fato, uma vez que um vidro bioativo é adicionado ao PVA, a sílica reage com o grupo OH do PVA, suprimindo sua captação de água (Arif *et al.* 2019). A presença de maior quantidade de CuO (3%) diminuiu a capacidade de intumescimento das amostras, pois é conhecido que o CuO rompe as ligações Si-O-Si (Sulowska *et al.* 2012), criando mais Si-OH disponível, que reagirá mais ao grupo OH do PVA, diminuindo o intumescimento dos compósitos.

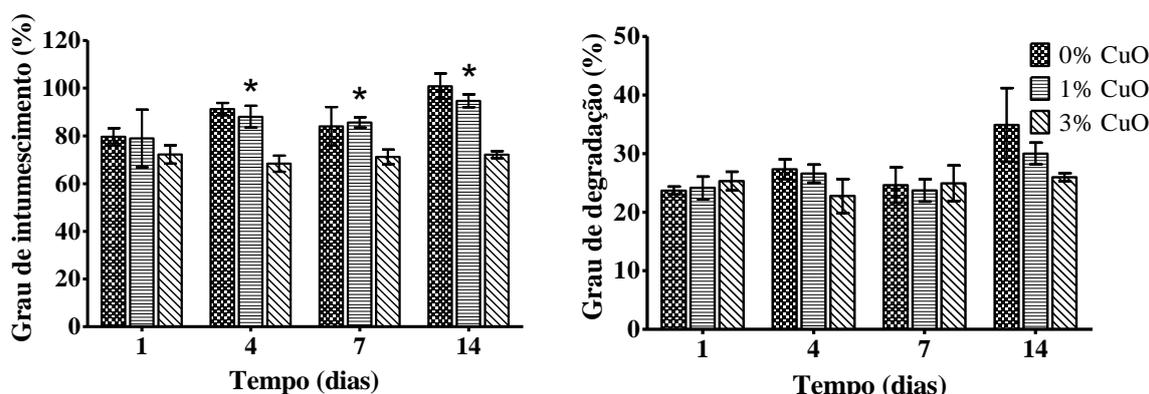


Figura 1 – Grau de intumescimento e degradação dos compósitos ao longo do tempo. Os valores são expressos como média \pm desvio padrão ($n = 3$); (*) As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Embora exista degradação da matriz polimérica de PVA, o resultado da taxa de degradação das amostras é mais influenciado pela dissolução do vidro bioativo presente no compósito, uma vez que os vidros bioativos apresentam uma rápida dissolução em ambiente aquoso (Hench *et al.* 2014). Um dos desafios dos compósitos na forma de membranas bioabsorvíveis é combinar seu tempo de reabsorção com os períodos de formação de tecido. Quando utilizadas como curativos, espera-se que a estrutura desses compósitos seja preservada durante a regeneração do tecido recém-formado, evitando assim a troca do curativo no período de cicatrização. Dessa forma, os resultados encontrados demonstram que os curativos propostos neste trabalho não se degradam com facilidade e podem permanecer em contato com o ferimento por períodos de até 14 dias, minimizando sua necessidade de troca.

3.3 Bioatividade

Uma vez que o SBF não possui Cu^{2+} , foi possível associar diretamente a presença deste íon em solução à dissolução dos biovidros incorporados nos compósitos, a partir da quantidade de íons Cu^{2+} ao logo do tempo monitorada por espectrometria de absorção atômica. É possível ver que a concentração de Cu^{2+} no meio aumenta com o tempo de imersão para ambas as amostras (Figura 2). A amostra contendo 1% de CuO atinge um patamar em 4 dias de imersão, enquanto a de 3% de CuO, mantém o aumento da liberação até 7 dias. Isso pode indicar que em 4 dias quase todo o Cu^{2+} presente na superfície da amostra 1% CuO foi liberado diminuindo sua taxa de liberação, ao passo que a amostra 3% CuO ainda possui Cu^{2+} disponível na superfície para ser liberado por mais tempo.

A taxa de liberação de Cu^{2+} para as amostras 1%CuO e 3%CuO no primeiro dia (0,033 e 0,093 ppm/h, respectivamente) é consideravelmente maior que para os outros dias, uma vez que o cobre mais próximo a superfície das partículas de vidro bioativo é liberado com mais facilidade, ao passo que o cobre presente no bulk, apresenta maior dificuldade para liberação. Outro fator que pode explicar a estagnação da dissolução de cobre é a formação da camada de apatita na superfície, que estaria dificultado a dissolução do biovidro, assim como os íons Cu^{2+} inseridos na rede vítrea. Vale ressaltar que a amostra 3% de CuO, apresentou maior área superficial quando comparada às outras amostras contendo 0% e 1% de CuO. É importante lembrar que a área superficial está intimamente relacionada com a dissolução dos biovidros e, portanto, à bioatividade, de forma que maiores valores de área superficial estão relacionados com maior bioatividade.

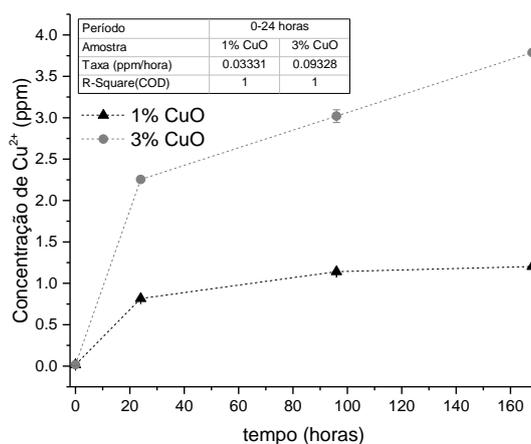


Figura 2 – Concentração de Cu^{2+} em meio de cultura (SBF) ao longo do tempo.

O monitoramento adequado da quantidade de Cu^{2+} é muito importante, pois concentrações muito altas podem induzir toxicidade celular. Stähli *et al.* relataram que para biovidros baseados em fosfato contendo Cu^{2+} , a morte de células endoteliais da veia umbilical humana (*HUVEC*) induzida por um ambiente de nutrientes reduzido foi retardada por uma dose ótima de 4 ppm de Cu^{2+} (Stähli *et al.* 2013). Ainda, de acordo com Zheng *et al.* (Zheng *et al.* 2017) uma concentração de Cu^{2+} na faixa de 60,4 a 152,7 ppm foi capaz de estimular a osteogênese e a angiogênese através da influência da expressão de marcadores osteogênicos e angiogênicos em células-tronco da medula óssea humana. Dessa forma, é possível afirmar que os valores da concentração de Cu^{2+} liberada dos compósitos estão dentro dos valores relatados na literatura para efeito não tóxico e com essa característica, podem estar relacionados à angiogênese e estimulação da osteogênese.

As transformações na superfície dos compósitos durante o período de imersão foram avaliadas por microscopia eletrônica de varredura (Fig. 3). Para todas as amostras, foi possível observar o recobrimento gradativo da superfície por um precipitado com morfologia globular distribuída homogeneamente ao longo de toda a superfície das amostras. No primeiro dia de imersão, essa precipitação foi evidente e intensificou-se ao longo do tempo. A morfologia do precipitado formado não pareceu ser afetada pelo conteúdo de CuO inserido.

A composição da camada depositada foi acompanhada por espectroscopia de energia dispersiva de raios X (EDS). Foi possível identificar os elementos presentes na composição dos vidros bioativos (Ca, P, Si e Cu) (Fig. 4), bem como os elementos precipitados da solução (Na e Mg). A queda acentuada na quantidade de Si presente na superfície dos compósitos no primeiro dia, acompanhada pelo aumento na quantidade de P, Ca, Mg e Na, indica que uma camada foi depositada e é composta por esses elementos.

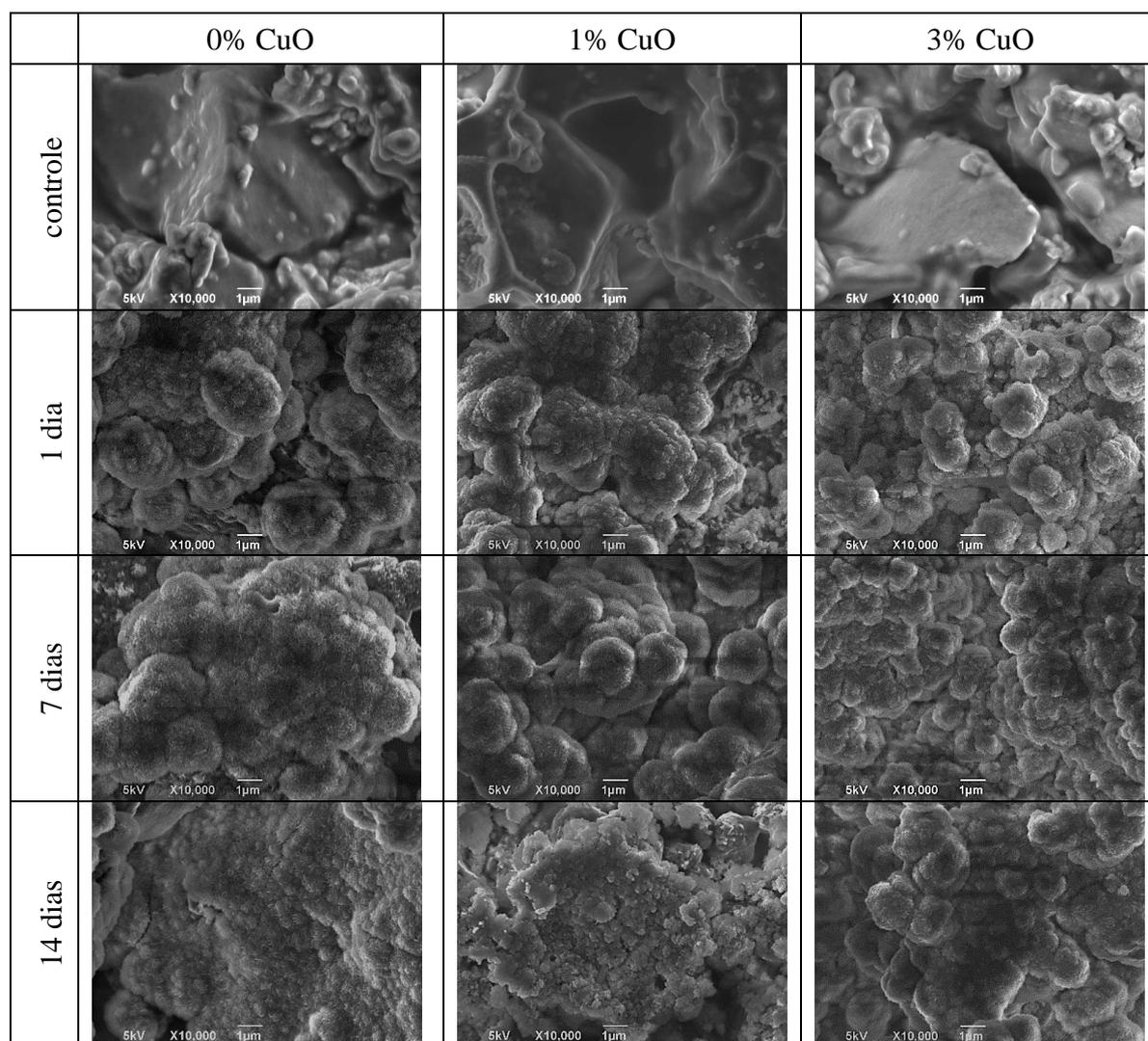


Figura 3 - Imagens de MEV das compósitos de vidro bioativo / PVA ao longo do tempo de imersão em SBF.

Os mecanismos aceitos para se explicar a precipitação de fosfatos na superfície de biovidros se dão pelo ataque à rede de sílica devido ao aumento do pH. Assim, a liberação de SiO_2 do vidro como Si(OH)_4 ocorre quebrando as ligações Si-O-Si e formando Si-OH (silanol) na superfície do vidro (Lázaro *et al.* 2014). Esses grupos silanóis atuam como centros de nucleação para a formação de apatita e, por policondensação, formam uma camada de sílica gel hidratada. Os íons Ca^{2+} e PO_4^{3-} precipitam da solução saturada e migram para a camada rica em sílica, formando uma camada amorfa de fosfato de cálcio (Hench *et al.* 2014). Nesse processo, outros íons presentes no meio podem precipitar junto com Ca^{2+} e PO_4^{3-} . De fato, já foi demonstrado em outro trabalho do nosso grupo que é possível usar o Mg^{2+} para monitorar a camada de apatita formada na superfície do vidro bioativo (Lázaro *et al.* 2014).

A quantidade de Mg precipitado na camada de fosfato de cálcio não sofre influência da quantidade CuO presente na amostra até o primeiro dia. No entanto, a partir do primeiro dia, as amostras contendo CuO, apresentam menor quantidade Mg precipitado, comparado a amostra sem CuO, acompanhado da diminuição da quantidade P, confirmando a diminuição da capacidade de formar fosfato de cálcio na superfície das amostras vista por MEV. O mesmo comportamento foi observado por Bejarano *et al.* para biovidros obtidos por sol-gel

contendo CuO, onde a sua presença no vidro diminuiu a capacidade de formar superfície de apatita cristalina, uma vez que a incorporação de CuO gerou uma competição entre íons Cu^{2+} e Ca^{2+} na precipitação de espécies de fosfato, o que explica a menor bioatividade dos vidros dopados com CuO (Bejarano *et al.* 2015).

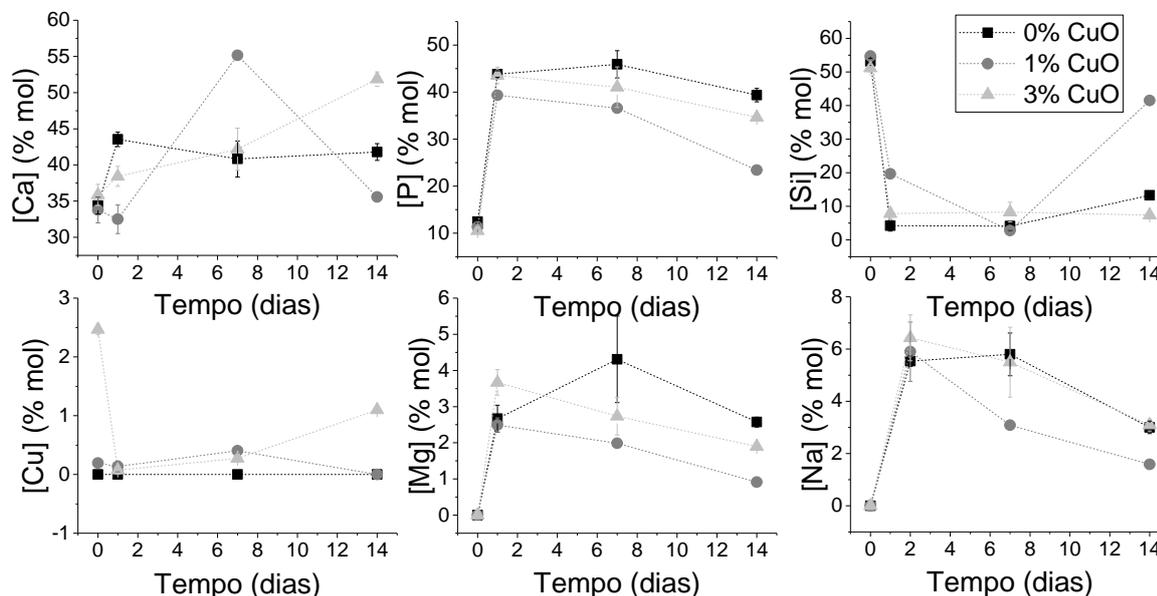


Figura 4 – Concentração iônica obtida por EDS ao longo do período de imersão em SBF.

A partir de 7 dias de imersão, o aumento do teor de Si, acompanhado da diminuição de Ca e P, indica que para maiores tempos de imersão, a camada de fosfato de cálcio precipitada começa a ser dissolvida, ao passo que o vidro continua o processo de dissolução liberando SiO_4^{4-} . De fato, Kokubo (Kokubo 1990) mostrou que acima de 10 dias de imersão de uma vitrocerâmica em SBF, não há modificação significativa da camada de Ca e P formada, exceto por leve corrosão.

4. CONCLUSÕES

O processo *tape casting* permitiu a fabricação de compósitos de vidro bioativo/PVA contendo cobre com potencial para serem utilizadas na cicatrização de ferimentos crônicos. A adição de 3% de CuO aumentou significativamente a área superficial dos vidros bioativos, comprovando o caráter modificador do cobre. Esse aumento é capaz de interferir na reatividade da superfície do sistema vítreo, atuando na formação da camada de hidroxiapatita carbonatada. Não foram detectadas alterações significativas no grau de intumescimento durante um período de 14 dias, o que é consistente com a estabilidade da degradação no mesmo período, indicando lenta degradação *in vitro*. Por meio do estudo de bioatividade, a quantidade de cobre liberada no SBF se encontra na faixa de valores relatados na literatura para efeito não tóxico e com essa característica, pode estar relacionada à estimulação da osteogênese e angiogênese. A formação de uma camada de fosfato de cálcio foi observada em todas as amostras, confirmando a bioatividade dos compósitos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro das agências brasileiras de pesquisa FAPITEC/SE, CAPES e CNPq.

REFERÊNCIAS

- Arif, Zeenat, Naresh Sethy, P Mishra, B Verma, e S Upadhyay. (2019). "Swelling and sorption behaviour of PVA and PVA/silica nanocomposite membrane at different silica loadings". *Indian Journal of Chemical Technology (IJCT)* 26 (1): 44–51.
- Baino, Francesco, Giorgia Novajra, Valentina Miguez-Pacheco, Aldo R. Boccaccini, e Chiara Vitale-Brovarone. (2016). "Bioactive glasses: Special applications outside the skeletal system". *Journal of Non-Crystalline Solids* 432: 15–30.
- Bari, Alessandra, Nora Bloise, Sonia Fiorilli, Giorgia Novajra, Maria Vallet-Regí, Giovanna Bruni, Almudena Torres-Pardo, José M. González-Calbet, Livia Visai, e Chiara Vitale-Brovarone. (2017). "Copper-containing mesoporous bioactive glass nanoparticles as multifunctional agent for bone regeneration". *Acta Biomaterialia* 55: 493–504.
- Bejarano, Julian, Pablo Caviedes, e Humberto Palza. (2015). "Sol-gel synthesis and in vitro bioactivity of copper and zinc-doped silicate bioactive glasses and glass-ceramics". *Biomedical Materials* 10 (2): 025001.
- Boateng, Joshua S., Kerr H. Matthews, Howard N. E. Stevens, e Gillian M. Eccleston. (2008). "Wound healing dressings and drug delivery systems: A review". *International Journal of Pharmacy and Technology* 97 (8): 2892–2923.
- Cacciotti, Ilaria. (2017). "Bivalent cationic ions doped bioactive glasses: the influence of magnesium, zinc, strontium and copper on the physical and biological properties". *Journal of Materials Science* 52 (15): 8812–31.
- Costa, A. C.S., H. P.A. Alves, M. A. Correa, F. Bohn, e W. Acchar. (2019). "Iron oxide/PVA flexible magnetic tape engineered by microwave combustion and tape casting". *Materials Chemistry and Physics* 232 (April): 1–5.
- Dhivya, Selvaraj, Viswanadha V. Padma, e Elango Santhini. (2015). "Wound dressings - a review". *BioMedicine* 5 (4): 28–28.
- Haidar, Naila Bou, Stéphane Marais, Emmanuelle Dé, Annick Schaumann, Magalie Barreau, Marc G.J. Feuilloley, e Anthony C. Duncan. (2019). "Chronic wound healing: A specific antibiofilm protein-asymmetric release system". *Materials Science and Engineering: C*, 110130.
- Hench, Larry L., Niksa Roki, e Michael B. Fenn. (2014). "Bioactive glasses: Importance of structure and properties in bone regeneration". *Journal of Molecular Structure* 1073 (abril): 24–30.
- Hotza, D, e P Greil. (1995). "Aqueous Tape Casting of Ceramic Powders". *Materials Science and Engineering a-Structural Materials Properties Microstructure and Processing* 202 (1–2): 206–17.
- Kamoun, Elbadawy A, El-Refaie S Kenawy, e Xin Chen. (2017). "A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings". *Journal of Advanced Research* 8: 217–33.
- Kaur, Gurbinder, Gary Pickrell, Nammalwar Sriranganathan, Vishal Kumar, e Daniel Homa. (2016). "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* 104 (6): 1248–1275.
- Kokabi, Mehrdad, Mohammad Sirousazar, e Zuhair Muhammad Hassan. (2007). "PVA-clay nanocomposite hydrogels for wound dressing". *European Polymer Journal* 43 (3): 773–81.
- Kokubo, Tadashi. (1990). "Surface chemistry of bioactive glass-ceramics". *Journal of Non-Crystalline Solids* 120: 138–51.
- Lázaro, Gilderman Silva, Silmara Caldas Santos, Cristiane Xavier Resende, e Euler Araujo Dos Santos. (2014). "Individual and combined effects of the elements Zn, Mg and Sr on the surface reactivity of a SiO₂·CaO·Na₂O·P₂O₅ bioglass system". *Journal of Non-Crystalline Solids* 386: 19–28.
- Naseri, Shiva, William C Lepry, e Showan N Nazhat. (2017). "Bioactive glasses in wound healing: hope or hype?" *J. Mater. Chem. B*, 6167–74.
- Saboori, a., M. Rabiee, F. Moztarzadeh, M. Sheikhi, M. Tahriri, e M. Karimi. (2009). "Synthesis, characterization and in vitro bioactivity of sol-gel-derived SiO₂-CaO-P₂O₅-MgO bioglass". *Materials Science and Engineering: C* 29 (1): 335–40.
- Stähli, Christoph, Naser Muja, e Showan N. Nazhat. (2013). "Controlled Copper Ion Release from Phosphate-Based Glasses Improves Human Umbilical Vein Endothelial Cell Survival in a Reduced Nutrient Environment". *Tissue Engineering Part A* 19 (3–4): 548–57.
- Sulowska, Justyna, Irena Waclawska, e Magdalena Szumera. (2012). "Effect of copper addition on glass transition of silicate-phosphate glasses". *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 109 (2): 705–10.
- Wang, Xiaocheng, Jiang Chang, e Chengtie Wu. (2018). "Bioactive inorganic/organic nanocomposites for wound healing". *Applied Materials Today* 11: 308–19.
- Zheng, Kai, Xinyi Dai, Miao Lu, Norbert Hüser, Nicola Taccardi, e Aldo R. Boccaccini. (2017). "Synthesis of copper-containing bioactive glass nanoparticles using a modified Stöber method for biomedical applications". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 150: 159–67.

INFLUENCE OF COPPER ON APATITE FORMATION IN BIOACTIVE GLASS / PVA COMPOSITES

Silmara C. Santos¹, Katharina G. Spaniol², Débora S. Tavares³, Wilson Acchar², Euler A. dos Santos¹

¹Departament of Materials Science and Engineering, Federal University of Sergipe, São Cristóvão (SE), Brazil

²Departament of Materials Engineering, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal (RN), Brazil

³Departament of Health Education, Federal University of Sergipe, Lagarto (SE), Brazil

E-mail: silmarasantos@ufs.br

Resumo. *An ideal wound dressing needs to: a) ensure good vascularity by providing cells and pro-regenerating biological agents to the site of injury, b) prevent the development of bacteria as skin is one of the tissues most exposed to pathogens of the body and, c) ensure flexibility, permeability and degradability during the healing process. Bioactive glasses are known to stimulate skin regeneration and, in compositions containing CuO, antibacterial activity is reported, as well as a considerable increase in angiogenesis. At the same time, polyvinyl alcohol (PVA) is widely used in tissue engineering as it has flexibility, permeability, degradability and biocompatibility, serving as a basis for the manufacture of composites with addition of ceramic fillers. Thus, the objective of this work was to analyze the influence of CuO on apatite formation in bioactive glass / PVA composites.*

Keywords: *Copper, Bioactive glass, Composite, PVA, Bioactivity.*