



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO TECNOLÓGICO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E ENGENHARIA DE
MATERIAIS

Pietro Sinigaglia Lunelli

**Desenvolvimento de *Scaffolds* de Hidroxiapatita-Pentóxido de Nióbio via
Impressão 3D de Hidrogéis**

Florianópolis
2024

Pietro Sinigaglia Lunelli

**Desenvolvimento de *Scaffolds* de Hidroxiapatita-Pentóxido de Nióbio via
Impressão 3D de Hidrogéis**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Engenharia de Materiais.

Orientador: Prof. Antonio Pedro Novaes de Oliveira,
Dr.

Coorientadora: Elisângela Guzi de Moraes, Dra

Florianópolis

2024

Lunelli, Pietro Sinigaglia

Desenvolvimento de Scaffolds de Hidroxiapatita-
Pentóxido de Nióbio via Impressão 3D de Hidrogéis / Pietro
Sinigaglia Lunelli ; orientador, Antonio Pedro Novaes de
Oliveira, coorientadora, Elisângela Guzi de Moraes, 2024.
59 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico, Programa de Pós-Graduação em
Ciência e Engenharia de Materiais, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Ciência e Engenharia de Materiais. 2. manufatura
aditiva. 3. biocerâmicas. 4. hidroxiapatita. 5. pentóxido
de nióbio. I. de Oliveira, Antonio Pedro Novaes. II. de
Moraes, Elisângela Guzi. III. Universidade Federal de
Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência e
Engenharia de Materiais. IV. Título.

Pietro Sinigaglia Lunelli

**Desenvolvimento de *Scaffolds* de Hidroxiapatita-Pentóxido de Nióbio via
Impressão 3D de Hidrogéis**

O presente trabalho em nível de Mestrado foi avaliado e aprovado, em 16 de abril de 2024,
pela banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Antonio Pedro Novaes de Oliveira, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Profa. Sabrina Arcaro, Dra.
Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC)

Prof. João Batista Rodrigues Neto, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Certificamos que esta é a versão original e final do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais.

Insira neste espaço a
assinatura digital

Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Insira neste espaço a
assinatura digital

Prof. Antonio Pedro Novaes de Oliveira, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2024.

Dedico este trabalho à minha mãe e ao meu pai (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha mãe Irmaci, pelo apoio e incentivo durante este período e fora dele também, ao meu pai Roberto (*in memoriam*), o qual sempre serei grato pela educação e apoio que me deu.

Ao professor orientador Antonio Pedro Novaes de Oliveira, pela orientação e ensinamentos passados nas aulas e em momentos no laboratório os quais foram de grande crescimento profissional e pessoal.

À Dra. coorientadora Elisângela Guzi de Moraes, pela orientação, dicas e ensinamentos e auxílio com diversas análises, os quais me ajudaram a ter mais autonomia na minha pesquisa.

À UFSC e ao programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais (PGMAT) e todos os seus colaboradores, pela oportunidade e acolhimento, em especial ao professor João Batista Rodrigues Neto e ao Rogério.

À UNESC e a professora Sabrina Arcaro e a sua aluna de pós-doutorado Daiara Floriano da Silva, pelo fornecimento da matéria-prima para este mestrado.

À CAPES pela bolsa de mestrado que permitiu a execução deste mestrado.

Agradeço também o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelos recursos fornecidos por meio do projeto aprovado na Chamada CNPq/MCTI/FNDCT Nº 18/2021 - UNIVERSAL, Processo 402926/2021.

À minha namorada Caroline, por todo apoio e incentivo.

Aos meus amigos, que mesmo longe, sempre estiveram presentes e aos que acabei conhecendo em Florianópolis.

Aos amigos e colegas de laboratório, em especial ao Guilherme Pante por todos os momentos vividos juntos e auxílios mútuos.

Ao Linden pelos ensaios de potencial zeta e tamanho de partículas.

Ao LEBm – HU/UFSC e ao professor Rodrigo Roesler e ao aluno Arthur Paiva Grimaldi Santos pela realização dos ensaios mecânicos.

E a todos que de alguma forma contribuíram nesta etapa da minha vida. Muito obrigado!

Não se pode ensinar nada a um homem; só é possível ajudá-lo a encontrar a coisa dentro de si. (Galileu Galilei)

RESUMO

Biomateriais são materiais elaborados para interagir com sistemas biológicos, com intuito de tratar ou substituir funções biológicas comprometidas por lesões ou doenças. A hidroxiapatita (HAp) é uma biocerâmica amplamente utilizada em implantes e enxertos como substituto ósseo, devido à similaridade da sua composição química com a parte inorgânica do osso. Estruturas de HAp com alta porosidade e poros interconectados, possibilitam uma maior vascularização do tecido e, conseqüentemente, maior adaptabilidade do enxerto ou implante ao sistema biológico. Estudos apontam que a adição de pentóxido de nióbio (Nb_2O_5) melhora algumas propriedades da HAp, como bioatividade e resistência mecânica. Assim, visando obter estruturas porosas de suporte para regeneração óssea, também denominadas *scaffolds*, por impressão 3D, este trabalho de pesquisa enfatizou o estudo reológico para a otimização de pastas cerâmicas de hidrogéis de maltodextrina e álcool polivinílico contendo partículas de HAp e HAp- Nb_2O_5 sintetizadas por sol-gel, bem como a caracterização das matérias-primas e a determinação da temperatura de sinterização mais adequada. Para a obtenção dos *scaffolds*, foram projetadas estruturas com o auxílio do software SolidWorks® e impressas utilizando-se de uma impressora 3D do tipo *robocasting* com sistema do tipo delta. Os parâmetros de impressão como, diâmetro do bico extrusor, velocidade de impressão e pressão de extrusão foram otimizados, sendo 1,19 mm, 2,5 mm/s e 2 bar respectivamente, considerando-se as propriedades reológicas. Após a impressão as peças foram secas à temperatura ambiente e queimadas a 1100 e 1200 °C por 2 h. Após a queima, as estruturas 3D foram caracterizadas de acordo com suas propriedades físicas, químicas, mineralógicas, morfológicas e mecânicas. Foi possível observar que há uma diferença entre a temperatura ótima de sinterização para a HAp e a HAp+ Nb_2O_5 , sendo 1100 e 1200 °C respectivamente, e também para a retração volumétrica, sendo a HAp+ Nb_2O_5 2% maior, na temperatura ótima de sinterização. Quanto à porosidade a amostra aditivada com nióbio apresentou tamanho de poros menores, mas dentro do tamanho necessário para angiogênese e menor porosidade nos *struts*. Foi possível observar também a formação de novas fases de niobato de cálcio com o aumento da temperatura de sinterização. Além disso, a adição de pentóxido de nióbio conferiu aumento da resistência mecânica à compressão de no máximo 79%.

Palavras-chave: manufatura aditiva; biocerâmicas; hidroxiapatita; pentóxido de nióbio.

ABSTRACT

Biomaterials are materials designed to interact with biological systems, with the aim of treating or replacing biological functions compromised by injuries or diseases. Hydroxyapatite (HAp) is a widely used bioceramic in implants and grafts as a bone substitute due to its similar chemical composition with the inorganic part of the bones. HAp structures with high porosity and interconnected pores enable greater tissue vascularization and, consequently, greater adaptability of the graft or implant to the biological system. Studies indicate that the addition of niobium pentoxide (Nb_2O_5) improves some properties of HAp, such as bioactivity and mechanical resistance. Thus, aiming to obtain porous support structures for bone regeneration, also called scaffolds, through 3D printing, this research work emphasized rheological study, optimization of ceramic pastes of maltodextrin and polyvinyl alcohol hydrogels containing HAp and HAp- Nb_2O_5 particles synthesized through the sol-gel method, as well as the characterization of raw materials and studies on their sintering process. To obtain the scaffolds, structures were designed using SolidWorks® software and printed using a delta-type 3D printer with a robocasting method. Printing parameters such as nozzle diameter, printing speed, and extrusion pressure were optimized, they were 1,19 mm, 2,5 mm/s e 2 bar respectively, taking into account rheological properties. After printing, the parts were dried at room temperature and fired at 1100 and 1200 °C for 2 h. After firing, the 3D structures were characterized according to their physical, chemical, mineralogical, morphological, and mechanical properties. It was possible to observe that there is a difference in the optimal sintering temperature between HAp and HAp+ Nb_2O_5 , of 1100 and 1200 °C respectively, and the volumetric shrinkage was 2% higher at the optimal sintering temperature. The porosity in the sample aditivated with niobium was lower inside the struts and the pores of macrostructure were smaller, but in the range for promoting angiogenesis. It was also possible to observe the formation of new calcium niobate phases with increasing sintering temperature. Furthermore, the addition of niobium pentoxide increased the compression mechanical strength up to 79%.

Keywords: additive manufacturing; bioceramics; hydroxyapatite; niobium pentoxide.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Macroestrutura de osso compacto e trabecular. Fonte: adaptado de (WEGST et al., 2015)	23
Figura 2 - Estrutura da célula unitária de hidroxiapatita. Fonte: ([s.d.])	24
Figura 3 - Estrutura monoclinica da fase B-Nb ₂ O ₅ . Fonte: adaptado de (NICO; MONTEIRO; GRAÇA, 2016)	25
Figura 4 - Representação do processo de <i>robocasting</i> . Fonte: elaborado pelo autor.	20
Figura 5 - <i>Robocasting</i> com múltiplos cabeçotes de impressão. Fonte: adaptado de (PENG; ZHANG; DING, 2018).....	22
Figura 6 - Representação esquemática do gel formado por MD, PVA e HAp. Fonte: adaptado de (NGUYEN et al., 2021).....	27
Figura 7 - Fluxograma das etapas para a produção das amostras.	28
Figura 8 - Vistas de topo e isométrica do modelo para impressão. Fonte: do autor via software RepetierHost.	30
Figura 9 - Impressora DuraPrinter-E01 utilizado no trabalho. Fonte: do autor.	31
Figura 10 - Fluxograma das etapas de processamento via impressão 3D. Fonte: adaptado de (INGOLE et al., 2009).....	31
Figura 11 - Distribuição do tamanho de partículas de HAp e HAP + Nb ₂ O ₅ para diferentes pHs.	33
Figura 12 - Distribuição do potencial zeta em função do pH para amostras de HAp e Hap + Nb ₂ O ₅	33
Figura 13 - Espectros de DRX de amostras de Hidroxiapatita sinterizadas a: (a) 900, (b) 950, (c) 1000, (d) 1050, (e) 1100, (f) 1150 e (g) 1200 °C por 120 min, respectivamente. ▪ Hidroxiapatita (JCPDS 86-1199) • TCP-β (JCPDS 09-0169) e X TCP-α (JCPDS 09-0348).....	35
Figura 14 - Espectros de DRX de amostras de Hidroxiapatita com Pentóxido de Níbio sinterizadas a: (a) 900, (b) 950, (c) 1000, (d) 1050, (e) 1100, (f) 1150 e (g) 1200 °C por 120 min, respectivamente. ▪ CaNb ₂ O ₇ (JCPDS 23-0122) • Hidroxiapatita (JCPDS 86-1199) e N CaNbO ₃ (JCPDS 47-1668).	36

Figura 15 - Comportamento de retração em função da temperatura das amostras de HAp e HApNb em ensaio de dilatométrica óptica com taxa de aquecimento de 10 °C/min.....	37
Figura 16 - Gráfico da derivada da retração em função da temperatura das amostras de HAp e HApNb em ensaio de dilatométrica óptica com taxa de aquecimento de 10 °C/min.....	37
Figura 17 - Retração volumétrica de amostras de HAp e HApNb compactadas e sinterizadas a diferentes temperaturas.	38
Figura 18 - Comportamento reológico da pasta de HAp adaptada pela equação de Bingham (R = 0,9993).....	40
Figura 19 - Comportamento reológico da pasta de HAp + Nb ₂ O ₅ adaptada pela equação de Bingham (R = 0,9827).....	40
Figura 20 - Imagem de microscopia óptica de um <i>scaffold</i> de HAp+Nb ₂ O ₅ com aumento de 30x para a medição do tamanho dos poros pelo software CaptureR. ...	41
Figura 21 - Micrografias da seção interna dos <i>scaffolds</i> , obtidas por meio de MEV com aumento de 1000x. (a) Hidroxiapatita não sinterizada, (b) Hidroxiapatita sinterizada a 1100 °C por 120 min, (c) Hidroxiapatita sinterizada a 1200 °C por 120 min, (d) Hidroxiapatita com pentóxido de nióbio não sinterizada, (e) Hidroxiapatita com pentóxido de nióbio sinterizada a 1100 °C por 120 min e (f) Hidroxiapatita com pentóxido de nióbio sinterizada em 1200 °C por 120 min.	43
Figura 22 - Distribuição dos tamanhos dos poros nos <i>struts</i> , com indicações de tamanho máximo, mínimo, médio e quartis. Análise de imagem por meio do software ImageJ.	44
Figura 23 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HAp não sinterizadas obtidas de um ensaio de compressão.	47
Figura 24 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HAp sinterizadas a 1100 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.....	47
Figura 25 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HAp sinterizadas a 1200 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.....	48
Figura 26 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HApNb não sinterizadas obtidas de um ensaio de compressão.....	48

Figura 27 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HApNb sinterizadas a 1100 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.....49

Figura 28 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HApNb sinterizadas a 1200 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.....49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resistência mecânica de diferentes tipos de ossos encontrados na literatura. Fonte (MOORE; GRAVES; BAIN, 2001; POUMARAT; SQUIRE, 1993)	Erro! Indicador não definido.
Tabela 2 - Medidas de densidade por picnometria das amostras de HAp e HAp + Nb ₂ O ₅	34
Tabela 3 - Medidas das arestas dos poros dos <i>scaffold</i> sinterizados obtidas através do software CaptureR.....	41
Tabela 4 - Porosidade dos <i>scaffolds</i> em porcentagem.....	45
Tabela 5 – Resistência à compressão (tensão máxima) de amostras de <i>scaffolds</i> de HAp e HAp+Nb ₂ O ₅	49

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AM	Manufatura Aditiva
CAD	<i>Computer Aided Design</i>
DRX	Difratometria de Raios-X
HAp	Hidroxiapatita
HApNb	Hidroxiapatita aditivada com pentóxido de nióbio
MD	Maltodextrina
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
PEG	Polietilenoglicol
PVA	Álcool Polivinílico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	MOTIVAÇÃO.....	18
1.2	OBJETIVOS.....	18
1.2.1	Objetivo Geral	19
1.2.2	Objetivos Específicos	19
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	20
2.1	COMPOSIÇÃO E ESTRUTURA DO TECIDO ÓSSEO.....	20
2.2	HIDROXIAPATITA	23
2.3	PENTÓXIDO DE NIÓBIO	25
2.4	ROBOCASTING.....	20
2.5	HIDROGÉIS	26
3	MATERIAIS E MÉTODOS	27
3.1	MATERIAIS.....	27
3.2	MÉTODOS	27
3.2.1	Caracterização das matérias-primas	28
3.2.2	Preparação da pasta cerâmica	29
3.2.3	Impressão 3D	30
3.2.4	Queima	31
3.2.5	Caracterização das estruturas 3D consolidadas	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	32
4.1	CARACTERIZAÇÃO FÍSICA E CRISTALOGRÁFICA	32
4.1.1	Tamanho de partículas	32
4.1.2	Potencial zeta	33
4.1.3	Picnometria	34
4.1.4	Difratometria de raios-x	34
4.1.5	Dilatometria	36
4.1.6	Reometria	38
4.2	CARACTERIZAÇÃO MICROESTRUTURAL.....	40
4.3	COMPORTAMENTO MECÂNICO	45
5	CONCLUSÃO	50
6	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	51
	REFERÊNCIAS	52

1 INTRODUÇÃO

O aumento significativo da expectativa de vida da população mundial nas últimas décadas, aliada à evolução dos procedimentos médicos e de diagnóstico de doenças que levam à perda óssea, têm motivado o desenvolvimento constante de novas tecnologias na área de biomateriais utilizados como implantes, com o intuito de promover a recuperação eficiente dos tecidos afetados. O tecido ósseo lesionado, leva a mudanças dramáticas na qualidade de vida dos pacientes, limitando a capacidade de locomoção e a realização de tarefas básicas, causando problemas sociais e psicológicos. (CARVALHO et al., 2010; LIMA SILVA; GALIZIA TUNDISI, 2018)

O tratamento de grandes defeitos ósseos, principalmente aqueles com lesão elevada de tecidos moles, ainda é desafiador. Assim, estratégias visando o desenvolvimento de implantes ou *scaffolds* bioativos e reabsorvíveis para regeneração das funções do tecido ósseo, têm se tornado uma alternativa aos tratamentos convencionais. (BAINO; FIORILLI; VITALE-BROVARONE, 2016; COSTA-PINTO; REIS; NEVES, 2011; GOMES, D.; PEREIRA; BETTENCOURT, 2013; REZWAN et al., 2006; WANG; LIN; KANG, 2019; XIAO et al., 2015)

Dentre os biomateriais utilizados para fabricação de implantes altamente porosos (~90%), destaca-se a hidroxiapatita, devido à similaridade da sua composição química com a parte inorgânica dos ossos e dentes de mamíferos. Ela pode ser obtida a partir de ossos de mamíferos, mas também pode ser produzida sinteticamente por meio de diversos métodos de processamento, dentre eles a precipitação química, hidrólise, reação do estado sólido, hidrotérmico, emulsão, combustão, pirólise e principalmente o método sol-gel. (FIHRI et al., 2017; GOMES, D. S. et al., 2019)

A hidroxiapatita sintética tem muitos usos em aplicações biomédicas, sendo elas, cirurgias maxilofaciais, revestimento de implantes e próteses, enxerto ósseo em regiões do esqueleto que requerem menor resistência mecânica e, estudos mais recentes, visam o desenvolvimento de componentes de hidroxiapatita para implantes de alta resistência mecânica. (PRAKASAM et al., 2015)

Estudos mostram que a adição de pentóxido de nióbio (Nb_2O_5), o qual é um material biocompatível, à hidroxiapatita acarreta em um aumento da bioatividade, biocompatibilidade, promove efeito antibacteriano (ou bactericida), além do aumento da resistência mecânica. (AMORIM; RUIZ; ANDRADE, 2021; DEMIRKOL; OKTAR;

KAYALI, 2013; HADLER et al., 2019; KIYOCHI JUNIOR et al., 2020a, b; MARINS et al., 2019)

O principal requisito de enxertos para reparo ósseo, é a elevada porosidade, interconectividade entre poros e células, assim permitindo a multiplicação e o crescimento de novas células bem como a vascularização com intuito de regenerar o tecido. (XIAO et al., 2015)

Esta porosidade pode ser alcançada a partir de diversas técnicas, dentre elas espumação direta e gelcasting, porém técnicas de manufatura aditiva (AM) apresentam ótimo controle da morfologia, permitindo assim atingir uma porosidade adequada, com tamanho e distribuição de poros satisfatória, além da possibilidade de customização de acordo com as necessidades de cada paciente. Devido a sua versatilidade a AM é uma tecnologia que está crescendo no campo biomédico, pois possibilita a criação automatizada de produtos com estruturas organizadas e funcionais. Dentre as técnicas de AM, a técnica de *robocasting*, baseada na extrusão de material, apresenta a vantagem de produzir componentes com maior resistência mecânica quando comparada às outras técnicas de impressão 3D. (ABNT - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2018; DAGUANO et al., 2019; GROLL et al., 2016; MIRANDA et al., 2008)

A técnica de *robocasting* requer um controle reológico da pasta que será impressa, assim, aditivos orgânicos são utilizados com intuito de melhorar as propriedades reológicas, para que a mesma tenha um comportamento pseudoplástico ou de plástico de Bingham, assim diminuindo sua viscosidade durante a impressão, devido ao aumento da taxa de cisalhamento. Ao fim da impressão, quando a taxa de cisalhamento é zero, a viscosidade da pasta aumenta conferindo suporte às camadas superiores.

Neste contexto, este trabalho de mestrado tem como objetivo geral a obtenção de *scaffolds* de HAp aditivada com nióbio por impressão 3D para aplicações em engenharia tecidual. Além disso, as propriedades reológicas das pastas cerâmicas a base de hidrogéis de maltodextrina (MD) e álcool polivinílico (PVA), em diferentes concentrações, foram investigadas dada a sua importância no desenvolvimento de estruturas tridimensionais com características adequadas para serem impressas por *robocasting*. Os *scaffolds* de HAp e HApNb obtidos foram caracterizados quanto as suas propriedades físicas, estruturais, morfológicas e mecânicas.

1.1 MOTIVAÇÃO

Considerando as particularidades do corpo de cada indivíduo, existe a necessidade de que cada implante ósseo seja único para cada pessoa. Devido a este motivo, técnicas de impressão 3D vêm sendo pesquisadas para este fim, por sua capacidade de produzir peças com geometrias complexas e adaptadas e personalizadas à cada indivíduo.

A técnica de impressão 3D por *robocasting*, na qual pastas cerâmicas são extrudadas utilizando-se ar comprimido para movimentação do êmbolo, apresenta vantagens em relação às outras técnicas de impressão (*thermo-inkjet*, *stereolithography*, *fused-deposition-modeling* e *laser-jet*), não sendo necessário fusão, ou polimerização do material. A sustentação da estrutura é realizada apenas pelo controle reológico da pasta a ser impressa. Assim, o equipamento não requer nenhum dispositivo de aquecimento ou catalisadores, tornando-o mais barato que outros métodos. (CESARANO, 1999)

Para realizar o controle reológico, foram escolhidos aditivos gelificantes biocompatíveis e não-tóxicos, de forma a não comprometer a aplicação final dos *scaffolds* produzidos.

Os hidrogéis de MD e PVA foram produzidos por gelificação térmica, seguida da incorporação de nanopartículas de hidroxiapatita, o qual é o componente inorgânico principal de ossos de mamíferos, com adição de pentóxido de nióbio. (BAKER et al., 2012)

A adição de pentóxido de nióbio foi estudado visando melhorar a resistência mecânica e a adesão celular. Aliado a isso, o Brasil é o maior produtor global de nióbio, isto é, produz cerca de 90% da produção mundial. (BAKRY; LI; ZENG, 2022; CASTRO et al., 2021; DEMIRKOL; OKTAR; KAYALI, 2013; KIYOCHI JUNIOR et al., 2020a; VELTEN et al., 2004)

Tendo em vista estas vantagens, neste trabalho avaliou-se a viabilidade da produção de *scaffolds* de hidroxiapatita/pentóxido de nióbio para fabricação de enxerto ósseo com características mecânicas adequadas por *robocasting*.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

O principal objetivo dessa dissertação de mestrado foi verificar a viabilidade tecnológica da produção de *scaffolds* de hidroxiapatita aditivada com pentóxido de nióbio (HAp-Nb₂O₅) por impressão 3D de hidrogéis para aplicações em engenharia tecidual.

Para atingir o objetivo geral proposto e considerando a complexidade de fatores e a inovação tecnológica envolvida no processamento, faz-se necessário um desenvolvimento teórico e experimental que oriente as diversas etapas do processo produtivo. Para tanto, foram definidos os seguintes objetivos específicos.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Selecionar os aditivos adequados, tendo em vista as propriedades biológicas, ou seja, devem ser não-tóxicos, não-carcinogênico, não-antigênico e não-mutagênico.
- Avaliar as propriedades físicas, químicas e morfológicas das matérias-primas, afim de obter uma padronização dos compostos e otimizar o processo de impressão 3D.
- Avaliar as propriedades reológicas das pastas cerâmicas das a base de hidrogéis de MD e PVA para impressão 3D, afim de obter um comportamento reológico do gel e uma viscosidade adequada, com o intuito de garantir que as amostras impressas sejam homogêneas.
- Otimizar os parâmetros de processamento por *robocasting*: diâmetro do bico de extrusão (0,5 – 2,0 mm); velocidade de impressão (2 – 20 mm/s); pressão de extrusão (1 – 4 bar), com o objetivo de mitigar os defeitos e garantir um bom acabamento superficial.

Avaliar as propriedades físicas, morfológicas e mecânicas das amostras impressas após a queima, para verificar se estas propriedades são compatíveis com os requisitos técnicos para aplicações biomédicas específicas como *scaffolds* promovendo a regeneração do tecido ósseo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ROBOCASTING

A técnica de *robocasting* foi desenvolvida pela Sandia National Laboratories para a fabricação de geometrias livres de cerâmicas e compósitos. Esta é uma técnica de manufatura aditiva que utiliza o princípio da extrusão de pastas cerâmicas em camadas sucessivas, a partir de um modelo digital (3D) ou projeto, obtido por CAD (*Computer Aided Design*), desenho assistido por computador. A pasta cerâmica é inserida em uma seringa e, então extrudada através do bico de impressão (*nozzle*). O conjunto (seringa + *nozzle*) realiza movimentos nos eixos x e y para completar a primeira camada, conforme foi projetado e, em seguida, desloca-se no eixo z (Figura 1), afim de preencher a segunda camada, imediatamente acima da camada anterior, de acordo com a programação realizada no software ao qual a impressora está conectada.

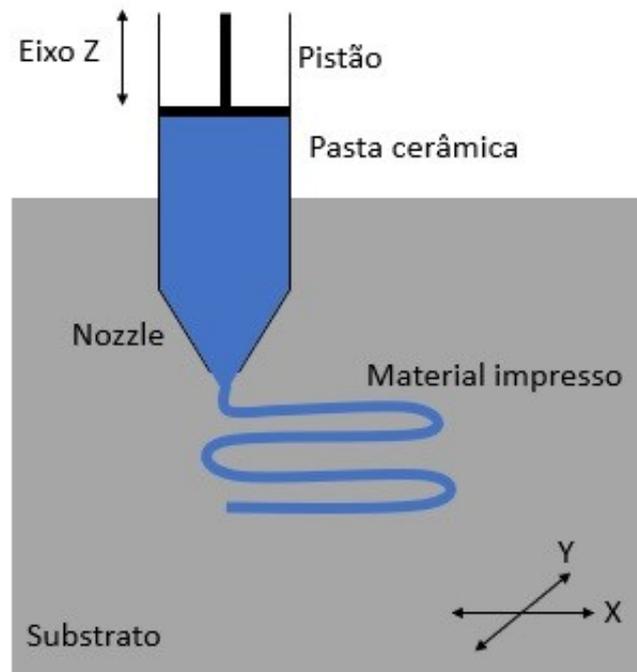


Figura 1 - Representação do processo de *robocasting*. Fonte: elaborado pelo autor.

A fim de se obter homogeneidade nas peças produzidas por *robocasting*, a pasta cerâmica deve atender 3 requisitos:

- Deve apresentar comportamento pseudoplástico ou plástico de Bingham para ter fluidez e ser extrudada através de um pequeno orifício a taxas de cisalhamento moderadas;
- Não deve apresentar fluidez após a deposição da camada;
- Deve suportar diversas camadas, sem apresentar defeitos.

Uma vantagem desta técnica em relação às técnicas de fabricação de forma livre, é que não há necessidade de reações de polimerização ou solidificação de algum material fundido. Para manter sua estrutura durante o processamento, é necessário ter o total controle da reologia da pasta cerâmica. Para a impressão 3D via *robocasting*, é necessário que a pasta cerâmica apresente um comportamento reológico com característica pseudoplástica, pois ao passar pelo pequeno orifício do *nozzle* há um grande aumento na taxa de cisalhamento, e assim diminuindo a sua viscosidade e facilitando a impressão. Após a extrusão da pasta pelo *nozzle*, ocorre uma abrupta diminuição da taxa de cisalhamento, o que acarreta no aumento da viscosidade em fluidos pseudoplásticos e plásticos de Bingham, assim promovendo resistência para suportar as camadas superiores. (CESARANO, 1999)

Atualmente, a técnica de processamento via *robocasting* vem sendo utilizada em diversas aplicações para obter produtos tais como suportes para catálise, filtros para aplicações ambientais, aplicações na área biomédica, aplicações energéticas e outros que necessitam geometrias complexas e alto nível de detalhamento da superfície, com intuito de modificar a área superficial. Também foi reportado a versatilidade da técnica de *robocasting*, a partir da qual é possível obter materiais ou componentes com densidades relativas maiores que 90%, após sinterização, mas pode-se obter também corpos altamente porosos, e com resistência mecânica adequada a aplicação desejada. (PATERLINI et al., 2021; PENG; ZHANG; DING, 2018)

Outra aplicação que está sendo estudada, é a extrusão de mais de um material durante o mesmo processamento (Figura 2). Neste caso, o processo pode ser realizado por meio de troca com compartimento de armazenamento ou uma impressora com múltiplos cabeçotes de impressão, assim possibilitando a produção de peças que necessitam geometrias complexas e diferentes materiais em sua composição, por exemplo capacitores. (PENG; ZHANG; DING, 2018)

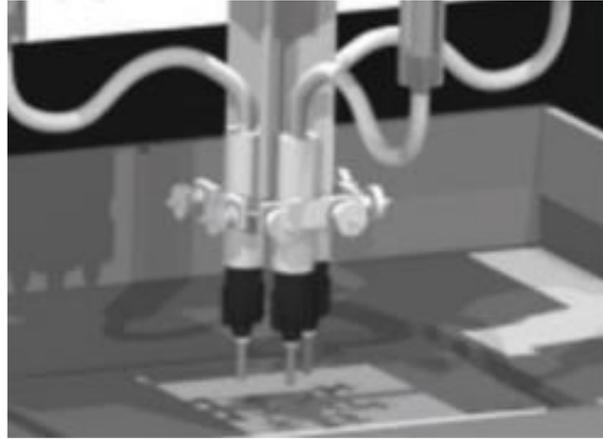


Figura 2 - *Robocasting* com múltiplos cabeçotes de impressão. Fonte: adaptado de (PENG; ZHANG; DING, 2018)

Um dos desafios do *robocasting* é obter pastas com o máximo teor de sólido possível, mantendo-se o comportamento reológico. Para isto, o uso de aditivos orgânicos, como ligantes, plastificantes, dispersantes devem ser otimizados, afim de evitar defeitos e proporcionar uma boa qualidade de impressão. (CESARANO, 1999)

2.2 COMPOSIÇÃO E ESTRUTURA DO TECIDO ÓSSEO

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado, que tem como função dar sustentação ao corpo humano, permitir a movimentação muscular, atuando como alavancas, proteger órgãos internos, entre outras. Ele é dividido em uma parte orgânica, que representa aproximadamente 30% e uma parte inorgânica, representando aproximadamente 60%, o restante é composto por água (7%) e lipídios (3%). A parte inorgânica fornece rigidez e resistência às cargas, enquanto flexibilidade e elasticidade é fornecida pela parte orgânica. A parte inorgânica é composta principalmente por hidroxiapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), com pequenas quantidades de carbonatos, magnésio e fosfatos, enquanto a parte orgânica é composta, na sua maioria, por colágeno tipo I e proteína óssea. (KHAN; CHAUDHRY, 2019; PINTO, 2014)

Ossos longos são formados em seu interior por uma rede interligada de osso trabecular, ou osso esponjoso, o qual está cercado por uma densa camada de osso cortical, ou osso compacto (Figura 3). O osso cortical fica ao redor do espaço medular. Este espaço é ocupado pelo osso trabecular, que é formado por finas placas, ou trabéculas, numa estrutura de malha que sustentam a medula óssea. (KHAN; CHAUDHRY, 2019)

Estas duas partes dos ossos apresentam resistência mecânica à compressão diferentes devido à sua estrutura, e os ossos longos por consequência apresentam uma resistência à compressão superior ao osso trabecular e inferior ao osso compacto como é possível ver na Tabela 1. (MOORE; GRAVES; BAIN, 2001; POUMARAT; SQUIRE, 1993)

Tabela 1 - Resistência mecânica de diferentes tipos de ossos encontrados na literatura. Fonte: (MOORE; GRAVES; BAIN, 2001; POUMARAT; SQUIRE, 1993)

Material	Osso trabecular	Osso compacto	Osso femoral humano	Osso femoral bovino
Resistência à compressão (MPa)	5,5	162	8,78	8,52

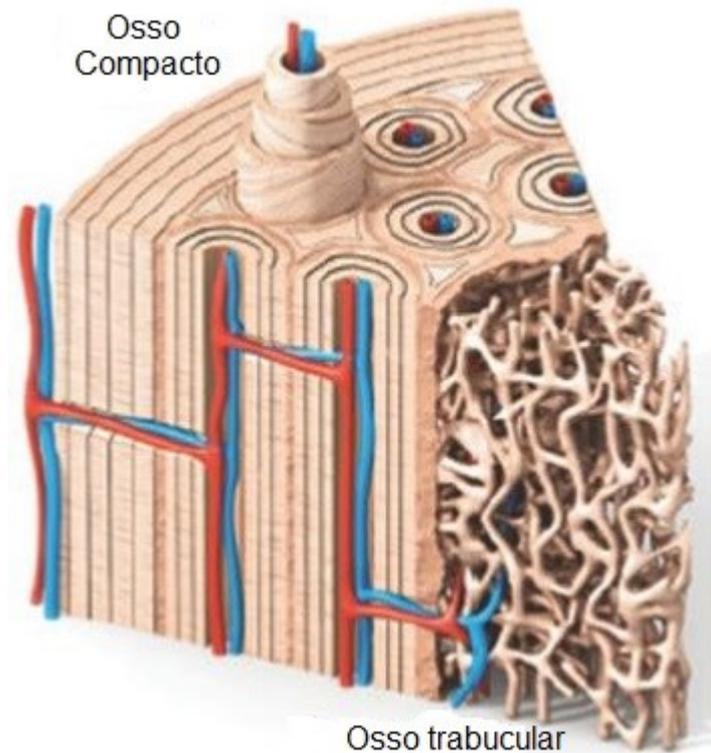


Figura 3 - Macroestrutura de osso compacto e trabecular. Fonte: adaptado de (WEGST et al., 2015)

2.3 HIDROXIAPATITA

Hidroxiapatita é um material cerâmico, cuja fórmula química é $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, que é muito similar a composição química da parte inorgânica do tecido ósseo. Devido a esta semelhança, a HAp possui grande biocompatibilidade, osteocondução, além de ser não-toxica. Estas propriedades fazem com que a HAp

seja amplamente utilizada em aplicações como reparo de ossos e dentes, revestimentos de implantes metálicos para promover adesão, entre outros. (KATTIMANI; KONDAKA; LINGAMANENI, 2016)

A célula unitária de HAp possui uma estrutura hexagonal com 44 átomos por célula unitária, os quais 10 íons de Ca^{2+} , 4 na posição Ca (I), que ficam em colunas paralelas ao eixo "c" e é coordenado a 9 átomos de oxigênio dos tetraedros de PO_4^{3-} . Os seis íons restantes de Ca^{2+} ocupam a posição Ca (II), formam 2 triângulos equiláteros ao longo do eixo "c" em $z = 1/4$ e $3/4$ e coordenado a 6 átomos de oxigênio do PO_4^{3-} e um ânion OH^- (Figura 4). (KHAN; CHAUDHRY, 2019)

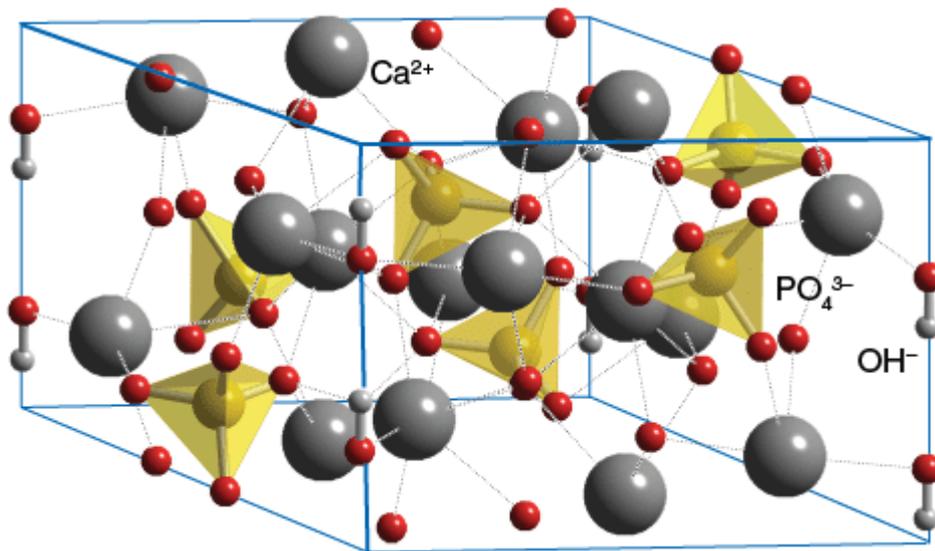


Figura 4 - Estrutura da célula unitária de hidroxiapatita. Fonte: (<https://www.chemtube3d.com/sshydroxyapatite/>)

A HAp tem a habilidade de formar ligações diretamente com o osso, o que confere a propriedade de osteocondutividade, e alguns fatores importantes para isto são microporosidade, área superficial, geometria e topografia. A interconectividade dos poros influencia no crescimento ósseo e vasos sanguíneos. Um tamanho de poro mínimo de $50 \mu\text{m}$ é estimado para formação de vasos sanguíneos e $200 \mu\text{m}$ para crescimento de osteoblastos (unidade de osso compacto); poros com dimensões de 100 a $1000 \mu\text{m}$ auxiliam na resistência mecânica e funcionalidade. (KATTIMANI; KONDAKA; LINGAMANENI, 2016; PRAKASAM et al., 2015)

A obtenção de HAp pode ser feita por diversos métodos, dentre eles o método de precipitação, hidrotermal, extração de fontes naturais como ossos e conchas de moluscos, biossíntese e o método sol-gel, que é bastante utilizado devido a sua capacidade de produzir partículas uniformes e de alta pureza. (AGRAWAL et al., 2011;

BRZEZIŃSKA-MIECZNIK et al., 2015; FIHRI et al., 2017; KHAN; CHAUDHRY, 2019; KUŚNIERUK et al., 2016)

2.4 PENTÓXIDO DE NIÓBIO

O pentóxido de nióbio é um sólido branco, estável e insolúvel em água. Sua estrutura é formada, geralmente, por octaedros de NbO_6 , a qual pode ser distorcida em diferentes graus. Sua estrutura varia de acordo com os parâmetros para a síntese do Nb_2O_5 , o qual é afetado pela temperatura e pressão que é submetido, mas também podem ser afetadas pelos precursores, método de preparação e impurezas. As principais fases são a TT (monoclínica ou pseudo-hexagonal), com formação em 450 °C, T (ortorrômbica), sendo formada a 600 °C, B (monoclínica) (Figura 5), M (tetragonal) e H (monoclínica) sendo esta a mais estável. Essas fases são formadas a 450, 650, 850 e 1050 °C, respectivamente. (FALK et al., 2014; LOPES et al., 2015)

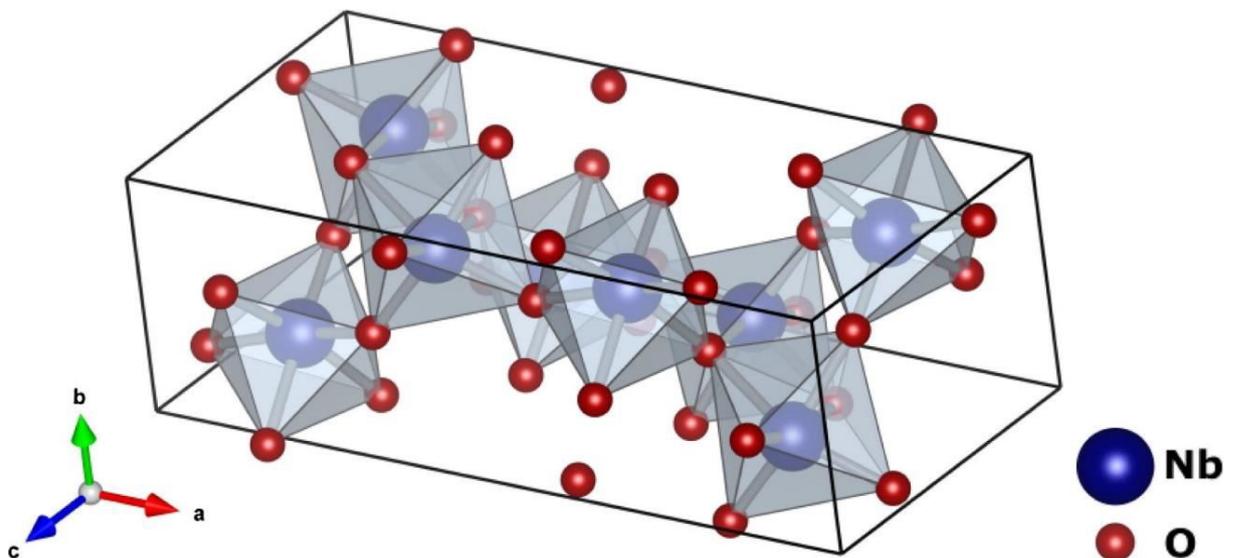


Figura 5 - Estrutura monoclinica da fase B- Nb_2O_5 . Fonte: adaptado de (NICO; MONTEIRO; GRAÇA, 2016)

Há diferentes linhas de pesquisa para múltiplas aplicações para o Nb_2O_5 , como catálise, fotocatálise, semicondutores, sensores e aplicações biomédicas. Seu uso em aplicações biomédicas se deve à sua biocompatibilidade, elevada resistência à corrosão, favorecimento do crescimento de cristais de hidroxiapatita, melhora da adesão e proliferação de células e, quando usada como revestimento de ligas de titânio, apresenta melhores biocompatibilidade, favorece a bioatividade e resistência

à corrosão. (CASTRO et al., 2021; HADLER et al., 2019; KIYOCHI JUNIOR et al., 2020a)

2.4.1 Hidroxiapatita e pentóxido de nióbio

Alguns estudos já foram feitos utilizando HAp e Nb₂O₅, entre eles, Demirkol et al estudaram a formulação de um compósito de hidroxiapatita e óxidos de nióbio e seu impacto na resistência mecânica, e foi observado um aumento da resistência mecânica com a adição de óxidos de nióbio. Marins et al pesquisaram membranas feitas por eletrofição de gelatina/policaprolactona carrega com partículas de HAp e Nb₂O₅ com intuito de melhorar a osteointegração e regeneração do osso, e apresentou resultados promissores para a regeneração óssea. (DEMIRKOL; OKTAR; KAYALI, 2013; MARINS et al., 2019)

2.5 HIDROGÉIS

Hidrogéis são uma rede 3D de cadeias poliméricas, as quais podem ser moldadas em diferentes geometrias. Os hidrogéis podem ser formados pela ligação cruzada de cadeias poliméricas em meio aquoso. Isto ocorre por diferentes mecanismos, como entrelaçamento físico das cadeias poliméricas, interação iônica e ligações químicas (D. FERRY, 1980; UNAGOLLA; JAYASURIYA, 2020; ZHANG; KHADEMHOSEINI, 2017)

A formação de hidrogéis ocorre por diferentes mecanismos, dentre eles: entrelaçamento físico das cadeias poliméricas, interação iônica e ligações químicas cruzadas.

O entrelaçamento físico ocorre por meio da condensação térmica, em que o aumento ou diminuição da temperatura altera a interação água-polímero, ou espontaneamente, por meio de ligações de hidrogênio, interações hidrofóbicas e interações eletrostáticas. Este mecanismo ocorre principalmente em polissacarídeos derivados de origens naturais.

A gelificação por interação iônica ocorre devido a presença de espécies carregadas eletricamente na estrutura. Isto ocorre em muitos polímeros naturais, devido a presença de grupos carboxila ou sulfatos.

A formação também pode ser realizada com a formação de ligações cruzadas. Estas formam os hidrogéis mais estáveis e é obtida por meio de mecanismos convencionais, como polimerização com radicais, reações de condensação ou outros métodos como incidência de radiação ou ligações induzidas por enzimas. Algumas formulações para a produção de hidrogéis de maltodextrina podem ser encontrados na literatura. Uma representação esquemática do gel de MD, PVA e HAp pode ser vista na Figura 6. (AKHTAR; HANIF; RANJHA, 2016; MELÉNDEZ-ORTIZ et al., 2021; NGUYEN et al., 2021; NICKERSON et al., 2006; PARK et al., 2012; PAULINO et al., 2011; UNAGOLLA; JAYASURIYA, 2020; ZHANG; KHADEMHOSEINI, 2017)

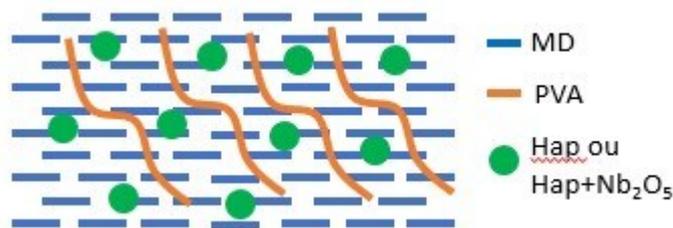


Figura 6 - Representação esquemática do gel formado por MD, PVA e HAp. Fonte: adaptado de (NGUYEN et al., 2021)

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 MATERIAIS

A matéria-prima utilizada foi a hidroxiapatita pura calcinada a 900 °C por 2 h e hidroxiapatita com 5% de Nb₂O₅ calcinada a 900 °C por 2 h, ambas fornecidas pela DN Prim. Como aditivos foram usados pellets de álcool polivinílico P.A. (Vetec – CAS 9002-89-5) dissolvidos em água destilada, a 90 °C, até atingir a concentração de 20% em massa, e maltodextrina Food Grade (MOR-REX 1920, DE 20) dissolvida em água destilada, a 60 °C, com concentração de 30% em massa, polietilenoglicol 400 (PEG), como aditivo plastificante e o dispersante Dolapix CE-64 (Zschimmer&Schwarz).

3.2 MÉTODOS

A produção das amostras foi dividida em algumas etapas principais de acordo com o fluxograma a seguir (Figura 7).

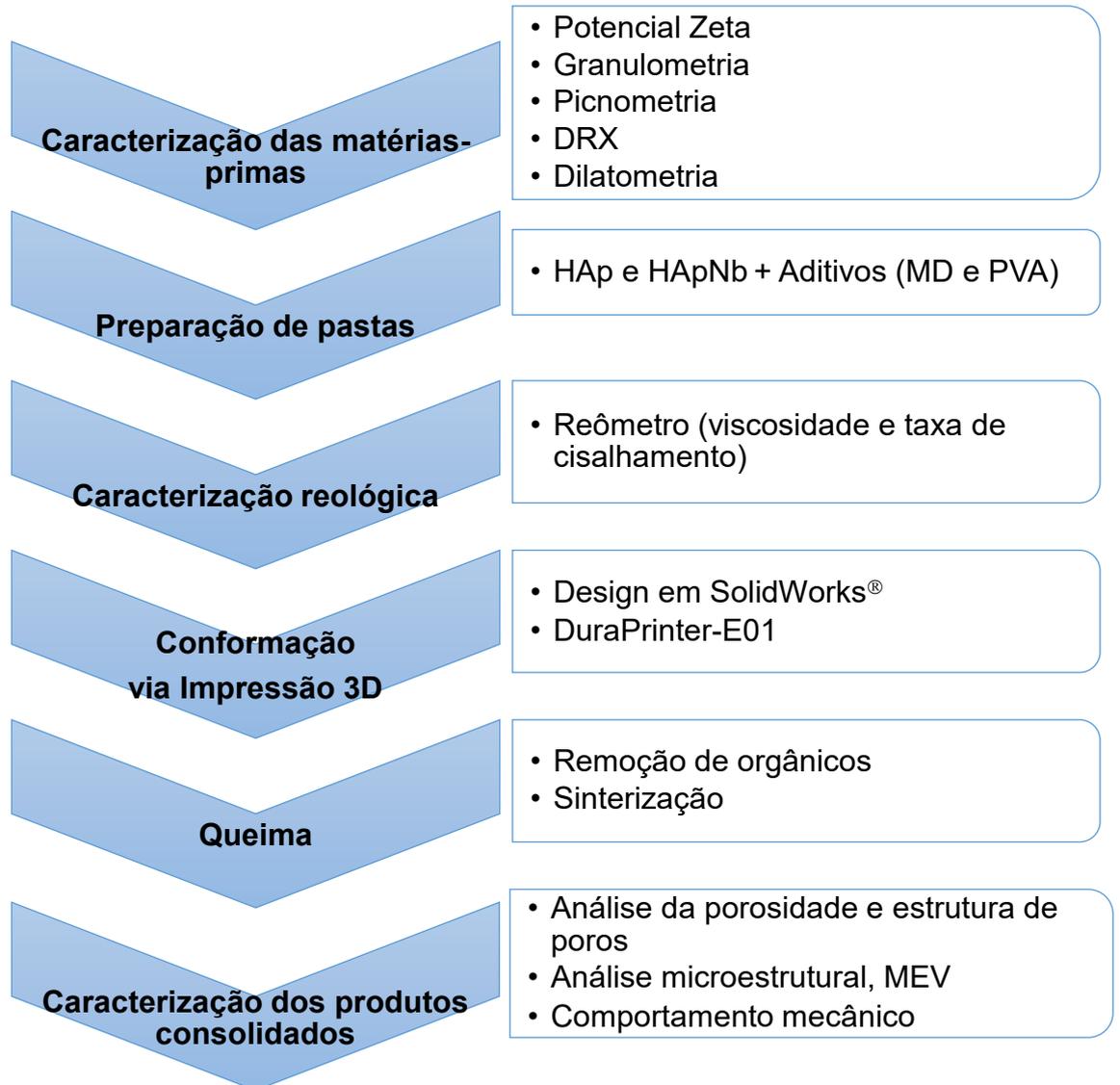


Figura 7 - Fluxograma das etapas para a produção das amostras.

3.2.1 Caracterização das matérias-primas

O tamanho de partícula das matérias-primas foi analisado por espalhamento dinâmico de luz (Zetasizer Nano ZS Malvern). O potencial zeta foi utilizado para avaliar a estabilidade das partículas em suspensão. Esta análise foi realizada em um equipamento Zetasizer Nano ZS Malvern. Difração de raios-X (DRX) (PW-1830, Philips model X'Pert, NL), com fonte de radiação do tipo cobre α ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), sendo $\Delta\theta$: 3 a 100 graus, e passo de 0,020 graus para avaliação cristalográfica dos pós. A massa específica dos pós foi analisada por picnometria em um equipamento Ultramic 1200-e, Quantachrome. A retração linear das matérias-primas foi avaliada por meio

de análises em um dilatômetro óptico (Misura HSML-ODLT 1600-30) com intuito de otimizar as temperaturas dos tratamentos térmicos, o ensaio foi realizado na faixa de temperatura de 1000 a 1200 °C, com taxa de aquecimento de 10 °C/min. Neste caso, foram produzidos corpos de prova cilíndricos, com diâmetro de 6,6 mm e altura de 4,5 mm, por prensagem uniaxial (1 ton) os quais foram sinterizados em diferentes temperaturas (900 – 1200 °C) por 120 min, os quais foram medidos antes e após sinterização (paquímetro Mitutoyo com precisão de $\pm 0,01$ mm) para determinar a retração volumétrica.

3.2.2 Preparação da pasta cerâmica

Primeiramente foram misturados a MD e o PVA para homogeneização, juntamente com o dispersante Dolapix CE-64 (Zschimmer&Schwarz) (0,1% em massa) e o PEG (1 – 3% em massa) e em um agitador mecânico (RW 20 S32, IKA® Works), com velocidade de 400 rpm, posteriormente as matérias-primas foram misturadas com os géis de MD e PVA, neste mesmo agitador por 30 min para obtenção das pastas homogêneas e livre de bolhas de ar e, assim, mantendo a continuidade no filamento extrudado.

A pasta preparada deve ter uma viscosidade adequada para impressão, isto é, 10 a 100 Pa.s, de acordo com a literatura o que permite uma boa fluidez da pasta pelo bico de impressão, sem que ocorram defeitos tal que após a deposição da camada, a mesma possa suportar as camadas superiores. Para isto, foram testadas diferentes concentrações de MD e PVA, 10 – 60% em massa e 0 – 15% em massa, respectivamente, afim de otimizar o processamento via *robocasting*. (CESARANO, 1999)

O comportamento reológico foi avaliado em um reômetro rotacional de placas paralelas (Haake viscosímetro iQ, Thermo Fischer Scientific, DE), de acordo com a norma ISO 19613:2018. Os parâmetros utilizados foram: espaço entre as placas de 1 mm, taxa de cisalhamento de 0 – 200 s⁻¹, sendo uma etapa de aumento da taxa de cisalhamento durante 60 s, um patamar com taxa de cisalhamento 200 s⁻¹ durante 100 s e uma etapa de diminuição da taxa de cisalhamento durante 60 s. (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2018)

3.2.3 Impressão 3D

Amostras com dimensões de 10 x 10 x 10 mm, com diâmetro de filamento de 1,19 mm e poros ou células com altura de 0,92 mm e largura 1,19 mm, conforme Figura 8, das pastas otimizadas foram produzidas por *robocasting*, em uma impressora DuraPrinter-E01 (Figura 9). A definição da altura segue os parâmetros da literatura que utilizam no máximo 90% do diâmetro do *nozzle* para altura das camadas. A impressora é interfaciada a um computador, onde são realizadas as etapas de pré-processamento, processo de máquina e após segue para as etapas de secagem e caracterização, conforme Figura 10. O modelo projetado em CAD deve ser convertido no formato (.stl), o modelo é convertido em uma malha geométrica com informações das posições nos eixos x, y e z. Dentre as etapas de pré-processamento foram ajustados os seguintes parâmetros de impressão: pressão de extrusão no bocal de 2 bar, velocidade de impressão de 2,5 mm/min, espessura de camada de 1,19 mm. Após a impressão as peças foram secas a temperatura ambiente (~25 °C). (SIMON et al., 2007)

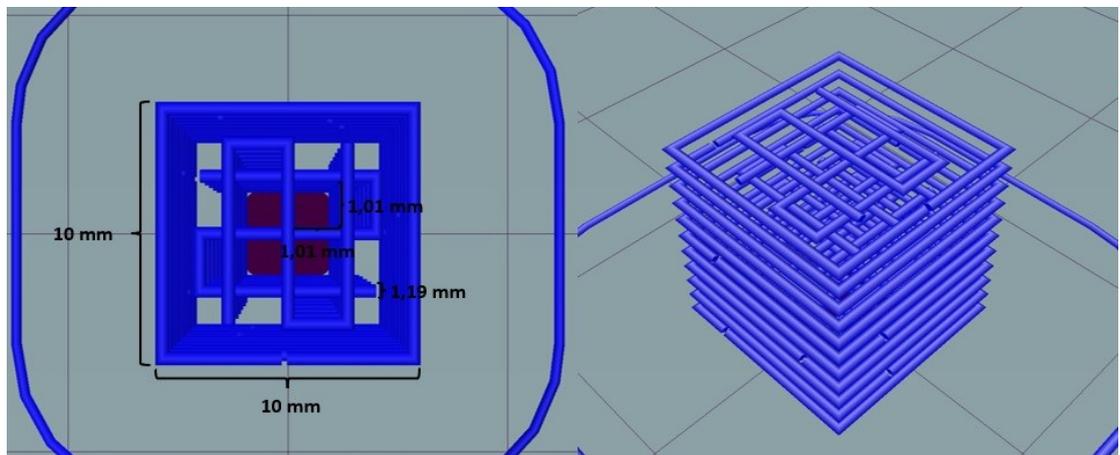


Figura 8 - Vistas de topo e isométrica do modelo para impressão. Fonte: do autor via software RepetierHost.

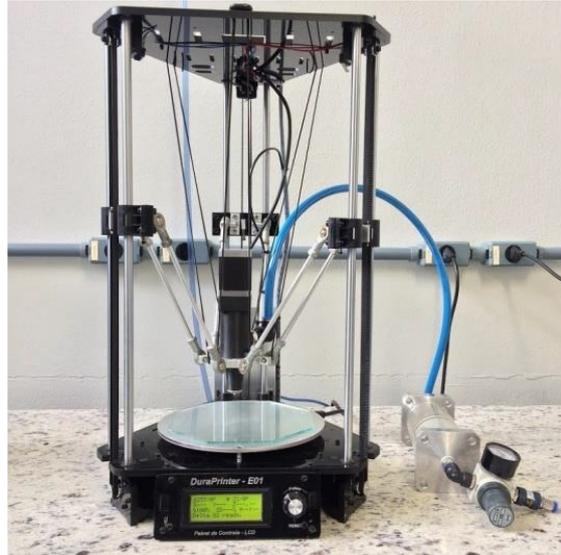


Figura 9 - Impressora DuraPrinter-E01 utilizado no trabalho. Fonte: do autor.

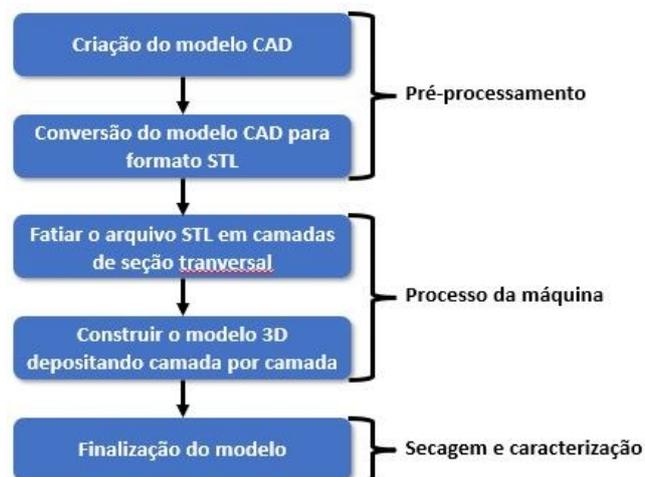


Figura 10 - Fluxograma das etapas de processamento via impressão 3D. Fonte: adaptado de (INGOLE et al., 2009)

3.2.4 Queima

Após a impressão e secagem em temperatura ambiente (25 °C) as amostras foram submetidas a um ciclo térmico o qual compreendeu a remoção de ligantes orgânicos a sinterização e o resfriamento até a temperatura ambiente, conforme descrito a seguir. isto é:

- Aquecimento a uma taxa de 10 °C/min até 500 °C com patamar de 1 h;
- Subsequentemente, após a eliminação dos agentes orgânicos, a temperatura foi aumentada até 1100 °C ou 1200°C, as quais foram definidas a partir de

análises dilatométricas de amostras, a uma velocidade de 10 °C/min, com patamar de 2 h;

- Resfriamento das amostras até a temperatura ambiente (25 °C) dentro do forno.

3.2.5 Caracterização das estruturas 3D consolidadas

Após a queima, foram realizadas medidas geométricas por meio de *software* de análise imagens CaptureR e de massa em balança analítica ($\pm 0,1$ mg) (Shimadzu AX200) tal que foi possível obter a densidade aparente (ρ_a) das amostras. A partir de medidas em picnometro determinou-se a densidade real ou teórica (ρ_t) das amostras. Com base nestas medidas de densidade e por meio da equação 1 foi possível calcular a porosidade (ε) das amostras. A distribuição e tamanho dos poros nos *struts* foi medida por meio de análises de imagens obtidas por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV) (JSM-6390LV, JEOL Ltda.) com auxílio do software ImageJ.

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_a}{\rho_t}\right) \times 100 \quad (1)$$

O comportamento mecânico dos materiais foi avaliado por meio de medidas de resistência à compressão. Estes ensaios foram realizados em uma máquina universal de ensaios mecânicos (EMIC, modelo 23-5S) no LEBm/HU-UFSC, seguindo a norma ASTM C133-97. O objetivo deste ensaio é avaliar o comportamento mecânico das amostras e comparar se estes são compatíveis para aplicações *in vivo* e *com* dados da literatura de propriedades mecânicas de ossos humanos (Tabela 1). (ASTM - AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS, 2014)

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 CARACTERIZAÇÃO FÍSICA E CRISTALOGRÁFICA

4.1.1 Tamanho de partículas

De acordo com o gráfico da Figura 11, é possível verificar que o menor tamanho de partícula está associado ao pH de menor potencial zeta, o que demonstra que nesta faixa de pH há um maior equilíbrio de cargas e, conseqüentemente, uma maior dispersão das partículas, evitando assim a aglomeração das mesmas. Neste valor de pH foi obtido um tamanho de partícula de 1020 nm para HAp e 1383 nm para HApNb.

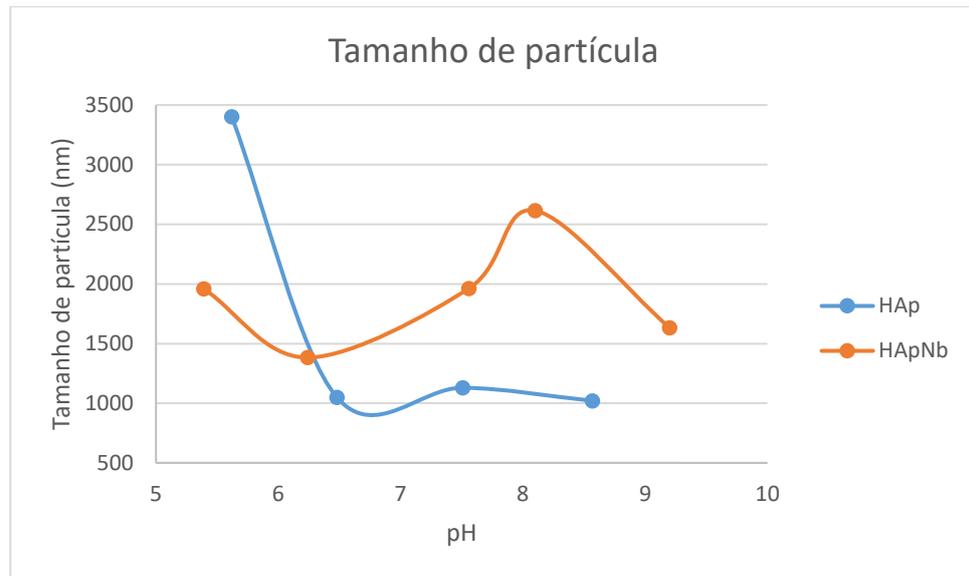


Figura 11 - Distribuição do tamanho de partículas de HAp e HAP + Nb₂O₅ para diferentes pHs.

4.1.2 Potencial zeta

A partir das análises de potencial zeta (Figura 12), é possível observar que o pH em que ocorre maior estabilidade corresponde a aproximadamente 6 para amostra com adição de pentóxido de nióbio e 6,5 para as amostras sem a adição de nióbio. Para desvios de pH no sentido ácido há uma diminuição mais acentuada no equilíbrio das partículas em suspensão do que em relação ao sentido básico.

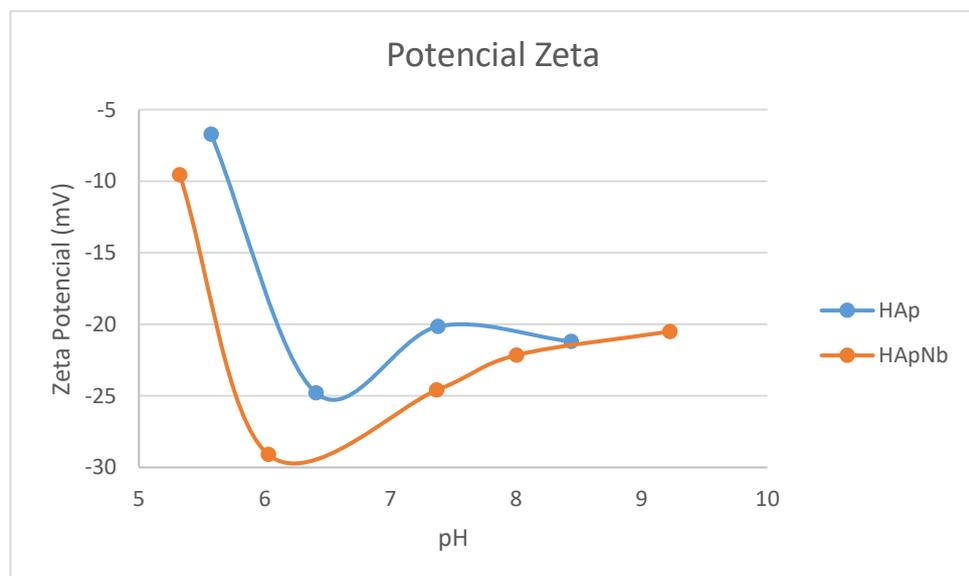


Figura 12 - Distribuição do potencial zeta em função do pH para amostras de HAp e Hap + Nb₂O₅.

4.1.3 Picnometria

Conforme a Tabela 22, é possível analisar os valores de densidade dos pós de HAp e HApNb. O valor da densidade da HAp ($3,16 \text{ g/cm}^3$) foi inferior a densidade teórica da hidroxiapatita, o que pode indicar a presença de poros fechados. Para a determinação da densidade da mistura de HAp com Pentóxido de Nióbio foi utilizada a equação 2, em que ρ_T , ρ_a e ρ_b representam a densidade total, densidade de “a” e densidade de “b”, respectivamente e F_T , F_a e F_b representam, respectivamente, a fração total, fração de “a” e fração de b. Assim foi obtido uma densidade teórica da mistura de $3,23 \text{ g/cm}^3$, tendo como base os valores teóricos de densidade, assim evidenciando a presença de poros fechados.

$$\rho_T = \frac{\rho_a F_a + \rho_b F_b}{F_T} \quad (2)$$

Tabela 2 - Medidas de densidade por picnometria das amostras de HAp e HAp + Nb₂O₅.

Amostra	$\rho_1(\text{g/cm}^3)$	$\rho_2(\text{g/cm}^3)$	$\rho_3(\text{g/cm}^3)$	$\rho_4(\text{g/cm}^3)$	$\rho_5(\text{g/cm}^3)$	Média(g/cm^3)
HAp	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87	2,87
HApNb	3,05	3,04	3,04	3,04	3,04	3,04

4.1.4 Difractometria de raios-x

Amostras de Hidroxiapatita e Hidroxiapatita com Pentóxido de Nióbio, ambas sinterizadas a 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 e 1200 °C por 120 min, foram, em uma etapa sucessiva, submetidas à difração de raios X (DRX).

Conforme a Figura 13, é possível observar fases correspondentes a HAp, mas também a presença de Fosfato- β Tricálcio (TCP- β), que é uma fase deficiente em cálcio da HAp, a qual pode ter surgido na síntese da Hidróxiapatita. Já em temperaturas acima de 1100 °C é possível observar também a presença de Fosfato- α Tricálcio (TCP- α) que é formada no aquecimento do TCP- β em temperaturas maiores que 1130 °C.

Na amostra de HApNb (Figura 14), é possível observar que há a formação da fase CaNb₂O₇ a partir de 900 °C. Também é observado a formação da fase CaNbO₃, a 1200 °C. Esta formação de niobatos de cálcio pode estar associada a interações entre os átomos de cálcio da hidroxiapatita e pentóxido de nióbio, porém faltam informações na literatura sobre esta interação.

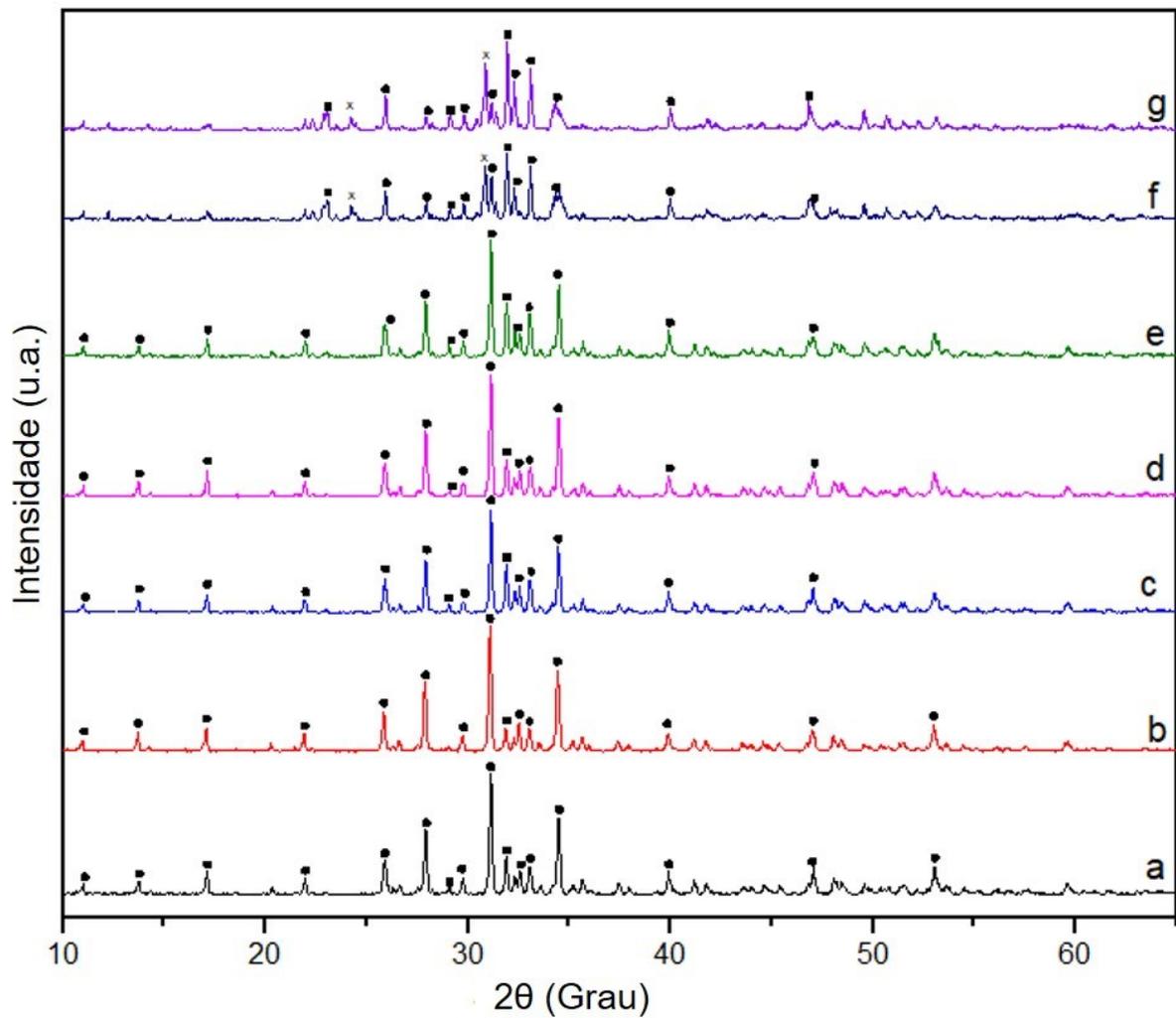


Figura 13 - Espectros de DRX de amostras de Hidroxiapatita sinterizadas a: (a) 900, (b) 950, (c) 1000, (d) 1050, (e) 1100, (f) 1150 e (g) 1200 °C por 120 min, respectivamente. ■ Hidroxiapatita (JCPDS 86-1199) ● TCP- β (JCPDS 09-0169) e X TCP- α (JCPDS 09-0348).

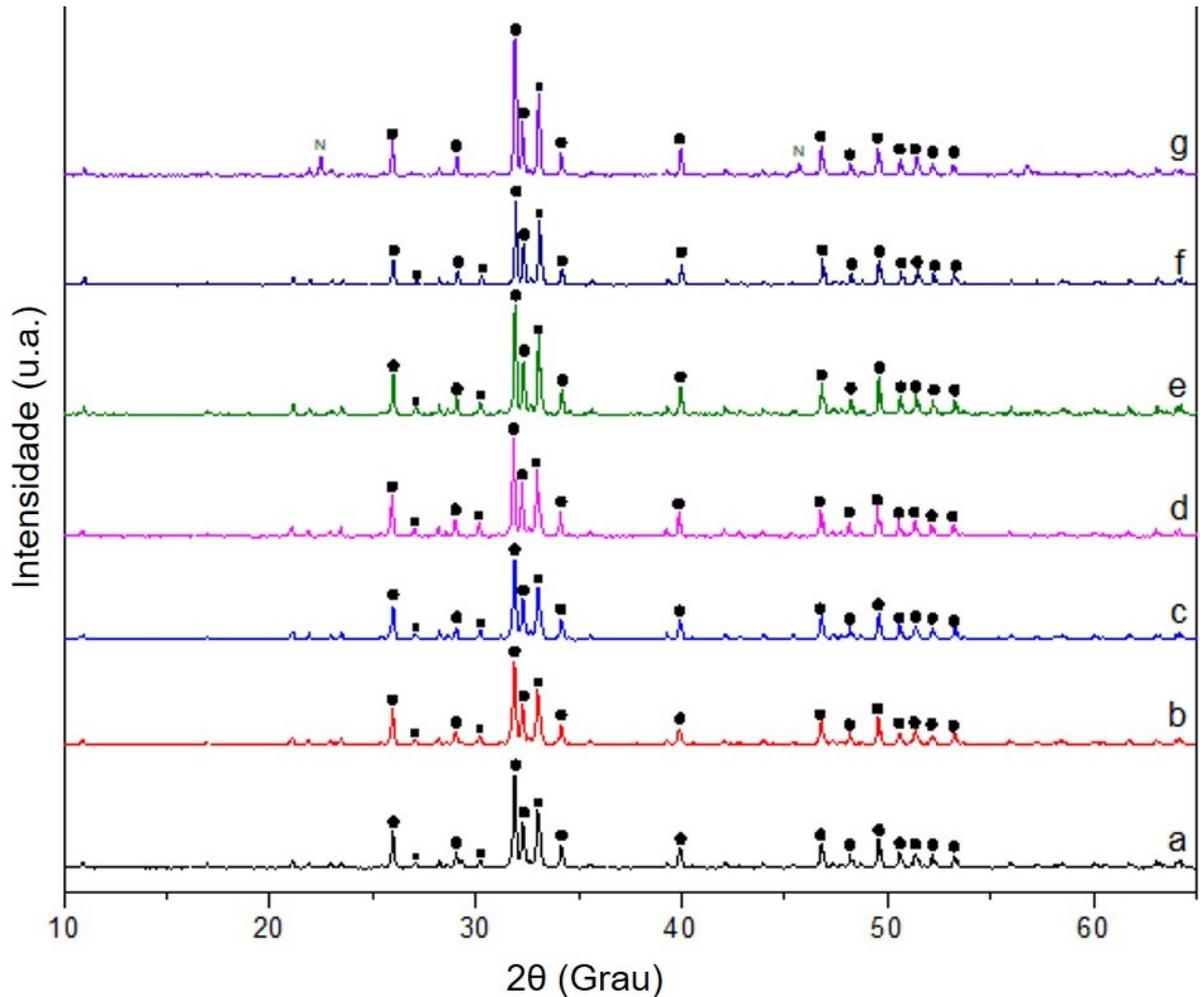


Figura 14 - Espectros de DRX de amostras de Hidroxiapatita com Pentóxido de Níbio sinterizadas a: (a) 900, (b) 950, (c) 1000, (d) 1050, (e) 1100, (f) 1150 e (g) 1200 °C por 120 min, respectivamente. ■ CaNb_2O_7 (JCPDS 23-0122) ● Hidroxiapatita (JCPDS 86-1199) e ▲ CaNbO_3 (JCPDS 47-1668).

4.1.5 Dilatometria

Por meio de análises de dilatometria óptica, conforme Figura 15, é possível observar diferentes temperaturas de sinterização para a HAp e a HApNb. Pela análise da derivada da curva (Figura 16) é possível observar que para a HAp a retração começa a ocorrer em temperaturas próximas de 900 °C, enquanto para a HApNb esse efeito é retardado em 50 °C, acontecendo aproximadamente a 950 °C. Ambas amostras atingem a maior taxa de retração em 1200 °C, a temperatura máxima do ensaio, podendo esta ser a temperatura de sinterização.

Também nota-se que apesar da amostra aditivada com nióbio começar a retrair em temperatura mais alta, ela apresenta uma retração maior, o que pode indicar que a adição de nióbio promove a densificação do material.

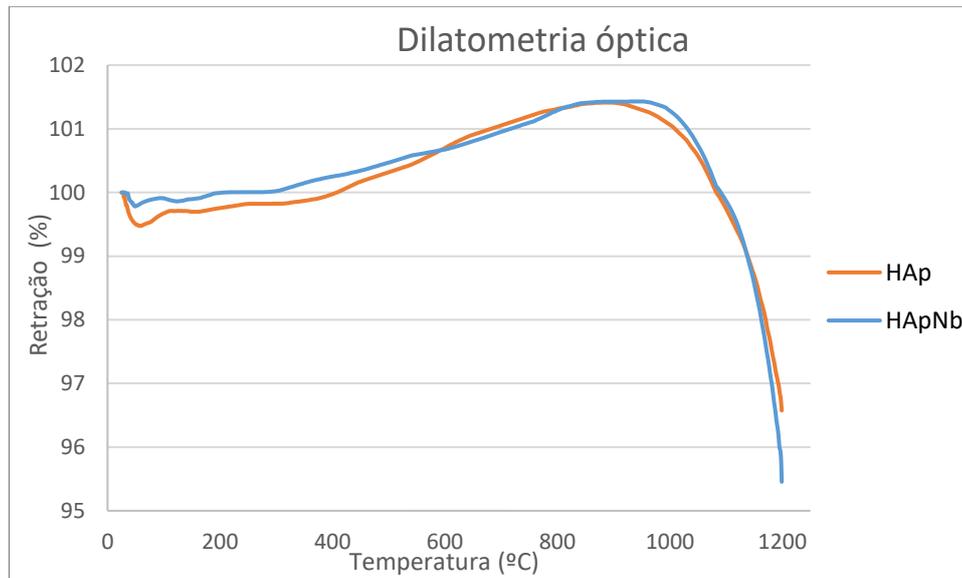


Figura 15 - Comportamento de retração em função da temperatura das amostras de HAp e HApNb em ensaio de dilatometria óptica com taxa de aquecimento de 10 °C/min.

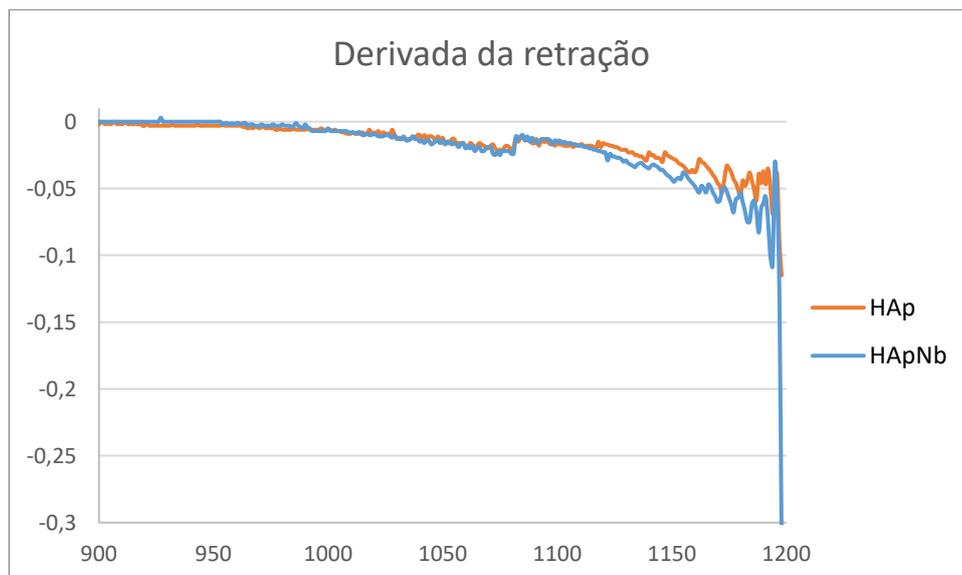


Figura 16 - Gráfico da derivada da retração em função da temperatura das amostras de HAp e HApNb em ensaio de dilatometria óptica com taxa de aquecimento de 10 °C/min.

Para entender melhor a densificação dos materiais estudados, foram preparadas diferentes amostras por prensagem uniaxial (1 ton) as quais foram, em uma etapa sucessiva, sinterizadas a diferentes temperaturas (900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150 e 1200 °C por 120 min). Subsequentemente, a temperatura ambiente, a retração volumétrica (Figura 17) foi determinada.

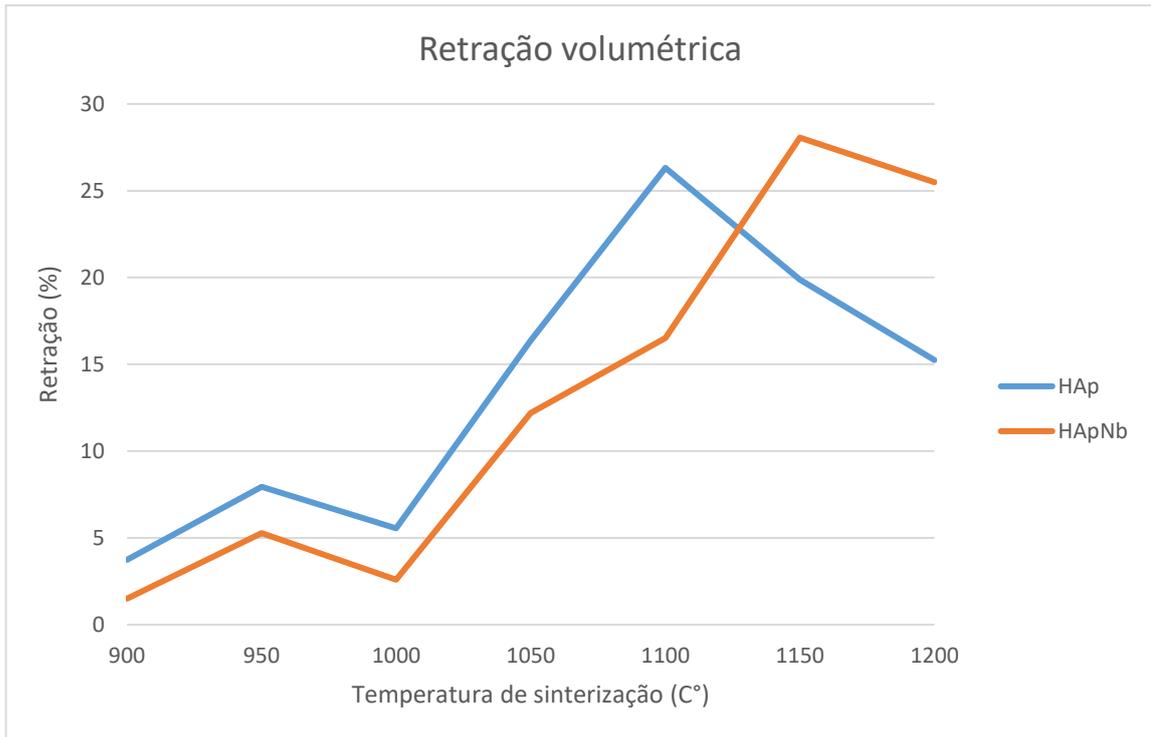


Figura 17 - Retração volumétrica de amostras de HAp e HApNb compactadas e sinterizadas a diferentes temperaturas.

A análise da Figura 17 revela que a maior densificação ocorre em temperaturas distintas para as amostras de HAp e HApNb, divergindo de 1200 °C, conforme evidenciado no ensaio de dilatométrica óptica. Notavelmente, a amostra contendo nióbio apresenta uma densificação superior, atingindo a maior densificação em uma temperatura 50 °C mais elevada do que aquela necessária para a amostra sem nióbio. Essa observação é consistente com a diferença nas temperaturas de início da sinterização, conforme determinado pelo ensaio de dilatométrica óptica.

4.1.6 Reometria

Diferentes composições de pastas de HAp e HApNb com MD e PVA foram testadas. A composição que apresentou o melhor resultado foi aquela correspondente a 30 v% de HAp ou HAp+ Nb_2O_5 , 12 v% de PVA, 56 v% de MD e 2 v% de PEG. As outras composições não foram testadas por apresentarem ou viscosidade muito baixa, comportamento próximo a um líquido, ou viscosidade elevada, necessitando de uma tensão de cisalhamento superior a do equipamento para realizar a análise.

A pasta contendo HAp apresentou comportamento de um plástico de Bingham, conforme Figura 18, o qual é o comportamento adequado para impressão

3D via *robocasting*, pois ocorre diminuição da viscosidade e a pasta apresenta fluidez suficiente para passar pelo *nozzle*, devido ao aumento da taxa de cisalhamento, o qual acarreta na quebra dos aglomerados, orientação das partículas no sentido do fluxo o qual diminui a força necessária para movimentá-las. Após a impressão, quando a taxa de cisalhamento é diminuída, neste caso nula, ocorre um aumento da viscosidade, pois as partículas podem voltar a ter uma orientação aleatória e as forças intermoleculares voltam a atuar, podendo originar alguns aglomerados e assim aumentando a viscosidade.

Os gráficos resultantes do ensaio de reologia foram aproximados por meio da equação de Bingham (Equação 3), onde η é a viscosidade, μ_p é a viscosidade plástica, τ_0 é a tensão limite de escoamento e $\dot{\gamma}$ é a taxa de cisalhamento e o R é a precisão da curva experimental ao modelo teórico, sendo R = 1, ajuste perfeito.

O gráfico do comportamento reológico da pasta de HAp (Figura 18) foi ajustado por meio da equação de Bingham (Equação 3), em que $\eta_p = 4,903 \text{ Pa.s}$ e $\tau_0 = 411,7 \text{ Pa}$ e R = 0,9993 em relação à curva obtida da análise. É possível observar que aumentando a taxa de cisalhamento a viscosidade da pasta diminui para valores abaixo de 100 Pa.s, o qual é necessário para a impressão via *robocasting*.

Para a pasta produzida com HApNb, também foi observado um comportamento de um plástico de Bingham (Figura 19), atingindo valores de viscosidade abaixo de 100 Pa.s com o aumento da taxa de cisalhamento, atingindo assim a viscosidade necessária para o processo de *robocasting*. O gráfico é um ajuste da curva ao modelo de Bingham (Equação 3), em que $\eta_p = 1,803 \text{ Pa.s}$ e $\tau_0 = 588,6 \text{ Pa}$ e R = 0,9827 em relação à curva obtida da análise.

$$\eta = \mu_p + \frac{\tau_0}{\dot{\gamma}} \quad (3)$$

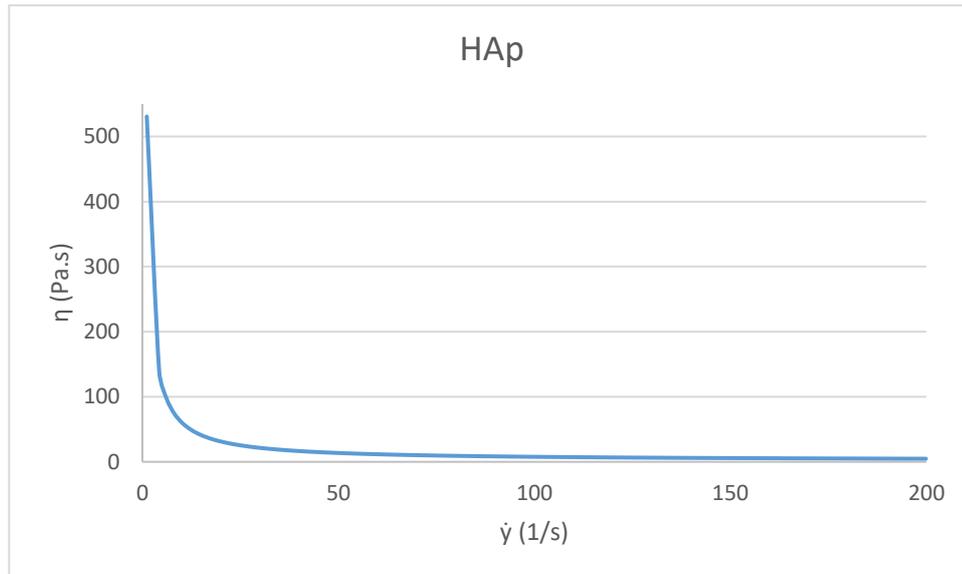


Figura 18 - Comportamento reológico da pasta de HAp adaptada pela equação de Bingham ($R = 0,9993$).

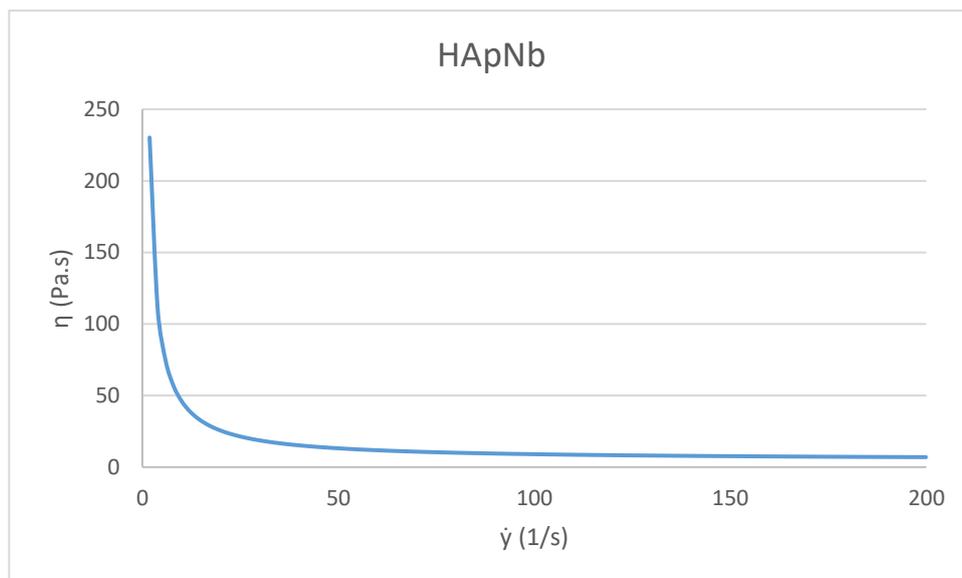


Figura 19 - Comportamento reológico da pasta de HAp + Nb₂O₅ adaptada pela equação de Bingham ($R = 0,9827$).

4.2 CARACTERIZAÇÃO MICROESTRUTURAL

Para a determinação do tamanho de macroporos, foram utilizadas imagens de microscopia óptica dos *scaffolds* após a sinterização. Estas imagens foram obtidas por meio de um estereoscópio e analisadas por meio de um software, CaptureR (Figura 20). Foi determina as dimensões médias dos poros de cada amostra, e foi assumido que os poros são quadrados, e a média das mediadas das arestas foi considerada a medida da aresta.



Figura 20 - Imagem de microscopia óptica de um *scaffold* de HAp+ Nb_2O_5 com aumento de 30x para a medição do tamanho dos poros pelo software CaptureR.

Foram feitas medições dos tamanhos de poros, utilizando o software CaptureR, onde foram medidas as arestas de diversos poros, estes valores estão apresentados na Tabela 3. Sendo “A” a medida da aresta em mm.

Conforme a Tabela 3 é possível observar que os macroporos apresentam tamanho suficiente para a angiogênese, o qual é de 200 μm , porém apresentam grande variação, desvio padrão de aproximadamente 10%. Isto pode estar relacionado a condições ambientais que necessitavam de um controle mais preciso, como umidade do ar e temperatura ambiente. Pode acontecer também oscilações na pressão da linha pneumática, o que altera a velocidade de impressão. (WANG; LIN; KANG, 2019; XIAO et al., 2015)

Tabela 3 - Medidas das arestas dos poros dos *scaffold*s sinterizados obtidas através do software CaptureR.

Medida da aresta	HAp	HApNb
A1 (mm)	0,640	0,610
A2 (mm)	0,610	0,533
A3 (mm)	0,548	0,670
A4 (mm)	0,713	0,420
A5 (mm)	0,595	0,325
A6 (mm)	0,538	0,508
A7 (mm)	0,615	0,278
A8 (mm)	0,418	0,408
A9 (mm)	0,185	0,400

A10 (mm)	0,310	0,325
Média (mm)	0,517	0,448
Desvio Padrão	0,128	0,106

Nas imagens obtidas por meio de microscopia eletrônica de varredura (Figura 21), é possível observar que ocorre a sinterização, pois há o coalescimento das partículas nas amostras “c” e “f” que foram sinterizadas em 1200 °C e de forma menos acentuada nas amostras “b” e “e”, as quais foram sinterizadas em 1100 °C. Nas amostras não sinterizadas, é possível observar as partículas aglomeradas e em alguns pontos unidas por uma fase orgânica, proveniente do hidrogel de PVA e MD.

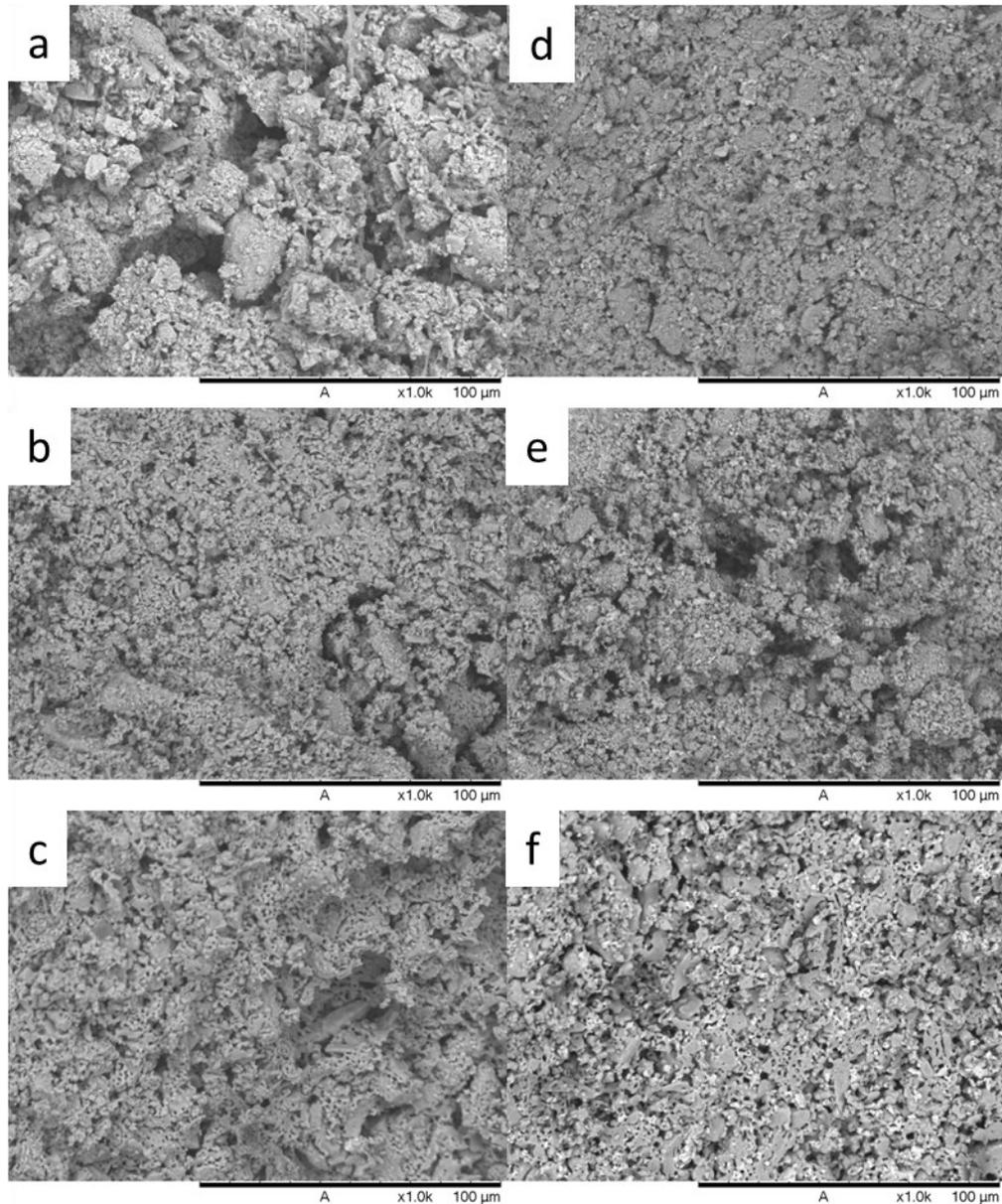


Figura 21 - Micrografias da seção interna dos *scaffolds*, obtidas por meio de MEV com aumento de 1000x. (a) Hidroxiapatita não sinterizada, (b) Hidroxiapatita sinterizada a 1100 °C por 120 min, (c) Hidroxiapatita sinterizada a 1200 °C por 120 min, (d) Hidroxiapatita com pentóxido de nióbio não sinterizada, (e) Hidroxiapatita com pentóxido de nióbio sinterizada a 1100 °C por 120 min e (f) Hidroxiapatita com pentóxido de nióbio sinterizada em 1200 °C por 120 min.

As imagens obtidas por MEV foram analisadas no software ImageJ, com o intuito de verificar o tamanho dos poros dentro dos *struts*. O diâmetro médio desses poros varia de 0,9 a 1,1 μm , dependendo da temperatura de sinterização. O gráfico abaixo (Figura 22) apresenta a distribuição dos tamanhos de poros para cada temperatura de sinterização. As amostras em diferentes condições de sinterização apresentaram tamanho médio de poros, no interior dos *struts*, muito próximos, variando de 0,73 a 0,90 μm . Também é possível observar uma ampla faixa de

distribuição de tamanhos de poros, de 0,44 até 3,56 μm . É possível observar também que há uma concentração de poros menores, sendo 75% da totalidade de poros inferiores a aproximadamente 1,3 μm .

As amostras não sinterizadas apresentaram um tamanho médio de poros um pouco inferior às outras amostras. Isso pode estar relacionado ao preenchimento desses poros pela fase orgânica. Subsequentemente, durante o processo de queima e remoção da fase orgânica, os poros foram expostos.

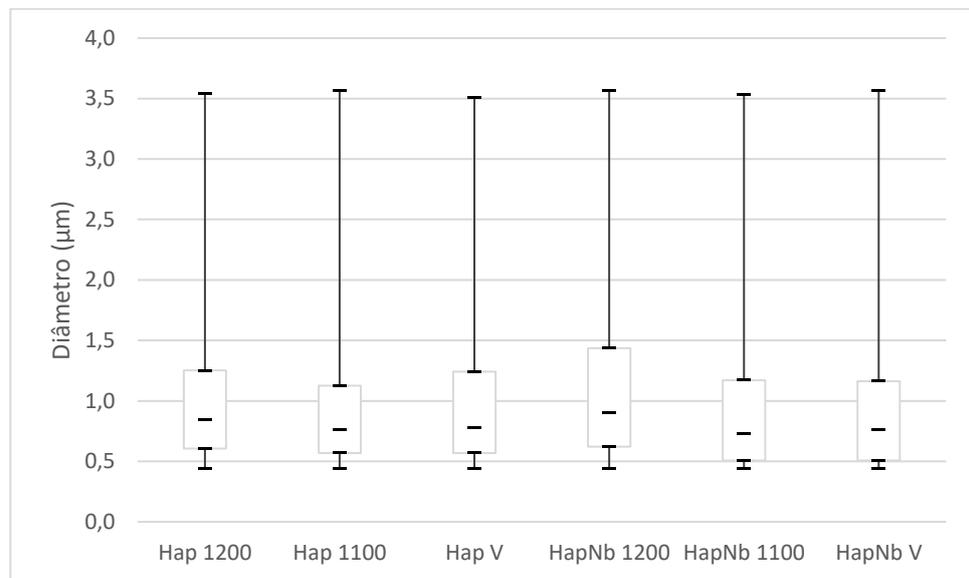


Figura 22 - Distribuição dos tamanhos dos poros nos *struts*, com indicações de tamanho máximo, mínimo, médio e quartis. Análise de imagem por meio do software ImageJ.

Utilizando a equação 1, para o cálculo da porosidade (ϵ) dos *scaffolds*, foram obtidos os resultados mostrados na Tabela 4. Pode-se observar (Tabela 4) que as amostras aditivadas com pentóxido de nióbio resultaram em porosidade menor, mas ainda assim elevada, a qual é necessária para a vascularização de enxertos e implantes ósseos. Esta diferença da porosidade pode estar relacionada a adição de Nb_2O_5 , que apresentou maior densificação em relação às amostras de HAp, segundo as medidas de retração (item 4.1.5).

Nas amostras de HAp, é possível observar que a menor porosidade é obtida para amostras sinterizadas a 1100 $^{\circ}\text{C}$ por 120 min, que está de acordo com os resultados dos ensaios de densificação durante sinterização. O mesmo aconteceu com as amostras aditivadas com pentóxidos de nióbio.

Tabela 4 - Porosidade dos *scaffolds* em porcentagem.

Amostras	Hap Verde	Hap 1100	Hap 1200	HapNb Verde	HapNb 1100	HapNb 1200
ϵ_1 (%)	58,42	56,89	61,69	54,80	58,46	50,82
ϵ_2 (%)	64,27	64,20	63,89	54,59	55,80	41,53
ϵ_3 (%)	65,34	54,41	67,50	52,92	46,75	40,75
ϵ_4 (%)	50,56	52,03	69,25	38,47	42,87	49,68
ϵ_5 (%)	67,02	52,47	56,49	55,30	52,39	48,82
Média	61,12	56,00	63,76	51,22	51,25	46,32
Desvio Padrão	5,30	3,64	3,74	5,10	5,16	4,14

4.3 COMPORTAMENTO MECÂNICO

Ao analisar os resultados dos ensaios de compressão (Figura 23, Figura 24, Figura 25, Figura 26, Figura 27 e Figura 28), é possível observar que para uma mesma temperatura de sinterização há diferentes resultados de resistência à compressão.

Essas variações nos resultados de resistência à compressão podem ser oriundas de divergências no tamanho dos poros e distorções na estrutura dos *scaffolds*, as quais, podem ter sido originadas devido a variações ambientais, como temperatura e humidade. Também em ensaios mecânicos em *scaffolds*, ocorre a ruptura em 3 regimes, o aumento linear da tensão, colapso dos *struts* e densificação. Portanto, qualquer diferença entre *struts* do mesmo *scaffold* pode alterar o resultado final. Estas variações também podem estar relacionadas ao fato de não ser possível aplicar a estatística de Weibull, devido ao número pequeno de amostras. Este método é recomendado para materiais cerâmicos, pois qualquer defeito na peça gera um grande impacto no resultado, assim as métricas de desvio padrão e média não são aplicadas com precisão.

Ao analisar os gráficos de resistência à compressão das amostras que não foram sinterizadas (Figura 23, Figura 26), não é possível observar os 3 regimes de ruptura, pois após atingir o limite de resistência à compressão a diminuição da tensão, associada a ruptura dos *struts*, ocorre de maneira suave, e não com diminuições abruptas seguidas de pequenos aumentos na tensão (densificação). Esse comportamento está associado ao fato destas amostras ainda apresentarem uma parte orgânica em sua composição, assim fornecendo uma certa plasticidade às amostras, o que não é observado nos ensaios com amostras sinterizadas.

Ao analisar os resultados de tensão máxima (Tabela 5), é possível observar que para os *scaffolds* de HAp a maior tensão é obtida para as amostras sinterizadas a 1100 °C por 120 min, enquanto para a HApNb o mesmo ocorre para as amostras sinterizadas a 1200 °C por 120 min. Isto está de acordo com os estudos realizados sobre a sinterização e densificação das amostras, em que as amostras sem a adição de pentóxido de nióbio apresentam temperatura apropriada de sinterização e, conseqüentemente maior densificação, a 1100 °C, enquanto para as amostras com a adição de pentóxido de nióbio o mesmo efeito ocorre com sinterização a 1200 °C.

Ao comparar o efeito da adição de Nb₂O₅ à hidroxiapatita na resistência mecânica à compressão, é possível observar que ocorre um aumento de 79% da tensão máxima. Tal comportamento indica que a adição de Nb₂O₅ pode promover aumento da resistência mecânica da hidroxiapatita, porém se torna necessário o uso de uma temperatura de sinterização 100 °C mais elevada. Este aumento de temperatura pode estar relacionado com as fases de niobatos de cálcio que são formadas durante o tratamento térmico, porém mais estudos são necessários para a avaliação do reforço dessas fases, uma vez que há raros estudos sobre estas fases na literatura. Segundo Demirkol et al que avaliaram o aumento da resistência da HAp com a adição de Nb₂O₅, houve o aumento na resistência mecânica, porém o pentóxido de nióbio atuou como partícula de segunda fase e não houve a formação de niobatos de cálcio. (DEMIRKOL; OKTAR; KAYALI, 2013)

Estes resultados de resistência à compressão quando comparados com os de ossos trabeculares (Tabela 1), são próximos para as amostras de HAp sinterizadas, e para as amostras de HAp+Nb₂O₅ são superiores, podendo chegar a até o triplo da resistência à compressão.

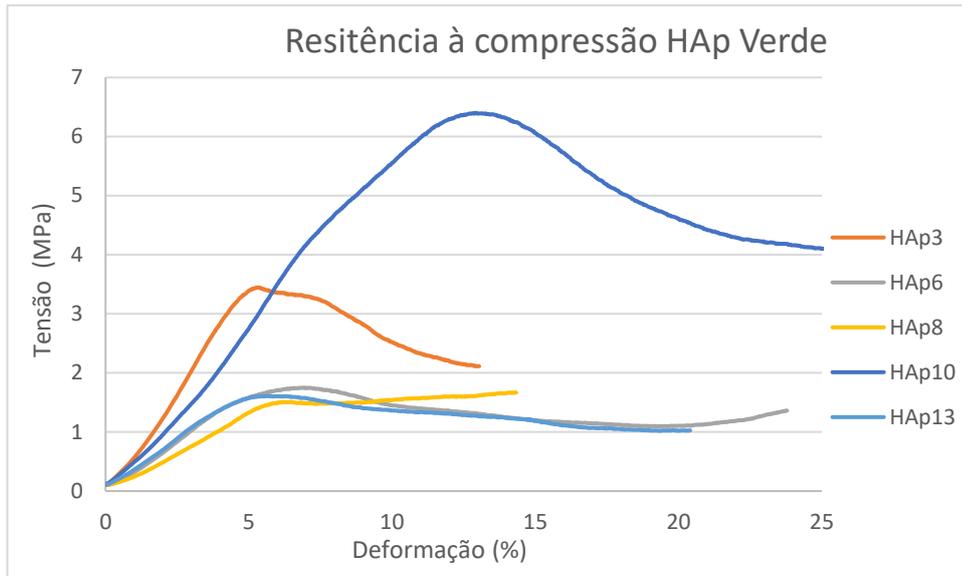


Figura 23 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HAp não sinterizadas obtidas de um ensaio de compressão.

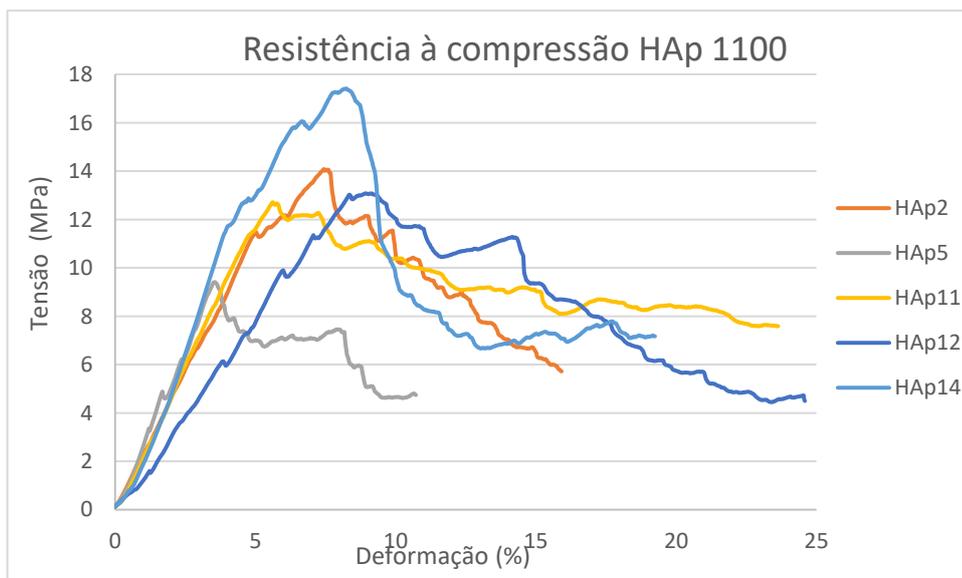


Figura 24 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HAp sinterizadas a 1100 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.

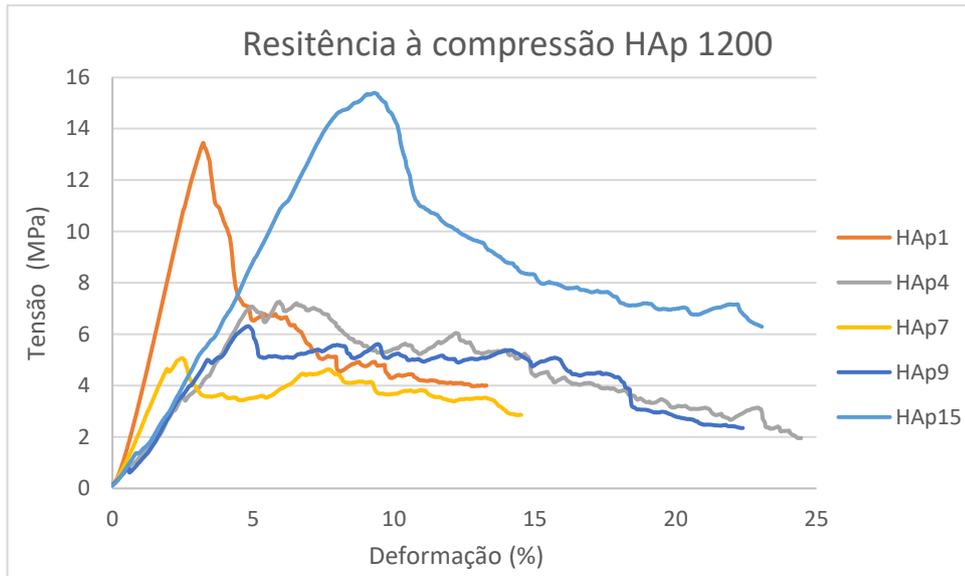


Figura 25 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HAp sinterizadas a 1200 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.

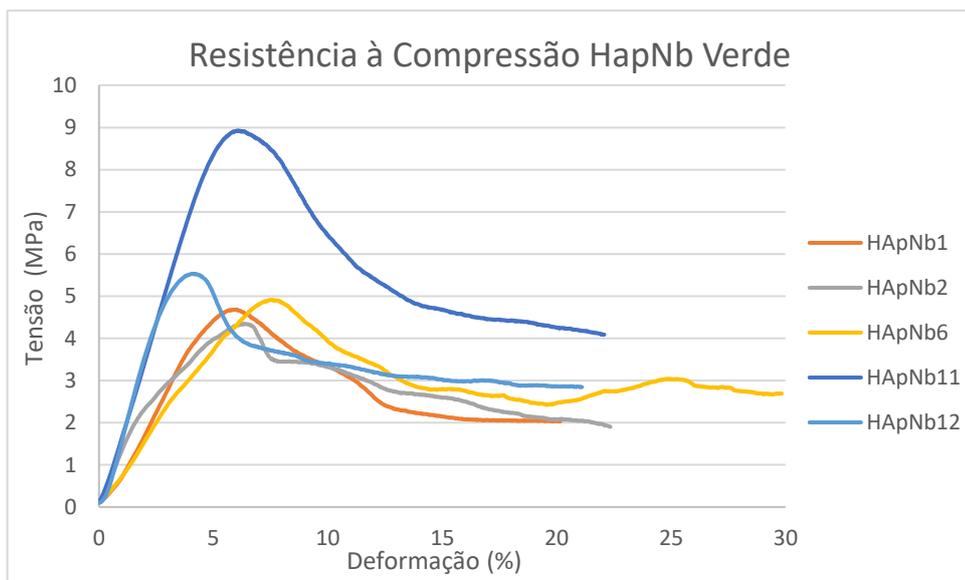


Figura 26 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HApNb não sinterizadas obtidas de um ensaio de compressão.

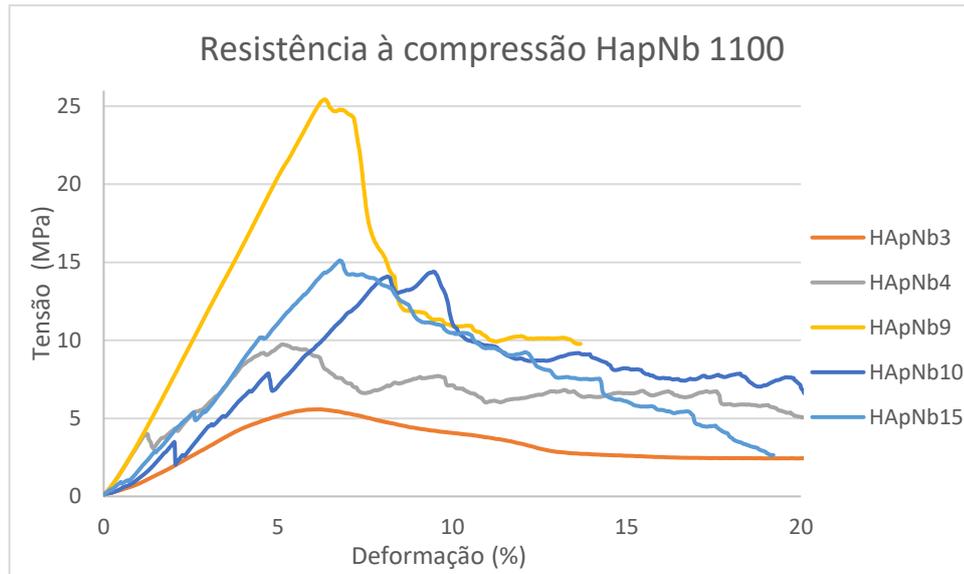


Figura 27 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HApNb sinterizadas a 1100 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.

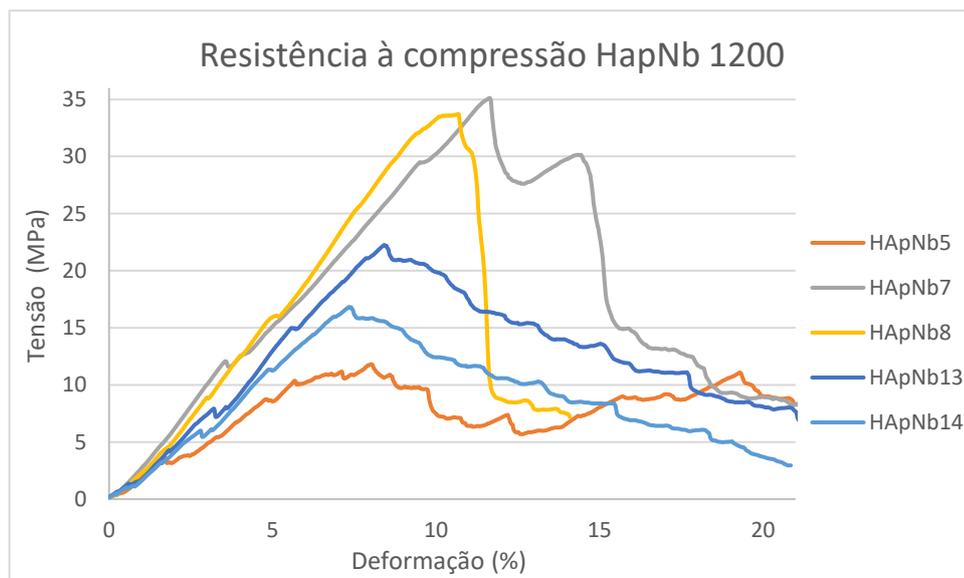


Figura 28 - Curvas de resistência à compressão versus deformação das amostras de HApNb sinterizadas a 1200 °C por 120 min obtidas de um ensaio de compressão.

Tabela 5 – Resistência à compressão (tensão máxima) de amostras de *scaffolds* de HAp e HAp+ Nb_2O_5 .

AMOSTRAS	TEMPERATURA (°C)	RESISTÊNCIA À COMPRESSÃO (MPa)						
		1	2	3	4	5	Média	Desvio Padrão
HAP	-	3,45	1,75	1,73	6,40	1,61	2,98	1,55
HAP	1100	14,08	9,41	12,71	13,08	17,42	13,34	1,93
HAP	1200	13,45	7,27	5,07	6,32	15,40	9,50	3,94
HAPNB	-	4,68	4,34	4,91	8,92	5,32	5,68	1,30
HAPNB	1100	5,58	9,74	25,44	14,40	15,12	14,06	5,12
HAPNB	1200	11,81	35,13	33,72	22,25	16,83	23,95	8,38

5 CONCLUSÃO

A partir da análise dos resultados, conclui-se que é possível produzir *scaffolds* de hidroxiapatita aditivados com pentóxido de nióbio, com hidrogéis de maltodextrina e álcool polivinílico, por impressão 3D pelo método de *robocasting*. Também é possível afirmar que:

- A utilização de hidrogéis de maltodextrina com álcool polivinílico está adequada uma vez que ambos são biocompatíveis. E sua utilização com partículas de HAp e HApNb apresenta um comportamento reológico adequado para impressão 3D, desde que utilizados dentro da faixa otimizada de composição;
- A pasta de HAp e HAp+ Nb_2O_5 com PVA e MD possui comportamento de um plástico de Bingham, este o qual é um comportamento adequado para a impressão via *robocasting*. Também possui viscosidade superior a 100 Pa.s em repouso, o que permite a produção *scaffolds* uma vez que a pasta suporta o peso das camadas superiores sem deformação;
- Para as pastas de PVA e MD com HAp ou HAp+ Nb_2O_5 , os parâmetros ótimos de impressão foram, bico de extrusão com diâmetro de 1,19 mm, velocidade de impressão de 2,5 mm/s e pressão de extrusão de 2 bar;
- Foi possível observar que os tamanhos dos poros são superiores à 200 μm , o que é satisfatório para a angiogênese, bem como a porosidade elevada, o qual é requisito para vascularização;
- Foi observado o aumento de 79% da resistência mecânica das amostras aditivadas com Nb_2O_5 , mostrando que esta adição melhora as propriedades mecânicas da hidroxiapatita. Podendo estar relacionado a formação de niobatos que cálcio. Para as amostras sinterizadas foi observado uma resistência à compressão superior a do osso femoral humano, que é de 8,8 MPa.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Análises *in vitro* e *in vivo*, para avaliação de propriedades biológicas;
- Estudos sobre as interações da hidroxiapatita com o pentóxido de nióbio, a fim de entender os mecanismos de formação de novas fases;
- Avaliar o impacto da temperatura e humidade do ar na impressão 3D de pastas de hidroxiapatita.
- Estudo com mais amostras para utilizar a estatística de Weibull.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, K. et al. **Synthesis and Characterization of Hydroxyapatite Powder by Sol-Gel Method for Biomedical Application.** *Journal of Minerals & Materials Characterization & Engineering*, [s.l.], v. 10, nº 8, p. 727–734, 2011. DOI: 10.4236/jmmce.2011.108057.

AKHTAR, M. F.; HANIF, M.; RANJHA, N. M. **Methods of synthesis of hydrogels - A review.** *Saudi Pharmaceutical Journal*, [s.l.], v. 24, nº 5, p. 554–559, 2016. ISSN: 13190164, DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.022.

AMORIM, M. O. De; RUIZ, Y. L.; ANDRADE, J. C. S. **Synthesis and characterization of niobium-doped fish scale-derived hydroxyapatite by physical ultrasound interference.** *Cerâmica*, [s.l.], v. 67, p. 23–27, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0366-69132021673813021>.

BAINO, F.; FIORILLI, S.; VITALE-BROVARONE, C. **Bioactive glass-based materials with hierarchical porosity for medical applications: Review of recent advances.** *Acta Biomaterialia*, [s.l.], v. 42, p. 18–32, 2016. ISSN: 18787568, DOI: 10.1016/j.actbio.2016.06.033.

BAKER, M. I. et al. **A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications.** *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, [s.l.], v. 100 B, nº 5, p. 1451–1457, 2012. ISSN: 15524973, DOI: 10.1002/jbm.b.32694.

BAKRY, M.; LI, J.; ZENG, X. **Evaluation of global niobium flow modeling and its market forecasting.** *Front. Energy*, [s.l.], v. 17, p. 286–293, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11708-022-0823-y>.

BRZEZIŃSKA-MIECZNIK, J. et al. **Hydroxyapatite from animal bones - Extraction and properties.** *Ceramics International*, [s.l.], v. 41, nº 3, p. 4841–4846, 2015. ISSN: 02728842, DOI: 10.1016/j.ceramint.2014.12.041.

CARVALHO, A. C. A. De et al. **Estratégias regenerativas da bioengenharia tecidual e aspectos éticos.** *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [s.l.], v. 9, nº 1, p. 20, 2010. ISSN: 1677-5090, DOI: 10.9771/cmbio.v9i1.4728.

CASTRO, G. De et al. **Physicochemical and bone regeneration studies using scaffoldings of pure natural hydroxyapatite or associated with Nb₂O₅.** *Materials Chemistry and Physics*, [s.l.], v. 272, nº July, 2021. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2021.124922.

CESARANO, J. **A review of robocasting technology.** *Materials Research Society Symposium - Proceedings*, [s.l.], v. 542, p. 133–139, 1999. ISSN: 02729172, DOI: 10.1557/proc-542-133.

COSTA-PINTO, A. R.; REIS, R. L.; NEVES, N. M. **Scaffolds based bone tissue engineering: The role of chitosan.** *Tissue Engineering - Part B: Reviews*, [s.l.], v. 17, n° 5, p. 331–347, 2011. ISSN: 19373368, DOI: 10.1089/ten.teb.2010.0704.

D. FERRY, J. **Viscoelastic Properties of Polymers-Wiley.** 3rd ed. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: John Wiley & Sons, 1980. 641 p. ISBN: 0-471-04894-1.

DAGUANO, J. K. M. B. et al. **State of the art in the use of bioceramics to elaborate 3D structures using robocasting.** *International Journal of Advances in Medical Biotechnology - IJAMB*, [s.l.], v. 2, n° 1, p. 55, 2019. ISSN: 2595-3931, DOI: 10.25061/2595-3931/ijamb/2019.v2i1.28.

DEMIRKOL, N.; OKTAR, F. N.; KAYALI, E. S. **Influence of niobium oxide on the mechanical properties of hydroxyapatite.** *Key Engineering Materials*, [s.l.], v. 529–530, n° 1, p. 29–33, 2013. ISBN: 9783037855171, ISSN: 16629795, DOI: 10.4028/www.scientific.net/KEM.529-530.29.

FALK, G. S. et al. **SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE Nb₂O₅ POR ROTA COLOIDAL.** *21º CBECIMAT - Congresso Brasileiro de Engenharia e Ciência dos Materiais*, [s.l.], v. 5738, n° 1, p. 2665–2672, 2014. ISBN: 2231-3796, ISSN: 0033-2941.

FIHRI, A. et al. **Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis.** *Coordination Chemistry Reviews*, [s.l.], v. 347, p. 48–76, 2017. ISSN: 00108545, DOI: 10.1016/j.ccr.2017.06.009.

GOMES, D.; PEREIRA, M.; BETTENCOURT, A. F. **Osteomyelitis: An overview of antimicrobial therapy.** *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, [s.l.], v. 49, n° 1, p. 13–27, 2013. ISSN: 19848250, DOI: 10.1590/S1984-82502013000100003.

GOMES, D. S. et al. **A brief review on hydroxyapatite production and use in biomedicine.** *Ceramica*, [s.l.], v. 65, n° 374, p. 282–302, 2019. ISSN: 16784553, DOI: 10.1590/0366-69132019653742706.

GROLL, J. et al. **Biofabrication: Reappraising the definition of an evolving field.** *Biofabrication*, [s.l.], v. 8, n° 1, 2016. ISSN: 17585090, DOI: 10.1088/1758-5090/8/1/013001.

HADLER, N. et al. **Niobium pentoxide and hydroxyapatite particle loaded electrospun polycaprolactone / gelatin membranes for bone tissue engineering.** [s.l.], v. 182, n° May, 2019. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.110386.

INGOLE, D. S. et al. **Rapid prototyping - A technology transfer approach for development of rapid tooling.** *Rapid Prototyping Journal*, [s.l.], v. 15, n° 4, p. 280–290, 2009. ISBN: 0000000005753, ISSN: 13552546, DOI: 10.1108/13552540910979794.

KATTIMANI, V. S.; KONDAKA, S.; LINGAMANENI, K. P. **Hydroxyapatite — Past, Present, and Future in Bone Regeneration.** *Libertas Academica*, [s.l.], v. 7, p. 9–19, 2016. DOI: 10.4137/BTRI.S36138.

KHAN, A. S.; CHAUDHRY, A. A. **Handbook of ionic substituted hydroxyapatites.** *Handbook of Ionic Substituted Hydroxyapatites*. [s.l.]: Elsevier, 2019. 1–428 p. ISBN: 9780081028346, DOI: 10.1016/c2018-0-00399-0.

KIYOCHI JUNIOR, H. de J. et al. **In vivo evaluation of interactions between biphasic calcium phosphate (BCP)-niobium pentoxide (Nb(2)O(5)) nanocomposite and tissues using a rat critical-size calvarial defect model.** *Journal of materials science. Materials in medicine*, United States, v. 31, n° 8, p. 71, 2020a. ISSN: 1573-4838 (Electronic), DOI: 10.1007/s10856-020-06414-5.

KUŚNIERUK, S. et al. **Influence of hydrothermal synthesis parameters on the properties of hydroxyapatite nanoparticles.** *Beilstein Journal of Nanotechnology*, [s.l.], v. 7, n° 1, p. 1586–1601, 2016. ISSN: 21904286, DOI: 10.3762/bjnano.7.153.

LAMNINI, S. et al. **Robocasting of advanced ceramics: ink optimization and protocol to predict the printing parameters - A review.** *Heliyon*, [s.l.], v. 8, n° 9, 2022. ISSN: 24058440, DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10651.

LIMA SILVA, J.; GALIZIA TUNDISI, J. **Projeto de Ciência Para O Brasil.** Rio de Janeiro: [s.n.], 2018. Disponível em: <<https://www.abc.org.br/wp-content/uploads/2018/05/Projeto-de-Ciencia-para-o-Brasil.pdf>>. ISBN: 978-85-85761-47-9.

LOPES, O. F. et al. **Óxidos de nióbio: Uma visão sobre a síntese do Nb₂O₅ e sua aplicação em fotocatalise heterogênea.** *Quimica Nova*, [s.l.], v. 38, n° 1, p. 106–117, 2015. ISSN: 16787064, DOI: 10.5935/0100-4042.20140280.

MARINS, N. H. et al. **Niobium pentoxide and hydroxyapatite particle loaded electrospun polycaprolactone/gelatin membranes for bone tissue**

engineering. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, [s.l.], v. 182, p. 110386, 2019. ISSN: 0927-7765, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.110386>.

MELÉNDEZ-ORTIZ, H. I. et al. **Synthesis and characterization of hydrogels based on maltodextrins with antimicrobial properties.** *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, [s.l.], v. 0, n° 0, p. 1–10, 2021. ISSN: 1563535X, DOI: 10.1080/00914037.2021.1931209.

MIRANDA, P. et al. **Mechanical properties of calcium phosphate scaffolds fabricated by robocasting.** *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, [s.l.], v. 85, n° 1, p. 218–227, 2008. ISSN: 15493296, DOI: 10.1002/jbm.a.31587.

MOORE, W. R.; GRAVES, S. E.; BAIN, G. I. **Synthetic bone graft substitutes.** *ANZ Journal of Surgery*, [s.l.], v. 71, n° 6, p. 354–361, 2001. ISSN: 1445-1433, DOI: 10.1046/j.1440-1622.2001.02128.x.

NGUYEN, T. T. et al. **Agar/maltodextrin/poly(vinyl alcohol) walled montmorillonite composites for removal of methylene blue from aqueous solutions.** *Surfaces and Interfaces*, [s.l.], v. 26, 2021. ISSN: 24680230, DOI: 10.1016/j.surfin.2021.101410.

NICKERSON, M. T. et al. **Some physical properties of crosslinked gelatin-maltodextrin hydrogels.** *Food Hydrocolloids*, [s.l.], v. 20, n° 7, p. 1072–1079, 2006. ISSN: 0268005X, DOI: 10.1016/j.foodhyd.2005.12.003.

NICO, C.; MONTEIRO, T.; GRAÇA, M. P. F. **Niobium oxides and niobates physical properties: Review and prospects.** *Progress in Materials Science*, [s.l.], v. 80, p. 1–37, 2016. ISSN: 00796425, DOI: 10.1016/j.pmatsci.2016.02.001.

PARK, M. H. et al. **Biodegradable thermogels.** *Accounts of Chemical Research*, [s.l.], v. 45, n° 3, p. 424–433, 2012. ISSN: 00014842, DOI: 10.1021/ar200162j.

PATERLINI, A. et al. **Robocasting of self-setting bioceramics: from paste formulation to 3D part characteristics.** *Open Ceramics*, [s.l.], v. 5, n° December 2020, p. 100070, 2021. ISSN: 26665395, DOI: 10.1016/j.oceram.2021.100070.

PAULINO, A. T. et al. **Efficiency of hydrogels based on natural polysaccharides in the removal of Cd²⁺ ions from aqueous solutions.** *Chemical Engineering Journal*, [s.l.], v. 168, n° 1, p. 68–76, 2011. ISSN: 13858947, DOI: 10.1016/j.cej.2010.12.037.

PENG, E.; ZHANG, D.; DING, J. **Ceramic Robocasting: Recent Achievements, Potential, and Future Developments.** *Advanced Materials*, [s.l.], v. 30, n° 47, p. 1–14, 2018. ISSN: 15214095, DOI: 10.1002/adma.201802404.

PINTO, E. T. E. **Caracterização das propriedades mecânicas de osso irradiado, utilizando ensaios destrutivos e não destrutivos.** - Universidade Federal de Uberlândia, 2014.

POUMARAT, G.; SQUIRE, P. **Comparison of mechanical properties of human, bovine bone and a new processed bone xenograft.** *Biomaterials*, [s.l.], v. 14, n° 5, p. 337–340, 1993. DOI: 10.1016/0142-9612(93)90051-3.

PRAKASAM, M. et al. **Fabrication, Properties and Applications of Dense Hydroxyapatite: A Review.** *Journal of Functional Biomaterials*, [s.l.], v. 6, n° 4, p. 1099–1140, 2015. ISSN: 2079-4983, DOI: 10.3390/jfb6041099.

REZWAN, K. et al. **Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering.** *Biomaterials*, [s.l.], v. 27, n° 18, p. 3413–3431, 2006. ISSN: 01429612, DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.039.

SIMON, J. L. et al. **In vivo bone response to 3D periodic hydroxyapatite scaffolds assembled by direct ink writing.** *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, [s.l.], v. 83, n° 3, p. 747–758, 2007. ISSN: 15493296, DOI: 10.1002/jbm.a.31329.

UNAGOLLA, J. M.; JAYASURIYA, A. C. **Hydrogel-based 3D bioprinting: A comprehensive review on cell-laden hydrogels, bioink formulations, and future perspectives.** *Applied Materials Today*, [s.l.], v. 18, 2020. ISSN: 23529407, DOI: 10.1016/j.apmt.2019.100479.

VELTEN, D. et al. **Biocompatible Nb₂O₅ thin films prepared by means of the sol-gel process.** *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, [s.l.], v. 15, n° 4, p. 457–461, 2004. ISSN: 09574530, DOI: 10.1023/B:JMSM.0000021120.86985.f7.

WANG, X.; LIN, M.; KANG, Y. **Engineering Porous β -Tricalcium Phosphate (β -TCP) Scaffolds with Multiple Channels to Promote Cell Migration, Proliferation, and Angiogenesis.** *ACS Applied Materials and Interfaces*, [s.l.], v. 11, n° 9, p. 9223–9232, 2019. ISSN: 19448252, DOI: 10.1021/acsami.8b22041.

WEGST, U. G. K. et al. **Bioinspired structural materials.** *Nature Materials*, [s.l.], v. 14, n° 1, p. 23–36, 2015. ISSN: 14764660, DOI: 10.1038/nmat4089.

XIAO, X. et al. **The promotion of angiogenesis induced by three-dimensional porous beta-tricalcium phosphate scaffold with different interconnection sizes via activation of PI3K/Akt pathways.** *Scientific Reports*, [s.l.], v. 5, p. 1–11, 2015. ISSN: 20452322, DOI: 10.1038/srep09409.

ZHANG, Y. S.; KHADEMHOSEINI, A. **Advances in engineering hydrogels.** *Science*, [s.l.], v. 356, n° 6337, 2017. ISSN: 10959203, DOI: 10.1126/science.aaf3627.

ChemTube 3D. [s.d.]. Disponível em: <<https://www.chemtube3d.com/sshydroxyapatite/>>. Acesso em: 29/mar./23.