UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ZOOTECNIA E ENGENHARIA DE ALIMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENGENHARIA E CIÊNCIA DE
MATERIAIS

THAUANE APARECIDA INÁCIO DA COSTA SARTORI

Biocerâmicas porosas de alumina e de alumina-zircônia recobertas com
fosfato de cálcio para implantes ósseos

Pirassununga
2015

THAUANE APARECIDA INÁCIO DA COSTA SARTORI

**Biocerâmicas porosas de alumina e de alumina-zircônia recobertas com
fosfato de cálcio para implantes ósseos**

VERSÃO CORRIGIDA

Dissertação apresentada à Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Engenharia e Ciência dos Materiais.

Área de concentração: Desenvolvimento, Caracterização e Aplicação de Materiais Voltados à Agroindústria.

Orientadora: Prof^a Dr^a Elíria M. J. Agnolon Pallone.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Serviço de Biblioteca e Informação da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos
da Universidade de São Paulo

S251b

Sartori, Thauane Aparecida Inácio da Costa
Biocerâmicas porosas de alumina e de alumina-
zircônia recobertas com fosfato de cálcio para
implantes ósseos.

/ Thauane Aparecida Inácio da Costa Sartori. --
Pirassununga, 2015.

89 f.

Dissertação (Mestrado) -- Faculdade de Zootecnia e
Engenharia de Alimentos - Universidade de São Paulo.

Departamento de Engenharia de Biossistemas.

Área de Concentração: Desenvolvimento, Caracterização
e Aplicação de Materiais Voltados à Agroindústria.

Orientadora: Profa. Dra. Elíria Maria de Jesus
Agnolon Pallone.

1. Biocerâmicas 2. *Gelcasting* 3. Fosfatos de cálcio
4. Biomimético. I. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a Espiritualidade, pelo amparo em todos os momentos da minha vida.

À orientadora Professora Dra. Elíria Maria de Jesus Agnolon Pallone, pelo constante dinamismo no desenvolvimento deste trabalho, assim como a amizade e o incentivo na busca pelo conhecimento.

À Julieta Adriana Ferreira pelo incentivo no ingresso da carreira acadêmica e disponibilidade no total desenvolvimento deste trabalho.

Ao professor Juliano de Pierri da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar, pelas colaborações explanadas na Defesa de Mestrado.

Ao professor Fernando Gustavo Tonin, da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos pelas colaborações explanadas na Defesa de Mestrado.

À professora Dra. Maria Dolores Salvador Moya da Universidade Politécnica de Valência - Espanha, pelas colaborações explanadas no exame de qualificação.

Ao Prof. Anderson de Oliveira Lobo, da Universidade do Vale da Paraíba pela prestatividade e colaboração quanto ao método de recobrimento biomimético.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais da Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – FZEA, por todo o conhecimento transmitido durante as aulas.

Ao laboratório de Tecnologia de Alimentos da FZEA, em especial ao Rodrigo, pela atenção e disponibilidade quanto às caracterizações microestruturais realizadas.

Ao Professor Dr. Gelson José Andrade da Conceição pela acessibilidade ao Laboratório Integrado de Biocatálise e Síntese.

Ao Professor Dr. Walter Ferreira Velloso Júnior pela acessibilidade ao laboratório de Laboratório de Simulação e Física Aplicada a Alimentos e Biomateriais.

Aos técnicos do Laboratório CONSTRAMBI: Diego, Mariana e Zaqueu pela colaboração no desenvolvimento do trabalho.

Ao Laboratório Multiusuário de Análise de Alimentos e a técnica Carla pela prestatividade.

Ao Laboratório de Caracterização Microestrutural de Materiais (DEMA) da Universidade Federal de São Carlos – UFSCAR.

A CAPES pelo auxílio financeiro concedido através da bolsa de mestrado.

À minha mãe Lucimara, por não desistir em nenhum instante em dar o melhor de si e do mundo aos seus filhos. Sua perseverança e amor, sua compreensão e apoio me moldaram.

À minha avó materna, Vitar Maria, pela dedicação incansável, amor, princípios e ensinamentos, pela minha criação.

Aos meus irmãos Thalles e Glálber, pelo apoio, muitas vezes dito em silêncio, mas oriundo de laços de respeito e amizade.

Ao meu tio e padrinho, Ronaldo José (*in memorium*), pelas sessenta visitas à maternidade, cuidado e amor. Minha mais terna saudade.

A todos meus familiares pelo carinho, amor, preocupação e incentivo.

Às minhas colegas do Laboratório de Materiais e Modelagem Dinâmica (MATMOD) Kátia e Laís, pelo apoio acadêmico, mas especialmente, pela amizade construída ao longo destes dois anos.

Aos amigos e alunos de iniciação científica, Isabella e João Vitor, pelo apoio no desenvolvimento experimental deste trabalho.

À Rafaela, Michelle, Mayara, Raíssa, Fernanda, Ana Luíza e Pâmela, por todo companheirismo, amizade e cuidados nos bons e maus momentos. Mais que colegas de moradia, minha segunda família.

À Amália, Carina e Giseli, pelo apoio e amizade, sentimentos que transpõe espaço e tempo.

E finalmente, Maria, Paulinho e Rodrigo, minhas crianças. Só se vê bem com o coração, o essencial é invisível aos olhos.

“Eu andarei vestido e armado com as vossas armas”...

(Oração de São Jorge)

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Artefato histórico de um dedo polegar sintético, relatado como a prótese funcional mais antiga já encontrada.....	16
Figura 3.2 – Esquema representativo da evolução dos biomateriais.	16
Figura 3.3 – Aplicação dos biomateriais em diversas partes do corpo humano.....	23
Figura 3.4 – Estrutura cristalina da α -Al ₂ O ₃	27
Figura 3.5 – Estruturas cristalinas da zircônia para as fases: (a) monoclinica, (b) tetragonal e (c) cúbica.	29
Figura 3.6 – Esquema da classificação dos materiais nanoestruturados de acordo com a sua composição química e a forma de seus constituintes.....	34
Figura 3.7 – Classificação dos nanocompósitos cerâmicos formados por dispersão de inclusões.	35
Figura 3.8 – Etapas de processamento do método <i>gelcasting</i> de espumas.	41
Figura 4.1 – Diagrama das etapas utilizadas na metodologia do trabalho.	47
Figura 5.1 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura da amostra de alumina: (a) visão geral, (b) maior ampliação.	56
Figura 5.2 – Distribuição de tamanho de poros dos corpos de prova de alumina.	57
Figura 5.3 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina após 7 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H ₃ PO ₄	59
Figura 5.4 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina após 14 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície, (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H ₃ PO ₄	60
Figura 5.5 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina após 21 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H ₃ PO ₄	61
Figura 5.6 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina após 14 dias de incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H ₃ PO ₄	63
Figura 5.7 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina após 21 dias de incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H ₃ PO ₄	63

Figura 5.8 – Micrografias obtidas por MEV e mapeamento por EDS dos elementos químicos Ca e P após 14 dias incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	64
Figura 5.9 – Micrografias obtidas por MEV e mapeamento por EDS dos elementos químicos Ca e P após 21 dias incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	65
Figura 5.10 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura da amostra de alumina-zircônia: (a) visão geral e (b) maior ampliação.	66
Figura 5.11 – Micrografias obtidas por MEV do corpo de prova de alumina-zircônia: (a) visão geral dos poros, (b) superfície externa do poro e (c) superfície interna do poro.....	67
Figura 5.12 – Distribuição de tamanho de poros dos corpos de prova de alumina-zircônia. .	68
Figura 5.13 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia após 7 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	69
Figura 5.14 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia após 14 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	70
Figura 5.15 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia após 21 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	71
Figura 5.16 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina-zircônia após 14 dias de incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	73
Figura 5.17 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina-zircônia após o período de incubação em SBF por 21 dias para: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4	73
Figura 5.18 – Mapeamento de EDS dos elementos químicos Ca e P para: (a) amostras sem tratamento químico de superfície após 14 dias de incubação, (b) amostras tratadas quimicamente após 14 dias de incubação, (c) amostras sem tratamento químico de superfície após 21 dias de incubação e (d) amostras tratadas quimicamente após 21 dias de incubação.	74
Figura 5.19 – Resistência a Ensaio de Compressão Diametral dos copos porosos de alumina e alumina-zircônia.	75
Figura 5.20 – Resistência a Ensaio de Compressão Diametral dos copos porosos de alumina e alumina-zircônia.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 – Classificação das Biocerâmicas quanto à resposta interfacial entre implante e tecido receptor.	25
Tabela 3.2 – Propriedades de Biocerâmicas de Alumina	28
Tabela 3.3 – Propriedades de Biocerâmicas de Zircônia.	30
Tabela 3.4 – Tipos de fosfato de cálcio e razão Ca/P.	32
Tabela 3.5 – Composição iônica do plasma sanguíneo e da solução de SBF (mMol/mL).	44
Tabela 4.1 – SBF (5×) e concentração de componentes (mM).	52
Tabela 5.1 – Porcentagem de tamanho de poros obtidos para os corpos prova porosos de alumina relacionados aos eventos biológicos da formação de tecido ósseo.	57
Tabela 5.2 – Porosidade Aparente (%) e Relação Ca/P dos corpos de prova porosos de alumina para todos os períodos de incubação.	62
Tabela 5.3 – Porcentagem de tamanho de poros obtidos para os corpos de prova de alumina-zircônia relacionados aos eventos biológicos da formação de tecido ósseo.	68
Tabela 5.4 – Porosidade Aparente (%) e Relação Ca/P dos corpos de prova porosos de alumina-zircônia para todos os períodos de incubação.....	72

RESUMO

SARTORI, T.A.I.C. **Biocerâmicas porosas de alumina e de alumina-zircônia recobertas com fosfato de cálcio para implantes ósseos**, 2015. 89f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Ciência dos Materiais) - Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, SP, 2015.

A utilização de biocerâmicas de natureza inerte, como a alumina e zircônia, têm ao longo dos últimos anos, estimulado grande interesse científico no entendimento dos mecanismos biológicos dos biomateriais. Por sua vez, cerâmicas bioativas (a base de fosfatos de cálcio) apresentam uma melhor estabilidade química superficial e biocompatibilidade, entretanto, suas limitações estão relacionadas a baixos valores de propriedades mecânicas. Assim, a técnica de recobrimento de alumina-zircônia, em soluções de concentrações semelhantes ao fluido corpóreo, possibilita o desenvolvimento de uma camada bioativa, que induz uma melhor interação osso-implante. Além disso, cerâmicas porosas (arcabouços) com morfologia e distribuição bem definida são reconhecidamente empregadas como suporte para o crescimento, fixação e desenvolvimento de tecido no interior do implante. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi obter corpos de prova porosos de alumina e alumina contendo 5% em volume de inclusões nanométricas de zircônia. A obtenção dos corpos porosos se baseou no processo *gelcasting* de espumas, sem atmosfera controlada, seguido pelo tratamento químico de superfície com ácido fosfórico e finalmente, pelo recobrimento biomimético para o período de 7, 14 e 21 dias de incubação. As caracterizações dos corpos de prova foram realizadas através de porosidade aparente, microscopia eletrônica de varredura (MEV) aliada à espectroscopia por dispersão de energia (EDS) e ensaio de compressão diametral. Os resultados indicaram a obtenção de corpos porosos de alumina e alumina-zircônia com alta homogeneidade de poros em toda a estrutura com elevada interconectividade. O método de recobrimento biomimético promoveu uma formação efetiva de apatita na superfície e no interior dos poros dos corpos porosos em todas as composições e condições estudadas, contudo, essa formação se apresentou mais uniformemente distribuída na superfície dos nanocompósitos porosos de alumina-zircônia tratados com ácido fosfórico, indicando que a presença da zircônia nanométrica estimula a formação da nucleação da apatita a partir das interações entre os grupos (Zr-OH). Além disso, bons valores de resistência mecânica à compressão da matriz foram alcançados, potencializando a aplicação dos corpos porosos de alumina e de alumina-zircônia recobertos com fosfato de cálcio como bons substitutos ósseos.

Palavras-chave: biocerâmicas porosas, *gelcasting*, fosfatos de cálcio, biomimético.

ABSTRACT

SARTORI, T.A.I.C. **Alumina and alumina-zirconia porous bioceramics coated with calcium phosphates for bone implants**, 2015. 89f. Dissertation (Master's in Engineering and Materials Science) - College of Animal Science and Food Engineering, Pirassununga, SP, Brazil.

The use of naturally inert bioceramics as alumina and zirconia has over the last few years spurred great scientific interest in understanding the biological mechanisms of biomaterials. In turn, ceramic biactive (by calcium phosphate), have a better surface biocompatibility and chemical stability. However, their limitations are related to low values of mechanical properties. Thus, the alumina-zirconia coating technique, in similar concentrations to the body fluid solutions, enables the development of a bioactive layer, which induces a better implant-bone interaction. Furthermore, porous ceramic (scaffolds) with a defined morphology and distribution are known by using it as support for the growth, attachment and tissue development within the implant. In this sense, the objective of this study was to obtain porous bodies of alumina and alumina containing 5%vol. nanometric zirconia inclusions. The obtaining of porous bodies based on the gelcasting foams process without controlled atmosphere, followed by chemical surface treatment with phosphoric acid, and finally the biomimetic coating to the period of 7, 14 and 21 days of incubation. The characterizations of the samples were performed by apparent porosity, scanning electron microscopy (SEM) coupled with energy dispersive spectroscopy (EDS) and diametrical compression test. The results indicated porous bodies of alumina and alumina-zirconia with high homogeneity throughout the pore structure with high interconnectivity. The biomimetic coating method promoted effective formation of apatite on the surface and within the pores of the porous bodies in all investigated compositions and conditions, however, such a formation is presented more evenly distributed on the surface of porous alumina-zirconia nanocomposite acid-treated phosphoric, indicating that the presence of nano-zirconia stimulates the formation of nucleation of apatite from interactions between groups (Zr-OH). Furthermore, good values of compressive strength of the matrix that have been achieved, enhancing the application of the porous bodies of alumina and alumina-zirconia coated with calcium phosphate bone substitutes as well.

Keywords: porous bioceramics, *gelcasting*, calcium phosphates, biomimetic.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS	14
2.1 Objetivo Geral	14
2.2 Objetivos Específicos	14
3 REVISÃO DE LITERATURA	15
3.1 Biomateriais	15
3.2 Contexto Histórico dos Biomateriais	15
3.4 Mercado dos Biomateriais	17
3.5 Fundamentos para materiais destinados como Biomateriais	18
3.6 Classificação dos Biomateriais	19
3.6.1 Quanto à origem	19
3.6.2 Quanto à natureza química	20
3.6.3 Quanto à reação biológica	21
3.6.4 Quanto à aplicação (Mecanismo de ação)	21
3.7 Aplicação dos Biomateriais	22
3.4 Biocerâmicas	24
3.4.1 Alumina	26
3.4.2 Zircônia	28
3.4.3. Fosfatos de cálcio e Apatitas	31
3.5 Materiais Nanoestruturados e Nanocompósitos de Matriz Cerâmica	33
3.5.1 Materiais Nanoestruturados na Medicina	37
3.6 Biomateriais e biocerâmicas de estrutura porosa	39
3.7 <i>Gelcasting</i> de espumas	41
3.8 Tratamento químico de superfície	42
3.9 Recobrimento biomimético	44
4 MATERIAIS E MÉTODOS	47
4.1 Preparação dos pós de Al_2O_3	49
4.2 Conformação e sinterização dos corpos porosos de Al_2O_3 preparados pelo método <i>Gelcasting</i> de espumas sem atmosfera controlada	49
4.3 Preparação dos pós de Al_2O_3 com inclusões nanométricas de ZrO_2	50
4.4 Conformação e sinterização dos corpos porosos de Al_2O_3 - ZrO_2 preparados pelo método <i>Gelcasting</i> de espumas sem atmosfera controlada	50

4.5 Tratamento Químico de Superfície	51
4.6 Recobrimento dos corpos porosos com fosfato de cálcio a partir do Método Biomimético ...	51
4.7 Caracterização física dos corpos porosos de alumina e de alumina com inclusões nanométricas de zircônia	52
4.8 Caracterização microestrutural corpos porosos de alumina e de alumina com inclusões nanométricas de zircônia	54
4.9 Caracterização mecânica dos corpos porosos	55
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	56
5. 1 Caracterizações dos copos de prova de Alumina	56
5. 2 Caracterizações dos copos de prova de Alumina-Zircônia	66
6 CONCLUSÕES	77
7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79

1 INTRODUÇÃO

Em decorrência do aumento da expectativa de vida do homem, bem como, o bem-estar e saúde em geral, verificou-se nas últimas décadas, um progressivo interesse da sociedade científica no desenvolvimento de novos materiais sintéticos no intuito de se aperfeiçoar e/ou solucionar questões relacionadas às recuperações estruturais ósseas, enxertos, implantes, cirurgias ortopédicas, plásticas, buço-maxilofaciais e odontológicas (VOLKMER, 2007).

Os materiais utilizados para tal finalidade são denominados biomateriais e devem apresentar a interação de muitas e complexas propriedades físicas, químicas e biológicas compatíveis aos tecidos vivos hospedeiros (TABATA, 2009). Devido à sua diversidade, o desenvolvimento de um biomaterial envolve fatores que definem o sucesso de suas aplicações, entre eles, a síntese e as técnicas de processamento e caracterização do produto final (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

Dentre os biomateriais, encontram-se as biocerâmicas, descritas como materiais naturais ou sintéticos passíveis de uma aplicação em tecidos vivos, especialmente como parte integrante de dispositivos médicos e odontológicos (THAMARAISELVI; RAJESWARI, 2004; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006). Nesse sentido, cerâmicas a base de fosfatos de cálcio possuem grande potencial de aplicação na área de implantes ósseos, principalmente na reconstituição, reparos e preenchimento de cavidades ósseas, devido sua natureza bioativa. No entanto, suas limitações estão relacionadas à sua baixa resistência e baixa tenacidade quando comparadas com os valores observados ao do osso humano, especialmente sob condições fisiológicas, o que as tornam impróprias até mesmo para aplicações de baixo esforço mecânico (REGÍ; SALINAS, 2013). Desta forma, para que esses fosfatos de cálcio possam ser utilizados, torna-se necessário o desenvolvimento de materiais que permitam melhores propriedades mecânicas e melhor desempenho em aplicações biológicas.

Uma nova perspectiva para aperfeiçoamento das propriedades mecânicas dos materiais cerâmicos foi visualizada em estudos no final da década de 80, com inclusões nanométricas de carbetto de silício em matriz de alumina (NIIHARA et al., 1989). A obtenção de excelentes valores de resistência à flexão e tenacidade à fratura desse sistema despertou grande interesse de pesquisadores por materiais cerâmicos nanoestruturados, ou seja, sistemas que contenham pelo menos, uma característica microestrutural em dimensões nanométricas (até 150nm). As principais vantagens desses materiais são a alta homogeneidade da microestrutura aliada à melhor sinterabilidade a temperaturas mais baixas, o que proporciona um aumento considerável na resistência mecânica, tenacidade e no desgaste (CARRENO et al., 2008; SCHULZ, 2009).

Cerâmicas de alumina são muito utilizadas como biomateriais destinados a implantes ósseos devido à combinação de excelente resistência à corrosão, boa biocompatibilidade, alta resistência ao desgaste e moderada resistência mecânica, entretanto, sua baixa tenacidade à fratura limita a sua gama de aplicações (PEREIRA, 2006). Alguns trabalhos recentes demonstraram que a introdução de partículas nanométricas de zircônia na matriz de alumina eleva a resistência mecânica do produto final, quando comparado à alumina sem inclusões (KERN; PALMERO, 2013; OJAIMI et al. 2014). Além disso, este nanocompósito apresenta comportamento praticamente inerte quando inserido em meio biológico, causando pouca ou nenhuma resposta dos tecidos adjacentes e mantendo-se essencialmente inalterado (DENRY; KELLY, 2008).

Tem-se ainda que biomateriais de estruturas porosas (arcabouços) são amplamente utilizados como suportes para o crescimento de tecido vivo, uma vez que à medida que estes arcabouços exibem interconectividade de poros, morfologia e distribuição bem definida, proporcionam o crescimento, desenvolvimento e fixação de tecido ósseo no implante como todo. Assim a associação de um material de natureza inerte com estrutura porosa e recoberto com fosfatos de cálcio poderá permitir a osteocondução e a proliferação de células e crescimento ósseo sobre a sua superfície.

Nesse sentido esse trabalho visou à obtenção de biocerâmicas porosas de alumina e alumina com inclusões nanométricas de zircônia recobertas com fosfato de cálcio visando contribuir com o desenvolvimento de substitutos ósseos com melhores propriedades.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo principal do presente trabalho foi a obtenção de corpos porosos de alumina e de alumina contendo 5% em volume de inclusões nanométricas de zircônia utilizando o método *gelcasting* de espumas sem o uso de atmosfera controlada, além da avaliação da influência do tratamento químico de superfície na formação da camada de apatita a partir método de recobrimento biomimético, visando contribuir com o desenvolvimento de substitutos ósseos com propriedades aperfeiçoadas em áreas como ortopedia, cirurgia maxilofacial e odontologia.

2.2 Objetivos Específicos

- Obtenção de corpos de prova porosos de alumina e alumina-zircônia, pelo método *gelcasting* de espumas sem o uso de atmosfera controlada.
- Realização de tratamento químico de superfície dos corpos porosos com ácido fosfórico.
- Recobrimento dos corpos de prova com fosfato de cálcio pelo método biomimético.
- Caracterização física, microestrutural e mecânica dos corpos de prova.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Biomateriais

Segundo a Conferência de Consenso em Biomateriais da Sociedade Européia de Biomateriais para aplicações clínicas ocorrida em 1982, na cidade de Chester (Inglaterra), os biomateriais são conceitualmente descritos como (WILLIAMS, 1987):

“Toda substância (com exceção de drogas) ou combinação de substâncias, de origem sintética ou natural, que durante um período de tempo indeterminado é empregado como todo ou parte integrante de um sistema para tratamento, ampliação ou substituição de quaisquer tecidos, órgãos ou funções corporais” (WILLIAMS, 1987).

Em singular estudo, Williams (2009) abrange considerações baseadas em novas tecnologias ao afirmar que os biomateriais são definidos como:

“Toda substância projetada para assumir uma forma que, sozinha ou como parte de um sistema complexo é usada para direcionar a partir do monitoramento de interações com componentes biológicos, o curso de qualquer procedimento terapêutico ou de diagnóstico em medicina humana ou veterinária” (WILLIAMS, 2009).

Portanto, esta definição institui em seu sentido mais amplo, que na categoria de biomateriais são enquadrados todos os materiais empregados na Medicina, Odontologia, Medicina Veterinária e Farmacologia (WILLIAMS, 2009).

3.2 Contexto Histórico dos Biomateriais

Os primeiros registros da utilização de um material utilizado como biomaterial datam de 1000 anos A.C., quando as grandes civilizações da Antiguidade, como os assírios, egípcios, gregos, romanos, chineses, maias e astecas demonstraram grande interesse na reconstituição estética e funcional de partes do corpo perdidas ou mutiladas (RATNER et. al., 2004).

Há cerca de 600 anos A.C., na cidade de Tebas, Antigo Egito, foi encontrado o artefato histórico da prótese mais primitiva até hoje conhecida no mundo: um dedo sintético, projetado à base de linho tratado e prensado. O artefato é caracterizado por uma coloração semelhante à pele humana e apresenta textura de couro, além de um vidro formatado em sua extremidade, análogo ao que seria uma unha (Figura 3.1). Os furos nas bordas do artefato sugerem que este dedo foi vinculado ao órgão mutilado com tiras em fita (DIAS, 2006).

Figura 3.1 – Artefato histórico de um dedo polegar sintético, relatado como a prótese funcional mais antiga já encontrada.

Fonte: Revista Scientific American, 2007.

Inicialmente, os procedimentos cirúrgicos para implantação de biomateriais em organismos não apresentaram grande sucesso, visto que provocavam respostas infecciosas no organismo no pós-cirúrgico. Em meados da década de 1860, foi desenvolvida a técnica de cirurgia asséptica e então instaurada a grande evolução no desenvolvimento e na utilização dos biomateriais (PARK; BRONZINO, 2003).

Com o advento da Segunda Guerra Mundial (1939-1945), foi observado que os soldados feridos e muitas das vezes mutilados, sofriam poucas reações se apresentassem materiais de projéteis em seus corpos, como uma adequação ao membro doente/amputado. Assim, muitos materiais passaram a ser utilizados em técnicas de transferência de tecidos ou ainda como materiais para próteses e dispositivos médicos (SILVA, 2011). Com efeito, a evolução dos biomateriais pode ser representada em quatro principais gerações em função de ordem cronológica, conforme Figura 3.2.

Figura 3.2 – Esquema representativo da evolução dos biomateriais.

Fonte: Adaptado de MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005.

A primeira geração de biomateriais ocorreu entre os anos 1960 e 1970 e abrangia os materiais de natureza inerte, ou seja, aqueles materiais considerados toleráveis pelo organismo. Nesta primeira geração destacam-se principalmente os biomateriais metálicos e ligas, tais como, o aço inox e as ligas de titânio (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005).

A década de 1980, foi marcada pela segunda geração de biomateriais, baseada nos materiais de natureza ativa e absorvível, destacando-se principalmente as biocerâmicas, os biovidros e alguns polímeros. A terceira geração, iniciada ao final da década de 1990 caracterizava-se pelo desenvolvimento de biomateriais com características microestruturais superiores às aquelas encontradas nos biomateriais nas duas primeiras gerações. Nesta geração, as propriedades dos (nano) compósitos foram fortemente influenciadas pela natureza dos componentes e sua morfologia, a fim de se obter uma boa dissolução do biomaterial e adsorção pelos tecidos ósseos, e de se promover a neoformação natural do tecido (HENCH, 1998).

A quarta geração é evidenciada desde o início de 2010 e apresenta uma mudança fundamental na abordagem às ocorrências de perda óssea. Estima-se que esta geração será a responsável pela utilização da nanotecnologia, conduzindo ao entendimento dos processos de formação de tecido ósseo, tais como os fenômenos de osseoindução, osseointegração e da formação de um novo tecido ósseo, por meio da engenharia de tecidos. Outra contribuição desta geração refere-se aos processos de reconstituição e formação óssea, a fixação de implantes e a liberação de medicamentos de forma controlada (MURUGAN; RAMAKRISHNA, 2005).

3.4 Mercado dos Biomateriais

Atualmente observa-se que os avanços da medicina juntamente com os princípios da engenharia e das ciências da vida vêm proporcionando o desenvolvimento de materiais naturais ou sintéticos, que possibilitam efetivamente a conservação, reparação, regeneração ou mesmo substituição funcional de órgãos ou tecidos do corpo humano afetados por patologias, infecções e traumas (BARRERE et al., 2008).

No âmbito mundial, o crescimento da competitividade industrial e tecnológica é envolvido pelo desenvolvimento de novas vertentes nos processos de síntese, metodologia e caracterização de biomateriais com melhores prerrogativas. Segundo relatório da *Markets and Markets* (2013), o aumento dos investimentos, financiamento e subsídios por órgãos governamentais em todo o mundo, aliado às atividades de pesquisa e o crescente número de idosos impulsionam o crescimento dos biomateriais no mercado global.

Estima-se que no ano de 2017, o mercado global de biomateriais atinja uma receita de expressivos 88,4 bilhões de dólares, com crescimento de 15% ao ano desde ao ano de 2009. Este mercado é dominado pela América do Norte, seguida pela Europa, Ásia e Resto do Mundo. Em 2009, o mercado global de biomateriais ortopédico registrou receita de 236,5 milhões dólares ou 37,5% do total do mercado de produtos de biomateriais, seguido diretamente pelo setor de produtos cardiovasculares, que contribuiu com 36% do total da receita mundial de biomateriais (MARKETS AND MARKETS, 2013).

No Brasil, o mercado dos biomateriais apresenta uma taxa de crescimento de 19,5% desde o ano de 2010, com estimativa de receita total de 1,7 bilhão de dólares para o ano de 2015. De todas as áreas de aplicação dos biomateriais no Brasil, os aparelhos e materiais cirúrgicos representam a maior parcela, equivalente a 39% dos aproveitamentos totais, com uma demanda positiva para aplicações ortopédicas e próteses (MARKETS AND MARKETS, 2011).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 32% da mortalidade total no Brasil advêm de doenças cardiovasculares. Acredita-se que essa alta incidência de doenças no país será responsável pelo aumento da demanda por biomateriais cardiovasculares, tais como *stents* cardíacos (MARKETS AND MARKETS, 2011).

3.5 Fundamentos para materiais destinados como Biomateriais

Para que um elemento seja considerado como biomaterial, este deve apresentar duas propriedades fundamentais: biocompatibilidade e biofuncionalidade. A biofuncionalidade refere-se às propriedades que habilitam o implante a desempenhar a função ao qual ele foi projetado, sem causar prejuízos ao organismo, a curto e longo prazo. A biocompatibilidade ilustra as propriedades que os materiais devem apresentar para que possam ser utilizados em um sistema biológico, de forma a não estimular ou estimular minimamente, reações adversas possíveis, e tampouco inibir a diferenciação tecidual, característica do local da implantação (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

Além disso, o material não deve apresentar potencial tóxico, carcinogênico ou corrosivo, oferecer custo relativamente baixo, ser de fácil reprodução, e principalmente, suas propriedades não devem ser afetadas durante sua utilização *in vivo* (MORAIS; GUIMARÃES; ELIAS, 2007).

A integração e o comportamento dos biomateriais quando inseridos em meio biológico deve necessariamente obedecer alguns parâmetros, a fim de evitar efeitos subjetivos,

anomalias, lesões e ações anti-inflamatórias no organismo implantado. Desta forma, o desenvolvimento do material a ser projetado como implante deve levar em consideração:

(A) Área de superfície: a eficácia e velocidade do processo de osseointegração e/ou degradação de um material em meio biológico são altamente dependentes das características e propriedades da sua superfície. As propriedades físicas da área de superfície referem-se à forma do material (ex: bloco ou grânulo), a porosidade (ex: denso, nano, macro ou microporoso), cristalinidade (ex: cristalino ou amorfo), a rugosidade, a absorção de água (ex: materiais hidrofílicos ou hidrofóbicos) e molhabilidade (MARTINS, 2009).

B) Composição Química: ao ponderar a composição química dos materiais, sejam estes, cerâmicos, metais ou polímeros, verificam-se importantes diferenças no seu envolvimento com o meio, uma vez que a composição química é uma das características do substrato que influi diretamente nos processos de adesão e proliferação celulares. Neste âmbito, os fosfatos de cálcio têm sido eleitos como bons substitutos ósseos devido à sua semelhança com a matriz mineral do tecido ósseo natural. De modo geral, os materiais cerâmicos demonstraram um melhor desempenho biológico quando comparados aos materiais metálicos, pois favorecem os fenômenos que conduzem à osseointegração (UNDERWOOD; STEELE; DALTON, 1993).

(C) Razão molar cálcio/fosfato, grau de impureza elementar e substituição iônica na estrutura atômica: propriedades químicas que associadas ao ambiente biológico influenciam o índice de solubilidade do biomaterial, bem como, sua indicação ou restrição de aplicação clínica. Uma reabsorção acelerada dos biomateriais é observada quando impurezas ou substituições iônicas são constatadas em sua estrutura atômica, ou ainda, quando ocorre o decréscimo do pH do meio receptor (TEIXEIRA, 2009).

(D) Resistência Mecânica: de acordo com a função a desempenhar no meio biológico, o material deve apresentar propriedades que evidenciem sua finalidade, seja como substituto estrutural ou preenchimento (MARTINS, 2009).

3.6 Classificação dos Biomateriais

Comumente, os materiais empregados como biomateriais são classificados segundo sua origem, natureza química, reação biológica, e aplicação (mecanismo de ação).

3.6.1 Quanto à origem

Quanto à origem, os materiais podem ser divididos em autógenos ou autólogos, homogêneos ou homólogos, heterogêneos ou xenogêneos e sintéticos ou aloplásticos (HENCH, 1998; RATNER, 2004; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006):

(A) Autógeno ou autólogo: material proveniente de áreas doadoras do próprio indivíduo ao qual será destinado o implante.

(B) Homógeno ou homólogo: material obtido de indivíduos de espécie semelhante ao receptor, o qual é submetido a um processo de congelamento e desidratação ou desmineralização. São espécies que se apresentam viáveis, porém, podem oferecer riscos de contaminação ou rejeição por parte do indivíduo receptor.

(C) Heterógeno ou xenógeno: material oriundo de indivíduos de espécies diferentes do receptor, sendo mais comumente obtidos de bovinos na forma não-descalcificada ou descalcificada e liofilizada, e, eventualmente, de suínos ou caprinos.

(D) Sintético ou aloplástico: material sintético denominado como material de implante. Em sua maioria, desempenha um papel fundamental na reparação dos espaços apresentados pelos defeitos ósseos.

3.6.2 Quanto à natureza química

Todos os materiais sólidos são geralmente categorizados em quatro grupos principais: metais, polímeros, cerâmicos e compósitos. Similarmente, todos os biomateriais também são divididos nos mesmos grupos (RATNER et al., 2004; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006; CALLISTER, 2014):

(A) Biometais e Ligas Metálicas: materiais inorgânicos, compostos de um ou mais elementos metálicos, podendo também conter elementos não-metálicos. Suas propriedades mecânicas são prerrogativas desse tipo de material, tais como alta resistência a tração, à fadiga, ao impacto e ao desgaste. Contudo, seu potencial tóxico e corrosivo em meio fisiológico pode provocar reações inflamatórias. O aço inox, o titânio, liga de titânio-alumínio-vanádio e cromo-cobalto são alguns exemplos de metais/ligas metálicas utilizados em medicina.

(B) Biocerâmicas: materiais inorgânicos, não-metálicos, tipicamente duros e frágeis. As biocerâmicas podem ser consideradas como biomateriais ideais, pois oferecem características almejadas, tais como, estabilidade química superficial e biocompatibilidade, inércia química em meio fisiológico, dureza, boa resistência mecânica à compressão, porém, baixa resistência à tração. Algumas cerâmicas de destaque utilizadas como biomateriais incluem alumina, zircônia, fosfatos de cálcio, vidros ou vitro-cerâmicas a base de sílica e carbonos pirolíticos.

(C) Biopolímeros: macromoléculas formadas pela união de unidades fundamentais repetidas que dão origem a longas cadeias. Os polímeros são altamente empregados como

implantes devido à facilidade de reprodução, baixa densidade e boa biocompatibilidade, no entanto, apresentam baixos valores de resistência mecânica. O polietileno, polipropileno, poliuretano, ácido polilactídico (PLA) e o polimetacrilato de metilo (PMMA) são exemplos de polímeros utilizados em medicina.

(D) Biocompósitos: materiais extremamente peculiares obtidos a partir da combinação de dois ou mais constituintes que se diferem entre si em forma, composição química, estruturas e propriedades, onde tais componentes atribuem melhores propriedades ao material, quando comparados aos seus componentes de maneira individual.

3.6.3 Quanto à reação biológica

A classificação segundo o comportamento biológico é baseada na resposta do tecido hospedeiro, assim, tem-se materiais de natureza bioinerte, bioatolerável e bioativa (HENCH; WILSON, 1993; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006; RATNER et al., 2014):

(A) Bioinerte: material caracterizado por ser essencialmente inerte e não provocar qualquer reação de corpo estranho no organismo onde é implantado. Os tecidos envoltórios (interface) encontram-se em contato direto com o material, na ausência de interposição de cápsula ou tecido fibroso. O titânio é um exemplo clássico de um material inerte, embora exista alguma controvérsia sobre a sua inclusão neste grupo de materiais. Zircônia, alumina e carbono, também estão inclusos nesta classe de materiais.

(B) Biotolerável: material caracterizado pela presença de tecido conjuntivo fibroso entre o implante e o tecido ósseo, ou seja, é moderadamente aceito pelos tecidos envoltórios e isolado dos tecidos adjacentes por meio da formação de uma camada envoltória de tecido fibroso. Os materiais biotoleráveis são praticamente todos os polímeros sintéticos, assim como, a grande maioria dos metais.

(C) Bioativo: material capaz de induzir uma reação biológica resultando na formação de osso entre o tecido e o implante por uma ligação química (osteointegração). Em função da similaridade química entre estes materiais e a parte mineral óssea, os tecidos ósseos se ligam a eles, permitindo a osteocondução por meio do recobrimento de células ósseas. Os principais materiais desta classe são os biovidros, as vitrocerâmicas e os fosfatos de cálcio.

3.6.4 Quanto à aplicação (Mecanismo de ação)

Os mecanismos de ação apresentados pelos biomateriais também são utilizados para a classificação dos mesmos, podendo ser osteoindutores, osteocondutores, osteogênicos ou

osteopromotores (HENCH, 1998; RATNER, 2004; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

(A) Osteindutores: materiais osteoindutores possuem a capacidade de atrair células mesenquimais indiferenciadas, que propiciam a diferenciação em osteoblastos, aumentando desta forma, o crescimento ósseo. Isto ocorre devido à presença de proteínas ósseas morfogenéticas (BMP) entre seus componentes.

(B) Osteocondutores: a osteocondução caracteriza um material por permitir a justaposição de um novo tecido ósseo, a partir de osso pré-existente, funcionando como arcabouço para as células osteoprogenitoras se fixarem e atuarem com a participação de vasos sanguíneos proliferados, que levam os elementos necessários à formação óssea.

(C) Osteogênicos: a osteogênese refere-se a materiais orgânicos capazes de formar osso diretamente a partir de osteoblastos. Um exemplo é o enxerto autógeno.

(D) Osteopromotores: materiais osteopromotores são caracterizados pelo uso de meios físicos que promovem o isolamento anatômico de um local permitindo a seleção e a proliferação de um grupo de células, predominantemente osteoblastos, a partir do leito receptor e, simultaneamente, impedem a ação de fatores concorrentes inibitórios ao processo de regeneração.

3.7 Aplicação dos Biomateriais

A diversidade das aplicações dos biomateriais, assim como o amplo espectro de sua composição química e morfologias, perfaz com que a pesquisa nesta área tenha uma característica interdisciplinar (KAWACHI et al., 2000), conforme a Figura 3.3.

Segundo Elias e colaboradores (2012) observa-se que o emprego dos biomateriais se evidencia em:

1 – Olhos: lentes de acrílico intraoculares podem ser implantadas para findar a catarata.

2 – Boca, dentes e face: projetados em titânio e suas ligas, hidroxiapatita, alumina, zircônia, porcelana e polietileno, os implantes dentários são resistentes ao desgaste e podem substituir dentes (ou partes deles) e ossos da mandíbula. Também existem técnicas regenerativas de dentes e ossos da face, a partir da celulose bacteriana.

3 – Crânio, ossos e membros: é possível utilizar placas e parafusos de aço inoxidável ou titânio para fixação de fraturas, seja somente durante o período pós-operatório, para fixar o produto da cirurgia ou de maneira permanente. Além dos metais, podem ser confeccionados parafusos e placas bioabsorvíveis utilizando ácido polilático.

Figura 3.3 – Aplicação dos biomateriais em diversas partes do corpo humano.

Fonte: Elaborada pela autora.

4 – Rosto e corpo: é possível utilizar injeção de peças de acrílico para retirar rugas, fazer preenchimento facial e moldar as formas do rosto. Em outras partes do corpo, como braços, nádegas e pernas, o produto é utilizado para aumentar o volume da região e transparecer uma definição muscular.

5 – Coração: desenvolvimento de corações artificiais, marca-passo e válvulas cardíacas, que podem ser orgânicas (originárias de válvulas de animais) ou artificiais (produzidas com liga de titânio ou poliacetato). Atualmente as pesquisas de válvulas descelularizadas (estruturas sem as células) são obtidas de doadores de múltiplos ossos e serão repovoadas por células *in vitro*. Cita-se também, o desenvolvimento de implantes de próteses metálicas colocadas dentro de artérias obstruídas, os chamados *stents*.

6 – Seios, panturrilhas e nádegas: um dos biomateriais mais conhecidos, o silicone, pode ser utilizado em procedimentos estéticos.

7 – Pele: fios de nylon podem ser utilizados, externa ou internamente, para realizar pontos e sutura em cirurgias. Películas de celulose bacteriana também são usadas para realizar enxertos e facilitar a regeneração da pele.

8 – Coluna vertebral: é possível injetar porções de acrílico na coluna vertebral, em caso de ruptura de uma ou mais vértebras.

9 – Dedos: Implantes em articulações são feitos em silicone.

10 – Ossos: podem ser feitas próteses para substituição de ossos ou articulações inteiras utilizando materiais como aço oxidável, titânio, cromo, cobalto ou biovidro. A hidroxiapatita nas últimas décadas despontou como potencial substituto ósseo e na regeneração destas partes. Destacam-se também estudos de alumina e zircônia como substitutos ósseos.

11 – Vasos sanguíneos: originários de polímeros, pequenos tubos substituem artérias e veias.

12 – Cartilagens: são desenvolvidas cartilagens artificiais, a partir de polímeros, com a finalidade de substituir as danificadas. Também é possível empregar hidrogel para preenchimento de falhas em orelhas, joelhos e outras articulações.

3.4 Biocerâmicas

São denominadas biocerâmicas a classe das cerâmicas empregadas no reparo e reconstrução de partes doentes ou danificadas de sistemas biológicos. Sua aplicação na área biomédica iniciou-se de maneira empírica no século XX, mas foram nas últimas quatro décadas que pesquisas sistemáticas, industriais e universitárias alavancaram o desenvolvimento de novos materiais no sentido de se melhor aproveitar as propriedades dos materiais cerâmicos como biomateriais (THAMARAISELVI; RAJESWARI, 2004; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

De maneira análoga aos biomateriais, as biocerâmicas podem ser classificadas segundo as respostas interfaciais provocadas pelas interações biológicas entre o implante e o tecido receptor. Assim sendo, a classificação se dá em quatro grupos: inertes, porosas, bioativas e bioabsorvíveis ou biodegradáveis (VALLET-VEGÌ, 2010), conforme é apresentado na tabela 3.1.

Implantes cerâmicos inertes quando inseridos em meios biológicos exibem um movimento relativo e um desenvolvimento progressivo de uma camada de tecido fibroso não-aderente na interface tecido-implante, de modo que o crescimento de um novo tecido ósseo ocorra nas irregularidades da superfície com ação morfológica (HENCH; WILSON, 1993). A susceptibilidade dos implantes inertes é condicionada a um bom contato mecânico (bom ajuste no sítio hospedeiro), sendo, portanto, parâmetro de sucesso clínico do implante. No entanto, se ocorre um movimento relativo acentuado na interface tecido-implante, a

cápsula fibrosa pode atingir centenas de micrômetros de espessura e diminuir o contato mecânico, afrouxando o implante, o que resulta no insucesso clínico do mesmo (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

Tabela 3.1 – Classificação das Biocerâmicas quanto à resposta interfacial entre implante e tecido receptor.

Biocerâmica	Tipo da Adesão	Exemplos
INERTES	Formação de uma camada fibrosa em volta do implante. A interação ocorre por fixação morfológica.	Óxidos de Al e Zr, Materiais a base de carbono
POROSAS	Ocorre o intracrescimento ósseo, entre os poros. A interação ocorre por fixação biológica.	Alumina porosa e metais revestidos com hidroxiapatita
BIOATIVAS	Ocorre uma forte ligação na interface osso-implante. A interação ocorre por fixação bioativa.	Vidros bioativos, Vitrocerâmicas bioativas, hidroxiapatita
REABSORVÍVEIS	As cerâmicas são degradadas e substituídas pelos tecidos. A interação ocorre por fixação biológica específica.	Fosfato tricálcico, Vidros bioativos

Fonte: Adaptado de HENCH; WILSON, 1993, ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006.

O afrouxamento dos implantes não é visualizado em materiais cerâmicos porosos, uma vez que o crescimento de tecido ósseo em biocerâmicas porosas ocorre no interior dos poros. Neste caso, a interação tecido-implante é de natureza biológica, o que indica que tais materiais apresentam uma melhor fixação quando implantados (KARAGEORGIU; KAPLAN, 2005).

Materiais reabsorvíveis ou biodegradáveis apresentam uma degradação progressiva com o tempo e são substituídos por um novo tecido, o que remete ao conceito de regeneração tecidual. Entretanto, esta abordagem apresenta uso limitado a duas vertentes: (a) sustentação da resistência e estabilidade da interface à medida que o implante é degradado e um novo tecido se forma e (b) conciliação da taxa de degradação com a taxa de reparação dos tecidos (VALLET-VEGÌ, 2010).

O conceito de cerâmica bioativa foi originalmente sugerido por Hench e colaboradores em 1971, e indica que um material que provoca resposta biológica específica em sua interface resultando na formação do osso entre o tecido e o material pode ser

entendido como um material de natureza bioativa. As cerâmicas bioativas apresentam uma interação tecido-implante de fixação bioativa, ou seja, o mecanismo de formação da ligação envolve uma série de ligações químicas entre a superfície do implante e tecido. O tempo de formação da camada interfacial de ligação tecido-implante, o mecanismo de ligação de formação, a resistência e espessura da camada são fatores variantes para os diferentes tipos de cerâmicas bioativas (HENCH; WILSON, 1993).

Biocerâmicas ativas exibem uma característica comum entre todos os materiais destinados como implantes: a formação de uma camada de hidroxiapatita carbonatada na superfície do implante, equivalente em composição e estrutura à fase mineral do osso e responsável pela ligação interfacial tecido-implante (VALLET-REGÌ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004).

A fronteira entre os materiais bioativos e bioabsorvíveis é tênue, pois alguns materiais, como os fosfatos de cálcio, por exemplo, podem tanto se comportar como cerâmica de superfície ativa como serem totalmente reabsorvidos. Além disso, os fosfatos de cálcio apresentam boa biocompatibilidade e se ligam diretamente ao osso, sem interposição de qualquer outro tipo de tecido, devido ao fato destes materiais serem compostos pelos mesmos íons que formam a fase mineralizada do osso natural, sendo portando, capazes de participar do equilíbrio cálcio/fósforo no organismo, estimular o crescimento ósseo e a integração do material implantado com o tecido hospedeiro (REGÍ; SALINAS, 2013).

As biocerâmicas podem ser produzidas em uma variedade de formas e fases de acordo com sua finalidade de reparação do corpo. Em algumas aplicações, as biocerâmicas são utilizadas na forma de materiais densos com um formato específico, em outras, demandam processamento para a forma porosa (ROSSI et al., 2000). Algumas situações requerem sua utilização como um recobrimento de substratos, ou ainda, como segunda fase em um compósito (VOLKMER, 2007; IKEGAMY, 2007).

3.4.1 Alumina

A alumina, ou óxido de alumínio, é um composto de fórmula molecular Al_2O_3 que apresenta diversas formas cristalinas. Sua principal fonte na natureza é a partir do minério de bauxita, do qual se extrai a alumina por meio do seu beneficiamento fundamentado no processo Bayer de refinamento do alumínio (LEE; RAINFORTH, 1994).

A alfa alumina ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) é a forma termodinamicamente estável da alumina em todas as temperaturas e apresenta uma estrutura cristalina hexagonal compacta conhecida como *corundum*, conforme ilustrado na Figura 3.4. A estrutura *corundum* é caracterizada por um

empacotamento hexagonal dos ânions O^{2-} , no qual dois terços dos sítios octaédricos são ocupados por cátions de Al^{+3} , de forma que apresentem seis íons de oxigênio equidistantes (WELLS, 1986).

Figura 3.4 – Estrutura cristalina da $\alpha-Al_2O_3$.

Fonte: Adaptado de KIM; LEE, 2013.

A produção de alumina em grande escala foi iniciada somente na década de 1930 e destinava-se majoritariamente à produção de materiais de laboratório. O progressivo aproveitamento de cerâmicas de alumina foi relacionado ao avanço da tecnologia de fornos de temperatura alta, o que contribuiu para um aumento na qualidade de produtos sinterizados, principalmente no que diz respeito à pureza e à densidade do material (ASSIS, 2008).

Atualmente, a utilização da alumina policristalina se faz como o principal agente atuante na indústria biomédica mundial, principalmente para aplicações ortopédicas em próteses de substituição de juntas, cabeças femurais para substituições de quadris e placas de uso em substituições de joelhos, aplicações bucomaxilofaciais na substituição de ossículos do ouvido médio e aplicações odontológicas. Estas aplicações estão diretamente relacionadas às propriedades exibidas pelas cerâmicas de alumina, tais como, alta densidade e elevada pureza, alta resistência à corrosão em ambiente fisiológico, alta resistência ao desgaste e moderada resistência mecânica à compressão, estabilidade de cor, baixa condutibilidade térmica e elétrica, boa compatibilidade, além de ser praticamente bioinerte (PEREIRA, 2006).

A Tabela 3.2 apresenta algumas propriedades da alumina policristalina, como um material cerâmico comercial para implante, bem como, os padrões normatizados pela *International Standards Organization* (ISO) para implantes de alta pureza (ISO 6474-1, 2010).

Tabela 3.2 – Propriedades de Biocerâmicas de Alumina

Propriedades (Unidades)	ISO 6474-1
% de Al_2O_3	$\geq 99,50$
% de $\text{SiO}_2 + \text{Na}_2\text{O}$	$< 0,1$
Densidade (g/cm^3)	$\geq 3,98$
Tamanho médio de grão (μm)	< 7
Dureza Vickers (HV)	> 2.000
Módulo de ruptura à flexão (MPa)	> 400
Tenacidade à fratura (MPa/m)	4-6

Fonte: ISO 6474-1, 2010.

Deve-se observar que apenas as características físico-químicas são normatizadas, pois visam garantir o desempenho do implante quando submetido às condições de uso. Sendo assim, a composição química da alumina destinada como implante ósseo deve obrigatoriamente, prevenir a utilização excessiva de auxiliares de sinterização (como por exemplo, óxidos) que possam vir a comprometer as propriedades mecânicas do material (ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

Embora a alumina mantenha-se na liderança da indústria de cerâmicas avançadas destinada à implantes ósseos devido ao seu custo moderado, versatilidade e desempenho, a sua baixa tenacidade a fratura limita sua gama de aplicações. As composições cerâmicas a base de zircônia vêm sendo desenvolvidas e são caracterizadas por apresentarem melhores valores de tenacidade à fratura (CHEVALIER; GREMILLARD, 2009).

3.4.2 Zircônia

A zircônia ou óxido de zircônio é um composto de fórmula molecular ZrO_2 que pode ser obtido a partir da decomposição de duas fontes de minério: zirconita (ZrSiO_4) e a badeleíta (ZrO_2), a partir de processamento químico ou térmico e podem ser encontrados em áreas de areias minerais pesadas nas costas da Austrália, África do Sul, Índia, China, Malásia, Tailândia e América do Norte (OLIVEIRA, 1997).

Estruturalmente, a zircônia apresenta três fases polimórficas: monoclinica, tetragonal e cúbica, conforme Figura 3.5 (STEVENS, 1986). Sob pressão atmosférica, a fase da estrutura cristalina monoclinica é estável da temperatura ambiente até cerca de 1170°C . Com o aquecimento, a partir dessa temperatura, a estrutura sofre transformação para a fase

tetragonal, que permanece estável até temperaturas em torno de 2370°C. A partir de 2370°C, a zircônia sofre nova transformação para uma fase de estrutura cristalina cúbica, e assim se mantém até o ponto de fusão, por volta de 2680°C. A literatura também reporta uma fase de estrutura cristalina ortorrômbica estável a altas pressões (BIRRER, 2009; WANG, 2010).

Figura 3.5 – Estruturas cristalinas da zircônia para as fases: (a) monoclinica, (b) tetragonal e (c) cúbica.

Fonte: Adaptado de STEVENS, 1986.

A transição da fase tetragonal para a monoclinica é acompanhada por uma variação de volume de 3-5% no resfriamento e deformação por cisalhamento que ultrapassa seu limite elástico, resultando na produção de microtrincas. Essa transição também é conhecida como transformação martensítica, devido a semelhança com a transformação que acontece durante a têmpera do aço, com a formação de uma fase denominada martensita (LUGHI V.; SERGO, 2010). Entretanto, a expansão do volume na transformação tetragonal para monoclinica pode ser usada como uma ferramenta para melhorar a tenacidade e a resistência mecânica das cerâmicas. Este conceito de tenacificação nas cerâmicas foi proposto inicialmente por Garvie, Hannink e Pascoe (1975) para compostos de zircônia, e então, estendido para outros sistemas de matrizes cerâmicas.

Compostos óxidos de cálcio (CaO), magnésio (MgO), ítria (Y₂O₃) ou céria (CeO₂) podem ser utilizados como agente estabilizante da fase tetragonal metaestável a temperatura ambiente. A quantidade e a natureza do dopante utilizado determinam se a estabilização da fase cúbica à temperatura ambiente é total ou parcial. Quando a estabilização é parcial (3-5% em peso de dopante), observa-se a coexistência de fases monoclinicas ou tetragonais e da fase cúbica, levando a uma diminuição na variação de volume durante a transição monoclinica-

tetragonal, o que impede a degradação da zircônia. Para a estabilização completa (8-12% em peso de dopante) esta transformação é totalmente suprimida (PICONI; MACCAURO, 1999; LUGHI; SERGO, 2010).

O tamanho do grão também desempenha papel fundamental nas propriedades mecânicas do material. Um tamanho de grão crítico ($< 0,8 \mu\text{m}$) exibe comportamento metaestável da estrutura tetragonal à temperatura ambiente. Grãos maiores exibem transformações espontâneas da fase tetragonal para a monoclinica, enquanto que, quando a estrutura for formada por grãos extremamente finos (aproximadamente $0,2 \mu\text{m}$), a transformação tetragonal para monoclinica pode ser inibida. Em suma, o processamento do material influi diretamente em sua microestrutura e consequentemente, em suas propriedades e desempenho (DENRY; KELLY, 2008).

Nas últimas cinco décadas, o emprego de cerâmicas de zircônia estabilizada com ítria (Y-TZP) destacou-se na área Biomédica em razão de suas boas propriedades mecânicas, alta estabilidade química, biocompatibilidade e adequada aparência estética, além de que, comparativamente, a zircônia apresenta algumas vantagens sobre cerâmicas de alumina, como por exemplo, maior resistência à flexão, maior tenacidade à fratura e menor módulo de elasticidade (RASHAD; BAJOUMY, 2008).

A ISO 13356 (2008) especifica as características e metodologia de testes dos materiais cerâmicos de Y-TZP para utilização como implantes cirúrgicos e determina que o percentual de fase monoclinica presente na Y-TZP sinterizada deve ser menor ou igual a 20%. A Tabela 3.3 apresenta algumas propriedades dos materiais cerâmicos de zircônia destinados para implantes.

Tabela 3.3 – Propriedades de Biocerâmicas de Zircônia.

Propriedades (Unidades)	ISO 13356
% ZrO_2	97
Densidade (g/cm^3)	$> 6,00$
Tamanho médio de grão (μm)	$< 0,6$
Dureza Vickers (HV)	1250
Módulo de ruptura à flexão (MPa)	> 900
Tenacidade à fratura (MPa/m)	8

Fonte: ISO 13356 (2008).

Sua resistência à flexão e tenacidade à fratura se destaca dos demais materiais, na área da odontologia a zircônia substitui as restaurações totalmente metálicas e as metalocerâmicas, ou seja, onde são usados materiais metálicos e porcelana. Também são utilizadas em próteses dentárias, de modo que, quando não exposta a grandes tensões de tração apresentam maior vida útil (PICONI; MACCAURO, 1999; RASHAD, BAJOUMY, 2008).

A zircônia também é majoritariamente empregada na confecção de próteses ortopédicas, para cabeças e acetábulos em implantes femorais. Este par de implantes possui menor coeficiente de atrito e menor taxa de desgaste quando comparado a outros pares usuais, como por exemplo, aço inoxidável austenítico com acetábulo de polietileno de alta massa molar, liga Co-Cr com acetábulo de polietileno de alta massa molar e liga Co-Cr com acetábulo de liga Co-Cr (PICONI; MACCAURO, 1999; RASHAD; BAJOUMY, 2008).

3.4.3. Fosfatos de cálcio e Apatitas

As cerâmicas de fosfato de cálcio apresentam-se em posição de destaque entre as biocerâmicas, uma vez que, apresentam excelente biocompatibilidade, bioatividade, ausência de toxicidade, taxas de degradação variáveis e osteocondutividade (GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

Segundo Vallet-Regí e González-Calbet (2004), os fosfatos de cálcio são formados basicamente pelos íons cálcio e fosfatos, similares aos componentes minerais dos ossos e dentes, permitindo que estas biocerâmicas participem efetivamente do equilíbrio iônico com o fluido biológico, possibilitando a remodelação óssea no sítio do implante.

Comumente, os vários fosfatos de cálcio são classificados a partir de sua razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo (razão Ca/P), conforme Tabela 3.4. Os fosfatos de cálcio possuem razão molar variante de 0,5 a 2,0 e, podem ser sintetizados por precipitação a partir de soluções que contenham íons cálcio e fosfato, sob condições alcalinas ou ácidas (KAWACHI et al., 2000).

A solubilidade é uma das mais importantes propriedades dos compostos de fosfato de cálcio, sendo um parâmetro importante para seu comportamento *in vivo*. De forma geral, quanto maior a razão Ca/P, menor será a solubilidade, ou seja, há uma redução da razão de degradação destas biocerâmicas. A reabsorção do material que representa esta degradação é causada pela dissolução, que por sua vez, depende do produto de solubilidade do material e do pH local no meio fisiológico, da desintegração física em moléculas menores e, ainda, de fatores biológicos, como a presença de agentes de fagocitose, leucócitos e mediadores químicos responsáveis pela diminuição do pH local (SANTOS, 2002).

Tabela 3.4 – Tipos de fosfato de cálcio e razão Ca/P.

Razão Ca/P	Fórmula química	Composto	Abreviação
2,0	$\text{Ca}_4\text{O}(\text{PO}_4)_2$	Fosfato Tetracálcico	TTCP
1,67	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Hidroxiapatita	HA
1,5	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Fosfato Tricálcico (α , β , g)	TCP
1,5	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$	Fosfato de Cálcio Amorfo	ACP
1,4	$\text{Ca}_{10}\text{H}(\text{PO}_4)(\text{PO}_4)_6$	Whitlockite	-
1,3	$\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Fosfato Octacálcico	OCP
1,0	$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Fosfato Bicálcico Dihidratado (Brushita)	DCPD
1,0	CaHPO_4	Fosfato Bicálcico (Monetita)	DCP
1,0	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$	Pirofosfato de Cálcio (α , β , g)	CPP
1,0	$\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Pirofosfato de Cálcio Dihidratado	CPPD
0,7	$\text{Ca}_7(\text{P}_5\text{O}_{16})_2$	Fosfato Heptacálcico	HCP
0,6	$\text{Ca}_4\text{H}_2\text{P}_6\text{O}_{20}$	Fosfato Dihidrogeno Tetracálcico	TDHP
0,5	$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Fosfato Monocálcico Monohidratado	MCPM
0,5	$\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$	Metafosfato de Cálcio	CMP

Fonte: RATNER, 1996.

Nesse sentido, em pH fisiológico, a solubilidade dos fosfatos de cálcio e, conseqüentemente, sua degradação *in vivo*, é descrita pela seguinte ordem: MCPM > α -TCP > DCPD > DCP > OCP > β -TCP > HA. A velocidade de reabsorção pode aumentar com o aumento da área superficial, com a diminuição da cristalinidade e tamanho de grão (SANTOS, 2002).

As principais limitações do uso de fosfatos de cálcio como biomateriais faz referência à sua fragilidade e baixa resistência mecânica, de forma que não podem ser utilizadas em regiões que demandem grande esforço mecânico (FOOK; APARECIDA; FOOK, 2010). No entanto, os fosfatos de cálcio são adequados para várias aplicações, incluindo o preenchimento de defeitos ósseos, reconstrução óssea (especialmente em cirurgia maxilofacial), substituições ósseas, transportadores de fármacos (antibióticos, fármacos anticancerígenos, fatores de crescimento) e revestimentos de próteses metálicas (KAWACHI et al., 2000; GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

Apatita é o nome de uma família de compostos inorgânicos cristalinos, definidos pela fórmula química $\text{M}_{10}(\text{XO}_4)_6\text{Y}_2$. O M é normalmente um cátion bivalente, tais como Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , mas também pode ser um cátion monovalente ou trivalente, como o Na^+ , K^+ e o Al^{3+} . O XO_4 é normalmente substituído por PO_4^{3-} , VO_4^{3-} ou AsO_4^{3-} , no entanto, incluem também possíveis substituições como SiO_4^{4-} , CO_3^{2-} e SO_4^{2-} . O Y é um ânion monovalente como o OH^- , F, Cl, Br (ELLIOT, 1994; CAMPOS, 1999).

A hidroxiapatita (HA) é um fosfato de cálcio hidratado de fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, pertencente à família das apatitas. Estruturalmente, a HA cristaliza-se no sistema hexagonal, onde os átomos de cálcio e fósforo formam um arranjo hexagonal no plano perpendicular ao eixo cristalino de mais alta simetria (eixo z) e as colunas constituídas pelo empilhamento de triângulos equiláteros de íons O^{2-} e de íons Ca^{2+} estão ligados entre si por íons fosfato (MA; ELLIS, 2008).

Esta estrutura permite substituições catiônicas e aniônicas isomorfas com grande facilidade, onde os íons Ca^{2+} podem ser substituídos por metais (Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Sr^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , entre outros), os fosfatos são substituídos por carbonatos e vanadatos e as hidroxilas por carbonatos, flúor e cloro. A troca destes grupamentos pode alterar parâmetros de cristalinidade, rede, dimensões dos cristais, textura superficial, estabilidade e a solubilidade da estrutura da HA, e alterar sua degradação e comportamento *in vivo* (REY, 2007).

Biologicamente, a HA é encontrada nos tecidos mineralizados, tais como, esmalte, dentina e osso. A HA sintética é uma cerâmica biocompatível, o que favorece a troca entre íons como meio fisiológico e o crescimento ósseo para os locais em que a HA se encontra (VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004). Além disso, a superfície da HA permite a interação de ligações do tipo dipolo, fazendo que moléculas de água e, também, proteínas e colágeno sejam adsorvidos na sua superfície induzindo a regeneração tecidual (SANTOS, 2002).

Outra cerâmica pertencente a esta família é o fosfato tricálcico (TCP). O TCP pode ocorrer em duas estruturas cristalinas: monoclinica (α -TCP) e romboédrica (β -TCP), sendo esta a mais estável. O β -TCP apresenta um papel importante no processo de biomineralização óssea, sendo o precursor direto da apatita biológica (ELLIOT, 1994). Esta biocerâmica é considerada de rápida reabsorção, e seu mecanismo de ação depende de uma alta concentração de cálcio e fósforo à superfície, o que melhora a sua osteointegração iniciando a biomineralização, estimulando células osteoclásticas e influenciando a diferenciação fenotípica das células osteogênicas (ELLIOT, 1994; RIBEIRO, 2003).

3.5 Materiais Nanoestruturados e Nanocompósitos de Matriz Cerâmica

Compósitos são definidos como materiais formados pela combinação de dois ou mais constituintes que diferem entre si em forma e/ou composição química e que são essencialmente imiscíveis. Esses componentes devem oferecer juntos, propriedades sinérgicas diferenciadas de apenas um aditivo, ou seja, devem atribuir melhores propriedades que as de seus componentes individuais (CHAWLA, 1993).

Nanocompósitos apresentam uma definição similar aos compósitos, todavia, ambos se diferem em relação ao tamanho da fase dispersa (TIGGEMANN, 2012; CALLISTER, 2014). Os materiais nanoestruturados são sistemas que apresentam, pelo menos, uma característica microestrutural nanométrica, ou seja, na ordem de nanômetros (geralmente menores que 100 μm) (DURÁN; MATTOSO; MORAIS, 2006). Estes sistemas são produzidos a partir de métodos físicos e químicos controlados, por meio da manipulação intencional de moléculas e átomos (CARRENO et al., 2008).

Os materiais nanoestruturados podem ser classificados em 12 grupos de acordo com sua composição química e a forma de seus constituintes. Comumente, esses grupos são ordenados conforme modelo sugerido por Gleiter (1995) em três categorias: cristalitos em camadas planas, cristalitos em cilindros (com espessura de camada ou diâmetro do cilindro da ordem de poucos nanômetros) e materiais nanoestruturados compostos de cristalitos equiaxiais, conforme Figura 3.6.

Figura 3.6– Esquema da classificação dos materiais nanoestruturados de acordo com a sua composição química e a forma de seus constituintes.

Fonte: Adaptado de GLEITER, 1995.

Dependendo da composição química dos cristalitos, essas três categorias ainda podem ser agrupadas em quatro famílias (GLEITER, 1995):

- Primeira família: os cristalitos e as regiões interfaciais têm a mesma composição química;
- Segunda família: os cristalitos apresentam diferentes composições químicas representadas por diferentes hachuras;
- Terceira família: caracterizada por uma variação composicional que ocorre primeiramente entre os cristalitos e regiões interfaciais;
- Quarta família: formada por cristalitos nanométricos dispersos em uma matriz de composição química diferente.

Os nanocompósitos também podem ser qualificados de acordo com a dispersão das partículas na matriz em compósitos do tipo intragranular, intergranular, intra/intergranular e nano/nano, conforme Figura 3.7.

Figura 3.7 – Classificação dos nanocompósitos cerâmicos formados por dispersão de inclusões.

Fonte: NIIHARA et al., 1989

Em compósitos do tipo intragranular, as partículas nanométricas estão dispersas principalmente dentro dos grãos da matriz, enquanto que em compósitos do tipo intergranular as partículas nanométricas estão dispersas nos contornos dos grãos da matriz. O compósito intra/intergranular caracteriza-se por apresentar partículas dispersas tanto nos contornos como

dentro dos grãos da matriz, e finalmente, nos compósitos nano/nano as partículas dispersas e a matriz possuem grãos de tamanhos nanométricos. (ZHAO et al., 1993; WANG et al., 1998).

Partindo desse pressuposto, os principais nanocompósitos se dividem em nanocompósitos de matriz cerâmica, de matriz polimérica, de matriz elastômera, de polímeros-silicatos e bionanocompósitos (NANOCOMPOSITE, 2010).

Os nanocompósitos de matriz cerâmicas estão em ascendência desde o final da década de 1980. Em precursor estudo, Niihara e colaboradores (1989) verificaram que a adição de 5% de volume de SiC ultrafino em uma matriz de alumina elevava a resistência à flexão da alumina em cerca de 300% e 40% na tenacidade à fratura. O estudo ainda constatou uma expressiva inibição do crescimento de grão da matriz devido a presença de SiC, o que foi responsável pela melhora de algumas propriedades mecânicas.

Apesar dos excepcionais resultados, a literatura ainda não reporta trabalhos posteriores com reprodução fiel aos proveitos do estudo de Niihara e colaboradores (1989), no entanto, a sociedade científica aborda que é de comum consenso que a inclusão de partículas de tamanho nanométrico influem positivamente sobre as propriedades da matriz onde se inserem.

As características dos nanocompósitos incluem melhoras nas propriedades mecânicas, superficiais, elétricas e magnéticas, tais como: o aumento da dureza, resistência mecânica e tenacidade à fratura, melhora na ductilidade, aumento de solubilidade, diminuição no tamanho de falhas e superplasticidade, aumento na condutividade elétrica, aumento na eficiência luminescente de semicondutores e grande estabilidade microestrutural em relação ao crescimento de grão (CARRENO et al., 2008; SCHULZ, 2009). A microestrutura, dimensão e distribuição de grãos, morfologia de contorno de grão, contorno de interfaces, presença de defeitos e arranjo atômico formados nos produtos finais determinam essas propriedades (MARRE; AYMONIER; CANSELL, 2006).

Uma das grandes dificuldades na utilização de pós-ultrafinos para a produção de peças cerâmicas é a grande susceptibilidade para a formação de agregados durante o processamento, decorrentes da grande área e energia superficial dos sistemas de pós durante a conformação e demais etapas de processamento. Estes agregados incitam uma densidade heterogênea do corpo a verde (antes da sinterização) gerando compactos sinterizados de baixa densidade e consequentemente, compactos de baixa resistência mecânica (REED, 1995; MAYO, 1996; NONO, 2006; FONSECA et al., 2006, FONSECA, 2007).

Fundamentalmente, podem ocorrer três tipos de interação entre as partículas nanométricas durante a etapa de processamento, dando origem a aglomerados fracos, aglomerados fortes e agregados. No caso dos aglomerados fracos, as ligações são

relativamente fracas, do tipo Van der Waals, eletrostática, magnética ou capilaridade em presença de fase líquida e podem ser facilmente rompidas por ação mecânica e por defloculantes (REED, 1995).

Os aglomerados fortes, por sua vez, são vinculados por ligações secundárias de elevada área superficial. Assim, para que ocorra a separação efetiva de suas partículas constituintes é necessária maior energia, tal como, a ação de um defloculante associado com moagem (NIIHARA, 1991). Para os agregados, geralmente as ligações entre as partículas são ligações químicas primárias formadas por reação química ou tratamento térmico (sinterização) (NAKAHIRA; NIIHARA, 1992).

Com o intuito de evitar a formação dos agregados durante o processamento, Sumita, Rhine e Bowen (1991) estudaram o efeito de vários defloculantes orgânicos na dispersão, empacotamento e sinterização de aluminas de alta pureza em meio aquoso, e constataram que os pós de alumina reagem formando agregados em meio aquoso ácido, os quais não são eliminados nas etapas subsequentes do processamento. Estudos posteriores (REED, 1995, PALLONE et al., 2002, PIERRE et al., 2005; GUIMARÃES et al., 2009; OJAIMI et al., 2014) indicaram que a utilização de um meio não aquoso aliado a um agente dispersante adequado, como por exemplo, etanol e ácido 4-aminobenzoico, o PABA, acarreta uma redução da formação destes agregados.

Tal sistemática visa propiciar um método de menor custo, prático e eficaz como rota de processamento para obtenção de uma melhor dispersão de inclusões nanométricas em matrizes cerâmicas.

3.5.1 Materiais Nanoestruturados na Medicina

Até o final da década 1990, a engenharia tecidual fazia uso principalmente, de materiais com característica estrutural em escala micro e superfície não-biológica. A primeira pesquisa correlacionando o aumento da função celular do osso com a diminuição do tamanho de grão ou do tamanho do particulado para a escala nanométrica aconteceu em 1998 e envolvia materiais cerâmicos (WEBSTER; SIEGEL; BIZIOS, 1998).

Os recentes avanços em materiais nanoestruturados para aplicações médicas foram alcançados a partir de alguns fatores (NARAYAN et al., 2004):

- Evolução de novas técnicas de processamento e de caracterização dos materiais;
- Maior conhecimento do comportamento físico em meio biológico;

- Maior conhecimento das propriedades fisiológicas de biomoléculas, tais como, proteínas, vírus e DNA;
- Melhor entendimento da interação de materiais nanoestruturados com as biomoléculas.

Quando a dimensão das partículas é reduzida a uma nanoescala ocorre a alteração de diversas propriedades do material, incluindo as da sua superfície, que passam a apresentar uma maior área de superfície por unidade de volume, bem como uma distribuição superficial de íons alterada (WEBSTER; SIEGEL; BIZIOS 1998). Este fato determinará, por exemplo, a quantidade de proteínas adsorvidas e a subsequente adesão celular quando o biomaterial for exposto a condições fisiológicas (WEBSTER et al., 2000).

Atualmente o desenvolvimento de biomateriais nanoestruturados, constituídos por nanopartículas, nanofibras e nanocompósitos despertam grande interesse da comunidade científica quanto ao seu emprego na área médica, uma vez que apresentam características de biomimetismo. A expressão biomimetismo emerge exatamente da potencialidade de se reproduzir partes do corpo humano tanto no domínio macroscópico, quanto no microscópico, as propriedades físicas, químicas e biológicas dos biomateriais (HASIRCI et al., 2005; TABATA, 2009).

Os biomateriais constituídos por nanopartículas/nanoesferas são projetados e incorporados como arcaçoubos porosos na engenharia de tecidos com a finalidade de criar condições controladas no carregamento de moléculas biológicas, e então, imitar a sinalização celular no desenvolvimento natural e reparação de um sistema vivo. As nanofibras, por sua vez, são utilizadas no intuito de imitar a estrutura nanofibrilar da matriz extracelular natural. Este tipo de nanoestrutura tem demonstrado grande sucesso na mediação entre interações protéicas e o desempenho das células, especialmente fibras biodegradáveis da base de polímeros (HASIRCI et al., 2005; BETANCOURT; BRANNON-PEPPAS, 2006; WEI; MA, 2008).

Os compósitos que apresentam estruturas nano mimetizam a composição e a estrutura de tecidos ósseos mineralizados, proporcionando excelentes propriedades mecânicas, além de propriedades biológicas favoráveis a ligação osso-implante (WEI; MA, 2008).

O sistema alumina-zircônia é atualmente, um dos sistemas cerâmicos mais discutidos quanto a sua aplicação tanto na engenharia quanto na cerâmica estrutural. O mérito da utilização deste sistema em áreas biomédicas (ortopédica e odontológica) é decorrente das excelentes propriedades mecânicas e biológicas das fases que compõe este nanocompósito (KERN; PALMERO, 2013). Muitos dos estudos deste nanocompósito e seu desempenho são

majoritariamente direcionados para a redução do tamanho das partículas, morfologia final do grão e aumento na dispersão das fases (ARAÚJO, 2012).

Liu e colaboradores (1998) foram os primeiros a investigar o efeito das inclusões nanométricas de zircônia em matriz de alumina, utilizando para tal, uma composição de alumina/zircônia de 95:5. Os resultados obtidos mostraram um ganho nas propriedades mecânicas do nanocompósito, acompanhados da diminuição na sinterabilidade do sistema. Esse aspecto foi elucidado por uma dificuldade de rearranjo das inclusões de zircônia na matriz de alumina durante os estágios iniciais da etapa de sinterização.

Uma alternativa a este empecilho relatada por Nono, Fonseca e Cairo (2006) narra que o processamento individual dos pós permite uma dispersão mais homogênea e complementada das partículas nanométricas de zircônia na matriz de alumina, caracterizado por uma microestrutura bem homogênea. Trabalhos em complemento demonstraram que a alumina reforçada com inclusões nanométricas de ZrO_2 apresenta resistência mecânica superior quando comparado à alumina sem inclusões, além de boa biocompatibilidade, o que possibilita seu uso em próteses livres de metal (PIERRI et al., 2005; FONSECA, 2007; PIERRI, 2008).

3.6 Biomateriais e biocerâmicas de estrutura porosa

Biomateriais sintéticos porosos, também conhecidos como arcabouços ou *scaffolds* vêm sendo empregados como suportes na engenharia de tecidos para o tratamento de traumas e patologias ósseas ou ainda, para liberação controlada de fármacos (BURG; PORTER; KELLAM, 2000).

Em 1909, Greenfield em estudo pioneiro utilizou o termo “osso em crescimento” para designar o crescimento ou preenchimento ósseo em uma estrutura metálica em formato de gaiola, projetada para raiz dentária artificial. A longo prazo, esta estrutura foi totalmente estabilizada ao leito cirúrgico, sem causar riscos à saúde do implantado. A partir de então, várias pesquisas foram desencadeadas no campo dos biomateriais porosos.

Um *scaffold* ideal deve apresentar uma estrutura altamente porosa, com boa distribuição espacial e uniformidade de poros, a fim de conduzir fenômenos biológicos de migração celular, adesão, intercrescimento do tecido e vascularização. Além disso, a matriz porosa deve ativar e estimular a osteogênese a nível genético à medida que o tecido ósseo é regenerado (ERIC; KNOTHE, 2007).

A formação do tecido ósseo em implantes porosos é afetada pela geometria e osteocondutividade da matriz. O tamanho dos poros influi diretamente sobre a migração e a

difusão dos fatores de crescimento dentro do *scaffold*, assim, poros muito grandes afetam a vascularização, impedindo que células endoteliais atravessem poros maiores que seus diâmetros. Em contrapartida, poros muito pequenos prejudicam a difusão dos nutrientes por reduzirem o tempo de vida das células, causando a falha do implante (HING, 2005).

Além disso, implantes porosos devem exibir fenestrações interconectadas, dessa maneira, tanto a presença de poros abertos como de canais interconectados entre os poros devem apresentar tamanho suficiente para permitir a infiltração de células responsáveis pela formação da matriz tecidual no interior dos poros (HULBERT et al., 1970; ITALA et al., 2001; KUJALA et al., 2003).

O controle de tamanho de poros é fundamental para o sucesso do implante, visto que, quanto maior a porosidade menor a resistência mecânica da estrutura porosa. No entanto, defeitos estruturais podem ser induzidos inicialmente no processo de conformação da estrutura porosa, sendo, portanto, esta etapa de grande importância nas características finais do implante (CAMILO, 2010).

Atualmente, inúmeros processos são utilizados na produção de cerâmicas porosas. Dentre tais métodos, destacam-se os métodos da esponja polimérica, tais como, *templating* (utilização de uma estrutura molde), *direct foaming* (formação direta de espuma), aditivos orgânicos voláteis, entre outros (ERIC; KNOTHE, 2007). Em geral, estes processos proporcionam corpos com baixa resistência mecânica a verde, microestruturas com grande quantidade de trincas, ou ainda, poros com extremidades agudas que atuam como concentradores de tensão mecânica (LE MOS; FERREIRA, 2000; SOUSA; ORTEGA; PANDOLFELLI, 2009).

Outros métodos de conformação, chamados de “Técnicas de Conformação Direta”, baseiam-se na obtenção de corpos cerâmicos a partir de suspensões de pós (barbotinas) consolidadas em moldes impermeáveis. Alguns exemplos são: reação de polimerização (*gelcasting*), desestabilização (consolidação por coagulação direta, DCC), reação de policondensação (solidificação assistida por hidrólise) ou refrigeração (*Quick Set*) (ALMEIDA; MELO; THIM, 2002). No presente estudo foi utilizado o processo *gelcasting* de espumas na obtenção dos corpos porosos, que resulta em corpos porosos com boas propriedades quando comparados a produtos obtidos por outras técnicas de solidificação de espumas.

3.7 Gelcasting de espumas

O método de *gelcasting* foi originalmente desenvolvido pelo *Oak Ridge National Laboratory* (ORNL) no início da década de 1990, para fabricação de cerâmicas densas de geometria complexa, e se valia de um grande potencial para adequar a microestrutura da cerâmica a custo reduzido. A produção de cerâmicas porosas só foi visualizada em 1994, por Smith a partir da aeração das suspensões cerâmicas, o que permitiu a obtenção de peças com uma ampla faixa de porosidade (até 90%), sendo o método denominado de *gelcasting* de espumas (GUO, 2011).

A metodologia do processo (Figura 3.8) se concentra na incorporação de uma fase gasosa dispersa em uma suspensão cerâmica contendo defloculantes, ligantes e agentes de gelificação (ORTEGA et al., 2002).

Figura 3.8 – Etapas de processamento do método *gelcasting* de espumas.

Fonte: ORTEGA et al., 2002.

Basicamente, o método consiste na gelificação da suspensão cerâmica por meio da copolimerização *in situ* de monômeros solúveis em água, que tendem a formação de uma rede de cadeias ramificadas com ligações cruzadas causando uma drástica mudança nas propriedades viscoelásticas da suspensão aerada (SOUZA; ORTEGA; PANDOLFELLI, 2009). À medida que a reação se desenvolve, um corpo celular rígido gelificado é constituído

com relação entre resistência mecânica e porosidade superior à de cerâmicas obtidas por outros processos (SEPULVEDA; PANDOLFELL; ROGERO, 1999).

A reação de copolimerização via radical livre dos monômeros monofuncionais e difuncionais envolve três etapas: iniciação, propagação e terminação. As etapas de iniciação e propagação têm sua cinética diminuída na presença de oxigênio, devido à alta reatividade dos radicais livres com este elemento. Essa reação não ocorre espontaneamente à temperatura ambiente e requer a adição de algum iniciador, frequentemente um par redox (SOUZA; ORTEGA; PANDOLFELLI, 2009).

Uma alternativa a este problema foi visualizada a partir da utilização de elevadas concentrações dos reagentes químicos de iniciador e catalisador à suspensão cerâmica (VOLKMER, 2007). O sistema persulfato de amônio (APS) e tetrametil-etilenodiamina (TEMED), respectivamente, iniciador e catalisador, tem sido um dos pares mais utilizados para a produção de géis poliméricos de poliacrilamida, poliacrilato e polimetacrilato (GUO, 2011; TULLIANI et al., 2013).

Algumas restrições à imediata aceitação do método *gelcasting* de espumas se referiu à utilização de monômeros considerados moderadamente/totalmente tóxicos. No entanto, alguns estudos apontaram que monômeros de baixa toxicidade, tais como, acrilato de amônio, hidroximetilacrilamida, metacrilamida e metilo-bis-acrilamida, são adequados à produção de espumas cerâmicas e viabilizam o uso de sistemas gelificantes (VOLKMER, 2007).

3.8 Tratamento químico de superfície

Kokubo (1991) sugeriu que o requerimento essencial para um material artificial aderir ao osso baseia-se na formação de uma camada superficial de apatita em sua superfície com características semelhantes ao osso natural. Este fato implica que a bioatividade de um material pode ser avaliada a partir da formação de uma camada de hidroxiapatita carbonatada em sua superfície sob condições adequadas (KOKUBO; TAKADAMA, 2006). Uma vez formada a apatita, a adjunção entre osso-implante leva ao aumento do fenômeno de osseointegração, sem que haja a manifestação de outros tecidos que não sejam de células ósseas, e portando, originando uma camada bioativa em cerâmicas de característica bioinerte (VERCIK et al., 2003).

A introdução de tratamentos de ácidos e bases como etapa que antecede o método biomimético, é uma interessante e promissora alternativa na indução da bioatividade do material em questão. Os tratamentos químicos de superfície estimulam a formação de cargas negativas, ou seja, grupamentos químicos com cargas negativas que favorecem a fase de

nucleação da apatita por meio da deposição de fosfatos de cálcio, a fim de aumentar a energia superficial do substrato e sua área específica, e então, promover um crescimento quantitativo da apatita (UCHIDA et al., 2002).

Em 2002, Uchida realizou tratamento químico de superfície anteriormente ao recobrimento com fosfatos de cálcio em cerâmicas de alumina-zircônia com soluções de H_3PO_4 , H_2SO_4 (ambas a concentração 5M), HCl e NaOH (ambas a concentração 15M), a temperatura de 90°C. O estudo indicou que todos os tratamentos promoveram a formação de grupos OH^- na superfície dos substratos em estudo, onde os grupos Zr-OH foram assumidos como sítios nucleantes para a formação da apatita, pois se acredita que os grupos Al-OH não provocam etapa de nucleação.

Aguiar (2007) verificou que os tratamentos de superfície com H_3PO_4 5M e NaOH 15M ocasionaram a transformação da fase estrutural tetragonal da zircônia para a fase monoclinica, reduzindo a tenacidade à fratura destes materiais e inviabilizando sua aplicação como biomaterial estrutural. Kokubo e colaboradores (2009) demonstraram que o compósito cerâmico - 70% vol. de zircônia e 30% vol. de alumina – tratado com H_3PO_4 e NaOH , ambos em concentração 15M foi capaz de formar em sua superfície uma camada de apatita, após recobrimento com fosfatos de cálcio.

Faga e colaboradores (2012) avaliaram os tratamentos químicos superficiais em compósitos de alumina-zircônia utilizando soluções de H_3PO_4 e NaOH a diferentes concentrações, temperaturas e tempo. Os resultados indicaram que somente os substratos tratados quimicamente com ácido levaram a formação de grupamentos de fosfato de cálcio após o período de 28 dias de submersão do substrato em questão, com uma razão cálcio/fósforo de 1,6.

Para todos estes trabalhos, salienta-se que para a análise de concentração dos elementos liberados a partir dos substratos, o tratamento de superfície com H_3PO_4 apresentou uma taxa elevada de atividade quanto à formação de apatita. No entanto, qualitativamente, os resultados evidenciam que os compósitos cerâmicos demonstraram habilidade de formação de apatita em decorrência de uma maior concentração (mM) de Zr liberada, pressupondo-se assim, uma maior formação de grupos hidroxila com os tratamentos realizados (UCHIDA et al., 2002; AGUIAR 2007; KOKUBO et al., 2009; FAGA et al., 2012).

Outra técnica que segue o mesmo mecanismo do tratamento químico é a utilização de um agente nucleante como o silicato de sódio, formando na superfície do material, o grupamento (Si-OH). Além do tratamento químico e da utilização de um agente nucleante, pode ser feito a deposição de fosfatos de cálcio na presença de vidros bioativos, onde a

dissolução desses vidros ocasiona a supersaturação da solução, estimulando a nucleação de apatita (KOKUBO, 1991).

3.9 Recobrimento biomimético

O método de recobrimento biomimético é caracterizado pela obtenção de uma fase cerâmica sintética de hidroxiapatita carbonatada similar à cerâmica que constitui o osso, através da imersão de substratos em uma solução denominada *Synthetic Body Fluid* – SBF. Esta solução apresenta concentração iônica e pH semelhantes aos fluidos corpóreos, condição que favorece a geração de núcleos, que por sua vez irão proporcionar o crescimento apropriado de uma camada de apatita (ABE; KOKUBO; YAMAMURO, 1990).

A composição iônica do plasma sanguíneo e da solução SBF é apresentada na Tabela 3.5.

Tabela 3.5 – Composição iônica do plasma sanguíneo e da solução de SBF (mMol/mL).

	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HPO ₄ ²⁻	SO ₄ ²⁻	HCO ₃ ⁻
Plasma sanguíneo	142,0	5,0	1,5	2,5	103,0	1,0	0,5	27,0
SBF	142,0	5,0	1,5	2,5	147,8	1,0	0,5	4,2

Fonte: ABE; KOKUBO; YAMAMURO, 1990.

O recobrimento biomimético justifica-se sobre ótimas prerrogativas, tais como, baixo custo, utilização de baixas temperaturas de processo (<100°C), possibilidade de recobrimento de substratos metálicos, poliméricos e cerâmicos com diferentes formas e tamanhos. Além disso, possibilita a obtenção de todos os fosfatos de cálcio de interesse biológico (GUASTALDI; APARECIDA, 2010; LOBO, 2011). No entanto, a literatura apresenta problemas para uma obtenção homogênea e estável da camada de HA formada em superfícies tridimensionais, o que coloca este método como objeto de estudo para adequar a metodologia de trabalho (SINGH; REDDY, 2012).

O primeiro estudo realizado com soluções simuladoras do fluido corpóreo baseava-se na submersão de um substrato metálico em solução SBF juntamente com um vidro G, de natureza bioativa. As condições de trabalho foram realizadas durante o período de 7 dias a temperatura constante de 37°, de modo que ao final deste período foi verificada a formação de uma camada de HA de 1µm de espessura na superfície do substrato. Além disso, a formação da camada de HA ainda foi avaliada para o mesmo período em solução SBF 1,5 vezes mais concentrada, e os resultados indicaram um recobrimento com a mesma composição de fases

de fosfato de cálcio, porém, com cerca de 15µm de espessura (ABE; KOKUBO; YAMAMURO, 1990).

Desde a década de 1990, o método biomimético sofreu variações visando acelerar o processo de deposição e alterar a cristalinidade do recobrimento. As mais significativas variações incluem a etapa de tratamento superficial e a nucleação dos grupamentos HA na superfície do substrato (BARRERE et al., 2002; GUASTALDI; APARECIDA, 2010; LOBO, 2011). Em 2002, Barrere e colaboradores avaliaram as alterações na concentração da solução de SBF originalmente 1,5 vezes mais concentrada para SBF 5,0 vezes mais concentrada, em placas de Ti-6Al-4V. O estudo verificou que o revestimento de Ca/P formado na superfície das placas metálicas apresentou maior espessura para as amostras submetidas ao recobrimento de maior concentração, quando comparado ao revestimento obtido para solução SBF 1,5 vezes mais concentrada.

Cortes e colaboradores (2005) utilizaram o método biomimético para recobrir o compósito Mg-PSZ/Al₂O₃, na sua forma densa. Para isso utilizaram duas rotas de tratamento: na primeira, as amostras foram imersas em SBF durante 21 dias, sem reposição da solução, enquanto que na segunda rota, as amostras foram imersas por 7 dias na solução de SBF e então, imersas novamente em solução 1,4 SBF por 14 dias, a qual foi trocada a cada 7 dias. Os resultados mostraram que não houve a formação de uma camada de apatita nas amostras imersas durante 21 dias na solução de SBF. Adicionalmente, as amostras imersas em solução mais concentrada de SBF apresentaram uma deposição de camada densa e homogênea de espessura de 20µm sobre a superfície do substrato.

Em 2006, Pierri e colaboradores utilizaram o método biomimético modificado para a obtenção de uma camada de material bioativo sobre a superfície de compósitos densos de alumina tenacificada por zircônia (ZTA). Após a imersão do compósito na solução 1,5 SBF durante 6 dias, observou-se a formação de uma camada de apatita de morfologia homogênea, composta por pequenos glóbulos, com tamanhos menores que 2µm.

Rigo, Zanin e Boschi (2007) utilizaram o método biomimético modificado para recobrir aços inoxidáveis austeníticos e constataram que a utilização da solução de silicato de sódio em substituição ao vidro bioativo atuou como agente fornecedor de íons Si, posteriormente adsorvidos sobre a superfície do substrato. Os resultados obtidos demonstraram que os íons silicatos desempenharam sua função, dando formação aos grupos silanóis (Si-OH), responsáveis pela nucleação da camada de apatita.

Neste sentido, muitas pesquisas vêm sendo realizadas na tentativa de se obter uma interface ideal na superfície dos substratos, através da formação de nanorugosidades ou

grupos químicos que forneçam sítios ativos para a precipitação de HA de forma homogênea (KAMIMURA, 2010).

4 MATERIAIS E MÉTODOS

A Figura 4.1 apresenta, resumidamente, na forma de diagrama, as etapas utilizadas na metodologia desse trabalho.

Figura 4.1 – Diagrama das etapas utilizadas na metodologia do trabalho.

O trabalho foi realizado utilizando-se as seguintes matérias-primas:

- Alumina AKP-53, com tamanho médio de partículas de 0,2µm e pureza de 99,995% (Industrializada por Sumitomo Chemical – Japão).
- Zircônia parcialmente estabilizada com ítria (3Y-TZP), com tamanho médio de partículas de 50nm (Industrializada por Nanostructured & Amorphous Materials Inc. MA-USA).
- Ácido 4-aminobenzóico (PABA) (Industrializado por VETEC QUÍMICA FINA LTDA).
- Ácido Oléico (Industrializado por VETEC QUÍMICA FINA LTDA).
- Cloreto de Magnésio Hexahidratado (Industrializado por LABSYNTH – Produtos para laboratório LTDA).
- Álcool etílico P.A.-ACS, 99,5% de pureza (Industrializado por ECIBRA Reagentes Analíticos, CETUS – Indústria e Comércio de Produtos Químicos LTDA).
- Polimetacrilato de amônio (Industrializado por Darvan C).
- Metacrilamida, (MAM) (Industrializado por SIGMA-ALDRICH Chemistry).
- N,N'-Metilenobis(acrilamida) (MBAM) (Industrializado por SIGMA-ALDRICH).
- N,N'-Hidroximetilacrilamida (HMAM) – solução aquosa contendo 48%p. de monômero (Industrializado por SIGMA-ALDRICH Chemistry).
- Lutensol FSA 10 (Industrializado por SIGMA-ALDRICH Chemistry).
- Persulfato de Amônio (APS) P.A.-A.C.S (Industrializado por LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda).
- N,N,N',N'-Tetrametiletenodiamina (TEMED) (Industrializado por SIGMA-ALDRICH Chemistry).
- Ácido Fosfórico, 85% de pureza (Industrializado por Nuclear)
- Cloreto de Sódio P.A.-A.C.S (Industrializado por LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda).
- Cloreto de Cálcio P.A. (Industrializado por LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda).
- Fosfato de Sódio Bifásico Heptahidratado P.A.-A.C.S (Industrializado por LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda).
- Carbonato de Sódio Anidro P.A. (Industrializado por LABSYNTH Produtos para Laboratórios Ltda).

4.1 Preparação dos pós de Al_2O_3

Tomando-se como referência estudos anteriores (GUIMARAES et al., 2009; PIERRI, 2008; SILVA, 2011), os pós de alumina foram desaglomerados em meio alcoólico por 1 hora em moinho de bolas modelo TE 500/1 – Tecnal com dispersante PABA a 0,2% em peso, utilizando-se um frasco de polipropileno com bolas de zircônia (5 mm de diâmetro), de relação bola/material de 5:1. Foi adicionado ao sistema, ácido oléico em 0,5% em peso e 100 ppm de óxido de magnésio na forma de cloreto de magnésio, sendo a desaglomeração prosseguida por mais 2 horas. Finalmente, os pós foram secos utilizando-se ar quente e em seguida passados em peneira com malha 80 mesh.

Após a secagem, os pós foram calcinados a uma taxa de aquecimento de $1^\circ\text{C}/\text{min}$ até 600°C em mufla marca EDG 3PS, modelo 7000, por 2 horas para eliminação dos materiais orgânicos.

4.2 Conformação e sinterização dos corpos porosos de Al_2O_3 preparados pelo método *Gelcasting* de espumas sem atmosfera controlada

Os corpos porosos de alumina foram obtidos pelo processo *gelcasting* de espumas, sem controle atmosférico segundo Souza, Ortega e Pandolfelli (2009). Para tal, a foi preparada uma suspensão de cerâmica com 40% em volume de teor de sólidos e 30% em volume de orgânicos (HMAM/MAM/MBAM), na proporção molar de 3:3:1. A suspensão foi dispersa com polimetacrilato de amônio e desaglomerada em moinho de bolas por 16 horas utilizando-se um frasco de polipropileno com bolas de zircônia (5 mm de diâmetro), com a relação bola/material de 3:1. Após a desaglomeração foram adicionados a suspensão cerâmica, o agente espumante não-iônico (Lutensol), o iniciador da reação de polimerização (APS) e o catalisador (TEMED), sendo esta mistura agitada constantemente em batedeira doméstica por aproximadamente 5 minutos. Após uma rápida homogeneização, a espuma foi vertida em placa de Petri, onde ocorreu a geleificação. Os corpos de provas porosos foram desmoldados após permanecerem em estufa a 50°C durante 24 horas.

O processo de calcinação foi realizado com taxa de aquecimento de $1^\circ\text{C}/\text{min}$ até 600°C por duas horas em mufla, marca EDG 3PS, modelo 7000, para eliminar qualquer resíduo orgânico incorporado durante os processos de misturas. Após essa etapa, a sinterização dos corpos de prova porosos foi realizada em forno MAITEC, modelo FE50RD, usando taxa de aquecimento de $10^\circ\text{C}/\text{min}$ a temperatura de $1050^\circ\text{C}/1\text{hora}$ e elevada para $1450^\circ\text{C}/2\text{horas}$. Os parâmetros de sinterização foram utilizados visando uma maior densificação das amostras porosas. A opção pela utilização do patamar a 1050°C foi realizada em função do início de

retração dos corpos de prova, pois a adoção de um patamar de queima anterior ao início da densificação da peça cerâmica, o que proporciona diminuição e homogeneização nos tamanhos de grão (SILVA, 2011). Após a sinterização os corpos de prova foram cortados em formato circular com auxílio de uma serra-copos de bancada, com relação de diâmetro/altura de 2:1.

4.3 Preparação dos pós de Al_2O_3 com inclusões nanométricas de ZrO_2

O procedimento de obtenção dos pós de alumina-zircônia foi embasado em estudos anteriores (CHINELATTO et al., 2014; OJAIME et al., 2014). Para tal, a dispersão dos pós foi efetuada de forma individual e simultânea: a preparação da suspensão da alumina foi realizada em moinho de bolas convencional usando a relação bola/material de 5:1, em um frasco de polipropileno com 0,2% em peso de PABA em meio alcoólico, por 1 hora. A zircônia nanométrica foi desaglomerada em moinho de bolas, com a relação bola/material de 4:1, em um frasco de polipropileno com 0,5% em peso de PABA em meio alcoólico por 12 horas. A mistura das suspensões na proporção de 5% em volume de zircônia na alumina foi levada ao moinho de bolas por 22 horas. Finalmente, foi adicionado 0,5% em peso de ácido oléico e 100 ppm de óxido de magnésio e levado ao moinho por mais 2 horas.

Os pós-resultantes foram secos sob fluxo de ar, passados em peneira de malha 80 mesh e então, calcinados com taxa de aquecimento de $1^\circ\text{C}/\text{min}$ até 600°C por 2 horas para eliminação dos materiais orgânicos incorporados ao sistema durante os processos de misturas.

4.4 Conformação e sinterização dos corpos porosos de Al_2O_3 - ZrO_2 preparados pelo método *Gelcasting* de espumas sem atmosfera controlada

Os corpos porosos de alumina-zircônia foram obtidos a partir da dispersão de 40 % em volume de teor de sólidos já com 30% volume de teor de orgânicos (HMAM/MAM/MBAM), em proporção molar de 3:3:1. A suspensão foi dispersa com polimetacrilato de amônio e desaglomerada em moinho de bolas por 16 horas, utilizando-se um frasco de polipropileno com bolas de zircônia (5 mm de diâmetro), com a relação bola/material de 3:1. Após a moagem, foram adicionados a suspensão cerâmica o Lutensol, o APS e o TEMED, sendo esta mistura agitada constantemente em batedeira doméstica por aproximadamente 5 minutos (SOUZA; ORTEGA; PANDOLFELLI, 2009). Após uma rápida homogeneização, a espuma foi vertida em placa de Petri, onde ocorreu a etapa de geleificação. Os corpos de provas porosos de alumina-zircônia foram desmoldados após permanecerem em estufa a 50°C durante 24 horas.

O processo de calcinação foi realizado com taxa de aquecimento de 1°C/min até 600°C por duas horas em mufla marca EDG 3PS, modelo 7000, para eliminar qualquer resíduo orgânico incorporado durante os processos de misturas. Após essa etapa, a sinterização dos corpos de prova porosos foi efetuada em forno MAITEC, modelo FE50RD, com taxa de aquecimento de 10°C/min até 1050°C/1hora e elevada para 1500°C/2horas. Após a sinterização, os corpos de prova foram cortados em formato circular com auxílio de uma serra-copo de bancada, com relação de diâmetro/altura de 2:1.

4.5 Tratamento Químico de Superfície

Os corpos porosos de alumina e alumina-zircônia foram divididos em dois grupos de estudo nesta etapa de trabalho: o grupo I não sofreu tratamento químico de superfície, já o grupo II foi tratado superficialmente com solução ácida. Desta forma, os substratos cerâmicos do grupo II foram imersos em 50 mL de solução de H₃PO₄ 5M, a temperatura de 90°C durante 4 dias, em banho termostático, acoplado a um sistema de refluxo (AGUIAR, 2007; FAGA et al.,2012).

O volume da solução adequado para imersão das amostras porosas foi determinado mediante relação expressa pela equação 4.1 (ISO FDIS 23.317, 2005):

$$Vs = \frac{Sa}{10} \quad (4.1)$$

Onde:

Vs: volume solução (mL);

Sa: área superficial da amostra (m²);

Após o período de tratamento, as amostras foram removidas dos frascos, lavadas com água deionizada quente e secas em estufa a temperatura de 50°C durante 24 horas.

4.6 Recobrimento dos corpos porosos com fosfato de cálcio a partir do Método Biomimético

Os grupos de estudo I e II foram recobertos a partir da imersão dos substratos em solução de SBF. A composição escolhida para a elaboração do SBF foi proposta por Barrère e colaboradores (2002), onde a concentração dos componentes presentes na solução é cinco vezes maior do que a solução original, proposta por Kokubo e outros em 1991. A Tabela 4.1 apresenta as composições e quantidades empregadas para este método.

Tabela 4.1 – SBF (5×) e concentração de componentes (mM).

Componente	NaCl	MgCl ₂ .6H ₂ O	CaCl ₂ .2H ₂ O	Na ₂ HPO ₄ .2H ₂ O	NaHCO ₃
Quantidade (mM)	733,5	7,5	12,5	5,0	21,0

Fonte: BARRERE, 2002; LOBO, 2011.

A solução de SBF foi preparada sob agitação constante, pela dissolução dos componentes citados acima em água destilada até que se obtivesse uma solução final com alto grau de translucidez. O pH da solução foi ajustado para 6,10 com a adição de HCl 1 mol.L⁻¹ ao final das dissoluções. As soluções de SBF foram mantidas em refrigeração até o momento de sua utilização. É importante ressaltar que a solução de SBF apresenta prazo de validade de (30 dias), sendo acondicionada em frasco de polietileno e mantida em geladeira (LOBO, 2011).

Com efeito, o recobrimento foi realizado a partir da imersão das amostras porosas em 50 mL de solução SBF, conforme ISO FDIS 23.317 (2005) e levadas a incubadora refrigerada de bancada MARCONI, modelo MA420, a temperatura de 36,5°C e agitação de 75 rpm, havendo troca das soluções a cada 48 horas. Após a incubação, as amostras foram removidas dos frascos, lavadas com água deionizada a quente e secas em estufa a 50°C por 24 horas.

4.7 Caracterização física dos corpos porosos de alumina e de alumina com inclusões nanométricas de zircônia

Os corpos porosos foram caracterizados quanto à densidade a verde, densidade aparente e porosidade aparente. A medida de densidade a verde da amostra de foi efetuada geometricamente, utilizando-se a equação 4.2.

$$\delta = \frac{m}{v} \quad (4.2)$$

onde:

m: massa do corpo de prova em gramas;

v: volume do corpo de prova em cm³.

Desta forma, a determinação da porcentagem da densidade teórica (%DT) foi laborada pela equação 4.3, que relaciona a densidade da amostra com a densidade teórica (encontrada em literatura):

$$\% DT = \left(\frac{\delta}{\delta t} \right) \times 100 \quad (4.3)$$

onde:

δ : densidade a verde;

δt : densidade teórica.

Com efeito, o valor de densidade teórica (DT) assumido para a alumina pura é de 3,98g/cm³, enquanto que o valor de densidade teórica assumido para zircônia é 5,68g/cm³. A densidade teórica das amostras de alumina-zircônia em estudo foi calculada a partir da equação 4.4.

$$DT = (X_A \cdot \rho_A) + (X_B \cdot \rho_B) \quad (4.4)$$

onde:

ρ : densidade a verde;

X_A e X_B são as porcentagens do material sólido A e B, respectivamente.

A densidade aparente (DA) foi calculada segundo a equação 4.5, baseada no Princípio de Arquimedes ou Método de Flutuação, no qual a amostra sinterizada fica submersa em água destilada por 24 horas, à temperatura ambiente. A equação 4.6 correlaciona a densidade aparente em termos de porcentagem de densidade teórica (%DT).

$$DA = \left(\frac{Ms}{Mu - Mi} \right) \rho_i \quad (4.5)$$

$$\% DA = \left(\frac{Ms}{Mu - Mi} \right) \rho_i \cdot 100 \quad (4.6)$$

onde:

Ms : massa seca da amostra;

Mu : massa úmida da amostra após permanência em água durante 24 horas;

Mi : massa da amostra imersa da amostra;

ρ_i : densidade da água na temperatura de trabalho.

A porosidade aparente (PA), definida como o percentual volumétrico de porosidade aberta existente na amostra foi calculada a partir da equação 4.7.

$$\% PA = \left(\frac{Mu - Ms}{Mu - Mi} \right) \times 100 \quad (4.7)$$

4.8 Caracterização microestrutural corpos porosos de alumina e de alumina com inclusões nanométricas de zircônia

Para realização das caracterizações microestruturais foram utilizados dois Microscópios Eletrônicos de Varredura (MEV): HITACHI TM 3000, acoplado com sistema para microanálise química por Espectroscopia de Energia Dispersiva de Raio X (EDS). Este sistema está locado no Laboratório de Tecnologia de Alimentos do Departamento de Engenharia de Alimentos na Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos – FZEA. Para análises de maiores resoluções foi utilizado o MEV FEG, XL 30, Philips, locado no Laboratório de Caracterização Estrutural do Departamento de Engenharia de Materiais na Universidade Federal de São Carlos – UFSCar.

As análises morfológicas e estruturais dos corpos de prova porosos de alumina e alumina-zircônia anteriormente ao recobrimento biomimético foram efetuadas para tanto para superfície polida quanto superfície de fratura. Para tal, os corpos de prova foram embutidos em resina epóxi e polidos em politriz automática Buheler, modelo Minimet, com pasta de diamante com diâmetro médio de partículas de 9, 6, 3 e 1 µm. Posteriormente, os corpos de prova foram atacados termicamente usando taxa de aquecimento de 15°C/min em temperatura de 100°C abaixo da temperatura de sinterização durante 10 min, a fim de evidenciar os contornos de grãos. Para obtenção das superfícies de fratura foi realizado um entalhe com discos diamantados, no qual foi introduzida uma ponta metálica e realizada a fratura.

Para a análise do tamanho e distribuição de poros internos e externos dos corpos de prova porosos, cinco imagens de diferentes regiões de cada composição estudada foram obtidas por MEV e tratadas no *software IMAGE J*. O *IMAGE J* é um *software* desenvolvido por Wayne Rasband do Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda -Maryland que possibilita uma análise quantitativa das microestruturas de materiais de forma eficaz em comparação com outras técnicas de análise de imagens (DIAS, 2008).

Após o método biomimético, as caracterizações microestruturais também foram efetuadas para fratura e superfície dos corpos recobertos de alumina e alumina-zircônia. A técnica de EDS foi utilizada para mapear os elementos químicos de cálcio e fósforo presentes

na superfície das amostras recobertas, e assim, avaliar qualitativamente a relação Ca/P presente na camada de apatita formada.

4.9 Caracterização mecânica dos corpos porosos

Conhecido como *Brasilian Test*, o ensaio de compressão diametral consiste na aplicação de um carregamento de compressão em amostras cilíndricas (com relação diâmetro/altura de 2:1), onde o carregamento é aplicado em planos paralelos, diametralmente opostos. Esta configuração de carga gera um plano de tensões de tração, razoavelmente uniforme no plano perpendicular ao da aplicação da carga (CARNEIRO, 1943).

O ensaio de resistência à tração por compressão diametral foi realizado em Máquina de Ensaio Mecânico Universal, EMIC, modelo DL 30000N, para uma célula de carga de 100 kN e velocidade constante.

A resistência à tração por compressão diametral foi calculada pela expressão 4.8.

$$\sigma_t = \frac{2P}{\pi DL} \quad (4.8)$$

onde:

σ = resistência à tração por compressão diametral (MPa);

P = carga máxima obtida no ensaio (kN);

D = diâmetro do corpo-de-prova (mm);

L = altura do corpo-de-prova (mm).

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados das caracterizações dos corpos de prova da alumina e alumina-zircônia estão dispostos individualmente.

5.1 Caracterizações dos copos de prova de Alumina

A porosidade aparente (PA) dos corpos de prova de alumina obtidos pelo processo *gelcasting* de espumas foi $45,05 \pm 3,34 \%$.

A Figura 5.1 (a) e (b) apresenta as micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura da amostra de alumina. Pode-se observar uma boa distribuição espacial de poros, caracterizados majoritariamente pelo formato esférico, onde poros menores estão localizados dentro de poros maiores. Além disso, verifica-se uma alta interconectividade entre os poros, representada pela ligação entre os pontos de contato entre poros vizinhos, condição requerida para permitir o crescimento celular para o interior do suporte.

Figura 5.1 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura da amostra de alumina:

(a) visão geral, (b) maior ampliação.

A Figura 5.2 apresenta a distribuição de tamanho de poros para as amostras de alumina obtida a partir do tratamento de imagens pelo *software* IMAGE J. É possível constatar a existência de duas populações de poros: a primeira população é caracterizada por intraporos, ou seja, poros menores dentro de poros maiores e apresenta faixa de diâmetros entre 6-75 μm . Já a segunda população corresponde ao conjunto de poros maiores com faixa de diâmetros entre 50-524 μm .

O tamanho de poros tem importância na viabilidade e afinidade celular por influenciar no movimento, união e espalhamento celular, sinalização e transporte de nutrientes e metabolitos. A literatura aborda algumas relações de tamanho médio de poros e eventos

biológicos decorrentes da formação do tecido ósseo (OH et al., 2007), conforme a Tabela 5.1, onde também é apresentada a porcentagem de tamanho de poros para os corpos porosos de alumina obtidos nesse trabalho.

Figura 5.2 – Distribuição de tamanho de poros dos corpos de prova de alumina.

Tabela 5.1 – Porcentagem de tamanho de poros obtidos para os corpos de prova porosos de alumina relacionados aos eventos biológicos da formação de tecido ósseo.

Favorecimento Biológico*	Tamanho de Poros (μm)*	% Tamanho de Poros
Neovascularização	< 5	24,64
Crescimento de fibroblastos	5-15	18,26
Crescimento de condrócitos	70-120	12,23
Proliferação de osteoblastos	100-200	7,62
Osteocondução	200-300	0,70

Fonte: *OH et al., 2007.

A neovascularização é o processo de desenvolvimento induzido de novos vasos, que uma vez formada, é invadida por células responsáveis pela síntese da matriz extracelular óssea. As células fibroblásticas são ditas como as células mais comuns do tecido conjuntivo responsáveis pela produção de fatores de crescimento, que controlam o crescimento e a diferenciação celular. O crescimento da matriz cartilaginosa é decorrente da proliferação e

divisão mitótica dos condrócitos presentes neste tecido. Esta matriz apresenta importante relação com a formação do tecido ósseo, uma vez que funciona como base para a deposição da matriz calcificada (TORTORA; GRABOWSKI, 2002).

Os osteoblastos são células oriundas de células osteoprogenitoras (células-tronco mesenquimais pluripotenciais), sendo uma das principais células responsáveis pela formação ou remodelamento ósseo. Ao decorrer da progressiva síntese da matriz óssea e sua calcificação, os osteoblastos tendem a se isolar e transformam-se em osteócitos, dando prosseguimento a formação do osso maduro (ITALA et al., 2001).

Para que todos estes eventos biológicos ocorram é de essencial importância que a estrutura física do implante forneça um direcionamento para a formação tecidual, ou seja, que apresente osteocondução. Desta forma, a migração de tecidos e o transporte de nutrientes necessários a formação óssea será favorecida (HENCH, 1998; RATNER, 2004; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 2006).

Nesse sentido, verificou-se que 63,45% dos poros obtidos nos corpos de prova de alumina apresentam-se na faixa de tamanho de poros desejáveis para o favorecimento de eventos biológicos da formação de tecido ósseo. Além disso, constatou-se um grande percentual de poros requeridos para a formação do tecido cartilaginoso (55,13%), tendo este, grande relevância na formação do tecido ósseo.

Uma vez que o osso está continuamente sob solicitação mecânica, as propriedades das estruturas porosas devem atender as demandas de resistência de maneira similar ao tecido ósseo. De maneira geral, o esqueleto humano consiste em dois tecidos ósseos: o tecido ósseo compacto (ou cortical) e o tecido ósseo esponjoso (ou trabecular). Ambos os tecidos possuem os mesmos elementos constitutivos quanto a células e matriz óssea havendo, no entanto, importantes diferenças estruturais e funcionais entre eles (TORTORA; GRABOWSKI, 2002; GARTNER; HIATT, 2003).

O tecido ósseo compacto possui poucos espaços vazios entre seus componentes, sendo caracterizado por uma baixa porosidade de 5-30% e é encontrado na camada externa de todos os ossos longos. Por sua vez, o tecido ósseo esponjoso possuiu uma alta porosidade de 30-90% e constitui a maior parte do tecido de ossos curtos, achatados e irregulares (GARTNER; HIATT, 2003).

A literatura aborda valores de compressão diametral para o tecido osso compacto de 100-230 MPa, enquanto que o tecido ósseo esponjoso apresenta valores de 2-12 MPa (TORTORA; GRABOWSKI, 2002; GARTNER; HIATT, 2003). A resistência a compressão diametral obtida para os corpos porosos de alumina foi de $10,33 \pm 3,96$ MPa. Verifica-se que

esse valor está enquadrado na faixa de resistência mecânica do tecido ósseo esponjoso, qualificando este biomaterial quanto a este requerimento, como um bom substituto ósseo.

A estabilidade mecânica não é o único requisito de um material destinado como substituto ósseo, também é de primordial importância que este apresente características que garantam uma melhor justaposição osso-implante. Em função disso e visando avaliar a influência do tratamento químico de superfície na formação da camada de apatita com o processo biomineralização, as amostras de alumina foram divididas em dois grupos de estudo. O primeiro grupo não sofreu tratamento químico de superfície, enquanto que o segundo grupo, foi tratado superficialmente com solução H_3PO_4 5M durante 4 dias, a temperatura de 90°C .

A Figura 5.3 apresenta as micrografias obtidas por MEV dos corpos de prova de alumina tratados e não tratados quimicamente, após 7 dias de incubação em solução de SBF.

Figura 5.3 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina após 7 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

A primeira etapa da deposição da camada de fosfatos de cálcio na superfície dos substratos se dá pela formação dos pequenos núcleos, sendo esta melhor visualizada nas Figuras 5.3 (b) e (d). De maneira geral, observa-se nas Figuras 5.3 (a) e (c) a presença de pequenos núcleos de apatita (representado pela morfologia globular na cor branca) na

superfície dos corpos porosos de alumina, tanto para as amostras tratadas quanto para as amostras não tratadas quimicamente com ácido fosfórico.

Os mecanismos de formação de uma camada bioativa de apatita na superfície dos substratos são explicados com base na composição de vidros e vitrocerâmicas. Segundo Hench (1998), inicialmente ocorre à dissolução dos íons de silicato presentes no vidro e adsorção destes ao substrato, seguida pela troca iônica entre a solução e a superfície do vidro, levando à liberação de íons como Na^+ , Ca^{2+} e PO_4^{3-} . A partir de então, grupos silanóis sofrem a policondensação e dão origem a uma camada rica em sílica, que age como fonte de sítios para a nucleação heterogênea de fosfatos amorfos, cristalizando-se em uma camada de apatita pela incorporação de ânions OH^- e CO_3^{2-} na solução.

Verifica-se que após 14 dias de incubação, conforme Figura 5.4, os núcleos de apatita passam a crescer espontaneamente consumindo os íons cálcio e fósforo da solução SBF. Observa-se ainda a ocorrência de um aumento na quantidade de aglomerados de apatita acompanhado por um crescimento destes na superfície dos corpos porosos de alumina para ambas as condições de estudo.

Figura 5.4 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina após 14 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície, (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Após 21 dias de incubação, Figura 5.5, verifica-se a formação de uma camada de apatita em praticamente toda a superfície dos corpos porosos de alumina, com morfologia globular semelhante àquelas depositados sobre a superfície de implantes em estudo realizados por Barrere, 2002. Observa-se também que a amostra tratada com H_3PO_4 , Figura 5.5 (c) e (d) apresentou uma deposição de apatita ligeiramente mais uniforme na superfície do substrato poroso, quando comparada a amostra sem tratamento.

Figura 5.5 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina após 21 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Alguns estudos realizados nas últimas décadas (UCHIDA et al., 2002; KOKUBO et al., 2009, FAGA et al., 2012) têm observado que a formação de apatita sobre a superfície de substrato utilizando solução SBF, pode ser induzida pela presença de grupos funcionais de hidroxilas (OH^-) e não apenas com composições vítreas. Essa vertente sugere que a fase de nucleação da apatita é favorecida por tratamentos na superfície de materiais com natureza inerte/reabsorvível, pois indica um aumento na energia superficial do substrato e sua área específica, e então, promove um crescimento quantitativo da apatita.

Posteriormente ao período de incubação, a porosidade aparente dos corpos porosos de alumina foi novamente avaliada para verificar possíveis alterações na estrutura física das

amostras estudadas. A técnica de EDS, permitiu caracterizar a razão Ca/P para essas amostras, usando para tal, média de 3 regiões diferentes da amostra.

A Tabela 5.2 apresenta a Porosidade Aparente (%) e a média da razão Ca/P para as amostras de alumina tratadas e não tratadas quimicamente para os períodos de incubação de 7, 14 e 21 dias.

Tabela 5.2 – Porosidade Aparente (%) e Relação Ca/P dos corpos de prova porosos de alumina para todos os períodos de incubação.

	Período de incubação	P.A.(%)	Relação Ca/P
Sem Tratamento	7 dias	44,39 ± 0,02	0,54 ± 0,22
	14 dias	43,67 ± 0,01	1,43 ± 0,13
	21 dias	43,40 ± 0,01	1,89 ± 0,05
Com Tratamento	7 dias	44,91 ± 0,01	0,47 ± 0,25
	14 dias	44,61 ± 0,03	1,31 ± 0,16
	21 dias	44,36 ± 0,01	1,74 ± 0,03

Observa-se que as amostras estudadas apresentaram uma pequena redução na porosidade aparente quando comparadas à porosidade anteriormente ao recobrimento biomimético. Esta redução se expressa em torno de 3,6% para as amostras que não sofreram tratamento químico de superfície e de 1,53% para as amostras que foram tratadas. Sendo a porosidade um fator determinante como suporte para o desenvolvimento de tecido ósseo no interior do implante, o fechamento dos poros superficiais não é interessante.

O aumento da razão Ca/P para as amostras imersas em SBF sugere que ocorreu uma precipitação iônica progressiva do meio para a amostra, de forma proporcional ao tempo de incubação. O valor teórico da razão estequiométrica da HA (Ca/P = 1,67) indica que variações nesta relação implicam em uma camada de apatita composta mais de uma fase de fosfato de cálcio.

De maneira geral, as amostras que não sofreram tratamento químico de superfície apresentaram razão Ca/P maiores que as tratadas com H₃PO₄. Quanto ao período de 14 dias verifica-se que a relação Ca/P das amostras não tratadas se aproximam muito da razão Ca/P do TCP ou do ACP (Ca/P = 1,5), enquanto que as amostras tratadas superficialmente apresentam razão Ca/P muito próximas do OCP (Ca/P = 1,3). O ACP é reconhecido como uma fase metaestável nos estágios iniciais de formação de fosfato de cálcio a partir de soluções aquosas supersaturadas que simulam o fluido corpóreo. Dentro de condições *in vitro* é observada a transformação do ACP a OCP, o qual se converte em HÁ, de composição

semelhante ao fosfato de cálcio presente no tecido ósseo (VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004). Após 21 dias de incubação das amostras de alumina em SBF, as razões Ca/P foram de 1,89 para as amostras não tratadas e de 1,74 para as tratadas, indicando que a camada de apatita pode ser formada por fases de HA e TTPC (de razão Ca/P = 2).

As Figuras 5.6 e 5.7 apresentam respectivamente, as micrografias de fratura obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina, após período de incubação de 14 e 21 dias.

Figura 5.6 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina após 14 dias de incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Figura 5.7 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina após 21 dias de incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Após o período 14 dias de incubação, a estrutura porosa das amostras de alumina tratadas e não tratadas superficialmente apresentaram penetração de alguns glóbulos de apatita no interior dos poros da matriz cerâmica, contudo, esta formação não foi quantitativamente

considerável. Após 21 dias de incubação observa-se uma quantidade de penetração bem mais significativa. Essa penetração de apatita no interior dos poros proporcionou uma melhor condição de bioatividade para as amostras.

A Figura 5.8 apresenta as micrografias e o mapeamento realizado por EDS, dos elementos químicos Ca e P presentes na superfície das amostras de alumina não tratadas e tratadas com H_3PO_4 , após o período de 14 dias de incubação em SBF.

Figura 5.8 – Micrografias obtidas por MEV e mapeamento por EDS dos elementos químicos Ca e P após 14 dias incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4

A Figura 5.9 apresenta as micrografias e o mapeamento realizado por EDS, dos elementos químicos Ca e P presentes na superfície das amostras de alumina não tratadas e tratadas com H_3PO_4 , após o período de 21 dias de incubação em SBF.

Figura 5.9 – Micrografias obtidas por MEV e mapeamento por EDS dos elementos químicos Ca e P após 21 dias incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Observa-se que em ambos os períodos de incubação (14 e 21 dias), há uma boa distribuição dos elementos Ca e P em toda a superfície das amostras, tanto para as tratadas quanto para as não tratadas quimicamente.

5. 2 Caracterizações dos copos de prova de Alumina-Zircônia

A porosidade aparente (PA) dos corpos de prova de alumina-zircônia obtidos pelo processo *gelcasting* de espumas foi $67,05 \pm 0,74$ %.

A Figura 5.10 (a) e (b) apresenta as micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura do corpo poroso de alumina-zircônia, onde se observa uma estrutura uniforme e altamente porosa, com uma boa distribuição espacial de poros que tendem à geometria esférica. Estas características evidenciam que a reação de copolimerização dos monômeros orgânicos - HMAM/MAM/MBAM - ocorreu de forma mais homogênea em toda a extensão da amostra. Além disso, nota-se um alto nível de interconectividade entre os poros.

Figura 5.10 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura da amostra de alumina-zircônia: (a) visão geral e (b) maior ampliação.

A Figura 5.11 (a), (b) e (c) apresenta as micrografias obtidas por MEV do corpo de prova poroso de alumina-zircônia, sendo (a) uma visão geral da estrutura porosa do nanocompósito, (b) a micrografia da superfície externa dos poros e (c) a micrografia da superfície interna dos poros. Observa-se que as inclusões de zircônia (pontos mais claros) estão dispersas uniformemente na matriz de alumina, demonstrando que a metodologia utilizada foi efetiva para evitar a formação de aglomerados de partículas nanométricas de zircônia.

Considera-se ainda que grande parte das inclusões de zircônia estão localizadas nos contornos de grãos da matriz de alumina, inclusive em pontos tríplices, resultando em uma nanocompósito do tipo intergranular. Alguns trabalhos em literatura (PIERRI, et al., 2005; GUIMARÃES, et al., 2009) reportam o mesmo comportamento de inclusões a partir da utilização de diferentes quantidades de zircônia (monoclínica ou tetragonal), constatando que

as inclusões intergranulares favorecem o efeito *pinning* (ancoramento) dos contornos de grãos da alumina, inibindo assim, o crescimento de grão da matriz. Outras inclusões, por sua vez, estão localizadas dentro dos grãos da matriz de alumina, caracterizando tais inclusões como intragranulares. O efeito deste tipo de inclusão ainda não foi totalmente elucidado e segue como foco para o desenvolvimento de pesquisas.

Figura 5.11 – Micrografias obtidas por MEV do corpo de prova de alumina-zircônia: (a) visão geral dos poros, (b) superfície externa do poro e (c) superfície interna do poro.

A Figura 5.12 apresenta a distribuição de tamanho de poros para as amostras de alumina-zircônia obtida pelo tratamento de micrografias (MEV) pelo *software* IMAGE J. Verifica-se a existência de duas populações de poros bem definidas: os intraporos, que

apresentam faixa de diâmetros de poros entre 4-74 μm e um conjunto de poros maiores, que apresenta faixa de diâmetros de poros entre 40-400 μm .

Figura 5.12 – Distribuição de tamanho de poros dos corpos de prova de alumina-zircônia.

A Tabela 5.3 apresenta a percentagem de tamanho de poros obtidos para os corpos de prova de alumina-zircônia e relaciona esta distribuição ao favorecimento dos eventos biológicos decorrentes da formação de tecido ósseo. Verifica-se que 56,09% dos poros obtidos nos corpos de prova de alumina-zircônia, apresentam-se na faixa de tamanho de poros desejáveis para o favorecimento de eventos biológicos da formação de tecido ósseo. Além disso, constata-se 48,30% de poros requeridos para a formação do tecido cartilaginoso.

Tabela 5.3 – Porcentagem de tamanho de poros obtidos para os corpos de prova porosos de alumina-zircônia relacionados aos eventos biológicos da formação de tecido ósseo.

Favorecimento Biológico*	Tamanho de Poros (μm)*	% Tamanho de Poros
Neovascularização	< 5	20,48
Crescimento de fibroblastos	5-15	18,96
Crescimento de condrócitos	70-120	7,49
Proliferação de osteoblastos	100-200	7,79
Osteocondução	200-300	1,37

Fonte: * OH, et al., 2007

A literatura aborda valores de compressão diametral para o tecido osso compacto de 100-230 MPa, enquanto que o tecido ósseo esponjoso apresenta valores de 2-12 MPa (TORTORA; GRABOWSKI, 2002; GARTNER; HIATT, 2003). A resistência a compressão diametral obtida para os corpos porosos de alumina-zircônia foi de $6,60 \pm 1,47$ MPa. Verifica-se que esse valor está enquadrado na faixa de resistência mecânica do tecido ósseo esponjoso, qualificando-o como um bom substituto ósseo.

As amostras de alumina-zircônia também foram divididas em dois grupos de estudo. O primeiro grupo não sofreu tratamento químico de superfície, enquanto que o segundo grupo, foi tratado superficialmente com solução H_3PO_4 5M durante 4 dias. Após esta etapa, foi admitido o período de 7, 14 e 21 dias para o acompanhamento do crescimento de apatita na superfície dos corpos de prova de alumina-zircônia.

A Figura 5.13 apresenta as micrografias obtidas por MEV dos corpos de prova de alumina-zircônia após 7 dias de incubação em solução de SBF.

Figura 5.13 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia após 7 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Observa-se na Figura 5.13 a presença de pequenos núcleos de apatita (representado pela morfologia globular na cor branca) na superfície dos corpos porosos de alumina-zircônia,

para ambas as condições estudadas (amostras tratadas e amostras não tratadas superficialmente), sendo esta etapa de nucleação de apatita melhor visualizada nas Figuras 5.13 (b) e (d).

Uma vez que o núcleo de apatita é formado, o seu crescimento ocorre espontaneamente pelo consumo dos íons presentes na solução de SBF, que é supersaturada em relação ao fluido corporal. A formação de apatita portanto, é fortemente dependente dos parâmetros de trabalho, tais como tempo, temperatura, agitação, renovação ou não da concentração de íons da solução SBF.

A Figura 5.14 apresenta as micrografias obtidas por MEV após 14 dias de incubação dos corpos porosos de alumina-zircônia em solução de SBF.

Figura 5.14 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia após 14 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

O período de crescimento dos cristais de apatita é visualizado a partir da segunda semana de tratamento (14 dias), conforme Figura 5.14. Em decorrência do tempo de incubação observa-se que os sítios nucleantes de apatita na superfície das amostras tratadas superficialmente e não tratadas tendem a se tornar esféricos, embora alguns aglomerados com uma forma irregular ainda estejam presentes, conforme detalhe mostrado das Figuras 5.14 (b) e (d).

A Figura 5.15 apresenta as micrografias obtidas por MEV após 21 dias de incubação dos corpos porosos de alumina-zircônia em solução de SBF. Verifica-se a formação de uma camada de apatita em praticamente toda a superfície dos corpos porosos, sendo esta melhor distribuída na superfície das amostras que sofreram tratamento químico com H_3PO_4 , conforme Figuras 5.15 (d).

Figura 5.15 – Micrografias obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia após 21 dias de incubação em solução SBF: (a) e (b) amostras sem tratamento químico de superfície (c) e (d) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

O crescimento de apatita na superfície dos nanocompósitos de alumina-zircônia vem sendo reportado em literatura (UCHIDA et al., 2002; AGUIAR 2007; KOKUBO et al., 2009; FAGA et al., 2012) devido aos bons resultados que relacionam altas taxas de atividade de formação de apatita com uma maior concentração (mM) de Zr liberada durante etapa de tratamento químico de superfície, pressupondo-se assim, uma maior formação de grupos hidroxila via tais tratamentos. Acredita-se ainda, que o grupo funcional (Al-OH) não apresenta afinidade pelo cálcio ou fosfatos, e, portanto, não promove a formação da apatita, a presença da zircônia portanto, (tetragonal ou monoclinica) indica que a formação da nucleação da apatita ocorre a partir do grupamento (Zr-OH) (UCHIDA et al., 2002).

As propriedades superficiais de um material destinado como implante atuam de forma decisiva no processo de adesão da camada de apatita, bem como, no crescimento celular e na

capacidade futura de osseointegração entre implante e tecido implantado (KUJALA et al., 2003). Desta forma, a porosidade aparente dos corpos porosos de alumina-zircônia foi novamente avaliada após todos os períodos de incubação das amostras.

A Tabela 5.4 apresenta a Porosidade Aparente (%) e a média da razão Ca/P por EDS para as amostras de alumina-zircônia tratadas e não tratadas quimicamente para os períodos de incubação de 7, 14 e 21 dias.

Tabela 5.4 – Porosidade Aparente (%) e Relação Ca/P dos corpos de prova porosos de alumina-zircônia para todos os períodos de incubação.

	Período de incubação	P.A. (%)	Relação Ca/P
Sem Tratamento	7 dias	66,47 ± 0,01	0,65 ± 0,20
	14 dias	65,36 ± 0,01	1,51 ± 0,09
	21 dias	64,65 ± 0,03	1,93 ± 0,02
Com Tratamento	7 dias	66,40 ± 0,01	0,58 ± 0,25
	14 dias	65,60 ± 0,45	1,45 ± 0,15
	21 dias	65,12 ± 0,04	1,74 ± 0,04

Observa-se que as amostras de alumina-zircônia apresentaram uma pequena redução na porosidade aparente quando comparadas à porosidade da alumina-zircônia anteriormente ao recobrimento biomimético. Esta redução se expressa em 3,57% para as amostras que não sofreram tratado químico de superfície e de 2,87% para as amostras que foram tratadas.

De maneira geral, as amostras que não sofreram tratamento químico de superfície apresentaram razão Ca/P maiores que as tratadas com H_3PO_4 . Quanto ao período de 14 dias verifica-se que a relação Ca/P das amostras não tratadas e tratadas superficialmente se aproximam muito da razão Ca/P do TCP ou do ACP (Ca/P = 1,5). Após 21 dias de incubação das amostras de alumina em SBF, as razões Ca/P foram de 1,93 para as amostras não tratadas e de 1,74 para as tratadas, indicando que a camada de fosfatos de cálcio presente na superfície das amostras não tratadas pode ser formada por fases de HA e TTPC (de razão Ca/P = 2).

Salienta-se que razões estequiométricas elevadas não são interessantes quando é avaliado o perfil de solubilidade dos fosfatos de cálcio em meio *in vivo*, uma vez que, quanto maior a razão Ca/P, menor será a solubilidade, existindo uma redução da razão de degradação destas biocerâmicas no organismo implantado (SANTOS, 2002).

A Figuras 5.16 apresenta as micrografias de fratura obtidas por MEV dos corpos porosos de alumina-zircônia, após período de incubação de 14 dias. Observa-se que tanto as

amostras tratadas quanto as não tratadas superficialmente, apresentam penetração de alguns glóbulos de apatita na matriz cerâmica.

Figura 5.16 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina-zircônia após 14 dias de incubação em SBF: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

Ao final de 21 dias de incubação (Figura 5.17) observa-se que a penetração da camada de apatita no interior dos poros das amostras foi mais homogênea, Figura 5.17 (b) para as amostras que sofreram tratamento químico de superfície, quando comparada às amostras que não foram tratadas superficialmente por H_3PO_4 , conforme Figura 5.17 (a).

Figura 5.17 – Micrografias obtidas por MEV da superfície de fratura dos corpos porosos de alumina-zircônia após o período de incubação em SBF por 21 dias para: (a) amostras sem tratamento químico de superfície e (b) amostras tratadas superficialmente com H_3PO_4 .

A Figura 5.18 representa o mapeamento realizado por EDS dos elementos químicos Ca e P presentes na superfície das amostras de alumina-zircônia não tratadas e tratadas com H_3PO_4 , após o período de 14 e 21 dias de incubação em SBF.

Figura 5.18 – Mapeamento de EDS dos elementos químicos Ca e P para: (a) amostras sem tratamento químico de superfície após 14 dias de incubação, (b) amostras tratadas quimicamente após 14 dias de incubação, (c) amostras sem tratamento químico de superfície após 21 dias de incubação e (d) amostras tratadas quimicamente após 21 dias de incubação.

Observa-se que em ambos os períodos de incubação (14 e 21 dias) há uma boa distribuição dos elementos Ca e P em toda a superfície das amostras, tanto para as tratadas quanto para as não tratadas.

5.3 Considerações sobre os corpos porosos de alumina e de alumina-zircônia

Tem-se que as ambas as composições estudadas resultaram em corpos de prova porosos com elevada porosidade e interconectividade de poros, combinada a uma boa resistência mecânica. A resistência dos corpos de prova porosos de alumina-zircônia foi menor comparada à alumina sem inclusões (Figura 5.19). Este fato pode ser elucidado pela relação de tamanho de poros nas amostras das duas composições estudadas, conforme Figura 5.20.

Figura 5. 19 – Resistência a Ensaio de Compressão Diametral dos copos porosos de alumina e alumina-zircônia.

Figura 5.20 – Resistência a Ensaio de Compressão Diametral dos copos porosos de alumina e alumina-zircônia.

Verifica-se que os corpos porosos de alumina apresentam um maior percentual de poros menores quando comparados aos corpos porosos de alumina-zircônia. Além disso, os

corpos porosos de alumina-zircônia apresentam um percentual mais acentuado de poros maiores quando comparados aos corpos porosos de alumina e, portanto, responsáveis pela baixa resistência mecânica ao ensaio de compressão diametral. A porosidade e a resistência mecânica são fatores que implicam diretamente no favorecimento de eventos biológicos decorrentes da formação óssea, pois visam uma melhor interação biomecânica do implante com tecido ósseo hospedeiro.

De modo geral, observou-se que as amostras de alumina e de alumina zircônia que foram tratadas superficialmente com ácido fosfórico e incubadas em solução SBF apresentaram formação de uma camada de apatita mais uniformemente distribuída em suas superfícies, quando comparadas às amostras que não foram tratadas superficialmente. Este fato sugere que a presença de grupamentos químicos com cargas negativas na superfície dos substratos favorece a fase de nucleação da apatita a partir do método biomimético.

Ainda referente ao tratamento químico de superfície, visualizou-se que as amostras de alumina-zircônia que foram tratadas apresentaram um crescimento mais homogêneo da camada de apatita em sua superfície, comparadas às amostras de alumina. Este fato vem de acordo com a literatura, que sugere uma habilidade de formação de uma camada superficial de apatita em materiais cerâmicos devido a uma maior concentração (mM) de Zr liberada, pressupondo-se assim, uma maior formação de grupos hidroxila com os tratamentos químicos de superfície.

Desta forma, verificou-se no presente estudo que os corpos porosos de alumina e de alumina-zircônia apresentaram boas qualificações que estimulam sua aplicação em biomateriais destinados como substitutos ósseos.

6 CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos no desenvolvimento deste trabalho, consideram-se as seguintes conclusões:

(A) O método de mistura de suspensões mostrou-se eficiente na dispersão das inclusões nanométricas de zircônia na matriz de alumina, sendo estas mantidas em dimensões nanométricas e dispostas uniformemente na matriz de alumina.

(B) O método *gelcasting* de espumas apresentou-se efetivo no processamento de estruturas porosas de alumina e de alumina-zircônia, com boa distribuição de poros de tamanho desejáveis no favorecimento de eventos biológicos decorrentes da formação óssea, além de elevada interconectividade de poros em ambas as matrizes cerâmicas.

(C) O tratamento químico de superfície com solução de ácido fosfórico como etapa anterior ao recobrimento biomimético ofereceu melhores condições para uma formação mais homogênea de cristais de apatita sobre as superfícies dos substratos de estudo. Consta-se ainda que esta formação de apatita apresentou-se melhor distribuída nas superfícies dos corpos de prova de alumina-zircônia, o que confirma que a presença de Zr estimula a etapa de nucleação da apatita a partir das interações dos grupos (Zr-OH).

(D) O método de recobrimento biomimético mostrou-se eficaz na deposição de cristais de apatita na superfície dos substratos de estudo, em todas as condições ensaiadas. Ressalta-se que para 21 dias, a relação Ca/P encontrada para os corpos porosos de alumina e de alumina-zircônia foi de 1,74, sendo, portanto, de interesse biológico quando o perfil de solubilidade dos fosfatos de cálcio é avaliado em meio *in vivo*. Ainda foi verificada a penetração de cristais de apatita no interior dos poros das amostras em ambas as composições estudadas, o que contribui para uma condição de bioatividade para a estrutura interna do arcabouço cerâmico.

Portanto, os corpos porosos de alumina e de alumina com 5% em volume de inclusões nanométricas de zircônia (3Y-TZP), recobertos com fosfatos de cálcio se qualificam como biocerâmicas altamente promissoras, com estruturas empregadas como suporte para o desenvolvimento de tecido ósseo no interior do implante, e, portanto, de efetiva contribuição ao desenvolvimento de substitutos ósseos com melhores propriedades em áreas como ortopedia, cirurgia maxilofacial e odontologia.

7 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Como sugestão para trabalhos futuros tem-se:

(A) Realizar testes de biocompatibilidade, citotoxicidade, proliferação, adesão e calcificação da matriz extracelular dos corpos porosos de alumina e alumina-zircônia recobertos com fosfatos de cálcio a partir de ensaios *in vitro* e *in vivo*.

(B) Avaliação de métodos de não convencionais de sinterização (microondas, *flash sintering* e *spark plasma sintering*) dos corpos porosos de alumina e de alumina-zircônia e sua influência nas propriedades finais dos produtos.

(C) Melhor investigação das fases de apatita formadas a partir do método de recobrimento biomimético utilizando as técnicas de Raio-X (DRX) e Infravermelho (IV).

(D) Estudar os métodos de tratamentos químicos superficiais e analisar a resposta da deposição da camada de apatita.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, Y.; KOKUBO, T.; YAMAMURO, T. Apatite coating on ceramics, metals and polymers utilizing a biological process. **Journal of materials science: Materials in medicine**, v. 1, p. 233-238, 1990.

AGUIAR, A. B. **Avaliação de Tratamentos Químicos e Recobrimento Biomimético em Cerâmicas de Alumina-Zircônia**. 2007, 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências na Área de Tecnologia Nuclear – Materiais) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), Autarquia Associada à Universidade De São Paulo, USP, São Paulo, SP, 2007.

AGUIAR A. A. **Avaliação do recobrimento biomimético em compósitos de alumina-zircônia texturizadas superficialmente com laser de femtossegundo**. 2013. 152p. Tese (Doutorado em Tecnologia Nuclear - Materiais) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), Autarquia associada à Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2013.

ALMEIDA, F. A.; MELO, F. C. L.; THIM, G. P. Obtenção de cerâmica porosa a partir da técnica de conformação direta com amido comercial. In: ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E PÓS-GRADUAÇÃO DO ITA, São José dos Campos, 2002. **Anais do VIII Encontro de Iniciação Científica e Pós-Graduação do ITA**, p. 259-264, 2002.

AOKI, H. **Science and Medical Applications of hydroxyapatite**. Takayama Press System Centre, JAAS: Tokyo, 1991.

ARAÚJO, S. M. S. O. **Obtenção e caracterização de corpos densos e porosos de compósitos de alumina e zircônia para utilização como biomaterial**. 2012.144p. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Faculdade de Engenharia, Universidade Estadual de Campinas, 2012.

ASSIS, J. M. K. **Estudo comparativo de compósitos alumina-zircônia tetragonal e de cerâmicas de alumina aditivada com nióbio para aplicações estruturais**. 2008, 116f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologia Espaciais/Ciência e Tecnologia de Materiais e Sensores) - Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, 2008.

BARRERE, F; VAN BLITTERSWIJK, C. A.; GROOT, K.; LAYROLLE, P. Influence of Ionic Strength and Carbonate on the Ca-P Coating Formation from SBF×5 Solution. **Biomaterials**, v, 23, n.29, p.1921-1930, 2002.

BARRERE, F.; MAHMOOD, T.A.; GROOT, K.; BLITTERSWIJK, C.A.V. Advanced biomaterials for skeletal tissue regeneration: Instructive and smart functions. **Materials Science and Engineering**, v. 59, p. 38–71, 2008.

BETANCOURT, T.; BRANNON-PEPPAS, L. Micro - and nanofabrication methods in nanotechnological medical and pharmaceutical devices. **Int J Nanomedicina**, v. 1, n. 4, p. 483-495, 2006.

BOSS, J.H.; SHAJRWA, J.; ARENULLAH, J.; MENDES, D.G. The relativity of biocompatibility: A critical to the concept of biocompatibility. **Israel J. Med. Sci**, n.31, v.4, p. 203-209, 1995.

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

CALLISTER, J.W.D. **Fundamentals of materials science and engineering: an integrated**. 4ª Edição, LTC Editora: Rio de Janeiro, 2014.

CAMILO, C. C. **Implantes de alumina em gradiente funcional de porosidade recobertos com hidroxiapatita e biovidro: avaliação da osseointegração**. 2010, 197f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, USP, São Carlos, SP, 2010.

CARNEIRO, F. L. **Um Novo Método para Determinação da Resistência à Tração dos Concretos. Comunicação**, V Reunião Associação Brasileira de Normas Técnicas, Publ. Inst. Nac. Tecnol.: Rio De Janeiro, 1943.

CARRENO, N. L. V., GARCIA, I. T. S.; LEITE, E. R.; SANTOS, L. P. S.; LONGO, E.; FARJADO, H.V.; PROBST, L. F. D.; FABBRO, M. T. Ceramic Nanocomposites From Hight-Energy Mechanical Milling Process. **Química Nova**, v.31, p.962-968, 2008.

CHAWLA, K.K. Ceramic matrix materials. **Ceramic matrix composites**. London: Chapman & Hall, 1993. p. 32-33.

CHEVALIER, J.; GREMILLARD, L. Ceramics for medical applications: A picture for the next 20 years. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 29, p. 1245–1255, 2009.

CHINELATTO, A. S. A.; CHINELATTO, A. L.; OJAIMI, C. L.; FERREIRA, J. A.; PALLONE, E. M. J. A. Effect of sintering curves on the microstructure of alumina–zirconia nanocomposites. **Ceramics International**, v. 40, p. 14669–14676, 2014.

CORTES, D. A.; NOGIWA, A. A.; ALMANZA, J. M.; ORTEGA, S. Biomimetic apatite coating on Mg-PSZ/Al₂O₃ composites: Effect of the immersion method. **Materials Letter**, v.59, p.1352-1355, 2005.

DHARA, S.; KAMBOJ, R. K.; PRADHAN, M.; BHARGAVA, P. Shape forming of ceramics via gel casting of aqueous particulate slurries. **Bulletin of Materials Science**, v. 25, n.6, p. 565-568, 2002.

DENRY, I.; KELLY, J. R. State of the art of zirconia for dental applications. **Dental Materials**, v.24, p.299-307, 2008.

DIAS, F. C. **Uso do software Image J para análise quantitativa de imagens de microestruturas de materiais**. 2008, 145f. Dissertação (Mestrado em Engenharia e Tecnologias Espaciais/Ciência e Tecnologia de Materiais e Sensores) – Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais, São José dos Campos, SP, 2008.

DIAS, R. C. M. **Síntese, caracterização e avaliação preliminar de citotoxicidade da matriz porosa de nanocompósito biodegradável**. 2006. 108p. Dissertação (Mestrado em Engenharia Metalúrgica e de Minas) – Escola de Engenharia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2006.

DURÁN, N.; MATTOSO, L. H. C.; MORAIS, P. C. **Nanotecnologia: Introdução, preparação e caracterização de nanomateriais e exemplos de aplicação**. Artlibler: São Paulo, 2006.

ERIC, J. A.; KNOTHE, T. M. L. Design of tissue engineering scaffolds as delivery devices for mechanical signals and mechanically modulated signals. **Tissue Engineerig**, v.13, n.10, 2525-2538. 2007.

ELIAS, C. N.; ZAVAGLIA, C.; BATISTA, T. S. A.; SANTOS, L. A.; MARCHETTO, R.; DALLAVALLI, M. J.; COSTA, F. D. A. **Ciência: da Indústria para o Corpo Humano**. 2012. Disponível em: <<http://www.gazetadopovo.com.br/saude/da-industria-para-o-corpo-humano-7u7iyx8o7nq8hz26bd54hqvke>>. Acesso em 15 de junho de 2014.

FAGA, M. G.; VALLÉE, A.; BELLOSI, A.; MAZZOCCHI, M.; THINH, N. N.; MARTRA, G.; COLUCCIA, S. Chemical treatment on alumina–zirconia composites inducing apatite formation with maintained mechanical properties. **Journal of the European Ceramic Society**, v.32, p.2113-2120, 2012.

FONSECA, S. T. **Processamento e caracterização de pós e de cerâmica de alumina total e parcialmente nanoestruturadas**. 2007, 89f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Materiais e Sensores) – Instituto Nacional de Pesquisas Especiais, São José dos Campos, SP, 2007.

FONSECA, S. T.; NONO, M. C. A.; CAIRO, C. A. A. Microstructure study of alumina ceramics from powder mixtures of nano and microsizes particles. **Materials Science Forum**, v. 530, p. 661-664, 2006.

FOOK, A. C. B. M.; APARECIDA, A. H.; FOOK, M. V. L. Desenvolvimento de biocerâmicas porosas de hidroxiapatita para utilização como *scaffolds* para regeneração óssea. **Revista Matéria**, v. 15, n. 3, pp. 392 – 399, 2010.

GARTNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia**. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.

GARVIE, R. C.; HANNINK, R. H; PASCOE, R. T. Ceramic steel? **Nature**, n.258, p. 703-704, 1975.

GLEITER, H. Nanostructured Materials: State of the Art and Perspectives. **Nanostructured Materials**, v. 6, p. 03-14, 1995.

GOMIDE, V. S. **Desenvolvimento e caracterização mecânica de compósitos hidroxiapatita-zircônia, hidroxiapatita-alumina e hidroxiapatita-titânia para fins biomédicos**. 2005. 142f. Dissertação (Mestrado), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2005.

GREENFIELD, E.J. inventor: Mounting of artificial teeth. **US Patent Office**, 478360, 1909.

GUASTALDI, A. C.; APARECIDA, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p.1352-1358, 2010.

GUIMARÃES, F. A. T.; SILVA, K. L.; TROMBINI, V.; PIERRI, J. J.; RODRIGUES, J. A., TOMASI, R.; PALLONE, E. M. J. A. Correlation between microstructure and mechanical properties of $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{ZrO}_2$ nanocomposites. **Ceramics International**, v. 35, n. 2, p. 741-745, 2009.

GUO, X. **Gelcasting of high strength ceramics**. 2011, 45 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais Avançados) - Department of Materials and Manufacturing Technology, Chalmers University of Technology, Göteborg, Sweden, 2011.

HASIRCI, V.; VRANA, E.; ZORLUTUNA, P.; NDREU, A.; YILGOR, P.; BASMANAV, F. B.; AYDIN, E. Nanobiomaterials: A Review of the Existing Science and Technology, and New Approaches. **J Biomater Sci, Polym Ed**, v. 17, p. 1241-1268, 2006.

HENCH, L. L. Bioceramics. **Journal of American Ceramic Society**, v.81, n.7, p.1705-1728, 1998.

HENCH, L. L.; ETHRIDGE, E. C. **Biomaterials: Interfacial approach**. New York: Academic Press, 1982, 385 p.

HENCH, L. L.; SPLINTER, R. J.; ALLEN, W. C.; GREENLEE, T. K. Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. **J. Biomed. Mater. Res. Symp**, v. 2 n. 1, p.117-41, 1971.

HENCH, L. L.; WILSON, J. **An Introduction to Bioceramics**. Singapore: Word Scientific Publish Co. Pte. Ltd., 1993, 402 p.

HING, K. Bioceramics Bone Graft Substitutes: Influence of Porosity and Chemistry. **International Journal of Applied Ceramic Technology**, v.2, n.3, p.184-199, 2005.

HULBERT, S.F.; YOUNG, F.A.; MATHEWS, R.S.; KLAWITTER, J.J.; TALBERT, C. D.; STEELING, F.H. Potential of ceramic materials as permanently implantable skeletal prostheses. **J Biomed Mater Res**, v. 4, n. 3, p. 433-56, 1970.

IKEGAMI, R. A. **Desenvolvimento de corpos cerâmicos compostos bioativos com estrutura de gradiente funcional**. 2007, 110f. Tese (Doutorado em Engenharia Mecânica) - Escola de Engenharia de São Carlos, Universidade de São Paulo, USP, São Carlos, SP, 2007.

ISO 13356: Implants for surgery - Ceramic materials based on yttria-stabilized tetragonal zirconia (Y-TZP), 2008.

ISO 6474-1: Implants for surgery - Ceramic materials Part 1: Ceramic materials based on high purity alumina, 2010.

ISO FDIS 23317: Implants for surgery - In vitro evaluation for apatite-forming ability of implant materials, 2005.

ITALA, A. I.; YLANEN, H.O.; EKHOLM, C.; KARLSSON, K. H.; ARO, H. T. Pore diameter of more than 100 micron is not requisite for bone ingrowth in rabbits. **J Biomed Mater Res**, v. 58, n. 6, p. 679-683, 2001.

JEONG, Y. K.; NAKAHIRA, A.; MORGAN, P. E. D.; NIIHARA, K. Effect of Milling Conditions on the Strength of Alumina-Silicon Carbide Nanocomposites. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 80, n. 5, p. 1307-1309, 1997.

KARAGEORGIOU, V.; KAPLAN, D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. **Biomaterials**, n. 26, p. 5474-5491, 2005.

KAMIMURA, M. T. **Recobrimento biomimético de apatita em cerâmicas porosas de alumina**. 2010, 55f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale da Paraíba, São José dos Campos, SP, 2010.

KAWACHI, E. Y.; BERTRAN, C. A.; REIS, R. R.; ALVES, O. L. Biocerâmicas: Tendências e Perspectivas de uma Área Interdisciplinar. **Química Nova**, v. 23, n.4, p. 518-522, 2000.

KERN, F.; PALMERO, P. Microstructure and mechanical properties of alumina 5 vol% zirconia nanocomposites prepared by powder coating and powder mixing routes. **Ceramics International**, v. 39, p. 673-682, 2013.

KIM, H. N.; LEE, S. K. Effect of particle size on phase transitions in metastable alumina nanoparticles: A view from high-resolution solid-state Al NMR study. **Mineralogical Society of America**, v. 98, p. 1198-1210, 2013.

KOKUBO, T. Bioactive glass-ceramics: properties and applications. **Biomaterials**, 12, p.155-163, 1991.

KOKUBO, T.; MATSUSHITA, T.; TAKADAMA, H.; KIZUKI, T. Development of bioactive materials based on surface chemistry. **J Eur Ceram Soc**, v. 29, p. 1267-1274, 2009.

KOKUBO, T.; TAKADAMA, H. How useful is SBF in predicting “in vivo” bone Bioactivity. **Biomaterials**, v. 27, p. 2907-2915, 2006.

KUHNE, J. H.; BARTL, R.; FRISCH, B.; MARTELO, C.; JANSSON, V.; ZIMMER, M. Bone formation in coralline hydroxyapatite: Effects of pore size studied in rabbits. **Acta Orthop Scand**, v. 65, n. 3, p. 246-152, 1994.

KUJALA, S.; RYHANEN, J.; DANILOV, A.; TUUKKANEN, J. Effect of porosity on the osteointegration and bone ingrowth of a weight-bearing nickel-titanium bone graft substitute. **Biomaterials**, vol. 24, n. 25. p. 4691-4697, 2003.

LEE, W. E.; RAINFORTH, W. M. **Ceramic microstructures: property control by processing**. 1ª ed. Chapman & Hall: London, 1994.

LEMOES, A.F, FERREIRA, J.M.F., Porous bioactive calcium carbonate implants processed by starch consolidation. **Materials Science and Engineering**, .v.11, n.1, p. 35-40, 2000.

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

LOBO, A. O. **Obtenção de super-hidrofilicidade em nanotubos de carbono alinhados e sua aplicação como nanobiomaterial**. 2011. 209p. Tese (Doutorado em Engenharia Aeronáutica e Mecânica) - Instituto Tecnológico de Aeronáutica, São José dos Campos, 2011.

LUGHI, V.; SERGO, V. Low temperature degradation aging of zirconia: A critical review of the relevant aspects in dentistry. **Dental Materials**, v. 26 p. 807-820, 2010.

MA, X.; ELLIS, D. E. Initial stages of hydration and Zn substitution/occupation on hydroxyapatite (0 0 0 1) surfaces. **Biomaterials**, v.29, p.257-65, 2008.

MARKETS AND MARKETS. **Brazil Biomaterials Market (2010-2015)**. 2011. Disponível em <<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterial-392.html>>. Acesso em 20 de novembro de 2014.

MARKETS AND MARKETS. **Biomaterials Market [By Products (Polymers, Metals, Ceramics, Natural Biomaterials) & Applications (Cardiovascular, Orthopedic, Dental, Plastic Surgery, Wound Healing, Tissue Engineering, Ophthalmology, Neurology Disorders) – Global Forecasts to 2017]**. 2013. Disponível em: <<http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterials-393.html>>. Acesso em 20 de novembro de 2014.

MARRE, S.; AYMONIER, C.; CANSSELL, F. Desing at the Nanometre Scale of Multifunctional Materials using Supercritical Fluids Chemical Deposition. **Nanotechnology**, v.17, n.18, p. 4594-4599, 2006.

MARTINS, O. P. M. **Estudo, *in vivo*, de uma hidroxiapatite de arquitetura otimizada**. 2009, 152f. Dissertação (Mestrado em Patologia Experimental) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2009.

MAYO, M. J. Processing of Nanocrystalline Ceramics from Ultrafine Particles. **Int. Mat. Rev.**, v.41, n.3, p.85-115, 1996.

MORAIS, L. S.; GUIMARÃES, G. S.; ELIAS, C. N. Liberação de íons por biomateriais metálicos. **Revista Dental Press Ortodon Ortop Facial, Maringá**, v. 12, n. 6, p. 48-53, 2007.

MURUGAN, R.; RAMAKRISHNA, S. Development of nanocomposites for bone grafting. **Composites Science and Technology**, n. 65, p. 2385–2406, 2005.

NANOCOMPOSITE biomaterials. **NanoScience &Tecnology Consortium**, 2010. Disponível em: <<http://pt.slideshare.net/tabirsir/nanocomposite-biomaterials>>. Acesso em 26 de abril de 2015.

NARAYAN, R. J.; KUMTA, P. N.; SFEIR, C.; LEE, D.H.; OLTON, D.; CHOI, D. Nanostructured Ceramics in Medical Devices: Applications and Prospects. **JOM**, v. 56, n. 10, p. 38-43, 2004.

NIIHARA, K.; NAKAHIRA, A.; SASAKI, G.; HIRABAYASHI, M. Development of Strong Al₂O₃/SiC Composites. In Materials Research Society Symposium Proceedings on

International Meeting on Advanced Materials. **Materials Research Society**, v. 4, p. 129-134, 1989.

NIIHARA, K. New design of structural ceramics – Ceramic nanocomposites. **J. Ceram. Soc. Jpn.**, v. 99, n. 10, p. 974-982, 1991.

NONO, M. C. A. Compaction behavior study of powder composed by nanoparticles agglomerates and aggregates. **Materials Science Forum**, v. 530, p. 461- 466, 2006.

OH, S. H.; PARK, I. K.; KIM, J. M.; LEE, J. H. In vitro and in vivo characteristics of PCL scaffolds with pore size gradient fabricated by a centrifugation method. **Biomaterials**, n. 28, n. 9, p. 1664-1671, 2007.

OJAIMI, C.L. ; CHINELATTO, A. S. A.; CHINELATTO, A. L ; PALLONE, E.M.J.A.; SALEM, R.E.P. Microstructural Evolution of Alumina-Zirconia Nanocomposites. **Materials Science Forum (Online)**, v. 805, p. 621-626, 2014.

OLIVEIRA, A. P. A. **Influência de fatores físico-químicos na produção de pós de zircônia**. 1997, 143f. Tese (Doutorado em Engenharia Materiais e de Processos Químicos e Metalúrgicos) - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1997.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: fundamentos e aplicações**, Cultura Médica: Rio de Janeiro, 2006.

ORTEGA, F. S.; SEPULVEDA, P.; PANDOLFELLI, V. C. Monomer systems for the gelcasting of foams. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 22, p.1395–1401, 2002.

PALLONE, E. M. J. A.; TROMBINI, V.; BOTTA FILHO, W. J.; TOMASI, R. Ceramic processing of nanometric powders obtained by reactive milling. **Materials Science Forum**, Suíça, v. 14, p. 65-70, 2002.

PARK, J. B.; BRONZINO, J. D. **Biomateriais: princípios e aplicações**, CRC Press: Boca Raton, 2002.

PEREIRA, M. M. **Conceitos básicos de ciência dos materiais**. In: Oréfice RL, Magalhães MM, Mansur HS, eds. **Biomateriais: fundamentos e aplicações**. Rio de Janeiro: Cultura Médica; p.13-37, 2006.

PICONI, C.; MACCAURO, G. Zirconia as a ceramic biomaterial: A review. **Biomaterials**, v.20, p.1-25, 1999.

PIERRI, J. **Nanomcompósitos de alumina com inclusões nanométricas de zircônia para infraestruturas de próteses odontológicas livres de metal. Avaliação de propriedades mecânicas e análise microestrutural**. 2008, 106f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Materiais) – Universidade de São Carlos, São Carlos, 2008.

PIERRI, J.; MAESTRELLI, S.; PALLONE, E. M. J. A.; TOMASI, R. Dispersão de nanopartículas de ZrO_2 visando a produção de nanocompósitos de ZrO_2 em matriz de Al_2O_3 . **Cerâmica**, vol. 31, n. 317, p.08-12, 2005.

PIERRI, J.; ROSLINDO, E. B.; TOMASI, R.; PALLONE, E. M. J. A.; RIGO, E. C. S. Alumina/zirconia composite coated by biomimetic method. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 352, p. 5279-5283, 2006.

RASHAD, M. M.; BAILOUMY, H. M. Effect of thermal treatment on the crystal structure and morphology of zirconia nanopowders produced by three different routes. **Journal of Materials Processing Technology**, v. 195, p.178-185, 2008.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMON, J. E. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. 2ª Edição. Londres: Elsevier Academic Press, 2004.

RAVAGLIOLI, A; KRAJEWSKI, A. **Bioceramics: Materials properties applications**. New York: Chapman & Hall, 1992.

REED, J.S. **Introduction to the Principles of Ceramic Processing**. 2ª Ed. Wiley-Interscience: New York, 1995.

REIS, F. H. S. **Cerâmicas porosas à base de alumina incorporadas com biovidro**. 2012. 139p. Tese (Doutorado em Ciências - Materiais Metálicos, Cerâmicos e Poliméricos) - Escola de Engenharia de Lorena, Universidade de São Paulo, USP, Lorena 2012.

REY, C.; COMBES, C.; DROUET, C.; SFIHI, H.; BARROUNG, A. Physico-chemical properties of nanocrystalline apatites: Implications for biominerals and biomaterials. **Journal of Materials and Engineering: C**, v.27, n.2, p.198-205, 2007.

REVISTA SCIENTIFIC AMERICAN. **A primeira prótese?** 2007. Disponível em <http://www2.uol.com.br/sciam/noticias/a_primeira_protese__imprimir.html>. Acesso em 17 de maio de 2014.

RIGO, E. C. S.; ZANIN, M. S.; BOSCHI, A. O. Recobrimento biomimético de hidroxiapatita com pré-tratamento álcali-térmico sobre aços inoxidáveis austeníticos. **Revista Brasileira de Engenharia Biomédica**, v.23, n.2, p.117-122, 2007.

ROSSI, A. M.; TERRA, J.; MAVROPOULOS, E.; MOREIRA, E. L. A ciência e tecnologia das biocerâmicas. **Revista do Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas (CBPF)**, p. 54-56, 2000.

SCHALCH, M. V. **Resistência à flexão, resistência à tração diametral e dureza de sistemas cerâmicos para infra-estrutura**. 2002, 116 f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho, Araraquara, SP, 2002.

SALOMÃO, R.; CARDOSO, P. H.; BRANDI, J. Gelcasting porous alumina beads of tailored shape and porosity. **Ceramics International**, v. 40, p. 16.595–16.601, 2014.

SANTOS, L. A. **Desenvolvimento de cimentos de fosfato de cálcio reforçado por fibras para uso na área médico-odontológica**. 2002, 274f. Tese (Doutorado em Materiais e Processos de Fabricação) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), São Paulo, SP, 2002.

SCHULZ, P. **A encruzilhada da nanotecnologia: inovação, tecnologia e riscos.** Vieira & Lent: Rio de Janeiro, 2009.

SILVA, K. L. **Obtenção de Nanocompósitos de Alumina- Zircônia para Aplicação como Biomaterial.** 2011, 76f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Mecânica) - Faculdade de Engenharia Mecânica, Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, 2011.

SINGH, V.K.; REDDY, B.R. Synthesis and characterization of bioactive zirconia toughened alumina doped with HAp and fluoride compounds. **Ceramics International**, v. 38, n. 7, p. 5333-5340, 2012.

SMITH, R. **Engineering Porous Ceramics.** 1994. Tese (Doutorado em Engenharia e Ciência dos Materiais) - University of Nottingham, England, 1994.

SOUZA, E.; ORTEGA, F. S.; PANDOLFELLI, V. C. Produção e caracterização de espumas de alumina pelo processo *gelcasting* sem controle atmosférico. **Cerâmica**, v. 55, n. 334, p. 151-156, 2009.

STEVENS, R. Introduction to Zirconia-Zirconia and Zirconia Ceramics. **Magnesium Elektron Publication**, v.113, p. 1-51, 1986.

SUMITA, S.; RHINE, W. E; BOWEN, H. K. Effects of Organic Dispersants on the dispersion, packing, and sintering of alumina. **J. Am. Soc.**, v.74, n. 9, p. 2189-2196, 1991.

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

TEIXEIRA, L. J. C. **Potencial osteocondutor de grânulos de hidroxiapatita em defeitos críticos na calvária de ratos.** 2009, 73f. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Duque de Caxias, 2009.

THAMARAISELVI, T.V.; RAJESWARI, S. Biological Evaluation of Bioceramic Materials: a review. **Trends Biomater. Artif. Organs**, v.18, n.1, p.9-17, 2004.

TIGGEMANN, H. M. **Desenvolvimento de nanocompósitos a partir de um elastômero termoplástico.** 2012, 94f. Dissertação (Mestrado em Química) – Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

TORTORA, G. J.; GRABOWSKI, S. R. **Princípios de Anatomia Humana e Fisiologia.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2002.

TULLIANI, J. M.; LOMBARDI, M.; PALMERO, P.; FORNABAIO, M.; GILBSO, L. J. Development and mechanical characterization of novel ceramic foams fabricated by gel-casting. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 33, p. 1567–1576, 2013.

UCHIDA, M.; KIM, H. M.; KOKUBO, T.; NAWA, M.; ASANO, T.; TANAKA, K.; NAKAMURA, T. Apatite-forming ability of a zirconia/alumina nanocomposite induced by chemical treatment. **J Biomed Mater Res**, v. 60, p. 277-282, 2002.

UNDERWOOD, P. A.; STEELE, J. G.; DALTON, B. A. Effects of polystyrene surface chemistry on the biological activity of solid phase fibronectin and vitronectin, analysed with monoclonal antibodies. **J Cell Sci**, v. 104, n. 3, p. 793-803, 1993.

VALLET-REGÍ, M.; SALINAS, A. J. Bioactive ceramics: from bone grafts to tissue Engineering. **RSC Advances**, v. 3, p. 11.116-11.131, 2013.

VALLET-REGÍ, M.; GONZÁLEZ-CALBET, J. M. Calcium Phosphate as Substitution of Bone Tissues. **Progress in solid State Chemistry**, v.32, p. 1-31, 2004.

VALLET-VEGÌ, M. **Evolution of bioceramics within the field of biomaterials**. C. R. Chimie, n. 13, p. 174–185, 2010.

VERCIK, L. C.; ASSIS, C. M.; FOOK, M. V. L.; SANTOS, M. L.; GUASTALDI, A.C. Recobrimento de apatitas “in vitro” sobre titânio – Influência do tratamento térmico. **Eclética Química**, v. 28, n. 1, p. 25-31, 2003.

VOLKMER, T. M.; SANTOS, L. A. dos. Influência do tempo de indução nas propriedades de hidroxiapatita porosa obtida por gelcasting de espumas. **Cerâmica**, São Paulo, v. 53, n. 328, 2007.

XIE, R.; ZHANG, D.; ZHANG, X.; ZHOU, K.; BUTTON, T. W. Gelcasting of alumina ceramics with improved green strength. **Ceramic International**, v. 38, n. 8, p. 6923–6926, 2012.

WANG, J.; LIM, S. Y.; NG, S. C.; CHEW, C. H.; GAN, L. M. Dramatic effect of small amount of MgO on the sintering of Al₂O₃ - 5vol% SiC Nanocomposite. **Materials Letters**, v. 33, p.273-277, 1998.

WEI, G.; MA, P. X. Nanostructured Biomaterials for Regeneration. **Adv Funct Mater**, v. 18, n.22, p. 3566-3582, 2008.

WEBSTER, T.J.; SIEGEL, R.W.; BIZIOS, R. An in vitro evaluation of nanophase alumina for orthopaedic/dental applications, In: **Bioceramics 11: Proceedings of the 11th International Symposium on Ceramics in Medicine**, LEGEROS, R. Z.; LEGEROS, J. P. World Scientific: New York, 1998.

WEBSTER, T. J.; ERGUN, C.; DOREMUS, R. H.; SIEGEL, R. W.; BIZIOS, R. Specific proteins mediate enhanced osteoblast adhesion on nanophase ceramics. **J Biomed Mater Res**, v. 51, n. 3, p. 475-483, 2000.

WELLS, A. F. **Structural organic chemistry**. 5^a ed. Oxford Science Publishing: Oxford, 1986.

WILLIAMS, D. F. **Definitions in biomaterials**. Amsterdam: Ed. Elsevier, 1987, 72p.

WILLIAMS, D.F. On the Nature of Biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, p. 5.897- 5.909, 2009.

ZARPELON, L. M. C. **Contribuição ao estudo da separação zircônio/háfnio no sistema MIBK-HSCN-HCl**. 1995, 217f. Dissertação (Mestrado em Ciências - Área de Reatores Nucleares de Potência) - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares (IPEN), Autarquia Associada à Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 1995.

ZHAO, J., STEARNS, L.C., HARMER, M.P., CHAN, H.M., MILLER, G.A. Mechanical Behaviour of Alumina-Silicon Carbide "Nanocomposites". **J. Am. Ceram. Soc.**, v. 76, n.2, p. 503-510, 1993.