



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA (UEPB)
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA (PRPGP)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA E
TECNOLOGIA EM SAÚDE (PPCTS)

Meirilany Rozeno Costa

DESENVOLVIMENTO DE BIOCAMPÓSITOS DE HIDROXIAPATITA (HAp)
/POLIÉTER-ÉTER-CETONA (PEEK) PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS

Campina Grande – PB

2022

Meirilany Rozeno Costa

**DESENVOLVIMENTO DE BIOCAMPÓSITOS DE HIDROXIAPATITA (HAp)
/POLIÉTER-ÉTER-CETONA (PEEK) PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde como requisito final à obtenção do título de **Mestre em Ciência e Tecnologia em Saúde**.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Nadja Maria da Silva Oliveira Brito.

Campina Grande – PB

2022

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C837d Costa, Meirilany Rozeno.
Desenvolvimento de biocompósitos de Hidroxiapatita (HAp)/Poliéter-Éter-Cetona (PEEK) para aplicações biomédicas [manuscrito] / Meirilany Rozeno Costa. - 2022.
51 p. : il. colorido.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Profissional em Ciência e Tecnologia em Saúde) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2022.

"Orientação: Profa. Dra. Nadja Maria da Silva Oliveira Brito, Departamento de Odontologia - CCBS."

1. Biomateriais. 2. Hidroxiapatita. 3. Poliéter-Éter-Cetona - PEEK. I. Título

21. ed. CDD 660

Meirilany Rozeno Costa

**DESENVOLVIMENTO DE BIOCAMPÓSITOS DE HIDROXIAPATITA (HAp)
/POLIÉTER-ÉTER-CETONA (PEEK) PARA APLICAÇÕES BIOMÉDICAS**

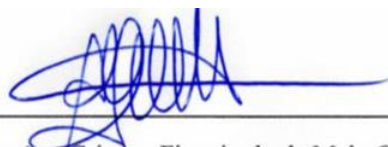
Dissertação de Mestrado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Ciência e
Tecnologia em Saúde como requisito final
à obtenção do título de **Mestre em Ciência
e Tecnologia em Saúde**.

Aprovada em: 22 de abril de 2022.



Prof.ª Dr.ª Nadja Maria da Silva Oliveira Brito (Orientadora)

PPCTS /UEPB



Prof.ª Dr.ª Ana Cristina Figueiredo de Melo Costa (Membro Externo)

UAEMa/UFCG



Prof. Dr. José Augusto de Oliveira Neto (Membro Interno)

PPCTS /UEPB

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que sempre esteve presente em minha vida, que me deu forças para vencer todos os obstáculos que encontrei ao longo da caminhada.

À minha mãe, que nunca mediu esforços para que eu pudesse alcançar os meus sonhos e objetivos. Além de todo amor, carinho e apoio em todos os momentos.

À professora Nadja por sua orientação e apoio prestados para a realização deste trabalho e à professora Ana Cristina, a quem devo especial gratidão, pela contribuição, amizade, incentivo e apoio – meus sinceros agradecimentos por compartilhar seus conhecimentos e pela colaboração no desenvolvimento do trabalho.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde da Universidade Estadual da Paraíba, pela oportunidade do aprendizado que tanto ajudará no meu desenvolvimento pessoal e profissional.

Agradeço ao grupo LabSMaC, Ítalo Morais, Ana Flávia, Adriano Lima e Elvia Leal e todos que acompanharam e apoiaram na execução dessa Dissertação.

Ao Prof. Dr. Marcus Vinícius Lia Fook e ao grupo CERTBIO em especial ao Dr. Wladimir Jefferson Bacalhau Sousa e Dr. Rosemberg Cardoso Barbosa. Vocês foram importantíssimos na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Romualdo e ao grupo do Laboratório de Tecnologia dos Materiais (LTM), em especial a Roseane pela realização do teste de porosidade aparente nos biocompositos.

Ao Prof. Dr. Joao Baptista da Costa Agra de Melo e a Dra. Daniella Cibele Bezerra pela realização das análises de Microscopia Eletrônica de Varredura.

RESUMO

Os estudos voltados para o desenvolvimento de biomateriais compósitos para a reparação do tecido ósseo, possuem a vantagem de associar as propriedades de cada material utilizado e atender melhor às exigências para cada aplicação. Os biomateriais utilizados como substitutos do tecido ósseo devem possuir características como biocompatibilidade, biodegradabilidade e osteocondutibilidade. Dentre os materiais usados para obtenção de compósitos, a hidroxiapatita que é uma cerâmica biocompatível que apresenta semelhanças com a componente mineral dos ossos e o poliéter-éter-cetona (PEEK), polímero termoplástico com alta estabilidade térmica, módulo de elasticidade semelhante ao osso e biocompatível. O objetivo deste trabalho foi desenvolver compósitos PEEK/HAp visando à obtenção de um material substituto de perda óssea e avaliar suas propriedades físico-químicas em diferentes proporções (20, 40 e 60%*m/v* de HAp). Foram desenvolvidas amostras dos compósitos nas diferentes proporções e caracterizadas por espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), difração de raio X (DRX), microscopia eletrônica de varredura (MEV), porosidade aparente e resistência mecânica. Os resultados obtidos mostram que o aumento da adição da HAp ao PEEK, possibilitou uma mudança na modificação da morfologia do PEEK, aumentando a porosidade. Todos os compósitos apresentaram boa resistência compressiva, sendo o compósito com 40% de HAp a mais satisfatória, pois apresentou melhor resultado para aplicação como biomaterial.

Palavras-chave: Biomateriais, Hidroxiapatita, PEEK

ABSTRACT

Studies aimed at the development of composite biomaterials for bone tissue repair have the advantage of associating the properties of each material used and better meeting the requirements for each application. Biomaterials used as bone tissue substitutes must have characteristics such as biocompatibility, biodegradability and osteoconductibility. Among the materials used to obtain composites, hydroxyapatite, which is a biocompatible ceramic that has similarities with the mineral component of bones, and polyether-ether-ketone (PEEK), a thermoplastic polymer with high thermal stability, modulus of elasticity similar to bone and biocompatible. The objective of this work was to develop PEEK/HAp composites in order to obtain a bone loss substitute material and evaluate its physicochemical properties in different proportions (20, 40 and 60%*m/v* of HAp). Samples of composites were developed in different proportions and characterized by vibrational absorption spectroscopy in the infrared region with Fourier transform (FTIR), X-ray diffraction (XRD), scanning electron microscopy (SEM), apparent porosity and mechanical strength. The results obtained show that the increase in the addition of HAp to PEEK, enabled a change in the modification of PEEK morphology, increasing porosity. All composites showed good compressive strength, with the composite with 40% HAp being the most satisfactory, as it presented better results for application as a biomaterial.

Keywords: Biomaterials, Hydroxyapatite, PEEK.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura cristalina da hidroxiapatita (Lett <i>et al.</i> , 2015).....	16
Figura 2 - – Estrutura química do PEEK (Padhan <i>et al.</i> , 2020).....	18
Figura 3 - Esquema ilustrando as aplicações dos implantes PEEK, adaptado (Ma <i>et al.</i> , 2021).....	19
Figura 4 - Estudo de osteointegração em um modelo de coelho após 8 semanas de implantação: Figura - (a) análise quantitativa do contato osso/implante de PEEK e Figura (b) análise quantitativa do contato osso/implante de PEEK/HAp. Os asteriscos pretos indicam o tecido conjuntivo fibroso e as setas brancas indicam o contato ósseo Implantes (Ma <i>et al.</i> , 2019).....	21
Figura 5 - Trabalho pré e intraoperatório: (a) - fase de fabricação dos implantes (painel inferior) foram fabricados com base em conjuntos de dados virtualmente planejados, exportados em formato DICOM (painel superior), (b) -fase operativa inserção e fixação do implante PEEK (Dodier <i>et al.</i> , 2020).....	23
Figura 6 - Histogramas de publicações sobre PEEK/HAp no período de 2018 a março de 2022, na base de dados da Science direct: (a – e) tipos de artigos e (f) porcentagem (%) de artigos de pesquisas.....	24
Figura 7 - Fluxograma da obtenção da HAp de laboratório e HAp calcinada (Araújo <i>et al.</i> , 2018).....	27
Figura 8 – Moinho de bolas utilizado na mistura.	27
Figura 9 – Molde metálico.	28
Figura 10 - Imagem dos Biocompósitos obtidos codificados: C1, C2 e C3.....	29
Figura 11 – DRX: (a) ficha padrão da HAp, (b) HAp (c) PEEK, (d) C1 (e) C2 e (f) C3.	32
Figura 12 – FTIR: (a) HAp, (b) PEEK, (c) C1 (d) C2 e (e) C3.	33
Figura 13 - MEV da HAp: (a) aumento de 200x e (b) 1000x.....	35
Figura 14 - MEV do PEEK: (a) aumento de 200x e (b) 1000x	36
Figura 15 - MEV da amostra C1: (a) aumento de 200x e (b) 1000x.	36
Figura 16 - MEV da amostra C2: (a) aumento de 200x e (b) 1 000x.	37
Figura 17 - MEV da amostra C3: (a) aumento de 200x e (b) 1000x.	37
Figura 18 - Porosidade aparente para os biocompósitos C1, C2 e C3.	38
Figura 19 - Curvas tensão x deformação para os biocompósitos: (a) C1 (b) C2 e (c) C3.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação das amostras.....	28
Tabela 2 - Bandas e tipos de vibrações características do PEEK.	34
Tabela 3 - Médias dos valores tensão x deformação para os biocompósitos.	40

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
2. REVISÃO DA LITERATURA	11
2.1 Biomateriais	11
2.2 Biomateriais cerâmicos	13
2.2.1 Hidroxiapatita	14
2.3 Biomateriais poliméricos	16
2.3.1 Poliéter-éter-cetona (PEEK)	17
2.4 Biomateriais Compósitos.....	19
2.5 Biomateriais utilizados na cranioplastia	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 Materiais	26
3.2 Metodologia	26
3.2.1 Preparação da HAp.....	26
3.2.2 Preparação dos biocompósitos	27
3.2.3 Codificação das Amostras.....	28
3.3.1 Difração de Raios X – DRX.....	29
3.3.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)	30
3.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	30
3.3.4 Teste de porosidade aparente.....	31
3.3.5 Ensaio mecânico de resistência à compressão.....	31
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
4.1 Difração de Raio-X (DRX)	32
4.2 Espectroscopia com Transformada de Fourier (FTIR).....	33
4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV).....	35
4.4 Teste de porosidade aparente.....	38
4.5 Ensaio mecânico de resistência à compressão.....	39
5. CONCLUSÕES	41
6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS.....	42
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1. INTRODUÇÃO

A busca por um material que possa ser utilizado para a reparação do tecido ósseo tem sido o desafio de diversos pesquisadores e cirurgiões que buscam uma rápida reconstrução dos defeitos ósseos. Desse modo, várias pesquisas têm sido impulsionadas na busca de materiais que possibilitem a formação de novos tecidos para serem incorporados no sistema biológico, com o propósito de reparar, repor e induzir o crescimento de tecidos naturais (Ratner *et al.*, 2004; Gehrke *et al.*, 2021).

A cada ano, milhões de pessoas sofrem de defeitos ósseos causados por doenças e/ou acidentes, tornando a cirurgia de reparo ósseo uma das operações clínicas mais comuns (Yang *et al.*, 2020). Nestas cirurgias os implantes à base de biomateriais metálicos como aços inoxidáveis e titânio, usados como fixadores de fraturas são os mais usados, principalmente por sua alta resistência mecânica e elevada estabilidade suficiente para a cicatrização (Kim *et al.*, 2020). No entanto, o alto módulo de elasticidade dos implantes metálicos muitas vezes leva ao efeito de “proteção contra tensões”, que pode causar osteoporose e até mesmo falha de implantação em aplicações de longo prazo (Mishchenko *et al.*, 2020). Outros metais, como o magnésio (Mg) e suas ligas, também têm sido investigados nos últimos anos. No entanto, sua rápida taxa de degradação frequentemente leva à desintegração prematura da integridade mecânica do implante e acúmulo local de hidrogênio, que são indesejáveis para a aplicação de reparo ósseo (Yang *et al.*, 2020).

Estudos em busca de biomateriais mais resistentes, biodegradáveis, biocompatíveis e bioestáveis *in vitro*, vem sendo pesquisado desde a década de 1990 visando substituir metais em aplicações de implantes ósseos. Um dos biomateriais que se destacou nessa época foi um dos membros da família da poliariletercetona (PAEKs), o poliéter-éter-cetona (PEEK) (Wenz *et al.*, 1990). Candidato promissor pelas suas diversas características como alta estabilidade térmica, módulo de elasticidade semelhante ao osso e biocompatibilidade (Monich *et al.*, 2016).

Muitas investigações foram realizadas para melhorar a bioatividade de PEEK para promover a formação óssea e osteointegração, e essas estratégias incluem a modificação da superfície por meios físicos/químicos, e compósitos com preenchimentos bioativos foram aplicados (Ma *et al.*, 2017; Wan *et al.*, 2020). A mistura de materiais bioativos com PEEK é atualmente a forma preferida de melhorar sua bioatividade enquanto mantém o desempenho mecânico dos substratos (Wu *et*

al., 2020). Geralmente, biocompósitos baseados em PEEK bioativos foram produzidos pela adição de uma quantidade apropriada de materiais bioativos, como vidros bioativos e fosfato tricálcico, bem como hidroxiapatita, na matriz PEEK (Ma *et al.*, 2016).

Neste contexto, propomos desenvolver biocompósitos usando diferentes concentrações de hidroxiapatita (HAp) e o polímero poliéter-éter-cetona (PEEK), para avaliar seu uso em aplicações biomédicas de prótese para calota craniana. Para tanto, uma investigação quanto a sua estrutura, morfologia, propriedades físicas e mecânicas foram avaliadas.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Biomateriais

Os biomateriais são uma classe de materiais que podem ser definidos como dispositivos que entram em contato com sistemas biológicos objetivando aplicações diagnósticas, vacinas, cirúrgicas ou terapêuticas. Podem ser tanto de origem sintética ou natural (vegetal ou animal), bem como de materiais naturais quimicamente modificados. Além disso, podem apresentar tanto na forma líquida, sólida, géis e pastas (Pires *et al.*, 2015; Hudecki *et al.*, 2019).

Em conjunto com os biomateriais surge o termo biocompatibilidade que pode ser definida como a capacidade do material ter uma interação favorável numa aplicação específica, com o mínimo de reações adversas como: alérgicas, inflamatórias ou tóxicas, sempre que esteja em contato com os tecidos vivos ou fluidos orgânicos (Paggi, 2014).

Materiais biocompatíveis têm sido desenvolvidos e estudados sobre a utilização desses materiais em contato com o corpo humano desde a década de 1960 (Evans *et al.*, 2015; Abouzeid *et al.*, 2020). Os biomateriais devem ter uma resposta biológica aceitável para serem chamados de biocompatíveis. Eles não causam danos significativos às estruturas adjacentes à sua aplicação durante o período de contato com o corpo humano quando são usados. Uma das principais aplicações dos biomateriais é a área ortopédica. O biomaterial aplicado permanece em contato com as estruturas ósseas, geralmente sob carga mecânica, para substituir ou auxiliar na regeneração dessas estruturas. Nesse caso, onde o produto fabricado com o biomaterial permanece em contato com o corpo humano, é denominado implante (Ijagbemi *et al.*, 2016; Oladapo *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2020).

Para tanto, várias propriedades do material devem ser levadas em consideração, como a biocompatibilidade, uma resposta biológica aceitável. Além disso, as propriedades mecânicas devem suportar esforços mecânicos e as propriedades térmicas não devem apresentar grandes diferenças no coeficiente de expansão térmica com o corpo humano para evitar alterações dimensionais, que causam dor ao paciente (Adeoye *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2018; Liu *et al.*, 2020).

No âmbito da engenharia, sempre que produtos são projetados, fabricados e utilizados para os benefícios da sociedade, uma série de especificações para os

mesmos são definidas, a fim de que funcionem da maneira mais eficaz possível, com a devida atenção aos aspectos econômicos e de segurança. Essas especificações são estabelecidas com relação a todas as propriedades relevantes, incluindo aquelas determinadas por condições mecânicas, físicas, químicas, de fabricação e ambientais. O projeto resultante e a seleção de materiais devem refletir o equilíbrio ideal (Yaqub *et al.*, 2019).

Nas áreas de tecnologia médica, essas especificações devem se basear na funcionalidade, que determina se um dispositivo pode realmente funcionar como pretendido, e na biocompatibilidade, que determina como o dispositivo interage, de forma aguda e crônica, com o corpo (Williams, 2019).

Os biomateriais podem ser classificados de acordo com a resposta quando em contato com o meio biológico em basicamente quatro categorias: bioinertes, bioativos, bioestáveis e bioabsorvíveis (degradáveis). Os materiais bioativos são aqueles que estimulam a ligação com os tecidos circundantes. Os bioinertes, são aqueles que causam mínima ou nenhuma resposta nos tecidos. Por sua vez, os reabsorvíveis são aqueles que liberam sua massa pouco a pouco se dissolvendo completamente após um período. Em contrapartida, os materiais bioestáveis são aqueles que não são degradados em contato com organismo (Hudecki *et al.*, 2019).

O sucesso do biomaterial está intimamente relacionada com a formação de uma interface biomaterial-osso, como resultado de diferentes mecanismos biológicos do processo de cicatrização. Após implantado, ele deve ser capaz de recrutar células precursoras do tecido hospedeiro e estimular sua diferenciação em células osteogênicas, dando início a osteogênese. Esta habilidade é chamada osteoindução. Ainda, o material deve ser osteocondutor, promovendo a formação óssea em sua superfície pelas células diferenciadas e osteoblastos pré-existentes. Os processos de osteoindução e osteocondução culminam na osteointegração do implante, a qual possui importância crítica em termos de promover regeneração óssea funcional (Yu *et al.*, 2015).

Em geral, a osteointegração de um biomaterial ao osso depende fundamentalmente de suas propriedades superficiais, as quais possuem papel crítico no controle das interações biomaterial-célula. As propriedades superficiais como energia livre de superfície, carga superficial, composição química e topografia podem ser manipuladas a favor de melhor osteointegração (Paterlini *et al.*, 2017).

Outros fatores além dos já citados também são responsáveis por controlar as interações células-biomateriais, como por exemplo, as propriedades mecânicas. O papel desta propriedade vai além de fornecer resistência para o produto final implantado, estando também intimamente relacionado com o processo de diferenciação celular (Shih *et al.*, 2011).

2.2 Biomateriais cerâmicos

Os materiais cerâmicos usados nos biomateriais são compostos inorgânicos, mono ou policristalinos, constituídos por elementos metálicos e não metálicos, com ligações iônicas, de um ou mais íons metálicos com um íon não metálico (oxigênio) e ligações covalentes. Devido à forte ligação iônica, os materiais cerâmicos possuem uma enorme estabilidade, grande dureza, elevado ponto de fusão e resistência às alterações químicas (Callister *et al.*, 2012).

Os materiais biocerâmicos apresentam excelente biocompatibilidade, baixa degradabilidade, alta temperatura de fusão, não corrosivos, melhores propriedades mecânicas alta força de compressão, porosidade variável, baixa plasticidade e menor coeficiente de fricção do que os biomateriais à base de metal. As biocerâmicas são duras e frágeis e apresentam baixa tenacidade à fratura, juntamente como o módulo de elasticidade, em comparação com o osso (Pu'ad *et al.*, 2021; Punj *et al.*, 2021).

A importância das biocerâmicas à base de fosfato de cálcio destaca-se principalmente por suas características, tais como a sua semelhança química e cristalográfica com o osso humano, serem atóxicas, biocompatíveis, não são reconhecidos como materiais estranhos no corpo, exibem comportamento bioativo e se integram ao tecido vivo pelos mesmos processos ativos na remodelação de ossos saudáveis. Isso leva a uma ligação físico-química íntima entre os implantes e os ossos, denominada osteointegração (Farias *et al.*, 2020).

Em termos gerais, as biocerâmicas podem ser classificadas como materiais bioinertes ou bioativos, isto é, materiais que apresentam uma resposta interfacial mínima que não resulta na ligação ou na rejeição do tecido hospedeiro, e um material que induz uma determinada atividade biológica por parte do tecido hospedeiro, respectivamente.

A utilização dos fosfatos de cálcio devido a sua semelhança mineral aos ossos e dentes tornara-os uma escolha mais óbvia e viável no planejamento de biomateriais implantáveis (Stevens *et al.*, 2005; Wang *et al.*, 2009). Os fosfatos de cálcio são considerados de relevância nesse cenário, uma vez que são substitutos ósseos comuns devido à sua semelhança com a fração inorgânica do osso. A troca iônica promovida com os fluidos extracelulares e, mais especificamente, sua capacidade de diminuir localmente a concentração de íons cálcio e fosfato, associada em alguns casos com a formação de uma camada de apatita, tem sido proposta como um dos mecanismos desencadeadores de seu potencial osteoindutivo intrínseco. Assim, os efeitos dos fosfatos de cálcio em respostas imunológicas ou em na formação do osso vem sendo amplamente estudados (Groen *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015; Sadowska *et al.*, 2019).

Por intermédio da utilização de fosfatos de cálcio foi possível que áreas de medicina e odontologia se desenvolvessem. Dentre os CaPs a hidroxiapatita (HAp) vem se destacando na área médica especificamente. Os pesquisadores Luryi *et al.* (2017), trabalharam com um tipo específico de fosfato de cálcio, que é a hidroxiapatita, para tratamento em cranioplastia, trazendo sucesso para a aplicação nesta área neurológica.

2.2.1 Hidroxiapatita

Na área de biomateriais, a HAp apresenta-se como material de referência, pois, tem excelentes propriedades de osteocondução, osteointegração e bioreabsorvibilidade, tornando-o um biomaterial ideal para o crescimento ósseo. Possui aplicações versáteis como biomaterial na forma de cimento, revestimento e nanopartículas em compósitos (Barua *et al.*, 2020).

Por causa da bioatividade, capacidade osteoindutiva, comportamento não imunogênico e biodegradabilidade, HAp tem despertado grande interesse para aplicações biomédicas e largamente utilizado como material de implante devido à sua alta resistência a compressão, porosidade variável e propriedade bioativas (Miculescu *et al.*, 2017; Pu'ad *et al.*, 2021). Além disso, HAp tem fenômenos de superfície com propriedades de troca iônica e adsorção que levam aos processos de dopagem, enxertia e carregamento. Devido ao avanço da nanotecnologia, os cientistas têm feito

grandes esforços para produzir novas morfologias de HAp para a expansão da Família HAp e suas aplicações (Lu *et al.*, 2019).

Apesar de todas as vantagens exibidas pela HAp seu uso clínico é limitado devido à sua lenta biodegradação. Estudos efetuados por longos períodos têm mostrado que a HAp começa a ser reabsorvida gradualmente após 4 a 5 anos de implantação. A reabsorção é uma característica desejada para biomateriais nos quais o processo de degradação é concomitante com a reposição do osso em formação (Guastaldi *et al.*, 2010).

A hidroxiapatita (HAp) é um fosfato de cálcio cerâmico, cuja identificação e uso estão fortemente ligados à razão dos átomos Ca/P. A sua forma estequiométrica é $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ cuja razão de Ca/P é igual a 1.67. Todavia, razões próximas de 1,5 podem ser relacionadas a composições estáveis. A hidroxiapatita é classificada em função da razão molar Ca/P, que varia de 0,5 a 2,06 (Oliveira *et al.*, 2009), sendo que esta é influenciada pelo método utilizado na sua síntese, e também, pelo tratamento posterior a síntese realizada.

Enquanto a HAp tem boa osteoindutividade, seus grupos hidroxila têm afinidade para os aminoácidos, proteínas e ácidos orgânicos no corpo humano, através da ligação de hidrogênio (Tarafder *et al.*, 2014). No entanto, a HAp sintética, de fórmula estequiométrica $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ tem uma cristalinidade e estabilidade relativamente altas, o que confere característica de biodegradação mais lenta, que pode levar em torno de 4 a 5 anos após a implantação (Lou *et al.*, 2014; Gao *et al.*, 2017).

A rede cristalina da HAp estequiométrica pode ser descrita como um conjunto compacto de grupos PO_4 tetraédricos, onde íons P^{5+} estão no centro dos tetraedros e cujos topos são ocupados por 4 átomos de oxigênio. Cada tetraedro PO_4 é compartilhado por uma coluna e delimita dois tipos de canais não conectados (Fihri, 2017). A estrutura da hidroxiapatita está ilustrada na Figura 1.

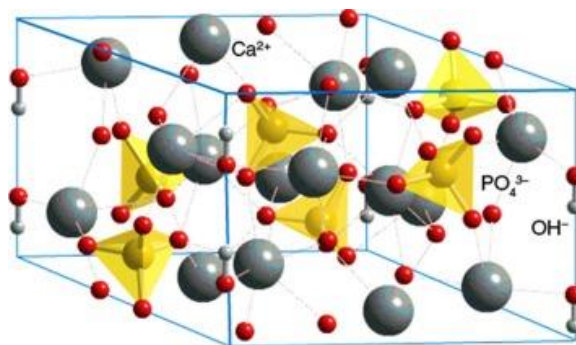


Figura 1 - Estrutura cristalina da hidroxiapatita (Lett *et al.*, 2015).

A HAp, vem obtendo um grande espaço de interesse como biomaterial versátil, por conter propriedades como: baixo custo, grande capacidade de adsorção, biodegradabilidade, estabilidade e reatividade (Ibrahim *et al.*, 2020). Na medicina a HAp pode ser usada como um meio para a reparação óssea (Du *et al.*, 2021) ou como uma camada biocompatível para implantes cirúrgicos (Surmeneva *et al.*, 2019), scaffolds (Lett *et al.*, 2021).

A hidroxiapatita (HAp) é o componente bioativo mais utilizado para aumentar as propriedades de osteointegração e permite que polímeros biorreabsorvíveis, incluindo o PEEK, sejam utilizados como matriz para regeneração de defeitos ósseos.

2.3 Biomateriais poliméricos

Polímeros podem ser definidos como macromoléculas de alta massa molar formadas por pequenas unidades chamadas de meros ligadas entre si em diferentes ligações. Essas ligações são na sua maioria covalentes, mas podem ocorrer ligações de hidrogênio, interações de van der Waals e reticulação entre moléculas. Uma das principais classificações dos polímeros, que leva em consideração o tipo de ligação, é a divisão entre polímeros termoplásticos e termorrígidos (Pires *et al.*, 2015).

Os materiais poliméricos sintéticos têm características como biodegradação controlada e resistência mecânica personalizada. A biodegradação controlada do polímero ajuda a fornecer tempo e espaço para a geração de novos tecidos sem perder a integridade estrutural. A composição do polímero pode ser adequadamente selecionada para obter propriedades mecânicas desejadas (Barua *et al.*, 2020).

Diversos pontos devem ser considerados ao selecionar um polímero, uma vez que cada tipo pode apresentar propriedades particulares. Mesmo assim, atualmente,

os biomateriais poliméricos são bem utilizados no meio médico, apresentando como principal vantagem aos materiais cerâmicos e metálicos, a facilidade de fabricação em diversas formas, além de um custo mais baixo e maior variedade de propriedades mecânicas e físicas. É possível controlar essas propriedades pela variação da formulação e conformação do biomaterial, além do tipo e processamento (Wong *et al.*, 2007).

Os polímeros podem ser obtidos de duas principais maneiras: a partir de reações de polimerização ou sintetizados por processos bioquímicos em organismos vivos classificando-se, assim, respectivamente, como sintéticos e naturais. Os mais utilizados são os sintéticos pelo fato de possuírem propriedades bem definidas e possibilidade de serem produzidos a um custo relativamente baixo. Além disso, os polímeros sintéticos têm uma estabilidade maior durante o uso quando comparado com os naturais, característica muito importante quando se fala de biomateriais e biocompatibilidade (Pires *et al.*, 2015).

2.3.1 Poliéter-éter-cetona (PEEK)

O poliéter-éter-cetona (PEEK) é definido como um polímero termoplástico semicristalino com excelente desempenho mecânico e estabilidade à altas temperaturas (superior a 300°C). Os anéis aromáticos que constituem a cadeia do PEEK promovem certa rigidez, por meio da alta temperatura de transição vítrea ($T_g=143^\circ\text{C}$), já a presença do grupo cetona ($\text{C}=\text{O}$) e da ligação dupla do éter ($-\text{O}-$) na estrutura molecular, confere flexibilidade e capacidade de cristalização à cadeia (Lee *et al.*, 2017).

O poliéter-éter-cetona (PEEK) é um termoplástico de engenharia amplamente utilizado (Manthiram, 2017; Ranjani *et al.*, 2020). Nas últimas décadas, tem despertado grande interesse na área de implantes biomédicos devido à sua excelente biocompatibilidade e propriedades mecânicas semelhantes às do osso natural (He *et al.*, 2021). É radiotransparente e permanece estável durante o processo de esterilização (Bakar *et al.*, 2003; Yan *et al.*, 2018). Como resultado, PEEK tem sido amplamente utilizado em aplicações biomédicas, como substituição da coluna vertebral, crânio e articulação do quadril (Bathala *et al.*, 2019; Almasi *et al.*, 2020).

O PEEK é visto como uma resina produzida por meio de uma reação de substituição, na qual o hidróxido de sódio (NaOH) e carbonato de potássio (K₂CO₃) são usados para movimentar o nucleofílico bisfenol A. O resultante do bisfenol, bisfenolato, reage com o difluorobenzofenona, formando a resina PEEK (Figura 2) (Lee *et al.*, 2017).

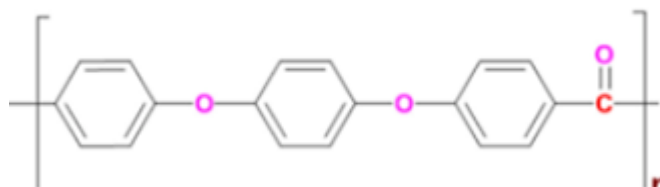


Figura 2 - – Estrutura química do PEEK (Padhan *et al.*, 2020).

O PEEK é considerado um material bioinerte, ou seja, não causa nenhuma reação adversa nem libera íons ou constituintes nos tecidos humanos. Porém, o PEEK possui natureza hidrofóbica na superfície o que acaba limitando a adesão celular e a absorção de proteínas, o que pode reduzir a capacidade de cicatrização no processo de osseointegração. Uma maneira encontrada por estudos anteriores para superar esse problema é modificar a superfície do PEEK para estimular a ligação e proliferação celular (Awaja *et al.*, 2012).

De acordo com Arif *et al.* (2018), nos últimos anos, tem havido um interesse crescente na fabricação de polímeros de alto desempenho, como o poliéter-éter-cetona (PEEK), devido às suas excelentes propriedades mecânicas e estabilidade química. O PEEK é um termoplástico caro, com excelentes propriedades de resistência mecânica e química, mesmo em temperaturas de até 240°C e exibe excelente resistência à hidrólise. O PEEK, é um dos poucos polímeros considerados para substituição de metais em aplicações de alta temperatura.

O melhoramento da superfície do PEEK pela incorporação de partículas de HAp foi reportado pelos pesquisadores Ma *et al.* (2019). Os resultados dos experimentos *in vivo* mostraram a eficiência de osteointegração dos compósitos e confirmam que a adição de HAp pode melhorar significativamente a atividade biológica e a capacidade osteogênica do PEEK. Desta forma, baseado nesse estudo observou-se que a combinação desses dois biomateriais permite o desenvolvimento de um biocompósito associando o melhor das propriedades de ambos em um novo material biológico de alta performance. O PEEK apresenta ótimas aplicações em

implantes internos em cirurgia de coluna, cirurgia de articulação e cirurgia de trauma (como ilustrado na Figura 3).

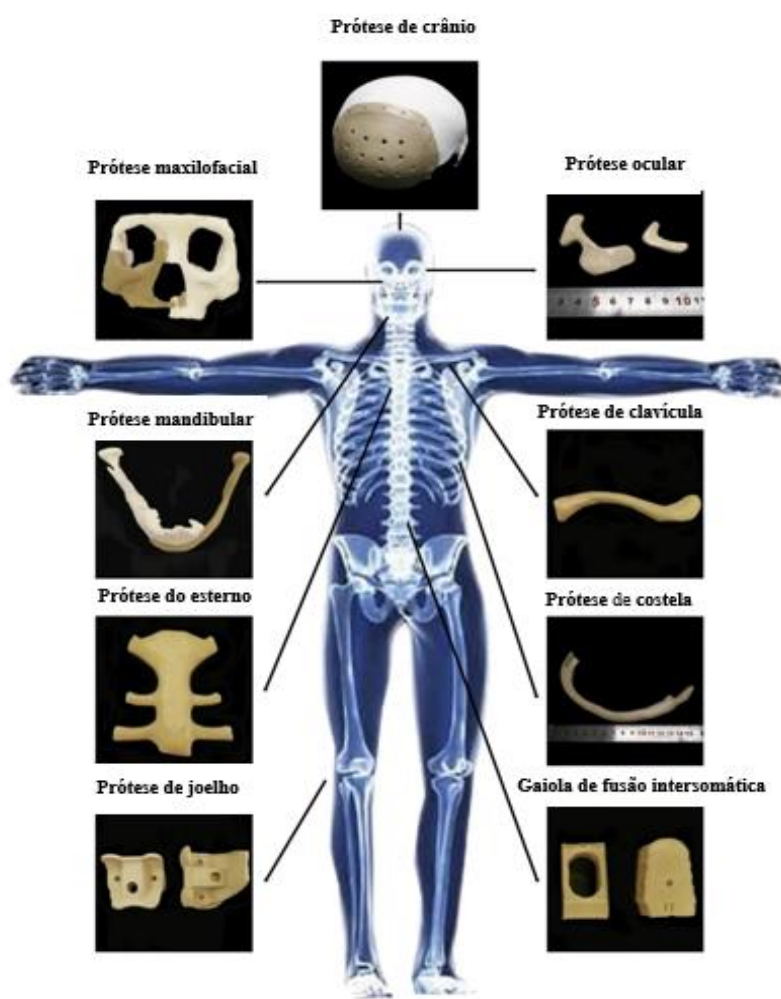


Figura 3 - Esquema ilustrando as aplicações dos implantes PEEK, adaptado (Ma *et al.*, 2021).

2.4 Biomateriais Compósitos

Compósitos são formados por fases distintas entre si, separados em escala maior que a atômica. A combinação de materiais é uma alternativa para superar limitações em diferentes propriedades (mecânicas, físicas e biológicas) que os componentes apresentam separadamente, tornando-os aptos a novas aplicações, inclusive na engenharia de tecidos (Omanović-Miklićanin *et al.*, 2020). Como grande parte dos tecidos humanos são constituídos por compósitos reais, esses materiais são estudados para reconstrução de tecidos, uma vez que o principal objetivo da engenharia de tecidos é a recuperação, manutenção ou melhora das funções de

tecidos (Fihri *et al.*, 2017). A estrutura e características químicas de cada um dos materiais precursores ditarão o comportamento dos compósitos aplicados em organismos vivos (Kargozar *et al.*, 2019).

Os compósitos mais adequados como biomateriais são os formados por polímeros e biocerâmicas (Shue *et al.*, 2012; Affatato *et al.*, 2015). A incorporação de cerâmicas a matrizes poliméricas evita as indesejáveis propriedades mecânicas das cerâmicas, como alta fragilidade e baixa resistência a fratura, permitindo aplicações na regeneração de tecidos, como o ósseo. Se forem incorporadas nanopartículas bioativas e bioabsorvíveis a matrizes poliméricas biodegradáveis, os compósitos resultantes têm outras propriedades melhoradas além das mecânicas, como adesão, proliferação e diferenciação celular (Johari *et al.*, 2016).

Os fosfatos de cálcio e seus compostos são frequentemente estudados para aplicações biomédicas devido às suas excelentes propriedades, como biocompatibilidade, osteocondutividade e comportamento de auto fixação in vivo (Chen *et al.*, 2018). Um dos mais interessantes entre esses materiais é a hidroxiapatita além de suas aplicações bem conhecidas no campo da engenharia de tecido ósseo. Os requisitos modernos para materiais sintéticos que têm uma grande semelhança com o tecido ósseo humano abrangem o estudo de compósitos de PEEK e HAp.

Desde a introdução de PEEK como biomateriais no final de 1990, a sua modificação para compatibilidade biomecânica aprimorada tem despertado muitos interesses no campo biomédico, onde partículas ou fibras inorgânicas são introduzidas na matriz como materiais de reforço. Compósitos de PEEK reforçados com pó são utilizados para melhorar a bioatividade /osteointegração melhorando a afinidade celular e a osteointegração de implantes. Vários materiais bioativos inorgânicos têm sido usados como revestimentos para melhorar a afinidade celular e a osteointegração dos implantes PEEK (He *et al.*, 2021).

Os resultados de experimentos in vivo mostraram a eficiência de osteointegração de compostos PEEK/HAp (Figura 4) é significativamente maior. Estes resultados confirmar que a adição de HAp pode melhorar significativamente a atividade biológica e capacidade osteogênica de materiais PEEK (Ma *et al.*, 2019).

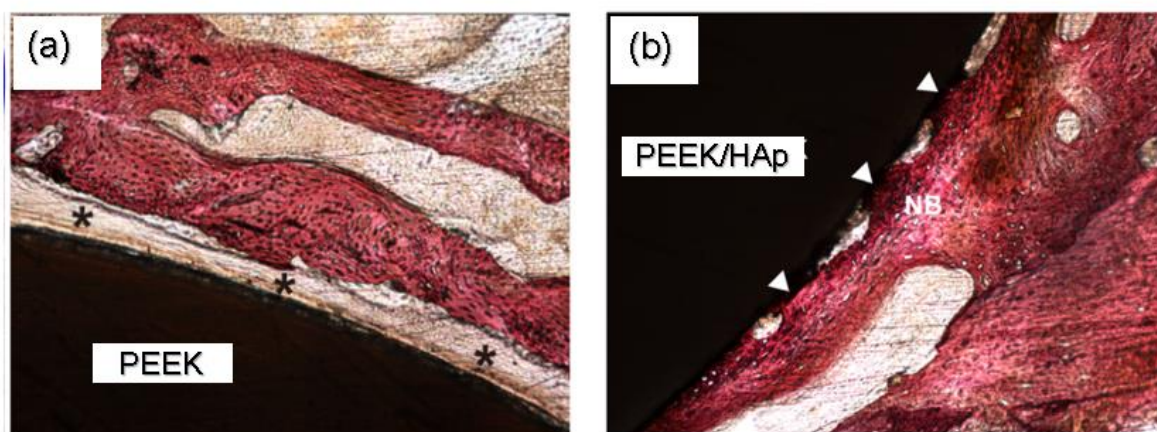


Figura 4 - Estudo de osteointegração em um modelo de coelho após 8 semanas de implantação: Figura - (a) análise quantitativa do contato osso/implante de PEEK e Figura (b) análise quantitativa do contato osso/implante de PEEK/HAp. Os asteriscos pretos indicam o tecido conjuntivo fibroso e as setas brancas indicam o contato ósseo Implantes (Ma *et al.*, 2019).

Os compósitos à base de PEEK foram amplamente utilizados para melhorar a capacidade do PEEK através da mistura com cerâmica biológica, como a hidroxiapatita (HAp) (Von Wilmsky *et al.*, 2008; Bastan *et al.*, 2018). Especialmente, a HAp como principal constituinte do osso natural, foi benéfico para a reparação do tecido ósseo devido à sua excelente bioatividade (Kumar *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2021). Os pesquisadores Zhao *et al.* (2016), estudaram compostos de PEEK/HAp, constatando que as proliferações celulares nos compostos foram melhoradas significativamente. Esses estudos provaram que os compósitos à base de PEEK podem promover regeneração óssea osteogênica e retardar a perda óssea adjacente.

Estes estudos reportam que os compósitos HAp/PEEK são bastantes atrativos para aplicações biológicas e quando o requisito principal se refere a resistência mecânica e a osteocondução a associação desses dois biomateriais permite um bom desempenho.

2.5 Biomateriais utilizados na cranioplastia

Diversos materiais podem ser utilizados no preenchimento estético como também em cranioplastias, para reconstrução de defeitos ósseos, dentre eles, os aloplásticos e os enxertos ósseos autógenos. Para reconstruções craniofaciais, o

enxerto ósseo autógeno constitui o padrão ouro, por apresentar um alto potencial de integração e alta compatibilidade imunológica, sendo o material de primeira escolha nas cirurgias reconstrutivas. Todavia, o enxerto ósseo autógeno apresenta como problemas comuns à sua reabsorção imprevisível e a probabilidade da falta de um sítio doador, principalmente em cirurgias de reparações ósseas extensas que necessitam de uma grande quantidade de tecido (Kwarcinski *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2017).

É importante que o sítio cirúrgico receptor seja analisado a fim de estabelecer a complexidade do procedimento. A presença de possíveis infecções locais e risco de retração do retalho devem ser identificadas e tratadas previamente à colocação da prótese, objetivando um resultado satisfatório. Além disso, é importante que haja uma vascularização local adequada que viabilize a enxertia (Puricelli *et al.*, 2011). Na presença de tecido insuficiente para a cobertura do enxerto, a expansão tecidual deve ser realizada previamente a colocação da prótese (Cienfuegos *et al.*, 2018).

Para garantir a segurança dos pacientes, esses materiais precisam ser biocompatíveis (localmente e sistemicamente), biologicamente inerte e não tóxico (Zanotti *et al.*, 2016). Atualmente, polimetilmetacrilato (PMMA), fosfato de cálcio (CaP), poliéter-éter-cetona (PEEK) e ligas de titânio são os materiais mais comumente usados para implantes de cranioplastia. No entanto, pouco é relatado sobre taxas de complicações em termos de toxicidade local e sistêmica. Embora, o PMMA é o material mais popular para implantes de cranioplastia (Van De Vijfeijken *et al.*, 2018).

Implantes para reparação e/ou substituição óssea que pode ser produzido de forma rápida e eficiente são necessários de forma a reduzir tempos de cirurgia e melhorar a estética. A reconstrução de defeitos osseos craniofacial com implantes aloplásticos com auxílio de técnicas computadorizadas com e sem design (CAD/CAM) foi introduzido na década de 1990. Posteriormente, implantes pré-fabricados como o poliéter-éter-cetona (PEEK) foram usados como uma alternativa para enxertos ósseos (Eufinger *et al.*, 1995).

Em engenharia de tecidos ósseos as tecnologias de impressão 3D estão sendo aplicadas para reconstrução da região craniofacial com os principais objetivos:

- a) Substituição: restauração de um defeito através de uma prótese feita sob medida para restaurar a aparência facial normal (em casos de defeitos em grandes áreas ósseas ou tecidos moles, após um trauma ou retirada de tumor);
- b) Auxiliar a aplicação de enxertos: com propósito de reconstrução óssea criando estrutura essencial e

estabilidade primária para enxertos ósseos; c) Estimular o tecido ósseo: regeneração com o objetivo de preservar o osso existente e estimular a osteogênese para reparo ósseo com anatomia normal e restauração de funções (Maroulakos *et al.*, 2019).

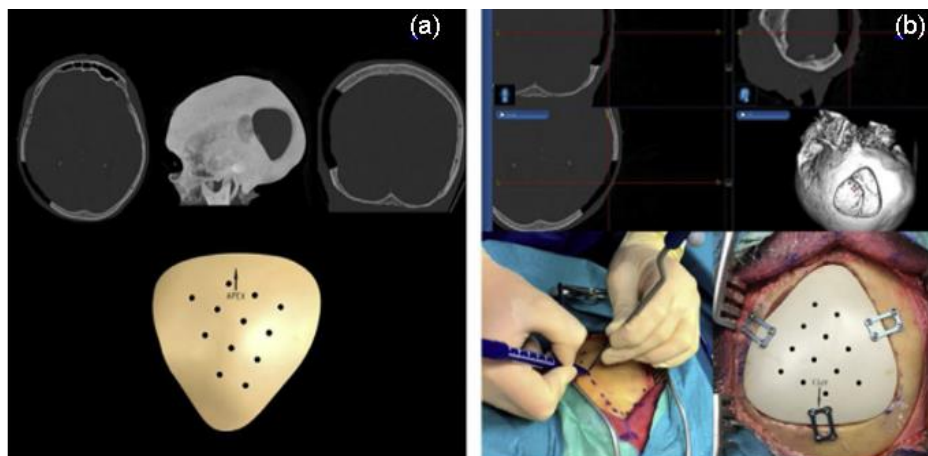


Figura 5 - Trabalho pré e intraoperatório: (a) - fase de fabricação dos implantes (painel inferior) foram fabricados com base em conjuntos de dados virtualmente planejados, exportados em formato DICOM (painel superior), (b) -fase operativa inserção e fixação do implante PEEK (Dodier *et al.*, 2020).

Assim, para melhor avaliação e compreensão dos estudos voltados para a aplicação em cranioplastia usando o PEEK e a HAp para aplicações biomédicas, realizou-se uma pesquisa de publicações de artigos nos anos 2018 - 29 de março de 2022 na plataforma on-line *Science Direct*, utilizando as palavras chaves: *hydroxyapatite, peek, cranioplasty, biomaterials*. A Figura 6 ilustra o histograma de publicações sobre PEEK/HAp no período de 2018 a março de 2022, na base de dados da *Science direct*. Pode-se observar que do total de 80 publicações obtidas o maior número de publicações foram nos anos de 2018, 2019 e 2021, quando comparado com os anos anteriores. Por sua vez, uma relativa diminuição das publicações no ano de 2020.

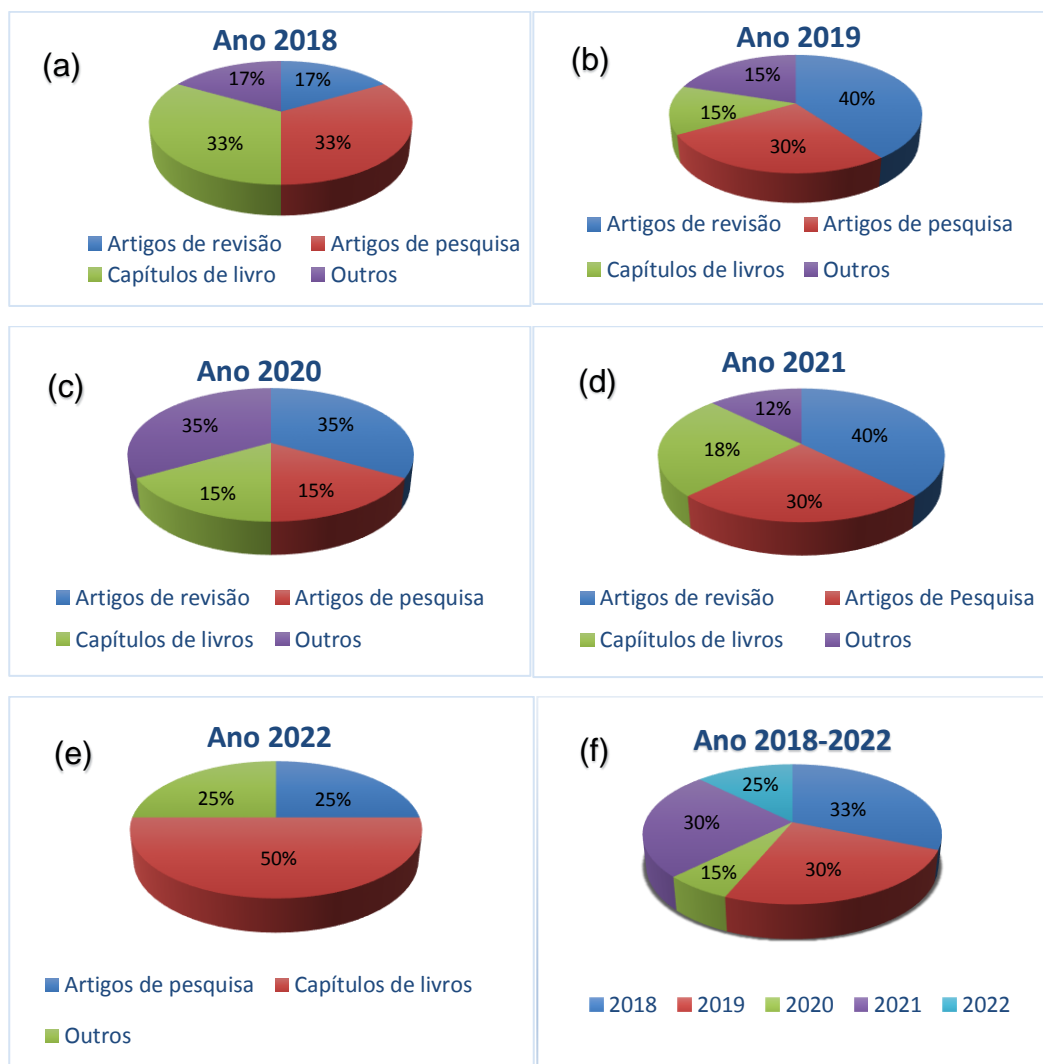


Figura 6 - Histogramas de publicações sobre PEEK/HAp no período de 2018 a março de 2022, na base de dados da *Science direct*. (a – e) tipos de artigos e (f) porcentagem (%) de artigos de pesquisas.

Apesar disso, constata-se um grande interesse nas várias especialidades médicas pelas muitas possibilidades de propriedades melhores e ou potencializadas de biocompósitos de PEEK e HAp em detrimento ao uso dos materiais individuais.

Os estudos de Bastan *et al.* (2018), evidenciaram os parâmetros de suspensão para a produção de revestimentos de PEEK e HAp. Microgrânulos de hidroxiapatita nanoestruturada (HAp) foram incorporados com PEEK. As concentrações de HAp e PEEK nas suspensões e a voltagem aplicada foram ajustadas por uma abordagem de tentativa e erro e aplicado um tratamento térmico a 375°C para densificação dos revestimentos e para aumentar a adesão entre os revestimentos e os substratos. Os resultados mostraram que as partículas de nano-HAp podem estimular a bioatividade *in vitro* de revestimentos compostos de

PEEK/HAp. As partículas de HAp (nano e microgrânulos) ficam encapsuladas na matriz do PEEK após o tratamento térmico, o que reduz a bioatividade dos revestimentos de PEEK/HAp-1 e PEEK/HAp-2. Mesmo que a bioatividade *in vitro* tenha sido aumentada pelo aumento da quantidade de partículas de HAp, tais revestimentos tiveram adesão inferior ao substrato. A formação de camada semelhante à apatita foi observada em revestimentos com alto teor de HAp após incubação por três dias em fluido corporal simulado (SBF).

Os pesquisadores Oladapo *et al.* (2020), investigaram os efeitos morfológicos e biocompatibilidade do compósito de polímero PEEK e HAp para um implante ósseo, utilizando manufatura aditiva. A osteointegração do PEEK foi lenta e, portanto, foi acelerada por revestimentos de superfície com a incorporação de HAp bioativo variando de 0 a 20% em peso. As atividades biológicas dos compostos foram melhoradas pela adição de partículas de HAp à matriz PEEK. O teor de 15% de HAp apresentou aumento do grau de cristalinidade e acúmulo de polímero residual. Os resultados *in vivo* mostraram que a osseointegração e a atividade biológica foi maior que a do PEEK puro e também apresentou resultados *in vivo* que a osseointegração e a atividade biológica foi maior que a do PEEK puro.

Os pesquisadores Zheng *et al.* (2022), estudaram *scaffolds* de PEEK/HAp com teores de 20% e 40% de HAp em massa foram misturados a uma velocidade de rotação de 60 Rpm. As misturas foram então secas a 150°C por 4h e, em seguida, os compósitos PEEK/HAp foram colocados em uma extrusora, fabricados pelo processo de filamentos fundidos para melhorar a osteointegração com osso. O experimento celular mostrou que a adesão, proliferação, diferenciação osteogênica e mineralização nos compósitos de PEEK/HAp foram melhoradas devido ao volume de crescimento ósseo de 24% após a implantação por 12 semanas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Para a produção dos biocompósitos foram utilizados os seguintes materiais:

- Polímero Victrex® poliéter-éter-cetona (PEEK) Vicote 702
- Hidroxiapatita (HAp) sintetizada por precipitação (Saeri *et al.*, 2003; Teixeira, 2013).
- Acetona PA

3.2 Metodologia

3.2.1 Preparação da HAp

A síntese da HAp seguirá a metodologia proposta por (Saeri *et al.*, 2003) e (Teixeira, 2013), mediante o método de precipitação usando a relação de fósforo/cálcio =1,7. Todas as fases da pesquisa, abaixo relacionadas, foram realizadas no Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos – LABSMAC da UFCG (Universidade Federal de Campina Grande/PB – UAEMa (Unidade Acadêmica de Engenharia e Materiais). Inicialmente foram preparadas soluções de hidróxido de cálcio $[Ca(OH)_2]$ e de ácido fosfórico (H_3PO_4) a 2M. A solução de hidróxido de cálcio foi submetida à agitação constante por 30 minutos em um misturador/aquecedor IKA®RH basic KT/C até atingir a temperatura de 80° C. Em seguida a esta mistura, foi adicionado gota a gota a solução de H_3PO_4 sob agitação. A solução permaneceu em estufa a uma temperatura de 110° C por 24 horas. O produto resultante foi peneirado em malha ABNT 100 mesh (150 μ m) e caracterizado. A Figura 7 ilustra o fluxograma de produção da HAp.



Figura 7 - Fluxograma da obtenção da HAp de laboratório e HAp calcinada (Araújo *et al.*, 2018).

3.2.2 Preparação dos biocompósitos

O método escolhido para o desenvolvimento de biocompósitos nesta pesquisa foi a moldagem por compressão. Inicialmente a matéria prima foi seca em estufa a 150°C por 3h. Em seguida foi pesado 1g da mistura obtida com a razão massa/volume, baseada na densidade de cada material, nas seguintes proporções: 20%, 40% e 60% de HAp adicionada ao PEEK. Os cálculos e as proporções foram estabelecidos com base na composição óssea que tem aproximadamente 70% de fase inorgânica (no intuito de desenvolver um material análogo ao osso) e realizada uma misturada por meio do moinho de bolas como podemos observar na (Figura 8) da cerâmica hidroxiapatita com o polímero PEEK, ambos na forma de pó, com acetona a uma velocidade de 120Rpm por 18h. Estas amostras foram levadas a estufa à 110°C/6h.



Figura 8 – Moinho de bolas utilizado na mistura.

Para preparação das pastilhas, foi realizado o processo de moldagem por compressão, foi realizada a higienização interna do molde para evitar a contaminação. Posteriormente o molde cilindro com cavidade e diâmetro de 20mm como podemos observar na (Figura 9) foi preenchido com as misturas e levado à prensa hidráulica uniaxial, para que recebesse uma carga de uma tonelada (1.000kg/cm^2). A prensa deve fornecer carga suficiente para moldar a peça sem deixar vazios e garantir a compactação de todas as partículas, formando assim uma amostra densa.



Figura 9 – Molde metálico.

3.2.3 Codificação das Amostras

As amostras foram desenvolvidas em diferentes proporções de HAP adicionadas ao PEEK e identificadas de acordo com os dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Identificação das amostras.

Percentual de Hidroxiapatita	Identificação
20%	C1
40%	C2
60%	C3

A Figura 5 ilustra as imagens para os biocompósitos obtidos.



Figura 10 - Imagem dos Biocompósitos obtidos codificados: C1, C2 e C3.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

3.3.1 Difração de Raios X – DRX

A difração de Raios-X para biocompósitos é uma técnica bastante importante pois além de fornecer informações acerca de mudanças de fases fornece também informações acerca do mecanismo que os compósitos foram formados.

A determinação das fases presentes, cristalinidade e o tamanho de cristalito foram determinados a partir dos dados de difração utilizando um difratômetro de Raios-X da BRUKER (modelo D2 Phaser, radiação Cu K). O ensaio foi realizado no Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos (LabSMaC) da UFCG. A cristalinidade foi determinada a partir da razão entre a área integrada do pico referente à fase cristalina e a área referente à fração amorfa. O tamanho de cristalito foi calculado a partir das linhas de alargamento de raios X principais de cada amostra por meio da deconvolução da linha de difração secundária do césio policristalino (utilizado como padrão) utilizando-se a Equação 1 de Scherrer.

$$D_{hkl} = \frac{k\lambda}{\beta \cos \theta} \quad \text{Equação (1)}$$

Em que k é o coeficiente de forma do ponto da rede recíproca (0,9-1,0), λ é o comprimento de onda da radiação a ser utilizada (1,54 Å - Cu $K\alpha$), β é a largura a meia altura do pico (FWHM) e θ o ângulo de difração. O parâmetro β deve ser corrigido utilizando-se a Equação 2:

$$\beta = \sqrt{(\beta_{\text{exp}})^2 - \beta_{\text{inst}}^2} \quad \text{Equação (2)}$$

3.3.2 Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier (FTIR)

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (do inglês *Fourier transform infrared spectroscopy* – FTIR) é a técnica de análise espectroscópica mais utilizada dentro do leque da espectroscopia. A FTIR permite identificar quais os grupos químicos funcionais que se encontram presentes numa amostra de material polimérico. A identificação é realizada através da exposição da amostra a um feixe de energia na gama do infravermelho. A energia é em parte absorvida, induzindo a vibração das ligações covalentes. A vibração ocorre em gamas de vibração que correspondem à frequência fundamental de vibração de grupos químicos funcionais específicos.

Os espectros serão obtidos na região do infravermelho médio, foi obtido num espectrofotômetro por transformada de Fourier (FTIR), modelo 660-IR da marca VERTEX 70FT- IR da BRUKER entre 4000 e 400 cm^{-1} , com resolução de 4 cm^{-1} e 32 varreduras. Este ensaio foi realizado na Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), no Laboratório de Síntese de Materiais Cerâmicos (LabSMaC).

3.3.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A microscopia eletrônica de varredura permite a obtenção de uma imagem ampliada da amostra a partir da interação de um feixe de elétrons com o material (Mannheimer, 2002). Uma característica importante do MEV é a aparência tridimensional da imagem das amostras, resultado direto da grande profundidade de campo (Monteiro, 2017). Permite, também, o exame em pequenos aumentos e com grande profundidade de foco, o que é extremamente útil, pois a imagem eletrônica complementa a informação dada pela imagem óptica (Dedavid *et al.*, 2007).

No campo do micro morfologia, o MEV é um dos instrumentos mais versáteis disponíveis para a observação e análise de microestruturas e micro agregados (Brizzi *et al.*, 2019). A morfologia e a estimativa do tamanho das partículas, bem como a presença de aglomerados, foram analisadas por microscópio MEV TESCAN, modelo VEGA3 do Laboratório de Caracterização do LaMMEA/UFCG. Os pós foram dispersos em álcool isopropílico com uso de ultrassom e depositados sobre porta amostra de

alumínio previamente polido. Todas as amostras foram recobertas com Au que atuou como meio condutivo.

3.3.4 Teste de porosidade aparente

O teste teve como base o princípio de Arquimedes para o cálculo da porosidade aparente dos biocompósitos. Para isso, foram preparadas amostras com espessura de 1,0 x 1,0 mm que foram colocadas em mufla a 345°C por 30min. Após esse tempo as amostras foram pesadas em balança de precisão e imersas, separadamente, em 20mL de água destilada, cobertas e deixadas em imersão por 24 h. Após esse período, as amostras tiveram o peso em imersão medido, foram secas ligeiramente em papel absorvente para eliminar o excesso da água e tiveram o peso úmido medido na mesma balança. O teste foi realizado em duplicata no qual obteve-se uma média ponderada dos resultados e a porosidade aparente em percentagem foi determinado pela Equação 3:

$$\text{Porosidade aparente (\%)} = \frac{(P_u - P_s)}{(P_u - P_i)} \times 100 \quad \text{Equação (3)}$$

Onde: Ps = Peso das amostras secas; Pi = Peso das amostras em imersão; Pu= Peso das amostras úmidas.

3.3.5 Ensaio mecânico de resistência à compressão

Para o ensaio, as amostras tiveram a altura (3,94 mm) e diâmetro (22,6 mm) verificados com o auxílio de um paquímetro digital DIGIMESS 100-174BL. As medidas de cada amostra foram inseridas no equipamento e o teste foi realizado em duplicata em uma máquina universal de ensaios mecânicos INSTRON 3366, utilizando carga de 10N, velocidade de 1,3 mm/min (norma ASTM D 695-02a), com adaptação de duas placas lisas, uma fixa e outra móvel.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Difração de Raio-X (DRX)

Na Figura 11 estão ilustrados os difratogramas de Raios-X obtidos das amostras em estudo. Verifica-se mediante a Figura 11(b) que foi possível à obtenção da HAp de cálcio utilizando o método de precipitação. Isso foi comprovado pela presença de picos correspondentes apenas à fase única da HAp apresentada no difratograma de raios X da Figura 11(a) de acordo com banco de dados da BRUKER, ficha número COD - 9001233 isto mostra a eficiência do método produzido no laboratório, visto que o mesmo apresenta características cristalográficas semelhantes ao material da literatura (Araújo *et al.*, 2018).

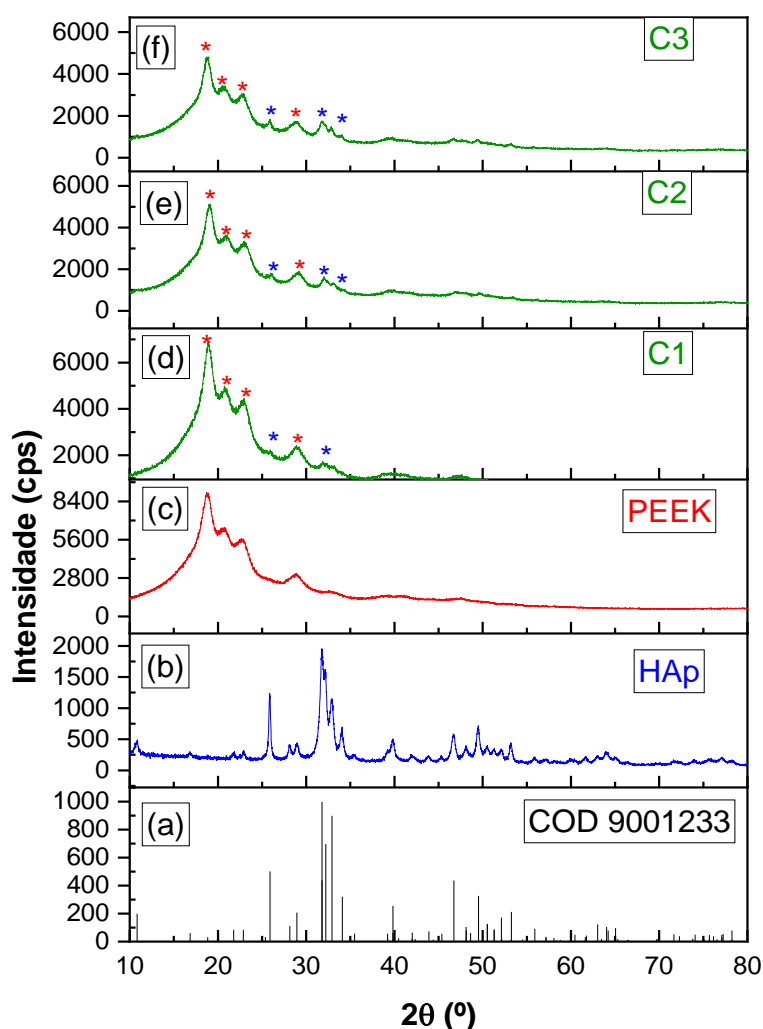


Figura 11 – DRX: (a) ficha padrão da HAp, (b) HAp (c) PEEK, (d) C1 (e) C2 e (f) C3.

O difratograma do PEEK, na Figura 11(c), apresenta uma banda larga contendo quatro picos referente aos planos de difração (110), (111), (200) e (211) em torno de $18,8^\circ$, 21° , $22,6^\circ$ e $28,7^\circ$ (Díez-Pascual *et al.*, 2009), caracterizando-o como um polímero semicristalino (Lee *et al.*, 2017). Desta forma, pode-se observar que a adição de 20, 40 e 60% de HAp ao PEEK não alterou significativamente a característica da matriz. Esse comportamento foi reportado também por (Bastan, 2020), quando estudaram a Fabricação e caracterização compósitos de PEEK/hidroxiapatita para aplicações biomédicas.

4.2 Espectroscopia com Transformada de Fourier (FTIR)

A Figura 12, ilustra os espectros vibracionais na região do infravermelho na faixa de $4000 - 500 \text{ cm}^{-1}$, das amostras. Analisando o espectro de FTIR da HAp, Figura 12(a) pode-se observar as bandas características dos grupos funcionais da hidroxiapatita em torno de 1000 cm^{-1} e em 1094 cm^{-1} correspondem a deformação de estiramento assimétrico do grupo PO_4^{3-} , e o outro em 960 cm^{-1} que corresponde as vibrações de estiramento simétrico do PO_4^{3-} .

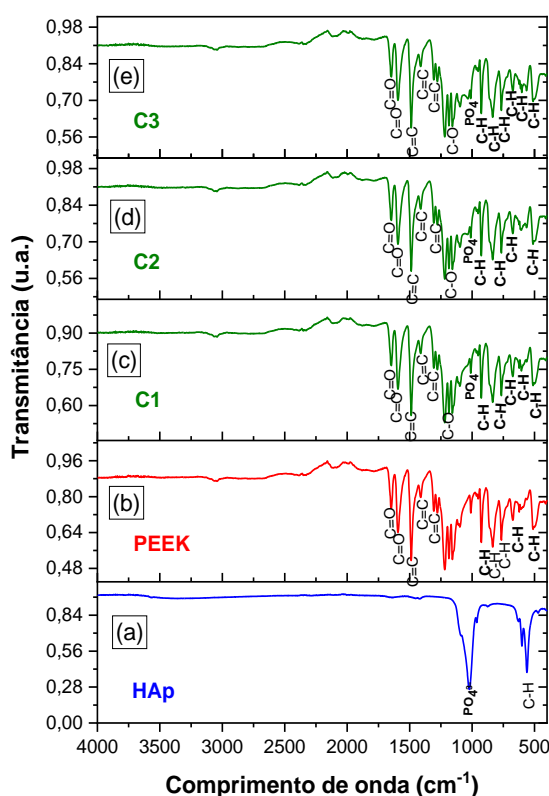


Figura 12 – FTIR: (a) HAp, (b) PEEK, (c) C1 (d) C2 e (e) C3.

O espectro de FTIR do PEEK (Figura 12b), ilustrou bandas de absorção de CH aromáticos em 671, 766, 830 cm^{-1} , em 929 cm^{-1} que ocorre deformação angular do grupo CH aromático. Nas bandas 1011, 1159, 1170 e 1213 cm^{-1} ocorre um estiramento assimétrico do grupo C-O. Outras bandas de deformações axiais em 1278, 1305 e 1488 cm^{-1} são referentes ao grupo C=C, associados ao grupo C-O do éter aromático. Em 1594 e 1645 cm^{-1} correspondem ao estiramento principal e secundário respectivamente, da carbonila C=O. Estas bandas também foram reportadas por (Santos *et al.*, 2017), quando estudaram as caracterizações das propriedades quimiomecânicas do poliéter-éter-cetona (PEEK) envelhecido em álcool anidro. Na Tabela 2 estão apresentadas as principais bandas dos grupos característicos do PEEK.

Tabela 2 - Bandas e tipos de vibrações características do PEEK.

Banda (cm^{-1})	Vibrações
1594	Estiramento principal C=O
1646	Estiramento secundário C=O
1488, 1307 e 1278	Estiramento C=C dos anéis aromáticos
1219, 1168, 1155 e 1011	Estiramento assimétrico C-O
836, 766 e 671	Deformação angular das ligações C-H do anel para fora do plano

A partir dos espectros de FTIR dos biocompósitos PEEK/HAp (Figuras 12c, d, e), foi possível observar a 1000 cm^{-1} correspondente a deformação de estiramento assimétrico do grupo PO_4^{3-} . O PEEK mostra bandas de absorção de CH aromáticos em 671, 766, 830 cm^{-1} , em 929 cm^{-1} ocorre deformação angular do grupo CH aromático. Nas bandas 1011, 1159, 1170 e 1213 cm^{-1} ocorre um estiramento assimétrico do grupo C-O. Em 1594 e 1645 cm^{-1} correspondem ao estiramento principal e secundário, respectivamente, da carbonila C=O. A partir das observações dos espectros concluímos que os biocompósitos de PEEK/HAp (C1, C2 e C3) não apresentam formação de novas ligações químicas identificáveis, portanto não apresentam interação entre os materiais.

4.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A análise da morfologia e tamanho de partícula da HAp, PEEK e dos biocompósitos PEEK/HAp (C1, C2 e C3) encontra-se ilustrada nas Figuras 13, 14, 15, 16 e 17 com aumento de 200x e 1000x. Pode-se observar que a amostra HAp, Figura 13 (a) é formada de aglomerados de formato irregular arredondados, com distribuição larga. Baseada na Figura 13 (b), observa-se aglomerados em formato achatado.

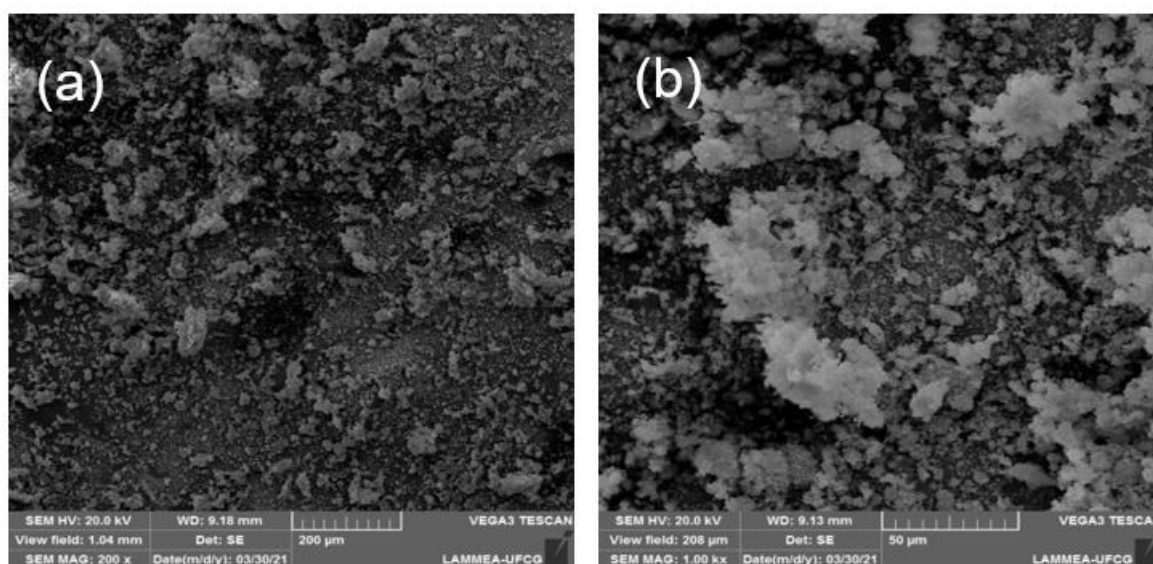


Figura 13 - MEV da HAp: (a) aumento de 200x e (b) 1000x.

Segundo reportado por Ponciano *et al.* (2021), essa morfologia é típica das hidroxiapatitas obtidas sem calcinação pelo método de coprecipitação. Rota de síntese que produz partículas nanométricas que favorecem a ligação com o tecido ósseo, a proliferação celular, além de apresentar adequada dispersibilidade. Pode-se observar que a amostra do PEEK, Figura 14 (a) possui uma morfologia de grânulos uniformes arredondados, na figura 14 (b) observa melhor o PEEK com grânulos mais definidos com estrutura densa, arredondada e esférica.

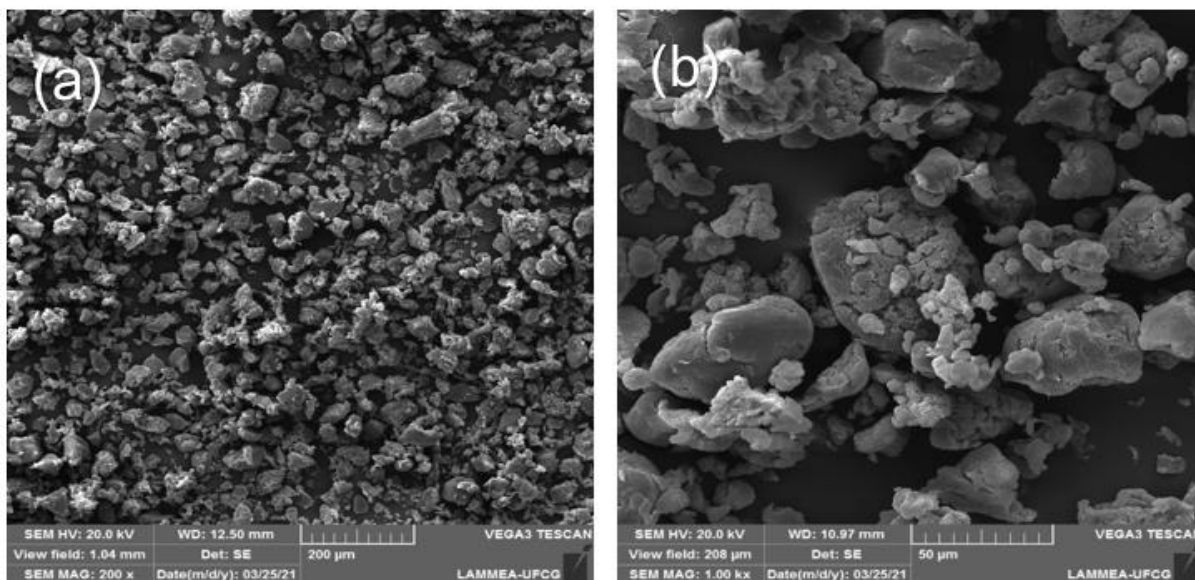


Figura 14 - MEV do PEEK: (a) aumento de 200x e (b) 1000x

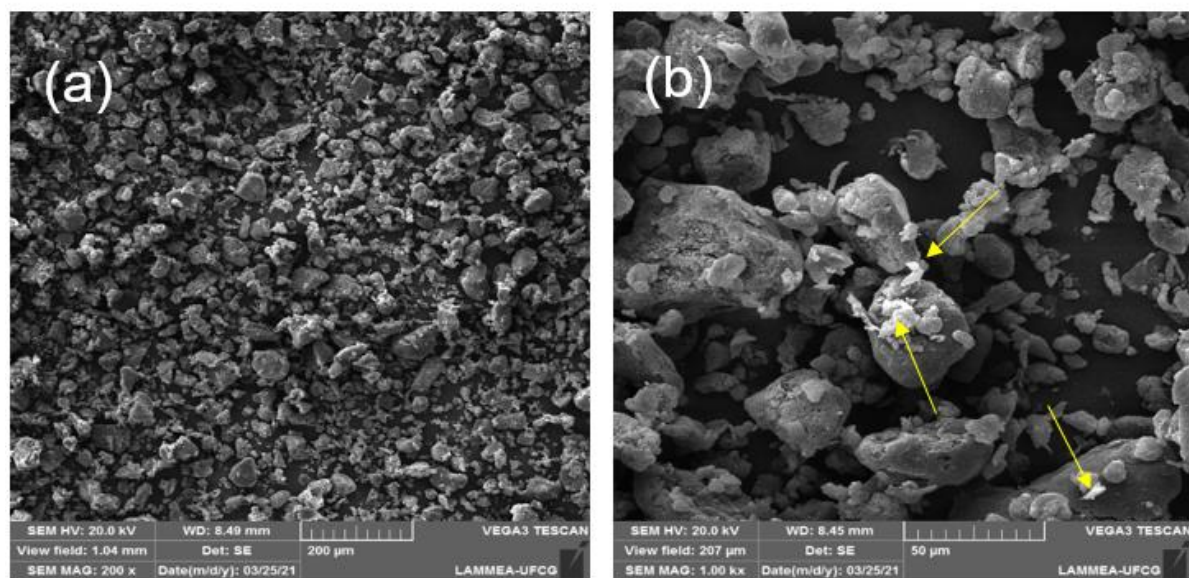


Figura 15 - MEV da amostra C1: (a) aumento de 200x e (b) 1000x.

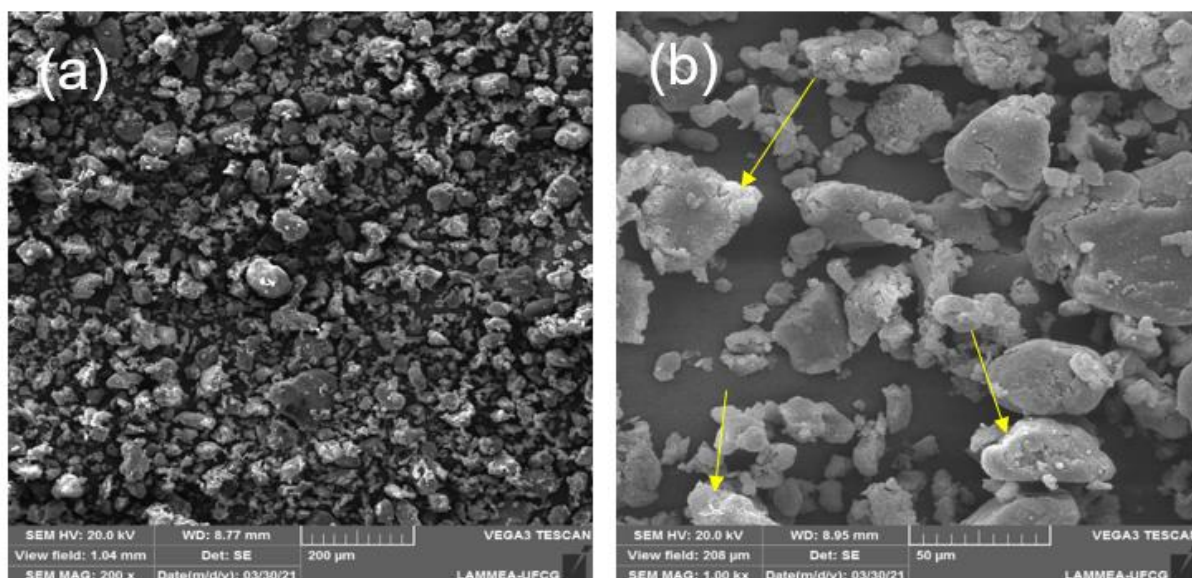


Figura 16 - MEV da amostra C2: (a) aumento de 200x e (b) 1 000x.

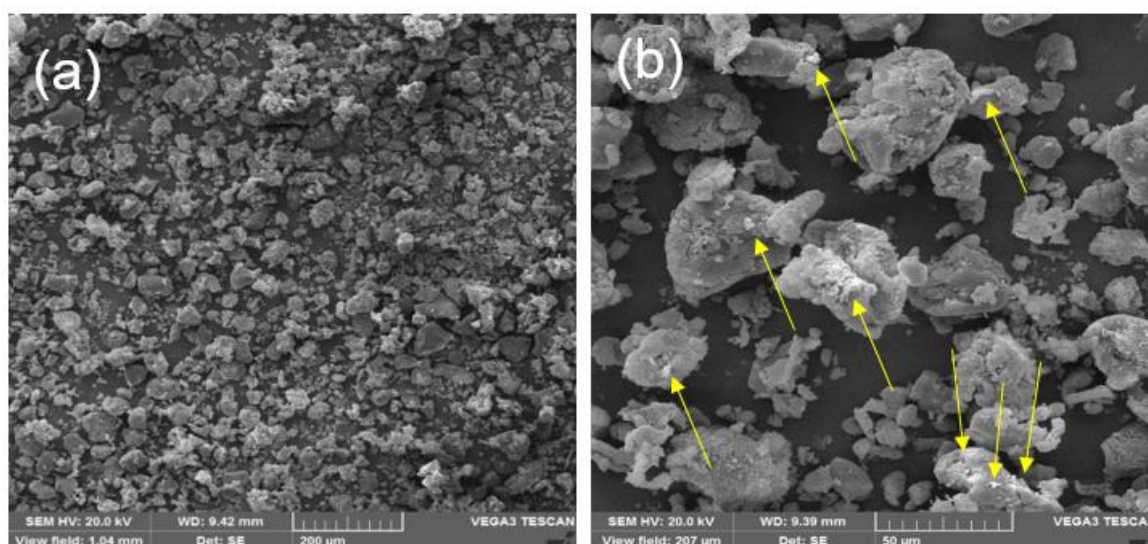


Figura 17 - MEV da amostra C3: (a) aumento de 200x e (b) 1000x.

Com base na caracterização morfológica, nota-se a presença de grânulos distribuídos na Figura 14 (a), é possível identificar que com o aumento da quantidade de HAp favoreceu uma maior densificação e interação das partículas de HAp que apresentam uma forte tendência para formar aglomerados, devido às forças de Van der Waals e pontes de hidrogênio envolvidas na (Zhang *et al.*, 2014). Como é observada nas Figuras 15, 16 e 17 as partículas de HAp ficaram distribuídas de forma heterogênea na superfície como também um discreto aumento dos aglomerados de

partículas, esbranquiçadas com tamanhos e formas variados dispersas na superfície dos biocompósitos.

4.4 Teste de porosidade aparente

A Figura 18 ilustra a porosidade aparente para os biocompósitos C1, C2 e C3.

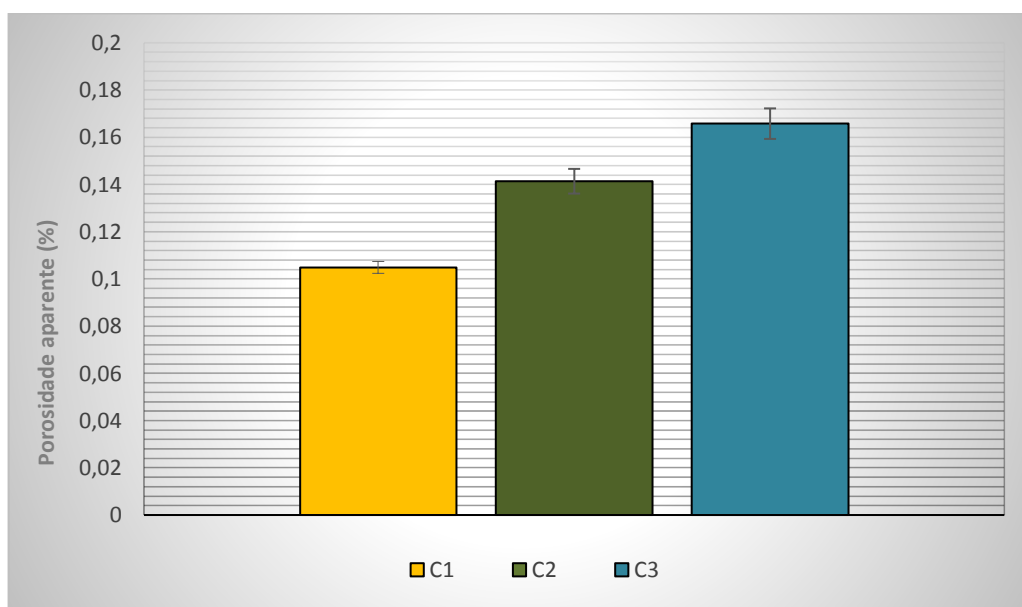


Figura 18 - Porosidade aparente para os biocompósitos C1, C2 e C3.

Ao analisar a porosidade das amostras é interessante destacar o comportamento da porosidade aparente do biocompósito C3 foi maior que dos biocompósitos C2 e C1 com concentração de HAp de 20, 40 e 60% sinterizados em temperatura de 345°C.

Pode-se observar um aumento da porosidade aparente para cada um dos biocompósitos obtidos com a incorporação da HAp. Este comportamento era esperado devido ao aumento da quantidade de HAp ao PEEK. Provavelmente esse comportamento ocorreu devido a hidroxiapatita fazendo com que ocorresse um aumento na porosidade dos biocompósitos.

Conhecer a densidade e a porosidade de materiais biocompósitos é extremamente importante, visto que quanto maior forem as semelhanças químicas, físicas e estruturais entre a prótese e o tecido ósseo, menor é a chance de ocorrência de futuros problemas com o implante. A superfície porosa é extremamente importante em um biomaterial para reparação óssea, pois ajuda na neoformação óssea, neovascularização, produz molhabilidade que permitir a penetração de fluidos

biológicos, facilita a aderência e melhora atividade celular, propriedades que são indispensáveis aos enxertos.

Segundo o pesquisador Dorozhkin (2010), estruturas porosas aumentam a área de superfície, aumenta o espaço para fixação das células e favorece a ligação química com o tecido adjacente. Ademais, um alto grau de porosidade é responsável pela regulação da bioatividade, pois influencia diretamente na permeabilidade estrutural, responsável por controlar a velocidade inicial da regeneração tecidual, além de influenciar nas propriedades mecânicas.

4.5 Ensaio mecânico de resistência à compressão

Combinando-se adequadamente matérias-primas e técnicas de processamento, é possível obter biocompósitos com elevada uniformidade estrutural e valores de resistência mecânica que os tornam apropriados para uma variedade de aplicações, entre essas a reparação óssea. A Figura 19 mostra as curvas de tensão-deformação dos biocompósitos C1, C2 e C3.

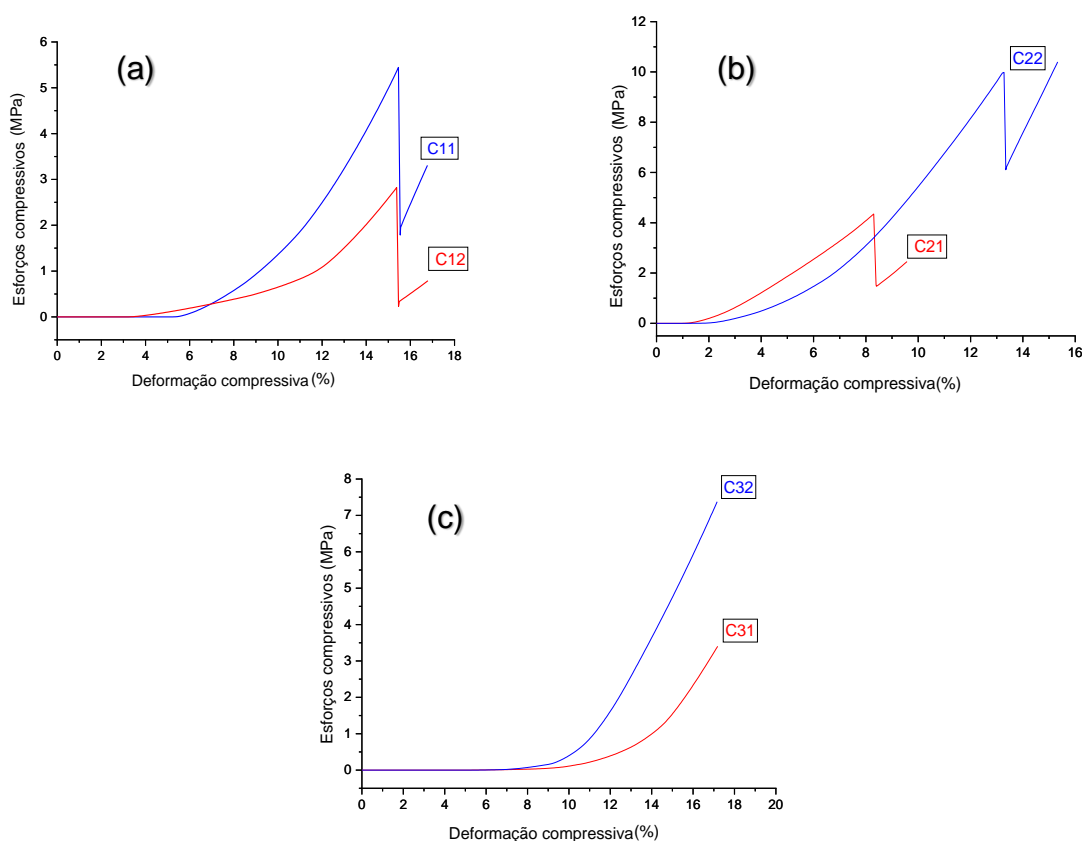


Figura 19 - Curvas tensão x deformação para os biocompósitos: (a) C1 (b) C2 e (c) C3.

Conforme pode ser observado na Figura 19, os biocompósitos apresentaram curvas tensão-deformação com comportamento característico de materiais semicristalino, apesar de sua rigidez macromolecular, o PEEK possui ductilidade considerável e pode suportar grandes níveis de deformação plástica tanto em tração quanto em compressão. Parâmetros como temperatura, velocidade da partícula e a cristalinidade pode afetar a penetração das partículas de HAp, bem como influenciará na morfologia dos biocompósitos, fato este que pode impactar nas propriedades mecânicas dos biocompósitos.

Na tabela 3 está apresentado as médias dos valores para a tensão e deformação para os biocompósitos produzidos.

Tabela 3 - Médias dos valores tensão x deformação para os biocompósitos.

Biocompósitos	Esforço compressivo (MPa)	Deformação Compressiva (%)
C1	4,134	15,420
C2	6,735	10,483
C3	5,389	17,173

Os resultados dos ensaios de compressão na tabela 3 denotam, que a medida que aumenta a concentração de HAp não foi observado resposta linear, possivelmente pode ser justificado pelos efeitos de distribuição da carga na superfície do PEEK na hora da preparação. De forma geral o biocompósito C2 apresentou um menor percentual de deformação, indicando maior resistência mecânica e com propriedades atrativas para aplicações como biomaterial que exija algum esforço compressivo. Segundo Silva (2012), materiais para reparação óssea devem apresentar resistência para suportar os esforços mecânicos enquanto se regenera. No entanto, essa resistência não precisa ser necessariamente semelhante ao osso, pois com o tempo ocorre um significativo aumento à compressão de ~10 para ~30 Mpa, com o crescimento do tecido ósseo *in vivo*.

5. CONCLUSÕES

O estabelecimento dos parâmetros utilizados na metodologia da pesquisa, pelo método de moagem, foi de grande importância para desenvolvimento dos biocompósitos.

Os testes de difração de raios X e espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier das matérias primas e dos biocompósitos apresentaram picos e bandas correspondentes às hidroxiapatitas e ao PEEK, e estão de acordo com as fichas dos padrões difratométricos do banco de dados e de acordo com o encontrado na literatura.

O aumento da adição da HAp ao PEEK, possibilitou uma mudança na modificação da morfologia do PEEK, aumentando a porosidade.

Todos os compósitos apresentaram boa resistência compressiva, sendo o compósito com 40% de HAp a mais satisfatória, pois apresentou melhor resultado para aplicação como biomaterial.

Diante do exposto o sistema desenvolvido apresenta-se como promissor para a obtenção de biocompósitos para aplicação como biomaterial.

6. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

- Avaliar as propriedades mecânicas (compressão/tração) dos biocompósitos, utilizando diferentes temperaturas e tempos de tratamento térmico;
- Avaliar a viabilidade celular, biodegradabilidade e citotoxicidade dos biocompósitos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASTM D 695 – 02a: “Standard Test Method for Compressive Properties of Rigid Plastics” Annual Book of ASTM Standards, **ASTM International**, West Conshohocken, Published April., 2003.

ABOUZEID, R. E.; KHIARI, R.; SALAMA, A.; DIAB, M.; BENEVENTI, D.; DUFRESNE, A. In situ mineralization of nano-hydroxyapatite on bifunctional cellulose nanofiber/polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel using 3D printing. **International journal of biological macromolecules**, v. 160, p. 538-547, 2020.

ADEOYE, A. O.; KAYODE, J. F.; OLADAPO, B. I.; AFOLABI, S. O. Experimental analysis and optimization of synthesized magnetic nanoparticles coated with PMAMPC-MNPs for bioengineering application. **St. petersburg polytechnical university journal: physics and mathematics**, v. 3, n. 4, p. 333-338, 2017.

AFFATATO, S.; RUGGIERO, A.; MEROLA, M. Advanced biomaterials in hip joint arthroplasty. A review on polymer and ceramics composites as alternative bearings. **Composites Part B: Engineering**, v. 83, p. 276-283, 2015.

ALMASI, D.; LAU, W. J.; RASAEI, S.; SHARIFI, R.; MOZAFFARI, H. R. Fabrication of a novel hydroxyapatite/polyether ether ketone surface nanocomposite via friction stir processing for orthopedic and dental applications. **Progress in biomaterials**, v. 9, n. 1, p. 35-44, 2020.

ARAÚJO, P.; ARAÚJO, N.; SILVA, M.; BICALHO, S.; COSTA, A. Study of the effect of surface modification of Fe₃O₄ and CoFe₂O₄ for application as a drug delivery. **Cerâmica**, v. 64, n. 372, p. 466-476, 2018.

ARIF, M.; KUMAR, S.; VARADARAJAN, K.; CANTWELL, W. Performance of biocompatible PEEK processed by fused deposition additive manufacturing. **Materials & Design**, v. 146, p. 249-259, 2018.

AWAJA, F.; BAX, D. V.; ZHANG, S.; JAMES, N.; MCKENZIE, D. R. Cell adhesion to PEEK treated by plasma immersion ion implantation and deposition for active medical implants. **Plasma Processes and Polymers**, v. 9, n. 4, p. 355-362, 2012.

BAKAR, M. A.; CHEANG, P.; KHOR, K. Mechanical properties of injection molded hydroxyapatite-polyetheretherketone biocomposites. **Composites Science and Technology**, v. 63, n. 3-4, p. 421-425, 2003.

BARUA, P.; MAHATO, A.; DATTA, P.; SEN, R.; NANDI, S. K.; KUNDU, B. Fiber nanobiocompositions for cranioplasty and other orthopedic applications. In: (Ed.). **Fiber-Reinforced Nanocomposites: Fundamentals and Applications**: Elsevier, 2020. p. 525-558.

BASTAN, F. E. Fabrication and characterization of an electrostatically bonded PEEK - Hydroxyapatite composites for biomedical applications. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 108, n. 6, p. 2513-2527, 2020.

BASTAN, F. E.; REHMAN, M. A. U.; AVCU, Y. Y.; AVCU, E.; ÜSTEL, F.; BOCCACCINI, A. R. Electrophoretic co-deposition of PEEK-hydroxyapatite composite coatings for biomedical applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 169, p. 176-182, 2018.

BATHALA, L.; MAJETI, V.; RACHURI, N.; SINGH, N.; GEDELA, S. The role of polyether ether ketone (PEEK) in dentistry—a review. **Journal of medicine and life**, v. 12, n. 1, p. 5, 2019.

BRIZZI, R. R.; PORTOCARRERO, H.; DE SOUZA, A. P.; DA COSTA, A. J. S. T.; DE ALMEIDA RANGEL, L. Avaliação macro e microestrutural de solos sob diferentes usos a partir de análises físicas, microscopia eletrônica e espectroscopia por energia dispersiva. **Raega-O Espaço Geográfico em Análise**, v. 46, n. 1, p. 25-40, 2019.

CALLISTER, W. J.; RETHWISCH, D. G. **Fundamentals of materials science and engineering: an integrated approach**. John Wiley & Sons, 2012. ISBN 1118061608.

CHEN, H.; SUN, J.; WANG, J.-C. Clinical outcomes of digital three-dimensional hydroxyapatite in repairing Calvarial defects. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 29, n. 3, p. 618-621, 2018.

CIENFUEGOS, R.; FERNÁNDEZ, G.; CRUZ, A.; SIERRA, E. Reconstrucción ósea de defectos craneales secundarios a traumatismo con implantes personalizados. **Cirugía y cirujanos**, v. 86, n. 3, p. 289-295, 2018.

DEDAVID, B. A.; GOMES, C. I.; MACHADO, G. **Microscopia eletrônica de varredura: aplicações e preparação de amostras: materiais poliméricos, metálicos e semicondutores**. EdiPUCRS, 2007. ISBN 8574307025.

DÍEZ-PASCUAL, A. M.; NAFFAKH, M.; GÓMEZ, M. A.; MARCO, C.; ELLIS, G.; MARTÍNEZ, M. T.; ANSÓN, A.; GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ, J. M.; MARTÍNEZ-RUBI, Y.; SIMARD, B. Development and characterization of PEEK/carbon nanotube composites. **Carbon**, v. 47, n. 13, p. 3079-3090, 2009.

DODIER, P.; WINTER, F.; AUZINGER, T.; MISTELBAUER, G.; FRISCHER, J. M.; WANG, W.-T.; MALLOUHI, A.; MARIK, W.; WOLFSBERGER, S.; REISSIG, L. Single-stage bone resection and cranioplastic reconstruction: comparison of a novel software-derived PEEK workflow with the standard reconstructive method. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 49, n. 8, p. 1007-1015, 2020.

DOROZHUKIN, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. **Biomaterials**, v. 31, n. 7, p. 1465-1485, 2010.

DU, M.; CHEN, J.; LIU, K.; XING, H.; SONG, C. Recent advances in biomedical engineering of nano-hydroxyapatite including dentistry, cancer treatment and bone repair. **Composites Part B: Engineering**, v. 215, p. 108790, 2021.

EUFINGER, H.; WEHMÖLLER, M.; MACHTENS, E.; HEUSER, L.; HARDERS, A.; KRUSE, D. Reconstruction of craniofacial bone defects with individual alloplastic implants based on CAD/CAM-manipulated CT-data. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 23, n. 3, p. 175-181, 1995.

EVANS, N. T.; TORSTRICK, F. B.; LEE, C. S.; DUPONT, K. M.; SAFRANSKI, D. L.; CHANG, W. A.; MACEDO, A. E.; LIN, A. S.; BOOTHBY, J. M.; WHITTINGSLOW, D. C. High-strength, surface-porous polyether-ether-ketone for load-bearing orthopedic implants. **Acta biomaterialia**, v. 13, p. 159-167, 2015.

FARIAS, J.; CARVALHO, G.; BRAGA, A. Cerâmicas de fosfatos de cálcio bifásicas: uma revisão: Uma Revisão. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 15, n. 2, 2020.

FIHRI, A.; LEN, C.; VARMA, R. S.; SOLHY, A. Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 347, p. 48-76, 2017.

GAO, C.; PENG, S.; FENG, P.; SHUAI, C. Bone biomaterials and interactions with stem cells. **Bone research**, v. 5, n. 1, p. 1-33, 2017.

GEHRKE, S. A.; DEDAVID, B. A.; PRADOS-FRUTOS, J. C. Effects of different switched or not-switched implant and abutment platform designs and marginal bone loss on fracture strength: An in vitro study. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, 2021.

GROEN, N.; TAHMASEBI, N.; SHIMIZU, F.; SANO, Y.; KANDA, T.; BARBIERI, D.; YUAN, H.; HABIBOVIC, P.; VAN BLITTERSWIJK, C. A.; DE BOER, J. Exploring the Material - Induced Transcriptional Landscape of Osteoblasts on Bone Graft Materials. **Advanced healthcare materials**, v. 4, n. 11, p. 1691-1700, 2015.

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.

HE, M.; HUANG, Y.; XU, H.; FENG, G.; LIU, L.; LI, Y.; SUN, D.; ZHANG, L. Modification of polyetheretherketone implants: From enhancing bone integration to enabling multi-modal therapeutics. **Acta biomaterialia**, v. 129, p. 18-32, 2021.

HUDECKI, A.; WIECHEĆ, E. **Stem cells and biomaterials for regenerative medicine**. Academic Press, 2019. ISBN 0128122587.

IBRAHIM, M.; LABAKI, M.; GIRAUDON, J.-M.; LAMONIER, J.-F. Hydroxyapatite, a multifunctional material for air, water and soil pollution control: A review. **Journal of hazardous materials**, v. 383, p. 121139, 2020.

IJAGBEMI, C. O.; OLADAPO, B. I.; CAMPBELL, H. M.; IJAGBEMI, C. O. Design and simulation of fatigue analysis for a vehicle suspension system (VSS) and its effect on global warming. **Procedia Engineering**, v. 159, p. 124-132, 2016.

JOHARI, B.; KADIVAR, M.; LAK, S.; GHOLIPOURMALEKABADI, M.; URBANSKA, A. M.; MOZAFARI, M.; AHMADZADEHZARAJABAD, M.; AZARNEZHAD, A.; AFSHARI, S.; ZARGAN, J. Osteoblast-seeded bioglass/gelatin nanocomposite: a promising bone substitute in critical-size calvarial defect repair in rat. **The International journal of artificial organs**, v. 39, n. 10, p. 524-533, 2016.

KARGOZAR, S.; RAMAKRISHNA, S.; MOZAFARI, M. Chemistry of biomaterials: Future prospects. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, v. 10, p. 181-190, 2019.

KIM, T.; SEE, C. W.; LI, X.; ZHU, D. Orthopedic implants and devices for bone fractures and defects: past, present and perspective. **Engineered Regeneration**, v. 1, p. 6-18, 2020.

KUMAR, A.; KARGOZAR, S.; BAINO, F.; HAN, S. S. Additive manufacturing methods for producing hydroxyapatite and hydroxyapatite-based composite scaffolds: a review. **Frontiers in Materials**, p. 313, 2019.

KWARCINSKI, J.; BOUGHTON, P.; RUYS, A.; DOOLAN, A.; VAN GELDER, J. Cranioplasty and craniofacial reconstruction: a review of implant material, manufacturing method and infection risk. **Applied sciences**, v. 7, n. 3, p. 276, 2017.

LEE, K.-S.; SHIN, J.-H.; KIM, J.-E.; KIM, J.-H.; LEE, W.-C.; SHIN, S.-W.; LEE, J.-Y. Biomechanical evaluation of a tooth restored with high performance polymer PEKK post-core system: a 3D finite element analysis. **BioMed research international**, v. 2017, 2017.

LETT, J. A.; RAVICHANDRAN, K.; SUNDARESWARI, M. The study on the synthetic methodologies for manoeuvring the morphology crystallinity and particle size of hydroxyapatite. **J Chem Pharm Res**, v. 7, p. 231-239, 2015.

LETT, J. A.; SAGADEVAN, S.; FATIMAH, I.; HOQUE, M. E.; LOKANATHAN, Y.; LÉONARD, E.; ALSHAHATEET, S. F.; SCHIRHAGL, R.; OH, W. C. Recent advances in natural polymer-based hydroxyapatite scaffolds: Properties and applications. **European Polymer Journal**, v. 148, p. 110360, 2021.

LI, L.; QIN, S.; PENG, J.; CHEN, A.; NIE, Y.; LIU, T.; SONG, K. Engineering gelatin-based alginate/carbon nanotubes blend bioink for direct 3D printing of vessel constructs. **International journal of biological macromolecules**, v. 145, p. 262-271, 2020.

LIU, Y.; WANG, R.; CHEN, S.; XU, Z.; WANG, Q.; YUAN, P.; ZHOU, Y.; ZHANG, Y.; CHEN, J. Heparan sulfate loaded polycaprolactone-hydroxyapatite scaffolds with 3D printing for bone defect repair. **International journal of biological macromolecules**, v. 148, p. 153-162, 2020.

LOU, T.; WANG, X.; SONG, G.; GU, Z.; YANG, Z. Fabrication of PLLA/ β -TCP nanocomposite scaffolds with hierarchical porosity for bone tissue engineering. **International journal of biological macromolecules**, v. 69, p. 464-470, 2014.

LU, Y.; DONG, W.; DING, J.; WANG, W.; WANG, A. Hydroxyapatite nanomaterials: synthesis, properties, and functional applications. In: (Ed.). **Nanomaterials from Clay Minerals**: Elsevier, 2019. p. 485-536.

LURYI, A. L.; BULSARA, K. R.; MICHAELIDES, E. M. Hydroxyapatite bone cement for suboccipital retrosigmoid cranioplasty: a single institution case series. **American Journal of Otolaryngology**, v. 38, n. 4, p. 390-393, 2017.

MA, H.; SUONAN, A.; ZHOU, J.; YUAN, Q.; LIU, L.; ZHAO, X.; LOU, X.; YANG, C.; LI, D.; ZHANG, Y.-G. PEEK (Polyether-ether-ketone) and its composite materials in orthopedic implantation. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 3, p. 102977, 2021.

MA, R.; GUO, D. Evaluating the bioactivity of a hydroxyapatite-incorporated polyetheretherketone biocomposite. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 14, n. 1, p. 1-13, 2019.

MA, R.; LI, Q.; WANG, L.; ZHANG, X.; FANG, L.; LUO, Z.; XUE, B.; MA, L. Mechanical properties and in vivo study of modified-hydroxyapatite/polyetheretherketone biocomposites. **Materials Science and Engineering: C**, v. 73, p. 429-439, 2017.

MA, R.; YU, Z.; TANG, S.; PAN, Y.; WEI, J.; TANG, T. Osseointegration of nanohydroxyapatite-or nano-calcium silicate-incorporated polyetheretherketone bioactive composites in vivo. **International journal of nanomedicine**, v. 11, p. 6023, 2016.

MANNHEIMER, W. A. **Microscopia dos materiais: uma introdução**. Editora E-papers, 2002. ISBN 8587922548.

MANTHIRAM, A. Sulfonated polyether ether ketone/strontium zirconite@ TiO₂ nanocomposite membranes for direct methanol fuel cells. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 5, n. 38, p. 20497-20504, 2017.

MAROULAKOS, M.; KAMPEROS, G.; TAYEBI, L.; HALAZONETIS, D.; REN, Y. Applications of 3D printing on craniofacial bone repair: A systematic review. **Journal of Dentistry**, v. 80, p. 1-14, 2019.

MICULESCU, F.; MAIDANIUC, A.; VOICU, S. I.; THAKUR, V. K.; STAN, G.; CIOCAN, L. Progress in hydroxyapatite–starch based sustainable biomaterials for biomedical bone substitution applications. **ACS Sustainable Chemistry & Engineering**, v. 5, n. 10, p. 8491-8512, 2017.

MISHCHENKO, O.; OVCHYNNYKOV, O.; KAPUSTIAN, O.; POGORIELOV, M. New Zr-Ti-Nb alloy for medical application: development, chemical and mechanical properties, and biocompatibility. **Materials**, v. 13, n. 6, p. 1306, 2020.

MONICH, P. R.; HENRIQUES, B.; DE OLIVEIRA, A. P. N.; SOUZA, J. C.; FREDEL, M. C. Mechanical and biological behavior of biomedical PEEK matrix composites: A focused review. **Materials Letters**, v. 185, p. 593-597, 2016.

OLADAPO, B. I.; ADEOYE, A. O.; ISMAIL, M. Analytical optimization of a nanoparticle of microstructural fused deposition of resins for additive manufacturing. **Composites Part B: Engineering**, v. 150, p. 248-254, 2018.

OLADAPO, B. I.; ISMAIL, S. O.; BOWOTO, O. K.; OMIGBODUN, F. T.; OLAWUMI, M. A.; MUHAMMAD, M. A. Lattice design and 3D-printing of PEEK with $\text{Ca}_{10}(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ and in-vitro bio-composite for bone implant. **Int J Biol Macromol**, v. 165, n. Pt A, p. 50-62, 2020.

OLIVEIRA, S. V.; MEDEIROS, K. M.; ARAÚJO, E. P.; BRAGA, C. R. C.; ARAÚJO, E. M.; FOOK, M. V. L. Caracterização química e morfológica do pirofosfato de cálcio obtido por via úmida. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, v. 4, n. 3, p. 10, 2009.

OLIVEIRA, T.; SILVA, S.; SOUSA, J. Flexural fatigue behavior of plasma-sprayed hydroxyapatite-coated polyether-ether-ketone (PEEK) injection moldings derived from dynamic mechanical analysis. **International Journal of Fatigue**, v. 108, p. 1-8, 2018.

OMANOVIĆ-MIKLIČANIN, E.; BADNJEVIĆ, A.; KAZLAGIĆ, A.; HAJLOVAC, M. Nanocomposites: A brief review. **Health and Technology**, v. 10, n. 1, p. 51-59, 2020.

PADHAN, M.; MARATHE, U.; BIJWE, J. Tribology of Poly (etherketone) composites based on nano-particles of solid lubricants. **Composites Part B: Engineering**, v. 201, p. 108323, 2020.

PAGGI, R. A. **Fabricação de Dispositivos de Policaprolactona/Fármacos por Extrusão Aplicáveis na Regeneração de Nervos Periféricos**. 2014. Tese de Doutorado. Programa de Pós-graduação em Engenharia e Ciência dos Materiais, Universidade Federal de Santa Catarina

PATERLINI, T. T.; NOGUEIRA, L. F.; TOVANI, C. B.; CRUZ, M. A.; DERRADI, R.; RAMOS, A. P. The role played by modified bioinspired surfaces in interfacial properties of biomaterials. **Biophysical reviews**, v. 9, n. 5, p. 683-698, 2017.

PIRES, A. L. R.; BIERHALZ, A. C.; MORAES, A. M. Biomaterials: types, applications, and market. **Química Nova**, v. 38, p. 957-971, 2015.

PONCIANO, R. C. D. O.; COSTA, A. C. F. D. M.; BARBOSA, R. C.; FOOK, M. V. L.; PONCIANO, J. J. Chitosan and hydroxyapatite scaffolds with amoxicillin for bone repair. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e13410514790, 2021.

PU'AD, N. M.; ALIPAL, J.; ABDULLAH, H.; IDRIS, M.; LEE, T. Synthesis of eggshell derived hydroxyapatite via chemical precipitation and calcination method. **Materials Today: Proceedings**, v. 42, p. 172-177, 2021.

PUNJ, S.; SINGH, J.; SINGH, K. Ceramic biomaterials: Properties, state of the art and future perspectives. **Ceramics International**, v. 47, n. 20, p. 28059-28074, 2021.

PURICELLI, E.; NÁCUL, A. M.; PONZONI, D.; CORSETTI, A.; HILDEBRAND, L. D. C.; VALENTE, D. S. Implante intramuscular de polimetilmetacrilato (PMMA) 30%,

associado a veículo não-proteico: estudo experimental em ratos. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, v. 26, n. 3, p. 385-389, 2011.

RANJANI, M.; AL-SEHEMI, A. G.; PANNIPARA, M.; AZIZ, M. A.; PHANG, S.-M.; NG, F.-L. SnO₂ nanocubes/bentonite modified SPEEK nanocomposite composite membrane for high performance and durable direct methanol fuel cells. **Solid State Ionics**, v. 353, p. 115318, 2020.

RATNER, B. D.; HOFFMAN, A. S.; SCHOEN, F. J.; LEMONS, J. E. **Biomaterials science: an introduction to materials in medicine**. USA: Elsevier, 2004.11 ISBN 008047036X.

SADOWSKA, J. M.; WEI, F.; GUO, J.; GUILLEM-MARTI, J.; LIN, Z.; GINEBRA, M.-P.; XIAO, Y. The effect of biomimetic calcium deficient hydroxyapatite and sintered β -tricalcium phosphate on osteoimmune reaction and osteogenesis. **Acta biomaterialia**, v. 96, p. 605-618, 2019.

SAERI, M.; AFSHAR, A.; GHORBANI, M.; EHSANI, N.; SORRELL, C. The wet precipitation process of hydroxyapatite. **Materials Letters**, v. 57, n. 24-25, p. 4064-4069, 2003.

SANTOS, F. S. F. D.; FERREIRA, V. P.; SÁ, M. D. D.; FOOK, M. V. L. Modificação da superfície do poli (éter-éter-cetona). **Matéria (Rio de Janeiro)**, v. 22, 2017.

SHIH, Y. R. V.; TSENG, K. F.; LAI, H. Y.; LIN, C. H.; LEE, O. K. Matrix stiffness regulation of integrin - mediated mechanotransduction during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. **Journal of bone and mineral research**, v. 26, n. 4, p. 730-738, 2011.

SHUE, L.; YUFENG, Z.; MONY, U. Biomaterials for periodontal regeneration: a review of ceramics and polymers. **Biomatter**, v. 2, n. 4, p. 271-277, 2012.

SILVA, L. A. J. D. Obtenção e caracterização de scaffolds de hidroxiapatita utilizando amido de milho como agente porogênico. 2012.

SILVA, R. D. P. D.; RAPOSO-AMARAL, C. A.; GUIDI, M. C.; RAPOSO-AMARAL, C. E.; BUZZO, C. L. Implantes de acrílico customizados para a reconstrução de defeitos extensos da calota craniana: uma abordagem de exceção para pacientes selecionados. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 44, p. 154-162, 2017.

STEVENS, M. M.; MARINI, R. P.; SCHAEFER, D.; ARONSON, J.; LANGER, R.; SHASTRI, V. P. In vivo engineering of organs: the bone bioreactor. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, n. 32, p. 11450-11455, 2005.

SURMENEVA, M. A.; IVANOVA, A. A.; TIAN, Q.; PITTMAN, R.; JIANG, W.; LIN, J.; LIU, H. H.; SURMENEV, R. A. Bone marrow derived mesenchymal stem cell response to the RF magnetron sputter deposited hydroxyapatite coating on AZ91 magnesium alloy. **Materials Chemistry and Physics**, v. 221, p. 89-98, 2019.

TARAFDER, S.; BOSE, S. Polycaprolactone-coated 3D printed tricalcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering: in vitro alendronate release behavior and local delivery effect on in vivo osteogenesis. **ACS Appl Mater Interfaces**, v. 6, n. 13, p. 9955-9965, 2014.

TEIXEIRA, C. M. L. C. Obtenção e caracterização de compósitos hidrogel/hidroxiapatita para uso dermatológico. 2013.

VAN DE VIJFEIJKEN, S. E.; MÜNKER, T. J.; SPIJKER, R.; KARSSEMAKERS, L. H.; VANDERTOP, W. P.; BECKING, A. G.; UBBINK, D. T.; BECKING, A.; DUBOIS, L.; KARSSEMAKERS, L. Autologous bone is inferior to alloplastic cranioplasties: safety of autograft and allograft materials for cranioplasties, a systematic review. **World neurosurgery**, v. 117, p. 443-452. e8, 2018.

VON WILMOWSKY, C.; VAIRAKTARIS, E.; POHLE, D.; RECHTENWALD, T.; LUTZ, R.; MÜNSTEDT, H.; KOLLER, G.; SCHMIDT, M.; NEUKAM, F. W.; SCHLEGEL, K. A. Effects of bioactive glass and β - TCP containing three - dimensional laser sintered polyetheretherketone composites on osteoblasts in vitro. **Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials**, v. 87, n. 4, p. 896-902, 2008.

WAN, T.; JIAO, Z.; GUO, M.; WANG, Z.; WAN, Y.; LIN, K.; LIU, Q.; ZHANG, P. Gaseous sulfur trioxide induced controllable sulfonation promoting biomineralization and osseointegration of polyetheretherketone implants. **Bioactive Materials**, v. 5, n. 4, p. 1004-1017, 2020.

WANG, H.; YU, C.; GAO, X.; WELTE, T.; MUSCARELLA, A. M.; TIAN, L.; ZHAO, H.; ZHAO, Z.; DU, S.; TAO, J. The osteogenic niche promotes early-stage bone colonization of disseminated breast cancer cells. **Cancer cell**, v. 27, n. 2, p. 193-210, 2015.

WANG, Y.; NI, M.; TANG, P. F.; LI, G. Novel application of HA - TCP biomaterials in distraction osteogenesis shortened the lengthening time and promoted bone consolidation. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 27, n. 4, p. 477-482, 2009.

WENZ, L.; MERRITT, K.; BROWN, S.; MOET, A.; STEFFEE, A. In vitro biocompatibility of polyetheretherketone and polysulfone composites. **Journal of biomedical materials research**, v. 24, n. 2, p. 207-215, 1990.

WILLIAMS, D. F. Specifications for innovative, enabling biomaterials based on the principles of biocompatibility mechanisms. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, p. 255, 2019.

WONG, J. Y.; BRONZINO, J. D. **Biomaterials**. CRC press, 2007. ISBN 0849378893.

WU, H.; LIU, T.; XU, Z.; QIAN, J.; SHEN, X.; LI, Y.; PAN, Y.; WANG, D.; ZHENG, K.; BOCCACCINI, A. R. Enhanced bacteriostatic activity, osteogenesis and osseointegration of silicon nitride/polyetheretherketone composites with

femtosecond laser induced micro/nano structural surface. **Applied Materials Today**, v. 18, p. 100523, 2020.

YAN, J.-H.; WANG, C.-H.; LI, K.-W.; ZHANG, Q.; YANG, M.; DI-WU, W.-L.; YAN, M.; SONG, Y.; BA, J.-J.; BI, L. Enhancement of surface bioactivity on carbon fiber-reinforced polyether ether ketone via graphene modification. **International journal of nanomedicine**, v. 13, p. 3425, 2018.

YANG, Y.; HE, C.; DIANYU, E.; YANG, W.; QI, F.; XIE, D.; SHEN, L.; PENG, S.; SHUAI, C. Mg bone implant: Features, developments and perspectives. **Materials & Design**, v. 185, p. 108259, 2020.

YAQUB, K. M.; MIN-HUA, C. A Review on role of biomaterials in biomedical field. **International Journal of Bio-Pharma Research**, v. 8, n. 9, p. 2788-2793, 2019.

YU, X.; TANG, X.; GOHIL, S. V.; LAURENCIN, C. T. Biomaterials for bone regenerative engineering. **Advanced healthcare materials**, v. 4, n. 9, p. 1268-1285, 2015.

ZANOTTI, B.; ZINGARETTI, N.; VERLICCHI, A.; ROBIONY, M.; ALFIERI, A.; PARODI, P. C. Cranioplasty: review of materials. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 8, p. 2061-2072, 2016.

ZHANG, D.; GEORGE, O. J.; PETERSEN, K. M.; JIMENEZ-VERGARA, A. C.; HAHN, M. S.; GRUNLAN, M. A. A bioactive “self-fitting” shape memory polymer scaffold with potential to treat cranio-maxillo facial bone defects. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 11, p. 4597-4605, 2014.

ZHANG, P.; LIU, X.; GUO, P.; LI, X.; HE, Z.; LI, Z.; STODDART, M. J.; GRAD, S.; TIAN, W.; CHEN, D. Effect of cyclic mechanical loading on immunoinflammatory microenvironment in biofabricating hydroxyapatite scaffold for bone regeneration. **Bioactive Materials**, v. 6, n. 10, p. 3097-3108, 2021.

ZHAO, M.; LI, H.; LIU, X.; WEI, J.; JI, J.; YANG, S.; HU, Z.; WEI, S. Response of human osteoblast to n-HA/PEEK—quantitative proteomic study of bio-effects of nano-hydroxyapatite composite. **Scientific reports**, v. 6, n. 1, p. 1-13, 2016.

ZHENG, J.; ZHAO, H.; OUYANG, Z.; ZHOU, X.; KANG, J.; YANG, C.; SUN, C.; XIONG, M.; FU, M.; JIN, D.; WANG, L.; LI, D.; LI, Q. Additively-manufactured PEEK/HA porous scaffolds with excellent osteogenesis for bone tissue repairing. **Composites Part B: Engineering**, v. 232, p. 109508, 2022.