

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA E
ENGENHARIA DE MATERIAIS**

Ione Amorim Bezerra Neta

**DESENVOLVIMENTO DE SCAFFOLDS DE TiO_2 e TiO_2/PLA OBTIDOS POR
FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO**

Campina Grande – PB

2020

Ione Amorim Bezerra Neta

**DESENVOLVIMENTO DE SCAFFOLDS DE TiO₂ e TiO₂/PLA OBTIDOS POR
FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais**.

Orientador: Prof. Dr. Romualdo Rodrigues Menezes

Orientação externa: Prof.^a Dr.^a Flaviana Soares Rocha

Agência Financiadora: CAPES

Campina Grande – PB

2020

B574d

Bezerra Neta, Ione Amorim.

Desenvolvimento de scaffolds de TiO₂ e TiO₂/PLA obtidos por fiação por sopro em solução / Ione Amorim Bezerra Neta. – Campina Grande, 2020.

74 f. : il. color.

Dissertação (Mestrado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia, 2020.

"Orientação: Prof. Dr. Romualdo Rodrigues Menezes".

Referências.

1. Biomateriais. 2. Scaffolds Nanofibrilares. 3. Híbrido. 4. Dióxido de Titânio. I. Menezes, Romualdo Rodrigues. II. Título.

CDU 62:61 (043)

VITAE DO CANDIDATO

- Engenheira de Materiais pela UFCA (2018).

Ione Amorim Bezerra Neta

**DESENVOLVIMENTO DE SCAFFOLDS DE TiO₂ e TiO₂/PLA OBTIDOS POR
FIAÇÃO POR SOPRO EM SOLUÇÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais como requisito parcial à obtenção do título de **Mestre em Ciência e Engenharia de Materiais**.

Aprovado em: 10 / 02 / 2020

Romualdo Rodrigues Menezes

Prof. Dr. Romualdo Rodrigues Menezes

Orientador

UAEMa - UFCG

DNBSantana

Prof.^a Dr.^a Lisiane Navarro de Lima Santana

Examinadora Interna

UAEMa – UFCG

Aluska Simões Braga

Prof.^a Dr.^a Aluska do Nascimento Simões Braga

Examinadora Externa

UFPI

Aos meus pais, Ricardo e Ana Lucia pelo amor incondicional, paciência e apoio em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por todas as graças concedidas na minha vida, por ter me guiado nestes dois anos de mestrado e por abençoar todas as pessoas que amo.

Aos meus pais Ricardo e Ana Lucia por todo amor incondicional, toda a paciência em momentos difíceis e por sempre me ajudarem a ultrapassar barreiras que eu jamais conseguiria sem vocês!

Agradeço à minha família por sempre fornecerem a base sólida de valores e o apoio necessário para que eu seguisse em frente, em especial, aos meus irmãos, Ana Ravene e Helisson por todo amor, respeito, incentivo e cuidado que sempre tiveram por mim.

Ao Professor Dr. Romualdo pela oportunidade, orientação, apoio e pelo tempo que se dedicou a me ajudar durante a realização deste trabalho. Você continua a me servir de espelho pelo excelente profissional e pela pessoa que você é.

As amigas Hellen, Gislayne, Vanderlane, Deborah, Bruna, Fernanda, Bárbara, Carla e Vithória que estiveram comigo nos momentos bons e difíceis. Agradeço por todas às vezes que me ajudaram e sempre estenderam a mão quando precisei.

Aos amigos do Laboratório de Tecnologia dos Materiais, especialmente Rosiane, Rondinele, Emanuel e Mariaugusta pelo auxílio nos experimentos, pelo apoio e encorajamento, tantas vezes demonstrados neste mestrado.

Ao Laboratório de Tecnologia de Materiais, Laboratório de Caracterização de Materiais e Laboratório de Nanocompósitos da Universidade Federal de Campina Grande, ao Laboratório de Microscopia e Imagem Biológica e Laboratório de Materiais e Biosistemas da Universidade Federal da Paraíba pelo apoio nas realizações dos experimentos e das análises requisitadas.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Engenharia de Materiais da Universidade Federal de Campina Grande pelo conhecimento que foi repassado nas salas de aula e pela boa vontade de sempre tirar minhas dúvidas de questionamento.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES pelo financiamento deste trabalho, permitindo a dedicação integral a pesquisa.

Agradeço a todos que me apoiaram e contribuíram na realização deste trabalho.

RESUMO

Materiais nanoestruturados à base de dióxido de titânio (TiO_2) têm apresentado grande potencial para o desenvolvimento de biomateriais devido às suas excelentes propriedades físico-químicas. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo produzir *scaffolds* nanofibrilares de TiO_2 e híbrido de poli(ácido lático)/dióxido de titânio (PLA/ TiO_2) por fiação por sopro em solução visando sua aplicação na regeneração de tecido ósseo. As nanofibras de TiO_2 foram obtidas empregando etanol, dimetil carbonato e isopropóxido de titânio (TTIP) com proporção em volume 1:1:0,8, respectivamente. Enquanto, as nanofibras híbridas foram produzidas com TTIP e ácido acético na proporção (em volume) 1,2:1. Os *scaffolds* de TiO_2 foram produzidos por prensagem uniaxial utilizando fibras não calcinadas e calcinados a 500, 600 e 700 °C. As nanofibras híbridas obtidas de TiO_2 /PLA foram colocadas na estufa a 60 °C, resultando em um *scaffold* híbrido constituído de TiO_2 e PLA. Os *scaffolds* de TiO_2 e o híbrido foram caracterizados por microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X (DRX), espectroscopia de infravermelho por transformada de fourier (FTIR), microtomografia computadorizada, análise térmica diferencial (DTA) e gravimétrica (TGA). A análise morfológica mostrou que os *scaffolds* nanofibrilares de TiO_2 calcinados apresentaram uma quantidade menor de *beads* e uma morfologia uniforme e sem defeitos. Através da análise de DRX e FTIR foi verificada a formação das fases anatase na temperatura de 500 °C e de rutilo na temperatura de 600 °C. Enquanto o híbrido apresenta uma banda, o que indica seu comportamento predominantemente amorfo. As imagens microtomográficas revelaram que os *scaffolds* de TiO_2 produzidos a 700 °C e o híbrido apresentaram uma estrutura interligada e altamente porosa. Enquanto os *scaffolds* produzidos por prensagem e calcinação apresentaram porosidade inferior a 5%.

Palavras chave: Scaffolds nanofibrilares, híbrido, dióxido de titânio, biomateriais.

ABSTRACT

Nanostructured materials based on titanium dioxide (TiO_2) have great potential for the development of biomaterials due to their excellent physical and chemical characteristics. Thus, the present work aims to produce nanofibrillary scaffolds of TiO_2 and hybrid of poly (lactic acid) / titanium dioxide (PLA / TiO_2) by solution blow spinning that uses its regeneration of bone tissue. As TiO_2 nanofibers were used in the use of ethanol, dimethyl carbonate and titanium isopropoxide (TTIP) with a 1: 1: 0,8 volume ratio, respectively. While the hybrid nanofibers were produced with TTIP and acetic acid in the proportion (by volume) 1.2: 1. TiO_2 scaffolds was used by uniaxial compression, using uncalcined and calcined fibers at 500, 600 and 700 ° C. As nanofibers Hybrid cut TiO_2 / PLA were placed in the oven at 60 ° C, resulting in a hybrid scaffold consisting of TiO_2 and PLA. The TiO_2 scaffolds and the hybrid used were characterized by scanning electron microscopy (MEV), X-ray diffraction (DRX), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), thermogravimetry (TGA), differential thermal analysis (DTA) and computerized microtomography. The morphological analysis showed that the calcined TiO_2 nanofibrillary scaffolds presented a smaller number of beads and a uniform morphology. Through the analysis of DRX and FTIR, the formation of anatase phase was verified at a temperature of 500 ° C and at a temperature of rutile use of 600 ° C. While the hybrid has a band, which indicates its predominantly amorphous behavior. As microtomographic images revealed the TiO_2 scaffolds applied at 700 ° C and the hybrid showed an interconnected and highly porous structure. While the scaffolds produced by pressing and calcination showed porosity below 5%.

Keywords: Nanofibrillary scaffolds, hybrid, titanium dioxide, biomaterials.

PUBLICAÇÕES

I. A. Bezerra Neta, D. S. Gomes, R. M. C. Farias, A. M. C. Santos, G. A. Neves, R. R. Menezes. Produção de Scaffolds Híbridos usando Fiação por Sopros em Solução e Separação de Fase Induzida Termicamente/Liofilização, **Revista Eletrônica de Materiais e Processos (REMAP)**. Aceito para publicação.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura cristalina do (a)anatase, (b)rutilo e (c)brookita. As esferas preta e branca representam os átomos de O e Ti, respectivamente.	19
Figura 2 – Estrutura do Poli(ácido láctico) – PLA.....	22
Figura 3 – Esquema da aparelhagem da técnica de fiação por sopro em solução. (1) Reservatório do gás, (2) bomba de injeção, (3) matriz de fiação, (4) distância de trabalho e (5) coletor.	28
Figura 4- Fluxograma dos procedimentos experimentais para a obtenção dos <i>scaffolds</i>	30
Figura 5-Análise termogravimétrica, termogravimétrica derivada e análise térmica diferencial do <i>scaffold cotto-like</i>	35
Figura 6-Análise termogravimétrica, termogravimétrica derivada e análise térmica diferencial do <i>scaffold</i> híbrido TiO ₂ / PLA.	36
Figura 7-Micrografias dos <i>scaffolds cotto-like</i> em diferentes ampliações.....	37
Figura 8-Micrografias dos <i>scaffolds cotto-like</i> calcinados a 500, 600 e 700 °C (b-d), (b', b'', c', c'', d' e d'') indicam outra ampliação.....	38
Figura 9-Distribuição de diâmetro das fibras dos <i>scaffolds cotto-like</i> . (a) fibras a verde, (b-d) fibras calcinadas a 500, 600 e 700 °C, respectivamente.	39
Figura 10-Difratogramas de raios X dos <i>scaffolds cotto-like</i> calcinados em diferentes temperaturas.	40
Figura 11-Difratograma de raios X do PLA e do <i>scaffold</i> híbrido.	41
Figura 12-Espectros de FTIR dos os <i>scaffolds cotto-like</i> calcinados 500, 600 e 700 °C.	42
Figura 13-Espectro de FTIR dos <i>scaffold</i> híbrido.....	43
Figura 14-Imagens microtomográficas de diferentes secções dos <i>scaffolds cotto-like</i> calcinados a 700 °C (a,b,c), <i>scaffolds</i> prensados e calcinados a 700 °C (d,e,f) e do híbrido (g,h,i).	44
Figura 15-Distribuição de diâmetro dos poros de diferentes secções dos <i>scaffolds</i> de TiO ₂ calcinados a 700 °C (a,b,c), <i>scaffolds</i> prensados e calcinados a 700 °C (d,e,f) e híbrido (g,h,i)	45
Figura 16 (Continuação)-Distribuição de diâmetro dos poros de diferentes secções dos <i>scaffolds</i> de TiO ₂ calcinados a 700 °C (a,b,c), <i>scaffolds</i> prensados e calcinados a 700 °C (d,e,f) e híbrido (g,h,i).	46
Figura 17 (Continuação)-Distribuição de diâmetro dos poros de diferentes secções dos <i>scaffolds</i> de TiO ₂ calcinados a 700 °C (a,b,c), <i>scaffolds</i> prensados e calcinados a 700 °C (d,e,f) e híbrido (g,h,i).	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-Propriedades da anatase, rutilo e brookita.....	20
Tabela 2 - Parâmetros utilizados durante o processo de fiação.....	31
Tabela 3 - Parâmetros do molde metálico utilizado durante o processo de prensagem.	32

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1	Desenvolvimento de scaffolds.....	16
2.2	Dióxido de titânio.....	18
2.3	Poli(ácido lático).....	22
2.4	Scaffolds de TiO ₂	24
2.5	Obtenção de scaffolds nanofibrilares	26
3	MATERIAIS E MÉTODOS	30
3.1	Materiais.....	30
3.2	Metodologia.....	30
3.2.1	Produção de nanofibras e <i>scaffolds</i>	31
3.2.2	Caracterização.....	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5	CONCLUSÃO	48
6	SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	49
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1 INTRODUÇÃO

Os *scaffolds* são de grande importância para a engenharia de tecidos devido a possibilidade de serem utilizados para a reconstrução óssea (Haugen, H. J. *et al.*, 2013; Thavornnyutikarn, Boonlom *et al.*, 2014; Naahidi *et al.*, 2017). Eles promovem e estimulam a regeneração natural do tecido ósseo e fornecem resistência mecânica ao esqueleto durante o processo de cicatrização (Tiainen *et al.*, 2012; Haugen, H. J. *et al.*, 2013). É fundamental que os *scaffolds* apresentem porosidade, biocompatibilidade e boas propriedades mecânicas a fim de facilitar o crescimento celular e vascularização em toda a estrutura (O'brien, 2011; Jazayeri *et al.*, 2018).

Nos últimos anos, diversos materiais vêm sendo estudados para a fabricação de *scaffolds*. O dióxido de titânio (TiO₂) tem sido difundido como material promissor no campo ortopédico devido ao seu conjunto de propriedades mecânicas, biocompatibilidade, estabilidade nos fluidos corporais e resistência à corrosão, sendo um material com potencial para ser usado na regeneração do tecido ósseo (Gulati, 2012; Tiainen *et al.*, 2012).

O poli(ácido láctico) (PLA) desempenha um papel cada vez mais significativo em aplicações biomédicas devido à sua capacidade única de ser reabsorvido completamente em prazos projetados que variam de meses a alguns anos (Nampoothiri *et al.*, 2010; Farah *et al.*, 2016; Ramot *et al.*, 2016). Entretanto, este polímero bioabsorvível apresenta dificuldade em controlar a taxa de hidrólise, o que pode levar a produção de *scaffolds* com baixa adesão celular (Chen, Q. *et al.*, 2017; Gutiérrez-Sánchez *et al.*, 2019; Mondal *et al.*, 2019).

Por outro lado, recentemente (Aadil *et al.*, 2019; Li *et al.*, 2019; Chen *et al.*, 2020; Sedghi *et al.*, 2020; Tan *et al.*, 2020) tem ocorrido um crescente interesse pelo desenvolvimento de *scaffolds* nanofibrilares, por estes apresentarem elevada área específica e uma estrutura porosa que favorece a adesão celular e facilita o transporte de nutrientes entre o *scaffold* e o ambiente externo, além de mimetizar a matriz extracelular. Essas características são fundamentais para um implante ósseo ser bem-sucedido. Deste modo, a produção de *scaffolds* nanoestruturados constituídos por nanofibras vêm sendo uma nova tendência no desenvolvimento de materiais para aplicações médicas.

A Fiação por Sopros em Solução (SBS) vem atraindo a atenção de grupos de pesquisa devido apresentarem como vantagens à possibilidade de alta produtividade de nanofibras cerâmicas e poliméricas em larga escala e com custo reduzido, utilizando um aparato simples para o seu desempenho (Medeiros *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2011). Além disso, os produtos desta técnica apresentam potencial para uso em tecidos médicos, liberação controlada de fármaco e em aplicações biomédicas (Zhang *et al.*, 2009; Souza *et al.*, 2014; Bonan *et al.*, 2015).

Os avanços significativos nas pesquisas sobre nanofibras de dióxido de titânio para uso biomédico (Tavangar *et al.*, 2011; Samadi *et al.*, 2018; Tiainen *et al.*, 2010; Loca *et al.*, 2015; Rao *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018) evidenciaram elevada razão superfície/volume, estabilidade térmica e excelente bioatividade sugerem o desenvolvimento de *scaffolds* nanofibrilares de TiO₂. Além disso, os *scaffolds* híbridos são uma alternativa promissora para ampliar a aplicabilidade do material devido as melhores propriedades que podem ser observadas quando há a formação de orgânico/inorgânico, tais como propriedades mecânicas, adesão e proliferação de osteoblastos (Song *et al.*, 2008; Toniatto *et al.*, 2017; Athanasoulia *et al.*, 2018; Salahuddin *et al.*, 2020). Assim, este trabalho tem como objetivo produzir *scaffolds* nanofibrilares de TiO₂ e híbridos de TiO₂/PLA, através da técnica de fiação por sopros em solução.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Desenvolvimento de scaffolds

Materiais para auxiliar a reparação ou recomposição óssea são necessários em várias situações que ocorrem na ortopedia e na ortodontia, sendo fundamentais para as pessoas que possuem doenças osteoporóticas, câncer ósseo, articular e doenças da coluna vertebral (Lin *et al.*, 2017). Com o envelhecimento da população mundial e o aumento acentuado de casos de osteoporose e traumas ósseos em pessoas idosas o número de pessoas que precisam de preenchimento das cavidades ósseas para a sua adequada regeneração tem crescido vertiginosamente nas últimas décadas (Khang *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2018).

Há uma longa história de utilização de ossos autógenos e alógenos no tratamento de lesões ósseas. No entanto, há desvantagens severas no uso de ambas as práticas: no caso dos enxertos autógenos é necessário cirurgias secundárias e há uma certa limitação na quantidade do enxerto; já no alógeno há risco de infecções e respostas imunes, o que pode causar outros severos problemas de saúde (Venugopal *et al.*, 2008; Amini *et al.*, 2012).

Como alternativa a esses casos tem-se os biomateriais sintéticos (Kokubo *et al.*, 2003; Amini *et al.*, 2012; Lv *et al.*, 2015), particularmente através do uso de *scaffolds* a base de materiais biocompatíveis e com bioatividade. Os *scaffolds* são biomateriais desenvolvidos numa estrutura 3D, capazes de mimetizar a matriz extracelular do tecido ósseo, fornecendo suporte celular e porosidade adequada para o processo de adesão, proliferação e diferenciação celular durante o processo de formação óssea. Assim, muitos pesquisadores vêm propondo o uso de *scaffolds* em diversas aplicações médicas (Yan e Chen, 2015; Lu *et al.*, 2018; Sanhueza, Claudia *et al.*, 2018), notadamente em regeneração óssea.

Os *scaffolds* têm sido difundidos como material promissor para diversos procedimentos cirúrgicos na regeneração óssea devido ao risco limitado de falha do implante (Tiainen *et al.*, 2010; Haugen, H. J. *et al.*, 2013). Trata-se de uma estrutura tridimensional que pode se combinar com diferentes tipos de células e fornecer um ambiente adequado para formação óssea (Tiainen *et al.*, 2012; Haugen, H. J. *et al.*, 2013; Chen, Y. *et al.*, 2017; Roseti *et al.*, 2017).

O desempenho dos *scaffolds* depende de suas características. É fundamental que esses substratos apresentem estrutura com poros interconectados e elevada razão superfície/volume a fim de facilitar o crescimento e proliferação celular, entrega de nutrientes e saída de resíduos (Tiainen *et al.*, 2010; Laurent *et al.*, 2018; Turnbull *et al.*, 2018; Rasoulianboroujeni *et al.*, 2019). Além disso, biocompatibilidade, biodegradabilidade, bioatividade e estabilidade mecânica para que as células funcionem e migrem para a superfície sem que ocorra resposta inflamatória (O'brien, 2011; Stipniece *et al.*, 2016; Turnbull *et al.*, 2018).

A biocompatibilidade é um termo usado nos últimos 40 anos para distinguir os biomateriais que podem ser utilizados clinicamente de outros materiais. Um material é biocompatível quando ele é capaz de exercer suas funções específicas e interagir com tecidos vivos sem risco de causar nenhuma resposta imunológica indesejada (Ghasemi-Mobarakeh *et al.*, 2019; Wang, S. *et al.*, 2019). No caso de material que apresente bioatividade, o tecido interage e se deposita na superfície deste. Há uma forte ligação na interface osso-implante. As propriedades mecânicas dos *scaffolds* garantem que o material possa ser manuseado durante das atividades do paciente sem que ocorra o colapso da estrutura (Bose *et al.*, 2012; Liu *et al.*, 2013).

Diversos métodos podem ser utilizados para produzir *scaffolds*, tais como: separação de fases, liofilização, formação de espuma, sol-gel e impressão 3D (Liu *et al.*, 2007; Thavornytikarn, B. *et al.*, 2014). Estes devem ser capazes de controlar os parâmetros do seu processo, como a porosidade, morfologia e área de superfície das estruturas tridimensionais (Ghosal *et al.*, 2018).

Os *scaffolds* fibrosos vêm ganhando muito destaque em virtude de suas características diferenciadas, notadamente, elevada porosidade e capacidade de aderência celular. Por outro lado, no campo biomédico, muitos tecidos e órgãos têm semelhança com estruturas fibrosas altamente organizadas, hierarquizadas e nano-dimensionadas. Assim, os estudos sobre aplicações de *scaffolds* fibrosos e nanoestruturados (*scaffolds* nanofibrilares) vêm demonstrando ser o novo horizonte da pesquisa nesse segmento tecnológico.

Os *scaffolds* fibrosos confeccionados a partir de nanofibras produzidas por eletrofição apresentam uma estrutura com poros interconectados distribuídos uniformemente e simulam uma matriz bioativa para acomodações celulares (Gao *et al.*, 2018; Jin *et al.*, 2018; Sadeghi *et al.*, 2018). Essas estruturas tridimensionais vêm

demonstrando uma elevada capacidade de proliferação e diferenciação celular (Haider *et al.*, 2015; Santoro, M. *et al.*, 2016).

Dentre as características dos *scaffolds* nanofibrilares que vem despertando o interesse de pesquisadores tem-se elevada razão superfície/volume, alta porosidade com poros interconectados, propriedades mecânicas e morfologia semelhante à matriz extracelular natural. Estudos (Carbone *et al.*, 2014; Haider *et al.*, 2015; Rezvani *et al.*, 2016; Fadaie *et al.*, 2018) vêm observando que essas estruturas tridimensionais em nanoescala servem como ambiente adequado para promover adesão e proliferação celular. Além disso, estas podem ser facilmente manipuladas em diferentes formas e tamanho para serem utilizadas no tratamento dos pacientes com defeitos ósseos (Liang *et al.*, 2007). Dessa forma, os *scaffolds* nanofibrilares apresentam grande potencial para serem utilizados em regeneração óssea.

O desejo de reunir as propriedades tridimensionais naturais em um *scaffold* é uma demanda desafiadora, para atender as várias necessidades de engenharia de tecidos. Nesse contexto, a integração de dois ou mais materiais com diferentes composições para a síntese de *scaffold* híbrido tem sido amplamente investigado na tentativa de imitar a matriz extracelular de um tecido natural (Torres *et al.*, 2013; Hoque *et al.*, 2014; Jahnavi *et al.*, 2017).

Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos que combinam tanto a funcionalidade dos compostos orgânicos e a estabilidade de compostos inorgânicos apresenta inúmeras vantagens devido ao efeito sinérgico de cada componente (Dai *et al.*, 2010; Shiu *et al.*, 2010; Woo *et al.*, 2010; Mitran *et al.*, 2015). Estudos comprovam que o *scaffold* híbrido apresenta biocompatibilidade e melhora propriedades biomecânicas, melhora a adesão celular e proliferação de osteoblastos (Sasmazel, 2011; Depan *et al.*, 2013; Hoque *et al.*, 2014; Castro *et al.*, 2017).

2.2 Dióxido de titânio

O dióxido de titânio é um sólido branco de grande importância tecnológica (Warheit, 2013; Wen *et al.*, 2015) devido ao seu conjunto de propriedades especiais, tais como, boa resistência à tração (Tan, A. W. *et al.*, 2012; Simi e Rajendran, 2017; Shepa *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2018), biocompatibilidade e resistência à corrosão, além de sua abundância. O TiO₂ tem sido utilizado em diversas aplicações, como: na área biomédica, em suportes catalíticos (Zhu *et al.*, 2005; Wen *et al.*, 2015; Yan e

Chen, 2015), na purificação de água e do ar (Wang, Y. *et al.*, 2014; Rahimi *et al.*, 2016), em pigmentos ou opacificantes, cosméticos (Warheit, 2013; Wen *et al.*, 2015) e em células solares (Carp, 2004; Wen *et al.*, 2015; Zainullina, V. M. *et al.*, 2015).

O TiO_2 pode existir em três formas polimórficas (Tabela 1), conhecidas como rutilo, anatase e brookita (Li *et al.*, 2018a; Shepa *et al.*, 2018). Esses polimorfos podem ser descritos por um cátion de Ti^{4+} coordenado por seis oxigênios, formando um octaedro distorcido (Zainullina, V. M. *et al.*, 2015; Binas *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018a), com as formas polimorfas sendo ditadas pela maneira como esses octaedros se combinam. A anatase (Figura 1a) possui uma estrutura tetragonal e célula unitária com duas moléculas de dióxido de titânio. A estrutura do rutilo (Figura 1b) também é tetragonal e possui duas moléculas de dióxido de titânio por célula unitária. Já o mineral brookita (Figura 1c) apresenta estrutura ortorrômbica e célula unitária com quatro moléculas de dióxido de titânio. Em comparação com a anatase e o rutilo, ela é a forma menos densa (Carp, 2004; Zhu *et al.*, 2005; Hanaor e Sorrell, 2010; Pelaez, Nolan, Pillai, Seery, Falaras, Kontos, Dunlop, Hamilton, Byrne, O'shea, *et al.*, 2012).

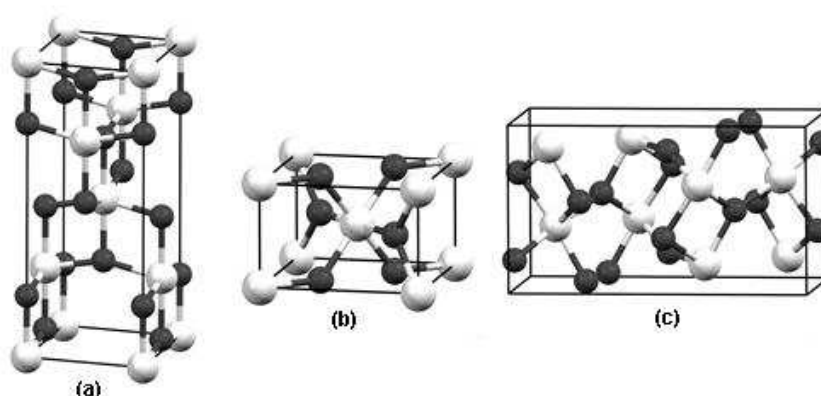


Figura 1 – Estrutura cristalina do (a)anatase, (b)rutilo e (c)brookita. As esferas preta e branca representam os átomos de O e Ti, respectivamente.

As propriedades dos polimorfos do TiO_2 dependem das suas estruturas cristalinas. O rutilo é a forma mais estável, enquanto as fases anatase e brookita são metaestáveis e podem ser transformadas irreversivelmente em rutilo em elevadas temperaturas (Zhu *et al.*, 2005; Hanaor e Sorrell, 2010). Essa transição e estabilidade de fase pode ser influenciada por impurezas, defeitos, tamanho de grão, atmosfera de reação e condições de síntese (Miszczak e Pietrzyk, 2015).

Tabela 1-Propriedades da anatase, rutilo e brookita.

Propriedades	Anatase	Rutilo	Brookita	Referência
Estrutura	Tetragonal	Tetragonal	Ortorrômbico	(Lin <i>et al.</i> , 2012; Wang, L. <i>et al.</i> , 2014; Zainullina, V. <i>et al.</i> , 2015; Ramos-Delgado <i>et al.</i> , 2016; Erol e Ertugrul, 2018)
Grupo Espacial	I4 ₁ /amd	P42/mnm	Pbca	(Carp <i>et al.</i> , 2004; Gupta e Tripathi, 2011; Rahimi <i>et al.</i> , 2016; Ali <i>et al.</i> , 2018; Singh e Dutta, 2018)
Parâmetros da célula unitária (nm)	a = 0.3733-0.3785 c = 0.937-0.9515	a= 0.45936-0.4594 c = 0.2953-0.29589	a=0.917-0.9184 b=0.5447-0.546 c=0.514-0.5154	(Carp <i>et al.</i> , 2004; Gupta e Tripathi, 2011; Hanaor e Sorrell, 2011; Yan e Chen, 2011; Zainullina, V. <i>et al.</i> , 2015; Verma <i>et al.</i> , 2017; Ali <i>et al.</i> , 2018; Li <i>et al.</i> , 2018b)
Volume (Å ³)	34.02-34.061	31.12-31.216	32.172-32.20	(Gupta e Tripathi, 2011; Zainullina, V. <i>et al.</i> , 2015; Rahimi <i>et al.</i> , 2016; Ali <i>et al.</i> , 2018; Singh e Dutta, 2018)
Comprimento da ligação Ti-O (Å)	1.937-1.94 (4) 1.965-1.97 (2)	1.946-1.95 (4) 1.980-1.984 (2)	-	(Gupta e Tripathi, 2011; Pelaez, Nolan, Pillai, Seery, Falaras, Kontos, Dunlop, Hamilton, Byrne e O'shea, 2012; Rahimi <i>et al.</i> , 2016; Ali <i>et al.</i> , 2018)
Ângulo de ligação O – Ti – O	77.7- 102°	81.1-98.9°	80.7-105°	(Gupta e Tripathi, 2011; Livraghi <i>et al.</i> , 2014; Zainullina, V. <i>et al.</i> , 2015; Ali <i>et al.</i> , 2018)
Densidade específica (g/cm ³)	3.79-3.83	4.13-4.25	3.99-4.170	(Carp <i>et al.</i> , 2004; Hanaor e Sorrell, 2011; Yan e Chen, 2011; Lin <i>et al.</i> , 2012; Singh e Dutta, 2018)

Energia do band gap (eV)	3.20-3.3	3.01-3.02	3.13-3.26	(Zaleska, 2008; Tan, A. <i>et al.</i> , 2012; Abdullah <i>et al.</i> , 2017; Khalid <i>et al.</i> , 2017; Verma <i>et al.</i> , 2017; Mishra <i>et al.</i> , 2018; Shayegan <i>et al.</i> , 2018; Al-Mamun <i>et al.</i> , 2019; Fatima <i>et al.</i> , 2019)
--------------------------------	----------	-----------	-----------	---

O TiO₂ é um semicondutor do tipo n e suas propriedades eletrônicas e ópticas são influenciadas pela banda de condução (Yan e Chen, 2015; Li *et al.*, 2018a). O processo fotocatalítico é baseado na absorção de luz UV pelo dióxido de titânio. Quando o nível de energia do fóton é maior ou igual à do band gap, os elétrons fotoexcitados saltam da banda de valência para a de condução, deixando buracos eletrônicos (Equação 1).

Nos últimos anos, o TiO₂ nanoestruturado tem atraído grande atenção dos pesquisadores devido a possibilidade de ser utilizado em vários campos da ciência e tecnologia. Os polimorfos nanoestruturados do TiO₂ são constituídos por pelo menos uma das suas dimensões em uma escala entre 1 e 100 nm. Conforme o ramo da ciência e área tecnológica materiais com uma de suas dimensões inferiores a 1000 nm mas superior a 100nm também são denominados de nanométricos ou então considerados submicrométricos. Os materiais nanométricos possuem elevada razão entre área superficial e o volume, podendo ser filmes finos, nanotubos, nanofios, nanofitas, nanofibras e nanopartículas (Mao *et al.*, 2012; Nor *et al.*, 2017; Kabir *et al.*, 2018).

As nanofibras de TiO₂ possuem excelente biocompatibilidade, estabilidade térmica e resistência à corrosão, o que possibilita que sejam usadas em diversas aplicações, tais como: sensores de gás, produção de *scaffolds* nanofibrilares, modificações superfícies de implantes, sistema de liberação de fármacos e outros dispositivos médicos (Tavangar *et al.*, 2011; Samadi *et al.*, 2018).

O TiO₂ nanoestruturado é um material promissor para a produção de *scaffolds* para regeneração de defeitos ósseos. A hidroflicidade e a rugosidade superficial em nanoescala permite adesão celular, associadas a elevada razão superfície/volume, característico de materiais nanoestruturados, promovem elevada adesão, proliferação e diferenciação celular (Haugen, H. J. *et al.*, 2013; Loca *et al.*, 2015; Imani, R. *et al.*,

2016; Gunpath, U. F. *et al.*, 2018). O osso é um composto nanoestruturado de fibras de colágeno e hidroxiapatita (Tampieri *et al.*, 2003; Xu *et al.*, 2007; Swami *et al.*, 2011; Wang, G. *et al.*, 2019). Deste modo, a topografia em nanoescala mimetiza as características topográficas da matriz extracelular do tecido ósseo fornecendo suporte celular e, em alguns casos, porosidade adequada para o processo de adesão, proliferação e diferenciação celular durante o processo de formação óssea (Winardi *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017). Sendo assim, o dióxido de titânio nanoestruturado apresenta propriedades fundamentais para o bom desempenho dos *scaffolds* para uso em regeneração óssea.

2.3 Poli(ácido láctico)

O Poli(ácido láctico) - (PLA) é um poliéster alifático que pode ser derivado de fontes renováveis, como amido de milho, arroz e cana de açúcar (Mofokeng e Luyt, 2015; Kian *et al.*, 2019). O PLA pode ser utilizado em muitas aplicações na área médica, incluindo engenharia de tecidos, implantes oftalmológicos, fixação de fraturas devido apresentar características como biocompatibilidade, biodegradabilidade e a facilidade de processamento (Nampoothiri *et al.*, 2010; Zhou *et al.*, 2012; Ramot *et al.*, 2016).

O PLA, cuja estrutura química está representada na Figura 2, pode ser obtido industrialmente através da polimerização do ácido láctico ou da polimerização por abertura de anel utilizando o monômero lactídeo (Nampoothiri *et al.*, 2010; Murariu e Dubois, 2016). Esses processos envolvem um produto com massa molar baixa e alta, respectivamente. A síntese deste polímero requer rigoroso controle de condições (temperatura, pressão e pH), o uso de catalisadores e longos tempos de polimerização (Nagahata *et al.*, 2007; Farah *et al.*, 2016).

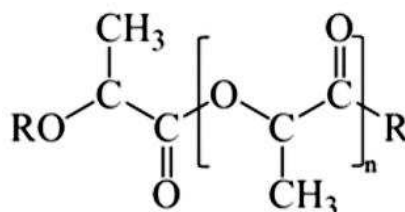


Figura 2 – Estrutura do Poli(ácido láctico) – PLA.

O PLA possui temperatura de fusão, T_m , na faixa de 175-184 °C e uma temperatura de transição vítrea, T_g , entre 55–60 °C (Rancan *et al.*, 2009; Palacio *et al.*, 2016; Sonchaeng *et al.*, 2018). Ele também possui propriedades mecânicas compatíveis com a área médica, com alta resistência à tração e módulo de Young, boa flexibilidade, que são ainda maiores que os de poliestireno, polipropileno e polietileno (Murariu e Dubois, 2016; Sonchaeng *et al.*, 2018). Entretanto, a baixa instabilidade térmica, a hidrofobicidade e a fragilidade do PLA limitam seu desempenho em várias aplicações. Dessa forma, o PLA pode ser misturado com outros polímeros flexíveis que atuarão como plastificantes para melhorar sua resistência e reduzir sua fragilidade. Um desses polímeros é a policaprolactona (PCL), que é um biocompatível e poliéster alifático biodegradável como o PLA (Nampoothiri *et al.*, 2010; Mofokeng e Luyt, 2015; Kian *et al.*, 2019).

O PLA possui quatro estereoisômeros, poli (ácido L-lático) (PLLA), poli (ácido D, L- lático) (PDLLA), (D, ácido L-lático) (PDLLA) e meso-poli (ácido lático) devido à presença de um carbono assimétrico na cadeia (Li *et al.*, 2013; Vert, 2015; Ramot *et al.*, 2016; Koh *et al.*, 2018). O polímero semi-cristalino de poli (ácido L-lático) (PLLA) é obtido a partir do ácido lático e é isotático, transparente, duro, com uma resistência a tração de 45-70 Mpa e possui baixa solubilidade em solventes como tolueno, acetona, acetonitrila, metanol e acetato de etila. O poli (ácido D, L- lático) (PDLLA) é um polímero amorfo e atático sem ponto de fusão muito mais baixo, resistência à tração e alta solubilidade nos solventes citados anteriormente (Liu *et al.*, 2006; Gao *et al.*, 2015; Tyler *et al.*, 2016).

O PDLLA apresenta uma degradação *in vivo* mais rápida e controlável do que o PLLA. Estudos *in vivo* mostraram que o PLLA cristalino se degrada completamente entre 2 a 5 anos, enquanto que PDLLA amorfo perde força em menos de 2 meses e se degrada dentro de 12 meses. Por isso, o PDLLA é um candidato que apresenta propriedades mais promissoras para uso em aplicações médicas (Nair e Laurencin, 2007; Zanin *et al.*, 2016; Silva *et al.*, 2017).

O PLA vem sendo investigado para uso em *scaffolds* para regeneração óssea devido a sua biocompatibilidade, biodegradabilidade, estrutura, estabilidade e propriedades mecânicas (Serra *et al.*, 2014; Salerno *et al.*, 2015; Santoro, Marco *et al.*, 2016; Jitphuthi *et al.*, 2017; Feng *et al.*, 2018; Mao *et al.*, 2018; Bhattarai *et al.*, 2019). Além disso, este é um material barato e de fácil fabricação que torna mais preferível do que outros biodegradáveis tradicionais polímeros médicos (Helal *et al.*,

2019). Os pesquisadores vêm utilizando a combinação de dois ou mais materiais para a produção dos *scaffolds*, para melhorar e introduzir as propriedades necessárias para um material de implante ósseo. Por exemplo, o ácido poliático com a adição de nanopartículas de hidroxiapatita e quitosona. Os resultados nos testes de SBF indicaram que o híbrido orgânico-inorgânico houve a deposição de apatita e que possuíam excelente biocompatibilidade (Tanodekaew *et al.*, 2013; Tajbakhsh e Hajiali, 2017; Pon-On *et al.*, 2018; Alam *et al.*, 2019).

2.4 Scaffolds de TiO₂

Os biomateriais baseados em TiO₂ são amplamente empregados em aplicações biomédicas, particularmente para uso em *scaffold* devido a sua biocompatibilidade (Narkevica *et al.*, 2017; Klemm e Tiainen, 2018). Estudos comprovam que a resposta celular é afetada pela topografia do material (Wennerberg *et al.*, 1995; Wennerberg *et al.*, 1998; Liu e Webster, 2007; Junker *et al.*, 2009; Mcnamara *et al.*, 2010; Bauer *et al.*, 2013). As células respondem positivamente a nanotopografia, com mudanças na morfologia celular, organização do citoesqueleto e proliferação. Isso significa que a nanoestruturação exerce um papel importante na interação celular (Brammer *et al.*, 2012; Fu e Mo, 2018).

Diversas propriedades podem afetar as respostas celulares e adsorção de proteínas em sistemas biológicos (Smith *et al.*, 2011; Kummer *et al.*, 2012). É relatado que a hidrofiliabilidade e a rugosidade superficial (Eriksson *et al.*, 2004; Rani *et al.*, 2010; Gittens *et al.*, 2014; Jia *et al.*, 2016; Awad *et al.*, 2017) associadas a elevada razão superfície/volume, característico de materiais nanoestruturados, promovem elevada adesão, proliferação e diferenciação celular (Haugen, Håvard Jostein *et al.*, 2013; Loca *et al.*, 2015; Imani, Roghayeh *et al.*, 2016; Gunpath, Urvashi Fowdar *et al.*, 2018).

Estudos comprovam que a topografia em nanoescala é o tamanho ideal para a melhor funcionalidade dos osteoblastos (Bauer *et al.*, 2008; Bauer *et al.*, 2009; Park *et al.*, 2009). Conforme relatado por Oh, Seunghan *et al.* (2006) a adesão/propagação dos osteoblastos é melhorada com a topografia dos nanotubos de TiO₂, formando uma estrutura celular interligada. A estrutura em nanoescala induziu uma aceleração na taxa de crescimento das células osteoblásticas MC3T3-E1 em até 300- 400 %.

Os *scaffolds* de TiO₂ apresentam a capacidade de exibir respostas celulares e simular uma matriz bioativa para acomodações celulares (Haugen *et al.*, 2004). Neste

contexto, estudos (Tiainen *et al.*, 2010; Loca *et al.*, 2015; Rao *et al.*, 2018, Tiainen *et al.*, 2012) constataram que os *scaffolds* de TiO₂ apresentam uma estrutura com poros interconectados, bem como uma excelente bioatividade para formação óssea, sendo um material promissor para regeneração óssea.

Wang *et al.* (2018) produziram *scaffold* pelo método sol-gel seguido de sinterização para avaliar potencial para engenharia de tecidos ósseos. Os resultados indicaram que os *scaffolds* produzidos forneceram um ambiente biocompatível que favorece o crescimento e a adesão das células, o qual foi demonstrado pela cultura da linha celular osteoblástica de camundongo MC3T3-E1. Adicionalmente, Narkevica *et al.* (2017) fabricaram *scaffolds* de TiO₂ com potencial para serem usados na regeneração óssea. Os resultados mostraram uma estrutura de poros totalmente aberta e interconectada com porosidade acima de 95%. Estudos *in vitro* confirmaram que os suportes são citocompatíveis e aumentam a disseminação celular. As células MG-63-GFP no material estudado eram planas e se espalhavam ativamente com várias protrusões de filópodes, indicação de uma ligação celular normal e crescimento. Células tipo osteoblastos aderiram bem à superfície do *scaffold* e espalhado por toda a estrutura do *scaffold*. Foram observados a formação de aglomerados de células entre os poros das paredes opostas. Este sugere que ambos os *scaffold* forneçam um ambiente biocompatível para fixação celular favorável.

Scaffolds de TiO₂ que são sinterizados a elevadas temperaturas são resistentes mecanicamente devido ao crescimento de grãos (Haugen *et al.*, 2004; Jayakumar *et al.*, 2011; Narkevica *et al.*, 2017). Pesquisadores (Oh, Seunghan *et al.*, 2006; Kunze *et al.*, 2008; Brammer *et al.*, 2009; Yu *et al.*, 2010) relatam que o TiO₂ na fase anatase apresenta uma boa adesão celular e osseointegração devido ao seu arranjo atômico adequado para a formação da hidroxiapatita.

A fase rutílica promove indução da formação óssea na restauração de defeitos ósseos com melhores propriedades mecânicas. Tiainen *et al.* (2013) produziram *scaffolds* de TiO₂ constituídos pela fase rutílica. Os autores observaram estrutura altamente porosa com distribuição adequada do tamanho de poros adequadas às exigidas de *scaffold* ósseo e a capacidade de promover adesão, proliferação e diferenciação de osteoblastos, sendo um material promissor para induzir formação óssea.

Os *scaffolds* constituídos de polímeros/inorgânicos têm sido intensamente investigados para aplicação biomédica (Johnson e Herschler, 2011; Okamoto e John,

2013; Li *et al.*, 2014). Essa combinação possibilita superar as desvantagens encontradas em cada material. Nesse contexto, um grande número de nanomateriais, como sílica, hidroxiapatita, dióxido de titânio foram incorporados ao PLA para obter melhores propriedades físico-químicas. Foi relatado que o dióxido de titânio pode conferir bioatividade ao PLA, aumentar a cristalinidade do PLA, desempenhando um papel importante na melhoria da propriedades mecânicas (Foruzanmehr *et al.*, 2016; Athanasoulia *et al.*, 2018).

Buzarovska *et al.* (2015) produziram *scaffolds* de PLA com nanopartículas de TiO₂ através da técnica separação de fases termicamente induzida (TIPS). Os resultados mostraram que os *scaffolds* obtidos apresentaram alta porosidade ($86 \pm 2\%$), com poros abertos e interconectados, com diâmetro e comprimento nas faixas de 40-80 μm e 200-400 μm , respectivamente, ideal para obter penetração celular e vascularização adequada. Além disso, os *scaffolds* apresentaram uma quantidade de hidroxiapatita quatro vezes maior que a do PLA comum.

2.5 Obtenção de scaffolds nanofibrilares

Os *scaffolds* podem ser produzidos por métodos ditos convencionais ou prototipagem rápida. Cada um destes produz características diferentes, incluindo estrutura dos poros, interconectividade e propriedades mecânicas. Os métodos convencionais são bastante utilizados para a obtenção de diversas estruturas, entre estes destacam-se lixiviação, formação de espuma, *freeze casting*, eletrofiação e separação de fases termicamente induzidas. Entretanto, boa parte desses métodos não produz uma morfologia uniforme dentro do *scaffold* e necessita da utilização de um solvente orgânico tóxico, o que limita o seu uso. A prototipagem rápida permite um controle mais preciso do que as técnicas ditas convencionais sobre a estrutura, tamanho de poros e o desempenho mecânico dos *scaffolds*. Os principais métodos da prototipagem rápida são: impressão 3D, sinterização seletiva à laser e bioimpressão (Mozafari e Mozarzadeh, 2014; Thavornnyutikarn, B. *et al.*, 2014; Turnbull *et al.*, 2018).

Por outro lado, recentemente, vem-se desenvolvendo *scaffolds* nanofibrilares devido as semelhanças de suas características com as da matriz extracelular natural, as quais são fundamentais para promover adesão, migração e diferenciação celular

(Kouhi *et al.*, 2018; Miszuk *et al.*, 2018). As nanofibras dos *scaffolds* nanofibrilares são produzidas via de regra por eletrofiação, que muitas vezes também é usada para a produção do próprio *scaffold* durante a produção da nanofibra. A eletrofiação tornou-se muito utilizada na produção de *scaffolds* nanofibrilares devido a sua versatilidade, reprodutibilidade e habilidade de produzir nanofibras com elevada razão superfície/volume e *scaffolds* com poros interconectados. Esta técnica produz fibras com diâmetro na faixa de 50 nm a 5 µm e oferece um controle sobre a morfologia através da manipulação das variáveis de processamento (Luo *et al.*, 2012; Sanhueza, C. *et al.*, 2018). Além disso, é possível o emprego de vários tipos de matérias-primas, polímeros e compósitos (Luo *et al.*, 2012; Haider *et al.*, 2015).

Vários pesquisadores vêm propondo a produção de *scaffolds* nanofibrilares de diferentes materiais pela técnica de eletrofiação, como quitosana, óxido de grafeno, poli (ácido láctico) e TiO₂ (Samadi *et al.*, 2018), poli (ácido láctico co-glicólico) quimicamente revestido com nanopartículas de ouro (Lee *et al.*, 2018) e PLGA/gelatina (Sanaei-Rad *et al.*, 2016).

A utilização de um método para a produção dos *scaffolds* nanofibrilares, às vezes não é suficiente para atender as propriedades físicas e mecânicas desejadas (Turnbull *et al.*, 2018). Assim, normalmente são utilizadas duas técnicas para satisfazer os requisitos, como por exemplo, eletrofiação e *freeze casting* (Chen *et al.*, 2016). Esta última, também denominada de liofilização, tem despertado interesse devido a sua versatilidade, produção de materiais porosos com poros interconectados e resistência mecânica razoavelmente alta (Yan *et al.*, 2017; Du *et al.*, 2018; Jia *et al.*, 2018). Além disso, a técnica *freeze casting* pode ser utilizada para diversos materiais com potencial para ser aplicada em diversas áreas, tais como *scaffolds* para engenharia de tecidos, processos de separação, engenharia de alimentos, catalisadores e células de combustível (Yook *et al.*, 2012; Chen *et al.*, 2018)

Por outro lado, a baixa produtividade, risco de operação ao trabalhar com altas voltagens e restrição dos tipos de solventes limitam o uso da eletrofiação em larga escala (Luo *et al.*, 2012; Haider *et al.*, 2015). Deste modo, pesquisadores desenvolveram a técnica de fiação por sopro em solução (SBS) para superar as limitações da eletrofiação (Medeiros *et al.*, 2009).

A técnica SBS permite uma taxa de injeção elevada, diminuindo assim o tempo de trabalho e conseqüentemente proporciona a fabricação de fibras em escala micro e manométricas com uma alta taxa de produtividade (Oliveira *et al.*, 2011; Daristotle

et al., 2016). A Figura 3 apresenta um esquema ilustrativo da aparelhagem utilizada para a produção de nanofibras pela fiação por sopro em solução. Esta técnica consiste em colocar a solução na seringa, a qual é bombeada até a ponta do bico interno a uma taxa de injeção controlada e constante. Simultaneamente, o fluxo de gás pressurizado entra na matriz por um bico externo e pressiona a solução de modo que esta sai do bico interno em forma cônica, semelhante ao cone de Taylor da eletrofiação, denominado jato de formação das fibras. Em seguida, as fibras vão se formando, sendo direcionadas para o coletor e o solvente vai evaporando.

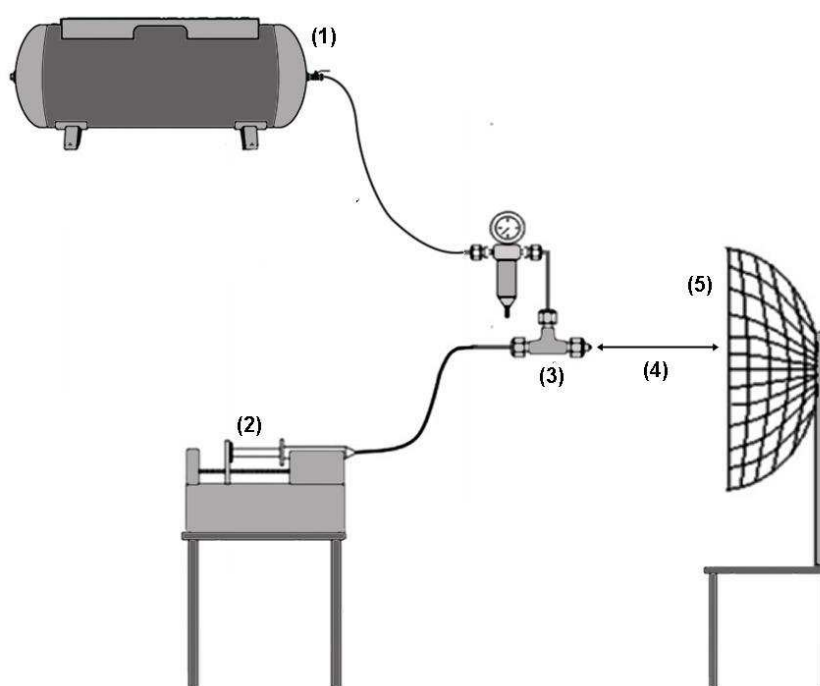


Figura 3 – Esquema da aparelhagem da técnica de fiação por sopro em solução. (1) Reservatório do gás, (2) bomba de injeção, (3) matriz de fiação, (4) distância de trabalho e (5) coletor.

A morfologia das mesmas depende da taxa de injeção, distância de protusão, concentração da solução, volatilidade do solvente e reologia (Medeiros *et al.*, 2009; Costa *et al.*, 2016).

Silva *et al.* (2015) avaliaram a influência da taxa de injeção e pressão do gás no diâmetro das fibras produzidas por SBS. Os autores observaram que baixas taxas de injeção não fornecem solução polimérica corretamente, resultando em instabilidade no jato. Enquanto, taxas de injeção elevadas podem provocar obstrução do bico interno devido ao excesso de polímero solidificado pela rápida evaporação do

solvente. Além disso, constataram que o diâmetro médio das fibras diminui com o aumento da pressão. No entanto, pressões muito elevadas podem provocar o aumento do diâmetro médio das fibras, em razão da maior taxa de evaporação do solvente.

A técnica SBS tem sido empregada para produzir fibras submicrométricas e nanométricas de diversos polímeros, tais como, poli (ácido lático), polimetilmetacrilato, poliestireno (Medeiros *et al.*, 2009; Oliveira *et al.*, 2011), poli (álcool vinílico) (Santos *et al.*, 2016). Além disso, também tem sido utilizada para a produção de nanofibras cerâmicas, como por exemplo, mulita (Da Costa Farias *et al.*, 2015), alumina (Li *et al.*, 2015; Mota *et al.*, 2019) dióxido de titânio e óxido de zinco (Costa *et al.*, 2016; Santos *et al.*, 2018).

Santos *et al.* (2018) produziram nanofibras de TiO₂. Os resultados indicaram a obtenção de nanofibras homogêneas, apresentando diâmetros 206 ± 85 a 270 ± 55 nm. Comprovando assim a eficiência da técnica na produção de fibras nanométricas. Além disso, foi relatado que a fase anatase foi formada quando as fibras foram calcinadas a 500 °C. Enquanto, a fase rutilica foi formada em 600 °C, tendo picos com maiores intensidades a 700 °C.

Costa *et al.* (2016) fabricaram fibras nanométricas e submicrométricas de dióxido de titânio e óxido de zinco através da técnica fiação por sopro em solução. Os autores observaram que as fibras de TiO₂ apresentaram diâmetro variando entre 300nm a 600nm e ZnO variando de 200nm a 550nm. Além disso, as fibras de TiO₂ que foram calcinadas a 600 °C apresentaram a fases anatase e rutilo.

Assim, a técnica SBS vem sendo eficiente para a produção de nanofibras de vários polímeros e cerâmicas com suas excelentes propriedades físico-químicas e capacidade de exibir resposta celular positiva. Dessa forma, os *scaffolds* nanofibrilares apresentam o potencial para o campo biomédico.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Os materiais utilizados nesta pesquisa foram os seguintes:

- isopropóxido de titânio (TTIP), (pureza 99%, Sigma Aldrich Chemistry), utilizado como precursor do dióxido de titânio;
- poli (vinil pirrolidona) (PVP), (massa ponderal média 1.300.000 g / mol, Sigma Aldrich Chemistry) utilizado como polímero auxiliar de fiação;
- poli (ácido lático) (PLA), (massa ponderal média 75000 g/mol, Biomater 07187) em forma de grânulos;
- etanol P.A. absoluto (Synth) utilizado como solvente;
- ácido acético (VWR Prolabo Chemicals) a ser utilizado como aditivo no processo;
- dimetil carbonato (DMC) (Sigma-Aldrich, Brasil) utilizado para dissolução do polímero na solução.

3.2 Metodologia

Nessa secção será descrita a metodologia utilizada no desenvolvimento dessa pesquisa para a obtenção de *scaffolds*. A Figura 4 apresenta o fluxograma dos procedimentos experimentais que foram realizados.

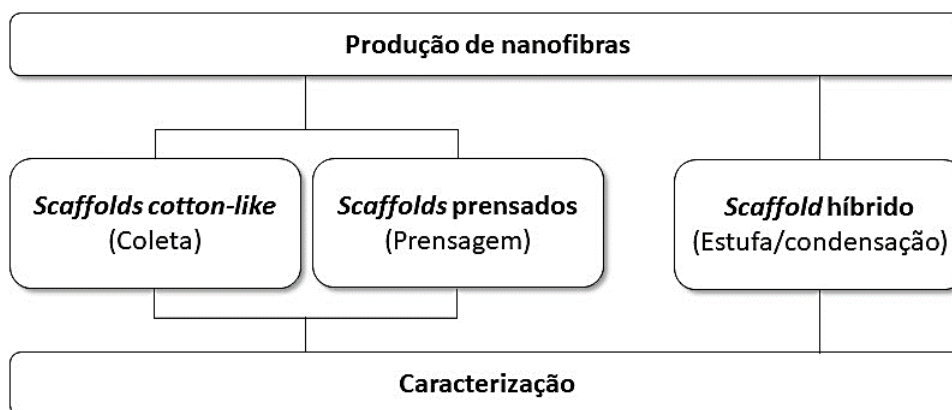


Figura 4- Fluxograma dos procedimentos experimentais para a obtenção dos *scaffolds*.

3.2.1 Produção de nanofibras e *scaffolds*

Para a obtenção de nanofibras de dióxido de titânio, foi preparada a solução precursora, contendo precursor cerâmico, polímero e solventes. A Tabela 1 apresenta os parâmetros do processo. A solução foi preparada da seguinte forma: foram adicionados etanol, DMC e TTIP com proporção em volume 1:1:0,8 respectivamente. O ácido acético foi adicionado à solução antes da adição do isopropóxido de titânio através da razão TTIP/ácido acético (em volume) igual a 8. Após agitação magnética de 1 hora e 30 minutos, o poli (vinil pirrolidona) foi adicionado com razão polímero solvente (massa/volume) igual a 7,466 %. Após a preparação da solução, esta foi submetida a fiação através da técnica de fiação por sopro em solução.

Para a obtenção das nanofibras híbridas de dióxido de titânio- poli(ácido láctico) foram preparadas duas soluções: na primeira foram adicionados DMC e PLA com razão polímero solvente (massa/volume) igual a 16,6%; na segunda solução foram adicionados TTIP e ácido acético na proporção (em volume) 1,2:1. Estas soluções permaneceram separadas sob agitação por 2 horas. Em seguida, as duas soluções foram misturadas e agitadas constantemente por 60 minutos à temperatura ambiente.

Tabela 2 - Parâmetros utilizados durante o processo de fiação.

Parâmetros	
Taxa de injeção	6 mL/h
Pressão do gás de injeção	30 Mpa
Distância de trabalho	60 cm
Protrusão	0,7 mm

- *Scaffolds cotton-like*

Após a fiação por sopro em solução, as nanofibras foram coletadas resultando nos *scaffolds cotton-like*. Em seguida, estes foram submetidos ao processo de queima para remoção dos compostos orgânicos e formação das fases desejadas, utilizando-se um forno tipo mufla. Os *scaffolds* obtidos foram calcinados às temperaturas de 500, 600 e 700 °C por duas horas com taxa de aquecimento de 5 °C/min. Em seguida, estes foram caracterizadas por microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração

de raios X (DRX), termogravimetria (TG), análise térmica diferencial (DTA) e espectroscopia de infravermelho por transformada de fourrier (FTIR).

- Scaffolds prensados

Os *scaffolds* prensados foram produzidos a partir das nanofibras de TiO₂. As nanofibras foram coletadas após a fiação e em seguida prensadas uniaxialmente em molde metálico, usando os parâmetros que estão apresentados na Tabela 3. Em seguida, os *scaffolds* prensados foram queimados a 500 e 700 °C. Estes foram submetidos à caracterização através da técnica microtomografia computadorizada.

Tabela 3 - Parâmetros do molde metálico utilizado durante o processo de prensagem.

Parâmetros	
Diâmetro interno do pistão	11,82 mm
Diâmetro externo do pistão	25,25 mm
Altura do pistão	73,54 mm
Diâmetro da matriz	49,81 mm
Peso do pistão	75,62 g
Pressão	6760,5 Pa

- Scaffold híbrido

O *scaffold* híbrido de TiO₂/PLA foi obtido a partir da coleta das nanofibras híbridas após fiação. Esses *scaffolds* apresentam uma estrutura 3D tipo *cotton-like*. Após coleta os *scaffolds* foram colocado na estufa a 60 °C. O *scaffold* híbrido foi submetido à caracterização através das técnicas de difração espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier, difração de raios X e microtomografia computadorizada.

3.2.2 Caracterização

Os ensaios de caracterização das amostras foram realizados no Laboratório de Tecnologia de Materiais (LTM) e Laboratório de Caracterização de Materiais (LCM)

da Universidade Federal de Campina Grande, no Laboratório de Materiais e Biosistemas (LAMAB) e no Laboratório de Microscopia e Imagem Biológica (LAMIB) da Universidade Federal da Paraíba.

- **Análise térmica**

A análise termogravimétrica (TG) e a análise térmica diferencial (DTA) foram realizadas simultaneamente em um equipamento da marca Shimadzu, modelo TA-60H, sob atmosfera de ar (50ml/min), em uma panela aberta de platina, a uma taxa de aquecimento de 5°C/min, da temperatura ambiente até 700 e 800°C para as nanofibras de TiO₂ e as híbridas de TiO₂/PLA, respectivamente. As análises foram realizadas no LTM.

- **Microscopia eletrônica de varredura**

A caracterização morfológica foi realizada por meio da técnica de Microscopia Eletrônica de Varredura, utilizando o equipamento Shimadzu, modelo SSX-550 Superscan. A superfície da amostra foi previamente recoberta com uma camada de ouro por *sputtering*, utilizando uma corrente de 4 mA e uma tensão de 15 kV por um período de 4 minutos. Foi utilizado o microscópio eletrônico de varredura no LCM. Os diâmetros das fibras e dos poros foram medidos através de um software analisador de imagens (Image J, National Institutes of Health, USA). Para cada amostra o diâmetro médio e sua distribuição foi determinada a partir da análise de no mínimo 100 fibras/poros aleatórias.

- **Difração de raios X**

A difração de raios X foi realizada em equipamento de difração de raios X da marca SHIMADZU, modelo XRD-6000, com radiação K α do cobre ($\lambda = 1,5418$), tensão 40 Kv, corrente 30 mA e modo de operação de tempo fixo; tempo de permanência de 0,60 segundos, varredura de 20° a 80° e passo de 0,02°. Este procedimento foi realizado no LCM. Será feita uma comparação entre as intensidades e as posições

dos picos de difração com os valores tabelados pelo JCPDS, do International Centre for Diffraction Data,) com a finalidade de identificar as fases cristalinas.

- **Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)**

A presença dos grupos funcionais das amostras após o tratamento térmico foi estudada pela Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR). A análise foi feita utilizando um espectrofotômetro da marca SHIMADZU, modelo IRAffinity-1/1S, no LAMAB. O espectro de infravermelho foi registrado na faixa espectral de 4000 a 400 cm^{-1} .

- **Microtomografia computadorizada**

A Microtomografia Computadorizada é uma técnica que permite a obtenção de imagens de alta resolução de seções transversais de um objeto, contendo informações sobre o tamanho dos poros, diâmetro de interconexão dos poros e medida de interconectividade e obtenção da porosidade (Jones, J. R. *et al.*, 2009; Barbetta *et al.*, 2012). A microtomografia foi realizada no LAMIB. A análise foi feita empregando microtomógrafo (SkyScan 1172, Bruker, Bélgica).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As curvas de termogravimetria (TGA), termogravimétrica derivada (DTG) e análise térmica diferencial (DTA) do *scaffold cotto-like* estão apresentadas na Figura 5.

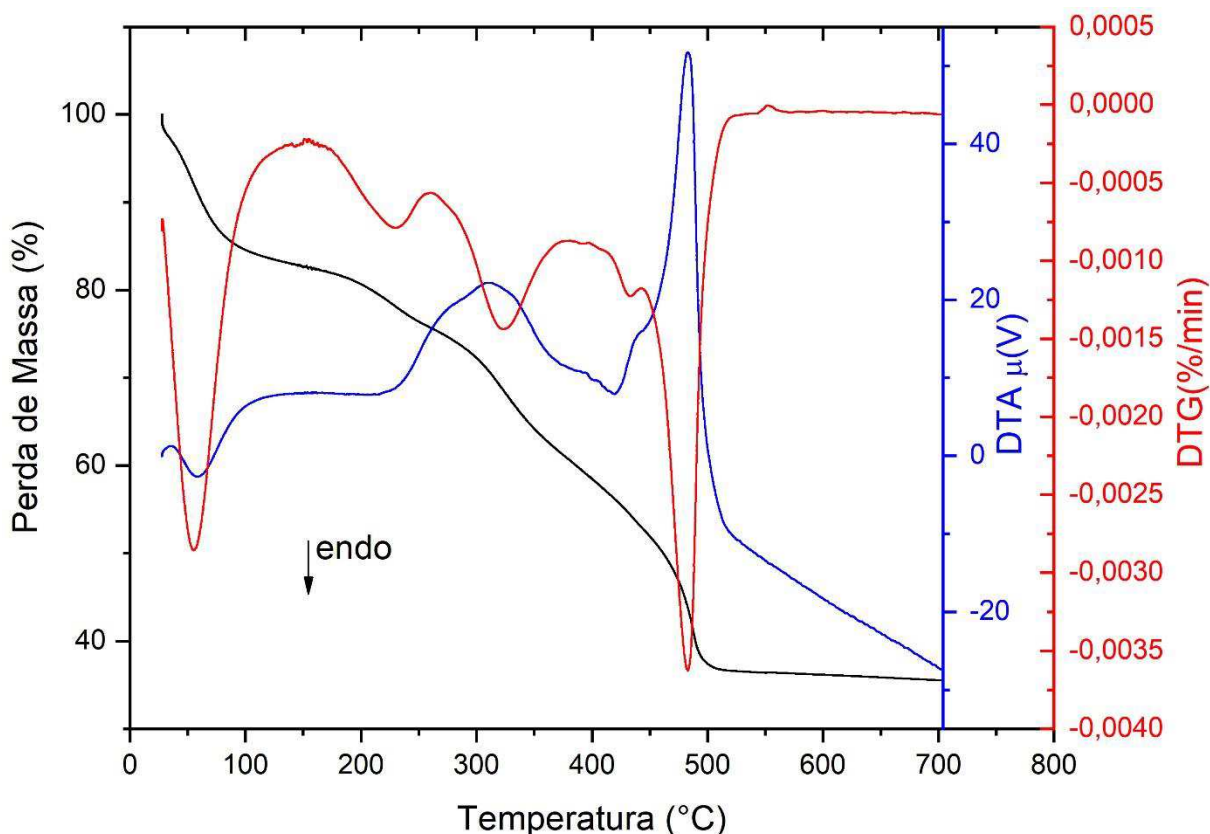


Figura 5-Análise termogravimétrica, termogravimétrica derivada e análise térmica diferencial do *scaffold cotto-like*.

De acordo com as curvas, nota-se que houve perdas de massa na temperatura abaixo de aproximadamente 100 °C, acompanhada de um pico endotérmico. Houve uma perda de massa de 20% devido a eliminação de umidade e evaporação dos solventes. A segunda perda de massa foi de 15% observada entre 255 a 370 °C. Esta relacionada ao evento exotérmico devido a decomposição do isopropóxido de titânio e desidratação na cadeia lateral do polímero. O pico em 429 °C correspondeu a formação de resíduos de peróxidos. A outra perda de massa foi de 20 % na temperatura de 400 a 505 °C, acompanhada de um pico intenso exotérmico, indicando

uma perda devido a cristalização do TiO₂ em anatase. Nenhuma perda de massa foi observada após 510 °C. Comparativamente observa-se que esse comportamento foi semelhante com a literatura (Peniche *et al.*, 1993; Tekmen *et al.*, 2008; Someswararao *et al.*, 2018).

A Figura 6 apresenta a análise termogravimétrica, termogravimétrica derivada e análise térmica diferencial do híbrido PLA/TiO₂. Esta apresentou duas perdas de massa. A primeira perda de massa abaixo de 100 °C devido a eliminação da umidade e evaporação do solvente. O processo de degradação térmica do PLA ocorreu em aproximadamente em temperaturas acima de 200 até 350 °C devido à cisão das ligações ésteres entre as unidades repetidas. Além disso, ocorreu também a decomposição do isopropóxido de titânio, como mostra a literatura (Yang e Lin, 2009; Athanasoulia *et al.*, 2018; Mallick *et al.*, 2018). A perda de massa total foi de 74 %.

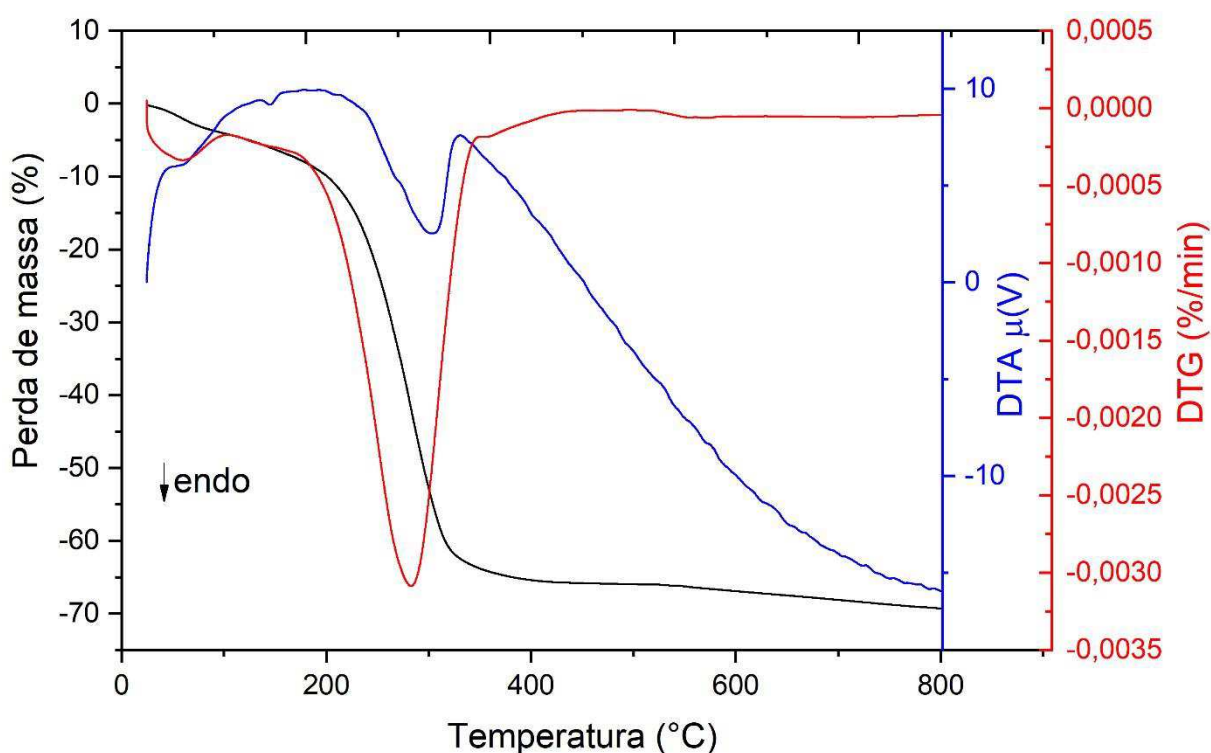


Figura 6-Análise termogravimétrica, termogravimétrica derivada e análise térmica diferencial do *scaffold* híbrido TiO₂/ PLA.

A Figura 7 apresenta as micrografias dos *scaffolds cotto-like*, constituídos por polímero e precursor de TiO₂ (fibras verde). Pode-se observar a formação das fibras pela técnica de fiação por sopro em solução (SBS). Estas apresentaram diâmetro

médio de $883 \pm 70,21$ nm e unidas umas às outras devido a baixa evaporação dos solventes.

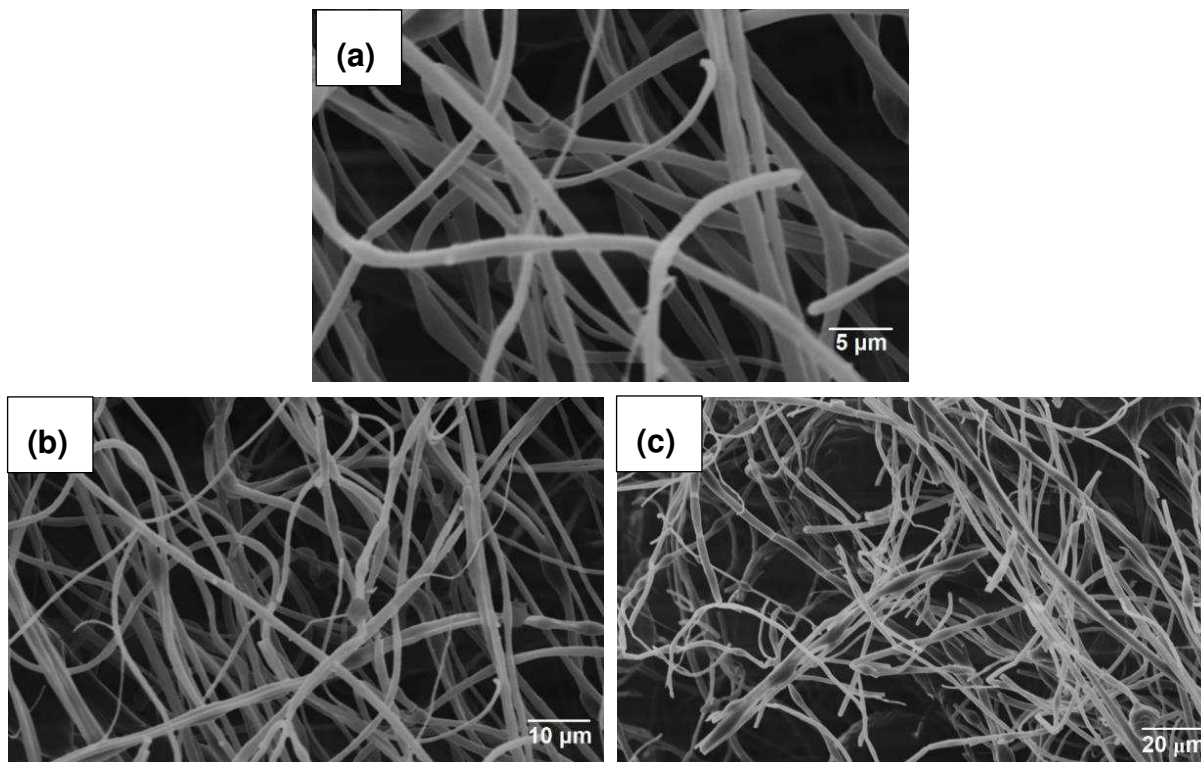


Figura 7-Micrografias dos *scaffolds cotto-like* em diferentes ampliações.

A Figura 8 ilustra os *scaffolds cotto-like* calcinados a 500, 600 e 700 °C com diâmetro médio de $710 \pm 56,091$, $632 \pm 102,608$ e $348 \pm 95,840$ nm, respectivamente. Após a calcinação, as fibras apresentaram um diâmetro menor em comparação com as fibras a verde devido à perda de PVP e a cristalização do TiO_2 (Nuansing *et al.*, 2006; Kuchi *et al.*, 2018). De maneira geral, os *scaffolds cotto-like* calcinados apresentaram superfície uniforme e com pequena quantidade de defeitos, *beads*.

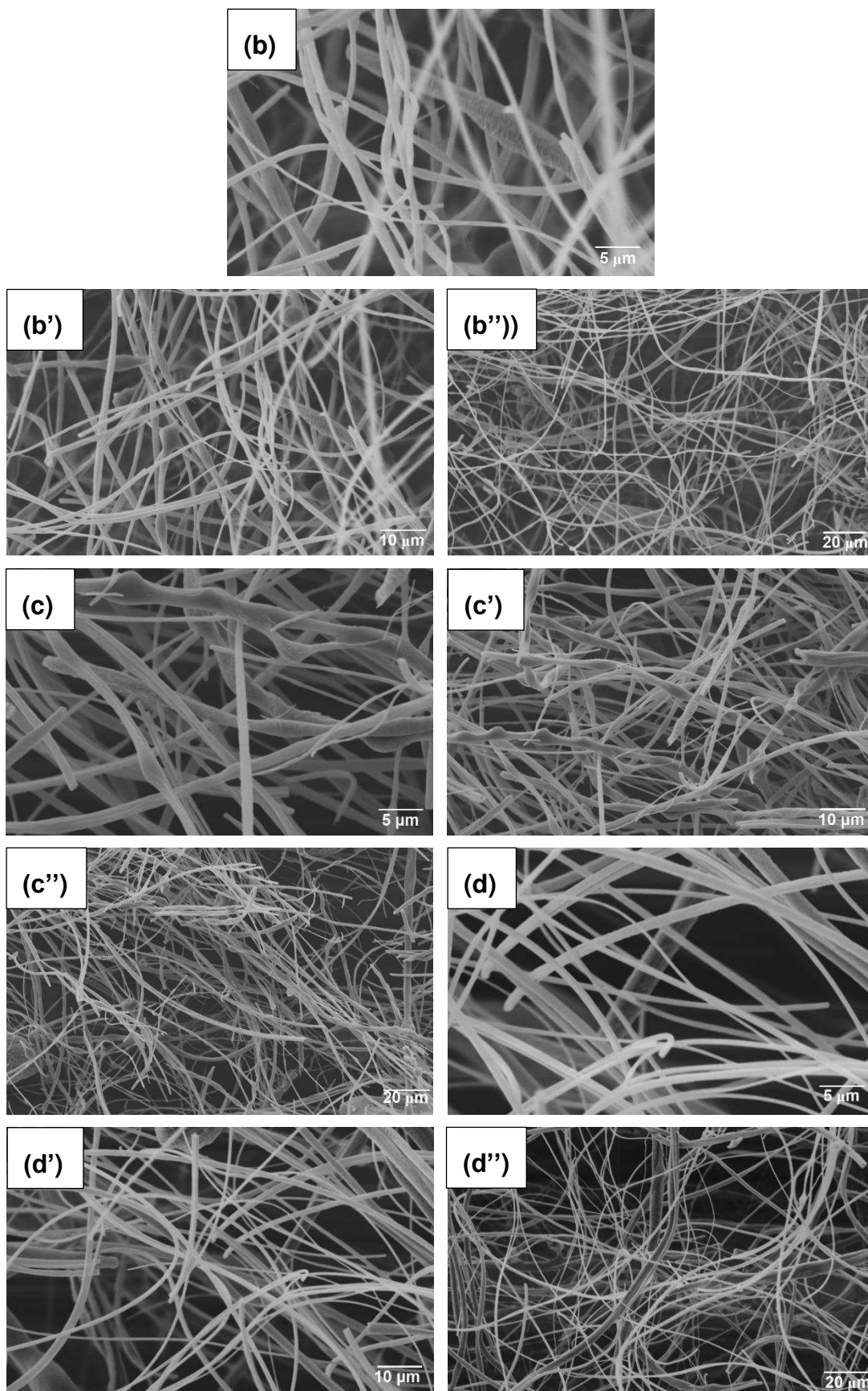


Figura 8-Micrografias dos *scaffolds cotto-like* calcinados a 500, 600 e 700 °C (b-d), (b', b'', c', c'', d' e d'') indicam outra ampliação.

A Figura 9 ilustra os gráficos de distribuição de diâmetros e os desvios padrão correspondentes. Observa-se claramente que o diâmetro das fibras é afetado pela temperatura de calcinação. Os diâmetros das fibras a verde diminuíram de $883 \pm 70,21$ nm para $710 \pm 56,091$, $632 \pm 102,608$ e $348 \pm 95,840$ nm com o tratamento térmico de 500, 600 e 700 °C, respectivamente. Esses dados são semelhantes aos na literatura (Nuansing *et al.*, 2006; Kuchi *et al.*, 2018). Além disso, foi verificado que os diâmetros das fibras produzidas estavam em escala submicrométrica, pois apresentaram uma de suas dimensões em escala inferior a $1\mu\text{m}$ e superior a 100 nm.

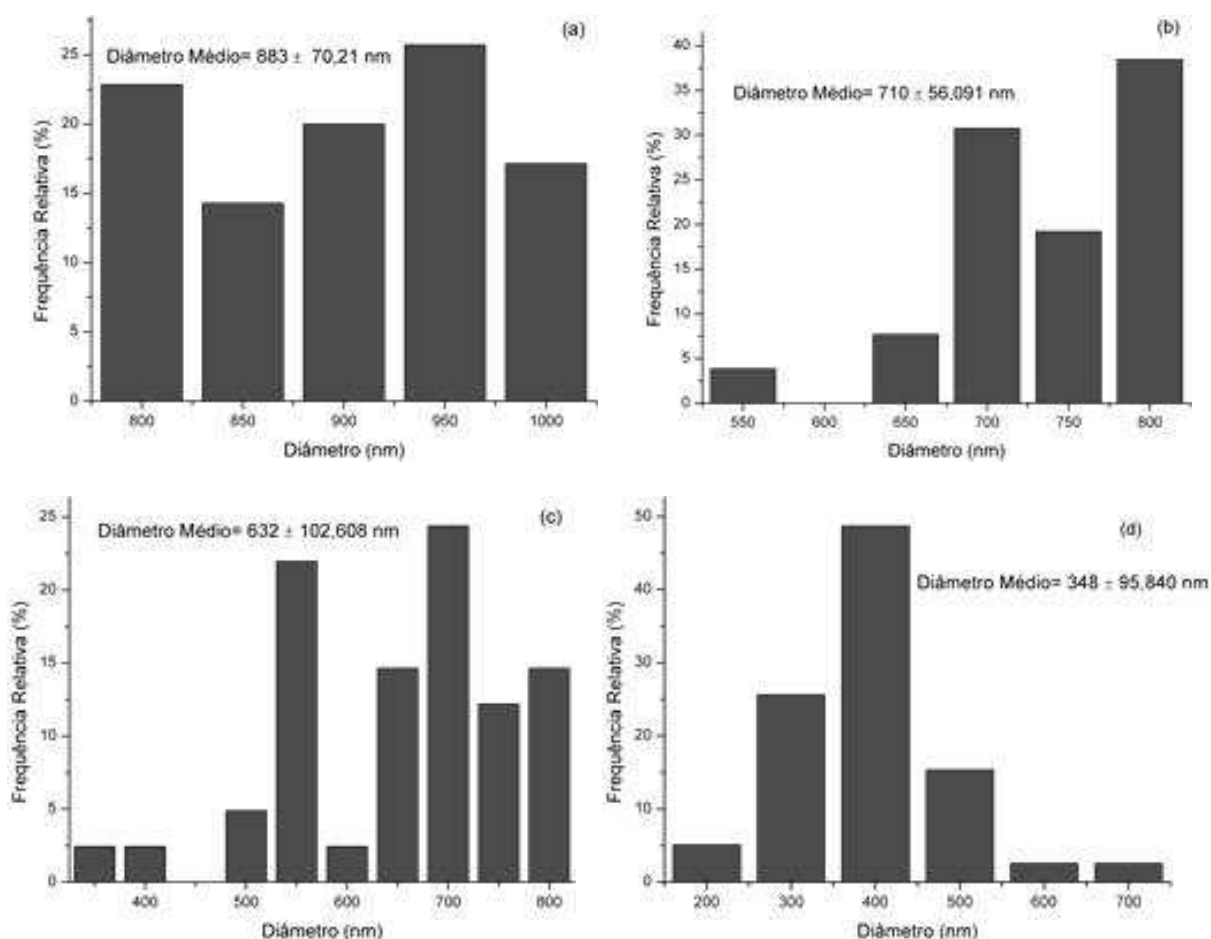


Figura 9-Distribuição de diâmetro das fibras dos *scaffolds cotto-like*. (a) fibras a verde, (b-d) fibras calcinadas a 500, 600 e 700 °C, respectivamente.

No caso de implantes ósseos, onde é necessária uma estreita proximidade com osteoblastos para a osteointegração, fixação celular e adesividade no material implantado é fundamental que o material apresente uma topografia superficial

adequada. Estudos comprovam que a densidade dos osteoblastos é maior quando as células são cultivadas em escala nanométrica (Kulkarni *et al.*, 2015; Burnat *et al.*, 2017).

A Figura 10 apresenta os difratogramas dos *scaffolds cotto-like* calcinados a 500, 600 e 700 °C. Os picos apresentados correspondem as estruturas cristalinas de anatase e rutilo de acordo com o JCPDS de número de 21-1272 e 21-1276, respectivamente. Os *scaffolds* calcinados a 500 °C apresentaram picos da fase anatase com estrutura tetragonal. A 600 °C foram identificados picos característicos das fases anatase e rutilo. Na temperatura de sinterização de 700°C, observa-se picos da fase anatase e do rutilo, mas os rutilicos com maior intensidade. Pode-se observar que, em todas as temperaturas empregadas, a fase anatase (Nuansing *et al.*, 2006; Loca *et al.*, 2015; Kuchi *et al.*, 2018; Someswararao *et al.*, 2018). Assim, a diminuição do diâmetro médio das fibras pode estar relacionado ao processo de densificação/sinterização com o aumento da temperatura de queima, mas também com o polimorfismo do TiO₂ e formação do rutilo. O rutilo é mais denso que o anatase e sua formação esta associada a retração do material, e neste caso, conseqüentemente, a diminuição no diâmetro da fibra.

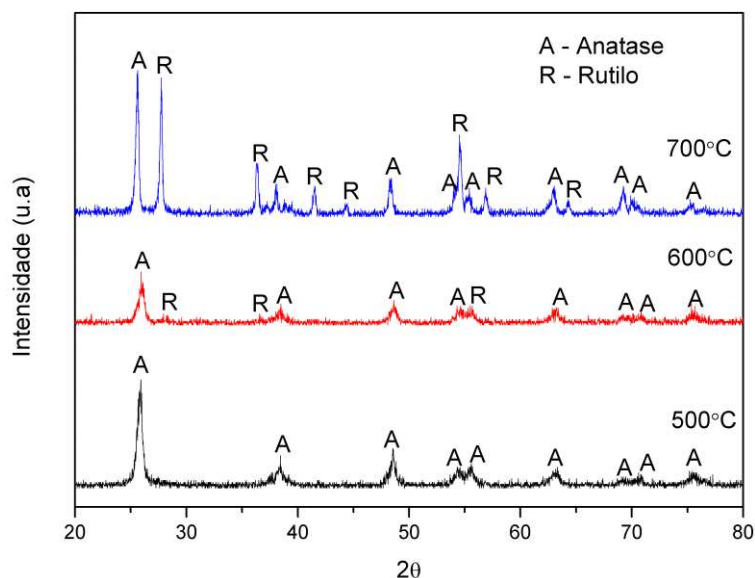


Figura 10-Difratogramas de raios X dos *scaffolds cotto-like* calcinados em diferentes temperaturas.

Conforme observado por diversos autores (Oh, S. *et al.*, 2006; He *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2011; Shi *et al.*, 2013; Lv *et al.*, 2015), a fase anatase e rutilo fornecem arranjos atômicos adequados para a formação da hidroxiapatita. A primeira possibilita os melhores efeitos para adesão, proliferação e diferenciação celular devido ser quimicamente mais reativa. Apesar disso, há também um interesse na fase rutilica devido esta apresentar maior módulo de elasticidade, dureza e força adesiva do que a anatase. Dessa forma, as fases anatase e rutilica são benéficas para o crescimento ósseo.

Os difratogramas de raios X do PLA e do *scaffold* híbrido estão representados na Figura 11. A curva azul corresponde a um material com característica de ser predominantemente amorfo, indicada pelo halo variando entre 10 e 24,5°. Observa-se que o *scaffold* híbrido também apresentou estrutura amorfa. Resultados semelhantes foram encontrados por (Athanasoulia *et al.*, 2018; Mallick *et al.*, 2018).

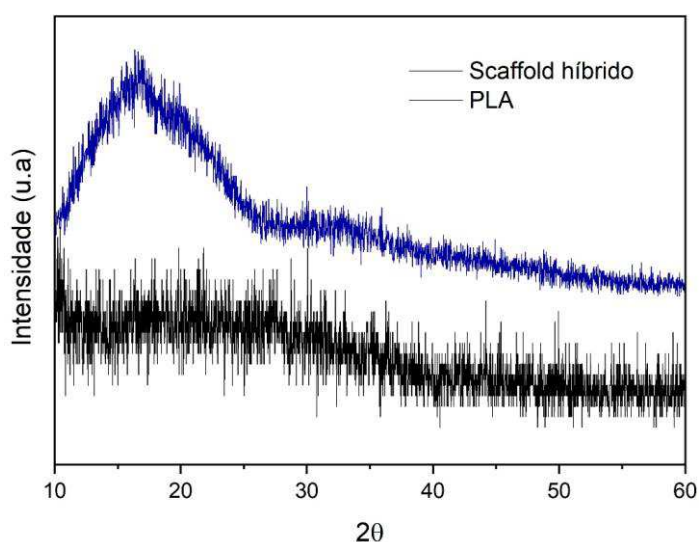


Figura 11-Difratograma de raios X do PLA e do *scaffold* híbrido.

Os espectros de FTIR dos *scaffolds cotto-like* calcinados a 500, 600 e 700 °C estão apresentados na Figura 12. A banda larga centrada em 3423 cm^{-1} pode ser atribuída a interação intermolecular do grupo hidroxila para molécula de água com a superfície de TiO_2 . Duas bandas fracas de ligação entre 2920 e 2819 cm^{-1} estão relacionadas as vibrações de alongamento do C-H. O pico em 2300 cm^{-1} pode ser associado ao carboxil C=O, o qual não foi observado para os *scaffolds* de TiO_2 calcinadas a 700 °C. Além disso, a banda larga da região de 1000 a 400 cm^{-1} é

atribuída às vibrações de flexão (Ti-O-Ti) na rede da fase anatase de TiO₂. (Liu *et al.*, 2006; Lv *et al.*, 2009; El-Sherbiny *et al.*, 2014).

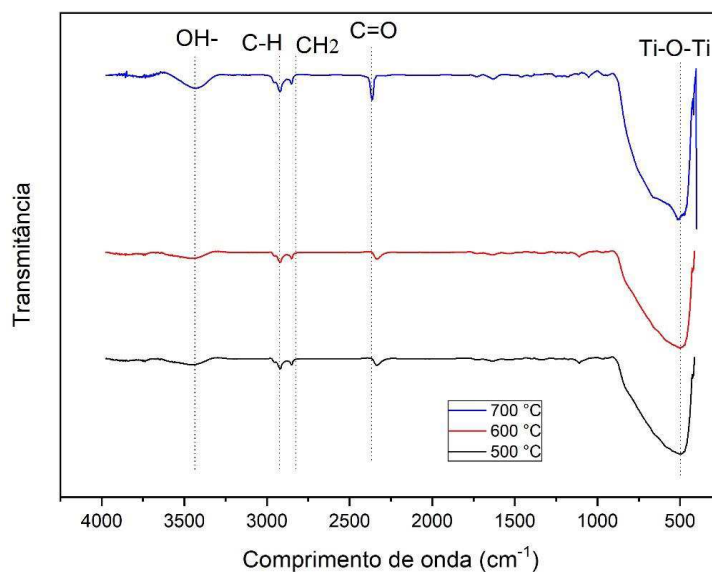


Figura 12-Espectros de FTIR dos os *scaffolds cotto-like* calcinados 500, 600 e 700 °C.

O espectro do *scaffold* híbrido na faixa de frequência de 4000 a 500 cm⁻¹ está apresentado na Figura 13. A banda em cerca de 3426 cm⁻¹ é atribuída à vibração do alongamento da ligação O - H e a banda em cerca de 1631 cm⁻¹ está relacionada ao estiramento do (CH-). Adicionalmente, existe uma banda a 1750 cm⁻¹ que está associada ao estiramento do C=O do grupo éster presente na cadeia do PLA. As bandas em 1456 e 1385 cm⁻¹ são relacionadas a deformação assimétrica e simétrica de CH₃ e banda a 1182 cm⁻¹ é atribuída ao alongamento C-O-C. Há um amplo pico de absorção entre 500 e 800 cm⁻¹ que está relacionada a ligação Ti-O (Furukawa *et al.*, 2005; Nakayama e Hayashi, 2007; Porwal *et al.*, 2010; Xu *et al.*, 2017).

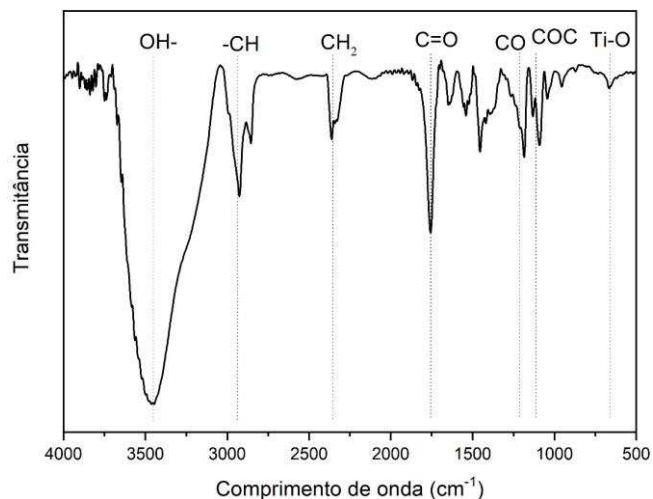


Figura 13-Espectro de FTIR dos *scaffold* híbrido.

A Figura 14 apresenta a estrutura interna dos *scaffolds* os *scaffolds cotto-like*, prensados e do híbrido PLA/TiO₂, revelando a presença dos poros. Observa-se que os *scaffolds cotto-like* calcinados a 700 °C e o híbrido apresentaram uma interconexão entre os poros. Enquanto os *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C apresentaram uma estrutura não porosa. Para garantir as trocas de nutrientes, a migração e proliferação de osteoblastos, bem como vascularização, é necessário que o *scaffold* que tenha um grande volume de poros adequados e uma conexão média de poros (Kuboki *et al.*, 1998; Story *et al.*, 1998; Hutmacher, 2001; Jones e Hench, 2003).

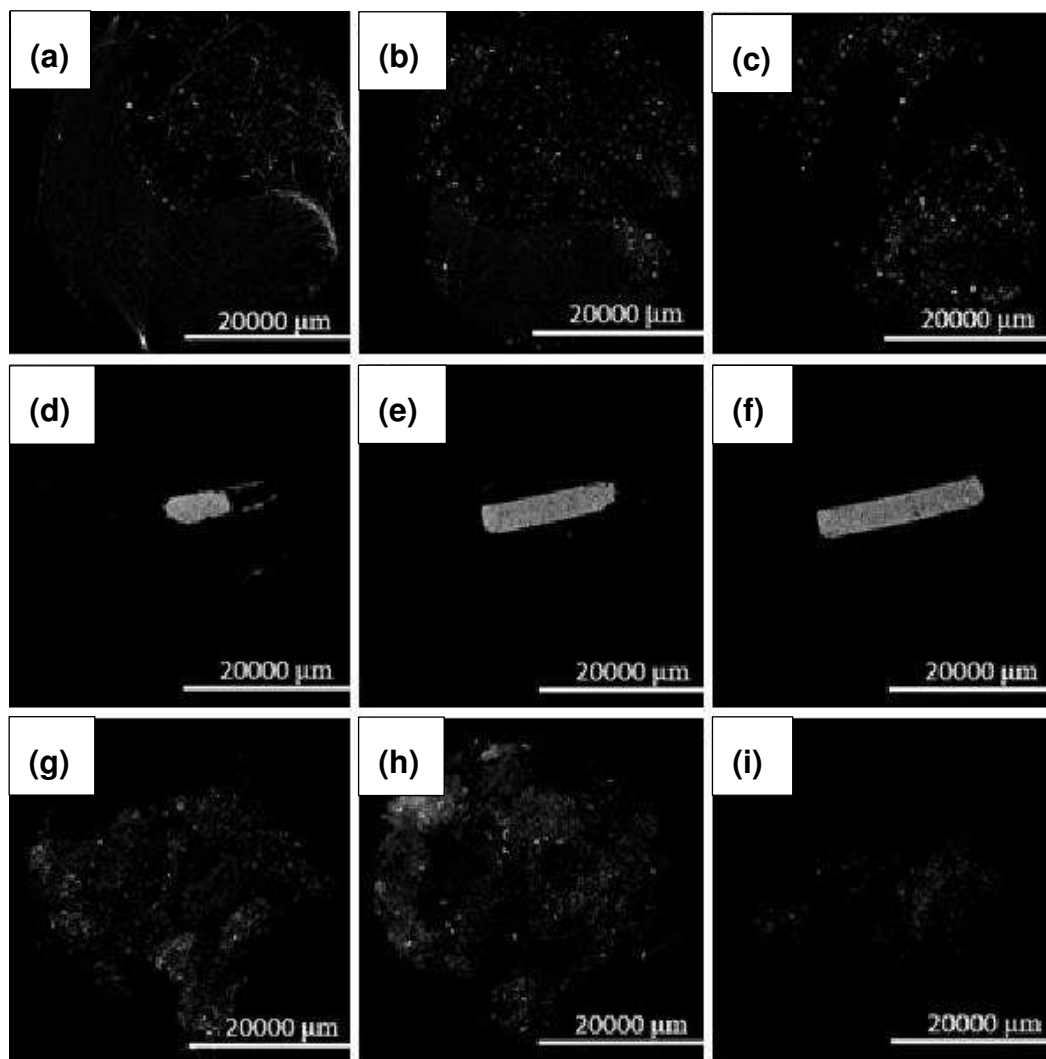


Figura 14-Imagens microtomográficas de diferentes secções dos *scaffolds cotto-like* calcinados a 700 °C (a,b,c), *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C (d,e,f) e do híbrido (g,h,i).

A distribuição de diâmetros dos poros e os desvios padrão correspondentes estão apresentados na Figura 15. Observa-se que os diâmetros dos poros dos os *scaffolds cotto-like*, *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C e híbrido variaram de $334 \pm 238 \mu\text{m}$ a 597 ± 483 , $48 \pm 23,96$ a $42 \pm 11,76 \mu\text{m}$, $778 \pm 479,83 \mu\text{m}$ a $479 \pm 425 \mu\text{m}$, respectivamente.

Estudos (Karande *et al.*, 2004; Karageorgiou e Kaplan, 2005; Hutmacher *et al.*, 2007; Jones, A. C. *et al.*, 2009; Tiainen *et al.*, 2013) comprovam que $100 \mu\text{m}$ é o tamanho mínimo dos poros que atendem os requisitos de migração e transporte, tamanho da célula. Adicionalmente, o tamanho de poro entre 200 e $500 \mu\text{m}$ é o tamanho ideal para fornecer espaço e permeabilidade adequados para a formação

óssea viável em um *scaffold*. Dessa forma, constata-se que apenas o tamanho de poros das fibras calcinadas a 700 °C e o *scaffold* híbrido estão adequados para aplicações em implantes ósseos.

A porosidade obtida para os *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C foi 1,6%. Essa pequena porosidade está relacionada, possivelmente a dois fatores, ao polimorfismo do TiO₂, cuja formação do rutilo, fase mais densa que o anatase, provoca a contração do material e diminuição de porosidade; e a um processo de sinterização e densificação nesta temperatura de calcinação. As fibras de TiO₂ produzidas por SBS apresentam tamanho de grão da ordem de nanômetros (Costa *et al.*, 2016) e conseqüentemente elevada reatividade. Ao se realizar a prensagem do material e aproximar as nanofibras foi favorecido os processos difusionais no material, o que, aliado a elevada área superficial das nanofibras produzidas por SBS provocou uma elevada retração e densificação dos *scaffolds*, mesmo a 700°C, se refletindo em uma baixa porosidade final.

Pesquisadores (Chang *et al.*, 1998; Svehla *et al.*, 2000; Itoh *et al.*, 2004) consideram que a porosidade total deve ser superior a 50%, para maximizar o crescimento ósseo e garantir a vascularização até a região central do *scaffold*. Dessa forma, a porosidade dos *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C não foi ideal para aplicação em *scaffolds*.

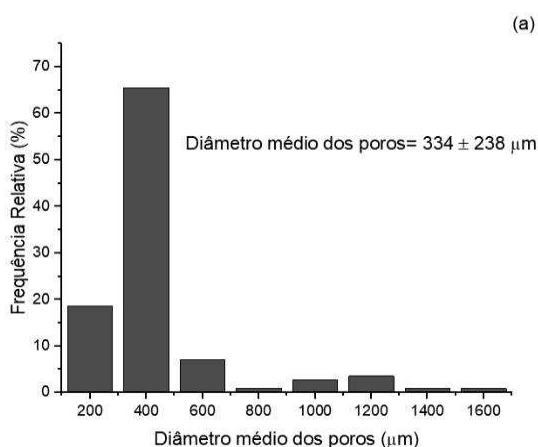


Figura 15-Distribuição de diâmetro dos poros de diferentes secções dos *scaffolds* de TiO₂ calcinados a 700 °C (a,b,c), *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C (d,e,f) e híbrido (g,h,i)

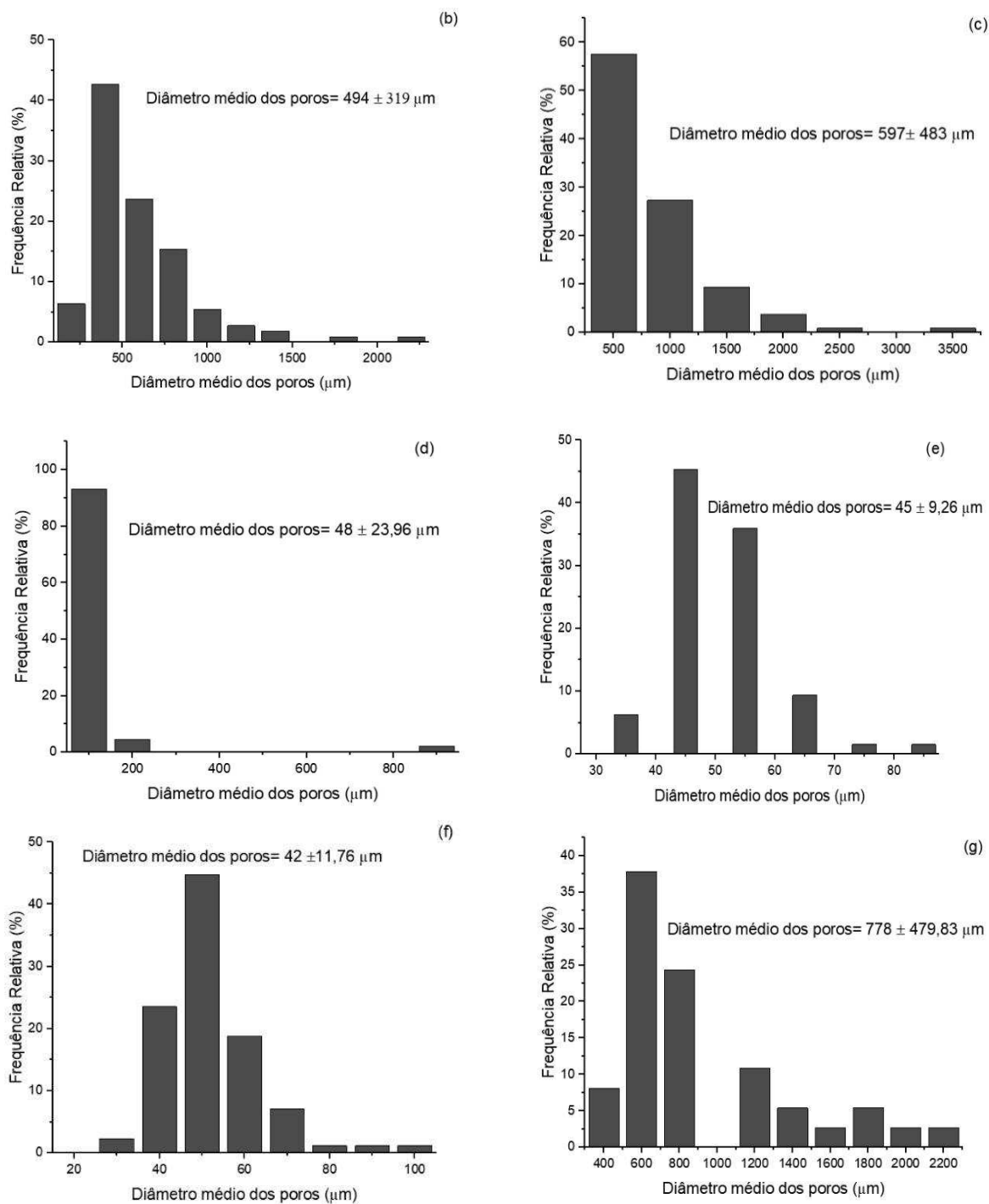


Figura 16 (Continuação)-Distribuição de diâmetro dos poros de diferentes secções dos scaffolds de TiO_2 calcinados a 700°C (a,b,c), *scaffolds* prensados e calcinados a 700°C (d,e,f) e híbrido (g,h,i).

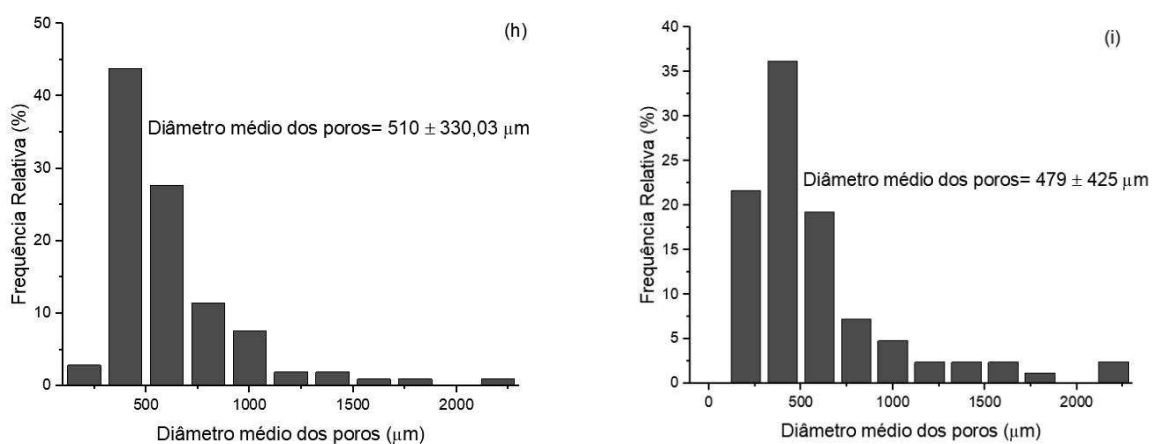


Figura 17 (Continuação)-Distribuição de diâmetro dos poros de diferentes secções dos scaffolds de TiO_2 calcinados a 700°C (a,b,c), *scaffolds* prensados e calcinados a 700°C (d,e,f) e híbrido (g,h,i).

5 CONCLUSÃO

Neste estudo, *scaffolds cotto-like*, *scaffolds* prensados de TiO₂ e híbrido de PLA/TiO₂ foram preparados pela técnica fiação em sopro em solução (SBS). Mediante as análises realizadas nesta pesquisa, os resultados obtidos indicam que o método SBS foi eficiente para produção dos *scaffolds*. A análise morfológica demonstrou que os *scaffolds cotto-like* após tratamento térmico apresentaram superfície mais uniforme do que os obtidos por fibras a verde. Os *scaffolds* produzidos a 500°C apresentaram a formação da fase cristalina anatase. Enquanto os *scaffolds* fabricados em 600 e 700 °C, apresentaram a fase anatase e rutilíca. De acordo com os resultados obtidos pelas imagens microtomográficas, os *scaffolds cotto-like* calcinados a 700 °C e o *scaffold* híbrido apresentaram poros abertos e interconectados com tamanho médio de poros maior que 200 μm. Além disso, os *scaffolds* prensados e calcinados a 700 °C apresentaram poucos poros com porosidade de 1,66411 %.

6 SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, segue algumas sugestões para trabalhos futuros:

- Avaliar a bioatividade dos *scaffolds* através da simulação de fluido corpóreo;
- Realizar testes de citotoxicidade nos *scaffolds* em cultura de células osteoblásticas;
- Se os testes em cultura celular apresentarem resultados positivos, realizar testes *in vivo*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AADIL, K. R.; NATHANI, A.; SHARMA, C. S.; LENKA, N.; GUPTA, P. Investigation of poly (vinyl) alcohol-gellan gum based nanofiber as scaffolds for tissue engineering applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101276, 2019.

ABDULLAH, H.; KHAN, M. M. R.; ONG, H. R.; YAAKOB, Z. Modified TiO₂ photocatalyst for CO₂ photocatalytic reduction: an overview. **Journal of CO₂ Utilization**, v. 22, p. 15-32, 2017.

AL-MAMUN, M.; KADER, S.; ISLAM, M.; KHAN, M. Photocatalytic Activity Improvement and Application of UV-TiO₂ Photocatalysis in Textile Wastewater Treatment: A Review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, 2019.

ALAM, F.; VARADARAJAN, K.; KUMAR, S. 3D printed polylactic acid nanocomposite scaffolds for tissue engineering applications. **Polymer Testing**, p. 106203, 2019.

ALI, I.; SUHAIL, M.; ALOTHMAN, Z. A.; ALWARTHAN, A. Recent advances in syntheses, properties and applications of TiO₂ nanostructures. **RSC advances**, v. 8, n. 53, p. 30125-30147, 2018.

AMINI, A. R.; LAURENCIN, C. T.; NUKAVARAPU, S. P. Bone tissue engineering: recent advances and challenges. **Critical reviews in biomedical engineering**, v. 40, n. 5, p. 363, 2012.

ATHANASOULIA, I.-G.; MIKROPOULOU, M.; KARAPATI, S.; TARANTILI, P.; TRAPALIS, C. Study of thermomechanical and antibacterial properties of TiO₂/Poly (lactic acid) nanocomposites. **Materials Today: Proceedings**, v. 5, n. 14, p. 27553-27562, 2018.

AWAD, N. K.; EDWARDS, S. L.; MORSI, Y. S. A review of TiO₂ NTs on Ti metal: Electrochemical synthesis, functionalization and potential use as bone implants. **Materials Science and Engineering: C**, v. 76, p. 1401-1412, 2017.

BARBETTA, A.; BEDINI, R.; PECCI, R.; DENTINI, M. Role of X-ray microtomography in tissue engineering. **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 48, p. 10-18, 2012.

BAUER, S.; PARK, J.; FALTENBACHER, J.; BERGER, S.; VON DER MARK, K.; SCHMUKI, P. Size selective behavior of mesenchymal stem cells on ZrO₂ and TiO₂ nanotube arrays. **Integrative Biology**, v. 1, n. 8-9, p. 525-532, 2009.

BAUER, S.; PARK, J.; VON DER MARK, K.; SCHMUKI, P. Improved attachment of mesenchymal stem cells on super-hydrophobic TiO₂ nanotubes. **Acta biomaterialia**, v. 4, n. 5, p. 1576-1582, 2008.

BAUER, S.; SCHMUKI, P.; VON DER MARK, K.; PARK, J. Engineering biocompatible implant surfaces: Part I: Materials and surfaces. **Progress in Materials Science**, v. 58, n. 3, p. 261-326, 2013.

BHATTARAI, D. P.; KIM, M. H.; PARK, H.; PARK, W. H.; KIM, B. S.; KIM, C. S. Coaxially Fabricated Polylactic Acid Electrospun Nanofibrous Scaffold for Sequential Release of Tauroursodeoxycholic Acid and bone morphogenetic protein2 to Stimulate Angiogenesis and Bone Regeneration. **Chemical Engineering Journal**, p. 123470, 2019.

BINAS, V.; VENIERI, D.; KOTZIAS, D.; KIRIAKIDIS, G. Modified TiO₂ based photocatalysts for improved air and health quality. **Journal of Materiomics**, v. 3, n. 1, p. 3-16, 2017.

BONAN, R. F.; BONAN, P. R.; BATISTA, A. U.; SAMPAIO, F. C.; ALBUQUERQUE, A. J.; MORAES, M. C.; MATTOSO, L. H.; GLENN, G. M.; MEDEIROS, E. S.; OLIVEIRA, J. E. In vitro antimicrobial activity of solution blow spun poly (lactic acid)/polyvinylpyrrolidone nanofibers loaded with Copaiba (*Copaifera* sp.) oil. **Materials Science and Engineering: C**, v. 48, p. 372-377, 2015.

BOSE, S.; ROY, M.; BANDYOPADHYAY, A. Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. **Trends in biotechnology**, v. 30, n. 10, p. 546-554, 2012.

BRAMMER, K. S.; FRANDBSEN, C. J.; JIN, S. TiO₂ nanotubes for bone regeneration. **Trends in biotechnology**, v. 30, n. 6, p. 315-322, 2012.

BRAMMER, K. S.; OH, S.; COBB, C. J.; BJURSTEN, L. M.; VAN DER HEYDE, H.; JIN, S. Improved bone-forming functionality on diameter-controlled TiO₂ nanotube surface. **Acta biomaterialia**, v. 5, n. 8, p. 3215-3223, 2009.

BURNAT, B.; ROBAK, J.; LENIART, A.; PIWOŃSKI, I.; BATORY, D. The effect of concentration and source of calcium ions on anticorrosion properties of Ca-doped TiO₂ bioactive sol-gel coatings. **Ceramics International**, v. 43, n. 16, p. 13735-13742, 2017.

BUZAROVSKA, A.; GUALANDI, C.; PARRILLI, A.; SCANDOLA, M. Effect of TiO₂ nanoparticle loading on Poly (L-lactic acid) porous scaffolds fabricated by TIPS. **Composites Part B: Engineering**, v. 81, p. 189-195, 2015.

CARBONE, E. J.; JIANG, T.; NELSON, C.; HENRY, N.; LO, K. W. Small molecule delivery through nanofibrous scaffolds for musculoskeletal regenerative engineering. **Nanomedicine**, v. 10, n. 8, p. 1691-9, 2014.

CARP, O. Photoinduced reactivity of titanium dioxide. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 32, n. 1-2, p. 33-177, 2004.

CARP, O.; HUISMAN, C. L.; RELLER, A. Photoinduced reactivity of titanium dioxide. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 32, n. 1-2, p. 33-177, 2004.

CASTRO, P. S.; BERTOTTI, M.; NAVES, A. F.; CATALANI, L. H.; CORNEJO, D. R.; BLOISI, G. D.; PETRI, D. F. Hybrid magnetic scaffolds: The role of scaffolds charge on the cell proliferation and Ca²⁺ ions permeation. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 156, p. 388-396, 2017.

CHANG, Y.-S.; GU, H.-O.; KOBAYASHI, M.; OKA, M. Influence of various structure treatments on histological fixation of titanium implants. **The Journal of arthroplasty**, v. 13, n. 7, p. 816-825, 1998.

CHEN, H.; MA, Y.; LIN, X.; YANG, D.; CHEN, Z.; LI, X.; LIN, X.; PAN, F.; MA, Z. Preparation of aligned porous niobium scaffold and the optimal control of freeze-drying process. **Ceramics International**, 2018.

CHEN, J.; ZHANG, T.; HUA, W.; LI, P.; WANG, X. 3D Porous poly (lactic acid)/regenerated cellulose composite scaffolds based on electrospun nanofibers for biomineralization. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 585, p. 124048, 2020.

CHEN, Q.; MANGADLAO, J. D.; WALLAT, J.; DE LEON, A.; POKORSKI, J. K.; ADVINCULA, R. C. 3D printing biocompatible polyurethane/poly (lactic acid)/graphene oxide nanocomposites: anisotropic properties. **ACS applied materials & interfaces**, v. 9, n. 4, p. 4015-4023, 2017.

CHEN, W.; MA, J.; ZHU, L.; MORSI, Y.; EI-HAMSHARY, H.; AL-DEYAB, S. S.; MO, X. Superelastic, superabsorbent and 3D nanofiber-assembled scaffold for tissue engineering. **Colloids Surf B Biointerfaces**, v. 142, p. 165-172, 2016.

CHEN, Y.; FRITH, J. E.; DEGHAN-MANSHADI, A.; ATTAR, H.; KENT, D.; SORO, N. D. M.; BIRMINGHAM, M. J.; DARGUSCH, M. S. Mechanical properties and biocompatibility of porous titanium scaffolds for bone tissue engineering. **J Mech Behav Biomed Mater**, v. 75, p. 169-174, 2017.

COSTA, D. L.; LEITE, R. S.; NEVES, G. A.; DE LIMA SANTANA, L. N.; MEDEIROS, E. S.; MENEZES, R. R. Synthesis of TiO₂ and ZnO nano and submicrometric fibers by solution blow spinning. **Materials Letters**, v. 183, p. 109-113, 2016.

DA COSTA FARIAS, R. M.; MENEZES, R. R.; OLIVEIRA, J. E.; DE MEDEIROS, E. S. Production of submicrometric fibers of mullite by solution blow spinning (SBS). **Materials Letters**, v. 149, p. 47-49, 2015.

DAI, W.; KAWAZOE, N.; LIN, X.; DONG, J.; CHEN, G. The influence of structural design of PLGA/collagen hybrid scaffolds in cartilage tissue engineering. **Biomaterials**, v. 31, n. 8, p. 2141-2152, 2010.

DARISTOTLE, J. L.; BEHRENS, A. M.; SANDLER, A. D.; KOFINAS, P. A review of the fundamental principles and applications of solution blow spinning. **ACS applied materials & interfaces**, v. 8, n. 51, p. 34951-34963, 2016.

DEPAN, D.; SHAH, J.; MISRA, R. Degradation mechanism and increased stability of chitosan-based hybrid scaffolds cross-linked with nanostructured carbon: Process–structure–functional property relationship. **Polymer degradation and Stability**, v. 98, n. 11, p. 2331-2339, 2013.

DU, Y.; HEDAYAT, N.; PANTHI, D.; ILKHANI, H.; EMLEY, B. J.; WOODSON, T. Freeze-casting for the fabrication of solid oxide fuel cells: A review. **Materialia**, 2018.

EL-SHERBINY, S.; MORSY, F.; SAMIR, M.; FOUAD, O. A. Synthesis, characterization and application of TiO₂ nanopowders as special paper coating pigment. **Applied Nanoscience**, v. 4, n. 3, p. 305-313, 2014.

ERIKSSON, C.; NYGREN, H.; OHLSON, K. Implantation of hydrophilic and hydrophobic titanium discs in rat tibia: cellular reactions on the surfaces during the first 3 weeks in bone. **Biomaterials**, v. 25, n. 19, p. 4759-4766, 2004.

EROL, M.; ERTUGRUL, O. HIPed TiO₂ dense pellets with improved photocatalytic performance. **Ceramics International**, v. 44, n. 3, p. 2991-2999, 2018.

FADAIE, M.; MIRZAEI, E.; GERAMIZADEH, B.; ASVAR, Z. Incorporation of nanofibrillated chitosan into electrospun PCL nanofibers makes scaffolds with

enhanced mechanical and biological properties. **Carbohydr Polym**, v. 199, p. 628-640, 2018.

FARAH, S.; ANDERSON, D. G.; LANGER, R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications—A comprehensive review. **Advanced drug delivery reviews**, v. 107, p. 367-392, 2016.

FATIMA, R.; AFRIDI, M. N.; KUMAR, V.; LEE, J.; ALI, I.; KIM, K.-H.; KIM, J.-O. Photocatalytic degradation performance of various types of modified TiO₂ against nitrophenols in aqueous systems. **Journal of cleaner production**, 2019.

FENG, J.; YAN, X.; LIN, K.; WANG, S.; LUO, J.; WU, Y. Characterization of poly (lactic acid) melt spun fiber aligned scaffolds prepared with hot pressing method. **Materials Letters**, v. 214, p. 178-181, 2018.

FORUZANMEHR, M.; VUILLAUME, P. Y.; ELKOUN, S.; ROBERT, M. Physical and mechanical properties of PLA composites reinforced by TiO₂ grafted flax fibers. **Materials & Design**, v. 106, p. 295-304, 2016.

FU, Y.; MO, A. A review on the electrochemically self-organized titania nanotube arrays: Synthesis, modifications, and biomedical applications. **Nanoscale research letters**, v. 13, n. 1, p. 187, 2018.

FURUKAWA, T.; SATO, H.; MURAKAMI, R.; ZHANG, J.; DUAN, Y.-X.; NODA, I.; OCHIAI, S.; OZAKI, Y. Structure, dispersibility, and crystallinity of poly (hydroxybutyrate)/poly (L-lactic acid) blends studied by FT-IR microspectroscopy and differential scanning calorimetry. **Macromolecules**, v. 38, n. 15, p. 6445-6454, 2005.

GAO, C.; MENG, L.; YU, L.; SIMON, G. P.; LIU, H.; CHEN, L.; PETINAKIS, S. Preparation and characterization of uniaxial poly (lactic acid)-based self-reinforced composites. **Composites Science and Technology**, v. 117, p. 392-397, 2015.

GAO, Q.; GU, H.; ZHAO, P.; ZHANG, C.; CAO, M.; FU, J.; HE, Y. Fabrication of electrospun nanofibrous scaffolds with 3D controllable geometric shapes. **Materials & Design**, v. 157, p. 159-169, 2018.

GHASEMI-MOBARAKEH, L.; KOLAHREEZ, D.; RAMAKRISHNA, S.; WILLIAMS, D. Key terminology in biomaterials and biocompatibility. **Current Opinion in Biomedical Engineering**, 2019.

GHOSAL, K.; AGATEMOR, C.; ŠPITÁLSKY, Z.; THOMAS, S.; KNY, E. Electrospinning Tissue Engineering and Wound Dressing Scaffolds from Polymer-Titanium Dioxide Nanocomposites. **Chemical Engineering Journal**, 2018.

GITTENS, R. A.; SCHEIDELER, L.; RUPP, F.; HYZY, S. L.; GEIS-GERSTORFER, J.; SCHWARTZ, Z.; BOYAN, B. D. A review on the wettability of dental implant surfaces II: Biological and clinical aspects. **Acta biomaterialia**, v. 10, n. 7, p. 2907-2918, 2014.

GULATI, K. R., S.; AW, S. M.; ATKINS, G. J.; FINDLAY, D. M.; LOSIC, D. Biocompatible polymer coating of titania nanotube arrays for improved drug elution and osteoblast adhesion. 2012.

GUNPUTH, U. F.; LE, H.; HANDY, R. D.; TREDWIN, C. Anodised TiO₂ nanotubes as a scaffold for antibacterial silver nanoparticles on titanium implants. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 91, p. 638-644, 2018.

GUNPUTH, U. F.; LE, H.; HANDY, R. D.; TREDWIN, C. Anodised TiO₂ nanotubes as a scaffold for antibacterial silver nanoparticles on titanium implants. **Materials Science and Engineering: C**, v. 91, p. 638-644, 2018.

GUPTA, S. M.; TRIPATHI, M. A review of TiO₂ nanoparticles. **Chinese Science Bulletin**, v. 56, n. 16, p. 1639, 2011.

GUTIÉRREZ-SÁNCHEZ, M.; ESCOBAR-BARRIOS, V. A.; POZOS-GUILLÉN, A.; ESCOBAR-GARCÍA, D. M. RGD-functionalization of PLA/starch scaffolds obtained by electrospinning and evaluated in vitro for potential bone regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, v. 96, p. 798-806, 2019.

HAIDER, A.; HAIDER, S.; KANG, I.-K. A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. **Arabian Journal of Chemistry**, 2015.

HANAOR, D. A.; SORRELL, C. C. Review of the anatase to rutile phase transformation. **Journal of Materials science**, v. 46, n. 4, p. 855-874, 2011.

HANAOR, D. A. H.; SORRELL, C. C. Review of the anatase to rutile phase transformation. **Journal of Materials Science**, v. 46, n. 4, p. 855-874, 2010.

HAUGEN, H.; WILL, J.; KÖHLER, A.; HOPFNER, U.; AIGNER, J.; WINTERMANTEL, E. Ceramic TiO₂-foams: characterisation of a potential scaffold. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 24, n. 4, p. 661-668, 2004.

HAUGEN, H. J.; MONJO, M.; RUBERT, M.; VERKET, A.; LYGSTADAAS, S. P.; ELLINGSEN, J. E.; RONOLD, H. J.; WOHLFAHRT, J. C. Porous ceramic titanium dioxide scaffolds promote bone formation in rabbit peri-implant cortical defect model. **Acta Biomater**, v. 9, n. 2, p. 5390-9, 2013.

HAUGEN, H. J.; MONJO, M.; RUBERT, M.; VERKET, A.; LYGSTADAAS, S. P.; ELLINGSEN, J. E.; RØNOLD, H. J.; WOHLFAHRT, J. C. Porous ceramic titanium dioxide scaffolds promote bone formation in rabbit peri-implant cortical defect model. **Acta biomaterialia**, v. 9, n. 2, p. 5390-5399, 2013.

HE, J.; ZHOU, W.; ZHOU, X.; ZHONG, X.; ZHANG, X.; WAN, P.; ZHU, B.; CHEN, W. The anatase phase of nanotopography titania plays an important role on osteoblast cell morphology and proliferation. **J Mater Sci Mater Med**, v. 19, n. 11, p. 3465-72, 2008.

HELAL, M. H.; HENDAWY, H. D.; GABER, R. A.; HELAL, N. R.; ABOUSHELIB, M. N. Osteogenesis ability of CAD-CAM biodegradable polylactic acid scaffolds for reconstruction of jaw defects. **The Journal of prosthetic dentistry**, v. 121, n. 1, p. 118-123, 2019.

HOQUE, M. E.; MENG, T. T. H.; CHUAN, Y. L.; CHOWDHURY, M.; PRASAD, R. Fabrication and characterization of hybrid PCL/PEG 3D scaffolds for potential tissue engineering applications. **Materials Letters**, v. 131, p. 255-258, 2014.

HUTMACHER, D. W. Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues—state of the art and future perspectives. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 12, n. 1, p. 107-124, 2001.

HUTMACHER, D. W.; SCHANTZ, J. T.; LAM, C. X. F.; TAN, K. C.; LIM, T. C. State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. **Journal of tissue engineering and regenerative medicine**, v. 1, n. 4, p. 245-260, 2007.

IMANI, R.; PAZOKI, M.; ZUPANCIC, D.; KREFT, M. E.; KRALJ-IGLIC, V.; VERANIC, P.; IGLIC, A. Biocompatibility of different nanostructured TiO₂ scaffolds and their potential for urologic applications. **Protoplasma**, v. 253, n. 6, p. 1439-1447, 2016.

IMANI, R.; PAZOKI, M.; ZUPANČIČ, D.; KREFT, M. E.; KRALJ-IGLIČ, V.; VERANIČ, P.; IGLIČ, A. Biocompatibility of different nanostructured TiO₂ scaffolds and their potential for urologic applications. **Protoplasma**, v. 253, n. 6, p. 1439-1447, 2016.

ITOH, M.; SHIMAZU, A.; HIRATA, I.; YOSHIDA, Y.; SHINTANI, H.; OKAZAKI, M. Characterization of CO3Ap-collagen sponges using X-ray high-resolution microtomography. **Biomaterials**, v. 25, n. 13, p. 2577-2583, 2004.

JAHNAVI, S.; ARTHI, N.; PALLAVI, S.; SELVARAJU, C.; BHUVANESHWAR, G.; KUMARY, T.; VERMA, R. Nanosecond laser ablation enhances cellular infiltration in a hybrid tissue scaffold. **Materials Science and Engineering: C**, v. 77, p. 190-201, 2017.

JAYAKUMAR, R.; RAMACHANDRAN, R.; DIVYARANI, V.; CHENNAZHI, K.; TAMURA, H.; NAIR, S. Fabrication of chitin–chitosan/nano TiO₂-composite scaffolds for tissue engineering applications. **International journal of biological macromolecules**, v. 48, n. 2, p. 336-344, 2011.

JAZAYERI, H. E.; RODRIGUEZ-ROMERO, M.; RAZAVI, M.; TAHRIRI, M.; GANJAWALLA, K.; RASOULIANBOROUJENI, M.; MALEKOSHOARAIE, M. H.; KHOSHROO, K.; TAYEBI, L. The cross-disciplinary emergence of 3D printed bioceramic scaffolds in orthopedic bioengineering. **Ceramics International**, v. 44, n. 1, p. 1-9, 2018.

JIA, Z.-Q.; GUO, Z.-X.; CHEN, F.; LI, J.-J.; ZHAO, L.; ZHANG, L. Microstructure, phase compositions and in vitro evaluation of freeze casting hydroxyapatite-silica scaffolds. **Ceramics International**, v. 44, n. 4, p. 3636-3643, 2018.

JIA, Z.; XIU, P.; LI, M.; XU, X.; SHI, Y.; CHENG, Y.; WEI, S.; ZHENG, Y.; XI, T.; CAI, H. Bioinspired anchoring AgNPs onto micro-nanoporous TiO₂ orthopedic coatings: trap-killing of bacteria, surface-regulated osteoblast functions and host responses. **Biomaterials**, v. 75, p. 203-222, 2016.

JIN, G.; HE, R.; SHA, B.; LI, W.; QING, H.; TENG, R.; XU, F. Electrospun three-dimensional aligned nanofibrous scaffolds for tissue engineering. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 92, p. 995-1005, 2018.

JITPHUTHI, P.; TANGTRAKULWANICH, B.; MEESANE, J. Hierarchical porous formation, collagen and mineralized collagen modification of polylactic acid to design mimicked scaffolds for maxillofacial bone surgery. **Materials Today Communications**, v. 13, p. 46-52, 2017.

JOHNSON, A. J. W.; HERSCHLER, B. A. A review of the mechanical behavior of CaP and CaP/polymer composites for applications in bone replacement and repair. **Acta biomaterialia**, v. 7, n. 1, p. 16-30, 2011.

JONES, A. C.; ARNS, C. H.; HUTMACHER, D. W.; MILTHORPE, B. K.; SHEPPARD, A. P.; KNACKSTEDT, M. A. The correlation of pore morphology, interconnectivity and physical properties of 3D ceramic scaffolds with bone ingrowth. **Biomaterials**, v. 30, n. 7, p. 1440-1451, 2009.

JONES, J. R.; ATWOOD, R. C.; POOLOGASUNDARAMPILLAI, G.; YUE, S.; LEE, P. D. Quantifying the 3D macrostructure of tissue scaffolds. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 20, n. 2, p. 463-471, 2009.

JONES, J. R.; HENCH, L. L. Regeneration of trabecular bone using porous ceramics. **Current Opinion in Solid State and Materials Science**, v. 7, n. 4-5, p. 301-307, 2003.

JUNKER, R.; DIMAKIS, A.; THONEICK, M.; JANSEN, J. A. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. **Clinical oral implants research**, v. 20, p. 185-206, 2009.

KABIR, E.; KUMAR, V.; KIM, K. H.; YIP, A. C. K.; SOHN, J. R. Environmental impacts of nanomaterials. **J Environ Manage**, v. 225, p. 261-271, 2018.

KARAGEORGIU, V.; KAPLAN, D. Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. **Biomaterials**, v. 26, n. 27, p. 5474-5491, 2005.

KARANDE, T. S.; ONG, J. L.; AGRAWAL, C. M. Diffusion in musculoskeletal tissue engineering scaffolds: design issues related to porosity, permeability, architecture, and nutrient mixing. **Annals of biomedical engineering**, v. 32, n. 12, p. 1728-1743, 2004.

KHALID, N.; MAJID, A.; TAHIR, M. B.; NIAZ, N.; KHALID, S. Carbonaceous-TiO₂ nanomaterials for photocatalytic degradation of pollutants: A review. **Ceramics International**, v. 43, n. 17, p. 14552-14571, 2017.

KHANG, D.; LU, J.; YAO, C.; HABERSTROH, K. M.; WEBSTER, T. J. The role of nanometer and sub-micron surface features on vascular and bone cell adhesion on titanium. **Biomaterials**, v. 29, n. 8, p. 970-983, 2008.

KIAN, L.; SABA, N.; JAWAID, M.; SULTAN, M. A review on processing techniques of bast fibers nanocellulose and its polylactic acid (PLA) nanocomposites. **International journal of biological macromolecules**, v. 121, p. 1314-1328, 2019.

KLEMM, A.; TIAINEN, H. Coagulated concentrated anatase slurry leads to improved strength of ceramic TiO₂ bone scaffolds. **Ceramics International**, v. 44, n. 6, p. 6265-6271, 2018.

KOH, J. J.; ZHANG, X.; HE, C. Fully biodegradable Poly (lactic acid)/Starch blends: A review of toughening strategies. **International journal of biological macromolecules**, v. 109, p. 99-113, 2018.

KOKUBO, T.; KIM, H.-M.; KAWASHITA, M. Novel bioactive materials with different mechanical properties. **Biomaterials**, v. 24, n. 13, p. 2161-2175, 2003.

KOUHI, M.; FATHI, M.; PRABHAKARAN, M. P.; SHAMANIAN, M.; RAMAKRISHNA, S. Poly L lysine-modified PHBV based nanofibrous scaffolds for bone cell mineralization and osteogenic differentiation. **Applied Surface Science**, v. 457, p. 616-625, 2018.

KUBOKI, Y.; TAKITA, H.; KOBAYASHI, D.; TSURUGA, E.; INOUE, M.; MURATA, M.; NAGAI, N.; DOHI, Y.; OHGUSHI, H. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis. **Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and the Australian Society for Biomaterials**, v. 39, n. 2, p. 190-199, 1998.

KUCHI, C.; HARISH, G. S.; REDDY, P. S. Effect of polymer concentration, needle diameter and annealing temperature on TiO₂-PVP composite nanofibers synthesized by electrospinning technique. **Ceramics International**, v. 44, n. 5, p. 5266-5272, 2018.

KULKARNI, M.; MAZARE, A.; GONGADZE, E.; PERUTKOVA, S.; KRALJ-IGLIC, V.; MILOSEV, I.; SCHMUKI, P.; IGLIC, A.; MOZETIC, M. Titanium nanostructures for biomedical applications. **Nanotechnology**, v. 26, n. 6, p. 062002, 2015.

KUMMER, K. M.; TAYLOR, E.; WEBSTER, T. J. Biological applications of anodized TiO₂ nanostructures: a review from orthopedic to stent applications. **Nanoscience and Nanotechnology Letters**, v. 4, n. 5, p. 483-493, 2012.

KUNZE, J.; MÜLLER, L.; MACAK, J. M.; GREIL, P.; SCHMUKI, P.; MÜLLER, F. A. Time-dependent growth of biomimetic apatite on anodic TiO₂ nanotubes. **Electrochimica Acta**, v. 53, n. 23, p. 6995-7003, 2008.

LAURENT, C.; LIU, X.; DE ISLA, N.; WANG, X.; RAHOUADJ, R. Defining a scaffold for ligament tissue engineering: What has been done, and what still needs to be done. **Journal of Cellular Immunotherapy**, 2018.

LEE, D.; HEO, D. N.; LEE, S. J.; HEO, M.; KIM, J.; CHOI, S.; PARK, H.-K.; PARK, Y. G.; LIM, H.-N.; KWON, I. K. Poly (lactide-co-glycolide) nanofibrous scaffolds

chemically coated with gold-nanoparticles as osteoinductive agents for osteogenesis. **Applied Surface Science**, v. 432, p. 300-307, 2018.

LEE, K.; MAZARE, A.; SCHMUKI, P. One-dimensional titanium dioxide nanomaterials: nanotubes. **Chemical reviews**, v. 114, n. 19, p. 9385-9454, 2014.

LI, J.; BAKER, B. A.; MOU, X.; REN, N.; QIU, J.; BOUGHTON, R. I.; LIU, H. Biopolymer/calcium phosphate scaffolds for bone tissue engineering. **Advanced healthcare materials**, v. 3, n. 4, p. 469-484, 2014.

LI, L.; KANG, W.; ZHUANG, X.; SHI, J.; ZHAO, Y.; CHENG, B. A comparative study of alumina fibers prepared by electro-blown spinning (EBS) and solution blowing spinning (SBS). **Materials Letters**, v. 160, p. 533-536, 2015.

LI, T.; TIAN, L.; LIAO, S.; DING, X.; IRVINE, S. A.; RAMAKRISHNA, S. Fabrication, mechanical property and in vitro evaluation of poly (L-lactic acid-co- ϵ -caprolactone) core-shell nanofiber scaffold for tissue engineering. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 98, p. 48-57, 2019.

LI, Y.; HAN, C.; ZHANG, X.; DONG, Q.; DONG, L. Effects of molten poly (d, l-lactide) on nonisothermal crystallization in stereocomplex of poly (l-lactide) with poly (d-lactide). **Thermochimica acta**, v. 573, p. 193-199, 2013.

LI, Z.; YAO, Z.; HAIDRY, A. A.; PLECENIK, T.; XIE, L.; SUN, L.; FATIMA, Q. Resistive-type hydrogen gas sensor based on TiO₂: A review. **International Journal of Hydrogen Energy**, v. 43, n. 45, p. 21114-21132, 2018a.

_____. Resistive-type hydrogen gas sensor based on TiO₂: a review. **International Journal of Hydrogen Energy**, 2018b.

LIANG, D.; HSIAO, B. S.; CHU, B. Functional electrospun nanofibrous scaffolds for biomedical applications. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 59, n. 14, p. 1392-412, 2007.

LIN, H.; LI, L.; ZHAO, M.; HUANG, X.; CHEN, X.; LI, G.; YU, R. Synthesis of high-quality brookite TiO₂ single-crystalline nanosheets with specific facets exposed: tuning catalysts from inert to highly reactive. **Journal of the American chemical society**, v. 134, n. 20, p. 8328-8331, 2012.

LIN, X.; YANG, S.; LAI, K.; YANG, H.; WEBSTER, T. J.; YANG, L. Orthopedic implant biomaterials with both osteogenic and anti-infection capacities and associated in vivo evaluation methods. **Nanomedicine**, v. 13, n. 1, p. 123-142, 2017.

LIU, C.; XIA, Z.; CZERNUSZKA, J. Design and development of three-dimensional scaffolds for tissue engineering. **Chemical Engineering Research and Design**, v. 85, n. 7, p. 1051-1064, 2007.

LIU, H.; WEBSTER, T. J. Nanomedicine for implants: a review of studies and necessary experimental tools. **Biomaterials**, v. 28, n. 2, p. 354-369, 2007.

LIU, X.; ZOU, Y.; LI, W.; CAO, G.; CHEN, W. Kinetics of thermo-oxidative and thermal degradation of poly (D, L-lactide)(PDLLA) at processing temperature. **Polymer degradation and Stability**, v. 91, n. 12, p. 3259-3265, 2006.

LIU, Y.; LIM, J.; TEOH, S.-H. Development of clinically relevant scaffolds for vascularised bone tissue engineering. **Biotechnology advances**, v. 31, n. 5, p. 688-705, 2013.

LIVRAGHI, S.; ROLANDO, M.; MAURELLI, S.; CHIESA, M.; PAGANINI, M. C.; GIAMELLO, E. Nature of reduced states in titanium dioxide as monitored by electron paramagnetic resonance. II: Rutile and brookite cases. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 118, n. 38, p. 22141-22148, 2014.

LOCA, D.; NARKEVICA, I.; OZOLINS, J. The effect of TiO₂ nanopowder coating on in vitro bioactivity of porous TiO₂ scaffolds. **Materials Letters**, v. 159, p. 309-312, 2015.

LU, H.-T.; LU, T.-W.; CHEN, C.-H.; LU, K.-Y.; MI, F.-L. Development of nanocomposite scaffolds based on biomineralization of N, O-carboxymethyl chitosan/fucoidan conjugates for bone tissue engineering. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, p. 2335-2345, 2018.

LUO, C. J.; STOYANOV, S. D.; STRIDE, E.; PELAN, E.; EDIRISINGHE, M. Electrospinning versus fibre production methods: from specifics to technological convergence. **Chem Soc Rev**, v. 41, n. 13, p. 4708-35, 2012.

LV, K.; ZUO, H.; SUN, J.; DENG, K.; LIU, S.; LI, X.; WANG, D. (Bi, C and N) codoped TiO₂ nanoparticles. **Journal of hazardous materials**, v. 161, n. 1, p. 396-401, 2009.

LV, L.; LIU, Y.; ZHANG, P.; ZHANG, X.; LIU, J.; CHEN, T.; SU, P.; LI, H.; ZHOU, Y. The nanoscale geometry of TiO₂ nanotubes influences the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by modulating H3K4 trimethylation. **Biomaterials**, v. 39, p. 193-205, 2015.

MALLICK, S.; AHMAD, Z.; TOUATI, F.; BHADRA, J.; SHAKOOR, R.; AL-THANI, N. PLA-TiO₂ nanocomposites: Thermal, morphological, structural, and humidity sensing properties. **Ceramics International**, v. 44, n. 14, p. 16507-16513, 2018.

MAO, D.; LI, Q.; LI, D.; CHEN, Y.; CHEN, X.; XU, X. Fabrication of 3D porous poly (lactic acid)-based composite scaffolds with tunable biodegradation for bone tissue engineering. **Materials & Design**, v. 142, p. 1-10, 2018.

MAO, S. S.; SHEN, S.; GUO, L. Nanomaterials for renewable hydrogen production, storage and utilization. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 22, n. 6, p. 522-534, 2012.

MCNAMARA, L. E.; MCMURRAY, R. J.; BIGGS, M. J.; KANTAWONG, F.; OREFFO, R. O.; DALBY, M. J. Nanotopographical control of stem cell differentiation. **Journal of tissue engineering**, v. 1, n. 1, p. 120623, 2010.

MEDEIROS, E. S.; GLENN, G. M.; KLAMCZYNSKI, A. P.; ORTS, W. J.; MATTOSO, L. H. Solution blow spinning: A new method to produce micro-and nanofibers from polymer solutions. **Journal of applied polymer science**, v. 113, n. 4, p. 2322-2330, 2009.

MISHRA, A.; MEHTA, A.; BASU, S. Clay supported TiO₂ nanoparticles for photocatalytic degradation of environmental pollutants: A review. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 6, n. 5, p. 6088-6107, 2018.

MISZCZAK, S.; PIETRZYK, B. Anatase–rutile transformation of TiO₂ sol–gel coatings deposited on different substrates. **Ceramics International**, v. 41, n. 6, p. 7461-7465, 2015.

MISZUK, J. M.; XU, T.; YAO, Q.; FANG, F.; CHILDS, J. D.; HONG, Z.; TAO, J.; FONG, H.; SUN, H. Functionalization of PCL-3D Electrospun Nanofibrous Scaffolds for Improved BMP2-Induced Bone Formation. **Appl Mater Today**, v. 10, p. 194-202, 2018.

MITRAN, V.; ALBU, M. G.; VASILE, E.; CIMPEAN, A.; COSTACHE, M. Dose-related effects of sericin on preadipocyte behavior within collagen/sericin hybrid scaffolds. **Progress in Natural Science: Materials International**, v. 25, n. 2, p. 122-130, 2015.

MOFOKENG, J.; LUYT, A. Morphology and thermal degradation studies of melt-mixed poly (lactic acid)(PLA)/poly (ε-caprolactone)(PCL) biodegradable polymer blend nanocomposites with TiO₂ as filler. **Polymer Testing**, v. 45, p. 93-100, 2015.

MONDAL, S.; NGUYEN, T. P.; HOANG, G.; MANIVASAGAN, P.; KIM, M. H.; NAM, S. Y.; OH, J. Hydroxyapatite nano bioceramics optimized 3D printed poly lactic acid scaffold for bone tissue engineering application. **Ceramics International**, 2019.

MOTA, M.; SANTOS, A.; FARIAS, R.; NEVES, G.; MENEZES, R. Synthesis and characterization of alumina fibers using solution blow spinning. **Cerâmica**, v. 65, n. 374, p. 190-193, 2019.

MOZAFARI, M.; MOZTARZADEH, F. Synthesis, characterization and biocompatibility evaluation of sol-gel derived bioactive glass scaffolds prepared by freeze casting method. **Ceramics International**, v. 40, n. 4, p. 5349-5355, 2014.

MURARIU, M.; DUBOIS, P. PLA composites: From production to properties. **Advanced drug delivery reviews**, v. 107, p. 17-46, 2016.

NAAHIDI, S.; JAFARI, M.; LOGAN, M.; WANG, Y.; YUAN, Y.; BAE, H.; DIXON, B.; CHEN, P. Biocompatibility of hydrogel-based scaffolds for tissue engineering applications. **Biotechnol Adv**, v. 35, n. 5, p. 530-544, 2017.

NAGAHATA, R.; SANO, D.; SUZUKI, H.; TAKEUCHI, K. Microwave-Assisted Single-Step Synthesis of Poly (lactic acid) by Direct Polycondensation of Lactic Acid. **Macromolecular rapid communications**, v. 28, n. 4, p. 437-442, 2007.

NAIR, L. S.; LAURENCIN, C. T. Biodegradable polymers as biomaterials. **Progress in Polymer Science**, v. 32, n. 8-9, p. 762-798, 2007.

NAKAYAMA, N.; HAYASHI, T. Preparation and characterization of poly (L-lactic acid)/TiO₂ nanoparticle nanocomposite films with high transparency and efficient photodegradability. **Polymer degradation and Stability**, v. 92, n. 7, p. 1255-1264, 2007.

NAMPOOTHIRI, K. M.; NAIR, N. R.; JOHN, R. P. An overview of the recent developments in polylactide (PLA) research. **Bioresource technology**, v. 101, n. 22, p. 8493-8501, 2010.

NARKEVICA, I.; STRADINA, L.; STIPNIECE, L.; JAKOBSONS, E.; OZOLINS, J. Electrophoretic deposition of nanocrystalline TiO₂ particles on porous TiO_{2-x} ceramic scaffolds for biomedical applications. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 37, n. 9, p. 3185-3193, 2017.

NOR, N.; JAAFAR, J.; ISMAIL, A.; RAHMAN, M. A.; OTHMAN, M.; MATSUURA, T.; AZIZ, F.; YUSOF, N.; SALLEH, W.; SUBRAMANIAM, M. Effects of heat treatment of

TiO₂ nanofibers on the morphological structure of PVDF nanocomposite membrane under UV irradiation. **Journal of Water Process Engineering**, v. 20, p. 193-200, 2017.

NUANSING, W.; NINMUANG, S.; JARERNBOON, W.; MAENSIRI, S.; SERAPHIN, S. Structural characterization and morphology of electrospun TiO₂ nanofibers. **Materials Science and Engineering: B**, v. 131, n. 1-3, p. 147-155, 2006.

O'BRIEN, F. J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering. **Materials today**, v. 14, n. 3, p. 88-95, 2011.

OH, S.; DARAIO, C.; CHEN, L. H.; PISANIC, T. R.; FINONES, R. R.; JIN, S. Significantly accelerated osteoblast cell growth on aligned TiO₂ nanotubes. **J Biomed Mater Res A**, v. 78, n. 1, p. 97-103, 2006.

OH, S.; DARAIO, C.; CHEN, L. H.; PISANIC, T. R.; FINONES, R. R.; JIN, S. Significantly accelerated osteoblast cell growth on aligned TiO₂ nanotubes. **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. 78, n. 1, p. 97-103, 2006.

OKAMOTO, M.; JOHN, B. Synthetic biopolymer nanocomposites for tissue engineering scaffolds. **Progress in Polymer Science**, v. 38, n. 10-11, p. 1487-1503, 2013.

OLIVEIRA, J. E.; MORAES, E. A.; COSTA, R. G.; AFONSO, A. S.; MATTOSO, L. H.; ORTS, W. J.; MEDEIROS, E. S. Nano and submicrometric fibers of poly (D, L-lactide) obtained by solution blow spinning: Process and solution variables. **Journal of applied polymer science**, v. 122, n. 5, p. 3396-3405, 2011.

PALACIO, J.; AGUDELO, N. A.; LOPEZ, B. L. PEGylation of PLA nanoparticles to improve mucus-penetration and colloidal stability for oral delivery systems. **Current opinion in chemical engineering**, v. 11, p. 14-19, 2016.

PARK, J.; BAUER, S.; SCHLEGEL, K. A.; NEUKAM, F. W.; VON DER MARK, K.; SCHMUKI, P. TiO₂ nanotube surfaces: 15 nm—an optimal length scale of surface topography for cell adhesion and differentiation. **Small**, v. 5, n. 6, p. 666-671, 2009.

PELAEZ, M.; NOLAN, N. T.; PILLAI, S. C.; SEERY, M. K.; FALARAS, P.; KONTOS, A. G.; DUNLOP, P. S.; HAMILTON, J. W.; BYRNE, J. A.; O'SHEA, K. A review on the

visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 125, p. 331-349, 2012.

PELAEZ, M.; NOLAN, N. T.; PILLAI, S. C.; SEERY, M. K.; FALARAS, P.; KONTOS, A. G.; DUNLOP, P. S. M.; HAMILTON, J. W. J.; BYRNE, J. A.; O'SHEA, K.; ENTEZARI, M. H.; DIONYSIOU, D. D. A review on the visible light active titanium dioxide photocatalysts for environmental applications. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 125, p. 331-349, 2012.

PENICHE, C.; ZALDÍVAR, D.; PAZOS, M.; PÁZ, S.; BULAY, A.; ROMÁN, J. S. Study of the thermal degradation of poly (N-vinyl-2-pyrrolidone) by thermogravimetry–FTIR. **Journal of applied polymer science**, v. 50, n. 3, p. 485-493, 1993.

PON-ON, W.; SUNTORNSARATOON, P.; CHAROENPHANDHU, N.; THONGBUNCHOO, J.; KRISHNAMRA, N.; TANG, I. M. Synthesis and investigations of mineral ions-loaded apatite from fish scale and PLA/chitosan composite for bone scaffolds. **Materials Letters**, v. 221, p. 143-146, 2018.

PORWAL, V.; SINGH, M.; CHATURVEDI, D.; TANDON, P.; DAYAL GUPTA, V. Vibrational dynamics and heat capacity in poly (L-lactic acid). **Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics**, v. 48, n. 2, p. 175-182, 2010.

RAHIMI, N.; PAX, R. A.; GRAY, E. M. Review of functional titanium oxides. I: TiO₂ and its modifications. **Progress in Solid State Chemistry**, v. 44, n. 3, p. 86-105, 2016.

RAMOS-DELGADO, N. A.; GRACIA-PINILLA, M. Á.; MANGALARAJA, R. V.; O'SHEA, K.; DIONYSIOU, D. D. Industrial synthesis and characterization of nanophotocatalysts materials: titania. **Nanotechnology reviews**, v. 5, n. 5, p. 467-479, 2016.

RAMOT, Y.; HAIM-ZADA, M.; DOMB, A. J.; NYSKA, A. Biocompatibility and safety of PLA and its copolymers. **Advanced drug delivery reviews**, v. 107, p. 153-162, 2016.

RANCAN, F.; PAPAKOSTAS, D.; HADAM, S.; HACKBARTH, S.; DELAIR, T.; PRIMARD, C.; VERRIER, B.; STERRY, W.; BLUME-PEYTAVI, U.; VOGT, A. Investigation of polylactic acid (PLA) nanoparticles as drug delivery systems for local dermatotherapy. **Pharmaceutical research**, v. 26, n. 8, p. 2027-2036, 2009.

RANI, S.; ROY, S. C.; PAULOSE, M.; VARGHESE, O. K.; MOR, G. K.; KIM, S.; YORIYA, S.; LATEMPA, T. J.; GRIMES, C. Synthesis and applications of electrochemically self-assembled titania nanotube arrays. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 12, p. 2780-2800, 2010.

RASOULIANBOROUJENI, M.; FAHIMIPOUR, F.; SHAH, P.; KHOSHROO, K.; TAHRIRI, M.; ESLAMI, H.; YADEGARI, A.; DASHTIMOUGHADAM, E.; TAYEBI, L. Development of 3D-printed PLGA/TiO₂ nanocomposite scaffolds for bone tissue engineering applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 96, p. 105-113, 2019.

REZVANI, Z.; VENUGOPAL, J. R.; URBANSKA, A. M.; MILLS, D. K.; RAMAKRISHNA, S.; MOZAFARI, M. A bird's eye view on the use of electrospun nanofibrous scaffolds for bone tissue engineering: Current state-of-the-art, emerging directions and future trends. **Nanomedicine**, v. 12, n. 7, p. 2181-2200, 2016.

ROSETI, L.; PARISI, V.; PETRETTA, M.; CAVALLO, C.; DESANDO, G.; BARTOLOTTI, I.; GRIGOLO, B. Scaffolds for Bone Tissue Engineering: State of the art and new perspectives. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 78, p. 1246-1262, 2017.

SADEGHI, A.; PEZESHKI-MODARESS, M.; ZANDI, M. Electrospun polyvinyl alcohol/gelatin/chondroitin sulfate nanofibrous scaffold: Fabrication and in vitro evaluation. **Int J Biol Macromol**, v. 114, p. 1248-1256, 2018.

SALAHUDDIN, N.; ABDELWAHAB, M.; GABER, M.; ELNEANAHEY, S. Synthesis and Design of Norfloxacin drug delivery system based on PLA/TiO₂ nanocomposites: Antibacterial and antitumor activities. **Materials Science and Engineering: C**, v. 108, p. 110337, 2020.

SALERNO, A.; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, M.; DEL BARRIO, J. S. R.; DOMINGO, C. Bio-safe fabrication of PLA scaffolds for bone tissue engineering by combining phase separation, porogen leaching and scCO₂ drying. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 97, p. 238-246, 2015.

SAMADI, S.; MORADKHANI, M.; BEHESHTI, H.; IRANI, M.; ALIABADI, M. Fabrication of chitosan/poly(lactic acid)/graphene oxide/TiO₂ composite nanofibrous scaffolds for sustained delivery of doxorubicin and treatment of lung cancer. **Int J Biol Macromol**, v. 110, p. 416-424, 2018.

SANAEI-RAD, P.; JAFARZADEH KASHI, T. S.; SEYEDJAFARI, E.; SOLEIMANI, M. Enhancement of stem cell differentiation to osteogenic lineage on hydroxyapatite-coated hybrid PLGA/gelatin nanofiber scaffolds. **Biologicals**, v. 44, n. 6, p. 511-516, 2016.

SANHUEZA, C.; ACEVEDO, F.; ROCHA, S.; VILLEGAS, P.; SEEGER, M.; NAVIA, R. Polyhydroxyalkanoates as biomaterial for electrospun scaffolds. **Int J Biol Macromol**, v. 124, p. 102-110, 2018.

SANHUEZA, C.; ACEVEDO, F.; ROCHA, S.; VILLEGAS, P.; SEEGER, M.; NAVIA, R. Polyhydroxyalkanoates as biomaterial for electrospun scaffolds. **International journal of biological macromolecules**, 2018.

SANTORO, M.; SHAH, S. R.; WALKER, J. L.; MIKOS, A. G. Poly (lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering. **Advanced drug delivery reviews**, v. 107, p. 206-212, 2016.

SANTORO, M.; SHAH, S. R.; WALKER, J. L.; MIKOS, A. G. Poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 107, p. 206-212, 2016.

SANTOS, A.; MOTA, M.; LEITE, R.; NEVES, G.; MEDEIROS, E.; MENEZES, R. Solution blow spun titania nanofibers from solutions of high inorganic/organic precursor ratio. **Ceramics International**, v. 44, n. 2, p. 1681-1689, 2018.

SANTOS, A. M.; MEDEIROS, E. L.; BLAKER, J. J.; MEDEIROS, E. S. Aqueous solution blow spinning of poly (vinyl alcohol) micro-and nanofibers. **Materials Letters**, v. 176, p. 122-126, 2016.

SASMAZEL, H. T. Novel hybrid scaffolds for the cultivation of osteoblast cells. **International journal of biological macromolecules**, v. 49, n. 4, p. 838-846, 2011.

SEDGHI, R.; SHAABANI, A.; SAYYARI, N. Electrospun triazole-based chitosan nanofibers as a novel scaffolds for bone tissue repair and regeneration. **Carbohydrate polymers**, v. 230, p. 115707, 2020.

SERRA, T.; ORTIZ-HERNANDEZ, M.; ENGEL, E.; PLANELL, J. A.; NAVARRO, M. Relevance of PEG in PLA-based blends for tissue engineering 3D-printed scaffolds. **Materials Science and Engineering: C**, v. 38, p. 55-62, 2014.

SHAYEGAN, Z.; LEE, C.-S.; HAGHIGHAT, F. TiO₂ photocatalyst for removal of volatile organic compounds in gas phase—a review. **Chemical Engineering Journal**, v. 334, p. 2408-2439, 2018.

SHEPA, I.; MUDRA, E.; VOJTKO, M.; TATARKO, P.; GIRMAN, V.; MILKOVIC, O.; SOPCAK, T.; MEDVECKA, V.; DUSZA, J. Preparation of highly crystalline titanium-based ceramic microfibers from polymer precursor blend by needle-less electrospinning. **Ceramics International**, v. 44, n. 15, p. 17925-17934, 2018.

SHI, H.; MAGAYE, R.; CASTRANOVA, V.; ZHAO, J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. **Part Fibre Toxicol**, v. 10, p. 15, 2013.

SHIU, J. C.; HO, M.-H.; YU, S.-H.; CHAO, A.-C.; SU, Y.-R.; CHEN, W.-J.; CHIANG, Z.-C.; YANG, W. P. Preparation and characterization of caffeic acid grafted chitosan/CPTMS hybrid scaffolds. **Carbohydrate polymers**, v. 79, n. 3, p. 724-730, 2010.

SILVA, E.; DE VASCONCELLOS, L. M. R.; RODRIGUES, B. V.; DOS SANTOS, D. M.; CAMPANA-FILHO, S. P.; MARCIANO, F. R.; WEBSTER, T. J.; LOBO, A. O. PDLLA honeycomb-like scaffolds with a high loading of superhydrophilic graphene/multi-walled carbon nanotubes promote osteoblast in vitro functions and guided in vivo bone regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, v. 73, p. 31-39, 2017.

SILVA, T. H.; OLIVEIRA, J. E. D.; MEDEIROS, E. S. D. Obtenção de micro e nanofibras de PVC pela técnica de Fiação por Sopros em Solução. **Polímeros**, v. 25, n. 2, p. 229-235, 2015.

SIMI, V. S.; RAJENDRAN, N. Influence of tunable diameter on the electrochemical behavior and antibacterial activity of titania nanotube arrays for biomedical applications. **Materials Characterization**, v. 129, p. 67-79, 2017.

SINGH, R.; DUTTA, S. A review on H₂ production through photocatalytic reactions using TiO₂/TiO₂-assisted catalysts. **Fuel**, v. 220, p. 607-620, 2018.

SMITH, B. S.; YORIYA, S.; JOHNSON, T.; POPAT, K. C. Dermal fibroblast and epidermal keratinocyte functionality on titania nanotube arrays. **Acta biomaterialia**, v. 7, n. 6, p. 2686-2696, 2011.

SOMESWARARAO, M. V.; DUBEY, R. S.; SUBBARAO, P. S. V.; SINGH, S. Electrospinning process parameters dependent investigation of TiO₂ nanofibers. **Results in Physics**, v. 11, p. 223-231, 2018.

SONCHAENG, U.; INIGUEZ-FRANCO, F.; AURAS, R.; SELKE, S.; RUBINO, M.; LIM, L.-T. Poly (lactic acid) mass transfer properties. **Progress in Polymer Science**, v. 86, p. 85-121, 2018.

SONG, M.; PAN, C.; CHEN, C.; LI, J.; WANG, X.; GU, Z. The application of new nanocomposites: Enhancement effect of polylactide nanofibers/nano-TiO₂ blends on biorecognition of anticancer drug daunorubicin. **Applied Surface Science**, v. 255, n. 2, p. 610-612, 2008.

SOUZA, M. A.; SAKAMOTO, K. Y.; MATTOSO, L. H. C. Release of the diclofenac sodium by nanofibers of poly (3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) obtained from electrospinning and solution blow spinning. **Journal of Nanomaterials**, v. 2014, 2014.

STIPNIECE, L.; NARKEVICA, I.; SOKOLOVA, M.; LOCS, J.; OZOLINS, J. Novel scaffolds based on hydroxyapatite/poly (vinyl alcohol) nanocomposite coated porous TiO₂ ceramics for bone tissue engineering. **Ceramics International**, v. 42, n. 1, p. 1530-1537, 2016.

STORY, B. J.; WAGNER, W. R.; GAISSER, D. M.; COOK, S. D.; RUST-DAWICKI, A. M. In vivo performance of a modified CSTi dental implant coating. **International Journal of Oral and Maxillofacial Implants**, v. 13, n. 6, p. 749-757, 1998.

SVEHLA, M.; MORBERG, P.; ZICAT, B.; BRUCE, W.; SONNABEND, D.; WALSH, W. Morphometric and mechanical evaluation of titanium implant integration: comparison of five surface structures. **Journal of Biomedical Materials Research: 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. 51, n. 1, p. 15-22, 2000.

SWAMI, N.; CUI, Z.; NAIR, L. S. Titania nanotubes: novel nanostructures for improved osseointegration. **Journal of Heat Transfer**, v. 133, n. 3, p. 034002, 2011.

TAJBAKHSH, S.; HAJIALI, F. A comprehensive study on the fabrication and properties of biocomposites of poly (lactic acid)/ceramics for bone tissue engineering. **Materials Science and Engineering: C**, v. 70, p. 897-912, 2017.

TAMPIERI, A.; CELOTTI, G.; LANDI, E.; SANDRI, M.; ROVERI, N.; FALINI, G. Biologically inspired synthesis of bone-like composite: Self-assembled collagen fibers/hydroxyapatite nanocrystals. **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. 67, n. 2, p. 618-625, 2003.

TAN, A.; PINGGUAN-MURPHY, B.; AHMAD, R.; AKBAR, S. Review of titania nanotubes: Fabrication and cellular response. **Ceramics International**, v. 38, n. 6, p. 4421-4435, 2012.

TAN, A. W.; PINGGUAN-MURPHY, B.; AHMAD, R.; AKBAR, S. A. Review of titania nanotubes: Fabrication and cellular response. **Ceramics International**, v. 38, n. 6, p. 4421-4435, 2012.

TAN, H.-L.; KAI, D.; PASBAKHS, P.; TEOW, S.-Y.; LIM, Y.-Y.; PUSHPAMALAR, J. Electrospun cellulose acetate butyrate/polyethylene glycol (CAB/PEG) composite nanofibers: A potential scaffold for tissue engineering. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 188, p. 110713, 2020.

TANODEKAEW, S.; CHANNASANON, S.; KAEWKONG, P.; UPPANAN, P. PLA-HA scaffolds: preparation and bioactivity. **Procedia Engineering**, v. 59, p. 144-149, 2013.

TAVANGAR, A.; TAN, B.; VENKATAKRISHNAN, K. Synthesis of bio-functionalized three-dimensional titania nanofibrous structures using femtosecond laser ablation. **Acta Biomater**, v. 7, n. 6, p. 2726-32, 2011.

TEKMEN, C.; SUSLU, A.; COCEN, U. Titania nanofibers prepared by electrospinning. **Materials Letters**, v. 62, n. 29, p. 4470-4472, 2008.

THAVORNYUTIKARN, B.; CHANTARAPANICH, N.; SITTHISERIPRATIP, K.; THOUAS, G. A.; CHEN, Q. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques. **Progress in Biomaterials**, v. 3, n. 2, p. 61-102, 2014.

THAVORNYUTIKARN, B.; CHANTARAPANICH, N.; SITTHISERIPRATIP, K.; THOUAS, G. A.; CHEN, Q. Bone tissue engineering scaffolding: computer-aided scaffolding techniques. **Prog Biomater**, v. 3, p. 61-102, 2014.

TIAINEN, H.; LYNGSTADAAS, S. P.; ELLINGSEN, J. E.; HAUGEN, H. J. Ultra-porous titanium oxide scaffold with high compressive strength. **J Mater Sci Mater Med**, v. 21, n. 10, p. 2783-92, 2010.

TIAINEN, H.; WIEDMER, D.; HAUGEN, H. J. Processing of highly porous TiO₂ bone scaffolds with improved compressive strength. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 33, n. 1, p. 15-24, 2013.

TIAINEN, H.; WOHLFAHRT, J. C.; VERKET, A.; LYNGSTADAAS, S. P.; HAUGEN, H. J. Bone formation in TiO₂ bone scaffolds in extraction sockets of minipigs. **Acta Biomater**, v. 8, n. 6, p. 2384-91, 2012.

TONIATTO, T.; RODRIGUES, B.; MARSI, T.; RICCI, R.; MARCIANO, F.; WEBSTER, T.; LOBO, A. Nanostructured poly (lactic acid) electrospun fiber with high loadings of TiO₂ nanoparticles: Insights into bactericidal activity and cell viability. **Materials Science and Engineering: C**, v. 71, p. 381-385, 2017.

TORRES, A.; GASPAR, V.; SERRA, I.; DIOGO, G.; FRADIQUE, R.; SILVA, A.; CORREIA, I. Bioactive polymeric–ceramic hybrid 3D scaffold for application in bone tissue regeneration. **Materials Science and Engineering: C**, v. 33, n. 7, p. 4460-4469, 2013.

TURNBULL, G.; CLARKE, J.; PICARD, F.; RICHES, P.; JIA, L.; HAN, F.; LI, B.; SHU, W. 3D bioactive composite scaffolds for bone tissue engineering. **Bioact Mater**, v. 3, n. 3, p. 278-314, 2018.

TYLER, B.; GULLOTTI, D.; MANGRAVITI, A.; UTSUKI, T.; BREM, H. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. **Advanced drug delivery reviews**, v. 107, p. 163-175, 2016.

VENUGOPAL, J. R.; LOW, S.; CHOON, A. T.; KUMAR, A. B.; RAMAKRISHNA, S. Nanobioengineered electrospun composite nanofibers and osteoblasts for bone regeneration. **Artificial organs**, v. 32, n. 5, p. 388-397, 2008.

VERMA, R.; GANGWAR, J.; SRIVASTAVA, A. K. Multiphase TiO₂ nanostructures: a review of efficient synthesis, growth mechanism, probing capabilities, and applications in bio-safety and health. **RSC advances**, v. 7, n. 70, p. 44199-44224, 2017.

VERT, M. After soft tissues, bone, drug delivery and packaging, PLA aims at blood. **European Polymer Journal**, v. 68, p. 516-525, 2015.

WANG, G.; FENG, H.; JIN, W.; GAO, A.; PENG, X.; LI, W.; WU, H.; LI, Z.; CHU, P. K. Long-term antibacterial characteristics and cytocompatibility of titania nanotubes loaded with Au nanoparticles without photocatalytic effects. **Applied Surface Science**, v. 414, p. 230-237, 2017.

WANG, G.; WAN, Y.; REN, B.; LIU, Z. Bioactivity of micropatterned TiO₂ nanotubes fabricated by micro-milling and anodic oxidation. **Materials Science and Engineering: C**, v. 95, p. 114-121, 2019.

WANG, L.; CAI, Y.; SONG, L.; NIE, W.; ZHOU, Y.; CHEN, P. High efficient photocatalyst of spherical TiO₂ particles synthesized by a sol–gel method modified with glycol. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 461, p. 195-201, 2014.

WANG, N.; LI, H.; LU, W.; LI, J.; WANG, J.; ZHANG, Z.; LIU, Y. Effects of TiO₂ nanotubes with different diameters on gene expression and osseointegration of implants in minipigs. **Biomaterials**, v. 32, n. 29, p. 6900-11, 2011.

WANG, R.; ZHU, P.; YANG, W.; GAO, S.; LI, B.; LI, Q. Direct-writing of 3D periodic TiO₂ bio-ceramic scaffolds with a sol-gel ink for in vitro cell growth. **Materials & Design**, v. 144, p. 304-309, 2018.

WANG, S.; ZHOU, L.; ZHENG, Y.; LI, L.; WU, C.; YANG, H.; HUANG, M.; AN, X. Synthesis and biocompatibility of two-dimensional biomaterials. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, p. 124004, 2019.

WANG, Y.; HE, Y.; LAI, Q.; FAN, M. Review of the progress in preparing nano TiO₂: an important environmental engineering material. **J Environ Sci (China)**, v. 26, n. 11, p. 2139-77, 2014.

WARHEIT, D. B. How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. **Toxicol Lett**, v. 220, n. 2, p. 193-204, 2013.

WEN, J.; LI, X.; LIU, W.; FANG, Y.; XIE, J.; XU, Y. Photocatalysis fundamentals and surface modification of TiO₂ nanomaterials. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 36, n. 12, p. 2049-2070, 2015.

WENNERBERG, A.; ALBREKTSSON, T.; ANDERSSON, B.; KROL, J. A histomorphometric study of screw-shaped and removal torque titanium implants with three different surface topographies. **Clinical oral implants research**, v. 6, n. 1, p. 24-30, 1995.

WENNERBERG, A.; HALLGREN, C.; JOHANSSON, C.; DANELLI, S. A histomorphometric evaluation of screw-shaped implants each prepared with two surface roughnesses. **Clinical oral implants research**, v. 9, n. 1, p. 11-19, 1998.

WINARDI, S.; MUKTI, R. R.; KUMAR, K.-N. P.; WANG, J.; WUNDERLICH, W.; OKUBO, T. Critical nuclei size, initial particle size and packing effect on the phase stability of sol-peptization-gel-derived nanostructured titania. **Langmuir**, v. 26, n. 7, p. 4567-4571, 2010.

WOO, J.; KIM, S.; KIM, D.; JO, S.; NOH, I. Cellular behaviors on the chitosan-coated porous poly (lactide-co-glycolide) hybrid scaffolds modified by ion beams. **Surface and Coatings Technology**, v. 205, p. S398-S404, 2010.

XU, T.; ZHANG, N.; NICHOLS, H. L.; SHI, D.; WEN, X. Modification of nanostructured materials for biomedical applications. **Materials Science and Engineering: C**, v. 27, n. 3, p. 579-594, 2007.

XU, W.; SHEN, R.; YAN, Y.; GAO, J. Preparation and characterization of electrospun alginate/PLA nanofibers as tissue engineering material by emulsion eletrospinning. **Journal of the mechanical behavior of biomedical materials**, v. 65, p. 428-438, 2017.

YAN, L.; WU, J.; ZHANG, L.; LIU, X.; ZHOU, K.; SU, B. Pore structures and mechanical properties of porous titanium scaffolds by bidirectional freeze casting. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, v. 75, p. 335-340, 2017.

YAN, X.; CHEN, X. Titanium dioxide nanomaterials. **Encyclopedia of inorganic and bioinorganic chemistry**, p. 1-38, 2011.

YANG, M.-H.; LIN, Y.-H. Measurement and simulation of thermal stability of poly (lactic acid) by thermogravimetric analysis. **Journal of Testing and Evaluation**, v. 37, n. 4, p. 364-370, 2009.

YOOK, S.-W.; JUNG, H.-D.; PARK, C.-H.; SHIN, K.-H.; KOH, Y.-H.; ESTRIN, Y.; KIM, H.-E. Reverse freeze casting: A new method for fabricating highly porous titanium scaffolds with aligned large pores. **Acta biomaterialia**, v. 8, n. 6, p. 2401-2410, 2012.

YU, W.; ZHANG, Y.; JIANG, X.; ZHANG, F. In vitro behavior of MC3T3-E1 preosteoblast with different annealing temperature titania nanotubes. **Oral diseases**, v. 16, n. 7, p. 624-630, 2010.

ZAINULLINA, V.; ZHUKOV, V.; KOROTIN, M. Influence of oxygen nonstoichiometry and doping with 2p-, 3p-, 6p- and 3d-elements on electronic structure, optical properties and photocatalytic activity of rutile and anatase: Ab initio approaches. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 22, p. 58-83, 2015.

ZAINULLINA, V. M.; ZHUKOV, V. P.; KOROTIN, M. A. Influence of oxygen nonstoichiometry and doping with 2p-, 3p-, 6p- and 3d-elements on electronic structure, optical properties and photocatalytic activity of rutile and anatase: Ab initio approaches. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 22, p. 58-83, 2015.

ZALESKA, A. Doped-TiO₂: a review. **Recent patents on engineering**, v. 2, n. 3, p. 157-164, 2008.

ZANIN, H.; RODRIGUES, B. V. M.; NETO, W. A. R.; BRETAS, R. E. S.; DA-SILVA, N. S.; MARCIANO, F. R.; LOBO, A. O. High loading of graphene oxide/multi-walled carbon nanotubes into PDLLA: A route towards the design of osteoconductive,

bactericidal and non-immunogenic 3D porous scaffolds. **Materials Chemistry and Physics**, v. 177, p. 56-66, 2016.

ZHANG, L.; KOPPERSTAD, P.; WEST, M.; HEDIN, N.; FONG, H. Generation of polymer ultrafine fibers through solution (air-) blowing. **Journal of applied polymer science**, v. 114, n. 6, p. 3479-3486, 2009.

ZHOU, H.; LAWRENCE, J. G.; BHADURI, S. B. Fabrication aspects of PLA-CaP/PLGA-CaP composites for orthopedic applications: a review. **Acta biomaterialia**, v. 8, n. 6, p. 1999-2016, 2012.

ZHU, K.-R.; ZHANG, M.-S.; HONG, J.-M.; YIN, Z. Size effect on phase transition sequence of TiO₂ nanocrystal. **Materials Science and Engineering: A**, v. 403, n. 1-2, p. 87-93, 2005.