

AValiação DAS CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS DE ARCABOUÇOS DE HIDROXIAPATITA-TITÂNIA PELO MÉTODO DA ADIÇÃO DE CERA POLIMÉRICA PARA USO EM ENGENHARIA TECIDUAL ÓSSEA

Diana Carvalho Assmar¹

Ricardo Salvador Boldrini²

Renan Carreiro Rocha³

André Gustavo de Sousa Galdino^{2*}

Resumo: Este trabalho avaliou as características estruturais de compósitos hidroxiapatita-titânia (HA-TiO₂), obtidos pelo método da cera polimérica. As amostras foram preparadas pela mistura nas seguintes proporções HA-TiO₂: (50-50)%, (60-40)% e (70-30)% em massa, e 30% vol. de cera de polietileno e confeccionados corpos de prova (CP) de 12mm de diâmetro por 10mm de altura. Esses CPs foram calcinados a 550°C e sinterizados a 1250°C, 1300°C e 1350°C por 2h. As fases presentes foram avaliadas por difração de raios X (DRX), enquanto a morfologia e o tamanho de poros foram analisados por microscopia eletrônica de varredura (MEV). Nos resultados do DRX foram identificadas a presença de alfa fostato tricálcico (α-TCP), TiO₂ e titanato de cálcio (CaTiO₃) em todas as amostras e no MEV a presença de poros interconectados, indicando que há possibilidade de aplicação para reconstrução óssea.

Palavras-chave: Método da cera polimérica. Hidroxiapatita. Titânia. Engenharia tecidual óssea.

EVALUATION OF THE STRUCTURAL CHARACTERISTICS OF HYDROXYAPATITE-TITANIUM OXIDE SCAFFOLDS BY THE POLYMERIC WAX ADDITION METHOD FOR USE IN BONE TISSUE ENGINEERING

Abstract: This work evaluated the structural characteristics of hydroxyapatite-titanium oxide (HAp-TiO₂) composites made by the polymeric wax method. The samples were mixed (HAp-TiO₂) with 50% -50%, 60% -40% and 70% -30% wt., and 30% vol. of polyethylene wax and made specimens for testing with 12mm of diameter and 10mm height. Those were calcined at 550°C and sintered at 1250°C, 1300°C and 1350°C for 2h. The present phases were evaluated by X-ray diffraction (XRD) while the morphology and pore size were analyzed by scanning electron microscopy (SEM). The presence of tricalcium phosphate (Ca₃(PO₄)₂ or TCP), TiO₂ and calcium titanate (CaTiO₃) in all samples and the presence of interconnected pores were identified by SEM, indicating that there is a possibility of application for bone reconstruction.

Keywords: Polymeric wax method. Hydroxyapatite. Titanium oxide. Bone tissue engineering.

¹ Instituto Federal do Espírito Santo, Campus São Mateus.

² Instituto Federal do Espírito Santo, Campus Vitória.

³ Instituto Federal do Espírito Santo, Campus Cariacica.

* Endereço para correspondência: andregsg@ifes.edu.br

INTRODUÇÃO

A engenharia tecidual, também chamada de engenharia de tecidos, tem sido desenvolvida para substituir, reparar ou reconstruir tecidos ou órgãos perdidos ou danificados por acidentes ou doenças graves (LANGER, 2000).

Esse processo é relativamente complexo e, por conta disso, a engenharia tecidual é um campo multidisciplinar que envolve a aplicação de princípios e métodos da engenharia e das ciências da saúde para assistir e acelerar a regeneração e o reparo de tecidos defeituosos ou danificados, através de melhorias nas terapias já existentes, (TABATA, 2009; HENCH *et al.*, 2006).

Um importante ferramental utilizado pela engenharia tecidual são os arcabouços, estruturas tridimensionais que fornecem apoio necessário para adesão de células e proliferação de células, além de possuírem arquitetura que contribui para a migração de células e atividade regenerativa através de um suprimento adequado de oxigênio e nutrientes (JOÃO *et al.*, 2016; BURG, PORTER, KELLAM, 2000). Normalmente eles possuem propriedades osteocondutivas, raramente propriedades osteoindutivas ou osteogênicas, além de possuírem a grande vantagem de servir de suporte mecânico (BLOM, 2007).

As biocerâmicas porosas despertam significativo interesse como matéria prima para a produção dos arcabouços, devido às suas características com alta área específica superficial, alta permeabilidade, baixa densidade, baixo calor específico e alta resistência térmica (SCHAEFFLER, COLOMBO, 2005). Somam-se ainda características como facilidade de penetração pela célula; distribuição e proliferação; permeabilidade do meio de cultura; vascularização *in vivo* (uma vez implantado); propriedades mecânicas adequadas; biodegradação controlada; facilidade de fabricação; e interconexão dos poros (esta sendo o fator limitador de osteocondução) (STIPNIECE *et al.*, 2016; CARSON; BOSTROM, 2007). Dessa forma, pode-se dizer que as cerâmicas apresentam todos os requisitos para o uso na engenharia tecidual.

De acordo com o tipo da biocerâmica e de suas interações com o tecido hospedeiro, elas podem ser classificadas como bioinertes ou bioativas; as cerâmicas bioativas ainda podem ser classificadas em reabsorvíveis ou não-reabsorvíveis (BEST *et al.*, 2008).

Os mecanismos de fixação tecidual na interface tecido-implante podem ser classificados como:

- a) Fixação morfológica: onde o implante é fixado pelo crescimento tecidual nas irregularidades superficiais, por cementação do componente ou por ajuste sob pressão no defeito. Ocorre em cerâmicas não porosas, quase inertes;
- b) Fixação biológica: o tecido cresce internamente aos poros do material, fixando o implante. Ocorre em cerâmicas inertes porosas;
- c) Fixação bioativa: o material se fixa diretamente através da formação de uma interface contínua com o tecido. Ocorre em cerâmicas bioativas densas (PEREIRA, VASCONCELOS, ZAVAGLIA, 2006).

Assim, cerâmicas bioinertes são classificadas como aquelas onde a interface não é biologicamente ligada, ou seja, a ligação entre cerâmica e tecidos vizinhos é realizada através de ancoramento mecânico. Exemplos de cerâmicas bioinertes são a alumina, zircônia e titânia. Para as cerâmicas bioativas, o tempo de formação da camada interfacial de ligação tecido-implante, o mecanismo de formação, a resistência e a espessura da camada variam para os diferentes materiais. Essas cerâmicas são reabsorvíveis se houver degradação progressiva com o tempo e forem substituídas pelo tecido hospedeiro. Exemplos de cerâmicas bioativas são os fosfatos de cálcio, os vidros e as vitrocerâmicas bioativas (PEREIRA, VASCONCELOS, ZAVAGLIA, 2006).

Dentre as biocerâmicas utilizadas para a fabricação de arcabouços biocompatíveis, os fosfatos de cálcio são frequentemente utilizados, com destaque para a Hidroxiapatita. A hidroxiapatita (HA – fosfato de cálcio $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})$) é o constituinte mineral do osso natural, representando de 30 a 70% da massa dos ossos e dentes. Sua forma sintética é extensamente utilizada exatamente por apresentar similaridade química com a fase inorgânica do osso humano, tornando-o um material bioativo com propriedades osteoindutivas (JOÃO *et al.*, 2016). Entretanto, ela possui resposta fraca sob tensão mecânica (LIU, 1996; GALDINO, ZAVAGLIA, 2012).

O uso da hidroxiapatita extrapola a engenharia tecidual, sendo utilizado também como suporte para ação prolongada de drogas anticancerígenas no tratamento de tumores ósseos, no tratamento de remoção de metais pesados em águas e solos poluídos, para implantes ósseos, como recobrimento para próteses metálicas etc. (FOMIN *et al.*, 2016; SIDANE *et al.*, 2015; COSTA *et al.*, 2009; KIM *et al.*, *Revista Ifes Ciência*, v. 3, nº 1, 2017 – Instituto Federal do Espírito Santo

2004). Também o fosfato tricálcico (TCP) é um dos fosfatos de cálcio mais importantes dentre os utilizados como biomateriais, devido à sua biocompatibilidade, bioatividade, biorreabsorbilidade e osteocondutividade (PEREIRA *et al.*, 2006).

A titânia (TiO_2) também é utilizada como biocerâmica por não apresentar efeitos biológicos indesejáveis, tais como cancerígenos, tóxicos, alergênicos ou imunogênicos, (FIDANCEVSKA *et al.*, 2007; TIAINEN, WIEDERMER, HAUGEN, 2013; HAUGEN *et al.*, 2013). O dióxido de titânio (TiO_2), ou titânia, é um sólido cristalino incolor, biocompatível, atóxico e quimicamente inerte. É também polimorfo, o que significa que possui mais de uma forma. Suas três fases distintas são o rutilo (tetragonal), anatase ou anatásio (tetragonal) e bruquita (ortorrômbica) (CARTER, NORTON, 2007).

Arcabouços tridimensionais de TiO_2 têm sido utilizados como material carreador de células, uma vez que propriedades como boa permeabilidade e alta biocompatibilidade servem para elevar a atividade celular. Porém, as principais desvantagens desses arcabouços são baixa resistência e baixa tenacidade à fratura (STIPNIECE *et al.*, 2016).

Devido à baixa resposta sob tensão mecânica da hidroxiapatita, vários compósitos têm sido desenvolvidos a fim de aumentar a resposta quando submetidos a tensões mecânicas.

Um desses compósitos é constituído de hidroxiapatita com titânia (óxido de titânio), onde a titânia entra como elemento estrutural, ou seja, possui elevada resistência à compressão, não havendo problema quanto à biocompatibilidade, uma vez que esse material é bioinerte (HENCH *et al.*, 2000; NAVARRO *et al.*, 2008).

Este trabalho teve como objetivo avaliar as características estruturais dos arcabouços porosos de compósito hidroxiapatita-titânia, com diferentes composições em massa, utilizando o método da adição de cera polimérica (polietileno).

PERCURSO METODOLÓGICO

Materiais

Para a elaboração deste trabalho utilizou-se:

Hidroxiapatita – A hidroxiapatita utilizada neste trabalho foi gentilmente cedida pela empresa Inside Materiais Avançados Ltda., localizada em Belo Horizonte, MG. Foram realizados ensaios de fluorescência de raios X e difração de raios X das amostras, com o intuito de identificar as fases presentes e a composição química. A fluorescência de raios X foi realizada em um espectrômetro de fluorescência de raios X Rigaku RIX 3100, pertencente ao Departamento de Engenharia de Materiais (DEMA) da Faculdade de Engenharia Mecânica (FEM) da Unicamp.

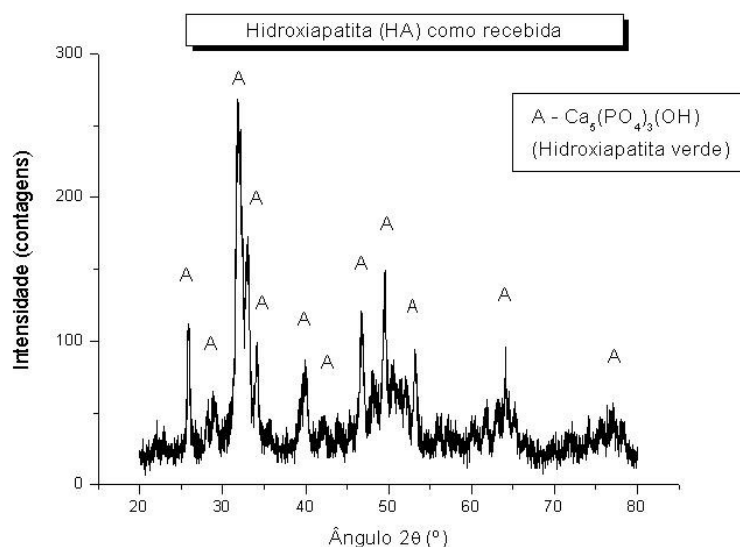
A **Tabela 1** indica a composição química da hidroxiapatita, determinada por fluorescência de raios X (FRX).

Tabela 1 – Resultados de fluorescência de raios X da hidroxiapatita, como recebida.

Componente	O	Ca	P	Mg	Sr	Si	Al	F	S	Na	K	Ni
% em massa	45,42	37,16	17,01	0,13	0,08	0,05	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,00
	8	8	8	1	3	1	5	2	9	7	3	5

Da análise das reflexões de difração de raios X (DRX) do pó cedido pela empresa Inside, vide **Figura 1**, identificaram-se os picos característicos da hidroxiapatita nesta amostra como recebida.

Figura 1 – Difratoograma de raios X da hidroxiapatita como recebida.



Titânia (TiO_2) – Foi utilizada neste trabalho a titânia comercial Kronos 2056, fornecida na forma de rutilo (fase cristalina tetragonal). Assim como aconteceu com a hidroxiapatita, foram realizados ensaios de fluorescência de raios X e difração de raios X na amostra, com o intuito de identificar as fases presentes e a composição química.

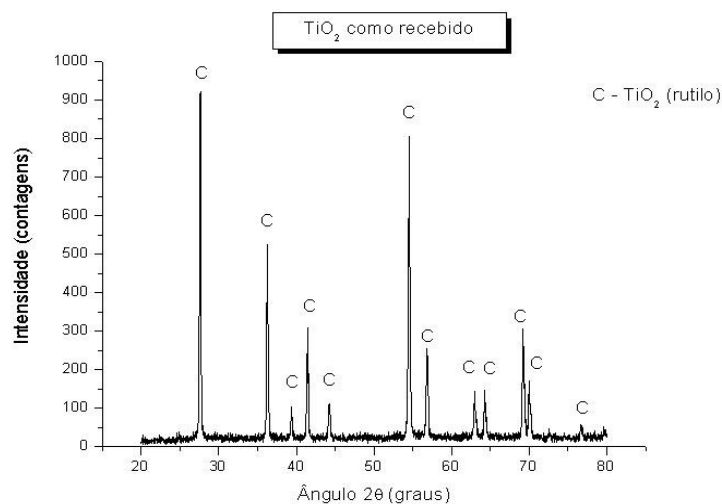
Os resultados da análise por fluorescência de raios X (FRX) estão indicados na **Tabela 2**, a seguir.

Tabela 2 – Resultados de fluorescência de raios X para a titânia, como recebida.

Componente	TiO_2	Al_2O_3	SiO_2	Na_2O	SO_3	CaO	P_2O_5	Fe_2O_3	NiO	As_2O_3
% em massa	95,084	3,586	1,106	0,115	0,033	0,028	0,023	0,009	0,009	0,007

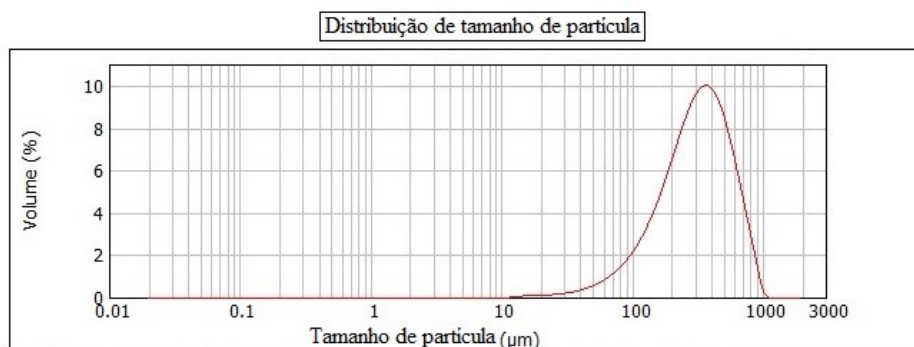
O resultado da análise de difração de raios X (DRX), na **Figura 2**, indicou a presença da fase rutilo.

Figura 2 – Difratoograma de raios X para a titânia como recebida.



Cera polimérica – A cera de polietileno utilizada neste trabalho foi a Licowax PE 520, gentilmente cedida pela empresa Clariant S/A, que volatiliza em temperaturas acima de 120°C. Utilizou-se o equipamento de difração a laser, marca/modelo Malvern Mastersizer 2000, do Laboratório de Materiais Cerâmicos do Ifes, campus Vitória, para verificar a distribuição do tamanho de partículas da cera polimérica. O resultado da faixa de distribuição do tamanho de partículas está ilustrado na **Figura 3**.

Figura 3 – Distribuição de tamanho de partícula da cera polimérica Licowax PE520.

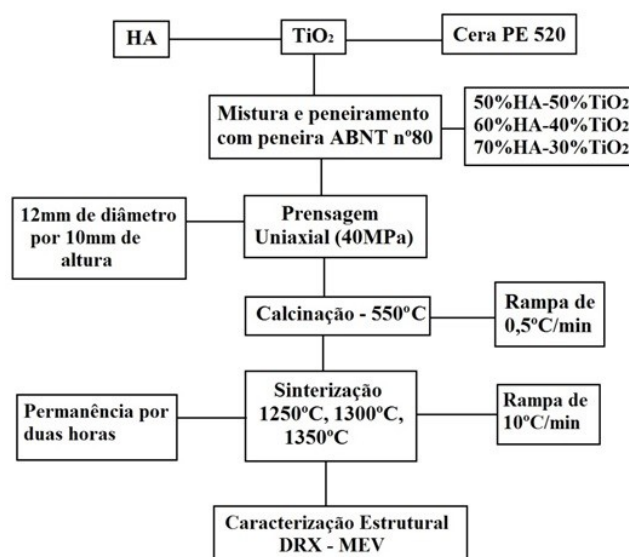


Os resultados analíticos do percentual acumulado da distribuição do tamanho de partículas da cera polimérica Licowax PE52, em volume, são os seguintes: $d_{10} = 119,742 \mu\text{m}$, $d_{50} = 316,748 \mu\text{m}$ e $d_{90} = 625,362 \mu\text{m}$. O resultado da área específica superficial foi de $0,0274 \text{ m}^2/\text{g}$, para essa mesma amostra.

Métodos

A metodologia utilizada está ilustrada na **Figura 4**, a seguir:

Figura 4 – Fluxograma detalhado da confecção dos corpos de prova e caracterização estrutural.



Inicialmente, foram determinadas as quantidades de massa para confecção das amostras a partir das Equações [A] e [B], referentes ao volume do cilindro e à densidade dos compósitos, respectivamente.

$$V_c = A \cdot h \quad [A]$$

onde V_c é o volume do cilindro [cm^3]; A é a área da seção transversal [cm^2]; h é a altura do cilindro [cm].

$$\rho = \frac{m}{V} \quad [\text{B}]$$

onde ρ é a densidade do material [g/cm^3]; m é a massa [g]; V é o volume [cm^3].

Foram utilizados os valores de densidade da hidroxiapatita de $3,156\text{g}/\text{cm}^3$ (GALDINO, ZAVAGLIA, 2012), da titânia de $4,35\text{g}/\text{cm}^3$ (GALDINO, ZAVAGLIA, 2012) e a partir do catálogo da Clariant (2011), a densidade da cera de polietileno é $0,93\text{g}/\text{cm}^3$.

Após aplicação da Equação [A], chega-se ao volume total do corpo de prova ($V_c=1,131\text{ cm}^3$) e também ao volume que deverá ser ocupado pela cera de polietileno ($V_{\text{cera}}=0,339\text{ cm}^3$) e pela mistura de hidroxiapatita-titânia ($V_{\text{HA-titânia}}=0,792\text{ cm}^3$).

Utilizando a Equação [B], conclui-se que a massa de cera de polietileno é $0,315\text{g}$, e a massa da mistura de hidroxiapatita-titânia é: $2,972\text{ g}$ para amostra 50%HA - 50% TiO_2 ; $2,878\text{ g}$ para amostra 60%HA - 40% TiO_2 ; e $2,783\text{ g}$ para amostra 70%HA - 30% TiO_2 .

As composições em massa de 50%HA - 50% TiO_2 (amostra A), 60%HA - 40% TiO_2 (amostra B) e 70%HA - 30% TiO_2 (amostra C), com volume de 30% de cera de polietileno foram misturadas por misturador planetário e peneiradas em peneira ABNT n°. 80.

Foram confeccionados 15 corpos de prova para cada composição. Os corpos de prova foram prensados uniaxialmente com pressão de 40 MPa , tendo os CPs verde as dimensões de 12 mm de diâmetro e 10 mm de altura.

Os corpos de prova foram calcinados a 550°C em rampa de aquecimento de $0,5^\circ\text{C}/\text{min}$, permanecendo nessa temperatura por 1 h para retirada da cera de polietileno. Em seguida, foram sinterizados nas temperaturas de 1250°C , 1300°C e 1350°C , em rampa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ permanecendo por 2 h em tais temperaturas. O resfriamento até a temperatura ambiente aconteceu dentro do forno.

Para análise microscópica dos compósitos, utilizou-se um microscópio eletrônico de varredura modelo SSX-550 Shimadzu do CEFET-MG, onde também foi analisada, além da topografia, a composição das fases através da espectroscopia de raios X por dispersão de energia (EDS).

Para análise de difração de raios X, utilizou-se um difratômetro, da marca Shimadzu XRD-7000, pertencente ao CEFET-MG, tubo de raios X com alvo de cobre, operado com uma corrente de excitação do filamento de 20 mA, tensão de 40 kV, radiação incidente característica do Cu ($\lambda_{\text{K}\alpha}$) monocromatizada por um monocromador curvo de grafite e, para identificação das fases, foi utilizada a base de dados do ICDD (PDF2 via CD-ROM). A medição das reflexões das amostras foi realizada num intervalo de 2θ : 20-80° no modo de varredura contínua com velocidade de 1°/min com passos de 0,02° a temperatura ambiente (23°C).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da microscopia eletrônica de varredura (MEV) para as diferentes proporções e temperaturas são apresentados nas figuras 5 a 10.

Figura 5 – Resultados da microscopia eletrônica de varredura da amostra A - 50%HA - 50%TiO₂, sinterizada a: (a) 1250°C; (b) 1300°C; e c) 1350°C.

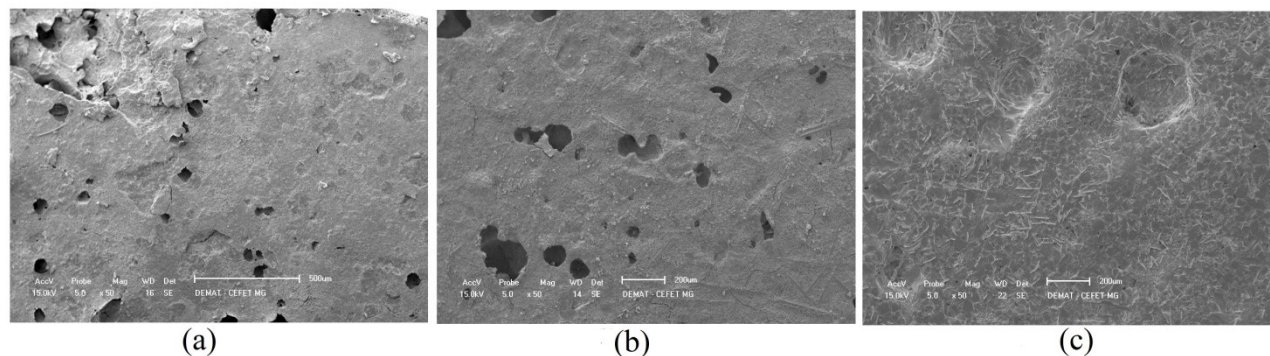


Figura 6 – Resultados da microscopia eletrônica de varredura da amostra B - 60%HA - 40%TiO₂, sinterizada a: (a) 1250°C; (b) 1300°C; e (c) 1350°C.

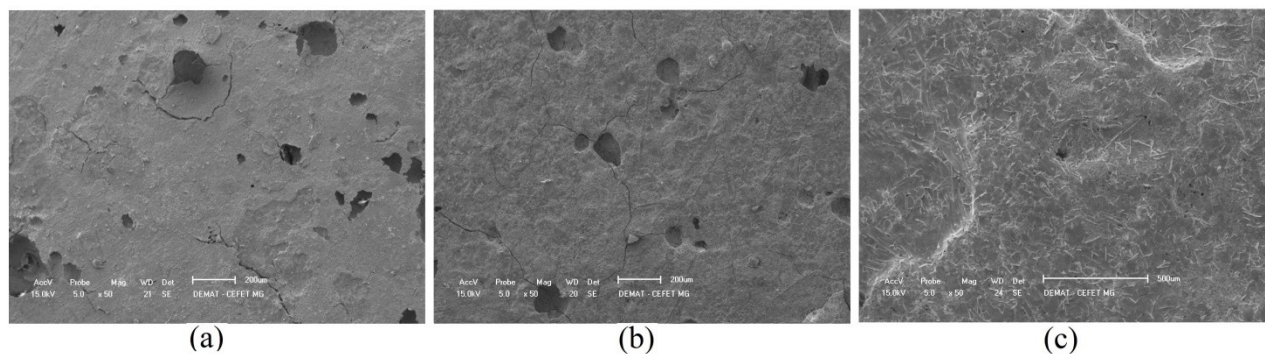
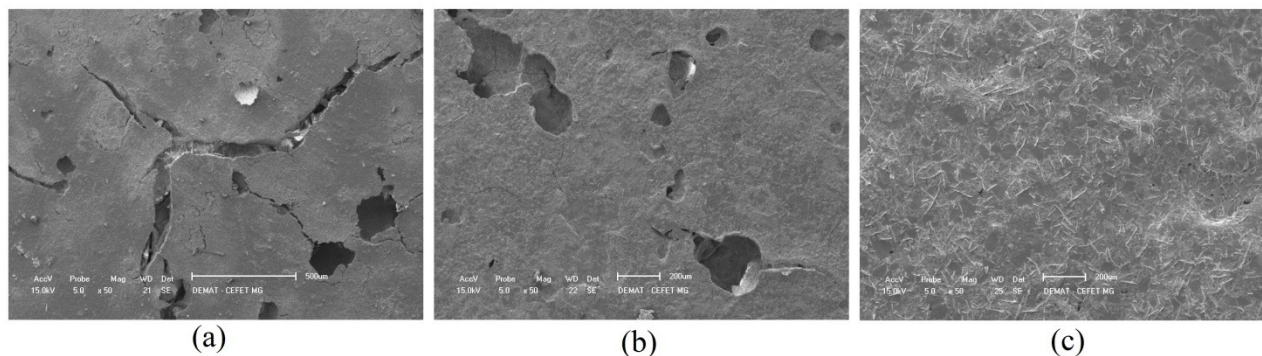


Figura 7 – Resultados da microscopia eletrônica de varredura da amostra C - 70%HA - 30%TiO₂, sinterizada a: (a) 1250°C; (b) 1300°C; e (c) 1350°C.



É possível observar, nas Figuras 5 a 7, que a superfície das amostras A, B e C apresentou porosidade, decorrente da eliminação da cera polimérica nas temperaturas trabalhadas neste artigo. A presença da porosidade aumenta a área superficial do compósito, proporcionando maior região para adesão de células, além de contribuir para uma possível migração de células e/ou atividades regenerativas no meio fisiológico (JOÃO *et al.*, 2016; BURG, PORTER, KELLAM, 2000).

Figura 8 – Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura mostrando detalhes da amostra A sinterizada a: (a) 1250°C; (b) 1300°C; e (c) 1350°C.

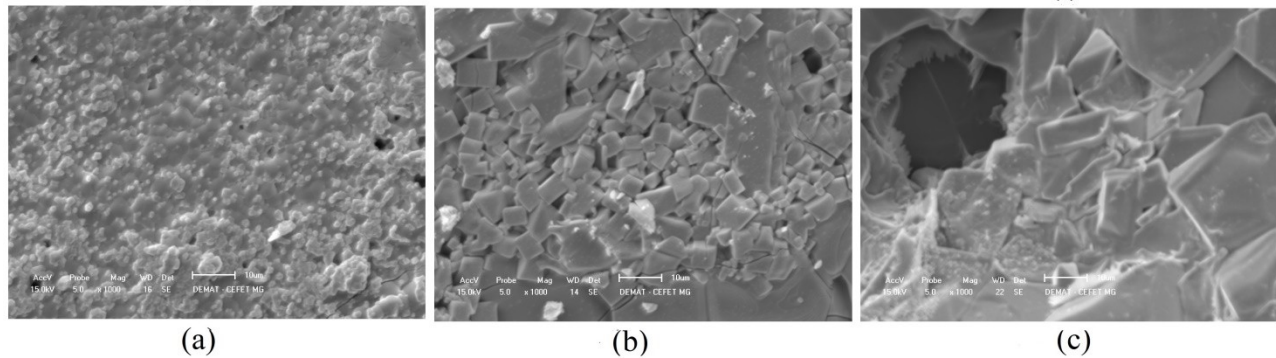


Figura 9 – Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura mostrando detalhes da amostra B sinterizada a: (a) 1250 °C, (b) 1300 °C e (c) 1350 °C.

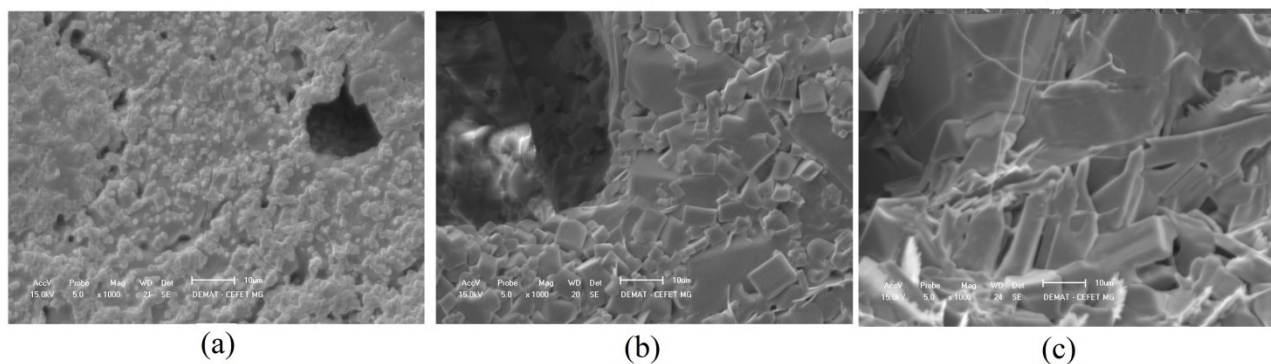
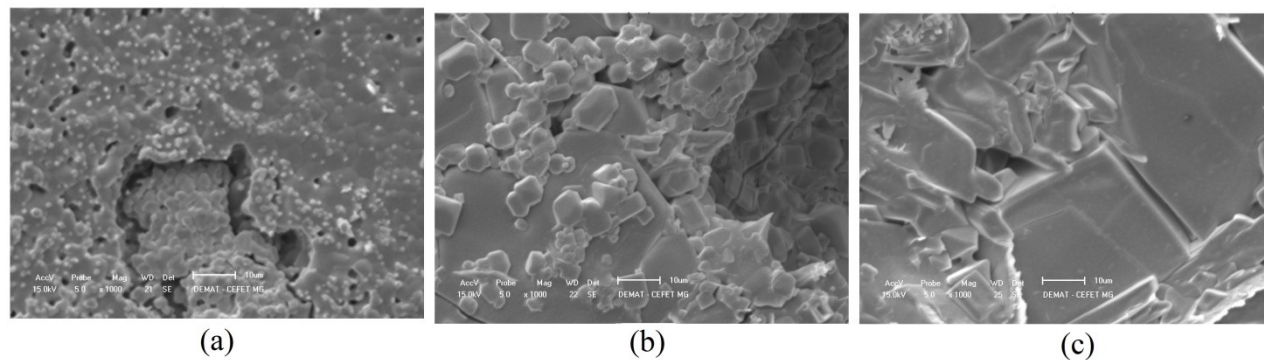


Figura 10 – Micrografias obtidas por microscopia eletrônica de varredura mostrando detalhes da amostra C sinterizada a: (a) 1250°C; (b) 1300°C; e (c) 1350°C.



Nas Figuras 8 a 10, observa-se o aspecto das partículas após sinterização. A 1250°C, todas as amostras apresentaram faixas de tamanho de partículas relativamente pequenas, configurando um nível de sinterização inferior ao das amostras em temperaturas de 1300°C e 1350°C. Também é possível observar que não foram geradas placas ou agregados de partículas, o que pode diminuir a resistência mecânica das amostras a 1250°C. Com o aumento da temperatura, houve aumento do tamanho de grão e formação de placas e agregados, devido à maior difusão de átomos de hidroxiapatita e de titânia. Com isso, houve diminuição da porosidade, pois as amostras se tornaram mais densas.

Dessa forma, a condição de sinterização mais adequada para a aplicação clínica de regeneração óssea seria a de tratamento térmico na faixa de 1250 °C, por apresentar tamanho de grãos menores, além de maior porosidade, que conferirá consequentemente maior área superficial, o que facilita o contato entre o implante e o tecido hospedeiro, favorecendo a justaposição ou ligação interfacial tecido-implante e, portanto, a osseointegração. Assim, provavelmente o período de remodelação tecidual ou formação da nova matriz extracelular será reduzido (NAGAN *et al.* 2007, VERCIK *et al.* 2003).

A metodologia para a preparação dos arcabouços (*scaffolds*) com cera polimérica é ainda incipiente; no entanto, neste trabalho se mostrou ser possível gerar uma distribuição da porosidade satisfatória em alguns compósitos estudados, com um possível aumento das propriedades mecânicas e controle da biodegradação pela proporção das fases presentes no compósito. Entretanto, o diâmetro de

poros, abaixo de 10 μm , pode acarretar problemas, tais como: dificuldade de migração celular no arcabouço cerâmico, baixa penetração dos fluidos corpóreos no implante e, ainda, menores taxas de dissolução do implante (NAGAN *et al.* 2007).

Os resultados da difração de raios X (DRX) para os arcabouços nas diferentes proporções de massa e temperatura podem ser vistos nas figuras 11, 12 e 13.

Figura 11 – Ensaio DRX realizado na amostra 50%HA-50%TiO₂ às temperaturas (a) 1250°C, (b) 1300°C e (c) 1350°C.

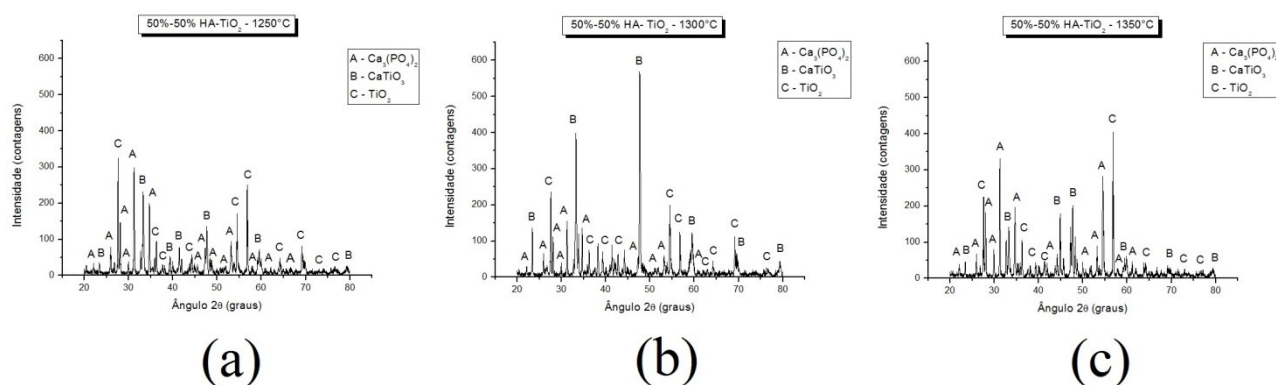


Figura 12 – Ensaio DRX realizado na amostra 60%HA-40%TiO₂ às temperaturas (a) 1250°C, (b) 1300°C e (c) 1350°C.

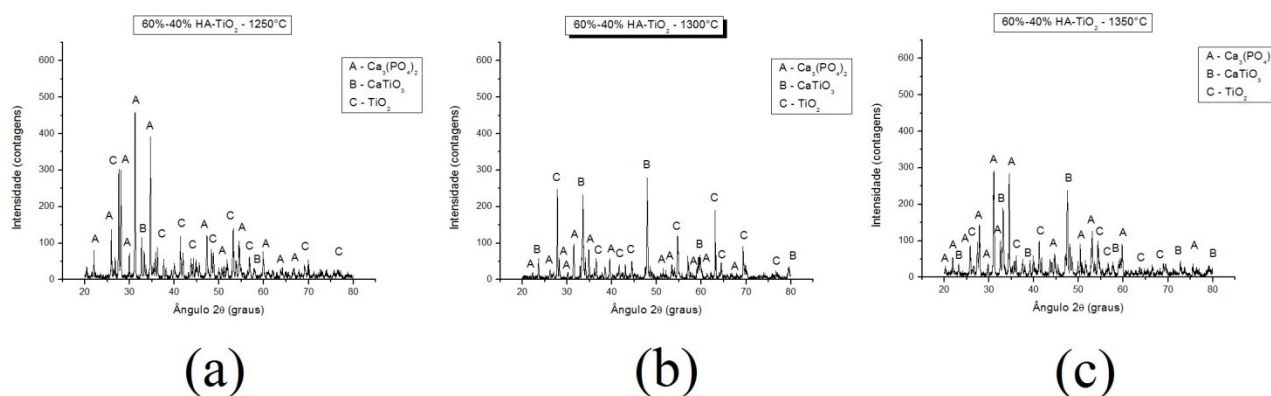
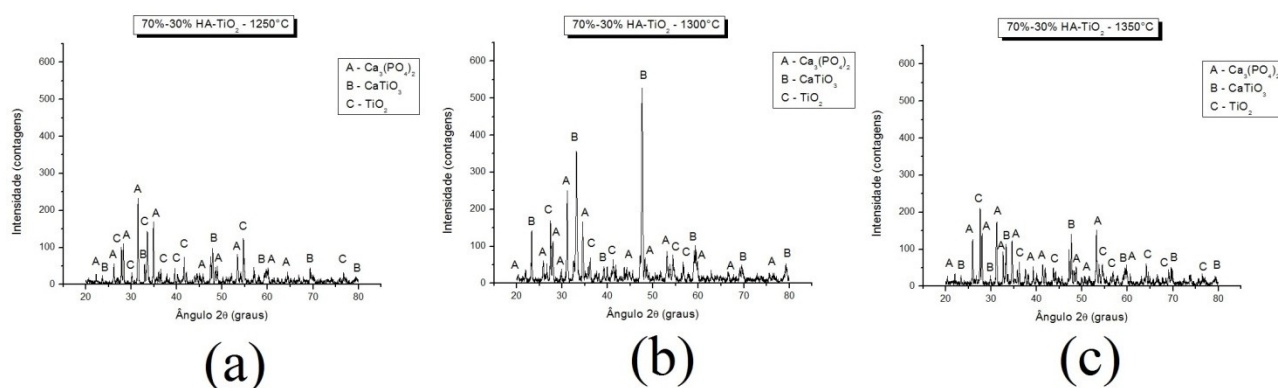


Figura 13 – Ensaio DRX realizado na amostra 70%HA-30%TiO₂ às temperaturas (a) 1250°C, (b) 1300°C e (c) 1350°C.



Observa-se que a sinterização proporcionou condições termodinâmicas e cinéticas para que ocorresse a reação entre a HA e o TiO₂ em todas as condições avaliadas, resultando na formação nesta temperatura do alfa fosfato tricálcico [α -Ca₃(PO₄)₂] e do titanato de cálcio [CaTiO₃], confirmados pelos arquivos do PDF2 (ICDD): 00-003-0713 e 00-002-0494, respectivamente. A reação provável entre a HA e o TiO₂ está descrita pela equação [C].



Marcelo *et al.* (2006), em estudos preliminares, mostraram que a formação de titanato de cálcio proporciona ganhos na densificação do compósito, melhorando assim sua resistência mecânica.

Podem ser observadas, ainda pela DRX, leves alterações nas intensidades dos picos, o que indica modificação nos parâmetros de rede cristalina. A presença da cera não foi detectada na análise, uma vez que a mesma volatiliza-se a faixa de temperatura da ordem de 120°C, mostrando ser uma metodologia de baixo custo, adequada para a fabricação de arcabouços para a engenharia de tecidos ósseos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi realizada a caracterização estrutural de compósitos porosos de hidroxiapatita-titânia com três composições diferentes, com o objetivo de descobrir se as amostras seriam porosas, para estimular a osseointegração, e se haveria transformação de fases, possibilitando os estudos para sua aplicação em reconstrução óssea.

As amostras foram confeccionadas pelo método da cera polimérica, e caracterização estrutural foi realizada a partir dos ensaios de espectroscopia eletrônica de varredura (MEV) e difração de raios X (DRX).

As três amostras apresentaram porosidade, sendo que o tamanho dos poros reduziu com o aumento da temperatura, devido ao aumento da energia térmica e à consequente difusão dos átomos, o que ocasionou o crescimento dos grãos. As amostras sinterizadas a 1350°C podem ser consideradas melhores, devido ao maior tamanho de grãos, além de formação de placas e agregados.

Como esperado, não houve resíduo de cera polimérica em nenhuma amostra, já que a cera volatilizou na calcinação com temperatura de aproximadamente 120°C. Houve transformação de fases com a presença de fosfato de cálcio e titanato de cálcio. A fase dióxido de titânio esteve presente em todas as amostras após a sinterização.

De forma geral, todas as amostras são indicadas para utilização em estudos futuros para aplicação em engenharia tecidual óssea. É necessário realizar a caracterização físico-mecânica do compósito, para então realizar os ensaios *in vitro*, e posteriormente os ensaios *in vivo*.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer: ao INCT-Biofabris, pela doação da titânia; à empresa Inside Materiais Avançados Ltda., pela hidroxiapatita; ao Labiomec/DEMA/FEM/UNICAMP pela infraestrutura física; ao CEFET-MG pela utilização do microscópio eletrônico de varredura e difratômetro de raios X para análise microestrutural; ao Ifes, pela bolsa de iniciação científica e pelo auxílio para apresentação do trabalho no 57º Congresso Brasileiro de Cerâmica.

REFERÊNCIAS

Revista Ifes Ciência, v. 3, nº 1, 2017 – Instituto Federal do Espírito Santo

BEST, S. M. et al. Bioceramics: Past, present and for the future. **Journal of the European Ceramic Society** **28**, 2008, p. 1319–1327

BLOM, A. Which scaffold for which application? **Curr. Orthop.**, v. 21, 2007, p. 280 – 287.

BURG, K. J. L.; PORTER, S.; KELLAM, J. F. Biomaterial developments for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 21, 2000, p. 2347 – 2359.

CARSON, J. S., BOSTROM, M. P. G. Synthetic bone scaffolds and fracture repair. **Injury**, v. 38, n. 1, 2007, p. S33 – S37.

CARTER, C. B.; NORTON, M. G. **Ceramic Materials: Science and Engineering**. New York: Spring Business Media, LLC, 2007, p. 93.

CLARIANT, Licowax PE 520, Product Data sheet waxes, Business Unit additives, 2011. Disponível em:

<http://www.siliconasyquimicos.com/index.php/component/k2/item/download/582_081d48b0739cecec2b2d7326b51aa77f>. Acesso em 03/01/2017.

COSTA, A. C. F. M. et al. Hidroxiapatita: Obtenção, caracterização e aplicações. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v 4.3, 2009, p 29-38.

FIDANCEVSKA, E. et al. Fabrication and characterization of porous bioceramic composites based on hydroxyapatite and titania. **Mater. Chem. Phys.**, 103, 2007, pp. 95–100.

FOMIN, A. et al. Composition, structure and mechanical properties of the titanium surface after induction heat treatment followed by modification with hydroxyapatite nanoparticles. **Ceramics International**, 42, 2016, p. 10838–10846.

GALDINO, A. G. S.; ZAVAGLIA, C. A. C.. Caracterização físico-mecânica de compósitos porosos de hidroxiapatita-titânia confeccionados pelo método da esponja polimérica. **Cerâmica**, v. 58, n. 347, 2012, p. 388-392.

HANNORA, A. E.; ATAYA S. Structure and compression strength of hydroxyapatite/titania nanocomposites formed by high energy ball milling. **Journal of Alloys and Compounds**, 658, 2016, p. 222-233.

HAUGEN, H. J. et al. Porous ceramic titanium dioxide scaffolds promote bone formation in rabbit peri-implant cortical defect model. **Acta Biomater.** 9 (2), 2013, pp. 5390–5399.

HENCH, L. L. et al. Biomactive materials to control cell cycle. **Mat. Res. Innovat**, v. 3, 2000, p. 313 – 323.

HENCH, L. L. et al. Biocompatibilidade, bioatividade e Engenharia de Tecidos, In: OREFICE, R. L.; PEREIRA, M. de M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: Fundamentos e Aplicações**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006, p. 481-506.

JOÃO, ALMEIDA, R., SILVA, J., BORGES, J. A simple sol-gel route to the construction of hydroxyapatite inverted colloidal crystals for bone tissue engineering. **Materials Letters** 185 (2016) 407–410.

KIM, H. W. et al. Hydroxyapatite coating on titanium substrate with titania buffer layer processed by sol-gel method. **Biomaterials**, 25, 2004, p. 2533–2538.

LANGER, R. Tissue Engineering. **Molecular Therapy**, v. 1, 2000, p. 12.

LIU, D. M. Porous hydroxyapatite bioceramics. **Key Engineering Materials**, v. 115, 1996, p. 209-232.

MARCELO, M. T. et al. Microstructural Characterization and Interactions in Ti- and TiH₂-Hydroxyapatite Vacuum Sintered Composites. **Materials Research**, v. 9, n. 1, 2006, p. 65–71.

NAGEM FILHO, H. et al. Engenharia tecidual dos biomateriais. **Innovations Implant Journal**, São Paulo, v. 01, n. 01, 2007, p. 54-62.

NAVARRO, M. et al. Biomaterials in orthopaedics. **J. R. Soc. Interface**, v. 5, 2008, p. 1137-1158.

PEREIRA, M. M.; VASCONCELOS, W. L.; ZAVAGLIA, C. A. C. Materiais cerâmicos – ciência e aplicação como biomateriais. In: OREFICE, R. L.; PEREIRA, M. de M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: Fundamentos e Aplicações**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2006, p. 61- 81.

SHAEFFLER, M.; COLOMBO, P. Cellular ceramics. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, 2005, p. 33.

SHACKELFORD, J. F. Bioceramics - **Advanced ceramics**; v. 1. Amsterdam: Taylor & Francis e-Library, 1999, p. 4-8.

SIDANE, D. et al. Study of the mechanical behavior and corrosion resistance of hydroxyapatite sol-gel thin coatings on 316 L stainless steel pre-coated with titania film. **Thin Solid Films**, 593, 2015, 71-80.

STIPNIECE, L. et al. Novel scaffolds based on hydroxyapatite/poly (vinyl alcohol) nanocomposite coated porous TiO₂ ceramics for bone tissue engineering. **Ceramics International**, 42, 2016, p. 1530-1537.

TABATA, Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. **J. R. Soc. Interface**, v. 6, 2009, p. S311-324.

TIAINEN, H.; WIEDERMER, D.; HAUGEN, H. J. Processing of highly porous TiO₂ bone scaffolds with improved compressive strength. **Journal of the European Ceramic Society** 33 (1), 2013, p. 15-24.

VERCIK, L. C. O. et al. Recobrimento de Apatitas “*in vitro*” sobre Titânio: Influência do Tratamento Térmico. **Eclética Química**, v. 28, n. 1, 2003, p. 25-31.