

UNIVERSIDADE DE UBERABA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO ACADÊMICO

BRUNO LEONARDO RIBEIRO OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DO ÓXIDO DE TÂNTALO SOBRE A VIABILIDADE E
CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS *IN VITRO***

UBERABA – MG
2025

BRUNO LEONARDO RIBEIRO OLIVEIRA

**INFLUÊNCIA DO ÓXIDO DE TÂNTALO SOBRE A VIABILIDADE E
CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS *IN VITRO***

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia – Mestrado Acadêmico em Odontologia da Universidade de Uberaba, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Odontologia, na área de concentração em Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto

UBERABA – MG

2025

Catalogação elaborada pelo Setor de Referência da Biblioteca Central UNIUBE

- | | |
|-----|---|
| O4i | <p>Oliveira, Bruno Leonardo Ribeiro.</p> <p>Influência do óxido de tântalo sobre a viabilidade e citotoxicidade em células de mamíferos in vitro / Bruno Leonardo Ribeiro Oliveira. – Uberaba, 2025.</p> <p>36 f. : il., p&b.</p> <p>Dissertação (Mestrado) – Universidade de Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Mestrado Acadêmico em Odontologia. Área de Concentração em Clínica Odontológica Integrada.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto.</p> <p>1. Materiais dentários. 2. Materiais biomédicos. 3. Óxidos. 4. Implantes dentários. I. Pinto, Marcelo Rodrigues. II. Universidade de Uberaba. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Mestrado Acadêmico em Odontologia. Área de Concentração em Clínica Odontológica Integrada. III. Título.</p> <p>CDD 617.6</p> |
|-----|---|

Tatiane da Silva Viana – Bibliotecária – CRB-6/3171

BRUNO LEONARDO RIBEIRO OLIVEIRA

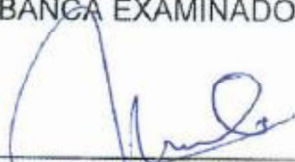
**INFLUÊNCIA DO ÓXIDO DE TÂNTALO SOBRE A VIABILIDADE E
CITOTOXICIDADE EM CÉLULAS DE MAMÍFEROS *IN VITRO***

Dissertação apresentada como parte dos
requisitos para a obtenção do título de
Mestre em Odontologia do Programa de
Pós-Graduação em Odontologia –
Mestrado da Universidade de Uberaba

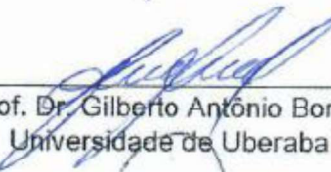
Área de concentração: Clínica
Odontológica Integrada

Aprovado(a) em: 29/08/2025

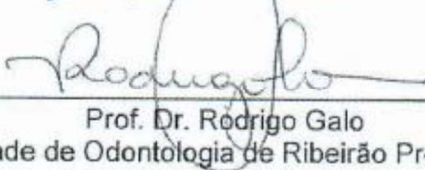
BANCA EXAMINADORA:



Prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto
Orientador
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Gilberto Antônio Borges
Universidade de Uberaba



Prof. Dr. Rodrigo Galo
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto - USP

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, o prof. Dr. Marcelo Rodrigues Pinto pelo apoio e orientação durante todo o processo. À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão do apoio financeiro através da bolsa de mestrado PROSUP/TAXA.

RESUMO

O óxido de tântalo (Ta_2O_5) é um composto proveniente do tântalo, e apresenta características promissoras. Tais características incluem alta resistência à corrosão, biocompatibilidade, estabilidade química e propriedades dielétricas, que possibilitam seu uso tanto em implantes quanto em dispositivos eletrônicos biomédicos. Além disso, o Ta_2O_5 possui potencial para modificação de superfícies, possibilitando agregar suas propriedades a outros materiais. Diante o exposto, o presente estudo teve por objetivo principal avaliar a resposta citotóxica e inflamatória de células de mamíferos expostas a superfícies de titânio revestidas com Ta_2O_5 . Para isso, foram realizados testes de viabilidade com células VERO e ensaios de citotoxicidade e imunomodulação com células mononucleares de sangue periférico (PMBCs). Como controle, foram utilizados discos não revestidos com Ta_2O_5 , placa de cultura sem amostra e adição de Concanavalina A (ConA) a cultura como controle de ativação de PBMCs. As análises foram realizadas no programa *GraphPad Prism* 8.0, sendo assumido $\alpha=0,05$. Os dados mostraram que a superfície revestida com Ta_2O_5 preserva a viabilidade celular (98%) e induz baixos níveis de apoptose. Nesse sentido, a deposição de óxido de tântalo (Ta_2O_5) sobre superfícies como a do Ti, agrega características desejadas para os biomateriais por apresentar baixa citotoxicidade, preservar a viabilidade celular e não induzir resposta imune exacerbada mediante ativação de populações de linfócitos T.

Palavras-chaves: Biocompatibilidade. Biomaterial. Modificação de Superfície. Óxido de Tântalo.

ABSTRACT

Tantalum oxide or pentoxide (Ta_2O_5) is a compound derived from tantalum and has promising characteristics. These characteristics include high resistance to corrosion, biocompatibility, chemical stability and dielectric properties, which enable it to be used in both implants and biomedical electronic devices. In addition, Ta_2O_5 has the potential to modify surfaces, making it possible to add its properties to other materials. In view of the above, the main objective of this study was to evaluate the cytotoxic and inflammatory response of mammalian cells exposed to titanium surfaces coated with Ta_2O_5 . To this end, viability tests were carried out with VERO cells and cytotoxicity and immunomodulation tests with peripheral blood mononuclear cells (PMBCs). Uncoated Ta_2O_5 disks, a culture plate without a sample and the addition of Concanavalin A (ConA) to the culture were used as controls for PBMC activation. The analyses were carried out using the *GraphPad Prism* 8.0 program, with $\alpha = 0.05$ assumed. The data showed that the Ta_2O_5 -coated surface preserves cell viability (98%) and induces low levels of apoptosis. In this sense, the deposition of Ta_2O_5 on surfaces such as Ti adds desirable characteristics for biomaterials as it has low cytotoxicity, preserves cell viability and does not induce an exacerbated immune response through the activation of T lymphocyte populations.

Keywords: Biocompatibility; Biomaterial; Surface modification; Tantalum oxide.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVO	12
3 JUSTIFICATIVA.....	13
3 HIPÓTESE	14
4 CAPÍTULO 1 – ARTIGO	15
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (ARTIGO).....	28
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (REVISÃO)	30
ANEXO	34

1 INTRODUÇÃO

O tântalo (Ta) e seu óxido, o pentóxido de tântalo (Ta_2O_5), têm emergido como materiais de grande interesse em diversas áreas da ciência e engenharia devido às suas propriedades singulares. O tântalo, um metal de transição relativamente raro, notabiliza-se por sua grande resistência à corrosão, alta biocompatibilidade, elevada densidade e ponto de fusão extremamente alto (Fialho et al., 2022).

Os recursos de tântalo mais abundantes são a Austrália e o Brasil. O símbolo do elemento é Ta e o número atômico é 73. Possui excelente ductilidade; no estado frio, sem recozimento intermediário, pode ser laminado em uma folha fina de menos de 0,01 mm e seu ponto de fusão é de aproximadamente 3000 °C. O tântalo metálico é estável no ar em temperatura ambiente e quando aquecido acima de 500 °C, a oxidação é acelerada para produzir Ta_2O_5 (Habashi, 2013; Minagar et al., 2015).

Na sua forma elementar, o tântalo possui boa biocompatibilidade devido à formação de uma camada passiva de óxido de tântalo em sua superfície quando exposto ao ambiente biológico. Essa camada impede a liberação de íons metálicos tóxicos e promove a osseointegração, o processo pelo qual o osso cresce diretamente na superfície do implante (Branemark, 1983). A alta resistência à corrosão garante a longevidade dos dispositivos implantados, minimizando a degradação e a resposta inflamatória em longo prazo (Black, 1988). Além disso, a biocompatibilidade do tântalo foi comprovada em estudos que demonstram a ausência de reações adversas ou rejeição por parte do organismo, tornando-o uma interessante alternativa a outros metais utilizados em implantes, como o titânio (Black, 1994; Huang et al., 2021; Wang et al., 2023).

Na forma de pentóxido (Ta_2O_5), o tântalo, apresenta excelentes propriedades dielétricas, boa estabilidade, índice de refração elevada, fotoatividade, resistência mecânica e uma superfície que favorece a adesão celular, facilitando a integração com tecidos biológicos (Fernandez-Lizarraga et al., 2022; Lu et al., 2023; Mashtalyar et al., 2024; Mohapatra & Sulka, 2024). Em suas diversas formas (amorfa, cristalina, etc.), Ta_2O_5 demonstra biocompatibilidade e bioatividade em certas configurações. Sua natureza cerâmica, por exemplo, confere dureza e estabilidade química, enquanto sua porosidade controlada pode promover a adesão e proliferação celular (Habibovic & De Groot, 2007; Fernandez-Lizarraga et al., 2022; Cui et al., 2023).

A estrutura porosa do tântalo tem demonstrado ser muito vantajosa para aplicações em implantodontia e cirurgia bucomaxilofacial. Sua porosidade interconectada permite a infiltração de células ósseas e vasos sanguíneos, promovendo uma osseointegração robusta e acelerada (Fraser et al., 2020; Wang et al., 2022; Wang et al., 2023). Estudos têm investigado a eficácia do tântalo poroso em implantes dentários em áreas com osso de baixa densidade, demonstrando resultados promissores em termos de estabilidade primária e sucesso em longo prazo (Bencharit et al., 2015). De fato, o tântalo poroso tem sido utilizado como substituto de enxerto ósseo em procedimentos de aumento alveolar e preenchimento de defeitos ósseos. Sua capacidade de atuar como um scaffold tridimensional para o crescimento ósseo, aliada à sua biocompatibilidade, o torna uma alternativa interessante aos enxertos autógenos e alógenos, evitando a morbidade do sítio doador e o risco de transmissão de doenças (Fraser et al., 2019; Carraro & Bagno, 2023; Cui et al., 2023). Pesquisas recentes exploram a combinação do tântalo poroso com fatores de crescimento ou materiais bioativos para potencializar ainda mais a regeneração óssea (Wang et al., 2018; Guo et al., 2019; Huang et al., 2022; Cui et al., 2023).

Na área médica, o tântalo tem sido amplamente utilizado na fabricação de implantes ortopédicos, como hastes intramedulares, parafusos e placas para fixação de fraturas, e componentes de próteses articulares. Sua alta radiopacidade permite fácil visualização por raios-X, facilitando o posicionamento preciso durante a cirurgia e o acompanhamento pós-operatório. A natureza porosa do tântalo trabecular, obtida por técnicas como metalurgia do pó, oferece uma estrutura tridimensional que estimula o crescimento ósseo e a vascularização, promovendo uma forte fixação biológica. Implantes de tântalo poroso têm demonstrado resultados promissores em revisões de artroplastia do quadril e do joelho, onde a perda óssea é um desafio significativo (Huang et al., 2021; Kenyon et al., 2022; Argyropoulou et al., 2024; Fan et al., 2024; Ifijen et al., 2024). Além da ortopedia, o tântalo encontra aplicações em implantes cardiovasculares, como stents coronários e marcadores radiopacos para cateteres (Barth et al., 1990; Watson et al., 1998).

Na odontologia, o tântalo tem sido utilizado principalmente na forma de implantes dentários. Sua excelente biocompatibilidade e capacidade de osseointegração o tornam um material ideal para substituir dentes perdidos (Wang et al., 2022; Fan et al., 2024). O óxido de tântalo, especialmente em nanoestruturas, tem ganhado destaque como modificador de superfície de implantes de titânio (Xu et al.,

2015). A aplicação de revestimentos de Ta_2O_5 pode alterar a topografia e a química da superfície do implante, influenciando a adesão, proliferação e diferenciação de células osteoblásticas (Xu et al., 2015; Wang et al., 2022). Estudos in vitro e in vivo têm demonstrado que superfícies modificadas com nanoestruturas de Ta_2O_5 pode acelerar a osseointegração e aumentar a resistência da interface osso-implante (Shi et al., 2017; Cui et al., 2023).

Além de melhorar a osseointegração, o óxido de tântalo também tem sido investigado por suas propriedades antimicrobianas. A funcionalização de superfícies de implantes com nanopartículas de Ta_2O_5 pode reduzir a formação de biofilme bacteriano, um fator crucial na prevenção da peri-implantite. Nanopartículas de óxido de tântalo com propriedades antimicrobianas estão sendo investigadas para aplicações em materiais restauradores e cimentos odontológicos, visando reduzir o risco de cárie secundária e infecções peri-implantares (Huang et al., 2019; Hosseini et al., 2025). Além disso, o Ta_2O_5 tem sido explorado como um componente em materiais para regeneração periodontal devido à sua bioatividade e capacidade de promover a formação de novo cemento e ligamento periodontal (Wu et al., 2022).

O tântalo e seus derivados também têm sido explorados em membranas utilizadas em técnicas de Regeneração Tecidual Guiada (RTG) e Regeneração Óssea Guiada (ROG). A biocompatibilidade e a capacidade de manter o espaço para o crescimento tecidual são características importantes para o sucesso dessas técnicas. Membranas de tântalo poroso ou revestidas com óxido de tântalo podem oferecer uma barreira eficaz contra a migração de células epiteliais e do tecido conjuntivo, permitindo que as células ósseas preencham o defeito (Fan et al., 2021; Wang et al., 2023; Mohapatra & Sulka, 2024; Yu et al., 2024).

Apesar de o Brasil possuir 49,4% das reservas munidas de tântalo, o custo relativamente elevado de extração pode limitar sua aplicação em dispositivos de grande escala. Entretanto, as promissoras aplicações deste elemento especialmente nas áreas médica e odontológica devem ser para compreender completamente os mecanismos de interação entre as diferentes formas do tântalo e os tecidos biológicos.

O desenvolvimento de novas técnicas de fabricação como a impressão 3D, pode permitir a produção de implantes com geometrias complexas e personalizadas, adaptadas às necessidades específicas de cada paciente. A funcionalização da superfície do tântalo e do óxido de tântalo com fatores de crescimento ou outros agentes bioativos pode melhorar ainda mais a osseointegração e a regeneração

tecidual. A exploração das propriedades antimicrobianas do óxido de tântalo em materiais odontológicos pode levar ao desenvolvimento de soluções mais eficazes para prevenir infecções.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a resposta citotóxica e inflamatória de células de mamíferos expostas a superfícies de titânio revestida com Ta₂O₅.

2.1 Objetivos Específicos

- ✓ Avaliar a viabilidade de células da linhagem VERO-CC1-81 expostas a superfície revestida com Ta₂O₅;
- ✓ Avaliar a citotoxicidade do Ta₂O₅ sobre células mononucleares de sangue periférico (PBMCs);
- ✓ Avaliar o perfil de ativação de linfócitos TCD4⁺ e CD8⁺ expostos ao revestimento de Ta₂O₅.

3 JUSTIFICATIVA

A reabilitação protética através da instalação de implantes dentários apresenta um importante procedimento de escolha na substituição de elementos dentais perdidos. No entanto, o sucesso deste tratamento depende da relação entre o osso alveolar e a superfície do implante. Tal relação depende de diversos fatores, dentre estes estão a rugosidade e composição da superfície do implante. Dessa forma, a oferta de novos biomateriais aplicados à superfície de implantes é de extrema importância para o desenvolvimento de materiais inovadores e economicamente viáveis. Contudo, quaisquer materiais sejam implantes ou similares, devem passar por inúmeros testes antes de chegarem ao paciente. Assim, o presente estudo se destaca na ampliação do conhecimento a respeito do óxido de tântalo como biomaterial e potencial aplicabilidade nas áreas biomédica e odontológica.

3 HIPÓTESE

O presente trabalho partiu da hipótese de que o óxido de tântalo (Ta_2O_5) se comportaria de modo inerte frente aos tipos celulares testados.

4 CAPÍTULO 1 – ARTIGO

Título: Influência do óxido de tântalo sobre a viabilidade e citotoxicidade em células de mamíferos *in vitro*

Bruno Leonardo Ribeiro Oliveira*

Marcelo Rodrigues Pinto*

* Mestrado acadêmico em odontologia, Universidade de Uberaba, Minas Gerais, Brazil

Autor correspondente: Marcelo Rodrigues Pinto
Universidade de Uberaba
Av. Nenê Sabino, 1801 - Bairro Universitário
CEP: 38.055-500
Uberaba - Minas Gerais - Brasil
Telefone: (34) 3319-8800
e-mail: marcelo.rodrigues@uniube.br

RESUMO

O óxido de tântalo (Ta_2O_5) demonstra atributos relevantes, como elevada resistência à corrosão, biocompatibilidade, estabilidade química e propriedades dielétricas, conferindo-lhe potencial para aplicações em implantes e dispositivos eletrônicos biomédicos. Adicionalmente, sua capacidade de modificação superficial permite a incorporação de suas propriedades a outros materiais. No presente estudo, discos de titânio foram revestidos com Ta_2O_5 , e os dados mostraram que a camada de Ta_2O_5 criada não interfere no metabolismo celular, apresenta baixa citotoxicidade e não induzir resposta imune modulada por linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$. Tais características são desejáveis para os biomateriais, tornando-o potencial para aplicações nas áreas biomédica e odontológica.

INTRODUÇÃO

O tântalo (Ta) é um metal de transição reconhecido por sua excelente resistência à corrosão e biocompatibilidade, características que o tornam um candidato promissor para aplicações biomédicas, especialmente em implantes ortopédicos e odontológicos. O óxido de tântalo (Ta_2O_5), em particular, tem atraído atenção devido às suas propriedades dielétricas e estabilidade química, que podem ser vantajosas na interface com tecidos biológicos (Carraro & Bagno, 2023). No entanto, a compreensão aprofundada da interação entre o Ta_2O_5 e o ambiente biológico é essencial para assegurar sua eficácia e segurança como biomaterial.

A resposta imune do organismo a materiais implantados é um fator determinante para o sucesso clínico de dispositivos biomédicos. Materiais que induzem uma resposta inflamatória exacerbada ou prolongada podem comprometer a integração tecidual e levar à falha do implante. Estudos com outros óxidos metálicos, como o dióxido de titânio (TiO_2), demonstraram que nanopartículas podem desencadear respostas inflamatórias variáveis, dependendo de suas características físico-químicas e das condições do microambiente tecidual (Neta *et al.*, 2020).

Portanto, é imperativo investigar se o Ta_2O_5 possui propriedades imunomoduladoras que favoreçam a integração com os tecidos circundantes. A citotoxicidade é outro aspecto crítico na avaliação de biomateriais. Materiais citotóxicos podem induzir morte celular ou inibir a proliferação celular, prejudicando a regeneração tecidual e a osseointegração. Ensaio de citotoxicidade realizados conforme a norma ISO 10993-5 são amplamente utilizados para avaliar a compatibilidade de materiais em contato com tecidos vivos. Por exemplo, esferas de tântalo foram submetidas a esses ensaios para assegurar que não liberam substâncias em níveis que possam comprometer a viabilidade celular. Contudo, dados específicos sobre a citotoxicidade do Ta_2O_5 ainda são limitados, ressaltando a necessidade de investigações adicionais (Paula *et al.*, 2021; Komeri *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2023).

Diante do exposto, o presente estudo investigou a influência do Ta_2O_5 sobre células de mamíferos, e permitiu demonstrar que superfícies revestidas com Ta_2O_5 agregam características desejáveis aos biomateriais por apresentar baixa

citotoxicidade, preservar a viabilidade celular e não induzir resposta imune exacerbada mediante ativação de populações de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺.

METODOLOGIA

ENSAIOS DE VIABILIDADE EM CÉLULAS VERO (CCL-81) COM DISCO DE TITÂNIO REVESTIDO OU NÃO COM ÓXIDO DE TÂNTALO

Células da linhagem VERO (ATCC CRL-1587) foram usadas em meio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) com 10% de soro bovino fetal (FBS) (RPMI 10%) e 20 µg/mL de Gentamicina. Elas foram cultivadas em frascos de cultura de 25 mm³ e mantidas em estufa a 37 °C com 5% de dióxido de carbono (CO₂). Quando colhidas ou usadas no dia do experimento, as células foram destacadas da parede dos frascos com solução salina e tripsina/EDTA 1X. Para descobrir quantas células havia no frasco, ele foi diluído em solução de Turk e então procedemos com a contagem na Câmara de Neubauer para calcular as concentrações desejadas. As células VERO foram semeadas em triplicata sobre discos de Ti (Ø13 x 2 mm) revestidos ou não com Ta₂O₅ numa concentração de 5 × 10⁶ células por poço, em placas de 24 poços, sendo mantidas em uma incubadora com 5% de CO₂ a 37 °C. A exposição foi realizada por um período de 24 h e, após a adição de 5 µL de resazurina, a fluorescência foi lida usando um espectrofluorômetro (EnSpire Perkin-Elmer, Waltham, MA, EUA).

OBTENÇÃO DE PBMCs

Os testes com PBMCs foram realizados mediante autorização do comitê de ética em pesquisa (CEP), (CAAE – 30474020.2.0000.0008 e Número do Parecer: 3.957.676). As células mononucleares do sangue periférico – PBMCs – foram isoladas por gradiente de densidade utilizando-se Ficoll-Hypaque (PHARMACIA-SUÉCIA). A quantidade de células foi determinada através de contagem em câmara de Neubauer e a amostra ajustada com meio DMEM completo, contendo 50 mM de Hepes (GIBCO, EUA), 5% de soro fetal bovino inativado (EUROBIO, FRANÇA), 2 mM de L-glutamina (GIBCO, EUA), 40 µg/mL de gentamicina (ARISTON, BRASIL), a fim de se obter uma concentração final de 10⁶/mL.

CULTURA DE PBMCs

As PBMCs foram cultivadas em placas de cultura 24 poços, nas condições descritas a seguir, e mantidas em estufa a 37°C, 5% de CO₂, por 24 horas. Após, as células foram utilizadas para estudos de citotoxicidade e ativação celular.

EXPOSIÇÃO DE PBMCs DE DOADORES SAUDÁVEIS SOBRE DISCOS DE TITÂNIO REVESTIDOS OU NÃO COM ÓXIDO DE TÂNTALO

As PBMCs derivadas de doadores saudáveis foram isoladas, cultivadas e expostas aos discos revestidos ou não por um período de incubação de 24 horas conforme descrito. Os tratamentos realizados foram nas seguintes condições: (1) Disco de Titânio revestido com óxido de Tântalo; (2) disco de titânio sem revestimento (puro), e (3) PBMCs sem amostras. Após 24 horas o sobrenadante foi recolhido para dosagens futuras e as células foram avaliadas quanto à morte celular e apoptose por citometria de fluxo.

AValiação DA ATIVAÇÃO CELULAR E APOPTOSE

Para avaliar a ativação celular e apoptose em subpopulações de linfócitos após 24 horas de cultura, foi realizado um ensaio de citometria de fluxo utilizando as PBMCs marcadas com anticorpos específicos. Inicialmente, as PBMCs foram isoladas por gradiente de densidade com Ficoll-Hypaque e ajustadas para uma concentração de 1×10^6 células/mL em meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 50 mM de Hepes (GIBCO, EUA), 5% de soro fetal bovino inativado (EUROBIO, FRANÇA), 2 mM de L-glutamina (GIBCO, EUA), 40 µg/mL de gentamicina (ARISTON, BRASIL).

As células foram incubadas por 24 horas em condições controladas (37°C, 5% CO₂), sendo submetidas a diferentes condições experimentais: disco recoberto com óxido de tântalo, disco de titânio puro, incluindo um estímulo positivo (Concavalina A) e um controle não estimulado (apenas PBMCs). Para análise de marcadores de superfície, as PBMCs foram primeiramente incubadas com PBS-1X suplementado com 10% de soro humano inativado (AB+) por 30 min. As células foram então marcadas com anticorpos direcionados às seguintes moléculas de superfície: CD4

PECY7, CD8 FITC, CD69 PE e ANEXINA V APC (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA). Os anticorpos foram escolhidos de acordo com a conveniência da análise a ser realizada posteriormente. As células foram então lavadas (400 xg, 4 °C, 10 min), fixadas e permeabilizadas com 250 µL de Cytofix/Cytoperm (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA), por 30 min a 4 °C. Em seguida, as células foram lavadas em Permash (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA) contendo 10% de soro fetal bovino (SIGMA, San Luis, MO, EUA) e ressuspensas até o momento da análise no citômetro de fluxo. A aquisição de eventos (50.000 eventos/amostra/tubo) foi realizada em um citômetro FACSCanto II (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA) utilizando o programa Cell Quest (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA). A análise dos dados foi realizada utilizando o programa FlowJo (TREESTAR, Woodburn, OR, EUA) a partir da individualização da população de leucócitos utilizando “Gates” estabelecidos de acordo com os padrões de tamanho (FSC) e granularidade (SSC) compatíveis com a população de linfócitos, com quantificação da porcentagem de células CD4+ e CD8+, da expressão de CD69+ em cada subpopulação e da positividade para anexina V.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram tabulados no excel e exportados para o *GraphPad Prism* 8.0, utilizado para realizar as análises estatísticas, onde foi testada a distribuição e variância em todas as variáveis. Quando a distribuição foi considerada normal e com variância homogênea foi utilizado o teste paramétrico twoway ANOVA para três ou mais grupos e teste T de *Student* para dois grupos. Quando a distribuição foi não gaussiana, se utilizou o teste não paramétrico de Kruskal Wallis com post teste de Dunns para três ou mais grupos e teste Mann-Whitney para comparações entre dois grupos. Foram consideradas significativas as diferenças com $p < 0,05$ (5%).

RESULTADOS

O disco de óxido de tântalo não apresenta citotoxicidade contra as células VERO

Foi avaliada a capacidade dos discos previamente caracterizados (Titânio e Óxido de Tântalo) de reduzir a viabilidade das células VERO. O tratamento com os discos por 24 horas não resultou em uma diminuição significativa na viabilidade celular para nenhum dos discos testados (Figura 1).

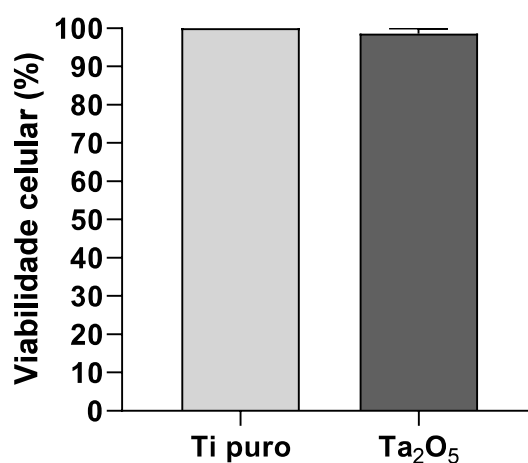


Figura 1 – Avaliação da viabilidade de células VERO expostas a superfícies revestidas ou não com Ta₂O₅. Barras representam a média e linhas representam o erro padrão da média.

O disco de óxido de tântalo não apresentou capacidade de alterar a ativação celular em linfócitos T CD4+

Não verificamos diferenças significativas em relação a ativação celular de linfócitos CD4, apesar das células expostas ao disco revestido com Ta₂O₅ terem apresentado níveis menores de marcação para CD69, tanto em linfócitos T CD4+ quanto em outros tipos celulares.

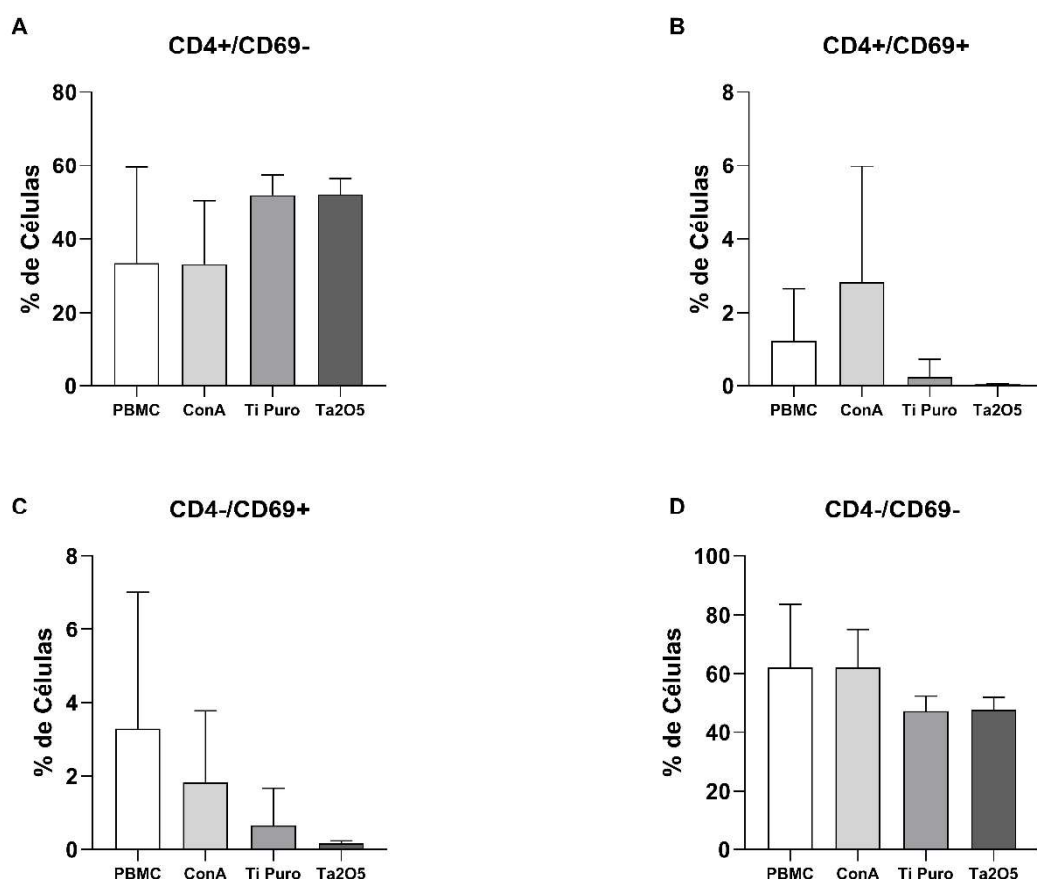


Figura 2 – Avaliação dos linfócitos TCD4 em cultura de 24 horas de PBMCs tratados com os discos. A) avaliação de células CD4+/CD69-; B) avaliação de células CD4+/CD69+; C) avaliação de células CD4-/CD69+; D) avaliação de células CD4-/CD69-. Análise estatística realizada por Kruskal Wallis com pós-teste de Dunns em C. Barras representam média e linhas representam o erro padrão da média.

disco de óxido de tântalo não apresentou capacidade de alterar a ativação celular em linfócitos T CD8+

Não verificamos diferenças significativas em relação a ativação celular de linfócitos CD8, embora o disco de óxido de tântalo tenha apresentado níveis menores da marcação de CD69, tanto em linfócitos T CD8 quanto em outros tipos celulares (Fig.3).

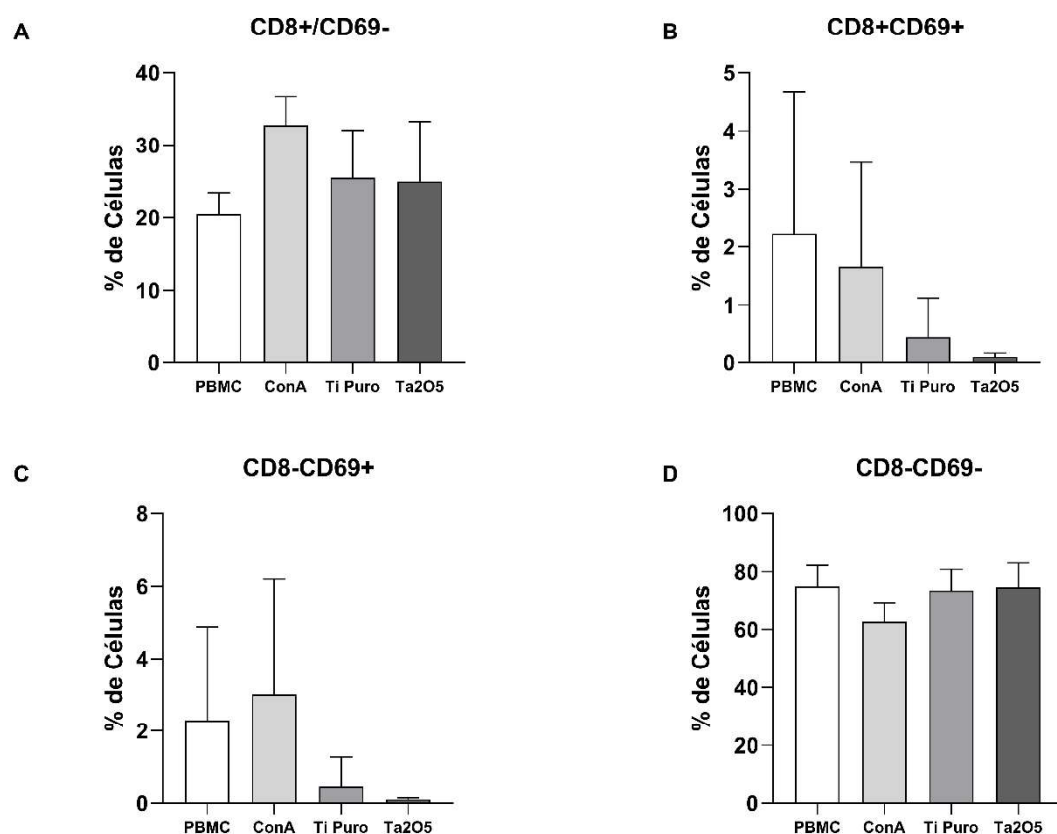


Figura 3 – Avaliação dos linfócitos TCD8 em cultura de 24 horas de PBMCs tratados com os discos. A) avaliação de células CD8+/CD69-; B) avaliação de células CD8+/CD69+; C) avaliação de células CD8-/CD69+; D) avaliação de células CD8-/CD69-. Análise estatística realizada por Kruskal Wallis com pós teste de Dunns em C. Barras representam média e linhas representam o erro padrão da média.

O disco de óxido de tântalo apresentou percentagem menor de células em fase de apoptose inicial, sejam elas linfócitos CD4+ ou outros PBMCs

As células apoptóticas foram analisadas por Anexina. Porcentagens significativamente semelhantes de células CD4+ não foram marcadas com Anexina (Fig. 4A). Os dados mostraram que uma menor quantidade de células (sejam elas CD4+ ou não) apresentou marcação para Anexina quando cultivadas sobre discos de titânio revestidos com Ta₂O₅, comparado aos grupos PBMC e ConA (Figura 4B e 4C). Além disso, apresentou um número total de células não marcadas significativamente maior do que o grupo PBMC (Figura 4D).

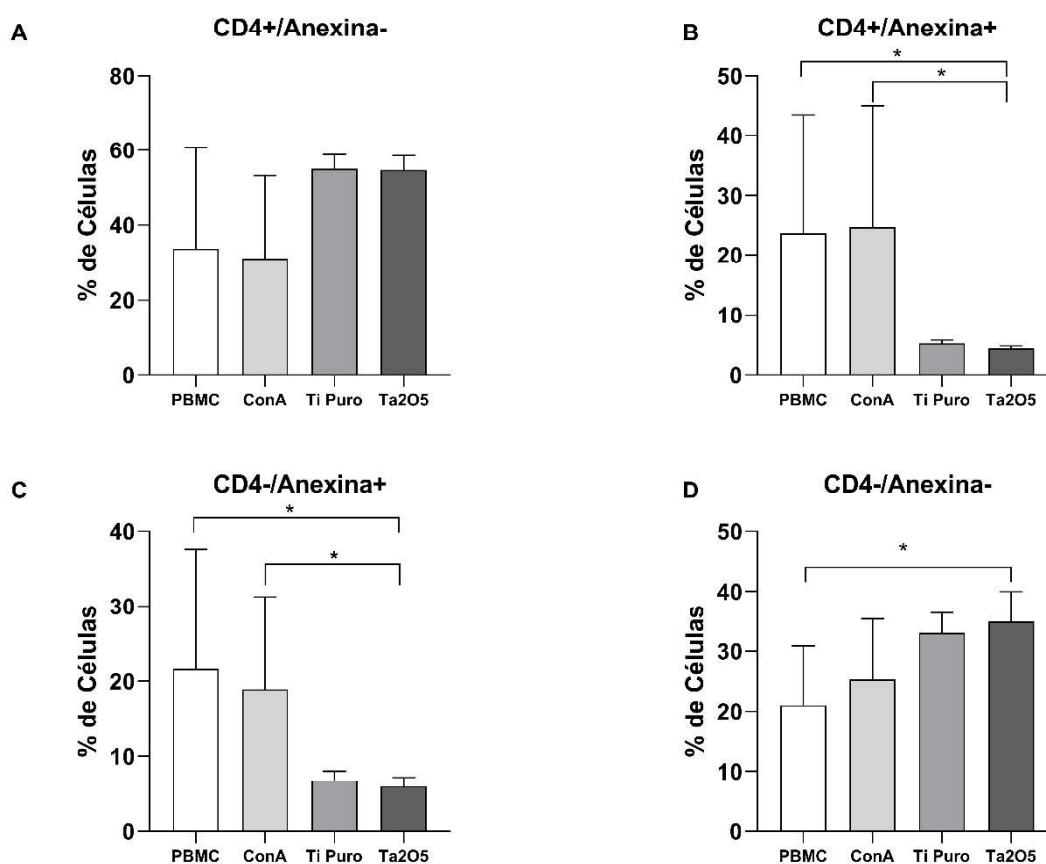


Figura 4 – Avaliação dos linfócitos T CD4 marcados com anexina V em cultura de 24 horas de PBMCs tratados com os discos. A) avaliação de células CD4+/Anexina V-; B) avaliação de células CD4+/Anexina V+; C) avaliação de células CD4-/Anexina V+; D) avaliação de células CD4-/Anexina V-. Análise estatística realizada por Kruskal Wallis com pós teste de Dunns em C. Barras representam média e linhas representam o erro padrão da média e * representa $p < 0,05$.

O disco de óxido de tântalo apresentou porcentagem menor de células em fase de apoptose inicial, sejam elas linfócitos CD8+ ou outros PBMCs

Quantidades significativamente semelhantes de células CD8+ não apresentaram marcação para Anexina (Fig. 5A). Uma menor quantidade de células CD8+ apoptóticas foi detectada no grupo Ta₂O₅ quando comparado aos grupos PBMC e ao grupo ConA (Figura 5B). Para outros tipos celulares, a marcação para Anexina foi significativamente menor no grupo Ta₂O₅ quando comparado ao grupo PBMC (Fig.

5C). Além disso, uma maior quantidade de células não apoptóticas foi observada no grupo Ta₂O₅, comparada ao grupo ConA (Fig. 5D).

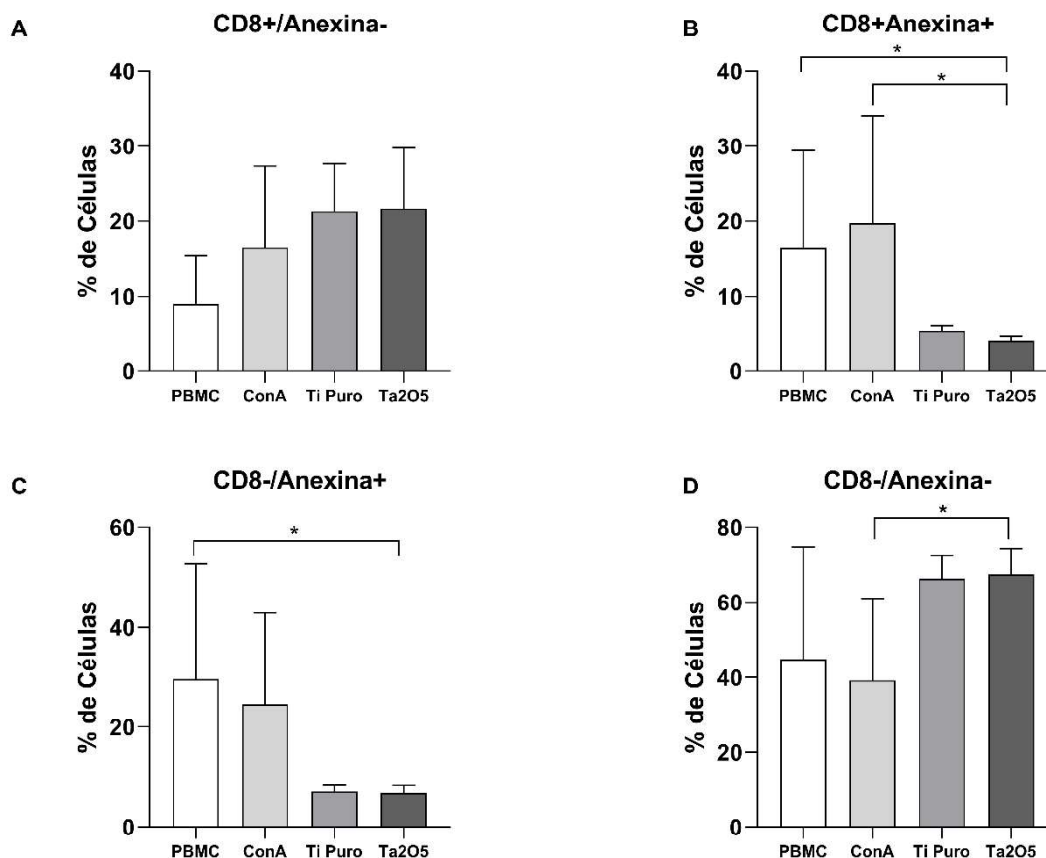


Figura 5 – Avaliação dos linfócitos TC8 marcados com anexina V em cultura de 24 horas de PBMCs tratados com os discos. A) avaliação de células CD8+/Anexina V-; B) avaliação de células CD8+/Anexina V+; C) avaliação de células CD8-/Anexina V+; D) avaliação de células CD8-/Anexina V-. Análise estatística realizada por Kruskal Wallis com pós teste de Dunns em C. Barras representam média e linhas representam o erro padrão da média e * representa $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

O óxido de tântalo (Ta₂O₅) tem se mostrado um material promissor em implantes dentários e revestimentos de próteses, devido ao seu perfil de segurança e biocompatibilidade. Contudo, estudos que correlacionam Ta₂O₅ a atividade imunomodulatória são escassos. Em nosso estudo, a natureza química praticamente inerte do Ta₂O₅ foi observada em ensaios de viabilidade celular, e discos de titânio

revestidos com Ta₂O₅ não induziram citotoxicidade e resposta imune exacerbada sobre populações de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺.

A necessidade de materiais biocompatíveis implica na necessidade de testes que assegurem sua aplicação em modelos vivos. Nesse sentido, testes de citotoxicidade utilizando células mononucleares de sangue periférico humano (PBMC) demonstraram que a exposição ao revestimento de Ta₂O₅ não induz apoptose. De fato, a evidência científica demonstra que, na grande maioria dos casos, o Ta₂O₅ não exibe citotoxicidade relevante, desde que sejam respeitados parâmetros como forma física, concentração e tipo celular envolvido (Kang *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2020).

Uma variedade de reações ocorre entre a superfície dos implantes e o ambiente biológico após estes serem implantados, sendo a morfologia da superfície e a composição química dos materiais os principais fatores que afetam a osseointegração (An *et al.*, 2019). Estudos *in vitro* e *in vivo* têm demonstrado que superfícies modificadas com nanoestruturas de tântalo podem acelerar a osseointegração e aumentar a resistência da interface osso-implante (Shi *et al.*, 2017; Cui *et al.*, 2023), já outros mostraram que estruturas nanoporosas e filmes finos de Ta₂O₅ são particularmente eficazes em promover a adesão e proliferação de células essenciais para processos regenerativos, como fibroblastos, osteoblastos e células-tronco mesenquimais. Esse comportamento está diretamente relacionado à capacidade do material em favorecer a deposição de matriz extracelular e ativar vias de sinalização pró-regenerativa, sem desencadear respostas inflamatórias significativas (Kang *et al.*, 2017; Huang *et al.*, 2020; Uslu *et al.*, 2020; Erdogan *et al.*, 2023). Além disso, o tântalo aumenta a hidrofiliabilidade da superfície, a rugosidade, a adsorção de proteínas e as propriedades mecânicas do material, estimulando a diferenciação osteogênica das células, a formação de novos ossos e a união óssea *in vivo* (Park *et al.*, 2019; Hu *et al.*, 2021).

O uso do óxido de tântalo tem sido alvo de investigações quanto aos seus possíveis efeitos sobre o sistema imunológico, particularmente no que diz respeito à modulação da resposta das células T. Estudos clínicos realizados em pacientes portadores de implantes ortopédicos contendo tântalo avaliaram minuciosamente o perfil imunológico desses indivíduos, com resultados que demonstram claramente a ausência de interferência significativa do material nos processos de diferenciação e ativação linfocitária. As análises hematológicas revelaram que as proporções das diversas subpopulações de linfócitos T, incluindo células CD4⁺, CD8⁺ e T reguladoras,

mantiveram-se consistentemente dentro dos intervalos de normalidade, sem qualquer desvio significativo nos padrões de diferenciação celular (Brüggemann *et al.*, 2019). Esses achados indicam que o óxido de tântalo não exerce influência detectável na homeostase dos perfis de linfócitos, sejam eles auxiliares ou citotóxicos. Ao avaliarmos a interação do Ta₂O₅ com células do sistema imunológico, como leucócitos sanguíneos, foi observado que revestimentos desse óxido não induzem resposta imune mediada pela ativação de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, corroborando com recente estudo que demonstrou Ta₂O₅ associado a uma baixa capacidade imunogênica (Nakonechna *et al.*, 2024).

A inflamação peri-implantar é uma causa importante de falha do implante, onde muitos tipos de células, como monócitos, linfócitos, adipócitos e células endoteliais, secretam fatores inflamatórios que participam do progresso da inflamação (Daubert *et al.*, 2015). A forma orquestrada com que diferentes tipos celulares, quinases, citocinas e fatores regulatórios agem determinará o nível de inflamação no tecido e, conseqüentemente, a reparação e consolidação do mesmo. Um estudo comparativo entre tântalo poroso e hidroxiapatita demonstrou que o metal não induz ativação de resposta inflamatória mediada por fator nuclear kappa B (NF-κB) e quinase reguladora extracelular (ERK); contudo, embora grau 1, houve estimulação de apoptose em células THP-1, e os níveis de interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral α (TNF-α), comumente relacionados à reabsorção óssea na interface entre o implante e o osso, permaneceram aumentados em ambos (Yang *et al.*, 2021).

A análise em outro tipo celular, os macrófagos, revelou um efeito imunomodulador mais complexo e dependente da escala das partículas. Nanopartículas de tântalo (TaNPs) promoveram uma redução significativa na expressão de mediadores pró-inflamatórios, incluindo IL-1β, TNF-α e iNOS, concomitantemente com um aumento nas citocinas anti-inflamatórias TGF-β1 e IL-10. Esse perfil está associado à polarização dos macrófagos para o fenótipo M2, que desempenha um papel crucial na reparação tecidual e na homeostase. Tal mecanismo é particularmente relevante para aplicações em regeneração óssea, onde a modulação da resposta imune pode favorecer os processos de osseointegração. É importante destacar que nesse estudo, partículas de tântalo em escala micrométrica não apresentaram o mesmo efeito, indicando uma clara dependência do tamanho e da combinação entre as partículas na modulação da resposta imunológica (Zhang *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2022). Um estudo utilizando modelo de fêmur de coelho mostrou

que o tântalo combinado com zircônia (Ta-Zr) promove um aumento da reação inflamatória *in vivo* ao facilitar a secreção de IL-6 e IL-10, estimulando o equilíbrio entre os fenótipos de macrófagos M1/M2 sem afetar sua polarização. Além disso, o material combinado apresentou excelente capacidade de ligação e formação óssea (Ou *et al.*, 2022).

Embora o Ta₂O₅ demonstre boa biocompatibilidade e resistência à corrosão, suas propriedades mecânicas, como resistência à flexão e tenacidade, podem ser inferiores às de outros biomateriais utilizados em odontologia, como a zircônia ou ligas de titânio. A melhoria dessas propriedades, especialmente para aplicações que envolvem maior carga mastigatória, é um desafio. Nesse sentido, agregar as propriedades do Ta₂O₅ a de outros elementos como titânio, torna-se uma estratégia interessante para o aperfeiçoamento e criação de novos biomateriais.

De acordo com os dados obtidos, a deposição de Ta₂O₅ na superfície do titânio apresenta um perfil toxicológico favorável para aplicações na área da saúde, particularmente na odontologia. O fato de não influenciar no metabolismo celular, aliado à baixa citotoxicidade e mínima indução da ativação linfocitária, posiciona-o como material de escolha para estudos e aplicações clínicas. Recomenda-se, contudo, atenção às condições de uso, priorizando sempre formulações validadas cientificamente e concentrações compatíveis com a segurança biológica. Essa abordagem assegurará os melhores resultados tanto em termos de eficácia terapêutica quanto de biossegurança. Contudo, estudos envolvendo o comportamento de células e fatores inflamatórios são importantes para melhor compreensão da futura interação a superfície modificada e o hospedeiro.

Conclusão

O óxido de tântalo é um biomaterial promissor devido à sua natureza não citotóxica e capacidade de modular as respostas imunes favoravelmente. Ele não altera a ativação celular e nem induz apoptose em células T. Tornando-o potencial adequado para aplicações em engenharia de tecidos ósseos, uso na área de implantes odontológicos e implantes ortopédicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (ARTIGO)

AN, R.; FAN, P. P.; ZHOU, M. J.; WANG, Y.; GOEL, S.; ZHOU, X. F. et al. Nanolamellar tantalum interfaces in the osteoblast adhesion. **Langmuir**, Washington, v. 35, n. 7, p. 2480-89, 2019.

BEZERRA NETA, I. A.; MOTA, M. F.; LIRA, H. L.; NEVES, G. A.; MENEZES, R. R. **Cerâmica**, São Paulo, v. 66, n. 380, p. 440-50, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0366-69132020663802905>. Acesso em: 06 ago. 2025.

BRÜGGEMANN, A.; MALLMIN, H.; BENGTSSON, M.; HAILER, N. P. Safety of use of tantalum in total hip arthroplasty. **Journal of Bone and Joint Surgery American**, [S.l.], v. 102, n. 5, p. 368-74, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2106/JBJS.19.00366>. Acesso em: 06 ago. 2025.

CARRARO, F.; BAGNO, A. Tantalum as trabecular metal for endosseous implantable applications. **Biomimetics**, Basel, v. 8, n. 1, e49, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomimetics8010049>. Acesso em: 05 ago. 2025.

CUI, J.; ZHANG, S.; HUANG, M.; MU, X.; HEI, J.; YAU, V. et al. Micro-nano porous structured tantalum-coated dental implants promote osteogenic activity in vitro and enhance osseointegration in vivo. **Journal of Biomedical Materials Research**, Hoboken, v. 111, n. 9, p. 1358-71, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37538>. Acesso em: 06 ago. 2025.

DAUBERT, D. M.; WEINSTEIN, B. F.; BORDIN, S.; LEROUX, B. G.; FLEMMING, T. F. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. **Journal of Periodontology**, Copenhagen, v. 86, n. 3, p. 337-47, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1902/jop.2014.140438>. Acesso em: 06 ago. 2025.

ERDOGAN, Y. K.; USLU, E.; AYDINOL, M. K.; SAGLAM, A. S. Y.; ODABAS, S.; ERCAN, B. Morphology of nanostructured tantalum oxide controls stem cell differentiation and improves corrosion behavior. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, [S.l.], v. 10, n. 1, p. 377-90, 2023.

HU, X.; MEI, S.; WANG, F.; QIAN, J.; XIE, D.; ZHAO, J. et al. Implantable PEKK/tantalum microparticles composite with improved surface performances for regulating cell behaviors, promoting bone formation and osseointegration. **Bioactive Materials**, [S.l.], v. 6, n. 4, p. 928-40, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.09.021>. Acesso em: 06 ago. 2025.

HUANG, H.-L.; TSAI, M.-T.; CHANG, Y.-Y.; LIN, Y.-J.; HSU, J.-T. Fabrication of a novel Ta(Zn)O thin film on titanium by magnetron sputtering and plasma electrolytic oxidation for cell biocompatibilities and antibacterial applications. **Metals**, [S.l.], v. 10, n. 5, e649, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/met10050649>. Acesso em: 06 ago. 2025.

KANG, C.; WEI, L.; SONG, B.; CHEN, L.; LIU, J.; DENG, B. et al. Involvement of autophagy in tantalum nanoparticle-induced osteoblast proliferation. **International Journal of Nanomedicine**, Auckland, v. 12, p. 4323-33, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJN.S136281>. Acesso em: 06 ago. 2025.

KIM, A.; DOWNER, M. A.; BERRY, C. E.; VALENCIA, C.; FAZILAT, A. Z.; GRIFFIN, M. Investigating immunomodulatory biomaterials for preventing the foreign body response.

Bioengineering, Basel, v. 10, n. 12, 1411, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10121411>. Acesso em: 06 ago. 2025.

KOMERI, R.; KASOJU, N.; ANIL KUMAR, P. R. In vitro cytotoxicity and cytocompatibility assays for biomaterial testing under regulatory platform. *In*: [SEM AUTOR OU ORGANIZADOR IDENTIFICADO]. Biomedical product and materials evaluation. [S.l.]: Elsevier, 2022. p. 329–353. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823966-7.00009-8>. Acesso em: 06 ago. 2025.

NAKONECHNA, O. A.; KYSLOV, O. V.; KULYK, I. A. Viability of blood leukocytes of rats after implantation of polypropylene surgical mesh with a tantalum-based coating and its derivatives. **Clinical and Preventive Medicine**, [S.l.], n. 6, p. 71-77, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.10>. Acesso em: 06 ago. 2025.

OU, P.; ZHANG, T.; WANG, J.; LI, C.; SHAO, C.; RUAN, J. Microstructure, mechanical properties and osseointegration ability of Ta–20Zr alloy used as dental implant material. **Biomedical Materials**, Bristol. v. 17, n. 4, 045003, 2022.

PARK, C.; SEONG, Y. J.; KANG, I. G.; SONG, E. H.; LEE, H.; KIM, J. et al. Enhanced osseointegration ability of poly(lactic acid) via tantalum sputtering-based plasma immersion ion implantation. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [S.l.], v. 11, n. 11, p. 10492-504, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b21363>. Acesso em: 06 ago. 2025.

PAULA, A. B.; LARANJO, M.; COELHO, A. S.; ABRANTES, A. M.; GONÇALVES, A. C.; SARMENTO-RIBEIRO, A. B. et al. Assessing the cytotoxicity and cell response to biomaterials. **Journal of Visualized Experiments**, [S.l.], n. 173, [S.p.], 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3791/61512>. Acesso em: 06 ago. 2025.

SHI, L. Y.; WANG, A.; ZANG, F. Z.; WANG, J. X.; PAN, X. W.; CHEN, H. J. Tantalum-coated pedicle screws enhance implant integration. **Colloids and Surfaces B, Biointerfaces**, Amsterdam, v. 160, p. 22-32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.08.059>. Acesso em: 06 ago. 2025.

SUN, Y.; LIU, T.; HU, H.; XIONG, Z.; ZHANG, K.; HE, X. et al. Differential effect of tantalum nanoparticles versus tantalum micron particles on immune regulation. **Materials Today Bio**, [S.l.], v. 16, 100340, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100340>. Acesso em: 06 ago. 2025.

USLU, E.; ÖZTATLI, H.; GARIPCAN, B.; ERCAN, B. Fabrication and cellular interactions of nanoporous tantalum oxide. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, Hoboken, v. 108, n. 7, p. 2743-53, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34604>. Acesso em: 06 ago. 2025.

WANG, P.; QIAO, P.; XING, H.; ZHANG, R.; LINGLING, E.; LIU, H. Cytotoxicity, oxidative stress, and autophagy effects of tantalum nanoparticles on MC3T3-E1 mouse osteoblasts. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, Stevenson Ranch, v. 20, n. 3, p. 1417-24, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1166/jnn.2020.17158>. Acesso em: 06 ago. 2025.

YANG, Y.; ZHANG, Y.; KANG, Y.; HU, C.; ZHANG, Y.; LIANG, H. et al. Tantalum particles induced cytotoxic and inflammatory effects in human monocytes. **BioMed Research International**, [S.l.], v. 2021, 6658498, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/6658498>. Acesso em: 06 ago. 2025.

ZHANG, L.; HADDOUTI, E. M.; BECKERT, H.; BIEHL, R.; PARIYAR, S.; RÜWALD, J. M. et al. Investigation of cytotoxicity, oxidative stress, and inflammatory responses of tantalum

nanoparticles in THP-1-derived macrophages. **Mediators of Inflammation**, New York, v. 2020, 3824593, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/3824593>. Acesso em: 06 ago. 2025.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS (REVISÃO)

ARGYROPOULOU, E.; SAKELLARIOU, E.; GALANIS, A.; KARAMPINAS, P.; ROZIS, M.; KOUTAS, K. et al Porous Tantalum Acetabular Cups in Primary and Revision Total Hip Arthroplasty: What Has Been the Experience So Far?- A systematic literature review. **Biomedicines**, Basel, v. 12, n. 5, 959, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050959>. Acesso em: 06 ago. 2025.

BARTH, K. H.; VIRMANI, R.; STRECKER, E. P.; SAVIN, M. A.; LINDISCH, D.; MATSUMOTO, A. H. et al. Flexible tantalum stents implanted in aortas and iliac arteries: effects in normal canines. **Radiology**, Chicago, v. 175, n. 1, p. 91-96, 1990. Disponível em: <https://doi.org/10.1148/radiology.175.1.2315508>. Acesso em: 06 ago. 2025.

BENCHARIT, S.; BYRD, W. C.; HOSSEINI, B. Immediate placement of a porous-tantalum, trabecular metal-enhanced titanium dental implant with demineralized bone matrix into a socket with deficient buccal bone: a clinical report. **Journal of Prosthetic Dentistry**, Mumbai, v. 113, n. 4, p. 262–269, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2014.09.022>. Acesso em: 06 ago. 2025.

BLACK, J. Biologic performance of tantalum. **Clinical Materials**, [S.l.], v. 16, n. 3, p. 167-173, 1994. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0267-6605\(94\)90113-9](https://doi.org/10.1016/0267-6605(94)90113-9). Acesso em: 06 ago. 2025.

BLACK, J. **Biological performance of materials**. 2. ed. New York: Marcel Dekker, 1988.

BRÅNEMARK, P.-I. Osseointegration and its experimental background. **Journal of Prosthetic Dentistry**, St. Louis, v. 50, n. 3, p. 399-410, 1983. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-3913\(83\)80101-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3913(83)80101-2). Acesso em: 06 ago. 2025.

CARRARO, F.; BAGNO, A. Tantalum as trabecular metal for endosseous implantable applications. **Biomimetics**, Basel, v. 8, n. 1, e49, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomimetics8010049>. Acesso em: 05 ago. 2025.

CUI, J.; ZHANG, S.; HUANG, M.; MU, X.; HEI, J.; YAU, V. et al. Micro-nano porous structured tantalum-coated dental implants promote osteogenic activity in vitro and enhance osseointegration in vivo. **Journal of Biomedical Materials Research**, Hoboken, v. 111, n. 9, p. 1358-71, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37538>. Acesso em: 06 ago. 2025.

FAN, H.; DENG, S.; TANG, W.; MUHEREMU, A.; WU, X.; HE, P. et al. Highly porous 3D printed tantalum scaffolds have better biomechanical and microstructural properties than titanium scaffolds. **BioMed Research International**, Chongqing (China), v. 2021, 2899043, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2021/2899043>. Acesso em: 06 ago. 2025.

FAN, L.; CHEN, S.; YANG, M.; LIU, Y.; LIU, J. Metallic materials for bone repair. **Advanced Healthcare Materials**, Weinheim, v. 13, n. 3, e2302132, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/adhm.202302132>. Acesso em: 06 ago. 2025.

FERNÁNDEZ-LIZÁRRAGA, M.; GARCÍA-LÓPEZ, J.; RODIL, S. E.; RIBAS-APARICIO, R. M.; SILVA-BERMUDEZ, P. Evaluation of the biocompatibility and osteogenic properties of metal oxide coatings applied by magnetron sputtering as potential biofunctional surface modifications for orthopedic implants. **Materials**, Basel (Suíça), v. 15, n. 15, 5240, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma15155240>. Acesso em: 06 ago. 2025.

FIALHO, L.; ALVES, C. F. A.; CARVALHO, S. A decade of progress on MAO-treated tantalum surfaces: advances and contributions for biomedical applications. **Nanomaterials**, [S.l.], v. 12, n. 14, 2319, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nano12142319>. Acesso em: 06 ago. 2025.

FRASER, D.; FUNKENBUSCH, P.; ERCOLI, C.; MEIRELLES, L. Biomechanical analysis of the osseointegration of porous tantalum implants. **Journal of Prosthetic Dentistry**, St. Louis, v. 123, n. 6, p. 811-820, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2019.09.014>. Acesso em: 06 ago. 2025.

FRASER, D.; MENDONCA, G.; SARTORI, E.; FUNKENBUSCH, P.; ERCOLI, C.; MEIRELLES, L. Bone response to porous tantalum implants in a gap-healing model. **Clinical Oral Implants Research**, Copenhagen, v. 30, n. 2, p. 156-168, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/clr.13402>. Acesso em: 06 ago. 2025.

GUO, Y.; XIE, K.; JIANG, W.; WANG, L.; LI, G.; ZHAO, S. et al. In vitro and in vivo study of 3D-printed porous tantalum scaffolds for repairing bone defects. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, [S.l.], v. 5, n. 2, p. 1123-1133, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.8b01094>. Acesso em: 06 ago. 2025.

HABASHI, F. Tantalum, physical and chemical properties. In: KRETSINGER, R. H.; UVERSKY, V. N.; et al. (org.). **Encyclopedia of Metalloproteins**. New York, NY: Springer New York, 2013. p. 2151–2153.

HABIBOVIC, P.; DE GROOT, K. Osteoinductive biomaterials – properties and relevance in bone repair. **Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine**, Chichester, v. 1, n. 1, p. 25-32, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/term.5>. Acesso em: 06 ago. 2025.

HOSSEINI, M.; KHALIL-ALLAFI, J.; SAFAVI, M. S.; GHALANDARZADEH, A.. Fascinating osteoblast compatibility and antibacterial activity of HA-Ta₂O₅ composite coating deposited by plasma electrolytic oxidation. **Journal of Alloys and Compounds**, [S.l.], v. 1023, 180193, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2025.180193>. Acesso em: 06 ago. 2025.

HUANG, G.; PAN, S. T.; QIU, J. X. The clinical application of porous tantalum and its new development for bone tissue engineering. **Materials**, Basel, v. 14, n. 10, 2647, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma14102647>. Acesso em: 06 ago. 2025.

HUANG, G.; PAN, S. T.; QIU, J. X. The osteogenic effects of porous tantalum and titanium alloy scaffolds with different unit cell structure. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, Amsterdam, v. 210, 112229, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112229>. Acesso em: 06 ago. 2025.

HUANG, H.-L.; TSAI, M.-T.; LIN, Y.-J.; CHANG, Y.-Y. Antibacterial and biological characteristics of tantalum oxide coated titanium pretreated by plasma electrolytic oxidation. **Thin Solid Films**, [S.l.], v. 688, 137268, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2019.04.043>. Acesso em: 06 ago. 2025.

IFIJEN, I. H.; CHRISTOPHER, A. T.; LEKAN, O. K.; AWORINDE, O. R.; FADERIN, E.; OBEMBE, O. et al. Advancements in tantalum based nanoparticles for integrated imaging and photothermal therapy in cancer management. **RSC Advances**, [S.l.], v. 14, n. 46, p. 33681-33740, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/d4ra05732e>. Acesso em: 06 ago. 2025.

KENYON, E.; ZALUZEC, E.; POWELL, K.; VOLK, M.; CHAKRAVARTY, S.; HIX, J. et al. X-ray visualization of intraductal ethanol-based ablative treatment for prevention of breast cancer in rat models. **Journal of Visualized Experiments**, [S.l.], n. 190, 10.3791/64042, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3791/64042>. Acesso em: 06 ago. 2025.

LU, J.; ZHANG, J.; HOU, P.; LIU, Y.; LI, Z.; LU, P. et al. Preparation, optical properties, and color formation mechanism of tantalum oxide anode films. **Optical Materials**, [S.l.], v. 136, 113425, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2022.113425>. Acesso em: 06 ago. 2025.

MASHTALYAR, D. V.; IMSHINETSKIY, I.M.; KASHEPA, V.V.; NADARAIA, K.V.; PIATKOVA, M.A.; PLESHKOVA, A.I. et al. Effect of Ta₂O₅ nanoparticles on bioactivity, composition, structure, in vitro and in vivo behavior of PEO coatings on Mg-alloy. **Journal of Magnesium and Alloys**, [S.l.], v. 12, n. 6, p. 2360-2379, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jma.2024.06.014>. Acesso em: 06 ago. 2025.

MINAGAR, S.; BERNDT, C. C.; WEN, C. Fabrication and characterization of nanoporous niobia, and nanotubular tantalum, titania and zirconia via anodization. **Journal of Functional Biomaterials**, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 153-170, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jfb6020153>. Acesso em: 06 ago. 2025.

MOHAPATRA, B. D.; SULKAR, G. D. Review of anodic tantalum oxide nanostructures: from morphological design to emerging applications. **ACS Applied Nano Materials**, [S.l.], v. 7, n. 12, p. 13865-13892, 28 jun. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1021/acsanm.4c02000>. Acesso em: 06 ago. 2025.

SHI, L. Y.; WANG, A.; ZANG, F. Z.; WANG, J. X.; PAN, X. W.; CHEN, H. J. Tantalum-coated pedicle screws enhance implant integration. **Colloids and Surfaces B, Biointerfaces**, Amsterdam, v. 160, p. 22-32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.08.059>. Acesso em: 06 ago. 2025.

WANG, Q.; ZHANG, H.; GAN, H.; WANG, H.; LI, Q.; WANG, Z. Application of combined porous tantalum scaffolds loaded with bone morphogenetic protein 7 to repair of osteochondral defect in rabbits. **International Orthopaedics**, [S.l.], v. 42, n. 7, p. 1437-1448, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3800-7>. Acesso em: 06 ago. 2025.

WANG, X.; LIU, W.; YU, X.; WANG, B.; XU, Y.; YAN, X. et al. Advances in surface modification of tantalum and porous tantalum for rapid osseointegration: a thematic review. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, Lausanne (Suíça), v. 10, 983695, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.983695>. Acesso em: 06 ago. 2025.

WANG, X.; ZHOU, K.; LI, Y.; XIE, H.; WANG, B. Preparation, modification, and clinical application of porous tantalum scaffolds. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, Lausanne (Suíça), v. 11, 1127939, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1127939>. Acesso em: 06 ago. 2025.

WATSON, P. S.; PONDE, C. K.; ARONEY, C. N.; CAMERON, J.; CANNON, A. et al. Angiographic follow-up and clinical experience with the flexible tantalum Cordis stent. **Catheterization and Cardiovascular Diagnosis**, New York, v. 43, n. 2, p. 168-173, 1998.

Disponível em: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0304\(199802\)43:2<168::aid-ccd12>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0304(199802)43:2<168::aid-ccd12>3.0.co;2-k). Acesso em: 06 ago. 2025.

WU, M. H.; LEE, M. H.; WU, C.; TSAI, P. I.; HSU, W. B.; HUANG, S. I. et al. In vitro and in vivo comparison of bone growth characteristics in additive-manufactured porous titanium, nonporous titanium, and porous tantalum interbody cages. **Materials**, Basel (Suíça), v. 15, n. 10, 3670, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ma15103670>. Acesso em: 06 ago. 2025.

XU, G.; SHEN, X.; HU, Y.; MA, P.; CAI, K. Fabrication of tantalum oxide layers onto titanium substrates for improved corrosion resistance and cytocompatibility. **Surface and Coatings Technology**, St. Louis, v. 272, p. 58-65, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2015.04.024>. Acesso em: 06 ago. 2025.

YU, H.; XU, M.; DUAN, Q.; LI, Y.; LIU, Y.; SONG, L. et al. 3D-printed porous tantalum artificial bone scaffolds: fabrication, properties, and applications. **Biomedical Materials**, Bristol, v. 19, n. 4, art. 042009, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ad5481>. Acesso em: 06 ago. 2025.

ANEXO

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da resposta imune na infecção pelo Covid-19 em pacientes do município de Uberaba-MG

Pesquisador: Virmondes Rodrigues Junior

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 30474020.2.0000.0008

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Patrocinador Principal: CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLÓGICO-CNPQ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.957.676