RANULFO BENEDITO DE PAULA MIRANDA

**Desenvolvimento de um compósito zircônia/vidro bioativo e
estudo de filmes finos de sílica micro padronizada contendo
nanohidroxiapatita aplicados sobre a zircônia**

São Paulo

2018

RANULFO BENEDITO DE PAULA MIRANDA

**Desenvolvimento de um compósito zircônia/vidro bioativo e
estudo de filmes finos de sílica micro padronizada contendo
nanohidroxiapatita aplicados sobre a zircônia**

Versão Corrigida

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Biomateriais e Biologia oral) para obter o título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Francisco Cesar

São Paulo

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Miranda, Ranulfo Benedito de Paula.

Desenvolvimento de um compósito zircônia/vidro bioativo e estudo de filmes finos de sílica micro padronizada contendo nanohidroxiapatita aplicados sobre a zircônia / Ranulfo Benedito de Paula Miranda ; orientador Paulo Francisco Cesar. -- São Paulo, 2018.

68 p. : fig., tab.; 30 cm.

Tese (Doutorado) -- Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Área de Concentração: Biomateriais e Biologia oral. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida

1. Zircônia - Odontologia. 2. Filmes finos - Odontologia. 3. Implantes dentários. 4. Hidroxiapatita - Odontologia. 5. Osteoblasto. I. Cesar, Paulo Francisco. II. Título.

Miranda RBP. Desenvolvimento de um compósito zircônia/vidro bioativo e estudo de filmes finos de sílica micro padronizada contendo nanohidroxiapatita aplicados sobre a zircônia. Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em: 11 / 05 / 2018

Banca Examinadora

Profa. Dra. Marcia Martins Marques

Instituição: FOUSP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Estevam Augusto Bonfante

Instituição: FOBUSP

Julgamento: Aprovado

Prof. Dr. Erick de Lima

Instituição:

Julgamento: Aprovado

DEDICATÓRIA

Assim como no mestrado, dedico a minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que eu conheci/interagi nesses exatos dez anos de Universidade de São Paulo.

“Scientia vinces”

Divisa da Universidade de São Paulo.

RESUMO

Miranda RBP. Desenvolvimento de um compósito zircônia/vidro bioativo e estudo de filmes finos de sílica micro padronizada contendo nanohidroxiapatita aplicados sobre a zircônia [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Corrigida.

Capítulo 1. A investigação teve como objetivo desenvolver filmes finos de sílica micropadronizada (FFSM) contendo micro-agregados de nanohidroxiapatita (nanoHA) que não ficassem totalmente cobertos pela sílica e assim pudessem interagir diretamente com as células vizinhas e o objetivo específico foi avaliar o efeito da presença de dois filmes (FFSM com ou sem a adição de nanohidroxiapatita) na resistência característica (σ_0) e no módulo de Weibull (m) de uma Y-TZP. Processamento sol-gel e litografia foram usados para aplicar o FFSM sobre os espécimes de Y-TZP. Três grupos experimentais foram produzidos: Y-TZP, Y-TZP+FFSM e Y-TZP+FFSM+nanoHA borrifada. Todas as superfícies foram caracterizadas por MEV/EDS e testadas em resistência à flexão em quatro pontos ($n=30$) em água a 37°C. A análise de Weibull foi usada para determinar σ_0 e m (método de probabilidade máxima). A Y-TZP foi recoberta com êxito com o FFSM e FFSM+nanoHA. Micrografias indicaram que os micro-agregados de nanoHA não foram totalmente cobertos pela sílica. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos experimentais para σ_0 e m . Essa investigação obteve sucesso em produzir filmes finos de sílica micropadronizada contendo micro-agregados de nanoHA que permaneceram expostos ao meio ambiente. Os filmes desenvolvidos não prejudicaram a confiabilidade estrutural da Y-TZP comercial, como confirmado pela estatística de Weibull. **Capítulo 2.** Objetivos: avaliar o efeito da concentração de vidro bioativo (VB), de zero e 10% em massa e da temperatura de sinterização (1.200°C e 1.300°C) na microestrutura, densidade relativa e resistência à flexão do compósito Y-TZP/VB. Material e métodos: os pós de Y-TZP e Y-TZP/VB foram prensados uniaxialmente e sinterizados a 1.200°C e 1.300°C por 1 hora. A microestrutura foi caracterizada pela análise de difração de raios X, microscopia eletrônica de varredura e espectroscopia de energia dispersiva (EDS). A densidade relativa foi calculada por meio dos valores de densidade obtidos pelo

princípio de Archimedes. Para a resistência à flexão, espécimes (n=6) foram fraturados no teste de resistência à flexão biaxial usando um dispositivo de pistão sobre 3 esferas em uma máquina universal de ensaios. Resultados: a adição de VB diminuiu o tamanho de grão do compósito, aumentou as porosidades e causou uma diminuição significativa na densidade relativa (Y-TZP/1.300°C=97,7%^a; Y-TZP/1.200°C=91,1%^b; Y-TZP/VB/1.300°C 79,7%^c e Y-TZP/VB/1.200°C 77,4%^d) e diminuiu também significativamente a resistência à flexão (em MPa, Y-TZP/1.300°C=628,3^a; Y-TZP/1.200°C=560,8^b; Y-TZP/VB=1.300°C=189,1^c e Y-TZP/VB/1.200°C=153,0^c). As fases cristalinas de zircônia cúbica estabilizada por cálcio e silicato de sódio zircônio foram formadas após a adição de VB. Conclusão: a adição de vidro bioativo na Y-TZP aumentou a porosidade e resultou na formação de zircônia cúbica estabilizada com cálcio e silicato de sódio zircônio. A adição de vidro também resultou na diminuição do tamanho de grão, densidade e resistência à flexão. Os espécimes sinterizados a 1.300°C mostraram valores de densidade superior e grãos maiores quando comparados ao grupo sinterizado a 1.200°C.

Palavras-chave: Filmes finos. Micro-padrões. Implantes dentários. Nanohidroxiapatita. Zircônia. Vidros bioativos. Propriedades mecânicas.

ABSTRACT

Miranda RBP. Development of a zirconia composite/bioactive glass and study of micropatterned silica thin films containing nanohydroxiapatite applied to zirconia [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2018. Versão Corrigida.

Chapter 1. This investigation aimed at developing micropatterned silica thin films (MSTF) containing nanoHA micro-aggregates that were not completely covered by silica so that they could directly interact with the surrounding cells and the specific objectives was to evaluate the effect of the presence of two films (MSTF with or without nanoHA addition) on the characteristic strength (σ_0) and Weibull modulus (m) of a Y-TZP. Sol-gel process and soft-lithography were used to apply the MSTF onto the Y-TZP specimens. Three experimental groups were produced: Y-TZP, Y-TZP+MSTF and Y-TZP+MSTF+sprayed nanoHA. All surfaces were characterized by SEM/EDS and tested for four-point flexural strength ($n=30$) in water at 37°C. Weibull analysis was used to determine m and σ_0 (maximum likelihood method). Y-TZP was successfully coated with MSFT and MSFT+nanoHA. SEM micrographs indicated that the micro-aggregates of nanoHA were not entirely covered by the silica. There was no statistically significant difference among the experimental groups for σ_0 and m . This investigation was successful in producing a micropatterned silica thin film containing nanoHA micro-aggregates that remained exposed to the environment. The developed films did not jeopardize the structural reliability of a commercial Y-TZP, as confirmed by the Weibull statistics. **Chapter 2.** Objectives: to evaluate the effect the bioactive glass (BG) concentration (0 and 10wt%) and the sintering temperature (1.200°C and 1.300°C) on the microstructure, relative density and flexural strength of the composite Y-TZP/BG. Methods: The Y-TZP and Y-TZP/BG powders were uniaxially pressed and sintered at 1.200°C or 1.300°C for 1 h. The microstructure was characterized by X-ray diffraction analysis, scanning electron microscopy and Energy Dispersive X-ray Spectroscopy. Relative density was calculated from density values obtained using the Archimedes' principle. For the flexural strength, specimens ($n=6$) were fractured in a biaxial flexural setup using a piston-on-3-balls fixture in a universal testing machine. Results: BG addition

decreased the grain size of the composite, increased porosity and caused a significant decrease in the relative density (Y-TZP/1.300°C=97.7%^a; Y-TZP/1.200°C=91.1%^b; Y-TZP/BG/1.300°C 79.7%^c and Y-TZP/BG/1.200°C 77.4%^d) and flexural strength (in MPa, Y-TZP/1.300°C=628.3^a; Y-TZP/1.200°C=560.8^b; Y-TZP/BG=1.300°C=189.1^c and Y-TZP/BG/1.200°C=153.0^c). The crystalline phases of calcium stabilized cubic zirconia and sodium zirconium silicate were formed after the addition of BG. Conclusion: Addition of bioactive glass to Y-TZP increased porosity and resulted in the formation of calcium stabilized cubic zirconia and sodium zirconium silicate. Also, glass addition resulted in decrease in grain size, density and flexural strength. Composite specimens sintered at 1.300°C showed the highest density values and larger grains compared to those sintered at 1.200°C

Keywords: Thin films. Micropatterning. Dental implants. Nanohydroxyapatite. Zirconia. Bioactive glass. Mechanical properties.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.1 - Microscopia eletrônica de varredura de filmes finos de sílica micropadronizado (FFSM) contendo micro agregados borrifados em diferentes concentrações: (a) 25,0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$; (b) 12,5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ and (c) 3,2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. As figuras também mostram micrografias eletrônicas de varredura e análise EDS da Y-TZP (d,g), filmes finos de sílica micropadronizado, FFSM (e,h) e FFSM/nanoHA 3,2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ (f,i). A imagem EDS visualizada em (i) corresponde apenas aos micros agregados de nanoHA indicados pela seta preta em (f). A seta branca (f) indica a região correspondente ao filme de sílica.35
- Figura 1.2 - Gráfico de Weibull mostrando a probabilidade de falha (P_f)37
- Figura 2.1 - Difração de raios X dos pós50
- Figura 2.2 -Micrografias eletrônicas de varredura da Y-TZP e Y-TZP/VB depois do acabamento e ataque térmico. Grupos Y-TZP (a) e Y-TZP/VB (b) sinterizados a 1.200°C/1h. Grupo Y-TZP (c) e Y-TZP/VB (d) sinterizados a 1.300°C/1h. Setas pretas indicam grãos maiores e irregulares e as setas brancas indicam poros52
- Figura 2.3 - Difração de raios X das pastilhas de Y-TZP e Y-TZP/VB: (a) Y-TZP sinterizada a 1.200°C/1h; (c) Y-TZP/VB sinterizado a 1.200°C/1h; (b) Y-TZP sinterizada a 1.300°C/1h; e (d) Y-TZP/VB sinterizado a 1.300°C/1h.....53
- Figura 2.4 - Micrografias eletrônicas de varredura e caracterização química dos espécimes de Y-TZP/VB por mapeamento elementar por Espectroscopia de energia difusa (EDS) (a e b), retro difusão (c e d) e EDS point (e e f). Grupo Y-TZP/VB sinterizado a 1.200°C/1h (a e c) e grupo Y-TZP/VB sinterizado a 1.300°C/1h (b e d)..55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Resistência característica (σ_0) e módulo de Weibull com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para o mesmo parâmetro valores seguidos pela mesma letra são estatisticamente	36
Tabela 2.1- Composição do pó cerâmico do compósito Y-TZP/VB.....	48
Tabela 2.2- Densidade teórica (p teórica) e média $\pm$ desvio padrão (coeficiente de variação) da densidade (p), densidade relativa (p relativa) e resistência à flexão (σ_f). Valores seguidos pela mesma letra são estatisticamente semelhantes ($p > 0.05$)	51

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	análise de variância
ATZ	<i>alumina toughened zirconia</i>
CaP	fosfato de cálcio
DRX	difração de raios X
EDS	espectroscopia de energia dispersiva
FFSM	filmes finos de sílica micropadronizada
HA	hidroxiapatita
HDMS	hexametildisilazano
ICDD	<i>International Centre for Diffraction Data</i>
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LTD	<i>low temperature degradation</i>
M	monoclínica
MTES	metiltrietoxissilano
MEV	microscopia eletrônica de varredura
nanoHA	nanohidroxiapatita
PDMS	polidimetilsiloxano
URF	unidades relativas de fluorescência
SS	silicato de sódio
SBF	<i>Simulated Body Fluid</i>
T	tetragonal
TEOS	tetraetilortossilicato
URF	unidades relativas de fluorescência
VB	vidro bioativo
Y-TZP	zircônia tetragonal estabilizada por ítria

LISTA DE SÍMBOLOS

$^{\circ}\text{C}$	graus Celsius
σ_0	resistência característica
m	módulo de Weibull
ρ	densidade
σ_f	resistência à flexão

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO I: FILMES FINOS DE SÍLICA MICRO-PADRONIZADA COM MICRO-AGREGADOS DE NANOHIIDROXIAPATITA PARA IMPLANTES DENTÁRIOS DE Y-TZP	25
1.1 Introdução.....	25
1.2 Revisão de literatura	27
1.2.1 Implantes cerâmicos	27
1.2.2 Alteração superficial	30
1.3 Proposição.....	31
1.4 Material e método	32
1.4.1 Preparação dos espécimes de Y-TZP	32
1.4.2 Desenvolvimento dos filmes finos de sílica micro padronizada (FFSM) e FFSM/nanoHA.....	32
1.4.3 Análise microestrutural e de Weibull	33
1.5 Resultados.....	34
1.5.1 Microestrutura.....	34
1.5.2 Análise de Weibull	35
1.6 Discussão	37
1.7 Conclusão	39
2 CAPÍTULO II: EFEITO DA ADIÇÃO DE VIDRO BIOATIVO E DA TEMPERATURA DE SINTERIZAÇÃO NA MICROESTRUTURA E RESISTÊNCIA À FLEÇÃO DO COMPÓSITO Y-TZP/VB.....	41
2.1 Introdução.....	41
2.2 Revisão de literatura	43
2.2.1 Vidros bioativos	43
2.2.1 Compósito Y-TZP/Vidros bioativos	44
2.3 Proposição.....	47

2.4 Material e métodos	47
2.4.1 Preparação do compósito Y-TZP/VB	47
2.4.2 Processamento dos espécimes	48
2.4.3 Caracterização dos espécimes	48
2.5 Resultados	50
2.5.1 Caracterização do pó	50
2.5.2 Densidade e resistência à flexão	51
2.5.3 Microestrutura	52
2.6 Discussão	56
2.7 Conclusão	58
REFERÊNCIAS	59

1 CAPÍTULO I: FILMES FINOS DE SÍLICA MICRO-PADRONIZADA COM MICRO-AGREGADOS DE NANOHIIDROXIAPATITA PARA IMPLANTES DENTÁRIOS DE Y-TZP

1.1 Introdução

O titânio é considerado o biomaterial padrão-ouro para substituir a raiz dentária. Boa biocompatibilidade e altas propriedades mecânicas são características que explicam o sucesso em longo prazo desse biomaterial [1, 2]. Entretanto, em certas situações clínicas, a coloração acinzentada do titânio pode prejudicar os resultados estéticos, como na reabilitação de pacientes com a linha do sorriso alto e/ou biotipo gengival fino [3]. Outros problemas relacionados aos implantes de titânio são as respostas alérgicas e a periimplantite [4, 5]. A zircônia tetragonal policristalina estabilizada por ítria (Y-TZP) tem sido utilizada como uma alternativa ao titânio devido à sua coloração esbranquiçada, a qual resulta em melhores resultados estéticos, pois evita a presença de halos escurecidos no tecido peri-implantar [3, 6]. Outra vantagem da Y-TZP em relação ao titânio é a baixa susceptibilidade à adesão bacteriana em sua superfície [7].

A Y-TZP tem sido utilizada amplamente na odontologia em diferentes aplicações, como bráquetes ortodônticos, coroas, próteses parciais fixas, intermediários e implantes dentários [6, 8, 9]. O sucesso desse biomaterial na área dentária é associada à sua excelente tenacidade a fratura em comparação as outras cerâmicas dentárias. Tenacidade à fratura é a capacidade do material resistir à propagação instável de trincas e, para a Y-TZP, essa propriedade é melhorada pelo mecanismo de tenacificação de transformação displaciva [10]. Esse fenômeno é iniciado quando o componente cerâmico está sobre tensão, o que leva à transformação de fase dos grãos da zircônia da fase cristalina tetragonal para a fase monoclinica, resultando em uma expansão volumétrica e consequentemente na geração de tensões de compressão ao redor de defeitos preexistentes dentro do material [11].

Um fator muito importante para o sucesso de qualquer biomaterial é a interação da sua superfície com as células dos tecidos locais. Um dos fatores que

afetam essa interação é a topografia superficial do material, que pode modular o comportamento celular. Estudos prévios mostram que as superfícies com topografia micropadronizada tem o potencial de melhorar a adesão, migração e proliferação celular, assim como induzir alterações morfológicas e diferenciação celular. Esses eventos são usualmente associados a uma osseointegração mais rápida e confiável [12, 13].

A Y-TZP é um biomaterial relativamente bioinerte, portanto alterações superficiais tem sido introduzidas para aumentar sua bioatividade, otimizando a osseointegração e reduzindo as taxas de falhas [14-17]. Essas alterações superficiais podem ser realizadas por adição ou remoção de material. Os métodos subtrativos envolvem ataque eletroquímico ou processamento mecânico, como jateamento e ablação a laser [14, 16, 18, 19]. Entretanto, essas técnicas resultam em uma transformação de fase indesejável e na geração de defeitos superficiais que podem afetar negativamente as propriedades mecânicas e consequentemente a confiabilidade estrutural do implante. Exemplos de métodos aditivos são os recobrimentos com cálcio e fosfato ou os filmes finos de sílica micropadronizados, que combinam litografia e síntese sol-gel. Um possível sinergismo entre essas duas últimas técnicas pode resultar na produção de superfícies com topografia controlada, homogeneidade química e baixo custo [15, 19, 20].

Cerâmicas de fosfato de cálcio (CaP) são amplamente utilizadas para melhorar a osseointegração e a regeneração óssea, mas devido à sua baixa resistência à flexão, tenacidade à fratura e dureza, esses materiais são normalmente usados como arcabouços, recobrimentos ou partículas bioativas integradas à superfície dos filmes [21]. A Hidroxiapatita (HA) é uma das cerâmicas de CaP mais usadas, sendo encontrada nos dentes e ossos humanos. Recentemente, grânulos de nanohidroxiapatita (nanoHA) foram desenvolvidos e resultados mostraram uma melhor proliferação celular quando comparados com grânulos de micro-hidroxiapatita [22]. O uso de micro-agregados de nanoHA como material bioativo associado com filmes finos de sílica micropadronizado tem demonstrado bom potencial de regeneração tecidual guiada [15].

Um trabalho pioneiro comparou a adesão celular e a orientação inicial das células da medula óssea humana cultivadas em dois diferentes filmes de sílica: liso e contendo sílica micro-padronizada. Os resultados mostraram que apenas o último causou um alongamento significativo das células, que se tornaram orientadas

paralelamente ao longo eixo das linhas durante os estágios iniciais da proliferação celular [23]. Um outro trabalho comparou a adesão das bactérias em espécimes de Y-TZP com e sem a presença de filmes finos de sílica. Espécimes revestidos com os filmes mostraram uma adesão bacteriana significativamente menor quando comparados com os espécimes sem revestimento [24]. Um estudo avaliou a resposta biológica de filmes finos de sílica micropadronizados contendo micro-agregados de nanoHA, entretanto, a análise microestrutural do filme mostrou que as partículas de nanoHA estavam completamente recobertas pelo filme de sílica, impedindo a interação direta das células com os micro-agregados [15]. Embora muitos estudos tenham caracterizado biologicamente os filmes finos de sílica micropadronizados, há uma carência de estudos avaliando os efeitos desse tipo de recobrimento na confiabilidade mecânica da Y-TZP [12, 13, 15, 19, 23-25]. Esse tipo de caracterização é relevante porque as alterações superficiais em materiais cerâmicos podem criar defeitos superficiais que diminuirão o tempo de vida clínica do biomaterial.

1.2 Revisão de Literatura

1.2.1 Implantes cerâmico

Quando comparados aos implantes de titânio, que estão relacionados a algumas reações imunes quando avaliados *in vivo*, a zircônia tetragonal estabilizada por ítria (Y-TZP) não desencadeia respostas locais ou sistêmicas quando usado como implante oral e, portanto, pode ser considerada como uma boa indicação para pacientes que possuem sensibilidade ao metal [6, 26]. Além da alta biocompatibilidade, a Y-TZP também é conhecida por permitir melhores resultados estéticos quando comparada ao titânio, especialmente em relação aos tecidos gengivais ao redor dos implantes. De fato, a coloração escurecida dos implantes de titânio pode comprometer o resultado estético em pacientes com o biotipo gengival fino ou em situações de exposição do implante devido à retração gengival [3].

No entanto, é importante ressaltar, que os implantes metálicos apresentam uma tenacidade à fratura que é geralmente de 6 a 10 vezes superior à dos implantes cerâmicos e a Y-TZP é bioinerte [27]. Um material bioinerte tem uma interação pobre com os tecidos vivos circunvizinhos e essa característica pode afetar negativamente o processo de osseointegração [28]. No entanto, existem muitos estudos e desenvolvimentos com propostas para resolver esse problema geralmente por meio de modificações superficiais da superfície do implante de zircônia, a fim de aumentar a integração com o osso [14-16, 29].

O grande sucesso atual da Y-TZP e sua diversidade de aplicações com relativas altas taxas de sucesso se iniciou com Garvie nos anos 70, que se referiu a esse material como uma cerâmica equivalente ao aço (*ceramic steel*). Geralmente a fase tetragonal da zircônia apenas existe nas temperaturas entre 1.170°C e 2.370°C, enquanto a fase monoclinica ocorre em temperaturas inferiores a 1.170°C e a fase cúbica em temperaturas superiores a 2.370°C. Ao dopar a zircônia com ítria, foi possível manter a fase cristalográfica tetragonal à temperatura ambiente [11]. Quando a Y-TZP é submetida a tensões, como por exemplo as originadas na mastigação, ocorre a transformação da fase tetragonal para a fase monoclinica (T-M). Essa transformação é acompanhada de um aumento volumétrico ao redor de 3 e 5% que gera tensões de compressão ao redor da ponta de defeitos preexistentes no material e dificulta a propagação desses. Todo esse processo leva a um aumento na capacidade da Y-TZP de resistir à propagação instável de trincas, tornando-a a cerâmica odontológica com maior tenacidade a fratura [10, 30].

Embora a Y-TZP seja atualmente o principal biomaterial usado para a produção de implantes dentários, os problemas clínicos com as próteses de quadril de Y-TZP nos anos 2000 demonstraram que este material seria susceptível ao envelhecimento por meio do fenômeno de degradação a baixa temperatura (*aging* ou *low temperature degradation* – LTD). Posteriormente, esse episódio foi associado a um método de processamento de lotes específicos de zircônia que falharam [31]. Até hoje, o fenômeno de LTD ainda não é totalmente compreendido e a literatura se mostra controversa em relação ao efeito desse fenômeno nas propriedades mecânicas da Y-TZP, enquanto alguns mostram um aumento na resistência à flexão [32-34], outros mostram uma redução [35, 36].

Sabe-se que essa degradação está associada à simples presença de umidade em contato com a Y-TZP e consiste na transformação espontânea e

progressiva dos grãos de zircônia da fase cristalina tetragonal para a fase monoclinica. Inicialmente, os efeitos deste fenômeno são observados em escala nanométrica sem causar muito perigo para a integridade do material. No entanto, esses defeitos podem evoluir lentamente e se transformar em alterações macroscópicas, como rugosidade superficial e micro-trincas na superfície da Y-TZP, e consequentemente causar a falha da cerâmica [30, 37].

A microestrutura da Y-TZP utilizada como implantes dentais é composta de grãos tetragonais no formato equiaxial que foram sinterizados com densidade teórica próxima a 100% [30, 38]. Os grãos foram mantidos com tamanho que variaram entre 0,2 a 1 μm , uma vez que grãos maiores resultam na instabilidade da fase tetragonal [39]. Outro importante componente presente da Y-TZP com aplicação odontológica é a alumina, que começou a ser adicionada em pequenas concentrações (0,25% em massa) ao pó cerâmico para facilitar a sinterabilidade e consequentemente a densidade final [40]. Mais tarde, foi observado que a adição de alumina evitava a degradação a baixas temperaturas [41].

Além da Y-TZP, outros compósitos cerâmicos policristalinos alternativos estão sendo desenvolvidos, com o objetivo de manter as boas propriedades mecânicas da Y-TZP, melhorar a resposta biológica e aumentar a estabilidade *in vivo*. Um desses compósitos é a alumina reforçada com zircônia (ATZ, *alumina toughened zircônia*), que consiste de uma mistura de 20% em massa de alumina e 80% de Y-TZP. Trabalhos mostram que esse material tem uma maior resistência, menor susceptibilidade ao LTD e uma capacidade de osseointegração semelhante à Y-TZP [42, 43]. Outro compósito em desenvolvimento é o Y-TZP/TiO₂, que mostra um maior crescimento celular que a Y-TZP e capacidade de formar hidroxiapatita quando imerso em SBF [44, 45]. No entanto, ainda são necessários mais estudos *in vivo* com esses compósitos, para depois serem realizados estudos clínicos.

Existem muitos estudos *in vivo* que mostram que implantes de Y-TZP com alterações superficiais apresentam níveis de osseointegração comparáveis à dos implantes de titânio [46]. Em relação aos estudos clínicos, enquanto para os implantes de titânio existem muitos que superam 10 anos, para os implantes de Y-TZP nenhum realizou acompanhamentos tão longos. Um trabalho avaliou 831 implantes de Y-TZP por cinco anos, e a taxa de sucesso foi de 95% [47]. Já outro mostrou uma taxa de sucesso de apenas 82% após três anos de acompanhamento de 170 implantes [48]. Um estudo acompanhou 20 implantes em áreas estéticas por

um período de quatro anos e apresentou uma taxa de sucesso de 100% [49]. Outro estudo acompanhou 105 implantes de Y-TZP por três anos e observou uma pequena perda óssea no primeiro ano, aposição óssea no terceiro ano e uma taxa de sucesso de 95,4% [50]. Porém, todos os estudos afirmam que apesar do grande potencial que os implantes de Y-TZP mostram, ainda são necessários estudos clínicos com maior número de pacientes e períodos maiores de acompanhamento.

1.2.2 Alteração superficial

As alterações superficiais realizadas nos implantes dentários tem sido desenvolvidas com a finalidade de melhorar as respostas biológicas e favorecer o processo de osseointegração. Antes das alterações superficiais, os implantes usinados foram usados por muito tempo. Esses implantes seguiam os protocolos clássicos e muitos meses eram fundamentais para se obter a osseointegração. Consequentemente, com a evolução da implantodontia, implantes com mudanças químicas e topográficas foram substituindo os implantes usinados [51, 52].

São muitas as formas de alterar a superfície de um implante. Uma forma é por meio do jateamento de partículas de alumina na superfície da Y-TZP, antes da sinterização final dessa cerâmica. Os resultados mostraram que a rugosidade da Y-TZP foi aumentada e a adesão de osteoblastos foi melhorada nas superfície jateada em comparação a Y-TZP não jateada [14]. Uma outra metodologia envolve a utilização simultânea de jateamento e ataques ácidos (o ácido hidrófluorídrico por 15 minutos). Os resultados mostraram que as células tronco humanas semeadas nessa superfície apresentaram uma maior proliferação e diferenciação que aquelas sem esse tratamento [16]. A literatura também relata a utilização do laser como uma forma de alterar a superfície de implantes dentários e com grande potencial de promover a diferenciação de células tronco em osteoblastos [18].

Outras metodologias envolvem a adição de uma camada de revestimento aos implantes dentários. Um desses métodos é o recobrimento biomimético que possibilita a formação de hidroxiapatita na Y-TZP sem alterar suas propriedades mecânicas. Esse método consiste na imersão do material em uma solução de silicato de sódio (SS) por um período de sete dias a 37°C e depois são imersos por

sete dias novamente em uma solução de composição iônica semelhante ao plasma sanguíneo (SBF – *Simulated Body Fluid*) em uma concentração 1,5 vezes superior ao SBF (1,5 SBF) [29]. Outra técnica com grande potencial envolve criar micro padrões bioativos de sílica sobre a Y-TZP, essa técnica envolve a síntese sol gel da sílica e a litografia branda. Estudos mostram que esses micro-padrões interferem na orientação, morfologia, proliferação e diferenciação celular [15, 25].

No entanto, em comparação com o titânio ou as ligas de titânio, a Y-TZP apresenta menor tenacidade à fratura. [27]. São muitos os fatores que podem levar à falha do implante, como os defeitos de fabricação, colocação e posição inadequada, acúmulo de tensões durante a mastigação e defeitos originários da alteração superficial [53]. Dessa forma, ao realizar uma modificação superficial de um implante cerâmico, seria mandatório realizar a caracterização mecânica, para determinar se essas alteração pode ou não favorecer a fratura do implante.

1.3 Proposição

O presente trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de filmes finos de sílica micro-padronizados contendo micro-agregados não completamente cobertos por sílica, para que esses possam interagir diretamente com as células circundantes e como objetivo específico avaliar o efeito da presença de dois filmes (FFSM com ou sem a adição de nanohidroxiapatita) na resistência característica (σ_0) e no módulo de Weibull (m) de uma Y-TZP. A hipótese nula foi de que os filmes aplicados não afetariam as propriedades mecânicas da Y-TZP .

1.4 Materiais e métodos

1.4.1 Preparação dos espécimes de Y-TZP

As barras de Y-TZP para a caracterização mecânica foram obtidas a partir de blocos comerciais parcialmente sinterizados (Vita Zahnfabrik, Alemanha) cortados com um disco de diamante (Isomet 1000, Buehler, Lake Bluff, EUA) com irrigação de água. Todas as arestas foram chanfradas, de acordo com a ISO 6872:2008 [54]. Os espécimes foram sinterizados no forno Zyrcomat (Vita Zahnfabrik, Alemanha) a 1530°C/2 horas. O tamanho final dos espécimes após a sinterização foi de aproximadamente 1,7 mm x 4,0 mm x 24,0 mm.

1.4.2 Desenvolvimento dos filmes finos de sílica micropadronizada (FFSM) e FFSM/nanoHA

Uma metodologia combinada de litografia e sol-gel foi usada para produzir FFSM na superfície dos espécimes de Y-TZP [15, 19, 20]. Filmes finos de SiO₂ híbridos foram produzidos através de um processo sol-gel com catálise ácida em uma única fase, usando metiltrietoxissilano (MTES, Sigma-Aldrich, EUA) e tetraetilortosilicato (TEOS, Sigma-Aldrich, EUA) como precursores de SiO₂. Álcool, ácido acético e nítrico atuaram como solventes e catalisadores respectivamente. O sol foi preparado a 40°C por 3 horas e foi envelhecido por 24 horas a 4°C.

A superfície micropadronizada foi criada pelo método de litografia. Fotolitografia UV foi usada para produzir o modelo mestre com linhas (5 µm de altura e 10 µm de espaçamento entre elas) em uma sala limpa classe 100. Subsequentemente, moldes negativos de polidimetilsiloxano. (PDMS, Silastic T-2, Dow Corning, EUA) foram obtidos pela mistura de catalisador e pasta base, os quais foram depositados sobre o modelo mestre. Em seguida, os moldes negativos foram usados para imprimir os sois de SiO₂ nos espécimes de Y-TZP. Os moldes de PDMS foram removidos dos espécimes de Y-TZP quando a sílica estava no estado

gel. Para o grupo FFMSM/nanoHA, uma solução de álcool com micro agregados de nanoHA (nanoHA, Fluidinova SA, Portugal) em concentrações ($\mu\text{g}/\mu\text{l}$) de 25, 12,5 e 3,2 foram borrifadas diretamente no filme micro-padronizado de sílica. Os espécimes foram então tratados termicamente a 500°C por 60 minutos com uma taxa de aquecimento de $5^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

1.4.3 Análise microestrutural e de Weibull

As análises morfológica, topográfica e química foram realizadas com microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de energia dispersiva (EDS, FEI Quanta 400FEG ESEM/EDAX Genesis X4M, EUA). Todos os espécimes foram revestidos por pulverização com um filme fino de paládio-ouro.

Para a análise de Weibull, a resistência à flexão em quatro pontos (σ_f) foi determinada usando uma máquina universal de ensaios (EMIC DL 2000, Brasil) com uma taxa de carregamento de 0,5 mm/min com espécimes ($n=30$ para cada grupo) imersos em água. A resistência à flexão foi calculada de acordo com a equação 1:

$$\sigma_f = \frac{3 P l}{4 w b^2} \quad (1)$$

onde, P é a carga de fratura (N), l é a distancia entre os apoios (20 mm), w é a largura (mm) e b é a espessura (mm). O módulo de Weibull (m) e a resistência característica (σ_0), com os respectivos limites superiores e inferiores dos intervalos de confiança de 95% foram calculados usando o método de probabilidade máxima.

1.5 Resultados

1.5.1 Microestrutura

A figura 1.1a-c mostra micrografias de espécimes de Y-TZP revestidos com os filmes bioativos. Os micro-agregados de nanoHA apresentaram formato esférico e estavam localizados sobre ou entre as linhas do filme. A distribuição dos micro-agregados nos filmes de sílica foi heterogênea. Na figura 1.1a-b, é possível observar muitos micro-agregados localizados nos espaços entre as linhas formadas pelo filme de sílica. Em alguns casos, os micro-agregados formaram pontes de nanoHA que conectavam duas linhas adjacentes. Essas pontes não foram observadas quando a menor concentração ($3.2 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) foi utilizada (Figura 1.1c). Considerando-se que uma melhor distribuição dos micro-agregados pode resultar na otimização do alinhamento celular, o filme com menor concentração de nanoHA foi escolhido para os testes mecânicos.

A figura 1.1d-f mostra micrografias eletrônicas de varredura da superfície dos três grupos avaliados no presente estudo. O grupo Y-TZP (Figura 1.1d) mostra uma estrutura totalmente cristalina, em que os grãos de zircônia podem ser observados. Para o grupo FFSM (Figura 1.1e), é possível observar linhas com $5 \mu\text{m}$ de largura separadas entre si por um espaço de $10 \mu\text{m}$. O grupo FFSM/nanoHA (Figura 1.1f) mostram a mesma característica já descritas para a Figura 1.1c. A análise de EDS da Y-TZP identificou os elementos Zr e O (Figura 1.1g). Para o grupo FFSM, os elementos Zr, O e Si (Figura 1.1h) foram detectados. Para o grupo FFSM/nanoHA, a região correspondente ao filme de sílica (região 1, indicada por uma seta branca) mostrou composição similar àquela encontrada no grupo FFSM e a região correspondente aos micro-agregados de nanoHA (região 2, indicada pela seta preta) mostrou presença de Ca, P, O e Si (Figura 1.1i).

Figura 1.1 - Microscopia eletrônica de varredura de filmes finos de sílica micropadronizado (FFSM) contendo micro agregados borrifados em diferentes concentrações: (a) 25,0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$; (b) 12,5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ e (c) 3,2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$. As figuras também mostram micrografias eletrônicas de varredura e análise EDS da Y-TZP (d,g), filmes finos de sílica micropadronizado, FFSM (e,h) e FFSM/nanoHA 3,2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ (f,i). A imagem EDS visualizada em (i) corresponde apenas aos micros agregados de nanoHA indicados pela seta preta em (f). A seta branca em (f) indica a região correspondente ao filme de sílica.

1.5.2 Análise de Weibull

A tabela 1.1 mostra a resistência característica (σ_0) e o módulo de Weibull (m) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% para todos os grupos experimentais. Os valores de resistência (MPa) foram de respectivamente 559,4 para o grupo Y-TZP, 532,7 para o grupo FFSM e 519,2 para o grupo FFSM/nanoHA.

Não foi encontrada diferença estatística significativa entre os três grupos experimentais para ambos os parâmetros avaliados (σ_0 e m). A resistência característica representa o nível de tensão em que 63,2% dos espécimes irão falhar, e o módulo de Weibull reflete a confiabilidade estrutural dos espécimes testados. Um alto módulo de Weibull indica que houve uma pequena variação nos dados de resistência e, portanto, o comportamento mecânico do implante cerâmico será mais previsível. Na figura 1.2, é possível observar a relação entre a probabilidade de fratura e a tensão de fratura (gráfico de Weibull) para os três grupos estudados. As três curvas de regressão mostram inclinação semelhante e estão posicionadas próximas umas das outras no gráfico, indicando que os filmes desenvolvidos não causam alterações na confiabilidade estrutural das barras de Y-TZP.

Tabela 1.1 - Resistência característica (σ_0) e módulo de Weibull com seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Para o mesmo parâmetro valores seguidos pela mesma letra são estatisticamente semelhantes

	Grupos		
	Y-TZP	FFSM	FFSM/nanoHA
Resistência Característica (MPa)	559,4 ^a (536,4 – 582,4)	532,7 ^a (506,7 – 558,7)	519,2 ^a (489,2 – 549,2)
Módulo de Weibull	9,8 ^a (7,2 – 13,1)	8,3 ^a (6,1 – 11,1)	7,0 ^a (5,2 – 9,4)

Figura 1.2 Gráfico de Weibull mostrando a probabilidade de falha (P_f) em função da tensão

1.6 Discussão

Os resultados desse estudo podem ser considerados inovadores porque o método de processamento utilizado para produzir o FFSM permitiu que os microagregados de nanoHA se ligassem ao filme, sendo que parte da superfície dos agregados ficasse exposta ao meio ambiente. Os desenvolvimentos anteriores não conseguiram alcançar uma topografia de superfície tão otimizada porque, em suas metodologias, os micro-agregados foram adicionados diretamente aos precursores da sílica (TEOS e MTES) durante a síntese do filme, que é realizada sob agitação constante por aproximadamente 3 horas. Nesse estudo prévio, a adição de partículas bioativas ocorreu antes da etapa de estampagem, em que os filmes ainda estavam no estado sol. Como resultado, os micro-agregados de nanoHA se tornaram totalmente cobertos pelo filme de sílica, impedindo assim o contato direto com as células circundantes [15].

O presente estudo obteve êxito ao melhorar a técnica que produziu uma solução de álcool contendo nanoHA, a qual foi borrifada diretamente nos filmes finos de sílica. É importante enfatizar que esse procedimento ocorreu quando a sílica já estava no estado gel, portanto evitando a completa imersão das partículas bioativas dentro do filme. A presença de Ca e P detectados pela análise de EDS (Figura 1.1i) confirmam que as partículas bioativas estavam disponíveis na superfície do filme.

Outro importante desenvolvimento da presente investigação foi a determinação da concentração ideal de micro-agregados de nanoHA na solução de álcool. Encontrar a melhor concentração para essa solução é a chave para se obter o melhor desempenho desse tipo de filme, porque uma quantidade excessiva de partículas (Figura 1.1a-b) irá cobrir as linhas de superfície e esconder a textura criada, comprometendo a regeneração tecidual guiada. Considerando que os micro-agregados apresentam um tamanho médio de 4,0 μm e que o espaçamento entre as linhas é de 10 μm , é evidente que uma intensa aglomeração das partículas pode preencher completamente esse espaçamento, o que pode minimizar ou suprimir completamente o efeito do alinhamento celular. É importante notar que o grupo com menor concentração de micro-agregados foi o único que não teve a topografia de micro-padrões criticamente afetada pelo borrifamento de nanoHA, e esse é o motivo pelo qual esse grupo foi o escolhido para ser testado em relação às propriedades mecânicas e biológicas.

Com relação às propriedades mecânicas da Y-TZP em função dos diferentes tipos de superfície, não foram encontradas diferenças estatísticas para a resistência característica e o módulo de Weibull para os três grupos testados, portanto, a primeira hipótese nula foi aceita. Esses resultados confirmaram que a aplicação dos filmes desenvolvidos nesse trabalho, com ou sem os micro-agregados de nanoHA, não prejudicam a resistência mecânica e a confiabilidade estrutural da Y-TZP. A inclinação similar das curvas de regressão mostradas na Figura 1.2 são relacionados ao fato de que o módulo de Weibull dos três grupos testados são estatisticamente semelhantes, sugerindo que a população de defeitos superficiais da Y-TZP não foi afetada significativamente pela aplicação dos filmes.

A próxima etapa do trabalho consistiria na caracterização biológica *in vitro* com células gengivais, ósseas e tronco. Uma série de estudos [15, 24, 25, 55] já tinha mostrado que a presença dos micro-padrões de sílica na superfície do biomaterial resultou numa morfologia celular alongada e promoveu o alinhamento

das células ao longo das linhas, um fenômeno também conhecido como orientação de contato, em que as células respondem naturalmente às características das estruturas em escala sub-micrométrica [56]. Esse fenômeno é usualmente explicado pela influência que as superfícies com micro-padrões exercem na dinâmica e mobilidade do citoesqueleto celular e consequentemente na morfologia e orientação celular [57, 58].

Um trabalho prévio mostrou que as células sobre Y-TZP sem a aplicação do filme apresentam distribuição aleatória [19] e outro que a química superficial dos micro padrões, que possuem uma alta concentração de silício, podem colaborar para a interação das células com o filme [59]. Além disso, a literatura tem mostrado que a adição de nanoHA a diferentes biomateriais aumenta a adsorção de proteínas específicas e a adesão celular. Características como a liberação de íons (cálcio e fósforo), a similaridade química com o osso e as dimensões nanométricas também ajudariam no comportamento biológico. Portanto, a superfície desenvolvida no grupo FFSM/nano teria grande potencial de aumentar a proliferação celular, estimular a diferenciação celular e melhorar a formação óssea [22, 40, 60-65].

1.7 Conclusão

A investigação obteve sucesso em produzir filmes finos de sílica micropadronizados contendo micro-agregados de nanoHA que permaneceram expostos ao meio ambiente, aumentando as oportunidades de interação com as células do corpo humano. Os filmes desenvolvidos não prejudicaram a confiabilidade estrutural da Y-TZP comercial, como confirmado pela estatística de Weibull.

2 CAPÍTULO II: EFEITO DA ADIÇÃO DE VIDRO BIOATIVO E DA TEMPERATURA DE SINTERIZAÇÃO NA MICROESTRUTURA E RESISTÊNCIA À FLEXÃO DO COMPOSITO Y-TZP/VB

2.1 Introdução

Nos últimos anos, a aplicação da zircônia tetragonal estabilizada por ítria (Y-TZP) na Odontologia tem aumentado fortemente. Atualmente, esse material é usado em ortodontia, próteses parciais fixas, intermediários e implantes dentários [8, 42, 66, 67]. A grande popularidade da Y-TZP resultado é uma consequência das suas boas propriedades mecânicas, excelente biocompatibilidade, baixa adesão de biofilme, estética aceitável e os significantes avanços no processamento por meio da tecnologia CAD/CAM.

Uma importante vantagem da Y-TZP em relação às outras cerâmicas dentárias é sua tenacidade à fratura, que é muito maior do que aquela mensurada para porcelanas feldspáticas ou para as vitro-cerâmicas. Quanto maior a tenacidade à fratura de um material, maior é a sua capacidade de suportar a propagação de instável de trincas à partir de um defeito pré-existente [27]. No caso específico da Y-TZP, essa habilidade é explicada pelo fenômeno conhecido como transformação martensítica. Essa transformação ocorre quando o material cerâmico está sob tensão, deflagrando a transformação de grãos da fase tetragonal para a fase monoclinica. Como resultado, ocorre uma significativa expansão volumétrica dos grãos, que geram tensões de compressão ao redor das trincas, evitando assim a sua propagação [11, 30].

O material padrão-ouro para produção de implantes dentários é o titânio comercialmente puro ou as ligas de titânio, que tem excelente biocompatibilidade e melhores propriedades mecânicas em comparação aos materiais cerâmicos. Entretanto, as reabilitações orais feitas com titânio podem comprometer o resultado estético final devido à cor acinzentada do material metálico. Além disso, em situações clínicas envolvendo o biótipo gengival fino e/ou sorriso gengival alto, áreas escurecidas podem aparecer, o que é especialmente crítico na dentição anterior. Os implantes de Y-TZP apresentam melhor desempenho nessas situações, uma vez

que apresentam uma coloração esbranquiçada, facilitando os tratamentos orais com alta demanda estética [3, 49]. Implantes cerâmicos também são uma boa opção em pacientes que apresentam alergia a metais [68].

Infelizmente, a Y-TZP é altamente bioinerte, o que pode prejudicar a osseointegração e aumentar a taxa de falhas do implante. Por outro lado, existem materiais bioativos que mostram uma resposta biológica mais efetiva, resultando numa osseointegração melhor e mais rápida [17]. Consequentemente, a adição de materiais bioativos como a hidroxiapatita, titânia ou vidros bioativos à matriz da Y-TZP representa uma alternativa viável para aumentar a bioatividade desse material e otimizar a osseointegração [29, 69, 70].

Vidros bioativos tem a habilidade de se ligar quimicamente ao osso. Quando imersos em soluções fisiológicas, esses vidros inicialmente formam uma camada amorfa de fosfato de cálcio, que então se cristaliza para formar uma camada de apatita biologicamente ativa. Esse processo é complexo e envolve a liberação de íons, dissolução do vidro e precipitação de uma camada de apatita na sua superfície. Como a camada de hidroxiapatita é quimicamente e estruturalmente similar à fase mineral presente no tecido ósseo, ela tem a habilidade de realizar a ligação entre o osso e o implante [71-75].

Alguns estudos caracterizaram o compósito Y-TZP/VB em relação à microestrutura, propriedades mecânicas e biológicas. Esses trabalhos usaram diferentes parâmetros de sinterização e diferentes tipos de pós de Y-TZP e vidros bioativos. Os resultados indicam que o compósito tem grande potencial de ser usado como material dentário, já que resulta em aumento da bioatividade, resistência à flexão entre 200 e 480 MPa, tenacidade à fratura variando entre 1 a 6 MPa.m^{1/2} e dureza de 500 a 1167 HV [76-78].

Existe uma grande variedade de composições de vidros bioativos que tem sido desenvolvidas nos últimos anos. Uma dessas composições é baseada no sistema quaternário (em massa %), 48 SiO₂, 25 Na₂O, 19 CaO e 6 P₂O₅, e apresenta alta bioatividade. Um estudo mostra que essa composição é mais bioativa que o vidro bioativo comercial Bioglass® 45S5 [79], que foi o primeiro vidro bioativo desenvolvido na história por Hench e tem a composição (em massa %) de 45 SiO₂, 24,5 de Na₂O, 24,4 de CaO e 6 de P₂O₅. A literatura mostra diferentes estudos com o compósito Y-TZP/vidros bioativos, mas nenhum deles usou a composição quaternária para aumentar a bioatividade da Y-TZP.

2.2 Revisão de literatura

2.2.1 Vidros bioativos

Em 1969, Larry Hench estudou o sistema $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{SiO}_2-\text{P}_2\text{O}_5$ e descobriu um vidro que formava uma ligação tão forte com o tecido ósseo que o mesmo não podia ser removido do sítio onde havia sido implantado sem que ocorresse a fratura do osso. Esse vidro tinha a composição de 46,1 mol% de SiO_2 , 24,4 mol% de Na_2O , 26,9 mol% de CaO e 2,6 mol% de P_2O_5 e foi nomeado como *Bioglass®45S5* [80]. Esse biomaterial iniciou a era das cerâmicas bioativas com novos materiais e produtos sendo lançados posteriormente (outras composições de vidros bioativos, vitrocerâmicas, hidroxiapatita sintética e outros fosfatos de cálcio) [71, 80-82].

Com o passar do tempo, surgiu o conceito de um material bioativo, que é definido como o material que estimula uma resposta benéfica do organismo, ligando-se ao tecido do hospedeiro (geralmente osso). O termo biocerâmica é utilizado para vidros, vitro cerâmicas e cerâmicas que são usadas como materiais de implantes. O termo biovidro tem origem no *Bioglass®45S5*, que é uma marca registrada pela Universidade da Flórida, relacionada à composição específica desse vidro bioativo e que deveria portanto ser utilizada apenas para nomear essa composição e não como um termo geral para vidros bioativos [83].

Os vidros podem ser feitos usando-se dois métodos de processamento: a fusão tradicional e a rota sol-gel. O Biovidro 45S5 e outros vidros bioativos são feitos pela técnica da fusão, nas quais os óxidos são fundidos juntos em altas temperaturas (acima de 1.300°C) em um cadinho de platina e depois são resfriados bruscamente em um molde de grafite (para hastes ou monólitos) ou em água (fritas). A rota sol-gel essencialmente forma partículas de sílica a temperatura ambiente [84]. Trata-se de uma síntese química em que a solução contendo os precursores sofre uma reação de polimerização na temperatura ambiente e forma um gel. O gel é uma rede inorgânica úmida de sílica com ligações covalentes, que pode ser seca e aquecida (por exemplo 600°C) e se tornar um vidro.

Uma diferença entre vidros bioativos obtidos pela técnica de fusão e obtidos pela rota sol-gel é que esses últimos apresentam porosidades de dimensões

nanométricas inerentes ao seu processamento [85, 86]. Essa característica pode favorecer a interação celular devido à sua topografia da ordem de nanômetros e uma área de superfície específica duas vezes maior que composições similares de vidros bioativos obtidos pela técnica de fusão.

2.2.2 Compósito Y-TZP/Vidros bioativos

O trabalho de Santos 2007 utilizou um pó comercial de ZrO_2 (3 mol% de Y_2O_3) que continha 15 vol% de ZrO_2 na fase monoclinica (Tosoh Grade 3YSB-Japan) e biovidro bioativo V4 ($3CaO \cdot P_2O_3 \cdot SiO_2 \cdot MgO$). O vidro bioativo foi obtido por meio do método de fusão com um tamanho máximo de 32 μm . O pó de Y-TZP e vidro bioativo V4 foram misturados em um moinho de bolas por quatro horas com a presença de etanol e esferas de zircônia. A concentração de vidro bioativo foi de 0, 1, 3, 5 e 10% em massa e a temperatura de sinterização de 1.200°C ou 1.300°C por duas horas. O compósito Y-TZP/vidro bioativo sinterizado a 1.300°C com 3% de vidro bioativo mostrou as melhores propriedades mecânicas, apresentando uma resistência de 453 MPa, dureza de 1170 HV e tenacidade à fratura de 6,3 $MPa \cdot m^{1/2}$. Estes resultados estão relacionados com uma alta densidade relativa e baixa concentração da fase cristalina monoclinica após a sinterização. A temperatura de sinterização, relativamente baixa utilizada nesse trabalho, associada com as boas propriedades mecânicas podem ser atrativas para o desenvolvimento de componentes de ZrO_2 /vidro bioativos para a Odontologia [78].

O trabalho posterior de Habibe 2009 utilizou as mesmas matérias primas e sistema de mistura entre a Y-TZP e o vidro bioativo, entretanto a concentração de vidro bioativo foi de 0 a 30% em massa. A temperatura de sinterização foi de 1.200°C ou 1.300°C por duas horas. As fases cristalinas de zircônia monoclinica e tetragonal foram observadas para todos os grupos. Entretanto, para o grupo com 30% em massa de vidro bioativo foram observadas também as fases cristalinas de apatita e diopsídio. A adição de vidro bioativo levou a um aumento da fase cristalina de zircônia monoclinica e a uma redução na densidade. O compósito com 5% em massa de vidro bioativo sinterizado a 1.300°C apresentou dureza de 11,3 GPa e tenacidade à fratura de 6,1 $MPa \cdot m^{1/2}$, o que permite sua utilização na Odontologia.

Os estudos biológicos mostram que os compósitos, independente da quantidade de vidro bioativo adicionado ou da temperatura de sinterização não reduziram o crescimento celular [76].

O trabalho de Wu Fu 2011 utilizou um pó comercial de Y-TZP (3% mol de Y_2O_3) (CERAC, EUA) e um vidro bioativo denominado A-A (41,4 SiO_2 , 35 CaO , 12 P_2O_5 , 8,6 Al_2O_3 , 3 MgO em massa %) produzido pela técnica de fusão e que tinham um tamanho médio de 1,5 μm . O compósito Y-TZP/vidro bioativo foi produzido com as concentrações de 0, 1, 3, 5 e 10 % de fritas de vidro em massa e sintetizados a 1.200°C, 1.300°C, 1.400°C ou 1.500°C por duas horas. A difração de raios X do pó de Y-TZP mostrou picos correspondentes à zircônia tetragonal e monoclinica, enquanto que para as amostras sinterizadas foram observados apenas picos correspondentes à zircônia tetragonal. Em relação ao tamanho de grãos, foi observado que o grupo com adição de 3% de fritas de vidro apresentava um tamanho de grão ao redor de 0,2 μm (1.200°C) enquanto na temperatura de 1.500°C esse tamanho era de 0,8 μm . Os resultados das propriedades mecânicas mostraram dois efeitos relacionados à presença de fritas de vidro. Em baixas temperaturas, a presença do vidro resultou em um aumento das propriedades mecânicas (relacionado à melhor densificação), enquanto nas altas temperaturas, a presença de fritas de vidro diminuiu as propriedades mecânicas, provavelmente por causa do aumento do contorno de grão dos espécimes [77].

Mondal 2013 trabalhou com o compósito Y-TZP/vidro bioativo utilizando o pó de zircônia da Tosoh (TZ-3Y-E) e um vidro bioativo com composição semelhante ao *Bioglass®45S5*. Foi realizada a mistura de ZrO_2 , SiO_2 , $NaHCO_3$, CaO e $(NH_4)_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ em um moinho de bolas com esferas de zircônia com álcool por 24 horas. Essa mistura foi submetida à temperatura de 130°C para a remoção do álcool. Pastilhas com 15 mm de diâmetro e 1,5 mm de espessura foram então prensadas com 20 MPa por dois minutos e sinterizadas a 1.200°C em um forno elétrico por uma hora. O trabalho mostrou que as propriedades mecânicas do compósito contendo (em massa) 10% de ZrO_2 , 35% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO e 6% P_2O_5 foram melhoradas em relação ao grupo sem a ZrO_2 (45% SiO_2 , 24,5% Na_2O , 24,5% CaO e 6% P_2O_5) sem comprometer a biocompatibilidade e promoveu a formação de uma camada de hidroxiapatita (em SBF) mais rápida que aquela observada para o vidro bioativo convencional [70].

Bicalho 2013 misturou e homogeneizou um pó de Y-TZP (Tosoh, 3YSB) com 15% de fase monoclinica residual e um pó de biovidro (com 52,75% em peso de $\text{CaO.P}_2\text{O}_5$, 30% de SiO_2 e 17,25% de MgO) com as concentrações em massa de vidro bioativo de 3 e 5%. As amostras foram compactadas por pressão uniaxial com 80 MPa por 60 segundos e foram sinterizados a 1.300°C por duas horas. A análise de DRX mostrou as fases cristalinas de zircônia tetragonal e monoclinica, indicando que o vidro bioativo adicionado estava completamente amorfo ou as frações cristalizadas presentes nas amostras não eram suficientes para serem identificadas no difratômetro. As micrografias mostraram que os grãos de zircônia possuíam formato equiaxial e com um tamanho de aproximadamente $0,3\ \mu\text{m}$ para ambos os grupos. Em relação à dureza e tenacidade à fratura, os valores foram bem próximos, sendo de aproximadamente 1150 HV e 6,2 MPa. O grupo com 3% de vidro bioativo apresentou um valor de resistência característica (488 MPa) maior que o do grupo com 5% de biovidro (380 MPa) e uma distribuição mais estreita dos dados, o que lhe conferiu um maior módulo de Weibull e consequentemente uma maior confiabilidade estrutural [87].

Tallia 2014 utilizou uma metodologia que envolveu o três diferentes pós do compósito através da síntese sol-gel: MBG (80% SiO_2 ; 15% CaO e 5% P_2O_5 em mol%), MBGZ-7 (73% SiO_2 ; 15% CaO ; 5% P_2O_5 e 7% ZrO_2 em mol%) e MBGZ-15 (65% SiO_2 ; 15% CaO ; 5% P_2O_5 e 15% ZrO_2 em mol%). O precursor utilizado para adicionar zircônia ao compósito durante a síntese foi o propóxido de zircônia. O objetivo da adição de zircônia era aumentar a radiopacidade do compósito zircônia/vidro bioativo para que assim os pacientes pudessem ser acompanhados por meio de exames de imagens. O compósito foi sintetizado com sucesso e a adição de zircônia concedeu radiopacidade ao compósito e manteve características como a sua estrutura mesoporosa e bioatividade [88].

Montazerian 2015 sintetizou por meio de método sol-gel o compósito zircônia/vidro bioativo, e o precursor escolhido para a síntese dos grupos com zircônia foi oxinitrato. Os grupos sintetizados foram: G (68 mol% de SiO_2 , 27 mol% de CaO e 5% P_2O_5) e G-Zr (61.1 mol% de SiO_2 , 24.3 mol% de CaO , 4.5% P_2O_5 e 10 mol% ZrO_2). Os géis secos passaram por tratamento térmico a 700°C por três horas para serem convertidos em vidros e a 1.000°C por três horas para serem convertidos em vitro-cerâmicas. A análise de DRX mostrou que o processamento a 1.000°C levou à formação das fases cristalinas de zircônia tetragonal, apatita e

wollastonite. Com relação à bioatividade, o estudo mostrou que a adição de zircônia retarda a formação de hidroxiapatita carbonatada [89].

2.3 Proposição

O objetivo do presente trabalho foi avaliar o efeito da concentração de VB (zero e 10% em massa) e da temperatura de sinterização (1.200°C e 1.300°C) na microestrutura, densidade relativa e resistência à flexão do compósito Y-TZP/VB. A hipótese testada foi de que a adição de VB e da temperatura de sinterização afetariam as propriedades estudadas do compósito.

2.4 Materiais e métodos

2.4.1 Preparação do compósito Y-TZP/VB

O pó de Y-TZP escolhido para esse trabalho foi o TZ-3YBE (Tosoh, Japão), que foi usado com ou sem a adição do pó de vidros bioativos (10% em massa) (Tabela 2.1). O vidro bioativo, VB (sistema $\text{SiO}_2\text{-Na}_2\text{O-CaO-P}_2\text{O}_5$) foi obtido por fusão [79]. A mistura dos pós de Y-TZP e vidro bioativo foram realizados em um frasco polimérico com bolas de alumina e álcool isopropílico em um moinho de bolas por 10 horas e secados a 150°C por seis horas para evaporar o álcool isopropílico.

Tabela 2.1 – Composição do pó cerâmico do compósito Y-TZP/VB

Grupos	Composição (massa%)	
	Y-TZP	VB
Y-TZP	100	0
Y-TZP/VB	90	10

2.4.2 Processamento dos espécimes

Os pós de Y-TZP e Y-TZP/VB foram prensados uniaxialmente (50 MPa) em matrizes metálicas e sinterizados a 1.200°C ou 1.300°C por uma hora em um forno do tipo caixa (Zircar, EUA). Os espécimes (n=24) tiveram sua superfície retificadas em uma politriz semiautomática (Ecomet II, Buehler, EUA) com um disco diamantado (Dia-Grid Diamond, 120 Grit Resin Bond, 12, Allied, EUA). As dimensões finais dos espécimes foram de aproximadamente 12,0 mm de diâmetro e de 1,0 mm de espessura. As fases cristalinas presentes nos pós foram identificadas por meio da difração de raios X (DRX), que foi realizada em um difratômetro (Rigaku, DMAX 3000, EUA), usando a radiação $\text{CuK}\alpha_1$.

2.4.3 Caracterização dos espécimes

A densidade final após a sinterização foi determinada usando o princípio de Arquimedes, e a água foi utilizada como o líquido de imersão. Esses valores foram comparados à densidade teórica do material, que foi estimada de acordo com a lei das misturas. A análise microestrutural foi avaliada por DRX e microscopia eletrônica

de varredura (Quanta 650 FEG, FEI, EUA). Os espécimes foram polidos (solução diamantada de 1 μm) e submetidos a ataque térmico (50°C abaixo da temperatura de sinterização por 30 minutos) em um forno de micro-ondas (EF-1700, Fortelab, Brasil) para revelar os limites inter-granulares. A distribuição espacial dos elementos químicos presentes no compósito cerâmico foi analisada por retro-difusão (elétrons retro-espalhados) e o mapeamento químico foi obtido pela espectroscopia de energia dispersiva (EDS).

Os espécimes foram fraturados no teste de resistência à flexão biaxial usando um dispositivo do tipo pistão sobre três esferas em uma máquina universal de ensaios (EMIC DL 200, Brasil). Durante o teste, os espécimes estavam imersos em água a 37°C. Para cada grupo, seis espécimes foram testados a uma taxa de carregamento de 0,5 mm/min. A resistência à flexão foi calculada pela equação 2, de acordo com a ISO 6872 [54].

$$\sigma_f = \frac{-0,2387 F (X - Y)}{w^2} \quad (2)$$

onde, F é a carga de fratura, w é a espessura do material e X e Y foram determinados pela equação 3 e 4.

$$X = (1 + \nu) \cdot \ln \left(\frac{B}{C} \right)^2 + \left(\frac{1 - \nu}{2} \right) \cdot \left(\frac{B}{C} \right)^2 \quad (3)$$

$$Y = (1 + \nu) \left[1 + \ln \left(\frac{A}{C} \right)^2 \right] + (1 - \nu) \cdot \left(\frac{A}{C} \right)^2 \quad (4)$$

onde, ν é o coeficiente de Poisson, A é o raio do suporte circular (4 mm), B é o raio da ponta do pistão (0,85) e C é o raio do espécime (6 mm).

Após os testes de normalidade e homocedasticidade, os resultados de densidade, densidade relativa e resistência à flexão biaxial foram estatisticamente processados por meio de análise de variâncias (ANOVA) e teste de Tukey com nível global de significância de 5% para poder determinar as diferenças entre os grupos estudados.

2.5 Resultados

2.5.1 Caracterização do pó

Os difratogramas de raio X dos pó de Y-TZP, do vidro bioativo (VB) e do compósito Y-TZP/vidro bioativo (Y-TZP/VB) são mostrados na Figura 2.1. Os padrões de difração do pó do VB foram característicos de um material amorfo, com bandas altas entre 20 e 40° associadas à ordenação de curto alcance de espécies de tetraedro de sílica. A presença de picos correspondentes à fase cristalina tetragonal e monoclinica de zircônia são identificadas tanto para Y-TZP quanto para o compósito Y-TZP/VB.

Figura 1.1 - Difração de raios X do pó

2.5.2 Densidade e resistência à flexão

A tabela 2.2 mostra a densidade (ρ), densidade relativa ($\rho_{relativa}$) e resistência à flexão da Y-TZP e do compósito Y-TZP/VB em função da temperatura de sinterização (1.200 ou 1.300°C). A adição de 10% em massa de vidro bioativo a Y-TZP diminuiu significativamente a densidade do compósito, independentemente da temperatura de sinterização. Para ambos os materiais estudados (Y-TZP e compósito Y-TZP/VB) a maior temperatura de sinterização (1.300°C) resultou em espécimes com densidade relativa significativamente maior do que aquelas obtidas para os espécimes sinterizados a 1.200°C. Com relação à resistência à flexão, os espécimes de Y-TZP sinterizados a 1.300°C mostraram os maiores valores médios de σ_f (628 MPa), seguido pela Y-TZP sinterizada a 1.200°C (561 MPa). Os materiais compósitos mostraram valores similares de σ_f para ambas as temperaturas de sinterização, e ambos os valores foram significativamente menores que aqueles obtidos para a Y-TZP, independentemente da temperatura de sinterização.

Tabela 2.2 - Densidade teórica ($\rho_{teórica}$) e media $\pm$ desvio padrão (coeficiente de variação) da densidade (ρ), densidade relativa ($\rho_{relativa}$) e resistência à flexão (σ_f). Valores seguidos pela mesma letra são estatisticamente semelhantes ($p > 0.05$)

Material	Temperatura	Parâmetros			
		$\rho_{teórica}$	ρ (g/cm ³)	$\rho_{relativa}$ (%)	Resistência à flexão (MPa)
Y-TZP	1.200°C	6,10	5,56 ^b $\pm$ 0,06 (1,09%)	91,1 ^b $\pm$ 1,0 (1,1%)	560,8 ^b $\pm$ 38,8 (6,9%)
	1.300°C	6,10	5,96 ^a $\pm$ 0,01 (0,21%)	97,7 ^a $\pm$ 0,2 (0,2%)	628,3 ^a $\pm$ 34,9 (5,6%)
Y-TZP/VB	1.200°C	5,76	4,46 ^d $\pm$ 0,03 (0,78%)	77,4 ^d $\pm$ 0,6 (0,8%)	153,0 ^c $\pm$ 5,4 (3,5%)
	1.300°C	5,76	4,59 ^c $\pm$ 0,04 (0,87%)	79,7 ^c $\pm$ 0,7 (0,9%)	189,1 ^c $\pm$ 22,1 (11,7%)

2.5.3 Microestrutura

A figura 2.2a-d mostra micrografias eletrônicas de varredura da superfície dos espécimes de todos os grupos. A superfície dos espécimes de Y-TZP (Figura 2.2a,c) mostram uma estrutura totalmente cristalina. Os grãos da Y-TZP sinterizadas a 1.300°C (Figura 6c) são maiores do que aqueles do grupo sinterizados a 1.200°C (Figura 6a). Para o compósito (Figura 2.2b,d), é possível observar duas diferentes fases cristalinas. Uma fase foi composta de grãos de tamanho menores e com formato similar àqueles observados nos espécimes de Y-TZP. A outra fase foi composta de grãos maiores e irregulares (indicados por seta preta nas Figura 2.2b,d). Ao se comparar a microestrutura da Y-TZP (Figura 2.2a,c) com a do compósito (Figura 2.2b,d) é possível notar que a adição do vidro bioativo causa uma diminuição no tamanho do grão e um aumento na porosidade (setas brancas) independentemente da temperatura de sinterização.

Figura 2.2 - Micrografias eletrônicas de varredura da Y-TZP e Y-TZP/VB depois do acabamento e ataque térmico. Grupos Y-TZP (a) e Y-TZP/VB (b) sinterizados a 1.200°C/1h. Grupo Y-TZP e Y-TZP/VB (d) sinterizados à 1.300°C/1h. Setas pretas indicam grãos maiores e irregulares e as setas brancas indicam poros.

A figura 2.3 mostra os difratogramas de raios X das pastilhas sinterizadas. Todos os grupos mostraram picos correspondentes às fases cristalinas de zircônia tetragonal (ICDD 89-9068) e monoclinica (ICDD 37-1484). O compósito sinterizado em ambas as temperaturas também mostraram picos correspondentes às fases cristalinas de zircônia cúbica estabilizada com cálcio (ICDD 26-341) e de silicato de sódio zircônio (ICDD 37-405).

Figura 2.3 – Difração de raios X das pastilhas de Y-TZP e Y-TZP/VB: (a) Y-TZP sinterizada a 1.200°C/1h; (b) Y-TZP sinterizada a 1.300°C/1h; (c) Y-TZP/VB sinterizada a 1.200°C/1h e (d) Y-TZP/VB sinterizado a 1.300°C/1h

A figura 2.4 mostra o mapeamento químico da superfície do compósito sinterizado a 1.200°C (Figura 2.4a) e a 1.300°C (Figura 2.4b). Duas diferentes regiões são identificadas nas figuras: a) região verde correspondente à alta concentração do elemento químico zircônio e b) região vermelha correspondente à alta concentração do elemento químico silício. Porosidades (regiões pretas) também podem ser observadas, especialmente ao redor das regiões ricas em silício. Micrografias de retro-difusão (Figuras 2.4c e d) mostram a presença de duas regiões: a) cinza claro, que equivale à região verde mostrada nas Figuras 2.4a e 2.4b, ricas em zircônio e b) cinza escuro, que equivale a elementos químicos de baixo número atômico, como o silício. A análise EDS da região verde ou cinza claro identificou os elementos Zr, Ca e O (Figura 1e), enquanto para a região vermelha ou cinza escuro os elementos Zr, Ca, O, Na e Si foram identificados.

Figura 2.4 Micrografias eletrônicas de varredura e caracterização química dos espécimes de Y-TZP/VB por mapeamento elementar por Espectroscopia de energia difusa (EDS) (a e b), retro difusão (c e d) e EDS point (e e f). Grupo Y-TZP/VB sinterizado a 1.200°C/1h (a e c) e grupo Y-TZP/VB sinterizado a 1.300°C/1h (b e d)

2.6 Discussão

A presente investigação mostrou que a adição de VB à zircônia favoreceu a formação das fases cristalinas de zircônia cúbica e de silicato de sódio zircônio, como demonstrado pela difração de raios X (Figura 2.3), micrografias eletrônicas de varredura (Figura 2.2) e EDS (Figura 2.4). A formação dessas fases depois da adição de vidro bioativo está relacionada ao fato de que a zircônia pode formar soluções sólidas com diferentes elementos químicos, como o ítrio, magnésio, céria e, como no caso do presente estudo, com o cálcio presente na composição do VB [29, 90]. Em altas temperaturas, a difusão dos íons Ca^+ do vidro bioativo em direção à Y-TZP e dos íons Zr^+ em direção ao vidro bioativo resultaram na formação dessas novas fases cristalinas. Trabalhos prévios que analisaram o compósito Y-TZP/VB identificaram a tendência de um aumento da fase cristalina de zircônia monoclinica [76, 78], mas o presente estudo foi o primeiro a demonstrar que os íons Ca^+ presentes no vidro bioativo podem alterar a estrutura cristalina da zircônia tetragonal transformando-a na fase cúbica.

Considerando a densidade dos espécimes produzidos (Tabela 2.2), os valores médios da Y-TZP (grupo controle) sinterizados a 1.200°C foram muito inferiores aos valores encontrados na literatura para a Y-TZP. Essa menor densidade indica que as temperaturas de 1.200°C não é suficiente para uma sinterização eficiente do pó de Y-TZP. De fato, a literatura mostra que geralmente esse material é sinterizado em temperaturas acima de 1.400°C [29, 90].

O aumento da temperatura de sinterização para 1.300°C no presente estudo resultou no aumento significativo na densidade ($5,96 \text{ g/cm}^3$) e nos valores de densidade relativa (97,7%) do grupo controle (Y-TZP) em relação aos valores obtidos a 1.200°C . Sabe-se que durante a fase líquida, maiores temperaturas de sinterização resultam em maior atração entre as partículas, que geram uma melhor dispersão do líquido ao redor dos grãos de zircônia e levam a um aumento na densificação [91]. Entretanto, a densidade relativa obtida a 1.300°C é inferior a 99,0%, que é considerado como o valor mínimo para uma aplicação estrutural [30]. Seria importante sinterizar a Y-TZP e o compósito em temperaturas superiores a 1.400°C , no entanto uma nova composição do vidro bioativo que suporte temperaturas elevadíssimas seria indicada para trabalhos futuros.

A densidade teórica do compósito Y-TZP/VB ($5,76 \text{ g/cm}^3$) foi calculada a partir das densidades teóricas reportadas para a Y-TZP tetragonal ($6,10 \text{ g/cm}^3$) e VB ($2,7 \text{ g/cm}^3$) usando a regra das misturas. A adição de VB à matriz de zircônia causou uma diminuição significativa na densidade relativa do compósito, que foi inferior a 80%, enquanto que para o grupo controle (Y-TZP) a densidade relativa sempre foi superior a 90%. Outro efeito da adição de VB à matriz da zircônia foi o aumento significativo na porosidade (Figura 2.2b,d). A Figura 2.4 mostra que os poros (em preto) frequentemente tem uma interface com as partículas do vidro bioativo (em vermelho). Um trabalho prévio também mostrou que a adição de vidros bioativos resultaram na geração de porosidades devido à dificuldade da fase líquida se espalhar nos grãos de zircônia e também por causa da alta aglomeração do pó do vidro bioativo, que prejudica a homogeneização com o pó de Y-TZP durante a mistura [76].

Com relação à resistência a flexão, o compósito Y-TZP/VB mostrou valores menores do que aqueles obtidos para a Y-TZP (Tabela 2.2). Esse fato pode ser explicado por quatro fatores. O primeiro seria a alta porosidade (Figura 2.2b,d), pois, em geral, as propriedades mecânicas estão diretamente relacionadas à presença de poros na microestrutura, uma vez que poros concentram tensões e diminuem a área de seção transversal mecanicamente solicitada durante o ensaio. Os outros três fatores são a baixa resistência mecânica do vidro bioativo comparada à da Y-TZP, a presença de zircônia cúbica estabilizada por cálcio, que é mecanicamente inferior à zircônia tetragonal, e a formação da fase cristalina de silicato de sódio zircônio, que também tem propriedades mecânicas relativamente baixas [71, 92-94].

A literatura indica que a diminuição das propriedades mecânicas frequentemente ocorre quando vidros bioativos são adicionados a Y-TZP [76-78]. Entretanto, a diminuição nos valores de resistência à flexão após a adição de VB no presente estudo foi muito acentuado e prejudicou a aplicação do compósito Y-TZP/VB para implantes dentários. Novas composições de vidros bioativos, métodos de processamento e a otimização do ciclo de sinterização são necessários para desenvolver um compósito Y-TZP/VB com densidade relativa mais alta e melhores propriedades mecânicas [72, 74, 95, 96].

2.7 Conclusão

A adição de vidro bioativos à Y-TZP aumentou as porosidades e resultou na formação de zircônia cúbica estabilizada com cálcio e silicato de sódio zircônio. Além disso, a adição de vidro resultou na diminuição do tamanho de grão, densidade e resistência à flexão. Os espécimes sinterizados a 1.300°C mostraram valores de densidade superior e grãos maiores quando comparados ao grupo sinterizado a 1.200°C.

REFERÊNCIAS¹

- 1 - Fugazzotto PA, Vlassis J, Butler B. ITI implant use in private practice: clinical results with 5,526 implants followed up to 72+ months in function. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004 May-Jun;19(3):408-12

- 2 - Ravald N, Dahlgren S, Teiwik A, Gröndahl K. Long-term evaluation of Astra Tech and Brånemark implants in patients treated with full-arch bridges. Results after 12-15 years. *Clin Oral Implants Res*. 2013 Oct;24(10):1144-51. doi:10.1111/j.1600-0501.2012.02524.

- 3 - Heydecke G, Kohal R, Gläser R. Optimal esthetics in single-tooth replacement with the Re-Implant system: a case report. *Int J Prosthodont*. 1999 Mar-Apr;12(2):184-9.

- 4 - Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am*. 2005 Jul;49(3):661-76, vii-viii. Review.

- 5 - Sicilia A, Cuesta S, Coma G, Arregui I, Guisasola C, Ruiz E, Maestro A. Titanium allergy in dental implant patients: a clinical study on 1500 consecutive patients. *Clin Oral Implants Res*. 2008 Aug;19(8):823-35. doi:10.1111/j.1600-0501.2008.01544.x.

- 6 - Hashim D, Cionca N, Courvoisier DS, Mombelli A. A systematic review of the clinical survival of zirconia implants. *Clin Oral Investig*. 2016 Sep;20(7):1403-17. doi: 10.1007/s00784-016-1853-9.

- 7 - Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A, Torricelli P. Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2002 Nov-Dec;17(6):793-8.

- 8 - Larsson C, Wennerberg A. The clinical success of zirconia-based crowns: a systematic review. *Int J Prosthodont*. 2014 Jan-Feb;27(1):33-43. doi: 10.11607/ijp.3647.

- 9 - Lüthy H, Filser F, Loeffel O, Schumacher M, Gauckler LJ, Hammerle CH. Strength and reliability of four-unit all-ceramic posterior bridges. *Dent Mater*. 2005 Oct;21(10):930-7.

¹ De acordo com estilo Vancouver

- 10 - Yilmaz H, Aydin C, Gul BE. Flexural strength and fracture toughness of dental core ceramics. *J Prosthet Dent*. 2007 Aug;98(2):120-8.

- 11 - Garvie RC, Hannink RH, Pascoe RT. Ceramic steel? *Nat*. 1975;258(5537):703-4

- 12 - Jeon H, Hidai H, Hwang DJ, Healy KE, Grigoropoulos CP. The effect of micronscale anisotropic cross patterns on fibroblast migration. *Biomaterials*. 2010 May;31(15):4286-95. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.01.103.

- 13 - Nikkhah M, Edalat F, Manoucheri S, Khademhosseini A. Engineering microscale topographies to control the cell-substrate interface. *Biomaterials*. 2012 Jul;33(21):5230-46. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.079. Epub 2012 Apr 21. Review.

- 14 - Al Qahtani WM, Schille C, Spintzyk S, Al Qahtani MS, Engel E, Geis-Gerstorfer J, Rupp F, Scheideler L. Effect of surface modification of zirconia on cell adhesion, metabolic activity and proliferation of human osteoblasts. *Biomed Tech (Berl)*. 2017 Feb 1;62(1):75-87. doi: 10.1515/bmt-2015-0139.

- 15 - Carvalho A, Pelaez-Vargas A, Gallego-Perez D, Grenho L, Fernandes MH, De Aza AH, Ferraz MP, Hansford DJ, Monteiro FJ. Micropatterned silica thin films with nanohydroxyapatite micro-aggregates for guided tissue regeneration. *Dent Mater*. 2012 Dec;28(12):1250-60.

- 16 - Hirano T, Sasaki H, Honma S, Furuya Y, Miura T, Yajima Y, Yoshinari M. Proliferation and osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells on zirconia and titanium with different surface topography. *Dent Mater J*. 2015;34(6):872-80. doi: 10.4012/dmj.2015-129. PubMed PMID: 26632237.

- 17 - Treccani L, Yvonne Klein T, Meder F, Pardun K, Rezwan K. Functionalized ceramics for biomedical, biotechnological and environmental applications. *Acta Biomater*. 2013 Jul;9(7):7115-50. doi: 10.1016/j.actbio.2013.03.036.

- 18 - Cunha A, Zouani OF, Plawinski L, Botelho do Rego AM, Almeida A, Vilar R, Durrieu MC. Human mesenchymal stem cell behavior on femtosecond laser-textured Ti-6Al-4V surfaces. *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(5):725-39. doi:10.2217/nnm.15.19.

- 19 - Pelaez-Vargas A, Gallego-Perez D, Magallanes-Perdomo M, Fernandes MH, Hansford DJ, De Aza AH, Pena P, Monteiro FJ. Isotropic micropatterned silica coatings on zirconia induce guided cell growth for dental implants. *Dent Mater*. 2011 Jun;27(6):581-9. doi: 10.1016/j.dental.2011.02.014.
- 20 - Garcia C, Cere S, Duran A. Bioactive coatings prepared by sol–gel on stainless steel 316L. *J Non Cryst Solids*. 2004;348:218-24.
- 21 - Vallet-Regí M. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. *C R Chim* 2010;13(1):174-85.
- 22 - Laranjeira MS, Fernandes MH, Monteiro FJ. Innovative macroporous granules of nanostructured-hydroxyapatite agglomerates: bioactivity and osteoblast-like cell behaviour. *J Biomed Mater Res A*. 2010 Dec 1;95(3):891-900. doi:10.1002/jbm.a.32916.
- 23 - Pelaez-Vargas A, Gallego-Perez D, Ferrell N, Fernandes MH, Hansford D, Monteiro FJ. Early spreading and propagation of human bone marrow stem cells on isotropic and anisotropic topographies of silica thin films produced via microstamping. *Microsc Microanal*. 2010 Dec;16(6):670-6. doi: 10.1017/S1431927610094158. Epub 2010 Oct 22.
- 24 - Laranjeira MS, Carvalho Â, Pelaez-Vargas A, Hansford D, Ferraz MP, Coimbra S, Costa E, Santos-Silva A, Fernandes MH, Monteiro FJ. Modulation of human dermal microvascular endothelial cell and human gingival fibroblast behavior by micropatterned silica coating surfaces for zirconia dental implant applications. *Sci Technol Adv Mater*. 2014 Mar 7;15(2):025001.
- 25 - Carvalho A, Pelaez-Vargas A, Hansford DJ, Fernandes MH, Monteiro FJ. Effects of Line and Pillar Array Microengineered SiO₂ Thin Films on the Osteogenic Differentiation of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Langmuir*. 2016 Feb 2;32(4):1091-100. doi: 10.1021/acs.langmuir.5b03955.
- 26 - Kohal RJ, Weng D, Bächle M, Strub JR. Loaded custom-made zirconia and titanium implants show similar osseointegration: an animal experiment. *J Periodontol*. 2004 Sep;75(9):1262-8.
- 27 - Cesar PF, Della Bona A, Scherrer SS, Tholey M, van Noort R, Vichi A, et al. ADM guidance-Ceramics: Fracture toughness testing and method selection. *Dent Mater*. 2017;33(6):575-84.

- 28 - Siddiqi A, Khan AS, Zafar S. Thirty Years of Translational Research in Zirconia Dental Implants: A Systematic Review of the Literature. *J Oral Implantol*. 2017 Aug;43(4):314-325. doi: 10.1563/aaaid-joi-D-17-00016. Epub 2017 Jun 8.
- 29 - Miranda RBP, Miranda WGJ, Lazar DRR, Ussui V, Marchi J, Cesar PF. Effect of titania content and biomimetic coating on the mechanical properties of the Y-TZP/TiO₂ composite. *Dent Mater*. 2018;34(2):238-45.
- 30 - Lugh V, Sergio V. Low temperature degradation-aging-of zirconia: A critical review of the relevant aspects in dentistry. *Dent Mater*. 2010;26(8):807-20.
- 31 - Chevalier J. What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials*. 2006;27(4):535-43.
- 32 - Kim HT, Han JS, Yang JH, Lee JB, Kim SH. The effect of low temperature aging on the mechanical property & phase stability of Y-TZP ceramics. *J Adv Prosthodont*. 2009;1(3):113-7.
- 33 - Virkar AV, Huang JL, Cutler RA. Strengthening of Oxide Ceramics by Transformation-Induced Stress. *J Am Ceram Soc*. 1987;70(3):164-70.
- 34 - Sanon C, Chevalier J, Douillard T, Kohal RJ, Coelho PG, Hjerpe J, et al. Low temperature degradation and reliability of one-piece ceramic oral implants with a porous surface. *Dent Mater*. 2013;29(4):389-97.
- 35 - Marro F, Mestra A, Anglada M. Weibull strength statistics of hydrothermally aged 3 mol% yttria-stabilised tetragonal zirconia. *Ceram Int*. 2014;40(8):12777-82.
- 36 - Siarampi E, Kontonasaki E, Andrikopoulos KS, Kantiranis N, Voyiatzis GA, Zorba T, Paraskevopoulos KM, Koidis P. Effect of in vitro aging on the flexural strength and probability to fracture of Y-TZP zirconia ceramics for all-ceramic restorations. *Dent Mater*. 2014 Dec;30(12):e306-16. doi:10.1016/j.dental.2014.05.033.
- 37 - Keuper M, Berthold C, Nickel KG. Long-time aging in 3 mol.% yttria-stabilized tetragonal zirconia polycrystals at human body temperature. *Acta Biomater*. 2014 Feb;10(2):951-9. doi: 10.1016/j.actbio.2013.09.033.

- 38 - Denry I, Kelly JR. State of the art of zirconia for dental applications. *Dent Mater.* 2008;24(3):299-307.
- 39 - Heuer A, Claussen N, Kriven W, Ruhle M. Stability of tetragonal ZrO₂ particles in ceramic matrices. *J Am Ceram Soc.* 1982;65(12):642-50.
- 40 - Zhang S, Jiang G, Prabhakaran MP, Qin X, Ramakrishna S. Evaluation of electrospun biomimetic substrate surface-decorated with nanohydroxyapatite precipitation for osteoblasts behavior. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;79:687-96.
- 41 - Zhang F, Vanmeensel K, Inokoshi M, Batuk M, Hadermann J, Van Meerbeek B, et al. 3Y-TZP ceramics with improved hydrothermal degradation resistance and fracture toughness. *J Eur Ceram Soc.* 2014;34(10):2453-63.
- 42 - Pieralli S, Kohal RJ, Jung RE, Vach K, Spies BC. Clinical Outcomes of Zirconia Dental Implants: A Systematic Review. *J Dent Res.* 2017;96(1):38-46.
- 43 - Osman RB, Swain MV. A Critical Review of Dental Implant Materials with an Emphasis on Titanium versus Zirconia. *Materials (Basel).* 2015 Mar 5;8(3):932-958. doi: 10.3390/ma8030932. Review.
- 44 - Marchi J, Amorim EM, Lazar DR, Ussui V, Bressiani AHA, Cesar PF. Physico-chemical characterization of zirconia–titania composites coated with an apatite layer for dental implants. *Dent Mater.* 2013;29(9):954-62.
- 45 - Marchi J, Ussui V, Delfino CS, Bressiani AH, Marques MM. Analysis in vitro of the cytotoxicity of potential implant materials. I: Zirconia-titania sintered ceramics. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010 Aug;94(2):305-11. doi:10.1002/jbm.b.31652.
- 46 - Manzano G, Herrero LR, Montero J. Comparison of clinical performance of zirconia implants and titanium implants in animal models: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(2):311-20.
- 47 - Oliva J, Oliva X, Oliva JD. Five-year success rate of 831 consecutively placed Zirconia dental implants in humans: a comparison of three different rough surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2010 Mar-Apr;25(2):336-44.

- 48 - Gahlert M, Burtscher D, Pfundstein G, Grunert I, Kniha H, Roehling S. Dental zirconia implants up to three years in function: a retrospective clinical study and evaluation of prosthetic restorations and failures. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;28(3):896-904.
- 49 - Borgonovo AE, Censi R, Vavassori V, Arnaboldi O, Maiorana C, Re D. Zirconia Implants in Esthetic Areas: 4-Year Follow-Up Evaluation Study. *Int J Dent* 2015;415029. doi: 10.1155/2015/415029.
- 50 - Kniha K, Schlegel KA, Kniha H, Modabber A, Neukam F, Kniha K. Papilla-CrownHeight Dimensions around Zirconium Dioxide Implants in the Esthetic Area: A 3-Year Follow-Up Study. *J Prosthodont*. 2018 Jan 28. doi: 10.1111/jopr.12766.
- 51 - Albrektsson T, Sennerby L. State of the art in oral implants. *J Clin Periodontol*. 1991;18(6):474-81.
- 52 - Meng HW, Chien EY, Chien HH. Dental implant bioactive surface modifications and their effects on osseointegration: a review. *Biomark Res*. 2016 Dec 14;4:24. doi: 10.1186/s40364-016-0078-z. eCollection 2016. Review.
- 53 - Gahlert M, Burtscher D, Grunert I, Kniha H, Steinhauser E. Failure analysis of fractured dental zirconia implants. *Clin Oral Implants Res*. 2012 Mar;23(3):287-93. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02206.x. Epub 2011 May 5
- 54 - ISO-6872. Dentistry-ceramic Materials. ISO-6872;2015.
- 55 - Pelaez-Vargas A, Ferrell N, Fernandes M, Hansford D, Monteiro F, editors. Cellular alignment induction during early in vitro culture stages using micropatterned glass coatings produced by sol-gel process. *Key Eng Mater*. 2009 Mar;24(2):303-06.
- 56 - Bettinger CJ, Langer R, Borenstein JT. Engineering substrate topography at the micro- and nanoscale to control cell function. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2009;48(30):5406-15. doi: 10.1002/anie.200805179. Review.
- 57 - Uttayarat P, Toworfe GK, Dietrich F, Lelkes PI, Composto RJ. Topographic guidance of endothelial cells on silicone surfaces with micro- to nanogrooves: orientation of actin filaments and focal adhesions. *J Biomed Mater Res A*. 2005;75(3):668-80.

58 - von der Mark K, Park J, Bauer S, Schmuki P. Nanoscale engineering of biomimetic surfaces: cues from the extracellular matrix. *Cell Tissue Res.* 2010;339(1):131-53.

59 - Thian ES, Huang J, Best SM, Barber ZH, Brooks RA, Rushton N, Bonfield W. The response of osteoblasts to nanocrystalline silicon-substituted hydroxyapatite thin films. *Biomaterials.* 2006 May;27(13):2692-8. Epub 2006 Jan 19.

60 - Dorozhkin SV. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials.* 2010;31(7):1465-85.

61 - Fu L, Wang Z, Dong S, Cai Y, Ni Y, Zhang T, Wang L, Zhou Y. Bilayer Poly(Lactic-co-glycolic acid)/Nano-Hydroxyapatite Membrane with Barrier Function and Osteogenesis Promotion for Guided Bone Regeneration. *Materials (Basel).* 2017 Mar 3;10(3). pii: E257. doi: 10.3390/ma10030257.

62 - Kilpadi KL, Chang PL, Bellis SL. Hydroxylapatite binds more serum proteins, purified integrins, and osteoblast precursor cells than titanium or steel. *J Biomed Mater Res.* 2001 Nov;57(2):258-67.

63 - Sethu SN, Namashivayam S, Devendran S, Nagarajan S, Tsai WB, Narashiman S, et al. Nanoceramics on osteoblast proliferation and differentiation in bone tissue engineering. *Int J Biol Macromol.* 2017;98:67-74.

64 - Ruphuy G, Souto-Lopes M, Paiva D, Costa P, Rodrigues AE, Monteiro FJ, et al. Supercritical CO₂ assisted process for the production of high-purity and sterile nano-hydroxyapatite/chitosan hybrid scaffolds. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017.

65 - Santos D, Correia CO, Silva DM, Gomes PS, Fernandes MH, Santos JD, Sencadas V. Incorporation of glass-reinforced hydroxyapatite microparticles into poly(lactic acid) electrospun fibre mats for biomedical applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Jun 1;75:1184-90. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.007. Epub 2017 Mar 2.

66 - Stout MM, Cook BK, Arola DD, Fong H, Raigrodski AJ, Bollen AM. Assessing the feasibility of yttria-stabilized zirconia in novel designs as mandibular anterior fixed lingual retention after orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2017 Jan;151(1):63-73. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.04.032.

- 67 - Vechiato-Filho AJ, Pesqueira AA, De Souza GM, dos Santos DM, Pellizzer EP, Goiato MC. Are Zirconia Implant Abutments Safe and Predictable in Posterior Regions? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prosthodont*. 2016 May-Jun;29(3):233-44. doi: 10.11607/ijp.4349.
- 68 - Siddiqi A, Payne AG, De Silva RK, Duncan WJ. Titanium allergy: could it affect dental implant integration? *Clin Oral Implants Res*. 2011 Jul;22(7):673-80. doi: 10.1111/j.1600-0501.2010.02081.x.
- 69 - Bollino F, Armenia E, Tranquillo E. Zirconia/Hydroxyapatite Composites Synthesized Via Sol-Gel: Influence of Hydroxyapatite Content and Heating on Their Biological Properties. *Materials (Basel)*. 2017 Jul 5;10(7). pii: E757. doi:10.3390/ma10070757.
- 70 - Mondal D, So-Ra S, Lee BT. Fabrication and characterization of ZrO₂-CaO-P₂O₅-Na₂O-SiO₂ bioactive glass ceramics. *J Mater Sci*. 2013;48(5):1863-72.
- 71 - Hench LL. The story of Bioglass®. *J Mater Sci Mater Med*. 2006;17(11):967-78.
- 72 - Hench LL. The future of bioactive ceramics. *J Mater Sci Mater Med*. 2015;26(2):1-4.
- 73 - Montazerian M, Dutra Zanotto E. History and trends of bioactive glass-ceramics. *J Biomed Mater Res A*. 2016 May;104(5):1231-49. doi:10.1002/jbm.a.35639.
- 74 - Montazerian M, Schneider JF, Yekta BE, Marghussian VK, Rodrigues AM, Zanotto ED. Sol-gel synthesis, structure, sintering and properties of bioactive and inert nano apatite-zirconia glass-ceramics. *Ceram Int*. 2015 (9), 11024-45 2015.
- 75 - Montazerian M, Zanotto ED. Bioactive and inert dental glass-ceramics. *J Biomed Mater Res A*. 2017 Feb;105(2):619-639. doi: 10.1002/jbm.a.35923.
76. Habibe A, Maeda L, Souza R, Barboza M, Daguano J, Rogero S, et al. Effect of bioglass additions on the sintering of Y-TZP bioceramics. *Mater Sci Eng C*. 2009;29(6):1959-64.
- 77 - Ho W-F, Hsu H-C, Peng Y-F, Wu S-C. Microstructure and mechanical properties of dental 3Y-TZP ceramics by using CaO-P₂O₅ glass as additive. *Ceram Int*. 2011;37(4):1169-74.

78 - Santos C, Souza R, Habibe A, Maeda L, Barboza M, Elias C. Mechanical properties of Y-TPZ ceramics obtained by liquid phase sintering using bioglass as additive. *Mater Sci Eng: A*. 2008;478(1):257-63.

79 - Borges R, da Silva AC, Marchi J. Evaluation of the bioactivity behavior of a 48 wt% SiO₂ bioglass through experiments in simulated body fluid. *Mater Sci F*. 2012; Aug; 1238-42. Tech Publ.

80 - Hench LL, Splinter RJ, Allen W, Greenlee T. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *J Biomed Mater Res*. 1971;5(6):117-41.

81 - Kokubo T. Bioactive glass ceramics: properties and applications. *Biomaterials*. 1991 Mar;12(2):155-63.

82 - LeGeros RZ. Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Feb;(395):81-98.

83 - Jones JR. Review of bioactive glass: from Hench to hybrids. *Acta Biomater*. 2013 Jan;9(1):4457-86. doi: 10.1016/j.actbio.2012.08.023.

84 - Hench LL, West JK. The sol-gel process. *Chem Rev*. 1990;90(1):33-72.

85 - Sepulveda P, Jones JR, Hench LL. Characterization of melt-derived 45S5 and sol-gel-derived 58S bioactive glasses. *J Biomed Mater Res*. 2001;58(6):734-40.

86 - Lei B, Chen X, Wang Y, Zhao N, Du C, Fang L. Surface nanoscale patterning of bioactive glass to support cellular growth and differentiation. *J Biomed Mater Res A*. 2010 Sep 15;94(4):1091-9. doi: 10.1002/jbm.a.32776.

87 - Bicalho L, Baptista C, Souza R, Santos C, Strecker K, Barboza M. Fatigue and subcritical crack growth in ZrO₂-bioglass ceramics. *Ceram Int* 2013;39(3):2405-14.

88 - Tallia F, Gallo M, Pontiroli L, Bairo F, Fiorilli S, Onida B, et al. Zirconia-containing radiopaque mesoporous bioactive glasses. *Mater Lett* 2014;130:281-4.

89 - Montazerian M, Yekta BE, Marghussian VK, Bellani CF, Siqueira RL, Zanotto ED. Bioactivity and cell proliferation in radiopaque gel-derived CaO-P₂O₅-SiO₂-ZrO₂ glass and glass-ceramic powders. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015 Oct;55:436-47. doi: 10.1016/j.msec.2015.05.065.

90 - Reveron H, Fornabaio M, Palmero P, Fürderer T, Adolfsson E, Lughì V, Bonifacio A, Sergo V, Montanaro L, Chevalier J. Towards long lasting zirconia-based composites for dental implants: Transformation induced plasticity and its consequence on ceramic reliability. *Acta Biomater*. 2017 Jan 15;48:423-432. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.040.

91 - Lupulescu A, Glicksman M. Diffusion-limited crystal growth in silicate systems: Similarity with high-pressure liquid-phase sintering. *J Crys Growth*. 2000;211(1-4):49-61.

92 - Yoshimura HN, Molisani AL, Narita NE, Cesar PF, Goldenstein H. Porosity dependence of elastic constants in aluminum nitride ceramics. *Mater Res*. 2007;10(2):127-33.

93 – Bortun AI, Bortun LN, Clearfield A. Hydrothermal synthesis of sodium zirconium silicates and characterization of their properties. *Chem. Mater*. 1997;9(8):1854-64.

94 - Zhang F, Inokoshi M, Batuk M, Hadermann J, Naert I, Van Meerbeek B, Vleugels J. Strength, toughness and aging stability of highly-translucent Y-TZP ceramics for dental restorations. *Dent Mater*. 2016 Dec;32(12):e327-e337. doi: 10.1016/j.dental.2016.09.025.

95 - Flamant Q, Caravaca C, Meille S, Gremillard L, Chevalier J, Biotteau-Deheuvels K, Kuntz M, Chandrawati R, Herrmann IK, Spicer CD, Stevens MM, Anglada M. Selective etching of injection molded zirconia-toughened alumina: Towards osseointegrated and antibacterial ceramic implants. *Acta Biomater*. 2016 Dec;46:308-322. doi: 10.1016/j.actbio.2016.09.017.

96 - de Araújo MD, Miranda RB, Fredericci C, Yoshimura HN, Cesar PF. Effect of fiber addition on slow crack growth of a dental porcelain. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015 Apr;44:85-95. doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.11.007.