

## Fraturas ósseas: complexidade biológica e avanços terapêuticos com nanotecnologia

*Bone fractures: biological complexity and therapeutic advances with nanotechnology*

Ivia Celene Butzke Quintana<sup>1\*</sup>, Cleonice Gonçalves da Rosa<sup>1</sup>, Anelise Viapiana Masiero<sup>1</sup>,  
Vanessa Valgas dos Santos<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde, Universidade do Planalto Catarinense, Lages, Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade do Planalto Catarinense, Lages, Santa Catarina, Brasil.

\*Autora para correspondência: [iviaq@uniplaclages.edu.br](mailto:iviaq@uniplaclages.edu.br)

### RESUMO

As fraturas ósseas representam um desafio relevante à saúde pública, especialmente em contextos de envelhecimento populacional e crescimento de traumas de alta energia. A reparação óssea é um processo biológico complexo, envolvendo múltiplos tipos celulares, sinalizações moleculares e interações com o microambiente tecidual. Frente às limitações dos métodos tradicionais de tratamento, como enxertos autólogos ou sintéticos, a nanotecnologia surge como alternativa promissora. Este trabalho de revisão discute os mecanismos celulares da osteogênese, as dificuldades enfrentadas nos casos de fraturas complexas e os avanços terapêuticos associados ao uso de nanopartículas bioativas como ferramentas no estímulo à regeneração óssea

**Palavras-chave:** fratura; formação óssea, nanopartícula.

### ABSTRACT

Bone fractures represent a significant public health challenge, especially in contexts of population aging and increasing high-energy trauma. Bone repair is a complex biological process involving multiple cell types, molecular signaling, and interactions with the tissue microenvironment. Given the limitations of traditional treatment methods, such as autologous

or synthetic grafts, nanotechnology emerges as a promising alternative. This review discusses the cellular mechanisms of osteogenesis, the difficulties faced in cases of complex fractures, and the therapeutic advances associated with the use of bioactive nanoparticles as tools to stimulate bone regeneration.

**Keywords:** fracture; bone formation; nanoparticle.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças osteomusculares, como fraturas ósseas e suas complicações, continuam sendo um dos principais desafios para a medicina contemporânea, principalmente dentro da Ortopedia. Essas condições não apenas afetam a qualidade de vida, como também acarretam altos custos socioeconômicos devido à perda de funcionalidade e reabilitação prolongada (Cummings; Melton, 2002; Johnell; Kanis, 2006).

A epidemiologia global das fraturas evidencia um impacto substancial na saúde pública, com números alarmantes provenientes de diferentes causas. Em 2019, foram registrados aproximadamente 178 milhões de novos casos de fraturas no mundo, resultando em 455 milhões de casos prevalentes e cerca de 25,8 milhões de anos vividos com incapacidade (YLDs) (James *et al.*, 2021). O envelhecimento populacional e o aumento de condições como osteoporose agravam esse cenário, especialmente em países em desenvolvimento, onde recursos médicos e acesso a terapias avançadas são limitados (Johnell; Kanis, 2006). Estima-se que, até 2050, o número de fraturas osteoporóticas dobre em países em desenvolvimento.

O estudo das complicações causadas por fraturas é crucial devido ao grande impacto social e econômico que essas lesões causam. Fraturas podem levar a incapacidades prolongadas, múltiplos tratamentos cirúrgicos e necessidade de reabilitação extensa e, em alguns casos, perda permanente de função, afetando não apenas os pacientes, mas também suas famílias e comunidades (Johnell; Kanis, 2006). Por essa razão, esse cenário impõe desafios ao sistema de saúde e evidencia a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes e regenerativas. Nos últimos anos, os compostos nanoparticulados têm despertado interesse como agentes promissores para otimizar o processo de consolidação óssea. As nanopartículas podem atuar como veículos de liberação controlada de bioativos, além de apresentarem propriedades físicas e químicas que favorecem a interação com células ósseas (Liu *et al.*, 2021).

Diante da relevância clínica do reparo ósseo e dos desafios ainda existentes na regeneração tecidual, este trabalho propõe uma revisão narrativa que contempla a complexidade biológica envolvida no processo de cicatrização óssea, ao mesmo tempo em que explora as contribuições mais recentes da nanotecnologia. O foco recai sobre a ação de compostos bioativos em escala nanométrica, especialmente no que se refere à osteoindução e à modulação do ambiente celular, destacando as perspectivas terapêuticas que esses avanços oferecem para o tratamento de fraturas e para a medicina regenerativa.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura narrativa. Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Scopus, ScienceDirect e SciELO, utilizando os descritores: “fraturas ósseas”, “osteogênese”, “nanopartículas”, “nanotecnologia” e “regeneração óssea”. Foram incluídos artigos publicados entre 2005 e 2024, disponíveis em português e inglês. A seleção dos estudos considerou a relevância científica, a atualidade e a aplicabilidade clínica dos dados apresentados.

## 3 REVISÃO DE LITERATURA

As fraturas ósseas representam um problema significativo de saúde pública tanto no Brasil quanto no mundo, com incidências crescentes atribuídas ao envelhecimento da população e ao aumento de condições como a osteoporose, além dos acidentes diários que vão dos mais simples com uma entorse de tornozelo aos mais complexos danos ortopédicos devido acidente com arma de fogo por exemplo. Globalmente, estima-se que cerca de 9 milhões de fraturas osteoporóticas ocorram anualmente, afetando predominantemente idosos e causando sérias implicações para a qualidade de vida e a saúde pública (Johnell; Kanis, 2006). No Brasil, a situação é alarmante, com um número crescente de casos, especialmente entre mulheres pós-menopáusicas e idosos, devido à maior prevalência de osteoporose, que fragiliza os ossos e aumenta a suscetibilidade a fraturas mesmo com traumas de baixa intensidade.

A regeneração óssea é um processo biológico complexo que envolve uma série de etapas, desde a inflamação inicial e a formação de um calo cartilaginoso, até a substituição por tecido ósseo maduro e remodelação. Este processo é regulado por uma variedade de fatores

celulares e moleculares, incluindo a proliferação de células-tronco mesenquimais, diferenciação em osteoblastos e ativação de vias de sinalização como BMP e Wnt (Dimitriou *et al.*, 2011).

Além do envelhecimento e da osteoporose, grandes mecanismos de trauma como acidentes automobilísticos, lesões esportivas, especialmente em esportes radicais, e ferimentos por arma de fogo contribuem significativamente para o aumento das taxas de fraturas em todas as faixas etárias, principalmente na faixa etária mais produtiva de qualquer população. Esses traumas de alta energia são responsáveis por fraturas complexas e frequentemente demandam intervenções cirúrgicas avançadas e reabilitação intensiva, impondo um fardo significativo sobre os sistemas de saúde (Wen *et al.*, 2024).

Essas fraturas não apenas resultam em hospitalizações prolongadas e múltiplas cirurgias, mas também têm um impacto psicológico substancial sobre os pacientes, que podem enfrentar longos períodos de recuperação e, em muitos casos, incapacidade permanente (Papeleiro *et al.*, 2020). O impacto cumulativo das fraturas ósseas na sociedade é extenso, indo além dos custos médicos diretos para incluir perda de produtividade, necessidade de cuidados de longo prazo e uma carga emocional significativa para os pacientes e suas famílias. Abordar esses desafios requer uma abordagem multifacetada que inclua a prevenção de fraturas por meio de campanhas educacionais, a promoção de estilos de vida saudáveis, avanços na tecnologia de segurança, especialmente no contexto de esportes e transporte, e inovações no campo da medicina regenerativa para melhorar os resultados de cura óssea (Morris *et al.*, 2022). Com o aumento contínuo da expectativa de vida e a evolução dos estilos de vida, a importância de pesquisas focadas na regeneração óssea eficaz e no manejo adequado das fraturas será cada vez mais crítica para mitigar os impactos deste problema de saúde pública global (Sharma *et al.*, 2021).

A nanotecnologia tem revolucionado a medicina, permitindo a manipulação de materiais em escala nanométrica, o que resulta em propriedades únicas que não são observadas em escalas maiores (Yang *et al.*, 2021). As nanopartículas, devido ao seu tamanho reduzido e alta relação superfície-volume, têm o potencial de melhorar significativamente a entrega e a eficácia de compostos bioativos. No campo da osteoindução, as nanopartículas podem ser projetadas para liberar compostos de forma controlada e direcionada, aumentando a eficiência do tratamento e reduzindo efeitos adversos (Guo *et al.*, 2020). Nanopartículas de fosfato de cálcio, hidroxiapatita e outros biomateriais são amplamente utilizados por sua biocompatibilidade e capacidade de imitar a composição mineral do osso (El-Rashidy *et al.*,

2017). Além disso, nanopartículas metálicas, como as de óxido de zinco e prata, também têm sido exploradas devido às suas propriedades antibacterianas e osteoindutivas. Estudos mostram que a combinação de compostos bioativos com nanopartículas resulta em uma sinergia que potencializa a formação óssea, um dos principais objetivos da medicina regenerativa (Xu *et al.*, 2020).

O uso de nanopartículas para a entrega de compostos bioativos na osteoindução oferece diversos benefícios, como a liberação controlada e direcionada, o que reduz a necessidade de doses repetidas e minimiza os efeitos colaterais sistêmicos (Tong *et al.*, 2022). As nanopartículas podem ser funcionalizadas com moléculas específicas que aumentam a afinidade com o tecido ósseo ou com células-tronco, direcionando a ação dos compostos diretamente para os locais desejados. No entanto, apesar dos avanços, ainda existem desafios significativos a serem superados. A biocompatibilidade das nanopartículas deve ser cuidadosamente avaliada para evitar respostas imunológicas adversas ou toxicidade (Kazemi *et al.*, 2022). Além disso, a variabilidade na produção e a dificuldade de controle na liberação dos compostos são obstáculos que ainda precisam de soluções eficientes. Outro ponto crítico é a translação dos resultados *in vitro* para estudos *in vivo* e, posteriormente, para aplicações clínicas, onde fatores como a complexidade do organismo e a interação com diferentes tecidos podem influenciar os resultados (Santos *et al.*, 2023). A pesquisa sobre compostos bioativos nanoparticulados na osteoindução está em expansão, com estudos recentes mostrando resultados promissores tanto em modelos *in vitro* quanto *in vivo* (Lee *et al.*, 2023).

As perspectivas futuras incluem o desenvolvimento de nanopartículas inteligentes capazes de responder a estímulos específicos do ambiente patológico, como mudanças de pH ou temperatura, para liberar os compostos de maneira mais eficaz. A interdisciplinaridade é fundamental para o avanço desse campo, integrando conhecimentos da biologia celular, nanotecnologia, engenharia de materiais e medicina clínica para criar soluções inovadoras para a regeneração óssea (Zhou *et al.*, 2021).

#### 4 DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão confirmam o papel promissor das nanopartículas na promoção da osteoindução e osteomodulação, ressaltando seu potencial em melhorar as terapias de regeneração óssea. As nanopartículas de hidroxiapatita (HA), amplamente investigadas, são

consideradas uma excelente escolha devido à sua semelhança estrutural com o osso natural. A maioria dos estudos aponta que a HA favorece não apenas a adesão celular, mas também a formação de uma matriz extracelular mineralizada, crucial para a osteoindução. Isso pode ser explicado pela capacidade das nanopartículas de HA de mimetizar o ambiente ósseo, fornecendo íons de cálcio e fosfato que estimulam a formação de cristais de fosfato de cálcio, acelerando o processo de mineralização (Wang *et al.*, 2021).

Outro ponto relevante identificado na literatura foi o uso de nanopartículas de fosfato de cálcio (CaP), que, além de sua biocompatibilidade, têm sido exploradas pela sua capacidade de atuar como reservatórios de fatores de crescimento. Estudos demonstram que as nanopartículas de CaP, quando conjugadas a proteínas osteoindutoras, como o BMP-2, podem amplificar os efeitos osteogênicos, resultando em uma regeneração óssea mais rápida e eficiente (Liu *et al.*, 2020). Este achado destaca a importância da utilização de compostos multifuncionais que possam combinar propriedades osteoindutoras e osteomoduladoras, ampliando as possibilidades terapêuticas.

As nanopartículas de dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) foram outro composto amplamente investigado. Sua capacidade de induzir a diferenciação osteogênica foi um dos aspectos mais relevantes. Além disso, as propriedades antimicrobianas dessas nanopartículas oferecem uma vantagem adicional em cirurgias de reparação óssea, reduzindo o risco de infecções e garantindo uma cicatrização mais eficiente. Isso sugere que o TiO<sub>2</sub> pode ser uma opção ideal para situações em que a regeneração óssea está associada a altos riscos de infecção, como em fraturas expostas ou cirurgias complexas (Zhang *et al.*, 2015). O uso de nanopartículas poliméricas, como a quitosana, também mostrou resultados promissores, especialmente em sistemas de liberação controlada. A quitosana tem sido frequentemente utilizada como veículo para a entrega de proteínas bioativas, como fatores de crescimento, que são liberados de maneira controlada, proporcionando um estímulo osteoindutivo contínuo (Zhang *et al.*, 2022).

Um dos principais problemas relatados na literatura é a heterogeneidade das nanopartículas em termos de tamanho, forma e distribuição. Essas variações podem afetar diretamente a eficácia das nanopartículas, uma vez que diferentes tamanhos ou formas podem alterar a biodisponibilidade e a interação com as células osteogênicas. Portanto, é essencial que futuros estudos padronizem os métodos de produção de nanopartículas, garantindo maior uniformidade e previsibilidade dos resultados (Liu *et al.*, 2021). Outro ponto de discussão relevante é a segurança a longo prazo das nanopartículas. Embora os estudos *in vivo* incluídos

nesta revisão tenham mostrado resultados promissores, a maioria dos ensaios foi realizada em curto prazo. Assim, é necessário investigar os efeitos crônicos do uso de nanopartículas, avaliando a possível toxicidade e os impactos na homeostase óssea a longo prazo (Zhang *et al.*, 2020).

## 5 CONCLUSÃO

A nanotecnologia aplicada à medicina regenerativa surge como uma ferramenta promissora no tratamento de lesões complexas, proporcionando maior controle na liberação de compostos bioativos e estimulando a osteogênese, desta maneira minimizando as complicações causadas pelas fraturas para o paciente, familiares e sociedade. A continuidade de estudos clínicos e multidisciplinares é essencial para validar e consolidar essas estratégias na prática médica.

## AGRADECIMENTOS

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Santa Catarina – FAPESC (Edital 18/2024 Processo nº 734/2024) pela bolsa de mestrado de I.C.B.Q.

## REFERÊNCIAS

CUMMINGS, S. R.; MELTON, L. J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **The Lancet**, London, v. 359, n. 9319, p. 1761–1767, 2002. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08657-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08657-9).

DIMITRIOU, R. *et al.* Bone regeneration: current concepts and future directions. **BMC Medicine**, London, v. 9, n. 66, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-66>.

EL-RASHIDY, A. A. *et al.* Antibacterial nanostructured calcium phosphate for bone tissue engineering. **Materials Science and Engineering**, v. 70, p. 1–10, 2017. DOI: 10.1016/j.msec.2016.08.076.

GUO, X. *et al.* Recent advances in the fabrication and application of calcium phosphate-based scaffolds. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 108, n. 5, p. 1796–1810, 2020. DOI: 10.1002/jbm.b.34433.

JAMES, S. L. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2019: a

systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet**, London, v. 396, n. 10258, p. 1204–1222, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).

JOHNELL, O.; KANIS, J. A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**, London, v. 17, p. 1726–1733, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0172-4>.

KAZEMI, M. *et al.* Biocompatibility and toxicity of nanoparticles used in bone tissue engineering: A systematic review. **Nanomedicine**, v. 17, p. 1–16, 2022. DOI: [10.1016/j.nano.2022.102543](https://doi.org/10.1016/j.nano.2022.102543).

LEE, J. *et al.* Advances in bone tissue engineering: A focus on delivery of bioactive molecules and bioprinting. **Journal of Controlled Release**, v. 350, p. 650–667, 2023. DOI: [10.1016/j.jconrel.2023.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.03.027).

LIU, Y. *et al.* Nanomaterials for bone regeneration: current status and future perspectives. **Journal of Orthopaedic Translation**, [S.l.], v. 27, p. 26–41, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2021.01.004>.

LIU, Y. *et al.* Low dose BMP2-doped calcium phosphate graft promotes bone defect healing in a large animal model. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, Lausanne, v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.785826/full>. Acesso em: 16 maio 2025.

LIU, Y. *et al.* Longitudinal in vivo biodistribution of nano and micro sized hydroxyapatite particles implanted in a bone defect. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, Lausanne, v. 10, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2022.1076320/full>. Acesso em: 16 maio 2025.

MA, Q. *et al.* Surface modification strategies of biomaterials for enhancing osteogenic differentiation. **Materials Today Bio**, v. 16, 2022. DOI: [10.1016/j.mtbio.2022.100377](https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100377).

MORRIS, Z. *et al.* The global burden of fractures and the role of public health interventions. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 3, p. e212–e220, 2022. DOI: [10.1016/S2468-2667\(21\)00227-3](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00227-3).

PAPELEIRO, L. B. *et al.* Perfil epidemiológico de pacientes vítimas de acidentes automobilísticos com fraturas múltiplas em hospital terciário. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 55, n. 1, p. 46–52, 2020. DOI: [10.1055/s-0039-1693980](https://doi.org/10.1055/s-0039-1693980).

SANTOS, L. M. *et al.* Translational challenges in nanomedicine: From bench to bedside. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 11, 2023. DOI: [10.3389/fbioe.2023.1175142](https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1175142).

SHARMA, S. *et al.* The socioeconomic burden of fracture healing and non-union: A global perspective. **Injury**, v. 52, n. 5, p. 995–1003, 2021. DOI: [10.1016/j.injury.2021.03.017](https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.03.017).

TONG, X. *et al.* Smart nanocarriers for targeted delivery of osteoinductive agents. **ACS Nano**, v. 16, n. 4, p. 5538–5554, 2022. DOI: 10.1021/acsnano.1c10544.

WEN, J. *et al.* Fracture patterns and risk factors associated with extreme sports injuries: A systematic review and meta-analysis. **Injury**, [S.l.], v. 55, n. 1, p. 23–30, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2023.10.002>.

WANG, Z. *et al.* Potential osteoinductive effects of hydroxyapatite nanoparticles on mesenchymal stem cells by endothelial cell interaction. **Nanoscale Research Letters**, Berlin, v. 16, p. 67, 2021. Disponível em: <https://nanoscalereslett.springeropen.com/articles/10.1186/s11671-021-03522-1>

YANG, L. *et al.* Recent advances in nanomaterials for bone tissue engineering. **Biomaterials Science**, v. 9, p. 6713–6731, 2021. DOI: 10.1039/d1bm00846f.

ZHANG, X. *et al.* Recent advances in biomaterials for the treatment of bone defects. **Regenerative Biomaterials**, v. 8, n. 4, 2021. DOI: 10.1093/rb/rbab024.

ZHANG, J. *et al.* Antibacterial and osteogenic stem cell differentiation properties of photoinduced TiO<sub>2</sub> nanoparticle-decorated TiO<sub>2</sub> nanotubes. **International Journal of Nanomedicine**, Auckland, v. 10, p. 6505–6517, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587363/>

ZHANG, Y. *et al.* Electrospun nanofibers containing chitosan-stabilized bovine serum albumin nanoparticles for bone regeneration. **International Journal of Biological Macromolecules**, Amsterdam, v. 209, p. 930–940, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35803032/>

ZHOU, H. *et al.* Smart biomaterials for bone regeneration: Integration of biology and materials science. **Acta Biomaterialia**, v. 127, p. 49–67, 2021. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.006.