

ESTUDO TEÓRICO SOBRE AS PROPRIEDADES DO FLUORETO DE ESTRÔNCIO: REVISÃO NARRATIVA¹

THEORETICAL STUDY ON THE PROPERTIES OF STRONTIUM FLUORIDE: A NARRATIVE REVIEW

Marcos Vinicius Pasqualoto Prior², Michelle Pimentel Magalhães Pereira³,
Liana Da Silva Fernandes⁴, Franceliane Jobim Benedetti⁵,
Michele Rorato Sagrillo⁶ e Luiz Fernando Rodrigues Junior⁷

RESUMO

Este trabalho é uma revisão narrativa que investiga o potencial das nanopartículas de fluoreto de estrôncio (SrF₂-NPs) como biomaterial para regeneração óssea na medicina regenerativa. Buscou-se compreender as propriedades físico-químicas, biológicas e estruturais das SrF₂-NPs, bem como sua capacidade de estimular o crescimento ósseo, promover a bioatividade, reduzir infecções e favorecer a cicatrização em condições clínicas adversas. Incluíram-se estudos em inglês, publicados no período entre 2014 a 2024 nas bases Scielo, ScienceDirect e PubMed, os descritores utilizados na busca foram “SrF₂ nanoparticles” e “strontium fluoride”, que abordaram o SrF₂ em regeneração óssea. Excluídos os artigos fora desse período, em outros idiomas ou de temática diferente. No total, 10 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade. O processo envolveu busca inicial, triagem e análise crítica dos artigos. Os resultados indicam que as SrF₂-NPs são um biomaterial promissor devido à ação sinérgica de estrôncio (que promove osseointegração e cicatrização) e flúor (que contribui para remineralização e tem propriedades antibacterianas). A liberação de íons Sr²⁺ e F⁻ promove a melhora das propriedades antibacterianas e osteogênicas, criando um ambiente favorável à deposição de apatita. Apesar dos desafios na otimização da dose e do controle da liberação, a combinação de estrôncio e flúor oferece um potencial significativo para aprimorar a bioatividade, propriedades mecânicas e efeitos antimicrobianos em biomateriais para a medicina óssea regenerativa.

Palavras-chave: Biomateriais; Nanopartículas; Osseointegração.

ABSTRACT

This work is a narrative review investigating the potential of strontium fluoride nanoparticles (SrF₂-NPs) as a biomaterial for bone regeneration in regenerative medicine. The research aimed to understand the

1 Artigo resultante do Trabalho Final de Graduação II.

2 Aluno Graduação - Curso de Engenharia Biomédica. E-mail: marcos.prior@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3346-8289>

3 Doutoranda - Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil. E-mail: michelle.magalhaes@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1324-7283>

4 Colaboradora - Programa de Pós-Graduação em Nanotecnologia. E-mail: liana@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4745-7617>

5 Colaboradora - Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil. E-mail: franceliane@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3334-3910>

6 Coorientadora - Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil. E-mail: sagrillomr@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5659-159X>

7 Orientador - Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil. E-mail: luiz.fernando@ufn.edu.br. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5753-5503>

physicochemical, biological, and structural properties of SrF₂-NPs, as well as their ability to stimulate bone growth, promote bioactivity, reduce infections, and facilitate healing under adverse clinical conditions. Studies published in English between 2014 and 2024 were included from the Scielo, ScienceDirect, and PubMed databases. The search terms used were “SrF₂ nanoparticles” and “strontium fluoride,” focusing on articles that addressed SrF₂ in bone regeneration. Articles outside this period, in other languages, or with different themes were excluded. A total of 10 articles met the eligibility criteria. The process involved an initial search, screening, and critical analysis of the articles. The results indicate that SrF₂-NPs are a promising biomaterial due to the synergistic action of strontium (which promotes osseointegration and healing) and fluorine (which contributes to remineralization and has antibacterial properties). The release of Sr²⁺ and F⁻ ions enhances antibacterial and osteogenic properties, creating an environment favorable for apatite deposition. Despite challenges in optimizing the dose and controlling release, the combination of strontium and fluorine offers significant potential to improve bioactivity, mechanical properties, and antimicrobial effects in biomaterials for regenerative bone medicine.

Keywords: Biomaterials; Nanoparticle; Osseointegration.

INTRODUÇÃO

Os biomateriais são produtos de origem natural ou sintético e que não devem causar reações adversas, como inflamação, toxicidade ou rejeição imunológica significativa (Todros; Todesco; Bagno, 2021). Os materiais biocompatíveis têm desempenhado um papel essencial no avanço da medicina regenerativa e reconstrutiva, especialmente na área de osseointegração. Esses materiais são capazes de interagir com os tecidos biológicos com baixa toxicidade e são utilizados para promover a ligação direta e estável entre implantes e o tecido ósseo natural (Alghamdi; Jansen, 2020; Lashgari *et al.*, 2016).

A osseointegração é fundamental para a recuperação de lesões ósseas, como fraturas, preenchimentos ósseos, próteses e implantes. A busca por novos biomateriais com características que contemplam alta superfície de contato, como rugosidade, nanorugosidade, podem contribuir para a osseointegração precoce e, dessa forma, pode diminuir o risco de infecções e oferecer a estabilidade e uma integração harmoniosa com o organismo (Pandey; Rokaya; Bhattarai, 2022). O desenvolvimento de biomateriais em escala nanométrica vem sendo estudado devido a suas características, como a capacidade de ser bioabsorvível, ossteocondutivas, osteoindutivas e antibacteriana (Navarro *et al.*, 2008). Os nanomateriais apresentam propriedades únicas de melhorias nas funções das células ósseas, que podem ser explicadas pelo potencial de mimetizar as características hierárquicas de reparação óssea (Hiraishi *et al.*, 2024).

A pesquisa por biomateriais inovadores avança na busca por soluções que não apenas favoreçam a osseointegração, mas também incorporem novas propriedades, como liberação controlada de fármacos e resistência aprimorada a infecções (Pérez *et al.*, 2013). Esses avanços são particularmente relevantes para pacientes com necessidades específicas, como diabéticos ou portadores de osteoporose, nos quais a cicatrização óssea pode ser comprometida (Balasundaram; Storey;

Webster, 2014). Além disso, pesquisas desses materiais se concentram em nanomateriais que não apenas mimetizem a estrutura do osso, mas contemplem o estímulo de vascularização e o crescimento ósseo. Em meio às diversas possibilidades de escolha de nanopartículas, o desenvolvimento de biomateriais, como as nanopartículas de fluoreto de estrôncio (SrF_2 -NPs), representa uma inovação significativa, com implicações abrangentes para o tratamento de condições que comprometem a regeneração óssea, como a osteoporose, fraturas e preenchimentos ósseos. Esse material tem o potencial de preencher áreas críticas no campo da medicina regenerativa, em que a demanda por soluções eficazes e seguras é crescente devido ao envelhecimento da população e à prevalência de doenças ósseas (Dai *et al.*(b), 2021; Lashgari *et al.*, 2016).

O estudo consiste em investigar o potencial de nanopartículas de fluoreto de estrôncio (SrF_2 -NPs) como biomaterial para aplicações em medicina regenerativa, com foco na regeneração óssea. Com esta revisão narrativa, busca-se compreender as propriedades físico-químicas, biológicas e estruturais dessas nanopartículas, bem como sua capacidade de estimular o crescimento ósseo, promover a bioatividade, reduzir o risco de infecção e favorecer a cicatrização em condições clínicas adversas.

DESENVOLVIMENTO

Este trabalho foi desenvolvido por meio de uma revisão narrativa. A pesquisa foi norteada pela seguinte pergunta: Quais propriedades ósseo regenerativas do SrF_2 podem contribuir para melhorar a osseointegração e a regeneração óssea? Essa pergunta serviu de guia para a realização da busca dos artigos nas seguintes bases “*Scielo*”, “*ScienceDirect*” e “*PubMed*”, com os seguintes descritores “ *SrF_2 nanoparticles*” AND “*strontium fluoride nanoparticles*” AND “*strontium fluoride*” AND “*Properties of SrF_2 nanoparticle*”.

Para garantir a qualidade e a atualidade da revisão, foram definidos critérios de inclusão e exclusão. Incluíram-se estudos publicados entre 2014 e 2024, em inglês, com acesso livre, que apresentassem dados sobre SrF_2 aplicados à regeneração óssea. Artigos fora desse período, em outros idiomas ou que não abordassem a temática proposta foram excluídos. Essa metodologia possibilitou a elaboração desta revisão narrativa (Rother, 2007; Sousa *et al.*, 2018), que explora o potencial do SrF_2 na medicina regenerativa.

O processo de coleta e análise dos dados foi dividido em três etapas (Figura 1). A primeira etapa consistiu na busca e seleção inicial dos artigos realizadas nas bibliotecas eletrônicas pré-estabelecidas e com os descritores definidos. A segunda etapa incluiu os estudos potencialmente relevantes classificados por meio da leitura dos títulos, resumos e textos completos, considerando a temática e a pergunta central do estudo. A terceira etapa correspondeu à análise crítica e extração dos dados.

Figura 1 - Processo seletivo dos artigos



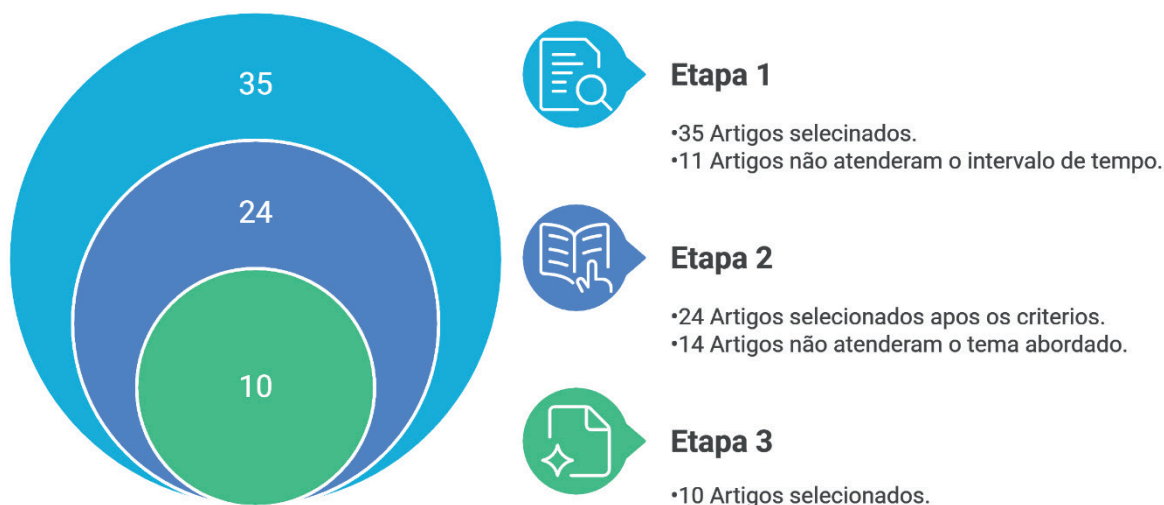
Fonte: os autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Trinta e cinco artigos foram selecionados na primeira etapa. Após a etapa de leitura independente na íntegra dos artigos, foram analisadas as informações e resolvidas as discordâncias entre os avaliadores, o que foi feito com nova verificação do artigo. A seleção dos artigos seguiu a ilustração apresentada na Figura 2, que representa a quantidade de artigos selecionados em cada fase do processo.

A extração dos dados foi realizada por um formulário, e a síntese descritiva dos dez estudos incluídos nesta revisão estão apresentados na Tabela 1.

Figura 2 - Seleção de artigos conforme os critérios de inclusão e exclusão



Fonte: os autores.

Tabela 1 - Resumo dos artigos que foram avaliados neste estudo.

Título	Comentário	Referência
Gallic acid-grafted hybrid strontium fluoride/polycaprolactone nanocomposite fibers for bone regeneration	Produção de scaffold bioativo com polycaprolactona (PCL), ácido gálico (GA) e nanopartículas de fluoreto de estrôncio (SrF_2). As fibras criadas têm um potencial para aplicações em regeneração óssea.	(Pishva; Nourmohammadi; Hesaraki, 2022)
In vitro biodegradability-bioactivity-bio-compatibility and antibacterial properties of SrF_2 nanoparticles synthesized by one-pot and eco-friendly method based on ternary strontium chloride-choline chloride-water deep eutectic system	Avaliação da biodegradação, bioatividade, biocompatibilidade e efeito antimicrobiano das nanopartículas de fluoreto de estrôncio (SrF_2).	(Karimi; Hesaraki; Nezafati, 2018)
Synthesis and characterization of strontium fluor-hydroxyapatite nanoparticles for dental applications	Síntese de hidroxiapatita com diferentes concentrações de estrôncio substituindo o cálcio e incorporação do flúor na estrutura. Com potencial de remineralização do esmalte dentário desgastado devido à influência do flúor e do estrôncio.	(Rajabnejadkeleshteri <i>et al.</i> , 2020)
PH-responsive strontium nanoparticles for targeted gene therapy against mammary carcinoma cells	Este estudo apresenta nanopartículas baseadas em sais de estrôncio, como sulfato de estrôncio, sulfito de estrôncio e fluoreto de estrôncio, como novos nanocarregadores para a entrega de genes terapêuticos	(Bakhtiar; Chowdhury, 2021)
The effects of strontium-doped bioactive glass and fluoride on hydroxyapatite crystallization	Investigação dos efeitos do biovidro dopado com estrôncio e do flúor na cristalização da hidroxiapatita. O estudo mostra que o estrôncio e o flúor tiveram efeitos sinérgicos na formação de hidroxiapatita dopada, aumentando a bioatividade e reduzindo a solubilidade.	(Dai <i>et al.</i> , 2021 (a))
Bioactivity and fluoride release of strontium and fluoride modified Biodentine	Impacto da adição de biovidro com flúor e estrôncio ao biodentine. Os resultados revelam que a adição do biovidro com estrôncio aumentou a formação de apatita e a liberação de íons fluoretos gera um efeito anticariogênicos e antibacteriano.	(Simila; Karpukhina; Hill, 2018)
Remineralizing effect of a new strontium-doped bioactive glass and fluoride on demineralized enamel and dentine	Avaliação do efeito de remineralização do biovidro dopados com estrôncio e flúor em esmalte (HX-BGC) para dentina desmineralizada. O material HX-BGC reduziu a profundidade de lesões pela perda mineral e promoveu a formação de apatita.	(Dai <i>et al.</i> , 2021 (b))
Comparing the effect of strontium-function-alized and fluoride-modified surfaces on early osseointegration	Avaliação de implantes com titânio recobertos com estrôncio em comparação com implantes de superfície modificada com flúor. O titânio recoberto com estrôncio mostrou aumento significativo na formação óssea.	(Offermanns <i>et al.</i> , 2018)

Enhanced remineralisation ability and anti-bacterial properties of sol-gel glass ionomer cement modified by fluoride containing strontium-based bioactive glass or strontium-containing fluorapatite	Comparação de dois aditivos de vidro bioativo fluoretado contendo estrôncio (SrBGF) e fluoroapatita contendo estrôncio (SrFA) adicionados ao cimento de ionômero de vidro derivado por sol-gel (SGIC). A adição de SrFA ao SGIC melhorou significativamente a propriedade antibacteriana e induziu a formação de cristais de apatita.	(Thongsri <i>et al.</i> , 2024)
Effect of borate, fluoride and strontium ions on biomimetic nucleation of calcium phosphate studied using solid-state nuclear magnetic resonance and X-ray diffraction	Investigação dos íons borato (BO_3^{3-}), fluoreto (F^-) e estrôncio (Sr^{2+}) na nucleação biomimética do fosfato de cálcio em estruturas de apatita, que pode incorporar diferentes ânions e cátions, além de PO_4^{3-} e Ca^{2+} . Os íons F^- , Sr^{2+} e BO_3^{3-} influenciam a cristalização da apatita, produzindo diferentes tipos de apatita.	(Hiraishi <i>et al.</i> , 2024)

Fonte: os autores.

O conteúdo da Tabela 1 aborda o uso de biomateriais com estrôncio e flúor para melhorar a regeneração óssea, a remineralização dental e a bioatividade de implantes. O estrôncio é amplamente utilizado em dispositivos médicos devido à sua capacidade de promover a cicatrização óssea e a osseointegração. Ele proporciona a formação óssea ao liberar esse elemento de forma controlada, estimulando a atividade osteoblástica e aumentando a fixação do implante (Dai *et al.*, 2021(b); Hiraishi *et al.*, 2024; Offermanns *et al.*, 2018).

A comparação dessa abordagem com superfícies modificadas com flúor ajuda a determinar a estratégia mais adequada para aprimorar o biomaterial. Além disso, avanços na área de reparo tecidual ósseo vêm contribuindo para projetar, produzir e modificar biomatrizes, como *scaffolds* e biovidros (Rostami; Shiri; Khani, 2022). Quando incorporados a estes, o estrôncio e o flúor proporcionam efeitos sinérgicos e promovem a remineralização do esmalte, formação de apatita e da dentina (Rajabnejadkeleshteri *et al.*, 2020). O flúor, conhecido por seu efeito anticariogênico, forma apatita fluoretada, enquanto o estrôncio contribui para a formação de apatita dopada, com propriedades aprimoradas de biointegração e resistência mecânica (Riedel *et al.*, 2017).

As SrF_2 -NPs melhoram as propriedades antibacterianas e osteogênicas dos materiais. A liberação de íons Sr^{2+} e F^- aumenta o pH local, criando um ambiente desfavorável para bactérias e favorecendo a deposição de apatita em condições fisiológicas, o que é promissor para aplicações dentárias e ortopédicas, em que se busca prevenir infecções e promover a regeneração óssea (Bakhtiar; Chowdhury, 2021).

Embora os benefícios do uso de estrôncio e flúor sejam claros (Thongsri *et al.*, 2024), ainda há desafios relacionados à definição da dose ideal, ao controle da liberação e à escolha do veículo mais adequado para a aplicação desejada, como biovidros, polímeros, *scaffolds* ou nanopartículas. Nesse contexto, até o momento, a literatura não apresenta uma dosagem padrão, e sim a descrição de dosagens usadas para o SrF_2 -NPs, com valores na faixa de microgramas ($\approx 1 \mu\text{g}$) até miligramas ($\approx 100 \text{ mg}$), dependendo do tipo síntese e ensaios de citotoxicidade em $\approx 5 \text{ mg/mL}$ sem apresentar

toxicidade (Karimi; Hesaraki; Nezafati, 2018; Pishva; Nourmohammadi; Hesaraki, 2022). A comparação entre diferentes superfícies modificadas é essencial para identificar as abordagens mais eficazes em distintos contextos clínicos. Dessa forma, a combinação de estrôncio e flúor apresenta um potencial significativo para o aprimoramento da medicina ósseo-regenerativa, contribuindo para o aumento da bioatividade, da resistência mecânica e dos efeitos antimicrobianos dos biomateriais (Simila; Karpukhina; Hill, 2018; Thongsri *et al.*, 2024).

Diante do exposto, destaca-se a necessidade de estudos futuros que avaliem diretamente as variáveis de dose ideal, combinação de estrôncio e flúor, com uso de delineamentos controlados, medidas validadas e amostras representativas para validar a suas propriedades antimicrobianas e ampliar aplicabilidade deste biomaterial.

REFERÊNCIAS

ALGHAMDI, Hamdan S.; JANSEN, John A. The development and future of dental implants. **Dental Materials Journal**, [s. l.], v. 39, n. 2, p. 167-172, 2020. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/dmj/39/2/39_2019-140/_article. Acesso em: 19 mar. 2025.

BAKHTIAR, Athirah; CHOWDHURY, Ezharul Hoque. PH-responsive strontium nanoparticles for targeted gene therapy against mammary carcinoma cells. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], v. 16, n. 2, p. 236-252, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.11.002>. Acesso em: 11 mar. 2025.

BALASUNDARAM, Ganesan; STOREY, Daniel M.; WEBSTER, Thomas J. Novel nano-rough polymers for cartilage tissue engineering. **International Journal of Nanomedicine**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 1845-1853, 2014. Disponível em: <https://encr.pw/kes3b>. Acesso em: 10 abr. 2025.

DAI, Lin Lu *et al.* Remineralizing effect of a new strontium-doped bioactive glass and fluoride on demineralized enamel and dentine. **Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 108, n. March, p. 103633, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103633>. Acesso em: 10 abr. 2025.

DAI, Lin Lu *et al.* The effects of strontium-doped bioactive glass and fluoride on hydroxyapatite crystallization. **Journal of Dentistry**, [s. l.], v. 105, n. December 2020, p. 103581, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2021.103581>. Acesso em: 15 mar. 2025.

HIRAISHI, Noriko *et al.* Effect of borate, fluoride and strontium ions on biomimetic nucleation of calcium phosphate studied using solid-state nuclear magnetic resonance and X-ray diffraction. **Dental Materials**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 210-218, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2023.11.010>. Acesso em: 17 abr. 2025.

LASHGARI, Amir *et al.* Preparation, identification and biological properties of new fluoride nanocompounds. **Journal of the Chilean Chemical Society**, [s. l.], v. 61, n. 4, p. 3201-3205, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.cl/pdf/jcchems/v61n4/art10.pdf>. Acesso em: 10 mar. 2025.

NAVARRO, M. *et al.* Biomaterials in orthopaedics. **Journal of the Royal Society Interface**, [s. l.], v. 5, n. 27, p. 1137-1158, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18667387/>. Acesso em: 19 mar. 2025.

OFFERMANN, Vincent *et al.* Comparing the effect of strontium-functionalized and fluoride-modified surfaces on early osseointegration. **Journal of Periodontology**, [s. l.], v. 89, n. 8, p. 940-948, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697142/>. Acesso em: 11 abr. 2025.

PANDEY, Chandrashekhar; ROKAYA, Dinesh; BHATTARAI, Bishwa Prakash. Contemporary Concepts in Osseointegration of Dental Implants: A Review. **BioMed Research International**, [s. l.], v. 2022, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747499/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

PÉREZ, Román A. *et al.* Naturally and synthetic smart composite biomaterials for tissue regeneration. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 471-496, 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2012.03.009>. Acesso em: 10 abr. 2025.

RAJABNEJADKELESHTERI, Alireza *et al.* Synthesis and characterization of strontium fluor-hydroxyapatite nanoparticles for dental applications. **Microchemical Journal**, [s. l.], v. 153, p. 104485, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104485>. Acesso em: 10 abr. 2025.

RIEDEL, Christoph *et al.* The incorporation of fluoride and strontium in hydroxyapatite affects the composition, structure, and mechanical properties of human cortical bone. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, [s. l.], v. 105, n. 2, p. 433-442, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27684387/>. Acesso em: 22 mar. 2025.

ROTHER, Edna Terezinha. Systematic literature review X narrative review. **ACTA Paulista de Enfermagem**, [s. l.], v. 20, n. 2, p. 7-8, 2007. Disponível em: <https://encr.pw/JwFSO>. Acesso em: 10 abr. 2025.

ROSTAMI, Hedieh; SHIRI, Lotfi; KHANI, Zahra. Recent advances in the synthesis of pyrazole scaffolds via nanoparticles: A review. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 110, p. 132688, 2022. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0040402022000746>. Acesso em: 10 ago. 2022. Acesso em: 10 ago. 2025.

SIMILA, Hazel O.; KARPUKHINA, Natalia; HILL, Robert G. Bioactivity and fluoride release of strontium and fluoride modified Biodentine. **Dental Materials**, [s. l.], v. 34, n. 1, p. e1-e7, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dental.2017.10.005>. Acesso em: 16 mar. 2025.

SOUSA, Manuel Luís Mota De *et al.* Revisões da Literatura Científica: Tipos, Métodos e Aplicações em Enfermagem. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação**, [s. l.], p. 45-54, 2018. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/232112845.pdf>. Acesso em: 14 abr. 2025.

THONGSRI, Oranich *et al.* Enhanced remineralisation ability and antibacterial properties of sol-gel glass ionomer cement modified by fluoride containing strontium-based bioactive glass or strontium-containing fluorapatite. **Dental Materials**, [s. l.], v. 40, n. 4, p. 716-727, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2024.02.014>. Acesso em: 25 mar. 2025.

TODROS, Silvia; TODESCO, Martina; BAGNO, Andrea. Biomaterials and their biomedical applications: From replacement to regeneration. **Processes**, [s. l.], v. 9, n. 11, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9717/9/11/1949>. Acesso em: 10 abr. 2025.