

Cerâmicas de fosfatos de cálcio bifásicas: uma revisão: Uma Revisão

J. R. S. Farias^{1*}; G. K. G. Carvalho¹; A. N. S. Braga^{1,2}

¹Universidade Federal do Piauí – Av. Universitária, s/n, Teresina, PI, Brasil

²Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Materiais, Instituto Federal do Piauí, Teresina, PI, Brasil

*Josefarias2100@gmail.com

(Recebido em 20/04/2020; revisado em 10/08/2020; aceito em 07/10/2020)
(Todas as informações contidas neste artigo são de responsabilidade dos autores)

Resumo:

A necessidade de obtenção de biomateriais que detenham características indispensáveis para utilização na substituição/recuperação de defeitos ósseos, exige uma maior demanda de pesquisas que alcancem tais características. Entre os atuais biomateriais utilizados para essa finalidade, citasse as biocerâmicas, em especial as de fosfato de cálcio, como hidroxiapatita (HAp) e beta fosfato tricálcico (β -TCP). Atualmente, as pesquisas revelam que esses biomateriais podem ter suas propriedades melhoradas quando são utilizados de forma associada, originando um material denominado de fosfato de cálcio bifásico (BCP). Deste modo, este trabalho tem por objetivo fazer uma revisão de literatura abordando as pesquisas publicadas nos últimos cinco anos, em periódicos e em bancos de patentes, sobre cerâmicas de fosfato de cálcio bifásicas (BCP), constituídas pelas fases HAp e β -TCP. Os resultados evidenciaram que a junção das fases HAp e β -TCP é promissora, e têm sido, ainda, associadas a outros materiais, com aplicações principalmente na área de biomateriais.

Palavras-chave: Fosfatos de cálcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico.

Abstract:

The need to obtain biomaterials that have the characteristics essential for use in the replacement / recovery of bone defects, requires a greater demand for research that achieves these characteristics. Among the current biomaterials used for this, cite as bioceramics, especially as calcium phosphate, as hydroxyapatite (HAp) and beta-tricalcium phosphate (β -TCP). Currently, research reveals that these biomaterials can have their properties improved when used in combination, originating a material called biphasic calcium phosphate (BCP). Thus, this work aims to make a literature review addressing the research published in the last five years, in journals and in patent banks, on biphasic calcium phosphate ceramics (BCP), consisting of the phases HAp and β -TCP. The results showed that the combination of the HAp and β -TCP phases is promising, and has also been associated with other materials, with applications mainly in biomaterials.

Keywords: Calcium phosphates, hydroxyapatite, β -tricalcium phosphate.

1. Introdução

A busca pela substituição de tecidos ósseos lesionados remonta a idade antiga, tendo o primeiro relato sido no século XVII, quando se pesquisava implantar uma placa de ouro para reparar uma deformidade craniana. Desde então, distintos biomateriais são desenvolvidos para substituição/recuperação de partes lesadas do corpo humano [1].

Os biomateriais são definidos como todo e qualquer material, natural ou sintético, que atue nos tecidos ou órgãos substituindo um defeito ou função perdida dos mesmos [2]. Portanto, nas últimas décadas, houve um grande avanço no desenvolvimento de materiais biomédicos, incluindo vários materiais cerâmicos para reparo e reconstrução esquelética, tanto para aumento da expectativa de vida quanto para proporcionar uma melhora no convívio. Os materiais cerâmicos utilizados

para implantes médicos são chamados de biocerâmicos. A expansão em sua gama de aplicações médicas tem sido caracterizada por um aumento significativo no número de publicações e patentes no campo e em número cada vez maior de importantes conferências internacionais e reuniões temáticas [3].

A aplicação da biocerâmica se deve especialmente à sua bioatividade, apresentando uma capacidade de se aderir, como exemplo, ao tecido ósseo circundante ou ainda como substituto a fragmentos danificados do corpo humano [4]. Apesar dos variados tipos de biocerâmicas existentes, poucas são as que atualmente são utilizadas na clínica, pois para aplicações biológicas, devem ser inertes, biodegradáveis e bioativas. Os materiais inertes são biocompatíveis, causando respostas mínimas nos tecidos; os biodegradáveis são incorporados aos tecidos vizinhos, podendo ser degradados com o tempo e os bioativos estimulam o crescimento ósseo [5]. A cerâmica de fosfato de cálcio (CaP) é um material bem

estabelecido para cicatrização e reconstrução óssea [6], na qual, a característica mais importante dos fosfatos de cálcio como biomateriais é a semelhança com a parte inorgânica com matriz óssea.

As cerâmicas à base de CaP amplamente conhecidas, são a hidroxiapatita (HAp) e o β -fosfato tricálcico (β -TCP), esses vêm sendo amplamente utilizadas como substitutos dos tecidos esqueléticos devido à sua biocompatibilidade, osteocondutividade e similaridade com a fase apatita dos tecidos duros naturais [7,8]. No entanto, questões importantes a serem consideradas incluem: o nível de íons liberados, a investigação celular mais profunda, avaliação da qualidade, composição, ultraestrutura do tecido recém-formado, estudos em animais de grande porte in vivo e taxa de degradação otimizada [9]. Assim, diversos estudos sobre o uso desses biomateriais e constantemente novas alternativas e métodos inovadores vêm sendo buscados.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo realizar uma breve revisão da literatura, dos últimos cinco anos, sobre as pesquisas envolvendo fosfatos de cálcio bifásicos, compostos pela associação das fases hidroxiapatita e β - fosfato tricálcico.

2. Metodologia

A coleta de dados se deu através de busca eletrônica na base de dados Science Direct para pesquisa dos artigos e para pesquisa de patentes utilizou-se os bancos do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e do Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (USPTO). Os critérios de inclusão definidos foram: artigos de pesquisa sobre cerâmicas bifásicas de fosfatos de cálcio (cerâmicas BCP) constituídas pela junção das fases hidroxiapatita (HAp) e beta fosfato tricálcico (β -TCP), publicados nos últimos cinco anos, isto é, de 2016 até o momento da presente pesquisa.

Foram excluídos todos e quaisquer trabalhos que não se encaixam no escopo da pesquisa, tais como: artigos que não especificaram qual polimorfo do fosfato tricálcico foi utilizado para formação das cerâmicas bifásicas ou que utilizaram outro polimorfo que não o β -TCP para a síntese das cerâmicas bifásicas, como também os trabalhos que sintetizaram cerâmicas BCP sem a utilização das fases descritas, e por fim, foram excluídos os trabalhos que estudaram as fases isoladas, ou seja, só a HAp ou só o β -TCP.

Foram utilizadas como palavras-chave, no campo de busca, os seguintes descritores: BCP *ceramics*, *hydroxyapatite and beta tricalcium phosphate and biphasic calcium phosphate ceramics*.

3. Biocerâmicas de fosfatos de cálcio

As biocerâmicas podem ser consideradas como uma classe de cerâmicas inorgânicas e não metálicas de origem natural ou sintética, usadas para reparo e regeneração de partes doentes e danificadas do sistema musculoesquelético e anomalias periodontais [10]. Tais cerâmicas são classificadas como biomateriais que são

definidos como materiais que possuem algumas propriedades novas que os torna apropriados para entrar em contato imediato com o tecido vivo, sem provocar uma reação de rejeição imune adversa [11].

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 primeira biocerâmica que teve uso intenso foi a alumina (Al_2O_3), bioinerte, biocompatível e possuindo uma elevada resistência mecânica, sendo indicada assim para finalidades ortopédicas [12]. Outras importantes cerâmicas também ganharam importância como a zircônia (ZrO_2) [13], o dióxido de titânio (TiO_2) [14], os fosfatos de cálcio [3] e as vitrocerâmicas [15] formadas por composições à base de silicatos.

As biocerâmicas à base de fosfato de cálcio se sobressaíram das demais, principalmente devido sua semelhança química e cristalográfica com o osso humano [16]. Como resultado, além de não serem tóxicas, são biocompatíveis, não são reconhecidos como materiais estranhos no corpo e o mais importante, 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 [3]. Outras principais razões para o sucesso do uso dos biomateriais de fosfato de cálcio para substituição óssea é a facilidade de manipulação e moldagem, sem que haja necessidade de forma prévia ao implante, adaptando-se totalmente à forma da cavidade óssea e por não aquecerem durante o processo de endurecimento, evitando a necrose tecidual no sítio de implantação [1].

Entre as biocerâmicas de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita e o β -fosfato tricálcico (β -TCP) recebem destaque na área de pesquisa por apresentarem propriedades de osteointegração e biocompatibilidade, aumentando o interesse na produção destes materiais, com ampla utilização nas áreas médicas e odontológicas [17-20]. Assim, o aperfeiçoamento e associação desses fosfatos tem sido objeto de estudo na busca de uma maior atividade biológica, maior viabilidade celular, proliferação celular e capacidade de impressão.

3.1 Hidroxiapatita (Hap)

A hidroxiapatita é um fosfato de cálcio hidratado do grupo mineral das apatitas de formulação química $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ com razão molar Ca/P estequiométrica de 1,67. Todavia, outras composições estáveis podem ter esta razão estendida para aproximadamente 1,5 [18,21]. A hidroxiapatita pura cristaliza-se na forma monoclinica em temperaturas até 250°C; entretanto acima desta temperatura ocorre transição da forma monoclinica para a forma hexagonal com grupo espacial P63/M, onde P indica que é um

sistema hexagonal primitivo, ou seja, $\alpha = \beta = 9,43 \text{ \AA}$, $c = 6,88 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$ e $\gamma = 60^\circ$. É caracterizada por uma simetria perpendicular a três eixos "a" equivalentes (a1, a2, a3), formando ângulos de 120° entre si [22-25]. A célula unitária hexagonal da hidroxiapatita contém 10 íons cálcio localizados em sítios não equivalentes, quatro no sítio I (Ca1) e seis no sítio II (Ca2). Os íons cálcio no sítio I estão alinhados em colunas, enquanto os íons cálcio do sítio II estão em triângulo equilátero perpendicular à direção c da estrutura. Os cátions do sítio I estão coordenados a 6 átomos de oxigênio pertencentes a diferentes tetraedros de PO₄⁻ e também a três outros átomos de oxigênio relativamente distantes. A existência de dois sítios de íons cálcio traz consequências importantes para a hidroxiapatita que contém impurezas catiônicas, pois suas propriedades estruturais podem ser afetadas dependendo do sítio ocupado pelo cátion da impureza [26].

Os átomos de cálcio e fósforo formam um arranjo hexagonal no plano perpendicular ao eixo cristalino de mais alta simetria. As colunas constituídas pelo empilhamento de triângulos equiláteros de íons óxidos (O²⁻) e de íons cálcio (Ca²⁺) estão ligados entre si por íons fosfato. Os átomos de oxigênio dos íons hidroxila estão situados a $0,9^\circ$ abaixo do plano formado pelos triângulos de cálcio e a ligação O-H forma um ângulo de aproximadamente 30° com a direção c. Dos quatro átomos de oxigênio que constituem os grupos fosfatos, dois estão situados em planos perpendiculares à direção C e os outros dois são paralelos a esta direção [26].

A Figura 1 representa a célula unitária da estrutura hexagonal com o grupo espacial P6₃/M [27] e dimensões celulares $\alpha = \beta = 9,43 \text{ \AA}$, e $c = 6,88 \text{ \AA}$, com volume de célula unitária de $V = 0,5288 \text{ nm}^3$ e $\alpha = \beta = 90^\circ$ [28].

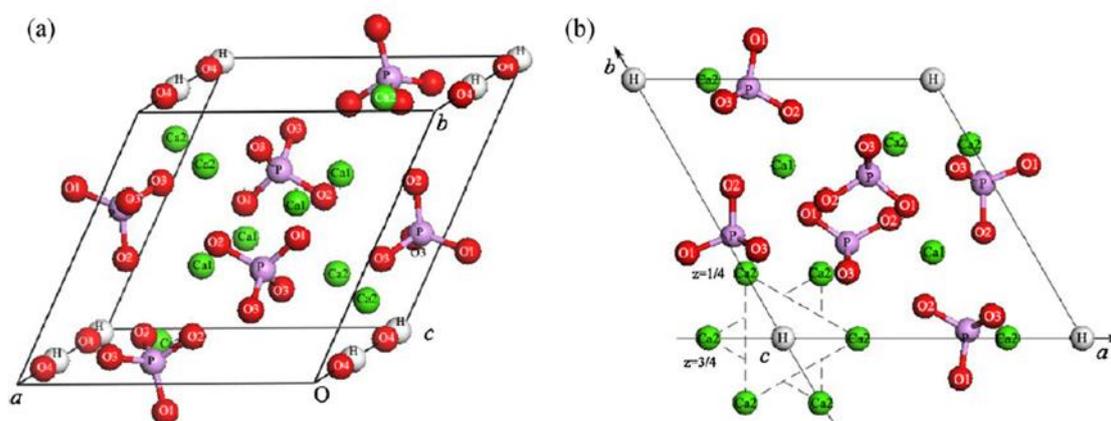


Figura 1 - Célula unitária do cristal HAp: vista lateral (a) e vista superior (b) [27].

Uma propriedade característica da hidroxiapatita é sua habilidade para sofrer substituições isomorfas (iso ou heteroiônica), que pode ser definido como uma substituição de um íon por outro em uma rede cristalina sem rompimento da estrutura original [29-30]. Sua estrutura cristalina lhe confere uma de suas mais importantes propriedades, a facilidade de substituições catiônicas e aniônicas, sendo referida como capaz de incorporar metade dos elementos da tabela periódica em sua estrutura [25]. Íons Ca²⁺ podem ser substituídos por um grande número de cátions metálicos mono e divalentes, tais como K⁺, Na⁺, Mg²⁺, Mn²⁺, Ni²⁺, Co²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Pb²⁺, Cd²⁺, Fe²⁺, e íons trivalentes de elementos terra rara [30]. Íons PO₄³⁻ podem ser substituídos por íons AsO₄³⁻, SO₄²⁻, CO₃²⁻, SiO₄⁴⁻, VO₄³⁻ e íons OH⁻ por íons CO₃²⁻, F⁻, Cl⁻ [29]. Todas as substituições podem alterar a cristalinidade, os parâmetros de rede, as dimensões dos cristais, a textura superficial, a estabilidade e a solubilidade da HAp que, por sua vez, alteram a degradação e o comportamento in vivo [29-43].

Devido à semelhança química entre a HAp e o tecido ósseo, ela alcança uma melhor osseointegração entre o implante e o tecido hospedeiro e a vida útil do implante

pode ser prolongado [44]. Dependendo do modo de preparação da HAp, essa pode variar suas propriedades, possibilitando sua utilização em diversas aplicações, além das biomédicas [45]. A HAp é muito popular como material de revestimento de implantes, [44] transportador de drogas quimioterápicos e antibióticos [46], catálise [47], agente descontaminante de águas residuais e solos contaminados, além de outras aplicações como produção de biodiesel [47], mas também pode ser utilizada no campo de pesquisas de engenharia de tecidos [48] entre outros campos semelhantes.

3.1 Fosfato Tricálcico (TCP)

O fosfato tricálcico (Ca₃(PO₄)₂, TCP), é um dos fosfatos de cálcio mais importantes utilizados como biomateriais devido à sua biocompatibilidade, sua bioatividade in vivo, sua biorreabsorvibilidade e sua osteocondutividade [49-51]. Existem quatro polimorfos do TCP: uma fase romboédrica estável até temperaturas próximas a $1125 \text{ }^\circ\text{C}$ denominada de fase beta (β -TCP); uma fase monoclinica, estável na faixa de temperatura entre 1125 a $1430 \text{ }^\circ\text{C}$ chamada de fase alfa (α -TCP); uma fase de alta temperatura (acima de $1430 \text{ }^\circ\text{C}$), denominada

de super alfa ou alfa (α' -TCP); e a fase γ que é obtida em elevadas pressões [52,53].

O β - fosfato tricálcico (β -TCP) é estável à temperatura ambiente e se transforma reconstrutivamente em fosfato α -tricálcico (α -TCP) entre as temperaturas 1.185 e 1.430°C, que é retido na forma metaestável durante o resfriamento até a temperatura ambiente [54]. A Forma α' - TCP e γ -TCP são formadas sob temperaturas acima de 1.430°C e sob altas pressões, respectivamente, todavia, essas fases não possuem interesse, uma vez que se torna difícil para elas atingirem uma única fase devido à sua metaestabilidade [55,56].

Não existe uma temperatura exata para a obtenção de cada uma dessas fases, porém, de uma forma geral, o β -TCP é obtido a partir de 650°C, temperaturas mais baixas que as de obtenção do α -TCP, porém o β -TCP é menos biocompatível e menos biorreabsorvível que este último [57]. O β -TCP com formulação química $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ e relação molar estequiométrica $\text{Ca/P} = 1,5$, cristaliza-se no grupo espacial romboédrico R3c, seus parâmetros de células unitários são $a=b=10,4352 \text{ \AA}$, $c=37,4029 \text{ \AA}$, $\alpha=\beta=90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ [55,58-59]. A figura 2 representa a estrutura cristalina do β -TCP.

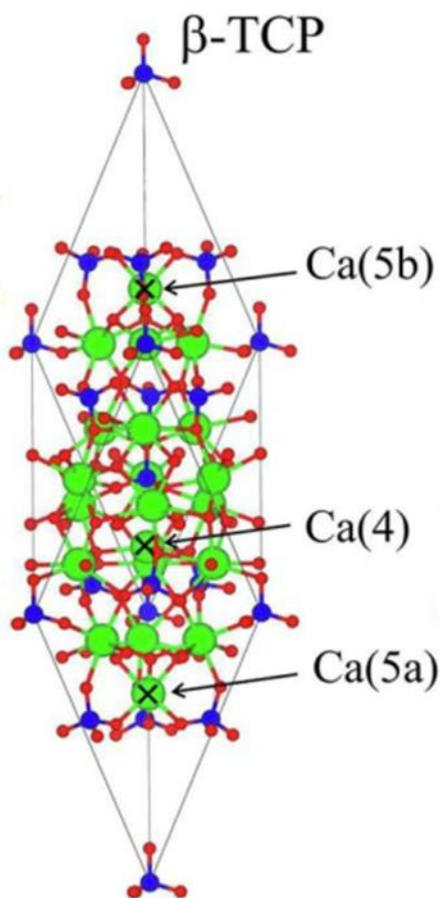


Figura 2 - Estrutura cristalina romboédrica do β -TCP contendo 91 átomos ($\text{Ca}_{21}\text{P}_{14}\text{O}_{56}$) [60].

A transformação de β -TCP para α -TCP tem início em temperaturas por volta de 1200°C, onde tais temperaturas são muito influenciadas por diversos fatores, tais como o processo de obtenção do TCP e, conseqüentemente, a quantidade de impurezas neles contida, o que dificulta a padronização e a determinação de temperaturas específicas para o TCP. Para cada nova forma de obtenção dos pós de TCP, podem-se encontrar variações na temperatura de transição de fases [17].

Devido às suas ótimas propriedades, os fosfatos tricálcicos têm sido estudados exaustivamente sobre diversas perspectivas, desde alterações químicas a modelos estruturais. A grande maioria dos estudos tem como objetivo otimizar sua reatividade e suas propriedades mecânicas em conjunto com as outras necessidades a fim de aumentar ainda mais a gama de aplicação destes materiais [17, 61-71].

4. Cerâmicas de fosfatos de cálcio bifásicas de HAp/ β -TCP (BCP)

Pesquisas têm mostrado que a combinação de fases de fosfato de cálcio, conhecidos como fosfato de cálcio bifásicos (BCP, biphasic calcium phosphates), é uma alternativa promissora para o desenvolvimento de materiais com taxa de biodegradabilidade controlada [72].

A composição de uma cerâmica bifásica é constituída pela associação de duas composições físicas, compostas por estruturas cristalinas ou amorfas diferentes, formando assim um biomaterial híbrido. Essa associação busca obter composições com características diferenciadas dos biomateriais convencionais nos níveis microestruturais e nanoestruturais, como microporosidade aberta, elevada área superficial de grãos e microporos com tamanho adequado. Deste modo, desenvolveu-se uma cerâmica bifásica formada pela composição HAp/ β -TCP, com o intuito de aperfeiçoar o controle de dissolução de íons Ca^{+} e P^{-} nos processos biológicos de neoformação óssea [73]. Em comparação com a biocerâmica β -TCP, a hidroxiapatita é bastante estável em condições fisiológicas e menos solúvel em meio aquoso, daí a sua baixa cinética de reabsorção [18].

Assim, quanto maior a proporção de β -TCP em uma formulação bifásica contendo HAp e β -TCP, maior será a biodegradabilidade da biocerâmica [74]. A dissolução mais rápida do β -TCP em meio fisiológico facilita a precipitação de HAp carbonatada, similar ao osso biológico, na interface osso/implante [75], capaz de favorecer uma rápida formação óssea e uma melhor ligação com o osso [72].

Na preparação da BCP formada pela mistura de hidroxiapatita e β -fosfato tricálcico a relação ótima entre Hap e β -TCP dependerá da aplicação particular. Desse modo, as condições de síntese a partir do precursor de fosfato de cálcio não estequiométrico influenciam na relação Hap/ β -TCP da biocerâmica bifásica [76]. Já foi comprovado que as formulações de fosfato de cálcio são biocompatíveis, osteocondutivas e osteoindutivas. No caso de implantes à base de BCPs constituídas de Hap e β -TCP, uma microporosidade com poros menores a 10

µm e uma macroporosidade interconectada maior a 100 µm resulta em propriedades de alta osteocondutividade e osteoindutividade. Além disso, essas BCPs são seguras e com comportamento previsível tanto em testes in vivo e in vitro, como em modelos clínicos [74].

O BCP apesar de ser material de escolha em vários procedimentos de reparo ósseo ortopédico e maxilofacial, ainda detém algumas limitações. Até o momento, as propriedades físico químicas ideais do BCP para aplicações ósseas não chegaram a um padrão definido. Isso está relacionado principalmente à falta de protocolos de estudo padrão dos biomateriais, especialmente no que diz respeito às suas caracterizações e aplicações clínicas [77]. A presença de β-TCP na fase de HAp em pequena quantidade é útil podendo melhorar as propriedades bioativas e biorreabsorvíveis de HAp. No entanto, a quantidade excessiva de β-TCP na HAp estaria contribuindo com redução da resistência mecânica dos biomateriais [78]. O estudo do Hap/β-TCP bifásico ainda está nos estágios iniciais da investigação e mais pesquisas podem ser consideradas para serem usadas no corpo humano como biomaterial [79].

A Tabela 1 apresenta um breve levantamento dos dados obtidos acerca das patentes existentes até o momento da presente pesquisa, nos bancos de dados de busca de patentes do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) e do Escritório de Patentes e Marcas dos Estados Unidos (USPTO).

Tabela 1 - Resumo das patentes cadastradas nos bancos de patentes INPI e USPTO sobre cerâmicas bifásicas de HAp/β-TCP.

Título	Número da Patente
Processo de obtenção de pastilhas porosas de hidroxiapatita e fosfato tricálcico, pastilhas assim obtidas e uso delas.	BR 10 2012 029104 5
Processo de obtenção de esponjas de hidroxiapatita e fosfato tricálcico esponjas assim obtidas e uso delas.	BR 10 2012 032608 6
Processo de produção de esferas biocerâmicas.	BR 10 2012 032429 6
<i>Inorganic and organic composition for treatment of bone lesions.</i>	5,273,964
<i>Alpha-TCP/HAP biphasic cement and its preparing process.</i>	6,338,752
<i>Method for preparing biocompatible and biodegradable biomaterials based on collagen and granules of hydroxyapatite/beta-tricalcium phosphate for use in surgery, and biomaterials thus obtained.</i>	9,415,091
<i>Producing calcium phosphate compositions.</i>	9,776,869

Obeve-se um total de 45 artigos analisados e citados a respeito de cerâmicas bifásicas de fosfatos de cálcio constituídas pelas fases hidroxiapatita e beta fosfato tricálcico, onde o ano com maior número de publicações foi 2017, responsável por 11 artigos, seguido do ano de 2020, que até o momento da presente pesquisa somaram 10 artigos. A figura 3 representa a relação entre a quantidade de artigos, bem como o ano de suas publicações.



Figura 3 - Número de artigos por ano

Percebe-se através do gráfico que o ano de 2020 têm sido promissor no número de trabalhos envolvendo cerâmicas bifásicas, dada a quantidade de publicações realizadas até o mês de agosto de 2020. Portanto, nota-se que há um aumento na quantidade de publicações voltadas para cerâmicas BCP no decorrer dos últimos anos, enfatizando a importância e o interesse da comunidade científica nessa promissora biocerâmica.

A seguir é apresentado o levantamento bibliográfico, feito na base de dados Science Direct sobre os artigos publicados nos últimos cinco anos sobre as cerâmicas bifásicas de HAp/β-TCP.

Ibrahim et al. [80] estudaram os efeitos de bioatividade e adesão do fosfato de cálcio silício-bifásico (Si-BCP) em osteoblastos humanos in vitro, uma vez que a presença do silício (Si) em muitos materiais biocompatíveis e bioativos demonstra melhorar a adesão celular dos osteoblastos, a proliferação e regeneração óssea devido ao seu papel no processo de mineralização em torno de implantes. Os resultados foram comparados com cerâmicas bifásicas (BCP) sem substituição por Si. Os resultados mostraram que a presença do Si induz rápida nucleação em direção à mineralização da apatita, afeta a superfície, revelando uma superfície mais áspera em comparação com o BCP, alterando a morfologia do material, a proliferação celular e a adesão celular. A viabilidade celular não demonstrou efeito citotóxico e denotou que o Si-BCP promoveu boa adesão e proliferação celular inicial, concluindo que o BCP incorporado com Si tem potencial significativo para aplicações de regeneração óssea.

He et al. [81] compararam a resposta in vivo de cerâmicas robustas compostas de carbonato de cálcio (CC/PG) ao da cerâmica bifásica porosa de fosfato de cálcio (BCP), usando um fêmur de coelho como modelo de enxerto de tamanho crítico. Os resultados mostraram

que, quando implantado para estudo in vivo, o CC/PG apresentou menor regeneração óssea e degradação do material que o BCP na fase inicial de implantação. Todavia, para tempos de implantação mais prolongados, o incremento de formação óssea e a degradação do material do CC/PG foram acentuadamente maiores comparados o BCP. Desse modo, o CC/PG pode, portanto, ser considerado um potencial material de enxerto ósseo, podendo ser utilizado no futuro como biomaterial.

Tang et al. [82] estudaram a biocompatibilidade de scaffolds sintetizados a partir do fosfato de cálcio bifásico poroso com poros de diferentes tamanhos. Os resultados mostraram que o diâmetro dos poros dos scaffolds pode ser controlado ajustando-se a quantidade de surfactantes. Além disso, os scaffolds mostraram desempenho favorável de degradabilidade biológica no fluido corporal simulado (SBF) em um período de 49 dias exibindo ainda proliferação notável em um ambiente com extratos de scaffolds e uma morfologia de espalhamento favorável em sua superfície, especialmente nos scaffolds de diâmetros compreendidos entre 100 a 200 μm de diâmetro. Portanto, esses os scaffolds de cerâmicas bifásicas podem atender aos requisitos essenciais tendo como aplicação a regeneração do tecido da dentina.

Rustom et al. [83] avaliaram a capilaridade induzida por microporos na regeneração óssea in vivo através da quantificação da distribuição de implantes de scaffolds de BCP implantados em mandíbulas de suínos por um período de três semanas. Os resultados mostraram que a distribuição óssea foi mais homogênea nos scaffolds com capilaridade induzida por microporos ativos (MP-Dry) do que em scaffolds com a capilaridade dos microporos suprimida (MP-Wet), embora não tenha sido observada diferença significativa nas frações médias de volume ósseo para os dois grupos analisados. Os resultados deste estudo mostraram claramente que a capilaridade melhora a capacidade de distribuição óssea em macroporos de scaffolds.

He et al. [84] investigaram os efeitos do cloreto de sódio (NaCl) utilizado como aditivo na composição das fases, estrutura dos poros e propriedades mecânicas das cerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio (BCP) preparadas pelo método de moldagem por congelamento. Os resultados mostraram que a adição de NaCl promoveu a transformação da fase beta fosfato tricálcico (β -TCP) na fase hidroxiapatita, o grupo OH na fase hidroxiapatita foi parcialmente substituído pelo íon cloreto. Devido ao aumento da fração de massa de NaCl de 0 para 3%, a porosidade do BCP caiu de 77,76% para 60,22%, a largura média dos poros dendríticos aumentou de 74,37 à 111,27 μm e a resistência à compressão alcançou um aumento de três vezes. Desse modo, concluiu-se que o NaCl é um aditivo eficaz para ajustar a estrutura e a propriedade das cerâmicas porosas preparadas por congelamento.

Albayrak [85] foi pioneiro no estudo de biocerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio dopadas com boro, a partir de uma mistura de hidroxiapatita misturada

com boro (BHA) e β -TCP em diferentes proporções, onde foram investigados os efeitos dos diferentes teores de boro e as diferentes temperaturas de sinterização na sinterabilidade dos produtos. Os resultados verificaram que à medida que o conteúdo de boro usado no estágio de precipitação aumenta, o conteúdo de β -TCP da razão BHA/ β -TCP aumenta, mas a sinterabilidade, a densidade e a microdureza se deterioram. Todavia, à medida que a temperatura de sinterização aumenta, o conteúdo de β -TCP, a densidade e a microdureza das amostras aumentam e a sinterabilidade melhora.

Fakhraei et al. [86] sintetizaram um compósito utilizando cerâmicas bifásicas de hidroxiapatita e beta fosfato tricálcico como fase matriz e nanopartículas de zircônia estabilizada com ítria como agente de reforço, com o objetivo de melhorar as propriedades mecânicas do BCP. Os resultados mostraram que o valor máximo de tenacidade à fratura de 2,11 Mpa é o dobro do valor da tenacidade do BCP puro, concluindo que a combinação descrita melhora as propriedades mecânicas, especialmente em termos de fratura e dureza.

Silva et al. [87] sintetizaram cerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio pelo método de co-precipitação a partir do β -TCP e Hidroxiapatita ambas dopadas com európio, avaliando as estruturas cristalinas e propriedades fluorescentes a depender do pH da solução inicial. Os resultados mostraram que a fase β -TCP apresentou uma forte emissão vermelha inesperada em 610–620 nm e uma banda secundária em 590–600 nm, concluindo que a área de emissão integrada da fase β -TCP é quase 20 vezes maior do que a fase hidroxiapatita para a mesma concentração do íon európio. Desse modo, a pesquisa revelou a potencial aplicação do β -TCP dopado com európio como biomarcador para aplicações médicas ou atuando na liberação e direcionamento de drogas com base em suas propriedades luminescentes.

Gomes et al. [88] descreveram o mecanismo de modelagem em escala atômica de biocerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio (BCP) dopadas com ferro (Fe), onde foram observadas três composições diferentes de BCP, dependendo da temperatura de sinterização. Os resultados mostraram que o mecanismo de dopagem com Fe é muito próximo do mecanismo de dopagem com zinco (Zn), e para temperaturas superiores a 1000 $^{\circ}\text{C}$, o BCP é composto exclusivamente por hidroxiapatita dopada com ferro, com alguns cátions férricos localizados em uma superfície pouco cristalizada.

Marques et al. [89] sintetizaram pós bifásicos de HAp e β -TCP pelo método de precipitação, com substituições de Ca^{2+} por íons prata, cobre, zinco e estrôncio, com o objetivo de melhorar o desempenho biológico geral (efeito antimicrobiano e proliferação estimulada de osteoblastos) de materiais de enxerto ósseo. Os resultados comprovaram que apenas os íons estrôncio foram totalmente incorporados nas fases HAp e β -TCP, a biocompatibilidade com células pré-osteoblásticas foi comprovada para todos os pós sintetizados, somente os pós dopados com prata exibiram atividade antimicrobiana contra a bactéria *S. Aureus*,

enquanto pós dopados com cobre e zinco não apresentaram nenhum efeito antimicrobiano.

Marques et al. [90] sintetizaram scaffolds porosos de fosfato de cálcio por impressão 3D a partir de pós bifásicos (hidroxiapatita + TCP), não dopados e co-dopados com estrôncio e prata, avaliando as propriedades mecânicas, antimicrobianas e osteoblásticas. Os resultados demonstraram que resistência à compressão dos scaffolds foi comparável ou até maior que a do osso esponjoso, a co-dopagem dos pós iniciais com Sr e Ag aumentou a força mecânica dos scaffolds, conferiu boa atividade antimicrobiana contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichiacoli*, não induziu efeitos citotóxicos nas células humanas do tipo MG-63 e o pó co-dopado foi mais eficaz na indução da proliferação pré-osteoblástica.

Huang et al. [91] investigaram o efeito do tratamento da cerâmica bifásica de fosfato de cálcio (BCP) com fluido corporal simulado (SBF) e albumina sérica bovina (BSA) quanto a bioatividade in vitro, comparando os resultados com osteoblastos cultivados em BCP sem tratamento. Os resultados mostraram que o tratamento aumentou significativamente o crescimento celular indicando que o tratamento com BSA e SBF é importante para o BCP antes da aplicação clínica.

Fakhraei et al. [92] avaliaram as propriedades mecânicas de substitutos ósseos substituídos por fosfato de cálcio bifásico (BCP) reforçados com nanozircônia (PSZ) sinterizados em um forno elétrico por irradiação de microondas. Os resultados concluíram que a combinação de nanopartículas de PSZ (como agente de reforço) com BCP (como a fase da matriz) melhora as propriedades mecânicas, especialmente nos termos de resistência à fratura, independentemente dos métodos de sinterização; para o método de sinterização por microondas, a tenacidade máxima à fratura foi obtida pela incorporação de 1% em volume de nanopartículas de PSZ ao BCP; as nanopartículas de PSZ facilitaram a transformação de HAp em β -TCP; melhoraram a densidade dos compostos BCP/PSZ por causa de sua alta eficiência energética e a adição de PSZ ao BCP levou à formação de uma fase intermediária de zirconato de cálcio no processo de sinterização.

Ramezani et al. [93] sintetizaram scaffolds altamente porosos a partir de fosfato de cálcio bifásico conjugado com várias quantidades de dióxido de titânio nanoestruturado através do método de suporte de espaço, avaliando os efeitos da composição nas propriedades mecânicas, na bioatividade, biodegradabilidade e citotoxicidade. De acordo com os resultados o aumento na quantidade de dióxido de titânio de 0 a 15% em peso nos scaffolds aumentou a bioatividade, biodegradabilidade e resistência à compressão, onde o scaffold contendo 15% em peso de dióxido de titânio promoveu significativamente a viabilidade celular e a adesão celular em comparação com o scaffold com composição 0% de dióxido de titânio. Diante dos resultados, o estudo sugere que os scaffolds sintetizados poderiam ser potencialmente utilizados na engenharia tecidual.

You et al. [94] analisaram o efeito da combinação de macro/microporos na bioatividade do scaffold de fosfato de cálcio bifásico. Os resultados mostraram que os scaffolds modificados melhoraram a resposta celular, como disseminação, proliferação e diferenciação celular, onde a maior taxa de resposta celular foi do scaffold com distribuição uniforme de microporos em sua superfície variando de 1 a 5 μ m de diâmetro. Em resumo, esses resultados indicam que macro e microporos combinados têm um efeito sinérgico nas funções celulares.

Zhu et al. [95] analisaram a biocompatibilidade de cerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio produzidas a partir das espinhas de três espécies diferentes de peixe (*Salmo salar*, *Anoplopoma fimbria* e *Sardinha*). Os resultados concluíram que o material não apresentou citotoxicidade óbvia, a cerâmica bifásica resultante contém grande quantidade de β -TCP retendo a hidroxiapatita carbonatada onde o grão BCP produzido teve tamanho uniforme, alto grau de cristalinidade e estrutura nano-mesoporoso natural uniformemente distribuída. Com base no estudo acredita-se que as três espécies de peixes têm potencial para serem preparados como matéria-prima para scaffolds ósseos biocerâmicos porosos, que terão boas perspectivas de aplicação como biomateriais.

Zhang et al. [96] sintetizaram scaffolds de cerâmicas porosas bifásicas de fosfato de cálcio (Hap/ β -TCP) fabricadas pelo método de modelagem de gelo usando whiskers de hidroxiapatita deficiente em cálcio e fosfato biovidro, avaliando os efeitos na estrutura dos poros. Os resultados mostraram que os scaffolds fabricados mostraram uma estrutura de poros unidirecional uniforme, e os poros eram paralelos a direção de transferência de calor. Os whiskers de Hap tiveram boa dispersibilidade, e a adição dos whiskers não afetou gravemente a orientação dos poros nos andaimes. A adição de fosfato biovidro como aglutinante reduziu com sucesso a temperatura de calcinação dos andaimes e acelerou a transformação da fase Hap deficiente em cálcio para β -TCP, resultando assim em uma composição bifásica HA / TCP do andaime.

Prosolov et al. [97] depositaram revestimentos de fosfato de cálcio bioativo por pulverização catódica de magnetron de rádio-frequência em cerâmicas bifásicas de hidroxiapatita e beta fosfato tricálcico, visando propor a possibilidade de manipulação da estrutura e composição elementar dos revestimentos por meio da variação na composição dos alvos bifásicos. Os resultados mostraram que o aumento na proporção de TCP na mistura alvo leva à diminuição do tamanho médio dos elementos estruturais de superfície, o esgotamento do conteúdo de cálcio dos alvos bifásicos em conexão com o número de ciclos de sputtering, está correlacionado com o aumento do conteúdo TCP, onde o conteúdo de Ca nos revestimentos aumenta na mesma proporção, concluindo que a estrutura, composição e a morfologia dos revestimentos podem ser controlados pela variação na composição dos alvos bifásicos.

Wang et al. [98] Analisaram se o uso de cerâmicas bifásicas porosas osteoindutoras poderia induzir

mudanças no padrão de secreção de citocinas de macrófagos e, subsequentemente, o efeito na migração e diferenciação osteoblástica das células-tronco mesenquimais (MSCs). O estudo demonstrou que as cerâmicas bifásicas e seus produtos de degradação promoveram a secreção de citocinas inflamatórias e o crescimento dos macrófagos, desempenhando um papel positivo na migração e diferenciação osteoblástica das MSCs, concluindo-se que a reação inflamatória causada por um biomaterial, bem como por seus produtos de degradação podem ser correlacionados com as propriedades osteoindutivas do biomaterial.

Touri et al. [99] sintetizaram scaffolds de fosfato de cálcio bifásico pela técnica de montagem de gravação direta (robocasting), revestidos com diferentes proporções de peróxido de cálcio (CPO) utilizado como agente liberador de oxigênio, encapsulado em uma policaprolactona (PCL) por meio de revestimento por imersão usado para produção in situ de oxigênio em implantes. Os resultados mostraram que o comportamento de liberação de oxigênio foi sustentado e depende da concentração de CPO encapsulado na matriz de revestimento PCL, onde os scaffolds revestidos com 3% de CPO no sistema de revestimento poderiam fornecer um grande potencial para promover o crescimento ósseo, melhorando a viabilidade das células osteoblásticas e a proliferação sob condições hipóxicas, podendo desempenhar um papel significativo na engenharia tecidual.

Tavakkoli-Gilavan et al. [100] analisaram o comportamento de biomineralização de cerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio depositadas em substratos de aço inoxidável pelo método de deposição eletroforética visando utilização como camadas de ligação em implantes médicos. Os resultados mostraram que a amostra de HAp representa um filme mais espesso com porosidade mais apropriada em comparação com a amostra TCP, que se deve principalmente ao menor tamanho de partícula, maior dispersibilidade, constante dielétrica mais alta da mídia e menor viscosidade da mídia, traduzindo-se em maior mobilidade eletroforética e, portanto, maior densidade de corrente. A biomineralização ocorre em todas as amostras, onde verificou-se também que o ritmo desses fenômenos é totalmente dependente da relação HAp/TCP onde a amostra mais apropriada em termos de biomineralização foi a que continha 25% de HAp e 75% de TCP. Concluindo que este tipo de revestimento pode ser simplesmente aplicado em todos os implantes ortopédicos pelo método de deposição eletroforética podendo levar à imediata cicatrização e enxerto devido à sua biomineralização aprimorada.

Wang et al. [101] sintetizaram scaffolds porosos de BCP com componentes macroporosos altamente interconectados e revestidos de nano hidroxiapatita (nHA). Os resultados mostraram que comparado ao BCP, o scaffold revestido com nHA pode aumentar a adsorção de proteínas e formar apatita óssea promovendo a adesão e proliferação celular, indicando que o scaffold de BCP revestido com nHA exibiu biocompatibilidade e

bioatividade superior, demonstrando ser um grande promissor ao servir como enxerto ósseo.

Behera et al. [102] depositaram filmes de BCP na liga alfa-beta-titânio (Ti-6Al-4V) através do processo de pulverização por magnetron via radiofrequência, analisando as propriedades e a bioatividade in vitro. Os resultados mostraram que todos os filmes de BCP possuíam proporção semelhante de HAp e β -TCP. A média do tamanho do grão aumentou de 48 para 379 nm com a espessura do filme devido a coalescência e aglomeração de partículas, a molhabilidade da liga melhorou significativamente com a deposição do filme BCP, devido à natureza hidrofílica do BCP, a bioatividade in vitro resultou em pequenas partículas globulares e elípticas semelhantes à superfície de todos os filmes BCP, indicando que os filmes de revestimento possuem bioatividade e um aumento notável em porcentagem de peso em toda superfície do filme. Os autores concluíram que a pulverização dos filmes de BCP melhorou a bioatividade da liga de titânio, podendo ser aplicado em aplicações artificiais de ossos e dentes.

Abueva et al. [103] projetaram um grânulo multicanal de fosfato de cálcio bifásico consistindo de 60% de hidroxiapatita e 40% de beta fosfato tricálcico utilizado como carreador de células, sendo investigado por sua capacidade de servir como uma plataforma estável para adesão de células-tronco mesenquimais. Os resultados demonstraram boa fixação celular e espalhamento dos grânulos nos multicanais, não inibindo a diferenciação osteogênica, indicando interação entre a célula e o scaffold, mostrando potencial para serem utilizados como veículo de entrega de células-tronco mesenquimais pré-diferenciadas para aplicações regenerativas ósseas

Wahab et al. [104] analisaram a genotoxicidade de cerâmicas bifásicas de porosidade modificada (65%) nas células da polpa dentária humana visando avaliação de segurança antes da comercialização, por meio dos ensaios Cometa e Ames. Com base nos resultados de citotoxicidade, do ensaio Cometa e a avaliação de mutagenicidade com base no teste de Ames indicaram que o BCP de porosidade modificada não induziu nenhum efeito genotóxico. Portanto, pode-se inferir que cerâmicas bifásicas de HAp e β -TCP de porosidade modificada não apresentam efeitos genotóxicos nas presentes condições de teste, concluindo que este estudo apresenta informações importantes para a avaliação correta dos riscos potenciais em relação à exposição deste material cerâmico.

Khiri et al. [79] relataram a formação de cerâmicas bifásicas a partir de potenciais fontes de resíduos de cálcio sinterizadas sob diferentes temperaturas, avaliando a transformação da fase única de HAp em BCP. Os resultados mostraram que o aparecimento das duas fases foi detectado quando a temperatura de sinterização foi superior a 1200 °C devido atingir a temperatura máxima de estabilidade da HAp. Além disso, a microdureza aumentou à medida que a temperatura de sinterização aumentou e a maior dureza foi registrada a 1200 °C, no entanto, a dureza mostrou

decréscimo quando a temperatura de sinterização continuou a subir para 1400 °C devido a quantidade crescente de β -TCP na amostra bifásica. Esta evidência mostra que a HAp parcial se decompõe em β -TCP a medida que a temperatura de sinterização aumenta. A pesquisa concluiu que a HAp derivada de resíduos pode ser utilizada para diversas aplicações médicas com muitas vantagens atraentes especialmente em ortopedia e odontologia.

Titorenkova et al. [105] estudaram o processo de carbonatação e desidroxilação da apatita durante a moagem de alta energia de cerâmicas bifásica de fosfato de cálcio. Os resultados mostraram que o processo contínuo de moagem sob alta energia gradual, leva a importantes alterações que podem afetar significativamente as propriedades da apatita, como a redução do tamanho do cristalito e o aumento da superfície ativa. Nesse processo, o grau de carbonatação na apatita aumentou com o tempo de moagem, e o grau de hidroxilação diminuiu.

Neto et al. [106] realizaram uma avaliação do reparo ósseo na mandíbula de coelhos comprovando a viabilidade do uso da cerâmica bifásica em termos de osteoindução, capacidades condutoras e genéricas. Os resultados mostraram a presença de osteoblastos, osteoclastos e osteócitos associados ou não à presença do osso maduro ou imaturo, todos os materiais estudados apresentaram neoformação óssea em todos os casos, com a presença de osso maduro e imaturo, onde a presença residual do material biocerâmico foi encontrado em sete de onze amostras, concluindo que a biocerâmica revelou-se um substituto ósseo biocompatível, com características osteocondutoras, acelerando o processo de nova formação óssea quando comparadas com o processo ósseo autógeno e coagulado no sangue, mostrando-se promissor para o reparo de defeitos ósseos, garantindo segurança e eficácia.

Bashah et al. [107] estudaram a influência da adição de sílica na modulação da razão HAp/TCP no fosfato de cálcio bifásico. Verificou-se que a razão de HAp/TCP modula a diferentes temperaturas de calcinação, a modulação da razão HAp/ β -TCP do BCP com adição de sílica favoreceu a formação do β -TCP (fase mais solúvel), a adição de sílica ao material BCP alterou a estrutura da amostra, diminuindo a cristalinidade, aumentando a área da superfície, contribuindo para maior dissolução da amostra de sílica-BCP e formação mais rápida de uma camada de apatita in vitro.

Prince et al. [108] desenvolveram com sucesso grânulos biocerâmicos bifásicos estruturados com microestruturas de casca ajustáveis favoráveis para liberação de íons in vitro, superior aos grânulos com as estruturas híbridas homogêneas convencionais. Os resultados mostraram que durante a biodegradação in vivo, íons bioativos na camada de gema eram continuamente liberados devido às estruturas porosas do material pouco dissolúvel da camada da concha, resultando em uma concha oca e rápido crescimento do novo tecido ósseo. Portanto, esses resultados demonstraram que a ligeira adaptação na microestrutura

e distribuição de componentes de compósitos bifásicos é benéfica para ajustar a regeneração óssea e pode ajudar a controlar com precisão a eficiência do reparo ósseo para uma variedade de condições clínicas.

Taz et al. [109] verificaram a eficiência de grânulos multicanal de fosfato de cálcio bifásico suplementado com ácido hialurônico sintetizados pelo método de extrusão multi-passagem visando aplicações no campo da regeneração óssea, comparando as mudanças com grânulos puros quanto à morfologia, estrutura química, porosidade, in-vitro e biocompatibilidade in vivo. A adição de ácido hialurônico tornou os grânulos injetáveis facilitando seu manuseio durante a implantação, onde nenhuma mudança significativa na porosidade foi observada, apresentando ainda viabilidade e proliferação celular in vitro superior aos grânulos puros. Estudos in vivo em coelhos mostraram que a suplementação impulsionou o crescimento do tecido ósseo para um maior extensão, em comparação com as amostras puras após 4 semanas de implantação, concluindo-se que devido à sua biocompatibilidade, não toxicidade e natureza injetável, os grânulos sintetizados podem ser usados como substituto ósseo injetável.

Khiri et al. [110] sintetizaram hidroxiapatita monofásica em pó a partir de altas fontes de resíduos de cálcio através do método de precipitação química úmida a fim de estudar a transformação da fase única de HAp em cerâmica bifásica HAp / β -TCP, como também determinar o efeito da temperatura de sinterização nas propriedades físicas, estruturais e mecânicas de fase única de HAp e da cerâmica bifásica HAp / β -TCP. O aparecimento da segunda fase foi detectada durante a sinterização em uma faixa de temperatura acima de 1200 °C devido a temperatura máxima de estabilidade da HAp que foi atingida, onde HAp parcial se decompõe em β -TCP e é classificado como cerâmica bifásica (HAp / β -TCP). Além disso, a microdureza Vickers da HAp sofreu aumento conforme a temperatura de sinterização aumenta, onde a maior dureza registrada foi de 5,11 GPa a 1200 °C, no entanto, a dureza mostra decréscimo quando a temperatura de sinterização continua a subir para 1400 °C devido a quantidade crescente de β -TCP na amostra bifásica HAp / β -TCP. Essa evidência mostra que HAp parcial se decompõe em β -TCP conforme se aumenta a temperatura de sinterização. Como conclusão, HAp derivada de materiais residuais pode ser utilizada para diversas aplicações médicas com muitas vantagens atraentes, especialmente em ortopedia e odontologia.

Hanif et al. [111] avaliaram o efeito da dopagem de íons de magnésio em cerâmicas bifásicas de fosfato de cálcio quanto a estrutura, densificação da fase e temperatura de calcinação. O pó de Mg-BCP sintetizado foi prensado em pellet de 13 mm de diâmetro seguido por calcinação em três diferentes temperaturas que são 600 °C, 700 °C e 800 °C em atmosfera normal. Os resultados das análises concluíram que a substituição de Mg estabilizou a formação do β -TCP, afetando a densificação dos pellets de BCP. A redução de volume de BCP no Mg-BCP aumentou conforme a temperatura aumentou, além disso, a densidade aparente diminuiu

devido ao aumento da porosidade, concluindo-se que o Mg-BCP é menos compacto que o pellet de BCP.

Cui et al. [112] utilizaram cascas de ovos de galinha para sintetizar fosfato de cálcio bifásico conjugado com magnésio (nanocristais de Mg-calcita) através de conversão hidrotérmica, analisando os efeitos sinérgicos. Os resultados indicaram que os nanocristais de β -TCP foram formados através de reações de troca iônica de nanopartículas de Mg-calcita, enquanto os nanocristais de HAp foram produzidos principalmente por reações de dissolução-reprecipitação principalmente nas superfícies da casca do ovo no sistema hidrotérmico. O baixo teor de Mg levou a formação de β -TCP através de reações de troca iônica inibindo a formação de cristais de HAp e o experimento com cultura de células mostraram que as amostras não eram citotóxicas para as células MC3T3-E1, demonstrando o efeito sinérgico, concluindo que provavelmente as amostras serão usadas para substitutos de enxerto ósseo.

Behera et al. [113] depositaram filmes de fosfato de cálcio bifásico (BCP) na superfície do laser Ti-6Al-4V usando pulverização catódica por radiofrequência (RF), analisando o efeito simultâneo da texturização, bem como do revestimento BCP em diferentes propriedades físicas e biológicas. O estudo revelou que a molhabilidade da superfície foi aprimorada após a texturização a laser, melhorando ainda mais no processo de deposição de BCP para tornar o Ti-6Al-4V super-hidrofílico. Foi observado também que a rugosidade da superfície aumentou significativamente para diferentes texturas de substratos testadas. As dimensões da textura micro-ondulada não mudaram após a deposição de BCP; no entanto, um filme não uniforme é depositado devido ao aumento da rugosidade da superfície. A adsorção das proteínas aumentou de 5,3 para 7,11 mg/cm² devido ao aumento da hidrofobicidade das superfícies modificadas. Comparando os resultados para superfícies descobertas e cerâmicas BCP com ausência de deposição, as superfícies texturizadas depositadas sobre cerâmicas BCP exibem maior número de células de osteoblastos, concluindo-se que tais descobertas melhoraram o aspecto físico-químico bem como as propriedades das superfícies, como rugosidade e molhabilidade da superfície, aumentando a bioatividade, adesão celular e proliferação de células ósseas, podendo ser potencialmente usadas para aplicações ortopédicas e odontológicas.

Xu et al. [114] projetaram um oligossacarídeo de quitosana modificado com ácido siálico (SA) à base de fosfato de cálcio bifásico (nanobastões biomiméticos), visando formação óssea sinérgica em terapias contra artrite reumatóide. A análise dos resultados concluiu que a modificação poderia não apenas melhorar o acúmulo da nanoplataforma orgânica-inorgânica projetada em patas artríticas (34,38% maior do que aqueles sem modificação com SA), mas também cooperar com o BCP para exercer mineralização sinérgica de fosfato de cálcio, permitindo que mais osteoblastos se fixem, e realizem o processo de proliferação e diferenciação celular. Os osteoblastos mais diferenciados produziram 4,46 vezes o

colágeno tipo I e 2,60 mais osteoprotegerina em comparação com o grupo controle. Além disso, os nanobastões desmontados liberaram micelas à base de oligossacarídeo de quitosana, revelando um efeito protetor da cartilagem ao reduzir a perda de glicosaminoglicano. Todas essas melhorias contribuíram para a resposta inflamatória leve e a redução da destruição na cartilagem / osso, concluindo que tais descobertas fornecem uma nova estratégia para terapia de artrite reumatóide via dimensão em escala nanométrica, imitando os tecidos ósseos.

Khallok et al. [115] sintetizaram espumas bifásicas de hidroxiapatita / β -fosfato tricálcico utilizando a técnica de replicação partindo de uma pasta coloidal de hidroxiapatita estequiométrica precipitada (HAP) e glicerofosfato de sódio (GP) usando baixas temperaturas de sinterização, onde foram investigados o efeito do tempo de moagem, o carregamento de sólidos, a quantidade de dispersante e os processos de corrosão, replicação e sinterização. Os resultados concluíram que o pré-tratamento alcalino do molde aumentou a aspereza e a hidrofília da superfície do molde tornando o revestimento mais fácil e melhorando a adesão entre as camadas revestidas. O uso de glicerofosfato de sódio melhorou a estrutura mecânica das espumas cerâmicas sinterizadas a uma temperatura de 1000 ° C, que é significativamente menor do que a temperatura normalmente usada, ou seja, 1200° C. A reação entre GP e HAP durante o processo de sinterização leva a decomposição de HAP e a formação do Na- β -fosfato tricálcico como uma segunda fase que pode melhorar tanto a mecânica quanto a compatibilidade biológica das espumas obtidas.

Nevado et al. [116] sintetizaram filamentos compostos por 15% de fosfato de cálcio bifásico (BCP) e 85% de ácido polilático polimérico (PLA) usados para modelagem de deposição fundida de scaffolds visando aplicações na engenharia tecidual. Os filamentos obtidos foram usados em impressoras 3D para impressão dos scaffolds. As peças impressas apresentaram biomineralização corroborada pela deposição de fases de apatita em sua superfície, onde foi comprovado também que os filamentos não são tóxicos para as células, e desse modo não afetam a proliferação das células, permitindo a ancoragem celular, concluindo-se que tais resultados são promissores a fim de promover os filamentos como matéria prima para impressoras 3D visando aplicações na engenharia tecidual.

Wang et al. [117] projetaram cerâmicas BCP densas com uma série de estruturas de superfície micropadronizadas com o intuito de investigar o efeito das morfologias de superfície sobre os comportamentos e funções dos macrófagos, e a subsequente regulação em cascata na diferenciação osteogênica de pré-osteoblastos. A avaliação in vitro demonstrou uma conexão íntima entre os micropadrões de superfície e o comportamento dos macrófagos. O tamanho e a distribuição do micropadrões levaram a uma variação nas propriedades da superfície (por exemplo, rugosidade e molhabilidade), provocando um efeito alvo na resposta dos macrófagos,

incluindo sua fixação, morfologia de espalhamento, troca fenotípica e perfis de secreção de citocinas, concluindo-se que tal estudo é promissor, uma vez que o design da superfície em biomateriais pode desenhar um microambiente inflamatório apropriado que pode promover a regeneração óssea.

Ananth et al. [118] investigaram as vantagens potenciais do uso de compósitos a base de fosfato de cálcio bifásico (BCP), polivinilpirrolidona (PVP) e diferentes conteúdos de óxido de grafeno (GO), visando estimular a diferenciação celular bem como melhorar a resistência à compressão de implantes biomédicos (scaffolds). Com o aumento do conteúdo de GO de 1 a 5% em peso, a resistência à compressão do compósito foi aumentada. Foi verificado que as características mecânicas podem ser aumentadas devido à clara dispersão dos conteúdos de GO e às fortes interações interfaciais entre o GO e a matriz BCp-PVp. O aumento das propriedades térmicas nos scaffolds BCp-PVp / GO foi devido a uma excelente interação sanduíche entre a estrutura conjugada através da interação de empilhamento π - π , onde o crescimento celular, proliferação e diferenciação da superfície dos scaffolds BCp-PVp / GO aumentaram significativamente durante 21 dias de cultivo nos experimentos em cultura de células, concluindo-se que este compósito pode ser um candidato promissor como implante na regeneração óssea para a aplicação na engenharia tecidual.

Lima et al. [119] propuseram a utilização de um material constituído por uma fase sólida (microesferas de fosfato de cálcio bifásico) e uma fase líquida (solução polimérica de quitosana e polietileno) visando aplicações como substituto ósseo injetável. Os estudos realizados com o material concluem que é possível obter uma condição em que o material é facilmente ejetado de uma seringa, podendo não só ser reabsorvido, mas também ter uma boa osteointegração. Embora a regeneração completa e a reabsorção total do biomaterial não tenham sido verificadas no período do estudo (60 dias); este estudo correlaciona o fato de que é possível usar uma solução polimérica embebida com microesferas para regeneração óssea.

Ventura et al. [120] demonstraram a funcionalização da matriz extracelular (ECM), na superfície de grânulos de fosfato de cálcio bifásico multicanal (MCG) por meio da fabricação de scaffolds de MCG funcionalizados com ECM, com o intuito de aumentar seu potencial osteogênico e a capacidade de regeneração óssea. O resultado das análises verificou que houve a proliferação de células pré-osteoblásticas aumentadas em estruturas MCG modificadas por ECM. A adsorção de proteínas de grânulos funcionalizados de ECM, bem como as propriedades de diferenciação osteogênica também foram melhoradas, onde a regeneração óssea de grânulos de MCG modificados por ECM foi melhorada quando madura e a formação óssea mais espessa era evidente ao redor e dentro dos multicanais dos construtos, concluindo-se que os scaffolds MCG podem ser um biomaterial promissor para a regeneração do tecido ósseo.

Behera et al. [121] estudaram o efeito da adição de titânia (TiO₂) na adesão e no comportamento de filmes compósitos de cerâmicas BCP em substratos de Ti-6Al-4V usando pulverização catódica de magnetron de radiofrequência (RF), onde foram sintetizados diferentes composições do compósito e avaliados os comportamentos físico, mecânico e biológico dos filmes. Feita a análise dos resultados, concluiu-se que o raio atômico aumentou com o aumento em % de peso de TiO₂, houve melhoria na molhabilidade com o aumento da % em peso de TiO₂, o valor do raio atômico para todos os filmes aumentaram após o recozimento devido ao crescimento anormal de grãos, resultando em uma diminuição do ângulo de contato. Com a adição de TiO₂ ao filme BCP, a adesão e a proliferação celular melhoraram, indicando melhor citocompatibilidade e bioatividade, concluindo-se que tal adição pode ser benéfica para o uso de implantes de longa duração em aplicações em dentes e ossos artificiais.

5. Conclusões

Por meio da presente revisão foi possível perceber que os biomateriais possuem uma grande aplicabilidade na área biomédica, destacando-se as cerâmicas bioativas sintéticas. Nota-se que são cada vez maiores as pesquisas que buscam através da tecnologia e inovação aprimorar esses materiais a fim de aperfeiçoar suas propriedades biológicas e diminuir suas limitações, onde a associação entre a HAp e β -TCP é resultado dessa busca por novos materiais e melhores propriedades, comprovando que as cerâmicas bifásicas (BCP) possuem um enorme potencial nessas áreas, principalmente quando utilizadas em associação com outros materiais. Segundo os bancos de dados consultados, de 2016 até o momento da presente pesquisa, foram publicados aproximadamente 43 artigos científicos e apenas sete patentes foram encontradas sobre as cerâmicas BCP nos bancos de patentes descritos, concluindo que muitas inovações e descobertas ainda podem ser obtidas sobre as cerâmicas bifásicas, sendo estas um tema de grande interesse e relevância na comunidade científica.

Referências

- [1] Moraes, P. C.; Filho, J. G. P.; Canola, J. C.; Santos, L. A.; Macoris, D. Graça.; Alessi, A. C.; Castro, M. B.; Neto, F. A. D. Biocompatibilidade do cimento de fosfato de cálcio implantado no rádio de coelhos. *Acta Cir Bras*, 19 (4), 351-359, 2004.
- [2] Ghasemi-mobarakeh, L.; Kolahreze, D.; Ramakrishna, S.; Williams, D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. *Current Opinion In Biomedical Engineering*, 10, 45-50, 2019.
- [3] Dorozhkin, S. V. Bioceramics of calcium orthophosphates. *Biomaterials*, 31 (7), 1465-1485, 2010.
- [4] Ramakrishnan, R.; Wilson, P.; Sivakumar, T.; Jemina, I. A comparative study of

- hydroxyapatites synthesized using various fuels through aqueous and alcohol mediated combustion routes. *Ceramics International*, 39 (4), 3519-3532, 2013.
- [5] Azevedo, V. V. C.; Chaves, S. A.; Bezerra, D. C.; Costa, A. C. F. M. Materiais cerâmicos utilizados para implantes. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, 3 (1), 31-39, 2008.
- [6] Ana, I. D.; Satria, G. A. P.; Dewi, A. H.; Ardhani, R. Bioceramics for Clinical Application in Regenerative Dentistry. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, [s.l.], 309-316, 2018.
- [7] Taz, M.; Makkar, P.; Imran, K. M.; Jang, D. W.; Kim, Y. S.; Lee, B. T. Bone regeneration of multichannel biphasic calcium phosphate granules supplemented with hyaluronic acid. *Materials Science and Engineering*, 99, 1058-1066, 2019.
- [8] Shim, K. S.; Kim, H. J.; Kim, S.E; Park, K. Simple surface biofunctionalization of biphasic calcium phosphates for improving osteogenic activity and bone tissue regeneration. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 68, 220-228, 2018.
- [9] Sepantafar, M.; Mohammadi, H.; Maheronnaghsh, R.; Tayebi, L.; Baharvand, H. Single phased silicate-containing calcium phosphate bioceramics: Promising biomaterials for periodontal repair: *Ceramics International*, 44, 11003-11012, 2018.
- [10] Pina, S.; Reis, R. L.; Oliveira, J. M. Ceramic Biomaterials for Tissue Engineering. In: Sabu, T; Preetha, B; Sreekala, M.S. *Ceramic biomaterials for tissue engineering*. Guimarães: Elsevier; 2017. 95-116.
- [11] Triplett, R. G.; Budinskaya, O. New frontiers in biomaterials. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 29, 105-115, 2017.
- [12] Lawrence, J. An analysis of the beam interaction characteristics of selected lasers with an alpha-alumina bioceramic. *Optics and Lasers in Engineering*, 41, 505-514, 2004.
- [13] Dandoulaki, C.; Rigos, A. E.; Kontonasaki, E.; Karagiannis, V.; Kokoti, M.; Theodorou, G. S.; Papadopoulou, L.; Koidis, P. In vitro evaluation of the shear bond strength and bioactivity of a bioceramic cement for bonding monolithic zirconia. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 122, 167.e1-167.e10, 2019.
- [14] Shen, M. L.; Zhao, Z. W.; Wen, S. M.; Chen, X. Y.; Li, H. G. Fabrication of CTP/HAp novel gradient composite bioceramics. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, 17, 1385-1390, 2007.
- [15] Mubina, M. S. K.; Shailajha, S.; Sankaranarayanan, R.; Saranya, L. In vitro bioactivity, mechanical behavior and antibacterial properties of mesoporous SiO₂-CaO-Na₂O-P₂O₅ nano bioactive glass ceramics. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 100, 103379, 2019.
- [16] Zafar, M. J.; Zhu, D.; Zhang, Z. 3D Printing of Bioceramics for Bone Tissue Engineering. *Materials*, 12 (20), 3361, 2019.
- [17] Cardoso, H. A. I. Cimento de alfa-tcp com diferentes aditivos: cinética da reação de cura, propriedades mecânicas e avaliação da citotoxicidade [dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 2010.
- [18] Santos, M. L.; Florentino, A. O.; Saeki, M. J.; Aparecida, A. H.; Lia-Fook, M. V.; Guastaldi, A. C. Síntese de hidroxiapatita pelo método sol-gel utilizando precursores alternativos: nitrato de cálcio e ácido fosfórico. *Eclética Química*, 30 (3), 29-35, 2005.
- [19] Gouveia, D. S. Obtenção de Pós Nanométricos de Hidroxiapatita Sintetizados com Magnésio Utilizando Ultra-Som [tese de doutorado]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2008.
- [20] Costa, A. C. F. M.; Lima, M. G.; Lima, L. H. M. A.; Cordeiro, V. V. Hidroxiapatita: obtenção, caracterização e aplicações. *Revista Eletrônica de Materiais e Processos*, 3, 29-38, 2009.
- [21] Omori, Y.; Okada, M.; Takeda, S.; Matsumoto, N. Fabrication of dispersible calcium phosphate nanocrystals via a modified Pechini method under non-stoichiometric conditions. *Materials Science and Engineering*, 42, 562-568, 2014.
- [22] Hench, L. L.; Wilson, J. An Introduction to Bioceramics. *World Science*, 1, 139-172, 1993.
- [23] Mavropoulos, E. A hidroxiapatita como removedora de chumbo [dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz- Escola Nacional de Saúde Pública; 1999.
- [24] Brundavanam, R. K.; Poinern, G. E. J.; Fawcett, D. Modelling the Crystal Structure of a 30 nm Sized Particle based Hydroxyapatite Powder Synthesised under the Influence of Ultrasound Irradiation from X-ray powder Diffraction Data. *American Journal of Materials Science*, 3 (4), 84-90, 2013.
- [25] Guastaldi, A. C.; Aparecida, A. H. Fosfatos de cálcio de interesse biológico: importância como biomateriais, propriedades e métodos de obtenção de recobrimentos. *Quim. Nova*, 33 (6), 1352-1358, 2010.
- [26] Mathew, M.; Takagi, S. Structures of biological minerals in dental research. *Journal Of Research Of The National Institute Of Standards And Technology*, 106 (6), 1035-1044, 2001.
- [27] Lou, Z.; Zeng, Q.; Chu, X.; Yang, F.; He, D.; Yang, M.; Xiang, M.; Zhang, X.; Fan, H. First principles study of the adsorption of lysine on hydroxyapatite (100) surface. *Applied Surface Science*, 258, 4911-4916, 2012.

- [28] Roopalakshmi, S.; Ravishankar, R.; Belaldavar, S.; Prasad, R. G. S. V.; Phani, A. R. Investigation of Structural and Morphological Characteristic of Hydroxyapatite Synthesized by Sol-Gel Process. *Materials Today: Proceedings*, 4, 12026-12031, 2017.
- [29] Ribeiro, C. C.; Gibson, I.; Barbosa, M. A. The uptake of titanium ions by hydroxyapatite particles structural changes and possible mechanisms. *Biomaterials*, 27, 1749-1761, 2006.
- [30] Ma, Q. Y.; Logan, T. J.; Traina, S. J. Lead immobilization from Aqueous Solutions and Contaminated Soils Using Phosphate Rocks. *Environ. Sci. Technol.*, 29 1118-1126, 1995.
- [31] Silva, L. M.; Menezes, D. S.; Narayanan, S.; Shokuhfar, T.; Shahbazian-yassar, R.; Dalmônico, G. M. I.; Werckmann, J.; Farina, M.; Santos, E. Counterions present in syntheses induce the precipitation of two different populations of Sr-containing hydroxyapatite crystals. *Ceramics international*, 46 (4), 4502-4510, 2020.
- [32] Bhattacharjee, A.; Gupta, A.; Verma, M.; Anand, M.P.; Sengupta, P.; Saravanan, M.; Manna, I.; Balani, K. Antibacterial and magnetic response of site-specific cobalt incorporated hydroxyapatite. *Ceramics International*, 46 (1), 513-522, 2020.
- [33] Gayathri, B.; Muthukumarasamyn.; Santhosh, S. B.; Dhayalanvelauthapillai. Investigation of Corrosion protection performance of Magnesium incorporated Hydroxyapatite coating on surgical grade Titanium. *Materials Today: Proceedings*, 18, 1678-1685, 2019.
- [34] Brito, N. S.; Lima, T.; Lima, A.; Nunes, R.; Valério, M. Processo de síntese de cristais de hidroxiapatita dopada com Cr³⁺ e Zn²⁺ em diferentes concentrações. *Scientia Plena*, 7 (9), 1-7, 2011.
- [35] Sopyan, I.; Pusparini, E.; Ramesh, S.; Tan, C. Y.; Ching, Y. C.; Wong, Y. H.; Zainal-Abidin, N. I.; Hari-Chandran.; Ramesh, S.; Bang, L. T. Influence of sodium on the properties of sol-gel derived hydroxyapatite powder and porous scaffolds. *Ceramics International*, 43 (15), 12263-12269, 2017.
- [36] Kannan, S.; Ventura, J. M. G.; Ferreira, J. M. F. Synthesis and thermal stability of potassium substituted hydroxyapatites and hydroxyapatite/ β -tricalciumphosphate mixtures. *Ceramics International*, 33, 1489-1494, 2007.
- [37] Koksai, O. K.; Apaydin, G.; Tozar, A.; Karahan, I. H.; Cengiz, E. Assessment of the mass attenuation parameters with using gamma-rays for manganese substituted nano hydroxyapatite. *Radiation Physics and Chemistry*, 159, 76-80, 2019.
- [38] Li, B.; Yuan, X.; Li, B.; Wang, X. Impact of pore structure on hydroxyapatite supported nickel catalysts (Ni/ HAP) for dry reforming of methane. *Fuel Processing Technology*, 202, 106359, 2020.
- [39] Unabia, R. B.; Bonebeau, S.; Candidato, R. T.; Jouin, J.; Noguera, O.; Pawłowski, L. Investigation on the structural and microstructural properties of copper-doped hydroxyapatite coatings deposited using solution precursor plasma spraying. *Journal of the European Ceramic Society*, 39, 4255-4263, 2019.
- [40] Xiu, Z.; Lu, M.; Liu, S.; Zhou, G.; Su, B.; Zhang, H. Barium hydroxyapatite nanoparticles synthesized by citric acid sol-gel combustion method. *Materials Research Bulletin*, 40, 1617-1622, 2005.
- [41] Xiu, Z.; Lu, M.; Gu, F.; Wang, S.; Xu, D.; Yuan, D. Synthesis and characterization of lead phosphate hydroxyapatite nanoparticles. *Inorganic Chemistry Communications*, 7, 604-606, 2004.
- [42] Joshi, P.; Manocha, S. Sorption of cadmium ions onto synthetic hydroxyapatite nanoparticles. *Materials Today: Proceedings*, 4, 10460-10464, 2017.
- [43] Morsi, M. A.; Hezma, A. E. M. Effect of iron doped hydroxyapatite nanoparticles on the structural, morphological, mechanical and magnetic properties of polylactic acid polymer. *Journal of Materials Research and Technology*, 8 (2), 2098-2106, 2019.
- [44] Robertson, S. F.; Bandyopadhyay, A.; Bose, S. Titania nanotube interface to increase adhesion strength of hydroxyapatite sol-gel coatings on Ti-6Al-4V for orthopedic applications. *Surface and Coatings Technology*, 372, 140-147, 2019.
- [45] Fihri, A.; Len, C.; Varma, R.S.; Solhy, A. Solhy. Hydroxyapatite: A review of syntheses, structure and applications in heterogeneous catalysis. *Coordination Chemistry Reviews* 347, 48-76, 2017.
- [46] Bouler, J. M.; Pilet, P.; Gauthier, O.; Verron, E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomaterialia*, 53, 1-12, 2017.
- [47] Brahim, 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*, 383, 121139, 2020.
- [48] Qazi, T. H.; Mooney, D. J.; Pumberger, M.; Geißler, S.; Duda, G. N.; Biomaterials based strategies for skeletal muscle tissue engineering: Existing technologies and future trends. *Biomaterials*, 53, 502-521, 2015.
- [49] Eslaminejad, M. B.; Bordbar, S.; Nazarian, H. Odontogenic differentiation of dental pulp-derived stem cells on tricalcium phosphate

- scaffolds. *Journal of Dental Sciences*, 8 (3), 306–313, 2013.
- [50] Leucht, P.; Castillo, A. B.; Bellino, M. J. Comparison of tricalcium phosphate cement and cancellous autograft as bone void filler in acetabular fractures with marginal impaction. *Injury*, 44 (7), 969–74, 2013.
- [51] Stefanic, M.; Krnel, K.; Kosmac, T. Novel method for the synthesis of a β -tricalcium phosphate coating on a zirconia implant. *Journal of the European Ceramic Society*, 33 (15-16), 3455–3465, 2013.
- [52] Ryu, H. S.; Youn, H. J.; Hong, K. S.; Chang, B. S.; Lee, C. K.; Chung, S. S. An improvement in Sintering property of β -Tricalcium Phosphate by addition of calcium pyrophosphate. *Biomaterials*, 14 (23), 909-914, 2002.
- [53] Rodrigues, P. L.; de Almeida, F. S.; Motisuke, M.; de Sousa, E. Efeito da adição de alumina nas propriedades físicas e mecânicas do β -fosfato tricálcico. *Cerâmica*, 58, 368-373, 2012.
- [54] Xie, L.; Yu, H.; Deng, Y.; Yang, W.; Liao, L.; Long, Q. Preparation, characterization and in vitro dissolution behavior of porous biphasic α/β -tricalcium phosphate bioceramics. *Materials Science and Engineering*, 59, 1007-1015, 2016.
- [55] Yashima, M.; Sakai, A. High-temperature neutron powder diffraction study of the structural phase transition between α and α' phases in tricalcium phosphate $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. *Chemical Physics Letters*, 372, 779-783, 2003.
- [56] Frasnelli, M.; Sglavo, V. M. Effect of Mg^{2+} doping on beta–alpha phase transition in tricalcium phosphate (TCP) bioceramics. *Acta Biomaterialia*, 33, 283-289, 2016.
- [57] Bohner, M. Calcium Orthophosphates in Medicine: from Ceramics to Calcium Phosphate Cements. *Injury*, 31, 37-47, 2000.
- [58] Porsani, N. K.; Santos, M. K.; Rocha, A. M.; Trombini, V.; Ana, P. A.; Tercini, M. B.; Setz, L. F. G. Beta-phosphate tricalcium colloidal processing. *Ceramics International* 46 (3), 2648-2653, 2019.
- [59] Hu, C.; Xue, Z.; Wang, Xu, D. Molecular dynamics exploration of the amorphous surface structures and properties of the biomimetic β -tricalcium phosphate. *Applied Surface Science*, 484, 72-82, 2019.
- [60] Kozelskaya, A. I.; Kulkova, S. E.; Fedotkin, A. Y.; Bolbasov, E. N.; Zhukov, Y. M.; Stipnice, L.; Bakulin, A. V.; Useinov, A.S.; Shesterikov, E. V.; Locs, J.; Tverdokhlebov, S. I. Radio frequency magnetron sputtering of Sr- and Mg-substituted β -tricalcium phosphate: Analysis of the physicochemical properties and deposition rate of coatings. *Applied Surface Science*, 509, 144763, 2020.
- [61] Lau, C. C.; Qaysi, M. A.; Owji, N.; Bayazit, M. K.; Xie, J.; Knowles, J. C.; Tang, J. Advanced biocomposites of poly(glycerol sebacate) and β -tricalcium phosphate by in situ microwave synthesis for bioapplication. *Materials Today Advances*, 5, 100023, 2020.
- [62] Porsani, N. K.; Santos, M. K.; Rocha, A. M.; Trombini, V.; Ana, P. A.; Tercini, M. B.; Setz, L. F. G. Beta-phosphate tricalcium colloidal processing. *Ceramics International*, 46 (3), 2648-2653, 2020.
- [63] Ghaffari, R.; Salimi-Kenari, H.; Fahimipour, F.; Rabiee, S. M.; Adeli, H.; Dashtimoghadam, E. Fabrication and characterization of dextran/nanocrystalline β -tricalcium phosphate nanocomposite hydrogel scaffolds. *International Journal of Biological Macromolecules*, 148, 434-448, 2020.
- [64] Lee, D.; Choi, E. J.; Lee, S. E.; Kang, K. L.; Moon, H. J.; Kim, H. J.; Youn, Y. H.; Heo, D. N.; Lee, S. J.; Nah, H.; Hwang, Y. S.; Lee, Y. H.; Seong, J.; Do, S. H.; Kwon, I. K. Injectable biodegradable gelatin-methacrylate/ β -tricalcium phosphate composite for the repair of bone defects. *Chemical Engineering Journal*, 365, 30-39, 2019.
- [65] Caicedo, J. C.; Caicedo, H. H.; Ramirez-Malule, H. Structural and chemical study of β -Tricalcium phosphate-chitosan coatings. *Materials Chemistry and Physics*, 240, 122251, 2020.
- [66] Salma-Ancane, K.; Stipnice, L.; Putinins, A.; Berzina-Cimdina, L. Development of Mg-containing porous β -tricalcium phosphate scaffolds for bone repair. *Ceramics International*, 41, 4996-5004, 2015.
- [67] Metoki, N.; Rosa, C. M. R.; Zanin, H.; Marciano, F. R.; Eliaz, N.; Lobo, A. O. Electrodeposition and biomineralization of nano- β -tricalcium phosphate on graphenated carbon nanotubes. *Surface & Coatings Technology*, 297, 51-57, 2016.
- [68] De Siqueira, L.; De Paula, C. G.; Gouveia, R. F.; Motisuke, M.; De Sousa Trichês, E. Evaluation of the sintering temperature on the mechanical behavior of β -tricalcium phosphate/calcium silicate scaffolds obtained by gelcasting method. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 90, 635-643, 2019.
- [69] Gallo, M.; Santoni, B. L. G.; Douillard, T.; Zhang, F.; Gremillard, L.; Dolder, S.; Hofstetter, W.; Meille, S.; Bohner, M.; Chevalier, J.; Tadier, S. Effect of grain orientation and magnesium doping on β -tricalcium phosphate resorption behavior. *Acta Biomaterialia*, 89, 391-402, 2019.
- [70] Le, B. Q.; Rai, B.; Lim, Z. X. H.; Tan, T. C.; Lin, T.; Lee, J. J. L.; Murali, S.; Teoh, S. H.; Nurcombe, V.; Cool, S. M. A polycaprolactone- β -tricalcium phosphate-heparan sulphate device

- for cranioplasty. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 47, 341-348, 2019.
- [71] Phromyoo, S.; Lertcumfu, N.; Jaita, P.; Jarupoom, P.; Pengpat, K.; Rujijanagu, G. Effects of barium zirconium titanate on the properties of β -tricalcium phosphate bioceramics. *Ceramics International*, 44, 2661-2667, 2018.
- [72] Ramakrishna, S.; Ramalingam, M.; Kumar, T.; Soboyejo, W. *Biomaterials: A Nano Approach*. 2010.
- [73] Bouler, J. M.; Pilet, P.; Gauthier, O.; Verron, E. Biphasic calcium phosphate ceramics for bone reconstruction: A review of biological response. *Acta Biomaterialia*, 53, 1-12, 2017.
- [74] Dorozhkin, S. Biphasic, triphasic and multiphasic calcium orthophosphates. *Acta Biomaterialia*, 8, 963-977, 2012.
- [75] Lukić, M.; Veselinović, L.; Stojanovic, Z.; Maček-Kržmanc, M.; Bracko, I.; Skapin, S.; Markovic, S.; Uskokovic, D. Peculiarities in sintering behavior of Ca-deficient hydroxyapatite nanopowders. *Materials Letters*, 68, 331-335, 2012.
- [76] Wu, S.; Hsu, H.; Hsu, S.; Wang, H.; Ho, W. Preparation and characterization of four different compositions of calcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Characterization*, 62, 526-534, 2011.
- [77] Ebrahimi, M.; Botelho, M.G.; Dorozhkin, S. V. Biphasic calcium phosphates bioceramics (HA/TCP): Concept, physicochemical properties and the impact of standardization of study protocols in biomaterials research. *Materials Science and Engineering*, 71, 1293-1312, 2017.
- [78] Fathi, M. H.; Hanifi, A.; Mortazavi, V. Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder. *Journal of Materials Processing Technology*, 202, 536-542, 2008.
- [79] Khiri, M. Z. A.; Matori, K. A.; Zaid, M. H. M.; Abdullah, C. A. C.; Alibe, N. Z. I. M.; Rahman, N. A. A.; Wahab, S. A. A.; Azman, A. Z. K.; Effendy, N. Crystallization behavior of low-cost biphasic hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ceramic at high sintering temperatures derived from high potential calcium waste sources. *Results in Physics*, 12, 638-644, 2019.
- [80] Ibrahim, S.; Sabudin, S.; Sahid, S.; Marzuke, M. A.; Hussin, Z. H.; Kader-Bashah, N. S.; Jamuna-Thevi, K. Bioactivity studies and adhesion of human osteoblast (hFOB) on silicon-biphasic calcium phosphate material. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23, S56-S63, 2016.
- [81] He, F.; Ren, W.; Tian, X.; Liu, W.; Wu, S.; Chen, X. Comparative study on in vivo response of porous calcium carbonate composite ceramic and biphasic calcium phosphate ceramic. *Materials Science and Engineering C*, 64, 117-123, 2016.
- [82] Tang, X.; Mao, L.; Liu, J.; Yang, Z.; Zhang, W.; Shu, M.; Hu, N.; Jiang, L.; Fang, B. Fabrication, characterization and cellular biocompatibility of porous biphasic calcium phosphate bioceramic scaffolds with different pore sizes. *Ceramics International*, 42 (14), 15311-15318, 2016.
- [83] Rustom, L. E.; Boudou, T.; Lou, S.; Pignot-Paintrand, I.; Nemke, B. W.; Lu, Y.; Markel, M.D.; Picart, C.; Johnson, A. J. W. Micropore-induced capillarity enhances bone distribution in vivo in biphasic calcium phosphate scaffolds. *Acta Biomaterialia*, 44 (15), 144-154, 2016.
- [84] He, F.; Yang, Y.; Ye, J. Tailoring the pore structure and property of porous biphasic calcium phosphate ceramics by NaCl additive. *Ceramics International*, 42 (13), 14679-14684, 2016.
- [85] Albayrak, O. Structural and mechanical characterization of boron doped biphasic calcium phosphate produced by wet chemical method and subsequent thermal treatment. *Materials Characterization*, 113, 82-89, 2016.
- [86] Fakhraei, O.; Hesaraki, S.; Alizadeh, M. Evaluation of biphasic calcium phosphate/nanosized 3YSZ composites as toughened materials for bone substitution. *Ceramics International*, 42, 11201-11208, 2016.
- [87] Silva, F. R. O.; Lima, N. B.; Guilhen, S. N.; Courrol, L. C.; Bressiani, A. H. A. Evaluation of europium-doped HA/ β -TCP ratio fluorescence in biphasic calcium phosphate nanocomposites controlled by the pH value during the synthesis. *Journal of Luminescence*, 180, 177-182, 2016.
- [88] Gomes, S.; Kaur, A.; Grenéche, J. M.; Nedelec, J. M.; Renaudin, G. Atomic scale modeling of iron-doped biphasic calcium phosphate bioceramics. *Acta Biomaterialia*, 50, 78-88, 2017.
- [89] Marques, C. F.; Olhero, S.; Abrantes, J. C. C.; Marote, A.; Ferreira, S.; Vieira, S. I.; Ferreira, J. M. F. Biocompatibility and antimicrobial activity of biphasic calcium phosphate powders doped with metal ions for regenerative medicine. *Ceramics International*, 43, 15719-15728, 2017.
- [90] Marques, C. F.; Perera, F. G.; Marote, A.; Ferreira, S.; Vieira, S. I.; Olhero, S.; Miranda, P.; Ferreira, J. M. F. Biphasic calcium phosphate scaffolds fabricated by direct write assembly: Mechanical, anti-microbial and osteoblastic properties. *Journal of the European Ceramic Society*, 37 (1), 359-368, 2017.
- [91] Huang, L.; Zhou, B.; Wu, H.; Zheng, L.; Zhao, J. Effect of apatite formation of biphasic calcium phosphate ceramic (BCP) on

- osteoblastogenesis using simulated body fluid (SBF) with or without bovine serum albumin (BSA). *Materials Science and Engineering C*, 70, 955-961, 2017.
- [92] Fakhraei, O.; Hesaraki, S.; Alizadeh, M.; Ebadzaeh, T. Mechanical properties of PSZ-reinforced biphasic calcium phosphate bone substitute sintered in a conventional furnace and by microwave irradiation. *Ceramics International*, 43 (2), 2403-2412, 2017.
- [93] Ramezani, S.; Emadi, R.; Kharaziha, M.; Tavangarian, F. Synthesis, characterization and in vitro behavior of nanostructured diopside/biphasic calcium phosphate scaffolds. *Materials Chemistry and Physics*, 186, 415-425, 2017.
- [94] You, C.; Lee, M. H.; Lee, H. J.; Han, M. H.; Kwon, T. Y.; Kim, K. H.; Oh, D. S. The effect of macro/micro combination pore structure of biphasic calcium phosphate scaffold on bioactivity. *Ceramics International*, 43 (4), 3540-3546, 2017.
- [95] Zhu, Q.; Ablikim, Z.; Chen, T.; Cai, Q.; Xia, J.; Jiang, D.; Wang, S. The preparation and characterization of HA/ β -TCP biphasic ceramics from fish bones. *Ceramics International*, 43 (15), 12213-12220, 2017.
- [96] Zhang, H.; Li, X.; Wen, J.; Zhao, C. Preparation and characterisation of HA/TCP biphasic porous ceramic scaffolds with pore-oriented structure. *Ceramics International*, 43, 11780-11785, 2017.
- [97] Prosolov, K. A.; Popova, K. S.; Belyavskaya, O. A.; Rau, J. V.; Gross, K. A.; Ubelis, A.; Sharkeev, Y. P. RF magnetron-sputtered coatings deposited from biphasic calcium phosphate targets for biomedical implant applications. *Bioactive Materials*, 30, 1-7, 2017.
- [98] Wang, J.; Liu, D.; Guo, B.; Yang, X.; Chen, X.; Zhu, X.; Fan, Y.; Zhang, X. Role of biphasic calcium phosphate ceramic-mediated secretion of signaling molecules by macrophages in migration and osteoblastic differentiation of MSCs. *Acta Biomaterialia*, 51, 447-460, 2017.
- [99] Touri, M.; Moztarzadeh, F.; Osman, N. A. A.; Dehghan, M. M.; Mozafari, M. 3D-printed biphasic calcium phosphate scaffolds coated with an oxygen generating system for enhancing engineered tissue survival. *Materials Science and Engineering: C*, 84, 236-242, 2018.
- [100] Tavakkoli-Gilavan, M.; Abdizadeh, H.; Golobostanfard, M. R. Biomineralization behavior of electrophoretic-deposited hydroxyapatite-tricalcium phosphate biphasic composite. *Applied Surface Science*, 458, 988-995, 2018.
- [101] Wang, J.; Zhu, Y.; Wang, M.; Liu, D.; Chen, X.; Zhu, X.; Yang, X.; Zhang, K.; Fan, Y.; Zhang, X. Fabrication and preliminary biological evaluation of a highly porous biphasic calcium phosphate scaffold with nano-hydroxyapatite surface coating. *Ceramics International*, 44 (2), 1304-1311, 2018.
- [102] Behera, R.R.; Das, A.; Pamu, D.; Pandey, L. M.; Sankar, M. R. Mechano-tribological properties and in vitro bioactivity of biphasic calcium phosphate coating on Ti-6Al-4V. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 86, 143-157, 2018.
- [103] Abueva, C. D. G.; Park, C. M.; Kim, B.; Lee, B. T. Multi-channel biphasic calcium phosphate granules as cell carrier capable of supporting osteogenic priming of mesenchymal stem cells. *Materials and Design*, 141, 142-149, 2018.
- [104] Wahab, N. F. A. C.; Kannan, T. P.; Mahmood, Z.; Rahman, I. A.; Ismail, H. Genotoxicity assessment of biphasic calcium phosphate of modified porosity on human dental pulp cells using Ames and Comet assays. *Toxicology in Vitro*, 47, 207-212, 2018.
- [105] Titorenkova, R.; Dyulgerova, E.; Petkova, V.; Ilieva, R. Carbonation and dehydroxylation of apatite during high energy milling of biphasic Ca-phosphate ceramics. *Ceramics International*, 45, 7025-7033, 2019.
- [106] Neto, F. F.; Oliveira, R. S.; Lopes, A. P. A.; Silva, C. E. X. S. R. Evaluation of Bone Repair in the Mandible of Rabbits Using Biphasic Calcium Phosphate Micro-Macroporous Hydroxyapatite Bioceramics and Beta-Tricalcium Phosphate. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 19 (1), 1-12, 2019.
- [107] Bashah, N. S. K.; Noor, A. F. M. The influence of silicon addition in modulation of HA/TCP ratio in biphasic calcium phosphate. *Materials Today: Proceedings*, 16, 1796-1803, 2019.
- [108] Prince, G. A. E.; Yang, X.; Fu, J.; Pan, Z.; Zhuang, C.; Ke, X.; Zhang, L.; Xie, L.; Gao, C.; Gou, Z. Yolk-porous shell biphasic bioceramic granules enhancing bone regeneration and repair beyond homogenous hybrid. *Materials Science & Engineering C*, 100, 433-444, 2019.
- [109] Taz, M.; Makkar, P.; Imran, K. M.; Jang, D. W.; Kim, Y. S.; Lee, B. T. Bone regeneration of multichannel biphasic calcium phosphate granules supplemented with hyaluronic acid. *Materials Science & Engineering C*, 99, 1058-1066, 2019.
- [110] Khiri, M. Z. A.; Matori, K. A.; Zaid, M. H. M.; Abdullah, C. A. C.; Zainuddin, N.; Alibe, I. M.; Rahman, N. A. A.; Wahab, S. A. A.; Azman, A. Z. K.; Effendy, N. Crystallization behavior of low-cost biphasic hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate ceramic at high sintering temperatures derived from high potential calcium waste sources. *Results in Physics*, 12, 638-644, 2019.

- [111] Hanif, M. H. M.; Hasmaliza, H. M.; Kasim, S. R. Effect of Mg Doping to Calcined Biphasic Calcium Phosphate. *Materials Today: Proceedings*, 17, 623-629, 2019.
- [112] Cui, W.; Song, Q.; Su, H.; Yang, Z.; Yang, R.; Li, N.; Zhang, X. Synergistic effects of Mg-substitution and particle size of chicken eggshells on hydrothermal synthesis of biphasic calcium phosphate nanocrystals. *Journal of Materials Science & Technology*, 36 (1), 27-36, 2020.
- [113] Behera, R. R.; Das, A.; Hasan, A.; Pamu, D.; Pandey, L. M.; Sankar, M. R. Deposition of biphasic calcium phosphate film on laser surface textured Ti-6Al-4V and its effect on different biological properties for orthopedic applications. *Journal of Alloys and Compounds*, 842, 155683, 2020.
- [114] Xu, X. L.; Shu, G. F.; Wang, X. J.; Qi, J.; Jin, F. Y.; Shen, Q. Y.; Ying, X. Y.; Ji, J. S.; Du, Y. Z. Sialic acid-modified chitosan oligosaccharide-based biphasic calcium phosphate promote synergetic bone formation in rheumatoid arthritis therapy. *Journal of Controlled Release*, 323, 578-590, 2020.
- [115] Khallok, H.; Elouahli, A.; Ojala, S.; Keiski, R. L.; Kheribech, A.; Hatim, Z. Preparation of biphasic hydroxyapatite/ β -tricalcium phosphate foam using the replication technique. *Ceramics International*, 46, 22581–22591, 2020.
- [116] Nevado, P.; Lopera, A.; Bezzon, V.; Fulla, M. R.; Palacio, J.; Zaghete, M. A.; Biasotto, G.; Montoya, A.; Rivera, J.; Robledo, S. M.; Estupiñan, H.; Paucar, C.; Garcia, C. Preparation and in vitro evaluation of PLA/biphasic calcium phosphate filaments used for fused deposition modelling of scaffolds. *Materials Science & Engineering C*, 114, 111013, 2020.
- [117] Wang, J.; Su, Y.; Xu, L.; Li, D. Micro-patterned surface construction on BCP ceramics and the regulation on inflammation-involved osteogenic differentiation. *Materials Science & Engineering C*, 116, 111220, 2020.
- [118] Ananth, K. P.; Guo, B.; Zhang, C.; Wang, W.; Zhou, P.; Bai, J. Investigation of biphasic calcium phosphate (BCp)/polyvinylpyrrolidone (PVp) /graphene oxide (GO) composite for biomedical implants. *Ceramics International*, 46 (15), 24413-24423, 2020.
- [119] Lima, D. B.; Souza, M. A. A.; Lima, G. G.; Souto, E. P. F.; Oliveira, H. M. L.; Fook, M. V. L.; Sá, M. J. C. Injectable bone substitute based on chitosan with polyethylene glycol polymeric solution and biphasic calcium phosphate microspheres. *Carbohydrate Polymers*, 245, 116575, 2020.
- [120] Ventura, R. D.; Padalhin, A. R.; Lee, B. T. Functionalization of extracellular matrix (ECM) on multichannel biphasic calcium phosphate (BCP) granules for improved bone regeneration. *Materials and Design*, 192, 108653, 2020.
- [121] Behera, R. R.; Das, A.; Hasan, A.; Pamu, D.; Pandey, L. M.; Sankar, M. R. Effect of TiO₂ addition on adhesion and biological behavior of BCP-TiO₂ composite films deposited by magnetron sputtering. *Materials Science & Engineering C*, 114, 111033, 2020.