



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DE PARTÍCULAS
DE HEXAFERRITA DE BÁRIO
EM MONÓLITOS POROSOS DE HIDROXIAPATITA
PRODUZIDOS ATRAVÉS DA TÉCNICA DE *FREEZE-CASTING*

Kerolaine de Jesus Tavares

Brasília, janeiro de 2025

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

FACULDADE DE TECNOLOGIA

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Tecnologia

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ANÁLISE DA INFLUÊNCIA DE PARTÍCULAS
DE HEXAFERRITA DE BÁRIO
EM MONÓLITOS POROSOS DE HIDROXIAPATITA
PRODUZIDOS ATRAVÉS DA TÉCNICA DE *FREEZE-CASTING***

Kerolaine de Jesus Tavares

Relatório submetido ao Departamento de Engenharia

*Mecânica como requisito parcial para obtenção
do grau de Mestre em Ciências Mecânicas*

Banca Examinadora

Prof. Dr. Alysson Martins Almeida Silva, _____
ENM/UnB
Orientador

Prof. Dr. Carlos Martins Aiube, IQ/UnB _____
Examinador Interno

Prof. Dr. Daniel Dornellas Athayde, DE- _____
MEC/UFMG
Examinador Externo

O conhecimento é o tesouro da mente, mas a prática é a chave para alcançá-lo.

Traduzido de Thomas Fuller

Agradecimentos

Com a conclusão deste ciclo, que foi repleto de alegrias, desafios e aprendizado, sinto-me compelida a dedicar esta pesquisa a todos que estiveram presentes nesta etapa crucial da minha jornada. Minha profunda gratidão vai para Deus, cuja orientação e graça constante iluminaram meu caminho acadêmico.

Agradeço imensamente aos meus pais, Luiz Carlos Tavares da Silva e Simone Balbina Jesus, às minhas irmãs Kariny de Jesus Tavares e Kelly de Jesus Tavares, às minhas avós Adonira Balbina de Jesus e Lauzina Cesário da Silva, e ao meu querido padrinho Nilton Balbino de Jesus. Sua motivação contínua, apoio incansável e compreensão foram essenciais durante toda a minha trajetória, especialmente na elaboração desta dissertação. Ao meu amado esposo e parceiro de estudos, Daniel Pinheiro Melo, cuja inspiração e estímulo foram cruciais para superar os desafios enfrentados ao longo deste percurso acadêmico.

Aos colegas do Laboratório de Materiais Cerâmicos e Nanoestruturados (LMCNano), pelo compartilhamento de ideias e apoio mútuo, tornando esta jornada mais enriquecedora. Um agradecimento especial à minha amiga Emanuella Fabrícia Carvalho dos Santos, com quem tive o prazer de compartilhar experiências e aprendizados no laboratório. Sua amizade e apoio foram valiosos ao longo desta trajetória.

Sou grata ao meu orientador, Alysson Martins Almeida Silva, e à coorientadora, Camila de Lima Ribeiro, pela confiança e orientação essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. Também expresso minha gratidão à Universidade de Brasília e a todos os seus professores, técnicos e colaboradores, pelo suporte e contribuições significativas ao meu crescimento acadêmico.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma maneira, contribuíram para a realização desta dissertação.

Kerolaine de Jesus Tavares

RESUMO

Este estudo foca na síntese de hexaferrita de bário (BaM) por meio do método sol-gel e sua incorporação em suportes de hidroxiapatita (HA) fabricados pelo processo de *freeze-casting*. A análise por difração de raios X (DRX) confirmou a formação de BaM e identificou fases como hidroxiapatita, oxiapatita, trifosfato de cálcio, hexaferrita de bário e hematita nas cerâmicas HA-BaM. A adição de BaM melhorou a cristalinidade da HA, como evidenciado por picos de DRX mais estreitos. A espectroscopia por transformada de Fourier no infravermelho (FTIR) revelou mudanças nas bandas vibracionais, indicando interações químicas e transformações de fase nas cerâmicas HA-BaM. Imagens de microtomografia computadorizada de raios X (μ -CT) ilustraram a estrutura porosa dos *scaffolds*, com tamanhos médios de poros influenciados pelo conteúdo de BaM, variando de 131 a 249 μm . A porosidade total de aproximadamente 76% foi obtida pelo método de Arquimedes. Testes de compressão indicaram uma tendência de diminuição da resistência à compressão de 0,22 para 0,16 MPa com o aumento do BaM, embora as análises estatísticas não tenham mostrado diferenças significativas entre as amostras. Esta pesquisa destaca o potencial dos compósitos HA-BaM na engenharia de tecidos ósseos, enfatizando sua porosidade ajustável e propriedades mecânicas para melhorar a biocompatibilidade e o desempenho dos implantes.

Palavras-chave: *Freeze-casting*; hidroxiapatita; hexaferrita de bário.

ABSTRACT

This study focuses on the synthesis of barium hexaferrite (BaM) via the sol-gel method and its incorporation into hydroxyapatite (HA) scaffolds fabricated by freeze-casting. X-ray diffraction (XRD) analysis confirmed the formation of BaM and identified phases such as hydroxyapatite, oxyapatite, calcium triphosphate, barium hexaferrite, and hematite in HA-BaM ceramics. The addition of BaM improved the crystallinity of HA, as evidenced by narrower XRD peaks. Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) revealed changes in vibrational bands, indicating chemical interactions and phase transformations in HA-BaM ceramics. Micro-computed X-ray tomography (μ -CT) images illustrated the porous structure of the scaffolds, with average pore sizes influenced by the BaM content and ranging from 131 to 249 μm . Total porosity of approximately 76% was obtained by Archimedes method. Compression tests indicated a trend of decreasing compressive strength from 0.22 to 0.16 MPa with increasing BaM, although statistical analyses did not show significant differences among the samples. This research highlights the potential of HA-BaM composites in bone tissue engineering, emphasizing their adjustable porosity and mechanical properties to enhance biocompatibility and implant performance.

Keywords: Freeze-casting; hydroxyapatite; barium hexaferrite.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 CONTEXTO E MOTIVAÇÃO	1
1.2 OBJETIVOS	4
1.2.1 OBJETIVOS GERAIS	4
1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
1.3 DISPOSIÇÃO DOS CAPÍTULOS	5
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
2.1 ENGENHARIA DE TECIDOS	6
2.2 BIOMATERIAIS	7
2.2.1 BIOCERÂMICAS	9
2.3 MATÉRIA-PRIMA	12
2.3.1 HIDROXIAPATITA	12
2.3.2 HEXAFERRITA DE BÁRIO	15
2.4 PROCESSO DE <i>Freeze-casting</i>	17
3 METODOLOGIA	20
3.1 TÉCNICA SOL-GEL	20
3.2 TÉCNICA <i>Freeze-casting</i>	21
3.2.1 ETAPA 1 - PREPARAÇÃO DA SUSPENSÃO	21
3.2.2 ETAPA 2 - SOLIDIFICAÇÃO CONTROLADA DA SUSPENSÃO	22
3.2.3 ETAPA 3 - SUBLIMAÇÃO DO SOLVENTE	23
3.2.4 ETAPA 4 - SINTERIZAÇÃO DO CORPO VERDE	24
3.3 CARACTERIZAÇÃO	24
3.3.1 DIFRAÇÃO DE RAIOS X (DRX)	24
3.3.2 ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIE (FTIR)	25
3.3.3 PRINCÍPIO DE ARQUIMEDES	25
3.3.4 MICROTOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (μ CT)	27
3.3.5 ENSAIO DE COMPRESSÃO MECÂNICA	27

4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	29
4.1	DIFRAÇÃO DE RAIOS X	29
4.1.1	HEXAFERRITA DE BÁRIO	29
4.1.2	HIDROXIAPATITA E HEXAFERRITA DE BÁRIO	30
4.2	ESPECTROSCOPIA DE INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER	34
4.3	AValiação DA POROSIDADE	36
4.4	TESTE DE COMPRESSÃO	39
5	CONCLUSÃO	42
	BIBLIOGRAFIA	43

LISTA DE FIGURAS

2.1	Estrutura molecular da hidroxiapatita — perspectiva da célula unitária da estrutura cristalina hexagonal (FILIP et al., 2022).	12
2.2	Estrutura molecular da hexaferrita de bário (MATHEWS; BABU, 2021).	16
2.3	Etapas do processo de <i>freeze-casting</i> . Adaptado de: (DEVILLE, 2008; SCOTTI; DUNAND, 2018).	18
3.1	Representação esquemática da metodologia sintética empregada para preparação do pó de hexaferrita de bário.	21
3.2	Preparação da suspensão: cerâmicas de HA-BaM (10, 20 e 30 wt% BaM).	22
3.3	Representação da configuração personalizada do sistema de <i>freeze-casting</i>	23
3.4	Vertimento da suspensão.	23
3.5	Sublimação do solvente.	24
3.6	Sinterização do corpo verde.	24
3.7	Princípio de Arquimedes.	26
4.1	Influência da temperatura de calcinação na formação da fase de BaM.	30
4.2	Difração de raios X do pó de HA, pó de BaM e cerâmicas HA-BaM.	31
4.3	Espectros ATR-FTIR de HA em pó, BaM em pó e cerâmicas HA-BaM.	35
4.4	Imagens de $\mu - CT$ de cerâmicas HA-BaM: (A) seção longitudinal no centro da amostra, (B) arquitetura porosa 3D (C) seção transversal no centro da amostra e (D) alta ampliação da seção transversal no centro da amostra.	36
4.5	Comparação entre a porosidade total dos monólitos usando o método de Arquimedes e $\mu - CT$	37
4.6	Distribuição do tamanho dos poros nos monólitos HA-BaM.	38
4.7	Resistência à compressão de monólitos HA-BaM.	40

LISTA DE TABELAS

2.1	Razão Ca/P de fosfatos de cálcio (VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004),(GUASTALDI; APARECIDA, 2010).....	11
4.1	Quantidade de fase (massa - %).	32
4.2	Resultados obtidos pela técnica de refinamento de Rietveld para a amostra de HA em pó e cerâmica HA-BaM.....	32
4.3	Resultados obtidos pela técnica de refinamento de Rietveld para a amostra de BaM em pó.	33
4.4	Resultados obtidos pelo refinamento de Rietveld para os valores de 2θ ($^{\circ}$) e índices de <i>Miller</i> das amostras analisadas.....	33
4.5	Propriedades mecânicas de <i>scaffolds</i> de HA-BaM fabricados por prensagem uniaxial (WONGMANEERUNG, 2017).	40
4.6	Resumo das características dos <i>scaffolds</i> fabricados pelo processo de <i>freeze-casting</i> direcional (YIN; STEYL et al., 2023; HO, J. Y. et al., 2024; SIDDIQUI; SALAMON, 2024; THOMAS et al., 2024; SINGH; SOUNDARAPANDIAN, 2019).....	41

Lista de Abreviatura e Siglas

<i>AC</i>	Fosfato de cálcio amorfo
<i>ANOVA</i>	Análise de variância
<i>ATR</i>	Reflectância Total Atenuada
<i>Ba</i>	Bário
<i>BaM</i>	Hexaferrita de bário
<i>BNNTs</i>	Nanotubos unidimensionais de nitreto de boro
<i>Ca</i>	Cálcio
<i>CaCo₃</i>	Carbonato de cálcio
<i>CaTiO₃</i>	Titanato de cálcio
<i>CMP</i>	Metafosfato de cálcio (α, β, γ)
<i>Co</i>	Cobalto
<i>COD</i>	Crystallography Open Database
<i>CPP</i>	Pirofosfato de cálcio
<i>CPPD</i>	Pirofosfato de cálcio di-hidratado
<i>DCP</i>	Mono-hidrogênio fosfato de cálcio
<i>DCPD</i>	Mono-hidrogênio fosfato de cálcio di-hidratado
<i>DRX</i>	Difração de Raios X
<i>Dy</i>	Disprósio
<i>Fe</i>	Ferro
<i>FTIR</i>	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier
<i>Gd</i>	Gadolínio
<i>HA</i>	Hidroxiapatita
<i>HCP</i>	Fosfato heptacálcico
<i>H</i>	Hidrogênio
<i>ICSD</i>	Inorganic Crystal Structure
<i>La</i>	Lantânio
<i>MCPM</i>	Fosfato monocálcico mono-hidratado
<i>MNPs</i>	Nanopartículas magnéticas
<i>Ni</i>	Níquel
<i>Nd</i>	Neodímio
<i>OCF</i>	Fosfato octacálcico

<i>O</i>	Oxigênio
<i>P</i>	Fósforo
<i>Pb</i>	Chumbo
<i>Pr</i>	Praseodímio
<i>Sm</i>	Samário
<i>Sr</i>	Estrôncio
<i>TCP</i>	Fosfato tricálcico ($\alpha, \alpha', \beta, \gamma$)
<i>TDHP</i>	Di-hidrogênio fosfato tetracálcico
<i>TeCP</i>	Fosfato tetracálcico
<i>TiO₂</i>	Titânia
<i>W</i>	Tungstênio
<i>Yb</i>	Itérbio
<i>Zn</i>	Zinco

Lista de Símbolos

A_0	Área de aplicação da carga.
D	Tamanho do cristalito
GoF	Fator de qualidade do ajuste
K	Constante de forma
m_i	Massa da amostra imersa em água destilada
m_s	Massa da amostra seca
m_u	Massa da amostra saturada
R_{exp}	Fator esperado
R_{wp}	Fator de perfil ponderado residual
P_0	Carga máxima
V_{aberto}	Volume dos poros abertos
$V_{aparente}$	Volume aparente
$V_{fechado}$	Volume de poros fechados
V_{solido}	Volume da fração de sólidos
V_{total}	Volume total de poros da amostra
$\%V_x$	Porcentagem do valor de porosidade desejada
β_{FWHM}	Largura à meia altura do pico de difração
θ	Ângulo de Bragg
λ	comprimento de onda da radiação utilizada
μCT	Microtomografia Computadorizada
ρ_{H_2O}	Densidade da água destilada
ρ_x	Densidade do elemento principal da amostra
σ_c	Resistência à compressão

Capítulo 1

Introdução

Neste capítulo, são delineados o contexto e a motivação que fundamentam esta dissertação, seguidos pela definição dos objetivos propostos e pela descrição da estrutura organizacional do trabalho, que orientará o leitor ao longo do texto.

1.1 Contexto e Motivação

As doenças ósseas e fraturas são um grande estorvo para a população mundial, o número de casos existente elevou-se drasticamente à proporção que os indivíduos envelhecem (AGARWAL; GARCÍA, 2015), ao considerar o impacto da taxa de morbidade e mortalidade bem como, os custos de assistência e tratamento médico tem-se uma problemática global ao que diz respeito às fraturas ósseas (CUMMINGS; MELTON, 2002; JOHNELL; KANIS, 2006; BASS et al., 2007; BLIUC et al., 2013; WADE et al., 2014).

Anualmente, mais de 20 milhões de pessoas são prejudicadas devido a perda de tecido ósseo originada por algum tipo de doença ou trauma (HABIBOVIC, 2017). O tratamento de defeitos ósseos custa 5 bilhões de dólares para os Estados Unidos (PEREZ et al., 2018) e aproximadamente 40 bilhões de euros para União Europeia (estima-se que haverá um aumento de 25% até 2025) (HERNLUND et al., 2013). A população idosa é mais suscetível às fraturas osteoporóticas as quais se relacionam diretamente com a baixa densidade óssea do corpo. Em 2050, as fraturas no quadril podem chegar a 8,2 milhões ao supor que existe um aumento de 1% em incidência de acordo com a idade (CUMMINGS; MELTON, 2002). Na América do Norte, Europa, Japão e Austrália a osteoporose afeta aproximadamente 50 milhões de indivíduos (WADE et al., 2014). Nos Estados Unidos avalia-se que a osteoporose atinge mais de 10 milhões de pessoas com idade maior que 50 anos (ROSENWASSER; CUELLAR, 2016).

No Brasil cerca de 10 milhões de brasileiros sofrem com osteoporose e problemas decorrentes de quedas e fraturas. Os custos do tratamento e assistência no Sistema Único de Saúde são consideráveis. Estima-se que esses gastos aumentem para R\$ 160 milhões até 2050 (CARVALHO; ANDRADE, 2019). A investigação conduzida por GUEDES (2022) acerca das Fraturas do Fêmur em Idosos no Brasil, no período de 2008 a 2018, documentou 478274 casos de internações por

essa condição em pessoas com 60 anos ou mais nos hospitais públicos do país, acarretando em despesas de tratamento que excederam 1 bilhão de reais, com uma prevalência 1,7 vezes superior em mulheres em comparação com homens, evidenciando que a maioria das admissões relacionadas a essas fraturas ocorreu no sexo feminino, com uma proporção de 68,05% em contraposição aos 31,95% do sexo masculino, destacando a vulnerabilidade desse grupo a complicações e óbitos devido a múltiplas comorbidades.

Ao longo da vida calcula-se que aproximadamente 50% das mulheres e 20% dos homens irá sofrer algum tipo de fratura (ROUX et al., 2014). Conforme, o tipo fratura algumas pessoas tornam-se dependentes de terceiros ou ficam com algum tipo de seqüela, conseqüentemente a qualidade de vida é modificada pois, há prejuízos quanto suas funções física e emocional, além do mais, existe o risco de que se suceda uma refratura no mesmo local (CUMMINGS; MELTON, 2002; JOHNNELL; KANIS, 2006; BASS et al., 2007; BLIUC et al., 2013; WADE et al., 2014).

A contribuição da engenharia é essencial na criação de uma vasta gama de dispositivos médicos, abrangendo desde suturas e cateteres até válvulas cardíacas, marca-passos, implantes mamários, placas de fixação de fraturas, pinos e parafusos ortopédicos, diversas formulações de preenchimento e fios ortodônticos, ressaltando a indispensabilidade de materiais biotoleráveis, também conhecidos como biomateriais, para assegurar sua compatibilidade com o corpo humano, livre de efeitos adversos (DOROZHKIN, 2020). WILLIAMS (2009) define biomaterial como uma substância concebida para assumir uma configuração que, isoladamente ou integrada a um sistema complexo, é empregada para influenciar, através do controle das interações com elementos de sistemas biológicos, o desenvolvimento de procedimentos terapêuticos ou diagnósticos, tanto na medicina humana quanto na veterinária.

Um tratamento comum para fraturas ósseas consiste na inserção de próteses ortopédicas, predominantemente de metal, que auxiliam na cicatrização de fraturas não unidas e na recuperação parcial da função dos pacientes, no entanto, as próteses ortopédicas atuais não possibilitam que os pacientes retornem aos seus estilos de vida ativos anteriores à fratura, relatos indicam que a vida útil média dessas próteses é de apenas 10 a 15 anos, o que implica em múltiplas cirurgias adicionais e dispendiosas para substituí-las, especialmente para os pacientes mais jovens, vários fatores contribuem para a falha desses implantes, incluindo osseointegração incompleta e prolongada (ou seja, a falta de uma conexão adequada entre a prótese e o osso adjacente) e/ou sobrecarga mecânica intensa (causada por disparidades nas propriedades mecânicas entre a prótese e o osso circundante) (TRAN; WEBSTER, 2022).

Biomateriais metálicos são amplamente utilizados em implantes devido à sua alta resistência ao desgaste e ao impacto, mas apresentam desvantagens, como baixa biocompatibilidade e susceptibilidade à corrosão em ambientes fisiológicos. Além disso, ligas metálicas podem liberar partículas devido ao desgaste ou à degradação química, potencialmente causando complicações e a necessidade de remoção do implante. A interação dos implantes com várias células pode contribuir para falhas devido ao efeito de blindagem de tensão (em termos simples, o osso “enfraquece” porque o implante “protege” o osso da tensão que ele deveria receber) (AL MAHMUD et al., 2023).

Ligas metálicas como aço inoxidável, titânio e cobalto-cromo são amplamente utilizadas em

implantes biomédicos devido às suas excelentes propriedades mecânicas e alta resistência à corrosão. No entanto, cada uma dessas ligas enfrenta desafios específicos. O aço inoxidável, por exemplo, oferece boa ductilidade e resistência à fadiga, mas possui limitações em funcionalidades biológicas essenciais e não é adequado para contato direto com a corrente sanguínea. As ligas de titânio, por sua vez, são reconhecidas por sua baixa densidade, alta resistência mecânica, resistência à corrosão e excelente biocompatibilidade, devido à formação de óxidos superficiais estáveis e bioinertes. Contudo, o processamento dessas ligas é desafiador, devido ao baixo coeficiente de encruamento, além de seus produtos de corrosão apresentarem alta toxicidade no organismo. Já as ligas de cobalto-cromo, apesar de exibirem elevada resistência à corrosão e ao desgaste, têm a desvantagem de liberar íons metálicos que podem desencadear reações imunológicas adversas (JAGADEESH; SETTI, 2021).

Para enfrentar esses desafios, o tratamento das doenças ósseas inclui o emprego de células, fatores de crescimento e substitutos ósseos como os biomateriais, que possuem propriedades de biocompatibilidade, osteocondutividade e osteoindutividade (MARTIN; BETTENCOURT, 2018; FICAI; MARQUES; FERREIRA, 2014; LANDI et al., 2007). Diversas pesquisas científicas são concretizadas para a criação de novos materiais para que seja obtido uma composição análoga à do osso natural por ser conveniente para os substitutos de ossos artificiais (FICAI; MARQUES; FERREIRA, 2014; ISHIKAWA et al., 2018). Estudos contemporâneos sugerem o uso de células-tronco mesenquimais humana juntamente com biomateriais para induzir a regeneração óssea (BARBANTI BRODANO et al., 2018; BHUIYAN et al., 2017).

Os desafios atuais para substitutos ósseos artificiais residem na escassez de biomateriais com resistência mecânica e composição química adequadas, capazes de atender aos padrões clínicos. Cerâmicas comuns como a hidroxiapatita (HA) são amplamente utilizadas devido à sua biocompatibilidade, semelhança com a fase mineral do osso, bioatividade, osteocondutividade e capacidade de reabsorção, aparecendo em diversas formas, como cimentos, revestimentos e implantes. No entanto, as cerâmicas de fosfato de cálcio possuem fragilidade mecânica intrínseca, o que representa uma limitação importante. Além disso, a necessidade de porosidade, essencial para o transporte de oxigênio, nutrientes e resíduos, restringe ainda mais seu uso em regiões ósseas sujeitas a cargas significativas (YIN; STEYL et al., 2023; THOMAS et al., 2024).

Nesse contexto, as nanopartículas magnéticas têm despertado crescente interesse devido ao seu potencial em aplicações biomédicas, particularmente em tratamentos para doenças como o câncer e na liberação controlada de medicamentos, que podem ser direcionados a locais específicos por meio de campos magnéticos (TAMPIERI et al., 2012; TORRES-CADENAS et al., 2011). Estudos indicam que os campos magnéticos são capazes de estimular osteoblastos, aumentando a expressão de fatores de crescimento e acelerando a formação óssea. Essa influência positiva dos campos magnéticos também contribui para a melhoria da integração de implantes, promovendo maior densidade óssea, aumento do conteúdo de cálcio e melhor consolidação de fraturas. Estruturas magnéticas compostas por hidroxiapatita demonstram influenciar positivamente a adesão, proliferação e diferenciação celular, especialmente em estruturas com maior conteúdo magnético, que podem responder a campos magnéticos externos, potencializando os efeitos estimulantes nas células ósseas (ZENG et al., 2012).

Além dos benefícios biológicos associados às nanopartículas magnéticas e à interação com campos magnéticos, existe um crescente interesse em explorar como a integração de materiais magnéticos em cerâmicas pode impactar suas propriedades mecânicas e funcionais. Pesquisas anteriores indicam que cerâmicas de hidroxiapatita e hexaferrita de bário (BaM) têm sido produzidas por prensagem uniaxial sem controle de porosidade. A integração de materiais magnéticos, como a hexaferrita de bário, tem sido considerada promissora para aumentar a resistência mecânica desses materiais (JARUPPOM; JAITA, 2015; WONGMANEERUNG, 2017). No entanto, até o momento, investigações detalhadas sobre o desenvolvimento de porosidade controlada nessas cerâmicas ainda não foram realizadas.

O método de *freeze-casting* surgiu como uma abordagem inovadora na produção de materiais com estruturas porosas organizadas, sendo reconhecido por sua economia, simplicidade, sustentabilidade ambiental e flexibilidade (FARHANGDOUST et al., 2013; HONG et al., 2011; SILVA; NUNES; SOUZA et al., 2015). O processo envolve a preparação de uma suspensão de partículas dispersas em um solvente líquido, seguida de solidificação direcional e controlada. Durante esse processo, as partículas são capturadas entre os cristais formados. A subsequente sublimação do solvente, do estado sólido para o gasoso, resulta na formação de um corpo verde frágil. Posteriormente, a amostra pode ser sinterizada para consolidar e densificar suas paredes. Esse processo agrega as partículas sólidas e degrada o aglutinante e o dispersante, resultando em uma arquitetura única, onde a estrutura porosa aberta replica o molde dos cristais congelados do solvente (MIAO et al., 2024; DEVILLE; SAIZ; TOMSIA, 2006; YIN; JEYAPALINA; NALEWAY, 2021). Neste estudo, o canfeno será escolhido como solvente devido à sua capacidade de oferecer maior flexibilidade ao processo, permitindo a sublimação em condições de temperatura e pressão ambiente, sem a necessidade de um liofilizador. Além disso, a capacidade do canfeno de formar estruturas dendríticas o torna uma escolha apropriada como veículo de congelamento, favorecendo a formação de materiais porosos (SILVA; NUNES; DINIZ DA COSTA et al., 2015; SINGH; SOUNDARAPANDIAN, 2018).

O processo de *freeze-casting* tem sido amplamente explorado para a produção de materiais porosos devido à sua flexibilidade e capacidade de formar estruturas controladas. No entanto, sua aplicação na fabricação de *scaffolds* compostos de hidroxiapatita e hexaferrita de bário ainda não foi investigada. Este estudo propõe a hipótese de que a incorporação de hexaferrita de bário em cerâmicas à base de hidroxiapatita, produzidas pelo *freeze-casting*, possibilita o desenvolvimento de materiais porosos com propriedades mecânicas e estruturais ajustáveis, adequados para aplicações em engenharia de tecidos ósseos. Assim, o presente estudo busca sintetizar hexaferrita de bário por meio do método sol-gel e avaliar seu impacto em cerâmicas à base de hidroxiapatita, produzidas via *freeze-casting*.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivos Gerais

O presente estudo visa analisar os efeitos da incorporação de hexaferrita de bário nas propriedades mecânicas e na estrutura porosa de monólitos cerâmicos de hidroxiapatita fabricados pelo

processo de *freeze-casting*.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar hexaferrita de bário por meio do processo sol-gel.
- Avaliar e caracterizar o efeito da temperatura de calcinação da hexaferrita de bário na formação das diferentes fases.
- Produzir monólitos cerâmicos porosos utilizando diferentes concentrações de hexaferrita de bário pela rota de *freeze-casting*.
- Caracterizar as propriedades físico-químicas e mecânicas dos monólitos cerâmicos de hidroxiapatita incorporados com hexaferrita de bário.
- Avaliar a influência da concentração de hexaferrita de bário nas propriedades mecânicas, estruturais e porosas dos monólitos cerâmicos de hidroxiapatita.

1.3 Disposição dos Capítulos

A dissertação está estruturada em cinco capítulos. O Capítulo 1 introduz o contexto e a motivação da pesquisa, define os objetivos e descreve a organização do trabalho. O Capítulo 2 explora os conceitos fundamentais, incluindo engenharia de tecidos e biocerâmicas, com foco em matérias-primas como hidroxiapatita e hexaferrita de bário, além do processo de *freeze-casting*. No Capítulo 3, são detalhados os procedimentos das técnicas sol-gel e *freeze-casting*, e os métodos de caracterização das amostras são apresentados. O Capítulo 4 discute os resultados obtidos com as técnicas analíticas: Difração de Raios X, Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, Avaliação da Porosidade (Princípio de Arquimedes e Microtomografia Computadorizada) e Teste de Compressão. Finalmente, o Capítulo 5 expõe as conclusões do estudo.

Capítulo 2

Fundamentação Teórica

Neste capítulo, são explorados os conceitos fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, abrangendo desde os princípios da engenharia de tecidos até a análise detalhada de biomateriais, com foco particular em biocerâmicas. São discutidos aspectos essenciais relacionados às matérias-primas, como hidroxiapatita e hexaferrita de bário, além de uma descrição minuciosa do processo de *freeze-casting*.

2.1 Engenharia de Tecidos

A engenharia de tecidos engloba pesquisas de diversas áreas como biologia, ciências da saúde, ciências dos materiais e engenharia. Abrange conhecimentos científicos e tecnológicos em seu emprego para restaurar, manter ou melhorar os órgãos e tecidos vivos (GRIFFITH, 2002; LANGER; VACANTI, 1993; SKALAK, 1993; TABATA, 2009). Segundo VIG e FERNANDES (2022), a engenharia de tecido trata defeitos ou distúrbios ósseos, sintetizando substitutos ósseos tridimensionais com integração de células.

O osso natural é o tecido primário do sistema esquelético, formado por constituintes inorgânicos (principalmente a hidroxiapatita) e orgânicos, com a parte inorgânica correspondendo a 70% do peso do osso (WEI; MA, 2004; SHAO, H. et al., 2018; FAN; JAHED; KLAVINS, 2021). Os defeitos ósseos mais importantes são originados por traumas, deformidades congênitas e deformações patológicas, sendo que o tratamento desses defeitos pode incluir substitutos ósseos e enxertos (ZIRAK et al., 2021). De modo geral, o osso possui uma capacidade singular de cicatrização, permitindo que defeitos ósseos menores que o tamanho crítico cicatrizem naturalmente (HO-SHUI-LING et al., 2018; LI et al., 2021). No entanto, para fraturas ósseas mais complexas, a reparação óssea pode não ocorrer de forma adequada, exigindo a intervenção de estratégias terapêuticas externas para promover a recuperação do tecido ósseo.

Os enxertos podem ser classificados como: (i) enxerto autógeno, obtido e transplantado de um mesmo indivíduo; (ii) enxerto alógeno, adquirido de um indivíduo e enxertado em outro indivíduo da mesma espécie; (iii) enxerto xenógeno, caracterizado pelo transplante ósseo entre indivíduos de diferentes espécies e o (iv) aloplástico, que é feito de forma sintética (SOUZA et al., 2008; SCHEL-

LER; KREBSBACH; KOHN, 2009; PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2010; MARTIN; BETTENCOURT, 2018).

Clinicamente, os autoenxertos ainda são considerados o padrão-ouro para substituição óssea por serem osteocondutores (facilitam o crescimento ósseo), osteoindutores (estimulam a diferenciação celular para formação óssea) e angiogênicos (promovem a formação de novos vasos sanguíneos), além de a rejeição imunológica não ser um problema. Em contrapartida, existe uma limitação devido a este ser uma fonte limitada e à morbidade no local doador, além de ser um procedimento cirúrgico que exige grande durabilidade (ZHANG et al., 2019; LI et al., 2021; CHEN, S. et al., 2023). No entanto, os enxertos alógenos e xenógenos têm o potencial de transferir patógenos, ou seja, doenças (SOUZA et al., 2008; SCHELLER; KREBSBACH; KOHN, 2009; PÉREZ-SÁNCHEZ et al., 2010; KUMAR; FATHIMA; VINITHA, 2013).

Para superar as limitações mencionadas acima e impulsionar o reparo ósseo sem causar risco ao paciente, diversas pesquisas tem sido realizadas com a finalidade de se obter enxertos ósseos sintéticos que forneçam maior segurança, baixo custo e que seja simples quanto ao seu emprego (MARTIN; BETTENCOURT, 2018; HONGGI et al., 2023). Tais substitutos sintéticos podem ser originados por intermédio dos biomateriais (KUMAR; FATHIMA; VINITHA, 2013). Na área da engenharia de tecidos ósseos, os materiais utilizados para construir estruturas de suporte, chamadas de “*scaffolds*”, são geralmente agrupados em três categorias principais: cerâmicas, polímeros sintéticos e polímeros naturais (MURPHY et al., 2013).

Os avanços científicos recentes em biomateriais e terapias celulares têm impulsionado o desenvolvimento de novas abordagens para reparação de tecidos ósseos, como a engenharia de tecidos ósseos. Essa técnica emprega biomateriais que atuam como estruturas de suporte (também chamadas de arcabouços e/ou andaimes), juntamente com células-tronco e fatores que estimulam o crescimento e a diferenciação celular, conhecidos como a tríade da engenharia de tecidos. Essa abordagem inovadora busca impulsionar a regeneração e possibilitar a criação de tecidos funcionais. Com o potencial de revolucionar a medicina regenerativa, ela oferece soluções eficazes para reparar tecido ósseo danificado e avançar no desenvolvimento de tecidos personalizados para diversas aplicações médicas. No âmbito da engenharia de tecidos, existem três componentes principais: (1) um andaime que fornece uma estrutura e um substrato adequado para o crescimento e desenvolvimento dos tecidos, (2) uma fonte de células que facilita a formação do tecido necessário e (3) fatores de crescimento ou estímulos biofísicos que guiam o crescimento e a diferenciação das células dentro do andaime (AMINI; LAURENCIN; NUKAVARAPU, 2013; MURPHY et al., 2013). Neste contexto, os biomateriais desempenham um papel fundamental, sendo essenciais para a construção de estruturas que promovem a regeneração óssea.

2.2 Biomateriais

Desde tempos antigos, os biomateriais têm sido empregados na história da humanidade, como evidenciado pelos registros de civilizações antigas, incluindo os egípcios que utilizavam olhos, orelhas, dentes e narizes artificiais em múmias, e outras culturas, como os chineses e indianos, que

recorriam a ceras, colas e tecidos para reconstruir partes do corpo com deficiências. Ao longo dos séculos, avanços notáveis em materiais sintéticos, técnicas cirúrgicas e métodos de esterilização permitiram uma ampla diversificação no uso de biomateriais na prática médica atual, abrangendo implantes (suturas, placas ósseas, substituições articulares, ligamentos, enxertos vasculares, válvulas cardíacas, lentes intraoculares e implantes dentários), bem como dispositivos médicos (marca-passos, biossensores, corações artificiais e tubos de sangue) os quais são amplamente empregados para substituir ou restaurar funções em tecidos ou órgãos danificados, promover cicatrização, corrigir anomalias e, assim, melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (RAMAKRISHNA et al., 2001).

A Conferência do Instituto Nacional de Desenvolvimento de Consenso em Saúde em 1982 definiu o termo biomaterial como qualquer substância (que não sejam drogas) ou combinação de substâncias, desenvolvidas de modo artificial ou natural, com capacidade de utilização durante o decorrer de um tempo, que interagem com sistemas biológicos para que trate, aumente ou substitua qualquer tecido, órgão ou função do corpo (WILLIAMS, 1987). Ao levar em consideração os fundamentos de novas tecnologias WILLIAMS (2009) propõem uma nova maneira quanto a definição de biomateriais como uma matéria desenvolvida com o propósito de adotar uma configuração que, por si só ou como parte integrante de um sistema complexo, que é aplicada para influenciar, por meio do controle de interações com elementos de sistemas biológicos, o rumo de qualquer procedimento terapêutico ou diagnóstico, fomentando que são todos materiais que são empregados na medicina quanto veterinária.

Para HENCH (1980) e HENCH e POLAK (2002), a primeira geração de biomateriais foi caracterizada pelo desenvolvimento dos materiais bioinertes, no intuito de limitar significativamente a reação do corpo estranho no organismo. Já, a segunda geração foi marcada devido ao progresso de materiais bioativos e biodegradáveis, o qual solucionou o problema de interface pois, o corpo estranho é substituído por tecidos em regeneração. Na terceira geração, os materiais foram concebidos para estimular respostas celulares específicas no nível molecular. NAVARRO et al. (2008) destaca que essas gerações não devem ser interpretadas como uma sequência natural de acontecimentos no decorrer do tempo ou seja, em seu sentido cronológicos, mas como sentido conceituais, pois cada geração representa uma evolução nos requisitos e propriedades dos materiais envolvidos. Além, dos materiais que cada nova geração traz não eliminar de modo obrigatório o uso de anteriores.

Os biomateriais devem atender algumas condições específicas para que exista êxito quanto sua incorporação e funcionalidade, como (PEREIRA; VASCONCELOS; ORÉFICE, 1999; TABATA, 2009; PEREZ et al., 2018): i) *biocompatibilidade* - devem exibir características físicas e biológicas que sejam compatíveis com os tecidos vivos do corpo hospedeiro, a fim de promover uma resposta adequada sem provocar uma resposta imune logo, o efeito do ambiente orgânico no material e o efeito do material no organismo devem ser analisados; ii) *biodegradabilidade* - como o osso substitui o biomaterial, ele fornece propriedades mecânicas de suporte para resistir às forças de carga e distribuir uniformemente as tensões; iii) *propriedades superficiais e porosidade adequadas* - para influenciar a proliferação e diferenciação celular; iv) *propriedades osteoindutoras e osteocondutoras* - para recrutar osteoprogenitores para a região do defeito e fornecer uma liberação controlada de sinais de diferenciação.

A classificação dos biomateriais pode ser dada conforme sua origem, seja biológicos, sintéticos e aloplásticos (polímeros, metais, cerâmicas e compósitos) ou em biomateriais obtidos por intermédio de resposta induzida junto ao meio biológico envolvido (bioativos, bioinerte e bioabsorvíveis) (PIRES; BIERHALZ; MORAES, 2015). Ao considerar as diferentes classificações dos biomateriais, é importante destacar as biocerâmicas, que têm se mostrado uma escolha promissora para a substituição de tecido ósseo.

As biocerâmicas têm sido empregadas para substituir tecido ósseo por várias razões, devido às suas propriedades únicas e vantagens como biomateriais (KAWACHI et al., 2000; ABUKAWA et al., 2006; MURPHY et al., 2013):

- Similaridade com o componente inorgânico do osso: apresentam uma estrutura semelhante ao mineral presente no osso, como hidroxiapatita e fosfato de cálcio. Essa semelhança torna esses materiais compatíveis com o osso natural e facilita a sua integração no tecido ósseo.
- Biocompatibilidade: significa que têm a capacidade de interagir favoravelmente com os tecidos biológicos sem causar reações adversas ou resposta imunológica negativa. Essa característica é essencial para evitar complicações e permitir a regeneração óssea adequada.
- Osteocondutividade: fornecem um suporte físico tridimensional para o crescimento e migração das células ósseas, promovendo a regeneração óssea.
- Ligação direta ao osso: têm afinidade para se ligar diretamente ao tecido ósseo, o que é benéfico para a estabilidade do implante e para a formação de uma interface sólida entre o material e o osso adjacente.
- Baixa resposta imunológica: A composição das biocerâmicas geralmente não envolve proteínas ou outros componentes que possam desencadear uma resposta imunológica indesejada, reduzindo assim o risco de rejeição.
- Biodegradabilidade controlada: Algumas biocerâmicas são projetadas para se degradarem ao longo do tempo, permitindo que o osso se regenere e substitua gradualmente o material implantado. Isso é especialmente importante em procedimentos de reparação óssea a longo prazo.

2.2.1 Biocerâmicas

No contexto atual, os biomateriais cerâmicos têm sido amplamente investigados devido às suas propriedades que os tornam ideais para a substituição de tecido ósseo. Esses materiais possuem uma estrutura semelhante ao componente inorgânico do osso, o que favorece a integração com o tecido ósseo, e apresentam características como alta biocompatibilidade, capacidade de osteoindução e osteocondutividade. Além disso, as biocerâmicas possuem a vantagem de não conter proteínas em sua composição, evitando respostas imunológicas indesejadas, e apresentam uma degradação lenta ao longo do tempo. Outra vantagem é a possibilidade de modificar o tamanho dos poros, o que permite um adequado transporte de nutrientes e oxigênio, além de favorecer a adesão e

diferenciação celular, características essenciais para a formação óssea (ABUKAWA et al., 2006; BELLUOMO; KHODAEI; YAVARI, 2022).

Biocerâmicas são materiais cerâmicos especialmente desenvolvidos para apresentar um comportamento fisiológico específico, tornando-os adequados para serem utilizados como componentes em dispositivos protéticos ou órgãos internos artificiais (HULBERT et al., 1982).

Quanto à resposta interfacial provocadas pelas interações biológicas entre o implante e o tecido receptor as biocerâmicas podem ser classificadas como (GUASTALDI; APARECIDA, 2010; VALLET-REGÍ, 2010; ORÉFICE; PEREIRA; MANSUR, 1987):

Cerâmicas Inertes - em termos biológicos, não existe um material totalmente inerte, já que todos provocam alguma resposta mínima no organismo. A ligação entre a cerâmica e o tecido vizinho ocorre por meio de um ancoramento mecânico. Conseqüentemente, forma-se uma camada fina de tecido fibroso ao redor do implante. Exemplos dessas cerâmicas incluem a zircônia e a alumina.

Cerâmicas Porosas - apresenta espaços vazios (poros) em sua composição, os poros são interconectados com um tamanho suficiente para que eles possam hospedar componentes celulares e extracelulares dos ossos além dos vasos sanguíneos, permitindo o crescimento do tecido. Esse crescimento resulta em uma fixação mecânica devido ao osso que cresce dentro do material, conhecida como fixação biológica. Quando materiais bioativos são usados, ocorre a fixação bioativa. Exemplos incluem os vidros bioativos, alumina, titânia e fosfatos de cálcio.

Cerâmicas Bioativas - é um material cerâmico que, ao entrar em contato com o tecido biológico, desencadeia uma resposta positiva do organismo. Isso leva à formação de uma camada de hidroxiapatita em sua superfície. Quando implantada no corpo, essa formação de hidroxiapatita permite que a cerâmica se ligue ao tecido ósseo circundante, promovendo a integração do implante com o osso. Esse processo é chamado de fixação bioativa, o que aumenta a estabilidade e a durabilidade do implante. Os tipos mais estudados para recuperação e substituição de ossos são os vidros bioativos, vitrocerâmicas e cerâmicas de fosfato de cálcio.

Cerâmicas Bioabsorvíveis - apresenta a capacidade de serem gradualmente absorvidas e metabolizadas pelo organismo ao longo do tempo. Esses materiais são projetados para desempenhar seu papel temporário no processo de cicatrização e regeneração do tecido, mas, ao mesmo tempo, serem gradualmente reabsorvidos pelo corpo, sem a necessidade de remoção cirúrgica após a sua função ter sido cumprida. Alguns exemplos desses materiais são o gesso e o fosfato tricálcico.

Cerâmicas são compostos não metálicos com estrutura cristalina, são conhecidas por sua alta rigidez, tornando-as populares na engenharia de tecidos ósseos. Todavia, são frágeis, degradam lentamente e podem permanecer no corpo por meses ou anos (MURPHY et al., 2013). As cerâmicas de fosfato de cálcio têm se destacado entre as biocerâmicas devido à sua notável semelhança com a matriz óssea.

2.2.1.1 Fosfatos de Cálcio

Os fosfatos de cálcio são uma categoria de materiais cerâmicos que têm sido extensivamente investigados no campo da engenharia de tecidos para reposição e regeneração do tecido ósseo devido às suas notáveis características. Entre os principais atributos, destacam-se sua excelente biocompatibilidade, capacidade de serem bioativos, ausência de toxicidade, variação nas taxas de degradação e habilidade de promover o crescimento ósseo (osteocondutividade). Sua classificação é determinada pela razão molar entre os átomos de cálcio e fósforo, conhecida como razão Ca/P. Essa razão varia de 0,5 a 2,0, conforme apresentado na tabela 2.1. De modo geral, é factível a síntese desses materiais através da precipitação a partir de soluções contendo íons de cálcio e fosfato, sob diferentes condições alcalinas ou ácidas (KAWACHI et al., 2000; VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004; GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

Tabela 2.1: Razão Ca/P de fosfatos de cálcio (VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004),(GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

Tipo de fosfato de cálcio	Acrônimo	Fórmula química	Ca/P
Fosfato tetracálcico	TeCP	$Ca_4O(PO_4)_2$	2,0
Hidroxiapatita	HA	$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$	1,67
Fosfato de cálcio amorfo	ACP	$Ca_3(PO_4)_2 \cdot nH_2O$	1,5
Fosfato tricálcico (α , α' , β , γ)	TCP	$Ca_3(PO_4)_2$	1,5
Fosfato octacálcico	OCP	$Ca_8H_2(PO_4)_6 \cdot 5H_2O$	1,33
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio di-hidratado	DCPD	$CaHPO_4 \cdot 2H_2O$	1,0
Mono-hidrogênio fosfato de cálcio	DCP	$CaHPO_4$	1,0
Pirofosfato de cálcio	CPP	$Ca_2P_2O_7$	1,0
Pirofosfato de cálcio di-hidratado	CPPD	$Ca_2P_2O_7 \cdot 2H_2O$	1,0
Fosfato heptacálcico	HCP	$Ca_7(P_5O_{16})_2$	0,7
Di-hidrogênio fosfato tetracálcico	TDHP	$Ca_4H_2P_6O_{20}$	0,67
Fosfato monocálcico mono-hidratado	MCPM	$Ca(H_2PO_4)_2 \cdot H_2O$	0,5
Metafosfato de cálcio (α , β , γ)	CMP	$Ca(PO_3)_2$	0,5

Uma das características mais relevantes dos fosfatos de cálcio, que tem sido extremamente investigada em várias aplicações e que pode fornecer informações do seu desempenho *in vivo*, é a sua solubilidade em água. De maneira geral, quanto maior for a razão Ca/P , menor será a solubilidade. Nesse contexto, em pH fisiológico, a solubilidade dos fosfatos de cálcio e, conseqüentemente, sua degradação *in vivo*, segue a seguinte ordem: MCPM > α -TCP > DCPD > DCP > OCP > β -TCP > HA. A hidroxiapatita tem sido o principal cerâmico utilizado entre os fosfatos de cálcio, devido à sua notável semelhança química e estrutural com a fase mineral encontrada em ossos e dentes, além de sua solubilidade controlada, que favorece a degradação e regeneração óssea, conforme destacado anteriormente. Esse material tornou-se a escolha preferencial para aplicações médicas, ortopédicas e odontológicas, sendo empregado tanto como recobrimento em implantes quanto na fabricação de materiais sólidos para substituição e regeneração de tecido ósseo (GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

2.3 Matéria-prima

2.3.1 Hidroxiapatita

A investigação realizada por J. Y. KIM et al. (2000) revela que a apatita é representada pela fórmula geral $M_{10}(PO_4)_6Z_2$, na qual M indica o cátion bivalente e Z refere-se ao ânion monovalente. As características específicas e o nome de cada composto apatítico são influenciados pelos valores específicos de M e Z. Para o caso da hidroxiapatita, o cátion bivalente (M) é representado pelo íon cálcio (Ca^{2+}), enquanto Z é o ânion hidroxila (OH^-), portanto, essa cerâmica de fosfato de cálcio possui a fórmula estequiométrica dada por $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ com razão Ca/P de fosfato de cálcio de 1,67 (VALLET-REGÍ; GONZÁLEZ-CALBET, 2004; GUASTALDI; APARECIDA, 2010).

A hidroxiapatita pode ser obtida tanto de forma natural quanto sintética. Sua estrutura cristalina pode adotar uma configuração hexagonal com grupo espacial $P 6_3/m$, presente em ossos e dentes, ou monoclinica com grupo espacial $P 2_1/b$, encontrada no esmalte dentário (ASTALA; STOTT, 2005; XUE et al., 2016; JAZAYERI et al., 2018; HUANG; YOSHIMURA, 2023). A variação na distribuição de íons OH^- possibilita a identificação de dois tipos distintos de hidroxiapatita: (i) HA estequiométrico (ou HA hexagonal) e o (ii) HA monoclinico (FIUME et al., 2021).

Na estrutura hexagonal (figura 2.1), os íons Ca^{2+} , PO_4^{3-} e OH^- estão distribuídos de maneira simétrica na célula unitária de HA, que contém 10 átomos de Ca^{2+} em 2 locais, 6 íons PO_4^{3-} em tetraedros, e 2 íons OH^- ao redor dos íons Ca^{2+} nas extremidades da célula unitária (FILIP et al., 2022).

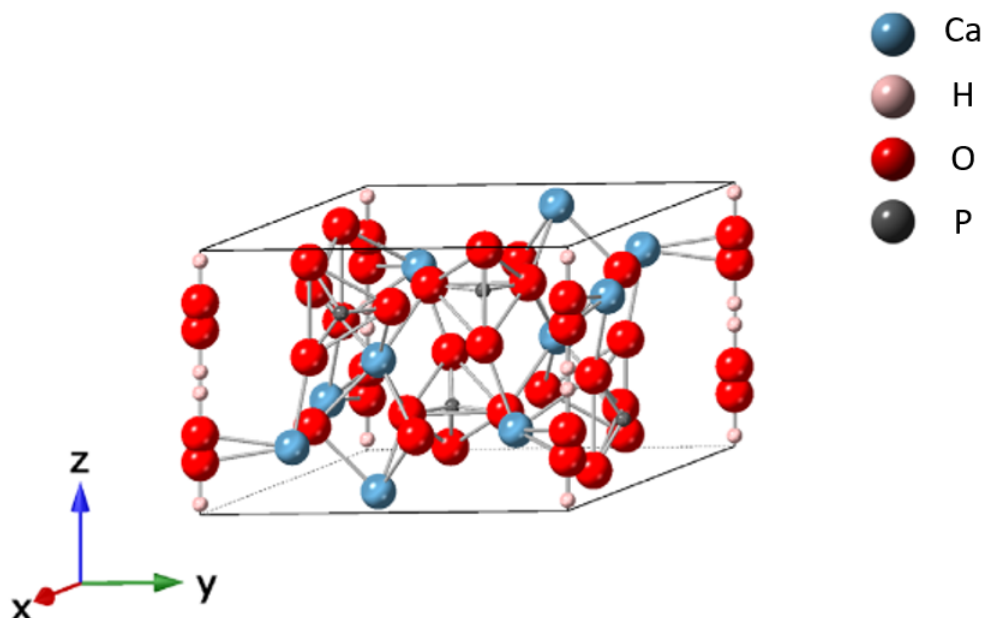


Figura 2.1: Estrutura molecular da hidroxiapatita — perspectiva da célula unitária da estrutura cristalina hexagonal (FILIP et al., 2022).

Nas últimas décadas, aprimoraram-se métodos de síntese para produzir nano-HA, com variadas condições de processamento. Cada abordagem condensa diferentes parâmetros visando à síntese em escala nanométrica. Pesquisadores, com diversos níveis de sucesso, exploram essas rotas que impactam as propriedades da matriz de HA (VIANA et al., 2020). A seguir, uma breve exposição desses métodos.

Ao examinar as contribuições de RAMACHANDRA RAO e KANNAN (2002), PRAMANIK et al. (2007), EBRAHIMI-KAHRIZSANGI, NASIRI-TABRIZI e CHAMI (2011), FAHAMI, EBRAHIMI-KAHRIZSANGI e NASIRI-TABRIZI (2011), FAHAMI, NASIRI-TABRIZI e EBRAHIMI-KAHRIZSANGI (2012), W.-F. HO et al. (2013), HATTORI et al. (2015), BULINA, CHAIKINA et al. (2016) e FAHAMI, NASIRI-TABRIZI, BEALL et al. (2017), é notório que o **método físico**, também conhecido como abordagem “de cima para baixo” (*Top-Down*), emprega forças externas, como temperatura ou pressão, para iniciar reações sem a necessidade de solventes, sendo comumente utilizado em produções em larga escala. Contudo, apresenta limitações no controle do tamanho e da morfologia dos materiais sintetizados. Esse método se desdobra em duas formas principais: o *método de estado sólido*, que utiliza uma alta faixa de temperatura (500 - 1400 °C) para iniciar a reação entre precursores de cálcio e fosfato, e a *técnica mecanoquímica*, na qual os precursores são pesados e peneirados, misturados em água ou acetona, moídos em moinho de bolas com esferas de zircônia e, após secagem, sinterizados a 1100 °C. Esta última depende da força mecânica para resultar em HA nanométrico.

Os autores KAKIAGE, IWASE e KOBAYASHY (2015), PENG et al. (2015), ANDRADE et al. (2016), BARANDEHFARD et al. (2016) e RAMAKRISHNAN et al. (2016), oferecem uma visão esclarecedora sobre o assunto, destacando que o **método químico** para a síntese de HA envolve a mistura de precursores de cálcio e fosfato em proporções molares estequiométricas, visando reações controladas “de baixo para cima” (*Bottom-Up*). Utilizando geralmente nitrato de cálcio e hidrógeno fosfato de amônio, esses métodos são conduzidos em soluções aquosas ou solventes orgânicos, em diferentes faixas de temperatura, onde o pH desempenha papel crucial. Destacam-se o *método de precipitação química*, considerado o mais comum, que utiliza a insolubilidade da HA em faixas de pH mais elevadas, envolvendo adição gotejada de precursores, otimização de faixas de pH, lavagem pós-síntese e calcinação a 650 °C. HSIEH et al. (2001), KIM e KUMTA (2004), KURIAKOSE e KALKURA (2004), J. CHEN et al. (2011) e ASRI et al. (2016), argumentam que o *método sol-gel* destaca-se pela mistura em nível atômico/molecular, resultando em homogeneidade e pó em nanoescala. Segundo SADAT-SHOJAY et al. (2013), WU et al. (2013), AN et al. (2016), SIERRA-PALLARES et al. (2016) e ZHOU et al. (2017), o *método hidrotérmico/solvotermal* varia o solvente, utilizando água ou solventes orgânicos, em um processo que inclui mistura, reação em autoclave e posterior secagem e calcinação. Para WU et al. (2013), BAKHTIARI et al. (2016), MA et al. (2016) e A. WANG et al. (2016), a *técnica de emulsão* oferece controle preciso da morfologia, enquanto BRUNDAVANAM, JAI POINERN e FAWCETT (2015), UTARA e KLINKAEWNARONG (2015), BISWAS et al. (2015) e BOUYARMANE et al. (2016), realçam que a *técnica sonoquímica*, com tratamento ultrassônico, destaca-se como promissora na síntese de HA com propriedades específicas.

Os CUNEYTT TAS (2000), X. WANG et al. (2002), GOPI et al. (2014) e LEENA et al. (2016),

destacam a importância da técnica biomimética na produção de HA para aplicações biomédicas, descrevendo uma estratégia que envolve a imersão de precursores de cálcio e fosfato em um fluido corporal simulado, com uma meticulosa mistura gota a gota e agitadas durante um tempo, resultando em um precipitado seco calcinado em temperaturas elevadas. WAN et al. (2007), enfatiza a inovação de usar cascas de banana com pectina como agente redutor, introduzindo uma abordagem sustentável. SOBCZAK, KOWALSKI e WZOREK (2009) e KUSRINI et al. (2012) descrevem um processo abrangente que envolve a rigorosa limpeza, lavagem e calcinação do osso bovino para obter HA, enquanto para a obtenção de nano-HA, as amostras passam por moagem e ultrassonificação antes da calcinação, ressaltando uma combinação de métodos convencionais e inovadores que proporcionam HA com propriedades específicas para aplicações biomédicas avançadas.

Segundo SAXENA, SHUKLA e PANDEY (2019), em virtude de suas notáveis propriedades de bioatividade, osteocondutividade e osteoindutividade, a HA é amplamente utilizada em diversas aplicações biomédicas, como entrega de medicamentos, aplicações odontológicas, tratamento de osteomielite, diferenciação de células-tronco e como material de revestimento. A HA tem sido vastamente empregada na reparação de defeitos e fraturas ósseas, devido à sua composição semelhante à do osso natural, sendo usada como *scaffolds* (estruturas porosas que servem como suporte para o crescimento celular) na engenharia de tecidos (BULINA; VINOKUROVA et al., 2021). Contudo, existe uma limitação quanto à sua fragilidade, a qual pode ser melhorada ao combinar a hidroxiapatita com outros materiais, (BOUTINGUIZA et al., 2012; PON-ON et al., 2016; DUTA; DORCIMAN; GRUMEZESCU, 2021; MOHD ROSLAN et al., 2021), como a hexaferrita de bário, que será explorada neste estudo.

Pesquisas anteriores focaram em investigar o uso do processo de *freeze-casting* direcional para produzir estruturas de HA com alta porosidade e propriedades mecânicas satisfatórias. THOMAS et al. (2024) aplicaram o *freeze-casting* direcional para fabricar *scaffolds* (monólitos) compósitos de HA reforçados com nanotubos unidimensionais de nitreto de boro (BNNTs). Com a adição de 1 vol% de BNNTs, os *scaffolds* apresentaram 60% de porosidade e um aumento de 50% na resistência à compressão em relação às amostras contendo apenas HA. YIN, STEYL et al. (2023) também fabricaram *scaffolds* porosos de HA e titânia (TiO_2) em diferentes proporções, utilizando o mesmo processo. A composição 50-50 de HA – TiO_2 exibiu a maior resistência à compressão, e as fases de HA e TiO_2 se misturaram, gerando novas fases, como fosfato tricálcico beta ($\beta - TCP$) e titanato de cálcio ($CaTiO_3$), durante a sinterização. Essas mudanças de fase, junto com a dopagem, ligação interfacial e variações no tamanho dos cristais, afetaram significativamente as propriedades mecânicas dos *scaffolds*. SIDDIQUI e SALAMON (2024), ao fabricarem *scaffolds* de HA dopados com carbonato de cálcio ($CaCO_3$) por *freeze-casting* direcional, observaram que o $CaCO_3$ induziu a transformação de $\beta - TCP$ em hidroxiapatita, aumentando o conteúdo de HA. Eles também analisaram o efeito da morfologia superficial nas propriedades mecânicas dos *scaffolds* e, após tratamento hidrotérmico, identificaram uma transição de grãos equiaxiais para estruturas em formato de fibras e hastes hexagonais, o que resultou em um aumento substancial na resistência à compressão.

2.3.2 Hexaferrita de Bário

As ferritas constituem uma categoria notável de materiais magnéticos semicondutores, destacando-se por sua alta temperatura de Curie, alto momento magnético total, segurança ambiental e resistência química (VINNIK et al., 2021). Esses materiais têm aplicações variadas, sendo empregados em circuitos integrados de ondas milimétricas, ímãs permanentes para transferência de calor, núcleos de transformadores, conectores de TV de alta definição, sensores de gás, catalisadores de alta temperatura, revestimentos para armazenamento de dados, alto-falantes, sistemas de comunicação, fontes de alimentação, conversores CC-CC, absorção de micro-ondas e componentes de micro-ondas (PULLAR, 2012; KADYRZHANOV et al., 2020; ZDOROVETS et al., 2021; EL-SHATER et al., 2022; THAKUR et al., 2022).

As propriedades magnéticas dos materiais de ferrita, em virtude de sua excitação magnética e comportamento controlável em campos externos dependentes de frequência, conferem-lhes uma ampla aplicabilidade biomédica, abrangendo diagnóstico médico, ressonância magnética, transporte direcionado de medicamentos e destruição hipertermal de tecidos cancerosos, com uma extensa pesquisa ao longo dos últimos anos (HIERGEIST et al., 1999; SHULI et al., 2018; FAYAZZADEH et al., 2020; KIM, H. J. et al., 2021).

Na classificação das ferritas, os materiais hexaferrita desempenham um papel crucial em diversos campos tecnológicos (HARRIS, 2012; RANE et al., 2013; AWADALLAH et al., 2016). Essas hexaferritas são óxidos magnéticos à base de ferro amplamente utilizados em ímãs permanentes, memórias, motores elétricos, eletrônicos, dispositivos de comunicação sem fio e de micro-ondas, sendo também empregadas em tecnologia furtiva e materiais absorventes de radar (CAVALHEIRAS et al., 2020). As hexaferritas são categorizadas em seis tipos distintos: M ($MFe_{12}O_{19}$), U ($M_4B_2Fe_{36}O_{60}$), X ($M_2B_2Fe_{20}O_{46}$), Y ($M_2B_2Fe_{12}O_{22}$), W ($MB_2Fe_{16}O_{27}$) e Z ($M_3B_2Fe_{24}O_{41}$), com base em sua composição química, permitindo a substituição de íons Sr , Ba , Pb e Ca nos átomos do sítio M , e íons Co , Ni e Zn nos átomos do sítio B (PULLAR, 2012; MAHAPATRO; AGRAWAL, 2022).

Nos anos 1950, as hexaferritas de bário (BaM , $BaFe_{12}O_{19}$) foram descobertas por pesquisas realizadas nos Laboratórios *Philips*, destacando-se por sua notável estrutura magnetoplumbita hexagonal e sendo frequentemente caracterizadas pelo grupo espacial $P 6_3/m m c$ (OUNNUNKAD; WINOTAI, 2006; ZI et al., 2012; CAVALHEIRAS et al., 2020). Sua configuração pode ser expressa através de um bloco hexagonal denominado “ R ” ($(BaFe_6O_{11})^{2-}$) e um bloco cúbico designado como “ S ” ($(Fe_6O_8)^{2+}$) empilhados ao longo da direção cristalográfica c no arranjo RSR^*S^* (o asterisco indica a rotação do bloco em 180° em torno do eixo c) (figura 2.2) (MAKOVEC et al., 2019; MAHAPATRO; AGRAWAL, 2022).

HIMANSHI et al. (2023) relataram que diversos métodos de síntese são empregados na produção da hexaferrita de bário, categorizados em duas abordagens principais: métodos “de baixo para cima” (*Bottom-Up*), nos quais íons são combinados para formar partículas por meio de reações químicas exemplificadas por co-precipitação, decomposição térmica, solvotermal, hidrotérmica, sol-gel, deposição por vapor, sonoquímica, microemulsão e aquecimento por micro-ondas, e técnicas “de cima para baixo” (*Top-Down*), nas quais o material é fragmentado para originar partículas

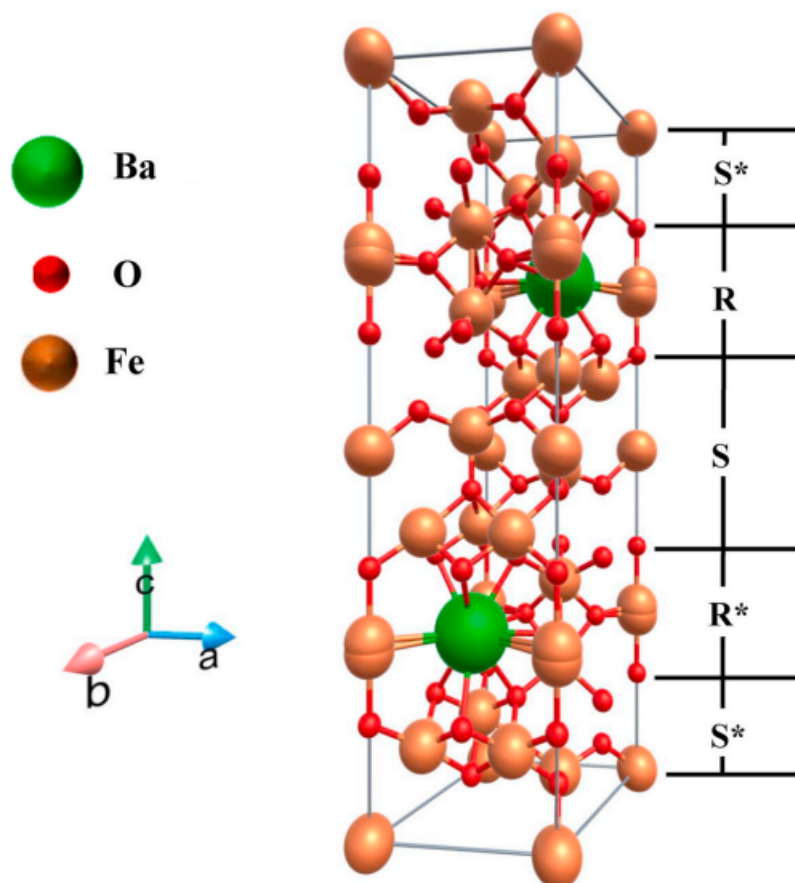


Figura 2.2: Estrutura molecular da hexaferrita de bário (MATHEWS; BABU, 2021).

menores.

Além disso, as nanopartículas magnéticas (MNPs) têm recebido considerável atenção devido ao seu potencial em aplicações biomédicas, destacando-se sua conveniência em tratamentos de doenças como o câncer, bem como na liberação controlada de drogas que pode ser direcionada e limitada a um local específico por meio de campos magnéticos (TAMPIERI et al., 2012; TORRES-CADENAS et al., 2011). Nesse sentido, estão sendo conduzidas análises para a inserção de hexaferritas de bário em hidroxiapatitas (JARUPPOM; JAITA, 2015; WONGMANEERUNG, 2017). Assim, devido às suas características, o método sol-gel por autocombustão será empregado para a fabricação das hexaferritas de bário.

2.3.2.1 Método Sol-gel por Autocombustão

No método sol-gel, compostos organometálicos como álcoois, carboxilatos ou compostos quelatos de metais diversos são usados para criar dispersões de partículas de óxido em uma solução chamada “sol” por meio de hidrólise e condensação de precursores de alcóxidos metálicos no processo sol-gel, resultando na formação de um “gel” que, ao ser submetido à remoção do solvente ou a processos de condensação/polimerização inorgânica, se transforma em uma estrutura tridimensional de óxido metálico, onde a catálise básica favorece a formação de um gel coloidal, enquanto

a catálise ácida leva à criação de um gel polimérico, e após a calcinação na presença de oxigênio, o gel produz as ferritas desejadas, sendo os principais determinantes de sua estrutura e propriedades a natureza dos materiais iniciais, o solvente, a temperatura, a concentração dos precursores de sal e o pH, possibilitando a produção de compósitos altamente homogêneos com pureza muito elevada (99,99%), através de uma série de reações químicas irreversíveis, e suas vantagens incluem a alta pureza do produto, a estreita distribuição do tamanho das partículas e a obtenção de uma nanoestrutura uniforme em baixas temperaturas (HAZRA; GHOSH, 2014; BOKOV et al., 2021).

Na pesquisa de DA COSTA LIMA, PINHO e OGASAWARA (2009), os pós ultrafinos de hexaferrita Y-bário substituída por íons Zn (hexaferrita Zn-Y-bário, $Ba_2Zn_2Fe_{12}O_{22}$) foram sintetizados pelo método sol-gel de citrato por autocombustão, usando uma proporção molar estequiométrica de nitrato férrico, nitrato de bário, nitrato de zinco e ácido cítrico, seguido por aquecimento, ajuste de *pH* com solução de amônia, formação de complexo precursor de citrato metálico, rotavaporização para produção de gel viscoso, auto-combustão e calcinação dos pós resultantes.

O estudo conduzido por CAI et al. (2013) emprega o método sol-gel por auto-combustão para sintetizar uma variedade de hexaferritas de bário dopadas com íons de terras raras, representadas pelas fórmulas $Ba_{0,95}Re_{0,05}Fe_{12}O_{19}$ e $Ba_{0,95}Re_{0,05}M_{0,05}Fe_{11,95}O_{19}$, onde $Re = La, Pr, Sm, Nd, Gd, Dy, Yb$ e $M = Zn^{2+}, Mn^{2+}, Mn_{0,5}^{2+}Zn_{0,5}^{2+}$, utilizando reagentes analíticos e ácido cítrico como matéria-prima, diferentes quantidades de nitratos, dissolvidos em solução aquosa e o *pH* é ajustado para 7 com amônia antes da calcinação dos pós para a formação dos materiais desejados.

Em sua investigação, TUDORACHE et al. (2013) utiliza o método sol-gel por auto-combustão para obter o pó de hexaferrita de bário-tungstênio ($Ba_{0,5}W_{0,5}Fe_{12}O_{19}$), onde, de acordo com a fórmula estequiométrica, foram pesados e utilizados nitrato de bário, nitrato de ferro, paratungstato de amônio e álcool polivinílico. A solução ácida é neutralizada com amônia, e a mistura resultante é seca para iniciar a reação de combustão e, finalmente, o pó de hexaferrita de bário-tungstênio é calcinado.

Ao considerar as potencialidades da técnica de autocombustão sol-gel, é reconhecido o horizonte promissor que se descortina. Nesse sentido, destaca-se que os pós de hexaferrita de bário, almejados nesta dissertação, serão concebidos através dessa técnica. Diante disso, evidencia-se que a aplicação dessa metodologia não apenas impulsiona avanços significativos na síntese de materiais, mas também abre caminho para uma variedade de aplicações práticas, promovendo inovação e progresso em diversos campos da ciência e da tecnologia.

2.4 Processo de *Freeze-casting*

Nos últimos anos, a técnica de *freeze-casting* emergiu como uma ferramenta inovadora na fabricação de materiais com estruturas porosas, atraindo considerável atenção devido ao seu baixo custo, simplicidade, sustentabilidade ambiental e versatilidade (HONG et al., 2011; FARHANGDOUST et al., 2013).

O processo consiste na preparação de uma suspensão de partículas dispersas em um solvente

líquido, seguida pela solidificação direcional e controlada, durante a qual as partículas são capturadas entre os cristais formados, subsequente sublimação do solvente do estado sólido para o gasoso, formando um corpo verde frágil, e, por fim, a amostra pode ser sinterizada para consolidar e densificar suas paredes, ou seja, para unir as partículas sólidas, desintegrar o ligante e dispersante, resultando em uma arquitetura única, na qual a estrutura porosa aberta replica o molde dos cristais do solvente de congelamento sublimados (YIN; JEYAPALINA; NALEWAY, 2021). A figura 2.3 ilustra de forma esquemática as quatro etapas distintas do processo de *freeze-casting*.

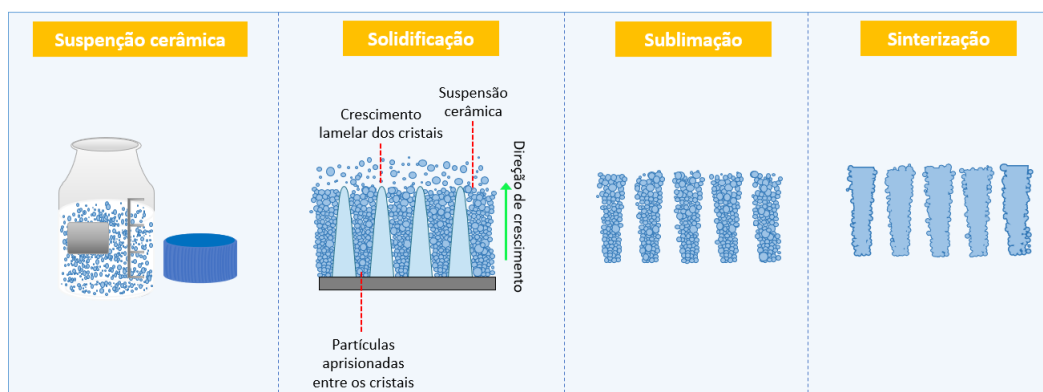


Figura 2.3: Etapas do processo de *freeze-casting*. Adaptado de: (DEVILLE, 2008; SCOTTI; DUNAND, 2018).

Na preparação da suspensão, os principais componentes utilizados são os pós, solventes e aditivos. O material de interesse é misturado com um solvente apropriado, e essa mistura deve ser homogênea para garantir uma distribuição uniforme do material na estrutura final. Aditivos podem ser incorporados para melhorar as propriedades da suspensão ou para controlar a porosidade e a estrutura do material final. A proporção de material sólido em relação ao solvente influencia diretamente a porosidade do produto final: um maior teor de sólidos resulta em uma estrutura mais densa, com menor porosidade, enquanto um menor teor de sólidos aumenta a porosidade. Vale ressaltar que, embora níveis elevados de sólidos sejam vantajosos para a fabricação de amostras com maior resistência mecânica, existe um limite máximo de carga que pode ser aplicado no processo. Esse limite é devido ao fato de que altos teores de sólidos não se dispersam adequadamente no veículo de congelamento, o que pode comprometer a homogeneidade da suspensão (KOH et al., 2006; LI; LU; WALZ, 2012; ARAÚJO et al., 2018).

A escolha dos pós como base da suspensão é crucial, sendo determinada pelas propriedades desejadas do material final, incluindo composição química, tamanho e morfologia das partículas, bem como suas propriedades físicas e mecânicas (DEVILLE; SAIZ; TOMSIA, 2006; DEVILLE, 2008; FU et al., 2008; MACCHEATTA; TURNER; BOWEN, 2009). A análise dos aditivos adicionados à suspensão é essencial para entender como eles afetam o comportamento de fluxo, estabilidade das partículas e controle da porosidade e estrutura final do material. Agentes de dispersão são utilizados para garantir a uniformidade das partículas e prevenir a aglomeração, enquanto o aglutinante é adicionado para promover a coesão do corpo verde, mantendo a estrutura intacta até a sinterização. Após esse processo, o aglutinante é removido, pois a estrutura se densifica e adquire

estabilidade mecânica, formando o material final (DEVILLE, 2008; LI; LU; WALZ, 2012).

Durante a etapa de controle da solidificação da suspensão, ocorre a formação de cristais contínuos de solvente, os quais se desenvolvem dentro da suspensão, enquanto as partículas cerâmicas presentes são repelidas pela frente móvel de solidificação, concentradas e aprisionadas entre os cristais, para provocar este processo natural de segregação, a suspensão é vertida em um molde, que passa por um resfriamento isotrópico ou anisotrópico, induzindo uma solidificação uniforme ou direcionada, sendo que as condições de resfriamento desempenham um papel fundamental na definição das características dos cristais do solvente em crescimento, e, conseqüentemente, nas características finais da porosidade (DEVILLE, 2008).

Após a solidificação da suspensão, a remoção do solvente das amostras é realizada por meio da liofilização, o método mais amplamente empregado para a sublimação do solvente. Esse procedimento é essencial, pois requer a transição direta do estado sólido para o gasoso, marcando a etapa final na formação da estrutura porosa definitiva. Embora em muitas pesquisas o solvente à base de água seja dominante, descobriu-se que a solidificação de diferentes solventes resulta em diferentes morfologias, com água formando microestruturas lamelares, o canfeno gerando dendritos e o álcool terc-butilico produzindo canais prismáticos (SHAO, G. et al., 2020; CHEN, Y. et al., 2021). O interesse no canfeno tem crescido devido à sua capacidade de oferecer maior flexibilidade ao processo através da sublimação em condições de temperatura e pressão ambiente, eliminando a necessidade de utilizar um liofilizador (SINGH; SOUNDARAPANDIAN, 2018).

O manuseio dos corpos verdes após a sublimação apresenta desafios devido à sua fragilidade, sendo essencial o emprego do processo de sinterização para promover a densificação das partículas cerâmicas e conferir resistência mecânica às amostras (DEVILLE; SAIZ; TOMSIA, 2006; CHENG; HUANG; TOMSIA, 2017). De modo geral, a etapa de sinterização envolve submeter a amostra a uma taxa controlada de aquecimento e resfriamento a uma temperatura específica por um período determinado (SU; MOK; MCKITTRICH, 2019; SOW et al., 2022; DIAZ; FORSYTH; BOCCACCINI, 2023; YIN; STEYL et al., 2023; THOMAS et al., 2024). Um estudo conduzido por SINGH e SOUNDARAPANDIAN (2019) investigou os efeitos do tamanho das partículas e das condições de congelamento durante o processo de *freeze-casting*, utilizando fosfato tricálcico beta (β -TCP) e hidroxiapatita. As amostras foram desmoldadas após congelamento, mantidas em temperatura ambiente (24 °C) por cerca de 24 horas para sublimação, seguidas de sinterização a 1250 °C por 3 horas, com uma taxa de aquecimento e resfriamento de 10 °C/min. Observou-se que a resistência à compressão das estruturas preparadas com nanopartículas estava na faixa do osso trabecular.

Embora existam diversos estudos que investigam a sinterização e a preparação de materiais cerâmicos utilizando a técnica de *freeze-casting*, não há registros na literatura de pesquisas que explorem a obtenção de biomateriais compostos por hidroxiapatita e hexaferrita de bário por meio dessa técnica. Essa lacuna na pesquisa científica configura uma inovação ao aplicar o processo de *freeze-casting* na obtenção de materiais HA-BaM, que pode oferecer novas perspectivas para o desenvolvimento de biomateriais com propriedades aprimoradas para aplicações biomédicas.

Capítulo 3

Metodologia

Este capítulo fornece uma descrição detalhada dos procedimentos empregados nas técnicas sol-gel e *freeze-casting*, além de apresentar uma explicação abrangente dos métodos de caracterização utilizados para analisar as amostras neste estudo.

3.1 Técnica Sol-Gel

O método de combustão sol-gel foi utilizado para a síntese dos pós de hexaferrita de bário ($BaFe_{12}O_{19}$, BaM), conforme adaptado da literatura (MALI; ATAIE, A., 2004). Quantidades apropriadas de 1 *mol* de nitrato de bário ($Ba(NO_3)_2$, Sigma-Aldrich, 99% de pureza) e 12 *mol* de nitrato de ferro nonahidrato ($Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, Sigma-Aldrich, 98% de pureza) foram dissolvidos em água ultrapura. Posteriormente, 13 *mol* de ácido cítrico ($C_6H_8O_7$, Sigma-Aldrich, 99,5% de pureza) foram adicionados à solução aquosa para formar complexos com Ba^{2+} e Fe^{3+} . O teor do ácido cítrico foi preparado com razões molares de nitratos metálicos de 0,5. Em seguida, o *pH* foi ajustado para um valor neutro através da adição de hidróxido de amônia (NH_4OH , Vetec Química Nova, 10-35% de pureza). Com a solução neutralizada, evaporou-se a água até a secura a 100 °C com agitador magnético contínuo (KASVI). Conforme a água é evaporada a solução tornou-se viscosa formando um gel com coloração âmbar escuro. A temperatura foi então elevada para aproximadamente 200 °C acarretando na ignição do gel. O gel seco queimou numa forma de combustão auto-propagante até que todos os géis fossem completamente queimados formando pós soltos. Os pós secos foram calcinados em forno mufla (Nabertherm) com taxa de aquecimento de 10 °C/*min* e mantido a uma dada temperatura (as temperaturas investigadas foram respectivamente 750, 850, 950, 1050 °C) durante 1 hora. Na figura 3.1 tem-se a representação do procedimento experimental usado.

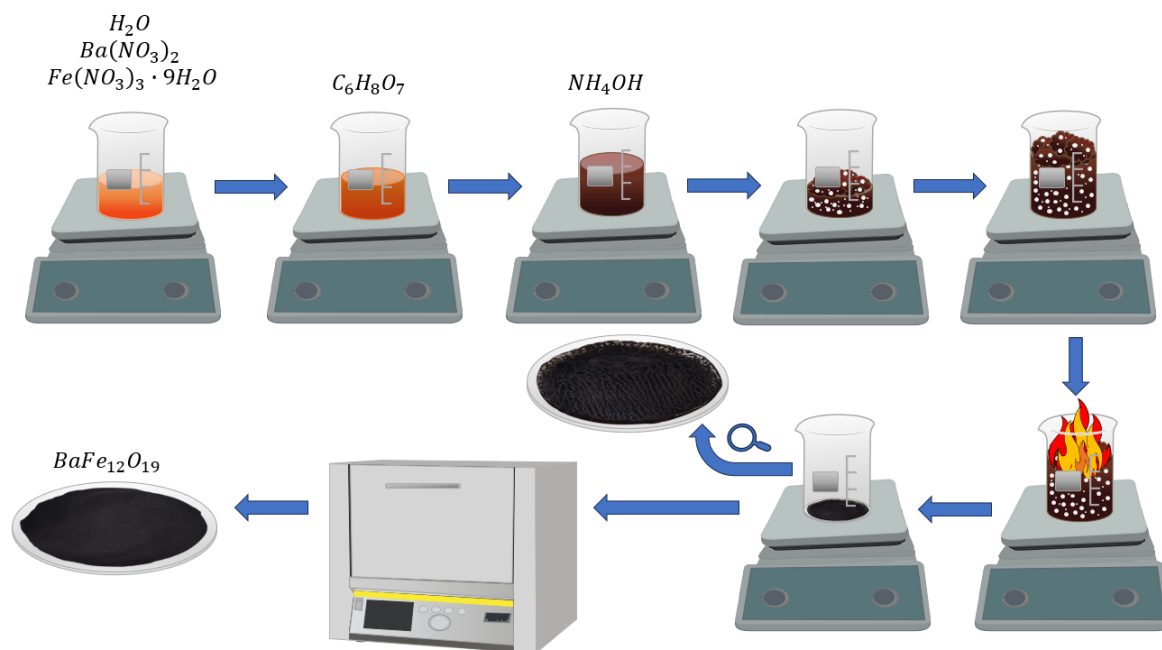


Figura 3.1: Representação esquemática da metodologia sintética empregada para preparação do pó de hexaferrita de bário.

3.2 Técnica *Freeze-casting*

As amostras de hidroxiapatita e hidroxiapatita com hexaferrita de bário foram obtidas por meio da técnica de *freeze-casting*. As quatro etapas básicas desse processo consistem em:

3.2.1 Etapa 1 - Preparação da Suspensão

O sistema consistiu na preparação da pasta base com concentração em massa de 25% de soluto e 75% de solvente. Para preparar as pastas uma pequena quantidade (2% em massa do teor de HA) de dispersante EFKA FA 4663 (EFKA - Cognis, Southampton Hampshire, Uk) foi adicionado ao canfeno ($C_{10}H_{16}$, Sigma-Aldrich com 95% de pureza) com o auxílio do agitador magnético contínuo (KASVI) e do dispersor (IKA ULTRA-TURRAX T 25 digital), a uma temperatura de 80 °C para que ocorra a total liquefação do canfeno. Em seguida, a hidroxiapatita ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, Sigma-Aldrich) e, posteriormente a hexaferrita de bário (10, 20 e 30% em massa do teor de HA), foram gradualmente adicionados à mistura para evitar aglomeração. O álcool polivinílico ($(C_2H_2O)_n$, Sigma-Aldrich com 87–90% de pureza) foi adicionado como ligante, na proporção de 4% em massa do teor de HA. A figura 3.2 ilustra o procedimento adotado para os testes realizados.

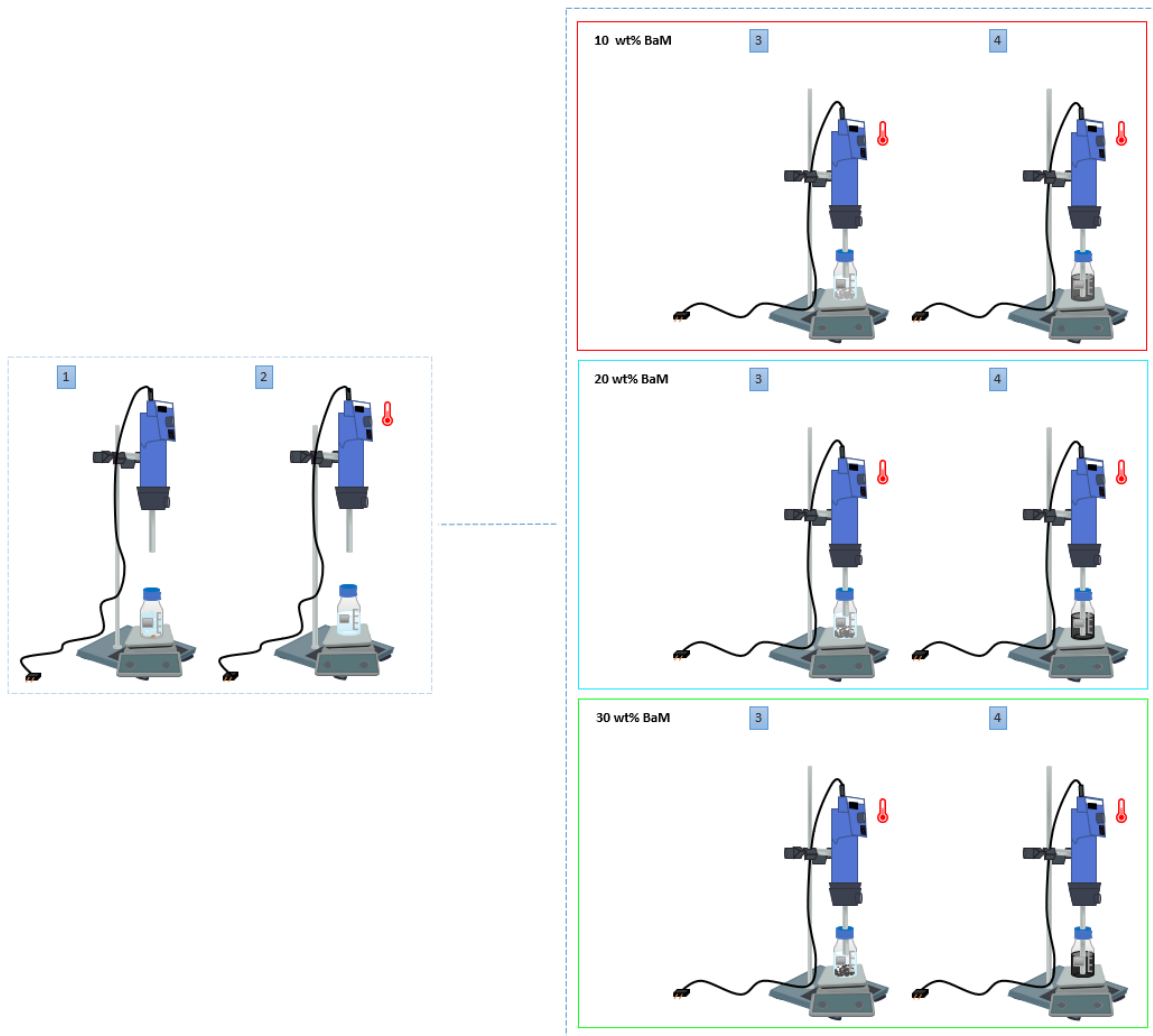


Figura 3.2: Preparação da suspensão: cerâmicas de HA-BaM (10, 20 e 30 wt% BaM).

3.2.2 Etapa 2 - Solidificação Controlada da Suspensão

As pastas individuais foram agitadas até completa homogeneização e, em seguida, vertidas em moldes de *Technyl* com altura de 13 mm e diâmetro de 22 mm que foram posicionados sobre um tarugo de cobre submerso em nitrogênio líquido. A temperatura foi monitorada por um termopar conectado ao tarugo de cobre e controlada por um sistema eletrônico, mantendo-se a temperatura em torno de $-170\text{ }^{\circ}\text{C}$. O topo da amostra ficou exposto à superfície atmosférica, mantendo-se a temperatura e pressão ambiente. Após o vertimento da suspensão nos moldes, foi necessário aguardar até a completa solidificação do material. As figuras 3.3 e 3.4 apresentam uma representação esquemática do equipamento utilizado.

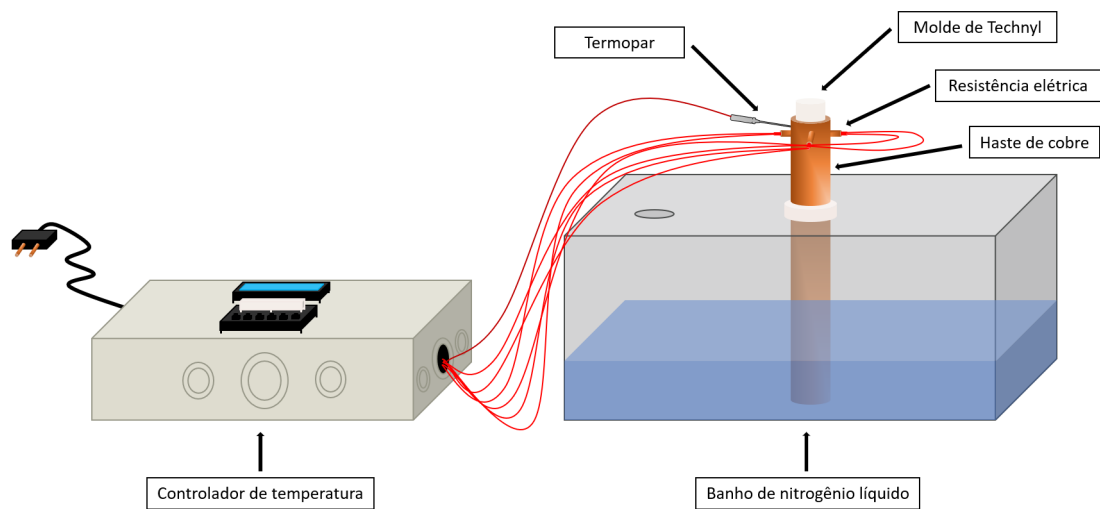


Figura 3.3: Representação da configuração personalizada do sistema de *freeze-casting*.

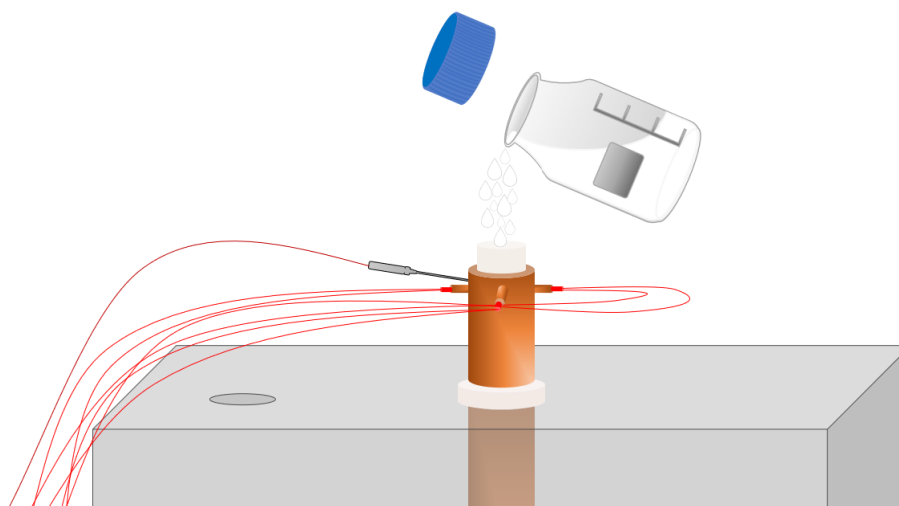


Figura 3.4: Vertimento da suspensão.

3.2.3 Etapa 3 - Sublimação do Solvente

A amostra foi retirada do molde de *Techyl* e transferida para um refratário conforme ilustrado na figura 3.5. As amostra permaneceram em repouso na capela de exaustão de gases profissional (Q216-23P) durante 4 dias para permitir a completa sublimação do solvente (canfeno), resultando na formação de poros e na obtenção dos corpos verdes.



Figura 3.5: Sublimação do solvente.

3.2.4 Etapa 4 - Sinterização do Corpo Verde

Os corpos verdes resultantes das amostras foram sinterizados a $1200\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 3 horas em um forno mufla (Nabertherm), com uma taxa de aquecimento controlada de $2\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$, como ilustrado na figura 3.6.

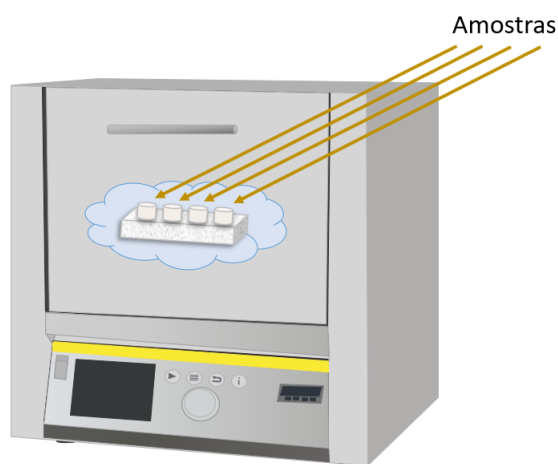


Figura 3.6: Sinterização do corpo verde.

3.3 Caracterização

3.3.1 Difração de Raios X (DRX)

A análise de difração de raios X foi conduzida para determinar a cristalinidade e identificar as fases das amostras, utilizando um equipamento Shimadzu XRD-6000 na configuração Bragg-Brentano com um tubo de cobre de radiação $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 0,15406\text{ nm}$) varreu as amostras na faixa de 2θ de 20° a 60° a uma taxa de varredura de $1^{\circ}/\text{min}$ e intervalo de passo de $0,02^{\circ}$. Para

identificação de fases e refinamento de Rietveld, foi utilizado o software Profex 5.2.5 alimentado com bases de dados internas do programa, além da *Crystallography Open Database* (COD) e da *Inorganic Crystal Structure* (ICSD).

A equação de Scherrer (3.1) foi utilizada para estimar o tamanho médio dos cristalitos das amostras a partir dos picos de difração, considerando o alargamento do pico na análise de difração de raios X.

$$D = \frac{K\lambda}{\beta_{FWHM} \cos \theta} \quad (3.1)$$

onde D é o tamanho do cristalito, K é a constante de forma (assumida como 0,91), λ é o comprimento de onda da radiação utilizada ($CuK\alpha$), β_{FWHM} é a largura à meia altura do pico de difração (em radianos), e θ é o ângulo de Bragg.

3.3.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)

A Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier com Reflectância Total Atenuada (ATR) foi realizada utilizando o espectrômetro Thermo Fisher Scientific Nicolet iS-50, abrangendo a faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} com resolução de 4 cm^{-1} e média de 32 varreduras, para identificar os grupos funcionais presentes nas amostras e fornecer suporte à interpretação dos dados obtidos por difração de raios X.

3.3.3 Princípio de Arquimedes

A determinação da porosidade aberta, fechada e total das amostras de hidroxiapatita e hidroxiapatita com hexaferrita de bário é conduzida com base nas metodologias estabelecidas pela norma ASTM B962-13. Inicialmente, a massa seca das amostras é medida. Em seguida, as amostras são cuidadosamente imersas em água destilada e a medição de sua massa imersa é realizada. Posteriormente, as amostras são removidas da água destilada e o excesso de umidade é delicadamente retirado com o auxílio de papel toalha, seguido pela medição de sua massa úmida. O esquema utilizado pelo Laboratório de Materiais Cerâmicos Nanoestruturados (LMCNano) para aferição da porosidade através do princípio de Arquimedes é representado na figura 3.7, oferecendo uma visualização clara do procedimento adotado.

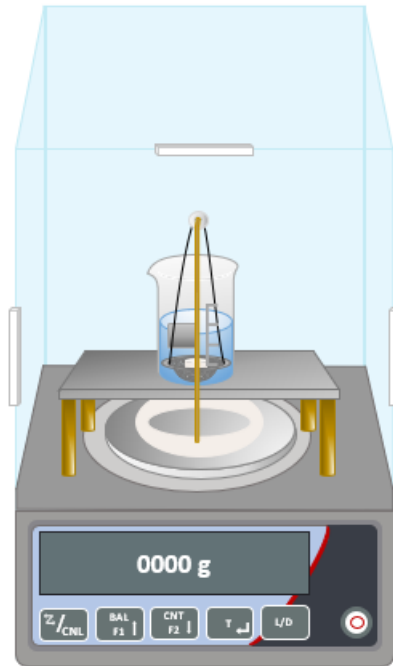


Figura 3.7: Princípio de Arquimedes.

Dessa forma, foram determinados tanto o volume aparente quanto o volume dos poros abertos.

$$V_{aparente} = \frac{m_u - m_i}{\rho_{H_2O}} \quad (3.2)$$

$$V_{aberto} = \frac{m_u - m_s}{\rho_{H_2O}} \quad (3.3)$$

Onde

- $V_{aparente}$ é o volume da amostra incluindo os volumes dos poros abertos, fechados e total.
- m_u é a massa da amostra saturada.
- m_i é a massa da amostra imersa em água destilada.
- ρ_{H_2O} é a densidade da água destilada.
- V_{aberto} é o volume dos poros abertos.
- m_s é a massa da amostra seca.

O volume do poro fechado e total pode ser determinado através do cálculo da fração de sólidos.

$$V_{solido} = \frac{m_s}{\rho_x} \quad (3.4)$$

Em que

- V_{solido} é o volume da fração de sólidos (livre de poros).
- ρ_x representa a densidade do principal elemento da amostra, ou seja, o constituinte majoritário do monólito.

Assim, torna-se possível determinar que o volume total de poros da amostra (V_{total}) inclui tanto os poros abertos quanto os fechados.

$$V_{total} = V_{aparente} - V_{solido} \quad (3.5)$$

O volume de poros fechados ($V_{fechado}$) é determinado através de:

$$V_{fechado} = V_{total} - V_{aberto} \quad (3.6)$$

A porcentagem de cada volume é calculada ao dividir os valores adquiridos pelo volume aparente conforme,

$$\%V_x = \frac{V_x}{V_{aberto}} \quad (3.7)$$

Onde

- $\%V_x$ é a porcentagem do valor de porosidade desejada.

3.3.4 Microtomografia Computadorizada (μ CT)

Imagens de microtomografia computadorizada de raios X foram obtidas com o equipamento FEI/Thermo Fisher Scientific HeliScan Mark I, permitindo a visualização detalhada da morfologia interna das amostras, com o objetivo de identificar a porosidade e a distribuição de tamanhos dos poros. As aquisições foram realizadas utilizando o software Qrumba versão 1.1.2.231, sob condições de tensão de 100 kV, corrente de 70 μ A, binning da câmera 1 \times 1 e tamanhos máximos de voxel variando entre 5,7 e 6,4 μ m. A reconstrução das imagens foi realizada com o software Qmango, enquanto a modelagem tridimensional foi executada no Amira-Avizo 3D.

3.3.5 Ensaio de Compressão Mecânica

A resistência à compressão em temperatura ambiente de 26 °C das amostras produzidas foi avaliada na Máquina Universal Instron 5882 com célula de carga de 5 kN a uma velocidade de deslocamento de 0,1 mm/min. As dimensões das amostras variaram entre 6 a 10 mm de altura e 8 a 13 mm de diâmetro.

A resistência à compressão σ_c , medida dos materiais testados foi determinada através da equação 3.8 (GALLICCHIO et al., 2024).

$$\sigma_c = \frac{P_0}{A_0} \quad (3.8)$$

Onde

- P_0 é a carga máxima atingida no momento da ruptura.
- A_0 é a área de aplicação da carga.

Capítulo 4

Resultados e Discussões

Neste capítulo, são apresentados e discutidos os resultados obtidos a partir da aplicação das seguintes técnicas de caracterização: Difração de Raios X, Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier, Avaliação da Porosidade (utilizando o Princípio de Arquimedes e a Microtomografia de Raios X Computadorizada) e Teste de Compressão. A análise detalhada dos resultados obtidos por meio dessas técnicas permite uma compreensão abrangente das propriedades e comportamentos do material investigado.

4.1 Difração de Raios X

4.1.1 Hexaferrita de Bário

Uma análise preliminar foi realizada utilizando o software Profex para identificar a fase desejada da hexaferrita de bário (BaM). O efeito da calcinação foi avaliado experimentalmente nas temperaturas de 750, 850, 950 e 1050 °C (figura 4.1).

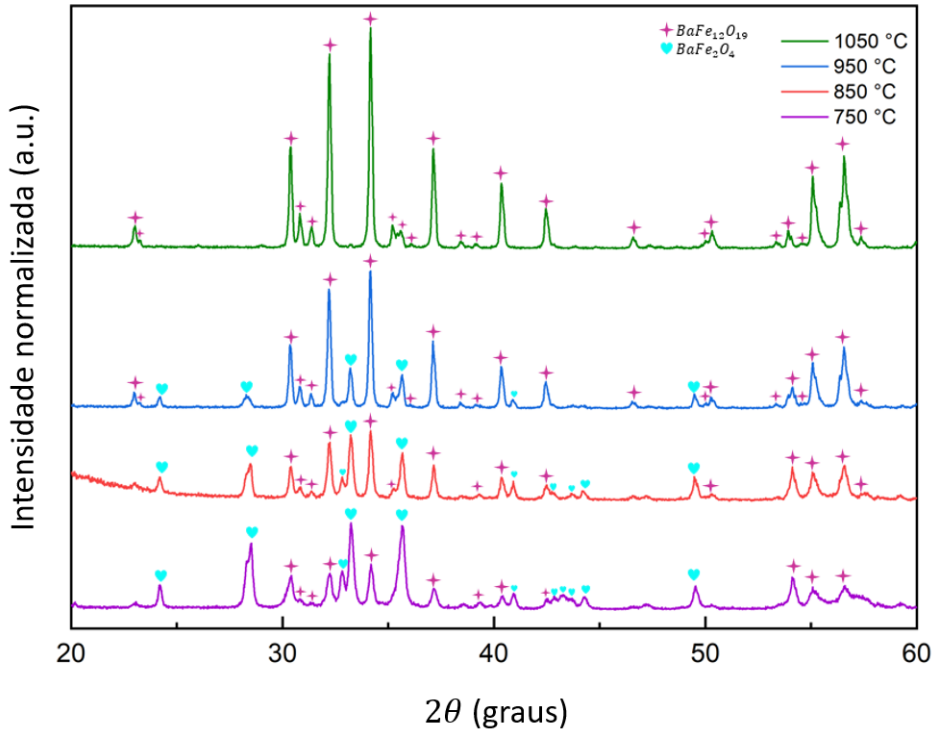


Figura 4.1: Influência da temperatura de calcinação na formação da fase de BaM.

Observou-se que, com o aumento da temperatura, a fase $BaFe_2O_4$ (monoferrita de bário) diminuiu, enquanto a fase $BaFe_{12}O_{19}$ aumentou. A 1050 °C, a hexaferrita de bário foi obtida como a única fase presente, sendo essa temperatura considerada ideal para a produção das amostras.

4.1.2 Hidroxiapatita e Hexaferrita de Bário

Os padrões de difração de raios X do pó de HA, do pó de BaM e das cerâmicas HA-BaM (10, 20 ou 30% em peso de BaM) são apresentados na figura 4.2. O pó de BaM foi formado com sucesso, correspondendo à fase $BaFe_{12}O_{19}$ (Código de coleção ICSD 201654). O pó de HA foi identificado como contendo as fases de hidroxiapatita hexagonal ($Ca_5(PO_4)_3OH$ - Código de coleção ICSD 171548) e oxiapatita hexagonal ($Ca_{10}O_{25}P_6$ - Código de coleção ICSD 87727). Nas cerâmicas HA-BaM, foram observadas as fases de hidroxiapatita hexagonal (Código de coleção ICSD 171548), oxiapatita hexagonal (Código de coleção ICSD 87727), trifosfato de cálcio alfa monoclínico ($Ca_3O_8P_2$ - Código de coleção ICSD 923), hexaferrita de bário (Código de coleção ICSD 201654) e hematita (Fe_2O_3 - Banco de dados de estrutura interna Profex, código 04-003-2900). É importante destacar que a formação de tetrafosfato de bário ($Ba_3O_{13}P_4$ - COD Crystallography Open Database, código 2012601) foi observada apenas na amostra com 30% em peso de BaM. Portanto, a adição de BaM e o subsequente tratamento de sinterização dos corpos verdes resultaram na formação de fases adicionais, como trifosfato de cálcio, hematita e tetrafosfato de bário. Essa evidência sugere que a preparação dos compósitos cerâmicos levou à formação de outras fases cristalinas às custas dos pós de BaM e HA. Na figura 4.2, a linha tracejada serve para indicar a mudança no ângulo de fase das cerâmicas HA-BaM (10, 20 e 30% em peso de BaM).

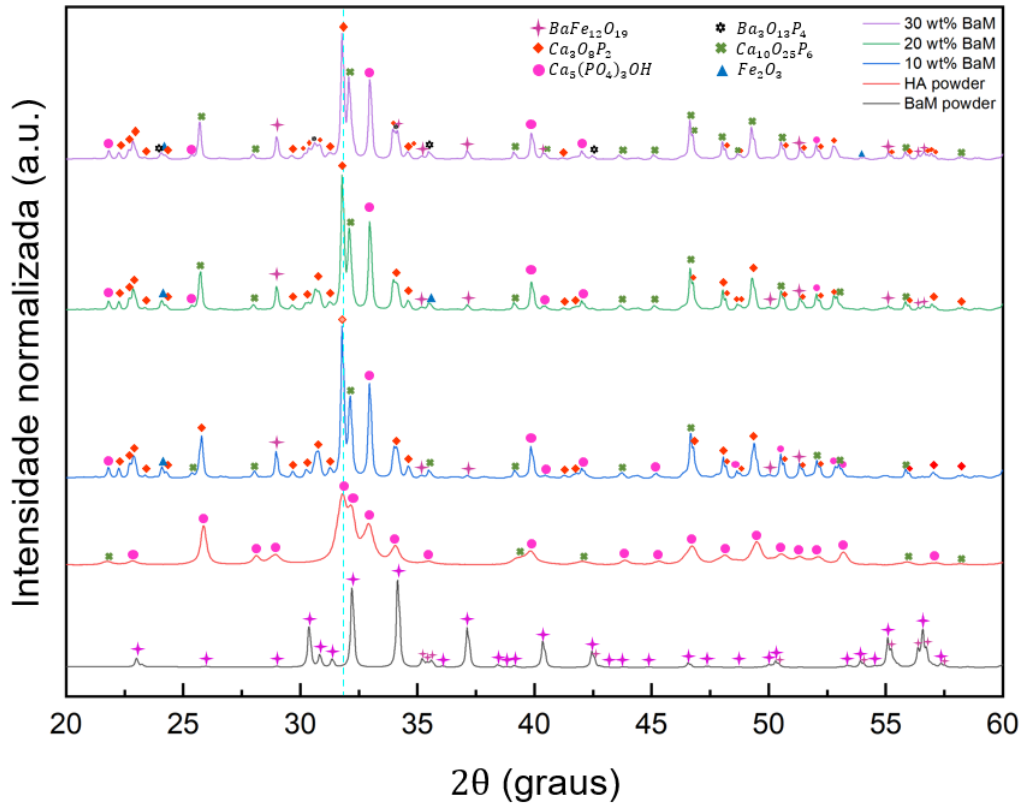


Figura 4.2: Difração de raios X do pó de HA, pó de BaM e cerâmicas HA-BaM.

A introdução de BaM em diferentes proporções, conforme mostrado na tabela 4.1, pode levar à decomposição parcial da hexaferrita durante o processo de síntese. Esse fenômeno pode ocorrer devido a interações com o ambiente reativo em altas temperaturas, resultando na liberação de Fe_2O_3 e outras fases secundárias, como $Ba_2O_{13}P_4$, em uma tentativa de estabilizar a composição química. Esses compostos de fosfato de cálcio surgem como subprodutos devido à alta reatividade do fosfato de cálcio sob condições térmicas elevadas. A formação de $Ca_{10}O_{25}P_6$ pode ser entendida como uma fase intermediária na transformação do $Ca_5(PO_4)_3OH$, conforme indicado na tabela 4.1, quando submetido a altas temperaturas e à presença de íons metálicos, como Ba^{2+} , que podem atuar como dopantes ou provocar rearranjos estruturais. O composto $Ca_3O_8P_2$ pode resultar da decomposição térmica de fosfatos de cálcio, como a hidroxiapatita, em condições onde a composição química e a temperatura favorecem a formação de trifosfatos. A dinâmica dos grupos hidroxila tem um papel fundamental na geração dessas diferentes fases. A dinâmica dos grupos hidroxila tem um papel fundamental na geração dessas diferentes fases. Observa-se que a água adsorvida da umidade do ambiente na superfície do material é liberada em torno de 200 a 400 °C. A partir daí, começa a eliminação dos grupos hidroxila quimicamente ligados à estrutura da hidroxiapatita, um processo conhecido como desidroxilação. Esse fenômeno gera vacâncias na rede cristalina, provocando uma contração do parâmetro de rede “a”. Entre 800 e 1050 °C, a estrutura se estabiliza como oxiapatita, que é similar à hidroxiapatita, porém sem os grupos hidroxila. Após a desidroxilação total, a oxiapatita começa a se transformar em trifosfato de cálcio na fase β , predominante até cerca de 1100 °C. Acima dessa temperatura, ocorre a transição para a fase α (KREIDLER; HUMMEL,

1967; TONSUAADU et al., 2011). Vale ressaltar que a formação das fases α e β também depende da taxa de resfriamento do material (MIAO et al., 2008). Uma possível hipótese para explicar essas observações é que a oxapatita surge da desidroxilação da hidroxiapatita, seguida pela decomposição em trifosfato de cálcio na forma alfa. A redução observada na quantidade de HA e de trifosfato de cálcio alfa, juntamente com o aumento da oxapatita, sugere uma menor quantidade de HA disponível para desidroxilação, indicando uma possível interação da hexaferrita de bário com os grupos hidroxila na mesma faixa de temperatura (tabela 4.1).

Tabela 4.1: Quantidade de fase (massa - %).

Amostras	Quantidade de fase (wt - %)					
	$Ca_5(PO_4)_3OH$	$Ca_{10}O_{25}P_6$	$Ca_3O_8P_2$	$BaFe_{12}O_{19}$	Fe_2O_3	$Ba_3O_{13}P_4$
HA em pó	91,79	8,21	-	-	-	-
10 wt% BaM	55,5	20,6	20,1	1,06	2,7	-
20 wt% BaM	50,0	30,0	18,0	2,40	2,0	-
30 wt% BaM	41,0	36,0	12,3	3,90	6,0	0,06

Essa observação destaca as precauções a serem consideradas na preparação de biomateriais compostos por BaM e HA, além de esclarecer a interpretação dos resultados nas seções seguintes. Observa-se, também, que a largura à meia altura do sinal (β_{FWHM}) das cerâmicas HA-BaM é menor do que a do pó de HA, indicando que a adição de BaM ao HA durante o processo de síntese confere um maior grau de cristalinidade ao HA. Os valores de β_{FWHM} para o pó de HA e as cerâmicas HA-BaM estão compilados na tabela 4.2. Já os valores referentes ao pó de BaM, disponíveis na tabela 4.3, são apresentados apenas a título de curiosidade, sem impactar diretamente na análise das amostras de HA-BaM. Na tabela 4.4, são apresentados os índices de Miller e os ângulos 2θ ($^\circ$) das amostras, os quais fornecem informações adicionais sobre sua estrutura cristalina.

Tabela 4.2: Resultados obtidos pela técnica de refinamento de Rietveld para a amostra de HA em pó e cerâmica HA-BaM.

Amostras	Parâmetros de célula (nm)	β_{FWHM} ($^\circ$)	Tamanho do cristalito (nm)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)	GoF (%)
HA em pó	a= 0,94160 \pm 9,1 $\times 10^{-5}$ c=0,6924 \pm 1,2 $\times 10^{-4}$	0,416	20 \pm 0,25	7,26	5,76	1,26
10 wt% BaM	a=0,94160 \pm 5,5 $\times 10^{-5}$ c=0,69240 \pm 4,1 $\times 10^{-5}$	0,104	81 \pm 2,3	9,71	6,15	1,58
20 wt% BaM	a=0,94100 \pm 6,2 $\times 10^{-5}$ c=0,69340 \pm 3,6 $\times 10^{-5}$	0,095	88 \pm 2,3	9,06	6,21	1,46
30 wt% BaM	a=0,94070 \pm 8,4 $\times 10^{-5}$ c=0,69380 \pm 4,3 $\times 10^{-5}$	0,086	98 \pm 4,5	8,58	6,32	1,36

Tabela 4.3: Resultados obtidos pela técnica de refinamento de Rietveld para a amostra de BaM em pó.

Amostras	Parâmetros de célula (nm)	β_{FWHM} (°)	Tamanho do cristalito (nm)	R_{wp} (%)	R_{exp} (%)	GoF
BaM em pó	a=0,58890 ± 2,3 × 10 ⁻⁵ c=2,322 ± 1,0 × 10 ⁻⁴ b ₁ =0,0046000 ± 6,4 × 10 ⁻⁵	0,091	93 ± 1,3	17,42	9,79	1,78

Tabela 4.4: Resultados obtidos pelo refinamento de Rietveld para os valores de 2θ (°) e índices de Miller das amostras analisadas.

Amostra	2 theta (°)	Índice de Miller
HA em pó	31,7949	(3 $\bar{1}$ 1)
10 wt% BaM	31,7621	(3 $\bar{1}$ 1)
20 wt% BaM	31,7732	(3 $\bar{1}$ 1)
30 wt% BaM	32,9678	(3 $\bar{3}$ 0)
BaM em pó	34,1230	(2 $\bar{1}$ 4)

Os parâmetros de rede do pó de HA e da fase HA nas cerâmicas HA-BaM estão detalhados na tabela 4.2, após o refinamento pelo método de Rietveld. O refinamento de Rietveld envolve o ajuste de um padrão de difração experimental a uma curva teórica usando métodos matemáticos de mínimos quadrados para otimizar a correspondência entre os padrões calculados e observados, permitindo uma análise precisa da estrutura cristalina. A qualidade do refinamento é avaliada através de indicadores estatísticos, como o fator de perfil ponderado residual (R_{wp}), o fator esperado (R_{exp}) e o fator de qualidade do ajuste (GoF) também conhecido como “Goodness of Fit” ou χ^2 . Ao final do refinamento, considera-se aceitável que o valor de R_{wp} varie entre 10 e 20%, enquanto os valores de GoF devem se aproximar de 1,0, indicando que o valor esperado estatisticamente (R_{exp}) foi alcançado para os dados processados (GUALTIERI, 2000; SNELLINGS et al., 2010). As figuras de mérito do refinamento (R_{wp} , R_{exp} e GoF) estão dentro dos valores aceitáveis, indicando que a avaliação dos dados cristalográficos foi realizada de acordo com as normas.

Observa-se que, à medida que a concentração de BaM aumenta, os valores do parâmetro de rede “a” da hidroxiapatita diminuem, enquanto os valores do parâmetro de rede “c” da hidroxiapatita aumentam. Conforme mencionado por KANAZAWA (1989), é possível obter uma solução sólida estável de HA substituindo o íon Ca^{2+} pelo íon Ba^{2+} , e os parâmetros de rede cristalina “a” e “c” da HA mudam dependendo do raio iônico do cátion substituinte, com valores máximos observados de a=1,018 nm e c=0,7730 nm para bário e hidroxiapatita. Assim, é possível que os íons Ba^{2+} tenham substituído parcialmente os íons Ca^{2+} . Além disso, a tendência dos valores de tamanho de cristalito apresentados na tabela 4.2 mostrou que este parâmetro não foi significativamente afetado, possivelmente devido à formação de outras fases cristalinas no sistema, o que tende a inibir qualquer crescimento sistemático. O tamanho do cristalito para cada amostra foi calculado com base no sinal de DRX mais intenso distinguível para a fase HA, que é o principal componente dos sistemas BaM-HA presentes nos difratogramas. Os valores variaram em um pequeno intervalo, indicando que não houve mudança significativa desse aspecto para a fase HA devido à adição de

BaM.

4.2 Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier

A figura 4.3 mostra os espectros de ATR-FTIR do pó de BaM, do pó de HA e das cerâmicas de HA-BaM (10, 20 e 30% em peso de BaM). As bandas em 418, 534 e 566 cm^{-1} são atribuídas às bandas de flexão fora do plano e vibração de alongamento assimétrico de $Fe - O$, características das interações nos sítios tetraédricos e octaédricos, respectivamente, da estrutura hexagonal de ferrita tipo M (MALI; ATAIE, 2005; NIKMANESH; HOGHOGHIFARD; HADI-SICHANI, 2018; MOATOSHI; BORGOHAIN et al., 2023; MOATOSHI; SARMA; BORAH, 2023). Para o pó de HA, as bandas em 470, 560, 600, 961 e 1015 cm^{-1} estão associadas aos grupos fosfato (PO_4^{3-}), e as regiões de transmitância em torno de 630 e 3570 cm^{-1} foram atribuídas ao grupo hidroxila (OH). No entanto, ao comparar os espectros do pó de HA com os das cerâmicas de HA-BaM, foi observada uma mudança na largura das bandas. As cerâmicas de HA-BaM apresentaram um alargamento nas bandas correspondentes aos modos de HA em torno de 1000 cm^{-1} , o que pode ser indicativo da formação de compostos contendo fosfato propostos à custa de BaM e HA, conforme citado nos resultados de DRX, ou até mesmo do possível processo de dopagem de Ba^{2+} na fase HA (PARK et al., 2022; GAVINHO et al., 2023; AYHAN et al., 2024; GUERRA-LÓPEZ et al., 2024; HANDA et al., 2024; KALIDAS; SUMATHI, 2024; LIAGAT et al., 2024; MOBARAK et al., 2024; OLVERA-VALDEZ et al., 2024; TABASSUM et al., 2024; ZANG et al., 2024).

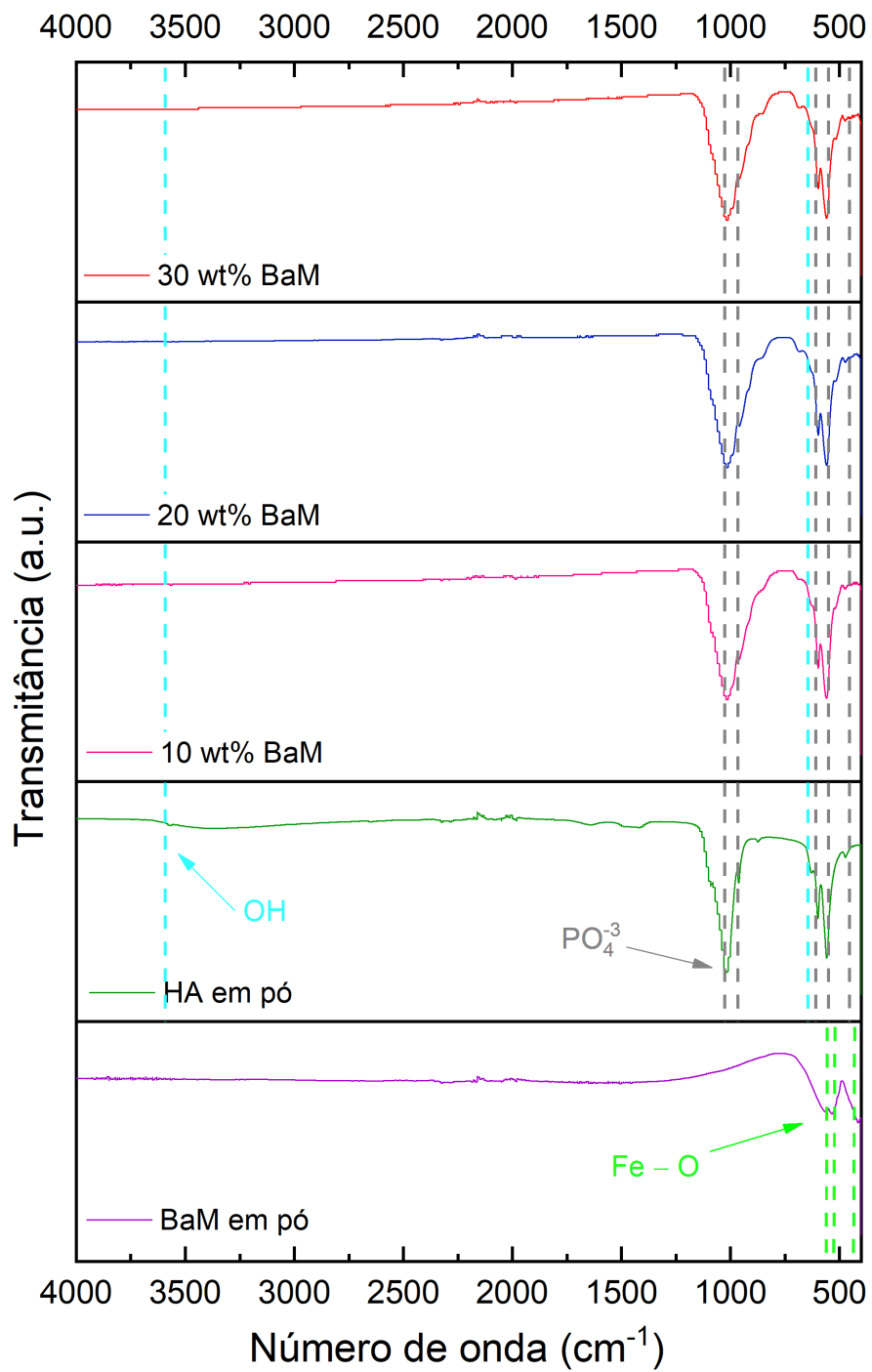


Figura 4.3: Espectros ATR-FTIR de HA em pó, BaM em pó e cerâmicas HA-BaM.

4.3 Avaliação da Porosidade

A figura 4.4 mostra as imagens de $\mu - CT$ dos *scaffolds* de HA-BaM obtidos. Durante a solidificação da suspensão, uma estrutura porosa organizada é promovida, com canais criados pelo solvente congelado. Observa-se ainda a presença de fissuras distribuídas aleatoriamente, que podem ser atribuídas a bolhas formadas durante o processo de *freeze-casting*. Após o congelamento, o solvente é removido por sublimação, mas os espaços vazios permanecem, resultando em vazios dentro do material (uma espécie de poros). Esses vazios são perceptíveis por um tom cinza escuro em regiões específicas. Durante a subsequente sinterização para densificação, a presença dessas bolhas resulta em áreas com menos ligações, causando uma distribuição não uniforme das tensões. Essas observações são consistentes com o comportamento esperado de materiais processados por *freeze-casting*, onde a presença de bolhas e a consequente formação de vazios afetam a integridade estrutural do material sinterizado. A geometria dos poros é influenciada pelo tipo de solvente e pela taxa de resfriamento, no caso do canfeno, a geometria esperada dos poros seria dendrítica (MIAO et al., 2024). A análise também revelou a presença de aglomerados de BaM com cor cinza claro, uniformemente distribuídos em todas as amostras, juntamente com uma organização de poros e áreas densas.

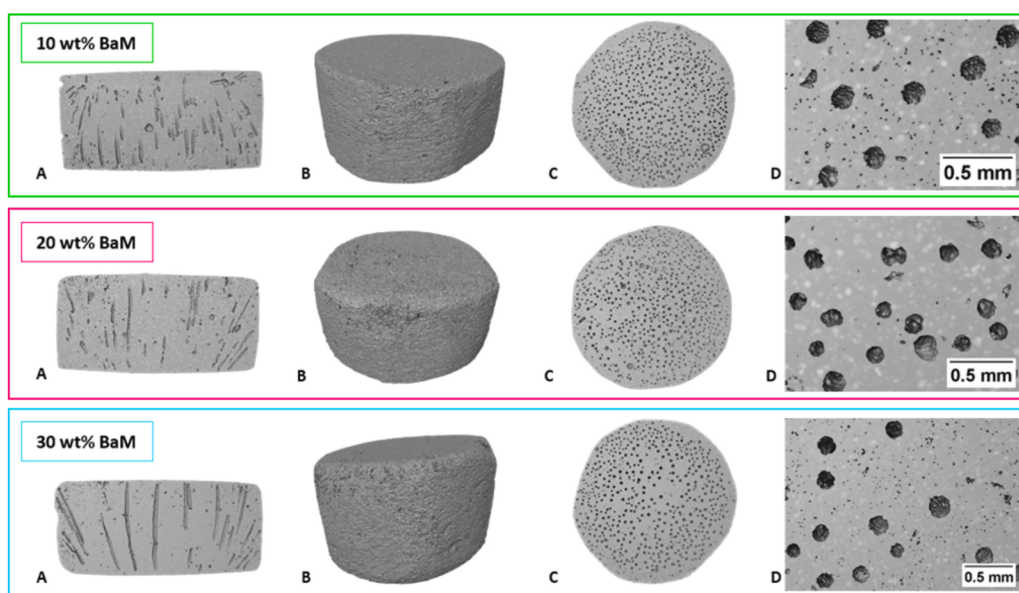


Figura 4.4: Imagens de $\mu - CT$ de cerâmicas HA-BaM: (A) seção longitudinal no centro da amostra, (B) arquitetura porosa 3D (C) seção transversal no centro da amostra e (D) alta ampliação da seção transversal no centro da amostra.

A figura 4.5 compila os dados de porosidade obtidos por $\mu - CT$ e pelo método de Arquimedes para os *scaffolds* de HA-BaM. A porosidade volumétrica total medida pelo método de Arquimedes foi maior do que a calculada computacionalmente a partir dos subvolumes na análise de $\mu - CT$. Isso pode ser explicado pela limitação do método de Arquimedes, que não distingue poros de outras cavidades, como trincas e bolhas, que podem ter tamanhos semelhantes aos dos poros e serem confundidas com os reais. Já a microtomografia permite a exclusão desses defeitos durante a

segmentação, proporcionando uma análise de porosidade mais precisa e comparativa. No entanto, nenhuma alteração na porosidade foi detectada devido ao aumento da carga de BaM. De acordo com essa observação, o tamanho médio dos poros nos *scaffolds* variou entre 131 e 249 μm , sem nenhuma tendência perceptível devido ao aumento da carga de BaM, como pode ser visto na figura 4.6 para a distribuição do tamanho dos poros de cada amostra. O coeficiente de determinação (R^2) associado ao ajuste das distribuições log-normais indica o quão bem o modelo representa os dados experimentais. Valores próximos de 1, como os observados, sugerem um excelente ajuste.

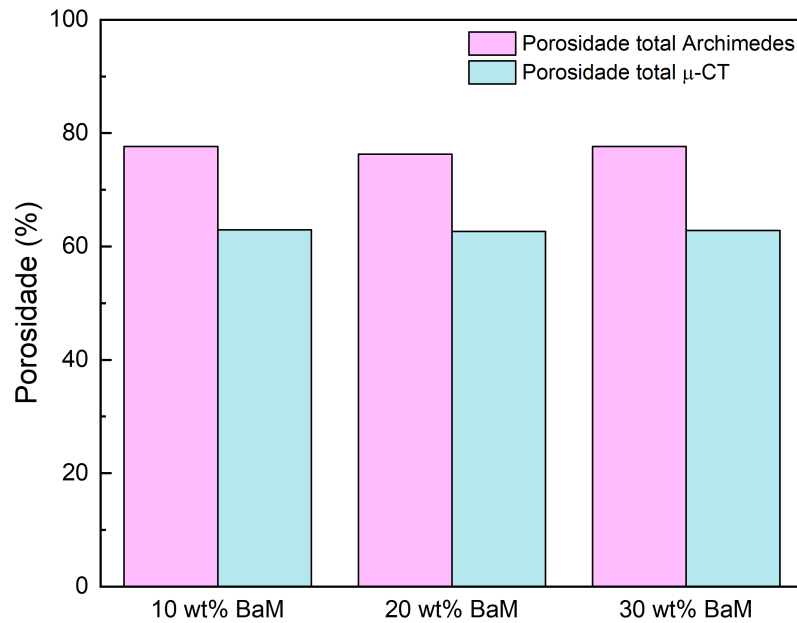


Figura 4.5: Comparação entre a porosidade total dos monólitos usando o método de Arquimedes e $\mu - CT$.

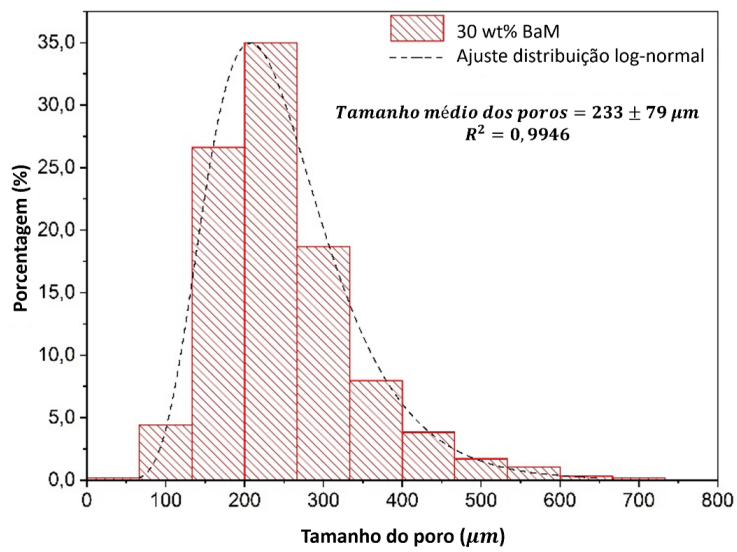
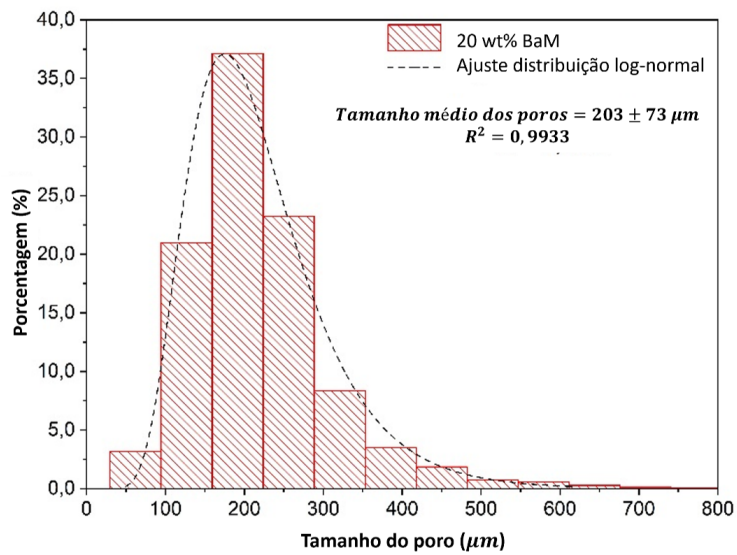
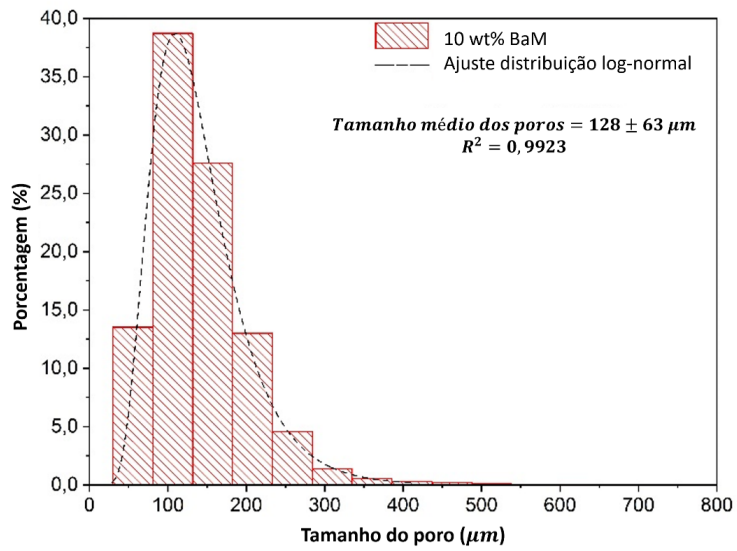


Figura 4.6: Distribuição do tamanho dos poros nos monólitos HA-BaM.

Diante desses achados, é essencial destacar a importância do dimensionamento dos poros na estrutura resultante do processo de *scaffolds*. Estudos anteriores indicam que o tamanho ideal dos poros para a infiltração celular e o crescimento do tecido hospedeiro, especialmente para tecidos ósseos, varia entre 100 e 350 μm (YANG et al., 2010). Assim, é importante que a estrutura porosa resultante atenda a essa especificação para garantir uma integração celular eficiente e uma resposta adequada do tecido hospedeiro. A maior influência do alinhamento e tamanho dos poros é no processo de osteocondução e no crescimento histológico (CHANG et al., 2000). Portanto, ao considerar a aplicação prática desses materiais, é imperativo garantir que a estrutura porosa resultante atenda a essas especificações, visando à integração celular eficiente e uma resposta adequada do tecido hospedeiro (YANG et al., 2010). Vale ressaltar que o material desenvolvido atende a essa variação de tamanho estabelecida, assim como as bolhas resultantes do processo, cujos tamanhos se enquadram dentro dos parâmetros aceitáveis para a aplicação proposta.

4.4 Teste de Compressão

A análise da resistência à compressão medida para as amostras com diferentes porcentagens de BaM (10, 20 e 30% em peso) indica uma tendência de redução da resistência com o aumento do conteúdo de BaM (figura 4.7). No entanto, considerando os desvios padrão associados a cada medição, verifica-se que as diferenças observadas não são estatisticamente significativas. A análise de variância (ANOVA) sugere que as variações na resistência média não são suficientemente grandes para serem consideradas diferentes dentro da margem de erro. Os intervalos de incerteza das medições se sobrepõem, sugerindo que não é possível concluir que houve uma mudança estatisticamente significativa nas tensões em função da porcentagem de BaM, indicando que as medições são estatisticamente semelhantes (DROUBI; AYOUBI; KASSIS, 2024). Como mostrado nos dados de DRX, é plausível que o aumento na carga de BaM tenha aumentado o grau de cristalinidade da fase de HA, que é o principal componente do *scaffold*. Assim, um aumento na ordenação de longo alcance da fase pode resultar em um aumento no empacotamento atômico, diminuindo a resistência à compressão do material. Conforme mostrado nos dados de DRX, é plausível que o aumento da carga de BaM tenha elevado o grau de cristalinidade da fase de HA, que é o principal componente do *scaffold*. Assim, um aumento na ordenação de longo alcance da fase pode resultar em um aumento no empacotamento atômico, diminuindo a resistência à compressão do material.

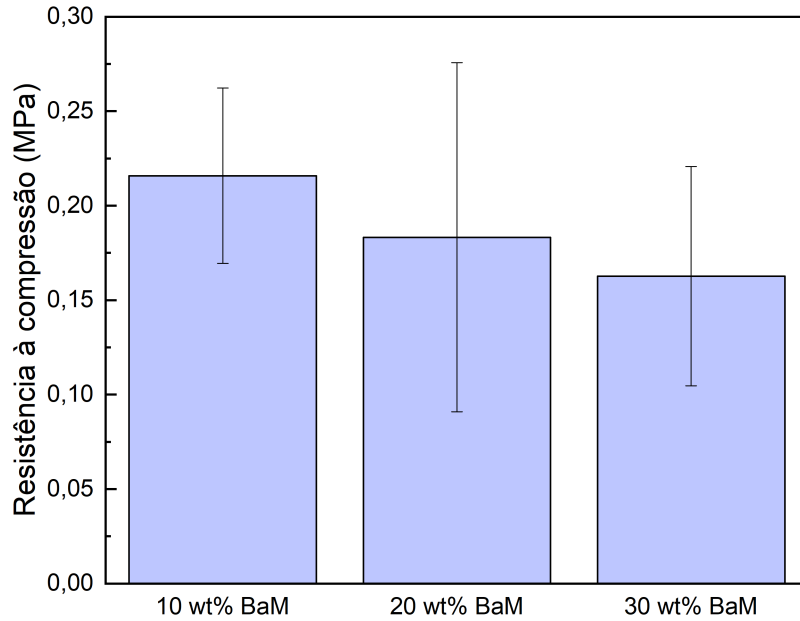


Figura 4.7: Resistência à compressão de monólitos HA-BaM.

Na investigação de WONGMANEERUNG (2017), a prensagem uniaxial (tabela 4.5) foi utilizada para produzir monólitos de HA-BaM, resultando em uma resistência mecânica superior à observada neste estudo. Esse resultado pode ser atribuído à ausência de porosidade nas amostras deles, enquanto na pesquisa atual há controle sobre a porosidade dos materiais.

Tabela 4.5: Propriedades mecânicas de *scaffolds* de HA-BaM fabricados por prensagem uniaxial (WONGMANEERUNG, 2017).

Amostra	Resistência à compressão (MPa)
10 wt% BaM	0,38 ± 0,04
20 wt% BaM	0,42 ± 0,02
30 wt% BaM	0,46 ± 0,03

A tabela 4.6 compara as propriedades dos *scaffolds* fabricados neste estudo (destacados em cor violeta) com as de outros materiais porosos encontrados na literatura, sendo observado que, embora a resistência mecânica das amostras de HA-BaM seja baixa, a alta porosidade (76%) e o grande tamanho de poros (131 a 249 μm) podem promover a integração celular. Esses atributos tornam o material adequado para aplicações em engenharia de tecidos, uma vez que a alta porosidade facilita a infiltração celular, essencial para a regeneração óssea. Mesmo com resistência mecânica reduzida, a estrutura porosa é ideal para promover a osseointegração e pode ser vantajosa em implantes ósseos, especialmente considerando os potenciais efeitos biomagnéticos do BaM.

Tabela 4.6: Resumo das características dos *scaffolds* fabricados pelo processo de *freeze-casting* direcional (YIN; STEYL et al., 2023; HO, J. Y. et al., 2024; SIDDIQUI; SALAMON, 2024; THOMAS et al., 2024; SINGH; SOUNDARAPANDIAN, 2019).

Material	Veículo de congelamento	Carga sólida	Porosidade (%)	Tamanho dos poros (m)	Resistência à compressão (MPa)
HA e Titânia	Água	10 vol%	54	16,6 a 119	3,12
HA	Água	25 vol%	53,96	21,05	2,03
HA e Fosfato tricálcico β	Água	15 vol%	66,60	-	5,67
HA e Nanotubos de nitreto de boro 1D	Canfeno	30 wt%	63	1 a 30	13,3
HA	Canfeno	40 vol%	54,11	1,54	2,09
HA e BaM	Canfeno	25 vol%	76	131 a 249	0,22

Portanto, a incorporação de uma quantidade ideal de pós de BaM nas cerâmicas de HA deve ser uma prioridade. Essa combinação pode exibir uma sinergia única de propriedades biomiméticas, magnéticas e mecânicas, sugerindo benefícios potenciais significativos para aplicações em engenharia de tecidos, regeneração óssea e medicina regenerativa.

Capítulo 5

Conclusão

A incorporação de hexaferrita de bário (BaM) nas estruturas de hidroxiapatita (HA) através do método de *freeze-casting* foi bem-sucedida, permitindo a análise detalhada das propriedades das cerâmicas HA-BaM. Este estudo atendeu aos objetivos propostos, que incluíam a síntese, caracterização e avaliação das interações entre as fases, além da influência da concentração de BaM nas propriedades mecânicas e estruturais das amostras.

Após uma análise crítica dos resultados obtidos, conclui-se que a amostra com 10% de BaM se destaca como a mais adequada para aplicações biomédicas. Essa amostra apresentou menos fases, conforme evidenciado pelos dados de difração de raios X (DRX), o que sugere uma maior homogeneidade na estrutura cristalina e, conseqüentemente, um melhor desempenho em termos de propriedades mecânicas e de biocompatibilidade. A redução na complexidade de fases é essencial, pois pode influenciar positivamente a integração celular e a resposta do tecido hospedeiro, fatores críticos em implantes ortopédicos e regeneração óssea.

Embora as amostras com concentrações mais elevadas de BaM tenham mostrado potencial, as variações significativas na resistência à compressão e a presença de fases adicionais podem comprometer a eficácia clínica dos materiais. Além disso, o equilíbrio entre porosidade e resistência é crucial para a funcionalidade dos *scaffolds*, e a amostra de 10% de BaM parece atingir esse equilíbrio de maneira mais eficaz.

Portanto, recomenda-se que futuras investigações se concentrem em otimizar a formulação da amostra com 10% de BaM, explorando sua aplicação em ambientes clínicos e a interação com tecidos biológicos. Além disso, é necessário avançar no aprimoramento da resistência mecânica das amostras, garantindo que elas possam suportar de maneira mais eficiente as cargas mecânicas típicas de implantes ósseos. Este trabalho abre caminho para o desenvolvimento de soluções inovadoras na engenharia de tecidos e medicina regenerativa, contribuindo para a melhoria da osseointegração e a longevidade dos implantes.

Referências

- ABUKAWA, H. et al. The Engineering of Craniofacial Tissues in the Laboratory: A Review of Biomaterials for Scaffolds and Implant Coatings. **Dental Clinics of North America**, v. 50, n. 2, p. 205–216, 2006. DOI: 10.1016/j.cden.2005.11.006.
- AGARWAL, R.; GARCÍA, A. J. Biomaterial strategies for engineering implants for enhanced osseointegration and bone repair. **Advanced Drug Delivery Reviews**, Elsevier B.V., v. 94, p. 53–62, 2015. DOI: 10.1016/j.addr.2015.03.013.
- AL MAHMUD, M. Z. et al. Emerging breakthroughs in biomaterials for orthopedic applications: A comprehensive review. **Bioprinting**, v. 36, e00323, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BPRINT.2023.E00323>.
- AMINI, A. R.; LAURENCIN, C. T.; NUKAVARAPU, S. P. Bone Tissue Engineering: Recent Advances and Challenges. **Critical Reviews in Biomedical Engineering**, v. 40, n. 5, p. 363–408, 2013. DOI: 10.1615/critrevbiomedeng.v40.i5.10.
- AN, L. et al. Controlled additive-free hydrothermal synthesis and characterization of uniform hydroxyapatite nanobelts. **Ceramics International**, v. 42, n. 2, p. 3104–3112, 2016. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.10.099.
- ANDRADE, F. A. C. et al. Preparation, characterization and antibacterial properties of silver nanoparticles–hydroxyapatite composites by a simple and eco-friendly method. **Ceramics International**, v. 42, n. 2, p. 2271–2280, 2016. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.10.021.
- ARAÚJO, G. T. et al. Preparation of Al_2O_3 and $MgAl_2O_4$ - based samples with tailored macroporous structures. **Ceramics International**, v. 44, n. 1, p. 580–587, 2018. DOI: 10.1016/j.ceramint.2017.09.216.
- ASRI, R. I. M. et al. A review of hydroxyapatite-based coating techniques: Sol–gel and electrochemical depositions on biocompatible metals. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 57, p. 95–108, 2016. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2015.11.031.
- ASTALA, R.; STOTT, M. J. a. First Principles Investigation of Mineral Component of Bone: CO_3 Substitutions in Hydroxyapatite. **Chemistry of Materials**, v. 17, n. 16, p. 4125–4133, 2005. DOI: 10.1021/cm050523b.
- AWADALLAH, A. et al. Structural, magnetic, and Mössbauer spectroscopy of Cu substituted M-type hexaferrites. **Materials Research Bulletin**, v. 74, p. 192–201, 2016. DOI: 10.1016/j.materresbull.2015.10.034.

- AYHAN, Y. M. et al. The effects of Zn and Yb co-dopants on the electronic, radiation shielding, structural, thermal and spectroscopic properties of hydroxyapatite. **Chemical Physics Impact**, v. 8, p. 100488, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100488>.
- BAKHTIARI, L. et al. Pore size control in the synthesis of hydroxyapatite nanoparticles: The effect of pore expander content and the synthesis temperature. **Ceramics International**, v. 42, n. 9, p. 11259–11264, 2016. DOI: [10.1016/j.ceramint.2016.04.041](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.04.041).
- BARANDEHFARD, F. et al. The addition of synthesized hydroxyapatite and fluorapatite nanoparticles to a glass-ionomer cement for dental restoration and its effects on mechanical properties. **Ceramics International**, v. 42, n. 15, p. 17866–17875, 2016. DOI: [10.1016/j.ceramint.2016.08.122](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2016.08.122).
- BARBANTI BRODANO, G. et al. Human mesenchymal stem cells and biomaterials interaction: a promising synergy to improve spine fusion. **European Spine Journal**, v. 21, S1, p. 3–9, 2018. DOI: [10.1007/s00586-012-2233-z](https://doi.org/10.1007/s00586-012-2233-z).
- BASS, E. et al. Risk-Adjusted Mortality Rates of Elderly Veterans with Hip Fractures. **Annals of Epidemiology**, v. 17, n. 7, p. 514–519, 2007. DOI: [10.1016/j.annepidem.2006.12.004](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.12.004).
- BELLUOMO, R.; KHODAEI, A. T.; YAVARI, S. A. Additively manufactured Bi-functionalized bioceramics for reconstruction of bone tumor defects. **Acta Biomaterialia**, v. 156, p. 234–249, 2022. DOI: [10.1016/j.actbio.2022.08.042](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.042).
- BHUIYAN, D. B. et al. Bone regeneration from human mesenchymal stem cells on porous hydroxyapatite-PLGA-collagen bioactive polymer scaffolds. **Bio-Medical Materials and Engineering**, v. 28, n. 6, p. 671–685, 2017. DOI: [10.3233/BME-171703](https://doi.org/10.3233/BME-171703).
- BISWAS, P. et al. Fabrication of MgAl₂O₄ Spinel Scaffolds and Sonochemical Synthesis and Deposition of Hydroxyapatite Nanorods. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 99, n. 5, p. 1544–1549, 2015. DOI: [10.1111/jace.14189](https://doi.org/10.1111/jace.14189).
- BLIUC, D. et al. Compound risk of high mortality following osteoporotic fracture and refracture in elderly women and men. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 28, n. 11, p. 2317–2324, 2013. DOI: [10.1002/jbmr.1968](https://doi.org/10.1002/jbmr.1968).
- BOKOV, D. et al. Nanomaterial by Sol-Gel Method: Synthesis and Application. **Advances in Materials Science and Engineering**, v. 2021, p. 1–21, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/5102014>.
- BOUTINGUIZA, M. et al. Biological hydroxyapatite obtained from fish bones. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 3, p. 478–486, 2012. DOI: [10.1016/j.msec.2011.11.021](https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.11.021).
- BOUYARMANE, H. et al. Nanoscale conversion of chlorapatite into hydroxyapatite using ultrasound irradiation. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 495, p. 187–192, 2016. DOI: [10.1016/j.colsurfa.2016.02.014](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2016.02.014).

- BRUNDAVANAM, S.; JAI POINERN, G. E.; FAWCETT, D. Synthesis of a Hydroxyapatite Nanopowder via Ultrasound Irradiation from Calcium Hydroxide Powders for Potential Biomedical Applications. **Nanoscience and Nanoengineering (CEASE PUBLICATION)**, v. 3, n. 1, p. 1–7, 2015. DOI: 10.13189/nn.2015.030101.
- BULINA, N. V.; CHAIKINA, M. V. et al. Mechanochemical Synthesis of SiO_4^{4-} - Substituted Hydroxyapatite, Part III - Thermal Stability. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 12, p. 1866–1874, 2016. DOI: 10.1002/ejic.201501486.
- BULINA, N. V.; VINOKUROVA, O. B. et al. Features of solid-phase mechanochemical synthesis of hydroxyapatite doped by copper and zinc ions. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 296, p. 1–7, 2021. DOI: 10.1016/j.jssc.2021.121973.
- CAI, S. et al. THE SOL–GEL SYNTHESIS OF RARE-EARTH IONS SUBSTITUTED BARIUM HEXAFERRITES AND MAGNETIC PROPERTIES. **Modern Physics Letters B**, v. 27, n. 26, p. 1350192, 2013. DOI: 10.1142/S0217984913501923.
- CARVALHO, G. F.; ANDRADE, E. G. F. A osteoporose: um dos principais fatores responsável de fraturas em idosos e sua relevância. **Rev Inic Cient Ext**, v. 2, n. 1, p. 24–9, 2019.
- CAVALHEIRAS, J. et al. Synthesis of red mud derived M-type barium hexaferrites with tuneable coercivity. **Ceramics International**, v. 46, n. 5, p. 5757–5764, 2020. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.11.025.
- CHANG, B. -S. et al. Osteoconduction at porous hydroxyapatite with various pore configurations. **Biomaterials**, v. 21, n. 12, p. 1291–1298, 2000. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00030-2.
- CHEN, J. et al. A simple sol-gel technique for synthesis of nanostructured hydroxyapatite, tricalcium phosphate and biphasic powders. **Materials Letters**, v. 65, n. 12, p. 1923–1926, 2011. DOI: 10.1016/j.matlet.2011.03.076.
- CHEN, S. et al. Early osteoimmunomodulation by mucin hydrogels augments the healing and revascularization of rat critical-size calvarial bone defects. **Bioactive Materials**, v. 25, p. 176–188, 2023. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2023.01.022.
- CHEN, Y. et al. porous ceramics: Light in weight but heavy in energy and environment technologies. **Materials Science and Engineering: R: Reports**, v. 143, 2021. DOI: 10.1016/j.mser.2020.100589.
- CHENG, Q.; HUANG, C.; TOMSIA, A. P. Freeze Casting for Assembling Bioinspired Structural Materials. **Advanced Materials**, v. 29, n. 45, 2017. DOI: 10.1002/adma.201703155.
- CUMMINGS, S. R.; MELTON, L. J. Osteoporosis I: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. **The Lancet**, Elsevier Limited, v. 359, n. 9319, p. 1761–1767, 2002. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08657-9.
- CUNEYT TAS, A. Synthesis of biomimetic Ca-hydroxyapatite powders at 37°C in synthetic body fluids. **Biomaterials**, v. 21, n. 14, p. 1429–1438, 2000. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00019-3.

- DA COSTA LIMA, R.; PINHO, M. S.; OGASAWARA, T. Thermal characterization of the intermediary products of the synthesis of Zn-substituted barium hexaferrite. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 97, n. 1, p. 131–136, 2009. DOI: 10.1007/s10973-009-0256-4.
- DEVILLE, S. Freeze-Casting of Porous Ceramics: A Review of Current Achievements and Issues. **Advanced Engineering Materials**, v. 10, n. 3, p. 155–169, 2008. DOI: 10.1002/adem.200700270.
- DEVILLE, S.; SAIZ, E.; TOMSIA, A. P. Freeze casting of hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 27, n. 32, p. 5480–5489, 2006. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.06.028.
- DIAZ, F.; FORSYTH, N.; BOCCACCINI, A. R. Aligned Ice Templated Biomaterial Strategies for the Musculoskeletal System. **Advanced Healthcare Materials**, v. 12, 2023. DOI: 10.1002/adhm.202203205.
- DOROZHKIN, S. V. Calcium orthophosphate ($CaPO_4$)-based bone-graft substitutes and the special roles of octacalcium phosphate materials. **Octacalcium Phosphate Biomaterials**, p. 213–288, 2020. DOI: 10.1016/b978-0-08-102511-6.00011-x.
- DROUBI, A.; AYOUBI, H.; KASSIS, J. The effect of diode compared to Erbium: YAG lasers on radicular dentin micro hardness during root canal treatment (a comparative in vitro study). **Lasers in Dental Science**, v. 8, n. 1, p. 1–6, 2024. DOI: 10.1007/s41547-024-00245-1.
- DUTA, L.; DORCIMAN, G.; GRUMEZESCU, V. A Review on Biphasic Calcium Phosphate Materials Derived from Fish Discards. **Nanomaterials**, MDPI, v. 11, n. 11, 2021. DOI: 10.3390/nano11112856.
- EBRAHIMI-KAHRIZSANGI, R.; NASIRI-TABRIZI, B.; CHAMI, A. Characterization of single-crystal fluorapatite nanoparticles synthesized via mechanochemical method. **Particuology**, v. 9, n. 5, p. 537–544, 2011. DOI: 10.1016/j.partic.2011.07.001.
- FAHAMI, A.; EBRAHIMI-KAHRIZSANGI, R.; NASIRI-TABRIZI, B. Mechanochemical synthesis of hydroxyapatite/titanium nanocomposite. **Solid State Sciences**, v. 13, n. 1, p. 135–141, 2011. DOI: 10.1016/j.solidstatesciences.2010.10.026.
- FAHAMI, A.; NASIRI-TABRIZI, B.; BEALL, G. W. et al. Structural insights of mechanically induced aluminum-doped hydroxyapatite nanoparticles by Rietveld refinement. **Chinese Journal of Chemical Engineering**, v. 25, n. 2, p. 238–247, 2017. DOI: 10.1016/j.cjche.2016.07.013.
- FAHAMI, A.; NASIRI-TABRIZI, B.; EBRAHIMI-KAHRIZSANGI, R. Synthesis of calcium phosphate-based composite nanopowders by mechanochemical process and subsequent thermal treatment. **Ceramics International**, v. 38, n. 8, p. 6729–6738, 2012. DOI: 10.1016/j.ceramint.2012.05.064.
- FAN, J.; JAHED, V.; KLAVINS, K. Metabolomics in Bone Research. **Metabolites**, MDPI, v. 11, n. 7, 2021. DOI: 10.3390/metabo11070434.

FARHANGDOUST, S. et al. The effect of processing parameters and solid concentration on the mechanical and microstructural properties of freeze-casted macroporous hydroxyapatite scaffolds. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 1, p. 453–460, 2013. DOI: 10.1016/j.msec.2012.09.013.

FAYAZZADEH, S. et al. Magnetic Properties and Magnetic Hyperthermia of Cobalt Ferrite Nanoparticles Synthesized by Hydrothermal Method. **Journal of Superconductivity and Novel Magnetism**, v. 33, n. 7, p. 2227–2233, 2020. DOI: 10.1007/s10948-020-05490-6.

FICAI, A.; MARQUES, C.; FERREIRA, J. M. F. Multifunctional materials for bone cancer treatment. **International Journal of Nanomedicine**, p. 2713–2725, 2014. DOI: 10.2147/ijn.s55943.

FILIP, D. G. et al. Current Development in Biomaterials—Hydroxyapatite and Bioglass for Applications in Biomedical Field: A Review. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 13, n. 4, p. 248, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb13040248>.

FIUME, E. et al. Hydroxyapatite for Biomedical Applications: A Short Overview. **Ceramics**, v. 4, n. 4, p. 542–563, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/ceramics4040039>.

FU, Q. et al. Freeze-cast hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering applications. **Biomedical Materials**, v. 3, n. 2, 2008. DOI: 10.1088/1748-6041/3/2/025005.

GALLICCHIO, V. et al. Highly Reinforced Acrylic Resins for Hard Tissue Engineering and Their Suitability to Be Additively Manufactured through Nozzle-Based Photo-Printing. **Materials**, v. 17, n. 37, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/ma17010037>.

GAVINHO, S. R. et al. An Eco-Friendly Process to Extract Hydroxyapatite from Sheep Bones for Regenerative Medicine: Structural, Morphologic and Electrical Studies. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, n. 5, p. 279, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb14050279>.

GOPI, D. et al. Novel banana peel pectin mediated green route for the synthesis of hydroxyapatite nanoparticles and their spectral characterization. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 118, p. 589–597, 2014. DOI: 10.1016/j.saa.2013.09.034.

GRIFFITH, L. G. Tissue Engineering—Current Challenges and Expanding Opportunities. **Science**, v. 295, n. 5557, p. 1009–1014, 2002. DOI: 10.1126/science.1069210.

GUALTIERI, A. F. Accuracy of XRPD QPA using the combined Rietveld–RIR method. **Journal of Applied Crystallography**, v. 33, n. 2, p. 267–278, 2000. DOI: 10.1107/s002188989901643x.

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. DOI: 10.1590/s0100-40422010000600025.

GUEDES, A. Fraturas do Fêmur em Idosos no Brasil - Incidência, Letalidade e Custos (2008-2018). **Revista Científica Hospital Santa Izabel**, v. 6, n. 3, p. 165–171, 2022. DOI: <https://doi.org/10.35753/rchsi.v6i3.333>.

GUERRA-LÓPEZ, J. R. et al. Novel synthesis and crystallographic results of zinc substituted hydroxyapatite with high thermal stability. **Physica B: Condensed Matter**, v. 676, p. 415676, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physb.2024.415676>.

HABIBOVIC, P. Strategic Directions in Osteoinduction and Biomimetics. **Tissue Engineering - Part A**, v. 23, n. 23-24, p. 1295–1296, 2017. DOI: 10.1089/ten.tea.2017.0430.

HANDA, S. et al. Biomimetic hydroxyapatite and strontium-doped derivatives from crab shells and their ingenious scaffold fabrication for bone tissue engineering. **Materials Today Communications**, v. 38, p. 108072, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2024.108072>.

HARRIS, V. G. Modern Microwave Ferrites. **IEEE Transactions on Magnetism**, v. 48, n. 3, p. 1075–1104, 2012. DOI: 10.1109/TMAG.2011.2180732.

HATTORI, Y. et al. Mechanochemical synthesis of zinc-apatitic calcium phosphate and the controlled zinc release for bone tissue engineering. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, p. 1–7, 2015. DOI: 10.3109/03639045.2015.1061537.

HAZRA, S.; GHOSH, N. N. Preparation of Nanoferrites and Their Applications. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 14, n. 2, p. 1983–2000, 2014. DOI: 10.1166/jnn.2014.8745.

HENCH, L. Biomaterials. **Science**, v. 208, p. 826–831, 1980. DOI: 10.1126/science.6246576.

HENCH, L. L.; POLAK, J. M. Third-Generation Biomedical Materials. **Science**, v. 295, p. 1014–1017, 2002. DOI: 10.1126/science.1067404.

HERNLUND, E. et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. **Archives of Osteoporosis**, v. 8, n. 1-2, p. 1–115, 2013. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.

HIERGEIST, R. et al. Application of magnetite ferrofluids for hyperthermia. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 201, n. 1-3, p. 420–422, 1999. DOI: 10.1016/s0304-8853(99)00145-6.

HIMANSHI et al. Synthesis, characterization, and applications of doped barium hexaferrites: A review. **Physica B: Condensed Matter**, v. 667, n. 15, p. 415202, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physb.2023.415202>.

HO, J. Y. et al. Fabrication of gyroid-structured, hierarchically-porous hydroxyapatite scaffolds by a dual-templating method. **Materials Chemistry and Physics**, v. 314, p. 128854, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2023.128854>.

HO, W.-F. et al. Calcium phosphate bioceramics synthesized from eggshell powders through a solid state reaction. **Ceramics International**, v. 39, n. 6, p. 6467–6473, 2013. DOI: 10.1016/j.ceramint.2013.01.076.

HONG, C. et al. Functionally graded porous ceramics with dense surface layer produced by freeze-casting. **Ceramics International**, v. 37, n. 8, p. 3717–3722, 2011. DOI: 10.1016/j.ceramint.2011.04.119.

HONGGI, Z. et al. Harnessing electromagnetic fields to assist bone tissue engineering. **Stem Cell Research and Therapy**, v. 14, n. 1, p. 1–22, 2023. DOI: 10.1186/s13287-022-03217-z.

HSIEH, M.-F. et al. Phase purity of sol–gel-derived hydroxyapatite ceramic. **Biomaterials**, v. 22, n. 19, p. 2601–2607, 2001. DOI: 10.1016/s0142-9612(00)00448-8.

HUANG, Chi-Huang; YOSHIMURA, Masahiro. Biocompatible hydroxyapatite ceramic coating on titanium alloys by electrochemical methods via Growing Integration Layers [GIL] strategy: A review. **Ceramics International**, v. 49, 14-Part B, p. 24532–24540, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.12.248>.

HULBERT, S. F. et al. History of bioceramics. **Ceramics International**, v. 8, n. 4, p. 131–140, 1982. DOI: 10.1016/0272-8842(82)90003-7.

ISHIKAWA, K. et al. Physical and Histological Comparison of Hydroxyapatite, Carbonate Apatite, and β -Tricalcium Phosphate Bone Substitutes. **Materials**, v. 11, n. 10, p. 1–12, 2018. DOI: 10.3390/ma11101993.

JAGADEESH, G. V.; SETTI, S. G. Bio-engineering and bio-design of new generation bioresorbable implants. **Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)**, v. 58, n. 2, p. 118–126, 2021. DOI: <https://doi.org/10.56042/IJBB.V58I2.35124>.

JARUPPOM, P.; JAITA, P. Influence of Barium Hexaferrite on Magnetic Properties of Hydroxyapatite Ceramics. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, n. 11, p. 9217–9221, 2015. DOI: <https://doi-org.ez54.periodicos.capes.gov.br/10.1166/jnn.2015.11421>.

JAZAYERI, H. E. et al. The cross-disciplinary emergence of 3D printed bioceramic scaffolds in orthopedic bioengineering. **Ceramics International**, v. 44, n. 1, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1016/j.ceramint.2017.09.095.

JOHNELL, O.; KANIS, A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. **Osteoporosis International**, v. 17, n. 12, p. 1726–1733, 2006. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4.

KADYRZHANOV, K. K. et al. Research of the shielding effect and radiation resistance of composite $CuBi_2O_4$ films as well as their practical applications. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 31, n. 14, p. 11729–11740, 2020. DOI: 10.1007/s10854-020-03724-w.

KAKIAGE, M.; IWASE, K.; KOBAYASHY, H. Effect of citric acid addition on disaggregation of crystalline hydroxyapatite nanoparticles under calcium-rich conditions. **Materials Letters**, v. 156, p. 39–41, 2015. DOI: 10.1016/j.matlet.2015.04.125.

KALIDAS, S.; SUMATHI, S. Electrospun gelatin-polyvinyl alcohol-silk fibre/hydroxyapatite scaffolds and their physicochemical and biological studies. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 684, p. 133030, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2023.133030>.

KANAZAWA, T. **Inorganic phosphate materials**. 52. ed. Rio de Janeiro: Tokyo: Kodansha, 1989. v. 52.

KAWACHI, E. Y. et al. Biocerâmicas: tendências e perspectivas de uma área interdisciplinar. **Química Nova**, v. 23, n. 4, p. 518–522, 2000. DOI: 10.1590/s0100-40422000000400015.

KIM, H. J. et al. Mn–Zn ferrite nanoparticles for application in magnetic hyperthermia. **Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry**, p. 445–454, 2021. DOI: 10.1007/s10967-021-07830-9.

KIM, I.-S.; KUMTA, P. N. Sol–gel synthesis and characterization of nanostructured hydroxyapatite powder. **Materials Science and Engineering: B**, v. 111, n. 2-3, p. 232–236, 2004. DOI: 10.1016/j.mseb.2004.04.011.

KIM, J. Y. et al. Powder diffraction studies of synthetic calcium and lead apatites. **Australian Journal of Chemistry**, v. 53, n. 8, p. 679–686, 2000. DOI: 10.1071/ch00060.

KOH, Y. -H. et al. Freezing Dilute Ceramic/Camphene Slurry for Ultra-High Porosity Ceramics with Completely Interconnected Pore Networks. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 89, n. 10, p. 3089–3093, 2006. DOI: 10.1111/j.1551-2916.2006.01222.x.

KREIDLER, E. R.; HUMMEL, F. A. Phase relations in the system SrO-P2O5 and the influence of water vapor on the formation of Sr4P2O9. **Inorganic Chemistry**, v. 6, n. 5, p. 884–891, 1967. DOI: 10.1021/ic50051a007.

KUMAR, P.; FATHIMA, G.; VINITHA, B. Bone grafts in dentistry. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 5, n. 5, s125–s127, 2013. DOI: 10.4103/0975-7406.113312.

KURIAKOSE, T. A.; KALKURA, S. N. Synthesis of stoichiometric nano crystalline hydroxyapatite by ethanol-based sol–gel technique at low temperature. **Journal of Crystal Growth**, v. 263, n. 1-4, p. 517–523, 2004. DOI: 10.1016/j.jcrysgro.2003.11.057.

KUSRINI, E. et al. Preparation of Hydroxyapatite from Bovine Bone by Combination Methods of Ultrasonic and Spray Drying. **International Conference on Chemical, Bio-Chemical and Environmental Sciences (ICBEE'2012)**, p. 47–51, 2012.

LANDI, E. et al. Sr-substituted hydroxyapatites for osteoporotic bone replacement. **Acta Biomaterialia**, v. 3, n. 6, p. 961–969, 2007. DOI: 10.1016/j.actbio.2007.05.006.

LANGER, R.; VACANTI, J. Tissue Engineering. **Science**, v. 260, n. 5110, p. 920–926, 1993. DOI: 10.1126/science.8493529.

LEENA, M. et al. Accelerated synthesis of biomimetic nano hydroxyapatite using simulated body fluid. **Materials Chemistry and Physics**, v. 180, p. 166–172, 2016. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2016.05.060.

LI, J. et al. Immobilization of bioactive vascular endothelial growth factor onto Ca-deficient hydroxyapatite-coated Mg by covalent bonding using polydopamine. **Journal of Orthopaedic Translation**, v. 30, p. 82–92, 2021. DOI: 10.1016/j.jot.2021.06.002.

LI, W. L.; LU, K.; WALZ, J. Y. Freeze casting of porous materials: review of critical factors in microstructure evolution. **International Materials Reviews**, v. 57, n. 1, p. 37–60, 2012. DOI: 10.1179/1743280411y.0000000011.

LIAGAT, S. et al. Sheep bone valorization: Enhancing gastronomic sustainability through hydroxyapatite-enriched potato wedges. **International Journal of Gastronomy and Food Science**, v. 35, p. 100841, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgfs.2023.100841>.

MA, X. et al. Controllable synthesis of spherical hydroxyapatite nanoparticles using inverse microemulsion method. **Materials Chemistry and Physics**, v. 183, p. 220–229, 2016. DOI: [10.1016/j.matchemphys.2016.08.021](https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2016.08.021).

MACCHEATTA, A.; TURNER, I. G.; BOWEN, C. R. Fabrication of HA/TCP scaffolds with a graded and porous structure using a camphene-based freeze-casting method. **Acta Biomaterialia**, v. 5, n. 4, p. 1319–1327, 2009. DOI: [10.1016/j.actbio.2008.11.009](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.11.009).

MAHAPATRO, J.; AGRAWAL, S. Optical, dielectric and electrical properties of Gd^{3+} ions doped barium hexaferrite ceramic compounds for microwave device applications. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 907, p. 164405, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2022.164405>.

MAKOVEC, D. et al. Evolution of the microstructure during the early stages of sintering barium hexaferrite nanoplatelets. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 39, n. 15, p. 4831–4841, 2019. DOI: [10.1016/j.jeurceramsoc.2019.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2019.07.016).

MALI, A.; ATAIE, A. Structural characterization of nano-crystalline $BaFe_{12}O_{19}$ powders synthesized by sol–gel combustion route. **Scripta Materialia**, v. 53, n. 9, p. 1065–1070, 2005. DOI: [10.1016/j.scriptamat.2005.06.037](https://doi.org/10.1016/j.scriptamat.2005.06.037).

_____. Influence of the metal nitrates to citric acid molar ratio on the combustion process and phase constitution of barium hexaferrite particles prepared by sol–gel combustion method. **Ceramics International**, v. 30, n. 7, p. 1979–1983, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2003.12.178>.

MARTIN, V.; BETTENCOURT, A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. **Materials Science and Engineering: C**, Elsevier Ltd, v. 82, p. 363–371, 2018. DOI: [10.1016/j.msec.2017.04.038](https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.038).

MATHEWS, S. A.; BABU, D. R. Analysis of the role of M-type hexaferrite-based materials in electromagnetic interference shielding. **Current Applied Physics**, v. 29, p. 39–53, 2021. DOI: [10.1016/j.cap.2021.06.001](https://doi.org/10.1016/j.cap.2021.06.001).

MIAO, X. et al. Control of pore morphology and mechanical strength of alumina ceramics produced by freeze-casting. **Ceramics International**, v. 50, n. 5, p. 7617–7626, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2023.12.078>.

_____. Mechanical and biological properties of hydroxyapatite/tricalcium phosphate scaffolds coated with poly(lactic-co-glycolic acid). **Acta Biomaterialia**, v. 4, n. 3, p. 638–645, 2008. DOI: [10.1016/j.actbio.2007.10.006](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.10.006).

MOATOSHI; BORGHAIN, C et al. Impact of transition metal (Co and Mn) substitution on the structural and magnetic properties of $BaFe_{12}O_{19}$ nanoparticles towards permanent magnet application. **Applied Physics A**, v. 129, n. 607, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00339-023-06882-w>.

MOATOSHI; SARMA, S.; BORAH, J. P. Enhancing structural and magnetic properties of $BaFe_{12}O_{19}$ nanoparticles through co-substitution(Co-Mn): A promising approach for permanent magnet applications. **IOP Publishing Ltd Physica Scripta**, v. 98, n. 12, 2023. DOI: 10.1088/1402-4896/ad0c91.

MOBARAK, M. B. et al. Solid-state synthesis of poultry waste derived hydroxyapatite: Effect of calcination temperature on crystallographic parameters and biomedical competency. **Journal of Molecular Structure**, v. 1301, p. 137321, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.137321>.

MOHD ROSLAN, M.R. et al. The State of Starch/hydroxyapatite Composite Scaffold in Bone Tissue Engineering with Consideration for Dielectric Measurement as an Alternative Characterization Technique. **Materials**, MDPI, v. 14, n. 8, 2021. DOI: 10.3390/ma14081960.

MURPHY, C. M. et al. Cell-scaffold interactions in the bone tissue engineering triad. **European Cells and Materials**, v. 26, p. 120–132, 2013. DOI: 10.22203/ecm.v026a09.

NAVARRO, M. et al. Biomaterials in orthopaedics. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 5, n. 27, p. 1137–1158, 2008. DOI: 10.1098/rsif.2008.0151.

NIKMANESH, H.; HOGHOGHIFARD, S.; HADI-SICHANI, B. Study of the structural, magnetic, and microwave absorption properties of the simultaneous substitution of several cations in the barium hexaferrite structure. **Journal of Alloys and Compounds**, 2018. DOI: 10.1016/j.jallcom.2018.10.051.

OLVERA-VALDEZ, M. et al. Coprecipitated Keratin/hydroxyapatite nanocomposites assisted by microwave/ultrasound irradiation, and its cytotoxic evaluation on NIH/3T3 fibroblast cells. **Materials Today Communications**, v. 38, p. 108150, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2024.108150>.

ORÉFICE, R. L.; PEREIRA, M. M.; MANSUR, H. S. **Biomateriais: Fundamentos & Aplicações**. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1987. P. 61–81.

OUNNUNKAD, S.; WINOTAI, P. Properties of Cr-substituted M-type barium ferrites prepared by nitrate–citrate gel-autocombustion process. **Journal of Magnetism and Magnetic Materials**, v. 301, n. 2, p. 292–300, 2006. DOI: 10.1016/j.jmmm.2005.07.003.

PARK, S. et al. The impact of Cu(II) ions doping in nanostructured hydroxyapatite powder: A finite element modelling study for physico-mechanical and biological property evaluation. **Advanced Powder Technology**, v. 33, n. 2, p. 103405, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apt.2021.103405>.

PENG, H. et al. Synthesis and characterization of hydroxyapatite nanoparticles prepared by a high-gravity precipitation method. **Ceramics International**, v. 41, n. 10, p. 14340–14349, 2015. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.07.067.

PEREIRA, A. P. V.; VASCONCELOS, W. L.; ORÉFICE, R. L. Novos biomateriais: híbridos orgânico-inorgânicos bioativos. **Polímeros**, v. 9, n. 4, p. 104–109, 1999. DOI: 10.1590/s0104-14281999000400018.

- PEREZ, J. R. et al. Tissue Engineering and Cell-Based Therapies for Fractures and Bone Defects. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 6, p. 1–23, 2018. DOI: 10.3389/fbioe.2018.00105.
- PÉREZ-SÁNCHEZ, M. J. et al. Biomaterials for bone regeneration. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 1, n. 15, e517–e522, 2010.
- PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C. K.; MORAES, Â. M. BIOMATERIALS: TYPES, APPLICATIONS, AND MARKET. **Química Nova**, v. 38, n. 7, p. 957–971, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150094.
- PON-ON, W. et al. Hydroxyapatite from fish scale for potential use as bone scaffold or regenerative material. **Materials Science and Engineering: C**, v. 62, n. 3, p. 183–189, 2016. DOI: 10.1016/j.msec.2016.01.051.
- PRAMANIK, S. et al. Development of high strength hydroxyapatite by solid-state-sintering process. **Ceramics International**, v. 33, n. 3, p. 419–426, 2007. DOI: 10.1016/j.ceramint.2005.10.025.
- PULLAR, R. C. Hexagonal ferrites: A review of the synthesis, properties and applications of hexaferrite ceramics. **Progress in Materials Science**, v. 57, n. 7, p. 1191–1334, 2012. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2012.04.001.
- RAMACHANDRA RAO, R.; KANNAN, T. S. Synthesis and sintering of hydroxyapatite–zirconia composites. **Materials Science and Engineering: C**, v. 20, n. 1-2, p. 187–193, 2002. DOI: 10.1016/s0928-4931(02)00031-0.
- RAMAKRISHNA, S. et al. Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. **Composites Science and Technology**, v. 61, n. 9, p. 1189–1224, 2001. DOI: 10.1016/s0266-3538(00)00241-4.
- RAMAKRISHNAN, P. et al. Cation doped hydroxyapatite nanoparticles enhance strontium adsorption from aqueous system: A comparative study with and without calcination. **Applied Clay Science**, v. 134, p. 136–144, 2016. DOI: 10.1016/j.clay.2016.09.022.
- RANE, V. A. et al. Synthesis of Low Coercive $BaFe_{12}O_{19}$ Hexaferrite for Microwave Applications in Low-Temperature Cofired Ceramic. **Journal of Electronic Materials**, v. 42, n. 4, p. 761–768, 2013. DOI: 10.1007/s11664-012-2398-6.
- ROSENWASSER, M. P.; CUELLAR, D. Medical management of osteoporosis and the surgeons' role. **Injury**, v. 47, s62–s64, 2016. DOI: 10.1016/S0020-1383(16)30014-6.
- ROUX, S. et al. The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) Underestimates Incident and Recurrent Fractures in Consecutive Patients With Fragility Fractures. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 7, p. 2400–2408, 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-4507.
- SADAT-SHOJAY, M. et al. Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures. **Acta Biomaterialia**, v. 9, n. 8, p. 7591–7621, 2013. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.04.012.

SAXENA, V.; SHUKLA, I.; PANDEY, L. M. Hydroxyapatite: an inorganic ceramic for biomedical applications. **Materials for Biomedical Engineering**, p. 205–249, 2019. DOI: 10.1016/b978-0-12-816909-4.00008-7.

SCHELLER, E. L.; KREBSBACH, P. H.; KOHN, D. H. Tissue engineering: state of the art in oral rehabilitation. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 36, n. 5, p. 368–389, 2009. DOI: 10.1111/j.1365-2842.2009.01939.x.

SCOTTI, K. L.; DUNAND, D. C. Freeze casting – A review of processing, microstructure and properties via the open data repository, FreezeCasting.net. **Progress in Materials Science**, v. 94, p. 243–305, 2018. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2018.01.001.

SHAO, G. et al. Freeze Casting: From Low-Dimensional Building Blocks to Aligned Porous Structures—A Review of Novel Materials, Methods, and Applications. **Advanced Materials**, 2020. DOI: 10.1002/adma.201907176.

SHAO, H. et al. 3D gel-printing of hydroxyapatite scaffold for bone tissue engineering. **Ceramics International**, v. 45, n. 1, p. 1163–1170, 2018. DOI: 10.1016/j.ceramint.2018.09.300.

EL-SHATER, R. E. et al. Synthesis, characterization, and magnetic properties of Mn nanoferrites. **Journal of Alloys and Compounds**, v. 928, p. 166954, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2022.166954>.

HO-SHUI-LING, A. et al. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. **Biomaterials**, v. 180, p. 143–162, 2018. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.017.

SHULI, H. et al. Maximizing Specific Loss Power for Magnetic Hyperthermia by Hard-Soft Mixed Ferrites. **Small**, v. 14, n. 29, p. 1–9, 2018. DOI: 10.1002/smll.201800135.

SIDDIQUI, M.; SALAMON, D. Scaffold microstructure evolution via freeze-casting and hydrothermal phase transformation of calcium phosphate. **Journal of the American Ceramic Society**, v. 107, n. 12, p. 7994–8006, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1111/jace.20053>.

SIERRA-PALLARES, J. et al. Understanding bottom-up continuous hydrothermal synthesis of nanoparticles using empirical measurement and computational simulation. **Nano Research**, v. 9, n. 11, p. 3377–3387, 2016. DOI: 10.1007/s12274-016-1215-6.

SILVA, A. M. A.; NUNES, E. H. M.; DINIZ DA COSTA, J. C. et al. The influence of Fe_2O_3 doping on the pore structure and mechanical strength of TiO_2 -containing alumina obtained by freeze-casting. **Ceramics International**, v. 41, n. 10, p. 14049–14056, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2015.07.021>.

SILVA, A. M. A.; NUNES, E. H. M.; SOUZA, D. F. et al. Effect of titania addition on the properties of freeze-cast alumina samples. **Ceramics International**, v. 41, n. 9, p. 10467–10475, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2015.04.132>.

SINGH, G.; SOUNDARAPANDIAN, S. Effect of freezing conditions on β -Tricalcium Phosphate /Camphene scaffold with micro sized particles fabricated by freeze casting. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 79, p. 189–194, 2018. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2017.12.030.

- SINGH, G.; SOUNDARAPANDIAN, S. Effect of particle size and freezing conditions on freeze-casted scaffold. **Ceramics International**, v. 45, n. 11633–11638, 2019. DOI: 10.1016/j.ceramint.2019.03.035.
- SKALAK, R. Tissue engineering. Proceedings of the 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine e Biology Societ, p. 1112–1113, 1993. DOI: 10.1109/IEMBS.1993.979045.
- SNELLINGS, R. et al. Rietveld refinement strategy for quantitative phase analysis of partially amorphous zeolitised tuffaceous rocks. In **Geologica Belgica**, v. 13, n. 3, p. 183–196, 2010.
- SOBCZAK, A.; KOWALSKI, Z.; WZOREK, Z. Preparation of hydroxyapatite from animal bones. **Acta of Bioengineering and Biomechanics**, v. 11, n. 4, p. 23–28, 2009.
- SOUZA, R. C. et al. A Clinical Report of Bone Regeneration in Maxillofacial Surgery using Bonelike - Synthetic Bone Graft. Journal of Biomaterials Applications. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 22, n. 4, p. 373–385, 2008. DOI: 10.1177/0885328207078260.
- SOW, W. T. et al. Freeze-Casted Keratin Matrix as an Organic Binder to Integrate Hydroxyapatite and BMP2 for Enhanced Cranial Bone Regeneration. **Advanced Healthcare Materials**, v. 12, 2022. DOI: 10.1002/adhm.202201886.
- SU, F.; MOK, J.; MCKITTRICH, J. Radial-Concentric Freeze Casting Inspired by Porcupine Fish Spines. **Ceramics**, v. 2, n. 1, p. 161–179, 2019. DOI: 10.3390/ceramics2010015.
- TABASSUM, M. et al. Hydroxyapatite and cellulose nanocrystals loaded gelatin-chitosan based electrospun nanofibrous mats for rapid wound healing. **Heliyon**, v. 10, e25871, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25871>.
- TABATA, Y. Biomaterial technology for tissue engineering applications. **Journal of The Royal Society Interface**, v. 6, s311–s324, 2009. DOI: 10.1098/rsif.2008.0448.focus.
- TAMPIERI, A. et al. Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 2, p. 843–851, 2012. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.09.032.
- THAKUR, P. et al. A review on MnZn ferrites: Synthesis, characterization and applications. **Ceramics International**, v. 46, n. 10, p. 15740–15763, 2022. DOI: 10.1016/j.ceramint.2020.03.287.
- THOMAS, T. et al. Freeze casting to engineer gradient porosity in hydroxyapatite-boron nitride nanotube composite scaffold for improved compressive strength and osteogenic potential. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 150, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.106283>.
- TONSUAADU, K. et al. A review on the thermal stability of calcium apatites. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 110, n. 2, p. 647–659, 2011. DOI: 10.1007/s10973-011-1877-y.
- TORRES-CADENAS, S et al. Zeta Potential Study Of Barium Hexagonal Ferrites ($BaFe_{12}O_{19}$) for Drug Release. **Materials Research Society Symposium Proceedings**, v. 1376, p. 60–66, 2011. DOI: 10.1557/opl.2012.282.

- TRAN, N.; WEBSTER, T. J. Nanotechnology for bone material. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 1, n. 3, p. 336–351, 2022. DOI: 10.1002/wnan.23.
- TUDORACHE, F. et al. Influence of thermal treatment on the structure, humidity sensitivity, electrical and magnetic properties of barium–tungsten ferrite. **Composites Part B: Engineering**, v. 51, p. 106–111, 2013. DOI: 10.1016/j.compositesb.2013.03.005.
- UTARA, S.; KLINKAEWNARONG, J. Sonochemical synthesis of nano-hydroxyapatite using natural rubber latex as a templating agent. **Ceramics International**, v. 41, n. 10, p. 14860–14867, 2015. DOI: 10.1016/j.ceramint.2015.08.018.
- VALLET-REGÍ, M. Evolution of bioceramics within the field of biomaterials. **Comptes Rendus Chimie**, v. 13, n. 1-2, p. 174–185, 2010. DOI: 10.1016/j.crci.2009.03.004.
- VALLET-REGÍ, M.; GONZÁLEZ-CALBET, J. M. Calcium phosphates as substitution of bone tissues. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 32, n. 1-2, p. 1–31, 2004. DOI: 10.1016/j.crci.2009.03.004.
- VIANA, J. R. et al. Comparative analysis of solid state hydroxyapatite synthesis. **Revista Matéria**, v. 25, n. 1, 2020. DOI: 10.1590/S1517-707620200001.0914.
- VIG, S.; FERNANDES, M. H. Bone Cell Exosomes and Emerging Strategies in Bone Engineering. **Biomedicines**, MDPI, v. 10, n. 4, 2022. DOI: 10.3390/biomedicines10040767.
- VINNIK, D. A. et al. Structure and magnetodielectric properties of titanium substituted barium hexaferrites. **Ceramics International**, v. 47, n. 12, p. 17293–17306, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.03.041>.
- WADE, S. W. et al. Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. **Archives of Osteoporosis**, v. 9, n. 1, p. 182, 2014. DOI: 10.1007/s11657-014-0182-3.
- WAN, Y. Z. et al. Biomimetic synthesis of hydroxyapatite/bacterial cellulose nanocomposites for biomedical applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 27, n. 4, p. 855–864, 2007. DOI: 10.1016/j.msec.2006.10.002.
- WANG, A. et al. Photocurable high internal phase emulsions (HIPEs) containing hydroxyapatite for additive manufacture of tissue engineering scaffolds with multi-scale porosity. **Materials Science and Engineering: C**, v. 67, p. 51–58, 2016. DOI: 10.1016/j.msec.2016.04.087.
- WANG, X. et al. Development of biomimetic nano-hydroxyapatite/poly(hexamethylene adipamide) composites. **Biomaterials**, v. 23, n. 24, p. 4787–4791, 2002. DOI: 10.1016/s0142-9612(02)00229-6.
- WEI, G.; MA, P. X. Structure and properties of nano-hydroxyapatite/polymer composite scaffolds for bone tissue engineering. **Biomaterials**, v. 25, n. 19, p. 4749–4757, 2004. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2003.12.005.
- WILLIAMS, D. F. **Definitions in biomaterials : Proceedings of a consensus conference of the European Society for Biomaterials, Chester, England, March 3-5, 1986**. New York: Elsevier, 1987. v. 4.

- WILLIAMS, D. F. On the nature of biomaterials. **Biomaterials**, v. 30, n. 30, p. 5897–5909, 2009. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2009.07.027](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.07.027).
- WONGMANEERUNG, R. Effect of M-Type Hexaferrites on Mechanical and Magnetic Properties of Hydroxyapatite Ceramics. In **Key Engineering Materials**, v. 751, p. 611–616, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.751.611>.
- WU, S.-C. et al. A hydrothermal synthesis of eggshell and fruit waste extract to produce nanosized hydroxyapatite. **Ceramics International**, v. 39, n. 7, p. 8183–8188, 2013. DOI: [10.1016/j.ceramint.2013.03.094](https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2013.03.094).
- XUE, B. et al. Monoclinic Hydroxyapatite Nanoplates Hybrid Composite with Improved Compressive Strength, and Porosity for Bone Defect Repair: Biomimetic Synthesis and Characterization. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 16, n. 3, p. 2254–2263, 2016. DOI: [10.1166/jnm.2016.10919](https://doi.org/10.1166/jnm.2016.10919).
- YANG, T. Y. et al. Hydroxyapatite scaffolds processed using a TBA-based freeze-gel casting/polymer sponge technique. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 21, p. 1495–1502, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10856-010-4000-1>.
- YIN, T. J.; JEYAPALINA, S.; NALEWAY, S. E. Characterization of porous fluorohydroxyapatite bone-scaffolds fabricated using freeze casting. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 123, p. 104717, 2021. DOI: [10.1016/j.jmbbm.2021.104717](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2021.104717).
- YIN, T. J.; STEYL, S. K. et al. Freeze casting of hydroxyapatite-titania composites for bone substitutes. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 112, p. 473–483, 2023. DOI: [10.1002/jbm.a.37645](https://doi.org/10.1002/jbm.a.37645).
- ZANG, M. et al. Characterization, mechanical properties, corrosion behavior and bone-like apatite formation ability of fluorine substituted hydroxyapatite coating. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 151, p. 106364, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.106364>.
- ZDOROVETS, M. V. et al. Phase transformations in $FeCo - Fe_2CoO_4/Co_3O_4$ – spinel nanostructures as a result of thermal annealing and their practical application. **Journal of Materials Science: Materials in Electronics**, v. 32, n. 12, p. 16694–16705, 2021. DOI: [10.1007/s10854-021-06226-5](https://doi.org/10.1007/s10854-021-06226-5).
- ZENG, X. B. et al. Magnetic responsive hydroxyapatite composite scaffolds construction for bone defect reparation. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 3365–3378, 2012. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S32264>.
- ZHANG, L. et al. Three-dimensional (3D) printed scaffold and material selection for bone repair. **Acta Biomaterialia**, v. 84, p. 16–33, 2019. DOI: [10.1016/j.actbio.2018.11.039](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.11.039).
- ZHOU, H. et al. Mesoporous hydroxyapatite nanoparticles hydrothermally synthesized in aqueous solution with hexametaphosphate and tea polyphenols. **Materials Science and Engineering: C**, v. 71, p. 439–445, 2017. DOI: [10.1016/j.msec.2016.10.040](https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.040).

ZI, Z. F. et al. Effects of Ce–Co substitution on the magnetic properties of M-type barium hexaferrites. **Solid State Communications**, v. 152, n. 10, p. 894–897, 2012. DOI: 10.1016/j.ssc.2012.02.007.

ZIRAK, N. et al. Fabrication, drug delivery kinetics and cell viability assay of PLGA-coated vancomycin-loaded silicate porous microspheres. **Ceramics International**, v. 48, n. 1, p. 48–54, 2021. DOI: 10.1016/j.ceramint.2021.08.298.